ΙΕΡΟΘΕΟΣ Κ. ΣΠΑΝΟΣ

Β Ι Ο Λ Ο Γ Ι Κ Ο Ω Ρ Ο Λ Ο Ϊ

Ο ΑΛΗΘΙΝΟΣ ΧΡΟΝΟΜΕΤΡΗΤΗΣ ΤΗΣ ΖΩΗΣ ΜΑΣ

Ιστορία , Φιλοσοφία και Επιστήμη του Χρόνου



ΤΕΛΟΜΕΡΙΚΗ ΑΙΣΘΗΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Μια ρηξικέλευθη Υπόθεση - Πρόταση για την ερμηνεία του Χρόνου και της διαδικασίας της Γήρανσης.

Μια πρωτότυπη Θεωρία-Συμβολή στη Λύση του Μυστηρίου της Διαφοράς Βιολογικού και Ωρολογιακού Χρόνου

Ποιός είναι ο Πραγματικός Χρόνος ;

ΡΟΔΟΣ , 2026

ΙΕΡΟΘΕΟΣ Κ. ΣΠΑΝΟΣ

Β Ι Ο Λ Ο Γ Ι Κ Ο Ω Ρ Ο Λ Ο Ϊ

Ο ΑΛΗΘΙΝΟΣ ΧΡΟΝΟΜΕΤΡΗΤΗΣ ΤΗΣ ΖΩΗΣ ΜΑΣ

Ιστορία , Φιλοσοφία και Επιστήμη του Χρόνου

ΤΕΛΟΜΕΡΙΚΗ ΑΙΣΘΗΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Μια ρηξικέλευθη Υπόθεση - Πρόταση για την ερμηνεία του Χρόνου και της διαδικασίας της Γήρανσης.

Μια πρωτότυπη Θεωρία - Συμβολή στη Λύση του Μυστηρίου της Διαφοράς Βιολογικού και Ωρολογιακού Χρόνου

Ποιός είναι ο Πραγματικός Χρόνος ;

Προλογικό Σημείωμα

Στέφανος Ι. Κορφιάς

Καθηγητής Νευροχειρουργικής
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Διευθυντής Α΄ Νευροχειρουργικής Κλινικής
Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών "Ο Ευαγγελισμός"

ΡΟΔΟΣ , 2026

Σελίδα Πνευματικών Δικαιωμάτων

Τίτλος: ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΩΡΟΛΟΪ : Ο Αληθινός Χρονομετρητής της Ζωής μας
Υπότιτλος: Τελομερική Αίσθηση του Χρόνου – Συμβολή στη Λύση του Μυστηρίου της Διαφοράς Βιολογικού και Ωρολογιακού Χρόνου

Copyright © 2026 **Ιερόθεος Κ. Σπανός**

Με την επιφύλαξη παντός δικαιώματος. Απαγορεύεται η αναδημοσίευση, η αναπαραγωγή, η αποθήκευση σε συστήματα ανάκτησης ή η μετάδοση με οποιαδήποτε μορφή ή μέσο (ηλεκτρονικό, μηχανικό, φωτοτυπικό, ηχογράφησης ή άλλο), μέρους ή του συνόλου του παρόντος έργου, χωρίς την προηγούμενη γραπτή άδεια του συγγραφέα.

Πνευματική Ιδιοκτησία και Πρωτότυπη Θεωρία

Ο όρος «**Τελομερική Αίσθηση του Χρόνου**», καθώς και η επιστημονική Υπόθεση - Πρόταση για τον μηχανισμό της διαφοράς μεταξύ Βιολογικού και Ωρολογιακού Χρόνου ως και οι συνέπειες της επίδρασης της Υποκειμενικής Αίσθησης του Χρόνου επί της γενικής υγείας και της διαδικασίας της γήρανσης όπως αναπτύσσονται στο παρόν βιβλίο, αποτελούν πρωτότυπη θεωρία, πνευματική δημιουργία και πνευματική ιδιοκτησία του συγγραφέα

Ιεροθέου Κ. Σπανού.

- **Safe Creative Registration certificate**

Proof identifier 2602164575868

Timestamp provided by Safe Creative :

Feb 16, 2026, 10:06 AM UTC

- **Πιστοποιητικό Ηλεκτρονικής Χρονοσήμανσης Οργανισμού Πνευματικής Ιδιοκτησίας (ΟΠΙ) Hellenic Copywright Organization Υπουργείο Πολιτισμού & Αθλητισμού**

Αριθμός μητρώου αρχείου: 8678

Ημερομηνία και ώρα : 22/04/2026 06:32

ISBN :

Επιμέλεια **: Ιερόθεος Κ. Σπανός**

Σχεδιασμός Εξωφύλλου : **Ιερόθεος Κ. Σπανός**

Τόπος Έκδοσης : **Αθήνα, Ελλάδα, 2026**

Στη Σύζυγο μου

και στα παιδιά μου

με Ευγνωμοσύνη

Π Ε Ρ Ι Ε Χ Ο Μ Ε Ν Α

Προλογικό Σημείωμα ---------- **Σελ. 17**

Πρόλογος ---------- » **21**

Εισαγωγή ---------- » **23**

ΜΕΡΟΣ Ι

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΩΡΟΛΟΪ

Το Κεντρικό Βιολογικό Ωρολόϊ ---------- » **29**

Νευρωνικές Διασυνδέσεις του Υπερχιασματικού Πυρήνα -- » **32**

Νευρογλοιακά Κύτταρα και Κιρκαδική Συμπεριφορά ---- » **39**

Κιρκαδικός Ρυθμός ---------- » **43**

Προβλήματα υγείας από διαταραχή του Κιρκαδικού Ρυθμού » **51**

Η Φυσική Οικονομία – Το Φυσιολογικό Ωρολόϊ ---------- » **52**

Το Ανθρώπινο Βιολογικό Ωρολόϊ ---------- » **56**

Ωρολόγια παντού ---------- » **62**

Ο Γνωστικός Χάρτης του Εγκεφάλου ---------- » **68**

Η Μορφή του Χρόνου ---------- » **71**

Οι Ρυθμοί και η Ευφυΐα της Καρδιάς ---------- » **72**

Βιολογικό Ωρολόϊ και Ανοσοποητικό Σύστημα ---------- » **82**

Επιπτώσεις Διαταραχών του Ύπνου στο Βιολογικό Ωρολόϊ - » **86**

Βιολογικό Ωρολόϊ και Καρκινογένεσις ---------- » **97**

Συσχέτιση των Κύκλων Ύπνου-Αφύπνισης με Καρκινογένεση » **98**

Ρύθμιση Βιολογικού Ωρολογιού προς Αποφυγήν Καρκινογένεσης » **100**

Τα Nanorobots δεν είναι πλέον Επιστημονική Φαντασία --- » **106**

Προστατεύοντας τον Χρόνο ---------- » **108**

Η Προέλευση του Βιολογικού Ωρολογιού ---------- » **109**

Η Καταιγίδα του Οξυγόνου ---------- » **111**

Το Βραβείο Nobel Φυσιολογίας - Ιατρικής του 2017 -------- Σελ. 116

Βιολογικό Ωρολόϊ και Θεωρίες της Γήρανσης ---------- » 117

Οι 4 Τύποι της Γήρανσης ---------- » 123

ΜΕΡΟΣ ΙΙ

ΤΕΛΟΜΕΡΕΣ ΚΑΙ ΤΕΛΟΜΕΡΑΣΗ

Τι είναι το Τελομερές ; ---------- » 128

Τι Είναι η Τελομεράση ; ---------- » 133

Τα Τελομερή Προστατεύουν από Πρόωρη Γήρανση ------ » 134

Δυσλειτουργία του Συστήματος Τελομερές / Τελομεράση - » 141

Η Βράχυνση του Τελομερούς στις Κυτταρικές Διαιρέσεις - » 145

Τα Βραχέα Τελομερή αυξάνουν τον κίνδυνο σοβαρής πνευμονικής νόσου ---------- » 146

Το όριο του Hayflick - Η αναστροφή της γήρανσης εφικτή ; » 148

TZAP : Στον Έλεγχο του Μήκους του Τελομερούς -------- » 150

Η Περίπτωση του Αστροναύτη Scott Kelly ---------- » 151

Επίδραση του Φύλου στο Μήκος του Τελομερούς --------- » 152

Αποφεύγοντας την 1η Αιτία Θανάτου-Ζωή Περισσότερη, Καλύτερη ; 155

Η Βαθμιαία Αύξηση του Προσδόκιμου Επιβίωσης ------- » 159

Διακύμανση του Προσδόκιμου Επιβίωσης στην Ελλάδα 2000–2020 160

Συσχέτιση του Προσδόκιμου Επιβίωσης με το Εισόδημα -- » 161

Τι Συμβαίνει με τους Αιωνόβιους ; ---------- » 163

ΜΕΡΟΣ ΙΙΙ

STRESS – ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ – ΚΑΤΕΧΟΛΑΜΙΝΕΣ

ΚΑΙ ΜΗΚΟΣ ΤΟΥ ΤΕΛΟΜΕΡΟΥΣ

Νευροβιολογία του Stress ---------- » 171

Επίδραση των Γλυκοκορτικοειδών στην Αίσθηση του Χρόνου » 175

Επίδραση της Αδρεναλίνης στην Αίσθηση του Χρόνου ---- » 177

Επίδραση της Νοραδρεναλίνης στην Αίσθηση του Χρόνου - Σελ. 184

Τι είναι το Eustress ; ---------- » 186

Όρμησις (Hormesis) και Stress ---------- » 187

Γλυκοκορτικοειδή και Βράχυνση του Τελομερούς. Η εξήγηση της Αυξημένης Θνητότητας ; ---------- » 188

Το Stress Επιταχύνει την Κυτταρική Γήρανση ---------- » 200

Τελομερή και Γήρανση : το Stress Αλλάζει τον Τρόπο που μεγαλώνουμε ---------- » 205

Αλληλεπίδραση μεταξύ Stress και Κιρκαδικών Ρυθμών --- » 211

Stress και Υποκειμενικός Χρόνος ---------- » 213

Οξειδωτικό Stress , Μιτοχόνδρια και Γήρανση ---------- » 221

Επίδραση του Ωσμωτικού Stress στον Κυτταρικό Κύκλο -- » 226

Ψυχολογικό Stress, Κατάθλιψη και Μήκος του Τελομερούς - » 227

Αισθητήρες Stress στα κύτταρα καθυστερούν τη γήρανση - » 241

"Κουρασμένα Τελομερή" : Ύπνος - Stress – Παχυσαρκία --- » 245

ΜΕΡΟΣ IV

ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΙΚΟΣ ΚΑΙ ΩΡΟΛΟΓΙΑΚΟΣ ΧΡΟΝΟΣ

Το Βιολογικό Ωρολόϊ του DNA των Ριβοσωμάτων -------- » 249

Πόσων Ετών Αισθάνεσθε ; Βιολογική και Υποκειμενική Ηλικία » 250

Μπορούν οι Σκέψεις μας να μας Γερνάνε πιο Γρήγορα ; ---- » 258

5 Αρνητικά Συναισθήματα που Επιταχύνουν τη Γήρανση και 1 Αντιγηραντικό Μυστικό ---------- » 261

Τα Συναισθήματα Επηρεάζουν την Αίσθηση του Χρόνου -- » 268

Κατανόηση των Συναισθηματικών Αλλοιώσεων του Χρόνου » 276

Το Παράδοξο Χρόνου – Συναισθημάτων ---------- » 279

Γιατί οι Μέρες Περνάνε πιο Γρήγορα Οσο Μεγαλώνουμε ; -- » 281

Χρονικές Ψευδαισθήσεις ---------- » 292

Οι Συνέπειες της Υποκειμενικής Αίσθησης του Χρόνου ---- » 299

Η Αλλοίωση της Αίσθησης του Χρόνου σε Νευροψυχιατρικές και Νευρολογικές Διαταραχές ---------- Σελ. 301

Η Δύναμη του Νου : Άσκηση - Μεταβολισμός - Placebo ---- » 302

Τι Ακριβώς Είναι ο Χρόνος για τον Ανθρώπινο Εγκέφαλο ; -- » 305

Κβαντικό φαινόμενο : Η Παρατήρηση Επηρεάζει την Πραγματικότητα ---------- » 307

Φαινόμενα Kappa , Tau , Oddball ---------- » 309

Επιδράσεις του Περιβάλλοντος στην Αίσθηση του Χρόνου -- » 310

Η Επίδραση της Ντοπαμίνης στην Αίσθηση του Χρόνου --- » 311

Η Επίδραση της Σεροτονίνης στην Αίσθηση του Χρόνου --- » 320

Η Επίδραση των Ενδορφινών στην Αίσθηση του Χρόνου --- » 322

Η Επίδραση της Διατροφής στην Αίσθηση του Χρόνου ---- » 325

Η Επίγνωση και ο Φόβος Επηρεάζουν την Αίσθηση του Χρόνου » 326

Χρονικές Κλίμακες στην Αντίληψη του Χρόνου ---------- » 330

ΜΕΡΟΣ V

ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΙΚΟΣ ΧΡΟΝΟΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

Υποκειμενικός Χρόνος και Διαβήτης Τύπου ΙΙ ---------- » 339

Παχυσαρκία, Μητρικό Stress, Περιβαλλοντική Ρύπανση και Μήκος του Τελομερούς ---------- » 340

Αυξάνει ο Περιορισμός Θερμίδων το Προσδόκιμο Επιβίωσης ; » 347

Ουσίες Μιμητικές του Περιορισμού των Θερμίδων --------- » 354

ΜΕΡΟΣ VI

ΝΕΥΡΙΚΑ ΚΕΝΤΡΑ ΤΗΣ ΑΙΣΘΗΣΗΣ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Λίγα Λόγια για τον Μεγάλο Κυβερνήτη ---------- » 359

Γνωστικά και Νευρωνικά Πρότυπα Αίσθησης του Χρόνου -- » 372

Νευρωνικές Δομές της Αίσθησης του Χρόνου ---------- » 375

Νευρικές Διασυνδέσεις της Αίσθησης του Χρόνου --------- » 381

Η Αίσθηση του Χρόνου στον Μετωπιαίο Φλοιό ---------- » 386

Η Αίσθηση του Χρόνου στα Βασικά Γάγγλια ---------- Σελ. 388

Η Αίσθηση του Χρόνου στον Βρεγματικό Φλοιό ---------- » 389

Η Αίσθηση του Χρόνου στην Παρεγκεφαλίδα ---------- » 391

Η Αίσθηση του Χρόνου στον Ιππόκαμπο ---------- » 392

Αίσθηση του Χρόνου και Μνήμη ---------- » 396

Η Αίσθηση του Χρόνου στην Παραπληρωματική Κινητική Περιοχή και στη Νήσο ---------- » 397

Εγκεφαλικές Περιοχές και Συμβολή στην Αίσθηση του Χρόνου » 398

Ασθένειες που Προκαλούν Στρεβλώσεις στην Αίσθηση του Χρόνου 399

ΜΕΡΟΣ VII

ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΙΚΟΣ ΧΡΟΝΟΣ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΟΚΙΜΟ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ

Το Μήκος του Τελομερούς Βιολογικός Δείκτης Γήρανσης -- » 405

Ο Αισθητός Χρόνος Αναστέλλει ή Επιταχύνει τη Γήρανση ; -- » 408

ΜΕΡΟΣ VIII

Η ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Δυναμικός Χρόνος ---------- » 417

Οι Νεώτερες Εξελίξεις στην Παγκόσμια Χρονομέτρηση ---- » 423

ΜΕΡΟΣ IX

Η ΦΙΛΟΣΟΦΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Η Μεταφυσική της Αίσθησης του Χρόνου ---------- » 429

Το Απατηλό Παρόν ---------- » 449

Η Διαστολή του Χρόνου ---------- » 451

Είναι ο Χρόνος μια Ψευδαίσθηση ; ---------- » 452

Η Εντροπία και το Βέλος του Χρόνου ---------- » 458

Η Εμπειρία, η Αίσθηση και η Μνήμη του Χρόνου ---------- » 460

ΜΕΡΟΣ Χ – Η ΥΠΟΘΕΣΗ - ΠΡΟΤΑΣΗ ΜΑΣ

Ο Αισθητός Χρόνος Είναι ο Πραγματικός Χρόνος ---------- Σελ. 465

Σχηματική Απεικόνιση της Υπόθεσης – Πρότασης μας ------ » 490

Επίλογος ---------- Σελ. 493

Β Ι Β Λ Ι Ο Γ Ρ Α Φ Ι Α – Π Α Ρ Α Π Ο Μ Π Ε Σ ---- Σελ. 499

Ε Υ Ρ Ε Τ Η Ρ Ι Ο Ε Ι Κ Ο Ν Ω Ν

ΕΙΚΟΝΑ 1 ---------- Σελ. 23 *Κλεψύδρα*

» 2 ---------- » 24 *Το παλαιότερο Ηλιακό Ωρολόϊ*

» 3 ---------- » 29 *Το Κεντρικό Βιολογικό Ωρολόϊ*

» 4 ---------- » 30 *Υπερχιασματικός Πυρήνας*

» 5 ---------- » 44 *Οι Ρυθμοί της Ζωής*

» 6 ---------- » 45 *Οι Κιρκαδικές ταλαντώσεις*

» 7 ---------- » 60 *Το Βιολογικό ωρολόϊ*

» 8 ---------- » 61 *Ενεργό Βιολογικό Ωρολόϊ*

» 9 ---------- » 69 *Ενδορρινικός Φλοιός, Ιππόκαμπος , Αμυγδαλή*

» 10 ---------- » 70 *Κύτταρα θέσεως & πλέγματος*

» 11 ---------- » 71 *Ένα 4ωρο ταξίδι με σκι*

» 12 ---------- » 111 *Βιολογικό Ωρολόϊ του Synechococcus*

» 13 ---------- » 128 *Το Τελομερές*

ΕΙΚΟΝΑ	**14**	**- - - - - - - - - - - - - - - Σελ.**	**133**	***Η Βράχυνση των Τελομερών***
»	**15**	**- - - - - - - - - - - - - - - »**	**141**	***Συνέπειες Βράχυνσης των Τελομερών***
»	**16**	**- - - - - - - - - - - - - - - »**	**145**	***DNA, Τελομερές, Τελομεράση***
»	**17**	**- - - - - - - - - - - - - - - »**	**146**	***Βρόγχος προστασίας του Τελομερούς***
»	**18**	**- - - - - - - - - - - - - - - »**	**149**	***Κύκλοι ζωής της αθάνατης μέδουσας***
»	**19**	**- - - - - - - - - - - - - - - »**	**149**	***Η αθάνατη μέδουσα***
»	**20**	**- - - - - - - - - - - - - - - »**	**164**	***Αύξηση του αριθμού των αιωνοβίων***
»	**21**	**- - - - - - - - - - - - - - - »**	**192**	***Χρόνιο Stress***
»	**22**	**- - - - - - - - - - - - - - - »**	**215**	***Η Εμμονή της Μνήμης***
»	**23**	**- - - - - - - - - - - - - - - »**	**277**	***Πρόσθιος και Οπίσθιος Νησιωτικός Φλοιός***
»	**24**	**- - - - - - - - - - - - - - - »**	**278**	***Δεξιές Μετωπιαίες Έλικες και Αύλακες***
»	**25**	**- - - - - - - - - - - - - - - »**	**278**	***Αμυγδαλή***
»	**26**	**- - - - - - - - - - - - - - - »**	**279**	***Παραπληρωματική κινητική περιοχή***
»	**27**	**- - - - - - - - - - - - - - - »**	**306**	***Ιππόκαμπος***
»	**28**	**- - - - - - - - - - - - - - - »**	**348**	**Θεωρία των μεταβολικών ρυθμών**
»	**29**	**- - - - - - - - - - - - - - - »**	**352**	*Διεύρυνση του Θύμου αδένος*
»	**30**	**- - - - - - - - - - - - - - - »**	**376**	***Ραβδωτό σώμα***
»	**31**	**- - - - - - - - - - - - - - - »**	**376**	***Ταινιοειδής Πυρήνας***
»	**32**	**- - - - - - - - - - - - - - - »**	**378**	***Δεξιά Υπερχείλιος Έλικα***

ΕΙΚΟΝΑ	**33**	**- - - - - - - - - - - - -**	**»**	**382**	***Μέση Ινιακή Έλικα***
»	**34**	**- - - - - - - - - - - - -**	**»**	**385**	***Βηματοδότης-Συσσωρευτής***
»	**35**	**- - - - - - - - - - - - -**	**»**	**386**	***Περιοχές της αίσθησης του Χρόνου***
»	**36**	**- - - - - - - - - - - - -**	**»**	**394**	***Διόγκωσις του οπισθίου Ιπποκάμπου***
»	**37**	**- - - - - - - - - - - - -**	**»**	**397**	***Η Νήσος (Insula)***
»	**38**	**- - - - - - - - - - - - -**	**»**	**401**	***Μελαινοραβδωτή οδός***

Ε Υ Ρ Ε Τ Η Ρ Ι Ο Σ Χ Η Μ Α Τ Ω Ν

ΣΧΗΜΑ	**1**	**- - - - - - - - - - - - - -**	**Σελ.**	**82**	***Ρύθμιση Ανοσοποιητικού Συστήματος***
»	**2**	**- - - - - - - - - - - - - -**	**»**	**180**	***Λειτουργίες Προμετωπιαίου Φλοιού***
»	**3**	**- - - - - - - - - - - - - -**	**»**	**276**	***Συναίσθημα και Αίσθηση του χρόνου***
»	**4**	**- - - - - - - - - - - - - -**	**»**	**280**	***Επεξεργασία Χρονικής Πληροφορίας***
»	**5**	**- - - - - - - - - - - - - -**	**»**	**286**	***Η Κακή Ευθυγράμμιση μεταξύ Αισθητού και Ωρολογιακού Χρόνου***
»	**6**	**- - - - - - - - - - - - - -**	**»**	**490**	***Σχηματική Απεικόνιση της Υπόθεσης – Πρότασης μας : Τελομερική αίσθηση του Χρόνου (ΤΑΙΧ)***

Ε Υ Ρ Ε Τ Η Ρ Ι Ο Π Ι Ν Α Κ Ω Ν

ΠΙΝΑΚΑΣ	**1**	**Σελ.**	**114**	***Συνέπειες της επίδρασης του Οξυγόνου σε διάφορες συγκεντρώσεις***
»	**2**	**»**	**159**	***Η Βαθμιαία Αύξηση του Προσδόκιμου Επιβίωσης Παγκοσμίως***
»	**3**	**»**	**160**	***Η Διακύμανση του Προσδόκιμου Επιβίωσης στην Ελλάδα , 2000 - 2020***
»	**4**	**»**	**161**	***Συσχέτιση του Προσδόκιμου Επιβίωσης με το Εισόδημα***
»	**5**	**»**	**165**	***Πρώτες χώρες σε αριθμό αιωνόβιων***
»	**6**	**»**	**398**	***Εγκεφαλικές Περιοχές και η Συμβολή τους στην Αίσθηση του Χρόνου***
»	**7**	**»**	**487**	***Συχνότητα Διαιρέσεων , Απώλεια Ζευγών Βάσεων , Υποκειμενικός (Αισθητός) προς Ωρολογιακό Χρόνο***

Π Ρ Ο Λ Ο Γ Ι Κ Ο Σ Η Μ Ε Ι Ω Μ Α

του Καθηγητού Νευροχειρουργικής
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
και Διευθυντού Α΄ Νευροχειρουργικής Κλινικής
ΓΝΑ ¨Ο Ευαγγελισμός¨,
κ. **Στεφάνου Ι. Κορφιά**

Αθήνα, Μάϊος 2026

Έχω την τιμή και τη χαρά να προλογίσω το βιβλίο του Ιατρού κου Ιερόθεου Σπανού, ενός οικείου και διακεκριμένου προσώπου του οικογενειακού μου περιβάλλοντος και μάλιστα από τα πρώτα παιδικά μου χρόνια.

Ο κος Ιερόθεος Σπανός παρότι Γενικός Χειρουργός με το παρόν βιβλίο **προβαίνει σε ένα απαιτητικό εγχείρημα στο χώρο των νευρο-επιστημών**, που επιβεβαιώνει το ιδιαίτερο ενδιαφέρον του στο πεδίο αυτό, ήδη από την εποχή εκπόνησης της διδακτορικής του διατριβής στην Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών το 1982.

Ο συγγραφέας κάνει μια σύνθετη απόπειρα να αποκωδικοποιήσει τους πολύπλοκους και κατά βάση πλημμελώς διερευνημένους και αλληλο-επικαλυπτόμενους ανατομικούς και νευρο-φυσιολογικούς μηχανισμούς, που εμπλέκονται στις λειτουργίες αντίληψης του χρόνου και στη διαδικασία της γήρανσης.

Αρχικά προβαίνει σε μια επιμελή αναφορά τόσο στα ανατομικά χαρακτηριστικά του εγκεφάλου όσο και στις νευροφυσιολογικές λειτουργίες του ανθρώπινου σώματος, με ιδιαίτερη επικέντρωση στο νευρο-ανατομικό υπόβαθρο των κεντρικών (υπερχιασματικός πυρήνας) και περιφερικών βιολογικών ρολογιών και των επιμέρους λειτουργιών αντίληψης του χρόνου.

Συνεχίζει με αναφορά στο ρόλο της τελομεράσης ως μηχανισμού μακροζωίας ή ευόδωσης πρόκλησης καρκινικών νόσων.

Ακολουθεί μια επιστημονικά τεκμηριωμένη αναφορά σε μηχανισμούς που οδηγούν σε επιμήκυνση ή βράχυνση του προσδόκιμου ζωής μας, μέσω της επιμήκυνσης ή βράχυνσης του DNA των **τελομερών των χρωμοσωμάτων** αντίστοιχα. Το μήκος των τελομερών αναδεικνύεται ως αξιόπιστος βιοδείκτης του ρυθμού γήρανσης του ανθρώπου καθώς και προγνωστικός δείκτης του εξατομικευμένου κινδύνου ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία.
Γίνεται αναφορά στις παθολογίες που σχετίζονται με στρεβλώσεις της αίσθησης του χρόνου, βράχυνσης των τελομερών και κατά συνέπεια βράχυνσης της ζωής μέσω επίσπευσης των μηχανισμών γήρανσης.

Ο συγγραφέας απαντάει στο πώς τα συναισθήματα, το επίπεδο της προσοχής, η ηλικία, οι νοσηρότητες, ο μεταβολισμός, οι εξωτερικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες και η γήρανση μεταβάλλουν την αντίληψη του χρόνου (επιτάχυνση του υποκειμενικού χρόνου με την πρόοδο της ηλικίας) και διερευνά το βιοχημικό υπόβαθρο (νευροδιαβιβαστές: ντοπαμίνη, σεροτονίνη, εγκεφαλίνες, ενδορφίνες) που δυνητικά συμμετέχουν στην αντίληψη του χρόνου.

Επιπλέον, προβαίνει σε αναφορά στην ιστορία και τις σύγχρονες μεθόδους της μέτρησης του χρόνου καθώς και σε μια περαιτέρω ενδιαφέρουσα φιλοσοφική προσέγγιση της έννοιας του χρόνου.

Κορύφωση του παρόντος πονήματος αποτελεί η πρωτότυπη πρόταση του συγγραφέα για την **τελομερική αίσθηση του χρόνου:** αισθητήρες στα τελομερή των χρωμοσωμάτων μεταδίδουν την πληροφορία – του αριθμού των ζευγών βάσεων που περικόπτονται σε κάθε κυτταρική διαίρεση – κεντρικά στον εγκέφαλο (υπερχιασματικό πυρήνα και από εκεί στον υποθάλαμο και τελικά στις εγκεφαλικές περιοχές αίσθησης του χρόνου: φλοιός, βασικά γάγγλια, παρεγκεφαλίδα. ιππόκαμπος), όπου ο αριθμός αυτός μεταφράζεται σε μονάδες βιολογικού χρόνου. Σε συνθήκες stress ο αυξημένος αριθμός των ζευγών βάσεων που περικόπτονται έχει σαν αποτέλεσμα ο υποκειμενικός / βιολογικός / αισθητός χρόνος να είναι μεγαλύτερος από τον ωρολογιακό, κατά συνέπεια την επιτάχυνση της γήρανσης.

Είμαι σίγουρος ότι ο κος Ιερόθεος Σπανός με αυτήν την επίπονη μελέτη, μέσα από μία ενδελεχή και εκτενή αναζήτηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, προσθέτει ένα ακόμη λίθο στην ατέρμονη προσπάθεια της σύγχρονης επιστήμης να διερευνήσει τους πολύπλοκους νευροφυσιολογικούς μηχανισμούς αντίληψης του χρόνου και της εξέλιξης της γήρανσης και το έργο του θα βρει ένθερμη υποστήριξη από το αναγνωστικό κοινό, στο οποίο απευθύνεται.

Με τιμή,

Στέφανος Ι. Κορφιάς
Καθηγητής Νευροχειρουργικής
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Διευθυντής Α΄ Νευροχειρουργικής Κλινικής
ΓΝΑ ¨Ο Ευαγγελισμός¨

Π Ρ Ο Λ Ο Γ Ο Σ

Το μεγάλο και αρχέγονο μυστήριο του Χρόνου, ως έννοια και ως καθημερινό βίωμα, η απροθυμία και η δυσκολία μας για συμφιλίωση μαζί του, σε συνδυασμό με την πολύχρονη ενασχόληση μου με το Stress και την επίδραση του στην αίσθηση του χρόνου και στη διαδικασία της γήρανσης, ήσαν η θρυαλλίδα που γέννησε αυτό το βιβλίο.

Το Μυστήριο του Χρόνου με προαιώνια δισυπόστατη παρουσία (Βιολογικός Χρόνος – Ωρολογιακός Χρόνος), δεσπόζει στις ζωές μας, δυναστεύει τις επιθυμίες μας και προσθέτει ή αφαιρεί νόημα από τη ζωή μας.

Γιατί πολλοί άνθρωποι φαίνονται νεώτεροι από όσο είναι ;
Γιατί όταν περνάμε καλά αισθανόμαστε ότι ο χρόνος περνάει πιο γρήγορα και όταν περνάμε άσχημα, ο χρόνος μας φαίνεται ατέλειωτος ;

Που οφείλεται αυτή η μεγάλη διαφορά στην αίσθηση της ροής του χρόνου ;
Αυτή η αίσθηση που παράγεται ως αποτέλεσμα βιολογικών διεργασιών υπό την επίδραση ουσιών / ορμονών που αυξάνονται ή ελαττώνονται ανάλογα με τη ψυχική μας διάθεση, **έχει κάποια βιολογική επίδραση στο προσδόκιμο επιβίωσης ;**

Μήπως το πόσο μεγαλώνουμε, το πόσο γερνάμε, συνεπώς το προσδόκιμο επιβίωσης, εξαρτώνται από τον **χρόνο που αισθανόμαστε ότι πέρασε** και όχι από τον χρόνο που δείχνουν τα ωρολόγια και τα ημερολόγια μας ;

Μήπως δηλαδή, ο χρόνος που αισθανόμαστε ότι πέρασε είναι ο **Πραγματικός χρόνος** για τον καθένα μας ενώ ο χρόνος των ωρολογιών μας είναι απλώς ο **Συμβατικός Χρόνος**, δηλαδή ο χρόνος που συμφωνήσαμε όλοι να ακολουθούμε για να μπορούμε να συναντιόμαστε και να εκτελούμε τις εργασίες μας σε "ζωντανό / ίδιο χρόνο" ;
Εάν ισχύει το πρώτο, μήπως μπορεί με κατάλληλες παρεμβάσεις να παραταθεί το προσδόκιμο επιβίωσης ;
Τα ερωτήματα είναι πολλά και οι απαντήσεις δυσεύρετες.

Έχετε στα χέρια σας μια πολύχρονη προσπάθεια αναζήτησης απαντήσεων αλλά και μια **προσωπική Υπόθεση - Πρόταση επίλυσης του Μυστηρίου της διαφοράς Βιολογικού και Ωρολογιακού Χρόνου.**

Στο έργο αυτό, καταθέτουμε μια νέα ερμηνευτική πρόταση : την Θεωρία της
Τελομερικής Αίσθησης του Χρόνου.
Η υπόθεσή μας εστιάζει στο ότι η διαφορά μεταξύ του ωρολογιακού και του βιολογικού χρόνου δεν είναι μια απλή παραίσθηση, αλλά το αποτέλεσμα ενός βαθύτερου κυτταρικού μηχανισμού.

Προτείνω ότι η φθορά και η διαδικασία βράχυνσης των Τελομερών μας δεν ορίζουν μόνο τη βιολογική μας ηλικία, αλλά αποτελούν τον αληθινό, εσωτερικό Χρονομετρητή που διαμορφώνει την ίδια την αίσθηση της ύπαρξής μας και την σχέση μας με τον κόσμο.
Μέσα από την **Τελομερική Αίσθηση του Χρόνου**, ο Χρόνος παύει να είναι μια εξωτερική γραμμική αλληλουχία γεγονότων και μετατρέπεται σε μια εσωτερική Βιολογική εμπειρία, λύνοντας ένα μεγάλο και αρχέγονο μυστήριο :

Γιατί η Ζωή μας και η Υποκειμενική μας Αίσθηση του Χρόνου
άλλοτε "τρέχει" και άλλοτε "στέκει" ή "σέρνεται",
πέρα από κάθε μαθηματική λογική ; και

Ποιος είναι ο Πραγματικός Χρόνος , που μετράει την γήρανση μας ;

Είναι ο Χρόνος που αισθανόμαστε ότι πέρασε - ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΙΚΟΣ ΧΡΟΝΟΣ ή
Ο Χρόνος που δείχνουν τα ωρολόγια μας - ΩΡΟΛΟΓΙΑΚΟΣ ΧΡΟΝΟΣ και

Εάν είναι ο Υποκειμενικός Χρόνος ,
μήπως μια μεγάλη παράταση στο ΠΡΟΣΔΟΚΙΜΟ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ είναι εφικτή ;

Με ιδιαίτερο σεβασμό και προσήλωση στην Επιστημονική αποδεικτική διαδικασία, με κάποιες ωστόσο πνευματικές αναφορές που ενισχύουν και εμπλουτίζουν την επιδραστική δύναμη της Επιστήμης στη ζωή μας, ελπίζουμε ότι παραδίδουμε στους αναγνώστες ένα βιβλίο χρήσιμο για την ανασκόπηση του μεγάλου προβλήματος του Χρόνου, που συγχρόνως ανταποκρίνεται στην πρόκληση της διατύπωσης μιας **νέας, της δικής μας, Υπόθεσης - Πρότασης**, για περαιτέρω προβληματισμό και συζήτηση.

Ε Ι Σ Α Γ Ω Γ Η

Από τους μονοκύτταρους οργανισμούς, μέχρι όλα τα φυτά και από όλα τα ζώα μέχρι τον άνθρωπο, η κυρίαρχη έννοια που καθορίζει την ύπαρξη και τη συνέχιση της ζωής, την εξέλιξη ή την καταστροφή της, είναι ο Χρόνος.
Όλα τα έμβια όντα από την εμφάνιση τους πάνω στη γη, προσαρμόζουν τις λειτουργίες τους προς την ροή του χρόνου και εναποθέτουν στη δικαιοδοσία του όλες τις αγωνίες για την επιβίωση, την εξέλιξη και τη διαιώνιση τους.

Η πλέον αρχέγονη μέτρηση του χρόνου στηρίχθηκε στην εναλλαγή ημέρας - νύχτας , στο σεληνιακό κύκλο (στοιχεία παρατήρησης) και στο έτος (παράγωγο των ανωτέρω), δηλαδή σε Φυσικές Μονάδες Μέτρησης.

Γένεσις 1:14 [1] ***"Καὶ εἶπεν ὁ Θεός· γενηθήτωσαν φωστῆρες ἐν τῷ στερεώματι τοῦ οὐρανοῦ εἰς φαῦσιν ἐπὶ τῆς γῆς, τοῦ διαχωρίζειν ἀνὰ μέσον τῆς ἡμέρας καὶ ἀνὰ μέσον τῆς νυκτός· καὶ ἔστωσαν εἰς σημεῖα καὶ εἰς καιροὺς καὶ εἰς ἡμέρας καὶ εἰς ἐνιαυτούς"*** **Μωυσής, ~1400 π.Χ.**

Η ανάγκη των ανθρώπων να κατανοήσουν χρονικά διαστήματα μικρότερα των Φυσικών Μονάδων Μέτρησης ωδήγησε σε μια από τις αρχαιότερες εφευρέσεις, το Ωρολόϊ. Η πρώτη απόπειρα ήταν η **ΚΛΕΨΥΔΡΑ (**με άμμο = **ΑΜΜΩΡΟΛΟΓΙΟ**, με νερό = **ΥΔΡΩΛΟΓΙΟ)** στην Βαβυλώνα και στην Αίγυπτο, που χρονολογείται περί το **1600 π.Χ.** Ακολουθεί περί το **1500 π.Χ.** το **ΗΛΙΑΚΟ ΩΡΟΛΟΪ** από Αιγύπτιους και Βαβυλώνιους Αστρονόμους.



ΕΙΚΟΝΑ 1 *Γερμανική Κλεψύδρα μισής ώρας, αρχές του 16ου αιώνος μ.Χ. επιχαλκωμένη και επάργυρη*

Metropolitan Museum of Art, New York



ΕΙΚΟΝΑ 2 *Το παλαιότερο γνωστό Ηλιακό Ωρολόϊ από την Κοιλάδα των Βασιλέων* της Αιγύπτου, Berlin Museum.

Η συμβατική καθιέρωση του **24ωρου ωρολογιού**, που αρχίζει την ημέρα στις 00:00 και τελειώνει στις 23:59 - αν και το 24:00 μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αναφερθεί στις 00:00 της επόμενης ημέρας - είναι η διεθνής τυποποιημένη μορφή ώρας (**ISO 8601**) και είναι σήμερα η πιο διαδεδομένη σημειογραφία ώρας παγκοσμίως.
Σε ωρισμένες χώρες χρησιμοποιείται περισσότερο το 12ωρο ωρολόϊ, το οποίο χωρίζει την ημέρα σε δύο 12ωρες περιόδους, **π.μ**. και **μ.μ**.
Οι αρχαίοι Αιγύπτιοι θεωρούνται οι δημιουργοί της 24ωρης ημέρας.

Το Νέο Βασίλειο, το οποίο διήρκεσε από το **1550** έως το **1070 π.Χ**., εισήγαγε ένα σύστημα μέτρησης του χρόνου χρησιμοποιώντας 24 αστέρια, 12 από τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για να σηματοδοτήσουν το πέρασμα της νύχτας.
Ωστόσο, οι ώρες ήσαν διαφορετικής διάρκειας, καθώς οι θερινές ώρες ήσαν μεγαλύτερες από τις χειμερινές.

Τον 3ο αιώνα π.Χ. στις Συρακούσες της Σικελίας (Μεγάλη Ελλάδα), ο αρχαίος Έλληνας Φυσικός, Μαθηματικός, Μηχανικός, εφευρέτης, Αστρονόμος, **Αρχιμήδης** [2] **(287-212 π.Χ.),** κατασκεύασε το πρώτο
ΜΗΧΑΝΙΚΟ ΩΡΟΛΟΪ.

Τον 2ο αιώνα π.Χ., ο αρχαίος Έλληνας αστρονόμος **Ίππαρχος ο Ρόδιος** [642] * επρότεινε να χωριστεί η ημέρα σε 24 ίσες ώρες.

---

* Ο Ίππαρχος ο Νικαεύς (190 –120 π.Χ.), γνωστότερος ως Ίππαρχος ο Ρόδιος, γιος του Διονυσίου ήταν Έλληνας **Αστρονόμος, Γεωγράφος, Χαρτογράφος και Μαθηματικός**. Θεωρείται ο **ιδρυτής της Τριγωνομετρίας**, αλλά είναι πιο διάσημος για την ανακάλυψη της **Μετάπτωσης των Ισημεριών**. Θεωρείται επίσης από αρκετούς ως ο "**Πατέρας της Αστρονομίας**". Άλλοι τίτλοι που του έχουν αποδοθεί είναι του "μεγαλύτερου αστρονομικού παρατηρητή", "πρίγκιπα της παρατήρησης", ως και του "μεγαλύτερου αστρονόμου της αρχαιότητας", αλλά και "όλων των εποχών".

Οι πληροφορίες που παίρνουμε από τους αρχαίους συγγραφείς (μεταξύ των οποίων είναι ο **Στράβων** (63 π. Χ.- 24 μ. Χ.), ο **Πλίνιος** (23-79 μ. Χ.), ο **Πλούταρχος** (46-120 μ. Χ.), ο **Πτολεμαίος** (100-170 μ. Χ.), τοποθετούν την γέννηση του Ιππάρχου το 190 π.Χ. στη Νίκαια της Βιθυνίας, στη Μικρά Ασία (το σημερινό Ιζνίκ της Τουρκίας, στην ίδια πόλη που το 325 μ.Χ. ο Αυτοκράτορας **Μέγας Κωνσταντίνος** συγκάλεσε την Α' Οικουμενική Σύνοδο της Χριστιανοσύνης). Από την γενέθλια πόλη του πήρε το όνομα Ίππαρχος ο Νικαεύς αν και είναι περισσότερο γνωστός ως Ίππαρχος ο Ρόδιος αφού σύμφωνα με πολλούς ερευνητές έζησε το μεγαλύτερο μέρος της ζωής του στη Ρόδο όπου έκανε και τις περισσότερες παρατηρήσεις του. Ο Ίππαρχος, πέρασε τελικά στην αθανασία το 120 π.Χ. σε παραλία της αγαπημένης του Ρόδου.

Το 1250 μ.Χ., το **Μηχανικό Ωρολόϊ** επανεμφανίζεται στην Ευρώπη από τον Γάλλο Αρχιτέκτονα **Villard de Honnecourt** [3], με απώλεια 15 min την ημέρα, η οποία τον 20ο αιώνα περιορίστηκε σε 1/2 min κάθε 30 χρόνια.

Κατά τον Μεσαίωνα, οι Μουσουλμάνοι που ενδιαφέρονταν ιδιαίτερα για τα ηλιακά ωρολόγια, εφηύραν τον Γνώμονα στο Ηλιακό Ωρολόϊ (την κάθετη βελόνα του καντράν), παράλληλο με τον πολικό άξονα της Γης.

Τον 13ο αιώνα, ο Λόγιος **Abū al-Ḥasan al-Marrakushi** - 11 αιώνες μετά την πρόταση του Ιππάρχου - πιστώνεται με την καθιέρωση των ίσων ωρών, τουλάχιστον για αστρονομικούς σκοπούς. Παρά τις προσπάθειες αυτές, οι μεταβλητές ή εποχιακές ώρες διατηρήθηκαν μέχρι τον 14ο αιώνα στην Ευρώπη.

Τον 14ο αιώνα εμφανίζονται τα **Μηχανικά Ωρολόγια με ίσες ώρες** και άρχίζουν σταδιακά να χρησιμοποιούνται ευρέως στην Ευρώπη.
Το 24ωρο καντράν καθιερώθηκε ευρέως στην Ιταλία τον **15ο αιώνα**.
Οι λεγόμενες Ιταλικές Ώρες αναφέρονται στην 24ωρη περίοδο που διαρκεί από το ηλιοβασίλεμα ή 30 λεπτά μετά το σούρουπο, μέχρι το επόμενο ηλιοβασίλεμα. Σε χώρες όπως η Αγγλία, ωστόσο, ο χρόνος μετρήθηκε μέσω δύο περιόδων από το 1 έως το 12 που εμφανίζονται στο καντράν. Το ιταλικό 24ωρο καντράν χρησιμοποιήθηκε σύντομα και στις γειτονικές χώρες.

Το Διπλό Ηλιακό ωρολόϊ XII (ένα σύστημα 12 ωρών), εν συνεχεία, επέτρεψε την καταμέτρηση των ωρών από το μεσημέρι και όχι από την αυγή. Το μεσημέρι υποτίθεται ότι ήταν απλούστερο να αναγνωρισθεί λόγω της θέσης της σκιάς που έριχνε.
Μέχρι τον **19ο αιώνα**, τα Ηλιακά ωρολόγια και των δύο συμβάσεων χρόνου εξακολουθούσαν να χρησιμοποιούνται για την επαναρύθμιση των μηχανικών ωρολογιών.

Η Θρησκεία ήταν ένας σημαντικός παράγων της τυποποίησης του χρόνου σε όλους τους πολιτισμούς, τόσο κατά τη διάρκεια του έτους όσο και καθημερινά.

Από πολύ πριν από την Βιομηχανική εποχή οι άνθρωποι υπήρξαν συνδεδεμένοι με τον Χρόνο. Όταν οι Ρωμαίοι εγκατέστησαν το πρώτο τους Δημόσιο Ηλιακό Ωρολόϊ το **263 π.Χ**., ο Ρωμαίος θεατρικός συγγραφέας **Πλαύτος** αντιτάχθηκε στη νέα μανία της χρονομέτρησης, μέσω ενός χαρακτήρα σε ένα από τα έργα του :

"*Οι θεοί καταριώνται εκείνον τον άνθρωπο που ανακάλυψε πρώτος τις ώρες και ναι, που έστησε πρώτος ένα ηλιακό ωρολόϊ εδώ, που έσπασε τη μέρα σε κομμάτια για μένα τον καημένο ! Ξέρετε, όταν ήμουν παιδί, το στομάχι μου ήταν το μόνο ηλιακό ωρολόϊ, μακράν το καλύτερο και πιο αληθινό σε σύγκριση με όλα αυτά. Αλλά με αυτό που υπάρχει τώρα, δεν τρώς εκτός αν το λέει ο ήλιος. Η πόλη είναι τόσο γεμάτη με ηλιακά ωρολόγια όπου οι περισσότεροι άνθρωποι σέρνονται μαζί, ζαρωμένοι από την πείνα*".

Όμως, από πολύ πριν από την πρώτη απόπειρα μέτρησης του χρόνου (**1600 π.Χ**), **πριν από 3,5 δισεκατομμύρια χρόνια** που εμφανίζεται η πρώτη μορφή ζωής στη γη, ένα ακούραστο, πολύπλοκο και μέχρι σήμερα ακόμη όχι πλήρως κατανοητό αλλά ανθεκτικό σ' όλες τις αντιξοότητες, **ενδογενές σ' όλους τους ζώντες οργανισμούς ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΩΡΟΛΟΪ**, λειτουργεί με ακρίβεια μεγαλύτερη και από τον τελειότερο Χρονομετρητή που κατεσκεύασε ο άνθρωπος μέχρι τώρα αλλά και πιθανώτατα από όσους θα κατασκευάσει στο μέλλον.

Το Βιολογικό Ωρολόϊ ευρίσκεται μέσα σ' όλα τα έμβια όντα, από τους μονοκύτταρους οργανισμούς μέχρι όλα τα φυτά, από τα ζώα μέχρι τον άνθρωπο και είναι άρρηκτα συνδεδεμένο με την επιβίωση τους.

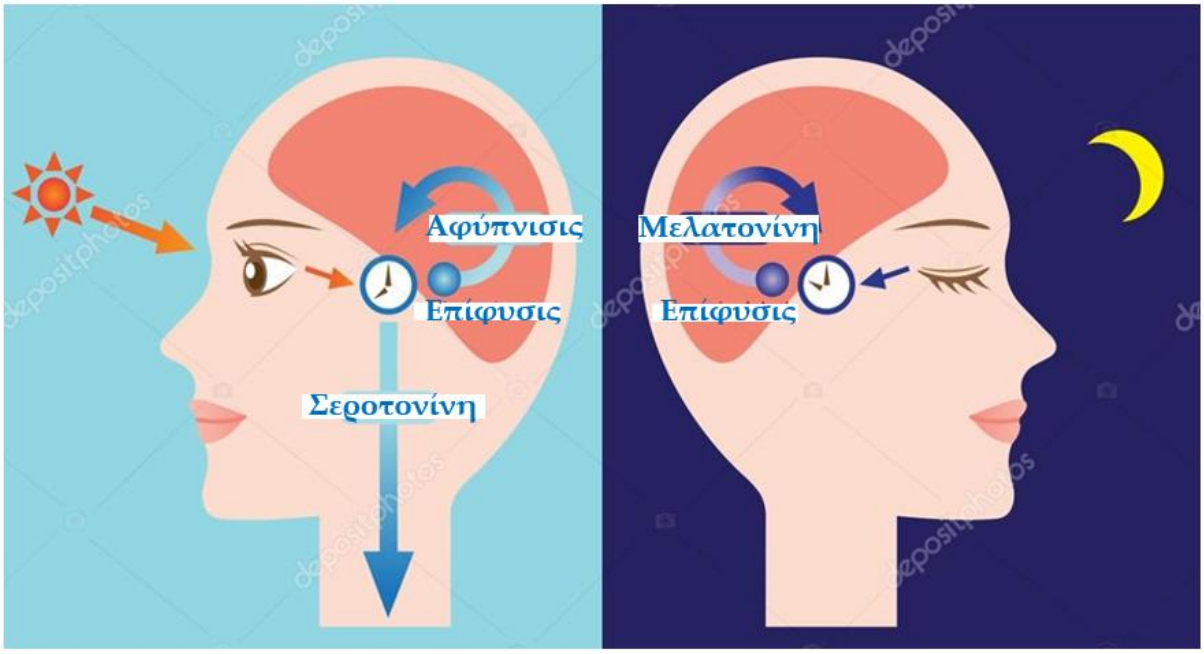
Αποτελείται από το **Κεντρικό Ωρολοϊ** και από τρισεκατομμύρια **Περιφερειακά Ωρολόγια**, ένα σε κάθε κύτταρο, που επικοινωνούν και ανταλλάσσουν πληροφορίες μεταξύ τους και με το Κεντρικό, από το οποίο και δέχονται εντολές και ρυθμιστικές παρεμβάσεις, υπηρετώντας τον κοινό σκοπό, την διατήρηση της ζωής και την βελτίωση της ποιότητας της.

ΜΕΡΟΣ Ι

Β Ι Ο Λ Ο Γ Ι Κ Ο Ω Ρ Ο Λ Ο Ϊ

ΤΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΩΡΟΛΟΪ

Στον άνθρωπο, το Κεντρικό Βιολογικό Ωρολόϊ ονομάζεται **Υπερχιασματικός Πυρήνας,** ευρίσκεται στον **Υποθάλαμο -** μια μικρή περιοχή στο κέντρο του εγκεφάλου με μέγεθος αμυγδάλου - και γειτνιάζει με τον αδένα της Υποφύσεως, (**Moore & Eichler, 1972** [117]**, Stephan & Zucker, 1972** [118]**, Ralph, 1990** [119]).



ΕΙΚΟΝΑ 3 *Το Κεντρικό Βιολογικό Ωρολόϊ.*

Το πρωϊ, το ηλιακό φως ενεργοποιεί τον Υπερχιασματικό πυρήνα ο οποίος δίδει εντολή στην Επίφυση να αναστείλη την **Μελατονίνη** με αποτέλεσμα την Αφύπνιση. Ακολουθεί η απελευθέρωση της **Σεροτονίνης** που προετοιμάζει τον οργανισμό για την καινουργια ημέρα.
Την νύχτα, επί απουσίας ηλιακού και τεχνητού φωτισμού, ο Υπερχιασματικός πυρήνας δίδει εντολή στην Επίφυση να απελευθερώσει Μελατονίνη, η οποία προκαλεί υπνηλία.

Ο Υποθάλαμος ευρίσκεται κάτω από το Θάλαμο, είναι μέρος του Μεταιχμιακού συστήματος και σχηματίζει το κοιλιακό τμήμα του Διεγκεφάλου. Μια από τις πιο σημαντικές λειτουργίες του Υποθαλάμου είναι η **διασύνδεση του Νευρικού Συστήματος προς το Ενδοκρινικό Σύστημα μέσω της Υποφύσεως**.

Βλάβη σε οποιονδήποτε από τους Πυρήνες του Υποθαλάμου προκαλεί διαταραχή της εγκεφαλικής λειτουργίας.

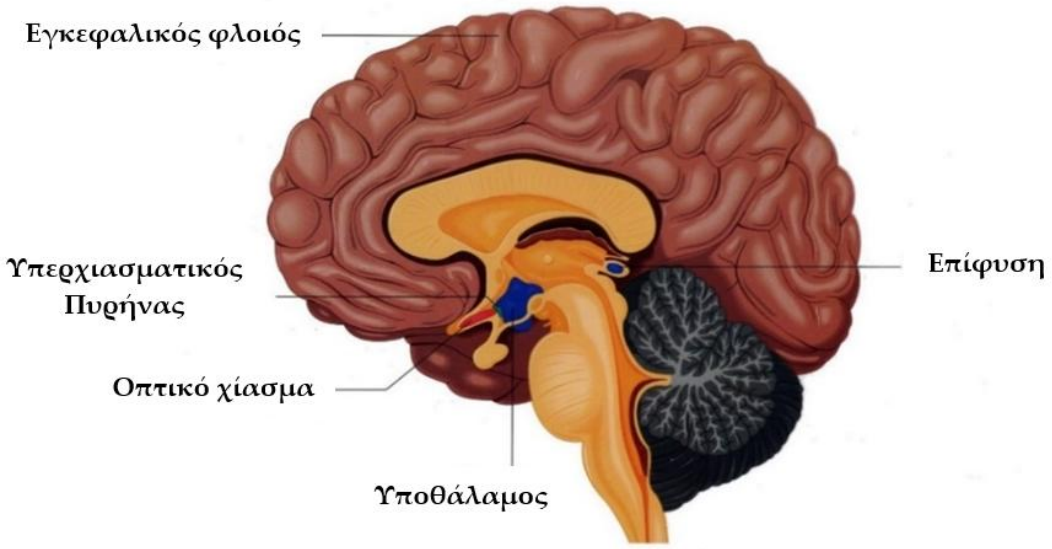
Οι ακόλουθες διαταραχές μπορούν να παρατηρηθούν σε βλάβη των αντίστοιχων υποθαλαμικών πυρήνων :

Πρόσθιος :	Κακή απαγωγή της θερμότητας
Οπίσθιος :	Υπερβολική απαγωγή της θερμότητας
Κοιλιακός :	Αύξηση της όρεξης
Πλευρικός :	Μείωση της όρεξης
Τοξοειδής :	Δυσλειτουργία της σωληνοειδούς οδού
Υπεροπτικός :	Αδυναμία παραγωγής της Αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) - Άποιος διαβήτης
Παρακοιλιακός :	Μείωση της έκκρισης της Ωκυτοκίνης
Υπερχιασματικός :	Δυσλειτουργία του Κιρκαδικού - Βιολογικού ρυθμού

Αυτές οι βλάβες μπορεί να προκληθούν από Ενδοκρανιακές μάζες, Αγγειακές ανωμαλίες, Ισχαιμία, καθώς και από ωρισμένα Φάρμακα όπως τα Αντιψυχωσικά.

Ο **Υπερχιασματικός Πυρήνας** (ΥΧΠ - Supra Chiasmatic Nucleus - SCN)) ευρίσκεται ακριβώς πάνω από τον χιασμό των οπτικών νεύρων, αλληλεπιδρά με πολλές περιοχές του εγκεφάλου και ελέγχει τον **ύπνο , τα επίπεδα των ορμονών , την εγρήγορση , την θερμοκρασία του σώματος , την πεπτική λειτουργία , την λειτουργία του Ανοσολογικού συστήματος** κ.ά.

Τα κύτταρα του αμφιβληστροειδούς συνδέονται άμεσα με τον Υπερχιασματικό Πυρήνα. Μόλις τα μάτια μας αισθανθούν το φως, ο Υπερχιασματικός Πυρήνας λαμβάνει το μήνυμα μέσω της **Αμφιβληστροειδικής – Υποθαλαμικής** οδού.



ΕΙΚΟΝΑ 4 *Υπερχιασματικός Πυρήνας (Μπλε χρώμα)*

Εν συνεχεία, η χρονική πληροφορία διαβιβάζεται σ' όλους τους περιφερειακούς ιστούς με Ορμονικά και Νευρωνικά σήματα **(Buijs, 2003 [119], Netherlands Institute for Brain Research, Amsterdam, The Netherlands. Welsh, Yoo 2004 [120], Liu 2017 [121], Chinese Academy of Sciences, Shanghai, China).**
Τα ωρολόγια με περίοδο περίπου μιας ημέρας είναι πολύ σημαντικά.
Αυτά τα ωρολόγια ονομάζονται **Κιρκαδικά (Circadian)**. Το βασικό στοιχείο είναι ότι έχουν μια περίοδο περίπου (**circa**) μιας ημέρας (**diem**).

Η περίοδος όμως των Κιρκαδικών ωρολογιών δεν είναι ποτέ ακριβώς 24 ώρες.
Κατά μέσο όρο σε όλους τους ανθρώπους, η περίοδος είναι 24,2 ώρες (**Czeisler et al. 1999** [32] [38] [282] [360], Harvard Med Sch, Boston, MA, ΗΠΑ).
Οι **Κιρκαδικοί ρυθμοί** είναι οι σωματικές, ψυχικές και συμπεριφορικές αλλαγές που βιώνει ένας οργανισμός σε έναν 24ωρο κύκλο.
Το φως και το σκοτάδι έχουν την μεγαλύτερη επίδραση στους Κιρκαδικούς ρυθμούς, αλλά επίσης τους επηρεάζουν η πρόσληψη τροφής, το Stress, η σωματική δραστηριότητα, το κοινωνικό περιβάλλον και η θερμοκρασία (**Daniel B Forger** [626], Πανεπιστήμιο του Michigan, ΗΠΑ).

Όλα τα έμβια όντα έχουν κιρκαδικούς ρυθμούς, συμπεριλαμβανομένων των ζώων, των φυτών και των μικροοργανισμών.
Στους ανθρώπους, **κάθε ιστός και όργανο έχει τον δικό του Κιρκαδικό ρυθμό** και συλλογικά συντονίζονται με τον καθημερινό κύκλο της ημέρας και της νύχτας. Οι Κιρκαδικοί ρυθμοί επηρεάζουν σημαντικές λειτουργίες στο ανθρώπινο σώμα, όπως : Ύπνος , Απελευθέρωση ορμονών , Όρεξη , Πέψη , Θερμοκρασία.
Το σύστημα που ρυθμίζει την έμφυτη αίσθηση του χρόνου ενός οργανισμού και ελέγχει τους Κιρκαδικούς ρυθμούς ονομάζεται **Βιολογικό Ωρολόϊ**.

Το Βιολογικό Ωρολόϊ αποτελείται από πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από χιλιάδες γονίδια που ενεργοποιούνται και απενεργοποιούνται με συγκεκριμένη σειρά. Ένα κύριο ωρολόϊ συντονίζει όλα τα περιφερειακά βιολογικά ωρολόγια σ' έναν οργανισμό.
Το Κιρκαδικό Ωρολόϊ στον Υπερχιασματικό Πυρήνα αποτελείται από **χιλιάδες ταλαντωτικούς νευρώνες**, καθένας από τους οποίους εξαρτάται από την κυτταρική αυτόνομη δράση ενός καθωρισμένου συνόλου γονιδίων του κιρκαδικού ωρολογιού.

Ωστόσο, το κύριο ερώτημα παραμένει, πώς αυτοί οι μεμονωμένοι ταλαντωτές οργανώνονται σε ένα Βιολογικό Ωρολόϊ που παράγει μια συνεκτική έξοδο ικανή να χρονομετρήσει όλες τις καθημερινές αλλαγές στη συμπεριφορά και τη φυσιολογία όλων των έμβιων όντων.

Όλα τα περιφερειακά Βιολογικά Ωρολόγια συντονίζονται από το Κεντρικό Βιολογικό Ωρολόϊ από το οποίο παίρνουν εντολές τι να κάνουν και πότε.

Όταν ξυπνάμε το πρωϊ, το Βιολογικό Ωρολόϊ δίδει σήμα έναρξης της ροής των ένζύμων που απαιτούνται για το πρωϊνό γεύμα. Οι ορμόνες αυξάνουν τη θερμοκρασία του σώματος και την αρτηριακή πίεση για να αντιμετωπίσουμε τις προκλήσεις της καινούργιας ημέρας.

Στη διάρκεια της ημέρας, το Βιολογικό Ωρολόϊ ρυθμίζει τις διάφορες ορμόνες και χημικές ουσίες ώστε να είναι διαθέσιμες όταν χρειασθεί.

Τη νύχτα, ο Υπερχιασματικός Πυρήνας στέλνει μήνυμα στην επίφυση να παραγάγει την ορμόνη **Μελατονίνη** που μας προκαλεί υπνηλία.
Παρ' όλο που αριθμεί μόνο περί τους **10.000** νευρώνες σε κάθε πλευρά της Τρίτης Κοιλίας, ο Υπερχιασματικός Πυρήνας κατευθύνει τους ημερήσιους κύκλους της συμπεριφοράς και της φυσιολογίας μας.

Αυτοί οι ημερήσιοι κύκλοι παράγουν τον ρυθμό της ζωής μας.

Το εκπληκτικό είναι ότι όταν αυτός ο πυρήνας απομονώνεται σε καλλιέργειες κυττάρων, **ο αυτόνομος μηχανισμός χρονομέτρησης μπορεί να διατηρηθεί επ' αόριστον με ακρίβεια και αξιοπστία**.

ΝΕΥΡΩΝΙΚΕΣ ΔΙΑΣΥΝΔΕΣΕΙΣ ΤΟΥ ΥΠΕΡΧΙΑΣΜΑΤΙΚΟΥ ΠΥΡΗΝΑ

Μελέτες με πρόκληση βλάβης και μελέτες μεταμοσχεύσεων (**David K. Welsh et al**. [497], **2010**, University of California, San Diego, La Jolla, ΗΠΑ), έχουν αποδείξει ότι ο Υπερχιασματικός Πυρήνας είναι ο πρωταρχικός Κιρκαδικός Βηματοδότης στα θηλαστικά. Έτσι, παρόλο που οι μεμονωμένοι νευρώνες του μπορούν να είναι κυτταρικά αυτόνομοι Κιρκαδικοί ταλαντωτές, οι ιδιότητες του νευρωνικού δικτύου αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της φυσιολογικής λειτουργίας του Υπερχιασματικού Πυρήνα.

Για τη σωστή λειτουργία του Κιρκαδικού Συστήματος Χρονισμού, όλα τα Κιρκαδικά ωρολόγια στο σώμα πρέπει να διατηρούνται συγχρονισμένα μεταξύ τους και με την 24ωρη ημέρα. Αυτή είναι η λειτουργία του κύριου Κιρκαδικού Βηματοδότη, του Υπερχιασματικού Πυρήνα.

Οι νευρώνες του μπορούν να παράγουν αυτόνομους κιρκαδικούς ρυθμούς και είναι ειδικοί από πολλές σημαντικές απόψεις :

Πρώτον, λαμβάνουν άμεση υποδοχή φωτός από τον αμφιβληστροειδή, η οποία τους επιτρέπει να συγχρονίζωνται με τον κύκλο ημέρας / νύχτας.

Δεύτερον, διαθέτουν διακριτούς, τοπογραφικά οργανωμένους μηχανισμούς σύζευξης που τους επιτρέπουν να παραμένουν συγχρονισμένοι μεταξύ τους ακόμη και σε συνεχές σκοτάδι.

Τρίτον, δημιουργούν έναν έντονο κιρκαδικό ρυθμό συχνότητας νευρωνικής πυροδότησης που τους επιτρέπει, μέσω ποικίλων άμεσων και έμμεσων οδών εξόδου, να συγχρονίζουν άλλα κύτταρα σ' όλο το σώμα.

Έτσι, ως κύριος βηματοδότης, ο Υπερχιασματικός Πυρήνας συγχρονίζει τον κύκλο φωτός / σκότους καθώς και άλλους δευτερεύοντες κυτταρικούς ταλαντωτές στον εγκέφαλο και τους περιφερειακούς ιστούς.

Αυτό επιτυγχάνεται μέσω ποικίλων οδών, των Αυτόνομων νευρικών συνδέσεων και των ορμονών συμπεριλαμβανομένων, καθώς και λιγότερο άμεσα μέσω της Κιρκαδικής διαμόρφωσης της θερμοκρασίας του σώματος και της συμπεριφοράς διατροφής. Επιπλέον, ως αποτέλεσμα της εσωτερικής σύζευξης, ο Υπερχιασματικός Πυρήνας παράγει επίσης ένα συνεκτικό σήμα εξόδου ακόμη και επί απουσίας ενός κύκλου φωτός/σκότους.
Ωστόσο, ο Υπερχιασματικός Πυρήνας είναι κάτι περισσότερο από ένα σύνολο συνεζευγμένων κυττάρων. Παρ' όλο που οι νευρώνες του μπορούν να ταλαντώνονται ανεξάρτητα, έχουν σχεδιασθεί για να είναι και «ομαδικοί παίκτες».

Μεμονωμένοι νευρώνες του Υπερχιασματικού Πυρήνα σε καλλιέργεια, μπορούν να δημιουργήσουν ανεξάρτητες κιρκαδικές ταλαντώσεις της γονιδιακής έκφρασης του ωρολογιού καθώς και νευρωνική πυροδότηση.

Η ρυθμικότητα του Υπερχιασματικού Πυρήνα εξαρτάται από την επαρκή αποπόλωση της μεμβράνης και τα επίπεδα ενδοκυτταρικού Ασβεστίου και Κυκλικού Αδενο-Μονο-Φωσφορικού Οξέος (cAMP).

Στον άθικτο Υπερχιασματικό Πυρήνα, οι κυτταρικές ταλαντώσεις συγχρονίζονται και ενισχύονται από ρυθμική συναπτική είσοδο από άλλα κύτταρα. Το αποτέλεσμα είναι ένα αναπαραγώγιμο τοπογραφικό μοτίβο διακριτών φάσεων και πλάτους.

Το δίκτυο του Υπερχιασματικού Πυρήνα συγχρονίζει τους κυτταρικούς ταλαντωτές που το αποτελούν, ενισχύει τις ταλαντώσεις τους, ανταποκρίνεται στην είσοδο φωτός μεταβάλλοντας την κατανομή φάσης τους, αυξάνει την αντοχή τους σε γενετικές διαταραχές και ενισχύει την ακρίβειά τους.

Έτσι, αναπόσπαστο μέρος της φυσιολογικής λειτουργίας του Υπερχιασματικού Πυρήνα αποτελούν οι ιδιότητες του νευρωνικού δικτύου, (**David K. Welsh et al.** [497], Department of Psychiatry, University of California, San Diego, La Jolla, ΗΠΑ).

Οι **A. Kalsbeek et al.** [516], από το Ινστιτούτο Νευροεπιστημών του Άμστερνταμ, είχαν ήδη αναφέρει σε μια ανασκόπηση τους το **2006** ότι το Κιρκαδικό ωρολόι στον Υπερχιασματικό Πυρήνα αποτελείται από **χιλιάδες ταλαντωτικούς νευρώνες**, καθένας από τους οποίους εξαρτάται από την αυτόνομη δράση ενός καθωρισμένου συνόλου γονιδίων Κιρκαδικού ωρολογιού.

Η δραστηριότητα αυτών των νευροενδοκρινικών νευρώνων ελέγχεται από διαφοροποιημένα χρονομετρημένα κύματα που μεταξύ άλλων απελευθερώνουν **Βαζοπρεσίνη**, **γ-Αμινοβουτυρικό Οξύ** (GABA) και **Γλουταμινικό Οξύ** από τις απολήξεις του Υπερχιασματικού Πυρήνα.

Οι ρυθμοί στους περισσότερους ιστούς σταδιακά μετριάζονται επί απουσίας του Υπερχιασματικού Πυρήνα. Τοπικοί μηχανισμοί σύζευξης εξακολουθούν να υπάρχουν σε ωρισμένους ιστούς, ιδιαίτερα στον Αμφιβληστροειδή και στον Οσφρητικό Βολβό, οι οποίοι μπορούν να ταλαντώνονται επίμονα χωρίς τον Υπερχιασματικό Πυρήνα τα σήματα του οποίου απαιτούνται για το συντονισμό της ρυθμικότητας μεταξύ των ιστών και για τον συγχρονισμό των κυττάρων στους διάφορους ιστούς.

Από μια πολύ πρόσφατη ανασκόπηση (**Melinda A. Ma, Elizabeth H. Morrison** [517], **2024**, από το Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνιας Riverside, ΗΠΑ, σταχυολογούμε : *"Ο Υπερχιασματικός Πυρήνας χωρίζεται στις υποπεριοχές "**πυρήνας**" και "**κέλυφος**". Στον πυρήνα - αμφιβληστροειδοειδικό δέκτη, εκφράζονται το **Αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (VIP)** και το **Πεπτίδιο απελευθέρωσης γαστρίνης (GRP),** ενώ τα **κύτταρα έκφρασης Αργινίνης- Βαζοπρεσίνης (AVP)** εντοπίζονται στο κέλυφος.*
Η έκφραση και η θέση των νευρώνων του πυρήνα και του κελύφους που περιέχουν τα ανωτέρω Νευροπεπτίδια, έχουν αποδειχθεί με συνέπεια σε πολλά είδη θηλαστικών, υποδηλώνοντας πόσο σημαντικές είναι για τη διατήρηση του Κιρκαδικού ρυθμού.

*Στην περιοχή του πυρήνα, το **Αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο** αυξάνεται κατά τη διάρκεια της σκοτεινής περιόδου. Το **Πεπτίδιο απελευθέρωσης γαστρίνης** αυξάνεται κατά τη διάρκεια της περιόδου φωτός και ενεργοποιείται ειδικά από άμεσα ερεθίσματα από φωτοευαίσθητα γαγγλιακά κύτταρα στον αμφιβληστροειδή μέσω της Αμφιβληστροειδο-Υποθαλαμικής οδού".*

Προσαγωγικές προ(σεκ)βολές και Νευροδιαβιβαστές

Οι προσαγωγικές προβολές του Υπερχιασματικού Πυρήνα είχαν περιγραφεί αρχικά στις αρχές της δεκαετίας του **1980** μέσω έρευνας με επίμυες Hamsters.

Ο **Krout** και οι συνεργάτες του [749], **2002** (Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, ΗΠΑ), ανεκάλυψαν ότι περίπου **40 περιοχές του εγκεφάλου** έχουν μονοσυναπτικές προσεκβολές στον Υπερχιασματικό Πυρήνα. Σύμφωνα με τους **Melinda A. Ma** και **Elizabeth H. Morrison** [542]**, 2024**, οι πρόσφατες έρευνες έχουν επικεντρωθεί σε τέσσερις κύριες προσαγωγικές εισροές στον Υπερχιασματικό πυρήνα.

Οι **εισροές του φωτός** άγονται διά της Αμφιβληστροειδο-Υποθαλαμικής οδού από τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς και τη Γονατο-Υποθαλαμική οδό. Το φως γίνεται αντιληπτό από τα νευρικά φωτοευαίσθητα κύτταρα του Αμφιβληστροειδούς (ράβδοι και κώνοι).
Τα εξειδικευμένα γάγγλια οδηγούν τις ώσεις που παράγονται από το φως στον Υπερχιασματικό Πυρήνα του Υποθαλάμου.

Άλλες προσαγωγικές προβολές προέρχονται από τους πυρήνες **pedunculopontine, parabigeminal** και **laterodorsal tegmentum**.
Αυτές οι προβολές μεταφέρουν χολινεργικούς νευροδιαβιβαστές στον Υπερχιασματικό πυρήνα.

Απαγωγικές προ(σεκ)βολές και Νευροδιαβιβαστές

Μέσω της ποικιλομορφίας φάσης μεταξύ των συστατικών κυττάρων του, ο βηματοδότης Υπερχιασματικός Πυρήνας μπορεί να παρέχει διαφορετικά σήματα εξόδου ώσεων σε διαφορετικούς ιστούς.
Η μελέτη των νευρολειτουργικών χαρακτηριστικών της βιολογικής ρυθμικότητας προϋποθέτει τον προσδιορισμό των οδών επικοινωνίας μεταξύ του Υπερχιασματικού Πυρήνα και των άλλων περιοχών του εγκεφάλου.

Οι απαγωγικές προβολές του Υπερχιασματικού Πυρήνα στοχεύουν κυρίως νευρώνες στον **Έσω Υποθάλαμο** που περιβάλλει τον Υπερχιασματικό Πυρήνα αλλά και νευρώνες στο **Ήπαρ**, στην **Επίφυση** και στα **Επινεφρίδια** και έχουν διερευνηθεί σε διάφορα είδη όπως τρωκτικά και μερικά πρωτεύοντα.

Ο Έσω Υποθάλαμος αποτελείται από πυρήνες του φαιοφυματικού υποθαλάμου, τον παρακοιλιακό πυρήνα του πρόσθιου υποθαλάμου και την Νευροϋπόφυση.

Η διάταξή του, γύρω από την Τρίτη κοιλία του εγκεφάλου, πάνω από την Αδενοϋπόφυση και σε άμεση επαφή με το αγγειακό σύστημα, είναι ιδιαίτερα σημαντική. Σημαίνει ότι χρησιμεύει ως διεπαφή (interface) – διαμεσολαβητής με κυκλοφορικά συστήματα, ως βασικός αγωγός μέσω του οποίου ο εγκέφαλος μπορεί να εξετάσει και να ελέγξει τα περιφερειακά συστήματα του σώματος.

Ο Υποθάλαμος σε συνεργασία με την Υπόφυση, αποτελεί το βασικό όργανο ρύθμισης της ομοιόστασης του οργανισμού.
Για να το επιτύχει αυτό ευρίσκεται σε επικοινωνία τόσο με τον υπόλοιπο εγκέφαλο όσο και με την περιφέρεια, αλλά και το εξωτερικό περιβάλλον.

Η επικοινωνία αυτή επιτελείται μέσω του ορμονικού και νευρικού συστήματος καθιστώντας τον Υποθάλαμο υπεύθυνο για ωρισμένες ζωτικές λειτουργίες, όπως η **σίτιση**, η **διασφάλιση της ομοιόστασης** (διατήρηση της εσωτερικής ισορροπίας του σώματος), η **ρύθμιση της θερμοκρασίας** του σώματος, η **ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού**, η **αναπαραγωγή** και ο **μεταβολισμός**.

Στον Υποθάλαμο ανατομικά διακρίνουμε :

Α. Έσω ζώνη (Μέσος Υποθάλαμος)

Β. Έξω ζώνη (Πλάγιος Υποθαλαμος).

Η **Έσω ζώνη** διαιρείται σε 4 περιοχές, στην προσθιοπίσθια διάμετρο:

1. Προοπτική Περιοχή (Preoptic region)
2. Υπερχιασματική (Suprachiasmatic) ή Υπεροπτική Περιοχή
3. Φαιοφυματική Περιοχή (Tuberal region)
4. Μαστική Περιοχή (Mamillary region)

Η **Υπερχιασματική η Υπεροπτική Περιοχή** ευρίσκεται πάνω από το οπτικό χίασμα και περιέχει τους εξής πυρήνες :

α) Υπεροπτικος πυρήνας (supraoptic nucleus SON),

β) Παρακοιλιακός πυρήνας (paraventricular nucleus PVN),

γ) Πρόσθιος υποθαλαμικός πυρήνας

δ) Υπερχιασματικός πυρήνας. (Suprachiasmatic)

Ο Υπερχιασματικός πυρήνας, επικαλύπτει το οπτικό χίασμα.
Συμμετέχει στη **ρύθμιση του κύκλου ύπνου-αφύπνισης**, της **θερμοκρασίας του σώματος** και του **κύκλου ημέρας-νύχτας (Κιρκαδικός ρυθμός)**. Λαμβάνει διμερείς εισροές από γαγγλιοκύτταρα του αμφιβληστροειδούς.

Προβάλλει στους παρακοιλιακούς, φαιοφυματικούς και έσω κοιλιακούς πυρήνες του Υποθαλάμου. Οι βλάβες του πυρήνα σε πειραματόζωα, διαταράσουν τις κυκλικές διακυμάνσεις των σωματικών λειτουργιών (π.χ. θερμοκρασία, ύπνος-αφύπνιση, κιρκαδικές αλλαγές ορμονών).

Μια μικρή ομάδα νευρώνων που ευρίσκονται στο κοιλιακό και μεσαίο τμήμα του πυρήνα χαρακτηρίζεται από την παρουσία του **Αγγειοδραστικού Εντερικού Πολυπεπτιδίου (VIP),** ενώ ένα μεγάλο σύμπλεγμα νευρώνων στο παρακείμενο ραχιαίο μέρος του Υπερχιασματικού πυρήνα περιέχει την **Αγγειοπιεσίνη** ή **Βασοπρεσίνη** (Vasopressin, από το vas = αγγείο + o + press + in).

Μέσω αυτών των διεπαφών και αλληλεπιδράσεων με άλλα μέρη του εγκεφάλου, ο Μέσος Υποθάλαμος διέπει κεντρικά ποικίλες ομοιοστατικές διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένων της **ενέργειας** και **ισορροπίας των υγρών**, των **αντιδράσεων στο Stress**, της **ανάπτυξης** και των **αναπαραγωγικών συμπεριφορών**.

Τα δεδομένα σχετικά με τον έλεγχο του Υπερχιασματικού Πυρήνα επί των νευροενδοκρινικών ρυθμών, παρέχουν σαφείς ενδείξεις ότι ο Πυρήνας αποτελείται από φαινοτυπικά διαφορετικούς υποπληθυσμούς νευρώνων. Επίσης παρέχουν ενδείξεις ότι οι υποπληθυσμοί αυτοί διακρίνονται με βάση την ηλεκτρική τους δραστηριότητα.

Επιπλέον, η εξειδίκευση του Υπερχιασματικού Πυρήνα μπορεί να φτάσει μέχρι να περιέχει νευρώνες που στοχεύουν ειδικά το **ήπαρ**, την **επίφυση** και τα **επινεφρίδια**.

Η **Έξω ζώνη** περιέχει τον κύριο **Ορεξινεργικό πυρήνα** που προβάλλει ευρέως σ' όλο το νευρικό σύστημα. Αυτό το σύστημα νευρώνων μεσολαβεί σε μια σειρά γνωστικών και φυσικών διεργασιών, όπως η ευόδωση της συμπεριφοράς και της διέγερσης στη διατροφή, η μείωση της αντίληψης του πόνου και η ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος, των πεπτικών λειτουργιών, της αρτηριακής πίεσης, μεταξύ πολλών άλλων.

Ο Υποθάλαμος ευρίσκεται κεντρικά στον εγκέφαλο και συνδέεται με το **Εγκεφαλικό στέλεχος** μέσω της Ραχιαίας διαμήκους περιτονίας, με τον **Εγκεφαλικό φλοιό** μέσω της Δέσμης του έσω πρόσθιου εγκεφάλου, με τον **Ιππόκαμπο** μέσω της Ψαλίδας, με την **Αμυγδαλή** μέσω της Τερματικής ραβδωτής οδού, με τον **Θάλαμο** μέσω της Μαστικο-θαλαμικής οδού. Επίσης συνδέεται με την **Υπόφυση** μέσω της Διάμεσης προεξοχής και με τον **Αμφιβληστροειδή** μέσω της Αμφιβληστροειδο-υποθαλαμικής οδού (**Matthew H. Bear et al.**, October 10, **2022**) [549].

Ο Υποθάλαμος ευρίσκεται στην κορυφή μιας Κινητικής ιεραρχίας που περιλαμβάνει τον Εγκεφαλικό φλοιό, το Μεταιχμιακό σύστημα, το Εγκεφαλικό στέλεχος και τους Κινητικούς νευρώνες του Νωτιαίου μυελού. Ενσωματώνει εσωτερικές και εξωτερικές πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση του οργανισμού. Καθορίζει τα πρότυπα δράσης για τη διατήρηση της ομοιόστασης σ' όλη τη διάρκεια της ζωής.

Οι **Αισθητηριακές περιοχές** του εγκεφαλικού φλοιού παράγουν αφηρημένες αισθητηριακές αντιλήψεις. Το **Μεταιχμιακό σύστημα** παράγει ισχυρά συναισθηματικά ερεθίσματα. Η **Σπονδυλο-υποθαλαμική** οδός μεταδίδει πληροφορίες για τον πόνο και τη θερμοκρασία. Το **Εγκεφαλικό στέλεχος** απελευθερώνει **Σεροτονίνη** και **Νορεπινεφρίνη**. Ο Υποθάλαμος υποδέχεται αυτά τα ερεθίσματα και ενεργοποιεί επιλογές δράσης στον εγκεφαλικό φλοιό και το εγκεφαλικό στέλεχος. Αυτά τα σήματα ταξιδεύουν μέσω της σπονδυλικής στήλης στους μύς και παράγουν συμπεριφορές.

Οι περισσότερες μονοσυναπτικές απαγωγικές προσεκβολές των νευρώνων του Υπερχιασματικού Πυρήνα καταλήγουν σε παρακείμενους Υποθαλαμικούς και Θαλαμικούς πυρήνες και τερματίζουν στο πρόσθιο τμήμα του Παρακοιλιακού Πυρήνα στον Θάλαμο. Οι ίνες που προέρχονται από τους δύο κύριους υποπληθυσμούς ενδογενών ινών, που άλλες παράγουν **Αγγειοδραστικό Εντερικό Πεπτίδιο (ΑΕΠ)** και άλλες **Αργινίνη - Βαζοπρεσίνη (ΑΒΠ)**, παρουσιάζουν μορφολογικά χαρακτηριστικά που τις διακρίνουν από ίνες που προέρχονται από άλλες περιοχές του εγκεφάλου.

Οι προβολές στον Οπτικό Πυρήνα εμπλέκονται στον **ύπνο** και την **εγρήγορση**. Οι κύριες πολυσυναπτικές απαγωγικές προσεκβολές των νευρώνων του Υπερχιασματικού Πυρήνα προβάλλουν στην **Επίφυση**.

Κατά την διάρκεια της νύχτας, αυτές απελευθερώνουν **Νορεπινεφρίνη** και διεγείρουν τους μετασυναπτικούς βήτα-1 και άλφα-1 αδρενεργικούς υποδοχείς στα **Κωνοκύτταρα**, προκαλώντας την παραγωγή **Μελατονίνης.**
Η Μελατονίνη χρησιμεύει ως χυμικό σήμα που ποικίλει σε ένταση καθώς οι νύχτες άλλοτε επιμηκύνονται και άλλοτε συντομεύονται κατά τη διάρκεια του έτους. Η παραγωγή της Μελατονίνης παρατείνεται κατά τη χειμερινή περίοδο, όταν οι νύχτες είναι μεγαλύτερες, ενώ στη θερινή περίοδο, μειώνεται.
Ως κύριος ταλαντωτής, ο Υπερχιασματικός Πυρήνας χρησιμοποιεί χυμικές και νευρωνικές εισόδους για να συντονίσει τα περιφερειακά Κιρκαδικά ωρολόγια.

Η **Επίφυση** είναι ένας ενδοκρινής αδένας που ευρίσκεται πίσω από την τρίτη κοιλία στον εγκέφαλο. Η σημασία της έγκειται στη λειτουργία του Κιρκαδικού κύκλου του **ύπνου** και της **εγρήγορσης**.
Η επίφυση είναι επίσης γνωστή ως **Κωνάριον** λόγω του κωνικού της σχήματος. Έχει μήκος περίπου **0,8 εκ**. Στους ενήλικες, ζυγίζει περίπου **0,1 γραμμάρια**. Ευρίσκεται μεταξύ των θαλαμικών σωμάτων και δέχεται νεύρωση από τα αδρενεργικά νεύρα.
Οι νευρώνες αυτοί είναι ευαίσθητοι στην **Επινεφρίνη**. Η συμπαθητική νεύρωση προέρχεται από το ανώτερο αυχενικό γάγγλιο, ενώ η παρασυμπαθητική νεύρωση από τα οπτικά και πτερυγοπαλατινά γάγγλια.

Ο μίσχος της Επίφυσης έχει επίσης νευρικές ίνες μαζί με νευρώνες από το γάγγλιο του τριδύμου οι οποίοι περιέχουν το **Νευροπεπτίδιο PACAP**.
Η Επίφυση είναι ο κύριος παραγωγός της **5-Μεθοξυ-ινδόλης**, της **Μελατονίνης** και της **5-Μεθοξυ-τρυπτοφόλης**. Μία από τις πιο σημαντικές λειτουργίες της Μελατονίνης είναι η ρύθμιση του Κιρκαδικού ρυθμού του ύπνου. Επίσης, είναι από τους πιο ισχυρούς "καθαριστές" των **Αντιδραστικών Μορφών Οξυγόνου** σε όλα τα όργανα.
Στα θηλαστικά ειδικότερα, η Μελατονίνη συντίθεται σε 4 ενζυματικά στάδια από το απαραίτητο αμινοξύ **Τρυπτοφάνη**, με την **Σεροτονίνη** να παράγεται στο τρίτο στάδιο. Η Μελατονίνη γνωστή και ως **"η ορμόνη του σκότους"** εκκρίνεται κατά τη διάρκεια της νύκτας, τόσο στα ημερόβια όσο και στα νυκτόβια ζώα.

Η παραγωγή Μελατονίνης αυξάνεται στο σκοτάδι και μειώνεται με την έκθεση στο φως. Οι ίνες από τον Υποθάλαμο στη συνέχεια δίδουν ίνες στα Ανώτερα Αυχενικά Γάγγλια στο Νωτιαίο Μυελό από όπου, αναμεταδοτικά σήματα αποστέλλονται πίσω στην Επίφυση μέσω των Μεταγαγγλιακών Νευρώνων.

Τα περιφερειακά όργανα, συμπεριλαμβανομένων των **πνευμόνων**, του **ήπατος**, των **νεφρών**, της **καρδιάς** και των **μυών**, παράγουν όλα Κιρκαδική γονιδιακή έκφραση - με βάση τον συνδυασμό εισόδου φωτός στον Υπερχιασματικό Πυρήνα και μη εισόδου - όπως ο χρόνος πρόσληψης τροφής ή κινητικής δραστηριότητας.

Η πιο σημαντική ιδιότητα δικτύου του Υπερχιασματικού Πυρήνα είναι η αξιοσημείωτη σύζευξη των συστατικών κυτταρικών ταλαντωτών του για την παραγωγή μιας συνεκτικής κιρκαδικής ταλάντωσης στο επίπεδο των ιστών.

ΝΕΥΡΟΓΛΟΙΑΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΚΙΡΚΑΔΙΚΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ

Ο όρος **"Νευρογλοιακά κύτταρα"** αναφέρεται στους διάφορους τύπους κυττάρων που λειτουργούν κυρίως για την υποστήριξη των νευρώνων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Ο όρος **Νευρογλοία** είναι Ελληνική λέξη που σημαίνει **"κόλλα νεύρων"** και επινοήθηκε από τον **Rudolf Virchow** * **(1821 – 1902),** το **1856**. Είτε σκόπιμα είτε όχι, η περιγραφή του υπονοούσε μια παθητική και αδιάφορη λειτουργία για τα νευρογλοιακά κύτταρα.
Αυτό τα τοποθετούσε χαμηλά στη νευρωνική ιεραρχία. Ωστόσο, όλα αλλάζουν με νέες μελέτες που δείχνουν ότι τα νευρογλοιακά κύτταρα είναι βασικοί ρυθμιστές της λειτουργίας και της υγείας του εγκεφάλου.

Ήδη από το **1907** ο Ιταλός Βιολόγος **Emilio Lugaro** [750]**,** επρότεινε ότι τα νευρογλοιακά κύτταρα ανταλλάσσουν ουσίες με το εξωκυττάριο υγρό και έτσι ασκούν έλεγχο στο νευρωνικό περιβάλλον. Έκτοτε, έχει αποδειχθεί ότι η Γλυκόζη, τα Αμινοξέα και τα Ιόντα ανταλλάσσονται μεταξύ του εξωκυττάριου χώρου και των νευρογλοιακών κυττάρων.
Π.χ., μετά από έντονη νευρωνική δραστηριότητα, τα νευρογλοιακά κύτταρα απορροφούν τα ιόντα Καλίου και ρυθμίζουν την συγκέντρωση τους, διατηρώντας φυσιολογική τη νευρωνική λειτουργία.

Τα νευρογλοιακά κύτταρα υπερβαίνουν τον αριθμό των νευρώνων στο νευρικό σύστημα τουλάχιστον κατά 10 προς 1. Υπάρχουν στο νευρικό σύστημα των ασπόνδυλων καθώς και των σπονδυλωτών και διακρίνονται από τους νευρώνες από την έλλειψη νευραξόνων. Επιπλέον, δεν σχηματίζουν συνάψεις και διατηρούν την ικανότητα να **διαιρούνται καθ 'όλη τη διάρκεια ζωής τους**.

---

* Ο **Rudolf Virchow** ήταν Γερμανός Ιατρός, παθολογοανατόμος, ανθρωπολόγος, βιολόγος, συγγραφέας, εκδότης και πολιτικός. Είναι γνωστός ως «ο πατέρας της σύγχρονης Παθολογικής Ανατομικής» και ως ο ιδρυτής της Κοινωνικής Ιατρικής, και στους συναδέλφους του, ως ο «Πάπας της Ιατρικής».

Η έρευνά του για την επιδημία τύφου του 1847-1848 στην Άνω Σιλεσία έθεσε τα θεμέλια για τη δημόσια υγεία στη Γερμανία και διεμόρφωσε την πολιτική και κοινωνική σταδιοδρομία του. Έγινε Καθηγητής της Παθολογικής Ανατομίας στο Πανεπιστήμιο του Würzburg, Γερμανία, σε ηλικία μόλις 28 ετών, το 1849.
Είναι πολύ γνωστός ο αφορισμός του : "**Η Ιατρική είναι μια Κοινωνική Επιστήμη και η Πολιτική δεν είναι τίποτα άλλο παρά Ιατρική σε μεγάλη κλίμακα**".

Ενώ οι νευρώνες και τα νευρογλοιακά κύτταρα είναι σε στενή επαφή μεταξύ τους, δεν έχουν άμεσες συνδέσεις, όπως οι **διασταυρώσεις χάσματος**, μεταξύ νευρογλοιακών κυττάρων και νευρώνων, έχουν όμως διασταυρώσεις χάσματος των νευρογλοιακών κυττάρων μεταξύ τους. Τα νευρογλοιακά κύτταρα είναι παρόντα σε όλους τους οργανισμούς που διαθέτουν Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Ακολουθώντας την αυξανόμενη πολυπλοκότητα του εγκεφάλου, τα νευρογλοιακά κύτταρα έχουν εμφανίσει σημαντικές αυξήσεις στον αριθμό, την ποικιλομορφία και τις λειτουργίες των [543]**.**

Με τη χρώση των κυττάρων με αντισώματα που συνδέονται με συγκεκριμένα πρωτεϊνικά συστατικά διαφορετικών νευρογλοιακών κυττάρων, οι Νευρολόγοι μπόρεσαν να διακρίνουν τέσσερις ομάδες Νευρογλοίας :

1. **Αστροκύτταρα**, υποδιαιρούμενα σε τύπους ινώδεις και πρωτοπλασματικούς,
2. **Ολιγοδενδροκύτταρα**, υποδιαιρούμενα σε ενδοφασικά και περινευρωνικά,
3. **Μικρογλοία** και
4. **Επενδυματικά** κύτταρα.

Ο κλασικός ρόλος των αστροκυττάρων περιλαμβάνει την δομική και μεταβολική υποστήριξη, την διατήρηση του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού, την ρύθμιση της εγκεφαλικής ροής αίματος, την κάθαρση των νευροδιαβιβαστών στις συνάψεις, την διατήρηση της ισορροπίας ιόντων, την υποστήριξη των δομών της Μυελίνης στη λευκή ουσία και την φλεγμονώδη αντιδραστικότητα μετά από τραυματισμό. Έχει προταθεί η έννοια της **τριμερούς σύναψης**, αναφερόμενη στη στενή σχέση που συμβαίνει στις συνάψεις μεταξύ προσυναπτικών, μετασυναπτικών και νευρογλοιακών στοιχείων.

Τα Αστροκύτταρα ευρίσκονται στον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό και αποτελούν περίπου το 30% των κυττάρων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος των θηλαστικών (**Marc R. Freeman, David H. Rowitch** [546], **2013,** University of Massachusetts, Worcester, MA ; University of California, San Francisco, ΗΠΑ).
Τα αστροκύτταρα είναι εύκολα αναγνωρίσιμα λόγω του μοναδικού τους σχήματος αστεριού. Οι δύο κύριες κατηγορίες αστροκυττάρων είναι τα **Πρωτοπλασματικά** και τα **Ινώδη**.

Τα Πρωτοπλασματικά αστροκύτταρα ευρίσκονται στη φαιά ουσία του εγκεφαλικού φλοιού, ενώ τα Ινώδη αστροκύτταρα στη λευκή ουσία του εγκεφάλου. Η κύρια λειτουργία των αστροκυττάρων είναι να παρέχουν δομική και μεταβολική υποστήριξη στους νευρώνες.
Τα αστροκύτταρα βοηθούν επίσης στη μετάδοση σημάτων μεταξύ των νευρώνων και των αιμοφόρων αγγείων του εγκεφάλου ελέγχοντας την ένταση της ροής του αίματος. Άλλες λειτουργίες περιλαμβάνουν αποθήκευση γλυκογόνου, παροχή θρεπτικών ουσιών, ρύθμιση συγκέντρωσης ιόντων και επιδιόρθωση νευρώνων.

Δομική υποστήριξη : Τα αστροκύτταρα συμμετέχουν στη φυσική δομή του εγκεφάλου. Είναι τα πιο άφθονα νευρογλοιακά κύτταρα, συνδέονται στενά με τις νευρωνικές συνάψεις και ρυθμίζουν την μετάδοση ηλεκτρικών ώσεων μέσα στον εγκέφαλο. **Ρυθμίζουν το απόθεμα Γλυκογόνου** καθώς τα αστροκύτταρα περιέχουν γλυκογόνο και είναι ικανά για νεογλυκογένεση.

Δίπλα στους νευρώνες στον Μετωπιαίο φλοιό και στον Ιππόκαμπο, αποθηκεύουν και απελευθερώνουν Γλυκόζη. Έτσι, μπορούν να τροφοδοτήσουν τους νευρώνες με γλυκόζη κατά τη διάρκεια περιόδων έλλειψης ή μεγάλης κατανάλωσης της. Μια πρόσφατη έρευνα σε επίμυες δείχνει ότι μπορεί να υπάρχει σχέση μεταξύ αυτής της δραστηριότητας και της σωματικής άσκησης.

Ρύθμιση συγκέντρωσης ιόντων στον εξωκυττάριο χώρο :
Τα αστροκύτταρα εκφράζουν διαύλους Καλίου σε υψηλή πυκνότητα.
Όταν οι νευρώνες είναι ενεργοί, απελευθερώνουν κάλιο, αυξάνοντας την τοπική εξωκυττάρια συγκέντρωση του. Επειδή τα αστροκύτταρα είναι ιδιαίτερα διαπερατά από το Κάλιο, καθαρίζουν γρήγορα την υπερβολική συσσώρευση του στον εξωκυττάριο χώρο.
Εάν αυτό παρεμποδισθεί, η εξωκυττάρια συγκέντρωση Καλίου αυξάνεται, οδηγώντας σε νευρωνική αποπόλωση από την **Εξίσωση Goldman** * [544].

---

* Η εξίσωση τάσης **Goldman-Hodgkin-Katz**, διετυπώθη από τον David E. **Goldman** του Πανεπιστημίου Columbia, New York, ΗΠΑ, το **1943** και ολοκληρώθηκε το **1949** από τους **Alan Lloyd Hodgkin** Νόμπελ Ιατρικής – Φυσιολογίας, **1963** και **Bernard Katz,** Νόμπελ Ιατρικής – Φυσιολογίας, **1970**. Η εξίσωση χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του δυναμικού ηρεμίας εκατέρωθεν της μεμβράνης ενός κυττάρου, λαμβάνοντας υπ' όψιν όλα τα ιόντα που την διαπερνούν. Η μη φυσιολογική συσσώρευση εξωκυτταρίου Καλίου είναι γνωστό ότι οδηγεί σε επιληπτική νευρωνική δραστηριότητα.

Διαμόρφωση της συναπτικής μετάδοσης : Στον υπεροπτικό πυρήνα, οι ταχείες αλλαγές στη μορφολογία των αστροκυττάρων έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν την ετεροσυναπτική μετάδοση μεταξύ των νευρώνων.

Αιματοεγκεφαλικός φραγμός : Τα άκρα των αστροκυττάρων που περιβάλλουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα πιστεύεται, όπως πρόσφατες έρευνες δείχνουν, ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και όπως απεδείχθη με την Λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία (fMRI), η δραστηριότητα τους συνδέεται με τη ροή του αίματος στον εγκέφαλο. Έτσι, τα αστροκύτταρα χρησιμεύουν ως μεσάζοντες στη νευρωνική ρύθμιση της ροής του αίματος (**Αγγειοδιαμόρφωση**)

Προώθηση της μυελινωτικής δραστηριότητας των Ολιγοδενδροκυττάρων : Η ηλεκτρική δραστηριότητα στους νευρώνες, τους αναγκάζει να απελευθερώσουν **ATP** (**Τριφωσφορική Αδενοσίνη**) η οποία χρησιμεύει ως σημαντικό ερέθισμα για το σχηματισμό μυελίνης.
Η ATP δεν δρα άμεσα στα ολιγοδενδροκύτταρα αλλά παρακινεί τα αστροκύτταρα να εκκρίνουν τον **Ανασταλτικό Παράγοντα Λευχαιμίας**, μια πρωτεΐνη που προάγει τη μυελινωτική δράση των ολιγοδενδροκυττάρων.

Επιδιόρθωση Κεντρικού Νευρικού Συστήματος : Μετά από τραυματισμό των νευρικών κυττάρων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), τα αστροκύτταρα γεμίζουν το χώρο για να σχηματίσουν μια νευρογλοιακή ουλή και συμβάλλουν στη νευρική επισκευή. Ωστόσο, ο ρόλος των αστροκυττάρων στην αναγέννηση του ΚΝΣ μετά από τραυματισμό, δεν είναι ακόμη καλά κατανοητός. Η νευρογλοιακή ουλή έχει παραδοσιακά περιγραφεί ως ένα αδιαπέραστο εμπόδιο στην αναγέννηση, ασκώντας έτσι έναν αρνητικό ρόλο στην αναγέννηση των αξόνων. Πρόσφατα όμως, διεπιστώθη μέσω γενετικών μελετών κατάλυσης ότι τα αστροκύτταρα απαιτούνται για να συμβεί η αναγέννηση (**Elidie Beard et al.** [545]**, 2022**, University of Leeds, HB ; University of Milano-Bicocca, Ιταλία).
Το πιο σημαντικό είναι ότι οι συγγραφείς διεπίστωσαν ότι η ουλή των αστροκυττάρων είναι στην πραγματικότητα απαραίτητη για την επέκταση των διεγερμένων αξόνων μέσω του τραυματισμένου νωτιαίου μυελού.

Μακροχρόνια ενίσχυση : Οι Νευροεπιστήμονες συζητούν εάν τα αστροκύτταρα ενσωματώνουν την μάθηση και την μνήμη στον Ιππόκαμπο. Πρόσφατα απεδείχθη ότι η ενσωμάτωση ανθρώπινων νευρογλοιακών προγονικών κυττάρων στους εκκολαπτόμενους εγκεφάλους επιμύων προκαλεί τη διαφοροποίηση των κυττάρων σε αστροκύτταρα.
Μετά την διαφοροποίηση, τα κύτταρα αυξάνουν την Μακροχρόνια Ενδυνάμωση, δηλαδή την παρατεταμένη ενίσχυση της μετάδοσης των ώσεων μεταξύ δύο συναψεων και βελτιώνουν την απόδοση της μνήμης στους επίμυες.

Ο διακόπτης του νευρικού συστήματος : Πρόσφατα επίσης διεπιστώθη ότι τα νευρογλοιακά κύτταρα (και ειδικότερα τα αστροκύτταρα) δρουν τόσο ως πυκνωτές νευροδιαβιβαστών όσο και ως λογικοί διακόπτες του νευρικού συστήματος, επιτρέποντας ή εμποδίζοντας την διάδοση του ερεθίσματος κατά μήκος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, ανάλογα με την κατάσταση της μεμβράνης και το επίπεδο του ερεθίσματος.

Κιρκαδικό ωρολόϊ : Τα αστροκύτταρα από μόνα τους επαρκούν για να οδηγήσουν τις μοριακές ταλαντώσεις στον Υπερχιασματικό Πυρήνα και την Κιρκαδική συμπεριφορά στα ποντίκια. Έτσι, μπορούν αυτόνομα να ξεκινήσουν και να διατηρήσουν την σύνθετη συμπεριφορά των θηλαστικών.
Οι νευρώνες του Υπερχιασματικού Πυρήνα του Υποθαλάμου λειτουργούν ως **Κεντρικό Κιρκαδικό Ωρολόϊ** συντονίζοντας την φυσιολογία των θηλαστικών με τον 24ωρο κύκλο φωτός-σκότους.

Οι **Brancaccio et al.**[547], **2019,** από το Εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας, University of Cambridge, Αγγλία, διεπίστωσαν ότι αυτοί οι νευρώνες υποβοηθούνται από γειτονικά αστροκύτταρα. Σε επίμυες που δεν είχαν το γονίδιο **Cry**, το οποίο κωδικοποιεί ένα κρίσιμο συστατικό του ωρολογιού, η αποκατάσταση της έκφρασης Cry και της λειτουργίας του Μοριακού Ωρολογιού στα αστροκύτταρα αλλά όχι στους γειτονικούς νευρώνες, αποκατέστησε τις ρυθμικές μεταγραφικές ταλαντώσεις στον Υπερχιασματικό Πυρήνα καθώς και τις κιρκαδικές συμπεριφορές.

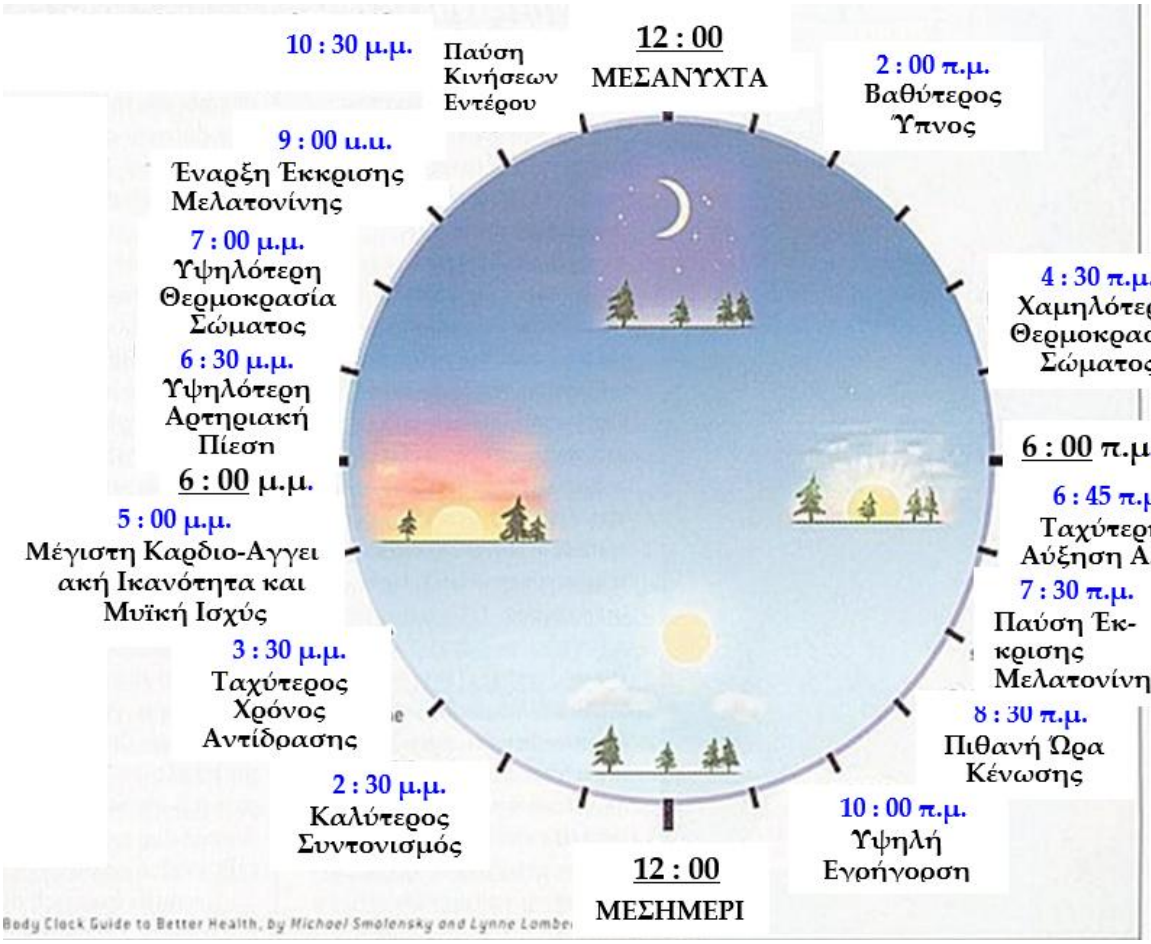
ΚΙΡΚΑΔΙΚΟΣ ΡΥΘΜΟΣ

Ο Κιρκαδικός ρυθμός είναι φυσιολογική ενδογενής διαδικασία που ρυθμίζει τον κύκλο ύπνου-αφύπνισης και επαναλαμβάνεται κάθε περίπου 24 ώρες.
Ο κύκλος αυτός έχει ευρέως παρατηρηθεί σε φυτά, ζώα, κυανοβακτηρίδια και μύκητες. Ο όρος "**Κιρκαδικός**" (**Circadian**) προέρχεται από τις Λατινικές λέξεις **circa** που σημαίνει **περίπου** και **diem** που σημαίνει **ημέρα.**

Επινοήθηκε από τον **Franz Halberg** [4], **1959**, University of Minnesota, ΗΠΑ.
Αρχικός ορισμός : ***"Κιρκαδικός είναι ο ρυθμός που αναφέρεται σε 24 ώρες, έστω κι αν είναι μεγαλύτερος ή μικρότερος για λίγα λεπτά ή λίγες ώρες".***

Το **1977**, η Επιτροπή Ονοματολογίας της Διεθνούς Εταιρείας Χρονοβιολογίας υιοθέτησε επισήμως τον ακόλουθο ορισμό :

"***Ο Κιρκαδικός ρυθμός αναφέρεται σε βιολογικές διακυμάνσεις ή ρυθμούς με συχνότητα 1 κύκλου ανά 24 ± 4 ώρες".***



ΕΙΚΟΝΑ 5 *Οι Ρυθμοί της Ζωής*

Michael H Smolensky et al. [795]**, 2010** , University Hospital S. Anna of Ferrara, Ιταλία.

Οι Αυτορυθμιστικοί Βρόγχοι Ανάδρασης (Autoregulatory feedback loops) στα θηλαστικά χρειάζονται 24 ώρες για να ολοκληρώσουν ένα κύκλο και αυτό αποτελεί την βάση για το **Βιολογικό Κιρκαδικό Μοριακό Ωρολόϊ.**

Χρονοβιολογία είναι η επιστήμη που μελετά τους βιολογικούς χρονικούς ρυθμούς (ημερήσιοι, περιοδικοί, εβδομαδιαίοι, εποχικοί και ετήσιοι).
Οι Κιρκαδικοί ρυθμοί είναι αυτοσυντηρούμενοι, ενσωματωμένοι, ενδογενείς, και προσαρμοσμένοι στο περιβάλλον μέσω εξωτερικών ερεθισμάτων (**Χρονοδότες, zeitgebers, time givers),** όπως το **φως,** η **θερμοκρασία** και οι **οξειδωτικοί κύκλοι.**

Ο Κιρκαδικός Ρυθμός είναι συνδεδεμένος προς τον κύκλο φωτός-σκότους. Όμως, τα ζώα και οι άνθρωποι σε συνθήκες απόλυτου σκότους για μακρά περίοδο λειτουργούν τελικά με ελεύθερο ρυθμό, με κύκλο ύπνου εξαρτώμενο από τον Κιρκαδικό Ρυθμό τους (περί τις 24 ώρες).

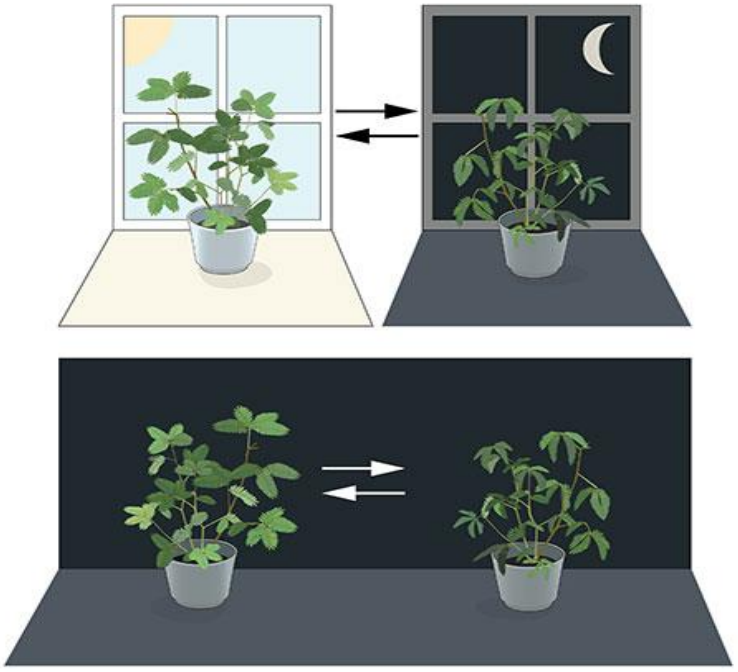
Τα τυφλά υποχθόνια θηλαστικά π.χ. ο τυφλός αρουραίος Spalax, είναι ικανά να διατηρούν ενδογενή Κιρκαδικό Ρυθμό χωρίς εξωτερικά ερεθίσματα.

Η παλαιότερη καταγεγραμμένη Κιρκαδική λειτουργία χρονολογείται τον **4ο αιώνα π.Χ.**, όταν ο **Ανδροσθένης ο Θάσιος**, Καπετάνιος ενός πλοίου του στόλου του Μεγάλου Αλεξάνδρου, περιέγραψε τις ημερήσιες κινήσεις των φύλλων του Οξυφοίνικος στο νησί **Τύλος**, σημερινό **Bahrein.**
Η πρώτη παρατήρηση Κιρκαδικού ρυθμού στον άνθρωπο αναφέρεται σε Κινεζικά Ιατρικά συγγράμματα, τον **13ο αιώνα μ.Χ**.

Οι ερευνητές **Caroline H. Ko** και **Joseph S.Takahashi** [6] , **2006,** στο Northwestern University, Evanston, Illinois, ΗΠΑ και University of Toronto, Καναδάς, παρετήρησαν ότι ο Κιρκαδικός Ρυθμός στα θηλαστικά είναι οργανωμένος σε μια απαραβίαστη ιεραρχία ταλαντώσεων.

"***Στην κορυφή της ιεραρχίας είναι ο Υπερχιασματικός Πυρήνας στον πρόσθιο Υποθάλαμο. Συντονίζει τις ανεξάρτητες περιφερειακές ταλαντώσεις ώστε να επιτυγχάνεται ένας συνεκτικός ρυθμός στο οργανισμικό επίπεδο***".

Το **1729** ο Γάλλος ερευνητής **Jean-Jacques d'Ortous de Mairan** [8] (**1678-1771**), ο θεωρούμενος ως θεμελιωτής της σύγχρονης Χρονοβιολογίας, παρετήρησε την ύπαρξη ένδογενών Κιρκαδικών ταλαντώσεων 24ωρης αλληλουχίας στις κινήσεις των φύλλων του φυτού *Mimosa pudica.*



ΕΙΚΟΝΑ 6 *Οι Κιρκαδικές ταλαντώσεις συνεχίζονται και σε απόλυτο σκότος.*

Οι κινήσεις αυτές συνεχίζοντο και όταν τα φυτά ευρίσκοντο σε απόλυτο σκότος και αυτό είναι **το πρώτο πείραμα** που διακρίνει το ενδογενές ωρολόϊ από την απλή αντανακλαστική αντίδραση σε ερεθίσματα της ημέρας.

Το **1896** οι **Patrick & Gilbert** [9], University of Iowa, ΗΠΑ, παρετήρησαν ότι κατά τη διάρκεια μακράς περιόδου στέρησης ύπνου, η υπνηλία αυξάνεται και ελαττώνεται με συχνότητα 24 ωρών.

Το **1918** ο **J.S. Szymanski** [10] έδειξε ότι τα ζώα είναι ικανά να διατηρούν 24ωρη δραστηριότητα παρά την απουσία εξωτερικών ερεθισμάτων, όπως το φως και οι μεταβολές της θερμοκρασίας.

Το **1929,** οι **Ingeborg Beling et al.** [11], University of Munich, Γερμανία, παρετήρησαν Κιρκαδικό Ρυθμό σε ρυθμικά διατρεφόμενες μέλισσες.

Το **1935,** οι **Hans Kalmus** και **Erwin Bünning** [12]**,** University of Prague, Τσεχία ; University of Jena, Γερμανία, ανεξάρτητα εργαζόμενοι, διεπίστωσαν την ύπαρξη Κιρκαδικού Ρυθμού στη φρουτόμυγα ***Drosophila melanogaster***.

Το **1971,** οι **Ron Konopka** & **Seymour Benzer** [13], California Institute of Technology, USA, ταυτοποίησαν το πρώτο γονίδιο Βιολογικού Ωρολογιού, στη ***Drosophila*** και το ωνόμασαν **"period" (PER)**.

Το **1984,** οι **Ron Konopka, Jeffrey Hall, Michael Roshbash** [14], Brandeis University, Massachusetts, USA, απεμόνωσαν το γονίδιο **PER,** έδειξαν ότι είναι το κέντρο του Κιρκαδικού Ρυθμού και ότι η απώλεια του καταργεί την Κιρκαδική δραστηριότητα.

Συγχρόνως και ανεξάρτητα, ο **Michael W. Young** [16] (The Rockefeller University, N.Y., ΗΠΑ), ανέφερε παρόμοιες δράσεις του γονιδίου **PER**. Επόμενο ερώτημα ήταν πως άρχιζαν και πως διετηρούντο οι κιρκαδικοί ρυθμοί. Ο Young υπέθεσε ότι η **πρωτεΐνη PER** αναστέλλει το γονίδιο PER που την κωδικοποιεί και με ανασταλτικό βρόγχο ανατροφοδότησης (inhibitory feed back loop), εμποδίζει τη δική της σύνθεση ρυθμίζοντας τα επίπεδα της με συνεχή κυκλικό ρυθμό**.**
Όταν το γονίδιο **PERIOD** είναι ενεργό, παράγεται **PERIOD MRNA**.
Αυτό μεταφέρεται από τον πυρήνα στο κυτταρόπλασμα και χρησιμοποιείται ως πρότυπο για την παραγωγή **PER** πρωτεΐνης η οποία εν συνεχεία συσσωρεύεται στον πυρήνα και αναστέλλει την δραστηριότητα του γονιδίου PERIOD.
Έτσι πυροδοτείται **ο Μηχανισμός Ανασταλτικής Ανατροφοδότησης.**

Η ιδέα αυτή ήταν δελεαστική αλλά κάποια κομμάτια από το παζλ έλειπαν ακόμη: Για να αναστείλει τη δράση του γονιδίου PERIOD, η PER πρωτεΐνη που παράγεται στο κυτταρόπλασμα έπρεπε να φθάσει στον πυρήνα όπου είναι το γενετικό υλικό.

Οι Hall & Rosbash έδειξαν ότι η PER πρωτεΐνη συσσωρεύεται στον πυρήνα στη διάρκεια της νύχτας, αλλά **πως φτάνει μέσα στον πυρήνα ;**

Το **1994 , ο Michael Young** ανεκάλυψε το γονίδιο **TIMELESS** που κωδικοποιεί την **TIM πρωτεΐνη** και έδειξε ότι όταν οι πρωτεΐνη TIM συνδεθεί με την **PER πρωτεΐνη**, μπορούν να εισέλθουν στον πυρήνα όπου αναστέλλουν τη δράση του γονιδίου **PERIOD** και κλείνουν τον ανασταλτικό βρόγχο ανατροφοδότησης.
Ο μηχανισμός αυτός εξηγούσε την γέννηση των ταλαντώσεων αλλά έμεναν ακόμα ερωτήσεις. Ο Young εταυτοποίησε ένα ακόμη γονίδιο, το **DOUBLE TIME** που κωδικοποιεί την **DBT πρωτεΐνη** η οποία καθυστερεί την συσσώρευση της PER πρωτεΐνης. Αυτό εξηγούσε πως ρυθμίζονται οι ταλαντώσεις πλησιέστερα προς ένα 24ωρο κύκλο.
Τον ίδιο χρόνο, ο **Joseph Takahashi** [6], Northwestern University, Evanston, IL, ΗΠΑ, εργαζόμενος με επίμυες, ανεκάλυψε το γονίδιο **CLOCK,** το πρώτο γονίδιο Βιολογικού Ωρολογιού στα θηλαστικά.

Μια πιο πρόσφατη μελέτη του **Tobias Eckle** [7], **2012**, από το Πανεπιστήμιο του Denver, Colorado, ΗΠΑ, έδειξε ότι το έντονο φως, ακόμα και το φως ημέρας, μειώνει τον κίνδυνο αλλά και τη βαρύτητα της βλάβης από καρδιακή προσβολή.
Το Κεντρικό Βιολογικό Ωρολόϊ στον Υπερχιασματικό Πυρήνα συντονίζει τον χρονισμό των εξαρτώμενων ταλαντώσεων στις διάφορες περιοχές του εγκεφάλου και στα περιφερειακά όργανα, νεφροί, ήπαρ κ.ά.

Οι έρευνες έδειξαν ότι ο Κιρκαδικός Ρυθμός σ' όλους τους οργανισμούς, αναπροσαρμόζει τη λειτουργία του καθημερινά προς τον 24ωρο κύκλο της περιστροφής της γης.

Το 2017, οι **Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash & Michael W. Young** [5] έλαβαν το **βραβείο Nobel Φυσιολογίας ή Ιατρικής** ***«για τις ανακαλύψεις των μοριακών μηχανισμών που ελέγχουν τον Κιρκαδικό ρυθμό»*** στη φρουτόμυγα Δροσόφιλα.

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν τη σημασία της συν-εξέλιξης των οξειδωτικών πρωτεϊνών και των κιρκαδικών ταλαντώσεων μετά το **Μεγάλο Οξειδωτικό Γεγονός** [15] (Department of Organismic and Evolutionary Biology, Harvard University, Cambridge, MA, ΗΠΑ, **2021**) πριν από **2,3 δισεκατομμύρια χρόνια** περίπου. Οι κιρκαδικές αλλαγές στα επίπεδα του Οξυγόνου του περιβάλλοντος και η παραγωγή των **Δραστικών Μορφών Οξυγόνου (ΔΜΟ)** με την παρουσία του ηλιακού φωτός, είναι πιθανό να ωδήγησαν στην ανάγκη εξέλιξης του Κιρκαδικού Ρυθμού.

Η εξέλιξη αυτή ήταν απαραίτητη για να προλαμβάνει και να εξουδετερώνει τις επιβλαβείς οξειδωτικές αντιδράσεις σε καθημερινή βάση. Η απλούστερη γνωστή μορφή Βιολογικού Ωρολογιού είναι το **Βακτηριακό Ωρολόϊ**, με παράδειγμα τα **Προκαρυωτικά Κυανοβακτηρίδια**. Διαφορετικά κύτταρα μπορούν να επικοινωνούν μεταξύ τους για συγχρονισμένη παραγωγή ηλεκτρικών σημάτων που αλληλεπιδρούν με τους ενδοκρινείς αδένες του εγκεφάλου.

Αυτό οδηγεί σε περιοδική απελευθέρωση ορμονών - οι υποδοχείς των οποίων μπορεί να ευρίσκονται στην περιφέρεια του σώματος - και σε συγχρονισμό των περιφερειακών Βιολογικών Ωρολογιών των διαφόρων οργάνων.

Η πληροφορία της χρονικής στιγμής της ημέρας που προσλαμβάνεται από τα μάτια, ταξιδεύει προς το Κεντρικό Βιολογικό Ωρολόϊ.
Μέσω του Κεντρικού Βιολογικού Ωρολογιού που ευρίσκεται στον εγκέφαλο συγχρονίζονται τα Βιολογικά Ωρολόγια του υπολοίπου σώματος.
Ο Κιρκαδικός Ρυθμός επιτρέπει στους οργανισμούς να αναμένουν και να προετοιμάζωνται για ακριβείς και τακτικές μεταβολές του περιβάλλοντος.
Τους επιτρέπει να αξιοποιούν καλύτερα το φως, την τροφή κ.ά.
Η ρυθμικότητα είναι σημαντική για το συγχρονισμό των μεταβολικών λειτουργιών σε συντονισμό με το περιβάλλον. Αυτό υποδεικνύεται από τη διατήρηση (κληρονομικότητα) του Κιρκαδικού_Ρυθμού στις φρουτόμυγες μετα από εκατοντάδες γονιδιακές μελέτες σε συνθήκες εργαστηρίου.

Τι έκανε τον Κιρκαδικό Ρυθμό να εξελίσσεται, παραμένει αίνιγμα.
Οι υποθέσεις μέχρι τώρα έδιναν έμφαση στην άποψη ότι **Φωτοευαίσθητες πρωτεΐνες** και **Κιρκαδικός Ρυθμός** έχουν κοινή προέλευση στα πρώιμα κύτταρα με σκοπό την προστασία των αντιγράφων του DNA από τα υψηλά επίπεδα της επιβλαβούς υπεριώδους ακτινοβολίας κατά τη διάρκεια της ημέρας.
Επομένως η αντιγραφή και αναπαραγωγή του DNA, παραπέμφθηκε στη νύχτα.
Ενδείξεις για τα ανωτέρω δεν υπάρχουν αφού οι απλούστεροι οργανισμοί με Κιρκαδικό_Ρυθμό, τα **Κυανοβακτηρίδια**, κάνουν το αντίθετο, αναπαράγονται περισσότερο την ημέρα.

Σε κάθε περίπτωση, ο χρονισμός **ύπνου / αφύπνισης, θερμοκρασίας σώματος, δίψας, πείνας, δραστηριότητας των εγκεφαλικών κυμάτων, παραγωγής των ορμονών, ανανέωσης των κυττάρων**, συντονίζεται από το Βιολογικό Ωρολόϊ.
Η **Φωτοπεριοδικότητα** - η φυσιολογική αντίδραση των οργανισμών προς τη διάρκεια ημέρας και νύχτας - είναι ζωτικής σημασίας για φυτά και ζώα.
Η πρόγνωση καιρικών συνθηκών, διαθεσιμότητας της τροφής ή δραστηριότητας των θηρευτών είναι αποφασιστικής σημασίας για την επιβίωση των ειδών, για την επιλογή του χρόνου μετανάστευσης, χειμερίας νάρκης και αναπαραγωγής.

Μεταλλάξεις ή διαγραφές του γονιδίου **CLOCK** σε επίμυες, κατέδειξαν την σημασία του Βιολογικού Ωρολογιού για τον σωστό χρονισμό των κυτταρικών και μεταβολικών λειτουργιών. Οι επίμυες με μετάλλαξη / διαγραφή του γονιδίου **Rev-ErbA alpha clock** εμφάνισαν **υπερφαγία, παχυσαρκία, διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων** και **προδιάθεση για Διαβήτη**.
Η πεταλούδα της Βορειοανατολικής Αμερικής ***Danaus plexippus*** στο ταξίδι της φθινοπωρινής μετανάστευσης προς το Μεξικό, χρησιμοποιεί μια **ηλιακή πυξίδα** που εξαρτάται απο ένα Βιολογικό Ωρολόϊ στις κεραίες της.

Το ίδιο συμβαίνει με τα χελιδόνια αλλά και με πολλά ζώα που ανάλογα με τις εποχές μεταναστεύουν σε διάφορες χώρες για αναζήτηση τροφής ή/και για να προφυλαχθούν από δυσμενείς καιρικές συνθήκες.

Αναρωτηθήκατε ποτέ πως ο πετεινός γνωρίζει την ώρα της ανατολής του ήλιου και αναγγέλλει πριν απ' αυτήν, πρώτος – και ίσως και μόνος μέσα στο ζωικό βασίλειο – την έναρξη της καινούργιας ημέρας ;

Το **2015** μια ενδιαφέρουσα εργασία από τους **Tsuyoshi Shimmura et al.** [825] από την Ιαπωνία μας έδωσε πολλές πληροφορίες :

"Το "cock-a-doodle-doo" κακάρισμα των κοκόρων, το οποίο συμβολίζει το ξημέρωμα της αυγής σε πολλούς πολιτισμούς, ελέγχεται από το κιρκαδικό ωρολόϊ.
Όταν ένας κόκορας ανακοινώνει το ξημέρωμα, οι άλλοι στην περιοχή ακολουθούν αμέσως. Τα κοτόπουλα είναι πολύ κοινωνικά ζώα και αναπτύσσουν μια γραμμική και σταθερή ιεραρχία σε μικρές ομάδες. Διαπιστώσαμε ότι όταν τα κοτόπουλα στεγάζονταν σε μικρές ομάδες, ο κορυφαίος κόκορας καθώριζε το χρονοδιάγραμμα της αναγγελίας πριν από την αυγή.
Συγκεκριμένα, ο κορυφαίος κόκορας άρχιζε πάντα να κορακίζει πρώτος, ακολουθούμενος από τους υφισταμένους του, κατά φθίνουσα σειρά κοινωνικής τάξης. Όταν ο κορυφαίος κόκορας απομακρυνόταν με φυσικά αίτια από μια ομάδα, ο δεύτερος κόκορας ξεκινούσε το κακάρισμα.
Η παρουσία ενός κυρίαρχου κόκορα εμείωνε σημαντικά τον αριθμό των κακαρισμάτων πριν από την αυγή από τους υφισταμένους . . . .
Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι σε μια ομαδική κατάσταση, ο κορυφαίος κόκορας έχει προτεραιότητα να ανακοινώσει το ξημέρωμα και ότι τα κατώτερο κοκόρια είναι αρκετά υπομονετικά για να περιμένουν το πρώτο κακάρισμα του κορυφαίου κόκορα κάθε πρωί, μέχρι σημείου που θέτουν σε κίνδυνο το κιρκάδιο ωρολόϊ τους για να τηρήσουν την κοινωνική τάξη της ομάδας".

Το **2019**, οι ίδιοι ερευνητές ανεκοίνωσαν την αιτία που προκαλεί το κακάρισμα των πετεινών [826] :

"Τα ζώα που επικοινωνούν χρησιμοποιώντας ήχους ευρίσκονται σ' όλο το ζωικό βασίλειο. Είναι ενδιαφέρον ότι, σε αντίθεση με την ανθρώπινη φωνητική μάθηση, τα περισσότερα ζώα μπορούν να παράγουν συγκεκριμένα πρότυπα φωνής χωρίς να τα μαθαίνουν από τους γονείς τους.
Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται έμφυτη φωνητικότητα. Η υποκείμενη μοριακή βάση τόσο της φωνητικής μάθησης στους ανθρώπους όσο και της έμφυτης φωνητικής στα ζώα παραμένει άγνωστη.
*Το κακάρισμα ενός κόκορα ελέγχεται επίσης εγγενώς και το ανώτερο κέντρο πιστεύεται ότι εντοπίζεται στον πυρήνα **intercollicularis (ICo)** του Μεσεγκεφάλου.*

*Εδώ, δείχνουμε ότι ο υποδοχέας της **Χολοκυστοκινίνης Β** (CCKBR) είναι ένα ρυθμιστικό γονίδιο που εμπλέκεται στην πρόκληση κακαρίσματος σε κοκόρια που είναι μια συμπεριφορά εξαρτώμενη από την **Τεστοστερόνη** και γι' αυτό τα κοκόρια κακαρίζουν αλλά όχι οι κότες. Η χορήγηση όμως Τεστοστερόνης κάνει τους νεοσσούς να κακαρίζουν ανεξαρτήτως φύλου".*

Ο Κιρκαδικός Ρυθμός στα φυτά τα ενημερώνει για την καταλληλότερη εποχή ανθοφορίας για προσέλκυση επικονιαστών και ρυθμίζει τις κινήσεις των φύλλων. Επίσης ρυθμίζει την ανάπτυξη, την βλάστηση, την ανταλλαγή αερίων, την ενζυμική δραστηριότητα, την φωτοσύνθεση και την εκπομπή αρωμάτων.
Το φως είναι για τα φυτά το σήμα συγχρονισμού των ενδογενών ωρολογιών προς το περιβάλλον και γίνεται αντιληπτό από μια ευρεία ποικιλία φωτοαισθητήρων.

Ομοίως, όταν τα μάτια μας δεχθούν φως, **η παραγωγή της Μελατονίνης αναστέλλεται** και οι παραγόμενες ορμόνες μάς κρατούν σε εγρήγορση.
Όταν τα μάτια μας δεν δέχονται φως, **παράγεται Μελατονίνη** και **αισθανόμαστε κόπωση και υπνηλία**, ενώ το ηλεκτρικό φως τη νύχτα και ιδιαίτερα το "μπλε" φως της τηλεόρασης, των υπολογιστών και των κινητών τηλεφώνων, διαταράσσει την κιρκαδική λειτουργία.

Μια σημαντική μελέτη από το **Πανεπιστήμιο του Harvard**, το **1999**, υπελόγισε τον φυσιολογικό Κιρκαδικό Ρυθμό του ανθρώπου σε περίπου **24 h και 11 min**, πολύ κοντά στην ηλιακή ημέρα. Βιολογικοί χρονοδείκτες για τον Κιρκαδικό Ρυθμό των θηλαστικών είναι η έκκριση της Μελατονίνης, η θερμοκρασία του σώματος και τα επίπεδα της Κορτιζόλης στο πλάσμα.
Η μέση θερμοκρασία ενηλίκου ανθρώπου φθάνει στη μικρότερη τιμή περί τις 5 π.μ., 2 ώρες πριν από την συνήθη ώρα αφύπνισης. Κατά την διάρκεια της ημέρας η Μελατονίνη απουσιάζει πλήρως ή είναι ελάχιστα ανιχνεύσιμη.

Φυσιολογικές λειτουργίες που επηρεάζονται από την δυσλειτουργία του Κιρκαδικού Ρυθμού είναι η **Καρδιακή συχνότητα**, διάφορες κυτταρικές λειτουργίες όπως **Οξειδωτικό Stress** (**OS**) , **κυτταρικός μεταβολισμός** , **ανοσολογικές** και **φλεγμονώδεις αντιδράσεις** , **επιγενετικές τροποποιήσεις** , **αντιδράσεις σε υποξία / υπεροξία** , **ενδοπλασμικό Stress, αυτοφαγία** και **ρύθμιση του περιβάλλοντος των βλαστοκυττάρων**.

Μια μελέτη σε νεαρούς άνδρες, έδειξε ότι ο καρδιακός ρυθμός φθάνει στη χαμηλότερη τιμή στη διάρκεια του ύπνου και στην ανώτερη τιμή αμέσως μετά την αφύπνιση. Περισσότερο ή λιγότερο ανεξάρτητοι Κιρκαδικοί Ρυθμοί ευρίσκονται και σε πολλά όργανα εκτός του Υπερχιασματικού Πυρήνα.

Ο **Joseph Takahashi** [6] [557]**, 2004, 2013**, τονίζει ότι «***σχεδόν κάθε κύτταρο περιέχει*** Βιολογικό Ωρολόϊ». Περιφερειακά Βιολογικά Ωρολόγια, «περιφερειακοί ταλαντωτές» ανευρέθησαν σε **Επινεφρίδια , Ήπαρ , Οισοφάγο , Πνεύμονες , Πάγκρεας , Σπλήνα , Θύμο** και **Δέρμα**. Υπάρχει επίσης ένδειξη ότι ο **Οσφρητικός βολβός** και ο **Προστάτης** εμφανίζουν ταλαντώσεις.

Πολλοί ταλαντωτές, όπως π.χ. ηπατικά κύτταρα, φαίνεται ότι ανταποκρίνονται και σε ερεθίσματα εκτός του φωτός, όπως η τροφή.
Σύμφωνα με τον **M D C Belle** [548]**, 2015,** από το Πανεπιστήμιο του Manchester της Αγγλίας, η συνολική δραστηριότητα χιλιάδων νευρώνων παράγει και επικοινωνεί κιρκαδικές χρονικές ενδείξεις με τον υπόλοιπο εγκέφαλο και όλα τα συστήματα και όργανα του σώματος.
Πολλές περιοχές του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένων των περιοχών με νευροενδοκρινική λειτουργία, περιέχουν επίσης τοπικά ωρολόγια και παρέχουν σήματα ανατροφοδότησης στον Υπερχιασματικό Πυρήνα.

Γι αυτό, η χορήγηση της Ιατρικής θεραπείας σε συγχρονισμό προς το Βιολογικό Ωρολόϊ, η **Χρονοθεραπευτική,** αυξάνει σημαντικά τη δραστικότητα των φαρμάκων και μειώνει την τοξικότητα και τις ανεπιθύμητες ενέργειες τους.

ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΥΓΕΙΑΣ ΑΠΟ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΚΙΡΚΑΔΙΚΟΥ ΡΥΘΜΟΥ

Η διαταραχή του Κιρκαδικού Ρυθμού συνδέεται με σημαντικά προβλήματα υγείας. Η αντιστροφή του κύκλου ύπνου / αφύπνισης είναι σύμπτωμα αλλά και επιπλοκή Ουραιμίας , Αζωθαιμίας , Οξείας νεφρικής βλάβης , Παχυσαρκίας , Διαβήτη και πολλών άλλων διαταραχών του μεταβολισμού που συνδέονται επίσης με τον τρόπο ζωής και με γενετικούς παράγοντες.
Μεταξύ αυτών, η διαταραχή του Βιολογικού Ωρολογιού και η μη εναρμόνιση του με τον κύκλο φωτός / σκότους, δύνανται να οδηγήσουν σε μεταβολικές και ορμονικές διαταραχές που αφορούν στο Πεπτικό και Ανοσοποιητικό σύστημα.
Η διαταραχή του Κιρκαδικού Ρυθμού αυξάνει τον κίνδυνο Καρδιαγγειακών νόσων , Αρτηριακής υπέρτασης , Αγχώδους νεύρωσης , Κατάθλιψης , Αλκοολισμού κ.ά.

Η εργασία με βάρδιες συνοδευόμενη με ακανόνιστες ώρες φαγητού συνδέεται με διαταραχή της ευαισθησίας στην Ινσουλίνη. Επίσης συνδέεται με αύξηση της Μάζας σώματος , Καρδιο-μεταβολικό σύνδρομο , Υπέρταση και Φλεγμονή.

Οι πιλότοι και το πλήρωμα των αεροπλάνων, λόγω της εναλλαγής πολλών χρονικών ζωνών και περιοχών ηλιοφάνειας και σκότους, συχνά αδυνατούν να διατηρήσουν φυσιολογικό Κιρκαδικό Ρυθμό και πρόγραμμα ύπνου, με συνέπεια κόπωση, διαταραχές προσανατολισμού και αϋπνία (**jet lag**).
Μακροχρόνια διαταραχή του Κιρκαδικού Ρυθμού έχει ανεπιθύμητες συνέπειες σε περιφερειακά όργανα, κυρίως στην εμφάνιση ή επιδείνωση της Καρδιαγγειακής νόσου. **Το γαλάζιο φως LED** καταστέλλει την Μελατονίνη 5 φορές περισσότερο από το πορτοκαλλί-κίτρινο υψηλής πιέσεως Νατρίου (ΥΠΝ) φως.
Μια μεταλλική λάμπα αλογόνου με λευκό φως καταστέλλει την Μελατονίνη 3 φορές περισσότερο από το ΥΠΝ.

Μελέτες δείχνουν μεγάλες αμφίδρομες συσχετίσεις μεταξύ του Κιρκαδικού Ρυθμού και εξαρτησιογόνων ουσιών. Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι ότι η διαταραχή του Κιρκαδικού Ρυθμού αυξάνει τον **κίνδυνο εξάρτησης** και την συχνότητα των υποτροπών, ενώ η σταθεροποίηση του προγράμματος ύπνου και του Κιρκαδικού Ρυθμού μειώνει την ευαλωτότητα στην εξάρτηση και την πιθανότητα υποτροπής.

Η ΦΥΣΙΚΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΑ – ΤΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΩΡΟΛΟΪ

Το **1797**, στο Λονδίνο, ο **C. W.Hufeland** [20] – Γερμανός Ιατρός, Φυσίατρος και συγγραφέας, Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής του Πανεπιστημίου της Βαϊμάρης, Γερμανία – στο βιβλίο του **"Η τέχνη της παράτασης της ζωής"** σημειώνει : *"Από τα πρώιμα στάδια της, η Βιολογία είχε ασχοληθεί με την ικανότητα φυτών και ζώων να προσαρμόζωνται προς τις χωρικές συνθήκες του περιβάλλοντος των".*

Η προσαρμογή προς τις χρονικές συνθήκες του περιβάλλοντος είχε μελετηθεί λιγότερο, παρ' όλο που γνωρίζουμε από πολλές παρατηρήσεις πόσο εκπληκτική είναι. Σχετίζεται με την **υποταγή στους κύκλους της ημέρας και της νύχτας**, με τις εποχικές μεταβολές, ακόμη και με τις εναλλαγές εαρινής παλίρροιας και άμπωτης που συνδέονται με τις φάσεις της σελήνης.

Το 1958, ο **Erwin Bunninn** [21], Γερμανός Βιολόγος, συνιδρυτής του τομέα της Χρονοβιολογίας τακτικός Καθηγητής στα Πανεπιστήμια Κολωνίας και Tübingen, που επρότεινε ένα μοντέλο για τους ενδογενείς κιρκαδικούς ρυθμούς που διέπουν την Φωτοπεριοδικότητα των φυτών, αναφέρει :

*"Αυτή η περίοδος των 24 ωρών που διαμορφώνεται από την **τακτική περιστροφή της γης**, στην οποία όλοι συμμετέχουμε, είναι ξεχωριστή μέσα στη φυσική οικονομία του ανθρώπου. Είναι και ήταν πάντοτε, **η μονάδα της φυσικής μας χρονολόγησης**. Ας σκεφθούμε μόνο την φυσιολογική μέτρηση του χρόνου που εκφράζεται από ταλαντώσεις με περιόδους 24 ωρών, δηλαδή τον **ενδογενή ημερήσιο ρυθμό**".*

Αναγνώριση της βιολογικής αξίας του εσωτερικού ωρολογιού

Η χρήση των ταλαντώσεων επιτρέπει σε φυτά και ζώα να κάνουν προγραμματισμό για ωρισμένες ημέρες μπροστά.
Μπορούμε να εκπαιδεύσουμε τις μέλισσες να **αναζητούν την τροφή τους μια συγκεκριμένη ώρα της ημέρας**. Εάν μετά από ωρισμένες ημέρες σταματήσουμε την παροχή της τροφής, εκείνες θα συνεχίσουν να την αναζητούν την ίδια ώρα έστω κι αν δεν είναι διαθέσιμη. Πολλά λουλούδια ανοίγουν το πρωί και προσφέρουν το νέκταρ και τη γύρη τους στη διάρκεια της ημέρας. Το νέκταρ και η γύρις εκκρίνονται με ημερήσια περιοδικότητα.

Το άνοιγμα και κλείσιμο των λουλουδιών ελέγχεται από τον ημερήσιο κύκλο φωτός / σκότους. Προφανώς τα φυτά έχουν κάτι αντίστοιχο και ισοδύναμο προς την αίσθηση του χρόνου των μελισσών, καθώς βλέπουμε συχνά τα λουλούδια να ανοίγουν πριν την αυγή, σαν να ξέρουν ότι ο ήλιος πρόκειται σύντομα να ανατείλει. **Όμως, ακόμη κι αν κρατήσουμε τα λουλούδια στο σκοτάδι, εκείνα ανοίγουν την ίδια ώρα** (Εικόνα 6, *Σελ. 45*).

Αυτές οι φωτοπεριοδικές αντιδράσεις προκαλούνται από τη διάρκεια της ημέρας και όχι από την ποσότητα του φωτός. Μπορούν ακόμη να προκληθούν και με επιμήκυνση της ημέρας με ένα πολύ ασθενές τεχνητό φως. Δεν είναι τόσο η ποσότητα και η ένταση του φωτός όσο η διάρκεια της επίδρασης του που είναι ο σημαντικός παράγων της επιμήκυνσης της φωτεινής περιόδου. Στα ζώα η δυνατότητα της ακριβούς μέτρησης του χρόνου αποδεικνύεται από την ικανότητα τους να προσανατολίζωνται χρησιμοποιώντας την **Ηλιακή πυξίδα**.

Κυτταρικό και Κεντρικό Ωρολόϊ

Ο μηχανισμός του Βιολογικού ωρολογιού δεν περιορίζεται στην περίπλοκη αντίδραση των διαφόρων ιστών και οργάνων. Τούτο καταδεικνύεται σαφώς από την παρουσία ημερήσιων ταλαντώσεων σε Μονοκύτταρους οργανισμούς. Στην ***Euglena*** παρετηρήθη ενδογενής ημερήσιος ρυθμός ευαισθησίας στο φως. Πολλοί μύκητες και πρωτόγονα φύκη δεν είναι μονοκύτταροι οργανισμοί αλλά τα κύτταρα τους είναι ομοιογενή σε βαθμό που μας επιτρέπει να υποθέτουμε εντόπιση ωρολογιού σε κάθε κύτταρο.

Επίδραση της Θερμοκρασίας

Πειράματα που εμελέτησαν την περιοδικότητα κατά τη διάρκεια μακράς περιόδου υψηλών ή χαμηλών θερμοκρασιών, στις μέλισσες και στη ***Drosophila***, έδωσαν το εκπληκτικό αποτέλεσμα ότι **η διάρκεια των περιόδων είναι ανεξάρτητη από τη θερμοκρασία.**

Επίδραση του φωτός

Ο Ενδογενής ρυθμός επηρεάζεται από το φως. Αυτό προκύπτει από το γεγονός ότι το συνεχές φως τροποποιεί τη διάρκεια της χρονικής περιόδου.

Το φαινόμενο αυτό έχει περιγραφεί επανειλημμένως από το **1939**.
Κατά τον J. **Aschoff** [22], **1960 -** συνιδρυτή μαζί με τον **Erwin Bunninn** της Χρονοβιολογίας, διάδοχοι του **Jean-Jacques d'Ortous de Mairan** - Διευθυντή στο Ινστιτούτο Max Planck για τη Φυσιολογία της Συμπεριφοράς και Καθηγητή στο Πανεπιστήμιο του Μονάχου, η μακροχρόνια συνεχής έκθεση σε νυχτερινά φώτα στις γυναίκες βλάπτει σοβαρά το ανοσοποιητικό και μεταβολικό τους σύστημα.
Ο Aschoff διετύπωσε ένα γενικό κανόνα :

"Η διάρκεια της χρονικής περιόδου στα ζώα που είναι ενεργά στη διάρκεια της ημέρας ελαττώνεται με την αύξηση της έντασης του φωτός, ενώ στα ζώα που είναι ενεργά στη διάρκεια της νύχτας, αυξάνεται με την αύξηση της έντασης του φωτός".

Επίδραση χημικών παραγόντων

Πειράματα σχεδιασμένα να μελετούν επιδράσεις χημικών παραγόντων στο Βιολογικό ωρολόϊ, στοχεύουν στη διευκρίνιση του βιοχημικού μηχανισμού της περιοδικότητας. Ημερήσιες μεταβολές της διαπνοής και της φωτοσυνθετικής ικανότητος είχαν παρατηρηθεί πολύ ενωρίτερα. Ημερήσιες διακυμάνσεις των ενζύμων παρετηρήθησαν σε ιστούς ζώων, όπως στα **επινεφρίδια** (**Glick** [23], **2013,** Καθηγητής του Πανεπιστημίου του Waterloo, Καναδάς).

Ο Ρόλος Κυτταροπλάσματος , Πυρήνα και Πλαστιδίων

Έχοντας υπ' όψιν τον κεντρικό ρόλο των Νουκλεϊνικών οξέων στον έλεγχο των βιοχημικών λειτουργιών στο κύτταρο, πρέπει να εξετάσουμε την υπόθεση ότι αυτά είναι ιδιαίτερης σημασίας για τον μηχανισμό του Βιολογικού Ωρολογιού.
Οι **R. Halberg** και **L Kroos** [24] , **1992,** Michigan State University, ΗΠΑ, εμελέτησαν τον μεταβολισμό των DNA και RNA στα θηλαστικά.
Ήταν ήδη γνωστό ότι το Βιολογικό Ωρολόϊ ελέγχει τον μεταβολισμό των Νουκλεϊνικών οξέων (**Hastings J W** [25], **1960,** University of τΗΠΑ). Η παρατήρηση ότι η **Ακτινομυκίνη D** που καταστέλλει τη φωτοσύνθεση στη ***Gonyaulax,*** αναστέλλει επίσης και την σύνθεση του RNA, ευνοεί την υπόθεση ότι ο Βιολογικός Ωρολογιακός μηχανισμός εξαρτάται από την σύνθεση του RNA.

Η χρήση του ωρολογιού στην εύρεση της κατεύθυνσης

Τα ζώα υψηλής και χαμηλής βιολογικής κλίμακας μπορούν να χρησιμοποιούν μια **Ηλιακή πυξίδα** υπολογίζοντας τις μεταβολές του αζιμούθιου του ήλιου κατά τη διάρκεια της ημέρας.

Ο **William M. Hamner** [26], **2003,** Centre for Marine and Coastal Studies, University of New South Wales, Sydney, Αυστραλία, έδειξε με σαφήνεια ότι τα υψηλής και χαμηλής βιολογικής κλίμακας φυτά, έντομα, θηλαστικά, έχουν περιοδική ημερήσια συμπεριφορά ακόμη και στο Νότιο Πόλο, όπου η περιστροφή της γης δεν μπορεί να προκαλέσει διακυμάνσεις στο περιβάλλον.

Πολλοί θαλάσσιοι οργανισμοί έχουν ρυθμούς συμπεριφοράς που συμπίπτουν με τους κύκλους υψηλής και χαμηλής παλίρροιας και συνεχίζουν σε συνθήκες εργαστηρίου.

Ημερήσιες διακυμάνσεις και εξωτερικοί παράγοντες

Η ευαισθησία σε εξωτερικούς παράγοντες επηρεάζεται από το Βιολογικό ωρολόϊ, π.χ., οι οργανισμοί αντιδρούν διαφορετικά σε ερεθίσματα ίσης εντάσεως αναλόγως προς τη φάση του ενδογενούς ρυθμού στην οποία ευρίσκονται.
Η διακύμανση της ευαισθησίας των οργανισμών στους εξωτερικούς παράγοντες δεν είναι τυχαία, π.χ. οι πιθανότητες γεννήσεως και θανάτου αυξάνονται ωρισμένες ώρες της ημέρας. Μερικά ζώα αποφεύγουν το φως τη νύχτα και αναζητούν το φως την ημέρα. Άλλα αντιδρούν με τον αντίθετο τρόπο.

Τα ευρήματα δείχνουν ότι **ποσοτικά και ποιοτικά διαφορετικές αντιδράσεις συμβαίνουν ως απάντηση σε ερεθίσματα ίσης εντάσεως σε διαφορετικές ώρες ή υπό διαφορετικές συνθήκες**. Οι διακυμάνσεις αυτές αποτελούν την βάση των **Φωτοπεριοδικών αντιδράσεων.**

Η χρήση του Βιολογικού ωρολογιού για τη μέτρηση της διάρκειας της ημέρας

Πολλοί οργανισμοί χρησιμοποιούν τις μετρήσεις της διάρκειας της ημέρας για να προσανατολισθούν στις αλλάγές των εποχών. Ο έλεγχος των φυσιολογικών αντιδράσεων με τη μέτρηση της διάρκειας της ημέρας, είναι γνωστός ως **Φωτοπεριοδικός έλεγχος**. Σε πρωιμότερες εποχές επικρατούσε η άποψη ότι οι ετήσιες διακυμάνσεις στη θερμοκρασία, την ένταση του φωτός, την υγρασία κ.λ.π., είναι υπεύθυνες για την δυνατότητα προσαρμογής της ανάπτυξης των οργανισμών στις αλλαγές των εποχών.
Ο **Georg Klebs** [27]**, 1913**, Heidelberg Academy of Sciences / Mathematical and Natural Sciences Class, Heidelberg, Γερμανία, γράφει για τα αποτελέσματα των πειραμάτων του με το ***Sempervivum funkii*** :

«Στη φύση, ο χρόνος της ανθοφορίας πιθανώτατα καθορίζεται από την αυξανόμενη διάρκεια της ημέρας μετά την εαρινή ισημερία. Όταν η ημέρα φτάσει σε μια ωρισμένη διάρκεια, αρχίζει η ανθοφορία».

Υπάρχουν όμως φυτά που ανθίζουν ανεξάρτητα από τη διάρκεια της ημέρας κι αυτό υποδηλώνει ότι ο φωτοπεριοδικός έλεγχος της ανάπτυξης των φυτών είναι πολύ εξελιγμένος όταν είναι οικολογικά σημαντικός.

Φωτοπεριοδικά φαινόμενα στα ζώα

Σε ωρισμένα φυτά και ζώα το Φυσιολογικό ωρολόϊ ελέγχει τις ημερήσιες μεταβολές στην αντίδραση στο φως και στη θερμοκρασία.

Τα φαινόμενα της Φωτο- και Θερμο-περιοδικότητας δείχνουν ότι η φυσιολογική εξέλιξη πολλών φυτών και ζώων είναι δυνατή μόνο εάν οι κύκλοι φωτός - σκότους και υψηλής - χαμηλής θερμοκρασίας αντιστοιχούν σε ρυθμό περίπου 24 ωρών. Η έκθεση των οργανισμών αυτών σε εξωτερικούς κύκλους με αισθητή απόκλιση της διάρκειας τους από τις 24 ώρες, οδηγεί σε διαταραχές.

Η φυσιολογική περιοδικότητα μπορεί να ακολουθήσει την εξωτερική περιοδικότητα εντός ωρισμένων ορίων, πέραν των οποίων οι φυσιολογικς ταλαντώσεις αποσυγχρονίζονται. Οι κύκλοι με περιοδικότητα 24 ωρών περίπου, είχαν πάντα καλύτερα αποτελέσματα.
Η καλύτερη διάρκεια κύκλου εξαρτάται από τη θερμοκρασία.
Σε μέτριες θερμοκρασίες η βέλτιστη διάρκεια των κύκλων φωτός -σκότους είναι περίπου 24 ώρες. Σε χαμηλές θερμοκρασίες είναι λίγες ώρες μεγαλύτερη, σε υψηλές θερμοκρασίες είναι λίγες ώρες μικρότερη.

Οι άνθρωποι μπορούν να κάνουν περιορισμένη μόνο προσαρμογή σε περιβάλλον που αποκλίνει αισθητά από τις 24 ώρες.

Τα ευρήματα δείχνουν ότι στους ανθρώπους και στα ζώα υψηλής βιολογικής κλίμακας, διαφορετικές λειτουργίες προσαρμόζονται με διαφορετική «προθυμία» στις αποκλίσεις του κύκλου φωτός-σκότους.
Ευχάριστα είναι τα ευρήματα των **Jürgen Ascoff** [28], **1955,** University of Göttingen, Γερμανία και **Albert Bruce** [29], **2002,** Καθηγητής Βιοχημείας και Βιοφυσικής, University of California, San Francisco, ΗΠΑ, ότι ακόμη και μετά μακροχρόνια εργασία σε νυχτερινές βάρδιες, οι λειτουργίες του σώματος διατηρούν την αρχική φάση του ρυθμού τους, παρ' όλο που ο ρυθμός του ύπνου έχει πλήρως αναστραφεί.

ΤΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΩΡΟΛΟΪ

Ο **Dr Jeffrey Tomkins** [19], Clemson University, South Carolina, ΗΠΑ, μας ρωτάει : *"Έχετε ξυπνήσει ποτέ αμέσως πριν χτυπήσει το ξυπνητήρι ; Είναι σαν το σώμα σας να είναι καλωδιωμένο με ένα εσωτερικό ωρολόϊ"*.

Πράγματι οι επιστήμονες ανεκάλυψαν **τρισεκατομμύρια εσωτερικά ωρολόγια** ! Ζούμε συντροφιά με τα ωρολόγια : από το ξυπνητήρι μέχρι τους θερμοστάτες, από το ωρολόϊ του κινητού μέχρι το ωρολόϊ του υπολογιστή μας και από κάθε "έξυπνη" συσκευή μέχρι το αυτοκίνητο μας, όλα εξαρτώνται από εσωτερικά ωρολόγια. Όλη την ημέρα, ο κόσμος μας κυβερνάται από χρονομετρητές και αυτό δεν συμβαίνει μόνο στους ανθρώπους. Όλα τα έμβια όντα, έχουν ενδογενή ωρολόγια για να διατηρούν τα συστήματα τους σε εύρυθμη λειτουργία.

Τα ενδογενή ωρολόγια λειτουργούν ως **φίλτρα θορύβου** και **αποκωδικοποιητές πληροφοριών**.

Ο βιολογικός θόρυβος αποτελεί σημαντική πρόκληση για τα διακυτταρικά δίκτυα σηματοδότησης. Η εσφαλμένη σύνδεση ενός μορίου αυξητικού παράγοντος σ' έναν υποδοχέα, για παράδειγμα, πρέπει να εμποδίζεται να ενεργοποιήσει την μεταγωγή σήματος και την επακόλουθη ενίσχυση της δράσης του ενδεχομένως βλαπτικού παράγοντος (**Gliech, Holland** [627], **2020,** Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, ΗΠΑ).

Για την αντιμετώπιση αυτού του ζητήματος, τα κύτταρα χρησιμοποιούν μια καθυστέρηση στην ενεργοποίηση της οδού για να διασφαλίσει ότι το εισερχόμενο σήμα είναι διατηρήσιμο και ισχυρό πριν από τη πρόκληση μιας απόκρισης (**Gerardin et al., 2019** [629] , University of California, SanFrancisco, CA, ΗΠΑ). Αυτοί οι τύποι ωρολογιών διαγράφουν σήματα από την ταχεία και σποραδική δραστηριότητα υποδοχέων, επιτρέποντας στα κύτταρα να κάνουν καλύτερη χρήση των δικτύων σηματοδότησης για σκόπιμη και στοχευμένη επικοινωνία. Ακόμη και στα χρωμοσώματα, τα γονίδια ενεργοποιούνται ή καταστέλλονται από εξειδικευμένα εσωτερικά ωρολόγια.

Σύμφωνα με τους **Norio Ishida et al.** [30] , **1999**, από το Brandeis University, Massachusetts, ΗΠΑ, Higashi, Tsukuba Science City, Ibaraki, Ιαπωνία, όλες οι λειτουργίες, Νοητική εγρήγορση, Ευεξία, Stress, Καρδιακή λειτουργία, Πείνα, Ανοσολογική ικανότητα, κ.ά. εκδηλώνονται με Ημερήσιο Ρυθμό.

Είναι ενδιαφέρον ότι η πολυτιμότητα του Βιολογικού ωρολογιού είναι ιδιαιτέρως εμφανής όταν είναι εκτός συντονισμού.

Το **Jet lag** και η **εργασία με βάρδιες** μπορούν να αποσυντονίσουν τους φυσιολογικούς ρυθμούς και να επηρεάσουν την σωματική και πνευματική υγεία. Ακόμη και η αλλαγή της ώρας, 1 ώρα μπροστά ή πίσω (Άνοιξη και Φθινόπωρο) μπορεί να διαταράξει το Βιολογικό ωρολόϊ.
Η διαταραχή όμως των φυσιολογικών κύκλων του οργανισμού, μάς προκαλεί διάφορα προβλήματα. Οι μελέτες δείχνουν ότι περισσότερα ατυχήματα, τροχαία και εργατικά συμβαίνουν όταν χάνουμε έστω και 1 ώρα ύπνου.

Οι καρδιολογικοί ασθενείς διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου στην εβδομάδα μετά την αλλαγή της θερινής ώρας. Σημαντικές συσχετίσεις των διαταραχών του Βιολογικού Ωρολογιού με χρόνια προβλήματα υγείας, όπως Διαβήτης, Καρδιοπάθειες, Άνοιες, ανακαλύπτονται συνεχώς.
Οι ίδιοι βιολογικοί παράγοντες και τα ίδια γονίδια που ρυθμίζουν το εσωτερικό μας ωρολόϊ, επηρεάζουν την λειτουργία όλων των συστημάτων του οργανισμού.

Παχυσαρκία και Βιολογικό Ωρολόϊ

Ενδιαφέρουσα είναι η αιτιολογική συσχέτιση των διαταραχών του Βιολογικού Ωρολογιού με την Παχυσαρκία που υποδεικνύεται από αρκετές σημαντικές εργασίες.

Ο Υπερχιασματικός Πυρήνας ελέγχει τη διαδικασία της Πέψης με Κιρκαδικό Ρυθμό όπως επισημαίνουν ήδη από το **1978** ερευνητές από την Ιαπωνία (**Katsuya Nagai et al.** [241], Institute for Protein Research, Osaka University, Yamada-kami, Osaka) αλλά και πιο πρόσφατα από την Γαλλία, **2016** (**Selmaoui B** [242], Department of Experimental Toxicology, INERIS, Verneuil-en-Halatte).
Διαταραχή του ρυθμού πρόσληψης τροφής, όπως σε εργαζόμενους με βάρδιες, οδηγεί σε παχυσαρκία (**Reza Amani, Tim Gill** [243]**, 2013**, Jundishapur University, Ahvaz, Ιράν), ενώ στο ίδιο αποτέλεσμα οδηγούν μεταλλάξεις στα γονίδια του Βιολογικού Ωρολογιού, που διαταράσσουν τις μεταβολικές λειτουργίες.

Το σώμα μας θέλει να λειτουργεί σαν Ελβετικό ωρολόϊ

Η ιδέα του Βιολογικού Ωρολογιού φαίνεται εκ πρώτης όψεως αλλόκοτη, αλλά υπάρχει πράγματι μια πολύ συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου που είναι επιφορτισμένη με την τήρηση του χρόνου. Είναι ο **Υπερχιασματικός Πυρήνας** που εντοπίζεται πάνω από το σημείο του διχασμού των 2 οπτικών νεύρων όπως έχουμε ήδη αναφέρει.
Αυτή η θέση καθιστά τον Υπερχιασματικό Πυρήνα ικανό να δέχεται τα απαραίτητα ερεθίσματα από το φως για να κρατάει τον χρόνο και να τον μεταδίδει στα τρισεκατομμύρια Περιφερειακά Ωρολόγια, σ' όλα τα όργανα του σώματος. Επίσης, τα γονίδια επηρεάζουν το Βιολογικό ωρολόϊ.

Το σύστημα χρειάζεται και τα δύο, το **φως** και τα **γονίδια**. Σε περίπτωση παραμονής σε συνεχές σκοτάδι, ο ημερήσιος κύκλος αυξάνεται σε 25 ώρες.
Επί απουσίας των γονιδίων που συμβάλλουν στον έλεγχο του Βιολογικού ωρολογιού, ο κύκλος ύπνου-αφύπνισης μπορεί να αυξηθεί ή να απουσιάζει εντελώς.
Η ανάγκη να υπάρχουν και οι δύο παράγοντες - φως και γονίδια - καθιστά το Βιολογικό ωρολόϊ ένα παράδειγμα συνεργασίας περιβάλλοντος και γονιδίων για την διατήρηση της καλής λειτουργίας του βιολογικού συστήματος.

Ο Υπερχιασματικός Πυρήνας ορίζει την διαδρομή της ζωής μας:

--- Δίδει τον ρυθμό λειτουργίας του κύκλου Ύπνου–Αφύπνισης.

--- Συγχρονίζει την φυσιολογία της συμπεριφοράς μας,

Κατευθύνει τα αυτόνομα και ορμονικά σήματα του Υποθαλάμου προς τα διάφορα όργανα του σώματος, στις φάσεις δραστηριότητας ή αδράνειας κατά την διάρκεια της ημέρας και της νύχτας.
Ο ρόλος αυτός απαιτεί ανατροφοδότηση των πληροφοριών από τα όργανα της περιφέρειας προς τον Υπερχιασματικό Πυρήνα ως προς την κατάσταση της φυσιολογίας των, προκειμένου να αναπροσαρμόσει τις εντολές του.

Οιαδήποτε διαταραχή της σχέσης ανατροφοδότησης, όπως του κύκλου Ύπνου – Αφύπνισης, οδηγεί σε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ασθενειών, όπως **Υπέρταση , Παχυσαρκία , Διαβήτης , Μεταβολικό Σύνδρομο** (**Ruud M. Buijs, Dick F. Swaab** [238], **2013**, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Μεξικό).
Η **Μελατονίνη** είναι η υπεύθυνη ορμόνη για τον ημερήσιο κύκλο.
Όταν πέφτει η νύχτα, ο Υπερχιασματικός Πυρήνας δέχεται λιγότερο φως και η Μελατονίνη που μας προκαλεί υπνηλία αυξάνεται δίδοντας σήμα στον εγκέφαλο να αρχίσει τη διαδικασία ύπνου.

Με την ανατολή του ήλιου, η έκκριση της μελατονίνης αναστέλλεται και τα κυκλώματα αφύπνισης του εγκεφάλου αναλαμβάνουν δράση.
Οι ορμόνες που είναι υπεύθυνες για την πείνα και τον μεταβολισμό, επίσης αυξομειώνονται κατά τη διάρκεια της ημέρας, όπως και οι χημικές ουσίες που εμπλέκονται στη λειτουργία του Ανοσοποιητικού συστήματος.

Οι ουσίες που ευνοούν τις φλεγμονές αυξάνονται τη νύχτα (γι'αυτό τότε ανεβαίνουν οι πυρετοί), ενώ οι ουσίες που τις καταπολεμούν αυξάνονται την ημέρα. Αν και υπάρχουν ωρισμένα όργανα του σώματος, όπως η καρδιά, που είναι ικανά σε κάποιο βαθμό να διαχειρισθούν τη δική τους λειτουργία, υπάρχουν ενδείξεις ότι το Βιολογικό Ωρολόϊ παίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της λειτουργίας τους.

Οι κιρκαδικοί ρυθμοί αποτελούν μια πανταχού παρούσα δυνατότητα προσαρμογής του οργανισμού σε προβλέψιμες προκλήσεις του περιβάλλοντος.

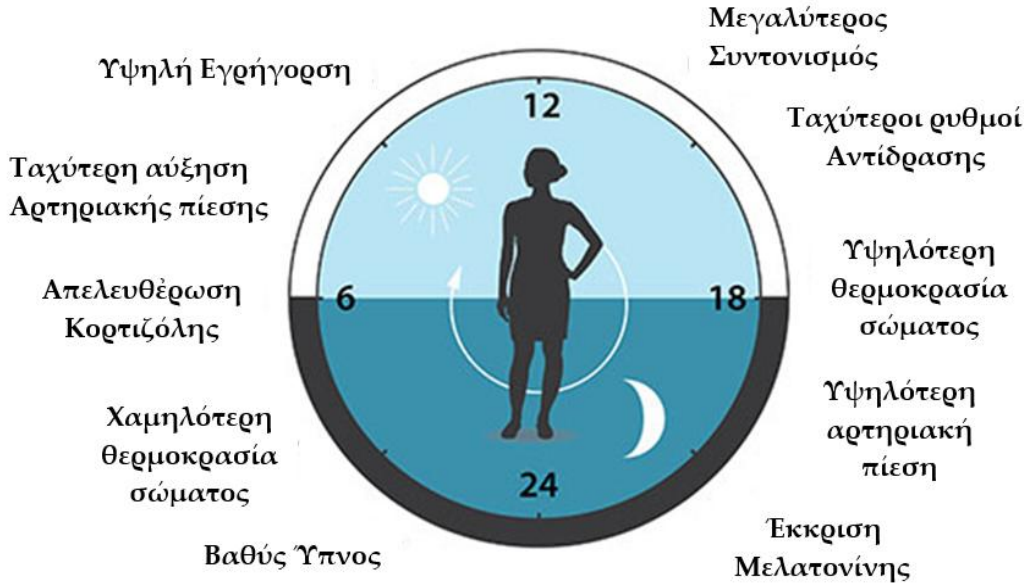
Μέχρι πρόσφατα, τα μόρια που συμμετέχουν στις ταλαντώσεις δεν ήσαν γνωστά. Η διαταραχή των ταλαντώσεων από αναστολείς του RNA και της πρωτεϊνικής σύνθεσης, υποδεικνύει την συμμετοχή των μορίων.
Οι πρώτες δύο μεταλλάξεις που ανεκαλύφθησαν στη φρουτόμυγα ***Drosophila melanogaster*** είναι τα γονίδια **period (PER)** και **timeless** (*Σελ.47*).
Η αφθονία των mRNA και των πρωτεϊνικών προϊόντων των period και timeless γονιδίων εμφανίζουν κύκλο 24 ωρών.

Πρωτεϊνικές μελέτες έδειξαν ότι το γονίδιο PER εκφράζεται ρυθμικά στους πλευρικούς νευρώνες, μεταξύ του κεντρικού εγκεφάλου και των οπτικών λοβών.
Οι τελευταίοι θεωρούνται ως οι βηματοδότες για το ρυθμό της κινητικής δραστηριότητας της ενήλικης μύγας.

Δεδομένου ότι ο Υπερχιασματικός Πυρήνας θεωρείται βηματοδότης του Κιρκαδικού Ρυθμού στα θηλαστικά, η ομάδα του **Norio Ishida** (*Σελ. 57*), αναρωτήθηκε εάν η κιρκαδική έκφραση των RPER2 mRNA σε διάφορους ιστούς επηρεάζεται από βλάβη του Υπερχιασματικού Πυρήνα.

Πράγματι, ο ρυθμός της έκφρασης των RPER2 (Rat PER2) εμηδενίζετο πλήρως μετά από βλάβη στον Υπερχιασματικό Πυρήνα. **Επομένως, η έκφραση των RPER2 ευρίσκεται υπό τον έλεγχο του Υπερχιασματικού Πυρήνα**. Αυτή είναι η πρώτη απόδειξη ότι ο Κιρκαδικός Ρυθμός ελέγχεται από ένα εγκεφαλικό ωρολόϊ, τον **Υπερχιασματικό Πυρήνα του Υποθαλάμου**. Τούτο υποδεικνύει ότι **κάποια σήματα** (Χυμικοί παράγοντες) **απαιτούνται για τη διατήρηση του ρυθμού όλου του σώματος σε συντονισμό**. Η σημασία των Χυμικών παραγόντων στην κιρκαδική έκφραση του γονιδίου **RPER2** στους περιφερειακούς ιστούς, επιβεβαιώνεται από μια μελέτη μεταμόσχευσης του Υπερχιασματικού Πυρήνα (**R Silver et al.** [31], Barnard College και Columbia University, New York, ΗΠΑ, **1996**).

Η ανεύρεση ενός κοινού Μοριακού ωρολογιακού μηχανισμού από τα βακτήρια μέχρι τον άνθρωπο, είναι **το Όραμα και η Πρόκληση** για το άμεσο μέλλον. Καθώς το Βιολογικό Ωρολόϊ αποτελεί βιολογική οντότητα, οι ενδεχόμενες διαταραχές μπορεί να οφείλονται λιγότερο στον τρόπο ζωής ή το περιβάλλον και περισσότερο στους μηχανισμούς του ίδιου του Βιολογικού Ωρολογιού. Π.χ., **τα ίδια γονίδια που ελέγχουν τους υποδοχείς της ορμόνης Μελατονίνης, εμπλέκονται και στην απελευθέρωση της Ινσουλίνης**. Εάν τα γονίδια για τους υποδοχείς της Μελατονίνης εμφανίσουν μεταλλάξεις επιβλαβείς για τη σχέση του Βιολογικού Ωρολογιού με την απελευθέρωση της Ινσουλίνης, προκύπτει μεγαλύτερος κίνδυνος για την εμφάνιση Διαβήτη.

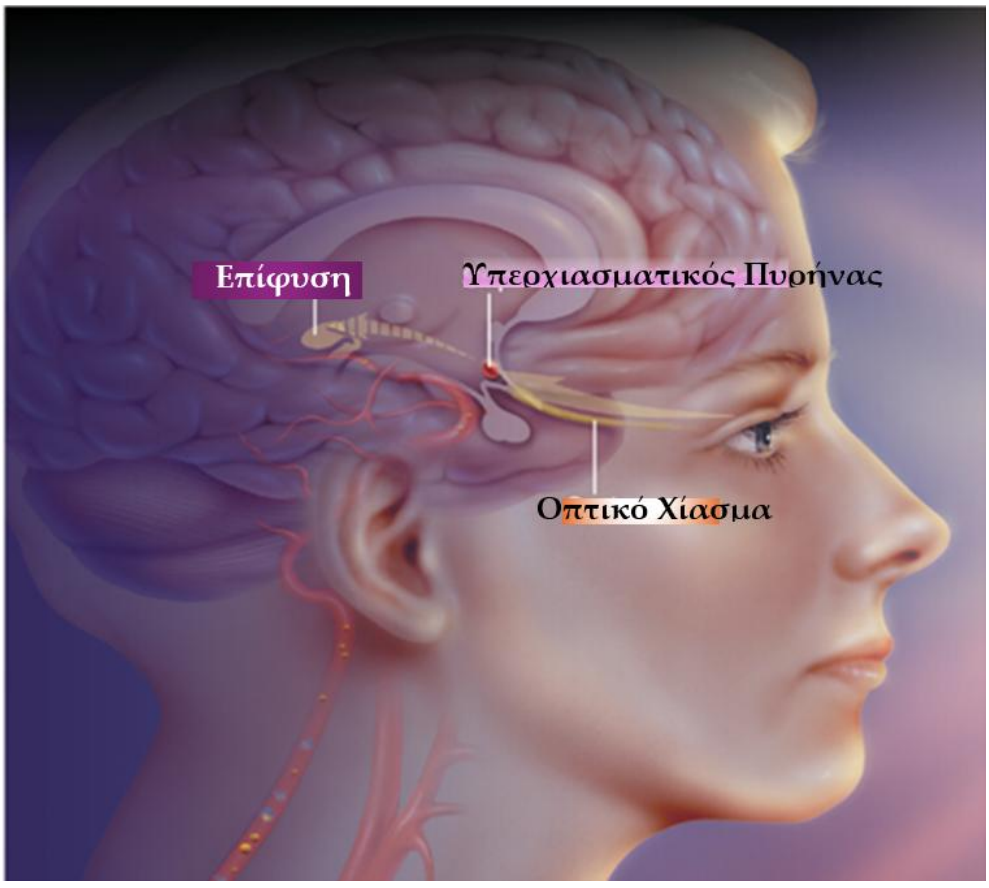


ΕΙΚΟΝΑ 7 *Το Βιολογικό ωρολόϊ προβλέπει και προσαρμόζει την φυσιολογία μας στις διάφορες φάσεις της ημέρας και συμβάλλει στη ρύθμιση του ύπνου, της διατροφής, της απελευθέρωσης των ορμονών, της αρτηριακής πίεσης και της θερμοκρασίας*

Αν και το φως ρυθμίζει το Βιολογικό Ωρολόϊ καθημερινά, ο Κιρκαδικός Ρυθμός συνεχίζει να λειτουργεί ακόμη και σε άτομα που στερούνται πλήρως το φως. Αυτό αποδεικνύει ότι η λειτουργία του Υπερχιασματικού Πυρήνα είναι ενδογενής και εγγενής.

Στις αρχές του **1960**, ο **Jurgen Aschoff** [22], Max-Planck-Institut für Verhaltensphysiologie, Erling-Andechs/Obb., Γερμανία, έδειξε ότι εθελοντές σε απομόνωση, χωρίς φυσικό φως, χωρίς ωρολόγια ή ενδείξεις χρόνου, διετήρησαν ένα περίπου φυσιολογικό κύκλο ύπνου - αφύπνισης 25 ωρών.

Το 1989, οι **Charles Czeisler, Richard E. Kronauer** et al. [32] από το Πανεπιστήμιο Harvard, Boston, ΗΠΑ, εμέτρησαν τη θερμοκρασία σώματος και τα επίπεδα **Μελατονίνης** και **Κορτιζόλης**. Παρετήρησαν ότι αν και η διάρκεια της ημέρας στο πείραμα τους επιμηκύνθηκε κατά 4 ώρες, η θερμοκρασία σώματος και τα επίπεδα Μελατονίνης και Κορτιζόλης συνέχισαν να υπακούουν στο Βιολογικό Ωρολόϊ των 24 ωρών και προσδιώρισαν τον ανθρώπινο Κιρκαδικό Ρυθμό με ακρίβεια, σε 24,18 ώρες.



ΕΙΚΟΝΑ 8 *Η ενεργοποίηση του Βιολογικού Ωρολογιού με την υποδοχή του φωτός.*

Το 1997, οι **Hajime Tei**, University of Tokyo, **Hitoshi Okamura**, Kobe University, Ιαπωνία, **Cheng Chi Lee** [33], Baylor College of Medicine, Houston, TX, ΗΠΑ, απεμόνωσαν τα ισοδύναμα του γονιδίου **PER** σε επίμυες και ανθρώπους.
Το 1998, σε πολλά εργαστήρια απεμονώθησαν οι αντίστοιχες μορφές του γονιδίου **TIM.** Τα γονίδια ήσαν ενεργά στον Υπερχιασματικό Πυρήνα.

Όμως η θεμελιώδης ερώτηση παρέμενε αναπάντητη :

Τι ενεργοποιεί την λειτουργία των TIM και PER γονιδίων ;

Το 1997, ο **Joseph Takahashi** [34], Northwestern University, Chicago, IL, ΗΠΑ, απεμόνωσε ένα γονίδιο που το ωνόμασε **CLOCK,** το οποίο όταν εξαλλάσσεται καταργεί τον Κιρκαδικό Ρυθμό. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί ένα παράγοντα μεταγραφής, μια πρωτεΐνη που συνδέεται με το **DNA,** κάνοντας τον να διαβάζεται ως **mRNA.**

Τα γονίδια TIM, PER και CLOCK συνθέτουν την «καρδιά» του Βιολογικού Ωρολογιού στο ζωικό βασίλειο, από τα ψάρια μέχρι τους βατράχους, από τους επίμυες μέχρι τον άνθρωπο.

ΩΡΟΛΟΓΙΑ ΠΑΝΤΟΥ

Δεν ευρίσκονται μόνο στον εγκέφαλο. Το μεγαλύτερο μέρος της έρευνας εστιάζεται στον εγκέφαλο αλλά δεν είναι το μόνο όργανο που εμφανίζει ρυθμό ημέρας-νύχτας.
Ήδη από τις αρχές του 17ου αιώνα ο **Galileo Galilei** (**1564-1642**) είχε διαισθανθεί την απανταχού σε κάθε οργανισμό παρουσία του Βιολογικού Ωρολογιού.
Τούτο προκύπτει από το βιβλίο του **Roger G. Newton** [624] "Galileo's Pendulum – Το εκκρεμμές του Γαλιλαίου", έκδοση Harvard University Press 2005.
Συγκεκριμένα, ο Γαλιλαίος είχε γράψει :

"Biological rhytms . . . Our pulse, breathing, nervous system . . . are (somewhat) reliable clocks. They allow us to feel the passage of time".
("Βιολογικοί ρυθμοί . . . Ο σφυγμός μας, η αναπνοή μας, το νευρικό μας σύστημα . . . είναι κατά κάποιον τρόπο, αξιόπιστα ωρολόγια. Μας επιτρέπουν να αισθανόμαστε το πέρασμα του χρόνου").

Το 2005, ο **Ueli Schibler** [37], Ελβετός Χρονοβιολόγος και Καθηγητής στο Πανεπιστήμιο της Γενεύης, απέδειξε ότι τα γονίδια PER των ινοβλαστών των επιμύων λειτουργούν με Κιρκαδικό Ρυθμό.

Το 2012, η **Jadwiga Giebultowicz** [35], Oregon State University, ΗΠΑ, εταυτοποίησε τα γονίδια PER και TIM στα **μαλπιγιανά σωληνάρια** της φρουτόμυγας. Παρετήρησε ότι οι πρωτεΐνες παράγονται με Κιρκαδικό Ρυθμό, αυξανόμενες τη νύχτα και μειούμενες την ημέρα και ότι **ο κύκλος διετηρείτο ακόμη και σε αποκεφαλισμένες μύγες**.

Αυτό αποδεικνύει ότι τα μαλπιγιανά κύτταρα δεν αντιδρούν μόνο σε εγκεφαλικά σήματα αλλά και στα σήματα του περιβάλλοντος..

Την ίδια χρονιά, ο **Steve Kay** [36] με την ομάδα του, στο Scripps Research Institute, La Jolla, California, ΗΠΑ, εντόπισαν Βιολογικά ωρολόγια στα **φτερά**, τα **πόδια**, το **στόμα** και στις **κεραίες** της φρουτόμυγας.
Μεταφέροντας στις φρουτόμυγες γονίδια που ελέγχουν την παραγωγή φθοριζουσών πρωτεϊνών PER, ο Kay απέδειξε ότι **όλοι οι ιστοί φέρουν ανεξάρτητα φωτοευαίσθητα ωρολόγια**.

Τα ωρολόγια συνέχιζαν να λειτουργούν ανταποκρινόμενα στο φως ακόμη και όταν οι ιστοί απεχωρίζοντο από το έντομο.

Το 2013, η **Janet Braam** [40], Rice University, Houston, Texas, ΗΠΑ, διεπίστωσε ότι το Βιολογικό Ωρολόϊ των φρούτων και λαχανικών συνέχισε να λειτουργεί ακόμα και στα ράφια των μαγαζιών.

''Αντιδρούν με το περιβάλλον επί ημέρες και είδαμε ότι μπορούμε να τα "πείσουμε" με τη χρήση φωτός, να παράγουν περισσότερα αντικαρκινικά αντιοξειδωτικά, ωρισμένες ώρες της ημέρας".

Όλα τα όργανα και κύτταρα του σώματος μας, ακόμη και τα γονίδια, έχουν τα δικά τους βιολογικά ωρολόγια τονίζει ο **Jeffrey Tomkins** [43]**, 2017** (Director of life sciences, Clemson University, Greenville, South Carolina, ΗΠΑ) **:**

- - - **Εγκέφαλος :** Συντονίζει τον κύκλο ύπνου-αφύπνισης προς τον κύκλο ημέρας - νύχτας. Ευρίσκεται σε μεγαλύτερη εγρήγορση περί τις **10 π.μ.** και βυθίζεται στο βαθύτερο ύπνο περί τις **2 π.μ.**

- - - **Επίφυσις :** Εκκρίνει **Μελατονίνη** τη νύχτα και σταματάει την έκκριση περί τις **7,30 π.μ.**

- - - **Πνεύμονες :** Καταπολεμούν τις λοιμώξεις την ημέρα και είναι πιο ευπαθείς στο άσθμα τη νύχτα.

- - - **Καρδιά :** Η Αρτηριακή πίεση αυξάνεται περισσότερο περί τις **6,45 π.μ.** με μέγιστη τιμή περί τις **6,30 μ.μ.** για να μας προετοιμάσει να αρχίσουμε την ημέρα.

- - - **Ήπαρ :** Είναι πιο δραστήριο στις ώρες αιχμής καθώς ρυθμίζει την ανάπτυξη των κυττάρων, παράγει χολή και απομακρύνει τις τοξίνες.

- - - **Επινεφρίδια :** Υπερεκκρίνουν **Κορτιζόλη** ενωρίς το πρωί για να μας προετοιμάσουν για την ημέρα.

- - - **Στόμαχος :** Τρώγοντας σε ασυνήθιστες ώρες, όπως αργά τη νύχτα, έχουμε αύξηση βάρους διότι τα όργανα δεν είναι προετοιμασμένα για τη διαχείριση της τροφής.

- - - **Πάγκρεας :** Ρυθμίζει την παραγωγή της **Ινσουλίνης.** Εάν το Βιολογικό Ωρολόϊ του δεν είναι συγχρονισμένο με το Κεντρικό , μπορεί να εμφανισθεί Διαβήτης**.**

- - - **Μυϊκό Σύστημα :** Προσλαμβάνει την περισσότερη **γλυκόζη** του αίματος περί τις 5 π.μ. για την αύξηση της μυϊκής ισχύος.

- - - **Δέρμα :** Τα τραύματα επουλώνονται 2 φορές ταχύτερα στη διάρκεια της ημέρας καθώς οι **Ινοβλάστες** απενεργοποιούνται τη νύχτα.

- - - **Σωματικό Λίπος :** Εάν το Βιολογικό Ωρολόϊ του λιπώδους ιστού δεν είναι συγχρονισμένο με το Κεντρικό Βιολογικό Ωρολόϊ, μπορεί να εμφανισθεί **παχυσαρκία.**

- - - **Θερμοκρασία σώματος :** Η Θερμοκρασία πέφτει στο χαμηλότερο σημείο περί τις **4,30 π.μ.** και ανεβαίνει στο υψηλότερο περί τις **7 π.μ.**

Το Βιολογικό Ωρολόϊ μπορεί να διακριθεί σε 2 μέρη :

--- Το **Κεντρικό ωρολόϊ**, που ευρίσκεται στον Υπερχιασματικό πυρήνα του Υποθαλάμου, το οποίο λαμβάνει φωτεινά σήματα και

--- Τα **Περιφερειακά ωρολόγια** που ευρίσκονται σε κάθε σύστημα ιστών και οργάνων σ' όλο το σώμα. Τα περιφερειακά ωρολόγια διαδραματίζουν πολύτιμο και μοναδικό ρόλο σε όλους τους ιστούς, οδηγώντας την κιρκαδική έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων που εμπλέκονται σε μια ποικιλία φυσιολογικών λειτουργιών.

Το Κιρκαδικό σύστημα αποτελείται από ένα δίκτυο διασυνδεδεμένων ταλαντωτών και βρόγχων ανάδρασης. Το βασικό Μοριακό ωρολόϊ μέσα στα κύτταρα διατηρεί τον χρόνο και ανταποκρίνεται σε ενδείξεις από τον Υπερχιασματικό πυρήνα, καθώς και σε σήματα από το τοπικό κυτταρικό περιβάλλον. Αυτά τα κυτταρικά ωρολόγια και τα ωρολόγια σε επίπεδο ιστών, ρυθμίζουν βιοχημικές αντιδράσεις όπως η παραγωγή γλυκόζης, η αποθήκευση λίπους και η παραγωγή ορμονών.
Αυτές οι ρυθμίσεις με τη σειρά τους, γίνονται **Κιρκαδικές ενδείξεις χρονομέτρησης** που μεταδίδονται σε άλλα ωρολόγια σ' όλο το σώμα, τροφοδοτώντας με πληροφορίες το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και τον Υπερχιασματικό πυρήνα.

Είναι πλέον σαφές ότι υπάρχει ανατροφοδότηση σχεδόν σε κάθε επίπεδο του Κιρκαδικού συστήματος. Εξακολουθούμε όμως να γνωρίζουμε πολύ λίγα για το πώς οι ταλαντωτές και οι ενδείξεις χρονισμού ενσωματώνονται σε τοπικό και οργανικό επίπεδο για να συντονίσουν την κιρκαδική αρχιτεκτονική.
Τα περιφερειακά ωρολόγια πρέπει να εξισορροπούν τις ενίοτε αντικρουόμενες εισροές που προκύπτουν από τον Υπερχιασματικό πυρήνα, με εκείνες που σηματοδοτούν τοπική κυτταρική και μεταβολική διέγερση.

Υπάρχει μεγάλη συζήτηση μεταξύ των Χρονοβιολόγων όσον αφορά στη σχέση μεταξύ του Κεντρικού ωρολογιού και των Περιφερειακών ωρολογιών με αποτέλεσμα :

2 μεγάλες θεωρίες να αναδύωνται :

--- Η πρώτη είναι το μοντέλο "**master-slave**", το οποίο δίδει πλήρη ισχύ συγχρονισμού στο κεντρικό ωρολόϊ.
Σ' αυτό το μοντέλο, τα περιφερειακά ωρολόγια συγχρονίζονται αποκλειστικά από το κεντρικό ωρολόϊ και δεν επηρεάζονται διαφορετικά από εξωτερικά ή εσωτερικά ερεθίσματα.
--- Η δεύτερη αναπτύχθηκε από τους **Urs Albrecht et al. [560], 2010**, Geneva University Hospital, Geneva ; Department of Biology at the University of Fribourg, Ελβετία) και αναφέρεται ως **μοντέλο «ορχήστρας»**.
Το κεντρικό ωρολόϊ συμπεριφέρεται ως μαέστρος, και κάθε περιφερειακό ωρολόϊ ως μέλος ορχήστρας. Κάθε μέλος έχει την ικανότητα να "παίζει το δικό του όργανο", αλλά η διεύθυνση του μαέστρου επιτρέπει την αποτελεσματική και καθοδηγούμενη κατεύθυνση της μελωδίας, που περιλαμβάνει φυσιολογικούς ρυθμούς εξόδου.

Κάθε περιφερειακό ωρολόϊ μπορεί να προσαρμοστεί στα δικά του εξωτερικά και εσωτερικά ερεθίσματα, όπως τα σήματα τροφοδοσίας για το ήπαρ, τους νεφρούς και το πάγκρεας, αλλά οδηγείται από τα φωτεινά ή σκοτεινά σήματα που ανιχνεύει το κεντρικό ωρολόϊ. Αυτή η θεωρία προϋποθέτει την ύπαρξη μιας ισορροπημένης σχέσης μεταξύ Κεντρικού και Περιφερειακών ωρολογιών.

Πρόσφατες μελέτες παρέχουν αυξανόμενες ενδείξεις για την ανεξαρτησία των περιφερειακών ωρολογιών. Χρησιμοποιώντας κιρκαδικές μεθόδους αναφοράς γονιδίων, μπορεί πλέον να αποδειχθεί ότι οι περισσότεροι περιφερειακοί ιστοί και όργανα, μπορούν να εκφράσουν κιρκαδικές ταλαντώσεις μεμονωμένα, αλλά συγχρόνως εξακολουθούν να λαμβάνουν και ενδεχομένως να απαιτούν πληροφορίες από τον Υπερχιασματικό Πυρήνα in vivo.

Το αυτόνομο ωρολόϊ των κυττάρων έχει βρεθεί ότι είναι πανταχού παρόν και κάθε κύτταρο στο σώμα περιέχει ένα κιρκαδικό ωρολόϊ (**Balsalobre et al., 2000** [764] και **Nagoshi et al., 2004** [765], University of Geneva, Ελβετία ; **Yoo et al., 2004** [120] και **Welsh et al., 2010** [497], Departments of Cell Biology and Psychiatry, University of California, San Diego, La Jolla, CA, ΗΠΑ).
Είναι πλέον προφανές ότι οι κιρκαδικοί ταλαντωτές μέσα σε μεμονωμένα κύτταρα ελέγχουν διαφορετικές φυσιολογικές εξόδους και αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και με το σύστημα στο σύνολό του.

Αυτές οι ανακαλύψεις έχουν εγείρει μια σειρά ερωτημάτων σχετικά με το συγχρονισμό και τη συνοχή των ρυθμών σε κυτταρικό επίπεδο, καθώς και την αρχιτεκτονική των κιρκαδικών ωρολογιών σε επίπεδο συστημάτων (**Hogenesch & Ueda 2011** [587]**, 2011,** Department of Pharmacology University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA , ΗΠΑ).

Η ανακάλυψη των πανταχού παρόντων, κυτταρικών αυτόνομων ωρολογιών στα θηλαστικά ωδήγησε σε μια επαναξιολόγηση των **κεντρικών και περιφερειακών ταλαντωτών** :

Είναι θεμελιωδώς παρόμοιοι στον μηχανισμό, αλλά πώς λειτουργούν σε διαφορετικά κυτταρικά πλαίσια και τι ρόλο παίζει η σύζευξη στο κεντρικό ωρολόϊ του Υπερχιασματικού πυρήνα ;

Με την ανακάλυψη των περιφερειακών ταλαντωτών (**Yoo et al., 2004** [120]) και την καταφανή πανταχού παρουσία των μηχανισμών του ωρολογιού (**Yagita et al 2001** [563], Division of Molecular Brain Science, Kobe University Graduate School of Medicine, Chuo-ku, Kobe, Ιαπωνία), παρέμενε ένα κρίσιμο ερώτημα όσον αφορά στην ομοιότητα και στις διαφορές του βηματοδότη Υπερχιασματικού πυρήνα συγκριτικά με τους περιφερειακούς ταλαντωτές.

Για να απαντήσουν σε αυτό το ερώτημα, οι **Liu et al. [561], 2007,** Department of Biochemistry, The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, ΗΠΑ, εξέτασαν εάν οι μεταλλάξεις του κεντρικού ωρολογιού που είχαν προηγουμένως αξιολογηθεί in vivo επηρέαζαν τον Υπερχιασματικό πυρήνα και τους περιφερειακούς ταλαντωτές με παρόμοιο τρόπο.

Οι μελέτες απεκάλυψαν μη εκτιμηθείσες προηγουμένως απαιτήσεις για τα γονίδια **Per1**, **Per2** και **Cry1** για τη διατήρηση της κυτταρικής κιρκαδικής ρυθμικότητας και απέδειξαν ότι η διακυτταρική σύζευξη στον Υπερχιασματικό πυρήνα είναι απαραίτητη. Αυτό ισχύει όχι μόνο για τον συγχρονισμό των συστατικών κυτταρικών ταλαντωτών αλλά και για την ευρωστία έναντι γενετικών διαταραχών.

Ρυθμοί έκφρασης γονιδίων ωρολογιού ή / και πρωτεϊνών έχουν παρατηρηθεί σε ιστούς και κύτταρα σ' όλο το σώμα στα θηλαστικά και αυτοί οι ρυθμοί συνεχίζονται στην καλλιέργεια, αποδεικνύοντας ότι **τα κύτταρα περιέχουν ενδογενείς κιρκαδικούς ταλαντωτές.**

Για να είναι αποτελεσματικά τα βιολογικά ωρολόγια, πρέπει να τηρούν με ακρίβεια τον χρόνο και να προσαρμόζωνται στα περιβαλλοντικά σήματα. Σ' ένα κιρκαδικό σύστημα, αυτό απαιτεί έλεγχο των περιφερειακών ταλαντωτών από τον Υπερχιασματικό πυρήνα, του οποίου η απώλεια οδηγεί σε αποσυγχρονισμό των περιφερειακών κιρκαδικών ωρολογιών.

0 Υπερχιασματικός πυρήνας ελέγχει τους περιφερειακούς ταλαντωτές μέσω συμπαθητικών και παρασυμπαθητικών οδών (**A. Kalsbeek et al. [796], 2010,** University of Amsterdam, Ολλανδία ; **T. Ueyama et al. [797], 1999,** Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, ΗΠΑ ; Wakayama Medical College, Wakayama, Ιαπωνία).

Η **συμπαθητική νεύρωση** από τον Υπερχιασματικό πυρήνα μέσω του Παρακοιλιακού πυρήνα προς το Ήπαρ, οδηγεί σε καθημερινή ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος, με άμεση επίδραση πιθανώτατα στον ρυθμό της ηπατικής νεογλυκογένεσης (**C. Cailotto et al. [798], 2005,** Netherlands Institute for Brain Research, Amsterdam, Ολλανδία ; Kalsbeek κ.ά. 2004).

Η συμπαθητική νεύρωση ρυθμίζει επίσης την ευαισθησία των επινεφριδίων στην **Αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη** (ACTH) και επηρεάζει άμεσα την απελευθέρωση Γλυκοκορτικοειδών. Οι ταλαντωτές, στον φλοιό και μυελό των επινεφριδίων, ανταποκρίνονται στο νευρικό σήμα που προέρχεται από τον Υπερχιασματικό πυρήνα (**Frank A. J. L. Scheer et al. [799], 1999,** Harvard Medical School, Boston, ΗΠΑ ; National Autonomous University of Mexico ; **Megan M. Mahoney et al. [800] 2010,** University of Illinois, Urbana, IL, ΗΠΑ).
Το ωρολόϊ των επινεφριδίων έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, λόγω της εμπλοκής των Γλυκοκορτικοειδών ως χυμικού σήματος για τα περιφερειακά ωρολόγια.

Ορμονικός έλεγχος των περιφερειακών ταλαντωτών

Ενώ ωρισμένες ορμόνες μπορεί να έχουν ρόλους στην κιρκαδική οργάνωση των θηλαστικών, τα **Γλυκοκορτικοειδή** έχουν κερδίσει την μεγαλύτερη προσοχή. Η ρυθμική έκκριση των γλυκοκορτικοειδών προκύπτει από τις συμπαθητικές εισροές που αναφέρονται ανωτέρω.

Επίσης, υποδεικνύεται από έναν υποκείμενο ρυθμό έκκρισης της ορμόνης απελευθέρωσης της **Κορτικοτροπίνης (CRH)**, υπό την επίδραση της **ACTH** (**Kaneko Jiro J et al. [801], 1997,** University of Florida ; University of California, ΗΠΑ).
Το ίδιο το ωρολόϊ των επινεφριδίων παρέχει επίσης χρονικό έλεγχο της ευαισθησίας στην επαγόμενη από την ACTH απελευθέρωση των Γλυκοκορτικοειδών (**Henrik Oster et al. [802], 2006**, Max Planck Institute of Biophysical Chemistry, Goettingen, Γερμανία).
Η πειραματική τεκμηρίωση ότι η **Δεξαμεθαζόνη** (γλυκοκορτικοειδές ανάλογο) θα μπορούσε να μετατοπίσει τη φάση των περιφερειακών ιστών in vivo (**Balsalobre et al. [803], 2000**, Université de Genève, Ελβετία) παρέσχε την πρώτη ισχυρή απόδειξη ότι τα **Γλυκοκορτικοειδή χρησιμεύουν ως σήματα για περιφερειακούς ταλαντωτές. ταλαντωτές**.

Η Δεξαμεθαζόνη αποδείχθηκε αρχικά ότι μετατοπίζει τη φάση της γονιδιακής έκφρασης του ωρολογιού στο Ήπαρ, τους Νεφρούς και την Καρδιά, καθώς και στους καλλιεργημένους ινοβλάστες.
Η **κυτταρική οξειδοαναγωγική κατάσταση** μπορεί επίσης να χρησιμεύσει ως μηχανισμός με τον οποίο ο μεταβολισμός του κυττάρου μπορεί να επηρεάσει το Κιρκαδικό σύστημα. Είναι πλέον σαφές ότι υπάρχει ανατροφοδότηση σε κάθε επίπεδο του Κιρκαδικού συστήματος.

Οι «έξοδοι» όπως η θερμοκρασία του σώματος και η λήψη τροφής, γίνονται «είσοδοι» σε άλλους ταλαντωτές και είναι ικανές να επηρεάσουν το Μοριακό ωρολόϊ του πυρήνα, δημιουργώντας πολύπλοκη διασυνδεσιμότητα μεταξύ του Κιρκαδικού συστήματος και των βιολογικών εξόδων που ελέγχει.
Η αμοιβαιότητα μεταξύ του Κιρκαδικού και του Μεταβολικού συστήματος καθιστά πιθανό ότι οι διαταραχές στο ένα σύστημα θα επηρεάσουν το άλλο.
Η ιδέα αυτή υποστηρίζεται τόσο γενετικά, όπου οι κιρκαδικές μεταλλάξεις έχουν μεταβολικούς φαινότυπους, όσο και περιβαλλοντικά όπου η πρόσληψη θρεπτικών συστατικών μπορεί να επηρεάσει τους κιρκαδικούς ρυθμούς (**Bass & Takahashi [804], 2010**, Northwestern University, Chicago, IL, ΗΠΑ).

Τα τελευταία χρόνια, έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην αποσαφήνιση των συνδέσεων μεταξύ του Βιολογικού ωρολογιού και του Μεταβολισμού. Ο ρόλος των Βιολογικών ωρολογιών στη διακυβέρνηση πολλών άλλων φυσιολογικών συστημάτων έχει πλέον επιστημονικά τεκμηριωθεί.

Ήδη από το **2001** οι **Ruud M. Buijs** & **Andries Kalsbeek** [562] από το Ολλανδικό Ινστιτούτο Έρευνας του Εγκεφάλου στο Άμστερνταμ, επισημαίνουν ότι κατά την διάρκεια του ύπνου, το Βιολογικό μας ωρολόϊ μάς προετοιμάζει για την προσεχή περίοδο δραστηριότητας. Αυτό επιτυγχάνεται με τον έλεγχο της απελευθέρωσης ορμονών και την δραστηριότητα του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος. Οι ανωτέρω ερευνητές αναφέρονται σε πρόσφατες παρατηρήσεις που δείχνουν ότι **οι ίδιοι μηχανισμοί που διέπουν το κεντρικό μας ωρολόϊ μπορεί να λειτουργούν στα κύτταρα των περιφερειακών οργάνων.**

Επίσης επισημαίνουν την ύπαρξη περιφερειακών ωρολογιών σε κάθε όργανο του σώματος για τον συντονισμό της δραστηριότητας του, ενισχύοντας το λειτουργικό μήνυμα του κεντρικού ωρολογιού.

"Υποθέτουμε ότι οι περιφερειακές σπλαχνικές πληροφορίες, στη συνέχεια διοχετεύονται πίσω στις ίδιες περιοχές του εγκεφάλου που ελέγχονται άμεσα από το Κεντρικό ωρολόϊ. Οι δύο μηχανισμοί ωρολογιού προτείνεται ότι έχουν συμπληρωματική λειτουργία στην οργάνωση της συμπεριφοράς και της έκκρισης των ορμονών".

Ο ΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΧΑΡΤΗΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

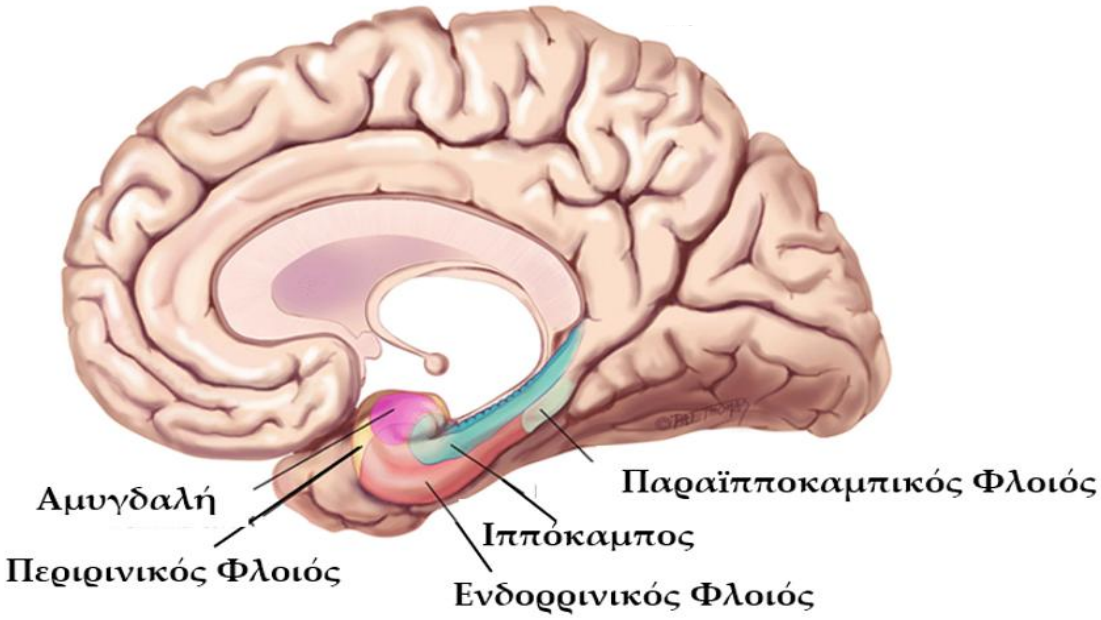
Το 1973, οι **Winocur, G., & Breckenridge, C. B.** [123], με πειράματα πρόκλησης βλάβης στον Ιππόκαμπο επιμύων, απέδειξαν την καθοριστική σημασία του Ιπποκάμπου στη ικανότητα προσανατολισμού.

Το 1978, οι **O'Keefe & Nadel** [124] από το University College του Λονδίνου, **στο βιβλίο** τους **"Ο Ιππόκαμπος ως γνωστικός χάρτης"** (The Hippocampus as a Cognitive Map. Oxford University Press, Oxford), έκαναν ένα βήμα παραπάνω :

Παρουσίασαν την ανακάλυψη των **"κυττάρων θέσεως"** στον **Ιππόκαμπο** (**place cells**) και διετύπωσαν την άποψη ότι αυτά χαρτογραφούν συνεχώς τον χώρο μέσα στον οποίο κινούμεθα.

Ο John O'Keefe αναφέρει στη Βιογραφία του ότι εμπνεύσθηκε από τον **Immanuel Kant** που είχε επισημάνει ότι :

"*Η αίσθηση μας για τον χώρο είναι μια ειδική λειτουργία του εγκεφάλου, που παρέχει ένα πλαίσιο για την αναπαράσταση των μορφών και αντικειμένων του κόσμου, η οποία προϋπάρχει της εμπειρίας αυτών των μορφών και αντικειμένων*".



ΕΙΚΟΝΑ 9 *Ενδορρινικός Φλοιός, Ιππόκαμπος, Αμυγδαλή*

Το 2005 οι **May-Britt Moser, Edvard I. Moser** [122] στο Norwegian University, Trondheim, Νορβηγία, εδημοσίευσαν μια σημαντική ανακάλυψη : Επρόκειτο για μια περιοχή κάτω από τον Ιππόκαμπο, τον **Μέσο και Πλάγιο Ενδορινικό Φλοιό** (**Medial & Lateral Entorhinal Cortex**).

Η περιοχή αυτή παράγει την αίσθηση μας για τον χρόνο στη διάρκεια των εμπειριών και των αναμνήσεων μας και περιέχει ένα χάρτη του περιβάλλοντος χώρου με τοπογραφική οργάνωση και προσανατολισμό κατευθύνσεων.

"*Η μελέτη μας αποκαλύπτει πώς ο εγκέφαλος κατανοεί τον χρόνο καθώς βιώνεται ένα γεγονός. Το δίκτυο δεν κωδικοποιεί τον χρόνο αναλυτικά. Αυτό που καταγράφουμε είναι μάλλον ένας* ***Υποκειμενικός χρόνος*** *που παράγεται από την εν εξελίξει ροή της εμπειρίας.*

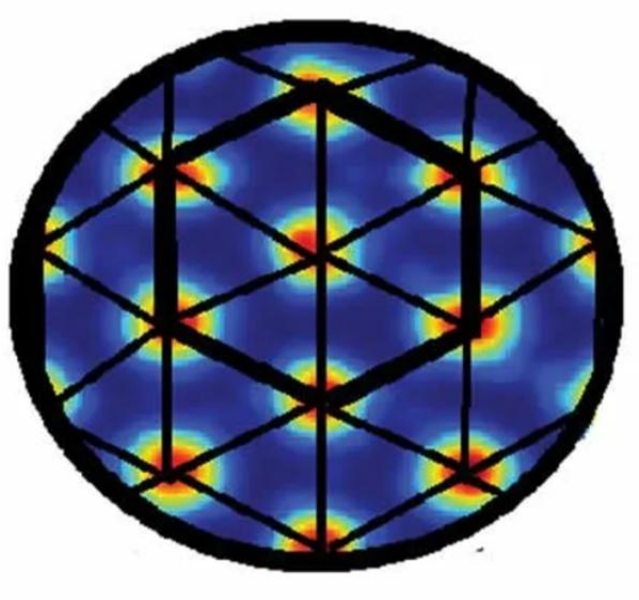
Αλλάζοντας τις δραστηριότητες που κάνουμε, δηλαδή το περιεχόμενο της εμπειρίας μας, μπορούμε να αλλάξουμε την πορεία του χρονικού σήματος στον ***Πλάγιο Ενδορρινικό Φλοιό*** *και επομένως και τον τρόπο που αντιλαμβανόμαστε τον χρόνο".*

Η θεμελιώδης μονάδα της είναι τα **"Κύτταρα πλέγματος" (grid cells)** που ενεργοποιούνται όταν η θέση του πειραματοζώου συμπίπτει με οποιαδήποτε κορυφή στο πλέγμα των ισοπλεύρων τριγώνων που καλύπτουν την επιφάνεια του περιβάλλοντος χώρου.

"Το δίκτυο αυτό σημαδεύει με χρονοσφραγίδες τα γεγονότα και τηρεί την σειρά των γεγονότων μιας εμπειρίας", επισημαίνουν οι ερευνητές.

<u>Η περιοχή στην οποία γίνεται αισθητός ο χρόνος ευρίσκεται ακριβώς δίπλα στην περιοχή που παράγει την αίσθηση του χώρου !</u>

Με καταγραφή δραστηριοτήτων μεγάλου πλήθους εγκεφαλικών κυττάρων, οι ερευνητές εταυτοποίησαν ένα ισχυρό σήμα μέτρησης του χρόνου, βαθειά μέσα στον εγκέφαλο.



<u>ΕΙΚΟΝΑ 10</u> *Τα κύτταρα θέσεως με τα κύτταρα πλέγματος σε λειτουργία*

Το δίκτυο των Κυττάρων πλέγματος δεν μετράει τον χρόνο των ωρολογιών μας αλλά μετράει τον **Υποκειμενικό χρόνο** που προέρχεται από την ροή της εμπειρίας. Το Βιολογικό Ωρολόϊ οργανώνει τη ροή των εμπειριών μας σε μια τακτική ακολουθία γεγονότων.

<u>Η εμπειρία και η διαδοχή των γεγονότων μέσα στην εμπειρία, είναι η διαδικασία που γεννά τον Υποκειμενικό χρόνο και γίνεται αισθητός από τον εγκέφαλο</u>.

Το **2014** οι John O'Keefe, May-Britt Moser και Edvard I. Moser, ετιμήθησαν με το <u>Βραβείο Νόμπελ Ιατρικής ή Φυσιολογίας</u> :

"Για τις ανακαλύψεις των κυττάρων που συνιστούν ένα Σύστημα Εντοπισμού (GPS) στον εγκέφαλο".

Η ΜΟΡΦΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Τι μπορούν να εξηγήσουν οι ανακαλύψεις για τον τρόπο που αισθανόμαστε τον χρόνο ; **Είναι η αίσθηση του χρόνου Γραμμική σαν ένας ποταμός που κυλάει ή Κυκλική σαν ένας τροχός ή μια έλικα ;** Τα ευρήματα της έρευνας του Norwegian University δείχνουν ότι και τα δύο είναι σωστά και ότι το χρονικό σήμα μπορεί να πάρει διάφορες μορφές, αναλόγως της εμπειρίας.
Η αίσθηση μας για τον χρόνο εξαρτάται από τα γεγονότα και μπορεί να τον αισθανόμαστε πιο γρήγορο ή πιο αργό από αυτόν του ωρολογιού μας.



ΕΙΚΟΝΑ 11

Ο χρόνος των επεισοδίων της εμπειρίας ενός 4ωρου ταξιδιού με σκι σε ανάβαση και κατάβαση ενός βουνού, που περιλαμβάνουν γεγονότα που αλλάζουν την αίσθηση του σκιέρ για τον χρόνο.

Αλλάζοντας τις δραστηριότητες και το περιεχόμενο των εμπειριών μας, μπορούμε να αλλάξουμε τη διαδρομή του χρονικού σήματος και τον τρόπο που αισθανόμαστε τον χρόνο (**Edvard I Moser et al. [127], 2018**, Kavli Institute for Systems Neuroscience, Trondheim, Νορβηγία ; Stanford University, Stanford, CA, ΗΠΑ). Το πιο ενδιαφέρον είναι η σημασία αυτών των ευρημάτων στην έρευνα της Νόσου **Alzheimer** και άλλων εγκεφαλικών δυσλειτουργιών και η πολλά υποσχόμενη θετική επίδραση τους στη ζωή πολλών ανθρώπων.

Η προσφάτως ανακαλυφθείσα Νευρική καταγραφή του αισθητού χρόνου εντοπίζεται στον **Πλάγιο Ενδορρινικό Φλοιό** (Η πράσινη κηλίδα στο κέντρο της ανωτέρω εικόνας). Δίπλα, είναι ο **Μέσος Ενδορρινικός Φλοιός** (medial entorhinal cortex), η έδρα της αίσθησης του χώρου (δεν απεικονίζεται).

Δίπλα στο Μέσο Ενδορρινικό Φλοιό είναι ο **Ιππόκαμπος** (hippocampus, η κίτρινη περιοχή), η έδρα του χωρο-χρονικού προσανατολισμού του εγκεφάλου, η περιοχή στην οποία τα νευρικά δίκτυα του χώρου και του χρόνου συγκλίνουν για να δημιουργήσουν την αντίληψη μας για τον Χώρο και τον Χρόνο.

ΟΙ ΡΥΘΜΟΙ ΚΑΙ Η ΕΥΦΥΪΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

Το Βιολογικό μας ωρολόϊ είναι υπεύθυνο για το εάν αισθανόμαστε καλά ή όχι. Οι διαταραχές της ψυχικής διάθεσης, όπως **κατάθλιψη**, **διπολική διαταραχή** και **εποχική συναισθηματική διαταραχή**, σχετίζονται με αλλοιωμένο Κιρκαδικό Ρυθμό. Η σχέση Κιρκαδικού Ρυθμού και ψυχικής διάθεσης είναι πολύπλοκη και συνδέεται με τις διακυμάνσεις της **Σεροτονίνης** του εγκεφάλου, ως προς τον κύκλο φωτός-σκότους.

Τα επίπεδα της Σεροτονίνης αυξάνουν κατά τις ώρες μεγάλης ηλιοφάνειας.
Η σχέση Κιρκαδικού Ρυθμού και πνευματικής υγείας συνδέεται με νοσήματα όπως **Alzheimer's , Parkinson's , Huntington's , Αυτισμός, Γνωστικές διαταραχές** και **Άνοια.** Η καρδιά, παρόλο που μπορεί σε κάποιο βαθμό να κρατήσει τον χρόνο μόνη της, στηρίζεται στο Βιολογικό Ωρολόϊ του εγκεφάλου για την υποδοχή των ερεθισμάτων.

Από χρόνια οι ερευνητές είχαν παρατηρήσει ότι τα καρδιολογικά προβλήματα, όπως μοιραίας έκβασης αρρυθμίες, είναι πιθανότερο να συμβούν ωρισμένες ώρες της ημέρας, ενωρίς το πρωί και λιγότερο τις βραδυνές ώρες.
Η λήψη των φαρμάκων για την υπέρταση το βράδυ, βελτιώνει τη δραστικότητα τους διότι ο γενετικός παράγων που σχετίζεται με τον ρυθμό του Βιολογικού Ωρολογιού ελέγχει επίσης την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς.

Η Ευφυΐα της Καρδιάς είναι **η συνεχής ροή της Επίγνωσης, της Κατανόησης και της Διαίσθησης** που αισθανόμαστε όταν ο νούς και τα συναισθήματα οδηγούνται σε συνεκτική ευθυγράμμιση με την καρδιά. Όσο περισσότερο δίνουμε προσοχή όταν η καρδιά μάς μιλάει και μάς οδηγεί, τόσο μεγαλύτερη είναι η ικανότητα μας να προσεγγίζουμε αυτή την ευφυΐα συχνότερα.
Η Ευφυΐα της Καρδιάς αποτελεί την υποδομή της κυτταρικής οργάνωσης καθώς οδηγεί και εξελίσσει τους οργανισμούς προς μια αυξημένη ευταξία όλων των συστημάτων του σώματος.

Ο **Εμπεδοκλής ο Ακραγαντινός (495 - 435 π.Χ.)** [741] (Beare JI. Greek theories of elementary cognition from Alcmaeon to Aristotle. Oxford: Clarendon Press 1906), Έλληνας Πυθαγόρειος φιλόσοφος, (ηγετικό μέλος του Ιατρικού κέντρου στο Agrigentum της Σικελίας), εδίδασκε ότι το αίμα ήταν το μέσο σκέψης και ο βαθμός νοημοσύνης εξαρτιόταν από τη σύνθεση του αίματος.
Έτσι, γι αυτόν, η καρδιά ήταν το κεντρικό όργανο της διάνοιας και η έδρα της ψυχικής διαταραχής.

Αυτή η γενική ιδέα της καρδιάς ως έδρας της νοημοσύνης και του συναισθήματος δεν ήταν καινούργια. Ευδοκιμούσε σε πολλούς προγενέστερους πολιτισμούς, όπως ο Αιγυπτιακός, ο Μεσοποτάμιος, ο Βαβυλωνιακός και ο Ινδικός. Αναφέρεται επίσης ως κοινή πεποίθηση και μεταξύ μη εγγράμματων πολιτισμών, όπως φαίνεται από την ενδιαφέρουσα παρατήρηση ενός αρχηγού Ινδιάνικης φυλής στον διάσημο Ψυχίατρο και Ψυχαναλυτή **Carl G. Jung (1875-1961)** [742] (Zimmer HR. Hindu medicine. Baltimore: Johns Hopkins Press 1948) :

"Ξέρω ότι εσείς οι λευκοί άνδρες σκέφτεστε με το μυαλό. Αυτό εξηγεί τις αδυναμίες σας. Εμείς οι κόκκινοι άνθρωποι σκεφτόμαστε με την καρδιά".

Ο **Δημόκριτος (460-370 π.Χ.)** [766], Έλληνας προσωκρατικός φιλόσοφος ανέπτυξε μια εκδοχή που απέκτησε μεγάλη επιρροή λόγω της επίδρασής της στον Πλάτωνα. Συγκεκριμένα, ο Δημόκριτος εδίδασκε ότι τα πάντα στο σύμπαν αποτελούνται από αδιάσπαστα, αόρατα στοιχεία, συγκεκριμένου μεγέθους και σχήματος., τα άτομα.
Επίσης ήταν ο πρώτος που αντιλήφθηκε ότι ο Γαλαξίας είναι το φως από μακρινά αστέρια. Ήταν ανάμεσα στους πρώτους που ανέφεραν ότι το Σύμπαν έχει και άλλους «κόσμους» και μάλιστα ωρισμένους κατοικημένους.
Ο Δημόκριτος ξεκαθάριζε ότι το κενό δεν ταυτίζεται με το τίποτα (μη ον), είναι δηλαδή κάτι το υπαρκτό.

Η ψυχή (ψυχή, νους, ζωτική αρχή) αποτελείται από τα ελαφρύτερα, πιο σφαιρικά και ταχύτερα κινούμενα άτομα. Αν και τα ψυχικά άτομα είναι διασκορπισμένα μεταξύ άλλων ατόμων σ' όλο το σώμα, είναι πολύ περισσότερα στον εγκέφαλο. Ελαφρώς πιο ακατέργαστα άτομα συγκεντρώνονται στην καρδιά, καθιστώντας την το κέντρο του συναισθήματος, και ακόμα πιο ακατέργαστα ευρίσκονται στο ήπαρ, το οποίο κατά συνέπεια είναι η έδρα της έντονης επιθυμίας και της όρεξης.
Αυτή η τριχοτόμηση (Ψυχή - Εγκέφαλος - Καρδιά) εξελίχθηκε στην Πλατωνική ιεραρχία των τμημάτων της ψυχής στην οποία δεν υπάρχει αμφιβολία για την υπεροχή του εγκεφάλου.

Όπως ο **Πλάτωνας (428/423 - 348/347)** υποστηρίζει στον διάλογο **Τίμαιος** [709] (Plato. Timaeus. Comford PM, trans. New York: Bobbs-Merrill 1959) :

"Ο Εγκέφαλος είναι το θεϊκότερο μέρος μας
και κύριος πάνω από όλα τα υπόλοιπα".

Πρώτος ο **Αριστοτέλης (384-322 π.Χ.)** (**Charles G Gross**, Princeton University, New Jersey, ΗΠΑ, July **1995**) [732] ισχυρίσθηκε ότι η Καρδιά είναι το Κέντρο των Αισθήσεων και των Κινήσεων. Αντίθετα, οι προγενέστεροι του όπως ο Ιατρός **Αλκμαίων ο Κροτωνιάτης (510 - ;)** και ο Πατέρας της Ιατρικής **Ιπποκράτης ο Κώος (460 - 370 π.Χ.),** (Hippocrates, On the sacred disease, Chadwick I, Mann WN Oxford: Blackwells, 1950) [733] απέδιδαν τις ανωτέρω λειτουργίες στον Εγκέφαλο.

Ο Ιπποκράτης επισημαίνει : ***"Ούτε το διάφραγμα ούτε η καρδιά έχουν οποιεσδήποτε νοητικές λειτουργίες, όπως ισχυρίζονται μερικοί. Κανένα από αυτά τα όργανα δεν συμμετέχει σε διανοητικές λειτουργίες, οι οποίες αναλαμβάνονται πλήρως από τον εγκέφαλο".***

Ο Αριστοτέλης εκτός από διάσημος Φιλόσοφος ήταν επίσης ο κορυφαίος Βιολόγος της κλασικής αρχαιότητας και ένας από τους μεγαλύτερους βιολόγους όλων των εποχών. Θεωρείται ο ιδρυτής της Συγκριτικής Ανατομίας, ο πρώτος Εμβρυολόγος, ο πώτος Ταξινομιστής, ο πρώτος Εξελικτικός, ο πρώτος Βιογεωγράφος, ο πρώτος Φυσιοδίφης και ο πρώτος συστηματικός μελετητής της ζωικής συμπεριφοράς (**Sarton G. A**, Cambridge University, HB, Harvard University Press **1959**) [734].
Όχι μόνο ήταν σημαντικός για την ανάπτυξη της Βιολογίας, αλλά η Βιολογία ήταν πολύ σημαντική για τη δική του ανάπτυξη ως στοχαστής.

Πάνω από το ένα τέταρτο των εργασιών του αφορούσαν στην Βιολογία και το βιολογικό του έργο ήταν ζωτικής σημασίας για την αποστασιοποίηση του από τον δάσκαλό του, τον **Πλάτωνα**, (**Gotthelf A, Lennox JG**, editors, Cambridge University, Cambridge University Press **1987**) [735].
Πέρα από την Βιολογία, ο Πανεπιστήμων Αριστοτέλης ήταν μια παγκόσμια μεγαλοφυΐα, με πολυάριθμες εργασίες που άφησαν μόνιμο αντίκτυπο σε τομείς όπως η **Λογική** (της οποίας υπήρξε ο Ιδρυτής), η **Μεταφυσική**, η **Τέχνη**, το **Θέατρο**, η **Ψυχολογία**, η **Οικονομία** και η **Πολιτική**.

Κατά την ενασχόληση του με τις Νευροεπιστήμες, υπεστήριξε ότι ο Εγκέφαλος δεν είναι υπεύθυνος για καμία από τις αισθήσεις. Η έδρα και η πηγή της αίσθησης είναι η Καρδιά, τα συναισθήματα της χαράς, η αίσθηση του πόνου, και γενικά όλες οι αισθήσεις έχουν την πηγή τους στην Καρδιά.
Για τον Αριστοτέλη, ο εγκέφαλος είναι δεύτερος μετά την καρδιά σε σημασία αλλά είναι απαραίτητος για τη λειτουργία της καρδιάς. Η καρδιά μαζί με τον εγκέφαλο σχηματίζουν μια μονάδα που ελέγχει όλο το σώμα.

Η καρδιά, η οποία είναι εκ φύσεως θερμή, υπεστήριξε,

"*πρέπει να είναι ισορροπημένη, προκειμένου να επιτευχθεί η μέση, η αληθινή και η λογική θέση. Έτσι, ο εγκέφαλος, ο οποίος είναι εκ φύσεως κρύος, μετριάζει τη θερμότητα και τον αναβρασμό της καρδιάς*".

Η ανώτερη νοημοσύνη του ανθρώπου εξαρτάται από το γεγονός ότι ο μεγάλος εγκέφαλός του είναι ικανός να διατηρεί την καρδιά αρκετά δροσερή για βέλτιστη νοητική δραστηριότητα.

Οι **Στωικοί Φιλόσοφοι** και ιδιαίτερα ο **Χρύσιππος ο Σολεύς (280-206 π.Χ.)**, (*Galen* DeLacy P, trans. Berlin, Germany, **1978**) [736], συνέχισαν να επιμένουν στον κυρίαρχο ρόλο της καρδιάς.

Η συζήτηση μεταξύ της υποστήριξης της ηγεμονίας της καρδιάς από τον Αριστοτέλη και της υπεράσπισης του εγκεφάλου από τον Αλκμαίωνα, συνεχίσθηκε στον αραβικό κόσμο και στη συνέχεια στη μεσαιωνική και στην Αναγεννησιακή Ευρώπη.

Ο **Ibn Sina (Avicenna)** (**980-1037**), μεγάλος Άραβας Αριστοτελικός και Ιατρός, προσπάθησε να συνδυάσει τις δύο απόψεις με την τοποθέτηση της έδρας των αίσθήσεων, γνώσεων και κινήσεων στον εγκέφαλο, ο οποίος με τη σειρά του ελέγχεται από την καρδιά (Avicenna, The canon of medicine. Gruner OC, trans. London: Luzac and Co. **1930**) [737].
Ομοίως, σύμφωνα με τον Εβραίο εγκυκλοπαιδιστή ραβίνο του **13ου αιώνα** **Gershon ben Shlomoh d'Arles** (Schlomoh d'Arles GB. The gate, of heaven. Bodenheimer PS, Jerusalem: Kiryath Sepher, Ισραήλ, **1953**) [738] :

"*Ο εγκέφαλος και η καρδιά μοιράζονται τις ταλαντώσεις έτσι ώστε όταν το ένα λείπει, το άλλο μόνο του συνεχίζει τις δραστηριότητές του, δυνάμει της εταιρικής τους σχέσης*".

Στη συνέχεια, ο Έλληνας Ιατρός, Συγγραφέας και Φιλόσοφος **Γαληνός (128-200 μ.Χ)** [740], (*Galen. On the usefulness of the parts of the body*. May M, trans. Ithaca: Cornell University Press 1968), στην Ιατρική θεωρία του ονομάζει τα τρία μέρη της ψυχής τα οποία εξελίχθηκαν στα τρία κύρια συστατικά της ζωής, **Αίμα , Φλέγμα , Χολή,** που κυριάρχησαν στην ιατρική σκέψη επί αιώνες.

Η έρευνα πάνω στην ευφυΐα της καρδιάς έγινε πιο συστηματική κατά το 2ο ήμισυ του 20ου αιώνα. Στις 10 ετίες **1960 και 1970**, οι πρωτοπόροι Φυσιολόγοι **John** και **Beatrice Lacey** [216], έδειξαν με τις έρευνες τους ότι **η καρδιά επικοινωνεί με τον εγκέφαλο**. Αποτέλεσμα της επικοινωνίας αυτής είναι ότι η Καρδιά επηρεάζει σημαντικά τον τρόπο που αισθανόμαστε και αντιδρούμε με τον κόσμο.

Το 1991 ιδρύθηκε το **Ινστιτούτο HeartMath** και το **2007** οι **J. Andrew Armour et al.** [217] του Πανεπιστημίου του Μόντρεαλ, εισήγαγαν τον όρο **"Εγκέφαλος της Καρδιάς"** (Heart Brain), υποστηρίζοντας ότι η καρδιά διαθέτει ένα πολύπλοκο ενδογενές νευρικό σύστημα που είναι ένας εγκέφαλος.

Σήμερα, περισσότερο από 60 χρόνια αφ' ότου οι Laceys ξεκίνησαν την έρευνά τους, γνωρίζουμε πολύ περισσότερα για την καρδιά :

--- Η καρδιά μάς στέλνει συναισθηματικά και διαισθητικά σήματα για να μάς βοηθήσει να διαχειρισθούμε τη ζωή μας.

--- Η καρδιά κατευθύνει και ευθυγραμμίζει πολλά συστήματα στο σώμα, έτσι ώστε να λειτουργούν σε αρμονία μεταξύ τους.

--- Η καρδιά ευρίσκεται σε συνεχή επικοινωνία με τον εγκέφαλο.

Ο εγκέφαλος και το νευρικό σύστημα της καρδιάς ανταλλάσουν πληροφορίες μεταξύ τους δημιουργώντας ένα αμφίδρομο σύστημα επικοινωνίας μεταξύ καρδιάς και εγκεφάλου.

--- Η καρδιά παίρνει τις αποφάσεις για πολλά από τα θέματα που την αφορούν.

--- Η καρδιά του εμβρύου αρχίζει να αναπτύσσεται την 3η εβδομάδα και αρχίζει να πάλλεται και να λειτουργεί στο τέλος της 3ης εβδομάδας μετά τη σύλληψη ενώ ο εγκέφαλος αρχίζει να αναπτύσσεται την 5η εβδομάδα αλλά αρχίζει να λειτουργεί την 6η-7η.

--- Οι άνθρωποι σχηματίζουν έναν συναισθηματικό εγκέφαλο πολύ πριν από έναν λογικό και μια καρδιά που χτυπά πριν από οποιοδήποτε από τα δύο.

--- Η καρδιά έχει το δικό της ανεξάρτητο πολύπλοκο νευρικό σύστημα γνωστό ως «**ο εγκέφαλος στην καρδιά**».

Οι ερευνητές άρχισαν να δείχνουν στις δεκαετίες του **1980** και του **1990** ότι "**η επιτυχία στη ζωή εξαρτάται περισσότερο από την ικανότητα ενός ατόμου να διαχειρίζεται αποτελεσματικά τα συναισθήματα του παρά από την πνευματική ικανότητα του εγκεφάλου**", όπως υποστηρίζει το Ινστιτούτο HeartMath, με τον ιδρυτή του **Doc Childre** [721], **2000** και τον συνεργάτη του και μακροχρόνιο εκπρόσωπο του, **Howard Martin**.

Αυτή η ανακάλυψη είχε φυσικά ως αποτέλεσμα οι άνθρωποι να θέλουν να μάθουν πώς να εμποτίσουν τα συναισθήματα με νοημοσύνη.
Οι επιστήμονες του Ινστιτούτου το οποίο διεξήγαγε έρευνα για την καρδιακή νοημοσύνη και τα συναισθήματα, διετύπωσαν τη θεωρία ότι :

"Η Καρδιακή ευφυΐα μεταφέρει πραγματικά νοημοσύνη στα συναισθήματα και ενσταλάζει την δύναμη της διαχείρισης των συναισθημάτων. Με άλλα λόγια, η καρδιακή νοημοσύνη είναι πραγματικά η πηγή της συναισθηματικής νοημοσύνης".

"Από την έρευνά μας, καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι η νοημοσύνη και η διαίσθηση αυξάνονται όταν μαθαίνουμε να ακούμε πιο βαθιά την καρδιά μας. *Είναι μέσα από τη μάθηση της αποκρυπτογράφησης των μηνυμάτων που λαμβάνουμε από την καρδιά μας, που αποκτούμε την ακριβή αντίληψη που απαιτείται για την αποτελεσματική διαχείριση των συναισθημάτων μας εν μέσω των προκλήσεων της ζωής. Όσο περισσότερο μαθαίνουμε να ακούμε και να ακολουθούμε τη νοημοσύνη της καρδιάς μας, τόσο πιο μορφοποιημένα, ισορροπημένα και συνεκτικά θα είναι τα συναισθήματά μας.*

Χωρίς την καθοδηγητική επιρροή της καρδιάς, πέφτουμε εύκολα θύματα αντιδραστικών συναισθημάτων όπως η ανασφάλεια, ο θυμός, ο φόβος και η επίρριψη ευθυνών, καθώς και άλλων ψυχοφθόρων αντιδράσεων και συμπεριφορών".

Η έρευνα του HeartMath διεπίστωσε ότι **τα αρνητικά συναισθήματα έριξαν το νευρικό σύστημα εκτός ισορροπίας** και όταν συνέβη αυτό, **οι καρδιακοί ρυθμοί διεταράχθησαν** και εμφανίσθηκαν οδοντωτοί σε μια οθόνη ελέγχου της καρδιακής λειτουργίας. Αυτό ασκούσε πίεση στην καρδιακή λειτουργία και σε άλλα όργανα και απειλούσε με σοβαρά προβλήματα υγείας.

"*Τα **θετικά συναισθήματα**, αντίθετα, διεπιστώθη ότι αυξάνουν την τάξη και την ισορροπία στο νευρικό σύστημα και παράγουν ομαλούς, αρμονικούς καρδιακούς ρυθμούς. Αυτοί οι αρμονικοί ρυθμοί έκαναν περισσότερα από την μείωση του άγχους. Στην πραγματικότητα ενίσχυσαν την ικανότητα των ανθρώπων να αντιλαμβάνωνται καθαρά τον κόσμο γύρω τους*", έγραψαν οι Childre και Martin.

Κάθε κύτταρο και κάθε όργανο στο σώμα μας παράγει ένα πεδίο ηλεκτρομαγνητικής ενέργειας. **Η καρδιά παράγει το ισχυρότερο πεδίο ενέργειας από όλα τα όργανα του σώματος μας** και η ενέργεια αυτή ανιχνεύεται έως και **1m** από το σώμα και **360 ^{0}** γύρω απ' αυτό.

Η ενέργεια αυτή μεταβάλλεται ανάλογα με τα συναισθήματα μας.
Οι πληροφορίες που αποθηκεύονται στο ηλεκτρομαγνητικό πεδίο της καρδιάς επηρεάζουν κάθε όργανο και κάθε κύτταρο μας.
Η καρδιά έχει μια δική της ευφυΐα όπως βεβαιώνουν οι ερευνητές που αναφέρονται σ' αυτήν ως "**η καρδιά - εγκέφαλος**".
Σύμφωνα μ' αυτούς, η καρδιά δεν αποτελείται μόνο από μυϊκά κύτταρα αλλά και από νευρώνες. Οι ερευνητές του Ινστιτούτου HeartMath απέδειξαν ότι η καρδιά δεν περιορίζεται μόνο στην άντληση και προώθηση του αίματος αλλά έχει τη δική της ευφυΐα και συμβάλλει σημαντικά στην αντίληψη της πραγματικότητας.

Οι **Katharine O Burleson** και **Gary E Schwartz** [626], **2004**, από το Κέντρο Ιατρικής Συνόρων στην Επιστήμη Βιοπεδίου, Πανεπιστήμιο της Αριζόνας, Tucson, AZ, ΗΠΑ, διατυπώνουν την υπόθεση ότι η καρδιά λειτουργεί ως **γεννήτρια βιοπληροφοριών που είναι κεντρικής σημασίας για την κανονιστική λειτουργία του σώματος**.

Η πηγή αυτών των βιοπληροφοριών βασίζεται :

1. Στην περιδίνιση της ροής του αίματος στην αριστερή κοιλία,
2. Στο καρδιακό ηλεκτρομαγνητικό πεδίο,
3. Στους καρδιακούς ήχους και
4. Στην πίεση σφυγμού.

Τα ανωτέρω παράγουν πληροφορίες συχνότητας και πλάτους.
Έτσι, υπάρχει ένας πολυδιάστατος ρόλος για την καρδιά στη φυσιολογία και τη βιοψυχοκοινωνική δυναμική.
Η αναγνώριση αυτών των καρδιακών ιδιοτήτων μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές εφαρμογές για νέες θεραπείες καρδιαγγειακών παθήσεων που βασίζονται στην αύξηση της καρδιακής ενεργειακής απόδοτικότητας και των βιοπληροφοριών από το καρδιοηλεκτρομαγνητικό πεδίο.

Το 2016 ο **Khaled Alebrahim** [218] από το Πανεπιστήμιο King Abdulaziz, Jeddah, Σαουδική Αραβία, ισχυρίσθηκε ότι :

"Η σκεπτόμενη καρδιά είναι η πηγή της σοφίας και ο κύριος του εγκεφάλου. Στη λήψη αποφάσεων η καρδιά είναι ο αφέντης και ο εγκέφαλος είναι ο υπηρέτης".

Το 2019, δημοσιεύθηκε μια ενδιαφέρουσα ανασκοπική μελέτη από το **Πανεπιστήμιο Dalian της Κίνας** [275]. Η μελέτη τονίζει ότι ο Κιρκαδικός Ρυθμός είναι στενά συνδεδεμένος προς την φυσιολογική λειτουργία του Καρδιαγγειακού συστήματος, περιλαμβανομένων της Αρτηριακής πίεσης, της Καρδιακής συχνότητας, του μεταβολισμού των κυττάρων του μυοκαρδίου, της λειτουργίας των ενδοθηλιακών κυττάρων, της αγγειοσυστολής και αγγειοδιαστολής. Επί πλέον, η διαταραχή του Βιολογικού Ωρολογιού θεωρείται υψηλός κίνδυνος για έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Την ίδια χρονιά, τα ανωτέρω επιβεβαιώνει μια άλλη ανασκοπική μελέτη από τα Πανεπιστήμια της Utrecht και του Rotterdam, Ολλανδία (**Sandra Crnko et al**. [276], **2019**), που επισημαίνει τον ρυθμιστικό ρόλο του Βιολογικού Ωρολογιού στη λειτουργία του Καρδιαγγειακού συστήματος.

Η μελέτη συνδέει τη διαταραχή του Βιολογικού Ωρολογιού με τον σχηματισμό θρόμβων και την πρόκληση εγκεφαλικών επεισοδίων και αρρυθμιών.
Η εμφάνιση του Οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, των Εγκεφαλικών επεισοδίων, των Αρρυθμιών και άλλων Καρδιαγγειακών επεισοδίων ακολουθούν Κιρκαδική ρυθμικότητα.
Οι ερευνητές ισχυρίζονται ότι η σωστή ρύθμιση του Κιρκαδικού ρυθμού αποτελεί θεραπευτικό στόχο για τη βελτίωση των σημερινών θεραπειών και την ανάπτυξη νέων.

Μια άλλη επίδραση του Βιολογικού Ωρολογιού επί της καρδιακής λειτουργίας αποκαλύπτεται από την πρόσφατη έρευνα των **Shobhan Gaddameedhi et al**., **2020** [322] από το Πανεπιστήμιο της Πολιτείας Washington, ΗΠΑ.
Οι ερευνητές αποδεικνύουν ότι η καλή λειτουργία του Βιολογικού Ωρολογιού προστατεύει το μυοκάρδιο από την καρδιοτοξικότητα που προκαλεί η **Ιονίζουσα ακτινοβολία**.

Όπως είναι γνωστό, η θεραπεία του καρκίνου του μαστού συχνά περιλαμβάνει συνεδρίες ακτινοβολίας οι οποίες προσφέρουν καλά αποτελέσματα αλλά συνοδεύονται από μακροχρόνιες παρενέργειες, όπως τοξική δράση στο μυοκάρδιο και βλάβες στο DNA των κυττάρων με πιθανή εξέλιξη σε καρδιακή ανεπάρκεια. Η έρευνα αυτή υποδεικνύει ότι μια προληπτική λύση στο πρόβλημα αυτό μπορεί να έγκειται στη καλή ρύθμιση της λειτουργίας του Βιολογικού Ωρολογιού. Τούτο ενισχύεται από την παρατήρηση ότι μετά από μια συνεδρία ακτινοβολίας, οι επίμυες με διαταραγμένο Βιολογικό Ωρολόϊ είχαν σημαντικά χειρότερη καρδιακή λειτουργία από την ομάδα ελέγχου.

Οι ερευνητές διεπίστωσαν ότι η πρωτεΐνη **Bmal1** - που ακολουθεί 24ωρο ρυθμό στην έκφραση πολλών γονιδίων - παίζει σημαντικό ρόλο στην προστασία της καρδιάς από την τοξική δράση της ακτινοβολίας. Συγκεκριμένα, παρετήρησαν ότι τα επίπεδα της Bmal1 ήσαν σε σημαντικό βαθμό χαμηλότερα στους επίμυες με διαταραγμένο Βιολογικό Ωρολόϊ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, τα υψηλότερα επίπεδα της Bmal1 συσχετίζοντο με λιγότερες και λιγότερο σοβαρές βλάβες του DNA και αντιστρόφως.

*''**Τα ευρήματα μας δείχνουν ότι η Bmal1 είναι βιολογικός δείκτης της ευαισθησίας του μυοκαρδίου προς την ακτινική βλάβη του DNA**''*, τονίζει ο Shobhan Gaddameedhi, κύριος συγγραφέας της μελέτης.
Ο ίδιος προσθέτει ότι η γνώση αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εύρεση του κατάλληλου χρόνου για την ακτινοθεραπεία, όταν δηλαδή τα επίπεδα της Bmal1 θα προσφέρουν τη μεγαλύτερη προστασία έναντι της ακτινικής καρδιοτοξικότητας.

Ο χρόνος αυτός μπορεί να εξαρτάται από τον χρονότυπο των ασθενών - αν ξυπνάνε νωρίς ή αν κοιμούνται αργά - και από άλλους παράγοντες που επηρεάζουν το Βιολογικό Ωρολόϊ, όπως η εργασία με βάρδιες ή τα συχνά ταξίδια σε διαφορετικές χρονικές ζώνες.
Όπως επισημαίνει ο **Panshak Dakup**, ο έτερος εκ των συγγραφέων, η ανακάλυψη αυτή μπορεί να χρησμεύσει στη βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού :

*''**Π.χ., σε ασθενείς με μακρό ιστορικό εργασίας με νυχτερινές βάρδιες, η έκφραση των πρωτεϊνών του Βιολογικού Ωρολογιού όπως η Bmal1 μπορεί να είναι διαταραγμένη. Τότε μπορεί να μην κριθεί η ακτινοθεραπεία ως η καλύτερη θεραπευτική επιλογή**''.*

Οι ερευνητές **Irena Arslanova**, **Vassilis Kotsaris**, **Manos Tsakiris** [469] από το University of London και το University of Kent, Αγγλία, σε μια πρόσφατη - **2023** - μελέτη υποστηρίζουν ότι :

*''Η αντίληψη του χρόνου που περνά, μπορεί να διαστρεβλωθεί από συναισθηματικές εμπειρίες, ιδιαίτερα από τη **διέγερση**.*

Οι συναισθηματικές εμπειρίες μπορούν να συρρικνώνουν ή να παρατείνουν την αίσθηση της διάρκειας μιας εμπειρίας. Οι υπό εξέλιξη πειραματικές εργασίες υποδηλώνουν ότι η αισθητή διάρκεια μπορεί να κωδικοποιηθεί από διαδικασίες συσσώρευσης και από χρονικά εμπλεκόμενη νευρωνική δυναμική.
Ωστόσο, όλη η νευρωνική δυναμική και η επεξεργασία πληροφοριών προκύπτουν στο πλαίσιο συνεχών ενδοδεκτικών (ιδιοδεκτικών) σημάτων που προέρχονται από το εσωτερικό του σώματος".
Πράγματι, οι διακυμάνσεις φάσεων του καρδιακού κύκλου επηρεάζουν τη νευρική επεξεργασία και την επεξεργασία των πληροφοριών.

Αυτές οι στιγμιαίες καρδιακές διακυμάνσεις στρεβλώνουν τον αισθητό χρόνο και αλληλεπιδρούν με την βιούμενη υποκειμενικά διέγερση.
Σε μια εργασία χρονικής διχοτόμησης, οι διάρκειες 200-400 msec ενός συναισθηματικά ουδέτερου οπτικού σήματος ή ακουστικού τόνου ή μιας εικόνας που εμφανίζει χαρούμενες ή φοβιστικές εκφράσεις του προσώπου, αξιολογήθηκαν ως σύντομες ή μεγάλες.

Και στα δύο πειράματα, η παρουσίαση του ερεθίσματος ήταν χρονικά κλειδωμένη στη συστολή, όταν η καρδιά συστέλλεται και οι βαροϋποδοχείς (πιεσο-υποδοχείς) πυροδοτούν σήματα στον εγκέφαλο και στη διαστολή, όταν η καρδιά χαλαρώνει, και οι βαροϋποδοχείς ευρίσκονται σε ηρεμία.
Όταν οι συμμετέχοντες έκριναν τη διάρκεια των συναισθηματικά ουδέτερων ερεθισμάτων, η συστολή οδήγησε σε χρονική συρρίκνωση, ενώ η διαστολή οδήγησε σε χρονική επέκταση.

Τέτοιες καρδιακά προκαλούμενες παραμορφώσεις διαμορφώθηκαν περαιτέρω από τις αξιολογήσεις διέγερσης των εκφράσεων του προσώπου. Σε χαμηλή διέγερση, η συστολή συρρίκνωσε ενώ η διαστολή επεξέτεινε τον χρόνο.
Όταν όμως η διέγερση αυξήθηκε, αυτή η καρδιακή παραμόρφωση του χρόνου εξαφανίστηκε, μετατοπίζοντας την αντίληψη της διάρκειας προς συρρίκνωση.

Έτσι, **ο Αισθητός χρόνος συστέλλεται και διαστέλλεται μέσα σε κάθε καρδιακό παλμό, μια ισορροπία που διαταράσσεται από αυξημένη διέγερση**.

Σε μια εμβληματική πειραματική εργασία από τα Πανεπιστήμια Waterloo, Ontario, Καναδάς και Australian Catholic University, Strathfield, Αυστραλία, **2015**, ο Καθηγητής Ψυχολογίας **Igor Grossman** [551] και η ομάδα του, αναρωτιούνται :

" Πότε και πώς το σώμα ενημερώνει κάποιον για την ικανότητα του να συλλογίζεται σοφά ; "

*"Ο **Καρδιακός Πνευμονογαστρικός Τόνος** έχει συνδεθεί στο παρελθόν με υψηλή εκτελεστική λειτουργία. Σ' ένα πείραμα, δοκιμάσαμε τη σχέση μεταξύ του πνευμονογαστρικού τόνου και της σοφής συλλογιστικής.*

Προτείναμε ότι όταν ζητηθεί από τους συμμετέχοντες να επεξεργασθούν πληροφορίες από μια αποστασιοποιημένη (σε αντίθεση με μια εμπλεκόμενη) προοπτική, εκείνοι με υψηλότερο Πνευμονογαστρικό Τόνο θα ήταν πιο πιθανό από άλλους να χρησιμοποιήσουν την εκτελεστική τους λειτουργία με τρόπο και λογική προκατειλημμένη από το εγώ.
Στους συμμετέχοντες ανετέθη τυχαία να προβληματισθούν σχετικά με κοινωνικά ζητήματα χρησιμοποιώντας γλώσσα αποστασιοποίησης ή εμπλοκής, με απαντήσεις κωδικοποιημένες για σοφή συλλογιστική.

Αξιολογήσαμε ταυτόχρονα τις καρδιακές καταγραφές ηρεμίας της ***Μεταβλητότητας*** *του* ***Καρδιακού Ρυθμού*** *ως δείκτου του πνευμονογαστρικού τόνου. Η υψηλότερη Μεταβλητότητα συσχετίσθηκε θετικά με τη σοφή συλλογιστική μεταξύ των συμμετεχόντων στην κατάσταση αποστασιοποίησης, αλλά όχι μεταξύ των συμμετεχόντων στην κατάσταση εμπλοκής.*
Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που αποδεικνύει μια σύνδεση μεταξύ καρδιάς και νου σε σχέση με τη σοφία και την ικανότητα να κάνουμε ισορροπημένες κρίσεις.
Η έρευνά μας δείχνει ότι η σοφή συλλογιστική δεν είναι αποκλειστικά μια λειτουργία του νου και της γνωστικής ικανότητα*ς"*, δήλωσε ο καθηγητής Grossman.

"Διαπιστώσαμε ότι οι άνθρωποι που έχουν μεγαλύτερη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού και είναι σε θέση να σκεφθούν τα κοινωνικά προβλήματα από μια οπτική γωνία αποστασιοποιημένη, επιδεικνύουν μεγαλύτερη ικανότητα για σοφή συλλογιστική".

Η μελέτη ζήτησε από τους συμμετέχοντες να προβληματισθούν για κοινωνικά ζητήματα από δύο οπτικές γωνίες : πρώτον, ως κριτικοί παρατηρητές ("αποστασιοποιημένοι") και δεύτερον, ερμηνεύοντας τα πράγματα με προσωπικό τρόπο ("εμπλεκόμενοι"). Παρακολουθήθηκε επίσης η μεταβλητότητα του **Καρδιακού Ρυθμού Ηρεμίας**. Τα ευρήματα ήσαν ότι σε κατάσταση αποστασιοποίησης, τα άτομα με πιο ποικίλους καρδιακούς παλμούς ήσαν σε θέση να επιχειρηματολογήσουν με λιγότερο προκατειλημμένο τρόπο.

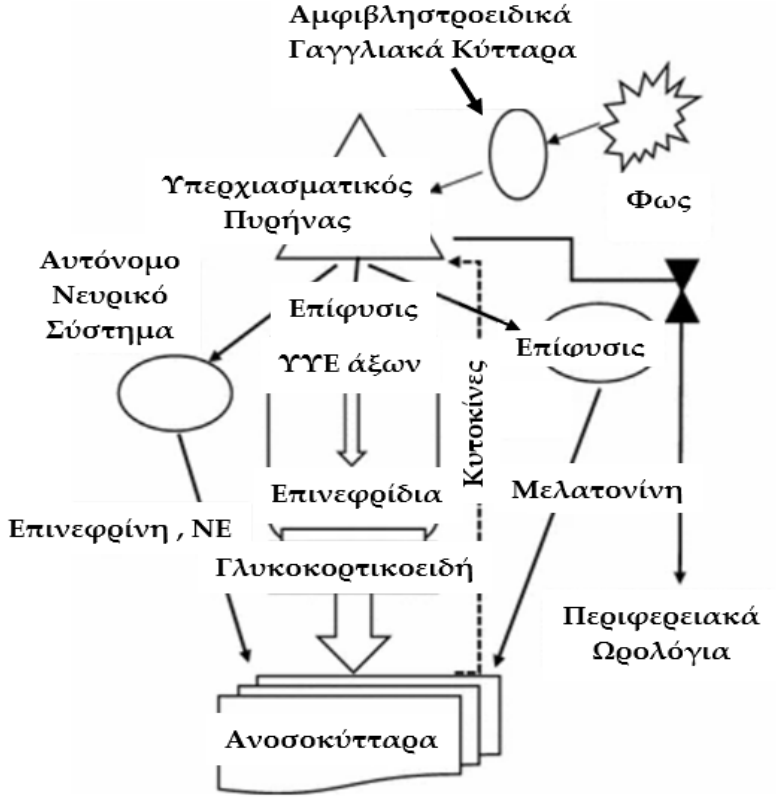
Ωστόσο, δεν βρέθηκε καμία σχέση μεταξύ ***Μεταβλητότητας*** *του* ***Καρδιακού Ρυθμού*** και σοφίας στην εμπλεκόμενη κατάσταση, όπου οι άνθρωποι εσκέτοντο για θέματα από προσωπική οπτική γωνία.

Ο καθηγητής Grossman εδήλωσε: *"Για να διοχετεύσουν τις γνωστικές τους ικανότητες για σοφώτερη κρίση, οι άνθρωποι με μεγαλύτερη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού, πρέπει πρώτα να ξεπεράσουν τις εγωκεντρικές απόψεις τους".*

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΩΡΟΛΟΪ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το **2018** οι **Roberto Paganelli et al.** [279] από το Πανεπιστήμιο της Pescara της Ιταλίας, επεσήμαναν ότι οι περισσότερες ανοσολογικές λειτουργίες, από τον αριθμό των Λευκοκυττάρων έως την έκκριση και τη δραστικότητα των Κυτοκινών, εξαρτώνται από τη λειτουργία του Βιολογικού Ωρολογιού η οποία μπορεί να επηρεάσει την ευαισθησία μας προς τις λοιμώξεις.

Η ένταση των συμπτωμάτων και η σοβαρότητα της νόσου ακολουθούν ένα 24ωρο πρότυπο σε ανοσολογικές και αλλεργικές νόσους όπως, Ρευματοειδής αρθρίτις, Βρογχικό άσθμα, Ατοπικό έκζεμα, Χρόνια κνίδωση κ.ά.
Τα ανωτέρω συνοδεύονται από διαταραχές της διάρκειας και ποιότητας του ύπνου που είναι καθοριστικά στοιχεία της ποιότητας ζωής αλλά και της ανοσολογικής ικανότητας.
Η εργασία με βάρδιες και τα ταξίδια σε διάφορες χρονικές ζώνες καθώς και το τεχνητό φως, διαταράσσουν τους Κιρκαδικούς ρυθμούς. Οι γνώσεις αυτές χρησιμοποιούνται από την επιστήμη της Χρονοφαρμακολογίας για την παραγωγή φαρμάκων που ευνοούν τον συγχρονισμό του Βιολογικού Ωρολογιού.



ΥΥΕ άξων = Υποθάλαμο-Υπόφυσιο-Επινεφριδικός άξων
ΝΕ = Νορεπινεφρίνη

ΣΧΗΜΑ 1

Αναπαράσταση ρύθμισης του Ανοσοποιητικού συστήματος από το Κεντρικό Βιολογικό Ωρολόϊ. Η ενεργοποίηση του Υπερχιασματικού Πυρήνα προκαλείται από τα φωτοευαίσθητα γαγγλιακά κύτταρα του Αμφιβληστροειδούς μετά την πρόσπτωση ηλιακού ή τεχνητού φωτός.

Μετά από πολυήμερη μειωμένη διάρκεια ύπνου παρατηρούμε ότι είμαστε πιο ευπαθείς να αρρωστήσουμε. Ο λόγος είναι ότι οι **Κυτοκίνες** αυξάνονται και μειώνονται κατά τη διάρκεια της ημέρας και η στέρηση ύπνου μάς αποστερεί από τις καλές επιδράσεις τους.
Με **Μεταγραφικούς * μηχανισμούς**, ο Υπερχιασματικός Πυρήνας εμμέσως ρυθμίζει επίσης τον συγχρονισμό των δευτερευόντων Ωρολογιών στους ιστούς της περιφέρειας, όπως τους Κιρκαδικούς κύκλους Ύπνου / Αφύπνισης, Νηστείας / Λήψης τροφής κ. ά.

Ζώα που εμβολιάζονται ** σε συγκεκριμένες ώρες της ημέρας, εμφανίζουν ισχυρότερη ανοσολογική ανταπόκριση ακόμη και μετά από εβδομάδες.

---

* Μεταγραφή είναι η σύνθεση του RNA από το DNA. Η γενετική πληροφορία ρέει από το DNA στην πρωτεΐνη, την ουσία που δίνει σε έναν οργανισμό τη μορφή του. Αυτή η ροή πληροφοριών συμβαίνει μέσω των διαδοχικών διαδικασιών μεταγραφής (DNA σε RNA) και μετάφρασης (RNA σε πρωτεΐνη).
Η μεταγραφή συμβαίνει όταν υπάρχει ανάγκη για ένα γονιδιακό προϊόν σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή ή σε έναν συγκεκριμένο ιστό.

** Είναι ενδιαφέρον να αναφέρουμε στο σημείο αυτό ότι ο πρώτος Ανοσολόγος στον κόσμο, ο εφευρέτης των εμβολίων, είναι ο Έλληνας Ιατρός **Ιάκωβος Πυλαρινός** [748] (**1659-1718**), από την Κεφαλονιά, ο οποίος άρχισε την επιστημονική εφαρμογή του εμβολιασμού το **1701** στην Κωνσταντινούπολη**.**
Τότε, είχε εμφανισθεί η καταστροφική επιδημία της Ευλογιάς, με τις χαρακτηριστικές φλύκταινες και τα σοβαρά επακόλουθα της εγκεφαλίτιδας.
Το **20 %** περίπου των μολυσμένων παιδιών απεβίωναν και όσα επιζούσαν είχαν τα χαρακτηριστικά στίγματα στο πρόσωπο, από τις ουλές που δημιουργούσε η ευλογιά. Γι' αυτό εξάλλου παρέμεινε η λέξη «βλογιοκομμένος».

Μια αρχόντισσα της Κωνσταντινούπολης, που είχε τέσσερα αγοράκια, έντρομη επισκέφθηκε τον Ιατρό Ιάκωβο Πυλαρινό, απόφοιτο του Πανεπιστημίου της Πάδοβας, Ιταλία. Του ζήτησε τη γνώμη του, για να πάει τα παιδιά της που είχαν μολυνθεί, σε μια λαϊκή γυναίκα της γειτονιάς της που εφήρμοζε μια πρακτική κάνοντας μερικές εγχαράξεις στις παλάμες, το μέτωπο, τις παρειές και επιθέτοντας ένα υγρό, που προστάτευε το παιδί από την ευλογιά.
Ο Ιατρός Πυλαρινός, παρά τις αρχικές του αμφιβολίες και τον Ιατρικό ορθολογισμό του, από απλή περιέργεια παρακολούθησε την όλη διαδικασία καθώς και την πορεία των παιδιών. Η λαϊκή γυναίκα έκανε σκαριφισμούς στο μέτωπο, τις παρειές και τις παλάμες και τους εμπότιζε με κάποιο υγρό.
Η πορεία των παιδιών έδειχνε βελτίωση.

Ο Πυλαρινός άρχισε να εμβολιάζει τα παιδιά με το υγρό που ελάμβανε από φλύκταινες νοσούντων, το οποίο έβαζε στους σκαριφισμούς, που έκανε όμως όχι στο μέτωπο, τις παρειές και τις παλάμες, όπου υπάρχουν τένοντες και οι περιτονίες και προκαλούνταν έντονος ερεθισμός, αλλά στα «σαρκωδέστερα μέρη», στον δελτοειδή μυ. Κατέγραφε τα εμβολιασθέντα παιδιά και την πορία της νόσου. Έτσι ετεκμηρίωσε την αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού και άρχισε συστηματικά να τον εφαρμόζει.

Την τακτική αυτή του εμβολιασμού έναντι της Ευλογιάς άρχισε να εφαρμόζει επίσης στην Κωνσταντινούπολη και ο Χιώτης ιατρός **Εμμανουήλ Τιμόνης** (**1669-1720**), απόφοιτος και αυτός του Πανεπιστημίου της Πάδοβα. Μάλιστα, εμβολίασε το 1717 τον γιο της Λαίδης Μοντάγκιου, συζύγου του Αγγλου πρέσβη στην Κωνσταντινούπολη. Τα γράμματά της συνέβαλαν ιδιαίτερα στην εφαρμογή του εμβολιασμύ στην Αγγλία.

Η μέθοδος του εμβολιασμού των Πυλαρινού και Τιμόνη για την προστασία από την Ευλογιά, δημοσιεύθηκε στο διάσημο τότε περιοδικό του Λονδίνου «Philosophical Transactions», (αρ. 339, Απρίλιος-Ιούνιος 1714, τόμ. 29, 1714-1716, Λονδίνο 1717, σελ. 72-82 και 393-399). Μάλιστα, η μελέτη του Τιμόνη είχε ανακοινωθεί και στη Βασιλική Ιατρική Εταιρεία του Λονδίνου.

Η εργασία του Πυλαρινού εκδόθηκε στη Βενετία το **1715** σε ιδιαίτερο βιβλιαράκι με την άδεια της Παπικής Εκκλησίας, και μεταφράστηκε στα ελληνικά (Πρακτικά της Ακαδημίας Αθηνών, 1952) από τους Κων. Ν. Αλιβιζάτο και Γεώργιο Πουρναρόπουλο. Η μέθοδος του εμβολιασμού για την προστασία από την ευλογιά έκτοτε άρχισε να διαδίδεται στην Ευρώπη.
Επιπλέον, η μέθοδος του εμβολιασμού των Τιμόνη και Πυλαρινού διαδίδεται και στην Αμερική, όταν το **1721** είχε ξεσπάσει μια μεγάλη επιδημία ευλογιάς στη Βοστώνη. Τότε, ο Ιατρός **Zabdiel Boylston (1680-1766)** αναδημοσιεύει τις μελέτες τους από το αγγλικό περιοδικό «Philosophical Transactions» σε βιβλίο την ίδια χρονιά και εφαρμόζει τον εμβολιασμό εισάγοντας στην Αμερική την μέθοδο του εμβολιασμού των Τιμόνη και Πυλαρινού για την προστασία από την ευλογιά.

Μάλιστα, ο **Βολταίρος** (**1694-1778**) από το Λονδίνο το **1728** σε επιστολές του διερωτάται γιατί στη Γαλλία χάνονται τόσες ζωές από την επιδημία της ευλογιάς και δεν εφαρμόζουν, όπως στην Αγγλία, τον εμβολιασμό για να προστατευθούν τα παιδιά. Πολλοί διάσημοι ιατροί εφήρμοσαν την μέθοδο του εμβολιασμού, όπως ο **Th. Tronchin**, ο οποίος μάλιστα έγραψε το λήμμα «**Inoculation**», στο οποίο μνημονεύει τους εισηγητές της μεθόδου του εμβολιασμού, Εμμ. Τιμόνη και Ιάκ. Πυλαρινό, στη Γαλλική Εγκυκλοπαιδεία των Diderot και D' Alembert, που ο πρώτος τόμος κυκλοφόρησε το 1751.

Με την εφαρμογή του εμβολιασμού, του αποκληθέντος «**ευλογιασμού**», η θνητότητα από την ευλογιά έπεσε περίπου στο **1%**. Το σημαντικότερο είναι πως 80 χρόνια αργότερα, το **1798**, η τεχνική εμβολιασμού των Τιμόνη - Πυλαρινού τροποποιήθηκε από τον **Edward Jenner (1749 – 1823)**, Άγγλο Ιατρό και Ζωολόγο ο οποίος αντί για υγρό από τις φλύκταινες των νοσούντων ανθρώπων έπαιρνε υγρό από τις φλύκταινες νοσούντων αγελάδων, με λιγότερες παρενέργειες. Είναι ο αποκληθείς **δαμαλισμός**.
Ο Jenner αποκαλείται συχνά "Πατέρας της Ανοσολογίας" και θεωρείται ότι με το έργο του έχει σώσει περισσότερες ανθρώπινες ζωές από οποιονδήποτε άλλον.

Ο Υπερχιασματικός Πυρήνας ελέγχει άμεσα τον Υποθάλαμο και τον **Υποθαλαμο-Υποφυσιο-Επινεφριδιακό άξονα,** το **Αυτόνομο νευρικό σύστημα** και την **Επίφυση**. Ως αποτέλεσμα του ελέγχου αυτού προάγεται ή αναστέλλεται η έκκριση Όρμονών και Νευροδιαβιβαστών που τροποποιούν και ρυθμίζουν τη λειτουργία του Ανοσολογικού συστήματος.

Οι παραγόμενες από τα Ανοσοκύτταρα **Κυτοκίνες** και **Χυμοκίνες** λειτουργούν με ανατροφοδοτική σχέση (Feed back) με τον Υπερχιασματικό Πυρήνα όπως απεδείχθη με εργασίες σε πειραματόζωα. Αυτό είναι πολύ πιθανό να ισχύει και για τους ανθρώπους. Τα μωρά που εμβολιάζονται το απόγευμα και κοιμούνται μετά, εμφανίζουν ισχυρότερη ανοσολογική ανταπόκριση και το ίδιο ισχύει και για τους ενήλικες. Οι βιολογικοί ρυθμοί δεν αυξάνουν μόνο την ικανότητα των εμβολίων να δημιουργούν ανοσία, αλλά επηρεάζουν θετικά την ικανότητα του σώματος να καταπολεμά τις λοιμώξεις.

Το 2019, οι **Nicolas Cermakian** και **Nathalie Labrecque** [280] από το McGill Πανεπιστήμιο του Montreal, επιβεβαιώνουν ότι τα **CD8 T** κύτταρα εμφανίζουν μεγάλες διαφορές στη λειτουργία τους. Οι διαφορές εμφανίζονται ανάλογα με την ώρα που είναι αναγκαία για την καταπολέμηση των λοιμώξεων και των διαφόρων τύπων καρκίνου. Σε προηγούμενη εργασία τους είχαν αποδείξει ότι τα Τ κύτταρα αντιδρούν περισσότερο ή ολιγότερο έντονα κατά ενός ξένου σώματος, ανάλογα με την ώρα της ημέρας, αλλά ο ρόλος του Βιολογικού Ωρολογιού ήταν άγνωστος.
Στην τελευταία εργασία τους σε επίμυες με CD8 Τ κύτταρα χωρίς το γονίδιο CLOCK, οι ανωτέρω ερευνητές παρετήρησαν πλήρη κατάργση του Κιρκαδικού ρυθμού και εξασθενημένη ανοσολογική αντίδραση στη διάρκεια της ημέρας.
Η Labrecque τονίζει :

> ***"Η μελέτη δείχνει ότι τα Τ κύτταρα έχουν την τάση να ενεργοποιούνται ωρισμένες ώρες της ημέρας. Η διευκρίνιση των μηχανισμών με τους οποίους το Βιολογικό Ωρολόϊ τροποποιεί την αντίδραση των Τ κυττάρων, θα βοηθήσει να κατανοήσουμε τον τρόπο για την ευνοϊκή ρύθμιση των αντιδράσεων τους και θα συμβάλει στη βελτίωση της στρατηγικής των εμβολιασμών και της ανοσοθεραπείας του καρκίνου".***

Οι **David Ray** και **Gareth Kitchen** από τα Πανεπιστήμια της Οξφόρδης και του Μάντσεστερ, Αγγλία, το **2020** εδημοσίευσαν στο "*The Conversation*" [357] και στο PNAS [358], δύο σημαντικές εργασίες που υποδηλώνουν ότι :
οι Κιρκαδικοί ρυθμοί είναι εσωτερικές εκδηλώσεις μιας 24ωρης ηλιακής ημέρας που επιτρέπουν τον συγχρονισμό Βιολογικών και Συμπεριφορικών διαδικασιών προς το εξωτερικό χρονικό περιβάλλον.

Οι ερευνητές ανεκάλυψαν ότι οι λοιμώξεις που συμβαίνουν σε διαφορετικές ώρες της ημέρας προκαλούν διαφορετικό βαθμό σοβαρότητας της νόσου.
Η ανακάλυψη ενός νευρικού κυκλώματος που συνδέει το Βιολογικό Ωρολόϊ μέ την αμυντική ικανότητα του οργανισμού, ανοίγει νέους δρόμους προς την μείωση της εξάρτησης μας από τα υπάρχοντα αντιβιοτικά.

Είναι πιθανό να επιτύχουμε ενίσχυση της φυσικής άμυνας κατά των λοιμώξεων στοχεύοντας στο Βιολογικό Ωρολόϊ.

Η λειτουργία του Βιολογικού Ωρολογιού μπορεί να τροποποιηθεί από την έκθεση στο φως, από την αλλαγή του χρόνου των γευμάτων, από τη γενετική ποικιλότητα και από νέα φάρμακα ικανά να παρέμβουν στην όλη διαδικασία.
Ένα πρόβλημα της στόχευσης του Βιολογικού Ωρολογιού με φάρμακα είναι ότι οι παρενέργειες σε άλλα συστήματα μπορεί να είναι σημαντικές και οι επιπτώσεις να είναι δύσκολο να προβλεφθούν.

Όμως, μια βραχείας δράσεως παρέμβαση για την ενίσχυση της ανοσολογικής ικανότητας κατά των λοιμώξεων μπορεί να είναι επωφελής με χαμηλό κόστος.

Η ενίσχυση του Κιρκαδικού ρυθμού των ασθενών υψηλού κινδύνου στα Νοσοκομεία επί παραδείγματι, με σωστή διαχείριση του φωτισμού και του χρόνου των γευμάτων, μπορεί να οδηγήσει σε ενίσχυση της ανοσολογικής ικανότητας και σε πρόληψη των Ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων.

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ ΣΤΟ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΩΡΟΛΟΪ

Όπως η θερμοκρασία του σώματος ή η γλυκόζη του αίματος, ο ύπνος κανονίζεται ενδογενώς. Π.χ., όταν η θερμοκρασία του σώματος πέφτει, τα αιμοφόρα αγγεία συστέλλονται και έχουμε ρίγος για να αυξηθεί η θερμοκρασία του σώματος. Όταν η γλυκόζη του αίματος αυξάνεται, το πάγκρεας εκκρίνει Ινσουλίνη για να ελαττωθεί η γλυκόζη του αίματος.
Όταν μένουμε ξύπνιοι για μεγάλη χρονική περίοδο, ειδικοί μηχανισμοί στον εγκέφαλο προκαλούν υπνηλία.

Η επιθυμία για ύπνο και το Εσωτερικό μας Ωρολόϊ

Η αδυναμία για ύπνο ακόμα και όταν υπάρχει η ευκαρία, είναι μια ενοχλητική κατάσταση που παρατηρείται συνήθως στα άτομα που εργάζονται σε βάρδιες εναλλασσόμενου ωραρίου και σε όσους ευρίσκονται υπό την επήρεια jet lag.

Η **Διαταραχή ύπνου** σε εργασίες με βάρδιες επηρεάζει τους ενήλικες που εργάζονται με μη τυποποιημένα προγράμματα που περιλαμβάνουν εναλλασσόμενες βάρδιες ημέρας-νύχτας που διαταράσσουν τους κανονικούς 24 ωρους κύκλους ύπνου-αφύπνισης και την ρυθμικότητα παραγωγής της Μελατονίνης.

Οι ηλικιωμένοι ενήλικες αρχίζουν να χάνουν την Κιρκαδική προσαρμογή στα προγράμματα εργασίας με βάρδιες, με αποτέλεσμα Υπνηλία κατά την διάρκεια της ημέρας που μπορεί να αποβεί επικίνδυνη ιδιαίτερα κατά την οδήγηση μεγάλων αποστάσεων.

Οι ερευνητές από το Πανεπιστήμιο του Harvard αναφέρονται στην επιθυμία του ύπνου ως ένα **Ομοιοστατικό Σύστημα** [281]. Όσο δεν κοιμόμαστε, ενισχύεται η ομοιοστατική επιθυμία μας για ύπνο. Η αύξηση της συγκέντρωσης της **Αδενοσίνης** που είναι προϊόν της κατανάλωσης ενέργειας από τα κύτταρα, προάγει τον ύπνο αναστέλλοντας τη διέγερση, ενώ η **Καφεΐνη** αναστέλλει τον ύπνο καταργώντας τη δράση της Αδενοσίνης.

Η Αδενοσίνη είναι μια φυσική ένωση Αδενίνης και Ριβόζης που ευρίσκεται σ' όλα τα κύτταρα και παρέχει σ' αυτά την απαιτούμενη ενέργεια για πολλές βιοχημικές αντιδράσεις. Επίσης, παίζει σημαντικό ρόλο στην έναρξη του ύπνου, με τη συγκέντρωση της να αυξάνεται σε μακρόχρονη στέρηση ύπνου.

Οι Δυνάμεις που ελέγχουν τον Ύπνο και την Αφύπνιση

Η σχετικώς σταθερή περίοδος εγρήγορσης των 16 ωρών στη διάρκεια μιας ημέρας οφείλεται στο **Κιρκαδικό Σύστημα Εγρήγορσης** που είναι μια λειτουργία του εσωτερικού Βιολογικού Ωρολογιού μας.
Η εγρήγορση ποικίλλει στη διάρκεια της ημέρας. Π.χ., η μελαγχολία που είναι συχνή στη μέση του απογεύματος και αποδίδεται σ' ένα βαρύ γεύμα ή μια βαρετή ενασχόληση, είναι συνήθως το αποτέλεσμα μιας εξασθένισης του σήματος εγρήγορσης.

Καθώς η επιθυμία για ύπνο συνεχίζει να αυξάνεται, υπάρχει ένα διάστημα 1-2 ωρών στο οποίο το σήμα εγρήγορσης υποχωρεί πλήρως.
Σε πολλές χώρες αυτός ο μικρός ύπνος στη μέση του απογεύματος έχει γίνει μέρος της καθημερινής ρουτίνας (**D J Dijk, C A Czeisler** [282], **1995,** Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, ΗΠΑ). Ένας καλός νυχτερινός ύπνος είναι μια από τις πιο ευχάριστες εμπειρίες της ζωής, ενώ η αϋπνία προκαλεί Stress και επιδείνωση της γνωστικής ικανότητας.

Ο έλεγχος Ύπνου / Εγρήγορσης ασκείται από την αλληλεπίδραση κυτταρικών ομάδων που προκαλούν εγρήγορση με άλλες ομάδες που προκαλούν υπνηλία, όπως ο **Προοπτικός Πυρήνας της Πλάγιας Κοιλίας** ο οποίος αναστέλλει την αύξηση της εγρήγορσης και αναστέλλεται απ' αυτήν. Λειτουργεί δηλαδή, ως ένας "flip-flop" διακόπτης, όπως αποκαλείται στη γλώσσα των ηλεκτρολόγων. Αυτός ο διακόπτης συμβάλλει στην παραγωγή σαφών μεταβατικών φάσεων μεταξύ διακριτών τρόπων συμπεριφοράς αλλά δεν λειτουργεί πάντοτε με σταθερότητα.

Οι νευρώνες της **Ορεξίνης** ή **Υποκριτίνης**, που ανακαλύφθηκε το **1998** και παράγεται στον **Πλάγιο Υποθάλαμο** (**Chunmei Wang et al**. [767], **2018,** Jining Medical University, Jining, Κίνα ; Warwick Medical School, University of Warwick, Coventry, Αγγλία), βοηθούν στη σταθεροποίηση του συστήματος αυξάνοντας την διέγερση, και την εισχώρηση περιόδων ύπνου REM στη φάση εγρήγορσης. Η Ορεξίνη είναι ένας από τους νευροδιαβιβαστές ή χημικούς αγγελιοφόρους που επηρεάζουν το εγκεφαλικό στέλεχος. Διεγείρει την πρόσληψη τροφής, την εγρήγορση και τη χρήση ενέργειας.
Οι Νευροεπιστήμονες ερευνούν το ρόλο της στον ύπνο και την διέγερση, καθώς και στην θεραπεία των διαταραχών του ύπνου. Η Ορεξίνη ή Υποκριτίνη, είναι μέρος μιας κατηγορίας χημικών ουσιών που ονομάζονται διεγερτικές νευροπεπτιδικές ορμόνες.

Υπάρχουν δύο διαφορετικά πεπτίδια με παρόμοια χημική δομή, μία είναι γνωστή ως Ορεξίνη-Α (ή Υποκριτίνη-1) και η άλλη είναι Ορεξίνη-Β (ή Υποκριτίνη-2). Η έλλειψη Ορεξίνης μπορεί να διαταράξει την ικανότητα του σώματος να διατηρεί την αφύπνιση και τον ύπνο, μια δυσκολία που μπορεί να οδηγήσει σε **Ναρκοληψία**.

Η πολυτιμότητα του Μεσημεριανού Ύπνου

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν μερικές από τις πολυάριθμες έρευνες που αναδεικνύουν την πολυτιμότητα του Μεσημεριανού Ύπνου :
Οι άνθρωποι που κοιμούνται μια ώρα το μεσημέρι, ενισχύουν την εγκεφαλική λειτουργία τους, έχοντας καλύτερη μνήμη και πιο καθαρή σκέψη. Σαν να είναι έως **πέντε χρόνια νεώτεροι**, σύμφωνα με μια νέα αμερικανο-κινεζική επιστημονική έρευνα.
Οι ερευνητές, με επικεφαλής τον κινεζικής καταγωγής **Justin Lee** [813] του Πανεπιστημίου της Πενσυλβάνια στη Φιλαδέλφεια των ΗΠΑ που έκαναν τη σχετική δημοσίευση στο περιοδικό της Αμερικανικής Γηριατρικής Εταιρείας (Journal of the American Geriatrics Society), εμελέτησαν περίπου **3.000** άτομα ***άνω* των 65 ετών**.

Από αυτούς το **60%** εκοιμούντο συχνά μετά το φαγητό από μισή έως μιάμιση ώρα. Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε διάφορα νοητικά τεστ.
Διεπιστώθη ότι **όσοι εκοιμούντο περίπου μια ώρα μετά το μεσημεριανό φαγητό, είχαν καλύτερες επιδόσεις** σε σχέση με όσους δεν είχαν καθόλου τη συνήθεια του μεσημεριανού ύπνου και τα πήγαν καλύτερα στα τεστ σε σχέση με όσους εκοιμούντο λιγότερο ή περισσότερο από μια ώρα.

Όσοι εκοιμούντο καθόλου ή ελάχιστα, καθώς και όσοι εκοιμούντο επί ώρες, είχαν στην τρίτη ηλικία **έως έξι φορές μεγαλύτερη έκπτωση των νοητικών και μνημονικών λειτουργιών τους** σε σχέση με όσους είχαν έναν ωριαίο υπνάκο.

Μια εντοπιζόμενη σε παιδικό πληθυσμό πολυκεντρική έρευνα σε **3.819** μαθητές Δημοτικών σχολείων της Κίνας, από τους **Jianghong Liu et al.** [768]**, 2019**, University of Pennsylvania School of Nursing, Philadelphia, PA, ΗΠΑ, έδειξαν τα οφέλη του τακτικού ύπνου σε ένα ευρύ φάσμα αποτελεσμάτων σε εφήβους, της καλύτερης γνωστικής λειτουργίας, της καλύτερης ψυχολογικής ευεξίας και των μειωμένων συναισθηματικών / συμπεριφορικών προβλημάτων συμπεριλαμβανομένων.

Σε μια μεγάλη πολυπληθυσμιακή μελέτη (**Ke Wang et al.** [769]**, 2023,** Three Gorges University, Yichang, Hubei, Κίνα), με **15.524** συμμετέχοντες άνω των 45 ετών από 28 επαρχίες της Κίνας, με χρόνο παρακολούθησης από το **2011** έως το **2018**, με στόχο την συσχέτιση της θνητότητας με τον μεσημεριανό και νυκτερινό ύπνο, προέκυψε ότι **ο πολύωρος μεσημεριανός ύπνος και ο ελλιπής, μικρός νυχτερινός ύπνος αυξάνουν τον κίνδυνο θνητότητας από όλες τις αιτίες σε μεσήλικες και ηλικιωμένους**.

Οι Επιπτώσεις της Ποιοτικής και Ποσοτικής Στέρησης του Ύπνου στη Γενική Υγεία και στο Προσδόκιμο Ζωής

Οι **Yoo, 2007** [256] και **Minkel, 2012** [257] (Department of Psychology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, ΗΠΑ, είχαν ήδη επισημάνει ότι η **στέρηση του ύπνου ελαττώνει την ουδό ευαισθησίας προς το Stress** και οδηγεί σε **αυξημένη ενεργοποίηση της Αμυγδαλής** που είναι υπεύθυνη για την επεξεργασία των συναισθημάτων και τη ρύθμιση της φυσιολογίας του Stress σε περίπτωση απειλής.

Το 2013, Επιστήμονες από το Πανεπιστήμιο της Στοκχόλμης (**Tina Sundelin** [359], Karolinska Institutet, Σουηδία), ισχυρίσθηκαν ότι η σημασία του βραδινού ύπνου είναι μεγάλη όχι μόνο για την ανάπαυση του εγκεφάλου, όπως είναι ήδη γνωστό, αλλά ακόμα και για την εξωτερική εμφάνιση.

Όπως αναφέρουν στη μελέτη τους, η οποία δημοσιεύεται στο επιστημονικό περιοδικό Sleep, διεπίστωσαν ότι όσοι στερούνται τον βραδινό τους ύπνο δεν αποκτούν μόνο **μαύρους κύκλους**, αλλά επιπλέον εμφανίζουν **ρυτίδες νωρίτερα**. Ο κακός ύπνος, σε ποιότητα και διάρκεια, ευρέθη να σχετίζεται με βραχύτερο μήκος του Τελομερούς ιδίως σε άτομα με έντονο Stress και να οδηγεί σε αύξηση βάρους και παχυσαρκία (**Rachel R. Markwald, 2013** [258], Sleep and Chronobiology Laboratory, University of Colorado, Boulder, ΗΠΑ).

Περίπου **50 έως 70 εκατομμύρια ενήλικες** στις Ηνωμένες Πολιτείες ζουν με χρόνιες διαταραχές ύπνου που έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία και την ποιότητα ζωής τους. **Το 2014**, ερευνητές από το Πανεπιστήμιο Harvard (**Elizabeth E. Devore** [360], Dep't of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Massachusetts, ΗΠΑ), διεπίστωσαν συσχέτιση του ύπνου πολύ νωρίς το βράδυ καθώς και του μεγάλου χρόνου παραμονής στο κρεβάτι με **αυξημένο κίνδυνο άνοιας**.

Η μεγαλύτερη έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών εμφανίζεται σε άνδρες ηλικίας **60-74** ετών. Υπερβολικά μεγάλη διάρκεια ύπνου στις γυναίκες άνω των **50** ετών ενοχοποιείται για έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών στις μεγαλύτερες ηλικίες. Η επίδραση της ποιότητας του ύπνου και των διαταραχών του ύπνου στη γήρανση και στη σωματική και ψυχική υγεία, έχει πλέον τεκμηριωθεί.

Η γήρανση συνδέεται με κακό ύπνο.

Η ποσότητα και η ποιότητα του ύπνου ποικίλλουν καθ' όλη τη διάρκεια ζωής και είναι μειωμένες μετά τα **60** χρόνια, με κάποιες διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών. Σε αρκετές μελέτες, η ποιότητα και η διάρκεια του ύπνου αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας τον **δείκτη ποιότητας ύπνου του Πίτσμπουργκ** (Pittsburgh Sleep Quality Index-PSQI).
Ο δείκτης αξιολογεί τα χαρακτηριστικά του ύπνου με μια **κλίμακα 19 στοιχείων** για την **βαθμολόγηση 7 παραμέτρων** (ποιότητα ύπνου, λανθάνουσα κατάσταση ύπνου, διάρκεια ύπνου, συνήθης αποτελεσματικότητα ύπνου, διαταραχή ύπνου, φαρμακευτική αγωγή ύπνου και δυσλειτουργία κατά τη διάρκεια της ημέρας).
Αυτές οι βαθμολογίες αθροίζονται για να δώσουν μια συνολική βαθμολογία ποιότητας ύπνου. Μερικές μελέτες ανέλυσαν επίσης την επίδραση της αϋπνίας ή των διαταραχών του ύπνου στο μήκος του Τελομερούς χρησιμοποιώντας διάφορα ερωτηματολόγια.

Αρκετές μελέτες εδειξαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ χειρότερης ποιότητας ύπνου (ή μικρότερης διάρκειας ύπνου) και μικρότερου μήκους του Τελομερούς.
Ένα αυξανόμενο πλήθος ενδείξεων συνδέει τις αλλαγές στον ύπνο που σχετίζονται με την ηλικία με πολλά δυσμενή αποτελέσματα για την υγεία, ειδικά την μείωση της γνωστικής λειτουργίας σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας (**Jacques Taillard et al.** [505], **2021,** Université de Bordeaux, Γαλλία).

Οι πιο σημαντικές μεταβολές του ύπνου που συνεχίζουν να επιδεινώνονται μετά τα **60** χρόνια, περιλαμβάνουν το χρονοδιάγραμμα του ύπνου (ειδικά την πρόωρη αφύπνιση, την πρόοδο της φάσης) και την συντήρηση του ύπνου (ύπνος που διακόπτεται από πολυάριθμες αφυπνίσεις).
Μετά την ηλικία των 60 ετών, υπάρχει μια πολύ σαφής, φυλο-εξαρτώμενη επιδείνωση του ύπνου. Όμως, ακόμη και αν υπάρχουν διακυμάνσεις του ύπνου μετά τα 60 χρόνια, το επίπεδο εγρήγορσης κατά τη διάρκεια της ημέρας και ιδιαίτερα η υπνηλία, δεν μεταβάλλονται με την ηλικία.
Υπό συνθήκες στέρησης ύπνου, οι ηλικιωμένοι παρουσιάζουν μικρότερες γνωστικές διαταραχές από τους νεώτερους ενήλικες, γεγονός που υποδηλώνει μικρότερη σχετιζόμενη με την ηλικία, ευπάθεια στην παρατεταμένη εγρήγορση.

Αυτές οι τροποποιήσεις που σχετίζονται με τον ύπνο και τη γνωστική ηλικία οφείλονται σε μειωμένη ομοιοστατική ρύθμιση και κατά συνέπειαν, μειωμένη ανάγκη ύπνου, εξασθένιση της κιρκαδικής ορμής ή τροποποίηση της αλληλεπίδρασης των κιρκαδικών και ομοιοστατικών διεργασιών.

Οι τροποποιήσεις και οι αλληλεπιδράσεις αυτών των διαδικασιών με την ηλικία εξακολουθούν να είναι αβέβαιες και να απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση.
Η κατανόηση της συμβολής των κιρκαδικών και ομοιοστατικών διεργασιών στη ρύθμιση της νευροσυμπεριφορικής λειτουργίας κατά την γήρανση αποτελεί πρόκληση. Η επιτυχής αντιμετώπιση αυτής της πρόκλησης θα οδηγήσει στη βελτίωση της υγείας, στη διαχείριση της γνωστικής εξασθένισης και σε πιθανές πρώιμες χρονοβιολογικές παρεμβάσεις ή παρεμβάσεις ύπνου-αφύπνισης.

Μια πρόσφατη μελέτη από την Πάδοβα της Ιταλίας (**Enrico Sella et al**. [506], **2023,** University of Padova, Ιταλία,), εξέτασε τη διαθέσιμη βιβλιογραφία σχετικά με τη σχέση μεταξύ ποιότητας ύπνου και ποιότητας ζωής (**QoL – Quality of Life**) σε ηλικιωμένα άτομα χωρίς διαταραχές ύπνου.
Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση διεξήχθη σε μελέτες που εντοπίσθηκαν στις βάσεις δεδομένων PsycInfo, PubMed και Scopus, που εξέτασαν τις συσχετίσεις μεταξύ ποιότητας ζωής και ποιότητας ύπνου σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας. Η έρευνα της Βιβλιογραφίας απέδωσε **23** μελέτες με **21.092** συμμετέχοντες ηλικίας **58 - 79** ετών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η αυτοαναφερόμενη ποιότητα ύπνου, συσχετίστηκε θετικά με την ποιότητα ζωής.

Τέσσερα χρόνια πριν, το **2019** οι **Sari Stenholm et al**. [722], Department of Public Health and Centre for Population Health Research, University of Turku,Turku, Φινλανδία, σε μια μεγάλη ανασκοπική μελέτη συγκέντρωσαν τα δεδομένα τριών πολυπληθυσμιακών ερευνών από την Αγγλία, τη Φινλανδία και τη Σουηδία, με συνολικά **55.494** συμμετέχοντες. Η παρακολούθηση εκυμάνθη από **6 έως 18 έτη έτη**.
Η αυτοαναφερόμενη διάρκεια ύπνου κατηγοριοποιήθηκε σε **< 7**, **7-8,5** και **≥ 9 ώρες**, ενώ οι διαταραχές ύπνου, σε **καθόλου**, **μέτριες** και **σοβαρές**.
Το προσδόκιμο υγείας υπολογίσθηκε με δύο δείκτες υγείας :

Υγιές προσδόκιμο με βάση τα έτη με καλή αυτοαξιολογούμενη υγεία και **Προσδόκιμο χωρίς χρόνιες ασθένειες** με βάση τα έτη χωρίς χρόνιες ασθένειες.
Η μελέτη αφορούσε στις ηλικίες των **50 έως 75 ετών** για κάθε κατηγορία μετρήσεων.
Τα άτομα που κοιμόντουσαν **7 - 8,5 ώρες** θα μπορούσαν να αναμένουν να ζήσουν **19,1 χρόνια** (95% CI 19,0-19,3) με καλή υγεία και **13,5 χρόνια** (95% CI 13,2-13,7) χωρίς χρόνιες ασθένειες. Τα υγιή και απαλλαγμένα από ασθένειες χρόνια ήσαν **1-3 χρόνια λιγότερα** για εκείνους που κοιμόντουσαν **λιγότερο από 7 ώρες** και για εκείνους που κοιμόντουσαν **9 ώρες ή περισσότερο.**

Τα άτομα που δεν είχαν διαταραχές ύπνου μπορούσαν να αναμένουν να ζήσουν **20,4 χρόνια** (95% CI 20,3-20,6) με καλή υγεία και **14,3 χρόνια** (95% CI 14,1-14,5) χωρίς χρόνιες ασθένειες. Τα υγιή και απαλλαγμένα από ασθένειες έτη ήσαν **6,3 χρόνια λιγότερα** για εκείνους που ανέφεραν σοβαρές διαταραχές ύπνου. Η λεπτομερής γνώση των Προσαγωγικών και Απαγωγικών προβολών - συνδέσεων του Υπερχιασματικού Πυρήνα και των αντίστοιχων Νευροδιαβιβαστών του, είναι απαραίτητη για την κατανόηση των μηχανισμών του Βιολογικού ωρολογιού και για την πρόταση στόχων παρέμβασης για την αντιμετώπιση διαταραχών του ύπνου.

Επιδράσεις του Βιολογικού Ωρολογιού στον ύπνο των Αστροναυτών.

Το **2016**, μια έρευνα της **NASA** [277] απεκάλυψε τις επιδράσεις της απορρύθμισης του Βιολογικού Ωρολογιού στον ύπνο των Αστροναυτών.
Από την αρχή του διαστημικού προγράμματος, οι αστροναύτες είχαν να αντιμετωπίσουν τα προβλήματα μιας διαστημικής πτήσης, από την επίδραση της έλλειψης της βαρύτητας πάνω στη μυϊκή ισχύ έως την διαστημική ακτινοβολία, την στέρηση ύπνου και την δυσχέρεια προσανατολισμού.

Πριν και μετά από μια διαστημική πτήση, οι διαταραχές Βιολογικού Ωρολογιού και Κιρκαδικών ρυθμών συμβάλλουν στην ανεπάρκεια του ύπνου αυξάνοντας την ανάγκη υπνωτικών φαρμάκων.
Πάνω στη γη, η καθημερινή έκθεση μας στο ηλιακό φως, μας κρατά συγχρονισμένους με την ημέρα των 24 ωρών. Καθώς όμως περιστρέφονται γύρω από την γη, οι αστροναύτες συναντούν την **ανατολή και την δύση του ήλιου κάθε 45 λεπτά.**

Η κατανόηση της επίδρασης των διαστημικών πτήσεων στην υγεία των αστροναυτών θα επιτρέψει στη NASA να προετοιμάσει μακροχρόνιες διαμονές σε μεγαλύτερες αποστάσεις στο διάστημα και πιθανώς και αποστολές στον Άρη όπου η διάρκεια της ημέρας είναι λίγο μεγαλύτερη από 24 ώρες.

Η **Erin Flynn-Evans** [278], στο Ερευνητικό Κέντρο Ames της NASA, σε συνεργασία με την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου του Harvard, ερευνά την ποιότητα του ύπνου των αστροναυτών κατά την διάρκεια των πτήσεων.
Σκοπός της είναι η κατανόηση του μηχανισμού κατά τον οποίο οι διαταράξεις του ύπνου, όπως ο θόρυβος και οι διακυμάνσεις της θερμοκρασίας, προκαλούν ανεπάρκεια του ύπνου ικανή να αποσυντονίσει τον Κιρκαδικό τους ρυθμό.

Η άφιξη και η αποχώρηση από τον Διεθνή Διαστημικό Σταθμό απαιτεί αλλαγή του προγράμματος ύπνου με αποτέλεσμα οι αστροναύτες να βιώνουν διαταραχές του ύπνου παρόμοιες προς τους εργαζόμενους σε κυκλικές νυχτερινές βάρδιες στη γη.

Η ανάγκη του ύπνου αναλόγως της ηλικίας

Το Βιολογικό Ωρολόϊ προσαρμόζει την ανάγκη για ύπνο ανάλογα με την ηλικία :

--- Στα **νεογνά**, το Βιολογικό Ωρολόϊ εξασφαλίζει διάρκεια ύπνου **16-20 h** /ημέρα

--- Στις ηλικίες **1-4 ετών**, η διάρκεια μειώνεται σε **11-12 ώρες**.

--- Οι **έφηβοι** χρειάζονται **9-10 ώρες**.

--- Οι **ενήλικες** αρκούνται στις **8 ώρες** με διάφορα όμως πιθανά προβλήματα διακοπής του ύπνου ή πρόωρης πρωϊνής αφύπνισης.

Η επίδραση του φωτός στον ύπνο και στην αφύπνιση

Για χιλιάδες χρόνια οι άνθρωποι δεν ήσαν εκτεθειμένοι στο φως κατά τη διάρκεια της νύχτας. Ξυπνούσαν με την ανατολή του ήλιου και κοιμόντουσαν με τη δύση του ήλιου. Σήμερα, ηλεκτρονικές συσκευές κάθε είδους εκπέμπουν γαλάζιο τεχνητό φως που αποσυντονίζει το Βιολογικό μας Ωρολόϊ.

Η διακοπή ή ο περιορισμός της έκθεσης μας στις συσκευές αυτές για 2 ώρες πριν την ώρα του ύπνου θα επέτρεπε την ομαλή αύξηση της Μελατονίνης.

Η ομαλή αύξηση της Μελατονίνης μάς χαρίζει ένα φυσιολογικό και ανανεωτικό ύπνο, ενώ η έκθεση μας σε άφθονο ηλιακό φως το πρωί, εξασφαλίζει την διακοπή της παραγωγής της Μελατονίνης, παρέχοντας μας μια υγιή αφύπνιση.

Υπνικές διαταραχές του Κιρκαδικού ρυθμού σε Νευρολογικές εκφυλιστικές νόσους.

Οι διαταραχές αυτές εμφανίζονται ως υπερβολική υπνηλία κατά την ημέρα και ως αϋπνία κατά τη νύχτα, κυρίως σε άτομα που πάσχουν από **νόσο Alzheimer** και **νόσο Parkinson** και υποδηλώνουν εξελικτική λειτουργική επιδείνωση.
Ως αιτίες αναφέρονται η βλάβη στον Υποθάλαμο που οδηγεί σε ελάττωση ή αλλοίωση της Μελατονίνης και η έκπτωση της γνωστικής ικανότητας (**George Zhong** [284], Parkinson's Disease Research Clinic, Brain & Mind Research Institute, University of Sydney, Αυστραλία.

Το σκοτάδι είναι η ισχυρότερη φυσική ένδειξη ότι η ώρα του ύπνου πλησιάζει. Το τεχνητό φως είτε έρχεται από μια λάμπα ή από την Τηλεόραση ή ακόμη και από το κινητό τηλέφωνο, μπορεί να ξεγελάσει τον εγκέφαλο και να νομίζει ότι μάλλον είναι ή ώρα να μείνει ξύπνιος, παρά να ηρεμήσει και να κοιμηθεί.

"***Η τεχνολογία μάς έχει αποσυντονίσει από τον φυσιολογικό ρυθμό μιας 24ωρης ημέρας σύμφωνα με τον οποίο ο οργανισμός μας εξελίχθηκε, οδηγώντας μας στο κρεβάτι αργότερα***" έγραψε ο **Charles A. Czeisler, M.D., Ph.D.** **(2013, 2022)** [38] Καθηγητής Ιατρικής Ύπνου στο Πανεπιστήμιο του Harvard, ΗΠΑ".

Μένοντας άϋπνος πολύ αργότερα από το συνηθισμένο είναι σαν να έχετε ταξιδέψει σε 3 χρονικές ζώνες. Η σύγχυση που προκαλείτε στον εγκέφαλο σας έχει όνομα : **Κοινωνικό Jet lag.** Για να το αποφύγετε, προσπαθήστε να κοιμάστε και να ξυπνάτε κάθε μέρα όσο γίνεται τις ίδιες ώρες.
Χαρίστε στον εαυτό σας ένα άφθονο ηλιακό φως το πρωί, ώστε το Βιολογικό Ωρολόϊ σας να ξαναβρεί τον ρυθμό του. Ο Charles A. Czeisler συνεχίζει :

"Η έλλειψη ύπνου μπορεί να μειώσει την ανοσολογική ικανότητα. Ωρισμένα γονίδια, υπεύθυνα για την καταπολέμηση βακτηριδίων και ιών, ελέγχονται από το Βιολογικό Ωρολόϊ. Η πλήρης γνώση του μηχανισμού αρνητικής επίδρασης του αποσυντονισμένου Βιολογικού Ωρολογιού επί της ανοσολογικής ικανότητας, θα οδηγήσει σε επαρκέστερη προφύλαξη από λοιμώξεις και ιώσεις".

Ο ύπνος είναι επιτακτική ανάγκη για την υγεία του εγκεφάλου μας, διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη λειτουργία του, βελτιώνοντας την μνήμη, ρυθμίζοντας τον μεταβολισμό και μειώνοντας την ψυχική κόπωση. Τουλάχιστον **επτά ώρες ύπνου τη νύχτα** είναι απαραίτητες για τη γνωστική και συμπεριφορική υγεία. Κατά την διάρκεια του ύπνου, ο εγκέφαλος αναδιοργανώνεται, απομακρύνει τα τοξικά απόβλητα και επαναρυθμίζεται.

"*Ο εγκέφαλος έχει περιορισμένη ενέργεια στην διάθεσή του και φαίνεται πως πρέπει να διαλέξει ανάμεσα σε δύο διαφορετικά στάδια λειτουργίας, "ξύπνιος και σε εγρήγορση ή κοιμισμένος και σε καθαρισμό*" επισημαίνει η Δανή Νευροεπιστήμων **Maiken Nedergaard** [805]**, 2021,** Καθηγήτρια Νευρολογίας Νευροχειρουργικής και Νευροεπιστημών, Πανεπιστήμιο του Ρότσεστερ, Ν.Υ., ΗΠΑ και Καθηγήτρια Βιολογίας των Γλοιοκυττάρων, Πανεπιστήμίο της Κοπεγχάγης, Δανία.
"Μπορείτε να το αντιληφθείτε σαν να έχετε ένα πάρτι στο σπίτι σας : θα μπορέσετε ή να ασχοληθείτε με τους καλεσμένους σας ή να καθαρίσετε το σπιτικό σας, αλλά δεν γίνετε να κάνετε και τα δύο ταυτόχρονα".

Το **Γλυμφατικό σύστημα *** καθαρίζει επιβλαβή υποπροϊόντα, τα οποία, εάν συσσωρευθούν, μπορεί να συμβάλουν σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες όπως το Alzheimer.

***** Ο όρος Γλυμφατικό σύστημα (*Glymfatic system*), επινοήθηκε από την Δανή Νευροεπιστήμονα **Maiken Nedergaard**. Προήλθε από τη συγχώνευση των όρων "Λεμφικό σύστημα" και "Γλοία" (Όρα Νευρογλοιακά κύτταρα και Κιρκαδική συμπεριφορά, *Σελ.39-43*).

Η Γλοία αποτελείται από μη νευρικά κύτταρα εγκεφάλου τα οποία συμβάλλουν στη διατήρηση της ομοιόστασης και προστατεύουν τους νευρώνες, απομακρύνουν τις άχρηστες ουσίες και μεταφέρουν το Οξυγόνο, εξουδετερώνουν παθογόνα, απομακρύνουν νεκρούς νευρώνες, περιβάλλουν τον νευράξονα συμβάλλοντας στη μόνωσή του και επιταχύνουν τη μεταφορά των νευρικών σημάτων από τον ένα νευρώνα στον άλλο. Παρομοίως προς τα λεμφικά αγγεία, τα νευρογλοιακά κύτταρα σχηματίζουν τα λεγόμενα "τούνελ" μέσω των οποίων το εγκεφαλονωτιαίο υγρό κατευθύνεται από τις διαύλους γύρω από τις αρτηρίες στους ιστούς του εγκεφάλου.

Εκεί φιλτράρεται και στη συνέχεια εισέρχεται στα κανάλια γύρω από τις φλέβες και απο εκεί κινείται είτε στον Υπαραχνοειδή χώρο είτε στην κυκλοφορία του αίματος είτε καταλήγει στις λεμφικές οδούς.
Σύμφωνα με τη Δρ.Maiken Nedergaard : ”Έχουμε ένα σύστημα καθαρισμού που σχεδόν σταματά όταν είμαστε ξύπνιοι, και ξεκινά μόλις κοιμηθούμε. Είναι περίπου σαν το άνοιγμα και το κλείσιμο μιας βρύσης”.

Οι Νευροεπιστήμονες διαπίστωσαν ότι το Γλυμφατικό σύστημα στον βαθύ μη-REM ύπνο, είναι 10 φορές πιο δραστήριο από την ώρα που είμαστε ξύπνιοι.
Τα προβλήματα φαίνονται κυρίως τον Μάρτιο όταν «πηδάμε μπροστά» από την ST στην DST και μπορεί να χάσουμε 1 ώρα ύπνου. Το Βιολογικό Ωρολόϊ μας μπορεί να χρειασθεί 2-3 ημέρες για να προσαρμοσθεί στη νέα ώρα και κάποιοι μπορεί να συνεχίζουν να χάνουν λίγο ύπνο για περισσότερο από 1 εβδομάδα.

Η στέρηση ύπνου βλάπτει την γνωστική απόδοση, την συμπεριφορά και την μνήμη. Η υγιεινή του ύπνου είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της υγείας του εγκεφάλου, της συναισθηματικής σταθερότητας και της συνολικής ευεξίας.

Ο ασταθής Κιρκαδικός Ρυθμός επηρεάζει την γονιμότητα.

Οι γυναίκες που θέλουν να μείνουν ή είναι έγκυες, πρέπει να έχουν το υπνοδωμάτιο τους ελεύθερο από τεχνητό φως.
Το 2008, οι **Norihiro Sugino** et.al.[39], έδειξαν ότι η Μελατονίνη που υπερεκκρίνεται από την επίφυση σε συνθήκες σκότους και μειώνεται υπό την επίδραση τεχνητού φωτός, **προστατεύει τα ωάρια από το Stress λόγω της αντιοξειδωτικής ικανότητας της.**

Οι διαταραχές του ύπνου αποσυντονίζουν το 97% των γονιδίων του κιρκαδικού ρυθμού και διακρίνονται σε **Καθυστέρηση του ύπνου , Ακραία νυχτερινή αϋπνία , Διαταραχή Εκτεταμένης φάσης ύπνου ,** κυρίως σε ηλικιωμένους που πηγαίνουν για ύπνο πολύ νωρίς το βράδυ και **Διαταραχή εργασίας με βάρδιες** που αφορά σε εργασία μόνο τη νύχτα ή τακτική εναλλαγή του ωραρίου εργασίας που περιέχει και νυχτερινές βάρδιες.

Η εναλλαγή Ώρας Εξοικονόμησης Ημερήσιου Φωτός (Daylight Saving Time - DST) και Σταθερής Ώρας (Standard Time - ST)

Αν και η DST προσαρμόζει τον χρόνο για να ταιριάζει καλύτερα με την ανατολή του ήλιου στις διάφορες αλλαγές των εποχών, η εναλλαγή δύο φορές τον χρόνο, μεταξύ DST και ST συνοδεύεται από ωρισμένα προβλήματα που σχετίζονται με την ασφάλεια και την υγεία μας.
Αυτό έχει αρνητικές συνέπειες στην **εγρήγορση ,** στη **ψυχική διάθεση ,** στην **ευεξία** , στην **εργασία ,** στη **σχολική επίδοση ,** στην **ασφάλεια έναντι τροχαίων ατυχημάτων** και τελικά στην **υγεία μας ,** στη διάρκεια των ημερών που το Βιολογικό Ωρολόϊ μας προσπαθεί να προσαρμοσθεί.

Από τις σχετικές έρευνες (**Roenneberg T et al. [361], 2019**, Ludwig Maximilian University of Munich, Γερμανία ; Harvard Medical School, Boston, MA, ΗΠΑ, προκύπτει ότι στη διάρκεια της εβδομάδας που ακολουθεί την αλλαγή από ST σε DST, συμβαίνουν περισσότερα καρδιακά και εγκεφαλικά επεισόδια.
Υπάρχει επίσης αυξημένος κίνδυνος διαταραχών των συστημάτων του Ανοσοποιητικού και του Πεπτικού, αύξηση των τροχαίων και εργατικών ατυχημάτων, ακόμα και αύξηση της άσκοπης περιπλάνησης στο Διαδίκτυο (Cyberloafing).
Ενδεικτικά, από τις πολυάριθμες εργασίες από όλο τον κόσμο, η καταγραφή του αριθμού των θανάτων κατά την πρώτη εβδομάδα μετά την εαρινή αλλαγή της ώρας (από ST σε DST), επί 48 χρόνια (**1970 -2018**) από το Πανεπιστήμιο της Βιέννης (**Michael Poteser et al. [362]**, Medical University of Vienna, Αυστρία ; Pediatric Medical Institute, Department of Hygiene, Nukus, Ουζμπεκιστάν), έδειξε ημερήσια αύξηση 3%.

Μια πολυπληθυσμιακή εργασία στις ΗΠΑ **από το 2003 έως το 2014** από το μητρώο ασφάλισης της IBM Watson Health MarketScan Insurance που περιλαμβάνει **150 εκατομμύρια ασφαλισμένους** και από το αρχείο του Εθνικού Συστήματος Υγείας της Σουηδίας με **9 εκατομμύρια ασφαλισμένους**, **από το 1968 έως το 2011**, έδειξε αρνητικές επιδράσεις στην υγεία για κάθε αλλαγή από ST σε DST, σε **150.000 πολίτες** (**Hanxin Zhang et al. [363]**, The University of Chicago, Chicago, Illinois, ΗΠΑ ; Clinical Epidemiology Division, Karolinska Institutet, Stockholm, Σουηδία.

Κατόπιν πολλών παρόμοιων ευρημάτων και επειδή το αναμενόμενο οικονομικό όφελος από την καθιέρωση της εναλλαγής της ST σε DST δεν επετεύχθη, η συζήτηση για αναθεώρηση αυτής της εναλλαγής, έχει αναθερμανθεί.

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΩΡΟΛΟΪ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΙΣ

Όλα τα κύτταρα του σώματος του ανθρώπου έχουν ένα εσωτερικό Βιολογικό Ωρολόϊ που καθορίζει την λειτουργία όλων των οργάνων ανάλογα με την ώρα της ημέρας.

Το Υγιές Βιολογικό Ωρολόϊ επιβραδύνει την εξέλιξη του καρκίνου.
Το 2017 ο Καθηγητής στο Πανεπιστήμιο Mcgill του Montreal **Nicolas Cermakian** [285] [286], με την ομάδα του, εδημοσίευσαν μια εκπληκτική εργασία.

Η εργασία αυτή ανοίγει νέους ελπιδοφόρους δρόμους στην καταπολέμηση της μεγαλύτερης μάστιγας, της πιο δυσίατης πρόκλησης που εκλήθη να αντιμετωπίσει η Ιατρική Επιστήμη στη μακραίωνη ιστορία της.

Το Ωρολόϊ των καρκινικών κυττάρων δεν λειτουργεί ή λειτουργεί λανθασμένα.

''Υπήρχαν ενδείξεις ότι τα δυσλειτουργικά ωρολόγια ήσαν υπεύθυνα για την ταχεία αύξηση του όγκου, αλλά αυτό δεν είχε ποτέ αποδειχθεί.
Χάρη στη χρήση χημικών ή θερμικών θεραπειών επετύχαμε την επιδιόρθωση των ωρολογιών αυτών και την αποκατάσταση τους σε φυσιολογική λειτουργία.
Στις νέες συνθήκες, ο ρυθμός αύξησης του όγου ελαττώθηκε κατά το ήμισυ'', εξηγεί ο Cermakian.

''Η Ενεργοποίηση του Βιολογικού Ωρολογιού των καρκινικών κυττάρων, μπορεί να γίνει μια καινοτόμος προσέγγιση στην επιβράδυνση της αύξησης των όγκων και των μεταστάσεων τους.

Αυτό θα έδινε στους ασθενείς περισσότερο χρόνο για να ωφεληθούν από γνωστές θεραπείες, όπως Χειρουργική και Χημειοθεραπεία.

Τώρα απομένει να αποδειχθεί ότι μπορούμε να επιδιορθώσουμε τα ωρολόγια στους ανθρώπινους όγκους με τον ίδιο τρόπο''.

Οι ερευνητές αναρωτήθηκαν :

Αξιοποιώντας το Βιολογικό Ωρολόϊ, μπορούμε να επιβραδύνουμε την εξέλιξη του καρκίνου ;

Αξιοσημείωτο είναι ότι ο μεταδιδακτορικός συνεργάτης της **Silke Kiessling** [573]**, 2017,** University of Surrey, Guildford, Αγγλία, επέτυχε την επιδιόρθωση των Βιολογικών ωρολογιών σε δύο τύπους καρκινικών κυττάρων, δέρματος και παχέος εντέρου σε επίμυες και σε καλλιέργειες ιστών.

Μετά από 1 εβδομάδα, ο όγκος ήταν κατά 2/3 μικρότερος από τον αρχικό !

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΚΥΚΛΩΝ ΥΠΝΟΥ - ΕΓΡΗΓΟΡΣΗΣ

ΜΕ ΤΗΝ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

Πολλές επιδημιολογικές και πειραματικές ενδείξεις συνδέουν την απορρύθμιση του Βιολογικού Ωρολογιού με την καρκινογένεση. Η ταχέως αυξανόμενη κατανόηση των μοριακών μηχανισμών λειτουργίας του Βιολογικού Ωρολογιού και του Κιρκαδικού ρυθμού, ανοίγει νέες προοπτικές για τη θεραπεία του καρκίνου, μέσω της τροποποποίησης ή επιδιόρθωσης του Βιολογικού Ωρολογιού.

Οι βασικοί μηχανισμοί είναι οικουμενικοί, όπως :

--- ο **Αναβολισμός** και ο **Καταβολισμός**,
--- η **Κυτταρική διαίρεση** και ο **Κυτταρικός κύκλος**,
--- οι **Λειτουργίες των ανοσοκυττάρων**,
--- η **Απόπτωση** και η **Επιδιόρθωση των βλαβών του DNA**.

Πράγματι, πολλές επιδημιολογικές και πειραματικές μελέτες έχουν αποδείξει τον σημαντικό ρόλο του Βιολογικού Ωρολογιού στην γένεση και εξέλιξη του καρκίνου (**Wei Ruan et al. [321], 2021,** McGovern Medical School, University of Texas Health Science Center at Houston, TX, ΗΠΑ ; Central South University, Changsha, Κίνα). Η αποδιοργάνωση του Βιολογικού Ωρολογιού συμβάλλει στον **ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων** , στην **αύξηση των γονιδιακών μεταλλάξεων** και στην **αντίσταση κατά της απόπτωσης** , που οδηγούν στην καρκινογένεση [287].

Κύρια χαρακτηριστικά της καρκινογένεσης στην εμφάνιση και εξέλιξη της:

Επίμονα αναπαραγωγικά σήματα ,

Αντίσταση στον κυτταρικό θάνατο ,

Αποφυγή των αναστολέων της αύξησης των κυττάρων ,

Πολλαπλασιαστική αθανασία ,

Ενεργοποίηση διήθησης και μεταστάσεων , Πρόκληση αγγειογένεσης ,

Επαναπρογραμματισμός του μεταβολισμού της ενέργειας

Αποφυγή της καταστροφής από το Ανοσοποιητικό σύστημα

(**Douglas Hanahan, Robert A Weinberg [288], 2011**, Swiss Institute for Experimental Cancer Research, School of Life Sciences, Lausanne, Ελβετία).

Θεμελιώδεις παράγοντες που προωθούν την εμφάνιση αυτών των χαρακτηριστικών είναι η Αστάθεια του γονιδιώματος και η Φλεγμονή.

Με τα δεδομένα αυτά, το δυσλειτουργικό Βιολογικό Ωρολόϊ από το 2007 έχει καταταγεί από την Διεθνή Υπηρεσία Έρευνας για τον Καρκίνο (International Agency for Research on Cancer – IARC) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, στον κατάλογο των Δυνητικών Καρκινογόνων.

Πράγματι, συνεχώς αυξανόμενες ενδείξεις υποδηλούν ότι οι δυσλειτουργίες του Βιολογικού Ωρολογιού που αφορούν στους κύκλους **ύπνου – εγρήγορσης , λήψης τροφής – νηστείας , δραστηριότητας – ανάπαυσης ,** είναι στενά συνδεδεμένες με τον καρκίνο του μαστού , του προστάτη , του παχέος εντέρου , του παγκρέατος , του ήπατος, των πνευμόνων κ.ά. [289] [290] [291] [292] [293] [294] [295] [296].

Η συσχέτιση αυτή έχει αυξήσει το ενδιαφέρον για τον χειρισμό των Κιρκαδικών ρυθμών ώστε να παρεμποδισθεί η καρκινογένεση και να σχεδιασθούν επαρκέστερες θεραπείες και νέες στρατηγικές για την επιδιόρθωση του Βολογικού Ωρολογιού με σκοπό τη βελτίωση της έκβασης της θεραπείας των καρκινοπαθών.

Αλλαγές που σχετίζονται με την ηλικία

Η αυξανόμενη διαταραχή του κύκλου ύπνου - αφύπνισης είναι ένα αναμενόμενο φαινόμενο φυσιολογικής γήρανσης. Περίπου το **40 έως 70% των ηλικιωμένων βιώνουν χρόνιες διαταραχές ύπνου.**

Ήδη από το **1978** ο **Shozi Nakamura** [241] και οι συνεργάτες του, Osaka University, Ιαπωνία, διεξήγαγαν in vivo μελέτες σε ηλικιωμένους επίμυες και διεπίστωσαν ηλεκτρική δραστηριότητα μειωμένου εύρους από τον Υπερχιασματικό Πυρήνα καθώς και μειωμένες νευρωνικές απαγωγικές προβολές από αυτόν στην Υποπαρακοιλιακή ζώνη του Υποθαλάμου.

Η θεραπεία των διαταραγμένων Κιρκαδικών ρυθμών στο επίπεδο του Υπερχιασματικού Πυρήνα μπορεί να βελτιώσει τις διαταραχές του ύπνου κατά τη διάρκεια της νύχτας και την κόπωση κατά τη διάρκεια της ημέρας που αναφέρουν μερικές φορές οι ηλικιωμένοι.

ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΩΡΟΛΟΓΙΟΥ ΠΡΟΣ ΑΠΟΦΥΓΗΝ ΤΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

Σε όλα σχεδόν τα έμβια όντα, ζώα και φυτά, οι δρόμοι διέλευσης των ρυθμιστικών σημάτων των Κιρκαδικών ρυθμών είναι ίδιοι. Στα Θηλαστικά, ο Υπερχιασματικός Πυρήνας στον Υποθάλαμο είναι το Κεντρικό Βιολογικό Ωρολόϊ το οποίο με ρυθμιστικό έναυσμα το φως του περιβάλλοντος, συντονίζει το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα και τη Νευροενδοκρινική δραστηριότητα (**Michael H Hastings et al. [297], 2018,** Division of Neurobiology, MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, Αγγλία).

Σημαντικές μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι οι εργαζόμενοι σε βάρδιες νυχτερινές ή κυλιόμενες, για περίοδο άνω των 20 ετών, έχουν **αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού και του προστάτη.** Ιδιαίτερη επιβάρυνση παρατηρείται σε όσους βιώνουν έντονο χρόνιο Stress, (**E. Salamanca-Fernández et al. [298], 2018** CIBER Epidemiología y Salud Pública, Madrid, Ισπανία και **Sarah Gehlert et al. [299], 2020** University of Southern California, Los Angeles, CA ; Parkland Community Health Plan, Dallas, TX, ΗΠΑ).

Η διαταραχή του ρυθμού Δραστηριότητας - Ανάπαυσης

έχει ταυτοποιηθεί ως βασικός παράγων με σημαντική δυσμενή επίδραση στη θεραπεία των ασθενών με **μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου** (**Innominato PF et al. [300], 2018** North Wales Cancer Centre, Betsi Cadwaladr University Health Board, Bangor, HB ; French National Institute for Health and Medical Research, Villejuif, Γαλλία ; Stanford University, California, ΗΠΑ). Ισχυρή συσχέτιση έχει διαπιστωθεί με κλινικώς σημαντικό αίσθημα σοβαρής κόπωσης, με ανορεξία και με έκπτωση των γενικώτερων φυσικών και κοινωνικών λειτουργιών.

Οι κύκλοι Ύπνου - Εγρήγορσης ρυθμίζουν το Ανοσοποιητικό Σύστημα.

Η διαταραχή του ρυθμού Ύπνου-Εγρήγορσης έχει σημαντική επίδραση στο **Άνοσο-Νεύρο-Ενδοκρινικό Σύστημα** το οποίο ρυθμίζει την ανοσολογική άμυνα και τον μεταβολισμό της ενέργειας.
Η ρύθμιση αυτή συμβάλλει στη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού, με τον συντονισμό των βιολογικών αντιδράσεων στο καθημερινό Stress, καθώς επίσης και με τον συντονισμό της γνωστικής με τη φυσική λειτουργία.

Η βιολογική ρύθμιση του Ανοσοποιητικού Συστήματος προάγεται με μια πολύπλοκη διασταυρούμενη επικοινωνία μεταξύ Νευρικού και Ενδοκρινικού Συστήματος (**Tanja Lange et al. [301], 2010**, Department of Neuroendocrinology, University of Lübeck, Lübeck, Γερμανία).

Πολλές ανοσολογικές παράμετροι εμφανίζουν διακυμάνσεις των επιπέδων τους. Τα **Τ-κύτταρα** και οι **προφλεγμονώδεις Κυτοκίνες**, όπως η **Ιντερλευκίνη-12 (IL-12) ***, φθάνουν στη μέγιστη τιμή κατά τη διάρκεια της νύχτας, ενώ στη μέγιστη τιμή κατά τη διάρκεια της ημέρας φθάνουν τα **Λευκοκύτταρα** με κυτταροτοξική δράση και η **αντιφλεγμονώδης Κυτοκίνη Ιντερλευκίνη-10 (IL-10)**. Αυτές οι χρονικές διαφορές οφείλονται στη συνδυασμένη επίδραση του Βιολογικού Ωρολογιού και του Ύπνου. Με τη συνέργεια τους συνδράμουν τους νευροενδοκρινικούς μηχανισμούς ελέγχοντας τις ανοσολογικές λειτουργίες.

Ο τόνος του **Συμπαθητικού Συστήματος** και τα επίπεδα της **Κορτιζόλης** εμφανίζουν μια Κιρκαδική ελάχιστη τιμή κατά τη διάρκεια της νύχτας και ελαττώνονται ακόμα περισσότερο στη διάρκεια του ύπνου, ενώ η **Αυξητική** ορμόνη και η **Προλακτίνη** φθάνουν σε Κιρκαδική μέγιστη τιμή κατά τη διάρκεια της νύχτας και αυξάνονται ακόμα περισσότερο στη διάρκεια του ύπνου.
Η απορρύθμιση των κύκλων ύπνου-εγρήγορσης, όπως σε μακροχρόνια αποστέρηση ύπνου, διαταράσσει το Ανοσοποιητικό σύστημα. Τούτο οδηγεί σε **αυξημένη συχνότητα βακτηριακών και ιογενών λοιμώξεων**, σε ασθενική παραγωγή αντισωμάτων και εξασθενημένη αντιμετώπιση των αντιγόνων.

Οι κύκλοι Ύπνου – Εγρήγορσης ρυθμίζουν την ανταπόκριση στη φλεγμονή.

Οι διαταραχές του ύπνου μπορεί να οδηγήσουν σε ανώμαλη ανταπόκριση στη φλεγμονή όπως προκύπτει από την αύξηση των προφλεγμονωδών Κυτοκινών. Ειδική αναφορά γίνεται στην αύξηση της **Ιντερλευκίνης-6 (IL-6) **** και της **C-Αντιδρώσης Πρωτεΐνης (CRP)** οι οποίες είναι δυνητικοί παράγοντες κινδύνου για ωρισμένους καρκίνους, όπως των **Ωοθηκών**, του **Εγκεφάλου**, του **Μαστού** και του **Παχέος εντέρου.**
Διαταραχή του υγιούς ύπνου, της διάρκειας, της επάρκειας και των φάσεων του, μπορεί να οδηγήσει σε συστημική φλεγμονή, κυτταρική φλεγμονή και σε φλεγμονώδη μεταγραφική δραστηριότητα που συσχετίζεται με την εμφάνιση συνδεομένων με τη φλεγμονή νόσων, όπως ο καρκίνος.

***** Η Ιντερλευκίνη-12 (IL-12) είναι μία **πλειοτροπική κυτοκίνη** που ονομαζόταν παλαιότερα Παράγων ωρίμανσης κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων (CLMF) ή Παράγων διέγερσης κυττάρων φυσικών φονέων (Natural Killers Stimulating Factor) και παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα.

****** Η Ιντερλευκίνη-6 (IL-6) ανήκει στην ομάδα των **κυτταροκινών**. Παίζει διπλό ρόλο στο σώμα, καθώς δρα τόσο ως προ-φλεγμονώδης όσο και ως αντι-φλεγμονώδης παράγοντας, ανάλογα με τις συνθήκες. Είναι ο «αγγελιοφόρο» που ειδοποιεί τον οργανισμό ότι υπάρχει κάποιος τραυματισμός ή λοίμωξη, δίνοντας το σύνθημα για την έναρξη της άμυνας.

Οι κύκλοι Ύπνου – Εγρήγορσης και η επιδιόρθωση των βλαβών του DNA.

Αφ'ενός η διαταραχή του ύπνου ελαττώνει τα επίπεδα της **Μελατονίνης** οδηγώντας σε αυξημένη οξειδωτική βλάβη του DNA, καθότι η Μελατονίνη είναι **ισχυρός αντιοξειδωτικός παράγων** και αφ' ετέρου, η αποστέρηση του ύπνου εξασθενίζει την έκφραση των γονιδίων που συμμετέχουν στην επιδιόρθωση του DNA με αποτέλεσμα την προαγωγή της καρκινογένεσης.
Ενδιαφέρουσες είναι οι μελέτες που εγείρουν το θέμα της χορήγησης της Μελατονίνης ως υποκατάστατο - συμπλήρωμα, προς αποφυγήν των νόσων που προκαλούνται από τις βλάβες του DNA [303] [304].
Μια μελέτη του **2019** σε Ιατρούς νυχτερινής βάρδιας από το Πανεπιστήμιο του Hong Kong, έδειξε αυξημένες βλάβες του DNA και μειωμένη έκφραση των γονιδίων επιδιόρθωσης του, σε σύγκριση με τους συναδέλφους τους της ημερήσιας βάρδιας [305].

Οι κύκλοι Ύπνου – Εγρήγορσης ρυθμίζουν τις Ενδοκρινικές λειτουργίες.

Ενδοκρινικοί παράγοντες, όπως η **Αυξητική ορμόνη**, η **Προλακτίνη**, οι **ορμόνες του Θυρεοειδούς**, η **Κορτιζόλη**, οι **Γοναδοτροπίνες**, η **Ινσουλίνη** κ.ά., εκκρίνονται σε ωρισμένα χρονικά διαστήματα.
Η διαταραχή των κύκλων Ύπνου - Εγρήγορσης μπορεί να διαταράξει τη διαδοχή των χρονικών διαστημάτων και να επηρεάσει την έκκριση τους.

Π.χ., **η μείωση της διάρκειας του ὑπνου προκαλεί αύξηση της Κορτιζόλης του πλάσματος στις απογευματινές και βραδινές ώρες**.
Ήδη το **2007**, ερευνητές στο Πανεπιστήμιο του Σικάγου (**Kristen L Knutson et al.** [302]) είχαν επισημάνει ότι :

Η μείωση της διάρκειας του ύπνου ευθύνεται για την αυξημένη συχνότητα Διαβήτη τύπου ΙΙ και Παχυσαρκίας.

Αυτό αποδίδεται σε τρεις αιτίες :

1) Διαταραχή του μεταβολισμού της Γλυκόζης,

2) Αύξηση της όρεξης και

3) Ελαττωμένη κατανάλωση ενέργειας.

Ειδικώτερα, η **Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη** (**Thyroid Stimulating Hormone, TSH**), η **Προλακτίνη** και η **Λεπτίνη**, ευρέθησαν σε μειωμένα επίπεδα μετά από βραχύτερης διάρκειας ύπνο επί 6 ημέρες, ενώ η **Γρελίνη** ήταν αυξημένη.

Η μείωση των επιπέδων της **Λεπτίνης**, που εκκρίνεται από τον **λιπώδη ιστό**, προκαλεί αύξηση της όρεξης, υπερφαγία και αύξηση του σωματικού βάρους.

Παραλλήλως, η **αύξηση της Γρελίνης** που εκκρίνεται από τον **στόμαχο** προκαλεί περαιτέρω αύξηση της όρεξης, επιτείνοντας την υπερφαγία και την αύξηση του σωματικού βάρους.
Έτσι εξηγείται ο μεγαλύτερος κίνδυνος για παχυσαρκία που παρατηρείται στους εργαζόμενους με βάρδιες, αφού είναι γνωστό από πολυάριθμες μελέτες ότι η εργασία με βάρδιες απορρυθμίζει το Βιολογικό Ωρολόϊ.
Οι αυξομειώσεις αυτές της Λεπτίνης και της Γρελίνης πυροδοτούν τις διαδικασίες της **χρόνιας φλεγμονής** με επακόλουθα **Οξειδωτικό Stress** και **βλάβη του DNA** που με τη σειρά τους προάγουν την καρκινογένεση και ιδιαίτερα τον καρκίνο του μαστού.

Επομένως, η διατήρηση φυσιολογικού και τακτικού προγράμματος ύπνου συνιστάται ως καθημερινή προτεραιότητα για την πρόληψη όχι μόνο του καρκίνου αλλά και πολλών άλλων ασθενειών.

Η επίδραση των κύκλων Λήψης τροφής – Νηστείας στην καρκινογένεση.

Έχουν ταυτοποιηθεί αρκετοί παράγοντες κινδύνου για καρκινογένεση που έχουν σχέση με τους κύκλους Λήψης τροφής -Νηστείας. Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι η πρόσληψη σιτηρών ολικής αλέσεως, φυτικών ινών, φρούτων και λαχανικών, συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου.
Η ισχυρότερη συσχέτιση εκδηλώνεται στις περιπτώσεις έναρξης της διατροφής αυτής σε πρώϊμη ηλικία, κάτω των 8 ετών (**Jacqueline Kerr et al.** [306], **2017** Moores Cancer Center ; Department of Family Medicine and Public Health, University of California, La Jolla, San Diego, CA, ΗΠΑ.).
Μια μεγάλη πολυπληθυσμιακή προοπτική έρευνα ξεκίνησε το **1982** στην Atlanta, ΗΠΑ με **900.000** συμμετέχοντες (**Eugenia E. Calle et al.** [723], Department of Epidemiology and Surveillance Research, American Cancer Society).

Οι ερευνητές ανέφεραν το **2003** ότι το **14 %** των θανάτων από όλα τα είδη καρκίνου στους άνδρες και το **20 %** στις γυναίκες στις Ηνωμένες Πολιτείες, σχετίζονται με την **Παχυσαρκία** που προκαλείται από την απορρύθμιση των κύκλων Λήψης τροφής - Νηστείας.

Η παχυσαρκία συμβάλλει σημαντικά στην αύξηση του κινδύνου και των θανάτων από καρκίνο, με ιδιαίτερη συσχέτιση προς τον ενδομητρικό και μετεμμηνοπαυσιακό Καρκίνο του μαστού και προς τον Ηπατοκυτταρικό καρκίνο επί λιπώδους διηθήσεως του ήπατος.

Ερευνητικά δεδομένα αποκαλύπτουν ότι τα καρκινικά κύτταρα με έντονη τάση πολλαπλασιασμού συνήθως αδυνατούν να επιβιώσουν σε συνθήκες στέρησης τροφής και αυτό αναδεικνύει την πιθανότητα ένταξης της περιορισμένης λήψης θερμίδων στις στρατηγικές πρόληψης και θεραπείας του καρκίνου [307].

Επίσης, μια καλή ισορροπία των κύκλων Λήψης τροφής - Νηστείας με έμφαση σε βραχείες περιόδους στέρησης τροφής, φαίνεται να βελτιώνει τις οξείες και χρόνιες παρενέργειες των θεραπειών των καρκινοπαθών προστατεύοντας αφ' ενός τα υγιή κύτταρα και αυξάνοντας αφ' ετέρου την ευαισθησία των καρκινικών κυττάρων στην αντικαρκινική θεραπεία (**Lizzia Raffaghello** [310], **2008, Changhan Lee et al**. [309], **2012**, Andrus Gerontology Center, Norris Cancer Center, University of Southern California, Los Angeles, CA, ΗΠΑ).

Η Χρονοθεραπεία στη θεραπεία του καρκίνου.

Ως Χρονοθεραπεία ορίζεται η στρατηγική που χρησιμοποιεί τους φυσικούς ρυθμούς και κύκλους των φυσιολογικών και βιοχημικών διαδικασιών για τη θεραπεία μιας νόσου. Εφαρμόσθηκε σε ασθενείς με καρκίνο για να ελαττώσει τις παρενέργειες και να βελτιώσει τη δραστικότητα της συμβατικής θεραπείας, πριν ακόμα γίνουν πλήρως γνωστοί οι μηχανισμοί του Βιολογικού Ωρολογιού (**Aziz Sancar et al. [311], 2021**, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC, ΗΠΑ ; University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, ΗΠΑ) ; (**Yanyan Yang et al**. [312], **2021**, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC, ΗΠΑ).

Εν συνεχεία, μόλις απεκαλύφθησαν οι μηχανισμοί του Βιολογικού Ωρολογιού δείχνοντας ότι τα φαρμακευτικά σχήματα και η ασφάλεια τους εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τον 24ωρο Κιρκαδικό ρυθμό, η λογική της Χρονοθεραπείας επεκράτησε.
Πράγματι, η χορήγηση της δόσης την κατάλληλη ώρα του Κιρκαδικού κύκλου δεν συμβάλλει μόνο σε ευεργετικά θεραπευτικά αποτελέσματα αλλά και στην αποτροπή των παρενεργειών της θεραπείας.

Επομένως, η Χρονοθεραπεία είναι πολύτιμη ειδικά για φάρμακα που η χρήση τους περιορίζεται αναγκαστικά λόγω των παρενεργειών τους στους υγιείς ιστούς. Π.χ., σε καρκινοπαθείς που θεραπεύονται με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση της **5- Fluorouracil (5-FU)** επί 5 ημέρες, η ώρα της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα και της καλύτερης ανοχής ευρέθη να είναι 4 π.μ.

Πολλά αντικαρκινικά φάρμακα εμφανίζουν έντονη κυτταροτοξική δράση σε διάφορες φάσεις της κυτταρικής διαίρεσης και η βελτιστοποίηση του χρονισμού των δόσεων προβλέποντας τη σχέση των ιδιοτήτων του φαρμάκου προς τον Κιρκαδικό ρυθμό, οδηγεί σε καλύτερη κλινική έκβαση [313] [314].

Η εφαρμογή της Χρονοθεραπευτικής στρατηγικής στη θεραπεία του καρκίνου έχει προκαλέσει την ανάπτυξη της σχετικής Βιομηχανικής Τεχνολογίας, όπως στην περίπτωση των μη εμφυτεύσιμων πολυκαναλικών αντλιών για χρονο-ρυθμιζόμενη χορήγηση του φαρμάκου. Π.χ., το ήπαρ είναι γνωστό για τη ρυθμικότητα του αλλά όταν έχει καρκινικές μεταστάσεις δεν εμφανίζει σημαντική Κιρκαδική ρυθμικότητα. Εγχέοντας τα φάρμακα με χρονορύθμιση απ'ευθείας στην ηπατική αρτηρία έχουμε ευεργετικά αποτελέσματα.

Η στρατηγική αυτή έχει επιβεβαιωθεί ως ασφαλής και δραστική θεραπεία από μια μεγάλη διεθνή μελέτη (**Francis Lévi et al.** [315], **2017**, Hopitaux de Paris, Medical Oncology Department, Villejuif, France ; University of Warwick, Coventry, Αγγλία). Η μελέτη αυτή έδειξε ότι μια αυτόματη πολυκαναλική αντλία προγραμματιζόμενη μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την απ' ευθείας έγχυση των αντικαρκινικών φαρμάκων. Π.χ., οι φαρμακευτικές ουσίες **5-FU**, **Oxaliplatin**, **Irinotecan**, **Cetuximab** εγχέονται στην ηπατική αρτηρία για τη θεραπεία ηπατικών μεταστάσεων από καρκίνο του παχέος εντέρου, βελτιώνοντας την ανεκτικότητα και τη δραστικότητα των φαρμάκων.

Η μεγάλη σημασία του χρονισμού των δόσεων όσον αφορά στην τοξικότητα, στη φαρμακοκινητική και στη φαρμακοδυναμική των φαρμάκων, είναι αντικείμενο ολοένα και αυξανόμενης προσοχής εκ μέρους της επιστημονικής κοινότητας. Παρά τις συνεχώς αυξανόμενες ενδείξεις για την επίδραση των Κιρκαδικών ταλαντώσεων στην Απορρόφηση, στη Διανομή, στον Μεταβολισμό και στην Απέκκριση των φαρμάκων, δηλαδή στην **Φαρμακοδυναμική** τους, παραμένουν ακόμα αναπάντητα ερωτήματα, ιδίως για τον ακριβή μηχανισμό με τον οποίο το Βιολογικό Ωρολόϊ επηρεάζει την έκφραση και τη δραστικότητα των μεταφορέων των φαρμάκων.

Το αναδυόμενο πεδίο της χρήσης **Νανομεταφορέων των φαρμάκων** για την διείσδυση πέραν του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού και του φραγμού του αιματο-εγκεγφαλονωτιαίου υγρού για την τοπική και εστιασμένη απελευθέρωση των φαρμάκων, ελκύει όλο και μεγαλύτερο ενδιαφέρον.

Ο συνδυασμός της Χρονοθεραπείας με τη μεταφορά φαρμάκων με Νανομεταφορείς, έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τις θεραπευτικές δυνατότητες για τον καρκίνο, χωρίς παρενέργειες ή κινδύνους για τους ασθενείς.

Η μεγάλη ειρωνία είναι ότι η ανθρωπότητα σήμερα μπορεί να σχεδιάζει και να ελέγχει Ρομπότ μεγάλων διαστάσεων, να τα στέλνει σε απόσταση εκατομμυρίων χιλιομέτρων, να τα προσεδαφίζει σε αόρατους πλανήτες και να εκτελούν εξειδικευμένες και λεπτές λειτουργίες αλλά δεν μπορούσε ακόμα να κάνει το ίδιο στο μικρόκοσμο του ανθρώπινου σώματος.

Δεν μπορούσαμε ακόμα με την ίδια ευχέρεια και ακρίβεια να ελέγξουμε πλήρως τα πολύπλοκα νανοσυστήματα για τη θεραπεία των ασθένειών μας, μέχρι πριν 3 χρόνια που μέσα από σημαντικές μελέτες άρχισε να ανατέλλει αυτή η δυνατότητα, όπως θα δούμε στο επόμενο κεφάλαιο.

ΤΑ NANOROBOTS ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΠΛΕΟΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΦΑΝΤΑΣΙΑ

Όταν ένα φάρμακο εισάγεται στην κυκλοφορία του αίματος ή λαμβάνεται από το στόμα, βασίζεται στην κίνηση των υγρών του σώματος για να κυκλοφορήσει στο εσωτερικό περιβάλλον του οργανισμού. Όμως, ωρισμένες ασθένειες δεν μπορούν να θεραπευθούν μ' αυτόν τον τρόπο. Π.χ. ένας επιθετικός τύπος καρκίνου του εγκεφάλου, το **Γλοιοβλάστωμα**, που σκοτώνει δεκάδες χιλιάδες ετησίως, παράγει δακτυλιοειδείς προσεκβολές μέσα στο εγκεφαλικό παρέγχυμα. Αυτές καταστρέφουν τα αιμοφόρα αγγεία γύρω του με αποτέλεσμα να είναι δύσκολο να φθάσει το φάρμακο στον όγκο.

Ο Καθηγητής **Daniel Ahmed** [316], Διευθυντής του Εργαστηρίου Ακουστικών Ρομποτικών Συστημάτων στη Ζυρίχη, Acoustics Robotics Systems Lab (ARSL) ; Department of Pharmaceutical Sciences, University of Basel, Basel, Ελβετία, στη δημοσίευση του το **2022**, εξηγεί :

''Εάν χορηγήσετε ένα φάρμακο, αυτό θα ακολουθήσει την κυκλοφορία του αίματος και θα διαχυθεί σ' όλο το σώμα. Αντίθετα, τα NanoRobots θα απελευθερώσουν το φάρμακο με ελεγχόμενο τρόπο στο σημείο που αποτελεί τον θεραπευτικό στόχο. Πρέπει όμως πρώτα να μάθουμε πως να τα οδηγήσουμε εκεί. Τα NanoRobots είναι 10 φορές μικρότερα από τα ερυθρά αιμοσφαίρια και αν τα αφήσετε μόνα τους, δεν υπάρχει τρόπος να τα ελέγξετε και να τα οδηγήσετε''.

Για να λύσουν αυτό το πρόβλημα, ο Ahmed και η ομάδα του χρησιμοποιούν **υπερήχους** για να καθοδηγήσουν τα NanoRobots που μεταφέρουν τα φάρμακα που σκοτώνουν τα καρκινικά κύτταρα. Είναι η ίδια τεχνολογία που οι Γιατροί χρησιμοποιούν εδώ και πολλά χρόνια για την απεικόνιση διαφόρων οργάνων που είναι εντελώς αβλαβής και στηρίζεται στην αντανάκλαση υψηλής συχνότητας ηχητικών κυμάτων.

Οι ερευνητές έδειξαν ότι μπορούν να οδηγήσουν μια φυσαλίδα αέρος εγκλωβισμένη σ' ένα κέλυφος από πολυμερές που περιέχει μια χημική ουσία που μπορεί να απεικονίζεται στον υπερηχογράφο.
Ωνόμασαν αυτά τα "οχήματα" **Νανοκολυμβητές (Nanoswimmers)**.
Όταν φθάσουν στο στόχο απελευθερώνουν τη φαρμακευτική ουσία με τις ταλαντώσεις που υφίστανται από τα ηχητικά κύματα.

Στο σημείο αυτό, θυμάμαι ότι στο **1ο Παγκόσμιο Συνέδριο Λαπαροσκοπικής** Χειρουργικής στο **Bordeaux** της Γαλλίας το **1992** – τότε που η Λαπαροσκοπική Χειρουργική ήταν ακόμη στα σπάργανα – μια Ελληνίδα γιατρός, υποψήφια διδάκτωρ, που έκανε το διδακτορικό της στο Ηνωμένο Βασίλειο, μας παρουσίασε το θέμα της διατριβής της που ανεφέρετο στα NanoRobots.
Μας είχε επισημάνει χαρκτηριστικά :

" Τα NanoRobots μεταφέρουν πληροφορία ή/και χημικές ουσίες.
Η πληροφορία και οι ουσίες δεν πιάνουν χώρο, ταξιδεύουν παντού και μπορούν να διεισδύσουν στα πιο μικρά και απόμακρα σημεία του σώματος μας".
Δεν ήταν όμως γνωστός τότε κάποιος τρόπος οδήγησης των NanoRobots.

Οι Καθηγητές **Salvador Pané** και **Josep Puigmartí-Luis** [317] από τα Πανεπιστήμια της Ζυρίχης (ETH Zürich: Zurich, Ελβετία) και της Βαλέντσια (University of Valencia, Ισπανία) αντίστοιχα, ερευνητές στο Πρόγραμμα ANGIE που επιχορηγείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση, είχαν ήδη δημοσιεύσει το **2021** μια πολύ ενδιαφέρουσα χρήση των Μαγνητικών μικροσκοπικών Robots στα **Εγκεφαλικά Θρομβωτικά-Ισχαιμικά Επεισόδια**.
Τα Ισχαιμικά επεισόδια που συμβαίνουν όταν θρόμβοι σταματούν τη ροή του αίματος σε μια περιοχή του εγκεφάλου, είναι η **2η** σε συχνότητα αιτία θανάτου στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

Είναι μία από τις κύριες αιτίες αναπηρίας των ενηλίκων και πλήττουν **1,1 εκατομμύρια κατοίκους ετησίως**, προκαλώντας **440.000 θανάτους**.
Το **2017**, το κόστος που συνδέεται με τα Ισχαιμικά επεισόδια στην Ευρωπαϊκή Ένωση υπολογίσθηκε σε **45 δισεκατομμύρια ευρώ** [318] [319] [320].
Μια μεγάλη ανασκοπική μελέτη από την Ισπανία, των σχετικών δημοσιεύσεων της 10ετίας **2012-2021** που δημοσιεύθηκε τον Μάϊο του **2023** (**Jorgina Lucas-Noll** [550], Universitat Rovira I Virgili, Tarragona, Spain), αναφέρει μέσο κόστος παγκοσμίως έως **220.822,45 ευρώ *ανά ασθενή*.**

Στην οικογένεια των μικροσκοπικών συσκευών, τα **Μαγνητικά Nanorobots** που είναι συσκευές ασύρματα ελεγχόμενες από εξωτερικά μαγνητικά πεδία, εμφανίζουν χαρακτηριστικά υψηλής βιοσυμβατότητας σε μια ευρεία ποικιλία συνθηκών και μπορούν να διεισδύσουν στους ιστούς προκαλώντας ελάχιστη αντίδραση. Επί πλέον, όπως διαβεβαιώνει ο Josep Puigmartí-Luis :
"Είναι πραγματικά robots, μπορείτε να τα οδηγήσετε, να τα επιταχύνετε, να τα σταματήσετε, να τα περιστρέψετε, να τους προκαλέσετε ταλαντώσεις, να τα κινήσετε προς όλες τις κατευθύνσεις και μιμούνται ακόμη και τις κινήσεις των κυττάρων και των μικροοργανισμών".

Η κύρια θεραπεία μέχρι σήμερα, των ασθενών που εισάγονται στο Νοσοκομείο για ισχαιμικό-θρομβωτικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ήταν τα αντιπηκτικά φάρμακα που αποσκοπούν στη διάλυση του θρόμβου και την πρόληψη της επέκτασης του.

Τα φάρμακα αυτά ταξιδεύουν σ' όλο το σώμα μέχρι να φθάσουν στον εγκέφαλο και έχουν αρκετές παρενέργειες, ναυτία, υπόταση, αιμορραγία στον εγκέφαλο.

*''**Μια θεραπεία που θα κατευθύνετο στη φλέβα ή στην αρτηρία που ευρίσκεται ο θρόμβος και θα έκανε την έγχυση της απαιτούμενης για τη διάλυση του θρόμβου ποσότητας του αντιπηκτικού φαρμάκου, θα ήταν πολύ πιο δραστική και θα περιώριζε σημαντικά τις παρενέργειες**''* τονίζει ο Salvador Pané.

Τα Nanorobots των Salvador Pané και Josep Puigmartí-Luis περιέχουν μαγνητικά σωματίδια και ελέγχονται και οδηγούνται μέσω δημιουργίας μαγνητικών πεδίων. Συνοψίζοντας όλα τα ανωτέρω σχετικά με τη διασύνδεση του Βιολογικού Ωρολογιού με την πρόκληση διαφόρων ασθενειών και την καρκινογένεση, μπορούμε να διατυπώσουμε τη βεβαιότητα ότι :

Ο Κιρκαδικός έλεγχος των βιολογικών λειτουργιών ασκείται σε σχεδόν όλες τις εκφάνσεις της καθημερινής ζωής.

Συμπερασματικά, οι Κιρκαδικοί ρυθμοί συμμετέχουν στην ρύθμιση της λειτουργίας των διαφόρων βιολογικών και βιοχημικών μονοπατιών.
Ο ορθός χειρισμός των Κιρκαδικών ρυθμών, υπόσχεται ευεργετικά αποτελέσματα για την θεραπεία του καρκίνου και άλλων σοβαρών ασθενειών και προμηνύει εξαιρετική κλινική πρόοδο στο άμεσο μέλλον.

ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΟΝΤΑΣ ΤΟΝ ΧΡΟΝΟ

Προσέχοντας και φροντίζοντας τους φυσικούς ρυθμούς του σώματος μας, προσφέρουμε πολύ σημαντική υπηρεσία στην υγεία μας.
Ο λόγος που το Βιολογικό Ωρολόϊ αποσυγχρονίζεται σε ωρισμένους ανθρώπους ή "φυσιολογικά" σε προχωρημένη ηλικία, δεν είναι σαφής αλλά υποστηρίχθηκε πρόσφατα ότι έχει εν μέρει σχέση με τη γήρανση των ματιών.
Η φυσιολογική φθορά στους φακούς και ιδίως ο **Καταρράκτης** αφήνουν λιγότερο φως να περάσει από τα μάτια στον εγκέφαλο.

Επίσης, **ο Συνδυασμός γενετικής προδιάθεσης και επιλογών του τρόπου ζωής**, όπως η κατανάλωση οινοπνεύματος, η θερινή ώρα, τα αεροπορικά ταξίδια (Jet Lag), η εργασία με βάρδιες, μπορούν να αποσυντονίσουν το Βιολογικό Ωρολόϊ. Όλοι οι πολυκύτταροι οργανισμοί και οι άνθρωποι, χρησιμοποιούν παρόμοιο μηχανισμό ελέγχου του Κιρκαδικού Ρυθμού.
Ένα μεγάλο μέρος των γονιδίων μας ρυθμίζεται από το Βιολογικό Ωρολόϊ και επομένως ένας καλά ρυθμισμένος Κιρκαδικός Ρυθμός προσαρμόζει τη φυσιολογία μας στις διάφορες φάσεις της ημέρας.

Πριν λίγες 10ετίες οι επιστήμονες άρχισαν να ερευνούν σε βάθος τους μοριακούς μηχανισμούς που επιβάλλουν στα συστήματα μας να ακολουθούν αυτόν τον κύκλο.

Γνωρίζουμε σήμερα, ότι όλα τα έμβια όντα στον πλανήτη, φυτά, ζώα, μύκητες, μονοκύτταρα βακτηρίδια, διαθέτουν την εκπληκτική ικανότητα να ακολουθούν τον κύκλο ημέρας - νύχτας με ακρίβεια ολίγων λεπτών. Χωρίς την ικανότητα αυτή δεν θα μπορούσε να υπάρχει ζωή στη γη.
Αυτός ο κύκλος καθορίζει την ανάπτυξη των κυττάρων, τον μεταβολισμό, την αναπαραγωγή τους και αξιοποιεί πλεονεκτήματα της ηλιακής ενέργειας αλλά και του απόλυτου σκότους.

Τα φυτά με τη φωτοσύνθεση την ημέρα παράγουν Υδατάνθρακες και τη νύχτα τους μεταβολίζουν για να φτιάξουν νέα φύλλα, στελέχη και ρίζες.
Τη νύχτα, το σώμα μας υπερεκκρίνει την **Αυξητική ορμόνη**, τα κύτταρα του δέρματος αναγεννώνται, οι μύες επιδιορθώνουν τις κακώσεις τους και τα παιδιά μεγαλώνουν.
Οι διάφορες μηχανές, υπολογιστές, "έξυπνες συσκευές", μάς βοηθούν να κατανοήσουμε πως το Βιολογικό Ωρολόϊ εποπτεύει όλα τα συστήματα καθώς χρειάζονται ωρολόγια ακριβείας για να ακολουθήσουν τις οδηγίες, να συγχρονισθούν με την κάθε "έξυπνη συσκευή".

Χρειάζονται ωρολόγια ακριβείας για να ανιχνεύσουν και να ανταποκριθούν στη συνεχή αλλαγή των συνθηκών και των εισερχομένων στα συστήματα τους πληροφοριών.

Η ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΤΟΥ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΩΡΟΛΟΓΙΟΥ

Κάθε 24 ώρες ο πλανήτης περιστρέφεται περί τον άξονα του, λούζοντας την επιφάνεια του σε ηλιακό φως και σκοτάδι. Όλοι οι οργανισμοί, από τα φύκια μέχρι τους ανθρώπους, εξελίχθηκαν να μετρούν τον χρόνο με την εναλλαγή φωτός - σκότους, η οποία στηρίχθηκε στη χρήση του πιο αξιόπιστου μετρητή του κόσμου, του Βιολογικού Ωρολογιού, το οποίο υπάρχει σε όλα τα κύτταρα κάθε οργανισμού.

Οι **Barbara Helm** et al. [41]**, 2015,** Χρονοβιολόγοι στο Πανεπιστήμιο της Γλασκώβης, γράφουν : "***Υπάρχουν ωρολόγια στο ήπαρ, στον λιπώδη ιστό, στον σπλήνα. Αυτά καθορίζουν τις ώρες του ὕπνου και των γευμάτων. Ελέγχουν την ροή των ορμονών και ρυθμίζουν την ανταπόκριση του σώματος στη γλυκόζη και σε πολλές βιολογικές διαδικασίες. Αυτά προσφέρουν ένα εξελικτικό πλεονέκτημα που όλα τα είδη έχουν αναπτύξει στο πέρασμα των χρόνων".***

Γιατί εμφανίσθηκαν αυτά τα ωρολόγια, είναι ένα μεγάλο μυστήριο.
Πολλοί επιστήμονες έχουν την άποψη ότι οι διάφοροι οργανισμοί ανεξάρτητα εξέλιξαν, το κάθε είδος το δικό του Βιολογικό Ωρολόϊ, εφευρίσκοντας τον δικό του "τροχό".

Πιθανώς το έκαναν για να προστατεύσουν το ευαίσθητο DNA τους από τις επιβλαβείς υπεριώδεις ακτίνες του ήλιου. Τότε όμως θα περίμενε κανείς το Βιολογικό Ωρολόϊ να υπάρχει μόνο αν υπήρχε DNA για να προστατευθεί.

Όμως, το Βιολογικό Ωρολόϊ λειτουργεί ακόμη και σ'ένα δοκιμαστικό σωλήνα εργαστηρίου χωρίς DNA !

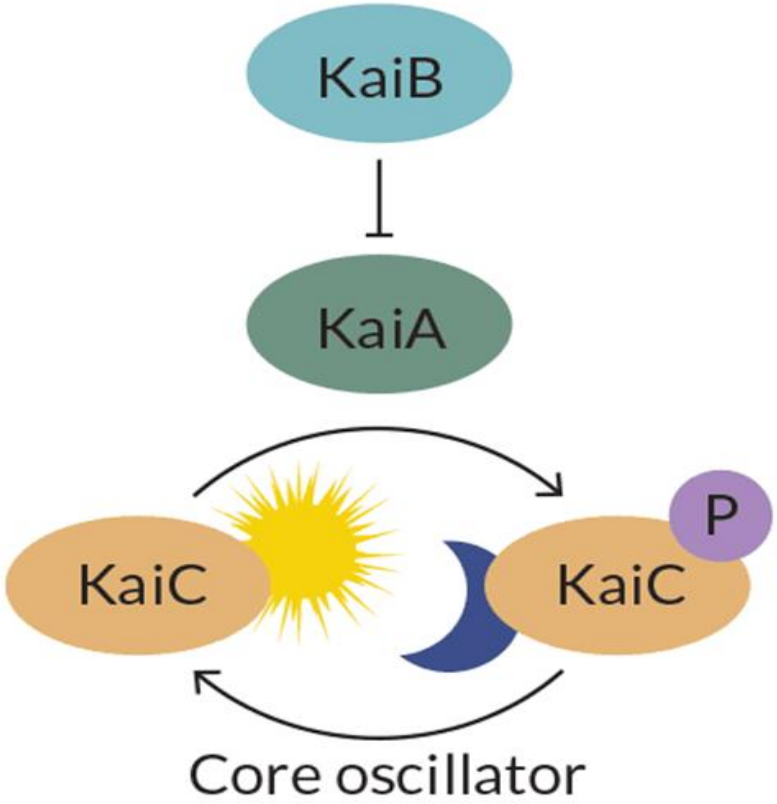
Οι υπέρμαχοι της Εξελικτικής Θεωρίας πιστεύουν ότι υπήρχε ένα **Μητρικό ωρολόϊ** από το οποίο όλα τα άλλα προήλθαν και ότι αυτό εξελίχθηκε σε ασπίδα του κυττάρου έναντι της **οξειδωτικής βλάβης του Οξυγόνου**.
Το αρχέγονο ωρολόϊ άρχισε σαν απλό ηλιακό ωρολόϊ αλλά έβαλε τα θεμέλια για την λειτουργία πιο επεξεργασμένων μηχανισμών που σήμερα ελέγχουν τα πάντα, από την Αρτηριακή Πίεση μέχρι την ώρα του ύπνου.

Το Βιολογικό Ωρολόϊ δεν έχει ωροδείκτες και λεπτοδείκτες.
Αποτελείται από μόρια RNA και πρωτεΐνες με πολλές ταλαντώσεις. Ωρισμένες ώρες της ημέρας αρχίζει η παραγωγή των mRNA που με τη σειρά τους παράγουν άλλες πρωτεΐνες που όταν φθάσουν σ'ένα ωρισμένο όριο, αναστέλλουν τη δημιουργία των mRNA.

Οι πρωτεΐνες αποσυντίθενται ή απομακρύνονται από άλλες πρωτεΐνες μέχρις ότου ο αριθμός τους φτάσει κάτω από το ωρισμένο όριο δίνοντας σήμα ανάγκης για νέες πρωτεΐνες και ο κύκλος ξαναρχίζει.

Τα γαλαζιο-πράσινα φύκια **Synechococcus elongatus** έχουν ένα από τα απλούστερα Βιολογικά Ωρολόγια με 3 μόνο πρωτεΐνες, **KaiA, KaiB, KaiC**.
Το σούρουπο η KaiA βοηθάει την KaiC να αποκτήσει μια φωσφορική ρίζα (μωβ χρώμα).
Τη νύχτα η KaiB αναστέλλει την KaiA και την αυγή οι φωσφορικές ρίζες απομακρύνονται από την KaiC.

Αυτό το ωρολόϊ επιτρέπει στα φύκια να συγχρονίζουν τη φωτοσύνθεση με το φως του ήλιου.



ΕΙΚΟΝΑ 12 *Το Βιολογικό Ωρολόϊ του Synechococcus elongatus*

Η ΚΑΤΑΙΓΙΔΑ ΤΟΥ ΟΞΥΓΟΝΟΥ

Οι **Ο'Neill & Akhilesh Reddy** [42], **2011,** University of Cambridge, Αγγλία, εκτιμούν ότι το Βιολογικό Ωρολόϊ εμφανίσθηκε **πριν 2,5 δισεκατομμύρια χρόνια**. Τότε τα **Κυανοβακτηρίδια** που ήδη χρησιμοποιούσαν φωτοσύνθεση, άρχισαν να ελευθερώνουν τεράστια ποσά Οξυγόνου δημιουργώντας το **Μεγάλο Οξειδωτικό Γεγονός.**

Μια πλούσια σε Οξυγόνο ατμόσφαιρα θεωρείται σήμερα αναγκαία αλλά για τις μορφές ζωής της **Προκαμβριανής Εποχής** *, ήταν δηλητήριο.

---

* Η Προκαμβριανή Εποχή, το 85% του γεωλογικού χρόνου, καλύπτει διάστημα 4 δισεκατομμυρίων ετών, από τον σχηματισμό της Γης, περίπου 4,6 δισεκατομμύρια χρόνια πριν (χ.π.), έως την αρχή του Καμβρίου, 542 εκατ.χ.π. και διαιρείται σε 3 μεγααιώνες : Αδαίο ή Καταρχαιοζωικό (4,6 - 4 δισεκ. χ.π.), Αρχαϊκό ή Αρχαιοζωικό (4 - 2,5 δισεκ. χ.π.) και Προτεροζωικό (2.500 ως 542 εκατ. χ.π.)

Οι οργανισμοί που δεν άντεχαν το Οξυγόνο πέθαιναν ή κατέληγαν στο αναερόβιο βάθος της θάλασσας.
Οι οργανισμοί που ανέπτυσσαν μηχανισμούς αντιοξειδωτικούς θα επιζούσαν.
Ένας χρονομετρητής που θα προέβλεπε την άφιξη του Οξυγόνου πριν οι οργανισμοί αναγκασθούν να αντιδράσουν σ'αυτό, ήταν ***"τεράστιο πλεονέκτημα που έπρεπε να ενσωματωθεί".*** Το Βιολογικό Ωρολόϊ ανέλαβε αυτόν τον ρόλο.
Η λειτουργία του Βιολογικού Ωρολόγιού επέτρεπε την **αποφυγή της τοξικότητος του Οξυγόνου** και της **υπεριώδους ακτινοβολίας**, παράγοντες που αν έμεναν ανεξέλεγκτοι θα ήσαν απαγορευτικοί για την εμφάνιση της ζωής στον πλανήτη. Όμως δεν είναι αυτός ο μόνος λόγος που κάνει αναγκαία την ύπαρξη του Βιολογικού Ωρολογιού.

Η μεγάλη προσφορά του Βιολογικού Ωρολογιού είναι η διατήρηση αντιθετικών, αλληλοσυγκρουομένων χημικών αντιδράσεων σε χωριστές φάσεις και η διασφάλιση της ομαλής λειτουργίας των κυττάρων ώστε να παράγουν τα απαραίτητα μόρια για κάθε βήμα της βιοχημικής αλυσίδας.

Όταν εμφανίσθηκε η μεγαλύτερη αύξηση της συγκέντρωσης του Οξυγόνου στην ατμόσφαιρα, φθάνοντας σε Μερική Πίεση τα **200 mm Hg **** εδόθη ουσιαστικά μια **"εντολή θανάτου"**.

Η εντολή αυτή αφορούσε στο θάνατο μεγάλου πληθυσμού αναεροβίων όντων, αφού γι' αυτά το Οξυγόνο ήταν ισχυρής τοξικότητας δηλητήριο, (**John B. West [364], 2022** University of California, San Diego, CA, ΗΠΑ). Μια ημερομηνία και ένας Υπεύθυνος μπορούν ενδεχομένως να εντοπισθούν για αυτό που αναφέρεται ως το **Μεγάλο Οξείδωτικό Γεγονός** αλλά τα μυστήρια παραμένουν :

--- Τι συνέβη **πριν από 2,5 δισεκατομμύρια χρόνια** που επέτρεψε στα Κυανοβακτήρια να αναλάβουν το τιμόνι ;

--- Ποια ήσαν τα επίπεδα Οξυγόνου εκείνη την εποχή ;

--- Γιατί χρειάστηκε άλλο ένα δισεκατομμύριο χρόνια – που ονομάστηκε **"βαρετό δισεκατομμύριο"** από τους επιστήμονες, για να αυξηθούν τα επίπεδα Οξυγόνου αρκετά υψηλά ώστε να επιτρέψουν την εξέλιξη των ζώων ;
Το πιο σημαντικό είναι :

--- Πώς έφτασε η ποσότητα του ατμοσφαιρικού Οξυγόνου στο σημερινό της επίπεδο ;

****** Φυσιολογική τιμή Μερικής Πίεσης O_2 στην ατμόσφαιρα = 140 - 150 mm Hg, στο αρτηριακό αίμα 75-100, φλεβικό αίμα 30-40, στις πνευμονικές κυψελίδες 105 - 110 .

Το Οξυγόνο είναι το πιο άφθονο στοιχείο στην επιφάνεια της Γης. Αποτελεί το **20,948 %** της **Ατμόσφαιρας** κατ' όγκον και το **45,5 %** της **Λιθόσφαιρας *** κατά βάρος. Εμφανίζεται ως ελεύθερο στοιχείο (στην Ατμόσφαιρα) και σε συνδυασμένη μορφή (στη Λιθόσφαιρα και την **Υδρόσφαιρα ****).

"Δεν ήταν τόσο εύκολο να ισορροπήσει το Οξυγόνο στο 21 % αντί για το 10 % ή 40 %", σημειώνει ο γεωεπιστήμονας **James Kasting** [724], **2021**, του Pennsylvania State University, PA, ΗΠΑ.

*"Η συγκέντρωση οξυγόνου στον αέρα, περίπου **21 %**, δεν είναι απλώς ένας τυχαίος αριθμός. Είναι μια κρίσιμη παράμετρος που έχει διαμορφώσει την εξέλιξη της ζωής στη Γη και που υποστηρίζει άμεσα την ύπαρξή μας. Αντιπροσωπεύει μια λεπτή ισορροπία, με οποιαδήποτε έστω και ελάχιστη απόκλιση από την οποία, δεν είναι δυνατή η ύπαρξη της ζωής πέραν ενός μικρού χρονικού διαστήματος (π.χ. για θεραπευτικούς λόγους)".*

Ο James Kasting συνεχίζει : **"Δεν καταλαβαίνουμε το σύγχρονο σύστημα ελέγχου του Οξυγόνου τόσο καλά".**

***** Η Λιθόσφαιρα είναι το στερεό εξωτερικό τμήμα της Γης που περιλαμβάνει τον φλοιό της Γης, καθώς και το υποκείμενο δροσερό, πυκνό και αρκετά άκαμπτο ανώτερο τμήμα του μανδύα. Η Λιθόσφαιρα εκτείνεται από την επιφάνεια της Γης σε βάθος περίπου **44-62 mi (70-100 km).** Αυτό το τμήμα της Γης πιστεύεται ότι "επιπλέει" πάνω από το θερμότερο, μη άκαμπτο και μερικώς λιωμένο υλικό ακριβώς από κάτω.

****** Η Υδρόσφαιρα αναφέρεται σ' εκείνο το τμήμα της Γης που αποτελείται από νερό. Το **71 - 75 %** της επιφάνειας του πλανήτη μας καλύπτεται από νερό, με το μεγαλύτερο μέρος να καλύπτεται από ωκεανούς.
Ο συνολικός όγκος του θαλασσινού νερού, είναι το **97,2 %** του συνόλου του νερού στον πλανήτη. Το χρησιμοποιήσιμο γλυκό νερό αποτελεί λιγότερο από το **0,5 %** του συνόλου του νερού στη Γη. Το νερό υπάρχει επίσης στη Γη σε στερεά μορφή ως παγετώνες.

Η διαίρεση μεταξύ Υδρόσφαιρας και Ατμόσφαιρας είναι οι Υδρατμοί. Η Υπηρεσία Ασφάλειας και Υγείας στην Εργασία (Occupational Safety and Health Administration – OSHA) του Υπουργείου Εργασίας των ΗΠΑ, προσδιώρισε το βέλτιστο εύρος οξυγόνου στον αέρα για τους ανθρώπους να κυμαίνεται μεταξύ 19,5 και 23,5 %.
Η συγκέντρωση αυτή επιτρέπει την αερόβια αναπνοή. Ελαχιστοποιεί παράλληλα τους κινδύνους καύσης, ανάφλεξης, εκρήξεων και δημιουργίας περίσσειας Ελευθέρων Ριζών Οξυγόνου.

ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΟΞΥΓΟΝΟΥ

ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ O2 %	ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ
≥ 23,5	Σχηματισμός Ελευθέρων Ριζών Οξυγόνου , Μυϊκοί Σπασμοί. Βραχυχρόνα Έκθεση → Οι Συνέπειες αναστρέφονται Μακροχρόνια Έκθεση → Θάνατος
23,5	Περίσσεια Οξυγόνου – Μεγάλη Πιθανότητα Ανάφλεξης
21	Φυσιολογική Συγκέντρωση Οξυγόνου
19,5	Ελάχιστη Συγκέντρωση για Ασφαλή Επιβίωση
16	Μειωμένη Ικανότητα Φυσικής Δραστηριότητας Επιδείνωση Συντονισμού , Κρίσης , Αναπνοής
14	Ασθενής Κρίση , Ταχύπνοια , Ταχεία κόπωση
12	Επιδεινούμενη Ταχύπνοια , Κεντρική Κυάνωση
10	Διανοητική Έκπτωση , Λιποθυμία , Έμετοι , Απώλεια Συνειδήσεως
8	5 Λεπτά, Ανάνηψη Πιθανή - 6 Λεπτά, 50 % Θνητότητα – 8 Λεπτά, Θάνατος

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Συνέπειες της επίδρασης του Οξυγόνου σε διάφορες συγκεντρώσεις

Occupational Safety and Health Administration (OSHA), U.S.A. Department of Labor [770]**, 2018**

Η πιο κοινή και πιο γνωστή ένωση του Οξυγόνου είναι το **Νερό** που περιέχει **88,9 % Οξυγόνο** κατά βάρος, η δε γωνία ένωσης του ατόμου του Οξυγόνου με τα 2 άτομα του Υδρογόνου είναι **104,45 º**.
Οποιαδήποτε έστω και η ελάχιστη απόκλιση προς τα άνω ή προς τα κάτω στις μοίρες της γωνίας αυτής θα οδηγούσε στην ανυπαρξία του Νερού – επομένως και κάθε μορφής ζωής – στη Γη (**Lawrence Joseph Henderson 1878-1942** [751], Assistant Professor of Biological Chemistry in Harvard University, Boston, MA, ΗΠΑ).
Σήμερα, το περισσότερο Οξυγόνο στην ατμόσφαιρα προέρχεται από την **Φωτοσύνθεση** στους μικροοργανισμούς και τα **Κυανοβακτήρια.**
Επίσης, από τον προσφάτως ανακαλυφθέντα ***Prochlorococcus.***
Τα ανωτέρω προσφέρουν το Οξυγόνο στην ατμόσφαιρα ως υποπροϊόν της **Φωτοσύνθεσης** :

6CO2 + 6H2O + ενέργεια = C6H12O6 + 6O2

6 μόρια Διοξειδίου του Άνθρακος και 6 μόρια Νερού και Ενέργεια από την ηλιακή ακτινοβολία, αποδίδουν 1 μόριο Υδατάνθρακα και 6 μόρια Οξυγόνου.

Το αποτέλεσμα είναι ότι η μερική πίεση του Οξυγόνου στην ατμόσφαιρα στο επίπεδο της θάλασσας παραμένει σχεδόν σταθερή στα **150 mmHg**, με τους παράγοντες που είναι υπεύθυνοι γι' αυτήν την σταθερότητα να παραμένουν ακόμη αδιευκρίνιστοι.
Που ευρίσκεται όμως η μεγαλύτερη δεξαμενή Οξυγόνου στον πλανήτη ;
Επειδή η Ατμόσφαιρα περιέχει **21% Οξυγόνο** και αυτό περιβάλλει τον πλανήτη μέχρι του ύψους των **80** km–με φθίνουσα συγκέντρωση όσο ανεβαίνουμε–είναι φυσιολογικό να υποθέτουμε ότι το περισσότερο Οξυγόνο είναι στην ατμόσφαιρα.

Αθροίζοντας όμως το Οξυγόνο της ατμόσφαιρας, των ωκεανών και όλων των ζωντανών όντων, έχουμε λιγότερο από **0,05 %** του συνολικού Οξυγόνου στον πλανήτη ! (**Knoll et al., 2012** [365] Harvard University, USA ; University of Southern Denmark ; University of Alberta, Canada).

Η μεγαλύτερη ποσότητα Οξυγόνου εντοπίζεται στο Νερό και σε στερεές χημικές μορφές όπως **Οξείδια και Άλατα του Πυριτίου**.

ΤΟ ΒΡΑΒΕΙΟ NOBEL ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ – ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΤΟΥ 2017

Στις **2-10-2017**, το Ινστιτούτο Καρολίνσκα της Σουηδίας απένειμε το Βραβείο Nobel Ιατρικής ή Φυσιολογίας στους **Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash, Michael W. Young** [337] ***"για την ανακάλυψη των μοριακών μηχανισμών που ελέγχουν τον Κιρκαδικό Ρυθμό"***. Οι ερευνητές αυτοί εργάσθηκαν επί 35 χρόνια στην αναδυόμενη τότε και με συνεχώς αυξανόμενη στη συνέχεια διεθνή αναγνώριση, Επιστήμη της Χρονοβιολογίας.

Ο **Jeffrey C. Hall**, Αμερικανός Γενετιστής και Χρονοβιολόγος, από το Brandeis University, Waltham, Massachusetts, ΗΠΑ, αφιέρωσε όλη του τη σταδιοδρομία στην εξέταση νευρολογικών χαρακτηριστικών της συμπεριφοράς της ***Drosophila melanogaster.*** Ανεκάλυψε μηχανισμούς του Βιολογικού Ωρολογιού και έριξε φως στην αφετηρία της σεξουαλικής διαφοροποίησης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα.

Ο **Michael M.Rosbash**, **το 1984** στο ίδιο Πανεπιστήμιο, απεμόνωσε το γονίδιο **PERIOD** που ελέγχει τον ημερήσιο βιολογικό ρυθμό. Επίσης απέδειξε ότι αυτό το γονίδιο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη η οποία συσσωρεύεται στο κύτταρο τη νύχτα και αποσυντίθεται την ημέρα (*Ώρα και Σελ. 46-47*).

Το 1990 διετύπωσε τον **Βρόγχο αρνητικής ανατροφοδότησης μεταγραφής - μετάφρασης** για το Βιολογικό Ωρολόϊ.

Το 1998 ανεκάλυψε τα γονίδια **CYCLE, CLOCK** και τον **αισθητήρα φωτός του Κρυπτοχρώματος** στη ***Drosophila,*** με τη χρήση προχωρημένης Γενετικής και εξήγησε πως φυτά, ζώα και άνθρωποι προσαρμόζουν τον **Βιολογικό Ρυθμό** τους ώστε να συγχρονίζεται με τις περιστροφές της γης.

Ο **Michael Warren Young** [5] [16], Αμερικανός Γενετιστής και Βιολόγος στο Πανεπιστήμιο Rockefeller της Νέας Υόρκης, ερεύνησε περισσότερο από 30 χρόνια τα γενετικώς ελεγχόμενα προγράμματα ύπνου και αφύπνισης στη ***Drosophila.*** Εταυτοποίησε τα γονίδια που συνδέονται με τη ρύθμιση του Βιολογικού Ωρολογιού, εξήγησε τη λειτουργία του γονιδίου **PERIOD**, αναγκαίου για την εκδήλωση φυσιολογικών κύκλων ύπνου και ανεκάλυψε τα γονίδια **TIMELESS** και **DOUBLE TIME** που κωδικοποιούν πρωτεΐνες απαραίτητες για τον Κιρκαδικό Ρυθμό.

Ο Young αναφέρει : "*Τα γονίδια αποτελούνται από DNA το οποίο περιέχει τις οδηγίες για τη σύνθεση των πρωτεϊνών. Το DNA ευρίσκεται στον πυρήνα του κυττάρου και δεν φεύγει ποτέ απ'αυτόν. Οι οδηγίες του διαβάζονται μέσω του* ***αγγελιοφόρου RNA*** *που βγαίνει από τον πυρήνα και εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα όπου συντίθενται οι πρωτεΐνες.*
Χρησιμοποιήσαμε τα γονίδια TIM και PER για να συνθέσουμε TIM και PER πρωτεΐνες στο εργαστήριο.

*Σε συνεργασία με τον **Charles Weitz** από το Harvard Medical School παρατηρήσαμε ότι όταν αναμειγνύαμε τις δύο πρωτεΐνες, αυτές έμεναν μαζί. Είδαμε ότι η παραγωγή **TIM** και **PER** πρωτεϊνών ακολουθεί έναν **ωρολογιακού τύπου βρόγχο ανατροφοδότησης** (**clocklike feed back loop**).*
Τα γονίδια TIM και PER είναι ενεργά έως ότου οι συγκεντρώσεις των πρωτεϊνών τους αυξηθούν τόσο πολύ ώστε η μία συγκολλάται με την άλλη σχηματίζοντας συμπλέγματα που εισέρχονται στον πυρήνα και αναστέλλουν τα γονίδια που τις συνέθεσαν. Σε λίγες ώρες τα ένζυμα αποδομούν τα συμπλέγματα, τα γονίδια επανενεργοποιούνται και ο κύκλος αρχίζει εκ νέου".

Οι τρεις βραβευθέντες ερευνητές εταυτοποίησαν κι άλλες πρωτεΐνες που δείχνουν τον μηχανισμό λειτουργίας του αυτοτροφοδοτούμενου ωρολογιού στο κύτταρο. Το Βιολογικό Ωρολόϊ λειτουργεί με τις ίδιες αρχές και στους πολυκύτταρους οργανισμούς, όπως οι άνθρωποι.
Με εξαιρετική ακρίβεια προσαρμόζει τη φυσιολογία μας στις διάφορες φάσεις της ημέρας, ρυθμίζει σημαντικές λειτουργίες, όπως τη συμπεριφορά, τα επίπεδα ορμονών, τον ύπνο, τη θερμοκρασία του σώματος και τον μεταβολισμό. Η υγεία και ευεξία μας επηρεάζονται δυσμενώς αν υπάρχει ασυμφωνία μεταξύ εξωτερικού περιβάλλοντος και Βιολογικού Ωρολογιού (Π.χ.,**"jet lag"**).

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΩΡΟΛΟΪ ΚΑΙ ΘΕΩΡΙΕΣ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ

Διάφοροι παράγοντες όπως η ολοένα μεγαλύτερη αύξηση του Μέσου Όρου του Προσδόκιμου Επιβίωσης και σε μικρότερο βαθμό, της μέγιστης διάρκειας της ανθρώπινης ζωής, η αύξηση του ποσοστού των ηλικιωμένων στον πληθυσμό και του ποσοστού των εθνικών δαπανών που χρησιμοποιούνται από τους ηλικιωμένους, σε συνδυασμό με τη γενικότερη κοινωνική και οικονομική επιβάρυνση από την γήρανση του παγκόσμιου πληθυσμού, έχουν θέσει στο επίκεντρο την έρευνα για τη διαδικασία της γήρανσης και την βελτίωση της ποιότητας της ζωής.

Πρόσφατα, η θεώρηση της γήρανσης ως μιας εξαιρετικά περίπλοκης και πολυπαραγοντικής διαδικασίας, έχει αντικαταστήσει την προηγούμενη αναζήτηση περί μιας ξεχωριστής αιτίας, όπως ένα μόνο γονίδιο ή η φθορά ενός βασικού συστήματος του οργανισμού.

Η ετερογένεια του φαινοτύπου της γήρανσης μεταξύ ατόμων του ιδίου είδους και οι διαφορές στη μακροζωία μεταξύ των διαφόρων ειδών, υπογραμμίζουν τη συμβολή τόσο των γενετικών όσο και των περιβαλλοντικών παραγόντων στον προσδιορισμό της διάρκειας της ζωής.

Έτσι, η παρουσία πολλών διαφορετικών διαδρομών ζωής, από την εμφάνιση ασθένειας και αναπηρίας έως την απουσία παθολογίας και την επιμονή και παραμονή της λειτουργικότητος των συστημάτων, υποδηλώνει ότι είναι δυνατόν να παραταθεί πειραματικά η λειτουργική πλαστικότητα και η προσαρμοστικότητα του οργανισμού και τελικά, η διάρκεια της ζωής.

Τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της γήρανσης περιλαμβάνουν ποικίλους Μοριακούς, Κυτταρικούς και Συστημικούς μηχανισμούς που είναι αλληλένδετοι και εμφανίζουν συντονισμένη δράση.
Βιολογικά, επιδημιολογικά και δημογραφικά δεδομένα έχουν δώσει έναυσμα σε μια σειρά από θεωρίες που επιχειρούν να προσδιορίσουν μια αιτία ή μια διαδικασία για να εξηγήσουν την γήρανση και την αναπόφευκτη συνέπεια της, την διακοπή της ζωής.

Στην προσπάθεια να απαντηθεί η ερώτηση **" Γιατί γερνάμε ; "**, η γήρανση παρουσιάζεται ως οντογενές ζήτημα :

Η διαδικασία της γήρανσης είναι η αθροιστική συνέπεια όλων των αλλαγών, φυσιολογικών, κυτταρικών, γενετικών, μοριακών, συστημικών, που συμβαίνουν με το πέρασμα του χρόνου, από την γονιμοποίηση μέχρι το θάνατο.

Στην ερώτηση **" Γιατί πεθαίνουμε ; "**, η απάντηση θα πρέπει να υπογραμμίζει την **έλλειψη αναγκαστικής σχέσης μεταξύ της γήρανσης (μια συγκεκριμένη περίοδος της διάρκειας ζωής) και του θανάτου** (ένα γεγονός που μπορεί να συμβεί σε όλες τις ηλικίες).
Ωστόσο, επειδή η γήρανση χαρακτηρίζεται και συνοδεύεται από την μείωση της ικανότητας ανταπόκρισης στο Stress και από την αύξηση της ομοιοστατικής ανισορροπίας και της συχνότητας εμφάνισης διαφόρων ασθενειών, ο θάνατος παραμένει η τελική συνέπεια της γήρανσης.

Η απάντηση στην ερώτηση **" Γιατί ζούμε, όσο ζούμε ; "**, φοβάμαι ότι είναι πολύ δύσκολη έως αδύνατη καθώς αποτελεί άλυτο προαιώνιο **Φιλοσοφικό** και **Βιολογικό** πρόβλημα που έχει κατά καιρούς προσεγγισθεί με **Θρησκευτικές αναφορές**.
Κατά τη διάρκεια του περασμένου αιώνα, οι πρόοδοι στη δημόσια υγεία και την Ιατρική έχουν επιτύχει μια εντυπωσιακή αύξηση του προσδόκιμου ζωής παγκοσμίως. Στους ανθρώπους, η σημερινή μακροζωία είναι το αποτέλεσμα μιας προηγηθείσης (μέσα του περασμένου αιώνα) "**επιδημιολογικής μετάβασης**", που αναφέρεται στη μείωση των ποσοστών θνησιμότητας και θνητότητας από οξείες μολυσματικές νόσους.

Αυτό επετεύχθη με την βελτίωση των συνθηκών υγιεινής και την καταπολέμηση των επιδημιών ιδίως μετά την ανακάλυψη των αντιβιοτικών και την συνεχή βελτίωση των εμβολίων [622] [623]. Ακολούθησε στη δεκαετία του **1970** έως τη δεκαετία του **1980** μια δεύτερη μείωση της θνησιμότητας και θνητότητας σε μεγαλύτερες ηλικίες λόγω της μείωσης των ποσοστών θνησιμότητας και θνητότητας των καρδιαγγειακών παθήσεων.

Σύμφωνα με τον ΟΗΕ, 2,1 δισεκατομμύρια άτομα θα είναι ηλικίας άνω των 60 ετών έως το 2050 (***Ηνωμένα Έθνη, 2017 World population aging*** [367]).
Ο γηραιός πληθυσμός προβλέπεται να τριπλασιασθεί στα επόμενα 50 χρόνια. Ωστόσο, αυτό συνοδεύεται από την προοπτική σημαντικής αύξησης των ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία, όπως **νόσος του Alzheimer**, **καρδιαγγειακές παθήσεις**, **νευροεκφυλιστικές διαταραχές** και **καρκίνος** (**Melzer et al., 2020**) [565].

Οι ασθένειες αυτές ουσιαστικά διπλασιάζονται σε συχνότητα εμφάνισης, κάθε 5 χρόνια μετά την ηλικία των 60 ετών.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει μια πολυκεντρική προοπτική μελέτη με **1082** έγχρωμους και λευκούς συμμετέχοντες, από Πανεπιστήμια των ΗΠΑ, η οποία συσχετίζει την **έκπτωση της Γνωστικής λειτουργίας με την ομάδα αίματος και με τον παράγοντα πήξεως VIII**, γνωστόν και ως Αντιαιμορροφιλικός Παράγων. Η έλλειψη του Αντιαιμορροφιλικού Παράγοντος οδηγεί στην Αιμορροφιλία τύπου Α που είναι μια υπολειπόμενη φυλοσύνδετη με το χρωμόσομα Χ διαταραχή της πήξεως (**Kristine S. Alexander et al. [651], 2014,** University of Vermont, Burlington ; University of Alabama at Birmingham ; Indiana University, Indianapolis, ΗΠΑ). Ο χρόνος παρακολούθησης ήταν 3,4 χρόνια.

Τα ευρήματα ήσαν ότι **η συνύπαρξη Ομάδας αίματος ΑΒ με υψηλά επίπεδα του Παράγοντος VIII, οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου Γνωστικής έκπτωσης κατά 82 %**. Αφ' ετέρου, η μέση τιμή του Παράγοντος VIII ήτο υψηλότερη στην ομάδα ΑΒ έναντι της ομάδας Ο κατά **42 %**.

Η γήρανση είναι μια προοδευτική εκφυλιστική κατάσταση που συνοδεύεται από **εξάντληση των βλαστικών κυττάρων**, **φλεγμονή των ιστών**, **κυτταρική γήρανση** και **μεταβολική δυσλειτουργία** (**Lopez-Otin et al.[369], 2013,** Instituto Universitario de Oncología, Universidad de Oviedo, Ισπανία).
Αυτές οι κυτταρικές και ιστικές αλλαγές αντικατοπτρίζουν υποκείμενες **μοριακές εκτροπές** στα μιτοχόνδρια, στην πρωτεόσταση, στη διακυτταρική επικοινωνία, στην ανίχνευση θρεπτικών ουσιών, στην επιγενετική.

Οι εκτροπές αυτές συνεπάγονται και αδυναμία επιδιόρθωσης του DNA, με όλα τα ανωτέρω να οδηγούν σε **γονιδιωματική αστάθεια** και **βλάβη του DNA**, καθώς και στη **δυσλειτουργία των τελομερών**.

Πολύ ενδιαφέρουσα είναι η διαφαινόμενη συσχέτιση της βιολογίας και της ενδεχόμενης δυσλειτουργίας των Τελομερών με την ενίσχυση διεργασιών που διέπουν τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της γήρανσης και συμβάλλουν στην ανάπτυξη ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία, όπως οι Νευροεκφυλιστικές νόσοι και ο Καρκίνος.

Η στενή σχέση των τελομερών με τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της γήρανσης παρέχει πληροφορίες για τις προληπτικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις που προορίζονται να επιβραδύνουν την γήρανση και να μειώσουν τη συχνότητα των συνοδών ασθενειών. Η ιδέα ότι η γήρανση είναι μια βιολογική λειτουργία που εξυπηρετεί εξελικτικό σκοπό για κάθε είδος έμβιων όντων και ελέγχεται από το Βιολογικό Ωρολόϊ, είναι η

Θεωρία του Βιολογικού Ωρολογιού της Γήρανσης.

Ο περιορισμός του προσδόκιμου επιβίωσης πέραν μιας ανάλογης για κάθε είδος ηλικίας, θεωρείται **εξελικτικό πλεονέκτημα** που ελαττώνει την πιθανότητα εξαφάνισης του είδους.

Γιατί γερνάμε ; Η ερώτηση αυτή έχει προβληματίσει χιλιάδες επιστήμονες επί χιλιάδες χρόνια. Παραμένει ακόμη η επιστημονική διαφωνία ως προς τη βασική φύση της γήρανσης. Υπάρχουν 3 κύριες κατηγορίες θεωριών :

1. Απλή, βαθμιαία επιδείνωση-αλλοίωση (Περιοριστικές Θεωρίες).

2. Προγραμματισμένη γήρανση (προσαρμοστική γήρανση, ενεργός γήρανση ή γήρανση κατόπιν σχεδίου).

3. Μη προγραμματισμένη γήρανση (μη προσαρμοστική).

Οι περισσότεροι άνθρωποι στις ανεπτυγμένες χώρες πεθαίνουν από αιτίες σχετικές με την ηλικία, όπως καρκίνος και καρδιοπάθειες.
Η κατανόηση του φαινομένου της γήρανσης προϋποθέτει την κατανόηση των σχετιζόμενων με την ηλικία αιτίων.

--- Είναι η Ιατρική της αντιγήρανσης - που καθυστερεί τη γήρανση - εφικτή και αποτελεσματική ;

--- Είναι η έρευνα για την αντιγήρανση αστήρικτη και πολυδάπανη ή είναι ζωτικής σημασίας για την Ιατρική ;

Οι Θεωρίες της Γήρανσης και η Εξελικτική Μηχανική συνδέονται μεταξύ τους.

Μια θεωρία της γήρανσης πρέπει :

Να εξηγεί τη σχέση της γήρανσης με την εξελικτική διαδικασία (ενδογενής βαθμιαία αλλοίωση, θάνατος) και το **Προσδόκιμο Επιβίωσης** (ενδογενώς ωρισμένος χρόνος που ένας οργανισμός θα ζούσε χωρίς εξωτερικές και εσωτερικές παρεμβάσεις όπως Stress, θηρευτές, λοιμώξεις, συνθήκες περιβάλλοντος, ανεπάρκεια τροφής, κ.ά.).

1. Απλή , βαθμιαία επιδείνωση και αλλοίωση

Η εξελικτική θεωρία του **Charles Darwin (1809-1882) [44], 1859,** δηλώνει ότι :

"Η εξελικτική διαδικασία οδηγεί τους οργανισμούς να αποκτούν κληρονομούμενα χαρακτηριστικά που ευνοούν την ανάπτυξη και την μακροζωία τους".

Η γήρανση όμως, με βαθμιαία επιδείνωση, αλλοίωση και θάνατο, δεν είναι χαρακτηριστικά που ευνοούν την ανάπτυξη και την μακροζωία.

Οι σύγχρονοι του επιστήμονες, επεσήμαναν στον Darwin αυτή την αντίφαση.
Αυτός είναι ένας από τους πιο μακροχρόνια άλυτους γρίφους της επιστήμης :
Η **διάρκεια ζωής** στα θηλαστικά κυμαίνεται με διαφορές μεταξύ τους σε κλίμακα πάνω από 1 έως 200 φορές :
Ο άνθρωπος **~ 80 χρόνια,** ο επίμυς της ερήμου της Αργεντινής **~ 0,9 χρόνια,** η τοξοκέφαλη φάλαινα **> 200 χρόνια.**

Όμως, η Βιοχημεία των θηλαστικών είναι παρόμοια. Τα συμπτώματα της γήρανσης και των ασθενειών που την συνοδεύουν, είναι παρόμοια.
Δεν υπάρχει ένας φυσικός ή χημικός παράγων (μάζα σώματος ή μεταβολισμός) που να εξηγεί τις μεγάλες διαφορές στη διάρκεια ζωής (ο παπαγάλος και ο ελέφαντας έχουν ίδια διάρκεια ζωής, ο παπαγάλος και το κοράκι διαφορετική).

Επομένως, η διάρκεια ζωής πρέπει να είναι μέρος ενός ειδικού για κάθε είδος σχεδίου μάλλον, παρά μια θεμελιώδης ιδιότητα της ζωής.

Ωρισμένα είδη δεν εμφανίζουν καν ουσιαστική γήρανση.

Τα γηραιότερα άτομα δεν είναι απαραιτήτως ασθενέστερα, βραδύτερα αντιδρώντα, ολιγώτερο αναπαραγωγικά.

Δεν είναι απαραιτήτως ευπαθέστερα σε ασθένειες από τα νεώτερα άτομα.

Ο ακριβής προσδιορισμός της μέγιστης ηλικίας που μπορεί να φτάσει ένας οργανισμός δεν είναι δυνατός καθώς **η πλειονότητα των θανάτων οφείλεται σε εξωτερικές αιτίες** και πολύ ηλικιωμένα άτομα είναι πολύ σπάνια.
Τα γηραιότερα γνωστά είδη είναι : Rougheye Rockfish, Lake Sturgeon, Aldabra Tortise, Koi Bowhead, Whale με **205 χρόνια, 152, 152, 226, 211 χρόνια** μέγιστη ηλικία, αντιστοίχως.
Επί πλέον, τα μη γηράσκοντα είδη ανατρέπουν τις θεωρίες αλλοίωσης και υποδηλούν ότι :

Πολύ μεγαλύτερη διάρκεια ζωής για τον άνθρωπο είναι εφικτή.

2. Προγραμματισμένη γήρανση (Προσαρμοστική)

Οι θεωρίες προγραμματισμένης γήρανσης προτείνουν ότι το φαινόμενο των μη γηρασκόντων ειδών οφείλεται σε αποτυχία των βιολογικών προγραμμάτων γήρανσης. Αυτό σημαίνει ότι είναι πιθανό τα είδη αυτά να εξαφανισθούν λόγω της απώλειας του εξελικτικού πλεονεκτήματος της περιορισμένης διάρκειας ζωής. Αντίθετα, οι παρεμβάσεις αύξησης της διάρκειας ζωής σε ένα πληθυσμό που ευρίσκεται σε υψηλό κίνδυνο από θηρευτές ή περιβαλλοντικό Stress, αποτρέπει την εξαφάνιση.

Έχουν ανακαλυφθεί **γονίδια γήρανσης ,** χωρίς άλλη λειτουργία.
Η αναστολή τους στους νηματοειδείς σκώληκες, στους επίμυες κ.ά., ωδήγησε σε **αύξηση της διάρκειας ζωής μέχρι και το 10πλάσιο** (C. Kenyon et al [45], **1997**, Dep't of Biochemistry & Biophysics, University of California, San Francisco, California, USA).

3. Μη προγραμματισμένη γήρανση (Μη Προσαρμοστική)

Οι θεωρίες της μη προγραμματισμένης γήρανσης ισχυρίζονται ότι η γήρανση είναι το αποτέλεσμα πολλών ανεπαρκειών που εμφανίζονται ανεξάρτητα.
Η **άσκηση** είναι αποδεκτό ότι καθυστερεί πολλές εκδηλώσεις της γήρανσης.
Από διάφορες μελέτες υποδεικνύεται η δυνατότητα αύξησης της λειτουργικότητας γηραιών ατόμων και της διάρκειας της ζωής των (**Brian T. Weinert & Poala S. Timiras** [46] , **2003**, Dept. of Molecular and Cell Biology, Berkeley, CA, ΗΠΑ).

Η επέκταση της διάρκειας ζωής διά του περιορισμού των θερμίδων έχει αναφερθεί σε αρκετές εργασίες και στηρίζεται στην ελάττωση της παραγωγής Οξυγόνου από τα μιτοχόνδρια λόγω ελαττώσεως του μεταβολισμού.
Ένας θεωρητικός των **Ελευθέρων Ριζών Οξυγόνου** μπορεί να ισχυρισθεί ότι **η οξειδωτική βλάβη προκαλεί γήρανση** και ότι οι αλλαγές στην ενδοκρινική λειτουργία από τον περιορισμό των θερμίδων είναι δευτερογενείς, οφειλόμενες στις αλλαγές της παραγωγής Οξυγόνου στα ενδοκρινικά κύτταρα.

Ένας Ενδοκρινολόγος μπορεί να διαφωνήσει θεωρώντας ότι αφού οι ορμόνες ρυθμίζουν τον μεταβολισμό, ο περιορισμός των θερμίδων καθυστερεί την γήρανση με άμεση δράση στο ενδοκρινικό σύστημα και όλες οι άλλες φυσιολογικές μεταβολές οφείλονται σ'αυτήν την δράση.

Έχει παρατηρηθεί ότι ο **περιορισμός των θερμίδων** στα πειραματόζωα, αποκαθιστά τους μηχανισμούς εντόπισης τροφής. Τα άμεσα αποτελέσματα του περιορισμού, είναι **καλύτερος μεταβολισμός** , **ενισχυμένη αντίσταση στο Stress** και **βελτιωμένη φλεγμονώδης αντίδραση**.
Ως εκ τούτου, ο περιορισμός των θερμίδων έχει προταθεί ως ισχυρό μέσο επιβράδυνσης της γήρανσης και αύξησης της διάρκειας ζωής.

Οι πραγματικές αιτίες της γήρανσης παραμένουν άγνωστες (Emiliana Giacomello eet al. [47], 2021, University of Trieste ; University of Padova, Ιταλία) διότι πρόκειται για βιολογική διαδικασία που καθορίζεται από πολλούς μηχανισμούς, όπως :

Γονιδιακή αστάθεια , Φθορά Τελομερούς , Επιγενετικές μεταβολές , Απώλεια ομοιόστασης πρωτεϊνών , Αδυναμία εντόπισης τροφών , Δυσλειτουργία μιτοχονδρίων , Εξάντληση βλαστοκυττάρων , Διαταραχή της ενδοκυτταρικής επικοινωνίας , Κυτταρική γήρανση.

Οι ανωτέρω μηχανισμοί, μεμονωμένοι ή συρρέοντες, οδηγούν στη λειτουργική παρακμή του ατόμου.

ΟΙ 4 ΤΥΠΟΙ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ

Οι ερευνητές στο Πανεπιστήμιο Stanford των ΗΠΑ [356] [366], **Michael Snyder, 2020** ; **Emiliana Giacomello, 2021**, εντόπισαν **4 ηλικιακούς τύπους ή βιολογικά πρότυπα γήρανσης**, που εξηγούν γιατί ωρισμένα μέρη του σώματος κάποιων ανθρώπων αλλάζουν με την πάροδο του χρόνου, με διαφορετικό τρόπο από άλλα. Οι 4 τύποι γήρανσης σχετίζονται με τον **Μεταβολισμό**, το **Ανοσοποιητικό σύστημα**, το **Ηπαρ** και τους **Νεφρούς**.

Η γήρανση είναι ένα αναπόφευκτο διάστημα της ανθρώπινης ζωής, όμως δεν γερνούν όλα τα μέρη του σώματος με τον ίδιο τρόπο και με τον ίδιο ρυθμό. Κάποιος μπορεί να έχει ηλικία 40 ετών, αλλά ηλικία του ανοσοποιητικού του συστήματος να είναι 50 ετών. Αυτό τον θέτει σε υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσει μια αυτοάνοση νόσο, όπως η Ρευματοειδής αρθρίτιδα.
Σε άλλη περίπτωση, η βιολογική ηλικία του ήπατος μπορεί να εγκυμονεί κινδύνους για ηπατικές παθήσεις όπως η κίρρωση. Μια ομάδα ειδικών στη Γενετική προσπάθησε να κατανοήσει γιατί ωρισμένοι άνθρωποι είναι πιο επιρρεπείς σε διαφορετικές διαταραχές που σχετίζονται με την γήρανση κατά τη διάρκεια της ζωής τους.

Οι πληροφορίες αυτές, θα μπορούσαν να δώσουν στους ανθρώπους την δυνατότητα να προλάβουν διάφορα προβλήματα υγείας.
Η έρευνα σήμερα αποσκοπεί στον προσδιορισμό του μηχανισμού της γήρανσης σε μοριακό επίπεδο.
Ο Michael Snyder, Καθηγητής Γενετικής στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Stanford και κύριος συγγραφέας της έκθεσης για τους ηλικιακούς τύπους, εδήλωσε:

"Η μελέτη μας καταγράφει μια πολύ πιο ολοκληρωμένη εικόνα του τρόπου που γερνάμε, μελετώντας ένα ευρύ φάσμα μορίων και λαμβάνοντας πολλαπλά δείγματα κατά τη διάρκεια ετών από κάθε συμμετέχοντα".

Οι ερευνητές κατάφεραν να εντοπίσουν **τέσσερις κύριες βιολογικές οδούς**, οι οποίες θα μπορούσαν να εξηγήσουν γιατί ωρισμένα μέρη του σώματος των ανθρώπων φθείρονται πιο γρήγορα από άλλα. Αυτό θα τους επέτρεπε να απαντήσουν πώς θα μπορούσαν να λάβουν προληπτικά μέτρα πιο νωρίς στη ζωή τους. Παρακολούθησαν 43 υγιείς άνδρες και γυναίκες ηλικίας 34 έως 68 ετών για δύο χρόνια. Έλαβαν δείγματα κοπράνων, αίματος, γενετικού υλικού, μικροβίων, πρωτεϊνών και άλλων υποπροϊόντων μεταβολικών διεργασιών, κατά τη διάρκεια τουλάχιστον πέντε επισκέψεων και παρακολούθησαν την εξέλιξη των βιολογικών μορίων.
Εξετάζοντας τον τρόπο με τον οποίο άλλαζαν τα αποτελέσματα των δειγμάτων με την πάροδο του χρόνου, η ομάδα εντόπισε **608 μόρια** που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για να προβλέψουν τι θα μπορούσε να οδηγήσει σε προβλήματα υγείας που σχετίζονται με την ηλικία. Π.χ., ένα άτομο του οποίου ο τύπος ηλικίας είναι μεταβολικός έχει μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσει προβλήματα υγείας που επηρεάζουν τον μεταβολισμό του.

Ένας **Μεταβολικός τύπος** ηλικίας συνδέεται με μεγαλύτερες πιθανότητες ένας άνθρωπος να αντιμετωπίσει προβλήματα διαχείρισης των επιπέδων σακχάρου στο αίμα του και είναι πιο επιρρεπής σε καρδιακή ανεπάρκεια, αντίσταση στην ινσουλίνη , παχυσαρκία και διαβήτη τύπου 2 αργότερα στη ζωή του.

Ένας **Ανοσολογικός τύπος** ηλικίας αναφέρεται σε ένα άτομο του οποίου το ανοσοποιητικό σύστημα γερνά πιο γρήγορα από το υπόλοιπο σώμα.
Τα άτομα αυτά μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για αυτοάνοσα νοσήματα που προκαλούνται από μια υπερβολική αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος στα κύτταρα του σώματος, όπως η Ρευματοειδής αρθρίτιδα , ο Λύκος , ο Διαβήτης τύπου 1 και η Σκλήρυνση κατά πλάκας.

Ένας **Ηπατικός τύπος** ηλικίας είναι εκείνος στον οποίο το ήπαρ γερνά πιο γρήγορα από το υπόλοιπο σώμα. Η γήρανση συνδέεται με επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης ροής αίματος στο ήπαρ. Το ήπαρ είναι ένα ζωτικής σημασίας όργανο για τη διήθηση και την αποτοξίνωση του αίματος.
Επίσης, για την επεξεργασία δηλητηριωδών ουσιών, όπως το αλκοόλ και τα ναρκωτικά, καθώς και για εκατοντάδες άλλες λειτουργίες που είναι απαραίτητες για τη διατήρηση της ζωής.Ένα άτομο με ηπατικό τύπο ηλικίας θα δει τη λειτουργία του ήπατος να επιδεινώνεται όσο μεγαλώνει, γεγονός που το θέτει σε υψηλότερο κίνδυνο για κίρρωση και μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος.

Ο **Νεφρωσικός τύπος** ηλικίας αφορά στη λειτουργία των νεφρών.
Οι νεφροί καθαρίζουν τις άχρηστες ουσίες από το αίμα με την παραγωγή των ούρων και ρυθμίζουν τα υγρά του σώματος, στέλνοντας το αίμα καθαρό πίσω σ' όλο το σώμα.

Οι υγιείς νεφροί βοηθούν επίσης στη διαχείριση της αρτηριακής πίεσης.
Τα άτομα με νεφρωσικό τύπο ηλικίας διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν νεφρικές παθήσεις αργότερα στη ζωή.

Μπορεί πολλοί άνθρωποι να ανήκουν σε μία από τις παραπάνω κατηγορίες, όμως αυτό δεν σημαίνει ότι δεν βιώνουν γήρανση σε άλλα συστήματα.
Π.χ., ένα άτομο στη μελέτη έδειξε ότι είναι νεφρωσικός τύπος, αλλά παρουσίασε μικρές αλλαγές που σχετίζονται με την ηλικία και σε άλλα όργανα. Ένα άλλο άτομο έδειξε σημεία ταχείας γήρανσης στις λειτουργίες των νεφρών και στον μεταβολισμό, αλλά πιο αργή γήρανση του ανοσοποιητικού και του ήπατος.

Τα ευρήματα των ερευνητών του Πανεπιστημίου του Stanford, που δημοσιεύθηκαν στο περιοδικό ***Nature Medicine***, υποδηλώνουν ότι μια καλύτερη κατανόηση των διεργασιών που είναι πιθανό να διαταραχθούν πρώτα, θα προσφέρει μεγαλύτερη πιθανότητα για βελτίωση της υγείας με καλύτερη **διαχείριση του Stress ,** με **απώλεια βάρους** , με περιορισμό ή διακοπή **του καπνίσματος ,** με περιορισμό της **κατανάλωσης αλκοόλ** και προσέχοντας την **αρτηριακή πίεση** και τη **γλυκόζη αίματος**.

Ο Dr Snyder τονίζει : "*Ο τύπος ηλικίας είναι κάτι παραπάνω από μια ετικέτα. Μπορεί να βοηθήσει τα άτομα να εστιάσουν σε παράγοντες κινδύνου για την υγεία τους και να βρουν τους τομείς στους οποίους είναι πιο πιθανό να αντιμετωπίσουν προβλήματα στο μέλλον.*
Το πιο σημαντικό είναι ότι η μελέτη μας δείχνει ότι είναι δυνατό να αλλάξουμε τον τρόπο με τον οποίο γερνάμε, προς το καλύτερο. Το ότι ένα άτομο εμπίπτει σε έναν ή περισσότερους από τους 4 τύπους μεταβολικό, ανοσοποιητικό, ηπατικό και νεφρωσικό, δεν σημαίνει ότι δεν γερνάει επίσης σύμφωνα με τις άλλες βιολογικές οδούς. Ο τύπος ηλικίας δηλώνει τα όργανα και τα συστήματα στα οποία οι αυξήσεις των βιοδεικτών γήρανσης είναι πιο έντονες".

Η μελέτη εξέτασε επίσης τις διαφορές στη γήρανση μεταξύ υγιών συμμετεχόντων και συμμετεχόντων που ήσαν ανθεκτικοί στην **Ινσουλίνη** ή δεν μπορούσαν να επεξεργαστούν σωστά την Γλυκόζη αίματος.
"Οι διαφορές στη γήρανση μεταξύ υγιών και ανθεκτικών στην Ινσουλίνη ανθρώπων είναι κάτι που δεν είχε εξετασθεί ποτέ πριν", εδήλωσε ο Snyder.

"*Συνολικά, διαπιστώσαμε ότι υπήρχαν περίπου **10 μόρια** που διέφεραν σημαντικά μεταξύ ευαίσθητων και ανθεκτικών στην Ινσουλίνη ατόμων καθώς γερνούσαν".*

Πολλοί από αυτούς τους δείκτες εμπλέκονται στην ανοσολογική λειτουργία και τη φλεγμονή. **Ίσως το πιο συναρπαστικό - και εκπληκτικό - είναι ότι δεν έδειξαν όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη αύξηση των δεικτών του τύπου ηλικίας με την πάροδο του χρόνου**.
Σε μερικούς ανθρώπους, οι δείκτες τους μειώθηκαν, τουλάχιστον για σύντομο χρονικό διάστημα, όταν άλλαξαν τον τρόπο ζωής τους.

Δεν ήταν **Benjamin Buttons** (“Κουμπιά του Βενιαμίν = Νεανικά κουμπιά) - δηλαδή, εξακολουθούσαν να γερνούν - αλλά ο συνολικός ρυθμός και οι δείκτες γήρανσης σε ωρισμένες περιπτώσεις, μειώθηκαν.
Στην πραγματικότητα, η ομάδα είδε αυτό το φαινόμενο να εμφανίζεται σε λίγα σημαντικά κλινικά μόρια, της **Αιμοσφαιρίνης A1c** (Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη) και της **Κρεατινίνης** συμπεριλαμβανομένων, σ’ ένα μικρό υποσύνολο συμμετεχόντων. Σ’ αυτό το υποσύνολο, υπήρχαν άτομα που έκαναν αλλαγές στον τρόπο ζωής για να επιβραδύνουν τον ρυθμό γήρανσης. Μεταξύ εκείνων που παρουσίασαν μειωμένη Αιμοσφαιρίνη A1c, πολλοί είχαν χάσει βάρος και ένας έκανε διατροφικές αλλαγές.

Σε άλλες περιπτώσεις, ήταν ασαφής η αιτία της μείωσης των ποσοστών των δεικτών γήρανσης. Για μερικούς ανθρώπους, δεν υπήρχαν προφανείς αλλαγές στον τρόπο ζωής, ωστόσο η ομάδα εξακολουθούσε να βλέπει μειωμένο ρυθμό γήρανσης. Υπήρχαν επίσης μερικά άτομα που διετήρησαν ένα βραδύτερο από τον μέσο όρο ρυθμό γήρανσης καθ 'όλη την διάρκεια της μελέτης.

Το πώς ή το γιατί, εξακολουθεί να είναι ένα μυστήριο.

Και ο Snyder καταλήγει :

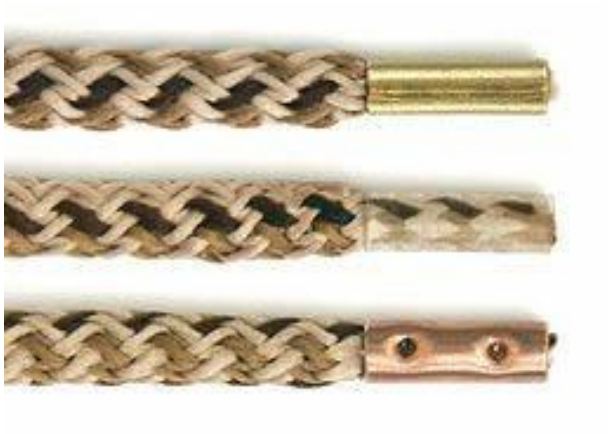
“<u>Εάν ο τρόπος ζωής μας μπορεί να επιταχύνει την γήρανση, μπορεί επίσης να την επιβραδύνει</u>”.

ΜΕΡΟΣ ΙΙ

ΤΕΛΟΜΕΡΕΣ ΚΑΙ ΤΕΛΟΜΕΡΑΣΗ

ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ΤΕΛΟΜΕΡΕΣ;

Το Τελομερές είναι ένα τμήμα επαναλαμβανόμενων Νουκλεοτιδίων στο κάθε άκρο του χρωμοσώματος που το προστατεύει από την εκφύλιση ή από την σύμφυση με γειτονικά χρωμοσώματα. Το όνομα του είναι σύνθετο από τις Ελληνικές λέξεις **τέλος** και **μέρος.** Η ακολουθία των Νουκλεοτιδίων στο Τελομερές στον άνθρωπο είναι **TTAGGG.**
Αυτή η ακολουθία επαναλαβάνεται περί τις **3.000 φορές** και μπορεί να φτάσει μέχρι τα **15.000 ζεύγη βάσεων (bp) σε μήκος**.



ΕΙΚΟΝΑ 13

Το Τελομερές είναι σαν την καλύπτρα που έχουν στα άκρα τα κορδόνια των παπουτσιών.

Το Τελομερές εξυπηρετεί 3 σημαντικούς σκοπούς :

1. Συμβάλλει στην οργάνωση των 46 χρωμοσωμάτων στον πυρήνα των κυττάρων.

2. Προστατεύει τα άκρα των χρωμοσωμάτων σχηματίζοντας μια καλύπτρα όπως το πλαστικό ή μεταλλικό άκρο στα κορδόνια των παπουτσιών**.**
Χωρίς το Τελομερές τα χρωμοσώματα θα είχαν συγκολληθεί μεταξύ τους ή θα "ξέφτιζαν", θα χάνονταν.

3. Επιτρέπει στα χρωμοσώματα να διπλασιάζονται σωστά κατά την κυτταρική διαίρεση.

Κάθε φορά που το κύτταρο διπλασιάζει το DNA, τα χρωμοσώματα βραχύνονται κατά **30-200 ζεύγη βάσεων.** Επειδή όμως τα άκρα των χρωμοσωμάτων καλύπτονται από τα Τελομερή, από αυτά χάνονται οι βάσεις, με αποτέλεσμα το DNA να παραμένει άθικτο. Χωρίς τα Τελομερή όλο το γονιδίωμα τελικά θα χανόταν. Τα ανθρώπινα κύτταρα ξεκινούν κατά τη σύλληψη με ένα μέσο μήκος τελομερών **15.000 bp** (**1 kbp = 1 kilo base pairs = Χίλια ζεύγη βάσεων**. **1 bp = 1 ζεύγος βάσεων**, μονάδα μέτρησης του μήκους των τελομερών).

Κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής περιόδου και λόγω του υψηλού ρυθμού κυτταρικής διαίρεσης που απαιτείται για την ανάπτυξη του εμβρύου, χάνεται το ένα τρίτο του ολικού μήκους των τελομερών.

Το μήκος του Τελομερούς μειώνεται από περίπου **12 χιλιάδες ζεύγη βάσεων (8-15 kbp)** κατά τη γέννηση, σε κάτω από **4 kbp** στη γεροντική ηλικία, με τη μείωση να κυμαίνεται από **20-40 bp** έως **35-150** bp ***ανά έτος*** και τον μέσο όρο μείωσης να είναι μεγαλύτερος στους άνδρες (**Valdes AM et al.** [182], **2005,** Twin Research and Genetic Epidemiology Unit, St Thomas' Hospital, London, Αγγλία ; **Jenna Lee et al.**[488], **2024**, Rowan School of Osteopathic Medicine, Treasure Isl, FL, ΗΠΑ).

Συνεχίζουμε να χάνουμε **35-150 bp *ανά έτος*** μέχρι να φτάσουμε σε ένα επίπεδο μικρότερο των **4.500** ζευγών βάσεων, οπότε το DNA γίνεται ιδιαίτερα ασταθές και οι πιθανότητες για την εμφάνιση σοβαρών προβλημάτων υγείας και θανάτου αυξάνονται εκθετικά.

Ένα χρωμόσωμα έχει περί τα **150 εκατομμύρια ζεύγη βάσεων**.

Κάθε φορά που ένα μέσο κύτταρο διαιρείται, χάνει **30 έως 200 ζεύγη βάσεων** από τα άκρα των τελομερών του. Τα κύτταρα κανονικά μπορούν να διαιρεθούν μόνο περίπου **50 έως 70 φορές**, με τα τελομερή να γίνονται προοδευτικά μικρότερα έως ότου τα κύτταρα γεράσουν ή πεθάνουν.

Γεννιόμαστε με έναν πεπερασμένο αριθμό κυτταρικών διαιρέσεων και ο τρόπος ζωής μας καθορίζει πόσο θα μας διαρκέσουν οι κυτταρικές διαιρέσεις που έχουμε στη διάθεση μας. Τα Τελομερή δεν βραχύνονται σε ιστούς όπου τα κύτταρα δεν διαιρούνται συνεχώς, όπως ο καρδιακός μυς.

Το μήκος των τελομερών θεωρείται από καιρό ως ένας **σημαντικός βιοδείκτης για την ανθρώπινη γήρανση** και τις ασθένειες που την συνοδεύουν, αλλά οι περισσότερες μελέτες σχετικά με τη σχέση μεταξύ του μήκους των τελομερών και της υγείας, έχουν εξετάσει μόνο έναν τύπο ιστού, το αίμα. Αυτό έχει εγείρει το ερώτημα εάν τα κύτταρα του αίματος είναι αξιόπιστο πρότυπο για άλλους ιστούς για την μελέτη των επιπτώσεων της γήρανσης, των ασθενειών και των επιπτώσεων του τρόπου ζωής επί του μήκους των τελομερών.

Μια νέα πολυκεντρική μελέτη, που δημοσιεύθηκε στο τεύχος του Σεπτεμβρίου **2020** του περιοδικού Science από τους **Kathrin Demanelis et al.** [518], University of Chicago, IL, ΗΠΑ, απαντά σ' αυτό το ερώτημα. Οι ερευνητές εξέτασαν το μήκος των τελομερών σε περισσότερους από 20 διαφορετικούς τύπους ανθρώπινων ιστών, από σχεδόν 1.000 μεμονωμένους μεταθανάτιους δότες.

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι **το μήκος των Τελομερών στο ολικό αίμα μπορεί να χρησιμεύσει ως αξιόπιστο πρότυπο για το μήκος των Τελομερών στους περισσότερους άλλους ιστούς**. Εκτός της απόλυτης τιμής του μήκους των τελομερών, ο πιο σημαντικός παράγοντας για την υγεία, είναι **ο ρυθμός βράχυνσης τους**.

Ένα άτομο που χάνει 35 βάσεις ετησίως π.χ., γερνά με ένα ρυθμό που είναι πάνω από 4 φορές πιο αργός σε σχέση με κάποιον που χάνει 150 βάσεις στο ίδιο χρονικό διάστημα.
Εάν δεν υπήρχαν τα τελομερή ή το μήκος τους δεν ήταν επαρκές, τα άκρα διαφορετικών χρωμοσωμάτων θα ενώνονταν μεταξύ τους προκαλώντας κυτταρικές δυσλειτουργίες ή και κυτταρικό θάνατο.

Πράγματι, όταν τα τελομερή είναι πολύ κοντά, τα άκρα των χρωμοσωμάτων ενώνονται μεταξύ τους και αυτό έχει ταυτοποιηθεί ως το πρώτο βήμα της καρκινογένεσης. Ο Πρόεδρος του Ευρωπαϊκού Ινστιτούτου Μοριακής Ιατρικής **Dr Dimitris Tsoukalas** [507], τονίζει :

"Η βράχυνση των τελομερών δεν είναι απλά ένα σύμπτωμα του γήρατος αλλά ο λόγος για τον οποίο γερνάμε".

Κατά τη διάρκεια της ζωής μας, τα τελομερή μας μικραίνουν σταδιακά και αυτός είναι ο βασικός λόγος του γήρατος στον άνθρωπο. Τα κύτταρα μας διαιρούνται και σχηματίζουν νέα κύτταρα κατά τη διάρκεια της ζωής μας, αντικαθιστώντας παλαιότερα κύτταρα που έχουν υποστεί βλάβες. Με κάθε κυτταρική διαίρεση όμως, ένα τμήμα των τελομερών μας δεν αντιγράφεται και αυτό προκαλεί τη σταδιακή τους βράχυνση.

Όσο πιο κοντά είναι τα τελομερή τόσο πιο ασταθές γίνεται το DNA, τόσο μεγαλύτερη είναι η βιολογική μας ηλικία και τόσο αυξάνει η πιθανότητα εμφάνισης νόσου. Αντιθέτως, όσο μακρύτερα είναι τα τελομερή μας τόσο μικρότερη είναι η βιολογική μας ηλικία και τόσο καλύτερη η υγεία μας.

Παλαιότερα και πριν την ανακάλυψη των Τελομερών, πιστεύαμε ότι η γήρανση προκύπτει με την πάροδο του χρόνου μέσω της συσσώρευσης βλαβών σε επίπεδο κυττάρων και οργάνων. Θεωρούσαμε ότι οι βλάβες συσσωρεύονται και το σώμα μας φθείρεται μέσα από τη χρήση, κατά τον ίδιο τρόπο που φθείρεται και μια μηχανή. Μέσα όμως από τις ανακαλύψεις της βιολογίας των Τελομερών αποκαλύφθηκε ότι η αλήθεια είναι διαφορετική :

Δεν γερνάμε εξαιτίας της φθοράς και της συσσώρευσης βλαβών σε κυτταρικό επίπεδο, αλλά κυρίως μέσω του μηχανισμού βράχυνσης των Τελομερών.

Οι συσσωρευμένες βιολογικές βλάβες αναγκάζουν τα κύτταρα μας να διαιρούνται με υψηλότερο ρυθμό, πράγμα που συρρικνώνει ταχύτερα τα Τελομερή μας, με αποτέλεσμα να γερνάμε και να πεθαίνουμε νωρίτερα από την μέγιστη γενετικά προκαθωρισμένη διάρκεια ζωής.

Ενέργειες και παράγοντες που βλάπτουν τα κύτταρα μας, όπως : **Stress** , **ανεπαρκής ποσοτικά και ποιοτικά ύπνος** , **κακές διατροφικές επιλογές** , **ελλείψεις σε βιταμίνες** και **θρεπτικά συστατικά** , **κάπνισμα , υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ** , **χρήση ναρκωτικών ουσιών** , **παχυσαρκία** , **έλλειψη άσκησης** , **μη επαρκής κατανάλωση νερού** και **έκθεση σε τοξίνες,** αναγκάζουν τα κύτταρά μας να διαιρούνται με ταχύτερο ρυθμό, προκειμένου να επισκευάσουν τους ιστούς που υφίστανται βλαπτικές επιδράσεις.

Έτσι αυξάνεται η ταχύτητα που γερνάμε.

Πράγματι, όλοι οι παραπάνω παράγοντες συσχετίζονται με **βραχύτερα τελομερή** , **αυξημένη συχνότητα εμφάνισης νόσου** και **πρόωρη θνητότητα**.

Το μήκος των τελομερών είναι ένας ακριβής δείκτης της Βιολογικής Ηλικίας ενός ατόμου.

Όσο μακρύτερα είναι τα τελομερή μας τόσο μικρότερη είναι και η Βιολογική μας ηλικία, ενώ τα βραχύτερα τελομερή συνδέονται με υψηλότερη θνησιμότητα και θνητότητα. Μελέτες υποδεικνύουν ότι η διατήρηση του μήκους των Τελομερών δύναται να προλάβει και να θεραπεύσει τις ασθένειες που σχετίζονται με τη γήρανση και πιθανώς να επιτρέψει την αύξηση της μακροζωίας πέρα από το **σημερινό θεωρητικό ανώτατο όριο των 125 ετών**.

Τα κύτταρά μας έχουν **23** ζεύγη χρωμοσωμάτων. Κάθε ζεύγος έχει **4** τελομερή, σύνολο **92**. Δεν βραχύνονται όμως όλα τα τελομερή με την ίδια ταχύτητα. Μερικά από αυτά βραχύνονται πιο γρήγορα σε σχέση με άλλα, έτσι μερικά από τα τελομερή μας μπορεί να είναι πιο μακρά, ενώ άλλα να είναι βραχύτερα.
Ένα άτομο μπορεί να έχει ένα καλό μέσο μήκος τελομερών, αλλά και ένα υψηλό ποσοστό κοντών τελομερών, πράγμα που δεν θα φανεί σε μια μέτρηση που αφορά στο μέσο μήκος.
Το DNA θα μπορούσε στη συνέχεια να είναι ασταθές, λόγω της ύπαρξης αυξημένου ποσοστού κοντών τελομερών χωρίς αυτό να φαίνεται σε μια πρώτη εξέταση.

Το ποσοστό των βραχέων τελομερών ενός ατόμου, είναι το πιο σημαντικό στοιχείο, προκειμένου να αξιολογηθεί η βιολογική ηλικία και η προδιάθεση για ασθένειες.

Κατά συνέπειαν, είναι ζωτικής σημασίας να μπορούμε να μετρήσουμε όχι μόνο το μέσο μήκος, αλλά και το μήκος του καθενός από τα 92 τελομερή ξεχωριστά.

Αυτό μπορεί να γίνει με τη μέθοδο **HT Q-FISH** (**H**igh-**T**hroughput **Q**uantitative **F**luorescent **i**n **S**itu **H**ybridization – Υψηλής Απόδοσης Ποσοτικός Φθορισμός Υβριδισμού in Situ), **Steven S S Poon, Peter M Lansdorp** [771], University of British Columbia, Vancouver, Καναδάς.
Τα Τελομερή προστατεύονται από ένα σύμπλεγμα **Shelterin** πρωτεϊνών**.**
Κατά την κυτταρική διαίρεση τα άκρα των τελομερών βραχύνονται και αναπληρώνονται από το ένζυμο **Τελομεράση** (**Telomerase Reverse Transcriptase - TRT)**.
Μήκος Τελομερούς βραχύτερο του μέσου όρου έχει συσχετισθεί με αυξημένη επίπτωση νοσημάτων της ηλικίας και με ελαττωμένο προσδόκιμο επιβίωσης (**Ramin Farzaneh-Far et al.** [183], University of California San Francisco, ΗΠΑ).

Το 1933 η **Barbara McClintock** [48], διακεκριμένη Αμερικανίδα Κυτταρολόγος και η πρώτη γυναίκα που έλαβε μόνη της Βραβείο Νόμπελ Ιατρικής - Φυσιολογίας, Καθηγήτρια στη Σχολή Βοτανικής, University of Columbia in Missouri, ΗΠΑ, παρετήρησε ότι τα χρωμοσώματα που εστερούντο των τελικών τμημάτων τους εγίνοντο «κολλώδη» και υπέθεσε την ύπαρξη ενός ειδικού υλικού στα άκρα των χρωμοσωμάτων που εξασφαλίζει τη σταθερότητα τους.

Ο όρος «**Τελομερές**» επινοήθηκε από τους **Hermann Muller** [49], Columbia University, NewYork, NY, ΗΠΑ και Barbara McClintock που εταυτοποίησαν το υλικό αυτό στη φρουτόμυγα **το 1938** και στην tetrahymena **το 1940** αντιστοίχως.

Το 1970, ο Ρώσσος θεωρητικός **Alexei Olovnikov** [50] [375] (Doklady Akademii Nauk, Σοβιετική Ένωση) πρώτος παρετήρησε ότι δεν μπορούσαν τα χρωμοσώματα να διπλασιάσουν πλήρως τα τελικά τμήματα τους.

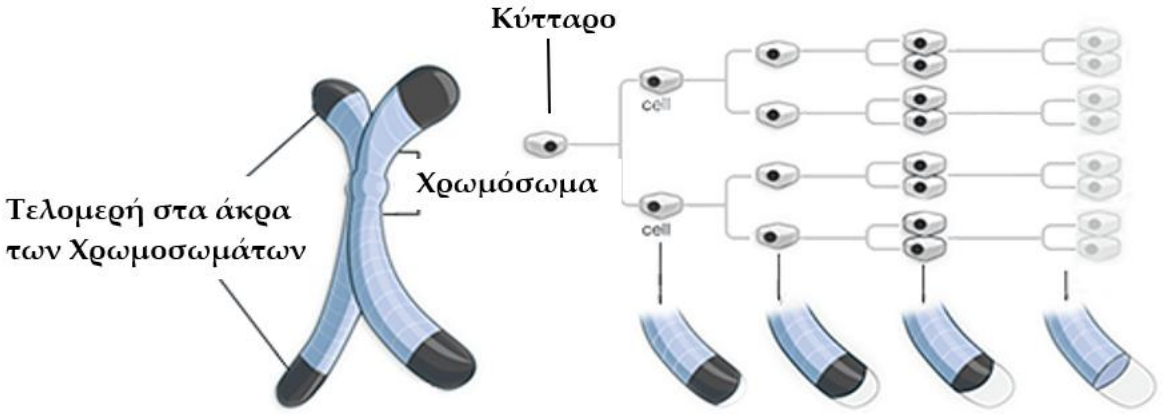
Έχοντας υπ'όψιν την ιδέα του **Leonard Hayflick** [51] , **1965**, University of California, San Francisco, CA, ΗΠΑ, περί περιορισμένης δυνατότητας διαίρεσης των σωματικών κυττάρων, ο Olovnikov απέδειξε ότι **ακολουθίες βάσεων του DNA χάνονται κάθε φορά που ένα κύτταρο αναπαράγεται**.

Επομένως το μήκος του Τελομερούς μειώνεται μέχρις ότου φθάσει σε ένα **κρίσιμο μήκος.** Τότε η κυτταρική διαίρεσις αναστέλλεται ("**The End Replication Problem", Hayflick's limit – "Το πρόβλημα του τέλους των διαιρέσεων", Όριο του Hayflick**) και το κύτταρο οδηγείται σε γήρανση και θάνατο.

Το 1980, η **Elizabeth Blackburn** [52], Department of Biochemistry and Biophysics, University of California, San Francisco, California, ΗΠΑ, ανεκάλυψε την ακολουθία βάσεων DNA του Τελομερούς.

Το 1982, μαζί με τον **Jack Szostak** απέδειξαν ότι το DNA του Τελομερούς προστατεύει τα άκρα των χρωμοσωμάτων από την απώλεια του γονιδιακού τους υλικού.

Το 1984, η Elizabeth Blackburn και η **Carol Greider** [52] ανεκάλυψαν το ένζυμο **Τελομεράση** που ανανεώνει το DNA του Τελομερούς και διατηρεί το μήκος του.



ΕΙΚΟΝΑ 14 *Όσο τα κύτταρα διαιρούνται, τα Τελομερή βραχύνονται και τελικά η διαίρεση αναστέλλεται.*

ΤΙ ΕΙΝΑΙ Η ΤΕΛΟΜΕΡΑΣΗ ;

Το 2009, το **Βραβείο Νόμπελ Φυσιολογίας ή Ιατρικής** [245, 246, 247] απενεμήθη στους **Blackburn, Greider** και **Szostak** από το Πανεπιστήμιο της California, Los Angeles, ΗΠΑ, ***"Για την ανακάλυψη του μηχανισμού προστασίας των χρωμοσωμάτων από το Τελομερές και την ανακάλυψη της Τελομεράσης"***
Η Τελομεράση είναι το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τη διατήρηση του μήκους του Τελομερούς διά της προσθήκης επανειλημμένων ακολουθιών βάσεων πλούσιων σε **Γουανίνη**. Η δράση της Τελομεράσης εκδηλώνεται στους **Γαμέτες**, τα **Βλαστοκύτταρα,** τα **Καρκινικά κύτταρα** και στα **κύτταρα του Ανοσοποιητικού Συστήματος**.
Στα Καρκινικά κύτταρα η δυνατότητα αναπαραγωγής είναι απεριόριστη.

Στα ανθρώπινα **Σωματικά κύτταρα** η ικανότητα πολλαπλασιασμού είναι περιορισμένη και μετά από περίπου **50-70 διαιρέσεις** επέρχεται η γήρανση.
Η Πολυμεράση του DNA δεν μπορεί να αντιγράψει πλήρως το DNA στα άκρα των Χρωμοσωμάτων. Το αποτέλεσμα είναι περί τα **50** Νουκλεοτίδια να χάνονται σε κάθε κυτταρικό κύκλο οδηγώντας σε βαθμιαία βράχυνση του Τελομερούς.

Η Τελομεράση είναι αδρανής στα σωματικά κύτταρα αλλά στα καρκινικά κύτταρα ενεργοποιείται. Αυτή είναι μια ευφυής πρόνοια καθώς η γήρανση συνοδεύεται από αναστολή της κυτταρικής διαίρεσης ώστε να αποφευχθεί η παραγωγή ελαττωματικών και δυνητικά καρκινογόνων κυττάρων.

Με την ενεργοποίηση της Τελομεράσης, η βράχυνση του Τελομερούς ανακόπτεται και η γήρανση αναστέλλεται.
Αυτό επιτρέπει στα καρκινικά κύτταρα να πολλαπλασιάζωνται.

Εδώ τίθεται το ερώτημα :
Είναι δυνατή η αξιοποίηση της Τελομεράσης για την θεραπεία του Καρκίνου (με αδρανοποίηση της)
και των Συνδρόμων πρώϊμης γήρανσης ή και για την επιβράδυνση της γήρανσης (με ενεργοποίηση της) ;

ΤΑ ΤΕΛΟΜΕΡΗ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΟΥΝ ΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΑΠΟ ΠΡΟΩΡΗ ΓΗΡΑΝΣΗ

Το Άγιο Δισκοπότηρο των Γεροντολόγων είναι ο μηχανισμός περιορισμού της ικανότητας πολλαπλασιασμού των Σωματικών κυττάρων.
Σύμφωνα με τον **Olovnikov** [375], τα κύτταρα χάνουν ένα μικρό τμήμα του DNA μετά από κάθε πολλαπλασιασμό, λόγω της αδυναμίας της Πολυμεράσης του DNA να αντιγράψει τα άκρα των Χρωμοσωμάτων, δηλαδή των Τελομερών, με αποτέλεσμα τον κυτταρικό θάνατο.
Οι παρατηρήσεις ότι τα τελομερή των ανθρώπινων σωματικών κυττάρων λειτουργούν ως **Μιτωτικό Ωρολόϊ**, βραχυνόμενα με την ηλικία, με τη βράχυνση να εξαρτάται από τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, ενισχύουν αυτήν την θεωρία.

Τα Τελομερή των Σπερματικών κυττάρων, Βλαστοκυττάρων, Νεοπλασματικών κυττάρων και Ανοσοκυττάρων είναι μακρύτερα από τα Σωματικά Τελομερή και διατηρούνται με την ηλικία, πράγμα που σημαίνει ότι έχουν Τελομεράση την οποία στερούνται τα Σωματικά κύτταρα (**C B Harley** [236], **1997**, Department of Biochemistry, McMaster University, Hamilton, Ontario, Καναδάς). Διαφοροποιημένα κύτταρα, π.χ., κερατινοκύτταρα, ινοβλάστες, μυοκύτταρα σκελετικών μυών, νευρώνες, καρδιακά μυοκύτταρα και σπερματίδες, παρουσιάζουν μέτρια ή μη ανιχνεύσιμα επίπεδα Τελομεράσης.

Το 2017 οι **Graf M, Luke B et al**. [146], Southern Illinois University Edwardsville ; University of Michigan-Flint, ΗΠΑ, ανεκάλυψαν ότι το **TERRA**, ένα μόριο του RNA, διασφαλίζει την ανασύσταση βραχέων ή φθαρμένων Τελομερών.

Η βράχυνση του Τελομερούς είναι μηχανισμός αμύνης κατά του καρκίνου καθώς ο έντονος πολλαπλασιασμός των κυττάρων είναι εφικτός μόνο εάν τα Τελομερή δεν βραχύνονται. Φυσιολογικά, επικρατεί μια ισορροπία μεταξύ γήρανσης και πρόληψης του καρκίνου.
Εάν ένα Τελομερές φθαρεί σε πρώϊμη φάση της ζωής του κυττάρου, πρέπει να αποκατασταθεί για να μην οδηγηθεί το κύτταρο σε πρόωρη γήρανση.
Το TERRA επικάθηται σ'όλα τα Τελομερή αλλά από τα μακρά απομακρύνεται γρήγορα από τις πρωτεΐνες **Rat1** & **RNase H2.** Οι Πρωτεΐνες αυτές δεν υπάρχουν ή είναι δυσλειτουργικές στα βραχέα Τελομερή. Τότε το TERRA παραμένει σ'αυτά περισσότερο χρόνο και δίδει σήμα στο κύτταρο να τις επιδιορθώσει, επιτρέποντας έτσι την συνέχιση του πολλαπλασιασμού του.

Μέσα από τη γνώση της βιολογίας των Τελομερών, η Επιστήμη εξετάζει πώς η δυσλειτουργία τους ενισχύει μοριακές βιολογικές διεργασίες που διέπουν κάθε χαρακτηριστικό γνώρισμα της γήρανσης συμβάλλοντας στην εμφάνιση των ασθενειών που συνοδεύουν την ηλικία, όπως νευροεκφυλιστικές νόσοι και καρκίνος. Η στενή σχέση των τελομερών με τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της γήρανσης παρέχει τις απαιτούμενες πληροφορίες προκειμένου οι προληπτικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις που έχουν σχεδιαστεί να μετριάσουν την ίδια τη γήρανση και να μειώσουν τη συχνότητα εμφάνισης ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία.

Η φθορά και η δυσλειτουργία των τελομερών είναι τόσο η αιτία όσο και η συνέπεια της κυτταρικής και μοριακής γήρανσης.

Όλο και περισσότερα δεδομένα αποκαλύπτουν πώς τα Τελομερή είναι συνυφασμένα και με άλλα χαρακτηριστικά της γήρανσης και μπορεί να είναι θεραπευτικοί στόχοι για τη γήρανση και τις ασθένειες που σχετίζονται μ' αυτήν.
Φαίνεται πως ελλείψει νέων ιατρικών προτύπων και προτύπων ευεξίας,
ο κόσμος θα βιώσει ένα δυσβάστακτο βάρος χρόνιων ασθενειών που ήδη παράγει σημαντικό κοινωνικό και οικονομικό τίμημα.
Η σχέση μεταξύ της γήρανσης και των ασθενειών που την συνοδεύουν, έχει υποκινήσει σημαντικές έρευνες σχετικά με τους μηχανισμούς της γήρανσης και τις στρατηγικές για την άμβλυνση των επιπτώσεών της.

Η γήρανση είναι μια προοδευτική εκφυλιστική κατάσταση που συνοδεύεται από εξάντληση βλαστικών κυττάρων, φλεγμονή ιστών, αλλοιώσεις οργάνων, κυτταρική γήρανση και μεταβολική δυσλειτουργία (**Lopez-Otin et al., 2013** [369], Instituto Universitario de Oncología, Universidad de Oviedo, Oviedo, Ισπανία).
Αυτές οι κυτταρικές και ιστικές αλλαγές αντικατοπτρίζουν **υποκείμενες μοριακές εκτροπές** στα μιτοχόνδρια , στην πρωτεόσταση , στη διακυτταρική επικοινωνία , στην ανίχνευση θρεπτικών ουσιών , στην επιγενετική και στην επιδιόρθωση του DNA , εκτροπές που οδηγούν σε **γονιδιωματική αστάθεια** και **βλάβη**, καθώς και σε **δυσλειτουργία των τελομερών**.

Μια μεγαλύτερη κατανόηση των μοριακών μηχανισμών της γήρανσης δείχνει το τελομερές ως υποκινητή ή ενισχυτή του μοριακού κυκλώματος που οδηγεί την διαδικασία γήρανσης και την εμφάνιση των σχετικών μ' αυτήν ασθενειών. Το τελομερές καλύπτεται από εξειδικευμένες πρωτεΐνες που ονομάζονται **σύμπλεγμα Shelterin** (shelte6 = καταφύγιο). Το σύμπλεγμα Shelterin είναι ένα πολυμερές που αποτελείται από έξι υπομονάδες πρωτεΐνης : TRF1, TRF2, TPP1, POT1, TIN2 και RAP1 (**de Lange, 2018** [370], Laboratory of Cell Biology and Genetics, Rockefeller University, New York, NY, ΗΠΑ .
Αυτή η δομή τελομερών υψηλότερης τάξης λειτουργεί αναστέλλοντας την σηματοδότηση βλάβης του DNA στα άκρα των τελομερών, εμποδίζοντας την επιδιόρθωση του DNA από τη σύντηξη των άκρων μέσω ανασυνδυασμού ή κλασικής / εναλλακτικής μη ομόλογης σύνδεσης και ρυθμίζοντας την πρόσβαση και δραστηριότητα της Τελομεράσης στα άκρα.

Αντίστοιχα, μεταλλάξεις στα προαναφερθέντα συστατικά μπορούν να διαταράξουν το σύμπλεγμα Shelterin-Τελομερούς, προκαλώντας ακραίες συντήξεις και πρόωρη γήρανση (**van Steensel et al., 1998** [371], The Rockefeller University, New York, ΗΠΑ).
Η δομή των Τελομερών, σε συνδυασμό με την εξαιρετικά ρυθμιζόμενη δραστηριότητα και στρατολόγηση της Τελομεράσης, διασφαλίζει τη σωστή διατήρηση των Τελομερών στα φυσιολογικά κύτταρα. Καθένα από αυτά τα χαρακτηριστικά είναι ευάλωτο σε μεταλλάξεις και απορρύθμιση, οδηγώντας σε γενετικές και σποραδικές ασθένειες.

Ωστόσο, παραμένουν αρκετά ερωτήματα σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο το **σύμπλεγμα Τελομεράσης αισθάνεται και σπεύδει προς τα βραχύτερα Τελομερή** και τη συγκεκριμένη σειρά με την οποία συναρμολογούνται τα διάφορα συστατικά. Αβεβαιότητα περιβάλλει επίσης τον τρόπο με τον οποίο αυτές οι διεργασίες ρυθμίζονται διαφορετικά μεταξύ φυσιολογικών κυττάρων και εκείνων που εξελίσσονται σε νεοπλασματικά κύτταρα. Το πιο σημαντικό είναι ότι απαιτείται βαθύτερη κατανόηση της ρύθμισης της έκφρασης και της λειτουργίας της Τελομεράσης για να καθορισθεί η συμβολή της στη φυσιολογική γήρανση και στην παθογένεση κληρονομικών εκφυλιστικών ασθενειών.

Ο περιορισμός των αποθεμάτων Τελομερών αποτελεί εμπόδιο στην κυτταρική αθανασία.

Η απώλεια της λειτουργικότητας των τελομερών συμπίπτει τόσο με την εξασθένιση της φυσικής κατάστασης που σχετίζεται με την ηλικία όσο και με την αστάθεια του γονιδιώματος που προκαλεί καρκίνο.

Η προοδευτική μείωση του μήκους των τελομερών μελετήθηκε από τους **Eleanor A Maguire et al**.[495], **2016** (University College London, Newcastle University, Αγγλία University of Delaware, Newark, ΗΠΑ).
Η μελέτη εστίασε στον φυσιολογικό ηπατικό ιστό **94** ατόμων μεταξύ **0** και **101 ετών** για τον προσδιορισμό του ρυθμού απώλειας ζευγών βάσεων των τελομερών σε διάρκεια 1 έτους.
Το μήκος των τελομερών επέδειξε επιταχυνόμενη βράχυνση με **μείωση κατά 55 ζεύγη βάσεων (bp) ετησίως**. Το μέσο μήκος τελομερών σε πέντε νεογνά ήταν **12,9 +/- 2,6 kilobase** (kbp) και σε έναν αιωνόβιο ήταν **8,3 kbp**.

Τα μέσα μήκη τελομερών ανά ηλικιακή ομάδα ήσαν : **13,2 +/- 2,0 kbp** (< ή = 8 έτη, 10 άτομα), **7,8 +/- 1,9 kbp** (40-79 έτη, 29 άτομα) και **7,5 +/- 2,0 kbp** (> ή = 80 έτη, 53 άτομα), με τη μείωση να φαίνεται να δείχνει **επιβράδυνση στη μέση ηλικία**. Παρά τον αργό μεταβολισμό των ηπατικών κυττάρων, ο συνολικός ρυθμός μείωσης του μήκους των τελομερών σε 1 έτος ήταν σχεδόν ο ίδιος με αυτόν του βλεννογόνου του πεπτικού σωλήνα, που χαρακτηρίζεται από πολύ γρήγορη ανανέωσή.

Πράγματι, η δυσλειτουργία των τελομερών έχει περιγραφεί ως **ένα από τα εννέα κυτταρικά και μοριακά χαρακτηριστικά της γήρανσης** (**Lopez-Otin et al., 2013**). Η κοινή άποψη είναι ότι τα Τ λεμφοκύτταρα ενεργοποιούν την Τελομεράση για να καθυστερήσουν τη γήρανση.
Οι **Alessio Lanna et al**. [474], από Sentcell UK Laboratories, IRCCS Fondazione Santa Lucia, Rome, Ιταλία, σε πολυκεντρική μελέτη σε Πανεπιστήμια των ΗΠΑ, της Αγγλίας, της Ιταλίας, το **2022**, μάς προσέφεραν μια εκπληκτική πληροφορία δείχνοντας ότι μερικά Τ κύτταρα αύξησαν το μήκος των τελομερών.

Αυτό έγινε με παραγωγή **Κυστιδίων Τελομερών** από Κύτταρα Παρουσιάζοντα Αντιγόνο (Antigen Presenting Cells) ανεξαρτήτως της δράσης της Τελομεράσης. Τα κυστίδια τελομερών διετήρησαν τον παράγοντα ανασυνδυασμού **Rad51** που επέτρεψε τη σύντηξη τελομερών με άκρα χρωμοσωμάτων Τ-κυττάρων, επιμηκύνοντάς τα κατά μέσο όρο κατά **3.000 ζεύγη βάσεων**.

Αυτά τα Τ κύτταρα που αποκτούν τελομερή, προστατεύονται από τη γήρανση πριν αρχίσει η κλωνική διαίρεση, παρέχοντας μακροχρόνια ανοσοπροστασία.
Οι Lanna et al. δείχνουν ότι :

Τα ανθρώπινα κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνο (APCs), μετά από διέγερση, δωρίζουν τελομερικό DNA σε Τ κύτταρα μέσω "κυστιδίων τελομερών" για την πρόληψη της γήρανσης των Τ κυττάρων.

Το **2011**, οι **Anna Carey et al.** [588], από το Πανεπιστήμιο της Μινεσσότα, ΗΠΑ, απεκάλεσαν το Τελομερές **"Ένα δώρο που παρατείνει τη ζωή"**.

Τελικά, τα τελομερή ενός κυττάρου γίνονται πολύ μικρά (λιγότερο από **4 kb**) για να επιτρέπεται η συνέχιση της αναπαραγωγής, οδηγώντας σε απόπτωση ή σε κατάσταση διακοπής του κυτταρικού κύκλου γνωστή ως **κυτταρική γήρανση**. Τα γηρασμένα κύτταρα συσσωρεύονται με την ηλικία και συμβάλλουν στη μείωση της συστηματικής ανοσίας και στην αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις.

Παρόμοια προς πολλούς άλλους τύπους κυττάρων, τα Τ κύτταρα επιμηκύνουν ενζυματικά τα τελομερή μέσω της Τελομεράσης αλλά αυτό δεν αρκεί για να αποτρέψει τη γήρανση λόγω της μαζικής πολλαπλασιαστικής ανάγκης για Τ κύτταρα που απαιτείται για παρατεταμένη ανοσία.

Κυτταρική γήρανση

Τα γηρασμένα κύτταρα συσσωρεύονται στους γηρασμένους ιστούς και συμβάλλουν στη γήρανση και τις ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία μέσω διαφόρων μηχανισμών εκ των οποίων οι ακόλουθοι δύο είναι οι πιο καλά μελετημένοι :

Ο πρώτος αφορά στην **παρεμπόδιση της αναπαραγωγικότητας** των Βλαστοκυττάρων των ιστών, των Ανοσοκυττάρων (η λεγόμενη **Ανοσογήρανση**) και των Στρωματικών (μεσεγχυματικών) κυττάρων.

Ο δεύτερος συνίσταται στη **διαταραχή της λειτουργίας των οργάνων** λόγω της απελευθέρωσης προφλεγμονωδών παραγόντων, όπως η Ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και ο Παράγων νέκρωσης όγκου άλφα (**TNFα**) (**Coppe et al., 2010** [373], Lawrence Berkeley National Laboratory, Berkeley, California, ΗΠΑ).
Το **όριο Hayflick** πυροδοτεί την γήρανση και την αναστολή του πολλαπλασιασμού των κυττάρων μέσω της ενεργοποίησης των οδών σηματοδότησης **p53-p19ARF** και **p16Ink4a-Rb** (**Shay et al., 1991** [374], University of Texas, Southwestern Medical Center, Dallas, TX, ΗΠΑ).

Το εάν και πώς η δυσλειτουργία των Τελομερών ενεργοποιεί το πρόγραμμα γήρανσης σε κύτταρα μικρής πολλαπλασιαστικής ικανότητας κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής γήρανσης, απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση αν και είναι δελεαστικό να υποθέσουμε ότι η επαγόμενη από **Αντιδραστικές Μορφές Οξυγόνου** (**ROS = Reactive Oxygen Species**) βλάβη των τελομερών οδηγεί σε δημιουργία **TIF** (Transcriptional Intermediary Factor = Ενδιάμεσος Μεταγραφικός Παράγων) και επαγωγή της γήρανσης.

Εξάντληση των Βλαστικών Κυττάρων

Η εξάντληση των ιστικών βλαστοκυττάρων είναι ένα βασικό χαρακτηριστικό της γήρανσης. Σε επίμυες τελευταίας γενιάς **TERT** (**Telomerase Reverse Transcriptase – Ανάστροφος Μεταγραφάση της Τελομεράσης**), (*Όρα και Σελ. 132, 138, 206*), η προοδευτική διάβρωση των τελομερών οδηγεί σε εξαρτώμενη από την **p53** αποπτωτική εξάλειψη των ιστικών βλαστοκυττάρων.

Αυτό συμβάλλει στην ατροφία οργάνων, ιδιαίτερα σε ιστούς μεγάλης πολλαπλασιαστικής ικανότητας με υψηλά ποσοστά αυτοανανέωσης, όπως του δέρματος, του εντέρου, των όρχεων, του αναγεννώμενου τραυματισμένου ήπατος και του αίματος (**Jaskelioff et al.** [814]**, 2011,** Belfer Institute for Applied Cancer Science and Departments of Medical Oncology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, ΗΠΑ; **Sahin et al.** [645]**, 2011,** Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts, ΗΠΑ).

Εκτός από τη συντήρηση των τελομερών, η TERT μπορεί επίσης να επηρεάσει τη βιολογία των βλαστοκυττάρων διά των μη κλασικών λειτουργιών που περιλαμβάνουν ενεργοποίηση της οδού **WNT signaling pathway** (**Wingless Type μονοπάτι σηματοδότησης**), ενός κύριου ρυθμιστή της ομοιόστασης των βλαστοκυττάρων.

Αστάθεια του Γονιδιώματος

Η αστάθεια του γονιδιώματος, ένα άλλο χαρακτηριστικό της γήρανσης, μπορεί να οδηγήσει σε εξάντληση των βλαστοκυττάρων και να προκαλέσει φλεγμονή. Η δυσλειτουργία των Τελομερών μπορεί να τροφοδοτήσει τη χρωμοσωμική αστάθεια.
Τα διαβρωμένα ή μη καλυμμένα τελομερή υφίστανται σύντηξη των άκρων, σχηματίζοντας δικεντρικά χρωμοσώματα και καταλήγοντας σε κύκλους Θραύσης -Σύντηξης - Γέφυρας (BFB = Breakage-Fusion-Bridge), που δημιουργούν γονιδιωματική αστάθεια (**Maciejowski** και **de Lange, 2017** [376], The Rockefeller University, N.Y., ΗΠΑ).

Δυσλειτουργία των Μιτοχονδρίων

Τα Τελομερή και τα Μιτοχόνδρια συνδέονται πολύ στενά (Sahin et al. [645], 2011). Κατά την γήρανση, η λειτουργία των μιτοχονδρίων μειώνεται, οδηγώντας σε μειωμένη παραγωγή ενέργειας (**ATP**) καθώς και σε αύξηση των ενδοκυτταρικών **Αντιδραστικών Μορφών Οξυγόνου**.
Η μειωμένη παραγωγή ενέργειας προκαλεί καθολική αδυναμία, ενώ η αύξηση των Αντιδραστικών Μορφών Οξυγόνου προκαλεί κυτταρική βλάβη, που συμπεριλαμβανει την πρόκληση βλαβών της **βάσης 8-Οξογουανίνης** στο DNA (τα τελομερή είναι πλούσια σε γουανίνη).

Φλεγμονή

Οι διαδικασίες γήρανσης περιλαμβάνουν φλεγμονώδη σηματοδότηση από γονιδιωματικά κατεστραμμένα ή γηρασμένα κύτταρα.
Η δυσλειτουργία των τελομερών μπορεί να προκαλέσει και να διατηρήσει την φλεγμονή σε πολλά επίπεδα.

Πρώτον, η δυσλειτουργία των τελομερών προκαλεί Κυτταρική Γήρανση, που διεγείρει την παραγωγή και έκκριση της **Ιντερλευκίνης 6 (IL-6)**, του **Παράγοντα Νέκρωσης Ογκου-άλφα (TNFα)** και άλλων φλεγμονωδών παραγόντων **(Coppe et al., 2010** [377], Lawrence Berkeley National Laboratory, Berkeley, California, ΗΠΑ).

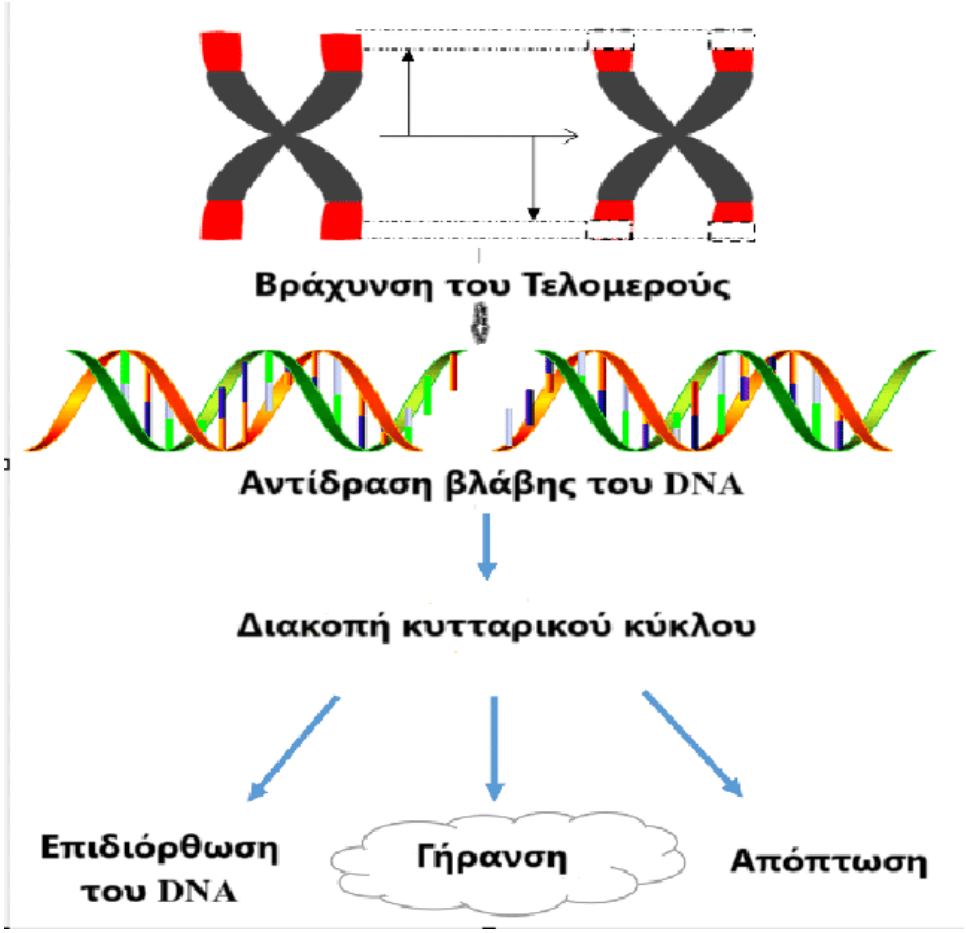
Δεύτερον, η δυσλειτουργία των τελομερών έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή εξωχρωμοσωμικών θραυσμάτων. Αυτά μπορούν να επισπεύσουν τον αυτοφαγικό κυτταρικό θάνατο μέσω ενεργοποίησης της οδού **cGAS/STING** (**Nassour et al., 2019** [378]. The Salk Institute for Biological Studies, La Jolla, CA, ΗΠΑ ; University of Heidelberg, Heidelberg, Γερμανία).

Το 2020 οι **Chakravarti D. et al.**, [725], The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX ; Children's Hospital of Pittsburgh of UPMC, Pittsburgh, PA, ΗΠΑ, σε μια πολυκεντρική μελέτη από τις ΗΠΑ, την Κίνα και τη Δανία, υπέδειξαν μια **άμεση σχέση μεταξύ της δυσλειτουργίας των τελομερών και της φλεγμονής**, που μπορεί να εξηγήσει εν μέρει τη σχετιζόμενη με την ηλικία αύξηση της φλεγμονώδους απόκρισης που παρατηρείται στους ηλικιωμένους.

Αυτή η εργασία υπογραμμίζει επίσης την συνεργασία μεταξύ των μοριακών βιοχημικών οδών. Αυτές κινητοποιούνται από τη δυσλειτουργία των ενδοκυτταρικών τελομερών και του μικροβιώματος, για την πρόκληση της φλεγμονώδους απόκρισης.

Γενικώτερα, **η δυσλειτουργία των Τελομερών συμπίπτει με** εκτεταμένη εξάντληση βλαστοκυττάρων , προοδευτική ατροφία ιστών , εξάντληση γεννητικών κυττάρων , μειωμένη γονιμότητα , μειωμένη προσαρμοστική ανοσία , εξασθένιση της μνήμης , καθυστερημένη επούλωση πληγών , μειωμένες αντιδράσεις στο Stress , αυξημένο γκριζάρισμα μαλλιών και αλωπεκία , αδύναμη καρδιακή λειτουργία , αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου και γενική εξασθένιση.

Συνοπτικά, πολυάριθμες μελέτες συνδέουν την δυναμική των τελομερών με βιοχημικά μονοπάτια και βιολογικές διεργασίες που υποκρύπτονται πίσω από όλα τα χαρακτηριστικά της γήρανσης.
Επιπλέον, πολλές από αυτές τις αντιδράσεις στο Stress δημιουργούν βρόγχους ανάδρασης που βλάπτουν περαιτέρω τα τελομερή, ενισχύοντας και επιταχύνοντας τους εκφυλιστικούς φαινοτύπους της γήρανσης.



ΕΙΚΟΝΑ 15 *Η Βράχυνση του Τελομερούς προκαλεί την Αντίδραση Βλάβης του DNA και ακολουθεί Διακοπή του Κυτταρικού Κύκλου που οδηγεί είτε σε Επιδιόρθωση της βλάβης του DNA, είτε σε Γήρανση, είτε σε Απόπτωση του κυττάρου.*

ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΕΛΟΜΕΡΕΣ / ΤΕΛΟΜΕΡΑΣΗ

Η δραστηριότητα της Τελομεράσης είναι γνωστό ότι είναι υπεύθυνη για την ταχεία κυτταρική διαίρεση και επομένως, για την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων. Σε πολλές εργασίες έχει παρατηρηθεί η δυσλειτουργία του Συστήματος Τελομερές / Τελομεράση ακόμη και σε χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους όπως, **Διαβήτης, Νεφρική ανεπάρκεια, Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια** κ.ά.

Έλληνες ερευνητές από τα Πανεπιστήμια Αθηνών και Πελοποννήσου (**Vasileios Kordinas et al**. [244], **2016,** Saint Panteleimon General Hospital, Nikea-Pireaus ; National University of Athens, Medical School, Aeginition Hospital, Athens, Ελλάδα), τονίζουν τη σημασία αυτής της δυσλειτουργίας.

Επίσης τονίζουν αλλά την επίδραση της πάνω στο Ανοσολογικό σύστημα, δεδομένου ότι η Τελομεράση είναι αδρανής στους περισσότερους τὺπους κυττάρων αλλά τα κύτταρα του Ανοσολογικού συστήματος είναι μεταξύ των κυττάρων στα οποία η Τελομεράση είναι ενεργός, όπως ανεφέρθη και ανωτέρω.

Νέες θεραπείες των συνεπειών της δυσλειτουργίας του Συστήματος Τελομερές / Τελομεράση, αποβλέπουν στην ενεργοποίηση της Τελομεράσης.
Ως Ενεργοποιητές της Τελομεράσης έχουν προταθεί η **Resveratrol**, **Genistein** και **Cycloastragenol** (**Laura Salvador et al. [725], 2015**, Anti-aging Group Barcelona, Ισπανία) με την τελευταία να είναι η πιο τεκμηριωμένη.

Η **Κυκλοαστραγενόλη** αυξάνει την δραστηριότητα της Τελομεράσης, ελαττώνει την βράχυνση του Τελομερούς, αυξάνει την δυναμική αναπαραγωγής των κυττάρων και την ανοσολογική ικανότητα των Τ κυττάρων, ενώ δεν έχουν παρατηρηθεί παρενέργειες.
Η μελέτη της ομάδας της Laura Salvador συνοψίζει τα ευρήματα σχετικά με τις αλλαγές μήκους τελομερών από μια τυχαιοποιημένη, διπλή, τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της Cycloastragenol σε περίοδο 1 έτους.
Η μελέτη διεξήχθη σε **117** σχετικά υγιή θετικά στον κυτταρομεγαλοϊό άτομα ηλικίας **53-87** ετών.

Τα άτομα που έλαβαν την χαμηλή δόση Cycloastragenol, 250 U, αύξησαν σημαντικά το μήκος των Τελομερών κατά τη διάρκεια της περιόδου των 12 μηνών (530 ± 180 bp, p = 0,005), ενώ τα άτομα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου αύξησαν λιγότερο το μήκος των Τελομερών (290 ± 100 bp, p = 0,01). Η υψηλή δόση 1000 U έδειξε μια περαιτέρω τάση βελτίωσης του μήκους των Τελομερών σε σύγκριση με εκείνη της ομάδας του εικονικού φαρμάκου.

Η κύρια φυσική πηγή Κυκλοαστραγενόλης είναι η **ρίζα του Astragalus membranaceus (Αστράγαλος ο Μεμβρανώδης)**, επίσης γνωστή ως **Huang Qi** στην παραδοσιακή Κινεζική ιατρική στην οποία αυτό το βότανο έχει χρησιμοποιηθεί για αιώνες για τις διάφορες ιδιότητες του που προάγουν την υγεία. Οι ρίζες του Astragalus membranaceus περιέχουν εκτός της Κυκλοαστραγενόλης και άλλες βιοδραστικές ενώσεις όπως το astragaloside IV, Πολυσακχαρίτες και Φλαβονοειδή.

Η σχέση μεταξύ της δυσλειτουργίας των Τελομερών και των χαρακτηριστικών γνωρισμάτων της γήρανσης, της συχνότητας εμφάνισης ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία και της ανάπτυξης κληρονομικών και επίκτητων εκφυλιστικών παθήσεων, έχει ανακινήσει το ενδιαφέρον για την θεραπεία αποκατάστασης της Τελομεράσης ως πιθανής στρατηγικής αντιγήρανσης.

Η βέλτιστη εφαρμογή μιας τέτοιας θεραπείας θα ήταν πιθανώς με την μορφή παροδικής επαγωγής Τελομεράσης για να καταστεί δυνατή η αποκατάσταση των αποθεμάτων Τελομερών, αποφεύγοντας παράλληλα τη δυνατότητα πυροδότησης της καρκινογένεσης που μπορεί να προέλθει από την ενεργοποίηση της (**Απάντηση στο ερώτημα μας της σελ. 134**).

Πράγματι, σε προκλινικά μοντέλα επιμύων με μακρά Τελομερή, παρετηρήθη αύξηση της διάρκειας ζωής κατά **40 %**. Σε αντίθεση με τις πιθανές εφαρμογές της ενεργοποίησης της Τελομεράσης στην αντιγηραντική θεραπεία, η αυξημένη δραστηριότητα της που παρατηρείται στους περισσότερους καρκίνους έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη **θεραπευτικών μορφών Αντιτελομεράσης**, ως θεραπευτική παρέμβαση κατά του καρκίνου, αλλά καμία απ'αυτές δεν έχει φτάσει σε τυχαιοποιημένες δοκιμές φάσης ΙΙΙ.
Αυτή η καθυστέρηση αποδίδεται στον χρόνο που απαιτείται για τη μείωση των Τελομερών σε μήκος ικανό να προκαλέσει συρρίκνωση του όγκου.

Η Αντιτελομεράση παραμένει μια βιώσιμη αντικαρκινική στρατηγική που βασίζεται στον πιθανό ρόλο της στην αναστολή των προχωρημένων κακοηθειών, αν και το γονοτυπικό και βιολογικό πλαίσιο θα είναι σημαντικό να προσδιοριστεί μαζί με τις ειδικές συνδυαστικές θεραπείες για συνεργική δράση.

Το πεδίο των Τελομερών αποτελεί ένα υποδειγματικό πρότυπο βασικής επιστήμης και διεπιστημονικής σύγκλισης, αποκαλύπτοντας το ρόλο των Τελομερών και της Τελομεράσης στη διαμόρφωση των χαρακτηριστικών γνωρισμάτων της γήρανσης και της παθογένειας του καρκίνου.
Κυρίως όμως, αποκαλύπτεται η μεγάλη δυσκολία της διατήρησης μιας εξαιρετκά λεπτής ισορροπίας, ώστε η θεραπευτική παρέμβαση να αποβαίνει προς όφελος και όχι προς ζημίαν του οργανισμού προς τον οποίον απευθύνεται.

Αυτό εκφράζεται θαυμάσια από την υπέρτατη εντολή του **Ιπποκράτη (460-377 π.Χ.), "Ωφελέειν, ή μη βλάπτειν"** που αξιώνει ότι είναι καθήκον, υποχρέωση και θεμελιώδης αρχή, η υπόσχεση τιμής του Ιατρού προς τον ασθενή, ότι ενεργεί προς όφελός του και αποφεύγει τη βλάβη.
Μέσα από αυτό το αξίωμα προκύπτει η Ασφάλεια των Ασθενών η οποία ορίζεται ως η πρόληψη βλάβης των ασθενών, ή η απουσία τραυματισμών που προκαλούνται λόγω της ιατρικής περίθαλψης.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) - WHO (World Health Organisation), κατά την Παγκόσμια Συνέλευση Υγείας (WHA72), το Μάιο του **2019**, ενέκρινε το **WHA72.6**, ψήφισμα σχετικά με την «Παγκόσμια δράση για την ασφάλεια των ασθενών», κηρύσσοντας την ως παγκόσμια προτεραιότητα υγείας και καθιερώνοντας ως Παγκόσμια Ημέρα Ασφάλειας Ασθενών την 17η Σεπτεμβρίου.

Εν προκειμένω, η μεγάλη πρόκληση είναι, η ενεργοποίηση της Τελομεράσης με σκοπό την επιβράδυνση της βράχυνσης των Τελομερών που συνεπάγεται επιβράδυνση της γήρανσης και της εμφάνισης των ασθενειών που την συνοδεύουν και αύξηση του Προσδόκιμου Επιβίωσης, να είναι τόση ώστε να μην κάνει τα κύτταρα αθάνατα, πυροδοτώντας την καρκινογένεση.
Ανεξάρτητα από το αν η δυσλειτουργία των Τελομερών ξεκινά την ασθένεια ή απλώς συμμετέχει, τα Τελομερή διαδραματίζουν σαφώς σημαντικότατο παθογενετικό ρόλο στην ανθρώπινη ασθένεια.

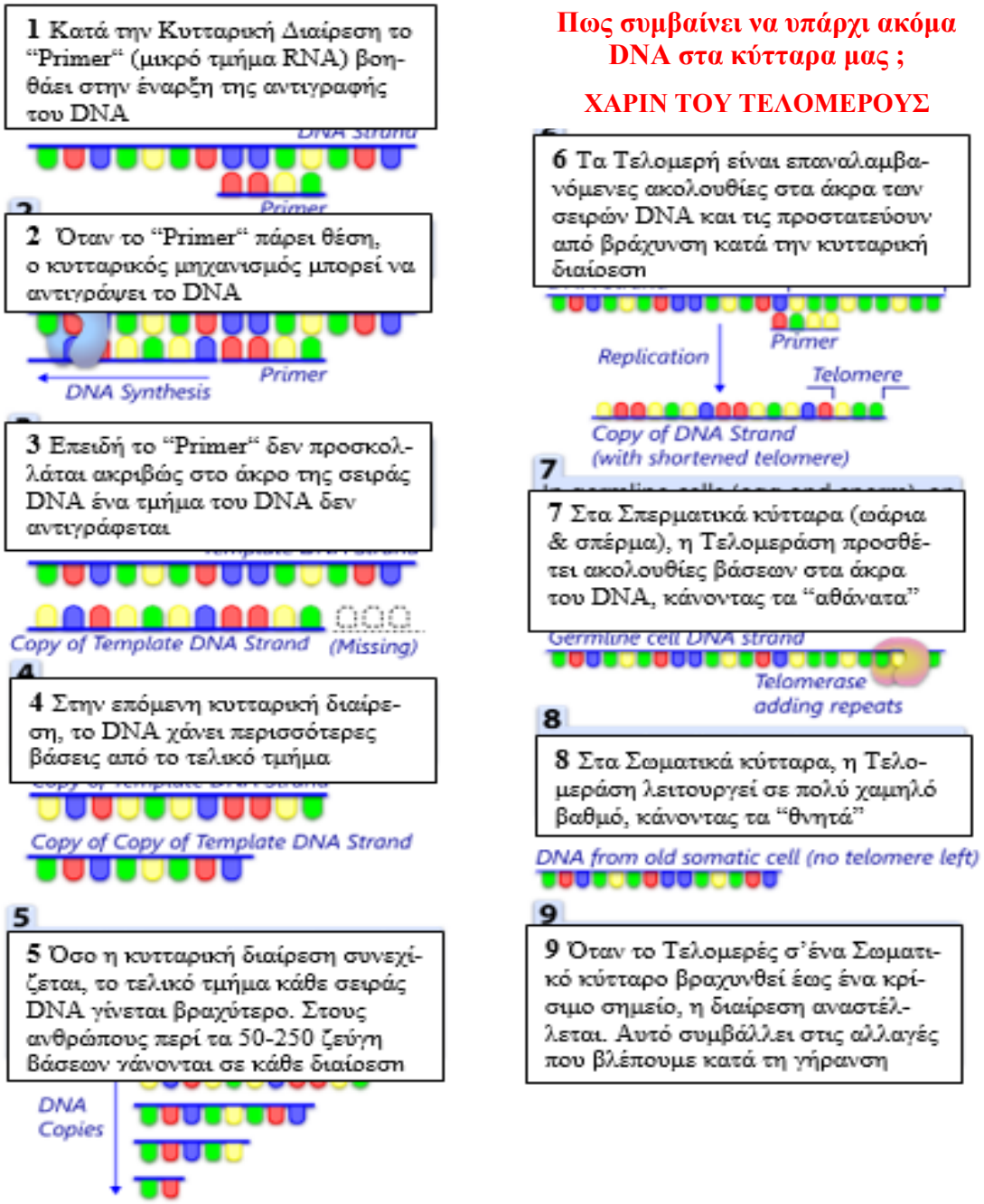
Ένας τέτοιος ρόλος ενθαρρύνει την ανάπτυξη και τον αυστηρό έλεγχο των ενεργοποιητών της Τελομεράσης για τη θεραπεία της γήρανσης και των ασθενειών που σχετίζονται μ' αυτήν, καθώς και την αξιολόγηση αποτελεσματικών αναστολέων της Τελομεράσης (**Αντιτελομεράση**) για την θεραπεία προχωρημένων καρκίνων.

Εδώ πάλι εμφωλεύει ο κίνδυνος της φθοράς των Βλαστικών κυττάρων, των Σπερματοκυττάρων και των Ανοσοκυττάρων που λόγω της αδρανοποίησης της Τελομεράσης θα στερούνται την δυνατότητα αναπλήρωσης των ζευγών βάσεων των Τελομερών τους με αποτέλεσμα την εμφάνιση διαταραχών στην ταχύτητα αναπλήρωσης φθειρομένων κυττάρων, στην γονιμότητα και στην αμυντική ικανότητα του οργανισμού έναντι των λοιμώξεων.
Πολλά κενά γνώσης παραμένουν, όπως η αποσαφήνιση των μηχανισμών έκφρασης και δραστηριότητας της Τελομεράσης και η αλληλεπίδραση μεταξύ της δυσλειτουργίας των Τελομερών και των παθολογικών διεργασιών όπως οι φλεγμονώδεις, ινωτικές και εκφυλιστικές ασθένειες.

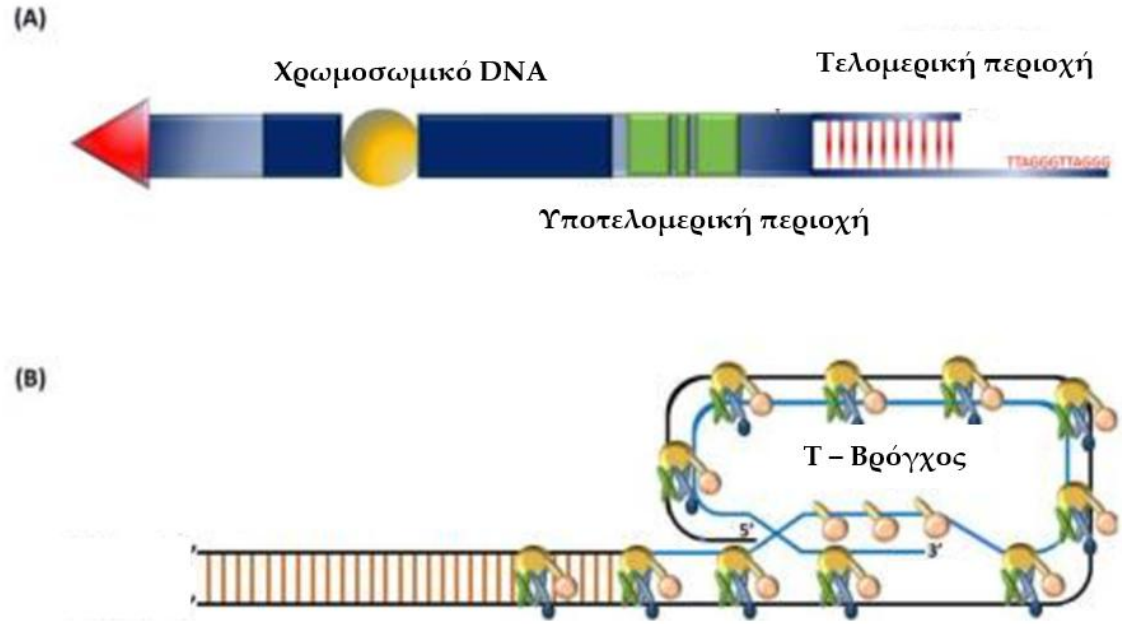
Συμπερασματικά, η μεγαλύτερη πρόκληση σήμερα είναι η εύρεση ενός σημείου ισορροπίας μεταξύ της δράσης των Ενεργοποιητών της Τελομεράσης προς αναπλήρωσιν των φθειρομένων Τελομερών, με στόχο την επιβράδυνση της κυτταρικής γήρανσης και της εμφάνισης των ασθενειών που την συνοδεύουν, με τελικό σκοπό την αύξηση του Προσδόκιμου Επιβίωσης αφ' ενός και της αποτροπής της υπερβολικής αναπλήρωσης των Τελομερών που θα ωδηγούσε σε πυροδότηση της καρκινογένεσης, αφ' ετέρου.

Η ΒΡΑΧΥΝΣΗ ΤΟΥ ΜΗΚΟΥΣ ΤΟΥ ΤΕΛΟΜΕΡΟΥΣ

ΣΤΙΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΙΑΙΡΕΣΕΙΣ



ΕΙΚΟΝΑ 16 *Η αντιγραφή του DNA, η φθορά του Τελομερούς και η δράση της Τελομεράσης* [519] (University of Utah, ΗΠΑ)



ΕΙΚΟΝΑ 17 *Ο Βρόγχος προστασίας του άκρου του Τελομερούς (T-loop). Αυτός ο βρόγχος είναι παρόμοιος με έναν κόμπο, ο οποίος σταθεροποιεί το Τελομερές, εμποδίζοντας τα άκρα των Τελομερών να αναγνωρισθούν ως σημεία θραύσης από τον μηχανισμό επισκευής του DNA (**Nalini Srinivas et al**.[520], **2020** German Cancer Research Center, Im Neunheimer Feld 580, Heidelberg, Γερμανία).*

ΤΑ ΒΡΑΧΕΑ ΤΕΛΟΜΕΡΗ ΑΥΞΑΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΣΟΒΑΡΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Οι εξελισσόμενες Πνευμονοπάθειες μπορούν να αποδοθούν σε διάφορες αιτίες όπως λοιμώξεις, αυτοάνοσες καταστάσεις, θεραπείες ακτινοβολίας , ειδικά φάρμακα ή χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, κάπνισμα, τοξίνες όπως ο αμίαντος ή η σκόνη του άνθρακα και άλλοι παράγοντες όπως η μούχλα. Πρόσφατα, οι ερευνητές έχουν αρχίσει να αναγνωρίζουν ότι ένα υποσύνολο περιπτώσεων μπορεί να αποδοθεί στη Γενετική.

Μερικοί ασθενείς με **πνευμονική ίνωση** έχουν βραχέα τελομερή. Ο εντοπισμός αυτών των ασθενών είναι κρίσιμος επειδή, στην περίπτωσή τους, ωρισμένες θεραπείες όπως οι ανοσοκατασταλτικές, θα μπορούσαν να είναι επικίνδυνες.

Η **Eva Carmona Porquera** [552], **2023**, είναι μέλος μιας μεγάλης, διεπιστημονικής ομάδας στην **Κλινική Mayo** (Rochester, Minnesota, ΗΠΑ) που αναπτύσσει νέους τρόπους ανίχνευσης και θεραπείας περιπτώσεων **Πνευμονικής Ίνωσης** που προκαλούνται από βραχέα τελομερή.

Οι διαταραχές της βιολογίας των τελομερών είναι σπάνιες ασθένειες που προκαλούνται από μεταλλάξεις που επιταχύνουν τη βράχυνση τους.
Οι ασθενείς μ' αυτές τις διαταραχές είναι ευάλωτοι σε μια ποικιλία καταστάσεων που σχετίζονται με την ηλικία, όπως η Πνευμονική Ίνωση, η Ανεπάρκεια του μυελού των οστών, η Οστεοπόρωση, ο Καρκίνος και η Ηπατική Ίνωση.
Με τη βοήθεια του **Κέντρου Εξατομικευμένης Ιατρικής** της Mayo Clinic, ο Αιματολόγος **Mrinal Patnaik** [589] ίδρυσε το **2017** την **Κλινική Διαταραχών Βιολογίας του Τελομερούς** στην Πανεπιστημιούπολη του Ρότσεστερ της Μινεσότα, ΗΠΑ.

Ο Patnaik διεξάγει μια μεγάλη κλινική και πειραματική έρευνα για την αξιολόγηση προβλημάτων που σχετίζονται με μικρότερα μήκη τελομερών, με κύρια εστίαση στην κατανόηση του τρόπου με τον οποίο αναπτύσσεται ο καρκίνος του αίματος σε άτομα με διαταραχές της βιολογίας των τελομερών.
Η έρευνα του Patnaik επικεντρώνεται σε μεθόδους διακοπής των πρώιμων σταδίων ανάπτυξης καρκίνου πριν εμφανιστεί εμφανής νεοπλασία.
Χρησιμοποιώντας τεχνικές απλής αλληλουχίας υψηλής πιστότητας, ο Patnaik και η ομάδα του προσπαθούν να καθορίσουν τις θεραπευτικές δυνατότητες.
Είναι αυτές που μπορούν να οδηγήσουν σε κλινικές δοκιμές και αποτελεσματική ανάπτυξη φαρμάκων.

Η **Πνευμονική Ίνωση** είναι η πιο συχνή εκδήλωση μιας διαταραχής της βιολογίας των τελομερών, κατά την οποία οι ουλές που δημιουργούνται στο πνευμονικό παρέγχυμα μπορεί να δυσκολέψουν την αναπνοή.
Καθώς τα τελομερή γίνονται όλο και μικρότερα, τα χρωμοσώματα που έχουν σχεδιαστεί για να προστατεύουν, μπορούν να ξετυλιχτούν και να ξεφτίσουν, όπως ένα κορδόνι παπουτσιού που έχει χάσει το προστατευτικό του κάλυμμα.

Αυτά τα γηρασμένα κύτταρα στέλνουν ένα μεγάλο αριθμό χημικών ουσιών που δρουν ως πυροδοτικοί μηχανισμοί, προκαλώντας φλεγμονώδεις αλλαγές που βλάπτουν και πυκνώνουν τους πνεύμονες.
Η ομάδα Mayo εκτιμά ότι έχουν εντοπίσει μια παθογόνο παραλλαγή σε ένα γονίδιο που σχετίζεται με τα τελομερή μόνο στο **40 %** των ασθενών.

Ένα από τα τυπικά ευρήματα του γενετικού ελέγχου είναι μια μετάλλαξη στο γονίδιο **TERT**, το οποίο κωδικοποιεί την Τελομεράση που είναι υπεύθυνη για τη συντήρηση των τελομερών.
Οι διαταραχές της βιολογίας των τελομερών υπόκεινται σε έναν ανησυχητικό τύπο γενετικής κληρονομικότητας γνωστό ως **Γενετική Πρόβλεψη**.
Η διαταραχή τείνει να γίνει πιο σοβαρή και να εμφανίζεται σε μικρότερη ηλικία καθώς η μετάλλαξη - και τα βραχέα τελομερή - περνούν από τη μια γενιά στην επόμενη.

ΤΟ ΟΡΙΟ ΤΟΥ HAYFLICK

ΕΙΝΑΙ Η ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ ΕΦΙΚΤΗ ;

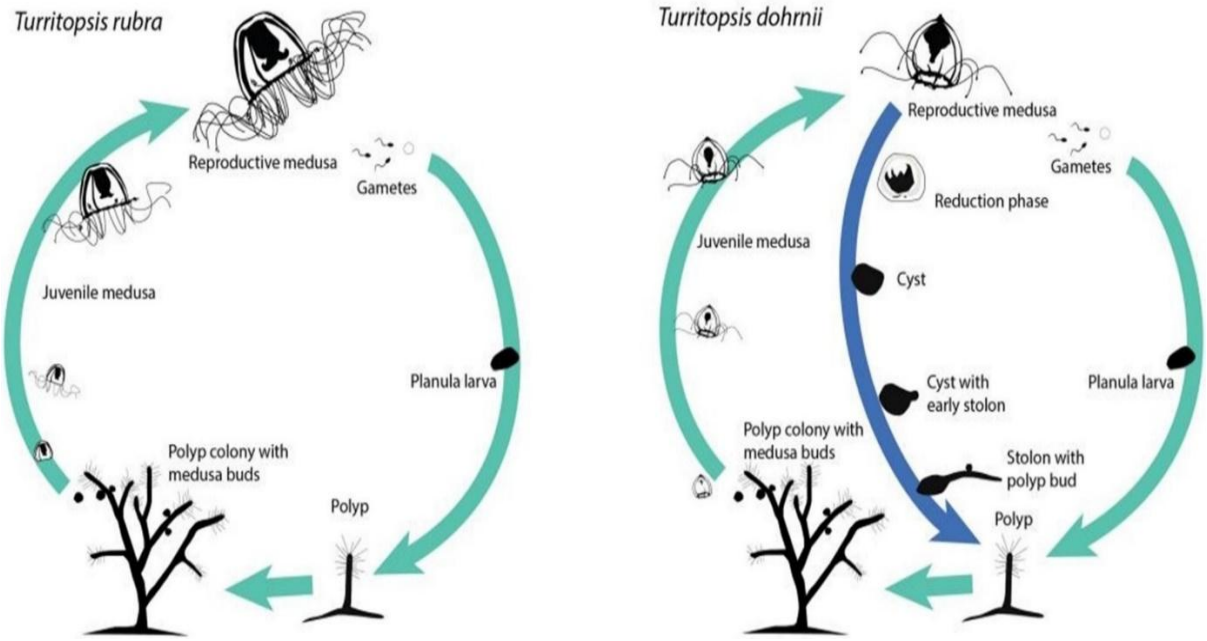
Ένα κύτταρο στη διάρκεια της ζωής του θα διαρεθεί **50-70 φορές**.
Το **όριο του Hayflick** είναι το όριο του αριθμού των διαιρέσεων που ένα σωματικό κύτταρο μπορεί να υποστεί μέχρις ότου το Τελομερές βραχυνθεί τόσο πολύ ώστε η περαιτέρω διαίρεση εμποδίζεται και το κύτταρο εισέρχεται σε γήρανση.
Το φαινόμενο της παρεμπόδισης της κυτταρικής διαίρεσης διετυπώθη **το 1961** από τον Αμερικανό **Leonard Hayflick (1928-2024),** Καθηγητή Μικροβιολογίας και Ανατομίας στα Πανεπιστήμια San Francisco και Stanford, Ca, ΗΠΑ αναφέρεται δε ως **όριο του Hayflick (Hayflick limit)** [88] [89].
Το 1998 μια δημοσίευση στο περιοδικό **Science**, **A G Bodnar et al**.[90], Menlo Park, CA, ΗΠΑ, έδειξε την Τελομεράση ικανή να παρατείνει τη ζωή του κυττάρου αναπληρώνοντας τη φθορά του Τελομερούς που συμβαίνει σε κάθε διαίρεση.

Η αναστροφή της βράχυνσης του Τελομερούς μέσω προσωρινής ενεργοποίησης της Τελομεράσης και της παρατάσεως του ορίου του Hayflick είναι ένα ισχυρό μέσο επιβράδυνσης της γήρανσης.

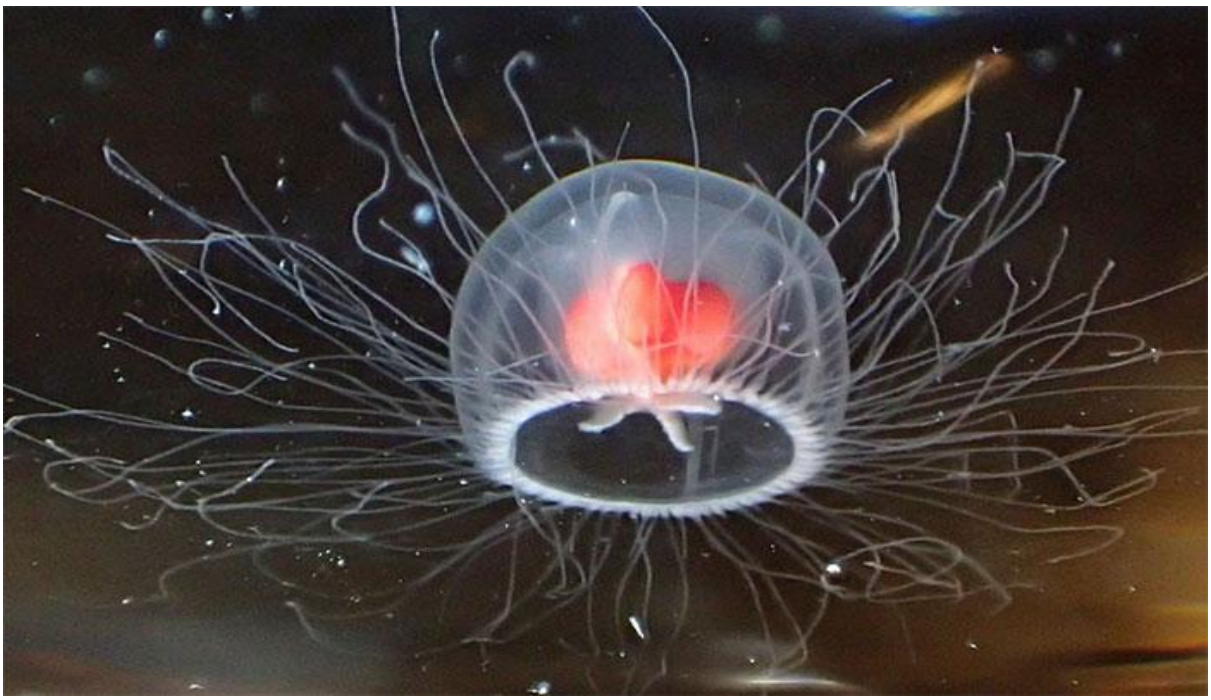
Τρεις δρόμοι έχουν προταθεί για την αναστροφή της βράχυνσης του Τελομερούς : **Φάρμακα , Γονιδιακή θεραπεία , Καταστολή του μεταβολισμού (Χειμερία νάρκη).** Βραχέα Τελομερή οδηγούν σε γονιδιακή αστάθεια, απώλεια χρωμοσωμάτων και μη αμοιβαίες αντιμεταθέσεις σε πολλούς τύπους καρκίνων. Οι μετα-αναλύσεις δίδουν **1,4 έως 3 φορές αυξημένο κίνδυνο καρκίνου για όσους έχουν τα βραχύτερα Τελομερή** σε σύγκριση με αυτούς που έχουν τα μακρύτερα. Η αύξηση του κινδύνου κυμαίνεται με την ηλικία, το φύλο, τον τύπο του όγκου και τον τρόπο ζωής.

Τον Σεπτέμβριο του 2022 στο περιοδικό **ScienceInfo** δημοσιεύθηκε μια ενδιαφέρουσα ανακοίνωση από το Πανεπστήμιο του Oviedo της Μαδρίτης. Σύμφωνα μ' αυτήν, οι **Maria Pascual-Torner, Victor Quesada et al.** [222] επέτυχαν την αποκρυπτογράφηση του γενετικού κώδικα της Μέδουσας **Turritopsis dohrnii.** Η μέδουσα αυτή είναι γνωστή και ως **"η αθάνατη μέδουσα"** λόγω της δυνατότητας της να αναστρέφει την εξέλιξη της προς το στάδιο του πολύποδα και να αναγεννάται, εάν υποστεί βλαπτική επίθεση ή έντονο Stress.
Απαντάται κυρίως στην Ιταλία και στην Ιαπωνία και αρχίζει τη ζωή της ως προνύμφη, όπως οι περισσότερες μέδουσες.

ΕΙΚΟΝΑ 18 *Οι κύκλοι ζωής της μέδουσας* ***Turritopsis rubra*** *και της αθάνατης μέδουσας* ***Turritopsis dohrnii****. Το μπλε βέλος δείχνει τις φάσεις αναστροφής της αθάνατης μέδουσας προς το στάδιο το9 πολύποδα.*



Η **"Αθάνατη Μέδουσα"** μεταμορφώνεται σε πολύποδα και προσκολλάται στο βυθό της θάλασσας. Στη συνέχεια, αναπαράγεται με παρθενογένεση, κλωνοποιώντας τον εαυτό της και συνεχίζει ως νεανική μέδουσα.



ΕΙΚΟΝΑ 19 *Η αθάνατη μέδουσα* ***Turritopsis dohrnii***

Οι ερευνητές συγκρίνοντας τον γενετικό κώδκα της αθάνατης μέδουσας με εκείνον της στενής συγγενούς της **Turritopsis rubra**, η οποία δεν αναγεννάται, ανεκάλυψαν ότι η Turritopsis dohrnii έχει **μεταλλάξεις στο γονιδίωμα της που επιτρέπουν καλύτερη αντιγραφή και επιδιόρθωση του DNA.**
Επίσης επιτρέπουν την καλύτερη επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων και την **ελάττωση του Οξειδωτικού Stress** και είναι πιο ικανές στη διατήρηση του μήκους του Τελομερούς.
Τα ανωτέρω εξηγούν γιατί η Turritopsis dohrnii είναι αθάνατη.
Επίσης, επιτρέπουν στους ερευνητές να ελπίζουν σε μεγαλύτερη κατανόηση της διαδικασίας της γήρανσης του ανθρώπου και σε ανακάλυψη καλύτερων θεραπειών για τις νόσους που την συνοδεύουν.

TZAP : Η ΠΡΩΤΕΪΝΗ ΠΟΥ ΣΥΜΜΕΤΕΧΕΙ ΣΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΤΟΥ ΜΗΚΟΥΣ ΤΟΥ ΤΕΛΟΜΕΡΟΥΣ

Το **2017**, οι ερευνητές στο The Scripps Research Institute (TSRI), La Jolla, CA, ΗΠΑ**, Eros Lazzerini Denchi et al.** [110], εδημοσίευσαν την ανακάλυψη μιας πρωτεΐνης που συνδέεται κατά προτίμησιν στα μακρά Τελομερή που έχουν χαμηλή συγκέντρωση του συμπλέγματος **Shelterin** και την ωνόμασαν **TZAP** (**T**elomeric Zinc finger-**A**ssociated **P**rotein).
Μετά τη σύνδεση της η TZAP ξεκινά μια διαδικασία περικοπής του Τελομερούς που οδηγεί σε ταχεία διαγραφή των τελομερικών ακολουθιών.
Έτσι, η TZAP καθορίζει το ανώτατο όριο του μήκους του Τελομερούς ώστε να μην είναι δυνατός ο υπερβολικός πολλαπλασιασμός των κυττάρων.

Για τις τελευταίες 10ετίες, μέχρι το 2017, οι μόνες γνωστές πρωτεΐνες με σύνδεση στα Τελομερή ήσαν η **Τελομεράση** και το **σύμπλεγμα Shelterin**.
Η νέα μελέτη που δημοσιεύθηκε στο Science αναφέρει ότι οι ερευνητές προσδιόρισαν το γονίδιο **ZBTB48** ως υπεύθυνο για την κωδικοποίηση της πρωτεΐνης **TZAP**. Στα ανθρώπινα κύτταρα, η TZAP εντοπίστηκε κυρίως στα τελομερή σε επίπεδα παρόμοια με εκείνα του **παράγοντα επαναδέσμευσης τελομερούς 1** (**TRF1**), ο οποίος αποτελεί συστατικό του **Shelterin**, που είναι το σύμπλεγμα προστασίας, "καταφύγιο" των τελομερών.

Η TZAP δεν αλληλεπιδρούσε με τα συστατικά του shelterin ούτε εξαρτιόταν από αυτά για τη σύνδεση με τα τελομερή. Η εναλλαγή της περιοχής δέσμευσης DNA του συστατικού TRF2 μεταξύ της **Shelterin** και του TZAP απεκάλυψε ότι η TZAP μπορεί να συνδεθεί απευθείας με τις επαναλήψεις βάσεων του τελομερούς.
Μια σύγκριση δύο κλώνων κυττάρων HeLa με πολύ διαφορετικά μήκη τελομερών (~5 kb έναντι ~20 kb) αποκάλυψε ότι η TZAP δεν εντοπίσθηκε σε βραχέα αλλά σε μακρά τελομερή, όπου η πυκνότητα της **Shelterin** είναι χαμηλή.

Μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του μήκους των τελομερών και του εντοπισμού TZAP στα τελομερή επιβεβαιώθηκε σε ένα ευρύ φάσμα κυτταρικών σειρών.

Επομένως, ποιος είναι ο ρόλος της TZAP στη ρύθμιση του μήκους των τελομερών ;

Η υπερέκφραση της TZAP προκάλεσε προοδευτική μείωση του μήκους των τελομερών και συσσώρευση άκρων χρωμοσωμάτων χωρίς τελομερή.
Αυτό το εύρημα δείχνει ότι **η TZAP ευνοεί την ταχεία βράχυνση των τελομερών** η οποία οδηγεί στη συσσώρευση εξωχρωμοσωμικού τελομερικού DNA (**ECT-DNA**).
Η υπερέκφραση της TZAP ωδήγησε πράγματι στη συσσώρευση του ECT-DNA, ενώ η μείωση των επιπέδων TZAP ωδήγησε σε κύτταρα με σημαντικά μακρύτερα τελομερή και λιγότερο ECT-DNA.

Συνεπώς, η TZAP συνδέεται με μακρά τελομερή και μεσολαβεί στην περικοπή τους, περιορίζοντας έτσι την υπέρμετρη επιμήκυνση των τελομερών που σχετίζεται με χρωμοσωμική αστάθεια, διάφορες ασθένειες και καρκινογένεση.

Η ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΤΟΥ ΑΣΤΡΟΝΑΥΤΗ SCOTT KELLY

Το 2019, οι **Francine E. Garrett-Bakelman et al.** [54], Weill Cornell Medicine, New York, ΗΠΑ, εδημοσίευσαν μια πολυκεντρική μελέτη για την επίδραση των μακροχρόνιων διαστημικών πτήσεων στον εγκέφαλο και στο σύνολο της φυσιολογίας των αστροναυτών.
Ο αστροναύτης **Scott Kelly** που έζησε σχεδόν 1 χρόνο στο Διεθνή Διαστημικό Σταθμό, εμφάνισε σοβαρά προβλήματα, όπως ελάττωση της μάζας σώματος , αστάθεια του γονιδιώματος , οίδημα των μεγάλων αγγείων , αλλοίωση του σχήματος των οφθαλμών , διαταραχές του μεταβολισμού , φλεγμονές , αλλαγές του μικροβιώματος και **σημαντική επιμήκυνση του Τελομερούς !**

Το μήκος του τελομερούς επανήλθε στα προ της πτήσεως επίπεδα 6 μήνες μετά την επιστροφή του στη γη. Ελέγχθηκε επίσης και ο μονοζυγωτικός δίδυμος αδελφός του (που δεν είχε ταξιδέψει στο διάστημα) και δεν είχε σημαντικές μεταβολές στο μήκος του τελομερούς.

Τον Νοέμβριο 2020, η Καθηγήτρια του Colorado State University, ΗΠΑ, **Susan Bailey** [128], με μεγάλη ομάδα 200 ερευνητών, εδημοσίευσαν 30 επιστημονικές εργασίες με μελέτες 10 αστροναυτών, του Scott Kelly συμπεριλαμβανομένου. Τα ευρήματα επιβεβαίωσαν εκείνα της Francine E. Garrett-Bakelman.

Επί πλέον, η ομάδα της **Bailey** εμελέτησε δίδυμους ορειβάτες των Ιμαλαΐων. Τα ευρήματα έδειξαν βλαπτική επίδραση του **Οξειδωτικού Stress** στο Τελομερές. Είναι ήδη γνωστό ότι παράγοντες που ενεργοποιούν την Τελομεράση μπορούν να περιορίσουν τα συμπτώματα της γήρανσης αναπληρώνοντας τις απώλειες του Τελομερούς.

Επίσης μπορούν να αυξήσουν την αντίσταση των κυττάρων στην απόπτωση που προκαλείται από το Οξειδωτικό Stress, επιβραδύνοντας την γήρανση (**Jäger K., et al.** [55], **2016**, University of Berlin, Γερμανία).
Η ενεργοποίηση της Τελομεράσης είχε ήδη αναφερθεί [56,57, 58,59,60] σε μελέτες όχι μόνο σε επίμυες (**Wojtyla A et al.** [56], **2011,** Poznan University of Medical Sciences, Πολωνία) αλλά και σε ανθρώπους (**Bruno Bernardes de Jesus, Maria A Blasco** [58], **2012**, Spanish National Cancer Research Centre, Madrid, Ισπανία).

Όμως, ιδιαίτερα ενδιαφέρουσες είναι οι **μελέτες που δείχνουν επιβράδυνση της φυσιολογικής γήρανσης χωρίς αύξηση της πιθανότητας καρκινογένεσης, σε ενήλικες επίμυες** [59] [60].

Πειραματικά επιβεβαιωμένοι παράγοντες που ενεργοποιούν την Τελομεράση είναι : **Irisin, TA-65, AGS-499, L-carnitine, MSCs, ZnSO4, Cotinine.**

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ ΣΤΟ ΜΗΚΟΣ ΤΟΥ ΤΕΛΟΜΕΡΟΥΣ

Οι διακυμάνσεις στο μήκος του Τελομερούς μεταξύ των νεογνών είναι μεγάλες, όπως και μεταξύ των ενηλίκων (**Okuda K. Et al.** [61], **2002**, The Hypertension Research Center, University of Medicine and Dentistry of New Jersey Medical School, Newark, NJ, ΗΠΑ).
Η φθορά του Τελομερούς είναι ταχύτερη στους άνδρες παρά στις γυναίκες (**Dalgård C. et al.** [62]**, 2015**, University της Νότιας Δανίας ; Université de Lorraine, Nancy, Γαλλία), χωρίς όμως να υπάρχει σύμπτωση απόψεων για τη σχέση μεταξύ του φύλου και του μήκους του τελομερούς.

Οι μελέτες δείχνουν ότι **τα τελομερή των Λευκοκυττάρων είναι μακρύτερα στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες** (**Nawrot TS et al.** [63], **2004,** University of Leuven, Βέλγιο ; **Mayer S et al.** [64], **2006,** University of Ulm, Γερμανία.
Είναι γνωστό ότι τα Τελομερή είναι ιδιαιτέρως ευαίσθητα στο **Οξειδωτικό Stress** (OS) (**von Zglinicki T** [65]**, 2002**, Dept Gerontology, University of Newcastle, Newcastle upon Tyne, UK).

Όμως οι γυναίκες εμφανίζουν χαμηλότερα από τους άνδρες επίπεδα Ελευθέρων Ριζών Οξυγόνου λόγω των υψηλών τιμών των Οιστρογόνων [63] (**Carrero JJ et al.** [66], **2008**, Karolinska University Hospital at Huddinge, Stockholm, Σουηδία). Οι ορμόνες αυτές ελαττώνουν την παραγωγή Ελευθέρων Ριζών Οξυγόνου, έχουν ισχυρή αντιοξειδωτική δράση και ρυθμίζουν τα αντιοξειδωτικά γονίδια (**Viña J et al.** [67], **2005**, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Valencia, Ισπανία).

Καθώς η Τελομεράση απουσιάζει στα περισσότερα σωματικά κύτταρα των ενηλίκων, είναι δύσκολο να εκτιμηθεί πως επηρεάζει το μήκος του Τελομερούς στους διάφορους ιστούς. Η **Τεστοστερόνη** δεν έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες και σχετίζεται με αυξημένη ευαισθησία στο Οξειδωτικό Stress που μπορεί να οδηγήσει σε φθορά του Τελομερούς (**Alonso-Alvarez C et al**. [68], **2007,** Université Pierre et Marie Curie, Paris, Γαλλία).
Ακόμη και οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες εμφανίζουν βραδύτερη φθορά του Τελομερούς των Λευκοκυττάρων, από τους άνδρες της ίδιας ηλικίας [64].

Μια από τις μεγαλύτερες μετα-αναλύσεις δημοσιεύθηκε από τους **Gardner et al., [70], 2014**, (University of Bristol, Bristol, UK. ; University College London, Αγγλία), οι οποίοι ανέλυσαν **36.230** περιπτώσεις και έδειξαν ότι οι γυναίκες είχαν μακρύτερα Τελομερή από τους άνδρες.
Είχε προηγηθεί ένα σημαντικό πείραμα σε διζυγωτικά δίδυμα το **2008,** (**Brüderlein S. et al**. [71], Peter Möller Institute of Pathology, Ulm University, Ulm, Γερμανία), που έδειξε ότι τα Τελομερή των Λευκοκυττάρων των θηλέων ήσαν μακρύτερα από εκείνα των αρρένων.

Η μητρική επίδραση

Καθώς το μήκος του Τελομερούς είναι ένας χρήσιμος δείκτης του **Stress**, είναι αναμενόμενο το μήκος του στα νεογνά να σχετίζεται με την έκθεση της μητέρας σε διάφορους **παράγοντες Stress κατά την κύηση**.

Η σχέση αυτή παρετηρήθη σε άρρενα νεογέννητα και όχι σε θήλεα **(!)** και αφορούσε σε παράγοντες κινδύνου όπως Κάπνισμα , Παχυσαρκία , Κατάθλιψη και Σεξουαλικές καταχρήσεις εκ μέρους της μητέρας (**Michelle Bosquet Enlow, Valentina Bollati, Georgios Sideridis et al.** [72] Department of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, MA, ΗΠΑ).

Επίσης, τα επίπεδα της Κορτιζόλης του 3ου τριμήνου της κύησης ήσαν υψηλότερα στις μητέρες αρρένων νεογνών με βραχύτερα του φυσιολογικού Τελομερή (**Michelle Bosquet Enlow, Georgios Sideridis et al**. [73], **2019**, Boston Children's Hospital and Harvard Medical School Boston, MA, ΗΠΑ ; Università degli Studi di Milano, Milan, Ιταλία.

Η πατρική επίδραση

Ενδιαφέρον προκαλεί μια μελέτη από τα Πανεπιστήμια του New Jersey και το Columbia της Νέας Υόρκης, σύμφωνα με την οποία η **ηλικία του πατέρα κατά τη σύλληψη** εμφανίζει θετική σχέση προς το μήκος του Τελομερούς των Λευκοκυττάρων των νεογνών (**Abraham Aviv, Ezra Susser** [74]**,** The Center of Human Development and Aging, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Newark, NJ, ΗΠΑ).
Η θετική αυτή σχέση συνοδεύεται από ελαττωμένο κίνδυνο Αρτηριοσκλήρυνσης , αυξημένο Προσδόκιμο επιβίωσης , αυξημένο κίνδυνο Αχονδροπλασίας , συνδρόμου Marfan και Νευροαναπτυξιακών διαταραχών (π.χ. Αυτισμός).

Το γεγονός ότι **η μεγαλύτερη ηλικία του πατέρα κατά τη σύλληψη οδηγεί σε μακρύτερα Τελομερή του νεογέννητου**, είναι ένα αίνιγμα.
Δεν είναι ακόμα κατανοητοί οι μηχανισμοί αυτής της παράδοξης σχέσης.
Ένα ακόμα παράδοξο είναι ότι ενώ τα Τελομερή βραχύνονται με την ηλικία στα σωματικά κύτταρα, **είναι μακρύτερα στα σπερματοζωάρια που δωρίζονται από μεγαλύτερους σε ηλικία δότες σε σύγκριση με εκείνα που προέρχονται από νεώτερους δότες !**

Συγκεκριμένα, το μήκος του Τελομερούς των νεογνών είναι περί τα 15 έως 20 ζεύγη βάσεων μεγαλύτερο ανά κάθε έτος της πατρικής ηλικίας.

Αυτό πλησιάζει προς τον μέσο όρο της βράχυνσης του Τελομερούς των ενηλίκων, που είναι περί τα 20 έως 30 ζεύγη βάσεων ετησίως. Η δραστηριότητα της Τελομεράσης καταστέλλεται μετά τη γέννηση στα περισσότερα ανθρώπινα σωματικά κύτταρα και στα βλαστικά αιμοποιητικά κύτταρα.

Αντιθέτως, η Τελομεράση εμφανίζει έντονη δραστηριότητα στα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα και στους όρχεις. Πολύ περισσότερες κυτταρικές διαιρέσεις των βλαστικών σπερματοκυττάρων συμβαίνουν στους άνδρες και συνεχίζονται σ' όλη τη ζωή τους, σε αντίθεση με τις γυναίκες που από τη γέννηση τους έως τη σύλληψη του πρώτου παιδιού εμφανίζουν μόνο 1 κυτταρική διαίρεση.

Ο αριθμός των κυτταρικών διαιρέσεων των βλαστικών σπερματοκυττάρων στους άνδρες στις ηλικίες των 20 και 40 ετών εκτιμάται σε **150** και **610** αντιστοίχως.

Το παράδοξο είναι ότι σε κάθε κυτταρική διαίρεση αντί να ακολουθεί βράχυνση του Τελομερούς, εμφανίζεται μικρή αύξηση του μήκους του.

Ίσως αυτό να προσφέρει μια εξήγηση του παράδοξου ευρήματος ότι :

Όσο μεγαλύτερη είναι η ηλικία του πατέρα
κατά την σύλληψη,
τόσο μεγαλύτερο είναι το μήκος του Τελομερούς
του νεογέννητου !

Αξιοσημείωτο είναι ότι ο μεταβολισμός του Τελομερούς είναι δυναμική διαδικασία που επηρεάζεται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες και είναι πολύ εξατομικευμένη.

ΑΠΟΦΕΥΓΟΝΤΑΣ ΤΗΝ ΠΡΩΤΗ ΑΙΤΙΑ ΘΑΝΑΤΟΥ.

ΜΠΟΡΟΥΜΕ ΝΑ ΖΗΣΟΥΜΕ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟ ΚΑΙ ΚΑΛΥΤΕΡΑ ;

Το **2009**, ο **Wulf Dröge** [111], Καθηγητής Ανοσολογίας και Κυτταρικής Βιολογίας στο Πανεπιστήμιο της Χαϊδελβέργης, Γερμανία, στο πολύ γνωστό βιβλίο του με τίτλο την ανωτέρω επικεφαλίδα, αναρωτιέται εάν αποφεύγοντας την πρώτη αιτία θανάτου, μπορούμε να ζήσουμε περισσότερο και με καλύτερη ποιότητα ζωής. Ο Wulf Dröge είναι από το **1987** πρωτοπόρος στη μελέτη των **Αντιδραστικών Μορφών Οξυγόνου**. Μια από τις κύριες ανακαλύψεις του είναι η **διεγερτική επίδραση των Υπεροξειδικών Ριζών και του Υπεροξειδίου του Υδρογόνου επί της λειτουργίας των Λεμφοκυττάρων**.

Η ανακάλυψη αυτή επυροδότησε μια σειρά μελετών για τον ρόλο των Αντιδραστικών Μορφών Οξυγόνου αλλά και της **Γλουταθειόνης** και της προδρόμου της, **Κυστεΐνης**. Ο Dröge διεπίστωσε πρώτος πολύ χαμηλά επίπεδα Κυστεΐνης και Γλουταθειόνης σε ασθενείς με AIDS καθώς και την ελαττούμενη με την ηλικία συγκέντρωση της Κυστεΐνης στο πλάσμα, ελάττωση που θεωρείται ότι προκαλεί **Οξειδωτικό Stress**.

Με τον όρο **"Πρώτη αιτία θανάτου"** εννοείται **η πρωταρχική διαδικασία που περιορίζει το μέγιστο προσδόκιμο επιβίωσης.**

Σε ωρισμένα είδη ζώων, το προσδόκιμο επιβίωσης αυξήθηκε πάνω από **250 %** με μετάλλαξη ενός μόνο γονιδίου, που σημαίνει ότι :

1. Το μέγιστο προσδόκιμο επιβίωσης περιορίζεται από τον πρώτο από τους μηχανισμούς του θανάτου,

2. Οι άνθρωποι μπορούν να κερδίσουν λίγες ακόμα 10 ετίες, κατανικώντας την "πρώτη αιτία θανάτου".

Μέχρι σήμερα η εκπληκτική ανακάλυψη μεταλλάξεων που έχουν σχέση με την μακροβιότητα δεν αποδίδει συγκεκριμένα οφέλη αλλά χρειάζεται κάποιος χρόνος για να μετατραπούν οι ενδείξεις σε ισχυρή πιθανότητα.
Εν τω μεταξύ, αναμένονται παρεμβάσεις που καθυστερούν τη γήρανση.

Στο τρέχον **Δοκιμαστικό Πρόγραμμα του Εθνικού Ινστιτούτου Παρεμβάσεων κατά της Γήρανσης** των ΗΠΑ, διεπιστώθη ότι το ανοσοκατασταλτικό φάρμακο **Rapamycin** αυξάνει το μέγιστο προσδόκιμο επιβίωσης σε επίμυες που άρχισαν τη θεραπεία σε ηλικία αντίστοιχη των 60 ετών για τους ανθρώπους. Η Rapamycin στοχεύει στον ίδιο μηχανισμό με τον οποίο έγινε ήδη παράταση του προσδόκιμου επιβίωσης σε ωρισμένες μεταλλάξεις σκωλήκων, μυγών και επιμύων.

Οι άνθρωποι μπορούν πιθανώς να κερδίσουν λίγες ακόμα 10ετίες πέραν των 120 ετών αξιοποιώντας αυτόν τον μηχανισμό !

Όμως, δύο σημαντικές εργασίες, **το 2016** από το Albert Einstein College of Medicine της Ν. Υόρκης, ΗΠΑ (**Xiao Dong et al.** [223]) και **το 2017** από το Netherlands Interdisciplinary Demographic Institute της Χάγης, Ολλανδία (**Joop de Beer et al.** [224]), παρουσιάζουν ενδείξεις ότι το ανώτατο όριο επιβίωσης δεν μπορεί να υπερβεί τα **125 χρόνια**.

Αυτό εναρμονίζεται σχεδόν πλήρως προς την **Παρ. 6, εδ. 3 της Γένεσης** [1] που γράφτηκε από τον Μωυσή πριν 3.500 χρόνια ! :

"... καὶ εἶπε Κύριος ὁ Θεός· οὐ μὴ καταμείνῃ τὸ πνεῦμά μου ἐν τοῖς ἀνθρώποις τούτοις εἰς τὸν αἰῶνα διὰ τὸ εἶναι αὐτοὺς σάρκας,
*ἔσονται δὲ αἱ ἡμέραι αὐτῶν **ἑκατὸν εἴκοσιν ἔτη**".*

Είναι ενδιαφέρον ότι στη Γενεαλογία της Γένεσης οι ηλικίες ακολουθούν φθίνουσα πορεία : Από τα **969** χρόνια που έζησε ο **Μαθουσάλας** έως τα **175** χρόνια που έζησε ο **Αβραάμ**, ενώ από τον Αβραάμ έως τον **Μωυσή** ο μέγιστος χρόνος επιβίωσης μειώθηκε βαθμιαία στα **120** χρόνια ! [1]

Το 2018, οι **Elisabetta Barbi et al.** [225] από το Sapienza University της Ρώμης, εδημοσίευσαν μια επαναστατική εργασία. Μεταξύ 2009 και 2015 εμελέτησαν τους καταλόγους των γεννήσεων και θανάτων **3.836 αιωνόβιων** της Ιταλίας **άνω των 105 ετών** (είχαν γεννηθεί μεταξύ 1896 και 1910).

Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συχνότητα θανάτου αυξάνεται εκθετικά μέχρι την ηλικία των 80 ετών, μετά ελαττώνεται και επιπεδώνεται μετά τα 105 έτη, με την τροχιά της καμπύλης να υποδεικνύει ότι :

"**Το όριο της μακροβιότητας του ανθρώπου δεν το έχουμε φτάσει ακόμη**".

Στις 28 Σεπτεμβρίου του 2018, στο έγκυρο περιοδικό "SCIENCE", οι **H. Beltran-Sanchez, S. N. Austad, C. E. Finch** [226] από University of California, Los Angeles, CA, University of Alabama, Birmingham, AL και University of Southern California, Los Angeles, CA, USA, εδημοσίευσαν μια μελέτη - σχολιασμό για την εργασία των Ιταλών ερευνητών, υπεστηρίζοντες ότι η πιθανότητα επιβίωσης πάνω από το ρεκόρ της Γαλλίδας **Jeanne Louise Calment** (21-2-1875 – 4-8-1997, 122 χρόνια και 164 ημέρες) φαίνεται μακρινή.
Οι ερευνητές προσθέτουν : "***εκτός εάν απροσδόκητα μεγάλες βιοϊατρικές εξελίξεις βελτιώσουν τη βασική βιολογία της ανθρώπινης γήρανσης***"

Το μήκος του Τελομερούς των νεογνών κυμαίνεται από **5.000 έως 15.000 ζεύγη βάσεων** των Νουκλεοτιδίων (**Jason Sanders, Anne B Newman** [227]**, 2013**) ή κατ'άλλους **8.000 έως 13.000**. Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και έως την ηλικία των 20 ετών, ο ρυθμός βράχυνσης του Τελομερούς είναι πολύ γρήγορος λόγω του αυξημένου ρυθμού των κυτταρικών διαιρέσεων που απαιτούνται για την τελική δομή και συγκρότηση του οργανισμού.

Με τα ανωτέρω δεδομένα, ας τολμήσουμε λίγα απλά Μαθηματικά :

- **---** Αν διαιρέσουμε το μικρότερο μήκος του Τελομερούς, **5.000 ζεύγη βάσεων** διά του μεγαλύτερου ρυθμού βράχυνσης του Τελομερούς, **40 ζεύγη βάσεων ετησίως**, έχουμε το Μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης, δηλαδή **125 χρόνια !**
- **---** Αν δεχθούμε ως μικρότερο μήκος τα **8.000 ζεύγη**, θα έχουμε ως Μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης, τα **200 χρόνια !**
- **---** Αν δεχθούμε ως μεγαλύτερο μήκος τα **13.000 ζεύγη βάσεων** και το διαιρέσουμε διά του μικρότερου ρυθμού βράχυνσης του Τελομερούς, **20 ζεύγη βάσεων ετησίως,** θα έχουμε ως Μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης, τα **650 χρόνια** !
- **---** Αν διαιρέσουμε το μεγαλύτερο μήκος του Τελομερούς, **15.000 ζεύγη βάσεων** διά του μικρότερου ρυθμού βράχυνσης του Τελομερούς, **20 ζεύγη βάσεων ετησίως**, θα έχουμε το Μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης, δηλαδή **750 χρόνια !**

Αυτό που προκύπτει, παρ' όλο που φαίνεται σαν ανέκδοτο, είναι ότι το προσδόκιμο επιβίωσης του ανθρώπου μπορεί να κυμαίνεται από **125 έως 750 χρόνια** ή από **200 έως 650 χρόνια** και θα μπορούσαμε να ονομάσουμε το χρονικό αυτό διάστημα ως **:**

"**Γονιδιακά Προγραμματισμένο Προσδόκιμο Επιβίωσης**".

Αυτό βέβαια δυστυχώς δεν συμβαίνει γιατί πολλοί γνωστοί και άγνωστοι παράγοντες "φροντίζουν" γι' αυτό, όπως :

Stress - Σωματικό, Ψυχολογικό, Μεταβολικό, Οξειδωτικό
(**Ελεύθερες Ρίζες O_2**)

Διαταραχή Βιολογικού Ωρολογιού

Λίγος και κακός Ύπνος **Κακή Διατροφή**

Κληρονομικότητα **Μόλυνση του Περιβάλλοντος**

Τρόπος Ζωής (Κάπνισμα, Αλκόλ, Εξαρτήσεις κ.ά**)**

Ατυχήματα **Λοιμώξεις – Επιδημίες**

Εγκληματικές ενέργειες **Πόλεμοι**

Φυσικές καταστροφές

Μετά τα 20 έτη, ο ρυθμός βράχυνσης του Τελομερούς εμφανίζει βαθμιαία επιβράδυνση με τους βραδύτερους ρυθμούς να παρατηρούνται στις μεγαλύτερες ηλικίες.
Κατά Μέσο Όρο, ο ρυθμός της βράχυνσης του Τελομερούς κυμαίνεται από **20 έως 40 ζεύγη βάσεων ετησίως** (**Irene Pusceddu et al.** [228], **2018** Hospital of Bolzano, Bolzano, Italy ; Medical Faculty of Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany .

Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα είναι η πειραματική εργασία των **Franz Hoelzl et al.** [237], **2016,** από την Κτηνιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου της Βιέννης, που αποδεικνύει ότι : **Η μεγάλη διαθεσιμότητα τροφής επιβραδύνει την γήρανση, αυξάνοντας το μήκος του Τελομερούς.**

Η ΒΑΘΜΙΑΙΑ ΑΥΞΗΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΣΔΟΚΙΜΟΥ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ

Μέσος Παγκόσμιος Όρος κατά την γέννηση [251] [252] .
Από το **1800** που υπάρχουν αξιόπιστες μετρήσεις Σύμφωνα με τον **Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ)** [659] και την **Παγκόσμια Τράπεζα** [660]

ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΑ	ΜΕΣΟΣ ΠΑΓΚΟΣΜΙΟΣ ΟΡΟΣ	ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΑ	ΜΕΣΟΣ ΠΑΓΚΟΣΜΙΟΣ ΟΡΟΣ	ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΑ	ΜΕΣΟΣ ΠΑΓΚΟΣΜΙΟΣ ΟΡΟΣ	ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΑ	ΜΕΣΟΣ ΠΑΓΚΟΣΜΙΟΣ ΟΡΟΣ
1800	**28.5**	**1900**	**32**	**1970**	**58.09**	**1995**	**65.63**
1850	**29.3**	**1950**	**46.96**	**1975**	**60.27**	**2000**	**67.05**
1870	**29.7**	**1955**	**49.37**	**1980**	**62.07**	**2010**	**70.88**
		1960	**51.18**	**1985**	**63.71**	**2015**	**72.28**
		1965	**55.43**	**1990**	**64.56**	**2020**	**72.5**

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 *Η Βαθμιαία Αύξηση του Προσδόκιμου Επιβίωσης Παγκοσμίως*

Μπορούμε να παρατηρήσουμε:

1) Σε έναν αιώνα **1800 - 1900**, το Προσδόκιμο Επιβίωσης αυξήθηκε μόνο κατά **3,5 χρόνια** Η μέση ετήσια αύξηση ήταν 0,035 χρόνια .

2) Στον αιώνα **1900 - 2000**, αυξήθηκε κατά **35,05 χρόνια,** δηλαδή υπερδιπλάσθηκε **!** Η μέση ετήσια αύξηση ήταν 0,35 χρόνια, δεκαπλάσια από τον προηγούμενο αιώνα!

3) Από το **2000 έως το 2020** αυξήθηκε κατά **5,45 χρόνια**. Η μέση ετήσια αύξηση ήταν 0,27 χρόνια. Εάν αυτή η μέση ετήσια αύξηση συνεχισθεί, το **2100** το Παγκόσμιο Προσδόκιμο Επιβίωσης θα είναι 21,6 χρόνια μεγαλύτερο από το 2020, ήτοι **94,10 χρόνια.**

Η ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΣΔΟΚΙΜΟΥ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΑΠΟ ΤΟ 2000 ΕΩΣ ΚΑΙ ΤΟ 2020 *

Τελευταία Ενημέρωση 2 – 8 - 2024	Προσδόκιμο Επιβίωσης			Προσδόκιμο Επιβίωσης στην Ηλικία των 60 ετών		
	Πληθυσμού	Ανδρών	Γυναικών	Πληθυσμού	Ανδρών	Γυναικών
2020	80.6 [80.6-80.7]	78.5 [78.5-78.6]	82.8 [82.7-82.9]	23.4 [23.3-23.4]	22.0 [22.0-22.1]	24.6 [24.6-24.7]
2019	80.9 [80.9-81.0]	78.8 [78.8-78.9]	83.0 [83.0-83.1]	23.7 [23.7-23.8]	22.4 [22.4-22.5]	24.9 [24.9-25.0]
2018	81.1 [81.0-81.1]	78.9 [78.8-78.9]	83.2 [83.2-83.3]	23.8 [23.8-23.9]	22.5 [22.5-22.6]	25.1 [25.1-25.2]
2017	80.7 [80.7-80.8]	78.5 [78.5-78.6]	82.9 [82.8-82.9]	23.5 [23.5-23.5]	22.1 [22.1-22.2]	24.8 [24.8-24.8]
2016	80.7 [80.7-80.8]	78.5 [78.5-78.6]	82.9 [82.9-83.0]	23.7 [23.7-23.8]	22.4 [22.4-22.4]	25.0 [25.0-25.1]
2015	80.4 [80.4-80.5]	78.2 [78.2-78.2]	82.7 [82.7-82.8]	23.4 [23.4-23.5]	22.0 [22.0-22.1]	24.8 [24.8-24.9]
2014	80.8 [80.8-80.9]	78.6 [78.6-78.6]	83.1 [83.1-83.2]	23.8 [23.7-23.8]	22.3 [22.3-22.4]	25.1 [25.1-25.2]
2013	80.8 [80.8-80.9]	78.5 [78.5-78.6]	83.1 [83.1-83.1]	23.7 [23.7-23.8]	22.3 [22.3-22.4]	25.0 [25.0-25.1]
2012	80.2 [80.2-80.3]	77.9 [77.9-78.0]	82.6 [82.5-82.7]	23.2 [23.2-23.3]	21.8 [21.8-21.9]	24.6 [24.6-24.7]
2011	80.4 [80.4-80.4]	78.0 [78.0-78.0]	82.8 [82.8-82.9]	23.5 [23.5-23.5]	22.0 [22.0-22.1]	24.9 [24.9-24.9]
2010	80.2 [80.2-80.3]	77.9 [77.9-78.0]	82.6 [82.6-82.7]	23.4 [23.4-23.5]	22.1 [22.1-22.1]	24.7 [24.7-24.8]
2009	80.0 [80.0-80.1]	77.5 [77.5-77.6]	82.6 [82.6-82.7]	23.3 [23.2-23.3]	21.8 [21.8-21.9]	24.7 [24.6-24.7]
2008	79.9 [79.9-80.0]	77.5 [77.5-77.6]	82.4 [82.4-82.5]	23.0 [23.0-23.1]	21.6 [21.6-21.7]	24.4 [24.4-24.4]
2007	79.5 [79.4-79.5]	77.0 [77.0-77.1]	82.0 [82.0-82.1]	22.7 [22.7-22.8]	21.3 [21.3-21.4]	24.1 [24.1-24.1]
2006	79.7 [79.7-79.8]	77.4 [77.4-77.5]	82.2 [82.2-82.3]	22.9 [22.9-22.9]	21.5 [21.5-21.6]	24.2 [24.2-24.3]
2005	79.4 [79.4-79.5]	77.0 [77.0-77.1]	81.9 [81.9-82.0]	22.7 [22.7-22.8]	21.3 [21.2-21.3]	24.1 [24.1-24.1]
2004	79.2 [79.2-79.3]	76.8 [76.8-76.9]	81.7 [81.7-81.8]	22.5 [22.5-22.5]	21.1 [21.1-21.2]	23.8 [23.8-23.9]
2003	79.1 [79.1-79.2]	76.8 [76.8-76.9]	81.5 [81.5-81.6]	22.3 [22.3-22.3]	20.9 [20.9-21.0]	23.6 [23.5-23.6]
2002	79.0 [79.0-79.1]	76.6 [76.6-76.7]	81.4 [81.4-81.5]	22.2 [22.2-22.3]	20.8 [20.8-20.9]	23.5 [23.5-23.6]
2001	78.8 [78.8-78.9]	76.4 [76.4-76.5]	81.3 [81.3-81.4]	22.2 [22.2-22.2]	20.8 [20.8-20.9]	23.5 [23.5-23.5]
2000	78.4 [78.4-78.5]	76.0 [76.0-76.1]	81.0 [81.0-81.1]	21.8 [21.8-21.9]	20.4 [20.4-20.5]	23.2 [23.1-23.2]

ΠΙΝΑΚΑΣ 3 *Η Διακύμανση του Προσδόκιμου Επιβίωσης στην Ελλάδα, 2000 - 2020*

* **2024** (Εκτίμηση) : **81.9 Έτη** Άνδρες : **79.4** Γυναίκες : **84.6** World-Factbook [762] 29-4-2025

Τα τελευταία 20 χρόνια εμφανίζεται μια βαθμιαία, μικρή μεν αλλά ανησυχητική μείωση του ρυθμού της αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης στις περισσότερες χώρες όπως προκύπτει από την σύγκριση της Μέσης Ετήσιας Αύξησης, **0,35 χρόνια** για την περίοδο 1900 – 2000, έναντι **0,27 χρόνια** για την περίοδο 2000 – 2020, προφανώς λόγω εντονώτερης επίδρασης των παραγόντων της σελ. 156 και ιδιαίτερα του παράγοντος "Επιδημίες" (Covid-19).
Η μείωση αυτή αποτυπώνεται και στα σχετικά Ελληνικά Στατιστικά δεδομένα, ιδίως μετά το 2018. Αντίθέτως το World-Factbook εκτιμά μια αυξητική τάση για το 2024.

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΣΔΟΚΙΜΟΥ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΜΕ ΤΟ ΕΙΣΟΔΗΜΑ

Πολύ ενδιαφέρουσα είναι η συσχέτιση του Προσδόκιμου Επιβίωσης με το ύψος του Εισοδήματος, από την Παγκόσμια Τράπεζα [253].
Ενδεικτικά, για το **2020** :

Εισόδημα	Προσδόκιμο Επιβίωσης
Υψηλό	80 χρόνια
Ανώτερο Μέσο	76 χρόνια
Μέσο	72 χρόνια
Κατώτερο Μέσο	69 χρόνια
Χαμηλό	64 χρόνια

ΠΙΝΑΚΑΣ 4 *Συσχέτιση του Προσδόκιμου Επιβίωσης με το Εισόδημα*

Βλέπουμε μια διαφορά 8 χρόνων από το Μέσο στο Χαμηλό εισόδημα και 16 χρόνων από το Υψηλό στο Χαμηλό εισόδημα. Μας θυμίζει την πειραματική εργασία των Franz Hoelzl et al. [237], (*Σελ. 156*), σε πειραματόζωα, από το Πανεπιστήμιο της Βιέννης, που απέδειξαν ότι η μεγάλη διαθεσιμότητα τροφής επιβραδύνει την γήρανση αυξάνοντας το μήκος του Τελομερούς.
Η πολύ σημαντική επίδραση της κοινωνικο-οικονομικής κατάστασης των ατόμων στο προσδόκιμο επιβίωσης αλλά και στο προσδόκιμο μιας υγιούς ζωής, αναδεικνύονται από μια μεγάλη πολυκεντρική και πολυεθνική μελέτη από Πανεπιστήμια του Ηνωμένου Βασιλείου, της Γαλλίας, της Σουηδίας και της Φινλανδίας, του **2019**, για τις ηλικίες **50** έως **75** ετών (**Jenny Head et al.** [646]).

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, γυναίκες και άνδρες της υψηλότερης, κοινωνικο-οικονομικής κατάστασης μπορούσαν να προσδοκούν κατά **82 %** μια καλή υγεία, σε αντίθεση με το **68 %** των ατόμων της χαμηλότερης κοινωνικο-οικονομικής κατάστασης.
Στη Γαλλία, τα αντίστοιχα ποσοστά ήσαν **85-87 %** με **77-79 % .**
Στη Φινλανδία, **75 %** με **47-50 %.** Στη Σουηδία, **80-83 %** με **72-75 % .**

Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι **η μείωση των κοινωνικο-οικονομικών ανισοτήτων θα αποτελούσε σημαντική συνεισφορά στην παράταση του προσδόκιμου ζωής, κυρίως, μιας ζωής ελεύθερης από τις ασθένειες που συνοδεύουν την γήρανση.**

Τον Σεπτέμβριο του **2023** μια μακροχρόνια και πολυπληθυσμιακή μελέτη από την Φινλανδία (**Tuija M Mikkola et al**. [647], University of Helsinki), εξέτασε την επίδραση διαφόρων παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της κοινωνικο-οικονομικής κατάστασης, στο υγιές προσδόκιμο ζωής, σε **13.140** συμμετέχοντες που είχαν γεννηθεί μεταξύ 1934 και 1944. Τα αποτελέσματα ήσαν παρόμοια.

Κατόπιν αυτών, οι ερυνητές διατυπώνουν την άποψη ότι η παράταση μιας υγιούς γήρανσης προϋποθέτει μια συστηματική διά βίου προσέγγιση του προβλήματος.
Είχε προηγηθεί, τον Μάρτιο του **2020**, μια προοπτική και περισσότερο πολυπληθυσμιακή μελέτη (**Tommi Härkänen et al**. [648]) με **38.549** συμμετέχοντας από τα Ινστιτούτα Finnish Institute for Health and Welfare και Age Institute, Helsinki, Φινλανδία.

Σκοπός ήταν η εκτίμηση της **Αναμενόμενης Ηλικίας Θανάτου** (Expected Age of Death), βάσει 27 Παραγόντων Κινδύνου, χωρισμένων σε 4 ομάδες :

1 . Κοινωνικό-οικονομική κατάσταση και Ιατρικό ιστορικό.

2 . Τρόπος ζωής.

3 . Ικανοποίηση από τη ζωή και

4 . Βιολογικοί παράγοντες κινδύνου.

Οι ερευνητές εφήρμοσαν ένα **μοντέλο παλινδρόμησης Poisson *** για τα δεδομένα επιβίωσης, με χωρισμό τους σε διαστήματα 1 έτους.
Οι ηλικίες των συμμετεχόντων εκυμαίνοντο μεταξύ **25** και **74 ετών** (Εθνική μελέτη FINRISK).
Τα κύρια κριτήρα έκβασης ήσαν τα δεδομένα θνησιμότητας και θνητότητας, βάσει μητρώων από το **1987 έως το 2014** με μέσο χρόνο παρακολούθησης **16 έτη** στη διάρκεια των οποίων κατέγραψαν **4.310 θανάτους**.

***** *Στη Στατιστική, η παλινδρόμηση Poisson είναι μια γενικευμένη γραμμική μορφή παλινδρομικής ανάλυσης, που χρησιμοποιείται για τη προτυποποίηση δεδομένων μέτρησης και πινάκων ενδεχομένων ευρημάτων.*

Τα ευρήματα ήσαν ότι σχεδόν όλοι οι παράγοντες κινδύνου είχαν στατιστικώς σημαντική θετική συσχέτιση με τη θνησιμότητα και την θνητότητα.
Η μεγαλύτερη διαφορά στην Αναμενόμενη Ηλικία Θανάτου ευρέθη μεταξύ των καπνιστών τακτικής χρήσης και αυτών που δεν κάπνισαν ποτέ.
Συγκεκριμένα, για έναν άνδρα 35 ετών, το **κάπνισμα** προκαλούσε μείωση της Αναμενόμενης Ηλικίας Θανάτου κατά 6,6 χρόνια (από 86,8 σε 80,2 έτη).
Ο **Διαβήτης** προκαλούσε κάπως μεγαλύτερη διαφορά.

Όσοι δεν είχαν **φυσική, σωματική δραστηριότητα** είχαν 2,4 χρόνια μικρότερη Αναμενόμενη Ηλικία Θανάτου σε σύγκριση με αυτούς που είχαν έντονη φυσική δραστηριότητα.
Όσοι αισθανόντουσαν ότι **η ζωή τους ήταν ανυπόφορη** λόγω του έντονου Stress, είχαν μικρότερη Αναμενόμενη Ηλικία Θανάτου κατά 2,8 χρόνια σε σύγκριση με εκείνους που θεωρούσαν ότι η ζωή τους είχε περιεχόμενο.

ΤΙ ΣΥΜΒΑΙΝΕΙ ΜΕ ΤΟΥΣ ΑΙΩΝΟΒΙΟΥΣ ;

Αιωνόβιοι ή Υπεραιωνόβιοι καλούνται οι άνθρωποι που ζουν πάνω από 100 χρόνια. Ο αριθμός των αιωνόβιων σ'όλο τον κόσμο αυξάνει συνεχώς λόγω του αυξανόμενου προσδόκιμου επιβίωσης.
Σύμφωνα με τον ΟΗΕ, το **2021** υπήρχαν **573.000** υπεραιωνόβιοι σ'όλο τον κόσμο.
Οι ΗΠΑ έχουν τους περισσότερους αιωνόβιους σε απόλυτο αριθμό, **97.000**, ενώ η Ιαπωνία έχει το υψηλότερο ποσοστό σε αναλογία πληθυσμού, **0,06 %**.

Έπονται η Γαλλία, η Ισπανία και η Ιταλία–πρώτες στην Ευρώπη– με **0,03 %**.
Η αναλογία γυναικών προς άνδρες είναι **3 : 1 !** (**Renee Stepler** [382]**, 2016**, Pew Research Center, Washington, D.C., USA) και (**Office for National Statistics** [649], **2021**). Περισσότεροι από 95.000 από αυτούς που ήσαν 65 ετών το 2012 μπορούν να αναμένουν να γιορτάσουν τα **100α γενέθλιά** τους το **2047**.

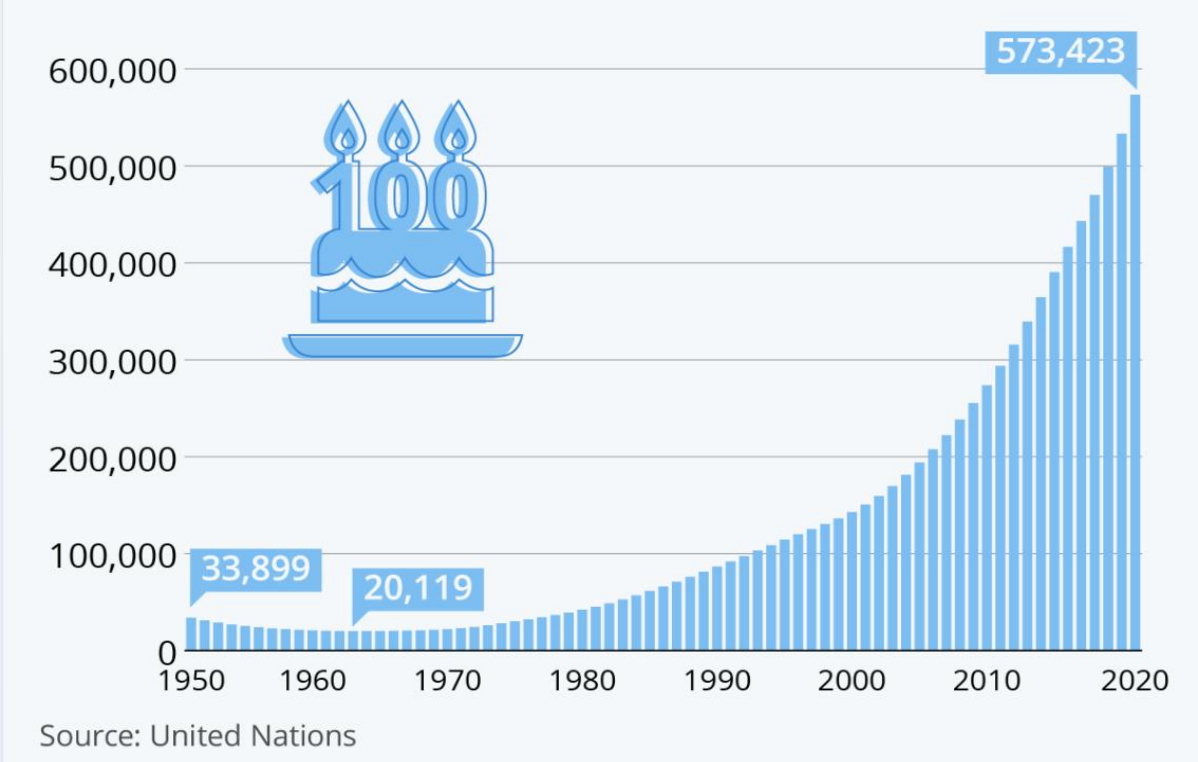
Στο Ηνωμένο Βασίλειο, ο αριθμός των αιωνοβίων από **600** το 1961 αυξήθηκε σε **13.000** το 2010. Ο αριθμός αναμένεται μέχρι το 2035 να έχει ξεπεράσει το όριο των **100.000**. Κατά την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία, από αυτούς που γεννήθηκαν το 2013, το 1/3, **135.000 άνδρες** και **156.000 γυναίκες,** αναμένεται να είναι ακόμα ζωντανοί μέχρι την **ηλικία των 100 ετών** (**UK Statistics Authority** [383], **2013**).
Στις ΗΠΑ, το **2024**, το **78 % των αιωνόβιων ήσαν γυναίκες** και το **22 % άνδρες**.
Το **77 %** των σημερινών αιωνοβίων είναι λευκοί.
Οι ΗΠΑ καθιέρωσαν την 22 Σεπτεμβρίου ως Εθνική Ημέρα των Αιωνόβιων με έτος έναρξης το 2024. Ο ΟΗΕ προβλέπει ότι το **2050** οι αιωνόβιοι θα είναι **3.700.000** ! Οι περισσότεροι αιωνόβιοι πάσχουν από τις ίδιες ασθένειες με όλους τους άλλους, απλώς αρρωσταίνουν μερικές δεκαετίες αργότερα.

Ο **Nir Barzilai** [384], **2015**, Διευθυντής του Ινστιτούτου Έρευνας για τη Γήρανση, στο Albert Einstein College of Medicine στη Νέα Υόρκη, ΗΠΑ, προσπαθεί να καταλάβει γιατί. Έχει μελετήσει μεγάλο αριθμό αιωνόβιων που μοιράζονται παρόμοια γενετική υποδομή.
Ο Barzilai διεξάγει μια σημαντική μελέτη σχετικά με το φάρμακο του Διαβήτη τύπου ΙΙ, **Μετφορμίνη**, το οποίο έχει δείξει ότι μπορεί να καθυστερήσει τις ασθένειες της γήρανσης στα ζώα.

Μίλησε στο National Geographic για την ελπίδα του ότι το ίδιο θα ισχύει και για τους ανθρώπους, για την ευρύτερη έρευνα του σχετικά με τη γήρανση και για τις προοπτικές για τα γηρατειά του :

"Ο τρόπος ζωής είναι σημαντικός. Αν κάνουμε ό,τι μας λένε οι γιατροί - αν ασκούμαστε και θεραπεύουμε την υπέρταση και τον διαβήτη μας, δεν καπνίζουμε κ.λ.π. - είναι περισσότερο πιθανό να ζήσουμε πάνω από την ηλικία των 80 ετών. Όμως, οι αιωνόβιοι μας ως ομάδα δεν συμπεριεφέροντο με τον τρόπο που μας λένε οι γιατροί. Το 50 % ήσαν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Το 50% των ανδρών και το 30% των γυναικών κάπνιζαν στο μεγαλύτερο μέρος της ζωής τους !

Δηλαδή, προστατεύθηκαν με τον τρόπο που οι περισσότεροι άνθρωποι δεν προστατεύονται !



ΕΙΚΟΝΑ 20 *Η Αύξηση του αριθμού των αιωνοβίων ανά 10ετία στον κόσμο* [806]

Ξέρετε πώς οι άνθρωποι στον αθλητισμό παίρνουν αυξητικές ορμόνες και κάποιοι γιατροί δίνουν αυξητικές ορμόνες σε ηλικιωμένους για την μεταστροφή του καταβολισμού σε αναβολισμό με στόχο την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης ;
Το αντίθετο όμως ισχύει : Όταν ελέγχετε τις αυξητικές ορμόνες και δεν τις δίνετε, τότε είναι που η μακροζωία ανεβαίνει. Συμβαίνει σ' όλη τη φύση :
Τα πόνυ ζουν περισσότερο από τα άλογα. Τα μικρά σκυλιά ζουν περισσότερο από τα μεγάλα σκυλιά. Ας είμαστε προσεκτικοί. Θα αποδειχθεί άραγε η ***Μετφορμίνη*** *ενεργετική στη γήρανση ; Ελπίζουμε.*
Για 60 χρόνια, εκατομμύρια άνθρωποι την έχουν χρησιμοποιήσει και τίποτα κακό δεν έχει συμβεί. ***Η Μετφορμίνη είναι ο τρόπος για να ανοίξει ο δρόμος****.*
Όταν τα φαρμακευτικά προϊόντα ακολουθήσουν αυτόν τον δρόμο, θα έχουμε καλύτερα φάρμακα. Γι 'αυτό πιστεύουμε ότι η επόμενη δεκαετία θα είναι πραγματικά συναρπαστική".

ΧΩΡΕΣ	ΣΥΝΟΛΟ	ΓΥΝΑΙΚΕΣ	ΑΝΔΡΕΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΝΑ 10.000	ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΠΡΟΣ ΑΝΔΡΕΣ
ΙΑΠΩΝΙΑ	**146.000**	**118.453**	**20.563**	**12**	**7,1**
Η.Π.Α.	**108.000**	**87.623**	**20.377**	**3**	**5,3**
ΚΙΝΑ	**60.000**	**52.200**	**7.800**	**< 1**	**6,7**
ΙΝΔΙΑ	**48.000**	**37.566**	**10.434**	**< 1**	**3,6**
ΤΑΪΛΑΝΔΗ	**38.000**	**29.640**	**8.360**	**5**	**3,5**

ΠΙΝΑΚΑΣ 5 *Οι πρώτες 5 χώρες σε απόλυτο αριθμό αιωνόβιων, το ποσοστό τους σε αναλογία πληθυσμού και η αναλογία Γυναικών προς Άνδρες.*
Pew Research Center Washington, DC, ΗΠΑ [727]

Μελετώντας τα χαρακτηριστικά των αιωνόβιων μπορεί να βρούμε το ελιξήριο της επιβράδυνσης της γήρανσης (**Terry, D.F et al. [76], 2008**, Boston University School of Medicine, Boston, MA, ΗΠΑ ; **Arai, Y et al. [77], 2015**, Keio University School of Medicine, Tokyo, Ιαπωνία ; Newcastle University, Αγγλία).

Διακρίνουμε 3 κατηγορίες αιωνόβιων :

1. Οι «Δραπέτες», 2. Οι «Καθυστερημένοι» και **3. Οι «Επιβιώνοντες».**

Οι «**Δραπέτες**» είναι εκείνοι που φθάνουν σε πολύ προχωρημένη ηλικία, **100 και άνω**, χωρίς ασθένειες.

Οι «**Καθυστερημένοι**» είναι εκείνοι που αρχίζουν να εμφανίζουν χρόνιες ασθένειες **μετά την ηλικία των 85 ετών**.

Οι «**Επιβιώνοντες**» είναι όσοι εμφάνισαν χρόνιες ασθένειες **πριν τα 85** αλλά επιβιώνουν και πέραν αυτής της ηλικίας.

Οι μελέτες στη δυναμική του Τελομερούς στους υπέργηρους και ιδίως οι μακροχρόνιες μελέτες είναι ακόμα πολύ λίγες.
Συνοπτικά, έχει παρατηρηθεί ότι οι «Δραπέτες» έχουν μακρύτερα Τελομερή και καλύτερη διατηρησιμότητα του μήκους των Τελομερών τους (**Gil Atzmon et al.** [75] , **2010**, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, ΗΠΑ ; **Dellara F Terry et al.** [76]**, 2008**, Boston University School of Medicine, Boston, MA, ΗΠΑ ; **Yasumichi Arai et al.** [77], **2015**, Keio University School of Medicine, Tokyo, Ιαπωνία ; Newcastle University Institute for Ageing, Newcastle University, Αγγλία).

Είναι ενδιαφέρον ότι **περισσότεροι από τους μισούς υπέργηρους και αιωνόβιους δεν έχουν κατάθλιψη** ενώ εμφανίζουν συναισθηματική συμπεριφορά απέναντι στα γεγονότα της ζωής και στις στρεσσογόνες καταστάσεις, που διακρίνεται από **χαμηλά επίπεδα Stress**, **θετική αντιμετώπιση της ζωής** και **αισιόδοξη στάση απέναντι στα διάφορα προβλήματα.**

Η μελέτη της Νέας Αγγλίας για τους υπεραιωνόβιους και την εξαιρετική μακροζωία

(The New England Centenarian Study and Exceptional Longevity - NECS)

Η New England Centenarian Study ιδρύθηκε το **1994** ως μια πολυπληθυσμιακή μελέτη όλων των αιωνόβιων που ζουν σε οκτώ πόλεις στην περιοχή της Βοστώνης, ΗΠΑ, με στόχο την καλύτερη κατανόηση των βιο-ψυχο-κοινωνικών χαρακτηριστικών των αιωνόβιων και των μελών των οικογενειών τους και την ανακάλυψη καθοριστικών παραγόντων εξαιρετικής μακροζωίας και υγιούς γήρανσης (**Perls et al. [834], 1999**).

Η μελέτη σύντομα επεξέτεινε τις εγγραφές για να συμπεριλάβει αδέλφια αιωνόβιων και τους απογόνους τους από όλη τη Βόρεια Αμερική και από το **2008** έχει γίνει μια ιδιαίτερη προσπάθεια για τον εντοπισμό και τη στρατολόγηση ατόμων ηλικίας **105 ετών και άνω** (αυτό που ο Nobu Hirose της Ιαπωνικής Μελέτης Αιωνόβιων έχει ονομάσει «**ημι-υπεραιωνόβιους**»).

Εκτός από τη στρατολόγηση μακρόβιων ατόμων, η NECS έχει επίσης στρατολογήσει νεώτερα άτομα αναφοράς από οικογένειες που δεν έχουν μακροζωία καθώς και συζύγους απογόνων αιωνόβιων.

Μεταξύ 1994 και 2012, η μελέτη έχει εγγράψει περισσότερους από **1.800** αιωνόβιους και 123 υπεραιωνόβιους (ηλικίας 110+ ετών), περισσότερους από **600** απογόνους αιωνόβιων και **437** μάρτυρες.
Η πλειοψηφία των αιωνόβιων της NECS γεννήθηκαν **μεταξύ 1880 και 1910** και έφτασαν σε μέση επιβίωση **103** ετών, επιβιώνοντας έτσι 30-40 χρόνια περισσότερο από την μέση επιβίωση που αναλογούσε στο έτος γέννησής τους. (**Andersen et al**. [834], **2012**).

ΜΕΡΟΣ ΙΙΙ

STRESS – ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ – ΚΑΤΕΧΟΛΑΜΙΝΕΣ

ΚΑΙ

ΜΗΚΟΣ ΤΟΥ ΤΕΛΟΜΕΡΟΥΣ

ΝΕΥΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ STRESS

Το Stress είναι ο πιστότερος ακόλουθος του ανθρώπου ανά τους αιώνες.
Σύμφωνα με τον **Vargas Fernandez Luis (1912 - 2011)** [696]**, 1977**, Professor of Medicine in Santiago University, Χιλή ; Los Naranjos, Caracas, Βενεζουέλα,

"***Ως Stress μπορούμε να χαρακτηρίσουμε το σύνολο των Νευροενδοκρινικών αντιδράσεων οι οποίες προκύπτουν από την δράση ενός αιτίου και προκαλούν μια γενικευμένη αλλά μη ειδική αντίδραση που συνίσταται σε παρατεταμένη τροποποίηση της Υποθαλαμικής λειτουργίας και οδηγεί σε υπερέκκριση των ορμονών του προσθίου λοβού της Υποφύσεως, με αποτέλεσμα την διαμόρφωση του εσωτερικού περιβάλλοντος του οργανισμού***".

Το Stress αποτελεί μια κατάσταση που απειλεί την **Ομοιόσταση**, προκαλείται από ενδογενείς ή εξωγενείς δυσμενείς δυνάμεις (στρεσογόνους παράγοντες) και αποσκοπεί στην επιβίωση του οργανισμού ή σε λιγότερο έντονες περιπτώσεις, στην αποφυγή του πόνου ή της δυσφορίας.

Η Ομοιόσταση αποκαθίσταται μετά από μια περίπλοκη αλληλουχία φυσιολογικών και συμπεριφορικών αντιδράσεων με στόχο τη διατήρηση / αποκατάσταση της βέλτιστης ισορροπίας του σώματος (**Εύσταση**).
Η προσαρμοστική απόκριση στο Stress εξαρτάται από μια εξαιρετικά διασυνδεδεμένη νευροενδοκρινική, κυτταρική και μοριακή υποδομή, που ονομάζουμε **Σύστημα Stress**.

Βασικά συστατικά του συστήματος Stress είναι ο **Άξονας Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων** (**HPA**) και το **Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα** (**ANS**), δηλαδή το Συμπαθητικό και Παρασυμπαθητικό, τα οποία αλληλεπιδρούν με άλλα ζωτικά κέντρα στο **Κεντρικό Νευρικό Σύστημα** (**ΚΝΣ**), στους ιστούς και στα όργανα στην περιφέρεια, για να κινητοποιήσουν μια επιτυχή προσαρμοστική απόκριση έναντι των επιβλαβών στρεσογόνων παραγόντων.
Η δυσλειτουργία του συστήματος Stress (υπερ- ή υπο-ενεργοποίηση) σε συνδυασμό με ισχυρό ή/και **Χρόνιο Stress** μπορεί να διαταράξει σημαντικά την Ομοιόσταση του οργανισμού, οδηγώντας σε **Κακοστασία** ή **Αλλόσταση**, με επακόλουθο μια ποικιλία δυσμενών κλινικών εκδηλώσεων.

Την πολυτιμότητα της Ομοιόστασης τονίζει ο **Claud Bernard (1813 - 1878)** [697]**, 1979,** Γάλλος Φυσιολόγος, Καθηγητής στο University of Sorbonne, Γαλλία :

"Η σταθερότητα του εσωτερικού περιβάλλοντος είναι η συνθήκη (προϋπόθεση) της ελευθέρας ζωής – La fixite du milieu interieur est la condition de la vie libre".

Ένα περίπλοκο Σύστημα Απόκρισης ενεργοποιείται όταν ο οργανισμός εκτίθεται σε Οξύ Stress. Περιλαμβάνει :

Άμεση απόκριση μέσω ενεργοποίησης του **Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος ,**

Καθυστερημένη απόκριση με **απελευθέρωση Γλυκοκορτικοειδών** μέσω του **Υποθαλαμο-Υποφυσιο-Επινεφριδικού άξονα** (**Ulrich-Lai** and **Herman [522], 2009**, Department of Psychiatry, University of Cincinnati, Ohio, ΗΠΑ).

Όλα τα αισθητήρια συστήματα μπορούν να συλλέξουν πληροφορίες σχετικά με στρεσογόνα γεγονότα (π.χ. μείωση του όγκου του αίματος, αλλαγές στη σύνθεση του αίματος ή συνάντηση ενός αρπακτικού) και να προωθήσουν αυτές τις πληροφορίες στο **Εγκεφαλικό Στέλεχος**.

Τα σήματα Stress από τον **Ιππόκαμπο**, τον **Προμετωπιαίο φλοιό** ή την **Αμυγδαλή** μεταφέρονται στον Παρακοιλιακό πυρήνα (PVN) του **Υποθαλάμου** διεγείροντας την έκκριση της **Κορτικοτροπίνης** (**CRH**= Corticotropin Releasing Hormone) η οποία επιδρά στον Πρόσθιο Λοβό της Υποφύσεως προς παραγωγήν της **ACTH** (Αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη).
Η απελευθέρωση της ACTH ενεργοποιεί τα επινεφρίδια να παραγάγουν τα Γλυκοκορτικοειδή **Κορτιζόλη** και **Κορτικοστερόνη**.

ΟΞΥ STRESS

Με τον όρο "Οξύ Stress" νοείται μια άμεση φυσιολογική αντίδραση **"μάχης ή φυγής"**. Υποσυνείδητα το **Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα** προκαλεί αύξηση των επιπέδων Κορτιζόλης, Αδρεναλίνης, Νοραδρεναλίνης, Ντοπαμίνης, με αποτέλεσμα **Ταχυκαρδία, Αύξηση της αρτηριακής πίεσης, Υπεργλυκαιμία, Μυϊκή εγρήγορση, Επιτάχυνση της αναπνοής.** Το αίμα μετακινείται από τα άκρα στους μεγάλους μύς, προετοιμάζοντας το σώμα **να πολεμήσει ή να διαφύγει**.

Αντίδραση Μάχης ή Φυγής

Η αντίδραση "μάχης ή φυγής" αντιπροσωπεύει τις επιλογές που είχαν οι αρχαίοι πρόγονοί μας όταν αντιμετώπιζαν κίνδυνο στο περιβάλλον τους :

είτε να πολεμήσουν είτε να φύγουν.

Η φυσιολογική και ψυχολογική αντίδραση στο Stress προετοιμάζει το σώμα να αντιδράσει στον κίνδυνο. Στη συνέχεια, το **Παρασυμπαθητικό Νευρικό Σύστημα** επαναφέρει την αρχική αντίδραση στη φάση της ηρεμίας.

Ο Αμερικανός Φυσιολόγος **Walter Cannon [380], 1915,** Columbia University, New York, ΗΠΑ, ήταν ο πρώτος που περιέγραψε την **Αντίδραση μάχης ή φυγής** (Fight or Flight syndrome).

Ο Cannon συνειδητοποίησε ότι μια αλυσίδα γρήγορων αντιδράσεων μέσα στο σώμα, ωδηγούσε στην κινητοποίηση των εφεδρειών του σώματος για την αντιμετώπιση απειλητικών περιστάσεων.

Τα αποτελέσματα των παρατηρήσεων του απέδωσε στην "**Αδρενίνη**" η οποία ήταν ακατέργαστο εκχύλισμα επινεφριδικού ιστού που περιείχε κυρίως **Αδρεναλίνη** και ολιγώτερο, **Νοραδρεναλίνη**.
Σήμερα, η αντίδραση μάχης ή φυγής αναγνωρίζεται ως μέρος του πρώτου σταδίου του **Γενικού Συνδρόμου Προσαρμογής** που περιέγραψε πρώτος ο Ουγγρο-Καναδός Ενδοκρινολόγος **Hans Selye (1907-1982), 1936** [527] και **1946** [381], Καθηγητής και Διευθυντής στο Institute of Experimental Medicine and Surgery at the Université de Montréal, Quebec, Καναδάς, μιας θεωρίας που περιγράφει την αντίδραση στο Stress.

Το Γενικό Σύνδρομο Προσαρμογής εξελίσσεται σε 3 στάδια :

Στάδιο **Συναγερμού** , Στάδιο **Αντίστασης** , Στάδιο **Εξάντλησης**.
Οι παράγοντες που προκαλούν το Stress, οι Στρεσσογόνοι Παράγοντες, μπορεί να είναι **ήπιοι** όπως απλά, συνηθισμένα περιστατικά, ένα ξυπνητήρι που χτυπάει, μια νέα εργασία στη δουλειά ή ακόμα και η στιγμιαία απώλεια του τηλεφώνου μας.
Μπορεί να είναι **πιο σοβαροί** όπως η λογομαχία με έναν φίλο, η υποβολή σε ένα τεστ ή ο έλεγχος από την Τροχαία για υπερβολική ταχύτητα [379].

Αυτοί οι παράγοντες μπορεί να είναι **πραγματικοί** ή **φανταστικοί** και να αφορούν σε σωματικές, συναισθηματικές ή ψυχολογικές καταστάσεις.
Πραγματική ή φανταστική η απειλή, δεν έχει σημασία.
Η υποκειμενική μας αντίληψη ενεργοποιεί την αντίδραση στο stress.

ΧΡΟΝΙΟ STRESS

Όταν το Οξύ Stress μεταπίπτει σε Χρόνιο Stress, αυξάνουν τα προβλήματα.
Το Χρόνιο Stress επιταχύνει τη γήρανση και την εμφάνιση των ασθενειών που τη συνοδεύουν.
Μπορούμε να μειώσουμε την ταχύτητα που μεγαλώνουμε, υιοθετώντας Υγιεινές Συνήθειες : **Μείωση του Stress** , **Αρκετό** και **Καλό Ύπνο** , **Υγιεινή Διατροφή** , **Διακοπή καπνίσματος** , **Άσκηση** , **Έλεγχος σωματικού βάρους.**

Η ενεργοποίηση του Συστήματος Χρόνιου Stress οδηγεί στο Σύνδρομο Γενικής Προσαρμογής (**George P. Chrousos et al., 1992** [528] και **2020** [529], National Institutes of Health, Bethesda, Md, ΗΠΑ ; Harokopio University, Athens, Ελλάδα ; Aston University, Birmingham, Αγγλία ; Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Ελλάδα).
Η **Κορτικοτροπίνη** συντονίζει τη νευροενδοκρινική, αυτόνομη, ανοσολογική και συμπεριφορική προσαρμογή κατά τη διάρκεια του Stress.

Επομένως η αυξημένη και παρατεταμένη παραγωγή της Κορτικοτροπίνης θεωρείται ότι παίζει κεντρικό ρόλο στην παθογένεση του **Συνδρόμου Χρόνιου Stress** και των κλινικών του εκδηλώσεων, συμπεριλαμβανομένων των ενδοκρινικών, καρδιομεταβολικών, ανοσολογικών και ψυχιατρικών επιπλοκών.
Το Χρόνιο Stress είναι καταστρεπτικό στις **νευρικά καθοδηγούμενες ψυχαναγκαστικές διατροφικές συνήθειες**.
Μπορεί να προκαλέσει νευροπλαστικές αλλαγές που μεταβάλλουν τον τρόπο με τον οποίο αντιλαμβανόμαστε και αντιδρούμε στον κόσμο, αλλαγές που μπορεί να είναι καλές για βραχυπρόθεσμη επιβίωση, αλλά όχι για μακροχρόνια προοπτική.

Το Χρόνιο Stress βλάπτει την εκτελεστική μας λειτουργία, γεγονός που μειώνει την ικανότητά μας να αντιστεκόμαστε στις παρορμήσεις.
Επίσης, μπορεί να αυξήσει την ανταπόκριση ανταμοιβής του εγκεφάλου μας. Έτσι, αν είμαστε επιρρεπείς στην εξάρτηση, αυτό θα μας κάνει να ποθούμε εύγευστα τρόφιμα ή ναρκωτικά ακόμη περισσότερο.

Γνωρίζουμε ότι τα άτομα με υψηλό Stress αναπτύσσουν μεγαλύτερες ποσότητες κοιλιακού λίπους. Ο συνδυασμός υψηλού Stress και πρόχειρου φαγητού (fast food) λειτουργεί συνεργικά εδώ.
Το Stress οδηγεί στην παραγωγή του Νευροπεπτίδιο **Υ (NPY**, που είναι μια χημική ουσία που ενεργοποιεί τα ενδοκοιλιακά λιπώδη κύτταρα να ωριμάσουν και να γεμίσουν με περισσότερο λίπος (**Kirstin Aschbacher, Elissa Epel et al.** [689], **2014** Department of Psychiatry, University of California, San Francisco, CA, ΗΠΑ).

Το **Σύνδρομο της Μελαγχολικής Κατάθλιψης των Ενηλίκων** αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα απορρύθμισης της γενικευμένης αντίδρασης στο Stress, που οδηγεί σε χρόνια, δυσφορική υπερδιέγερση, με υπερενεργοποίηση τόσο του Υποθαλαμο-Υποφυσιο-Επινεφριδικού άξονα όσο και του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος και με σχετική ανοσοκαταστολή.

Πράγματι, αυτοί οι ασθενείς εμφανίζουν υπερέκκριση Κορτιζόλης, μειωμένη απόκριση ACTH πλάσματος σε εξωγενή Κορτικοτροπίνη και αυξημένα επίπεδα Κορτικοτροπίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.
Ασθενείς με ιστορικό κατάθλιψης είχαν σε αυτοψία σημαντικά αυξημένο αριθμό νευρώνων Κορτικοτροπίνης στον Παρακοιλιακό Πυρήνα του Υποθαλάμου.
Επίσης, μελέτες απεικόνισης έχουν τεκμηριώσει έκσεσημασμένη ατροφία του Ιπποκάμπου και ένα μικρό και υπολειτουργικό τμήμα στον έσω μετωπιαίο λοβό.
Το αν και σε ποιο βαθμό αυτή η παθολογία καθορίζεται γενετικά ή προκαλείται από το περιβάλλον ή και τα δύο, εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο επίμονης έρευνας.

Από την ανωτέρω συνοπτική περιγραφή ενός τόσο πολύπλοκου φαινομένου προκύπτει ότι το Stress συνοδεύει την ζωή μας σε κάθε της έκφραση και δραστηριότητα, επηρεάζοντας καθοριστικά τις ενέργειες, τα συναισθήματα και τελικά το προσδόκιμο επιβίωσης μας.
Παραμένει δυσερμήνευτη η διατύπωση του εκ των πρωτοπόρων ερευνητών του Stress, **B. M. Freeman** [703]**, 1975**, University of Washington, ΗΠΑ :

"Οι Στρεσογόνοι Παράγοντες είναι πανταχού παρόντες και ως τέτοιοι είναι μέρος της ζωής. Δεν μπορούν να αποφευχθούν. Υπάρχει το παράδοξο ότι η εξάλειψη όλων των ειδών (παραγόντων) του Stress θα αποτελούσε αίτιο (παράγοντα) Stress" (*Stressors are ubiquitous and as such are a part of life ; they cannot be excluded. There is the paradox that elimination of all stresses would itself be stressful*).

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ ΣΤΗΝ ΑΙΣΘΗΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Τα Γλυκοκορτικοειδή είναι στεροειδείς ορμόνες των επινεφριδίων οι οποίες εκτός από τον ρόλο τους στον Κιρκαδικό συντονισμό, είναι σημαντικοί φορείς του Συστήματος Stress, αποτελούν αναπόσπαστο συστατικό της απόκρισης στο Stress και ρυθμίζουν πολλές φυσιολογικές διεργασίες.
Η δραστική μορφή της **Κορτιζόνης** στον άνθρωπο είναι η **Κορτιζόλη** η οποία παράγεται στον φλοιό των επινεφριδίων.
Μετατρέπεται σε Κορτιζόνη με τη βοήθεια του ενζύμου **11β-υδροξυ-στεροειδική αφυδρογονάση τύπου 2** και γίνεται ανενεργός.
Στη συνέχεια, γίνεται πάλι δραστική με τη βοήθεια του ενζύμου **11β-υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση τύπου 1**, κυρίως στο ήπαρ.

Η **Κορτιζόλη** είναι η κύρια ορμόνη του Stress στους ανθρώπους και σε πολλά μεγάλα ζώα, αναφερόμενη συχνά ως **"Ορμόνη του Stress".**
Η **Κορτικοστερόνη** είναι κύριο Γλυκοκορτικοειδές σε αρουραίους, ποντίκια, πτηνά και ερπετά (**María Botía et al.** [683]**, 2023**, University of Murcia, Ισπανία).
Η Κορτιζόλη επηρεάζει όλους τους ιστούς και όλα τα όργανα με κύριους ρόλους :

- **Ρύθμιση της αντίδρασης στο Stress.**
- **Έλεγχος μεταβολισμού Λιπών, Πρωτεϊνών, Υδατανθράκων.**
- **Ρύθμιση της Ανοσολογικής αντίδρασης**
- **Καταστολή της φλεγμονής.**
- **Ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης.**
- **Ρύθμιση του σακχάρου του αίματος.**

Η απελευθέρωσή των Γλυκοκορτικοειδών στο αίμα είναι εξαιρετικά δυναμική και συμβαίνει σε περίπου ωριαίους παλμούς, το πλάτος των οποίων διαμορφώνεται με τρόπο εξαρτώμενο από τη διάρκεια της ημέρας σύμφωνα με το Βιολογικό ωρολόϊ (**Thomas Dickmeis et al.** [674], Karlsruhe Institute of Technology, Karlsruhe, Γερμανία).
Υπάρχουν διαφορετικές υποθέσεις για να εξηγηθεί η σχέση μεταξύ υπερβολικών συγκεντρώσεων Γλυκοκορτικοειδών και φθοράς των τελομερών :

--- **Η άμεση επίδραση του αυξημένου Οξειδωτικού Stress** που προκαλείται από υπερβολικές συγκεντρώσεις Γλυκοκορτικοειδών.
Η σχέση μεταξύ των Ορμονών του Stress και του Οξειδωτικού Stress έχει αποδειχθεί σαφώς σε κυτταρικό επίπεδο. Τα Γλυκοκορτικοειδή **αυξάνουν τη βλάβη του Οξειδωτικού Stress στους νευρώνες**, εν μέρει αυξάνοντας το Γλουταμινικό Οξύ και το Ασβέστιο και εν μέρει μειώνοντας τα Αντιοξειδωτικά Ένζυμα (**Costantini D et al.** [675] **2011**, College of Medical, Veterinary and Life Sciences, University of Glasgow, HB).

--- **Η μείωση των διαθέσιμων πόρων για τη συντήρηση των Τελομερών** λόγω των αλλαγών στον μεταβολικό μηχανισμό.
Η βράχυνση του μήκους του Τελομερούς σε καταστάσεις Stress, ευοδώνεται από τις μεταβολικές διαταραχές των Μιτοχονδρίων και από την Οξειδωτική βλάβη που προκαλούνται από τις Αντιδραστικές Μορφές Οξυγόνου ("Υπόθεση Οξειδωτικού Stress" – "Υπόθεση Μεταβολικής Φθοράς Τελομερών").

Σύμφωνα με μια πειραματική εργασία σε επίμυες, από τα Πανεπιστήμια John Hopkins, Βαλτιμόρης, ΗΠΑ και Βαρκελώνης, Ισπανία, που δημοσιεύθηκε το **2021**, από τους **Richard S Lee et al.** [385], η έκθεση των επιμύων στο Stress συσχετίσθηκε με μείωση κατά **54,5 %** του μήκους των τελομερών στα Τ κύτταρα. Το γονιδιωματικό DNA που εξήχθη από την Οδοντωτή έλικα του Ιπποκάμπου στρεσαρισμένων επιμύων έδειξε **43,2 %** μείωση στο μήκος των τελομερών έναντι των μη στρεσαρισμένων επιμύων.

Οι επίμυες που εκτέθηκαν στην Κορτικοστερόνη είχαν **61,4 %** μείωση στο μήκος των τελομερών στο γονιδιωματικό DNA του αίματος και **58,8 %** μείωση στο μήκος των τελομερών στην οδοντωτή έλικα.

Πολύ ενδιαφέρουσα, έως εκπληκτική, είναι η εργασία του **Michael Meaney** [717], **1993**, **2016**, McGill University Montreal, Καναδάς :
Νεογνά "άστοργων" επιμύων έχουν μειωμένη έκκριση Κορτιζόλης, Αυξητικής ορμόνης και μειωμένο αριθμό συνάψεων στον Ιππόκαμπο. Αντιθέτως, νεογνά "στοργικών" επιμύων έχουν φυσιολογική έκκριση Κορτιζόνης , φυσιολογική Αυξητική ορμόνη και αυξημένο αριθμό συνάψεων στον Ιππόκαμπο.

Τα ανωτέρω συνιστούν ακαταμάχητη απόδειξη ότι :

Η στοργή , η αγάπη , αλλάζουν το DNA,
προστατεύουν από ασθένειες και
δημιουργούν εγκεφαλική ουσία !

Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι ότι εάν τα νεογνά των "άστοργων" επιμύων ανατεθούν στη φροντίδα "στοργικών" μητέρων, όλες οι κλινικές και βιοχημικές διαταραχές αποκαθίστανται στο φυσιολογικό, δηλαδή το φαινόμενο αναστρέφεται !

Το γεγονός ότι τα **Γλυκοκορτικοειδή** πρέπει να συντεθούν αμέσως μετά από κάθε στρεσογόνο ερέθισμα, οδηγεί σε κάποια καθυστέρηση στην τελική απόκριση του οργανισμού.
Η αντίδραση είναι πιο αργή - στην κλίμακα των λεπτών της ώρας - σε σύγκριση με την κινητοποίηση του **Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος**, η οποία συμβαίνει μέσα σε δευτερόλεπτα μετά την έναρξη του Stress με **άμεση αύξηση των Κατεχολαμινών** μέσω της ενεργοποίησης Συμπαθητικών προγαγγλιακών νευρώνων στο Νωτιαίο μυελό (**Nygren & Olson, 1977, Westlund et al., 1983**).

Στη συνέχεια, το σήμα είτε μεταφέρεται στους μεταγαγγλιακούς νευρώνες με προβολές στα περιφερειακά όργανα όπου μεταφράζονται στην απόκριση "**μάχης ή φυγής"** (αύξηση του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης, αγγειοσυστολή, διέγερση των ιδρωτοποιών αδένων, κινητοποίηση ενέργειας) είτε τα προγαγγλιακά νεύρα συνεχίζουν ως σπλαγχνικά νεύρα στα περιφερειακά όργανα. Εκεί διεγείρουν μεταξύ των άλλων τον Μυελό των Επινεφριδίων προς παραγωγή και απελευθέρωση **Κατεχολαμινών (Αδρεναλίνη, Νοραδρεναλίνη, Ντοπαμίνη).**

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΙΣΘΗΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Η Αδρεναλίνη είναι ισχυρή ορμόνη που διαρρέει στο αίμα μας σε στιγμές έντονου Stress ή ενθουσιασμού, πυροδοτώντας ένα καταρράκτη φυσιολογικών αντιδράσεων που μας προετοιμάζουν για δράση.
Τι ακριβώς συμβαίνει όμως στον εγκέφαλό μας όταν η Αδρεναλίνη παίρνει το τιμόνι ; Ας φαντασθούμε ότι περπατάμε μέσα σε ένα πυκνό δάσος, απολαμβάνοντας την ηρεμία της φύσης, όταν ξαφνικά ακούμε ένα κλαδί να σπάει πίσω μας.
Σ' αυτό το κλάσμα του δευτερολέπτου, το σώμα μας μπαίνει σε υψηλή Εγρήγορση, πλημμυρίζοντας μας με Αδρεναλίνη.

Αυτή είναι η **Αντίδραση Μάχης ή Φυγής** σε δράση, ένας πρωταρχικός μηχανισμός επιβίωσης που είναι μαζί μας από την εμφάνιση μας στον πλανήτη.

Η Αδρεναλίνη δεν έχει να κάνει μόνο με το τρέξιμο για την αποφυγή φανταστικών ή πραγματικών θηρευτών αλλά παίζει κρίσιμο ρόλο και στην καθημερινή μας ζωή, επηρεάζοντας τα πάντα, από την ικανότητά μας να συγκεντρωθούμε στη διάρκεια μιας κρίσιμης συνάντησης έως την απόδοσή μας σε καταστάσεις υψηλού κινδύνου.
Όλα ξεκινούν από δύο μικρά πυραμοειδή όργανα, τα **Επινεφρίδια** ανά ένα στην κορυφή κάθε νεφρού, που αποτελούν τα όργανα παραγωγής της Αδρεναλίνης.
Όταν πυροδοτούνται από Stress, ενθουσιασμό ή κίνδυνο, ενεργοποιούνται, ανεβάζοντας την Αδρεναλίνη σε κλάσματα του δευτερολέπτου.
Αλλά τι συνιστά την πυροδότηση ; Θα μπορούσε να είναι ο,τιδήποτε, από μια παρ' ολίγον απώλεια στον αυτοκινητόδρομο μέχρι την προσμονή της πρώτης σας ελεύθερης πτώσης με αλεξίπτωτο.
Ακόμη λιγότερο δραματικά γεγονότα, όπως η δημόσια ομιλία ή μια έντονη λογομαχία, μπορούν να πυροδοτήσουν αυτή την ορμονική έκρηξη πυροτεχνημάτων.

Ο εγκέφαλος, πάντα ως άγρυπνος φύλακας, σαρώνει συνεχώς το περιβάλλον μας για πιθανές απειλές ή προκλήσεις.
Όταν ανιχνεύει κάτι αξιοσημείωτο, στέλνει ένα αστραπιαίο σήμα στα επινεφρίδια, φωνάζοντας ουσιαστικά **"Απελευθερώστε την αδρεναλίνη !"**.
Μόλις απελευθερωθεί, η αδρεναλίνη φτάνει με ιλιγγιώδη ταχύτητα σε κάθε γωνιά του σώματός μας μέσα σε λίγα δευτερόλεπτα.

Η Αδρεναλίνη έχει την προνομιακή ιδιότητα να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, επιτρέποντάς της να επηρεάσει άμεσα τη φαιά ουσία του εγκεφάλου μας. Εκεί αυξάνει την **εγρήγορση** και την **εστίασή** μας στον ύψιστο βαθμό, παρέχοντας μας μια **υπερ-επίγνωση** του περιβάλλοντός και δίδοντας μας την **αίσθηση της επιβράδυνσης του χρόνου** κατά τη διάρκεια της στρεσογόνου εμπειρίας. Η λειτουργία αυτή αποτελεί προστατευτικό μηχανισμό που μάς δίδει χρόνο για να αντιμετωπίσουμε τον κίνδυνο.

Επίσης, η Αδρεναλίνη **ενισχύει σημαντικά τη μνήμη** μας συμβάλλουσα καθοριστικά στον σχηματισμό καθαρών, ζωντανών αναμνήσεων από το στρεσογόνο γεγονός. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο έχουμε συχνά τόσο λεπτομερείς αναμνήσεις εμπειριών γεμάτων Αδρεναλίνη. Είναι ενδιαφέρον ότι η Αδρεναλίνη **εξασθενίζει επίσης την αντίληψη του πόνου.**
Μαζί με τα Ενδογενή Οπιοειδή και ιδίως την **β-Ενδορφίνη**, **αυξάνουν την ουδό ευαισθησίας μας στον πόνο**.
Αυτό το έξυπνο "κόλπο" επέτρεψε στους προγόνους μας να συνεχίσουν να πολεμούν ή να φεύγουν ακόμα και όταν ετραυματίζοντο.

Η Αδρεναλίνη έχει καθοριστική συμμετοχή στις **διαδικασίες λήψης αποφάσεων**. Μας ωθεί προς **γρήγορες, ενστικτώδεις επιλογές** παρά προς προσεκτική σκέψη. Αυτό μπορεί να είναι δίκοπο μαχαίρι - ιδανικό για αντιδράσεις σε κλάσματα δευτερολέπτου, αλλά όχι πάντα ιδανικό για επίλυση σύνθετων προβλημάτων.
Η Αδρεναλίνη δεν λειτουργεί μόνη της στον εγκέφαλο.
Είναι μέρος ενός πολύπλοκου νευροχημικού συστήματος που αλληλεπιδρά με διάφορους νευροδιαβιβαστές για να ενορχηστρώσει τα αποτελέσματά του.
Ένας από τους κύριους εταίρους της είναι η **Νοραδρεναλίνη (Νορεπινεφρίνη)**, η οποία παίζει κρίσιμο ρόλο στη διέγερση και την προσοχή. Μαζί, ενεργοποιούν το Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα, το οποίο παρέχει ταχύτατη ανταπόκριση στις στρεσογόνες εμπειρίες.

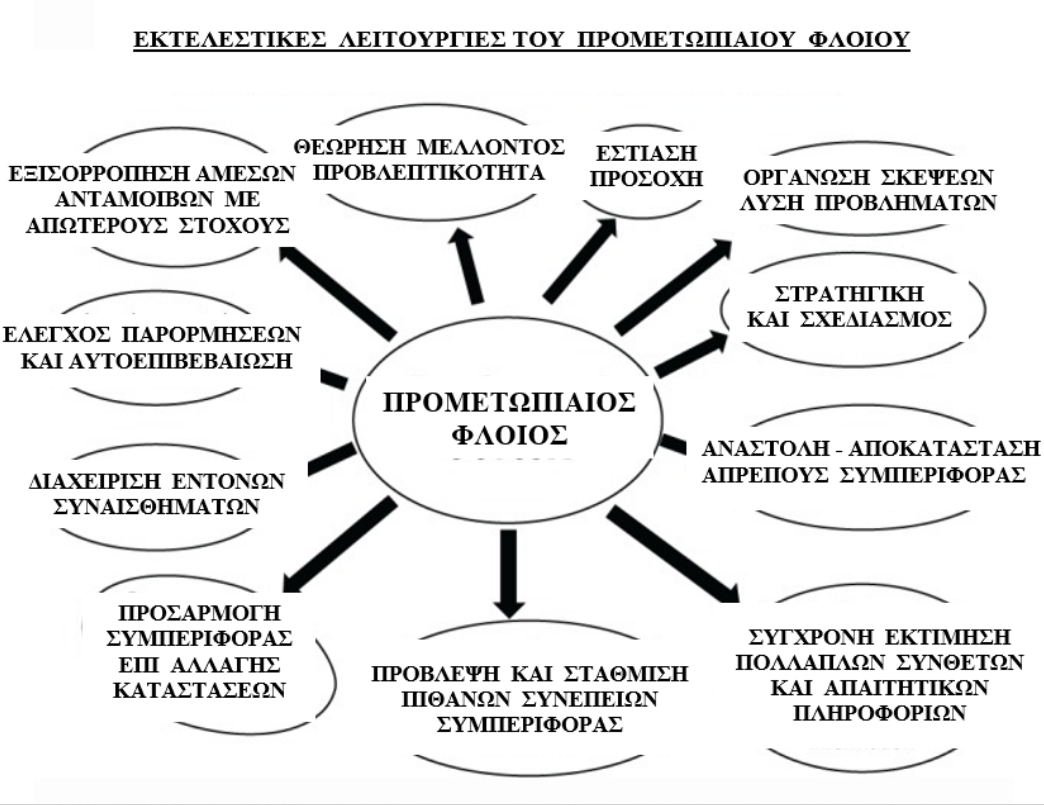
Η αδρεναλίνη ασκεί επίσης σημαντική επίδραση στο κέντρο επεξεργασίας των συναισθημάτων μας, την **Αμυγδαλή**. Αυτή η περιοχή σε σχήμα αμυγδάλου βαθιά στον εγκέφαλο γίνεται υπερλετουργική όταν τα επίπεδα Αδρεναλίνης ανεβαίνουν, εντείνοντας τις συναισθηματικές μας αντιδράσεις.

Εν τω μεταξύ, ο **Προμετωπιαίος Φλοιός** - ο Διευθύνων Σύμβουλος του εγκεφάλου μας που είναι υπεύθυνος για την κρίση , την σύγκριση , την αξιολόγηση , τον σχεδιασμό , την οργάνωση , την στοχοθέτηση , την στρατηγική της λήψης των αποφάσεων , την διαχείριση , την εκτελεστική λειτουργία , είναι εκεί και εποπτεύει. Προσπαθεί να εξισορροπήσει την αυξημένη από την Αδρεναλίνη **εγρήγορση** με την επίσης προκαλούμενη από την Αδρεναλίνη τάση για **ταχεία ενστικτώδη αντίδραση**.

Να σημειώσουμε εδώ ότι ο ανθρώπινος Προμετωπιαίος φλοιός αποτελεί το **33 %** του συνολικού φλοιού του εγκεφάλου. Στους πιθήκους καταλαμβάνει το **15 %**, σε γάτες και σκύλους μόνο το **5 %** (**Vanessa Lancaster** [676], **2023** **Schmidt, M.J. et al.**[677], **2019**. Το άλογο δεν έχει καθόλου Προμετωπιαίο λοβό και επομένως ούτε Προμετωπιαίο φλοιό. Την έλλειψη τους αντισταθμίζει η υπερτροφική μνήμη του, πολύ ισχυρότερη από την ανθρώπινη.

Είναι επίσης αξιοσημείωτη η τεκμηριωμένη επιστημονική γνώση ότι **η ωρίμανση του Προμετωπιαίου Φλοιού ολοκληρώνεται στην ηλικία μεταξύ 21 - 25 ετών** (**Giedd JN et al.**- [712] [714]**, 1999**, New York University ; National Institute of Mental Health ; **B J Casey et al. [713], 2008**, Cornell University, New York, ΗΠΑ).

Ακολουθεί λεπτομερής περιγραφή των Εκτελεστικών Λειτουργιών του Πρφομετωπιαίου Λοβού του Εγκεφάλου :



ΣΧΗΜΑ 2 *Η Πολύτιμη Συμβολή του Προμετωπιαίου Φλοιού στη Ζωή μας* (***Mariam Arain et al****. [711]****, 2013,*** *Maturation of the adolescent brain, Saint James School of Medicine, Kralendijk, Bonaire, Ολλανδία).*

Νευρομορφολογικά, νευροχημικά, νευροφυσιολογικά, νευροσυμπεριφορικά και νευροφαρμακολογικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι ο εγκέφαλος παραμένει στην ενεργό διαδικασία ωρίμανσής του κατά τη διάρκεια της εφηβείας.
Οι έρευνες αυτές - μεταξύ πολλών άλλων - υποστηρίζουν ότι

Ο εφηβικός εγκέφαλος είναι δομικά και λειτουργικά ευάλωτος

στο περιβαλλοντικό Stress , την επικίνδυνη συμπεριφορά , την εξάρτηση από τα ναρκωτικά , την επικίνδυνη οδήγηση και το σεξ χωρίς προφυλάξεις.
Γι αυτό άλλωστε η εφηβική ηλικία αποτελεί ελαφρυντικό στην επιμέτρηση των ποινών στις δικαστικές αποφάσεις.

Μελέτες Υπολογιστικής και Μαγνητικής Τομογραφίας συνηγορούν εις τα ανωτέρω. Είναι επομένως δυσεξήγητος έως ύποπτος ο "υπερβάλλων ζήλος" της συνεχούς μείωσης του ορίου ηλικίας για την απόκτηση - μεταξύ άλλων - του δικαιώματος του εκλέγειν και εκλέγεσθαι, στις περισσότερες χώρες του κόσμου.

Εύκολα αντιλαμβάνεται κανείς ότι χωρίς την πλήρη ικανότητα εκτέλεσης των λειτουργιών του Σχήματος 2 από τον ανώριμο Προμετωπιαίο Φλοιό, η εν λόγω μείωση του ορίου ηλικίας υπονομεύει την ποιότητα των Δημοκρατικών Πολιτευμάτων.

Πριν από τον Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο του 1939-1945, η ηλικία του δικαιώματος του εκλέγειν σε όλες σχεδόν τις χώρες ήταν **21 έτη** ή υψηλότερη.
Το 1946 η Τσεχοσλοβακία έγινε το πρώτο κράτος που μείωσε την ηλικία στα **18** έτη και μέχρι το 1968 ακολούθησαν 17 χώρες, εκ των οποίων 9 ήσαν στη Λατινική Αμερική και 8 ήσαν κομμουνιστικές χώρες.
Η Αυστραλία, η Ιαπωνία, η Σουηδία και η Ελβετία είχαν μειώσει την ηλικία δικαιώματος ψήφου στα **20 έτη** μέχρι το τέλος της δεκαετίας του 1960.

Πολλές μεγάλες δημοκρατικές χώρες, στη Δυτική Ευρώπη και στη Βόρεια Αμερική, εμείωσαν την ηλικία δικαιώματος ψήφου στα **18 χρόνια** κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1970, ξεκινώντας από το Ηνωμένο Βασίλειο (Νόμος περί Εκπροσώπησης του Λαού του 1969), τον Καναδά, την Δυτική Γερμανία (1970), τις Ηνωμένες Πολιτείες (26η τροποποίηση, 1971), την Αυστραλία (1974), την Γαλλία (1974), την Σουηδία (1975) και άλλες.

Υποστηρίχθηκε ότι αν οι νέοι άνδρες μπορούσαν να στρατολογηθούν για να πάνε στον πόλεμο στα 18, θα έπρεπε να μπορούν να ψηφίσουν στην ηλικία των 18 ετών (**Sanders Mark** [715], **2000,** Associate Professor of Comparative Literature at New York University.). Το "επιχείρημα" του Mark Sanders που αναπτύσσει στο βιβλίο του " Your Right to Vote" (Το δικαίωμα σου να ψηφίζεις) είναι καταφανώς έωλο, δεδομένου ότι η εκτέλεση των καθηκόντων ενός στρατιώτη δεν απαιτεί την ωριμότητα του Μετωπιαίου φλοιού.
Τα καθήκοντα ενός απλού στρατιώτη εξαντλώνται στην εκτέλεση των διαταγών των ανωτέρων του, χωρίς σχολιασμό, χωρίς αμφισβητήσεις.
Οι αποφάσεις ανήκουν στους ανωτέρους.

Αντίθέτως, πίσω από την κουρτίνα της εκλογικής κάλπης ο πολίτης έρχεται αντιμέτωπος με την Ιστορία και το μέλλον της χώρας του και η επιλογή μεταξύ των υποψηφίων απαιτεί την πλήρη ωριμότητα του Μετωπιαίου φλοιού.
Ας συνεχίσουμε όμως την ιστορία της μείωσης του ορίου ηλικίας του δικαώματος του εκλέγειν :

Στα τέλη του 20ου και στις αρχές του 21ου αιώνα οι ηλικίες ψήφου μειώθηκαν στα 18 στην Ιαπωνία, την Ινδία, την Ελβετία, την Αυστρία, τις Μαλδίβες και το Μαρόκο. Μέχρι το τέλος του 20ου αιώνα, τα 18 είχαν γίνει μακράν η πιο κοινή ηλικία δικαιώματος ψήφου.
Σήμερα, λίγες χώρες διατηρούν ηλικία ψήφου 20 ετών ή υψηλότερη ενώ μερικές χώρες έχουν χαμηλότερη ηλικία ψήφου 16 ή 17 ετών.

Στην Ελλάδα, από τον Ιούλιο του 2016, η ηλικία ψήφου είναι **16 - 17 ετών** (**Εφημερίδα της Κυβερνήσεως της Ελληνικής Δημοκρατίας, 27 July 2016** [716]) ! Κι αυτό διότι εάν ένας/μία έφηβος γεννήθηκε την τελευταία ημέρα του 2008, μπορεί να ψηφίσει σε εκλογές που γίνονται μέσα στο 2025, δηλαδή πριν γίνει 17 ετών ! Το ίδιο ισχύει αν γεννήθηκε οποιαδήποτε ημέρα του 2008 αργότερα από την ανίστοιχη ημέρα των εκλογών του 2025.

Συνεχίζουμε την αναφορά μας στην Αδρεναλίνη.
Οι άμεσες συνέπειες μιας "καταιγίδας Αδρεναλίνης" μπορεί – ανάλογα με την αιτία που την προκάλεσε – να είναι συναρπαστικές, αλλά είναι ενδιαφέρον αυτό που συμβαίνει όταν μετά την αντανακλαστική ενεργοποίηση του Παρασυμπαθητικού Συστήματος επέρχεται μείωση των συγκεντρώσεων της Αδρεναλίνης.
Αυτό πού ακολουθεί είναι μια αίσθηση ανακούφισης ή ακόμα και ευφορίας – η περίφημη **"ευφορία του δρομέα"**.

Τι γίνεται όμως με τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις των συχνών αυξήσεων Αδρεναλίνης ; Εδώ τα πράγματα γίνονται λίγο πιο περίπλοκα :

Αδρεναλίνη και ψυχική υγεία : Δίκοπο μαχαίρι

Η παρατεταμένη ή επαναλαμβανόμενη έκθεση σε υψηλά επίπεδα Αδρεναλίνης μπορεί να οδηγήσει σε κάποιες όχι τόσο ευχάριστες συνέπειες.
Είναι σαν να ανεβάζεις συνεχώς στροφές σ' έναν κινητήρα αυτοκινήτου - τελικά, κάποιο αντίτιμο υπάρχει :
Τα χρόνια υψηλά επίπεδα Αδρεναλίνης μπορούν να οδηγήσουν σε αλλαγές στη δομή και τη λειτουργία του εγκεφάλου, μια διαδικασία γνωστή ως **Νευροπλαστικότητα**. Ενώ η ίδια η νευροπλαστικότητα δεν είναι εγγενώς κακή - είναι ο τρόπος με τον οποίο μαθαίνουμε και προσαρμοζόμαστε - σ' αυτή την περίπτωση μπορεί να οδηγήσει σ' ένα υπερβολικά ευαίσθητο σύστημα αντίδρασης στο Stress.

Αυτό σημαίνει ότι ο εγκέφαλός μπορεί να αρχίσει να απαιτεί όλο και περισσότερη Αδρεναλίνη για όλο και μικρότερης σημασίας και έντασης ερεθίσματα, οδηγώντας ενδεχομένως σε αγχώδεις διαταραχές ή άλλα προβλήματα ψυχικής υγείας. Επιπλέον, η συχνή αύξηση της Αδρεναλίνης μπορεί να αλλοιώσει τις συνήθειες του ύπνου μας, γεγονός που με τη σειρά του μπορεί να επηρεάσει τη γνωστική μας απόδοση.

Είναι ένας φαύλος κύκλος – ο κακός ύπνος οδηγεί σε περισσότερο Stress το οποίο οδηγεί σε περισσότερη Αδρεναλίνη, η οποία συμβάλλει σε φτωχότερο ύπνο.

Δεδομένων των ισχυρών επιδράσεών της στον εγκέφαλο, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι η Αδρεναλίνη παίζει σημαντικό ρόλο σε διάφορες καταστάσεις ψυχικής υγείας. Πάρτε για παράδειγμα τις **αγχώδεις διαταραχές**.
Αυτές οι καταστάσεις συχνά περιλαμβάνουν μια **υπερδραστήρια αντίδραση Αδρεναλίνης**, στην οποία ο εγκέφαλος αντιλαμβάνεται απειλές που δεν υπάρχουν πραγματικά ή τις αντιλαμβάνεται ως σοβαρότερες από την πραγματικότητα.
Αυτό οδηγεί σε περιττές και επιβλαβείς αυξήσεις της Αδρεναλίνης.
Από την άλλη πλευρά, ωρισμένες **Διαταραχές Ελλειμματικής Προσοχής** σχετίζονται με μειωμένη συγκέντρωση Αδρεναλίνης.

Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο τα διεγερτικά φάρμακα, τα οποία μιμούνται μερικές από τις επιδράσεις της Αδρεναλίνης, μπορούν να είναι αποτελεσματικές θεραπείες για καταστάσεις όπως η **Υπερκινητική Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής** (Attention Deficit Hyperactivity Disorder- ADHD).
Μερικοί ερευνητές μελετούν την χρήση δραστηριοτήτων που αυξάνουν την Αδρεναλίνη, όπως τα ακραία αθλήματα, ως πιθανές θεραπείες για την **κατάθλιψη** και το **άγχος**.

Η ιδέα είναι να αξιοποιηθούν οι επιδράσεις της Αδρεναλίνης που ενισχύουν τη διάθεση και την εστίαση σ'ένα ιατρικά ελεγχόμενο, θετικό πλαίσιο.
Οπωσδήποτε όμως, η σχέση μεταξύ Αδρεναλίνης και ψυχικής υγείας είναι περίπλοκη. Μερικοί άνθρωποι επιδιώκουν την περιστασιακή έκρηξη Αδρεναλίνης από ακραία αθλήματα ή καταστάσεις υψηλής πίεσης.
Άλλοι προτιμούν μια πιο ισορροπημένη προσέγγιση στη ζωή.

Το μέλλον της έρευνας για την Αδρεναλίνη

Όσο συναρπαστική και αν είναι η τρέχουσα κατανόησή μας για τις επιδράσεις της Αδρεναλίνης στον εγκέφαλο, υπάρχουν ακόμα πολλά να μάθουμε.
Οι επιστήμονες αποκαλύπτουν συνεχώς νέες πτυχές αυτής της πολύπλοκης σχέσης της συγκεκριμένης ορμόνης με τον εγκέφαλο.
Ένας γοητευτικός τομέας έρευνας είναι η πιθανή χρήση της Αδρεναλίνης στη **θεραπεία της Γνωστικής Εξασθένισης**.

Μερικές μελέτες δείχνουν ότι η ελεγχόμενη απελευθέρωση Αδρεναλίνης μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση της μνήμης και της γνωστικής λειτουργίας σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας.

Οι ερευνητές μελετούν επίσης βαθύτερα τους **γενετικούς παράγοντες** που επηρεάζουν τις ατομικές μας αντιδράσεις στην απελευθέρωση της Αδρεναλίνης.
Αυτό θα μπορούσε ενδεχομένως να οδηγήσει σε πιο εξατομικευμένες προσεγγίσεις για τη διαχείριση του Stress και του άγχους, προσαρμοσμένες στη μοναδική νευροχημική σύνθεση κάθε ατόμου.

Όταν ξετυλίγουμε τα μυστήρια της Αδρεναλίνης στον εγκέφαλό μας, ένα πράγμα γίνεται σαφές : αυτή η ισχυρή ορμόνη παίζει έναν πολύ πιο περίπλοκο και λεπτό ρόλο στην ψυχολογική μας κατάσταση από ό,τι φανταζόμασταν ποτέ. Από την όξυνση της εστίασής μας σε στιγμές κρίσης έως τη διαμόρφωση των συναισθηματικών μας αντιδράσεων, η Αδρεναλίνη είναι βασικός παράγοντας στον περίπλοκο χορό των χημικών ουσιών που μας κάνει αυτό που είμαστε.

Η οξεία αντίδραση στο Stress τερματίζεται με αντανακλαστική ενεργοποίηση του Παρασυμπαθητικού Νευρικού Συστήματος και αρνητική ανάδραση (negative feedback) από την περίσσεια των Γλυκοκορτικοειδών που αναστέλλουν την απελευθέρωση Κορτικοτροπίνης και ACTH από τα κύτταρα του Υποθαλάμου και της Υπόφυσης, αντιστοίχως (**Nancy Nader, George P Chrousos, Tomoshige Kino [650], 2010**, National Institutes of Health, Bethesda, MD, ΗΠΑ.).

Παρόλο που το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα και ο Υποθαλαμο-Υποφυσιο-Επινεφριδικός άξονας είναι δύο διαφορετικές νευρικές οδοί στο Γενικό Σύστημα του Stress, όμως και οι δύο ενεργούν μαζί για να συντονίσουν μια αποτελεσματική και επωφελή αντίδραση στο Stress.
Για την απόκριση σε ορισμένους στρεσογόνους παράγοντες, για παράδειγμα, η ενεργοποίηση του Υποθαλαμο-Υποφυσιο-Επινεφριδικού άξονα υποστηρίζεται από Νοραδρενεργικές και Αδρενεργικές διασυνδέσεις από τον οπίσθιο εγκέφαλο στον **Παρακοιλιακό πυρήνα**.

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΝΟΡΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗΣ

ΣΤΗΝ ΑΙΣΘΗΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Η Νοραδρεναλίνη είναι μια ενδογενής Κατεχολαμίνη που εκκρίνεται από τους μεταγαγγλιακούς αδρενεργικούς νευρώνες.
Είναι ισχυρός διεγέρτης των **α1** και **α2** υποδοχέων με μέτρια διεγερτική ικανότητα των **β** υποδοχέων, ιδιότητες που της προσδίδουν ισχυρές αγγειοσυσταλτικές, αγγειοδιασταλτικές και ρυθμιστικές της πίεσης σφυγμού ικανότητες, μαζί με μια ήπια θετική ινότροπο δράση.
Επί πλέον, ενισχύει τη στεφανιαία ροή αίματος.

Στον εγκέφαλο, η Νοραδρεναλίνη παράγεται στους νευρώνες του **Locus coeruleus (Υπομέλας τόπος)** στη Γέφυρα. Οι νοραδρενεργικοί νευρώνες νευρώνουν μεγάλες περιοχές του εγκεφάλου και απελευθερώνουν Νοραδρεναλίνη η οποία διεγείρει την απελευθέρωση Γλυκόζης , αυξάνει τη ροή του αίματος στους σκελετικούς μύς και ελαττώνει τη ροή του αίματος στο Γαστρεντερικό σύστημα με αποτελεσμα την μείωση της γαστρεντερικής κινητικότητος που οδηγεί μεταξύ άλλων, σε αναστολή των κενώσεων.

Η Νοραδρεναλίνη στον εγκέφαλο προκαλεί **εγρήγορση**, **διέγερση** και **ετοιμότητα για δράση**. Εστιάζει επίσης την **προσοχή** και ενισχύει τον **σχηματισμό και την ανάκτηση της μνήμης**.
Η Νοραδρεναλίνη που απελευθερώνεται στον παρακοιλιακό πυρήνα διεγείρει την απελευθέρωση της **Ανασταλτικής ορμόνης της Γοναδοτροπίνης** (**GnIH**) και καταστέλλει την απελευθέρωση της **Ωχρινοτρόπου ορμόνης** (**Pedro Marques et al.** [685], **2024**, Universidade Católica Portuguesa, Lisbon, Πορτογαλία).

Όμως, η Συνοπτική Βιβλιογραφική έρευνα των **Gregor Domes et al.** [684], **2024** από το Institute for Cognitive and Affective Neuroscience, University of Trier, Germany, μετά από ανασκόπηση 21 μελετών, ισχυρίζεται ότι η ανασταλτική αυτή δράση ασκείται κυρίως στο Χρόνιο Stress.

Στο Οξύ Stress εμφανίζεται αύξηση της εκκρίσεως των Γοναδοκορτικοειδών (Γοναδικών Στεροειδών).
Οι **T H Rammsayer et al.** [679], το **2001** από το Georg Elias Müller Institute for Psychology, University of Göttingen, Γερμανία, είχαν αξιολογήσει τις επιδράσεις του εκλεκτικού αναστολέα επαναπρόσληψης Νοραδρεναλίνης, της **Ρεβοξετίνης** (**Reboxetine**) [680] στη χρονική επεξεργασία των πληροφοριών.
Σε μια διπλή-τυφλή μελέτη, είτε με εικονικό φάρμακο είτε με 2 mg Ρεβοξετίνης με συμμετοχή 24 υγιών ανδρών εθελοντών, διεπιστώθη αύξηση της δυνατότητας χρονικής διάκρισης διαστημάτων μεγάλης διάρκειας (1.000 ms) κατά 75 % σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Δεν υπήρξε ουσιαστική επίδραση της ρεβοξετίνης στη χρονική διάκριση διαστημάτων εξαιρετικά σύντομης διάρκειας, όπως υποδεικνύεται από τις οριακές τιμές σε ένα διάστημα 50 ms. Τα ευρήματα παρείχαν πρόσθετα στοιχεία για την ιδέα ότι η χρονική επεξεργασία της διάρκειας στην κλίμακα των δευτερολέπτων βασίζεται σε διαδικασίες μνήμης εργασίας, συμπεριλαμβανομένης της εστίασης της προσοχής.

Το **2016** οι **Negin Holland et al.** [681], Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Αγγλία, εδημοσίευσαν στοιχεία για απώλεια της Νοραδρενεργικής δραστηριότητας τόσο σε ζωικά μοντέλα Νευροεκφυλιστικής νόσου όσο και σε ανθρώπους καθώς και τη συσχέτιση της με γνωστική δυσλειτουργία.

Ένας άλλος αναστολέας επαναπρόσληψης της Νοραδρεναλίνης, η **Ατομοξετίνη (Atomoxetine)** (**Melisa Puckey** [682] University of Otago, Dunedin, Νέα Ζηλανδία), έχει αποδειχθεί καλά ανεκτός και πολλά υποσχόμενος στην αντιμετώπιση της αταξίας και παρορμητικότητας σε ασθενείς με νόσο του Parkinson.

Είναι πραγματικά ευοίωνο το γεγονός ότι οι πρόοδοι στην απεικόνιση του Locus coeruleus, η Γενετική και οι σχετικές έρευνες, οδηγούν σε νέες εξατομικευμένες στρατηγικές Νοραδρενεργικής θεραπείας για τη γνωστική λειτουργία σε νευροεκφυλιστικές διαταραχές.

ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ EUSTRESS ;

Ο όρος **eustress** σημαίνει **"ευεργετικό stress"** - ψυχολογικό, ή σωματικό (π.χ. άσκηση), είτε βιοχημικό / ακτινικό. Η λέξη εισήχθη από τον Ενδοκρινολόγο **Hans Selye** το **1975,** ο οποίος συνεδύασε το ελληνικό πρόθεμα **eu**- που σημαίνει "**καλό**", και την αγγλική λέξη **stress**, για να δώσει την κυριολεκτική έννοια "**καλό stress**". Το Αγγλικό Λεξικό της Οξφόρδης εντοπίζει την πρώιμη χρήση της λέξης στο **1968** [523] (Oxford English Dictionary Online ed. Oxford University Press).

Eustress είναι η θετική γνωστική αντίδραση στο Stress που είναι υγιής, ή δίδει σε κάποιον ένα αίσθημα ολοκλήρωσης ή άλλα θετικά συναισθήματα.

Ο Hans Selye εδημιούργησε τον όρο ως **υποομάδα του Stress** (**Szabo Sandor et al.** [524], **2012,** University of California-Irvine, Long Beach, CA, ΗΠΑ) για να επισημάνει την μεγάλη ποικιλία στρεσογόνων παραγόντων και εκδηλώσεων του Stress.

Το Eustress δεν ορίζεται από το άγχος ή τον τύπο, αλλά από το πώς κάποιος αντιλαμβάνεται αυτούς τους στρεσογόνους παράγοντες (π.χ. μια αρνητική απειλή έναντι μιας θετικής πρόκλησης).
Το Eustress αναφέρεται σε μια θετική ανταπόκριση που έχει κάποιος σε έναν στρεσογόνο παράγοντα, η οποία μπορεί να εξαρτάται από τα τρέχοντα συναισθήματα ελέγχου, επιθυμίας, τοποθεσίας και χρόνου του στρεσογόνου παράγοντα.

Οι πιθανοί δείκτες του Eustress μπορεί να περιλαμβάνουν την **ανταπόκριση σε έναν στρεσογόνο παράγοντα με μια αίσθηση νοήματος, ελπίδας ή σθένους**.
Το Eustress έχει επίσης συσχετισθεί θετικά με την ικανοποίηση από τη ζωή και με την ευημερία.

Το Eustress εμφανίζεται όταν το χάσμα μεταξύ αυτού που έχει κανείς (Αρχή της Πραγματικότητας) και αυτού που θέλει (Αρχή της Επιθυμίας), είναι σχετικά μικρό και όχι πολύ δύσκολο να καλυφθεί.

Ο στόχος δεν είναι πολύ μακριά, αλλά εξακολουθεί να είναι λίγο πάνω από τις συνήθεις δυνατότητες διαχείρισης. Αυτό ενθαρρύνει την πρόκληση και προσφέρει κίνητρο, καθώς ο στόχος είναι ορατός και επιτεύξιμος.
Η λειτουργία της πρόκλησης είναι να παρακινήσει ένα άτομο προς αυτοβελτίωση και επίτευξη ένός στόχου και συνδέεται με την ελπίδα και την ικανοποίηση από τη ζωή.

Η δυσφορία, η στενοχώρια, το άγχος, συνιστούν τον πιο συχνά αναφερόμενο τύπο **Stress**, που έχει αρνητικές επιπτώσεις, ενώ το **Eustress** σχετίζεται συνήθως με ευχάριστα γεγονότα της ζωής (**Selye, Hans [525], 1974)**.

Ο **Selye** διαφοροποίησε για πρώτη φορά τα δύο αυτά είδη Stress στο βιβλίο του το **1974** και σε ένα άρθρο που έγραψε το **1975 [526].**
Εκεί, ο Selye υπεστήριξε ότι το επίμονο Stress που δεν επιλύεται μέσω της αντιμετώπισης ή της προσαρμογής, θα πρέπει να είναι γνωστό ως **δυσφορία** (**distress**), και μπορεί να οδηγήσει σε άγχος, απόσυρση και καταθλιπτική συμπεριφορά.

Είναι όμως το Stress πάντοτε επιβλαβές για τον οργανισμό ;

Μια νέα έννοια έρχεται να απαντήσει σ' αυτό το ερώτημα :

ΟΡΜΗΣΙΣ (HORMESIS) ΚΑΙ STRESS

Το **2002**, οι **Calabrese** και **Baldwin** [568], University of Massachusetts, Amherst, ΗΠΑ, εδημοσίευσαν μια εργασία με τίτλο "*Ορίζοντας την Όρμηση - Defining Hormesis*".
Από τότε, τα ταχέως αυξανόμενα πειραματικά ευρήματα σχετικά με την έννοια της Όρμησης έχουν συμβάλει ουσιαστικά στην καλύτερη κατανόηση αυτής της έννοιας.
Η εργασία αυτή μπορεί να χρησιμεύσει ως σημείο αναφοράς, καθώς δημοσιεύθηκε ακριβώς τη στιγμή που η έρευνα για την Όρμηση ξεκινούσε την περίοδο της αλματώδους ανάπτυξής της.

Το έτος **2000**, άρθρα που χρησιμοποιούν όρους "Hormesis" ή "Hormetic" αναφέρθηκαν περίπου 400 φορές ενώ το **2016** άρθρα με τους ίδιους όρους αναφέρθηκαν περισσότερες από 8.000 φορές.
Κατά την διάρκεια αυτών των ετών, η βάση γνώσεων για την όρμηση έχει αυξηθεί σημαντικά και συνεχίζει να αυξάνεται.

Η Όρμηση αναφέρεται σε **προσαρμοστικές αντιδράσεις βιολογικών συστημάτων σε μέτριες περιβαλλοντικές ή αυτοεπιβαλλόμενες προκλήσεις μέσω των οποίων το σύστημα βελτιώνει τη λειτουργικότητα του ή / και την ανοχή του σε πιο σοβαρές απειλές**.

Με την έννοια αυτή, η Όρμηση ορίζεται ως :

"Ένα φαινόμενο στο οποίο μια επιβλαβής ουσία ή μια πρόκληση επιφέρει διεγερτικά και ευεργετικά αποτελέσματα στους ζωντανούς οργανισμούς όταν η ποσότητα της επιβλαβούς ουσίας ή η ένταση της πρόκλησης, είναι μικρή και επαναλαμβανόμενη".

Δηλαδή, εάν μία κατά τα άλλα τοξική ουσία μπορεί να είναι ευεργετική για το σώμα σε πολύ μικρές ποσότητες, θεωρείται ορμητική. Αυτή η θεωρία έχει έκτοτε εφαρμοστεί στους τομείς της Βιολογίας και της Ιατρικής.

Σ' αυτό το πλαίσιο, η Όρμηση είναι μια διαδικασία κατά την οποία το σώμα ανταποκρίνεται θετικά σε μικρούς στρεσογόνους παράγοντες.
Ενώ το Χρόνιο Stress έχει αρνητικό αντίκτυπο στο σώμα, οι μικροί στρεσογόνοι παράγοντες είναι στην πραγματικότητα θετικοί, ειδικά όσον αφορά στη μακροζωία. Αναπόφευκτα, από τα ανωτέρω αναδύεται μια ομοιότητα με τον **Μιθριδατισμό *. Υπάρχει λογική συσχέτιση ;**
Ένα ενδιαφέρον ερώτημα για προβληματισμό !

ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ ΚΑΙ ΒΡΑΧΥΝΣΗ ΤΟΥ ΤΕΛΟΜΕΡΟΥΣ :

Η ΕΞΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΥΞΗΜΕΝΗΣ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ;

Σύμφωνα με μια πειραματική εργασία σε επίμυες, από τα Πανεπιστήμια John Hopkins, Βαλτιμόρης, ΗΠΑ και Βαρκελώνης, Ισπανίας, που δημοσιεύθηκε το **2021** (**Richard S Lee et al.** [385]),

Η χρόνια έκθεση σε Γλυκοκορτικοειδή (GCs) ή Stress, αυξάνει τον κίνδυνο ιατρικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένων καρδιαγγειακών και νευροψυχιατρικών διαταραχών.

Τα Γλυκοκορτικοειδή συμβάλλουν στην επιτάχυνση της γήρανσης αλλά ενώ η σχέση μεταξύ της χρόνιας έκθεσης στα Γλυκοκορτικοειδή και της εμφάνισης των ιατρικών διαταραχών είναι τεκμηριωμένη,
οι αιτιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην εμφάνιση τους δεν έχουν ακόμη διευκρινισθεί.

*** Μιθριδατισμός** αποκαλείται η πρακτική της αυτοπροστασίας από τη δράση ενός δηλητηρίου μέσω της σταδιακής αυτοχορήγησης σε μη θανατηφόρες δόσεις.
Ο όρος προέρχεται από τον **Μιθριδάτη ΣΤ'** τον Ευπάτωρα (132 - 63 π.Χ.) Βασιλιά του Πόντου και της Μικράς Αρμενίας από τη Δυναστεία των Μιθριδατιδών, στη βόρεια Μικρά Ασία, ο οποίος εβασίλευσε από το 120 έως το 63 π.Χ.
Ο Μιθριδάτης εξαιτίας του μεγάλου φόβου του μήπως τον δηλητηριάσουν χορηγούσε στον εαυτό του βαθμιαία αυξανόμενες μη θανατηφόρες δόσεις δηλητηρίου, ώστε να αναπτύξει τελικά ανοσία. Σύμφωνα με τη μυθολογία, μετά την ήττα του από τον Πομπήιο, ο Μιθριδάτης αποπειράθηκε να αυτοκτονήσει χρησιμοποιώντας δηλητήριο αλλά απέτυχε λόγω της ανοσίας που είχε αναπτύξει και τελικά κατέφυγε σε έναν μισθοφόρο για να τον διαπεράσει με σπαθί.

Σε ασθενείς με Σύνδρομο Cushing (Υπερέκκριση Γλυκοκορτικοειδών) παρετηρήθη μείωση κατά **40,8 %** στο μήκος των τελομερών συγκριτικά προς τους υγιείς μάρτυρες. Η μείωση του μήκους του Τελομερούς σε θεραπευμένους από το Σύνδρομο Cushing, ήταν **17,8 %**, εύρημα που υποδηλώνει την **δυνατότητα μερικής αναστροφής της βράχυνσης του Τελομερούς όταν μειωθούν τα επίπεδα των Γλυκοκορτικοειδών**.

Η επίδραση των Γλυκοκορτικοειδών στο Οξειδωτικό Stress εξαρτάται από την διάρκεια της χορήγησης τους και είναι μεγαλύτερη σε μακροχρόνια πειράματα. Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι υπήρξε σημαντική επίδραση στους ιστούς, με τον εγκέφαλο και την καρδιά να είναι τα περισσότερο και τα λιγότερο επιρρεπή όργανα αντιστοίχως, από το **οξειδωτικό Stress** που προκαλείται από τα Γλυκοκορτικοειδή.

Η βράχυνση του μήκους του Τελομερούς σε καταστάσεις Stress ή / και σε υπερβολική συγκέντρωση Γλυκοκορτικοειδών, επιτείνεται από μεταβολικές διαταραχές των Μιτοχονδρίων και από την Οξειδωτική βλάβη.
Η τελευταία προκαλείται από τις Αντιδραστικές Μορφές Οξυγόνου – Οξειδωτικό Stress – "Υπόθεση Οξειδωτικού Stress" – "Υπόθεση Μεταβολικής Φθοράς Τελομερών". Τα βραχέα τελομερή ενέχουν κίνδυνο εκφυλιστικών ασθενειών.

Το Χρόνιο Ψυχολογικό Stress οδηγεί σε ασθένειες μέσω πολλών οδών και η έρευνα από in vitro μελέτες έως ανθρώπινες διαχρονικές μελέτες, έχει επισημάνει την βλάβη των τελομερών που προκαλείται από το Stress. Ωστόσο, δεν υπάρχει ένα μοντέλο ολοκληρωμένο, για να περιγράψει πώς οι αλλαγές στη φυσιολογία του Stress και στις νευροενδοκρινικές οδούς μπορούν να οδηγήσουν σε αλλαγές στη βιολογία των Τελομερών σε μοριακό ή κυτταρικό επίπεδο (**Jue Lin, Elissa Epel** [424], **2022**, Department of Biochemistry and Biophysics, San Francisco, UCSF Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, San Francisco, CA, ΗΠΑ).

Τα πολύ βραχέα Τελομερή ή η κατάρρευση της δομής των τελομερών που προκαλείται από την **εκτόπιση του συμπλέγματος πρωτεΐνης - shelterin** - που συνδέεται με τα τελομερή και αναπληρώνει τα χαμένα ζεύγη βάσεων σε κάθε κυτταρική διαίρεση, προκαλούν απόκριση βλάβης του DNA και οδηγούν σε γήρανση ή απόπτωση.
Με τη δέσμευση στα τελομερή, το σύμπλεγμα shelterin τα καλύπτει και εμποδίζει την πρόσβαση άλλων πρωτεϊνών. Τα προστατευμένα τελομερή εμποδίζουν τα άκρα των χρωμοσωμάτων να θεωρηθούν ως ρήξεις διπλής αλυσίδας (βλάβη του DNA).

Αντίθετα, οι ρήξεις και τα απροστάτευτα χρωμοσώματα ενεργοποιούν την απόκριση βλάβης του DNA και τις επακόλουθες οδούς επιδιόρθωσης (συμπεριλαμβανομένων του ομόλογου ανασυνδυασμού και της μη ομόλογης σύνδεσης των άκρων).
Το σύμπλεγμα **Shelterin** προστατεύει το DNA των τελομερών από ακατάλληλες οδούς επιδιόρθωσης του DNA αποτρέποντας την ενεργοποίηση της απόκρισης βλάβης του. Επίσης, συντονίζει τη ρύθμιση της δραστηριότητας της Τελομεράσης στα τελομερή και τελικά βοηθάει στον καθορισμό του σημείου ρύθμισης για το μήκος των τελομερών, εξασφαλίζοντας την ομοιόσταση του.
Η Shelterin προστατεύει επίσης τα τελομερή από την αποδόμηση από τις **Νουκλεάσες**.

Ενώ είναι σαφές ότι το σύμπλεγμα shelterin είναι κρίσιμο για την ομοιόσταση του μήκους των τελομερών και τη ρύθμιση της δραστηριότητας της Τελομεράσης στα τελομερή, οι συγκεκριμένοι μοριακοί μηχανισμοί αυτών των διεργασιών δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί και εξακολουθούν να διερευνώνται.
Δεν έχει μελετηθεί ακόμη επαρκώς το μήκος των τελομερών καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, αλλά,

το αρχικό μήκος κατά τη γέννηση φαίνεται να είναι το πιο σημαντικό στοιχείο, καθώς καθορίζει τη διάρκεια της ζωής και επηρεάζεται από το Stress.
Η επίδραση του Stress στα τελομερή μπορεί να εκδηλώνεται μεταξύ γενεών – επιδράσεις προγεννητικού Stress στα τελομερή κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης – με άμεση κληρονομική μετάδοση βραχέων τελομερών από τη γονική βλαστική σειρά.
Στις πολυπληθυσμιακές έρευνες, μεγάλο μέρος της ικανότητάς μας να διερευνούμε τη σχέση μεταξύ τελομερών, ασθενειών και συναφών παραγόντων, έχει προέλθει από τη χρήση των **Ανοσοκυττάρων**.

Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος ευρίσκονται στο επίκεντρο της αλληλεπίδρασης μεταξύ των ψυχολογικών διεργασιών και του νευρικού και ανοσοποιητικού συστήματος (**de Punder K et al.** [387]**, 2019**, Humboldt-Universität zu Berlin, Germany ; Pennsylvania State University, ΗΠΑ).
Με τη σειρά της, η συσσώρευση γερασμένων ανοσοκυττάρων συμβάλλει στην «φλεγμονή», ὀπως τα γερασμένα κύτταρα από λιπώδη ιστό και από άλλους ιστούς.
Το **2003**, ο **Richard Cawthon** [388], Department of Human Genetics, University of Utah, Salt Lake City, UT, ΗΠΑ, εδημοσίευσε μια σημαντική μελέτη που εξέταζε τα μήκη των τελομερών σε ένα κοινοτικό δείγμα εθελοντών άνω των 60 ετών.

Τα ευρήματα έδειξαν ότι **το μικρότερο μήκος τελομερών λευκοκυττάρων προέβλεπε πεωιμότερη θνησιμότητα και θνητότητα από όλες τις αιτίες, καθώς και από μολυσματικές ασθένειες και καρδιακές παθήσεις.**

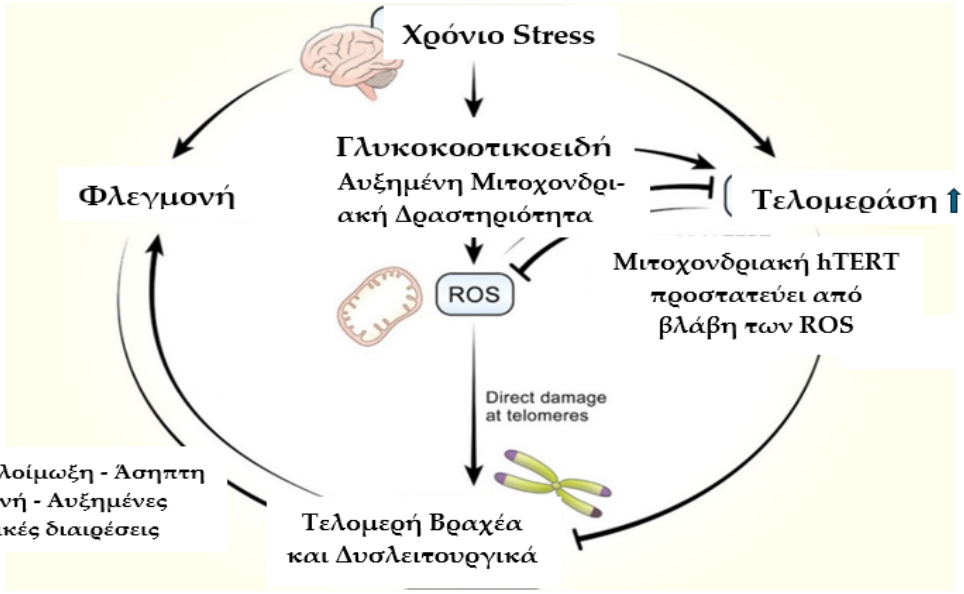
Από τότε, μια έκρηξη της βιβλιογραφίας έχει δείξει συσχετίσεις μεταξύ του μήκους των τελομερών, όπως μετράται στο αίμα, και διαφόρων ανθρώπινων ασθενειών σε μελέτες παρατήρησης, οδηγώντας σε πολλές μετα-αναλύσεις που δείχνουν μικρές αλλά σταθερές συσχετίσεις.
Η εξέλιξη του Ψυχολογικού Stress, συνδέεται με πολλαπλές διαδικασίες που σχετίζονται μεταξύ τους και συχνά αλληλοενισχύονται με θετικούς, τροφοδοτικούς βρόγχους. Συγκεκριμένα, αν και εμπλέκονται πολλές αλλαγές, επισημαίνουμε τον κεντρικό ρόλο των σημαντικών μεσολαβητών του Stress :
Γλυκοκορτικοειδή (GC) , Αντιδραστικές Μορφές Οξυγόνου (ROS) , Εξασθένιση της αντιοξειδωτικής άμυνας και **Φλεγμονή.**

Αρκετές πρόσφατες μετα-αναλύσεις επεβεβαίωσαν τη συσχέτιση διαφόρων τύπων στρεσογόνων παραγόντων με μικρό μήκος τελομερών.

Οι **Epel & Prather** το **2018** [389], University of California, San Francisco, California, ΗΠΑ, επανεξέτασαν μελέτες που συνδέουν το Stress και την Κατάθλιψη με το Μήκος του Τελομερούς. Παρετηρήθη **ισχυρή συσχέτιση του Stress των πρώτων χρόνων της ζωής με την κατάθλιψη**. Πειραματικές μελέτες με ζώα έδειξαν αιτιώδεις σχέσεις μεταξύ Stress και βράχυνσης του μήκους του Τελομερούς.
Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση **109 εργασιών** σε πειραματόζωα έδειξε ότι η έκθεση σε δυνητικά απειλητικούς στρεσογόνους παράγοντες (σωματικούς ή ψυχολογικούς) συσχετίστηκε με **βραχύτερα τελομερή ή υψηλότερο ρυθμό μείωσης του μήκους των τελομερών** σε **72 είδη**, μεταξύ των οποίων πτηνά, θηλαστικά, ψάρια και ερπετά.

Οι επιδράσεις αυτων των στρεσογόνων παραγόντων ήσαν ισχυρότερες σε περιπτώσεις μόλυνσης από παθογόνα μικρόβια και σε περιπτώσεις ανταγωνισμού από αναπαραγωγικές προσπάθειες και έντονη δραστηριότητα.

Η ανθρώπινη ανάστροφη μεταγραφάση της Τελομεράσης (hTERT) είναι ένα καταλυτικό ένζυμο που απαιτείται για τη δραστηριότητα της Τελομεράσης και καθορίζει την εξέλιξη του καρκίνου. Το hTERT μπορεί να είναι ένα μόριο-στόχος για θεραπεία όγκων ανθεκτικών στα φάρμακα.



ROS = Reactive Oxygen Species = Αντιδραστικές Μορφές Οξυγόνου
hTERT = human Telomerase Reverse Transcriptase = Ανθρώπινη Ανάστροφος Μεταγραφάση της Τελομεράσης

ΕΙΚΟΝΑ 21 *Χρόνιο Stress , οι κύριοι Μεσολαβητές του και η βλαπτική επίδραση του που οδηγεί σε Βραχέα και Δυσλειτουργικά Τελομερή*

Jue Lin, Elissa Epel [424]**, 2022,** University of California San Francisco, CA, ΗΠΑ

Το Stress προκαλεί έκκριση **Γλυκοκορτικοειδών**, γεγονός που οδηγεί στην παραγωγή **Αντιδραστικών Μορφών Οξυγόνου - ROS** μέσω αυξημένης μιτοχονδριακής δραστηριότητας. Οι ROS κατά προτίμηση βλάπτουν τα **Τελομερή** αναστέλλοντας την δραστηριότητα της **Τελομεράσης** με συνέπεια **βραχέα και δυσλειτουργικά Τελομερή**.
Μια άλλη σημαντική συνέπεια είναι η **αυξημένη φλεγμονή**, η οποία οδηγεί σε **Ιογενή χρόνια λοίμωξη των Τελομερών**, με επακόλουθο **μείωση του αριθμού των Ανοσοκυττάρων**.

Τα γερασμένα κύτταρα πουπροκύπτουναπό δυσλειτουργικά τελομερή εμφανίζουν έναν προ-οξειδωτικό, προ-φλεγμονώδη φαινότυπο γνωστό ως **Εκκριτικός Φαινότυπος** που σχετίζεται με τη γήρανση (Senescence Associated Secretory Phenotype - **SASP**).

Έτσι, η φλεγμονή και τα δυσλειτουργικά τελομερή σχηματίζουν ένα θετικό, ενισχυτικό βρόγχο ανάδρασης, οδηγώντας σε αύξηση της συστηματικής φλεγμονής και αύξηση του αριθμού των κυττάρων με δυσλειτουργικά Τελομερή.

Το **2022**, οι **Jue Lin** & **Elissa Epel** [424] από το Πανεπιστήμιο του San Francisco της Καλιφόρνιας, εδημοσίευσαν μια μελέτη που συνοψίζει τις γνώσεις της επιστημονικής κοινότητας περί της συσχέτισης του Χρόνιου Ψυχολογικού Stress με το μήκος του Τελομερούς.
Βασικό ρόλο στη συσχέτιση αυτή διαδραματίζουν τα Γλυκοκορτικοειδή , οι Αντιδραστικές Μορφές Οξυγόνου (ROS) , τα Μιτοχόνδρια και η Φλεγμονή , ως διαμεσολαβητές στη σχέση μεταξύ Ψυχολογικού Stress και Συντήρησης των τελομερών.

Διακρίνουμε 2 τύπους διαγενεακών επιδράσεων του Stress στα τελομερή :

--- τις **Επιδράσεις Προγεννητικού Stress** στα Τελομερή κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη και
--- την **"Τελοτυπική Μετάδοση"**, την άμεση κληρονομική μετάδοση βραχέων τελομερών από τα γονεϊκά σπερματοκύτταρα.

Είναι σαφές ότι η αρχική άποψη του μήκους των τελομερών ως μιτωτικού ωρολογιού έχει εξελιχθεί σε μια πολύ πιο περίπλοκη εικόνα τόσο των διαγενεακών επιδράσεων επί των τελομερών όσο και των διασυνδεδεμένων μοριακών και κυτταρικών οδών και δικτύων, ως χαρακτηριστικών της γήρανσης, με την έννοια ότι η διατήρηση των τελομερών είναι βασικός παράγων που αλληλεπιδρά με τα Μιτοχόνδρια.

Περαιτέρω έρευνες που εξετάζουν αυτό το ολοκληρωμένο μοντέλο Μεσολαβητών Stress, οι οποίοι διαμορφώνουν τη βιολογία των τελομερών και τη σύνδεση Τελομερών-Μιτοχονδρίων, θα οδηγήσουν σε καλύτερη κατανόηση της γήρανσης από το κύτταρο έως τη διάρκεια της ανθρώπινης ζωής και ενδεχομένως να επιτρέψουν παρεμβάσεις αντιγήρανσης.
Ιδιαίτερη έμφαση δίδεται στο γεγονός ότι οι Μεσολαβητές αυτοί είναι διασυνδεδεμένοι και ενισχύουν ο ένας τον άλλον με βρόγχους θετικής ανάδρασης.

Γλυκοκορτικοειδή
και Υποθαλαμο - Υποφυσιο - Επινεφριδικός άξονας

Το κύριο αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του Άξονα Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων από το Stress, είναι η αύξηση των Γλυκοκορτικοειδών στη συστηματική κυκλοφορία του αίματος.
Μια μετα-ανάλυση 12 εργασιών, με **3.675** συμμετέχοντες, από το Πανεπιστήμιο της Νότιας Καρολίνας, ΗΠΑ, διεπίστωσε ότι η υψηλότερη αντιδραστικότητα Κορτιζόλης που συνδέεται με το Stress συσχετίσθηκε με μικρότερο μήκος του Τελομερούς (**Jiang et al**., **2019** [390]). Στις περισσότερες μελέτες, παρετηρήθη ότι το έντονο Stress στη διάρκεια της εγκυμοσύνης συσχετίζεται με βραχύτερο μήκος Τελομερούς στα νεογνά.

Μια μελέτη σε **92 ζεύγη μητέρων-νεογνών** από τα Πανεπιστήμια Harvard, Νέας Υόρκης και Μιλάνου, διεπίστωσε βάσει μετρήσεων του Τελομερούς από το αίμα του ομφαλίου λώρου, ότι υψηλές συγκεντρώσεις Κορτιζόλης στη διάρκεια της κύησης συσχετίζονται με βραχύτερο μήκος Τελομερούς κυρίως στα θήλεα νεογνά (**Bosquet Enlow, Sideridis G et al. [391], 2019**, Department of Psychiatry, Boston Children's Hospital, Boston, MA ; Department of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, MA, ΗΠΑ).

Αυτή η επίδραση του μητρικού Stress μπορεί να οφείλεται στην δραση της Κορτιζόλης και άλλων στρεσογόνων παραγόντων επί του εμβρύου ή σε κληρονομική μετάδοση μέσω επιγενετικής διαδικασίας από γονεϊκούς γαμέτες με βραχύ μήκος Τελομερών.
Είναι ευνόητο ότι απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να εξετασθούν οι επιδράσεις της έκθεσης σε στρεσογόνους παράγοντες στη ρύθμιση των πρωτεϊνών του συμπλέγματος Τελομερών - Τελομεράσης και Shelterin.

Οι ασθενείς με Μη Λειτουργικά Υποφυσιακά αδενώματα εμφανίζουν **υψηλή θνησιμότητα και θνητότητα**. Υπεύθυνες θεωρούνται η **ανεπάρκεια της Αυξητικής Ορμόνης** και οι **μεγάλες δόσεις των Γλυκοκορτικοειδών** που χορηγούνται ως θεραπεία υποκατάστασης.
Σε μια μελέτη των **Anastasia P Athanasoulia-Kaspar et al.** [215] από το **Ινστιτούτο Ψυχιατρικής Max Plank,** στο Μόναχο, Γερμανία, το **2018**, παρετηρήθη ότι η πρόσληψη μεγάλης δόσης **Υδροκορτιζόνης (>20 mg)** συνεδέετο με σημαντική βράχυνση του Τελομερούς .
Η αρχική υπόθεση ήταν ότι οι ασθενείς με Μη Λειτουργικό Αδένωμα της Υποφύσεως εμφανίζουν ταχεία βράχυνση των Τελομερών λόγω Υποφυσιακής ανεπάρκειας.

Για να ελεγχθεί αυτή η υπόθεση, συγκρίθηκε το μήκος του Τελομερούς των ασθενών με Μη Λειτουργικά Υποφυσιακά Αδενώματα με εκείνο των μαρτύρων της ομάδας ελέγχου. Είναι ενδιαφέρον ότι, στους ασθενείς με **ανεπάρκεια της Υπόφυσης**, υπήρξε σαφής συσχέτιση υψηλότερων δόσεων Υδροκορτιζόνης με μικρότερο μήκος των Τελομερών.
Είναι επίσης ενδιαφέρον ότι τα **υψηλά επίπεδα ενδογενούς Κορτιζόλης** π.χ. σε ασθενείς με διαταραχή μετατραυματικού Stress ή ασθενείς με νόσο του Cushing, συνωδεύοντο με την ίδια συσχέτιση.

Μιτοχόνδρια και Αντιδραστικές Μορφές Οξυγόνου (ROS)

Το **Οξειδωτικό Stress** (Αντιδραστικές Μορφές Οξυγόνου - ROS) είναι ένας από τους πιο ισχυρούς βιολογικούς παράγοντες των ενδοκρινικών, ανοσοποιητικών, φλεγμονωδών και μεταβολικών μονοπατιών που σχετίζονται με την επίδραση του Stress στην κυτταρική υγεία.

Μια πρόσφατη ανασκόπηση έδειξε ότι 6 από τις 8 μελέτες ανθρώπινου πληθυσμού που εξέτασαν δείκτες για Οξειδωτικό Stress σε σχέση με το μήκος των Τελομερών, βρήκαν αρνητική συσχέτιση μεταξύ των δύο (**Reichert and Stier, 2017** [392] University of Glasgow ; University of Sheffield, Sheffield, Αγγλία).

Οι Αντιδραστικές Μορφές Οξυγόνου παράγονται από εξωγενείς και ενδογενείς πηγές. Η κύρια ενδογενής πηγή ROS είναι η **Φλεγμονή** ή / και η **Μιτοχονδριακή Δυσλειτουργία**, δεδομένου ότι

οι Αντιδραστικές Μορφές Οξυγόνου παράγονται από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος ως απόκριση σε λοίμωξη ή τραυματισμό και από τον μεταβολισμό του Οξυγόνου.

Η συντήρηση των τελομερών και η λειτουργία των μιτοχονδρίων είναι στενά συνδεδεμένες και σχηματίζουν έναν αμφίδρομο βρόγχο αλληλεπίδρασης.

Φλεγμονή

Η χρόνια φλεγμονή είναι ένας πολύ σημαντικός μηχανισμός της φυσιολογικής γήρανσης και των ασθενειών και κινδύνων που σχετίζονται μ' αυτήν.
Οι κύριες πηγές φλεγμονής περιλαμβάνουν την εξαρτώμενη από την ηλικία χρόνια ενεργοποίηση των μακροφάγων των ιστών και των Τ κυττάρων που οδηγεί σε **αύξηση των προφλεγμονωδών Κυτοκινών**.
Κατά την τελευταία δεκαετία, έχει γίνει όλο και πιο σαφές ότι πολλές ασθένειες που σχετίζονται με τη χρόνια φλεγμονή συνδέονται επίσης με βραχέα Τελομερή.
Αυτό στηρίζει την πρόταση ότι **η φλεγμονή και η δυσλειτουργία των Τελομερών** αλληλεπιδρούν μεταξύ τους για να συμβάλουν στον κίνδυνο και την εξέλιξη των διαφόρων ασθενειών, σύμφωνα με τη σχετική εργασία από τα Πανεπιστήμια Αθηνών και Πελοποννήσου (**Kordinas et al., 2016** [393]).

Η δραστηριότητα της Τελομεράσης αποτελεί βασικό συστατικό πολλών καρκινικών κυττάρων. Ευθύνεαι για την ταχεία κυτταρική διαίρεση, αλλά έχει βρεθεί από πολλά εργαστήρια σ' όλο τον κόσμο ότι η βιολογία Τελομερούς / Τελομεράσης είναι δυσλειτουργική σε πολλές χρόνιες παθήσεις.
Αυτές οι καταστάσεις χαρακτηρίζονται από **χρόνια φλεγμονή** - μια οντότητα που διαφεύγει της προσοχής αρκετών Ιατρών όσον αφορά στη θεραπεία των ασθενών - και περιλαμβάνουν Διαβήτη , Νεφρική ανεπάρκεια , Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια κ.ά.

Οι ερευνητές έχουν σε πολλές περιπτώσεις εντοπίσει την σχέση μεταξύ Τελομεράσης και Φλεγμονής, αλλά πολλοί σύνδεσμοι σχετικά με αυτή τη συσχέτιση εξακολουθούν να παραμένουν άγνωστοι.
Αρκετοί κυτταρικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για την συσχέτιση της φλεγμονής με την συντήρηση των τελομερών.

Η ενεργοποίηση του Ανοσοποιητικού συστήματος και η Κλωνική επέκταση λόγω χρόνιας λοίμωξης οδηγούν σε αυξημένο πολλαπλασιασμό των κυττάρων και επομένως, σε επιτάχυνση της φθοράς του Τελομερούς.

Αυτό έχει αποδειχθεί στον Μεγαλοκυτταρικό ιό (CMV) , τον ιό του AIDS (HIV) , τον ιό του Έρπητα , την Ηπατίτιδα Β και C και άλλες χρόνιες λοιμώξεις (**Bellon** and **Nicot, 2017** [394]**,** University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS, ΗΠΑ ; **Chou** and **Effros, 2013 ; Dowd et al., 2017**).
Η φλεγμονή μπορεί επίσης να προκληθεί από ενδογενείς αιτίες, χωρίς εξωγενή παθογόνα, όπως από μόρια από κατεστραμμένους ιστούς, μια κατάσταση που ονομάζεται **άσηπτη φλεγμονή**.

Μεγάλο μέρος της συζήτησης για τον ρόλο της συντήρησης των τελομερών στη γήρανση επικεντρώνεται στα **βραχέα και δυσλειτουργικά τελομερή**.
Τα βραχέα τελομερή έχουν επίσης παγκόσμιες επιπτώσεις, καθώς μαζί με τα δυσλειτουργικά τελομερή και άλλα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της γήρανσης, είναι αλληλένδετα όπως επισημαίνουν οι ερευνητές από το Πανεπιστήμιο MD Anderson Cancer Center, Houston, Τέξας, ΗΠΑ (**Chakravarti et al.** [395], **2021**).

Τα πολύ βραχέα τελομερή προκαλούν αντιδράσεις βλάβης του DNA και ελαττωματική μιτοχονδριακή βιογένεση (**Sahin et al., 2011 645,** Belfer Institute for Applied Cancer Science, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts, ΗΠΑ). Με την πρόσφατη πρόοδο των τελευταίων δύο δεκαετιών σχετικά με τον ρόλο των τελομερών στη γήρανση και τις ασθένειες που σχετίζονται μ' αυτήν, είναι σαφές ότι η αρχική άποψη του μήκους των τελομερών ως Μιτωτικού Ωρολογιού, έχει εξελιχθεί σε μια πολύ πιο περίπλοκη εικόνα των διασυνδεδεμένων μοριακών και κυτταρικών οδών και δικτύων.

Αύξηση των Γλυκοκορτικοειδών στα πρώτα χρόνια της ζωής

Εστιάζοντας στις φάσεις προ-κύησης, κύησης και γαλουχίας, το Stress θεωρείται ως ένας **διαγενεακός παράγων κινδύνου** που σχετίζεται με δυσμενείς μεταβολικές καθώς και καρδιαγγειακές επιπτώσεις στις μητέρες και τα παιδιά τους. Ο μητρικός άξονας Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων μπορεί να διεγερθεί από διάφορους μηχανισμούς Stress καθώς και παράγοντες κινδύνου που οδηγούν σε δυσμενές ενδομητρικό περιβάλλον, π.χ. υπερβολική έκθεση στα Γλυκοκορτικοειδή, συμβάλλοντας σε καρδιομεταβολικές διαταραχές στις μητέρες και στους απογόνους.

Ο άξονας αυτός μπορεί να τροποποιήσει το περιβάλλον της μήτρας οδηγώντας σε καρδιομεταβολικές ασθένειες στους απογόνους αργότερα στη ζωή, όπως :

Παχυσαρκία , **Υπεργλυκαιμία** , **Αντίσταση στην Ινσουλίνη** , **Σακχαρώδης Διαβήτης** , **Μεταβολικό Σύνδρομο** , **Καρδιαγγειακή Νόσος** , **Υπέρταση** , **Περιορισμένη Εμβρυϊκή Ανάπτυξη** , καθώς και **Μειωμένο Βάρος** Γέννησης, Επινεφριδίων και Παγκρέατος (**Claudia Eberle** [396]**, 2021**, Hochschule Fulda-University of Applied Sciences, Fulda, Γερμανία).
Είναι ευνόητο ότι απαιτούνται περισσότερες εργασίες για τη μεγαλύτερη κατανόηση των πολύπλοκων διαγενεακών μηχανισμών.

Όσον αφορά στη δυσλειτουργία της αντίδρασης στο stress, η **Αλλοστασία** (το αντίθετο της Ομοιόστασης) έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην Ανάπτυξη, την Ανοσολογική απόκριση, τον Μεταβολισμό και άλλες φυσιολογικές λειτουργίες [397] [398]. Είναι ενδιαφέρον ότι οι παθοφυσιολογικές αλλαγές στο ενδομητρικό περιβάλλον μπορούν να προιωνίζουν εξατομικευμένες εξελίξεις στους απογόνους.

Δύο υποθέσεις είναι ευρέως αποδεκτές για να εξηγήσουν την σχέση μεταξύ ενός δυσμενούς προγεννητικού περιβάλλοντος και των συνεπειών του στη μεταγεννητική υγεία :

--- Ο υποσιτισμός ή υπερσιτισμός του εμβρύου και

--- Η υπερβολική έκθεση του εμβρύου σε Γλυκοκορτικοειδή ή Stress (Claudia Eberle, Christoph Ament, **2012** [399], University of Munich, Germany ; University Hospital of Zurich, Ελβετία).

Αυτές οι υποθέσεις είναι στενά συνδεδεμένες, υπό την έννοια ότι οι επιπτώσεις των διατροφικών εκτροπών στην υγεία μπορεί να ποικίλουν ως εκδήλωση του Stress και αντιστρόφως, οι επιπτώσεις του οξέος ή χρόνιου Stress μπορεί να ποικίλουν ανάλογα με τη διατροφική κατάσταση (**Sonja Entringer** [400]**, 2012**, University of California, Irvine, CA, ΗΠΑ).

Το αυξημένο Stress επηρεάζει αρνητικά την πρόσληψη τροφής από τη μητέρα με αποτέλεσμα τη μειωμένη παροχή θρεπτικών ουσιών στο έμβρυο.
Προκαλώντας αντιδράσεις Stress στη μητέρα και το έμβρυο, οι διατροφικοί χειρισμοί οδηγούν σε μεταβολές στην έκθεση του εμβρύου στα Γλυκοκορτικοειδή.
Το Stress και οι βιολογικές του διεργασίες έχουν την ικανότητα να επηρεάζουν όχι μόνο τις διατροφικές συνήθειες (π.χ. θερμιδική πρόσληψη και επιλογή των τύπων τροφίμων) αλλά και το μεταβολικό αποτέλεσμα της προσλαμβανόμενης ενέργειας.

Η πλειοψηφία των μελετών που διερευνούν την επίδραση του δυσμενούς περιβάλλοντος έχουν επικεντρωθεί στο ρόλο της μητρικής διατροφής κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Το **Μητρικό Stress** μπορεί να εμφανιστεί ως κατάθλιψη ή προσωπικό τραύμα. Τουλάχιστον τρεις μηχανισμοί προτείνονται για να εξηγήσουν τον τρόπο με τον οποίο το **Μητρικό ψυχολογικό stress** μπορεί να έχει άμεσο αντίκτυπο στο έμβρυο :

1. **Μεταβολή στις μητρικές συμπεριφορές** (π.χ. κατάχρηση ουσιών),
2. **Μείωση της ροής του αίματος** που οδηγεί σε εμβρυϊκή στέρηση οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών και
3. **Μεταφορά νευροορμονών** που σχετίζονται με το Stress από τη μητέρα στο έμβρυο μέσω του πλακούντος.

Είναι γνωστό ότι κατά τη διάρκεια της κύησης ο **Πλακούς** λειτουργεί ως ανατομικό και φυσιολογικό φίλτρο ανταλλαγής μεταξύ του οργανισμού της μητέρας και του οργανισμού του εμβρύου. Αυτό το μοναδικό όργανο έχει την αποστολή να ρυθμίζει και να φιλτράρει σήματα από το μητρικό προς το εμβρυϊκό περιβάλλον.
Από νευροενδοκρινική και επιγενετική άποψη, υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι ο Πλακούς είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος στο μητρικό Stress.

Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι ο Πλακούς λειτουργεί ως βασικός σύνδεσμος μεταξύ του μητρικού Stress και των δυσμενών αποτελεσμάτων στους απογόνους, αποτελεσμάτων που μπορούν να εκδηλωθούν κατά την αύξηση και ανάπτυξη του εμβρύου (**Catherine Monk et al.**[401], **2012,** Columbia University, New York, NY, ΗΠΑ).
Η μητρική Κορτιζόλη μπορεί να περάσει στο έμβρυο μέσω του πλακούντος, προκαλώντας μια σειρά επιδράσεων με πιθανό αντίκτυπο στην ανάπτυξη του εμβρύου και την μελλοντική υγεία των απογόνων.

Υψηλά επίπεδα μητρικών γλυκοκορτικοειδών μπορεί να προκαλέσουν αλλοίωση της έκφρασης των γονιδίων στους ιστούς του πλακούντος.
Ένα από αυτά τα γονίδια-στόχοι είναι το **11β-HSD2** που κωδικοποιεί το ένζυμο **11β-υδροξυστεροειδές αφυδρογονάση τύπου 2**.
Το 11β–HSD2 εκφράζεται στον πλακούντα σε μεγάλο βαθμό και λειτουργεί ως προστατευτικός εμβρυοπλακουντικός φραγμός στα μητρικά γλυκοκορτικοειδή που ενώ είναι σε θέση να διαπεράσουν τον πλακούντα, λόγω της αδρανοποίησης τους από το 11β-HSD2 ευρίσκονται σε πολύ χαμηλότερα επίπεδά στο έμβρυο από ό,τι στη μητέρα.

Το 11β-HSD2 καταλύει την ταχεία μετατροπή της ενεργού Κορτιζόλης σε βιολογικά ανενεργό Κορτιζόνη προστατεύοντας τους ευαίσθητους στα Γλυκοκορτικοειδή ιστούς του έμβρύου από τις ορμόνες του Μητρικού Stress (**Catherine Monk et al.** [401], **2012,** Columbia University, New York, ΗΠΑ).

Παρ' όλα αυτά, το 10-20% των μητρικών Γλυκοκορτικοειδών φτάνουν τελικά στο έμβρυο στην άθικτη μορφή τους, υποδεικνύοντας ότι αυτό το φράγμα είναι προφανώς ελλιπές.

Στα θηλαστικά, τα Γλυκοκορτικοειδή παίζουν κρίσιμο ρόλο κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Είναι απαραίτητα για τη ρύθμιση της ανάπτυξης, την ανάπτυξη των ιστών και την ωρίμανση των διαφόρων οργάνων. Αυτή η ενέργεια είναι κρίσιμη για την προετοιμασία του εμβρύου για εξωμήτρια ύπαρξη.
Τα Γλυκοκορτικοειδή ασκούν την πιο ισχυρή δράση τους κατά την τελική φάση της κύησης διεγείροντας την παραγωγή επιφανειοδραστικών ουσιών από τον πνεύμονα.
Γι' αυτό, τα συνθετικά Γλυκοκορτικοειδή χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία γυναικών που διατρέχουν κίνδυνο πρόωρου τοκετού, όπου η ανωριμότητα των πνευμόνων επηρεάζει ιδιαίτερα τη νεογνική βιωσιμότητα.
Όμως, η προγεννητική θεραπεία με Γλυκοκορτικοειδή δεν είναι απαλλαγμένη παρενεργειών :

Μπορεί να μειώσει το βάρος γέννησης και αυτό σχετίζεται με πολυάριθμες επιπτώσεις στην υγεία των απογόνων, του αυξημένου κινδύνου καρδιομεταβολικών ασθενειών στην ενήλικη ζωή, συμπεριλαμβανομένου.
Δεδομένου ότι το **11β-HSD2** επιτρέπει τη διέλευση μικρής ποσότητας ενεργών γλυκοκορτικοειδών από τη μητέρα στο έμβρυο, **οι αυξήσεις στην κορτιζόλη της μητέρας μπορούν ακόμα και να διπλασιάσουν την ποσότητα της ενεργού κορτιζόλης που φτάνει στο έμβρυο**.

Αυτό συσχετίζεται με **χαμηλότερο βάρος γέννησης** , **υψηλότερη αρτηριακή πίεση** , **δυσανεξία στη γλυκόζη** , **αυξημένη δραστηριότητα του άξονα Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων** , **μεταβολικό σύνδρομο** και **υπεργλυκαιμία** , αργότερα στη ζωή.

Το **Ψυχοκοινωνικό stress** ωρίσθηκε ως πολυσύνθετη έννοια που περιλαμβάνει αρνητικά γεγονότα ζωής, χρόνιο Stress και συμπτώματα που συνοδεύουν το άγχος. Μια προοπτική μελέτη από τους **Goedhart et al.** [402] , **2010**, Department of Epidemiology, Documentation and Health Promotion, Amsterdam, Ολλανδία, με συμμετοχή **2.810** έγκύων γυναικών έδειξε ότι τα υψηλά επίπεδα Κορτιζόλης των μητέρων συσχετίστηκαν αρνητικά με το βάρος γέννησης των νεογνών και θετικά με τη συχνότητα γέννησης μικρών για την ηλικία κύησης νεογνών (small for dates).

Οι **Balasubramanian et al.** [403] , το **2015**, Toledo College of Medicine, Toledo, Ohio ; Michigan State University, Michigan, ΗΠΑ, απεκάλυψαν σε μια μελέτη με επίμυες ότι το προγεννητικό μητρικό stress, που αυξάνει τα γλυκοκορτικοειδή, σε συνδυασμό με μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, αυξάνει τον κίνδυνο των απογόνων για παχυσαρκία στην ενήλικη ζωή.

Άρρενες και θήλεις απόγονοι που επηρεάζονται από υπερέκκριση Κορτιζόλης και δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά παρουσιάζουν επίσης Υπερλεπτιναιμία και Υπερινσουλιναιμία μετά τον απογαλακτισμό.
Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η πρώτη φάση της κύησης είναι μια ευαίσθητη περίοδος για το ψυχολογικό μητρικό Stress, έχει μεγάλη επίδραση στην εμφάνιση της παιδικής παχυσαρκίας και αυξάνει τον κίνδυνο μεταβολικών διαταραχών κατά την εφηβεία.

Επιπλέον, οι **Aimée E van Dijk et al.** [404], **2012**, University of Amsterdam, Ολλανδία, απεκάλυψαν ότι το μητρικό ψυχοκοινωνικό Stress κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης προδιαθέτει για καρδιαγγειακές παθήσεις στα παιδιά.
Πολλαπλοί ψυχοκοινωνικοί στρεσογόνοι παράγοντες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συσχετίσθηκαν επίσης, με υψηλότερη συστολική, διαστολική και μέση αρτηριακή πίεση σε παιδιά (ηλικίας 5-7 ετών).

ΤΟ STRESS ΕΠΙΤΑΧΥΝΕΙ ΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΓΗΡΑΝΣΗ

Η προσαρμοστική αντίδραση στο Stress είναι μια στρατηγική που διατηρείται σ' όλη την εξέλιξη για την ευόδωση της επιβίωσης. Τα πρωτοποριακά ευρήματα του **Miroslav Radman** [566] [567], **1975**, (Université libre de Bruxelles, Βέλγιο) σχετικά με τους μεταβαλλόμενους ρυθμούς μετάλλαξης, άνοιξαν νέους δρόμους στην κατανόηση της αντίδρασης στο Stress.
Για να διευκολυνθεί η επιβίωση ενός είδους, είτε για να αντιδράσει σε παρεμπόδιση της αναπαραγωγής είτε για να επιβιώσει σ' ένα περιβάλλον Stress, ο οργανισμός προτιμά να εξελιχθεί γρήγορα - διακινδυνεύοντας να υποστεί περισσότερες μεταλλάξεις, μερικές από τις οποίες είναι πιθανώς θανατηφόρες - παρά να οδηγηθεί στο θάνατο.

Αυτή η αρχή ισχύει για την δυναμική των Τελομερών στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς, η οποία μεταβάλλεται ως απάντηση στο Stress.
Το Stress της φροντίδας ενός άρρωστου παιδιού μπορεί να αυξήσει τη βιολογική ηλικία των κυττάρων μιας γυναίκας κατά 10 χρόνια (**Elissa S Epel, Elizabeth H Blackburn et al**. [53], **2004**, University of San Francisco, California, ΗΠΑ).
Η **Elissa Epel**, Καθηγήτρια Ψυχιατρικής στο ανωτέρω Πανεπιστήμιο, επισημαίνει ότι το Stress επιταχύνει την κυτταρική γήρανση επιδρώντας επί του Τελομερούς.
Οι γυναίκες με έντονο stress είχαν επίσης **υψηλότερα επίπεδα Οξειδωτικού Stress** (αθροιστική βλάβη οφειλόμενη στις **Ελεύθερες Ρίζες Οξυγόνου**) και **χαμηλότερα επίπεδα Τελομεράσης.**

Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι :

Το μήκος του Τελομερούς αποτελεί αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη των ενδοκρινικών διαταραχών και της θνητότητας.

Τι συμβαίνει λοιπόν στο Τελομερές όσο μεγαλώνουμε ;

Δύο παράγοντες οδηγούν στη βράχυνση του Τελομερούς :

1. Το πρόβλημα της Τελικής Αναπαραγωγής (End Replication Problem) που ευθύνεται για την απώλεια **20 - 40 bp** (bp=ζεύγη βάσεων) ανά κυτταρική διαίρεση και

2. Το Οξειδωτικό Stress που ευθύνεται για την απώλεια **50-100 bp** ανά κυτταρική διαίρεση. Η ένταση του Οξειδωτικού Stress εξαρτάται από τον τρόπο ζωής (Stress, διατροφή, κάπνισμα, αλκοόλ κ.ά).

Πως διατηρείται το μήκος του Τελομερούς ;

Η Τελομεράση προσθέτει την ακολουθία βάσεων **TTAGGG** του τελομερούς στα άκρα των χρωμοσωμάτων. Η τελομεράση ευρίσκεται σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις στα **σωματικά κύτταρα** αλλά σε υψηλές συγκεντρώσεις στα **σπερματικά κύτταρα** (ωάρια & σπερματοζωάρια) και στα **βλαστοκύτταρα**. Επίσης η τελομεράση απαντάται σε υψηλά επίπεδα στα **καρκινικά κύτταρα** καθιστώντας τα αθάνατα και ικανά να συνεχίζουν την αναπαραγωγή τους.

Εάν η Τελομεράση μπορεί να κάνει τα κύτταρα να ζουν για πάντα, είναι πιθανό στο μέλλον να μπορούμε να παράγουμε **κύτταρα που μεταμοσχευόμενα να θεραπεύουν διάφορες νόσους, από σοβαρά εγκαύματα μέχρι διαβήτη**.

Φάρμακα που αναστέλλουν την Τελομεράση ή καταστρέφουν τα κύτταρα που την παράγουν, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την **αναστολή ή καταστροφή των καρκινικών κυττάρων**.
Αλλά η αναστολή της Τελομεράσης μπορεί να επηρεάσει τα κύτταρα για τα οποία η δράση της είναι σημαντική, όπως βλαστοκύτταρα , σπερματοζωάρια , ωάρια, αιμοπετάλια και ανοσοκύτταρα.

Το 2003, οι **Richard Cawthon et al.** [87] University of Utah, Salt Lake City, UT, ΗΠΑ, έδειξαν ότι το βραχύτερο μήκος των Τελομερών των Λευκοκυττάρων σε άτομα άνω των 60 ετών είναι προγνωστικό σημείο πρωϊμότερης θνητότητας από λοιμώξεις και καρδιοπάθειες (**8,54** και **3,18** φορές περισότερο, αντιστοίχως).

Κυτταρική Γήρανση

Η κυτταρική γήρανση είναι μια διαδικασία που προκύπτει από μια ποικιλία στρεσογόνων παραγόντων όπως :

Φθορά του Τελομερούς , **Βλάβη στο DNA** , **Οξειδωτικό Stress** , **Ογκογονική δραστηριότητα** και θεωρείται Αντινεοπλασματικός Μηχανισμός. Η κυτταρική γήρανση οδηγεί τελικά σε μια κατάσταση μη αναστρέψιμης διακοπής της ανάπτυξης.

Τα γερασμένα κύτταρα συσσωρεύονται κατά τη διάρκεια της γήρανσης και έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση ποικίλων ασθενειών σχετικών με την ηλικία. Η κυτταρική γήρανση μπορεί να έχει σημαντικό ρόλο, μεταξύ άλλων, στην καταστολή του όγκου , την επούλωση των τραυμάτων και την προστασία από την ίνωση των ιστών.
Ωστόσο, αυξάνονται οι ενδείξεις ότι τα γερασμένα κύτταρα εκκρίνουν πολυάριθμους, βιολογικά ενεργούς παράγοντες, ασκούν επιβλαβείς επιδράσεις και μπορεί να συμβάλλουν στην παραμόρφωση των ιστών.

Η κυτταρική γήρανση μπορεί να προκληθεί από διάφορους ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες. Οι βιοχημικοί δρόμοι για τις πρωτεΐνες **p53/p21** και **p16Ink4a/retinoblastoma**, είναι σημαντικοί για την μη αναστρέψιμη διακοπή της ανάπτυξης και την γήρανση των κυττάρων.
Η κυτταρική γήρανση είναι μια αντίδραση στο Stress που συνδέει τις εκφυλιστικές και υπερπλαστικές παθολογίες της γήρανσης.
Αυτή η εκφύλιση ή η σταδιακή απώλεια λειτουργικότητας συμβαίνει σε μοριακό, κυτταρικό, ιστικό και οργανικό επίπεδο.
Η απώλεια λειτουργικότητας που σχετίζεται με την ηλικία είναι χαρακτηριστικό σχεδόν όλων των οργανισμών που γερνούν, από μονοκύτταρα πλάσματα έως μεγάλα, πολύπλοκα ζώα.

Στα θηλαστικά, η εκφύλιση που σχετίζεται με την ηλικία προκαλεί καλά αναγνωρισμένες παθολογίες όπως Σαρκοπενία , Αθηροσκλήρωση , Καρδιακή ανεπάρκεια , Οστεοπόρωση , Εκφύλιση της Ωχράς κηλίδας , Πνευμονική ανεπάρκεια , Νεφρική ανεπάρκεια , Νευρική εκφύλιση και οι σοβαρές Νευροεκφυλιστικές ασθένειες όπως νόσοι του Alzheimer και του Parkinson.

Επομένως, σήμερα η γήρανση, από φυσιολογική μοίρα των κυττάρων, γίνεται περισσότερο κατανοητή ως μια πολύπλοκη και πολυεπίπεδη βιολογική διαδικασία που μπορεί να υποστούν τα κύτταρα.

Με απλά λόγια, η κυτταρική γήρανση αναφέρεται σε μια αναπόφευκτη διακοπή του κυτταρικού κύκλου που δρα ως αμυντικός μηχανισμός σε αντίδραση προς διαφόρους στρεσογόνους παράγοντες (Departement of Physiology and Aging, **University of Florida** [690], **2025**, FL, ΗΠΑ).

Οι παράγοντες αυτοί είναι : **ενεργοποίηση ογκογόνων** , **αδρανοποίηση γονιδίων καταστολής όγκων** , **οξειδωτικό stress** , **φθορά των τελομερών** , **μιτοχονδριακή δυσλειτουργία** και οι παράγοντες που προκαλούν βλάβη στο DNA, όπως οι **ακτινοβολίες** και τα **χημειοθεραπευτικά φάρμακα**.

Μια βαθύτερη κατανόηση των μοριακών μηχανισμών που διέπουν την πολυεπίπεδη εξέλιξη της γήρανσης, θα οδηγήσει σε νέες θεραπείες για παθολογίες που σχετίζονται με την ηλικία και υπόσχονται παράταση της διάρκειας της ζωής.
Τα γηρασμένα κύτταρα επηρεάζουν την έκβαση ποικίλων φυσιολογικών και παθολογικών διεργασιών, όπως του καρκίνου και των ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία και ερευνώνται για τον σχεδιασμό και την εφαρμογή δραστικών θεραπειών κατά της γήρανσης [405] [406] [407] [408].

Είναι γνωστό ότι το **Οξειδωτικό Stress** λόγω υπερβολικών ποσοτήτων Αντιδραστικών Μορφών Οξυγόνου και Αντιδραστικών Μορφών Αζώτου, παίζει ηγετικό ρόλο στις βλάβες των μακρομορίων. Ως εκ τούτου, αποτελεί βασικό παράγοντα πολλών φυσιοπαθολογικών επιπτώσεων, συμπεριλαμβανομένης της Κυτταρικής Γήρανσης. Τα Τελομερή παίζουν κρίσιμο ρόλο στην κυτταρική γήρανση και συνεπώς, στη βιολογική γήρανση.

Η κυτταρική γήρανση αναφέρεται στη μη αναστρέψιμη απώλεια της ικανότητας κυτταρικής διαίρεσης.

Το **Πρόβλημα της Τελικής Αντιγραφής** (End Replication Problem), το οποίο περιγράφει την απώλεια ζευγών βάσεων κατά τη διάρκεια κάθε φάσης **S** της κυτταρικής σύνθεσης, μπορεί να εκθέσει σε κίνδυνο τα άκρα του DNA ενός σωματικού κυττάρου, ενεργοποιώντας μια διαδικασία που ονομάζεται Απόκριση Βλάβης του DNA (DDR).
Ο σκοπός αυτού του φαινομένου είναι να αποτρέψει την ανώμαλη σύντηξη των εκτεθειμένων χρωμοσωμικών άκρων καθώς και τη χρωμοσωμική αστάθεια. Όμως, με την επίμονη ενεργοποίηση της Απόκρισης Βλάβης του DNA του τελομερούς, εκτός από τη βλάβη του DNA, θα προκληθεί ένα σήμα έναρξης γήρανσης.

Η κυτταρική ή η αναπαραγωγική γήρανση θα ξεκινήσει όταν το τελομερές βραχυνθεί κάτω από ένα κρίσιμο μήκος (**Όριο του Hayflick-Hayflick limit**) [88] [89] (όρα και *Σελ.148*).
Το **2019** οι **Meng Wang & Bernardo Lemos** [239], Καθηγητές στο Πανεπιστήμιο Harvard και στο MIT της Βοστώνης, εταυτοποίησαν ένα **νέο Βιολογικό Ωρολόϊ στο DNA των Ριβοσωμάτων**, που αποκαλύπτει με ακρίβεια τον μηχανισμό της γήρανσης αλλά και πως οι άνθρωποι μπορούν να παρέμβουν για να επιτύχουν την επιβράδυνση των Επιγενετικών μηχανισμών.

Εννοούν μεταξύ άλλων την **Μεθυλίωση του DNA (DNAm)**, που έχει συσχετισθεί με το Stress και με αυξημένη ευπάθεια στην κατάθλιψη.

Η αντικαταθλιπτική θεραπεία ρυθμίζει τα επίπεδα της Μεθυλίωσης του DNA και την γονιδιακή έκφραση σε διάφορους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων του εγκεφάλου και του αίματος (**Amanda J. Sales et al.** [569], **2021**, University of São Paulo, Brazil ; Memorial University of Newfoundland, NL, Καναδάς ; **Sriya Bhattacharya et al.** [570]**, 2019**, Université Pierre et Marie Curie, Sorbonne Universités, Paris, Γαλλία).
Άλλες μελέτες έδειξαν ότι υπερβολική Μεθυλίωση του DNA των Ριβοσωμάτων παρετηρήθη σε επίμυες που είχαν γεννηθεί από κακώς διατρεφόμενες μητέρες καθώς και **στον Ιππόκαμπο ανθρώπων που αυτοκτόνησαν**.

Η Υπομεθυλίωση επομένως θεωρείται ως παράγων παράτασης της ζωής ενώ η **Υπερμεθυλίωση ως παράγων συντόμευσης της**.

Είναι όμως όλα τα είδη του Stress ανεπιθύμητα ;

Ο Ιατρικός Διευθυντής συμπεριφορικής υγείας στην Κοινοτική Υπηρεσία Υγείας της Νότιας Φλώριδας, ΗΠΑ, Ψυχίατρος **Howard Pratt** [590], τονίζει :

"Το Stress μάς γερνάει γρηγορότερα και επιταχύνει τη διαδικασία γήρανσης όσο μεγαλώνουμε. Μειώνει επίσης την ποιότητα της ζωής μας, οπότε θα πρέπει να αναλάβουμε ενεργό ρόλο για την άμβλυνση του stress. Πρέπει να προσπαθήσουμε να μειώσουμε την έκθεσή μας σε περιττό Stress".

Καθώς το Stress δεν μπορεί να αποφευχθεί πλήρως, ο Pratt σημειώνει ότι η "πλοήγηση" στο Stress μπορεί επίσης να δημιουργήσει ανάπτυξη, οπότε δεν είναι όλο το stress κακό :

"Το Stress θα διαμορφώσει τη ζωή σας.
Το βάρος πέφτει σ' εσάς να απομακρύνετε το Stress ή να το προσαρμόσετε".

Ο Pratt συνεχίζει : ***"Αυτή η έρευνα επιβεβαιώνει ότι το Stress δεν είναι μόνο ένα συναίσθημα αλλά εκδηλώνεται και σωματικά. Όσο μεγαλώνουμε συνηθίζοντας σε σταθερά επίπεδα Stress, δεν καταλαβαίνουμε πόσο έχει βγει εκτός ελέγχου".***

Το Stress και τα αγχωτικά γεγονότα συνδέονται με φτωχότερη υγεία. Υπάρχουν πολλοί τρόποι αντίληψης και μέτρησης του stress και των αντιδράσεων σ' αυτό. Ένας φυσιολογικός μηχανισμός μέσω του οποίου το Stress θα μπορούσε να οδηγήσει σε χειρότερη υγεία είναι η **Επιταχυνόμενη Βιολογική Γήρανση**.

Οι **Kyle J Bourassa et al., 2023** [491] σε μια πολυκεντρική μελέτη από το Κέντρο Γηριατρικής Έρευνας της Βιτζίνια και το Τμήμα Ανοσολογίας του Πανεπιστημίου Duke στο Durham της Βόρειας Καρολίνας, ΗΠΑ, εξέτασαν ποιοι τύποι stress σχετίζονται με την επιτάχυνση της βιολογικής γήρανσης στην ενήλικη ζωή. Στη διαχρονική μελέτη Dunedin, σε **955** άτομα **32** έως **45** ετών εξετάσθηκε εάν 4 τύποι Stress - **αισθητό Stress , αριθμός αγχωτικών γεγονότων ζωής , δυσμενείς εμπειρίες παιδικής ηλικίας** και **διαταραχή μετατραυματικού Stress** - συσχετίζοντο με επιταχυνόμενη βιολογική γήρανση.

Πράγματι, τα υψηλότερα επίπεδα και των 4 τύπων Stress συσχετίσθηκαν σημαντικά με την επιτάχυνση της γήρανσης. Ο συνδυασμός δύο ή περισσοτέρων τύπων συνδέεται με μεγαλύτερη επιτάχυνση της γήρανσης.

Οι συσχετίσεις μεταξύ των τεσσάρων τύπων του Stress και της βιολογικής γήρανσης ήσαν συγκρίσιμες με τις συσχετίσεις για το κάπνισμα και τη χαμηλή εκπαίδευση, δύο τεκμηριωμένοι παράγοντες κινδύνου για επιταχυνόμενη γήρανση.
Τα άτομα με υψηλά επίπεδα αισθητού stress, πολυάριθμες δυσμενείς εμπειρίες παιδικής ηλικίας, μεγάλο αριθμό αγχωτικών γεγονότων ζωής ή διαταραχή μετατραυματικού stress γερνούσαν επιπλέον περίπου **2,4** μήνες, **1,1** μήνες, **1,4** μήνες και **1,4** μήνες ετησίως, αντιστοίχως.

Η αξιολόγηση του Stress, ιδιαίτερα του αισθητού Stress, θα μπορούσε να βοηθήσει στον εντοπισμό των ατόμων που διατρέχουν κίνδυνο επιταχυνόμενης γήρανσης.

ΤΕΛΟΜΕΡΗ ΚΑΙ ΓΗΡΑΝΣΗ : ΠΩΣ ΤΟ STRESS ΑΛΛΑΖΕΙ ΤΟΝ ΤΡΟΠΟ ΠΟΥ ΜΕΓΑΛΩΝΟΥΜΕ

Είναι βέβαιο ότι όλοι μας έχουμε συναντήσει ανθρώπους που φαίνονται νεώτεροι από την ηλικία τους αλλά και άλλους που φαίνονται μεγαλύτεροι. Ο τρόπος που αισθανόμαστε το Stress στην καθημερινότητα μας, αφήνει το αποτύπωμα του στα κύτταρα μας, επηρεάζει σημαντικά τον ρυθμό και τον βαθμό της γήρανσης και γι αυτό αποτελεί αντικείμενο πολλών μακροχρόνιων ερευνών .

Ας δούμε τώρα μερικά νέα δεδομένα :

Τα Τελομερή φαίνεται να είναι ευάλωτα σε γενετικούς παράγοντες που μεταβάλλουν τον ρυθμό γήρανσης ενός οργανισμού.

Στους ανθρώπους, οι παραλλαγές σε ένα γονίδιο γνωστό ως **TERC** (**Te**lomerase **RNA Component = Συστατικό του RNA** [ριβονουκλεϊκό οξύ] **της Τελομεράσης**), το οποίο κωδικοποιεί ένα τμήμα του RNA του ενζύμου Τελομεράση, έχουν συσχετισθεί με μειωμένο μήκος τελομερών και αυξημένο ρυθμό βιολογικής γήρανσης. Πιθανολογείται ότι τα άτομα που φέρουν αυτές τις παραλλαγές είναι αρκετά χρόνια μεγαλύτερα βιολογικά σε σύγκριση με τους μη φορείς που έχουν την ίδια χρονολογική ηλικία.

Οι μεταλλάξεις TERC σε συνδυασμό με την έκθεση σε παράγοντες του περιβάλλοντος, όπως το κάπνισμα και η παχυσαρκία, όχι μόνο επιταχύνουν τον ρυθμό της βιολογικής γήρανσης, αλλά και **αυξάνουν την ευαισθησία ενός φορέα, σε ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία**, με αποτέλεσμα την εμφάνιση αυτών των καταστάσεων ενωρίτερα στην ενήλικη ζωή.

Μεταλλάξεις ευοδωτή TERT στη βιολογία των Τελομερών

Οι επαναλήψεις τελομερών στα χρωμοσωμικά άκρα, κρίσιμες για την ακεραιότητα του γονιδιώματος, διατηρούνται μέσω ενός περίπλοκου δικτύου βιοχημικών οδών. Το σύμπλεγμα των πρωτεϊνών **Shelterin** προστατεύει τα τελομερή από την επαγωγή της "**Αντίδρασης σε Βλάβη του DNA**".
Η **Τελομεράση**, διατηρεί την ομοιόσταση των τελομερών μέσω επαναλαμβανόμενης προσθήκης βάσεων για την αντιμετώπιση ελλείψεων της αντιγραφής του DNA που οδηγούν σε σταδιακή μείωση της αλληλουχίας σε διαδοχικές μιτώσεις.
Αποτελείται από την **Ανάστροφη Μεταγραφάση της Τελομεράσης** (**Te**lomerase **R**everse **T**ranscriptase - TERT) και ένα συστατικό **RNA**.

Κληρονομικές μεταλλάξεις στα εμπλεκόμενα μόρια προκαλούν άμεσα ή έμμεσα **Τελομεροπάθειες**. Η Τελομεράση, ενώ υπάρχει στα βλαστοκύτταρα, απενεργοποιείται λόγω της επιγενετικής σίγασης του περιοριστικού ρυθμού TERT κατά τη διαφοροποίηση στα περισσότερα σωματικά κύτταρα (**Barbara Heidenreich** [482] **2017**, German Cancer Research Center, Heidelberg, Γερμανία).
Τα τελομερή δεν βραχύνονται σε ιστούς όπου τα κύτταρα δεν διαιρούνται συνεχώς, όπως ο καρδιακός μυς.

Τελομερή και Κυτταρική Γήρανση

Η σταθερή συρρίκνωσή των Τελομερών σε κάθε μίτωση είναι ιδιαίτερα σημαντική βιολογική πρόνοια, γιατί επιβάλλει μια πεπερασμένη διάρκεια ζωής στα κύτταρα αποτρέποντας τον αλόγιστο πολλαπλασιασμό τους που θα ωδηγούσε σε καρκινογένεση. Τα φυσιολογικά (μη καρκινικά) κύτταρα δεν πολλαπλασιάζονται επ' αόριστον. Όμως, τα κύτταρα που αφαιρούνται από νεογέννητο βρέφος και τοποθετούνται σε καλλιέργεια, συνεχίζουν να διαιρούνται σχεδόν 100 φορές.

Ενώ τα κύτταρα κανονικά μπορούν να διαιρεθούν περίπου **50 έως 70** φορές στη διάρκεια της ζωής τους, δηλαδή περί τις **20 φορέστον μήνα** (τα ερυθρά αιμοσφαίρια ζούν 100 ημέρες), ήτοι **10 φορές ανά δύο εβδομάδες**, πολύ πριν από το τέλος της ζωής τους οι μιτώσεις μειώνονται (κάτω από μία φορά ανά 2 εβδομάδες).
Το φαινόμενο αυτό καλείται **Αναπαραγωγική Γήρανση**.

Ωρισμένα κύτταρα δεν υφίστανται αναπαραγωγική γήρανση λόγω της Τελομεράσης που διατηρεί το μήκος των τελομερών τους :

--- Τα κύτταρα της Σπερματικής σειράς

--- Μονοκύτταροι ευκαρυωτικοί οργανισμοί όπως το Tetrahymena

--- Τα Βλαστικά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των «ενηλίκων» βλαστικών κυττάρων και των καρκινικών βλαστικών κυττάρων.

--- Τα "Προγονικά" κύτταρα.

--- Τα αιμοπετάλια

--- Τα ανοσοκύτταρα

--- Τα καρκινικά κύτταρα

Αυτό παρέχει την πιο αδιάσειστη απόδειξη ότι η Τελομεράση και η διατήρηση του μήκους των Τελομερών είναι το κλειδί για την κυτταρική αθανασία.

Όταν τα φυσιολογικά σωματικά κύτταρα καλλιεργούνται στο εργαστήριο με DNA που εκφράζει υψηλά επίπεδα Τελομεράσης, συνεχίζουν να διαιρούνται με μίτωση πολύ καιρό μετά την έναρξη της αναπαραγωγικής γήρανσης και μάλιστα χωρίς βράχυνση των Τελομερών τους !

Υπό ωρισμένες συνθήκες, ο αριθμός της απώλειας τελομερών ανά κυτταρική διαίρεση είναι μεγάλος και τα κύτταρα γερνούν πιο γρήγορα.
Σε άλλες περιπτώσεις, όπου το ένζυμο Τελομεράση είναι ενεργό, όπως στα καρκινικά κύτταρα, το μήκος των τελομερών μπορεί να διατηρηθεί ή ακόμα και να αυξηθεί.
Για παράδειγμα, οι **Wyllie et al.** [508] **2000**, University of Wales College of Medicine, Cardiff, HB, έδειξαν ότι η υπερβολική μείωση του μήκους των τελομερών που σχετίζεται με το **Σύνδρομο Werner** *, προκαλεί στους ασθενείς επιταχυνόμενη γήρανση.

* Ο Otto Werner (Carl Wilhelm Otto Werner 1879 - 1936), Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Γερμανία, ώρισε αρχικά το **Σύνδρομο Werner** (WS) το **1904** με βάση το σκληροδερμικό, λεπτό, σφιχτό δέρμα και αμφοτερόπλευρο καταρράκτη.
Το Σύνδρομο Werner είναι σπάνια αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή που σημαίνει ότι και τα δύο αντίγραφα του γονιδίου WRN σε κάθε κύτταρο εμφανίζουν μεταλλάξεις.
Το σύνδρομο είναι επίσης γνωστό ως **Προγηρία των Ενηλίκων** (progeria adultorum) και **Πανγηρία**. Είναι η πιο κοινή από τις διαταραχές πρόωρης γήρανσης και μαζί με πολλά άλλα προγηροειδή σύνδρομα είναι επιγενετικά διακριτές διαταραχές.
Το σύνδρομο Werner έμφανίζεται με συχνότητα **1 ανά 100.000 γεννήσεις** (η συχνότητα εμφάνισης στην Ιαπωνία και την Σαρδηνία είναι υψηλότερη καθώς επηρεάζονται 1 ανά 20.000-40.000 και 1 ανά 50.000 αντίστοιχα). Δεν υπάρχει θεραπεία, επομένως η θεραπευτική παρέμβαση αφορά μόνο στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων.

Μετά την ανακάλυψη της δομής του DNA (**J D Watson, F H Crick** [483], **1953,** Cavendish Laboratory, University of Cambridge, Αγγλία), εμφανίσθηκαν οι μηχανισμοί που διέπουν την αντιγραφή του DNA και το πρόβλημα της τελικής αντιγραφής έγινε κατανοητό :
Τα άκρα των χρωμοσωμάτων αντιγράφονται ατελώς από τον μηχανισμό αντιγραφής. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την σταδιακή απώλεια αλληλουχίας στα τελομερή. Ωστόσο, δεν ήταν σαφές με ποιο τρόπο τα κύτταρα αντιμετώπιζαν αυτό το πρόβλημα.
Το **1980**, η **Blackburn et al.** [484] , Yale University New Haven, Conn., ΗΠΑ, διεπίστωσαν ότι το τελομερικό DNA από το κροσσωτό Tetrahymena thermophila απετελείτο από TTGGGG σε επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες.

Η «Τελική Τρανσφεράση» που είναι υπεύθυνη για τη σύνθεση αυτής της αλληλουχίας ανακαλύφθηκε στη συνέχεια στο εκχύλισμα κυττάρων Tetrahymena από τους **Greider και Blackburn, [485 245 246 247], 1985**, University of California Berkeley, ΗΠΑ και ωνομάσθηκε **Τελομεράση**.

Γιατί λοιπόν τα Τελομερή βραχύνονται καθώς μεγαλώνουμε ;

Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που συμβάλλουν, όπως :

1. Stress : Το stress μπορεί να οδηγήσει σε οξειδωτικό Stress και φλεγμονή, που μπορούν να προκαλέσουν βράχυνση των Τελομερών.

2. Οξειδωτικό Stress - Ελεύθερες ρίζες : Τα κύτταρά μας παράγουν επιβλαβή μόρια που ονομάζονται ελεύθερες ρίζες. Οι ελεύθερες ρίζες είναι ασταθή μόρια που μπορούν να βλάψουν τα κύτταρα συμπεριλαμβανομένου του DNA. Παράγονται ως υποπροϊόν του φυσιολογικού μεταβολισμού και μπορούν επίσης να προκληθούν από περιβαλλοντικές τοξίνες και ακτινοβολία. Αυτά τα μόρια μπορούν να βλάψουν το DNA, μέσω της βράχυνσης των Τελομερών.

3. Χρόνια φλεγμονή : Η φλεγμονή είναι μια φυσική διαδικασία που βοηθάει το σώμα να καταπολεμήσει τις λοιμώξεις και να θεραπεύσει τα τραύματα. Ωστόσο, η φλεγμονή μπορεί επίσης να προκαλέσει βλάβη στα κύτταρά και στο DNA. Αυτή η βλάβη μπορεί να οδηγήσει σε βράχυνση των Τελομερών.

4. Ανθυγιεινές συνήθειες τρόπου ζωής : Το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και η ανθυγιεινή διατροφή, μπορούν να συμβάλουν στο Οξειδωτικό Stress και στη φλεγμονή, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε βράχυνση των Τελομερών.

5. Γενετικοί παράγοντες : Ωρισμένα γονίδια μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο βράχυνσης των τελομερών.

6. Περιβαλλοντικές τοξίνες : Οι περιβαλλοντικές τοξίνες, όπως ο **Μόλυβδος** , ο **Υδράργυρος** , το **Αντιμόνιο ,** οι **Διοξίνες ,** οι **Ετεροκυκλικές Αμίνες ,** οι **Αρωματικοί Υδρογονάνθρακες** κ.ά., μπορούν να βλάψουν τα κύτταρά και να προκαλέσουν οξειδωτικό Stress, ενώ η εισπνοή των **PM10** και **PM2.5** οδηγεί συχνά σε πνευμονική ίνωση

7. Ακτινοβολία : Οι ακτίνες Χ και η ακτινοθεραπεία, μπορεί να βλάψουν τα κύτταρά και να προκαλέσουν οξειδωτικό Stress.

8. Κακή διατροφή : Η κακή διατροφή μπορεί να οδηγήσει σε Οξειδωτικό Stress και Φλεγμονή, παράγοντες που βραχύνουν τα τελομερή.

9. Ύπνος : Μειωμένη ποσότητα και ποιότητα του ύπνου συμβάλλουν στη βράχυνση των τελομερών.

10. Γήρανση : Όσο μεγαλώνουμε, τα κύτταρά μας διαιρούνται ξανά και ξανά. Αυτή η διαδικασία προκαλεί την βράχυνση των Τελομερών που οδηγεί στη γήρανση.

Όμως, η αύξηση του μήκους των τελομερών γυρίζει πίσω το ωρολόϊ της γήρανσης σε καλλιεργούμενα ανθρώπινα κύτταρα, σύμφωνα με τη μελέτη των **Helen Blau et al. [486], 2015**, Stanford University School of Medicine, CA, ΗΠΑ.
Οι ερευνητές παρήγαγαν ένα τροποποιημένο RNA που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που αυξάνει το μήκος των τελομερών σε καλλιεργούμενα ανθρώπινα κύτταρα. Η ικανότητα πολλαπλασιασμού των κυττάρων αυξήθηκε δραματικά.

Πρόκειται για μια νέα, επαναστατική διαδικασία η οποία μπορεί γρήγορα και αποτελεσματικά να αυξήσει το μήκος των ανθρώπινων τελομερών το οποίο συνδέεται με την γήρανση και τις ασθένειες, σύμφωνα με τους ερευνητές της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Στάνφορντ.
Τα καλλιεργούμενα κύτταρα συμπεριφέρονται σαν να είναι πολύ νεώτερα από τα μη καλλιεργούμενα και πολλαπλασιάζονται στον εργαστηριακό δίσκο αντί να λιμνάζουν ή να πεθαίνουν.

Τα κύτταρα του δέρματος με τελομερή που επιμηκύνθηκαν με αυτήν την διαδικασία, μπορούσαν να διαιρεθούν **έως και 40 φορές περισσότερο** από τα μη επεξεργασμένα.

*"**Τώρα βρήκαμε ένα τρόπο να επιμηκύνουμε τα ανθρώπινα τελομερή κατά 1.000 νουκλεοτίδια, γυρίζοντας πίσω το εσωτερικό ωρολόϊ σ' αυτά τα κύτταρα κατά το ισοδύναμο πολλών ετών ανθρώπινης ζωής**"*

δήλωσε η Helen Blau, Καθηγήτρια Ανοσολογίας και Μικροβιολογίας, Διευθύντρια του Εργαστηρίου Baxter για τη Βιολογία των Βλαστικών Κυττάρων του Πανεπιστημίου Στάνφορντ.

Οι ερευνητές εχρησιμοποίησαν τροποποιημένο αγγελιοφόρο RNA για να αυξήσουν το μήκος των Τελομερών. Το RNA μεταφέρει οδηγίες από τα γονίδια του DNA στα εργοστάσια παραγωγής πρωτεϊνών του κυττάρου.
Το RNA που χρησιμοποιήθηκε σε αυτό το πείραμα περιείχε την αλληλουχία κωδικοποίησης για το TERT, που είναι το δραστικό συστατικό της Τελομεράσης. Η τελομεράση εκφράζεται στα Βλαστοκύτταρα, μεταξύ των οποίων εκείνα που δημιουργούν σπερματοζωάρια και ωάρια, για να διασφαλισθεί ότι τα τελομερή αυτών των κυττάρων παραμένουν σε άριστη κατάσταση για την επόμενη γενιά.

Οι περισσότεροι άλλοι τύποι κυττάρων, εκφράζουν πολύ χαμηλά επίπεδα τελομεράσης. Μόλις 3 εφαρμογές του τροποποιημένου RNA για λίγες ημέρες θα μπορούσαν να αυξήσουν το μήκος των τελομερών σημαντικά, σε καλλιεργούμενα ανθρώπινα μυϊκά και δερματικά κύτταρα.

Μια προσθήκη 1.000 νουκλεοτιδίων σημαίνει περισσότερο από 10% αύξηση στο μήκος των τελομερών. Αυτά τα κύτταρα διαιρέθηκαν πολλές φορές στο τρυβλίο καλλιέργειας σε αντίθεση με τα μη επεξεργασμένα κύτταρα : περίπου 28 περισσότερες φορές για τα κύτταρα του δέρματος και περίπου 3 φορές για τα μυϊκά κύτταρα.

"Αυτή η νέα προσέγγιση ανοίγει τον δρόμο προς την πρόληψη ή την θεραπεία ασθενειών της γήρανσης. Υπάρχουν επίσης εξαιρετικά σοβαρές γενετικές ασθένειες που σχετίζονται με τη βράχυνση των τελομερών που θα μπορούσαν να αντιμετωπισθούν με μια τέτοια θεραπεία", τονίζει η Helen Blau.

Ο **John Cooke,** συν-συγγραφέας της μελέτης εδήλωσε :

*"**Αυτή η μελέτη είναι ένα πρώτο βήμα προς τη διαδικασία της αύξησης των τελομερών για τη βελτίωση των κυτταρικών θεραπειών και ενδεχομένως για τη θεραπεία των διαταραχών της επιταχυνόμενης γήρανσης στους ανθρώπους. Μια μέρα μπορεί να είναι δυνατό να στοχεύσουμε μυϊκά βλαστοκύτταρα σε έναν ασθενή με μυϊκή δυστροφία Duchenne, για παράδειγμα, για να αυξήσουμε το μήκος των Τελομερών τους. Υπάρχουν επίσης εφαρμογές για την θεραπεία ασθενειών της γήρανσης, όπως ο Διαβήτης και οι Καρδιακές παθήσεις".***

Ενώ η σύνθεση των Τελομερών από την Αντίστροφη Μεταγραφάση, την Τελομεράση, απουσιάζει από την πλειοψηφία των σωματικών κυττάρων, **απαντάται σε άνω του 90% των ογκογόνων κυττάρων και των in vitro αθάνατων κυττάρων**.

Οι **Starkweather et al. 2013** [509], Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia, ΗΠΑ, συζητούν τις επιδράσεις διαφόρων ψυχοκοινωνικών παραγόντων στο μήκος των τελομερών.
Στους παράγοντες αυτούς συμπεριλαμβάνονται το Χρόνιο Ψυχολογικό Stress, η Ποιότητα του ύπνου, η Κοινωνικοοικονομική κατάσταση, το Μορφωτικό επίπεδο και οι Γενετικές καταβολές.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΕΤΑΞΥ STRESS ΚΑΙ ΚΙΡΚΑΔΙΚΩΝ ΡΥΘΜΩΝ

Η ζωή πάνω στη γη έχει προσαρμοσθεί στον κύκλο ημέρας-νύχτας μέσω της εξέλιξης του εσωτερικού Βιολογικού Ωρολογιού που συντονίζει και προσαρμόζει την Φυσιολογία και την Συμπεριφορά όλων των όντων προς τις αλεπάλληλες μεταβολές των συνθηκών του περιβάλλοντος.
Στα Θηλαστικά, το **Κεντρικό Βιολογικό Ωρολόϊ** στον Υπερχιασματικό Πυρήνα του Υποθαλάμου υποδέχεται το φως μέ τα κύτταρα του Αμφιβληστροειδούς που εκκρίνουν **Μελανοψίνη** μέσω του **Αμφιβληστροειδο-Υποθαλαμικού Άξονα**.
Όταν το φως εισέρχεται στο μάτι, ενεργοποιεί την Μελανοψίνη που περιέχεται στα Εγγενώς Φωτοευαίσθητα Γαγγλιακά Κύτταρα του Αμφιβληστροειδούς (Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells - ipRGCs) η οποία κινητοποιεί συμπεριφορικές και φυσιολογικές αντιδράσεις, όπως στο **κέντρο ελέγχου της κόρης** με αποτέλεσμα την συστολή της κόρης και στην **Επίφυση** με αποτέλεσμα την αναστολή της απελευθέρωσης Μελατονίνης με συνέπεια την αφύπνιση.
Η χρονική πληροφορία μεταδίδεται στους περιφερειακούς ιστούς με χυμικά και νευρικά σήματα και συγχρονίζει τα **Περιφερειακά Βιολογικά Ωρολόγια**.
Μέσω αυτών συντονίζονται οι περιφερειακοί ιστοί και όργανα με τον **Γεωφυσικό Χρόνο** (**C.E. Koch et al.** [219]**, 2016**, University of Lübeck, Γερμανία).

Τα Ρυθμιστικά Συστήματα, **Υποθαλαμο-Υποφυσιο-Επινεφριδικός Άξονας** με κύριο μεσολαβητή τα Γλυκοκορτικοειδή και **Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα** (Συμπαθητικό -Παρασυμπαθητικό), κυρίαρχα στη ρύθμιση των αντιδράσεων στο Stress, υπακούουν στις εντολές του Βιολογικού Ωρολογιού.

Τα Γλυκοκορτικοειδή είναι υπεύθυνα για ισχυρές **Κιρκαδικές ταλαντώσεις** με τα επίπεδα τους να φθάνουν στο ύψιστο σημείο αμέσως πριν την έναρξη της ενεργού φάσεως (νωρίς το πρωϊ στους ανθρώπους, το βράδυ στα τρωκτικά).

Ο Κιρκαδικός Γλυκοκορτικοειδικός Ρυθμός έχει σταθερή ημερήσια παλμικότητα με **περίοδο περίπου 1 ώρα** και ένταση που κυμαίνεται κατά τη διάρκεια της ημέρας. Ο ρυθμός αυτός βασίζεται στο **Μοριακό Βιολογικό Ωρολόϊ** που υπάρχει σ'όλα τα κύτταρα του σώματος και η λειτουργικότητα του στηρίζεται σε **Βρόγχους Βιοανάδρασης** (Feedback loops) οι οποίοι παράγουν αυτοσυντηρούμενες ταλαντώσεις και σε κυτταρικό ακόμη επίπεδο (**Buhr & Takahashi [220], 2013**, Department of Ophthalmology, University of Washington, Seattle, WA, ΗΠΑ).
Όπως ήδη έχει αναφερθεί, το Stress προκαλεί βλάβη στον οργανισμό μέσω πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων που ρυθμίζουν την ευαλωτότητα του οργανισμού προς το Stress.

Πρέπει να διακρίνουμε τις ήδη γνωστές 2 κατηγορίες :

Οξύ Stress που προετοιμάζει τον οργανισμό για ταχεία αντίδραση και

Χρόνιο, επαναλαμβανόμενο, επανειλημμένο Stress που προκαλεί ευρύτερες μεταβολές και προσαρμογές. Αυτές συνδέονται με αλλαγές στο μεταβολισμό και με υψηλό κίνδυνο για ψυχιατρικές διαταραχές.
Είναι γνωστό από το **1970** ότι η απάντηση στη διέγερση του **Υποθαλαμο-Υποφυσεο-Επινεφριδικού Άξονα** διαφέρει ανάλογα με την ώρα της ημέρας, ενώ από το **1991** έχουν επισημανθεί οι διαφορές στην αντίδραση στο Οξύ Stress ανάλογα με το φύλο.

Στους θήλεις επίμυες εμφανίζονται πολύ υψηλότερα επίπεδα Γλυκοκορτικοειδών σε σχέση με τους άρρενες **(Ann C. Griffin et al. [221], 1991**, Ohio State University, Columbus OH, ΗΠΑ). Μια διαταραχή αυτού του με μεγάλη λεπτομέρεια ρυθμιζόμενου συστήματος, μπορεί να οδηγήσει σε κιρκαδική διαταραχή. Το άμεσο αποτέλεσμα αυτής της διαταραχής είναι δυσκολίες στον ύπνο που με τη σειρά τους έχουν συνέπειες σε διάφορες φυσιολογικές λειτουργίες. Σ' αυτές περιλαμβάνονται :
η ψυχολογική και σωματική απόδοση, ο μεταβολισμός και το ανοσοποιητικό σύστημα, ιδιαίτερα μάλιστα σε εργαζόμενους νυχτερινής βάρδιας ή / και σε άτομα που πάσχουν από χρόνιο jet lag.

Το Stress που γενικά θεωρείται ως υπερβολική απαίτηση για ανθρώπινες ψυχολογικές ή / και φυσιολογικές προσαρμοστικές ικανότητες, μπορεί να έχει άμεση επίδραση στο ανθρώπινο πρόγραμμα ύπνου λόγω της εμπλοκής των νευρωνικών και ορμονικών οδών της αντίδρασης στο stress, στη διατήρηση της κιρκαδικής ρύθμισης.
Έτσι, το υπερβολικό ή / και χρόνιο stress μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή του κιρκαδικού ρυθμού, που μπορεί να συμβεί σε ασθένειες όπως η κατάθλιψη και η διαταραχή μετατραυματικού Stress.

Ακραίες μεταβολές των συνθηκών του περιβάλλοντος όπως το μεγάλο υψόμετρο, η πολλή ζέστη ή το πολύ ψύχος ή η έλλειψη βαρύτητας μπορούν επίσης να αλλάξουν τις ανθρώπινες συνήθειες ύπνου, εξ ίσου όπως η απομόνωση και ο περιορισμός. Οι ανωτέρω πειραματικές συνθήκες χρησιμεύουν για την προσομοίωση της απομόνωσης των Αστροναυτών στα μακροχρόνια διαστημικά ταξίδια.

STRESS ΚΑΙ ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΙΚΟΣ ΧΡΟΝΟΣ

Η αντίληψη του χρόνου αποτελεί θεμελιώδες συστατικό της καθημερινής ζωής. Αν και ο χρόνος μπορεί να μετρηθεί χρησιμοποιώντας τυποποιημένες, συμβατικές μονάδες (τις ενδείξεις των ωρολογιών μας), η αίσθηση ενός ατόμου για τον χρόνο διαφέρει από την ένδειξη του ωρολογιού μας.
Η αντίληψη του χρόνου είναι άκρως σημαντική σε όλες σχεδόν τις πτυχές της καθημερινής ζωής. Αυτό ισχύει σε ευρεία κλίμακα, από την απόφαση πότε θα εκπληρωθούν βασικές ανάγκες όπως ο ύπνος και το φαγητό μέχρι τον συντονισμό πολύπλοκων κοινωνικών δραστηριοτήτων.

Ωστόσο, υπάρχει μια δυναμική σχέση μεταξύ της αντίληψης ενός ατόμου για το χρόνο και μιας τυπικής ωρολογιακής ένδειξης της ίδιας μονάδας χρόνου.
Η διάρκεια μιας εμπειρίας μπορεί να γίνεται αισθητή ως μεγαλύτερη ή μικρότερη. Τα αγχωτικά και απειλητικά ερεθίσματα έχει αποδειχθεί ότι έχουν ως αποτέλεσμα την παραμόρφωση του χρόνου. Τα άτομα αντιλαμβάνονται ότι τα ερεθίσματα διαρκούν για διαφορετικά χρονικά διαστήματα σε σύγκριση με την ένδειξη των ωρολογιών.

Πρωτοποριακές μελέτες έδειξαν ότι οι στρεσσογόνες καταστάσεις επιμηκύνουν τον υποκειμενικό χρόνο (**Langer** [103]**, 1961**, Worcester, MA ; **Thayer & Schiff** [104]**, 1975**, City College of New York **;** **Meck** [105]**, 1983,** Brown University, Rhode Island, ΗΠΑ **;** **Watts & Sharrock** [106]**, 1984**, MRC Applied Psychology Unit, Cambridge, Αγγλία).
Ο Langer παρετήρησε ότι ένα διάστημα 5 sec γινόταν αισθητό ως μεγαλύτερο όταν οι συμμετέχοντες πλησίαζαν ένα γκρεμό σε σύγκριση με όταν απεμακρύνοντο απ' αυτόν.

Το χάσμα μεταξύ του πώς περνάει ο χρόνος και του πώς τον αισθανόμαστε, απασχολεί τους επιστήμονες για περισσότερα από 150 χρόνια.

Πρωτοπόροι στην **Ψυχοφυσική,** όπως ο Γερμανός Φυσικός, Φιλόσοφος και Πειραματικός Ψυχολόγος **Gustav Theodor Fechner** και ο επίσης Γερμανός Πειραματικός Ψυχολόγος **Ernst Heinrich Weber** το **1860** [101] [102], έθεσαν τα θεμέλια για την έρευνα, καθώς διερεύνησαν την πολυπλοκότητα της ανθρώπινης αντίληψης - αίσθησης.

Η μελέτη της αντίληψης του χρόνου και της αίσθησης της διάρκειας των εμπειριών, συνδυάζει τη Γλωσσολογία, την Νευροεπιστήμη, την Γνωστική Ψυχολογία, την Έρευνα προσοχής, για να διερευνήσει πώς οι άνθρωποι αισθάνονται τό πέρασμα του χρόνου.

Η Ρευστότητα του Χρόνου

Τα Συναισθήματα μας Αλλάζουν την Αίσθηση του Χρόνου

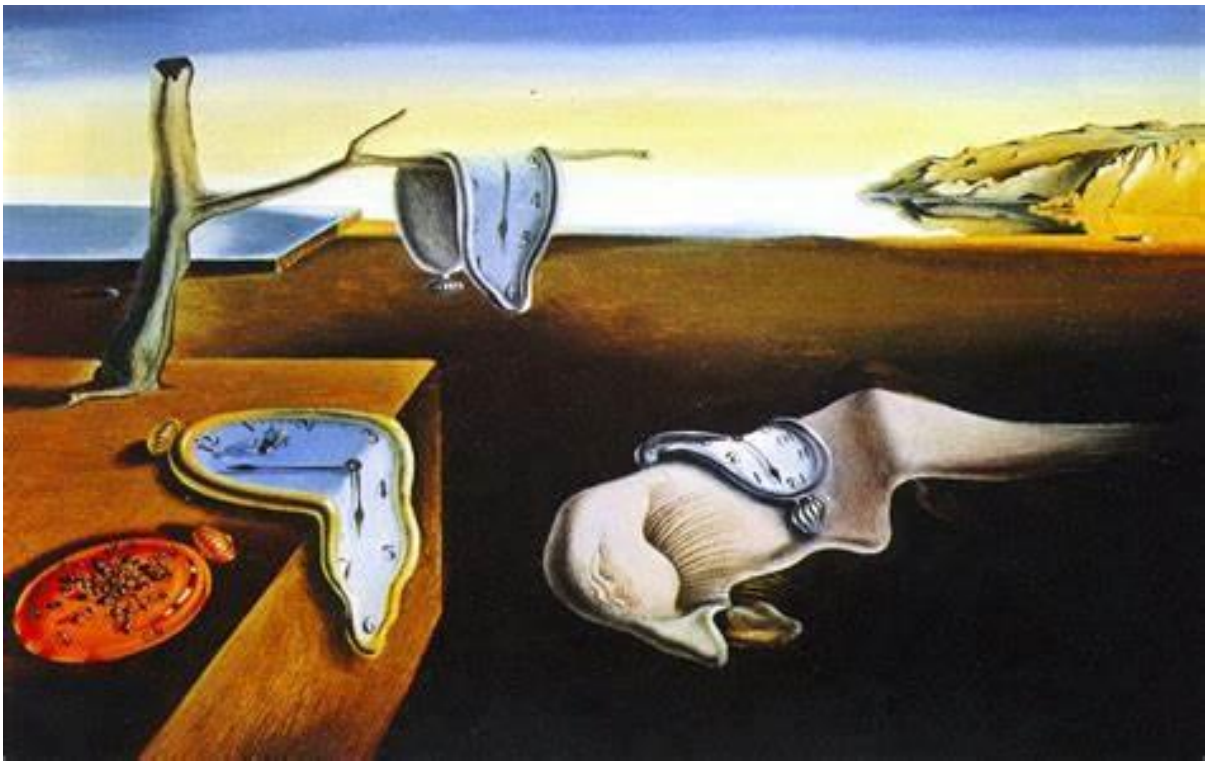
Ο χρόνος είναι ζωτικής σημασίας για αποφάσεις σχετικές με ποσοτικά μεγέθη, την ταχύτητα κίνησης και το ποσοστό και τον ρυθμό ανταπόκρισης και για τον κινητικό έλεγχο στο περπάτημα, την ομιλία, το παιχνίδι ή την απόλαυση της μουσικής.
Επί δεκαετίες, οι επιστήμονες αντιλαμβάνονται την ροή του χρόνου σύμφωνα με θεωρητικά μοντέλα που υποθέτουν την ύπαρξη ένός Βιολογικού Χρονομέτρου στον εγκέφαλο, το οποίο επιβραδύνεται και επιταχύνεται ανάλογα με την προσοχή και την διέγερση και αναζητούν τις ακριβείς περιοχές του εγκεφάλου που είναι υπεύθυνες για την εσωτερική χρονομέτρηση (**Joe Dawson** and **Scott Sleek** [413], **2018,** Association for Psychological Science).

Ο Εσωτερικός Χρονομέτρης

Με την χρήση νεώτερων τεχνολογιών, όπως η Λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία, Νευροεπιστήμονες όπως ο **Warren H. Meck** [414]**, 2005**, Καθηγητής Ψυχολογίας και Νευροεπιστημών στο Πανεπιστήμιο Duke, North Carolina, ΗΠΑ, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι :

Ένα μεγάλο δίκτυο νευρωνικών περιοχών - όχι μόνο μια ενιαία δομή του εγκεφάλου - αποτελεί την έδρα της επεξεργασίας του χρόνου.

Οι Νευροεπιστήμονες στην Ευρώπη, συμπεριλαμβανομένου του βραβευμένου με Νόμπελ **Edvard Moser** [415], **2013**, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Νορβηγία, χρησιμοποιούν την Οπτογενετική (μια βιολογική τεχνική που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο και την παρακολούθηση μεμονωμένων νευρώνων) σε επίμυες για να εντοπίσουν συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου που επηρεάζουν την υποκειμενική χρονομέτρηση.



ΕΙΚΟΝΑ 22 La Persistència de la Memòria - *Η Εμμονή της Μνήμης*

***Salvador Dalí**, 1931*

Αναζητώντας τις υπεύθυνες εγκεφαλικές περιοχές

Ο **Warren Meck** [91]**, 2005,** σε άλλη μελέτη του, επισημαίνει :

"*Στα θηλαστικά, το Κιρκαδικό Ωρολόϊ ευρίσκεται στον* ***Υπερχιασματικό πυρήνα*** *αλλά ένας άλλος χρονοδιακόπτης, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τον αυτόματο έλεγχο του κινητήρα στην κλίμακα χιλιοστών του δευτερολέπτου, εδράζεται στην* ***Παρεγκεφαλίδα****. Ένας γενικής χρήσης, ευέλικτος, γνωστικά ελεγχόμενος διακόπτης που λειτουργεί στην κλίμακα δευτερολέπτων έως ωρών ρυθμίζει την ενεργοποίηση* ***Θαλαμο-φλοιο-ραβδωτών κυκλωμάτων***".

Το χαρακτηριστικό γνώρισμα του χρονισμού των χρονικών διαστημάτων είναι ότι το σφάλμα στην εκτίμηση μιας διάρκειας είναι ανάλογο με τη διάρκεια που πρόκειται να χρονομετρηθεί, μια ιδιότητα γνωστή ως **Βαθμωτός χρονισμός**. Ο Βαθμωτός χρονισμός μοιάζει με το **νόμο του Weber**, ο οποίος ισχύει για τις περισσότερες αισθητηριακές μορφές (*όρα Σελ. 271*).

Ο τρόπος με τον οποίο γίνεται αντιληπτός, αναπαριστάται και εκτιμάται ο χρόνος, παραδοσιακά εξηγήθηκε χρησιμοποιώντας την **Θεωρία Βηματοδότη-Συσσωρευτή**. Η θεωρία αυτή είναι απλή στην εξήγηση συμπεριφορικών και βιολογικών δεδομένων.

Μειωμένη ικανότητα επεξεργασίας του χρόνου απαντάται σε ασθενείς με διαταραχές του συστήματος Ντοπαμίνης, όπως η νόσος του Parkinson, η νόσος του Huntington και η Σχιζοφρένεια.

Η Παρεγκεφαλίδα, επιφορτίζεται με τον **χρονισμό χιλιοστών του δευτερολέπτου** και τα Βασικά Γάγγλια επιφορτίζονται με τον **χρονισμό μεγαλυτέρων διαστημάτων**. Πρόσφατα ευρήματα δείχνουν ότι τα ξεχωριστά κυκλώματα χρονισμού μπορούν να διαχωριστούν όταν χειρίζονται την συνέχεια, τις κινητικές απαιτήσεις και το επίπεδο της προσοχής.
Τα βασικά γάγγλια, ο προμετωπιαίος φλοιός και ο οπίσθιος βρεγματικός φλοιός ενεργοποιούνται σε **εργασίες χρονισμού διαστημάτων** και **επεξεργασίας αριθμητικών μεγεθών**.

Τα ηλεκτροφυσιολογικά δεδομένα είναι συνεπή με τη συμμετοχή αυτών των δομών στην αναπαράσταση αριθμών, αλληλουχιών ή μεγεθών καθώς και στο χρονισμό διαστημάτων. Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν ένα πρότυπο ελέγχου του τρόπου μέτρησης και χρονισμού στο οποίο οι αριθμοί και ο χρόνος υποβάλλονται σε επεξεργασία από τα ίδια νευρωνικά κυκλώματα.
Η Λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία δείχνει ότι δύο ομάδες εστιών ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια εργασιών χρονισμού **χιλιοστών του δευτερολέπτου** και **χρονικών διαστημάτων** :

--- Η ομάδα κυττάρων του **"Αυτόματου χρονισμού"** ενεργοποιείται από εργασίες που απαιτούν **επαναλαμβανόμενες κινήσεις** και **μέτρηση σύντομων χρονικών διαστημάτων** και περιλαμβάνει την Συμπληρωματική Κινητική Περιοχή και τον Πρωτογενή Σωματοαισθητικό Φλοιό.

--- Η ομάδα κυττάρων του **"Γνωστικά Ελεγχόμενου Χρονισμού"** ενεργοποιείται όταν **η κίνηση που απαιτείται είναι περιορισμένη** και **οι διάρκειες είναι μεγαλύτερες** και περιλαμβάνει τον Ραχιαίο-πλευρικό προμετωπιαίο φλοιό, την Ενδοβρεγματική αύλακα και τον Προκινητικό φλοιό.

Οι Νευροεπιστήμονες που εστιάζουν την έρευνα τους στην αίσθηση του Χρόνου, αναγνωρίζουν τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζουν η **ευτυχία**, η **θλίψη**, ο **φόβος** και άλλα συναισθήματα στον τρόπο που αισθανόμαστε το πέρασμα δευτερολέπτων και λεπτών της ώρας.

Η επιδίωξη της ευχαρίστησης

Ο **Mihaly Csikszentmihalyi** [416] του Claremont Graduate University , University of Chicago, ΗΠΑ, προσδιώρισε για πρώτη φορά το **1960,** τον τρόπο με τον οποίο οι ευχάριστες εμπειρίες μπορούν να επηρεάσουν την εστίασή μας στο χρόνο.

Ο Csikszentmihalyi επενόησε τον όρο "**Ροή"** για να περιγράψει την αίσθηση της ευτυχισμένης αφοσίωσης σε μια δραστηριότητα π.χ., Αθλητισμός, Εργασία, Δημιουργική προσπάθεια - όταν όλοι οι αντιπερισπασμοί αποκλείωνται.

Ένα βασικό χαρακτηριστικό της εμπειρίας ροής είναι μια παραμορφωμένη αίσθηση του χρόνου – **συνήθως, η αίσθηση ότι ο χρόνος πέρασε πιο γρήγορα από τον ωρολογιακό χρόνο.**
Τα ευρήματα αυτά, απεπειράθη να εξηγηθούν με τις Θεωρίες **"Βηματοδότη-Συσσωρευτή" και Κλιμακούμενης Προσδοκίας** (Scalar Expectancy Theory, SET) (*Εικόνα 34 Σελ. 410* και *Σχήματα 3 και 4, Σελ. 295, 300*), **Gibbon** [168]**, 1977**, Southampton Solent University, Αγγλία ; **Craig,** [171]**, 2009,** Barrow Neurological Institute, Phoenix, Arizona, ΗΠΑ.

Οι έρευνες αυτές μαζί με άλλες μεταγενέστερες, έχουν εντοπίσει την καθαρή επιδίωξη ανταμοιβών, από εμπειρίες μέχρι υλικά αγαθά, ως αιτιολογικό συστατικό των χρονικών ψευδαισθήσεων.
Αυτές οι μελέτες συχνά ενσωματώνουν το **Περίεργο Φαινόμενο** (Oddball Effect), ένα φαινόμενο στο οποίο η αντιμετώπιση νέων ερεθισμάτων οδηγεί σε αίσθηση διόγκωσης της διάρκειας των γεγονότων ή / και των εμπειριών.
Ο Mihaly Csikszentmihalyi, ένας από τους ιδρυτές της **Θετικής Ψυχολογίας**, το 1990 επισημαίνει :

"Οι καλύτερες στιγμές στη ζωή μας δεν είναι οι παθητικές, δεκτικές, χαλαρωτικές στιγμές. Οι καλύτερες στιγμές συμβαίνουν συνήθως όταν το σώμα ή το μυαλό ενός ατόμου εκτείνεται στα όριά του σε μια εθελοντική προσπάθεια να επιτύχει κάτι δύσκολο και αξιόλογο".

Ο Ψυχολόγος **Peter Ulric Tse** [186] και οι συνεργάτες του, από το Πανεπιστήμιο Dartmouth College, Hanover, New Hampshire, ΗΠΑ, απέδειξαν την ορθότητα αυτής της άποψης το **2004**, όταν έδειξαν στους συμμετέχοντες στην έρευνα, επαναλαμβανόμενες εικόνες που αναβοσβήνουν σε μια οθόνη υπολογιστή, ακολουθούμενες από μία μόνο νέα εικόνα. Αν και όλες οι εικόνες παρέμειναν στην οθόνη για το ίδιο χρονικό διάστημα, οι συμμετέχοντες ανέφεραν ότι η νέα περίεργη εικόνα φαινόταν να διαρκεί περισσότερο από τις άλλες.

Ψυχολόγοι στην Ολλανδία κατέδειξαν πρόσφατα την επίδραση των πιθανών ανταμοιβών που συνδέονται με το "περίεργο φαινόμενο".
Οι **Michel Fail** & **Jan Theeuwes** [417]**, 2017,** του Vrije Universiteit Amsterdam, Ολλανδία, με σειρά εργαστηριακών ερευνών, έδειξαν στους συμμετέχοντες μια σειρά εικόνων, με μία διαφορετική από τις υπόλοιπες και τους ερώτησαν εάν η περίεργη εικόνα παρέμενε στην οθόνη για μεγαλύτερο ή μικρότερο χρονικό διάστημα από τις υπόλοιπες.

Όταν επρόκειτο να κερδίσουν μια ανταμοιβή για μια σωστή απάντηση, με μεγάλο αριθμό πόντων, αντιλαμβάνονταν τις περίεργες εικόνες ως παρατεταμένες σε σύγκριση με τις περίεργες εικόνες που δεν κέρδιζαν πόντους.

Συναισθήματα και Υποκειμενικός Χρόνος

Τα συναισθήματα έχουν ισχυρή επίδραση στον τρόπο που βιώνουμε το πέρασμα του χρόνου. Ο αριθμός των μελετών που διερευνούν τον ρόλο των συναισθημάτων στην αντίληψη του χρόνου αυξάνεται συνεχώς τα τελευταία είκοσι χρόνια. Αρκετοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν την επίδραση αυτή.
Τρεις διαστάσεις της επίδρασης – **Σθένος-Αξία , Διέγερση** και **Κίνητρα** – θεωρείται ότι σχετίζονται με την αντίληψη του χρόνου :

--- Η διάσταση Σθένους - Αξίας προβλέπει ότι όλες οι θετικές επιδράσεις επιταχύνουν την αντίληψη του χρόνου ενώ όλες οι αρνητικές επιδράσεις την επιβραδύνουν.

--- Η διάσταση Διέγερσης θεωρείται ότι εντείνει το αποτέλεσμα της επίδρασης του σθένους στην αντίληψη του χρόνου.

--- Η διάσταση των Κινήτρων αφορά στο βαθμό Προσέγγισης-Εμπλοκής στην τρέχουσα εμπειρία, με την έννοια ότι η Προσέγγιση-Εμπλοκή επιταχύνει την αντίληψη του χρόνου, ενώ η Απόσυρση την επιβραδύνει.

Η αίσθηση ότι ο χρόνος περνάει γρήγορα όταν ζούμε καταστάσεις που μας ενδιαφέρουν και συμμετέχουμε με ευχαρίστηση σ' αυτές, αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα στην επιδίωξη της ικανοποίησης.
Αντίθετα, η αντίληψη ότι ο χρόνος περνάει αργά όταν βιώνουμε καταστάσεις απόσυρσης, αποτελεί προστατευτικό μηχανισμό αυξάνοντας τον χρόνο επιλογής της "μάχης ή φυγής".

Τα ευρήματα των ερευνών υποδηλούν ότι η κινητήρια κατεύθυνση μάλλον (Προσέγγιση ή Απόσυρση), παρά το Σθένος ή η Διέγερση, ευθύνονται για την επίδραση των συναισθημάτων στην αντίληψη του χρόνου (**Philip A Gable et al.** [418], **2022**, University of Delaware, Newark, DE ; Lee University Cleveland, TN, ΗΠΑ.

Οι καταστάσεις stress αυξάνουν την εγρήγορση οδηγώντας σε υπερεκτίμηση του χρονικού διαστήματος.

Στα σχετικά πειράματα, σε **καταστάσεις υψηλής εγρήγορσης** των συμμετεχόντων, οι προβαλλόμενες δυσάρεστες εικόνες (σώματα ακρωτηριασμένα) οδηγούσαν σε επιμήκυνση του υποκειμενικού χρόνου ενώ ευχάριστες εικόνες (αισθηματικές σκηνές), σε βράχυνση του.
Σε **καταστάσεις χαμηλής εγρήγορσης**, δυσάρεστες εικόνες οδηγούσαν σε βράχυνση του υποκειμενικού χρόνου ενώ ευχάριστες εικόνες, σε επιμήκυνση.

Αυτές οι αντίθετες συνέπειες στη δράση της εγρήγορσης, υποδεικνύουν δύο διαφορετικούς μηχανισμούς που ενεργοποιούνται από την ένταση της :

Ο ένας πυροδοτείται από την **προσοχή** για χαμηλό επίπεδο εγρήγορσης και ο άλλος από το **συναίσθημα** για υψηλό επίπεδο εγρήγορσης (**Angrilli** [107]**, 1997**, Dipartimento di Psicologia, Università di Padova, Ιταλία). Οι υψηλής εγρήγορσης εικόνες οδηγούν στην ενεργοποίηση του οργανισμού (π.χ. Καρδιακοί παλμοί, Αρτηριακή Πίεση, Σύσπαση μυών) για να ετοιμασθεί για δράση.

Όπως εξηγεί ο **Darwin, 1872** [409]**, η ετοιμότητα προς την ταχύτερη δυνατή αντίδραση (μάχη ή φυγή, fight or flight) έναντι επικινδύνου γεγονότος, είναι μια αυτόματη αντίδραση που αποσκοπεί και συμβάλλει στην επιβίωση.**

Όταν ένα άτομο αντιμετωπίζει απειλή, το Βιολογικό ωρολόϊ επιταχύνει τη λειτουργία του υπό την επίδραση της **Ντοπαμίνης**. Η προετοιμασία για δράση είναι ταχύτατη και ο χρόνος γίνεται αισθητός ως επιμηκυσμένος.
Άτομα με πολύ άγχος ή σε καταστάσεις έντονου φόβου, αισθάνονται μεγαλύτερη "διαστολή του χρόνου", λόγω των υψηλών επιπέδων **Αδρεναλίνης** η οποία αυξάνει την εγκεφαλική δραστηριότητα.

Τροποποιώντας την αίσθηση του χρόνου, το Βιολογικό ωρολόϊ διασφαλίζει την επιβίωση του οργανισμού σε επείγουσες καταστάσεις.

Τα συναισθήματα οργανώνουν και κινητοποιούν σημαντικές πτυχές της συμπεριφοράς. Αναμένεται να διευκρινισθεί με ποιο μηχανισμό κάθε συναίσθημα ξεχωριστά επηρεάζει την αίσθηση του χρόνου.

" Ο χρόνος τρέχει όταν διασκεδάζω, αλλά όταν είμαι αγχωμένος, τα λεπτά μπορεί να μοιάζουν με ώρες "

Erich R. Bühler [410]**, 2023**, Hanna Prodigy and Enterprise Agility University.

Αυτό το φαινόμενο υπογραμμίζει τη σύνθετη σχέση μεταξύ του **Stress**, της **Εστίασης** και της **Αντίληψης - Αίσθησης μας για το χρόνο**.
Όταν είμαστε αγχωμένοι ή ανήσυχοι, ο χρόνος φαίνεται να "διαστέλλεται". Οι στιγμές που περιμένουμε τα άσχημα νέα συνεχίζονται ασταμάτητα και αισθανόμαστε ότι ο χρόνος δεν περνάει. Μια αγχωτική μέρα στη δουλειά μοιάζει ατέλειωτη. Γιατί συμβαίνει αυτό ;

Το **Stress** ενεργοποιεί το **Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα** και πλημμυρίζει το σώμα και τον εγκέφαλο **με Κορτιζόλη, Αδρεναλίνη, Νοραδρεναλίνη**, και **Ντοπαμίνη**. Αυτές οι ορμόνες οξύνουν την εστίασή μας στην αντιμετώπιση απειλών, αλλά συγχρόνως διαστρεβλώνουν την αντίληψή μας για τον χρόνο.

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι αγχωμένοι άνθρωποι συχνά υπερεκτιμούν τα χρονικά διαστήματα σε σύγκριση με τους ήρεμους μάρτυρες.

Η αυξημένη εγρήγορση του εγκεφάλου με αυξημένη αισθητηριακή επεξεργασία υπό την επίδραση του Stress κάνουν το χρόνο να γίνεται αισθητός ως παρατεταμένος.
Αντιλαμβανόμαστε περισσότερες αισθητηριακές λεπτομέρειες και τις κωδικοποιούμε, με αποτέλεσμα να φαίνονται μεγαλύτερης διάρκειας.
Η έρευνα δείχνει ότι **το Χρόνιο Stress επηρεάζει τα συστήματα Ντοπαμίνης του εγκεφάλου**, τα οποία σχετίζονται με την αντίληψη-αίσθηση του χρόνου.
Οι υποδοχείς της Ντοπαμίνης κωδικοποιούν τα χρονικά διαστήματα και οι αλλαγές στα επίπεδα της Ντοπαμίνης που προκαλούνται από το Stress παραμορφώνουν αυτήν την κωδικοποίηση.
Τα χαμηλότερα επίπεδα Ντοπαμίνης υπό την επίδραση του Stress δημιουργούν την αίσθηση ότι ο χρόνος περνάει πιο αργά.

Ως ιδιαίτερα κοινωνικό είδος, οι άνθρωποι είναι έντονα ευαίσθητοι στους κοινωνικούς στρεσογόνους παράγοντες. Οι διάφορες αλλαγές στη ζωή μας προκαλούν αβεβαιότητα και πυροδοτούν το stress (**Kathryne Van Hedger** [411], **2017**, University of Chicago, Illinois, ΗΠΑ).
Επιπροσθέτως προς τις ορμόνες και τους νευροδιαβιβαστές, το Stress επικεντρώνει την προσοχή μας στις άμεσες απειλές.
Προσηλωνόμαστε στον στρεσογόνο παράγοντα και χάνουμε την επίγνωση της ροής του χρόνου. Επιπλέον, οι ανησυχητικές σκέψεις που συνοδεύουν το Stress μπορούν να επιμηκύνουν περαιτέρω την υποκειμενική αίσθηση του χρόνου.
Οι μελαγχολικές σκέψεις συχνά επανέρχονται σε φαύλους κύκλους χωρίς επίλυση.

Οι μικρές δόσεις οξέος Stress μερικές φορές αυξάνουν την **Πειθαρχημένη Εστίαση** (= Η ικανότητα για συνεχή προσοχή και προσεκτική νοητική προσπάθεια για την επίτευξη συγκεκριμένου στόχου ή την διεκπεραίωση μιας εργασίας. Αυτό σημαίνει ελαχιστοποίηση των περισπασμών για την επίτευξη υψηλών επιπέδων συγκέντρωσης και προσήλωσης).
Η πειθαρχημένη εστίαση δημιουργεί την αίσθηση ότι ο χρόνος περνάει γρήγορα.

Αντιθέτως, το χρόνιο Stress αλλάζει θεμελιωδώς την αντίληψή μας για τον χρόνο. Όταν είμαστε καταπονημένοι, υπερβολικά αγχωμένοι και ανήσυχοι, αισθανόμαστε ότι ο χρόνος δεν περνάει. Μια πειραματική μελέτη από τη Γερμανία, Ludgigshafen και από την Ελλάδα, Αθήνα, (**Julie Papastamatelou, Alexander Unger et al**. [412], **2015**, National and Kapodistrian University of Athens, Ελλάδα ; University of Ludwigshafen on the Rhine, Γερμανία), διαπιστώνει σαφή συσχέτιση μεταξύ του Stress και της αίσθησης του χρόνου.

Ιδιαίτερη έμφαση αποδίδεται στο Stress που συνδέεται με **Μοιρολατρικές σκέψεις** οι οποίες προκαλούν μεγάλη προς τα άνω απόκλιση της αίσθησης του χρόνου από τις συμβατικές, ωρολογιακές ενδείξεις.

ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS , ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑ ΚΑΙ ΓΗΡΑΝΣΗ

Τα Μιτοχόνδρια είναι σημαντική πηγή Οξειδωτικών - Αντιδραστικών Μορφών Οξυγόνου (ROS) και Αντιδραστικών Μορφών Αζώτου (Reactive Nitrogen Species) - αλλά και στόχος πολλών εξ αυτών.

Το **Μιτοχονδριακό Οξειδωτικό Stress** είναι μάλλον η αιτία παρά η συνέπεια της κυτταρικής γήρανσης. Η μορφολογία και η λειτουργία των Μιτοχονδρίων αλλοιώνεται κατά την γήρανση όπως προκύπτει από τη μείωση του δυναμικού των μεμβρανών και την αύξηση της παραγωγής του Υπεροξειδίου και του μεγέθους των οργανιδίων (**Juan Sastre et al.** [112] **, 2003,** University of Valencia, Ισπανία).
Η γήρανση είναι λειτουργία χαρακτηριστική των διαφοροποιημένων σωματικών κυττάρων, κυρίως των μεταμιτωτικών, όπως νευρικά και μυϊκά κύτταρα.

Οι διαγραφές του DNA των μιτοχονδρίων συσσωρεύονται κυρίως στον εγκέφαλο και τους μυς, συμβάλλοντας σημαντικά στη γήρανση τους.
Τα Μιτοχόνδρια λειτουργούν ως **βιοαισθητήρας του Οξειδωτικού Stress** και επιτρέπουν στο κύτταρο να υφίσταται προσαρμοστικές μεταβολές κατά την διάρκεια της γήρανσης και των ασθενειών που την συνοδεύουν.

Το Οξειδωτικό Stress επιταχύνει την απώλεια του Τελομερούς και τα Αντιοξειδωτικά την επιβραδύνουν.

Η αναπαραγωγική γήρανση που προκύπτει από την απώλεια του Τελομερούς είναι προστατευτικός μηχανισμός έναντι του Stress για να εμποδίσει την ανάπτυξη κυττάρων που διατρέχουν - εξ αιτίας του Stress - υψηλό κίνδυνο μεταλλάξεων.

Το Οξειδωτικό Stress θεωρείται πολύ σημαντικός παράγων για τη γήρανση και τις σχετικές μ' αυτήν ασθένειες και προκαλείται από τη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ Οξειδωτικών, όπως οι Αντιδραστικές Μορφές Οξυγόνου και Αντιοξειδωτικών.
Κατά τον μεταβολισμό της Γλυκόζης, των Πρωτεϊνών και των Λιπαρών οξέων σχηματίζεται η **Methylglyoxal (MG)**, πολύ δραστικός δικαρβονικός μεταβολίτης (**Kaushik M Desai et al**. [113], **2010**, University of Saskatchewan, Saskatoon, SK, Καναδάς). Αυξημένη παραγωγή της Methylglyoxal αυξάνει την παραγωγή των Αντιδραστικών Μορφών Οξυγόνου και προκαλεί Οξειδωτικό Stress.
Είναι γνωστή η βλαπτική δράση των Αντιδραστικών Μορφών Οξυγόνου, που προέρχονται από τις Ελεύθερες Ρίζες Οξυγόνου, πάνω στο DNA, στις πρωτεΐνες και στα λιπίδια.

Τελομερή και Οξειδωτικό Stress

Οι **Στρεσογόνοι παράγοντες που απειλούν το DNA** προκύπτουν από ενδογενή και εξωγενή προέλευση όπως μιτοχονδριακή δυσλειτουργία , κάπνισμα , κατανάλωση αλκοόλ , φλεγμονή , δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και περιβαλλοντικοί παράγοντες.
Ιατρογενή αίτια των επαγωγικών μηχανισμών της γήρανσης των κυττάρων περιλαμβάνουν **Χημειοθεραπεία** και **Ακτινοβολία** (**Jenna Lee & Mark V. Pellegrini** [488], Rowan School of Osteopathic Medicine, **2024** Jan. Treasure Island, FL, ΗΠΑ). Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι το κοινό στοιχείο μεταξύ αυτών των παραγόντων και της κυτταρικής γήρανσης είναι η **παραγωγή Αντιδραστικών Μορφών Οξυγόνου**.

Επιπλέον, τα τελομερή υπό την βλαπτική επίδραση των στρεσογόνων παραγόντων και των αντιδραστικών μορφών Οξυγόνου, εμφανίζουν **ελαττωμένη απόκριση βλάβης του DNA**, που οδηγεί σε αναποτελεσματική επιδιόρθωση του.

Ο **Denham Harman,** Καθηγητής του Πανεπιστημίου της Νεμπράσκα, ΗΠΑ, είναι γνωστός ως ο Πατέρας της θεωρίας της επίδρασης των Ελευθέρων Ριζών Οξυγόνου στη γήρανση. Πρώτος διετύπωσε το **1956** [114] την άποψη, ότι η βλαπτική επίδραση των Αντιδραστικών Μορφών Οξυγόνου μπορεί να έχει σημαντικό ρόλο στο μηχανισμό της γήρανσης.

Η τοξικότητα του Υπερβαρικού Οξυγόνου και της Ακτινοβολίας, μπορούν επίσης να εξηγηθούν με το φαινόμενο των Ελευθέρων Ριζών Οξυγόνου.
Ο Harman επεσήμανε ότι ***"η ακτινοβολία προκαλεί "μεταλλάξεις, καρκίνο και γήρανση"*** και ισχυρίσθηκε ότι οι Ελεύθερες Ρίζες Οξυγόνου που παράγονται, μπορούν να προκαλέσουν αθροιστική βλάβη.
Η βλάβη αυτή μπορεί να οδηγήσει τελικά σε μεγάλη απώλεια της λειτουργικότητας των οργάνων και τελικώς σε θάνατο.

Το **1972**, ετροποποίησε την αρχική θεωρία του. Στη νέα της μορφή, διατυπώνει την άποψη ότι οι Αντιδραστικές Μορφές Οξυγόνου που παράγονται στα Μιτοχόνδρια προκαλούν βλάβη σε ωρισμένα μακρομόρια, όπως Λιπίδια, Πρωτεΐνες και Μιτοχονδριακό DNA. Αποτέλεσμα είναι οι Μεταλλάξεις που οδηγούν σε περαιτέρω αύξηση της παραγωγής των Αντιδραστικών Μορφών Οξυγόνου και αυξάνουν τη συσσώρευση τους μέσα στα κύτταρα.

Από το 1991, οι **Fraga et aI** [115] και **L.Packer et al**. [116] του Πανεπιστημίου Berkeley, California, ΗΠΑ, είχαν επισημάνει ότι **οι άνθρωποι εκτίθενται στα οξειδωτικά από πριν τη γέννηση τους.** Οι πηγές των οξειδωτικών είναι **ενδογενείς** (Υπεροξειδικές Ρίζες, Υδροξυλικές ρίζες, Χρόνιες φλεγμονές) και **εξωγενείς** (Ακτίνες γ, Ακτίνες Χ, Υπεριώδης ακτινοβολία, Πυρηνική ακτινοβολία).

Διάφοροι αντιοξειδωτικοί αμυντικοί μηχανισμοί έχουν αναπτυχθεί στη διάρκεια της εξέλιξης για να καταπολεμήσουν το οξειδωτικό φορτίο, αλλά η βλάβη από τις Ελεύθερες Ρίζες Οξυγόνου αθροίζεται με την ηλικία και προκαλεί τις νόσους φθοράς όπως **καρδιοπάθειες, καρκίνος, νευροεκφύλιση (ν. Πάρκινσον)** κ.ά**.**

Επομένως, η στρατηγική της επιβράδυνσης της γήρανσης και της εμφάνισης των ασθενειών που την συνοδεύουν, πρέπει να περιλαμβάνει **την μείωση της έκθεσης σε Ελεύθερες Ρίζες Οξυγόνου** και την **ενίσχυση των αντιοξειδωτικών αμυντικών μηχανισμών**.
Υπάρχουν ενδείξεις ότι καταπολεμώντας την επιβλαβή επίδραση του Οξειδωτικού Stress με Αντιοξειδωτικά, μπορούμε να μειώσουμε την ταχύτητα φθοράς του Τελομερούς. Υψηλά επίπεδα **Λευκωμάτων** και **Ουρικού οξέος** – ενδογενή αντιοξειδωτικά – έχουν συσχετισθεί με μακρότερα Τελομερή Λευκοκυττάρων σε ηλικιωμένους άνδρες (**Idan Shalev** [233], Duke University, Durham, NC, ΗΠΑ).
Προσθήκη **Ασκορβικού οξέος (Βιταμίνη C)** σε καλλιέργεια αγγειακών κυττάρων του ενδοθηλίου, επεβράδυνε τη φθορά του Τελομερούς κατά **52-62 %** σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου εμποδίζοντας την ενδεικτική της γήρανσης διόγκωση των κυττάρων (**K Furumoto et al.** [234] Hiroshima Prefectural University School of BioSciences, Shobara, Ιαπωνία).

Υψηλότερα επίπεδα **Φυλικού οξέος** και **Γλουταθειόνης** συνδέονται επίσης με την προστασία του Τελομερούς (**David J Kurz et al.** [235], **2004,** University College London, Αγγλία). Το Οξειδωτικό Stress λόγω υπερβολικών ποσοτήτων Αντιδραστικών Μορφών Οξυγόνου και Αντιδραστικών Μορφών Αζώτου, παίζει κυρίαρχο ρόλο στις βλάβες των μακρομορίων.
Ως εκ τούτου, το Οξειδωτικό Stress αποτελεί βασικό παράγοντα πολλών φυσιοπαθολογικών επιπτώσεων, συμπεριλαμβανομένης της Κυτταρικής Γήρανσης.

Η γήρανση των κυττάρων συμμετέχει σε σημαντικές φυσιολογικές διεργασίες, όπως η εμβρυϊκή μορφογένεση, η ομοιόσταση και η επιδιόρθωση των ιστών καθώς και η καταστολή του όγκου.
Αυτό το φαινόμενο θεωρείται όλο και περισσότερο κυριαρχικός παράγων που συμβάλλει στη γήρανση και τις παθολογίες που σχετίζονται με την ηλικία.
Η συσσώρευση γερασμένων κυττάρων μπορεί πράγματι να μειώσει την λειτουργικότητα των οργάνων και να περιορίσει τη σωστή ανανέωση των ιστών.

Για τον λόγο αυτό, δίδεται ιδιαίτερη προσοχή σε στρατηγικές που μπορούν να καθυστερήσουν ή να εξουδετερώσουν την γήρανση που προκαλείται από την απορρύθμιση των Αντιδραστικών Μορφών Οξυγόνου / Αντιδραστικών Μορφών Αζώτου, βελτιώνοντας έτσι την υγιή γήρανση και μετριάζοντας τις ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία.

Ενώ οι ελεύθερες ρίζες είναι επιζήμιες, η δημιουργία τους είναι ένα αναπόφευκτο μέρος της ζωής. Το σώμα παράγει ελεύθερες ρίζες Οξυγόνου ως απάντηση σε περιβαλλοντικές προσβολές, όπως ο καπνός του τσιγάρου , οι υπεριώδεις ακτίνες και η ατμοσφαιρική ρύπανση.
Οι ελεύθερες ρίζες είναι επίσης ένα φυσικό υποπροϊόν των φυσιολογικών μεταβολικών διεργασιών στα κύτταρα.
Όταν π.χ. το Ανοσοποιητικό σύστημα ενεργοποιείται για να καταπολεμήσει τους εισβολείς, το Οξυγόνο που χρησιμοποιεί προέρχεται από έναν στρατό ελεύθερων ριζών που καταστρέφουν ιούς, βακτήρια και κατεστραμμένα κύτταρα του σώματος (**Harvard Health Publishing** [420], **2019**, Harvard Medical School, Boston, MA, ΗΠΑ).

Η **Παχυσαρκία** συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με χρόνια φλεγμονή και αυξημένα επίπεδα Αντιδραστικών Μορφών Οξυγόνου στον λιπώδη ιστό. Αυτοί οι ασθενείς με υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) έχουν μεγαλύτερο όγκο αίματος και επομένως μεγαλύτερο πολλαπλασιασμό των κυττάρων του αίματος, παράγων που σχετίζεται με τη βράχυνση των τελομερών.
Έχει επίσης αναφερθεί ότι το μήκος των τελομερών συσχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την ένταση του Ψυχοκοινωνικού Stress και με Μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Κάποια φυσιολογική παραγωγή ελευθέρων ριζών συμβαίνει επίσης κατά την διάρκεια της άσκησης.

Αυτό φαίνεται να είναι απαραίτητο προκειμένου να προκληθούν μερικές από τις ευεργετικές συνέπειες της τακτικής σωματικής δραστηριότητας, όπως η ευαισθητοποίηση των μυϊκών κυττάρων στην Ινσουλίνη.
Τελικά φαίνεται οτι όσοι έχουν αυξημένη σωματική δραστηριότητα, έχουν μακρύτερα τελομερή.
Η συμπλήρωση της διατροφής με αντιοξειδωτικά μόρια έχει σημαντικό ενδιαφέρον για την αντιμετώπιση της παθοφυσιολογίας της γήρανσης και των ασθενειών της. Υπάρχουν εκατοντάδες, πιθανώς χιλιάδες, διαφορετικές ουσίες που μπορούν να δράσουν ως Αντιοξειδωτικά.

Τα πιο γνωστά είναι οι **Βιταμίνες Α, C, Ε,** το **Βήτα-καροτένιο** και άλλα **Καροτενοειδή,** η **Λουτεΐνη, το Λυκοπένιο** μαζί με τα μέταλλα **Σελήνιο** και **Μαγγάνιο**. Επίσης, η **Γλουταθειόνη**, το **Συνένζυμο Q10**, το **Λιποϊκό οξύ**, τα **Φλαβονοειδή**, οι **Φαινόλες**, οι **Πολυφαινόλες,** η **Καψακαΐνη** και πολλά άλλα. Τα περισσότερα απαντώνται φυσικά και η παρουσία τους στα τρόφιμα είναι πιθανό να αποτρέψει ή να μειώσει την οξείδωση ή να χρησιμεύσει ως φυσική άμυνα εναντίον των βλαπτικών επιδράσεων του περιβάλλοντος.

Το **Συνένζυμο Q10** ή αλλιώς **Ουβικινόνη** είναι ένα μεγάλο μόριο, το οποίο μεταφέρει Υδρογόνα (ηλεκτρόνια και πρωτόνια), κυκλοφορεί με δύο κυρίως μορφές και έχει σχετικά μεγάλη κινητικότητα.

Είναι μια ουσία, που απαντά σε μικρές ποσότητες σε κάποιες τροφές, αλλά συντίθεται και σε διάφορους ιστούς.
Η βιοσύνθεση της από το αμινοξύ **Τυροσίνη**, είναι μια σύνθετη διαδικασία που απαιτεί τη συμβολή τουλάχιστον 8 γνωστών βιταμινών (κυρίως του συμπλέγματος Β) και αρκετών ιχνοστοιχείων. Το Συνένζυμο Q10 είναι από τα βασικότερα συστατικά της αναπνευστικής αλυσίδας των κυττάρων (μία από τις κυριότερες μεταβολικές διεργασίες στο σώμα μας).
Το Συνένζυμο Q10 παίζει επίσης καθοριστικό ρόλο στη μετατροπή της χημικής ενέργειας, που είναι "κρυμμένη" στις τροφές, υπό μορφή **ATP** (Τριφωσφορική Αδενοσύνη), που είναι το ενεργειακό νόμισμα του οργανισμού μας.
Το ATP είναι η μορφή με την οποία παίρνουμε από τις τροφές και τα βασικά θρεπτικά συστατικά τους (πρωτεΐνες, λιπίδια, υδατάνθρακες) και από το μεταβολισμό των παραγώγων τους (αμινοξέα, λιπαρά οξέα, γλυκόζη), την απαραίτητη ενέργεια.

Το συνένζυμο είναι απαραίτητο στα μιτοχόνδρια, όπου συντελείται αυτή η μετατροπή. Αυξημένα επίπεδα Q10 απαντώνται σε ιστούς με ξαιρετικά υψηλό έργο όπως το **μυοκάρδιο, οι σκελετικοί μύες** και ο **εγκέφαλος**.
Το συνένζυμο ευρίσκεται σε : σόγια, σαρδέλες, σκουμπρί, μοσχάρι, χοιρινό, κοτόπουλο, ξηρούς καρπούς, σουσάμι, βαμβακέλαιο, σογιέλαιο, ελαιόλαδο, λαχανικά όπως το μπρόκολο, το σπανάκι, το κουνουπίδι, το λάχανο και στα φρούτα.

Απόκριση Βλάβης του DNA (DDR)

Τα τελομερή παίζουν κρίσιμο ρόλο στην κυτταρική γήρανση και συνεπώς, στη βιολογική γήρανση. **Η κυτταρική γήρανση αναφέρεται στη μη αναστρέψιμη απώλεια της ικανότητας κυτταρικής διαίρεσης**.
Το πρόβλημα της **Τελικής Αντιγραφής** (**End Replication Problem**), το οποίο περιγράφει την απώλεια ζευγών βάσεων κατά την διάρκεια κάθε φάσης **S** της κυτταρικής σύνθεσης, μπορεί να εκθέσει τα άκρα του DNA ενός σωματικού κυττάρου, ενεργοποιώντας μια διαδικασία που ονομάζεται **Απόκριση Βλάβης του DNA**.

Ο σκοπός αυτού του φαινομένου είναι να αποτρέψει την ανώμαλη σύντηξη των εκτεθειμένων χρωμοσωμικών άκρων καθώς και τη χρωμοσωμική αστάθεια.
Με την επίμονη ενεργοποίηση της Απόκρισης Βλάβης του DNA του τελομερούς, εκτός από τη βλάβη του DNA, θα προκληθεί ένα σήμα έναρξης της γήρανσης.
Η κυτταρική ή η αναπαραγωγική γήρανση θα ξεκινήσει επίσης όταν το τελομερές βραχυνθεί κάτω από ένα κρίσιμο μήκος.
Η Απόκριση Βλάβης περιλαμβάνει πολλαπλές οδούς κυτταρικής σηματοδότησης που ενεργοποιούν σημεία ελέγχου του κυτταρικού κύκλου για να αποτρέψουν τον σχηματισμό δυνητικά παθολογικών μεταλλάξεων.

Αντιθέτως, τα καρκινικά κύτταρα, αποκτούν απεριόριστη ικανότητα αυτοανανέωσης μέσω της ανεμπόδιστης ενεργοποίησης της Τελομεράσης.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΩΣΜΩΤΙΚΟΥ STRESS ΣΤΟΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΥΚΛΟ

Ο Κυτταρικός Κύκλος είναι η πιο θεμελιώδης έκφραση του Βιολογικού Ωρολογιού για όλα τα έμβια όντα. Επιτρέπει τον αξιόπιστο διπλασιασμό ολοκλήρου του γονιδιώματος κατά την κυτταρική διαίρεση, εξασφαλίζοντας ακρίβεια και σταθερότητα στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων.
Σχετικά πρόσφατες μελέτες απεκάλυψαν βασικές συσχετίσεις μεταξύ της αντίδρασης του οργανισμού στο Stress και του Κυτταρικού Κύκλου.
Όλες οι Βιοχημικές διαδικασίες διαταράσσονται με την παρουσία του Stress.

Μια ποικιλία υποδοχέων-αισθητήρων αισθάνονται το Ωσμωτικό Stress και ενεργοποιούν διάφορα μεταβολικά μονοπάτια για την επιτυχή αντιμετώπιση του (**Elahe Radmaneshfar et al.** [259], **2013**, University of Aberdeen, HB).
Κατά τη διάρκεια του Ωσμωτικού Stress ο κυτταρικός κύκλος επιβραδύνεται.
Το **Υπερωσμωτικό Stress** προκαλεί επιβράδυνση στη φάση G0/G1, ταχεία αναστολή του κυτταρικού κύκλου στη φάση G2, πρόωρη κυτταρική γήρανση (**Μαυρογονάτου Ελένη** [260]**, 2009,** Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών) και βλάβες στο DNA των κυττάρων του μεσοσπονδυλίου δίσκου.

Επίσης, προκαλεί μια εξελικτικά διατηρημένη, θεμελιώδη κυτταρική απόκριση.
Συνεχώς αυξανόμενες ενδείξεις έχουν επισημάνει το ρόλο της **εξωνεφρικής, διάμεσης υπερωσμωτικότητας** στη διατήρηση της τοπικής ανοσολογικής ομοιόστασης και ενδεχομένως στην πρόκληση φλεγμονής των ιστών σε ανθρώπινες ασθένειες.
Η απόκριση στο υπερωσμωτικό Stress πυροδοτεί την κυτταρική συρρίκνωση, το οξειδωτικό Stress, την μεταβολική αναδιαμόρφωση και την διακοπή του κυτταρικού κύκλου.

Όλα τα ανωτέρω ρυθμίζονται από μια αντιδραστική προσαρμοστική απόκριση που περιλαμβάνει σύνθεση ωσμωλυτών και εμφάνιση πρωτεϊνών που παράγονται κατά το **Θερμικό shock**. Πρόσφατες μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι η υψηλή ωσμωτικότητα μπορεί να επηρεάσει τη διαφοροποίηση των ανοσοκυττάρων και τις οδούς ενεργοποίησης, με ένα συγκεκριμένο τρόπο για κάθε τύπο κυττάρου.

Βιοφυσικά ερεθίσματα όπως η **Ωσμωτική Πίεση** ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό και την διακοπή της ανάπτυξης βακτηρίων, κυττάρων ζύμης και σπόρων.
Στους ιστούς, η ωσμωτική ρύθμιση λαμβάνει χώραν μέσω του αίματος και των λεμφικών τριχοειδών αγγείων και σε κυτταρικό επίπεδο, μαζί με το νερό διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο.
Όμως, η επίδραση της οσμωτικής πίεσης στη δυναμική ενός κυτταρικού κύκλου παραμένει ακόμη ελάχιστα κατανοητή.

Τα δεδομένα μεμονωμένων κυττάρων αποκαλύπτουν ότι υπό την επίδραση Υπερωσμωτικού Stress, εμφανίζονται διακριτοί κυτταρικοί υποπληθυσμοί με μειωμένη πυρηνική ανάπτυξη, καθυστερημένο ή σε κατάσταση αναστολής κυτταρικό κύκλο και μειωμένη μετανάστευση.
Η **Υπερωσμωτική πίεση** συρρικνώνει τον πυρήνα και τον αναγκάζει να πάρει ένα περίπλοκο σχήμα, ενώ το **Υποωσμωτικό stress** διογκώνει τον πυρήνα σε μέγεθος που περιορίζεται από την διατασιμότητα του πυρηνικού ελάσματος και διαμορφώνει ένα ομαλό, στρογγυλό σχήμα του πυρήνα.

Η ικανότητα των κυττάρων να μεταβάλλουν τη γονιδιακή έκφραση και την μεταβολική δραστηριότητα ως απόκριση στις αλλαγές στο ωσμωτικό περιβάλλον, παρέχει έναν πρόσθετο ρυθμιστικό μηχανισμό για μια ποικιλία ιστών και οργάνων στο ανθρώπινο σώμα.
Εάν το Υπερωσμωτικό Stress είναι ήπιο, η κατάσταση είναι αναστρέψιμη και τα κύτταρα επιστρέφουν στην κανονική δυναμική του κυτταρικού κύκλου, τον πολλαπλασιασμό και την μετανάστευση. Έτσι, η ωσμωτική πίεση μπορεί να ρυθμίσει την αναστρέψιμη διακοπή της ανάπτυξης και την επανενεργοποίηση των ανθρώπινων μεταστατικών κυττάρων.

Εκτός από τους γενετικά καθοδηγούμενους ενδοκυτταρικούς παράγοντες, οι βιοφυσικές ενδείξεις ρυθμίζουν επίσης τον μεταβολισμό των κυττάρων, την διακοπή της ανάπτυξης και τον πολλαπλασιασμό τους.
Είναι ιδιαιτέρως ενδιαφέρουσα και ελπίζουμε αξιοποιήσιμη, η επισήμανση Γερμανών ερευνητών το **2021** (**Hubert M. Taïeb et al**. [421], Max Planck Institute of Colloids and Interfaces, Potsdam, Γερμανία), ότι :

Το Υπερωσμωτικό stress επιβραδύνει την δυναμική του κυτταρικού κύκλου των ασθενώς μεταστατικών καρκινικών κυττάρων του μαστού.

ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΟ STRESS , ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

ΚΑΙ ΜΗΚΟΣ ΤΟΥ ΤΕΛΟΜΕΡΟΥΣ

Γνωρίζουμε πλέον ότι τα Τελομερή προστατεύουν τη σταθερότητα των χρωμασωμάτων ως πρωτεϊνικές "καλύπτρες" στα άκρα του DNA.
Αυτά τα μη κωδικοποιούντα τμήματα δεν αναπαράγονται πλήρως λόγω δυσχερειών στην αναπαραγωγή των γραμμικών ακολουθιών.
Τα ανωτέρω σε συνδυασμό με τις γνωστές συνέπειες του Χρ**όνιου Stress,** ωδήγησαν τους ερευνητές να εδραιώσουν την υπόθεση της συσχέτισης μεταξύ του Stress και της βράχυνσης του Τελομερούς.

Το **Ψυχολογικό Stress** έχει συνδεθεί με αυξημένο **Οξειδωτικό Stress** που επίσης σχετίζεται με βράχυνση του Τελομερούς.

Ως έμμεση επίδραση του ψυχολογικού Stress στο μήκος του Τελομερούς αναφέρεται η ενεργοποίηση λανθάνουσας λοίμωξης από τον Μεγαλοκυτταρικό ιό του Έρπητα (**Herpes virus cytomegalovirus {CMV})** και τον ιό του **Epstein-Barr (EBV)).** Η χρόνια έκθεση σ'αυτά τα ιικά αντιγόνα προκαλεί αύξηση της κυτταρικής αναπαραγωγής και επομένως επιτάχυνση της βράχυνσης των Τελομερών στα Τ-κύτταρα (**R Glaser et al.** [108], **1991,** Ohio State University Medical Center, Columbus, OH, ΗΠΑ).
Σε μια μελέτη με μονοπύρηνα κύτταρα, **Οι γυναίκες με έντονο stress είχαν βράχυνση του Τελομερούς ισότιμη με γήρανση μιας δεκαετίας σε σύγκριση με γυναίκες με ήπιο Stress.**

Ιδιαίτερα το χρόνιο stress οδηγεί σε Καρδιαγγειακά επεισόδια και μειωμένη ανοσολογική ικανότητα. Πολύ βραχέα Τελομερή – που προκαλούνται από απομάκρυνση του πρωτεϊνικού συμπλέγματος **shelterin** – εκπέμπουν μήνυμα βλάβης του DNA και οδηγούν σε γήρανση ή απόπτωση.
Τα **Γλυκοκορτικοειδή,** οι **Αντιδραστικές Μορφές Οξυγόνου,** τα **Μιτοχόνδρια** και η **Φλεγμονή**, εμπλέκονται στη σχέση μεταξύ Ψυχολογικού Stress και βράχυνσης του Τελομερούς, διασυνδέονται μεταξύ τους και αλληλοενισχύονται με θετικούς βρόγχους βιοανάδρασης (positive feedback loops).

Το Χ**ρόνιο Ψυχολογικό Stress** συμβάλλει στην εκδήλωση πολλών ασθενειών όπως, Καρδιοπάθειες , Διαβήτης τύπου 2 , Μεταβολικό σύνδρομο , Αυτοάνοσα νοσήματα , Κατάθλιψη (**S. Cohen et al.** [109]**, 2007,** Carnegie Mellon University, Pittsburgh, Pennsylvania, ΗΠΑ).

Η **Rita Effros,** Καθηγήτρια Παθολογίας και Εργαστηριακής Ιατρικής στην Ιατρική Σχολή David Geffen του Πανεπιστημίου Καλιφόρνιας, Los Angeles, (UCLA), ΗΠΑ, σε εργασία της ομάδας της το **2008** [492], εξηγεί την προκαλούμενη από το Χρόνιο Stress βράχυνση του Τελομερούς ως εξής :

"Όλα τα κύτταρα στο σώμα μας περιέχουν μικροσκοπικά ωρολόγια που ονομάζονται Τελομερή , που μπορούν να καθορίσουν πόσο καιρό θα ζήσουν.
Το Χρόνιο Stress οδηγεί σε αυξημένη έκκριση Κορτιζόλης που προκαλεί αύξηση του σακχάρου στο αίμα και της αρτηριακής πίεσης και μειώνει την φλεγμονή αλλά και την αντίσταση του Ανοσοποιητικού συστήματος στις λοιμώξεις"

"Ωστόσο, αυτή η νέα μελέτη δείχνει ότι η Κορτιζόλη καταστέλλει επίσης την ενεργοποίηση της Τελομεράσης στα κύτταρα του Ανοσοποιητικού συστήματος, έτσι ώστε τα Τελομερή να μην προστατεύονται πλέον κατά την διάρκεια της κυτταρικής διαίρεσης και να γίνωνται σταδιακά βραχύτερα.
Αυτό οδηγεί σε πρόωρη γήρανση των κυττάρων και παραγωγή παραμορφωμένων αντιγράφων του αρχικού κυττάρου που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε καρκίνο και άλλες ασθένειες. Δοκιμάζουμε θεραπευτικούς τρόπους ενίσχυσης των επιπέδων της Τελομεράσης για να βοηθήσουμε το Ανοσοποιητικό σύστημα να αποκρούσει την επίδραση της Κορτιζόλης.

Εάν είμαστε επιτυχείς, μια μέρα μπορεί να υπάρχει ένα χάπι για να ενισχύει την ικανότητα του Ανοσοποιητικού συστήματος να αντιμετωπίσει το Χρόνιο Συναισθηματικό Stress".

Οι **Shalev et al., 2013** [591] , από το Duke University, Durham, NC, ΗΠΑ, εμελέτησαν **1.037** άνδρες και γυναίκες και διεπίστωσαν ότι η κατάθλιψη, το άγχος και η διαταραχή Μετατραυματικού Stress, συσχετίσθηκαν και προέβλεψαν την επιταχυνόμενη φθορά των τελομερών σε διάστημα παρακολούθησης 12 ετών.
Σε μια μεγάλη μελέτη κατάθλιψης που διεξήχθη από τους **Cai et al., 2015** [427], από το Wellcome Trust Centre for Human Genetics, University of Oxford, Αγγλία, οι οποίοι εξέτασαν περίπου **10.000** Κινέζες, οι μετρήσεις των αντιξοοτήτων της πρώιμης παιδικής ηλικίας συσχετίσθηκαν αρνητικά με το μήκος του Τελομερούς του σιέλου.
Η συσχέτιση αυτή επιβεβαιώθηκε πλήρως από μια μεταγενέστερη συχνότητα εμφάνισης κατάθλιψης. Στο ίδιο δείγμα, η πρώιμη έναρξη της κατάθλιψης και της δυσθυμίας συσχετίσθηκε με μικρότερο μήκος Τελομερών.
Θα μπορούσε κανείς να ερμηνεύσει την μελέτη των Cai et al. ότι δείχνει πως οι σοβαρές αντιξοότητες θέτουν τους ανθρώπους σε μεγαλύτερο κίνδυνο κατάθλιψης και εάν την εμφανίσουν, τότε είναι πιθανό να παρουσιάσουν μείωση του μήκους των τελομερών αργότερα στη ζωή.

Το **2016** οι **Nicola S Schutte** και **John M Malouff** [422] του Πανεπιστημίου New England, στο Armidale της Αυστραλίας, εδημοσίευσαν μια μελέτη μετα-ανάλυσης των αποτελεσμάτων **8 μελετών** με αντικείμενο τη **διερεύνηση της σχέσης του αισθητού Stress και του μήκους των τελομερών**, με συνολικά **1.143** συμμετέχοντες.
Τα ευρήματα έδειξαν σαφή συσχέτιση υψηλότερων επιπέδων αισθητού Stress με μικρότερο μήκος τελομερών και ήσαν συνεπή με το θεωρητικό πλαίσιο που υποθέτει ότι το Stress προκαλεί αλλαγές της φυσιολογίας που οδηγούν σε βραχέα τελομερή.

Την ίδια χρονιά, οι **Maya B Mathur, Elissa Epel et al.** [423] από τα Πανεπιστήμια Stanford, University of California, San Francisco, CA, και Boston University, MA, ΗΠΑ., εδημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας μεγαλύτερης μετα-ανάλυσης.
Δύο ανεξάρτητοι αξιολογητές αξιολόγησαν **22 μελέτες πρωτότυπων ερευνών** μέτρησης της σχέσης του Ψυχολογικού Stress προς το μήκος των τελομερών σε **8.948** συμμετέχοντες.
Η αναζήτηση έγινε σε 3 βάσεις δεδομένων (**PubMed, PsycInfo, Scopus**) και ακολούθησε επικοινωνία με όλους τους συγγραφείς των μελετών.

Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης έδειξαν μια στατιστικά **σημαντική ανάλογη σχέση μεταξύ αυξημένου Ψυχολογικού Stress και μειωμένου Μήκους Τελομερών**. Η συσχέτιση μπορεί να είναι ισχυρότερη με γνωστούς μείζονες στρεσογόνους παράγοντες και είναι παρόμοια σε μέγεθος με εκείνη μεταξύ Παχυσαρκίας και Μήκους Τελομερών.
Όλες οι μελέτες που συμπεριελήφθησαν, εχρησιμοποίησαν μόνο μηχανισμούς πρόκλησης βραχυπρόθεσμου Stress. Η βιβλιογραφία δείχνει ότι το μακροχρόνιο Χρόνιο Stress μπορεί να έχει μεγαλύτερη αθροιστική επίδραση.

Το **2021**, οι **Pedro A Pousa et al.** [425] από το Federal University of Minas Gerais, Βραζιλία, προέβησαν σε μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από τις Βάσεις Ιατρικών Δεδομένων **PubMed, Cochrane Library** και **ScienceDirect.**
Ο στόχος ήταν η διερεύνηση της επίδρασης των Ψυχιατρικών διαταραχών στο μήκος των τελομερών, στο πλαίσιο της υπόθεσης ότι οι ψυχικές διαταραχές μπορεί να έχουν βαθύτερο αντίκτυπο στη φυσιολογία και την γήρανση του οργανισμού.
Συνολικά σε **56 μελέτες** με **113.699 ασθενείς** μετρήθηκε το μήκος του τελομερούς σε άτομα που διαγνώσθηκαν με άγχος, κατάθλιψη και μετατραυματικές διαταραχές και το συνέκριναν με εκείνο από υγιή άτομα. Τα ευρήματα έδειξαν ότι το μήκος των τελομερών συνδέεται αρνητικά με ψυχικές διαταραχές όπως άγχος , δυσφορία , Stress , κατάθλιψη.

Οι πιθανοί μοριακοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στις ψυχιατρικές ασθένειες και οδηγούν στη βράχυνση των τελομερών, είναι το **Οξειδωτικό stress**, η **Φλεγμονή** και η **Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία**.
Δεν είναι ακόμη σαφές εάν η ψυχολογική δυσφορία είναι η αιτία ή η συνέπεια της βράχυνσης των τελομερών. Υπάρχουν ενδείξεις για μια **τριαδική σχέση** μεταξύ του Stress, της βράχυνσης των τελομερών και των ψυχιατρικών διαταραχών που ενισχύεται θετικά και ξεδιπλώνεται καθ 'όλη τη διάρκεια της ζωής και, ενδεχομένως, μεταξύ των γενεών.

Προοπτικές μελέτες δείχνουν ότι οι ψυχιατρικές διαταραχές, όπως η **Σχιζοφρένεια** και η **Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή**, ενέχουν σημαντικό κίνδυνο ανάπτυξης πολλών παθήσεων σχετικών με την ηλικία.

Ενδεικτικά αναφέρονται : Καρδιαγγειακές παθήσεις , Διαβήτης τύπου 2 , Μεταβολικό σύνδρομο και Νευροεκφυλιστικές νόσοι.
Πολλές μετα-αναλύσεις δείχνουν ότι τα βραχέα τελομερή στα κύτταρα του Ανοσοποιητικού συστήματος - ο πιο συχνά μελετημένος κυτταρικός τύπος στους ανθρώπους - προβλέπουν την πρώιμη εμφάνιση των ασθενειών της γήρανσης, όπως οι καρδιακές παθήσεις και ο διαβήτης, αφού ληφθεί υπ'όψιν η ηλικία και οι πιθανοί κοινωνικοδημογραφικοί παράγοντες καθώς και οι γενικότερες συνθήκες του τρόπου ζωής (**Amanda J Koch et al.** [629]**, 2015**, University of Minnesota, ΗΠΑ).

Σε ωρισμένες περιπτώσεις, τα γενετικώς βραχέα τελομερή μπορούν να προβλέψουν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ωρισμένων τύπων καρκίνου, όπως το **μελάνωμα** και το **γλοίωμα**.
Από όλες τις Ψυχιατρικές διαταραχές, η **Κατάθλιψη** έχει μελετηθεί πιο συχνά. Μετα-αναλύσεις έχουν διαπιστώσει ότι τα άτομα με κατάθλιψη έχουν μικρότερο μήκος Τελομερούς από τους μάρτυρες (**Ridout et al.** [815]**, 2016,** Brown University, Providence, RI, ΗΠΑ).

Ομοίως, τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες με **Διαταραχή Μετατραυματικού Stress** (Post Traumatic Stress Disorder- PTSD) έχουν μικρότερο μήκος Τελομερούς έναντι των μαρτύρων. Για την **Σχιζοφρένεια**, τα ευρήματα των ερευνών συνηγορούν επίσης στην ανεύρεση μικρότερου μήκους Τελομερών.
Μια μελέτη συνέκρινε άτομα με Σχιζοφρένεια που δεν είχαν λάβει φαρμακευτική αγωγή, με εκείνα που έλαβαν φαρμακευτική αγωγή.
Το μήκος του Τελομερούς βρέθηκε μικρότερο σ' εκείνους που δεν είχαν λάβει φαρμακευτική αγωγή (**Maurya et al.** [590]**, 2017**, Universidade Federal de São Paulo, Βραζιλια).
Υπάρχει ένας αυξανόμενος αριθμός έρευνών σχετικά με την **Τελομεράση στον εγκέφαλο**. Η Τελομεράση φαίνεται να εμπλέκεται στην εμφάνιση της κατάθλιψης που προκαλείται από το Stress, καθώς και στη νευροπροστασία από οξείες προσβολές και τραυματισμούς.

Η νευροπροστασία επιτυγχάνεται μέσω του ρόλου της Τελομεράσης στην πρόληψη του οξειδωτικού Stress, στην προστασία των τελομερών και στην ευόδωση της νευρογένεσης. Βασικές έρευνες έδείξαν ότι τα Τελομερή έχουν ρόλο στη ρύθμιση της ζωής των νευρώνων, από τον πολλαπλασιασμό των νευρικών βλαστικών κυττάρων έως την γήρανση και την απόπτωση (**Mattson et al.** [630] , **2008**, National Institute on Aging Research Program, Baltimore, MD, ΗΠΑ).

Η **επιταχυνόμενη γήρανση του εγκεφάλου** θεωρείται ότι συμβαίνει σε πολλές ψυχιατρικές διαταραχές. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με διαγνωσμένες αγχώδεις διαταραχές έχουν βρεθεί να έχουν **λιγότερη φαιά και λευκή ουσία και πτωχότερη γνωστική λειτουργία σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.**

Τα εξασθενημένα τελομερή και η τελομεράση μπορεί να επηρεάσουν τη νευρογένεση του εγκεφάλου. Αυτό μπορεί να συμβεί μέσω της πρώιμης αναπαραγωγικής γήρανσης ή μέσω της πρόκλησης εντονώτερου οξειδωτικού stress, όπως προτείνεται από μελέτες σε ζώα.

Ο **Ιππόκαμπος** είναι ένα από τα πιο κρίσιμα όργανα, δεδομένου ότι εμπλέκεται στην κατάθλιψη και την άνοια και έχει υψηλότερα επίπεδα νευρογένεσης. Πολυάριθμες μελέτες υποστηρίζουν το εύρημα ότι σε όλες τις ψυχιατρικές διαταραχές, ο Ιππόκαμπος έχει μικρότερο όγκο από ό, τι στην ομάδα ελέγχου.

Ο μικρότερος όγκος του Ιπποκάμπου σχετίζεται με μικρότερο μήκος Τελομερών στο περιφερειακό αίμα.

Ο μηχανισμός αυτής της σχέσης είναι άγνωστος, αλλά θα μπορούσε να περιλαμβάνει την μετανάστευση μονοκυττάρων σε μικρογλοία.
Σε ένα δείγμα κλινικά καταθλιπτικών συμμετεχόντων, η υψηλότερη δραστηριότητα της Τελομεράσης στα κύτταρα του Ανοσοποιητικού συστήματος συσχετίσθηκε με αυξημένο όγκο του Ιπποκάμπου στην κατάθλιψη, ειδικά σε όσους εβίωσαν πρώιμες αντιξοότητες.

Τούτο ενδεχομένως αποτελεί προστατευτικό μηχανισμό έναντι της νευροτοξικότητας της κατάθλιψης (**Wolkowitz et al**. [633], **2015**, University of California San Francisco (UCSF), School of Medicine, San Francisco, CA, ΗΠΑ).
Οι Wolkowitz και συνεργάτες ανέλυσαν λεπτομερώς τα προκλινικά δεδομένα που δείχνουν τους μοριακούς μηχανισμούς μέσω των οποίων η Τελομεράση μπορεί να εμπλέκεται στην ανάπτυξη και θεραπεία ψυχιατρικών διαταραχών. Ψυχολογικές και φαρμακευτικές θεραπείες επηρεάζουν την απελευθέρωση της **Σεροτονίνης**, την μείωση του Οξειδωτικού Stress, την δραστικότητα της Τελομεράσης, την ευεξία των Μιτοχονδρίων, ενώ επάγουν αυξητικούς παράγοντες που προάγουν τη Νευρογένεση και πιθανώς βελτιώνουν τις διανοητικές λειτουργίες.

Είναι το Stress καθοριστικός παράγων των Ψυχιατρικών Διαταραχών και της Βράχυνσης του Μήκους του Τελομερούς;

Οι πιο συνεπείς και καλά εδραιωμένες συσχετίσεις των ευρημάτων από διαχρονικές μελέτες σε ανθρώπους και από πειραματικές μελέτες σε ζώα, δείχνουν ότι :

Η μεγαλύτερη έκθεση σε σημαντικούς στρεσογόνους παράγοντες, ειδικά ενωρίς στη ζωή, οδηγεί σε υψηλότερο ποσοστό φθοράς των Τελομερών.

Υπάρχει ήδη μια **τεκμηριωμένη σχέση μεταξύ σημαντικών τραυματικών γεγονότων της ζωής και της εμφάνισης Μείζονος Κατάθλιψης , Διπολικής Διαταραχής και Σχιζοφρένειας** (**Lex et al., 2017** [429], Villach General Hospital, Dep't of Psychiatry, Αυστρία ; Eberhard Karls University, Tübingen, Germany; University of Texas, Houston, ΗΠΑ).

Είναι η Κατάθλιψη καθοριστικός παράγων Βράχυνσης του Μήκους του Τελομερούς ;

Ενώ οι διάφορες μορφές της κατάθλιψης μπορούν να οδηγήσουν σε βράχυνση των Τελομερών, είναι πιθανό ότι η μεγαλύτερη βράχυνση σε καταστάσεις Μείζονος Κατάθλιψης είναι, τουλάχιστον εν μέρει, το αποτέλεσμα της σωρευτικής έκθεσης σε **χρόνιο Stress**.
Επομένως πρόκειται περί μιας αλλοστατικής δυσλειτουργίας, με το Stress να προκαλεί τόσο φθορά όσο και κατάθλιψη. Με τη σειρά της, η Κατάθλιψη σχετίζεται σταθερά με βραχύτερα Τελομερή.

Η **Μείζων Κατάθλιψις** είναι ένα από τα πιο κοινά προβλήματα ψυχικής υγείας και έχει συνδεθεί με δυσάρεστες συνέπειες όπως με μεγαλύτερο κίνδυνο για Καρδιακά και αγγειακά επεισόδια καθώς και με μικρότερη διάρκεια ζωής.
Σχετικά με τον μηχανισμό που η κατάθλιψη επηρεάζει το DNA, νέα έρευνα δείχνει ότι η Μείζων Κατάθλιψις μπορεί επίσης να σημαίνει πρόωρη γήρανση.
Οι επιστήμονες με επικεφαλής τη **Laura Han** [441], Ιατρικό Κέντρο του Πανεπιστημίου του Άμστερνταμ, Ολλανδία, το **2022** εμελέτησαν το DNA των ατόμων με κατάθλιψη και έκαναν μια ενδιαφέρουσα ανακάλυψη :

Η Κατάθλιψη και το Χρόνιο Stress μπορούν να μειώσουν την διάρκεια ζωής μέχρι και 20 χρόνια

Όμως, ο μηχανισμός αυτής της μεγάλης επιτάχυνσης της γήρανσης δεν έχει ακόμα διαλευκανθεί. Η Han και οι συνεργάτες της διεπίστωσαν ότι αυτή η επίδραση της πρόωρης γήρανσης ήταν πιο σημαντική σε άτομα που είχαν **δυσμενείς εμπειρίες παιδικής ηλικίας**, όπως βία, ψυχολογικό τραύμα, παραμέληση ή κακοποίηση.

Στις ΗΠΑ, σχεδόν 35 εκατομμύρια παιδιά έχουν βιώσει κάποια μορφή ψυχολογικού τραύματος, σύμφωνα με εθνική έρευνα. Αυτό είναι σχεδόν το ήμισυ του παιδικού πληθυσμού της χώρας.
Η Han και οι συνεργάτες της εξέτασαν το DNA **811** ατόμων με κατάθλιψη και **319** ατόμων χωρίς. Οι συμμετέχοντες περιελήφθησαν στην **Ολλανδική Μελέτη Κατάθλιψης και Stress**. Οι ερευνητές είδαν ότι τα άτομα με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή είχαν ένα βαθμό μεθυλίωσης και επιγενετικής αλλαγής που ήταν ενδεικτικός μιας μεγαλύτερης ηλικίας.

Το DNA των ατόμων με Μείζονα Κατάθλιψη είναι γηραιότερο κατά 8 μήνες κατά μέσο όρο, από αυτό των ανθρώπων που δεν έχουν την πάθηση.

Η Μεθυλίωση είναι ένας από τους μηχανισμούς μέσω των οποίων συμβαίνει η επιγενετική αλλαγή και αναφέρεται εν προκειμένω στη **Μεθυλίωση του DNA**, δηλαδή στη μεταφορά και προσθήκη μιας ομάδας Μεθυλίου στο DNA.

Σε ωρισμένες **σοβαρές περιπτώσεις κατάθλιψης**, η βιολογική ηλικία ήταν **10-15 χρόνια μεγαλύτερη** από τη χρονολογική ηλικία.

Η μελέτη διεπίστωσε επίσης ότι εκείνοι που είχαν **παιδικό ψυχολογικό τραύμα** ήσαν βιολογικά **1,06** χρόνια μεγαλύτεροι, κατά μέσο όρο, από τους ανθρώπους που δεν είχαν βιώσει τραύμα. Στη συνέχεια, οι ερευνητές εξέτασαν δείγματα εγκεφαλικού ιστού. Η Han σχολιάζει τα ευρήματά της έρευνας, επισημαίνοντας:

"*Το επιγενετικό ωρολόϊ τρέχει πιο γρήγορα στην κατάθλιψη*.
Το γεγονός ότι είδαμε παρόμοια αποτελέσματα τόσο σε δείγματα αίματος όσο και σε μεταθανάτιο εγκεφαλικό ιστό βοηθάει στην υποστήριξη της πεποίθησης μας ότι αυτό που βλέπουμε είναι ένα πραγματικό αποτέλεσμα.
Αυτό που βλέπουμε είναι, στην πραγματικότητα, ένα ***"Επιγενετικό Ωρολόϊ"****, όπου η τροποποίηση του DNA του σώματος είναι ένας δείκτης της βιολογικής ηλικίας.*
Και αυτό το ωρολόϊ φαίνεται να τρέχει πιο γρήγορα σε εκείνους που είναι καταθλιπτικοί ή έχουν υποστεί Stress".

Και η Laura Han συμπεραίνει : "*Αυτή η εργασία δείχνει ότι τα επίπεδα Μεθυλίωσης σε συγκεκριμένους θέσεις του DNA, αυξάνονται και μειώνονται με την ηλικία και έτσι* ***αυτό το πρότυπο μεθυλίωσης είναι ένας καλός δείκτης της βιολογικής ηλικίας****. Αυτή η διαφορά γίνεται πιο εμφανής με την αύξηση της ηλικίας, ειδικά όταν οι άνθρωποι οδεύουν στα 50 και 60 τους*".

Τα αποτελέσματα υπογραμμίζουν τη βιολογική επίδραση του τραύματος της πρώιμης ζωής.

Επίσης τονίζουν τη σημασία των έγκαιρων προληπτικών και θεραπευτικών μέτρων όταν πρόκειται για κατάθλιψη και δυσμενείς εμπειρίες παιδικής ηλικίας. Ωστόσο, η Han επισημαίνει επίσης ότι απαιτείται περισσότερη έρευνα για την ενίσχυση των ευρημάτων :

"*Φυσικά, αυτές είναι συσχετίσεις, οπότε χρειαζόμαστε μακροχρόνιες και διαχρονικές μελέτες για να μπορέσουμε να βγάλουμε συμπεράσματα εάν το παιδικό ψυχολογικό τραύμα προκαλεί την επιγενετική γήρανση*".

Ένα ευρύ φάσμα μελετών έχει δείξει ότι το Stress που προκαλείται από Ψυχολογικές διαταραχές και δυσμενείς κοινωνικές συνθήκες, όπως η κατάθλιψη άνευ θεραπείας , η κοινωνική απομόνωση , η μακροχρόνια ανεργία και οι κρίσεις άγχους , μπορούν να επιταχύνουν τη διαδικασία γήρανσης μειώνοντας το μήκος κάθε αλυσίδας DNA.
Καθώς τα Τελομερή γίνονται βραχύτερα, η δομική τους ακεραιότητα εξασθενεί, αναγκάζοντας τα κύτταρα να γερνούν γρηγορώτερα και να πεθαίνουν νεώτερα. Εμπειρίες Stress κατά την παιδική ηλικία και την ενήλικη ζωή έχουν συνδεθεί με την επιτάχυνση της βράχυνσης των τελομερών.

Τα βραχέα Τελομερή έχουν συσχετισθεί με χρόνιες ασθένειες και πρόωρο θάνατο σε μελέτες του **Owen Wolkowitz et al.**, **2023** στο Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνια, Σαν Φρανσίσκο (UCSF), ΗΠΑ [442].
Οι ερευνητές τονίζουν ότι **το μήκος των Τελομερών είναι ένας Αξιόπιστος Δείκτης Βιολογικής Γήρανσης** και τα μικρότερα τελομερή έχουν συσχετιστεί με διάφορες ιατρικές και ψυχιατρικές διαταραχές. Σ'αυτές συμπεριλαμβάνονται η Καρδιομεταβολική δυσλειτουργία και η Μείζων καταθλιπτική διαταραχή.

Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι μικρότερο μήκος Τελομερών σχετίζεται με πτωχότερη ανταπόκριση σε ορισμένα ψυχοτρόπα φάρμακα.
Επίσης, μικρότερο μήκος Τελομερών και μεγαλύτερη δραστηριότητα Τελομεράσης προιωνίζουν πτωχότερη ανταπόκριση στη θεραπεία με τον εκλεκτικό αναστολέα επαναπρόσληψης της Σεροτονίνης.

Συνδέονται τα Μακρά Τελομερή με Μακροβιότητα ;

Η Επιγενετική είναι η μελέτη των αλλαγών στη γονιδιακή δραστηριότητα που δεν προκαλούνται από αλλαγές στην εγγενή, πραγματική αλληλουχία του DNA.

Σε αντίθεση με την παραδοσιακή Γενετική, η οποία βασίζεται σε αλλαγές στην αλληλουχία του DNA του γονότυπου, οι αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση ή στον κυτταρικό φαινότυπο της Επιγενετικής, έχουν άλλες αιτίες.

Το πρώτο συνθετικό **επί-** (ελληνικά : πάνω, έξω από, μετά, γύρω) υποδεικνύει χρωμοσωμικές δομικές αλλαγές που συνήθως προκαλούνται από επιλογές τρόπου ζωής, καθώς και κοινωνικούς και περιβαλλοντικούς στρεσογόνους παράγοντες.
Μια πιλοτική μελέτη που κυκλοφόρησε τον Σεπτέμβριο του **2013** έδειξε για πρώτη φορά ότι οι αλλαγές προς το καλύτερο στη διατροφή, στην άσκηση, στη διαχείριση του Stress και στην κοινωνική υποστήριξη, μπορεί να οδηγήσουν σε μακρύτερα τελομερή.

Μοναξιά και Βραχέα Τελομερή

Μια μελέτη του **2014** από επιστήμονες στο Vetmeduni Vienna στην Αυστρία, (**Denise Aydinonat et al.** [816], Department of Biomedical Sciences, Biochemistry ; Department of Integrative Biology and Evolution, University of Veterinary Medicine, Vienna, Αυστρία), εξέτασε το μήκος των τελομερών των απομονωμένων «μοναχικών» αφρικανικών γκρίζων παπαγάλων σε σύγκριση με τους παπαγάλους με σύντροφο.
Οι ερευνητές διεπίστωσαν ότι τα μήκη των τελομερών των απομονωμένων παπαγάλων ήταν μικρότερα από εκείνων που συζούσαν με ένα παπαγάλο σύντροφο. Αν και δεν έχουν γίνει μελέτες σε ανθρώπους σχετικά με την κοινωνική απομόνωση και το μήκος των τελομερών, αυτή η νέα μελέτη υποστηρίζει την υπόθεση ότι :

"Η Μοναξιά μπορεί να επηρεάσει την κυτταρική γήρανση και την επιδιόρθωση του DNA".

Μια ενδιαφέρουσα μελέτη χρησιμοποίησε ειδικό ερωτηματολόγιο για να προσεγγίσει το ολοένα αυξανόμενο στις ημέρες μας πρόβλημα της Μοναξιάς. Δείτε τι βρέθηκε : Ο μέσος Αμερικανός ενήλικας ξοδεύει το **47 %** της ζωής του χωρίς να δίνει προσοχή σ' αυτό που κάνει. **76 %** των μεσήλικων Αμερικανών αναφέρουν ότι έχουν μέτριο έως υψηλό επίπεδο μοναξιάς.

Πρόσφατες έρευνες (**M Berg-Weger, John E Morley** [728], **2020**, Saint Louis University School of Medicine, St. Louis, Missouri, ΗΠΑ), δείχνουν ότι η Μοναξιά αποτελεί μια **Παγκόσμια Επιδημία**, σύμφωνα με τον χαρακτηρισμό του πρώην Γενικού Χειρουργού των ΗΠΑ και Καθηγητού του Harvard University, **Vivek Murthy**.

Οι ερευνητές σημειώνουν ότι **17–57 %** των ηλικιωμένων ενηλίκων βιώνουν μοναξιά, ποσοστό που αυξάνεται για όσους έχουν προβλήματα ψυχικής και σωματικής υγείας, ιδιαίτερα εκείνους με καρδιακές παθήσεις, κατάθλιψη, άγχος και άνοια.

Η Μοναξιά είναι πολύ σημαντικός δυσμενής προγνωστικός παράγων με υπερδιπλάσια συχνότητα πρόωρης θνητότητας σε σύγκριση με την παχυσαρκία.

Φοβικό άγχος και βραχέα Τελομερή

Μια μελέτη του **2012** από το Brigham and Women's Hospital (BWH), Boston, MA, ΗΠΑ (**Olivia I. Okereke et al.** [817], Channing Laboratory, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston,Massachusetts), διεπίστωσε ότι το χρόνιο φοβικό άγχος εμείωσε το μήκος των τελομερών σε μεσήλικες και ηλικιωμένες γυναίκες.
Η μελέτη δείχνει ότι το χρόνιο φοβικό άγχος που δεν αντιμετωπίζεται είναι ένας πιθανός παράγοντας κινδύνου για την επιτάχυνση της γήρανσης.

Για τη μελέτη τους, οι ερευνητές του BWH έλαβαν δείγματα αίματος από **5.243** γυναίκες, ηλικίας **42 έως 69** ετών, οι οποίες συμμετείχαν στη μελέτη Nurses' Health Study. Στη συνέχεια, ανέλυσαν τα μήκη των τελομερών, καθώς και το αυτοαναφερόμενο επίπεδο φοβικών συμπτωμάτων των γυναικών που συμμετείχαν. Το υψηλό επίπεδο φοβικού άγχους συσχετίστηκε με σημαντικώς μικρότερα μήκη τελομερών. Η διαφορά στα μήκη των τελομερών για τις γυναίκες της ίδιας ηλικίας που ήσαν ιδιαίτερα φοβικές έναντι των μη φοβικών ήταν ισοδύναμη με **6 χρόνια πρόωρης γήρανσης**.

Κατάθλιψη άνευ θεραπείας και βραχέα Τελομερή

Η Κατάθλιψη άνευ θεραπείας δημιουργεί βιολογικές αλλαγές που επιταχύνουν τη γήρανση και αυξάνουν τον κίνδυνο απειλητικών για τη ζωή ασθενειών.
Η Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή μπορεί να μειώσει το μήκος των τελομερών.
Μια φινλανδική μελέτη (**Leena Ala-Mursula et al.** [818]**, 2013** Institute of Health Sciences, University of Oulu, Oulu) διεπίστωσε ότι :
οι άνδρες που ήσαν άνεργοι για περισσότερα από 2 χρόνια είχαν περισσότερες από διπλάσιες πιθανότητες να έχουν βραχέα Τελομερή έναντι των ανδρών που εργάζονταν συνεχώς.

Ο διαλογισμός ενσυνειδητότητας μπορεί να μειώσει το άγχος και να επηρεάσει τα γονίδια. Σε μια πρωτοποριακή ανακάλυψη, μια ομάδα ερευνητών από το Ουισκόνσιν, ΗΠΑ, την Ισπανία και τη Γαλλία, ανέφερε το **2013** τις πρώτες ενδείξεις συγκεκριμένων μοριακών αλλαγών σε γενετικό επίπεδο μετά από μια σύντομη περίοδο διαλογισμού ενσυνειδητότητας.

Η μελέτη συνέκρινε τα αποτελέσματα μιας ημέρας εντατικής πρακτικής ενσυνειδητότητας μεταξύ μιας ομάδας εμπείρων διαλογιστών και μιας ομάδας ελέγχου ανεκπαίδευτων ατόμων που συμμετείχαν σε ήπιες μη διαλογιστικές δραστηριότητες. Μετά από μια εντατική μέρα πρακτικής ενσυνειδητότητας, οι διαλογιζόμενοι έδειξαν ένα δραματικό εύρος γενετικών και μοριακών διαφορών.

Η μελέτη, από τον **Richard J. Davidson et al.** [443], **2003**, University of Wisconsin, Madison, ΗΠΑ, δεν σχεδιάστηκε για να συγκρίνει τις επιπτώσεις της μακροχρόνιας εκπαίδευσης διαλογισμού με εκείνες μιας μόνο ημέρας. Ωστόσο το αποτέλεσμα είναι ότι οι διαλογιζόμενοι εμφάνισαν γενετικές αλλαγές μετά από πρακτική ενσυνειδητότητας που δεν παρατηρήθηκαν στην ομάδα χωρίς διαλογισμό.

Η **Κατάθλιψη** βρίσκεται σε άνοδο. Αν κοιτάξετε τις τάσεις μόλις τα τελευταία χρόνια, θα δείτε μια πολύ μεγάλη αύξηση, ιδιαίτερα μεταξύ των γυναικών. Μόνο τα τελευταία 3 χρόνια υπήρξε **αύξηση 33% στις διαγνώσεις Μείζονος Κατάθλιψης στις γυναίκες**.

Αυτή η αυξητική τάση παρατηρείται και στους εφήβους. Η διαφορά μεταξύ των φύλων είναι, δυστυχώς, ισχυρή, με την επίπτωση να είναι πολύ μεγαλύτερη στις γυναίκες. Επίσης, η **Έλλειψη σκοπού** προοιωνίζεται ένα πρόωρο θάνατο. Σε μια πρόσφατη μελέτη με μέση ηλικία του δείγματος **46,92** έτη και με διάρκεια της μελέτης 14 χρόνια, (**Patrick L Hill et al.** [752]**, 2015**, Carleton University, Ottawa, Καναδάς ; University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, ΗΠΑ και **Hill PL et al.** [753]**, 2013,** Cornell University ; Washington University in St. Louis, USA), προέκυψε ότι :

Άτομα που είχαν στα 60 τους χαμηλή αίσθηση σκοπού , είχαν υπερδιπλάσια πιθανότητα θανάτου εντός 5 ετών σε σύγκριση με άτομα που ανέφεραν υψηλή αίσθηση σκοπού.

Είναι η Βράχυνση του Μήκους του Τελομερούς Καθοριστικός παράγων εμφάνισης της Κατάθλιψης ;

Η σχέση μεταξύ Βραχύτερου Μήκους του Τελομερούς και της δυνατότητας πρόβλεψης της Κατάθλιψης, πολύ λίγο έχει μελετηθεί.
Μια μελέτη διεπίστωσε ότι τα γονίδια για βραχέα Τελομερή προοιωνίζονται μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης Μονοπολικής και Διπολικής Κατάθλιψης σε άτομα χωρίς αντιξοότητες στην πρώιμη παιδική ηλικία, υποδηλώνοντας μια πιο νευρολογικά βασισμένη ευπάθεια (**Wei et al.** [592]**, 2016**, Karolinska Institutet, Stockholm,Σουηδία).

Οι μελέτες σε τρωκτικά δείχνουν ότι τα χαμηλότερα επίπεδα Τελομεράσης στον Ιππόκαμπο μπορεί να έχουν αιτιώδη ρόλο στην κατάθλιψη.
Το Μήκος του Τελομερούς που μετράται στην ενήλικη ζωή αντικατοπτρίζει τόσο τη γενετική προέλευση όσο και τη φθορά της έκθεσης σε παράγοντες του περιβάλλοντος και τις εμπειρίες της ζωής.
Όπως και με την βράχυνση των τελομερών από το Stress, η γενετικώς καθωρισμένη βραχύτητα των τελομερών μπορεί να οδηγήσει σε αλλοστατική δυσλειτουργία, όπως μεγάλη αντίσταση στην Ινσουλίνη και Φλεγμονή (**Zhan et al.** [593], **2017**, Heidelberg University, Γερμανία). Έτσι, η βράχυνση των τελομερών που οφείλεται στο Stress και τα γενετικώς βραχέα τελομερή μπορεί να συμβάλλουν στην ευπάθεια προς την κατάθλιψη.

Το Μήκος του Τελομερούς έχει υψηλή γενετική κληρονομικότητα, περίπου **50 %**. Μια μετα-ανάλυση από την Ολλανδία με **19.713** συμμετέχοντες, δείχνει ότι το Μήκος του Τελομερούς μεταδίδεται από τα Τελομερή της Βλαστικής Γραμμής, το σπέρμα και τα ωάρια (**Broer et al.** [430], **2013**, Leiden University Medical Center, Ολλανδία). Όμως, γονείς με πολύ βραχέα Τελομερή τείνουν να αποκτούν απογόνους με βραχέα Τελομερή, ανεξάρτητα από τη γενετική μετάδοση.

Η απόδειξη έρχεται από οικογένειες στις οποίες οι γονείς έχουν γενετική διαταραχή με χαμηλά επίπεδα Τελομεράσης και τα παιδιά τους παρ' όλο που δεν κληρονόμησαν τη σχετική μετάλλαξη, έχουν σημαντικά βραχύτερο μήκος Τελομερών (**Collopy et al.** [431], **2015**, Queen Mary University of London, UK ; Kuala Lumpur Hospital, Μαλαισία ; Children's Hospital, Medical Center, Petach Tikvah, Ισραήλ).
Αυτή η διαπίστωση ανοίγει έναν άλλο δρόμο που θα μπορούσε να οδηγήσει στην ανεύρεση βραχύτερων τελομερών που σχετίζονται με Ψυχιατρικές διαταραχές. Ο γονέας μπορεί να μεταδώσει τόσο τον κίνδυνο ψυχιατρικής διαταραχής όσο και την άμεση κληρονομικότητα βραχύτερου μήκους του Τελομερούς από τη βλαστική σειρά. Μια δεύτερη οδός για τη μετάδοση αυτή είναι μέσω του **προγεννητικού Stress**.

Υπάρχουν αρκετές μελέτες που δείχνουν ότι το μητρικό Stress που βιώνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης προοιωνίζεται βραχύτερο μήκος του Τελομερούς στους απογόνους. Η πρώτη μεγάλης κλίμακας μελέτη του **Μητρικού Stress** και των απογόνων εξέτασε **318** ζεύγη νεογέννητων και μητέρων (**Send et al.** [515], **2017**, University of Heidelberg ; University of Potsdam, Γερμανία ; University of Leicester, Αγγλία).
Η μελέτη διεπίστωσε ότι το αισθητό Stress κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης ακόμα και χωρίς ψυχιατρικές επιπτώσεις, συσχετίσθηκε με βραχύτερο μήκος του Τελομερούς στο νεογέννητο.

Αντίθετα, για τις μητέρες, το ιστορικό ψυχιατρικών παθήσεων κατά τη διάρκεια της ζωής τους σχετιζόταν με βραχύτερο μήκος του Τελομερούς.
Αυτό είναι λογικό καθώς το δικό τους ιστορικό έκθεσης στο μακροχρόνιο Stress των ψυχιατρικών διαταραχών και όχι στο βραχυπρόθεσμο άγχος της εγκυμοσύνης θα είχε την δυνατότητα να επηρεάσει τα δικά τους τελομερή.

Οι μελέτες του προγεννητικού Stress παρέχουν συγκλίνουσες ενδείξεις ότι η εγκυμοσύνη μπορεί να χρησιμεύσει ως μια κρίσιμη περίοδος κατά την οποία το Stress μπορεί να μεταδοθεί και να αποτυπωθεί στους απογόνους.
Υπάρχουν επίσης αμφίδρομες σχέσεις μεταξύ της κατάθλιψης και της εξασθενημένης βιολογίας των τελομερών στο σώμα και τον εγκέφαλο, γεγονός που υποδηλώνει ότι η συσχέτιση αυτή δεν οφείλεται απλώς στην έκθεση στο Stress. Επιπλέον, ο χρόνος έκθεσης στο Stress καθορίζει τα αποτελέσματα.

Η εγκυμοσύνη και η πρώιμη παιδική ηλικία είναι κρίσιμες περίοδοι.
Στις περιόδους αυτές, το τοξικό Stress μπορεί να δημιουργήσει αυτό που έχει ονομασθεί **Βιολογική Ενσωμάτωση** ενός ισόβιου κινδύνου για βραχύτητα τελομερών και ψυχιατρικές διαταραχές.
Τα μέτρα που αποσκοπούν στην πρόληψη αυτής της "συμπαιγνίας" δυνάμεων που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, πρέπει να εστιάζουν στην πρώιμη ζωή, την περίοδο της ανάπτυξης στην οποία εδραιώνονται οι κίνδυνοι. Μετά από αυτήν την περίοδο, η διαχείριση του Stress και των ψυχιατρικών διαταραχών θα πρέπει επίσης να στοχεύει στην επιβράδυνση της επιταχυνόμενης γήρανσης των κυττάρων, αποτρέποντας την κοινή συννοσηρότητα των ψυχικών και των χρόνιων ασθενειών.

Η έρευνα για την **Τριάδα του Stress** *, των **Ψυχιατρικών διαταραχών** και του **Μήκους του Τελομερούς** είναι ισχυρή σε θεωρητική βάση αλλά ασθενής στην αποκάλυψη μηχανισμών, οι οποίοι είναι πολύπλοκοι και διαγενεακοί.
Η συμπερίληψη της μέτρησης του μήκους του Τελομερούς τόσο στις μελέτες εγκυμοσύνης όσο και στη διάρκεια ζωής, θα βοηθήσει στον προσδιορισμό της σημασίας του για την ψυχική και σωματική υγεία.

---

* Η "**Τριάδα του Stress**" - Υπερτροφία των επινεφριδίων, Γαστρεντερικά έλκη, Θυμολεμφική ατροφία - περιεγράφη για πρώτη φορά από τον **Hans Selye** [807, 525, 526, 527].

ΑΙΣΘΗΤΗΡΕΣ ΤΟΥ STRESS ΣΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

ΚΑΘΥΣΤΕΡΟΥΝ ΤΗΝ ΓΗΡΑΝΣΗ

Η διαδικασία της γήρανσης των κυττάρων είναι μια διαδραστική λειτουργία μεταξύ του **κυτταρικού Stress** και της ***αντίδρασης των κυττάρων στο Stress***.
Αυτό ενισχύεται από τα αποτελέσματα μιας νέας έρευνας από το Πανεπιστήμιο της Κοπεγχάγης, Δανία (**Vind et al.** [206] [207], **2020**).
Οι ερευνητές διεπίστωσαν ότι **:**

Ένας οργανισμός γερνάει ταχύτερα όταν είναι απενεργοποιημένος ο αισθητήρας του Stress

Ήδη από το **2017** οι **Stella Victorelli** και **João F. Passos** [564] από το Ινστιτούτο Κυτταρικών και Μοριακών Επιστημών, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Αγγλία, είχαν επισημάνει ότι :

Τα Τελομερή μπορούν να λειτουργούν ως αισθητήρες τόσο του ενδογενούς όσο και του εξωγενούς Stress

Έχει αναφερθεί εκτενώς ότι η βράχυνση των Τελομερών επιταχύνεται όταν τα κύτταρα εκτίθενται σε **ήπιο Οξειδωτικό Stress**, οδηγώντας σε μειωμένη ικανότητα αναπαραγωγής. Πράγματι, οι **Αντιδραστικές Μορφές Οξυγόνου** (ROS) θεωρούνται σημαντικοί παράγοντες στην εξαρτώμενη από τα Τελομερή γήρανση, διά της υπερέκφρασης του αντιοξειδωτικού ενζύμου **Δισμουτάση του Υπεροξειδίου** (**SOD3**).
Είναι ελπιδοφόρο και ενθαρυντικό ότι η μείωση των επιπέδων του ενδοκυτταρικού Υπεροξειδίου με τη χρήση αντιοξειδωτικών, είναι αποτελεσματική στη μείωση του ρυθμού βράχυνσης των Τελομερών και στην παράταση της αναπαραγωγικής διάρκειας ζωής αυτών των κυττάρων (von Zglinicki et al., 2000).

Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι η αντιοξειδωτική ικανότητα ενός κυττάρου συσχετίζεται με το δυναμικό αντιγραφής του και τον ρυθμό μείωσης του μήκους των τελομερών. Αυτό υποδηλώνει μια άμεση σχέση μεταξύ της φθοράς των τελομερών και των επιπέδων του ενδοκυτταρικού οξειδωτικού Stress (**Richter, von Zglinicki** [594] [632], **2007**, Institute of Pathology, Charité, Humboldt-University Berlin, Γερμανία.).

Ο ρόλος των Αντιδραστικών Μορφών Οξυγόνου στη δυσλειτουργία των τελομερών έχει επίσης διερευνηθεί σε in vivo μελέτες, που υποδηλώνουν ότι **η απομυελίνωση και η αξονική βλάβη σε ασθενείς με Σκλήρυνση κατά πλάκας (MS), επιτείνονται από το Οξειδωτικό Stress** (**Gilgun-Sherki et al.** [595], **2004**, The Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Ισραήλ).
Επίσης προέκυψε ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένους δείκτες Οξειδωτικού Stress και βραχύτερα Τελομερή συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες. (**John B Hogenesch** [586], **2015,** University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA , ΗΠΑ).

Τις σχετικές μελέτες συνοψίζουν δύο πρόσφατες μετα-αναλύσεις, των **Armstrong et al.** [597]**, 2023** από τα Πανεπιστήμια της Γλασκώβης και του Εδιμβούργου, επί 37 μελετών με **4.969** συμμετέχοντες και **18.677 μετρήσεις** συσχετίσεων και των **Cassotta et al.** [598]**, 2024** από Universidad Europea del Atlántico, Santander, Ισπανία ; Polytechnic University of Marche, Ιταλία.
Οι ερευνητές υποστηρίζουν την υπόθεση ότι το **Οξειδωτικό Stress αυξάνει την φθορά των Τελομερών**.

Από την άποψη της διάρκειας, όσον αφορά στο Stress, μπορούμε να διακρίνουμε:

Το **Βραχυχρόνιο Stress :** Μας βάζει σε ετοιμότητα για να επιτύχουμε καλύτερη αντιμετώπιση της επικείμενης απειλής.

Το **Μακροχρόνιο Stress :** Είναι επιβλαβές για την υγεία μας. Αυτό ισχύει για τα άτομα ως σύνολο αλλά και για το κάθε κύτταρο.

Το Stress επιταχύνει τη γήρανση ενώ η επιτυχής αντίδραση-απάντηση του κυττάρου στο Stress την καθυστερεί.

Υποβάλλοντας τους μικροσκοπικούς σκώληκες ***Caenorhabditis elegans*** σε Stress, οι ερευνητές έδειξαν πως **ειδικός αισθητήρας "ανιχνεύει" το κυτταρικό Stress και ειδοποιεί τον οργανισμό ότι κάτι δεν δουλεύει σωστά**. Χωρίς αυτόν τον αισθητήρα οι σκώληκες γερνάνε ταχύτερα.

*"Εμελετήσαμε ένα ειδικό τύπο κυτταρικού Stress που προκαλεί βλάβη στα **Ριβοσώματα**. Τα Ριβοσώματα παράγουν όλες τις πρωτεΐνες του κυττάρου και επομένως εάν δεν δουλεύουν, το κύτταρο δεν μπορεί να λειτουργήσει.
Όταν ένα κύτταρο διαπιστώσει ότι έχει πρόβλημα στην παραγωγή πρωτεϊνών, πυροδοτεί μια αντίδραση-απάντηση στο Stress"*

Τα ανωτέρω αναφέρει ο εκ των ερευνητών του Πανεπιστημίου της Κοπεγχάγης, Δανία, Καθηγητής **Simon Bekker-Jensen** [206] [207]**, 2020.**
Οι **Z Schuss, K Tor, D Holcman** [621]**, 2018,** Tel-Aviv University, Ισραήλ και Ecole Normale Supérieure, Paris, Γαλλία, αναρωτιούνται :

"Αισθάνονται τα κύτταρα τον χρόνο από τον αριθμό των διαιρέσεών τους, μια διαδικασία που τελειώνει με την γήρανση ;

και

Μπορεί η αντίληψη του κυττάρου για τον χρόνο, να εκφρασθεί μέσω της βράχυνσης του μήκους του τελομερούς ;"

Η απενεργοποίηση του αισθητήρα του Stress οδηγεί σε ταχύτερη γήρανση

Οι ερευνητές εμελέτησαν 2 διαφορετικές μορφές του σκώληκα *Caenorhabditis elegans* : Η μία με τον αισθητήρα **ZAKα** ενεργό και η άλλη με τον αισθητήρα απενεργοποιημένο. Υποβάλλοντας τους σκώληκες σε Stress με αύξηση της θερμοκρασίας, μπόρεσαν να μελετήσουν τις διαφορές στην αντίδραση τους στο Stress.

Οι σκώληκες με αισθητήρα απενεργοποιημένο ζούσαν λιγότερο.

"Αξιοσημείωτο είναι ότι ο αισθητήρας δεν έχει φαινότυπο. Δεν φαίνεται καμία διαφορά μεταξύ των σκωλήκων με ή χωρίς τον αισθητήρα. Δεν γνωρίζουμε ακόμα έναντι ποίων παραγόντων του Stress είναι σχεδιασμένος ο αισθητήρας να αντιδρά", αναφέρει η ερευνήτρια **Anna Constance Vind** [207], Center for Healthy Aging, University of Copenhagen, Δανία. Γνωρίζουμε όμως, ότι :

--- Το ZAKα συνδέεται απευθείας με το ριβόσωμα και είναι ο εγγύς αισθητήρας του **Ριβοτοξικού Stress.**

--- Το ZAKα περιλαμβάνει δύο περιοχές ανίχνευσης του Ριβοτοξικού Stress.

--- Ανεπάρκεια στην απόκριση προς το Ριβοτοξικό Stress θέτει σε κίνδυνο την διάρκεια ζωής στο C. Elegans.

Τα ανωτέρω ευρήματα είναι κομμάτια του puzzle στην προσπάθεια κατανόησης της Βασικής Βιολογίας. Ενώ μπορεί να φαίνεται ότι οι άνθρωποι και οι μικροσκοπικοί σκώληκες δεν έχουν πολλά κοινά στοιχεία, πολλά από τα βασικά δομικά χαρκτηριστικά είναι τα ίδια. Επομένως μπορούμε να αποκτήσουμε πολύτιμη γνώση για την ανθρώπινη γήρανση, μελετώντας το κυτταρικό Stress στους σκώληκες.

Η εξελικτική λειτουργία.

Ο αισθητήρας που μελετήθηκε ήταν γνωστός από πολλά χρόνια.
Είναι ακριβώς ο αισθητήρας που ενεργοποιείται όταν τα κύτταρα υφίστανται επίθεση από την **Ρισίνη**.

Η Ρισίνη είναι μια τοξική πρωτεΐνη που δεσμεύει τους Υδατάνθρακες και αδρανοποιεί τα Ριβοσώματα.
Παράγεται από το **Καστορέλαιο (Ρετσινόλαδο)** και χρησιμοποιήθηκε σε τρομοκρατικές επιθέσεις και ως μέσο βασανιστηρίων. Το Καστορέλαιο παράγεται από το φυτό ***Ρίκινος ο Κοινός*** *(Ricinus communis).*

"Το εργαστηριακά προκαλούμενο Stress και η δηλητηρίαση με Ρισίνη είναι τεχνητές επιδράσεις και δεν μπορούν να είναι ο λόγος που τα κύτταρα έχουν τον αισθητήρα ZAKα. Οι επόμενοι στόχοι της έρευνας είναι :
1) Να μάθουμε πότε και γιατί ενεργοποιείται ο αισθητήρας και
2) Εάν ο αισθητήρας αυτός έχει την ίδια λειτουργία και σημασία σε μεγαλύτερους οργανισμούς. Είμαστε ήδη στη διαδικασία επανάληψης του πειράματος σε επίμυες" καταλήγουν οι Simon Bekker-Jensen και Anna Constance Vind.

Η **κυτταρική γήρανση** περιεγράφη το πρώτον από τους **Hayflick** και **Moorhead** το **1960** [208] [209] ως

η μη αναστρέψιμη παύση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων.

Το 2002, η πρωτοποριακή εργασία από τους **Olivier Toussaint et al**.[210], Univ. of Namur, Unit of Cellular Biology, Namur, Βέλγιο, έδειξε ότι το Stress παίζει μείζονα ρόλο στην πρόκληση γήρανσης σε εργαστηριακό περιβάλλον.
Το φαινόμενο είναι γνωστό ως **Πρώϊμη Γήρανση Προκαλούμενη από Stress** (Stress-Induced Premature Senescence). Πλήθος ενδείξεων από πειραματόζωα, κυρίως επίμυες, τονίζουν τον σημαντικό ρόλο της γήρανσης σε διάφορες λειτουργίες, όπως η Εμβρυονική ανάπτυξη, η Επούλωση τραυμάτων, η Καταστολή όγκων.
Σήμερα είναι ευρέως αποδεκτό ότι **το Stress προκαλεί γήρανση και στην πραγματική ζωή**. Οι κυτταρικές αντιδράσεις στο Stress αποτελούν βασικό μέρος της φυσιολογίας των έμβιων όντων είτε για να εξασφαλίσουν την επιβίωση του κυττάρου είτε για την εξάλειψη κατεστραμμένων ή ανεπιθύμητων κυττάρων. Μπορούμε να διακρίνουμε διάφορες αντιδράσεις Stress, μεταξύ των οποίων το **θερμικό shock**, η **μη πτυσσόμενη (μη αναδιπλούμενη) πρωτεΐνη** *, η **βλάβη του DNA** και οι **αντιδράσεις οξειδωτικού Stress**.

---

* Η **αναδίπλωση πρωτεϊνών** είναι η φυσική διαδικασία με την οποία μια πρωτεΐνη, μετά την σύνθεση της από ένα ριβόσωμα ως γραμμική αλυσίδα αμινοξέων, αλλάζει από ένα σχήμα ασταθούς πηνίου σε μια πιο διατεταγμένη τρισδιάστατη δομή.
Αυτή η δομή επιτρέπει στην πρωτεΐνη να γίνει βιολογικά λειτουργική.
Η αποτυχία αναδίπλωσης σε μια φυσική δομή παράγει γενικά ανενεργές πρωτεΐνες, αλλά επί πλέον, σε ωρισμένες περιπτώσεις, οι λανθασμένα αναδιπλωμένες πρωτεΐνες έχουν τροποποιημένη ή τοξική λειτουργικότητα.

Αυτές οι διαφορετικές αντιδράσεις πυροδοτούν κοινούς μηχανισμούς θανάτου του κυττάρου εάν αυτό δεν μπορεί να αντιμετωπίσει το Stress.
Εάν το κυτταρικό Stress θα πυροδοτήσει κυτταρικό θάνατο ή προγράμματα κυτταρικής επιβίωσης, καθορίζεται από ένα σύνολο διαφορετικών παραγόντων, μεταξύ των οποίων το αρχικό ερέθισμα του Stress, ο τύπος του κυττάρου και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες.
Οι παρεκκλίνουσες αντιδράσεις κυτταρικού Stress συνδέονται στενά με πολλές κοινές ανθρώπινες ασθένειες.

Η καλύτερη κατανόηση των υποκείμενων μοριακών μηχανισμών αναμένεται να επιτρέψει την παρέμβαση σ' αυτές τις διαδικασίες για την αλλαγή π.χ., μιας τέτοιας παρεκκλίνουσας αντίδρασης από επικείμενο κυτταρικό θάνατο σε προγράμματα επιβίωσης με την ανακάλυψη νέων φαρμάκων.
Επιπλέον, νέες γνώσεις σχετικά με τους μηχανισμούς των αντιδράσεων στο Stress θα ανοίξουν νέες προοπτικές για την ανάπτυξη μοριακών στοχευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων.

" **ΚΟΥΡΑΣΜΕΝΑ ΤΕΛΟΜΕΡΗ** " – **STRESS** – **ΜΗΚΟΣ ΤΕΛΟΜΕΡΟΥΣ ΑΝΟΣΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΠΑΧΥΣΑΡΚΑ ΑΤΟΜΑ**

Η κακή ποιότητα ύπνου και η μικρή διάρκεια του συνδέονται με αυξημένη επίπτωση προβλημάτων υγείας στα παχύσαρκα άτομα και σε άτομα που βιώνουν έντονο Stress. Η επιτάχυνση της γήρανσης των κυττάρων, όπως υποδηλώνεται από την φθορά του Τελομερούς των Ανοσοκυττάρων είναι ένα κοινό εύρημα που συνδέει τις διαταραχές του Ύπνου με αυξημένο κίνδυνο διαφόρων νόσων.
Για την διευκρίνιση αυτών των συσχετισμών, οι **Aric A. Prather, Elissa S. Epel et al.** [254]**, 2015** από το Πανεπιστήμιο του San Francisco, California, ΗΠΑ, εμελέτησαν την σχέση της **Ποιότητας Ύπνου -** όπως μετράται με τον **Δείκτη Ποιότητας Ύπνου** του **Pittsburgh -** και της **Διάρκειας του Ύπνου,** με το **Μήκος του Τελομερούς** των Ανοσοκυττάρων σε 87 παχύσαρκους άνδρες και γυναίκες με μέσο Δείκτη Μάζης Σώματος **(BMI) 35,4**.

Η κακή ποιότητα ύπνου ευρέθη να εμφανίζει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με βραχύτερο μήκος Τελομερούς στα Λεμφοκύτταρα. Πολλές επιδημιολογικές έρευνες συνδέουν τη βραχεία διάρκεια ύπνου (<= 6 hrs) και την κακή ποιότητα του ύπνου με αύξημένη επίπτωση σοβαρών ασθενειών.

Αυτό ισχύει ιδιαίτερα σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα και αφορά σε νόσους όπως, **Διαβήτης τύπου ΙΙ, Στεφανιαία νόσος, Μεταβολικό σύνδρομο, Αποφρακτική υπνική άπνοια** κ.ά.

Αρκετοί παράγοντες του τρόπου ζωής έχουν συνδεθεί με τη βράχυνση ή την συντήρηση των τελομερών. Η τρέχουσα βιβλιογραφία σχετικά με τις επιδράσεις τριών παραγόντων του τρόπου ζωής στο μήκος των τελομερών σε ενήλικες ανθρώπους, **σωματική δραστηριότητα**, **κάπνισμα** και **ύπνος**, περιλαμβάνει μια ποιοτική συστηματική ανασκόπηση μελετών και άρθρων που εδημοσιεύθησαν στις βάσεις δεδομένων MEDLINE και EMBASE, από το **2010** έως το **2020** (**Rocío Barragán et al.** [504], **2021,** Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Ισπανία ; Columbia University Irving Medical Center, New York, NY, ΗΠΑ.

Εντοπίσθηκαν συνολικά **1400** μελέτες εκ των οποίων **83** συμπεριελήφθησαν μετά από ποιοτικό έλεγχο. Λιγότερο καθιστικές δραστηριότητες, βέλτιστες συνήθειες ύπνου και κατάσταση μη καπνιστή ή πρώην καπνιστή συσχετίσθηκαν με **μικρότερη μείωση του μήκους των τελομερών**.

Όμως, αρκετά μεθοδολογικά ζητήματα εντοπίσθηκαν, όπως η ανάγκη για πιο στοχευμένες παρεμβάσεις καθώς και η ανάγκη για τυποποιημένα πρωτόκολλα για την καλύτερη κατανόηση του τρόπου που η σωματική δραστηριότητα και ο ύπνος μπορούν να επηρεάσουν την διάρκεια και την γήρανση των Τελομερών.

ΜΕΡΟΣ IV

ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΙΚΟΣ ΚΑΙ ΩΡΟΛΟΓΙΑΚΟΣ ΧΡΟΝΟΣ

ΤΟ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΩΡΟΛΟΪ ΤΟΥ DNA ΤΩΝ ΡΙΒΟΣΩΜΑΤΩΝ

Το **2019** οι **Meng Wang** και **Bernardo Lemos** [239], Καθηγητές στο Πανεπιστήμιο Harvard και στο MIT της Βοστώνης, ΗΠΑ, εταυτοποίησαν ένα νέο Βιολογικό Ωρολόϊ στο DNA των Ριβοσωμάτων, που αποκαλύπτει με ακρίβεια τον μηχανισμό γήρανσης και πως οι άνθρωποι μπορούν να παρέμβουν για να επιτύχουν την επιβράδυνση του.
Τα Ριβοσώματα είναι υποστρόγγυλες κυτταρικές δομές πάνω στις οποίες παρατάσσονται τα αμινοξέα για τη σύνθεση των πρωτεϊνών βάσει των οδηγιών της ακολουθίας του DNA. Το Ριβόσωμα είναι ένα συνονθύλευμα μορίων RNA και πρωτεϊνών τις οποίες κωδικοποιεί το Ριβοσωματικό DNA.

Ένα μικρό τμήμα του DNA συγκεντρώνει τα σήματα και τις πληροφορίες για την γήρανση τόσο επιμελώς ώστε να μπορεί να υπολογίσει επακριβώς την Βιολογική Ηλικία..

Από τα **3,2 δισεκατομμύρια δομικά στοιχεία του DNA** του ανθρώπινου γονιδιώματος, το Ριβοσωματικό DNA έχει μόνο **13.000** αλλά η σημασία του είναι δυσανάλογα μεγαλύτερη. Το DNA των Ριβοσωμάτων είναι το πιο εξελικτικά διατηρημένο τμήμα του γονιδιώματος και παράγει τον **Πυρηνίσκο**, ένα οργανίδιο έντονης ενέργειας που επηρεάζει αμέτρητες μοριακές διαδικασίες, από τον κυτταρικό μεταβολισμό έως τις επιγενετικές μορφές των γονιδίων.
Ο πυρηνίσκος εμπλέκεται άμεσα στη γήρανση και την μακροζωία διαφόρων οργανισμών, από τους Ζυμομύκητες έως την Δροσόφιλα και τους ανθρώπους.

Η **Μεθυλίωση του DNA** ρυθμίζει τη δραστηριότητα του Ριβοσωματικού DNA καταστέλλοντας τις υπεράριθμες μονάδες. Ο δείκτης αυτός της γήρανσης είναι εύκολα επαληθεύσιμος, στηρίζεται στη βιολογία του πυρήνα και των οργανιδίων του και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως

Παγκόσμιος Δείκτης υπολογισμού της Βιολογικής Ηλικίας

σε μιας ευρεία ποικιλία ειδών.
Η μέτρηση της Βιολογικής Ηλικίας είναι πολύ σημαντική για τη διερεύνηση της επίδρασης του περιβάλλοντος, των διαφόρων σχημάτων δίαιτας και διατροφής, της αξιολόγησης θεραπειών της γήρανσης και των νόσων που την συνοδεύουν.

Ο **Lemos** ενθουσιασμένος, επισημαίνει : *"Ήταν μια ανακάλυψη όταν διαπιστώσαμε ότι η Μεθυλίωση του DNA μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως ένας ισχυρός και αξιόπιστος δείκτης της Βιολογικής Ηλικίας, είναι απίστευτο !"*

Οι επιλογές που κάνει ένας οργανισμός για να επιταχύνει ή να επιβραδύνει τη διαδικασία της γήρανσης του αναδεικνύουν την πολυτιμότητα του Βιολογικού Ωρολογιού.
"***Αυτό ταιριάζει με την προσδοκία και τις ελπίδες όλων μας ότι το Βιολογικό Ωρολόϊ του Ριβοσωματικού DNA είναι δυναμικό, δραστήριο, δυνητικά ανταποκρίσιμο προς τις προσωπικές μας επιλογές***" προσθέτει ο **Lemos**.

Εάν αυτό το Ωρολόϊ εμπλέκεται στη γήρανση, όπως προκύπτει από τη μελέτη, μπορεί να αποτελέσει μια ισχυρή μέθοδο ταυτοποίησης των παραγόντων – από την κακή διατροφή έως την έκθεση σε χημικούς παράγοντες – που επιταχύνουν αλλά και εκείνων που επιβραδύνουν τη διαδικασία της Βιολογικής Γήρανσης.
Η σημασία της **Μεθυλίωσης του DNA** ως αξιόπιστου δείκτη της Βιολογικής Ηλικίας επαληθεύθηκε από πολλές μελέτες.

Μεταξύ αυτών, είναι μια πρόσφατη μελέτη σε ανθρώπους και σκύλους, το **2022** από τους **Steve Horvath et al**. [240] στα Πανεπιστήμια των Πολιτειών California και Maryland, ΗΠΑ και στο Ηνωμένο Βασίλειο. Επιγενετικοί μηχανισμοί όπως **η Μεθυλίωση του DNA (DNAm) έχουν συσχετιστεί με αντιδράσεις στο Stress και αυξημένη ευπάθεια στην κατάθλιψη**.

ΠΟΣΩΝ ΕΤΩΝ ΑΙΣΘΑΝΕΣΘΕ ; Η ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ / ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΙΚΗΣ ΚΑΙ ΩΡΟΛΟΓΙΑΚΗΣ / ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ

Μία από τις ειδήσεις του BBC news, στις 8 Νοεμβρίου **2018**, ήταν ότι ο Ολλανδός **Emile Ratelband, 69** ετών, κάτοικος της πόλης Arnhem της Ολλανδίας, υπέβαλε αίτηση στο τοπικό Δικαστήριο για να αλλάξει την χρονολογία γέννησης του από 11 Μαρτίου 1949 σε 11 Μαρτίου 1969, επικαλούμενος το δικαίωμα ίσης μεταχείρισης με αυτούς που αλλάζουν την ταυτότητα τους σε τρανσέξουαλ.
"Ζούμε σε μια εποχή που μπορείς ν' αλλάξεις το όνομα σου και το φύλο σου. Γιατί να μη μπορώ ν' αλλάξω την ηλικία μου ;" αναρωτιέται και βεβαιώνει ότι σύμφωνα με τους γιατρούς του, το σώμα του είναι ηλικίας 45 ετών.
Επί πλέον ισχυρίζεται ότι υφίσταται διακρίσεις λόγω της ηλικίας του, στην εύρεση εργασίας αλλά και συντροφιάς στην εφαρμογή γνωριμιών Tinder.
Επίσης προσφέρθηκε να αρνηθεί τη σύνταξη του εάν δικαιωθεί.

Στις 3 Δεκεμβρίου 2018, το Δικαστήριο απέρριψε την αίτηση του κ. Emile Ratelband με το σκεπτικό ότι θα προέκυπταν πολλά νομικά προβλήματα από τη διαγραφή 20 χρόνων από την ηλικία του.

Ενώ η **Χρονολογική ηλικία** αναφέρεται στο **χρονικό διάστημα ύπαρξης** ενός ατόμου, σύμφωνα με την μέτρηση των συμβατικών ωρολογιών μας, **η Βιολογική Ηλικία** αναφέρεται στην **επιγενετική αλλοίωση και την μεθυλίωση του DNA** που εκφράζουν πόσο ικανό και λειτουργικό είναι το άτομο αυτό και αν έχει ασθένειες που σχετίζονται με την γήρανση.
Επίσης, ενώ η χρονολογική ηλικία αυξάνεται με τον ίδιο ρυθμό για όλους, αυτό δεν ισχύει για τη βιολογική ηλικία.

Πόσο γρήγορα γηράσκουν τα κύτταρά μας, εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, από τα **γονίδιά** μας και από τις **επιλογές του τρόπου ζωής** μας, όπως οι συνήθειες διατροφής και άσκησης, από τις **επιδράσεις του περιβάλλοντος** και κυρίως και πρωταρχικά, από την συχνότητα και την ένταση του **Stress**, με όλες τις μορφές του και από τον τρόπο και την αποτελεσματικότητα της διαχείρισης του.

Οι πρόσφατες εξελίξεις στην επιγενετική υποδηλώνουν ότι :
Το επιγονιδίωμά μας - οι χημικές αλλαγές που συμβαίνουν στην αλληλουχία του DNA μας μετά τη γέννηση μας - μπορεί να είναι το κλειδί για την κατανόηση και τον υπολογισμό της ανθρώπινης βιολογικής γήρανσης (**Laura K.M. Han et al.** [432], VU University Medical Center, Amsterdam, Ολλανδία; Virginia University, Richmond, VA, ΗΠΑ ; Florey Dep't of Neuroscience and Mental Health, Melbourne, Αυστραλία).

Αν και υπάρχει μικρή συναίνεση για το πώς ακριβώς πρέπει να καθορισθεί η βιολογική μας ηλικία, έχουν προταθεί διάφορες εκτιμήσεις που έχουν τύχει γενικής αποδοχής και έχουν χρησιμοποιηθεί με ελπιδοφόρα αποτελέσματα. Ωρισμένες εκτιμήσεις της βιολογικής ηλικίας προβλέπουν τη θνητότητα ή την εμφάνιση ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία με μεγαλύτερη ακρίβεια από τη χρονολογική ηλικία.

Για παράδειγμα, ένας Βιολογικός "Πολυδείκτης" της βιολογικής ηλικίας των ενηλίκων προέβλεψε ακριβέστερα από τη χρονολογική ηλικία τα αυξημένα και κλινικώς σημαντικά καταθλιπτικά συμπτωμάτα (**Brown et al.** [433], **2018,** Columbia University College of Physicians and Surgeons, NY, ; David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles ; University of California, San Francisco, ΗΠΑ).

Αναμφισβήτητα, τα **Επιγενετικά Βιολογικά Ωρολόγια**, που μετρούν την Μεθυλίωση του DNA στο αίμα, προσέφεραν μέχρι σήμερα τις πιο ακριβείς και αξιόπιστες εκτιμήσεις για τον προσδιορισμό της βιολογικής ηλικίας.
Επί παραδείγματι, η Μείζων Κατάθλιψις έχει συσχετισθεί με μεγαλύτερη Επιγενετική Γήρανση στο αίμα, όπως μετράται από τη μεθυλίωση του DNA, η οποία υποδηλώνει ότι οι ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη είναι βιολογικά μεγαλύτεροι από την χρονολογική ηλικία τους.

Επίσης, η Επιγενετική Γήρανση εμφανίζεται συχνότερα μετά από τραυματισμούς κατά την παιδική ηλικία. Άλλες έρευνες έχουν δείξει την προγνωστική χρησιμότητα της βιολογικής ηλικίας όσον αφορά στον κίνδυνο διαφόρων ασθενειών. Π.χ. :

Για κάθε 5 χρόνια μεγαλύτερης βιολογικής ηλικίας από την χρονολογική , μια γυναίκα έχει αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού κατά 15 %.

Έχει επίσης αποδειχθεί σε μια πολυπληθυσμιακή Μετα-ανάλυση με την **συνεργασία 45 Πανεπιστημίων** από ΗΠΑ, Ηνωμένο Βασίλειο, Γερμανία και Αυστραλία (**Brian H. Chen et al.** [434]), με **13.089** συμμετέχοντες, που δημοσιεύθηκε στο *Priority Research Paper Aging* το **2016**, ότι τα **Επιγενετικά Ωρολόγια** προβλέπουν την θνητότητα από όλες τις αιτίες στα τελευταία χρόνια της ζωής, με μεγαλύτερη ακρίβεια από την Χρονολογική ηλικία.

Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι τα Επιγενετικά Ωρολόγια έχουν ισχυρή συσχέτιση με τη διαδικασία που προκαλεί τη Βιολογική Γήρανση.
Τα ευρήματα από την έρευνα στην Επιγενετική, υποδηλώνουν ότι μπορεί σύντομα να είναι δυνατό να υπολογισθεί με ακρίβεια η βιολογική ηλικία ενός ατόμου.

Όταν συμβεί αυτό , θα πρέπει η νόμιμη ηλικία μας να εξακολουθεί να βασίζεται στο χρονικό διάστημα που έχουμε υπάρξει σύμφωνα με τα συμβατικά ωρολόγια μας και όχι σύμφωνα με το πόσο ικανοί και λειτουργικοί είμαστε στην πραγματικότητα ;

Η **Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή** σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας και ασθενειών που σχετίζονται με τη γήρανση.
Η σύγχρονη έρευνα θεωρεί ότι η Μείζων Κατάθλιψις σχετίζεται με υψηλότερη επιγενετική γήρανση στο αίμα, όπως μετράται από τον **βαθμό μεθυλίωσης του DNA.**
Τα σύγχρονα δεδομένα δείχνουν ότι τα κλινικά χαρακτηριστικά της Μείζονος Κατάθλιψης επηρεάζουν και επηρεάζονται από τον βαθμό μεθυλίωσης και ότι τα ευρήματα αναπαράγονται στον εγκεφαλικό ιστό.

Η **Υποκειμενική ηλικία** ή ποιας ηλικίας οι άνθρωποι αισθάνονται τον εαυτό τους να είναι, είναι ένα θεμελιώδες αντικείμενο της Γεροντολογίας και αποτελεί ένα σημαντικό προγνωστικό δείκτη της εξέλιξης της υγείας, αλλά ποιά είναι τα κριτήρια της υποκειμενικής εκτίμησης της ηλικίας.
Οι μελέτες δείχνουν ότι όσο μεγαλώνουμε αισθανόμαστε ότι πιο σύντομα περνάει ο χρόνος, ότι πιο γρήγορα γερνάμε. '
Οι ώρες και οι ημέρες φαίνονται ότι μικραίνουν όσο μεγαλώνουμε (**Stephan Y. et al.** [78]**, 2015,** University of Montpellier, Γαλλία ; College of Medicine, Florida State University, Tallahassee, Florida, ΗΠΑ)

Η **Υποκειμενική Απόκλιση της ηλικίας** (η διαφορά μεταξύ χρονολογικής ηλικίας και αισθητής ηλικίας) θεωρείται παράγων προστατευτικός που επιτρέπει στα ηλικιωμένα άτομα να αποστασιοποιηθούν ψυχολογικά από την ομάδα των "γηραιότερων ηλικιωμένων", προστατεύοντας έτσι τον εαυτό τους από αρνητικές διακρίσεις που σχετίζονται με την ηλικία και που μπορούν να μειώσουν την ικανοποίηση που αισθάνονται από τη ζωή, όπως διαπιστώνουν οι **S. Grah et al**. [435]**, 2018,** από το Πανεπιστήμιο της Virginia των ΗΠΑ.
Μεγαλύτερη θετική υποκειμενική απόκλιση της ηλικίας συσχετίσθηκε με μεγαλύτερη ικανοποίηση από τη ζωή και με υψηλότερο επίπεδο αυτοεκτίμησης.

Ο όρος Υποκειμενική Απόκλιση της ηλικίας περιγράφει το φαινόμενο ότι από την εφηβεία έως τα γηρατειά οι περισσότεροι άνθρωποι αισθάνονται αρκετά νεώτεροι (Θετική Υποκειμενική απόκλιση) ή μεγαλύτεροι (Αρνητική Υποκειμενική απόκλιση) από τη χρονολογική τους ηλικία.
Η έρευνα έχει τεκμηριώσει καλά ότι η αίσθηση νεώτερης ή μεγαλύτερης ηλικίας συνδέεται με σημαντικούς αναπτυξιακούς παράγοντες, όπως :

--- Υγεία , ευεξία , μακροζωία (**Diehl M. et al., 2014** [503], Colorado State University; Florida State University; Lasell College, Massachusetts, ΗΠΑ ; **Kotter-Grühn, et al.** [600]**, 2016,** North Carolina State University, ΗΠΑ ; University of Luxembourg, Λουξεμβούργο ; Université de Montpellier, Γαλλία),

--- Ικανοποίηση από την Εργασία, Κίνητρα Εργασίας και Απόδοση (**Kunze Fl. Et al.** [436]**, 2015,** Department of Politics and Public Administration, University of Konstanz, Γερμανία ; Institute for Leadership and Human Resource Management, University of St. Gallen, Ελβετία ; **Nagy, Johnston** and **Hirschi** [601]**, 2019** University of Bern, Work and Organizational Psychology, Bern, Ελβετία).

Ενώ η πλειοψηφία των μεσήλικων και των ηλικιωμένων ενηλίκων (πάνω από 70% των ατόμων ηλικίας 40 ετών και άνω) αισθάνονται σημαντικά νεώτεροι από τη χρονολογική τους ηλικία, οι έφηβοι και οι νεαροί ενήλικες συχνά αναφέρουν σχετικά μεγαλύτερη υποκειμενική ηλικία (**Rubin** and **Berntsen** [602]**, 2006,** Duke University, Durham, NC, ΗΠΑ).

Ξεκινώντας περίπου στα μέσα της δεκαετίας των 20 ετών, οι άνθρωποι παρουσιάζουν ένα **Φαινόμενο Διασταύρωσης** (**Crossover Effect**) και μεταβαίνουν από το αίσθημα μεγαλύτερης ηλικίας στο αίσθημα νεώτερης από τη χρονολογική τους ηλικία (**Galambos, Turner, Tilton-Weaver, 2005** [602]).

Η έννοια της Βιολογικής Ηλικίας χρησιμοποιείται όλο και πιο συχνά στην έρευνα της γήρανσης, σε προσπάθειες μέτρησης της προόδου της βιολογικής διαδικασίας γήρανσης, σε αντίθεση με το απλό πέρασμα του χρόνου.
Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες προσεγγίσεις για την εκτίμηση της βιολογικής ηλικίας, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης βιοδεικτών, όπως αναλυτές ορού, επιγενετικοί δείκτες και δείκτες ανεπάρκειας ή εξασθένισης.

Καθώς αυξάνεται η βιολογική ηλικία, το μικροβίωμα του εντέρου χάνει την ζωτικότητα του παράλληλα με τον ξενιστή. Αυτό συνοδεύεται με πιθανό αντίκτυπο στον μεταβολισμό και την ανοσία του ξενιστή.
Συγκεκριμένες αλλαγές μεθυλίωσης του DNA σχετίζονται επίσης με τη βιολογική ηλικία, όπως αναφέρθηκε ανωτέρω. Έχει ανέκαθεν παρατηρηθεί ότι διαφορετικοί άνθρωποι γερνούν διαφορετικά.
Αυτό σημαίνει πραγματικά ότι η ηλικία όπως την αισθανόμαστε μπορεί να διαφέρει από την πραγματική χρονολογική ηλικία.

Η υποκειμενική αξιολόγηση της ηλικίας εκτιμά με ακρίβεια την φθορά του οργανισμού μας που επέρχεται από την Βιολογική γήρανση
και όχι από την Χρονολογική γήρανση

Η μελέτη των **Kunze Fl. Et al.** [604], **2015** (University of Konstanz and IESE Business School, Γερμανία ; University of St. Gallen, Ελβετία), εξέτασε πώς η **Υποκειμενική απόκλιση ηλικίας** επηρεάζει τα οργανωτικά και οικονομικά αποτελέσματα των Επιχειρήσεων.
Σ' αυτήν την μελέτη, οι συγγραφείς εξέτασαν περισσότερους από **15.000 υπαλλήλους** από **107 εταιρείες** και έδειξαν ότι :

Στο βαθμό που οι εργαζόμενοι αισθάνονται νεώτεροι από ό,τι πραγματικά είναι, η απόδοση της εταιρείας αυξάνεται.

Αυτό το αποτέλεσμα προέκυψε από την υψηλότερη ατομική επίτευξη στόχων από τους εργαζόμενους με νεώτερη υποκειμενική ηλικία, οι οποίοι με τη σειρά τους επηρέασαν τη συνολική οργανωτική και οικονομική απόδοση.

Αυτή η έρευνα αποδίδει δύο σημαντικές συνεισφορές :

--- **Πρώτον**, δείχνει ότι οι Οργανισμοί και οι Επιχειρήσεις ωφελούνται από τους υπαλλήλους που αισθάνονται νεώτεροι από ό,τι είναι στην Χρονολογική τους ηλικία. Έτσι, η υποκειμενική απόκλιση της ηλικίας δεν είναι σημαντική μόνο για επί μέρους αποτελέσματα (απόδοση και κίνητρα), αλλά μπορεί να επηρεάσει τη συνολική απόδοση μιας επιχείρησης.

--- **Δεύτερον**, αυτή η μελέτη επισημαίνει ένα σημαντικό μονοπάτι με το οποίο οι οργανισμοί και οι επιχειρήσεις μπορούν να ενθαρύνουν μια θετική υποκειμενική απόκλιση της ηλικίας των εργαζομένων τους ώστε να αισθάνονται νεώτεροι και έτσι να αυξήσουν την ατομική τους απόδοση και την απόδοση της εταιρείας.

Πολλές μελέτες και μετα-αναλύσεις διαπιστώνουν μια ισχυρή θετική σχέση μεταξύ της Υποκειμενικής αίσθησης νεώτερης ηλικίας και της γενικής υγείας αλλά και της μακροβιότητας, σε ηλικιωμένα άτομα.
Είναι εντυπωσιακό ότι οι ηλικιωμένοι που αισθάνονται νεώτεροι εμφανίζουν καλύτερη λειτουργικότητα και βραδύτερη έκπτωση της μνήμης.
Αντίθετα, η υποκειμενική αίσθηση μεγαλύτερης ηλικίας συσχετίζεται με έκπτωση των Γνωστικών λειτουργιών (**Γνωστική γήρανση**).

Ήδη από το 2014 οι **Yannick Stephan et al.** [437], από το Πανεπιστήμιο του Montpellier & St-Etienne της Γαλλίας, σε μια προοπτική μελέτη **διάρκειας 10 ετών** διερεύνησαν τη συσχέτιση της Υποκειμενικής ηλικίας με την εξέλιξη της Γνωστικής λειτουργίας σε **1.352** άνδρες και γυναίκες ηλικίας **50 έως 75 ετών**, με **Μ.Ο. 59,32**.
"Υπάρχει συχνά διαφορά μεταξύ της ηλικίας που αναγράφεται στα έγγραφα ταυτότητάς σας και της ηλικίας που αισθάνεστε", εξηγεί ο Yannick Stephan.

Μετά την ηλικία των 40 ετών, τείνουμε να αισθανόμαστε νεώτεροι από την ηλικία μας κι αυτό ονομάζεται ***Αναζωογονητική απόκλιση***".

Η αναδρομική ανάλυση απεκάλυψε ότι η **Νεώτερη Υποκειμενική ηλικία** σχετίζεται με καλύτερη επεισοδιακή μνήμη και καλύτερη εκτελεστική λειτουργία, ιδιαίτερα εάν συνυπάρχει η ευοδωτική συμβολή του Δείκτη Μάζης Σώματος – ΔΜΣ (Body Mass Index – BMI) και της Συχνότητας σωματικής άσκησης.
Αντίθετα, όσοι έχουν **Μεγαλύτερη Υποκειμενική ηλικία** έχουν **μεγαλύτερο από το μέσο όρο κίνδυνο γνωστικής εξασθένισης**.

Η μεγαλύτερη Υποκειμενική ηλικία, δηλαδή η αίσθηση ενός ατόμου ότι η Βιολογική ηλικία του είναι μεγαλύτερη από τη Χρονολογική, οφείλεται σε επίδραση δυσμενών Ψυχολογικών παραγόντων αλλά και διαφόρων Μεταβολικών διαταραχών πάνω στο Βιολογικό Ωρολόϊ.

έχει σοβαρές συνέπειες για τη γενική υγεία. Συνδέεται με **αύξηση κατά 25 % του κινδύνου νοσηλείας** τα επόμενα χρόνια, ανεξάρτητα από την αιτία.

Η Υποκειμενική / Βιολογική ηλικία είναι ένας καλός δείκτης σωματικής , ψυχικής και βιολογικής υγείας και είναι περισσότερο αξιόπιστη από την Χρονολογική ηλικία

Την Βιολογική Ηλικία ενός ατόμου την μαθαίνουμε με μια απλή ερώτηση : ***"Ποια αισθάνεσθε ότι είναι η ηλικία σας ;"***, χωρίς να χρειάζονται ιατρικές εξετάσεις, εξετάσεις αίματος ή εξετάσεις τελευταίας τεχνολογίας, αλλά παρέχει πολύτιμες πληροφορίες και θα έπρεπε αυτή η ερώτηση να περιλαμβάνεται στη λήψη του Ιατρικού ιστορικού και στη σύνταξη διαγνωστικών πρωτοκόλλων.

Γνωρίζοντας ποια ηλικία αισθάνονται ότι έχουν οι ασθενείς, επιτρέπει στους γιατρούς να ξεχωρίσουν αυτούς που ευρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν διάφορα προβλήματα υγείας.
Έτσι, μπορούν να σχεδιαστουν εξατομικευμένα προγράμματα πρόληψης των ασθενειών και επιβράδυνσης της γήρανσης.

Το συμπέρασμα της έρευνας ήταν ότι :

Η υποκειμενική ηλικία κατά τη διαδικασία της γήρανσης προβλέπει τη γνωστική λειτουργία στην τρίτη ηλικία.

Σύμφωνα με έρευνα που διεξήγαγε η **Legal & General** [438], **2019** (Department of Gerontology, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia, ΗΠΑ),
8 στους 10 Βρετανούς αισθάνονται νεώτεροι όσον αφορά στην εγκεφαλική λειτουργία τους από την πραγματική τους ηλικία.
Η έρευνα διεξήχθη μεταξύ **1.006** ατόμων ηλικίας μεταξύ 30 και 86 ετών.
Η μέση διαφορά μεταξύ της Χρονολογικής και της Υποκειμενικής ηλικίας ήταν 12 έτη. Το 56% των ερωτηθέντων αισθανόντουσαν σωματικά νεώτεροι από την πραγματική τους ηλικία.

Εξ άλλου, μια ανάλυση **19 σημαντικών μελετών** [605] που περιελάμβαναν σχεδόν **140.000 ενήλικες** από τους **A Fayaz et al.**, **2016** και **2023**, από Imperial College London ; Keele University, Keele, Staffs ; University of Aberdeen, HB, διεπίστωσε ότι περίπου το **43%** των ανθρώπων βιώνουν χρόνιο πόνο (πόνος που διαρκεί πάνω από τρεις μήνες).
Εκτός από τις αρνητικές σωματικές αισθήσεις, ο συνεχιζόμενος πόνος επηρεάζει την ψυχική μας υγεία και με βάση τα αποτελέσματά, την αίσθηση μας για την ηλικία μας.

Κατά μέσο όρο, οι άνθρωποι που εδήλωσαν ότι δεν είχαν παράπονα σχετικά με το σώμα τους αισθάνονταν μια υποκειμενική ηλικία που ήταν **8 χρόνια νεώτερη** από εκείνους με πόνους ή ανασφάλειες, ενώ οι άνθρωποι με προβλήματα αισθάνονταν μόνο 2,3 χρόνια νεώτεροι.
1 στους 5 ανθρώπους στα 30 τους εδήλωσαν ότι το βάρος τους τούς κάνει να αισθάνονται μεγαλύτεροι, σε σύγκριση με 1 στους 8 ανθρώπους πάνω από 60 ετών, οι οποίοι εδήλωσαν ότι αισθάνονται σωματικά μεγαλύτεροι λόγω των προβλημάτων που σπάνια εμφανίζουν οι άνθρωποι στα 30 τους, όπως η αρθρίτιδα (8%) ή οι αρθροπλαστικές στα γόνατα ή στα ισχία (2%).

Μια ενδιαφέρουσα σύνδεση της Υποκειμενικής ηλικίας με την υποκειμενική ευεξία και τη φυσική λειτουργικότητα στο δεύτερο μισό της ζωής, αποκαλύπτεται σε μια εργασία των **Marijke Veenstra et al.** του **2020** [439] από Marijke Veenstra Norwegian Social Research, OsloMet, Oslo, Νορβηγία με **6.292** συμμετέχοντες.
Η Υποκειμενική ηλικία μετρήθηκε με τις διαφορές αισθητής ηλικίας και χρονολογικής ηλικίας και η ευεξία με την κλίμακα ικανοποίησης της ζωής και την φυσική λειτουργικότητα.

Τα ευρήματα έδειξαν ότι η επιθυμία να είναι κανείς νεώτερος προέρχεται από την μειωμένη ικανοποίηση από τη ζωή και την φυσική λειτουργικότητα κατά την πάροδο του χρόνου. Οι μικρές διαφορές αισθητής ηλικίας αντικατοπτρίζουν θετικές αντιλήψεις για τη γήρανση, οι οποίες μπορούν να βοηθήσουν στη συσσώρευση ψυχολογικών εφεδρειών, να καθοδηγήσουν τη ρύθμιση της συμπεριφοράς και να υποστηρίξουν την υγεία.

Η έναρξη της έρευνας για την Υποκειμενική ηλικία μπορεί να ανιχνευθεί πίσω στη δεκαετία του **1950** (Blau, Reference Blau 1956) και έκτοτε οι μελέτες έχουν δείξει σταθερά ότι από την πρώιμη μέση ηλικία και μετά, ένα αυξανόμενο ποσοστό ανθρώπων αισθάνονται νεώτεροι από την πραγματική τους ηλικία και θα ήθελαν να είναι ακόμη νεώτεροι (Barak, Reference Barak 2009).
Η νεώτερη Υποκειμενική ηλικία θεωρείται ότι έχει ευνοϊκές συνέπειες για την επιτυχή και ευτυχισμένη γήρανση.

--- Η αίσθηση νεώτερης ηλικίας από τη Χρονολογική ηλικία συνδέεται με χαμηλότερη θνητότητα (**Stephan et al., Reference Stephan Sutin** and **Terracciano** [827], **2018**, University of Montpellier, Montpellier, Γαλλία ; Department of Behavioral Sciences and Social Medicine, College of Medicine, Florida State University, ΗΠΑ), βελτιωμένη νευρογνωστική υγεία (**Kwak et al., Reference Kwak, Kim, Chey** and **Youm** [828] **, 2018,** Department of Psychology; Department of Sociology Seoul National University, Seoul, N. Κορέα).

Επίσης, βελτιωμένη γνωστική λειτουργία , καλύτερη σωματική και ψυχική υγεία (Spuling et al., Reference Spuling, Miche, Wurm and Wahl 2013), μεγαλύτερη ικανοποίηση από τη ζωή.
Συνδέεται με υψηλότερο ηθικό, λιγότερη μοναξιά και υψηλότερη αυτοεκτίμηση (**Barak and Stern** [829]**, 1986**, Hofstra University, Department of Marketing and International Business, Hempstead, NY ; Kean College of New Jersey, Department of Management Science, NJ, ΗΠΑ).

--- Η αίσθηση μεγαλύτερης ηλικίας από τη Χρονολογική ηλικία συνδέεται με πτωχότερη ψυχική υγεία (**Keyes and Westerhof** [830]**, 2012**, Psychology and Communication of Health and Risk, University of Twente, Ολλανδία), χειρότερη υποκειμενική υγεία, μικρότερη ικανοποίηση από τη ζωή και πτωχότερη λειτουργικότητα (**Sargent-Cox et al.** [831]**, 2014**, Centre for Research in Aging, Health & Wellbeing, Australian National University, Canberra, Αυστραλία).

Πολύχρονη και σημαντική έρευνα σ' όλο τον κόσμο έχει τεκμηριώσει τις σχέσεις μεταξύ υποκειμενικής ηλικίας και επακόλουθων, όπως η υγεία, η ικανοποίηση από τη ζωή, το καθημερινό άγχος, η νοσηρότητα , ακόμη και η θνητότητα. Λίγα είναι γνωστά για τις συσχετίσεις μεταξύ της ηλικίας που οι άνθρωποι αισθάνονται ότι έχουν και των καθημερινών συμπεριφορών τους.

Η **Joann M. Montepare** [440]**, 2019,** Lasell University, Newton, από τη Μασαχουσέτη των ΗΠΑ, διερεύνησε τη συχνότητα με την οποία **196** ενήλικες ηλικίας **55-87 ετών** συμμετείχαν σε δραστηριότητες που αντικατοπτρίζουν εννέα τομείς συμπεριφοράς.
Οι ερωτηθέντες απήντησαν επίσης σε ερωτήσεις σχετικά με την υποκειμενική τους ηλικία, την επίγνωση της ηλικίας και την πραγματική ηλικία.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ενώ η Χρονολογική ηλικία περιελάμβανε την εμπλοκή σε ωρισμένες συμπεριφορές (π.χ. δραστηριότητες συνταξιοδότησης), η Υποκειμενική ηλικία περιελάμβανε την εμπλοκή στις περισσότερες άλλες, όπως προσωπικές, κοινωνικές, περιποιητικές, επικεντρωμένες στο σώμα, σύγχρονες δραστηριότητες.

ΜΠΟΡΟΥΝ ΟΙ ΣΚΕΨΕΙΣ ΜΑΣ ΝΑ ΜΑΣ ΓΕΡΝΑΝΕ ΠΙΟ ΓΡΗΓΟΡΑ ;

Η βραβευμένη με το Nobel Ιατρικής ή Φυσιολογίας του **2009 Elizabeth Blackburn** [79], University of Melbourne, Αυστραλία ; University of Cambridge, Αγγλία και η Ψυχολόγος Υγείας **Elissa Epel** προβάλλουν μια ερώτηση που οι άνθρωποι διατυπώνουν για χιλιάδες χρόνια, χωρίς ακόμα κάποια ιδιαίτερα ικανοποιητική απάντηση :

" Πώς μπορεί ένα άτομο να λούζεται στη λιακάδα της καλής υγείας και να φαίνεται νεώτερο ενώ ένα άλλο άτομο της ίδιας χρονολογικής ηλικίας να φαίνεται ηλικιωμένο πριν από την ώρα του ; "

Πρόσφατα, γίνεται όλο και πιο σαφές στους επιστήμονες ότι οι διαφορές στο ρυθμό γήρανσης μεταξύ των ανθρώπων έγκεινται στις πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ **γονιδίων , κοινωνικών σχέσεων , περιβάλλοντος** και **τρόπου ζωής**. Ακόμα κι αν γεννιέστε με ένα συγκεκριμένο σύνολο γονιδίων, **ο τρόπος που ζείτε μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίον εκφράζονται τα γονίδια σας**.

Ωρισμένοι παράγοντες του τρόπου ζωής μπορεί ακόμη και να ενεργοποιήσουν ή να απενεργοποιήσουν τα γονίδια μας.

Να μη ξεχνάμε ότι τα Τελομερή βραχύνονται με κάθε κυτταρική διαίρεση, προσδιορίζοντας την ταχύτητα της γήρανσης ένός κυττάρου.
Όταν γίνουν πολύ μικρά, το κύτταρο σταματά να διαιρείται.
Αυτός δεν είναι ο μόνος λόγος που ένα κύτταρο μπορεί να γεράσει, υπάρχουν και άλλες πιέσεις στα κύτταρα που δεν κατανοούμε ακόμα πολύ καλά.

Ωστόσο, είναι βέβαιο ότι **τα βραχέα τελομερή είναι ένας από τους κύριους λόγους που τα κύτταρα γερνούν**.
Έχει παρατηρηθεί ότι ο τρόπος που σκεπτόμαστε και η ποιότητα των σκέψεων μας επηρεάζουν τα Τελομερή μας και την υγεία μας. Όμως :

Μια πρόσφατη εκπληκτική ανακάλυψη είναι ότι το μήκος των Τελομερών μπορεί να αυξηθεί !
Η γήρανση είναι μια δυναμική διαδικασία που θα μπορούσε πιθανώτατα να επιταχυνθεί ή να επιβραδυνθεί και ενίοτε ακόμη και να αναστραφεί !

Τα Τελομερή δεν μεταφέρουν απλώς τις εντολές του γενετικού μας κώδικα αλλά **επικοινωνούν μαζί μας**, **μας ακούνε**, **διατηρούνται ακέραια ή και "μεγαλώνουν" όταν χαιρόμαστε** και **συρρικνώνονται, μικραίνουν όταν στενοχωριόμαστε**.

Η αποφυγή των παραγόντων επιτάχυνσης της βράχυνσης τους (Όρα *Σελ. 131 , 158 , 208-209*), επηρεάζει ευνοϊκά τα Τελομερή και μπορεί να εμποδίσει την πρόωρη γήρανση σε κυτταρικό και οργανικό επίπεδο.

Το **Stress** είναι ένα πολύ σημαντικό πρόβλημα για την υγεία στη σημερινή κοινωνία. Η έρευνα δείχνει ότι οι αρνητικές γνωστικές λειτουργίες σχετίζονται με **αυξημένη αντιδραστικότητα στο Stress**, **χαμηλή διάθεση** και **επιταχυνόμενη κυτταρική γήρανση**.

Πολλές μελέτες διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ του **περιεχομένου των Αυτο-παραγόμενων σκέψεων** και του **Ψυχοκοινωνικού Stress** που μετράται ως δραστηριότητα του Άξονα Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων και του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος.
Τα χαρακτηριστικά των αυτο-παραγόμενων σκέψεων αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας **δειγματοληψία σκέψης**, κατά την εκτέλεση γνωστικών εργασιών πριν και μετά από πρόκληση Stress.

Οι πιο αρνητικά τονισμένες συναισθηματικές σκέψεις και οι πιο κοινωνικές σκέψεις με εστίαση στο παρελθόν, συσχετίσθηκαν με αυξημένα επίπεδα **Κορτιζόλης** και **Άλφα-αμυλάσης**, τόσο πριν όσο και μετά το Stress.
Αντίθετα, οι πιο κοινωνικές σκέψεις με εστίαση στο μέλλον, προκαλούσαν εξασθένιση στα επίπεδα και των δύο παραγόντων Stress.

Τα αποτελέσματά δείχνουν μια θεμελιώδη σχέση μεταξύ των σκέψεων και των επιπέδων του Stress που βιώνουμε.
Η κατανόηση των μηχανισμών που διέπουν αυτή τη **σχέση νου-σώματος** μπορεί να οδηγήσει στην κατανόηση και αντιμετώπιση της υψηλής συχνότητας με την οποία εμφανίζονται οι διαταραχές που σχετίζονται με το Stress στη σημερινή κοινωνία.

Η Επιγενετική , η Επιστήμη που διερευνά τους παράγοντες που ενεργοποιούν ή απενεργοποιούν τα γονίδια , έχει καταρρίψει τον μύθο ότι τα γονίδιά μας είναι το πεπρωμένο μας.

Μια πρόσφατη δημοσίευση το **2022,** μιας πολυκεντρικής, από 7 Πανεπιστήμια των ΗΠΑ και του Καναδά και πολυπληθυσμιακής μελέτης (**13.752** ενήλικες άνω των 50 ετών) από τους **Nakamura et al**. [445], Harvard University, Cambridge, Massachusetts, ΗΠΑ, φιλοδοξεί να απαντήσει στο ενδιαφέρον και πολύ ελκυστικό ερώτημα :

Η ικανοποίηση των ανθρώπων από τη διαδικασία της γήρανσης τους , παράγει Βιολογικά , Συμπεριφορικά και Ψυχοκοινωνικά αποτελέσματα ;

Αυτή η μελέτη δείχνει ότι η υψηλότερη ικανοποίηση από τη γήρανση συνδέεται με βελτιωμένη υγεία και ευεξία , με μειωμένο κίνδυνο κατάθλιψης και μειωμένο κίνδυνο θνησιμότητας και θνητότητας , 4 χρόνια από την έναρξη της εργασίας. Ένας αυξανόμενος αριθμός ερευνών επιβεβαιώνει τώρα ότι ακόμα κι αν γεννιόμαστε με ωρισμένα σύνολα χρωμοσωμάτων, **ο τρόπος ζωής μας** καθορίζει εάν αυτά τα γονίδια εκφράζονται.

Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι :
Τα Τελομερή μας επικοινωνούν μαζί μας, απαντούν σε ό,τι τρώμε, στο χρόνο που κοιμόμαστε, στον τρόπο που αντιμετωπιζουμε το Stress, στο χρόνο που ασκούμεθα, στο περιβάλλον στο οποίο ζούμε.

Η γήρανση μπορεί να επιταχυνθεί ,
να επιβραδυνθεί ή ενδεχομένως ακόμη και να αναστραφεί ,
ανάλογα με τον τρόπο ζωής μας.

5 ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΕΠΙΤΑΧΥΝΟΥΝ ΤΗΝ ΓΗΡΑΝΣΗ ΚΑΙ 1 ΑΝΤΙΓΗΡΑΝΤΙΚΟ ΜΥΣΤΙΚΟ

Ένας από τους βασικούς μηχανισμούς υποστήριξης της γενικής υγείας και ευεξίας μας, ευρίσκεται στον εγκέφαλο μας. Οι ιστορίες που λέμε στον εαυτό μας, όπως ποιοί είμαστε και γιατί συμβαίνουν τα πράγματα με τον ένα και όχι με τον άλλο τρόπο, ο τρόπος που σκεφτόμαστε και το περιεχόμενο των σκέψεων μας, οι φιλοδοξίες μας για τη ζωή, τα συστατικά των ονείρων μας, είναι βασικοί καθοριστικοί παράγοντες του επιπέδου του Stress, του μήκους των Τελομερών μας, της υγείας και της ευτυχίας μας.

1. Κυνισμός και εχθρότητα

Σε μια από τις μελέτες που διεξήγαγε η **Elizabeth Blackburn** [80] **, 2009,** Professor in the Department of Biochemistry and Biophysics at the University of California, San Francisco, Nobel laureate in Physiology or Medicine, Συγγραφέας του βιβλίου "**The Secret of the Telomere**", εξέτασε τους Βρετανούς δημόσιους υπαλλήλους και διεπίστωσε ότι :

"Οι άνδρες που σημείωσαν υψηλή βαθμολογία στην κλίμακα κυνικής εχθρότητας είχαν βραχύτερα τελομερή από τους άνδρες των οποίων οι βαθμολογίες εχθρότητας ήσαν χαμηλές. Τα σώματά των πρώτων έδειχναν επίσης σημάδια εξουθένωσης.

Ο κυνισμός και η **εχθρότητα** ορίζεται **από υψηλό θυμό και συχνές σκέψεις ότι δεν μπορούμε να εμπιστευθούμε τους άλλους άνθρωπους,**

Κάποιος με εχθρότητα δεν σκέφτεται απλώς : "Μισώ να στέκομαι σε μεγάλες ουρές στο παντοπωλείο". Σκέφτεται : "Αυτός ο άλλος αγοραστής σκόπιμα επιτάχυνε και μου πήρε τη θέση στην ουρά".

Οι κυνικοί και εχθρικοί άνθρωποι μπορεί να βλέπουν γεγονότα όπως η κυκλοφοριακή συμφόρηση να συμβαίνουν όχι σαν μια προβλέψιμη ταλαιπωρία αλλά επειδή οι άνθρωποι σκόπιμα επιβραδύνουν για να προκαλέσουν την συμφόρηση". Αυτή η εχθρότητα συσχετίσθηκε σε μεγάλο βαθμό με αυξημένο κίνδυνο ασθενειών, θνησιμότητας και θνητότητας.

Οι άνθρωποι με πολύ κυνισμό και εχθρότητα, που χαρακτηρίζονται από εκρήξεις θυμού και εχθρικές σκέψεις, έλλειψη εμπιστοσύνης στους άλλους ανθρώπους, ελαττωμένη ενσυναίσθηση, έχουν βραχύτερα Τελομερή.

Η βράχυνση αυτή συνοδεύεται με μεγαλύτερο κίνδυνο επεισοδίων καρδιαγγειακών και μεταβολικών νόσων που οδηγούν σε μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης.Έχουν επίσης **30 %** μεγαλύτερη πιθανότητα να συνδυάζουν **βραχέα Τελομερή** με υψηλά επίπεδα Τελομεράσης, συνδυασμός που υποδηλώνει τις ανεπιτυχείς προσπάθειες της Τελομεράσης να προστατεύσει τα πολύ βραχέα Τελομερή.

Αυτοί οι άνθρωποι εκδηλώνουν μια πολύ βλαπτική για την υγεία τους αντίδραση στο Stress. Φυσιολογικά το σώμα μας αντιδρά στο Stress με μια απότομη αύξηση της Κορτιζόλης και της Διαστολικής πίεσης, που ακολουθείται από σύντομη επάνοδο στα φυσιολογικά επίπεδα. επίπεδα.
Όταν οι άνθρωποι με κυνισμό και εχθρότητα εκτίθενται στο Stress, **η Κορτιζόλη και η Διαστολική πίεση δεν αυξάνονται** που σημαίνει ότι **ο μηχανισμός αντίδρασης στο stress αδρανοποιήθηκε λόγω της κατάχρησης του.**

Η Συστολική πίεση τους αυξάνεται αλλά αντί να επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα, παραμένει αυξημένη για πολύ χρόνο μετά, σηματοδοτώντας ότι το σώμα τους δεν ήταν ικανό για ορθή αντιμετώπιση του Stress. Εμφανίζουν επίσης καρδιακές και μεταβολικές ασθένειες.

Οι γυναίκες τείνουν να εμφανίζουν μικρότερη εχθρότητα ικανή όμως να αυξήσει τον κίνδυνο όχι μόνο για καρδιοαγγειακά επεισόδια αλλά και για ψυχολογικά προβλήματα όπως κατάθλιψη.

2. Απαισιοδοξία

Μια 10ετούς διάρκειας (**1999-2008**) μελέτη των Πανεπιστημίων Harvard, Boston, ΗΠΑ και Milan, Ιταλία, με **1.010** συμμετέχοντες, από τους **Ai Ikeda et al.** [80] [81], **2014**, έδειξε ότι :

Υψηλότερο αίσθημα απαισιοδοξίας συνδέεται με βραχύτερα Τελομερή σε ηλικιωμένους άνδρες

Η συσχέτιση αυτή διατηρείται σε βάθος χρόνου.
Υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι η απαισιοδοξία είναι παράγοντας κινδύνου για νόσους της γήρανσης όπως καρκίνος και καρδιοπάθειες, επιταχύνει την εξέλιξη τους και οδηγεί σε πρωϊμότερο θάνατο.

3. Εμμονικός Αναστοχασμός (Rumination – Μηρυκασμός σκέψεων)

Ο απλός αναστοχασμός, η περίσκεψη, η ενδοσκοπική ανάλυση προβλημάτων, είναι φυσιολογικές και ωφέλιμες λειτουργίες αλλά ο εμμονικός αναστοχασμός (Μηρυκασμός – αναμόχλευση σκέψεων) δεν οδηγεί σε λύση προβλημάτων αλλά σε Stress που πλημμυρίζει το σώμα και διατηρείται για πολύ μετά την παρέλευση του στρεσογόνου παράγοντος.

Ο εμμονικός αναστοχασμός προκαλεί παρατεταμένη αύξηση της αρτηριακής πίεσης, ταχυκαρδία, αυξημένα επίπεδα Κορτιζόλης και οδηγεί σε Stress και κατάθλιψη που συνδέονται με βραχύτερα Τελομερή.

Υπάρχουν πολλοί άνθρωποι των οποίων η σκέψη είναι συχνά σε περιδίνηση άγχους και ψυχαναγκασμού, ανίκανοι να αφήσουν κάτι να περάσει, όπως οι παρατεταμένες συγκρούσεις μεταξύ των μελών της οικογένειας και στο πλαίσιο των ατομικών σχέσεων. Πολλές μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι η εμμονή με αυτές τις εμπλοκές μπορεί επίσης να επηρεάσει αρνητικά τα κύτταρα του Ανοσοποιητικού συστήματος.

"Όταν μηρυκάζετε, το Stress παραμένει στο σώμα πολύ καιρό μετά την παρέλευση της αιτίας που το προκάλεσε" έγραψαν οι Blackburn και Epel.

Η συνειδητοποίηση ότι πρόκειται απλώς για σκέψεις μπορεί να προωθήσει την ανθεκτικότητα στο Stress. Πρέπει με τον καιρό να μαθαίνουμε να αντιμετωπίζουμε τους συλλογισμούς μας ή τις προβληματικές σκέψεις και να λέμε: "Αυτό είναι απλώς μια σκέψη. Θα ξεθωριάσει".
Αυτό είναι ένα μυστικό για το ανθρώπινο μυαλό :

Δεν χρειάζεται να πιστεύουμε όλα όσα μας λένε οι σκέψεις μας ιδιαίτερα αν είναι αρνητικές. Μην πιστεύετε όλα όσα σκέφτεστε.

Παρόμοια οντότητα προς τον Εμμονικό Αναστοχασμό συνιστά το σχετικά προσφάτως περιγραφέν **Racing (**or **Rush) Thoughts Syndrome – Σύνδρομο Καταιγισμού Σκέψεων**.

Η **Fairlee Fabrett** (https://www.mcleanhospital.org/profile/fairlee-fabrett), Ψυχολόγος, Διευθύντρια Εκπαίδευσης και Ανάπτυξης Προσωπικού στο Νοσοκομείο McLean που συνδέεται με το Χάρβαρντ, Belmont, Μασαχουσέτη, ΗΠΑ, έχει ασχοληθεί ιδιαιτέρως με το Σύνδρομο (**Matthew Solan** [729], **2023,** Harvard Men's Health Watch).
Η Fabrett θεωρεί ότι το Σύνδρομο περιγράφει μια κατάσταση στην οποία κάποιος κατακλύζεται με / ή επεξεργάζεται γρήγορα, πολλές ιδέες ή δυνατότητες.

Οι "**ταχύτατα εναλλασσόμενες σκέψεις**" είναι γρήγορα μοτίβα σκέψης επαναλαμβανόμενα και κατακλυσμιαία, που μπορούν να εμποδίζουν τους ανθρώπους να ζούν στην παρούσα στιγμή. Συχνά περιλαμβάνουν πολλαπλά θέματα, κινούνται γρήγορα από τη μία ιδέα στην άλλη και φαίνεται να έρχονται από το πουθενά.
Όλοι βιώνουν περιστασιακά καταστάσεις που προκαλούν το μυαλό τους να υπερλειτουργεί. Όλοι έχουν στιγμές που ο εγκέφαλός τους ξαφνικά "τρελαίνεται". Επανειλημμένα όμως εμμένουν στην ίδια σκέψη, σαν να είναι εγκλωβισμένοι σε μια τροχοδρομία (Rat race).
Οι σκέψεις τους αναπηδούν άσκοπα από το ένα τυχαίο θέμα στο άλλο.
Κατά την Fairlee Fabrett η πιο κοινή αιτία είναι το Stress.

"*Οι άνθρωποι που παλεύουν με ταχύτατα εναλλασσόμενες σκέψεις, ανησυχούν συνεχώς για το τι πρέπει να γίνει, τι δεν έχει γίνει και τι θα ακολουθήσει. Έχουν εμμονή με παρελθούσες, παρούσες ή μελλοντικές καταστάσεις. Για παράδειγμα, επαναλαμβάνετε μια συζήτηση με διαφορετικές εκδοχές διαλόγου, συλλογίζεστε μια επερχόμενη συνάντηση με το αφεντικό σας ή ένα ιατρικό ραντεβού ή ανησυχείτε για ένα απίθανο σενάριο καταστροφής.*

Όταν οι αλλεπάλληλες σκέψεις κατακλύζουν το μυαλό σας, δεν μπορείτε να παραμείνετε συγκεντρωμένοι και αισθάνεστε παγιδευμένοι, γεγονός που σας κάνει ακόμα πιο ανήσυχους και αγχωμένους και ο κύκλος συνεχίζεται",
λέει η Fabrett.

Στα συμπτώματα του Συνδρόμου περιλαμβάνονται :
Κόπωση και εξασθένιση , Έλλειμμα μνήμης , Εναλλαγές της διάθεσης , Διαταραχές ύπνου , Άγχος , Νευρικότητα , Ανησυχία , Δυσκολία συγκέντρωσης και ολοκλήρωσης μιας εργασίας.

4. Βίαιη απώθηση

Η έντονη απώθηση ανεπιθύμητων σκέψεων και αισθημάτων οδηγεί σε αντίθετο αποτέλεσμα, σε Stress και κατάθλιψη με βράχυνση των Τελομερών όπως δείχνει η εργασία των **Marta Alda et al.**, **2016** [82] (University of Zaragoza, Ισπανία ; Federal of Sao Paulo, Βραζιλία).

Ο **Daniel Wegener** [754], Κοινωνικός Ψυχολόγος, Καθηγητής του Χάρβαρντ, που ασχολήθηκε πρώτος με την Βίαιη Απώθηση (**Thought Suppression**), εδιάβασε κάποτε μια παράγραφο από το βιβλίο του μεγάλου Ρώσσου συγγραφέα **Fyodor Dostoevsky** "Winter Notes on Summer Impressions – Χειμερινές Σημειώσεις επί Θερινών Εντυπώσεων":

"Προσπαθήστε να κάνετε με τον εαυτό σας αυτό το πείραμα :
Να μη σκέπτεσθε μια πολική αρκούδα. Θα δείτε ότι το καταραμένο πράγμα θα έρχεται στο μυαλό σας κάθε λεπτό".

Ο Wegener δοκίμασε αυτή την ιδέα μέσω μιας σειράς πειραμάτων και εντόπισε ένα φαινόμενο που ονόμασε **Ειρωνική Πλάνη,** που σημαίνει ότι
όσο πιο έντονα διώχνετε τις σκέψεις σας, τόσο πιο δυνατά επανέρχονται και διεκδικούν την προσοχή σας.
Η ειρωνική πλάνη μπορεί επίσης να είναι επιβλαβής για τα Τελομερή.
Αν προσπαθήσουμε να απωθήσουμε τις αγχωτικές σκέψεις μας βυθίζοντας τες στα βαθύτερα νερά του υποσυνειδήτου μας (**Απώθηση** : Ένας από τους **Μηχανισμούς Αμύνης του Εγώ** *, κατά τον **Sigmund Freud, 1856-1939**), μπορεί να γυρίσει μπούμερανγκ με τα απωθημένα να επανέρχωνται - ιδίως εάν η απώθηση είναι ανεπιτυχής - και να μας βασανίζουν.

---

* Οι Μηχανισμοί Αμύνης του Εγώ επροτάθησαν από τον Sigmund Freud στην εργασία του **"The Neuro-Psychoses of Defence – Οι Νευρο-Ψυχώσεις της Άμυνας"** (**1894**).
Είναι μια μια ομάδα νοητικών διεργασιών που επιτρέπουν στο μυαλό να φτάσει σε συμβιβαστικές λύσεις σε συγκρούσεις που δεν είναι σε θέση να επιλύσει.
Η διαδικασία είναι συνήθως ασυνείδητη και ο συμβιβασμός γενικά περιλαμβάνει την απόκρυψη από τον εαυτό του, εσωτερικών κινήτρων ή συναισθημάτων που απειλούν να μειώσουν την αυτοεκτίμηση ή να προκαλέσουν άγχος.
Τους επεξεργάσθηκε στη συνέχεια και η κόρη του, **Anna Freud** :

1. Άρνηση. Είναι ένας αμυντικός μηχανισμός που πρότεινε η Άννα Φρόιντ και αναφέρεταιι στην άρνηση αποδοχής της πραγματικότητας, εμποδίζοντας έτσι την επίγνωση των τραυματικών γεγονότων.
2. **Απώθηση.** Ασυνείδητος αμυντικός μηχανισμός που χρησιμοποιείται από το εγώ για να εμποδίσει τις ενοχλητικές ή απειλητικές σκέψεις από το να γίνουν συνειδητές.
3. Προβολή. Προτάθηκε από την Άννα Φρόιντ. Μηχανισμός στον οποίο ένα άτομο αποδίδει ανεπιθύμητες σκέψεις, συναισθήματα και κίνητρα σε ένα άλλο άτομο.

4. Μετατόπιση. Είναι η ανακατεύθυνση μιας παρόρμησης (συνήθως επιθετικότητας) σε έναν ανίσχυρο υποκατάστατο στόχο. Ο στόχος μπορεί να είναι ένα άτομο ή ένα αντικείμενο που μπορεί να χρησιμεύσει ως συμβολικό υποκατάστατο.
5. Παλινδρόμηση. Το εγώ επιστρέφει σε ένα προγενέστερο στάδιο ανάπτυξης, συνήθως ως απάντηση σε αγχωτικές καταστάσεις.
6. Εξιδανίκευση. Συμβαίνει όταν καταφέρνουμε να αντικαπαστήσουμε τα απαράδεκτα συναισθήματά μας με συμπεριφορές που είναι εποικοδομητικές και κοινωνικά αποδεκτές, παρά με καταστροφικές δραστηριότητες.
7. Εκλογίκευση. Ο εξορθολογισμός αναφέρεται σε μια γνωστική παραμόρφωση των «γεγονότων» για να κάνει ένα γεγονός ή μια παρόρμηση λιγότερο απειλητική.
Το κάνουμε συχνά σε ένα αρκετά συνειδητό επίπεδο όταν παρέχουμε στον εαυτό μας δικαιολογίες. Κλασικό παράδειγμα, ο Μύθος του Αισώπου "Όμφακες εισίν".
8. Αντιδραστικότητα. Η Άννα Φρόιντ τον ωνόμασε «πιστεύοντας το αντίθετο».
Είναι ένας ψυχολογικός μηχανισμός στον οποίο ένα άτομο υπερβαίνει την άρνηση και συμπεριφέρεται αντίθετα από τον τρόπο που σκέπτεται ή αισθάνεται.
9. Ταύτιση. Περιλαμβάνει τη λήψη των χαρακτηριστικών της προσωπικότητάς κάποιου άλλου, επειδή κάτι τέτοιο λύνει κάποια συναισθηματική δυσκολία.
Η Ταύτιση είναι πολύ σημαντική για τη Φροϋδική θεωρία ως ο μηχανισμός με τον οποίο αναπτύσσουμε τα υπερεγώ μας.
10. Ταύτιση με τον Επιτιθέμενο. Προτάθηκε από τον **Sandor Ferenczi** και αργότερα αναπτύχθηκε από την Anna Freud. Ένα ακραίο παράδειγμα είναι το Σύνδρομο της Στοκχόλμης, όπου οι όμηροι δημιουργούν έναν συναισθηματικό δεσμό με τους απαγωγείς τους και μιμούνται τις συμπεριφορές τους.

---

5. Αδυναμία συγκέντρωσης

Είναι γνωστό ότι υπάρχουν άνθρωποι που έχουν ιδιαίτερα ανεπτυγμένες τις ικανότητες Εστίασης και Συγκέντρωσης. Όμως, πολλοί άνθρωποι είναι ευάλωτοι σε συχνό αντιπερισπασμό από το εξωτερικό περιβάλλον.
Η έρευνα των Blackburn και Epel διεπίστωσε ότι όσοι δεν μπορούν να εστιάσουν και να συγκεντρωθούν στο παρόν, έχουν βραχύτερα Τελομερή.

Σε μια έρευνα των Ψυχολόγων του Harvard University, ΗΠΑ, **Matthew Killingsworth** και **Daniel Gilbert** [652]**, 2010,** με τη χρήση της εφαρμογής "Ανιχνεύστε την ευτυχία σας - Track your happiness" του iPhone με χιλιάδες συμμετέχοντες, προέκυψε ότι περνάμε τη μισή μας ημέρα σκεπτόμενοι κάτι άλλο από αυτό που κάνουμε.
Οι αρνητικές σκέψεις στη διάρκεια αυτών των περιπλανήσεων οδηγούν σε Stress, κακή διάθεση και βράχυνση των Τελομερών, όπως αναφέρεται στη δημοσίευση των **Elissa S. Epel et al.** [83], **2012**, University of British Columbia ; UCSF University of California, San Francisco, οι οποίοι εμελέτησαν 239 υγιείς γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας τα 57 έτη.

Οι γυναίκες με τη μεγαλύτερη συχνότητα και τα υψηλότερα επίπεδα περιπλάνησης του μυαλού, είχαν Τελομερή που ήσαν μικρότερα κατά περίπου 200 ζεύγη βάσεων σε σύγκριση με τις γυναίκες με μικρότερη συχνότητα και χαμηλότερα επίπεδα περιπλάνησης

Κάποια περιπλάνηση του μυαλού μπορεί να είναι δημιουργική, φυσικά. Είναι σύμμαχος της φαντασίας και της έμπνευσης. Αλλά όταν έχετε και ιδιαίτερα όταν "καλλιεργείτε" αρνητικές σκέψεις για το παρελθόν, είναι πιο πιθανό να είστε δυστυχισμένοι και να έχετε υψηλότερα επίπεδα ορμονών του Stress ακόμα και σε κατάσταση φαινομενικής ηρεμίας.

Η **Mayo Clinic** [755], Scottsdale/Phoenix, Arizona, ΗΠΑ, τον Νοέμβριο του **2023** προσέφερε ένα σύντομο κατάλογο θετικών σκέψεων :

--- Φερθείτε στον εαυτό σας ευγενικά.

--- Μην πείτε τίποτα στον εαυτό σας που δεν θα λέγατε σ' εναν άλλο.

--- Μην περιμένετε το χειρότερο. Το να φαντάζεστε το χειρότερο προκαλεί Stress.

--- Ελέγξτε τον πνευματικό θόρυβο (Rushing, Racing thoughts).

--- Ελέγχετε συχνά τις σκέψεις σας.

--- Μην πιστεύετε κάθε ιστορία που λέτε στον εαυτό σας.

--- Προσοχή στον αρνητικό αυτοδιάλογο.

--- Μην συγχέετε τους φόβους με τα γεγονότα.

--- Αντιστρέψτε τη σκέψη : Όταν σκέφτεστε «δεν μπορώ», αντιστρέψτε το σε «μπορώ να συνεχίσω να προσπαθώ».

--- Αναζητήστε θετικούς ανθρώπους. Μπορείτε να μάθετε να είστε πιο αισιόδοξοι περνώντας χρόνο με φίλους που σκέπτονται θετικά.

Αντιγήρανση και Εγρήγορση.

Σε αντίθεση με τις ανωτέρω 5 αρνητικές διαδικασίες σκέψης, τα ευρήματα της **Elizabeth Blackburn** [80], για την ανακάλυψη της μοριακής φύσεως του Τελομερούς, δείχνουν ότι :

Η αναστροφή της βράχυνσης του Τελομερούς
και επομένως και της γήρανσης ,
είναι εφικτή !

"Οι θετικές σκέψεις βελτιώνουν την υγεία σε γενετικό επίπεδο.
Η συγκέντρωση της σκέψης και η νοητική εγρήγορση προάγουν την ανθεκτικότητα στο Stress" [80].

Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνονται από πρόσφατες εργασίες όπως της Καθηγήτριας του Πανεπιστημίου του Maryland **Carol Graham** [230] το **2018** και του Καθηγητού του Πανεπιστημίου της Ιερουσαλήμ **Jochanan Stessman** [231] το **2021,** που δείχνουν ότι η **Αισιοδοξία** και η **Θετική στάση** στη ζωή παρατείνουν το προσδόκιμο επιβίωσης.

Οι ανωτέρω, στις μακροχρόνιες μελέτες τους διεπίστωσαν σαφείς ενδείξεις για την ευεργετική επίδραση της Αισιοδοξίας. Επισημαίνουν ότι :

Οι Αισιόδοξοι 85-90 ετών είχαν 20 % και οι άνω των 90 ετών, 25 % μεγαλύτερη επιβίωση από τους μη αισιόδοξους, τονίζουν δε ότι :

"Η Αισιοδοξία δεν είναι ιδιότητα με την οποία γεννιόμαστε αλλά ικανότητα που μπορούμε να αναπτύξουμε".

ΤΑ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΑ ΜΑΣ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΙΣΘΗΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Η αίσθηση που έχουμε για το πέρασμα του χρόνου αλλάζει με την ηλικία αλλά εξαρτάται και από την συναισθηματική μας κατάσταση.
Τα συναισθήματα παίζουν κεντρικό ρόλο στη ζωή μας, από την γέννηση μας μέχρι να πεθάνουμε. Προετοιμάζουν το σώμα για δράση, τονίζουν τι πρέπει να παρατηρηθεί και τι να θυμόμαστε, δημιουργούν τις αναμνήσεις μας και με τη συντροφιά τους, καθοδηγούμαστε στις αποφάσεις και τις ενέργειες μας.

Καθώς τα συναισθήματα είναι κεντρικής σημασίας για την καθημερινή λειτουργία, είναι σημαντικό να κατανοήσουμε πώς η γήρανση επηρεάζει την **αντίληψη**, την **μνήμη**, την **εμπειρία**, καθώς και την **ρύθμιση των συναισθημάτων**.

Μια πρώιμη επιστημονική άποψη είχε υποστηρίξει ότι η γήρανση οδηγεί σε επιδείνωση της συναισθηματικής λειτουργίας. Αυτή η θεωρία που εκπροσωπείται από τον **Carl Jung** (**Saul McLeod** [635], **2024**), ισχυρίζεται ότι τα γηρατειά είναι μια περίοδος της ζωής στην οποία οι άνθρωποι βιώνουν συναισθηματική ομοιότητα μεταξύ τους με το γηράσκον συναισθηματικό τοπίο να περιγράφεται ως ξεθωριασμένο και άγονο.

Ωστόσο, ήδη από το **2014** μια έρευνα από τους **Natalie C. Ebner** και **Hakan Fischer** [444] , University of Florida, Gainesville, ΗΠΑ ; Stockholm University, Stockholm, Σουηδία, δείχνει ότι το συναίσθημα είναι σχετικά ανεπηρέαστο από τη γήρανση ή ακόμα και βελτιώνεται με την ηλικία, σε αντίθεση με τις περισσότερες γνωστικές λειτουργίες (Scheibe and Carstensen, 2010).
Π.χ., η γήρανση συνδέεται με βελτιωμένη επίλυση συναισθηματικών προβλημάτων (Blanchard-Fields, 2007) και αυξημένη συχνότητα θετικών συναισθημάτων (Carstensen et al., 2011).

Όμως, άλλες συναισθηματικές ικανότητες, όπως η ικανότητα αναγνώρισης των συναισθημάτων των άλλων (**Ενσυναίσθηση**), μειώνονται με την ηλικία (Ruffman et al., 2008). Τέτοιες διακυμάνσεις στο συναισθηματικό λειτουργικό τομέα και η περιορισμένη κατανόησή μας για τους ευοδωτικούς και ρυθμιστικούς παράγοντες, απαιτούν περισσότερη έρευνα.
Μια προσέγγιση που συνδυάζει τη λειτουργία του εγκεφάλου με τη συμπεριφορά όσον αφορά στη συναισθηματική γήρανση, φαίνεται αναγκαία και πολύ υποσχόμενη.

Τρία ερωτήματα που έχουν προσφάτως εγερθεί για τη Συναισθηματική Γήρανση, αναζητούν απαντήσεις :

1. Πώς αλληλεπιδρούν η **Γνωστική λειτουργία** και το **Συναίσθημα** στη γήρανση του εγκεφάλου και στη συμπεριφορά ;

2. Ποιοι είναι οι συμπεριφορικοί και σχετιζόμενοι με τη λειτουργία του εγκεφάλου **συντονιστές της συναισθηματικής γήρανσης** ;

3. Αλλάζει η **συναισθηματική ρυθμιστική διαδικασία**, όπως αντανακλάται στον εγκέφαλο και στη συμπεριφορά, με την **ηλικία** ;

Οι επιστημονικές έρευνες βελτιώνουν την κατανόηση μας για τα εγκεφαλικά κυκλώματα που ελέγχουν την αίσθηση της Υποκειμενικής Ηλικίας και ανοίγουν τον δρόμο για νέες μορφές θεραπείας, όπως στη νόσο του Parkinson.

Ο χρόνος είναι αναπόσπαστο μέρος της καθημερινής ζωής, είναι πάντα εκεί, άϋλος και πανταχού παρών. Ενώ όλες οι αισθήσεις μας λειτουργούν με ειδικούς αισθητικούς υποδοχείς, δεν υπάρχει γνωστός ειδικός υποδοχέας για την αίσθηση του χρόνου.

"Όμως υπάρχει μέσα μας, με τον εγκέφαλο μας να είναι μια πραγματική μηχανή του χρόνου" όπως λέει η **Sylvie Droit-Volet** [84,85], Καθηγήτρια στο Πανεπιστήμιο Blaise Pascal, Clermont Ferrand, Γαλλία.

"Ο χρόνος «πετάει» όταν περνάμε καλά και «σέρνεται» όταν βαριόμαστε".

Το χάσμα μεταξύ της χρονικής διάρκειας μιας εμπειρίας σύμφωνα με το συμβατικό ωρολόϊ μας και της διάρκειας της σύμφωνα με την αίσθηση μας, έχει προβληματίσει τους επιστήμονες για περισσότερο από 160 χρόνια.

Πρώτοι οι **Gustav Theodor Fechner** [101] και **Ernst Heinrich Weber** [102], ιδρυτές της Ψυχοφυσικής Επιστήμης, Καθηγητές Πειραματικής Ψυχολογίας στο Πανεπιστήμιο του Leipzig, Γερμανία, διετύπωσαν το **1860** τον νόμο **Fechner - Weber** θέτοντας τα θεμέλια της έρευνας για την αίσθηση του χρόνου :

"Για την αύξηση της έντασης μιας αισθήσεως κατά αριθμητική πρόοδο, το ερέθισμα πρέπει να αυξηθεί κατά γεωμετρική πρόοδο".

Η αίσθηση του χρόνου αναπτύσσεται στην παιδική ηλικία μαζί με την προσοχή και την βραχυχρόνια μνήμη, λειτουργίες εξαρτώμενες από τη **βραδεία ωρίμανση του προμετωπιαίου λοβού η οποία ολοκληρώνεται στην ηλικία των 21 και κατ' άλλους των 25 ετών.**
Η προσοχή και η συγκέντρωση απαιτούνται για την αίσθηση του χρόνου. Παιδιά με Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής / Υπερκινητικότητας δυσκολεύονται να υπολογίσουν τον χρόνο.

Το 1963 ο **Michel Treisman** [93] εισήγαγε τις έννοιες **Βηματοδότου** και **Συσσωρευτού** (Pacemaker-accumulator) και επρότεινε ένα μοντέλο λειτουργίας για το εσωτερικό ωρολόϊ. Αυτό βασίζεται σε **Βηματοδότη**, **Μετρητή**, **Αποθήκευση** και **Σύγκριση**, με καθωρισμένες λειτουργικές σχέσεις που τείνουν να μειώνουν τα σφάλματα.
Ο Treisman έδειξε ότι το μοντέλο αυτό παρέχει εξηγήσεις για το συχνό εύρημα **υπερεκτίμησης σύντομων και υποεκτίμησης μεγάλων διαστημάτων**, για τα χαρακτηριστικά της "**επιμήκυνσης"**, της **αφομοίωσης** και για άλλα συναφή ευρήματα, όπως ότι ο χρόνος γίνεται αισθητός από τον εγκέφαλο μας (**Υποκειμενικός χρόνος**) ο οποίος συγχρονίζεται με το κτύπημα ενός εσωτερικού ωρολογιού όπως ακριβώς η καθημερινή μας ζωή συγχρονίζεται με το κτύπημα του συμβατικού μας ωρολογιού (**Ωρολογιακός χρόνος**).

Ακολούθησαν οι **Church, Meck, & Gibbon** το **1984** από το Oberlin College, OH, ΗΠΑ, με την **Θεωρία Κλιμακούμενης Προσδοκίας (Scalar Expectancy Theory, SET)** [86]. Ο Βηματοδότης εκπέμπει συνεχώς ώσεις (ticks) που αποθηκεύονται στο Συσσωρευτή. Η υποκειμενική διάρκεια του χρόνου εξαρτάται από τον αριθμό των ώσεων που έχουν αποθηκευθεί στο Συσσωρευτή από την έναρξη του ερεθίσματος.

Όταν το εσωτερικό ωρολόϊ ενεργοποιείται με την έναρξη της προσοχής μας στον χρόνο, ο αριθμός των εκπεμπόμενων από τον Βηματοδότη και αποθηκευόμενων στο Συσσωρευτή ώσεων αυξάνει δημιουργώντας την εντύπωση της επιβράδυνσης του χρόνου

(**Υποκειμενικός χρόνος μεγαλύτερος του Ωρολογιακού**).

Εάν σταματήσουμε την προσοχή μας στο χρόνο, οι ώσεις αναστέλλονται και δεν φθάνουν στο Συσσωρευτή. Καθώς οι ώσεις αυτές δεν μετρώνται, έχουμε την εντύπωση της επιτάχυνσης του χρόνου

(**Υποκειμενικός χρόνος μικρότερος του Ωρολογιακού**)

H. Lejeune [100], **1998,** University of Liège, Βέλγιο.

Ο **Warren Meck** [91], Καθηγητής Ψυχολογίας και Νευροεπιστημών στο Duke University, North Carolina, ΗΠΑ, από το **1983** αμφισβήτησε την θεωρία Βηματοδότου -Συσσωρευτού και το **2005** εισήγαγε μια πιο ρεαλιστική εκδοχή. Σύμφωνα μ' αυτήν, η αντιπροσώπευση του χρόνου στηρίζεται στις **ταλαντώσεις των κυττάρων του εγκεφάλου στον ανώτερο φλοιό.**

Η συχνότητα των ταλαντώσεων ανιχνεύεται από ειδικά κύτταρα στο **Ραχιαίο ραβδωτό σώμα** και από **μέρος των Βασικών γαγγλίων που ευρίσκονται στη βάση του προσθίου εγκεφάλου**.
Τα κύτταρα αυτά έχουν πάνω από **30.000 συνδέσεις** με κύτταρα στο φλοιό που εμφανίζουν ταλαντώσεις σε διάφορες συχνότητες.

Οι νευρώνες στο ραβδωτό σώμα διαβάζουν τους κωδικούς του χρόνου που εκπέμπονται από τα ταλαντούμενα κύτταρα στο φλοιό και ενεργοποιούνται όταν η ταλαντωσική δραστηριότητα αντιστοιχεί σε προηγουμένως ανιχνευθέντα μοτίβα που κρατούνται στη μνήμη.
Οι εγκεφαλικές περιοχές που εμπλέκονται στην επεξεργασία χρονικών δεδομένων διακρίνονται ανάλογα με τον υπολογισμό της διάρκειας ενός ερεθίσματος (**Σαφής χρόνος**) ή του μεσοδιαστήματος μέχρι το επόμενο γεγονός που αναμένεται να συμβεί σε λίγα δευτερόλεπτα ή λεπτά (**Σιωπηρός χρόνος**).

Ο Warren Meck τονίζει : *"Φαρμακολογικές μελέτες διαπιστώνουν μια διάσταση μεταξύ του Βιολογικού Ωρολογιού, το οποίο επηρεάζεται από Ντοπαμινεργικούς χειρισμούς, και της Μνήμης, η οποία επηρεάζεται από Χολινεργικούς χειρισμούς. Παραδοσιακά, ο τρόπος με τον οποίο ο χρόνος γίνεται αντιληπτός, αναπαριστάται και εκτιμάται, έχει εξηγηθεί χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο Βηματοδότη-Συσσωρευτή που είναι απλό και ισχυρό στην εξήγηση συμπεριφορικών και βιολογικών δεδομένων".*

Ωστόσο, οι πρόσφατες εξελίξεις έχουν αμφισβητήσει αυτή την παραδοσιακή άποψη.

"Σήμερα, προτείνεται ότι ο εγκέφαλος αναπαριστά τον χρόνο με κατανεμημένο τρόπο και τον εκφράζει ανιχνεύοντας τη συνδυασμένη ενεργοποίηση διαφόρων νευρικών περιοχών. Παρά την εξήγηση πολλών ευρημάτων, που προσέφερε το μοντέλο Βηματοδότη-Συσσωρευτή, ***η συσχέτιση του με τους μηχανισμούς του εγκεφάλου που εμπλέκονται στο χρονισμό των διαστημάτων είναι ασαφής****. Χρειάζονται νέα μοντέλα που θα απαιτήσουν διερεύνηση των προσφάτων νευροβιολογικών ευρημάτων".*

"Για διάρκειες από χιλιοστά του δευτερολέπτου έως λεπτά της ώρας, στη μέτρηση του χρόνου δεν εμπλέκονται οι ίδιες νευροανατομικές περιοχές", σύμφωνα με την **Jennifer Coull** [92], επικεφαλής ερευνήτρια στο Εργαστήριο Γνωστικών Νευροεπιστημών στο Πανεπιστήμιο Provence της Μασσαλίας.
Ο χρόνος περνάει πιο γρήγορα όταν είμαστε απασχολημένοι ή κάνουμε κάτι ενδιαφέρον ή διασκεδαστικό ή όταν είμαστε ερωτευμένοι.
Αντίθετα, ένα δοχείο με νερό που το παρατηρούμε δεν βράζει ποτέ.
Τα λεπτά μοιάζουν με ώρες όταν βαριόμαστε.

Η **Ντοπαμίνη** είναι ο κύριος νευροδιαβιβαστής που εμπλέκεται στην αίσθηση του χρόνου. Ουσίες που ενεργοποιούν τους υποδοχείς της Ντοπαμίνης (Αγωνιστές) επιταχύνουν την αίσθηση του χρόνου **(Κοκαΐνη)**, ενώ νευροληπτικά φάρμακα (Ανταγωνιστές) που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της Σχιζοφρένειας **(Haloperidol)** αναστέλλουν τη δράση της Ντοπαμίνης, δημιουργώντας την εντύπωση ότι ο χρόνος περνάει πιο αργά.

Το 1924 ο Γάλλος Φιλόσοφος **Henri Bergson** [94] [95] (**1859-1941**) Βραβείο Nobel Λογοτεχνίας, 1927, εισηγητής της έννοιας "**Διάρκεια**" (La durée), μάς είχε εξηγήσει ότι : ***"Πρέπει να παραμερίσουμε την ιδέα του μοναδικού χρόνου. Σημασία έχουν οι πολλαπλοί χρόνοι που συνθέτουν τις εμπειρίες μας.***
*Ο χρόνος δεν είναι μια σειρά διακριτών, μετρήσιμων στιγμών, αλλά μια συνεχής, ρέουσα εμπειρία. Η διάρκεια είναι άφατη, ανείπωτη και μπορεί να φανεί μόνο έμμεσα μέσα από απεικονίσεις που δεν μπορούν ποτέ να αποκαλύψουν μια ολοκληρωμένη εικόνα. Μπορεί να κατανοηθεί μόνο μέσω μιας απλής διαίσθησης της φαντασίας****".*

Ο Bergson εισήγαγε για πρώτη φορά την **έννοια της διάρκειας** στο δοκίμιό του **"Time and Free Will – Χρόνος και Ελεύθερη Βούληση".**
Χρησιμοποιεί την Διάρκεια ως υπεράσπιση της ελεύθερης βούλησης σε απάντηση στον Γερμανό Φιλόσοφο **Immanuel Kant (1724-1804)**, ο οποίος επίστευε ότι η ελεύθερη βούληση ήταν δυνατή μόνο έξω από τον χρόνο και τον χώρο.

Το 2011 η **Sylvie Droit-Volet** [84] [85] με μια πειραματική εργασία της απέδειξε ότι η συναισθηματική μας κατάσταση επηρεάζει την αίσθηση του χρόνου :

"Η αίσθηση μας για τον χρόνο δείχνει την συναισθηματική μας κατάσταση, π.χ. ο φόβος αλλοιώνει τον χρόνο και το ερέθισμα μοιάζει να διαρκεί περισσότερο. Η αλλοίωση αυτή δεν οφείλεται σε δυσλειτουργία του εσωτερικού μας ωρολογιού αλλά αντιθέτως απεικονίζει την σημαντική του ικανότητα να προσαρμόζεται στα γεγονότα που συμβαίνουν γύρω μας και στους πολλαπλούς χρόνους της ζωής. Στην περίπτωση του φόβου, η αίσθηση μας ότι ο χρόνος διαρκεί περισσότερο επιτρέπει τη λήψη της σωστής απόφασης για "μάχη ή φυγή" (fight or flight). Δεν υπάρχει ένας ομοιόμορφος χρόνος αλλά πολλαπλοί χρόνοι".

Λέγεται ότι όταν ζητήθηκε από τον **Albert Einstein** [96] **(1879-1955,** Βραβείο Nobel Φυσικής, 1921, Καθηγητής Θεωρητικής Φυσικής, Institute for Advanced Study at Princeton University, New Jersey, ΗΠΑ**),** να εξηγήσει τις θεωρίες του με απλή γλώσσα, εκείνος είπε :

"Όταν ένας άνδρας είναι με ένα ωραίο κορίτσι για μια ώρα, του φαίνεται σαν ένα λεπτό αλλά αν τον βάλετε να καθήσει σ' ένα καυτό φούρνο για ένα λεπτό, θα του φανεί περισσότερο από μια ώρα. Αυτό είναι η Σχετικότητα".

Το ειδικό για την εκτίμηση της χρονικής διάρκειας νευρικό δίκτυο που εντοπίσθηκε με τη **Λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία**, περιλαμβάνει την **Παρεγκεφαλίδα** , τον **Κογχομετωπιαίο φλοιό** , τον **Πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου** , τον **Πρόσθιο και οπίσθιο νησιωτικό φλοιό** και τον **Κατώτερο μετωπιαίο φλοιό** στο δεξιό ημισφαίριο.
Αίνιγμα παραμένει ο λόγος που οι άνθρωποι έχουν την τάση να υπερεκτιμούν τη διάρκεια πολύ δυσάρεστων και συναισθηματικά αρνητικών γεγονότων.

Οι Νευρογνωστικοί μηχανισμοί στους οποίους εδράζεται η αλληλεπίδραση μεταξύ αίσθησης του χρόνου και των συναισθημάτων καθώς και οι νευρικοί σχηματισμοί που υποστηρίζουν αυτή τη σύνδεση, ευρίσκονται ακόμα στη σφαίρα του μυστηρίου. Πολλές μελέτες έδειξαν ότι η διάρκεια των έντονα αρνητικών **οπτικών, ακουστικών** και **εκφραστικών του προσώπου ερεθισμάτων**, προσλαμβάνεται υποκειμενικά ως μεγαλύτερη από εκείνην των ουδετέρων ερεθισμάτων.
Αρκετές φορές έχουμε αισθανθεί την επιβράδυνση του χρόνου σε περιπτώσεις αυξημένου κινδύνου, π.χ. σε έντονο φόβο, σε διάφορους καυγάδες ή σε ακραίες αθλητικές δραστηριότητες.

Η επιβράδυνση αυτή οφείλεται στην **απελευθέρωση της Αδρεναλίνης** η οποία επιταχύνει τον μεταβολισμό δημιουργώντας μια "**διαστολή του χρόνου**" που μας επιτρέπει να αντιδράσουμε και μας ενθαρύνει να εστιάσουμε στο πρόσωπο ή στην κατάσταση που μας απειλεί.

Η διαστολή του χρόνου στις ανωτέρω περιπτώσεις αποτελεί πιθανώς προστατευτικό μηχανισμό που επιτρέπει την αποτελεσματική μάχη ή φυγή (**Σύνδρομο Μάχης ή Φυγής , Fight or Flight Syndrome**) [195] όπως αναφέρουν οι Bar-Haim Y **et al., 2010**, Tel Aviv University, Hertzelia, Ισραήλ, 1 χρόνο πριν από την σχετική δημοσίευση της Sylvie Droit-Volet.

Ο **Viktor E. Frankl (1905-1997)** [718], Καθηγητής Νευρολογίας και Ψυχιατρικής των Πανεπιστημίων Βιέννης και Χάρβαρντ, εκφράζει μια ενδιαφέρουσα τοποθέτηση:

> *"Μεταξύ ερεθίσματος και αντίδρασης*
> *υπάρχει ένας χώρος* (και ένας χρόνος).
> *Σ' αυτόν τον χώρο* (χρόνο) *ευρίσκεται η δυνατότητα επιλογής*
> *της αντίδρασης μας. Από την αντίδραση μας εξαρτώνται*
> *η Ανάπτυξη και η Ελευθερία μας"*

Όσο αυξάνεται το ενδιαφέρον της Νευροεπιστημονικής κοινότητος για την αίσθηση του χρόνου, οι επιστήμονες όλο και περισσότερο αναγνωρίζουν τον καθοριστικό ρόλο της **θλίψης,** του **φόβου** και άλλων συναισθημάτων στην υποκειμενική αίσθηση της χρονικής διάρκειας μιας εμπειρίας.

Από την άλλη πλευρά, οι **J. E. R. Staddon** και **J. J. Higa**, **1999** [169] από το Department of Psychology, Duke University, Durham, North Carolina, ΗΠΑ, διαφωνούντες αντιπροτείνουν την **Θεωρία της Πολλαπλής Χρονικής Εξοικείωσης** (multiple-time-scale model of habituation, MTS).

Μια δημοφιλής άποψη του χρονισμού της διάρκειας μιας εμπειρίας στα ζώα, είναι ότι η εκτίμηση της διάρκειας οδηγείται από ένα διακριτό μηχανισμό βηματοδότη-συσσωρευτή που αποδίδει μια γραμμική κλίμακα για κωδικοποιημένο χρόνο.
Αλλά αυτοί οι μηχανισμοί είναι θεμελιωδώς αντίθετοι με την επιταγή του **νόμου Weber** (Σελ. 270) περί του χρονισμού της διάρκειας ενώ τα πειράματα που υποστηρίζουν γραμμικό κωδικοποιημένο χρόνο μπορούν να ερμηνευτούν και με άλλους τρόπους. Οι ερευνητές διευκρινίζουν :

"*Υποστηρίζουμε ότι η **Θεωρία Βηματοδότη-Συσσωρευτή** ή **Θεωρία Κλιμακούμενης Προσδοκίας** (SET), αποτυγχάνει να εξηγήσει ωρισμένες βασικές ιδιότητες της συμπεριφοράς των τελεστών στις διαδικασίες χρονισμού της διάρκειας των εμπειριών και συμπεριλαμβάνει μόνο έναν αριθμό αποκλίσεων με τροποποιήσεις και επεξεργασίες που εγείρουν ερωτήματα σχετικά με ολόκληρη την θεωρία.*

Προτείνουμε μια εναλλακτική λύση που βασίζεται στις αρχές της δυναμικής της μνήμης που προέρχονται από το ***μοντέλο εξοικείωσης πολλαπλών χρονικών κλιμάκων*** *(Multiple Time Scales), το οποίο υπολογίζει δεδομένα από μια ευρεία ποικιλία πειραμάτων που σχετίζονται με τον χρόνο".*

Οι συγκρίσεις μεταξύ των δύο απόψεων απαιτούν μια σειρά από νέα πειράματα. Με την χρήση της Λειτουργικής Μαγνητικής Τομογραφίας, οι **Michèle Allard et al., 2015** [170] από το University of Bordeaux, Γαλλία, παρετήρησαν μεγαλύτερη νευρική διέγερση στον **Οπίσθιο Νησιωτικό Φλοιό** που ηυξάνετο προς το τέλος του ερεθίσματος, τυπική εικόνα της διαδικασίας συσσώρευσης.
Το ανωτέρω εύρημα τούς ωδήγησε να θεωρήσουν ότι **ο Οπίσθιος νησιωτικός φλοιός αντιπροσωπεύει τον "Συσσωρευτή" της θεωρίας του Gibbon.**

Δέος , Εκφοβισμός , Απειλή , Φόβος , Αίσθηση επικειμένου κινδύνου , Οξύ Stress.

Οι έρευνες έχουν δείξει ότι συναισθήματα **Δέους, Φόβου, Απειλής, Εκφοβισμού, Αίσθησης επικειμένου κινδύνου** και το **Οξύ Stress,** π.χ. σε τροχαία ατυχήματα, ληστείες, ένοπλες συγκρούσεις συμμοριών, συνοδεύονται από μεγάλη αύξηση της εστίασης και προκαλούν την αίσθηση της Διαστολής του Χρόνου (**Melanie Rudd et al. [194], 2012** School of Business, Stanford University, Stanford, CA, ΗΠΑ).
Αιτία είναι η **υπερέκκριση Αδρεναλίνης** η οποία αυξάνει τον μεταβολισμό, την εγκεφαλική δραστηριότητα **("Καταιγίδα Αδρεναλίνης")** και διεγείρει την λειτουργία του Βιολογικού Ωρολογιού.

Το αποτέλεσμα είναι η επιτάχυνση του που οδηγεί στην αίσθηση της διασστολής του χρόνου, δηλαδή στην αίσθηση της μεγαλύτερης διάρκειας της εμπειρίας.
Εκτός της διέγερσης του **Οπίσθιου νησιωτικού φλοιού,** παρετηρήθη επίσης με την Λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία, **διέγερση στην Αμυγδαλή** που είναι υπεύθυνη για την επεξεργασία των συναισθημάτων και την ρύθμιση της φυσιολογίας του Stress σε περίπτωση απειλής.

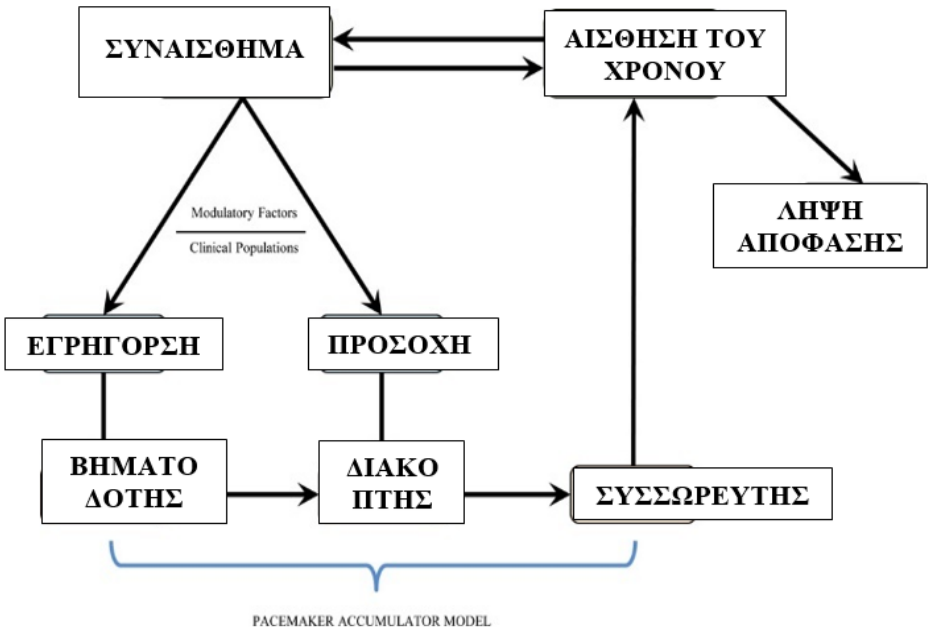
Η **Αμυγδαλή** ευρίσκεται σε σχέση θετικής ανατροφοδότησης με τα επίπεδα της Αδρεναλίνης (θετικό Feedback) και γίνεται υπερλετουργική όταν τα επίπεδα Αδρεναλίνης ανεβαίνουν, συμβάλλοντας στην επίταση των συναισθηματικών μας αντιδράσεων, όπως είδαμε ανωτέρω (*Σελ. 179*).

ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΝΟΗΣΗ ΤΩΝ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ ΤΗΣ ΑΙΣΘΗΣΗΣ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Τα συναισθήματα είναι ισχυροί παράγοντες αλλοιώσεων της αίσθησης του χρόνου, είναι δυναμικοί παράγοντες και εκτυλίσσονται στην πορεία του χρόνου. Όπως είναι ευρέως γνωστό, ο τρόπος που αισθανόμαστε τον χρόνο κατά τη διάρκεια συναισθηματικών εμπειριών δεν συμβαδίζει πάντα με την πραγματικότητα.

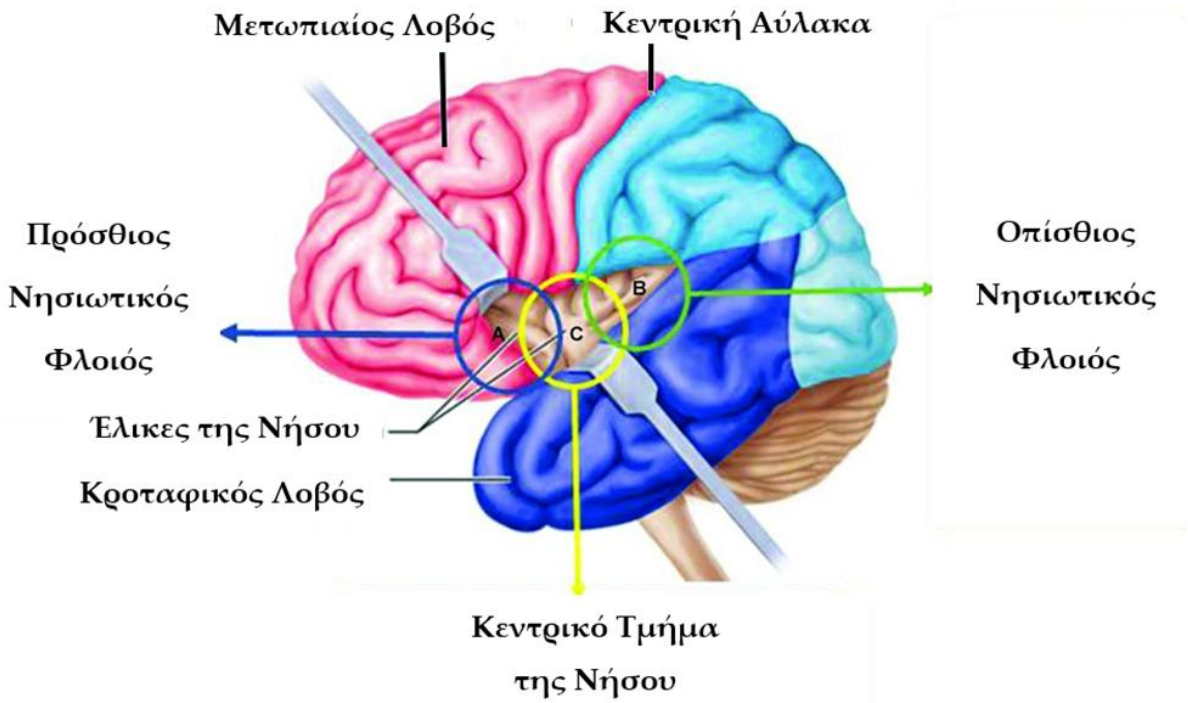
Ειδικώτερα, τα συναισθήματα φαίνεται ότι αλλοιώνουν την αίσθηση του χρόνου μέσω μεταβολών στην εγρήγορση και την προσοχή.

Η Εγρήγορση επιταχύνει το ρυθμό του Βιολογικού Ωρολογιού με αποτέλεσμα το άτομο να αισθάνεται ότι η διάρκεια της συναισθηματικής εμπειρίας είναι μεγαλύτερη από την ωρολογιακή (**Dirnberger G et al**.[129]**, 2012**, Department of Neurobiology, Weizmann Institute of Science, Rehovot, Ισραήλ ; **Sylvie Droit-Volet, Mickaël Berthon** [142]**, 2017**, Laboratoire de Psychologie Sociale et Cognitive, Université Clermont Auvergne Clermont-Ferrand, Γαλλία).



ΣΧΗΜΑ 3 *Η σχέση μεταξύ συναισθήματος και αίσθησης του χρόνου.*

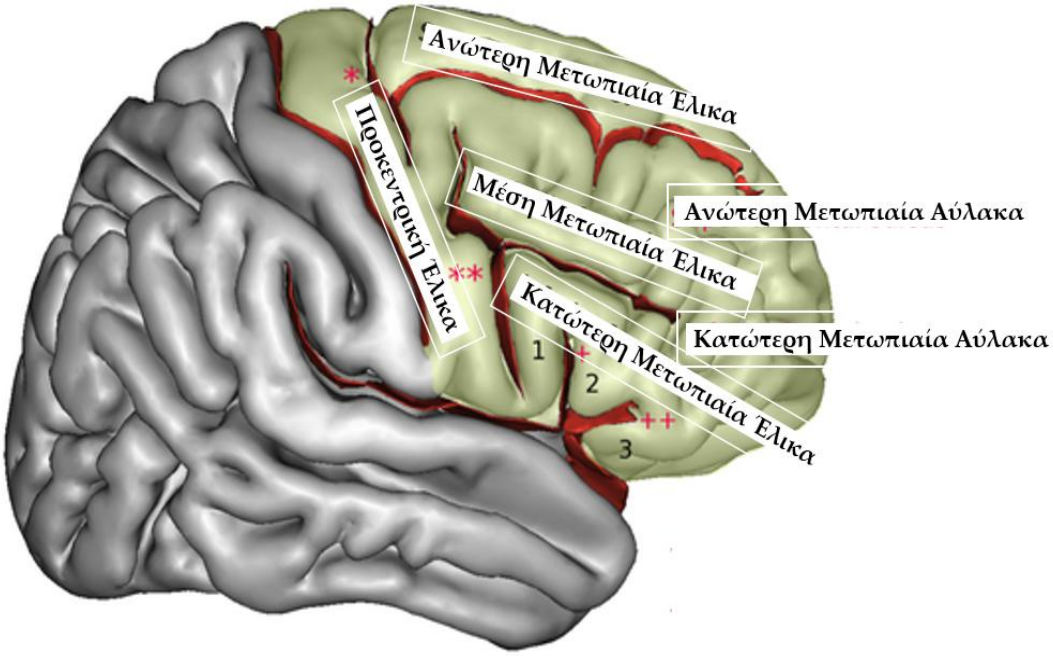
Η Προσοχή επιταχύνει επίσης τον ρυθμό του Βιολογικού Ωρολογιού.
Ένας μικρότερος βαθμός Εγρήγορσης και Προσοχής ή ακόμα καλύτερα,
η πλήρης απουσία τους (Καταστάσεις ηρεμίας και ψυχικής ευφορίας),
σε συνδυασμό με την απόσπαση της προσοχής από τη μέτρηση του χρόνου,
οδηγούν σε υποεκτίμηση της διάρκειας της εμπειρίας (**Jessica I Lake et al.** [130], **2016**, University of California, Los Angeles, CA, Duke University, Durham, NC, ΗΠΑ και [131] [132] [133]).



ΕΙΚΟΝΑ 23 *Πρόσθιος και Οπίσθιος Νησιωτικός Φλοιός*

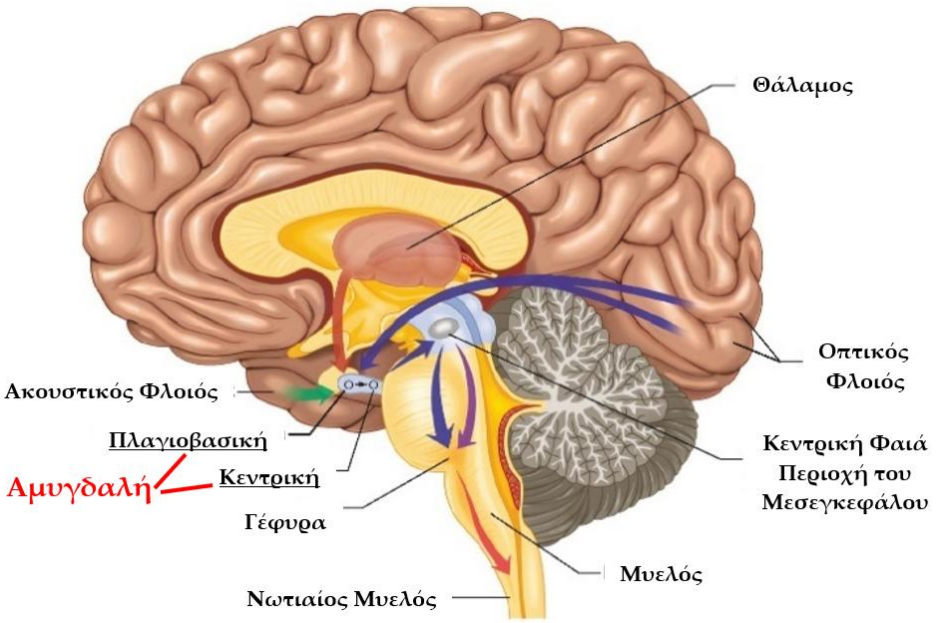
Νευρικοί Μηχανισμοί

Μόλις πρόσφατα οι ερευνητές άρχισαν να προσεγγίζουν τις νευρικές περιοχές που συνδέονται με την αλλοίωση της αίσθησης του χρόνου που οφείλεται σε διάφορα συναισθήματα (**Jessica I. Lake** [134], **2016**, University of California, Los Angeles, CA, ΗΠΑ).
Οι μελέτες με Λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία (fMRI) εστιάζουν στον **πρόσθιο νησιωτικό φλοιό**, στη **δεξιά κατώτερη μετωπιαία έλικα (rIFG)**, στην **αμυγδαλή** και στην **παραπληρωματική κινητική περιοχή (SMA)** [129] [135] [136] [137] [138] [141] .

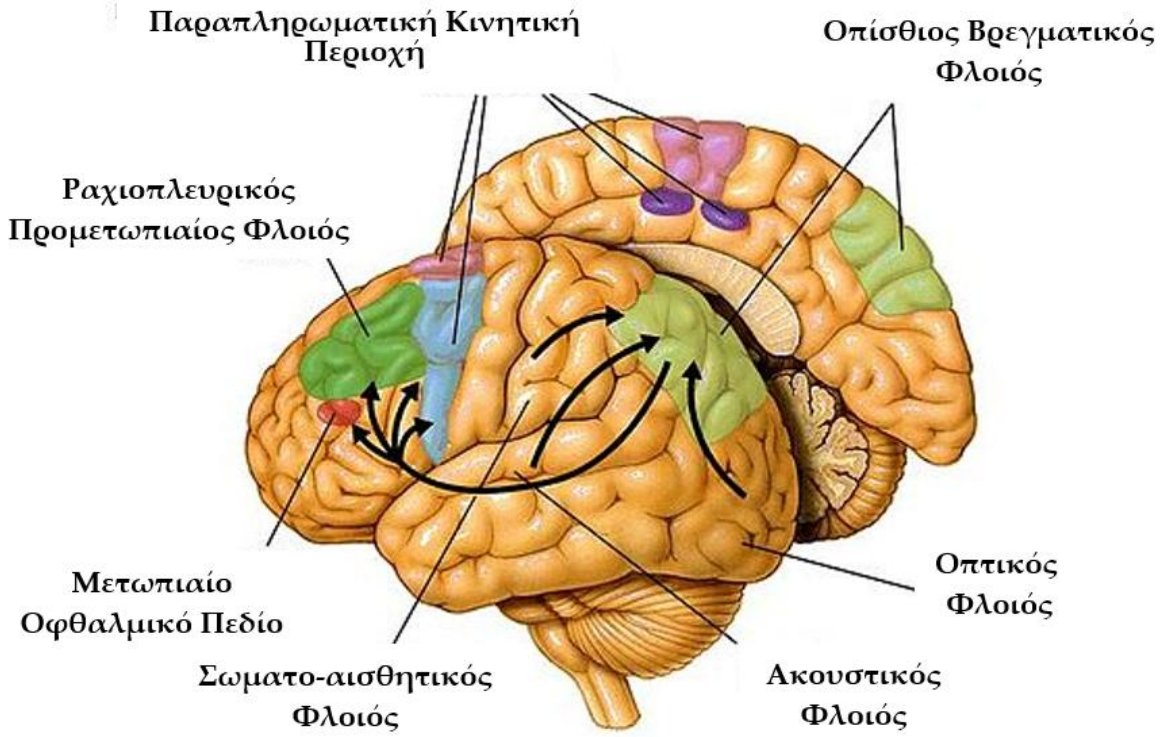


ΕΙΚΟΝΑ 24 *Δεξιές μετωπιαίες Έλικες και Αύλακες*

Ο ειδικός μηχανισμός συμβολής αυτών των περιοχών στην αλλοίωση της αίσθησης του χρόνου παραμένει ασαφής.
Υπερβολικές αλλοιώσεις παρετηρήθησαν σε άτομα με **Stress** και **ειδικές φοβίες** [139] [140].



ΕΙΚΟΝΑ 25 *Αμυγδαλή*



ΕΙΚΟΝΑ 26 *Παραπληρωματική Κινητική Περιοχή*

ΤΟ ΠΑΡΑΔΟΞΟ ΧΡΟΝΟΥ – ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΩΝ

Οι άνθρωποι είναι ικανοί να υπολογίζουν ακριβώς τον χρόνο καθώς κατέχουν ένα ειδικό μηχανισμό, το **Εσωτερικό Βιολογικό Ωρολόϊ**.
Όμως η αίσθηση του χρόνου εξαρτάται από τη συναισθηματική κατάσταση.
Για την σχέση Συναισθήματος και Λογικής, έχουν μιλήσει :

"Η καρδιά έχει τη λογική της για την οποία η λογική δεν γνωρίζει τίποτα" (**Blaise Pascal [98], 1623-1662,** "Les pensées",*)* και

"Ο οργανισμός έχει κάποια λογική που η λογική πρέπει πάντα να λαμβάνει υπ'όψιν" (**Antonio Damasio [99], (1994 –)** "Descartes'error", 1994, Professor of Psychology, Philosophy, and Neurology, at the University of Southern California, CA, ΗΠΑ*).*

Υπό την επίδραση των συναισθημάτων, ο χρόνος φαίνεται να επιταχύνεται ή να επιβραδύνεται. Άρα, είναι ο χρόνος απλώς ένα καθαρό προϊόν των συναισθημάτων μας και των εξάψεων που αυτά προκαλούν στο σώμα και στο νου μας (**Sylvie Droit-Volet [144], 2019**) ;

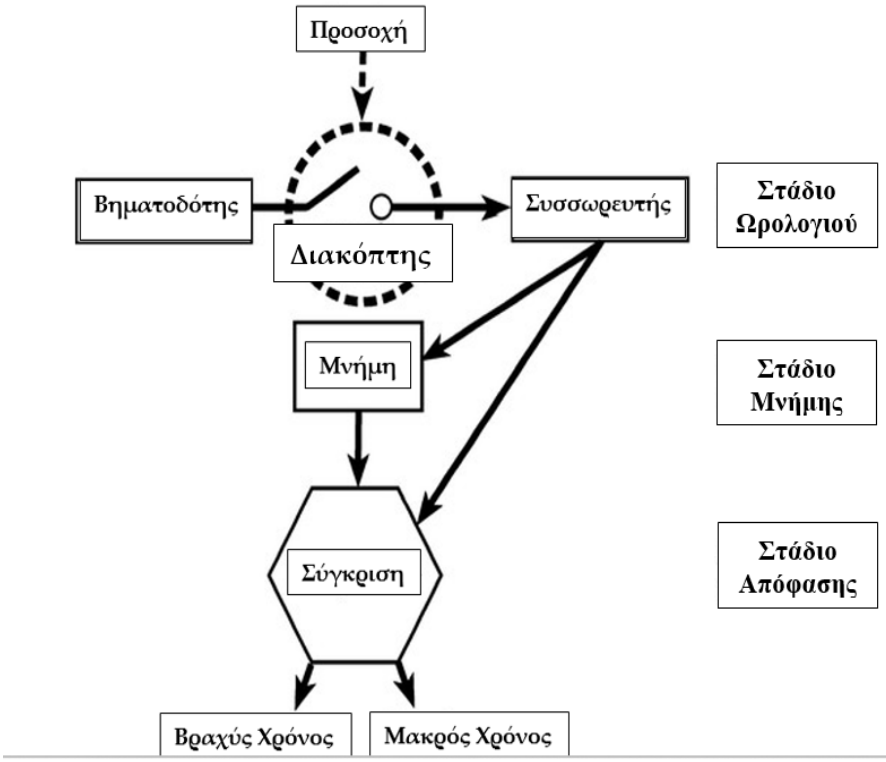
Ένα από τα μεγαλύτερα παράδοξα στο πεδίο της Ψυχολογίας του χρόνου, είναι το **Παράδοξο Χρόνου – Συναισθημάτων**. Στις τελευταίες 10ετίες, ένας συνεχώς αυξανόμενος όγκος δεδομένων καταδεικνύει την ακρίβεια με την οποία οι άνθρωποι είναι ικανοί να υπολογίζουν τον χρόνο.

Το παράδοξο είναι σύμφωνα με τις **Sylvie Droit-Volet & Sandrine Gil** [143] :

"***Γιατί αφού έχουμε ένα τόσο εξελιγμένο μηχανισμό μέτρησης του χρόνου, είμαστε τόσο ανακριβείς στον υπολογισμό του όταν ευρισκόμαστε υπό την επήρεια συναισθημάτων ;***"

Η σχέση λογικής και συναισθήματος και η ιδέα ότι μόνο η λογική προσφέρει τάξη στη συμπεριφορά μας, ευρίσκονται σε συνεχή αμφισβήτηση, καθώς τα συναισθήματα φαίνεται ότι αλλοιώνουν και αποδιοργανώνουν τη συμπεριφορά και εν προκειμένω, την θεμελιώδη μας ικανότητα να υπολογίζουμε τον χρόνο.

> ***"Στις πολύπλοκες καταστάσεις του πραγματικού κόσμου, δεν υπάρχει λογικός συλλογισμός χωρίς συναίσθημα. Τα συναισθήματα οδηγούν τους συλλογισμούς κατά την διαδικασία της λήψης αποφάσεων"***
>
> **Antonio Damasio** [832]



ΣΧΗΜΑ 4

Η διαδικασία επεξεργασίας της χρονικής πληροφορίας

(Gibbon et al. 1984)

Η μελέτη των χρονικών ψευδαισθήσεων μπορεί να είναι ένα μέσο για την καλύτερη κατανόηση της λειτουργίας των συναισθημάτων και του μηχανισμού που διέπει την επίδρασή τους στις συμπεριφορές.
Αντιστρόφως, η μελέτη της επίδρασης του συναισθήματος στις χρονικές εκτιμήσεις μπορεί επίσης να μας βοηθήσει να κατανοήσουμε καλύτερα τους μηχανισμούς που διέπουν την αντίληψη του χρόνου.

Σύμφωνα με τη **Θεωρία της Κλιμακούμενης Προσδοκίας** (**Scalar Expectancy Theory - SET**), η αναπαράσταση του χρόνου έχει δύο θεμελιώδεις ιδιότητες :

1. **Μέση Ακρίβεια :** Η απαίτηση οι υποκειμενικές εκτιμήσεις της διάρκειας ενός ερεθίσματος να είναι κατά μέσο όρο ακριβείς.

2. **Βαθμωτή Ιδιότητα :** Η απαίτηση η τυπική απόκλιση της εκτίμησης του χρόνου να αυξάνεται ως γραμμική συνάρτηση του μέσου όρου.

Ωστόσο, προκειμένου να εξηγηθούν οι εκτιμήσεις της χρονικής διάρκειας και η μεταβλητότητά τους, δύο στάδια υψηλότερου γνωστικού επιπέδου έχουν προστεθεί σε αυτό το σύστημα ωρολογιού :

Στάδιο Μνήμης και **Στάδιο Απόφασης.**

Στο στάδιο της Μνήμης, το περιεχόμενο του συσσωρευτή αποθηκεύεται στη μνήμη εργασίας, ενώ σημαντικές διάρκειες που ήδη έχουν βιωθεί, αποθηκεύονται στη μακροπρόθεσμη μνήμη.

Στο στάδιο της Απόφασης, η εκτίμηση της διάρκειας προκύπτει από τη σύγκριση του τρέχοντος υποκειμενικού χρόνου με την αναπαράσταση της διάρκειας στη μακροπρόθεσμη μνήμη.

ΓΙΑΤΙ ΟΙ ΜΕΡΕΣ ΠΕΡΝΑΝΕ ΠΙΟ ΓΡΗΓΟΡΑ ΟΣΟ ΜΕΓΑΛΩΝΟΥΜΕ ;

Ο Αμερικανός Φιλόσοφος και Ψυχολόγος **William James, 1842-1910,** Καθηγητής στο Harvard University, στο βιβλίο του "Οι Αρχές της Ψυχολογίας", το **1890**, είχε γράψει : **"Η ίδια περίοδος χρόνου φαίνεται μικρότερη καθώς μεγαλώνουμε"**.

Πράγματι, όσο περνούν τα χρόνια, συχνά σκεφτόμαστε πως ο χρόνος μοιάζει να περνά πιο γρήγορα συγκριτικά με το παρελθόν και οι μέρες «φεύγουν» πολλές φορές χωρίς να τις καταλάβουμε όπως και οι εβδομάδες, οι μήνες ή και τα χρόνια. Οι Νευροψυχολόγοι έχουν τεκμηριώσει αυτό που όλοι, λιγο-πολύ, αισθανόμαστε :

Όσο μεγαλώνουμε, έχουμε την αίσθηση ότι
ο χρόνος περνάει πιο γρήγορα.

Όταν ήμασταν παιδιά ένας χρόνος φαινόταν πολύ μεγάλο διάστημα.
Σήμερα, οι εβδομάδες, οι μήνες, τα χρόνια, γλιστράνε μέσα απ' τα χέρια μας σαν την άμμο. Αυτό οφείλεται σε μια βαθμιαία αυξανόμενη υποεκτίμηση των χρονικών διαστημάτων, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί σε μια ποικιλία αλλαγών στον γηράσκοντα εγκέφαλο, όπως η **ελάττωση των επιπέδων της Ντοπαμίνης**.

Όμως οι λεπτομέρειες μένει ακόμη να διευκρινισθούν (**Bäckman L et al**. [197], **2006,** Aging Research Center, Neurotec, Karolinska Institute, Stockholm, Σουηδία ; **Dreher JC et al.** [196], **2008** Section on Integrative Neuroimaging, National Institutes of Health, Bethesda, MD, ΗΠΑ).
Τα πολύ μικρά παιδιά ζουν στο παρόν προτού να αποκτήσουν τη συνείδηση της παρέλευσης του Χρόνου. Ένα παιδί αρχίζει να αισθάνεται την παρέλευση του Χρόνου μόλις αρχίσει να αναπολεί μια σειρά από διαδοχικά γεγονότα.
Η ικανότητα αυτή αναπτύσσεται κατά την παιδική ηλικία, όταν διαμορφωθούν οι δυνατότητες **Προσοχής** και **Βραχυχρόνιας Μνήμης**.

Η αναπτυξιακή διαδικασία εξαρτάται από την βραδεία ωρίμανση του **Προμετωπιαίου Λοβού** και του **Ιπποκάμπου** (**Kolb B. et al.** [199], **2012,** University of Lethbridge, Καναδάς ; **Gozlan M**.[198], **2013**).
Η βασική εξήγηση της διαφοράς της αίσθησης του χρόνου μεταξύ της παιδικής και ενήλικης ηλικίας είναι ότι οι περισσότερες εξωτερικές και εσωτερικές εμπειρίες είναι καινούργιες για τα νέα παιδιά αλλά επαναλαμβανόμενες για τους ενήλικες.

Τα παιδιά είναι υπερβολικά προσηλωμένα και συνδεδεμένα με την παρούσα στιγμή στην οποία αφιερώνουν σημαντική εγκεφαλική ενέργεια.
Και τούτο διότι πρέπει συνεχώς να προσομοιάζουν την παρούσα στιγμή προς τα νοητικά τους πρότυπα για τον κόσμο και να προσαρμόζουν αναλόγως τη συμπεριφορά τους.
Οι ενήλικες, σπανίως εγκαταλείπουν τις νοητικές συνήθειες τους.
Όταν ένας ενήλικος βιώνει συχνά την ίδια εμπειρία, αυτή γίνεται "αόρατη", αφού έχει ήδη "χαρτογραφηθεί" επανειλημμένως από τον εγκέφαλο.
Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται **Νευρική Προσαρμογή.**

Επομένως ο εγκέφαλος καταγράφει λιγότερες πλούσιες αναμνήσεις στις συχνές περιόδους της έλλειψης προσήλωσης στην παρούσα στιγμή - έλλειψη που χαρακτηρίζει τους ενήλικες. Λιγότερες ώσεις εκπέμπονται από τον **Βηματοδότη**, λιγότερες ώσεις φθάνουν στον **Συσσωρευτή**, δημιουργώντας την υποκειμενική αίσθηση ότι λιγότερος χρόνος πέρασε, δηλαδή ότι ο χρόνος περνάει πιο γρήγορα.

Μια καθαρά μαθηματική προσέγγιση στην ερμηνεία του φαινομένου της αίσθησης ότι ο χρόνος κυλάει πιο γρήγορα όσο μεγαλώνουμε, έχει προταθεί από αρκετούς ερευνητές :

Όταν είμαστε **1 έτους**, 1 χρόνος είναι **100 %** της μέχρι τότε ζωής μας.

Όταν είμαστε **50 ετών** 1 χρόνος είναι το 1/50 δηλαδή το **2 %** της ζωής μας.

Όταν είμαστε **90 ετών** 1 χρόνος είναι το **1,11 %** της μέχρι τότε ζωής μας.

Έτσι, όσο μεγαλώνουμε αισθανόμαστε ότι τα διαστήματα αυτά είναι ασήμαντα και είμαστε σίγουροι ότι περνούν πιο γρήγορα.
Αυτό το χρονοδιάγραμμα διατυπώνεται από τον **Maximilian Kiener** [451], Βιομηχανικό σύμβουλο σχεδιασμού της BMW από την Αυστρία, ο οποίος αναφέρει στη διαδραστική ιστοσελίδα του ότι ο πρώτος που υπεστήριξε αυτή τη θεωρία είναι ο Γάλλος **Paul Janet** [653], το **1897,** Καθηγητής της Ηθικής Φιλοσοφίας στα Πανεπιστήμια Bourges, Strasbourg και Sorbonne.

Όταν είμασταν παιδιά, όλα ήσαν καινούργια.
Δημιουργούσαμε συνεχώς νέες νευρικές συνάψεις καθώς μαθαίναμε να ζούμε και να προσαρμοζόμαστε στον κόσμο.
Όσο μεγαλώναμε τα πράγματα άρχισαν να γίνωνται ρουτίνα.
Σαν παιδιά, είχαμε εμπειρίες από τα γεγονότα Α, Β, Γ, Δ.
Ως ενήλικες, έχουμε εμπειρίες από τα γεγονότα Α, Β, Γ, Δ και Ε.
Καθώς ο εγκέφαλος είχε ήδη δημιουργήσει συνάψεις για τα Α, Β, Γ, Δ, αυτά πλέον μας είναι αόρατα. Μόνο το Ε διεγείρει πλέον τον εγκέφαλο για να δημιουργήσει νέες συνάψεις**.**

Όσα περισσότερα Ε (καινούργιες εικόνες, καινούργιες πληροφορίες, καινούργια γεγονότα**) προσθέτουμε στις εμπειρίες μας, τόσο πιο αργά θα περνάνε οι μέρες.**
Γι'αυτό, οι άνθρωποι που συνεχίζουν να μαθαίνουν, μένουν για πάντα νέοι άν όχι σε φυσική, σίγουρα σε διανοητική κατάσταση.
Έχει πράγματι παρατηρηθεί ότι η υποκειμενική αίσθηση του χρόνου τείνει να επιταχύνεται με την αύξηση της ηλικίας.

Έχει υπολογισθεί ότι **:**

Η αίσθηση της συντόμευσης του Χρόνου δεν είναι ευθέως ανάλογη αλλά ίση προς την τετραγωνική ρίζα του πηλίκου της μεγάλης διά της μικρής ηλικίας.

Αυτό σημαίνει ότι ένας άνθρωπος 55 ετών αισθάνεται τον χρόνο να περνάει 2,236 φορές ταχύτερα από ένα παιδί 11 ετών και όχι 5 φορές, που είναι η διαφορά της ηλικίας τους (55 / 11 = 5 -> √ 5 = 2,236) (**Lemlich Robert** [200]**, 1975**, University of Cincinnati, OH, ΗΠΑ και **Adrian Bejan** [201]**, 2019** Duke University, Durham, North Carolina, ΗΠΑ).

Στα νιάτα μας, οι ημέρες έμοιαζαν να κρατούν περισσότερο επειδή κάθε μέρα όλο και περισσότερες καινούργιες εικόνες και παραστάσεις εγίνοντο αντιληπτές από τον νεανικό μας εγκέφαλο. Όσο οι άνθρωποι μεγαλώνουν, αισθάνονται τον **χρόνο** να περνάει πιο γρήγορα αφού όλο και λιγότερες καινούργιες εικόνες και παραστάσεις γίνονται αντιληπτές από τον ήδη "εμπλουτισμένο" εγκέφαλο.

Δηλαδή, ο χρόνος όντως «πετάει» όσο μεγαλώνουμε.

Για την διερεύνηση αυτής της ευρέως διαδεδομένης πεποίθησης ότι η υποκειμενική ταχύτητα της ροής του χρόνου αυξάνεται με την ηλικία, οι **Marc Wittmann** και **Sandra Lehnhoff** [450] το **2005**, από το Ludwig-Maximilian University Munich, Γερμανία, εχρησιμοποίησαν ένα συνδυασμό ερωτηματολογίων για την αξιολόγηση της υποκειμενικής αντίληψης του χρόνου από **499 άτομα**, ηλικίας **14 έως 94 ετών**.

Η αντίληψη της ταχύτητας ροής του χρόνου ευρέθη να είναι συνάρτηση της χρονολογικής ηλικίας και ευθέως ανάλογη της ηλικίας των ατόμων που συμμετείχαν.

Τα αποτελέσματα γενικά υποστηρίζουν την ευρέως διαδεδομένη αντίληψη ότι το πέρασμα του χρόνου επιταχύνεται με την ηλικία. Σύμφωνα με τα συμπεράσματα της έρευνας, υπάρχει λόγος που τα άτομα μεγαλύτερων ηλικιών βιώνουν μ'αυτόν τον τρόπο το πέρασμα του χρόνου.

Κατά τους ανωτέρω, υπάρχουν **δύο τρόποι με τους οποίους αντιλαμβανόμαστε τον χρόνο και εκτιμούμε την διάρκεια ενός γεγονότος** :

--- Ο ένας αφορά στην αίσθηση που έχουμε για τον χρόνο όταν ένα γεγονός ευρίσκεται σε εξέλιξη.

--- **Ο δεύτερος** αφορά στην αίσθηση που έχουμε για τη διάρκεια του γεγονότος μετά την ολοκλήρωσή του.

Ο χρόνος μοιάζει να κυλά γρήγορα όταν περνάμε καλά (και όχι όταν πχ. εκτελούμε μια όχι πολύ ευχάριστη εργασία). Γιατί συμβαίνει αυτό ;

Η απάντηση σχετίζεται, σύμφωνα με τους νευροεπιστήμονες, με τον τρόπο που ο εγκέφαλός μας κωδικοποιεί τις νέες εμπειρίες και τις μετατρέπει σε αναμνήσεις αλλά και με την αναδρομική μας αντίληψη για τον χρόνο. Πρακτικά, όσο πιο πολλές νέες εμπειρίες έχουμε, τόσο πιο έντονες αναμνήσεις δημιουργούμε και τόσο μεγαλύτερη είναι η αίσθηση της επιβράδυνσης του χρόνου.

Όταν είμαστε παιδιά, έφηβοι ή στα πρώτα χρόνια της ενηλικίωσης,
η καθημερινότητα μας είναι γεμάτη νέες εμπειρίες.
Δραστηριότητες νέες κατακλύζουν τις ώρες και τις μέρες μας, μαθαίνουμε καινούργια πράγματα, ανακαλύπτουμε, αποκτούμε και εξασκούμε νέες δεξιότητες.
Ως ενήλικες, η ζωή μας μπαίνει σε μια ρουτίνα, μια μονοτονία όπου όλα λίγο πολύ επαναλαμβάνονται, άρα δεν δημιουργούνται νέες έντονες αναμνήσεις όπως την προηγούμενη περίοδο.
Κατά συνέπειαν, κατά τις πρώτες δεκαετίες της ζωής μας, οι πλούσιες εμπειρίες - που μας προσφέρουν έναν μεγάλο όγκο αναμνήσεων - μας κάνουν να πιστεύουμε πως ο χρόνος κυλάει πιο αργά.
Το αντίθετο συμβαίνει όσο μεγαλώνουμε.

Το **2010**, οι **William Friedman** και **Steve Janssen** [605], στο Oberlin College, Ohio, ΗΠΑ, επανέλαβαν την έρευνα των Wittmann-Lehnhoff, και είχαν παρόμοια ευρήματα, δηλαδή ενώ και οι δύο ηλικιακές ομάδες αντιλαμβάνονταν σύντομες χρονικές περιόδους (δηλαδή ώρες, εβδομάδες, μήνες) ότι πέρασαν με την ίδια ταχύτητα, οι ηλικιωμένοι ανέφεραν ότι τα τελευταία 10 χρόνια πέρασαν πιο γρήγορα από ό,τι ανέφεραν οι νεαροί ενήλικες.
Σε μια επέκταση αυτής της μελέτης που δημοσιεύθηκε τον ίδιο χρόνο, οι **Friedman Janssen** και **Makiko Naka** [606] [607], Πανεπιστήμια Hokaido και Ritsumeikan, Ιαπωνία ; Πανεπιστήμιο Nottingham, Αγγλία ; Oberlin College, Ohio, ΗΠΑ, προέβησαν σε παρόμοιες διαπιστώσεις.

Συγκεκριμένα, αναφέρουν ότι σ' εκείνα τα άτομα που αισθάνονταν ότι αντιμετώπιζαν σημαντική **πίεση χρόνου**, ο χρόνος των μικρών χρονικών διαστημάτων (εβδομάδες, μήνες), περνούσε γρήγορα.
Εκείνοι που αισθάνονταν πίεση χρόνου σ' όλη την τελευταία δεκαετία, από την άλλη πλευρά, αισθάνθηκαν ότι τα προηγούμενα δέκα χρόνια είχαν περάσει αστραπιαία.
Τα αποτελέσματα των μελετών ήσαν παρόμοια μεταξύ Γερμανών, Αυστριακών, Ολλανδών, Ιαπώνων και Νεοζηλανδών συμμετεχόντων.

Δύο συμπεράσματα φαίνεται να ισχύουν :

1) Ενώ η ηλικία είναι σίγουρα ένας παράγοντας, η έννοια της «**πίεσης χρόνου**» συμβάλλει σημαντικά στην αντίληψή μας για το χρόνο, σε όλες τις ηλικιακές ομάδες.

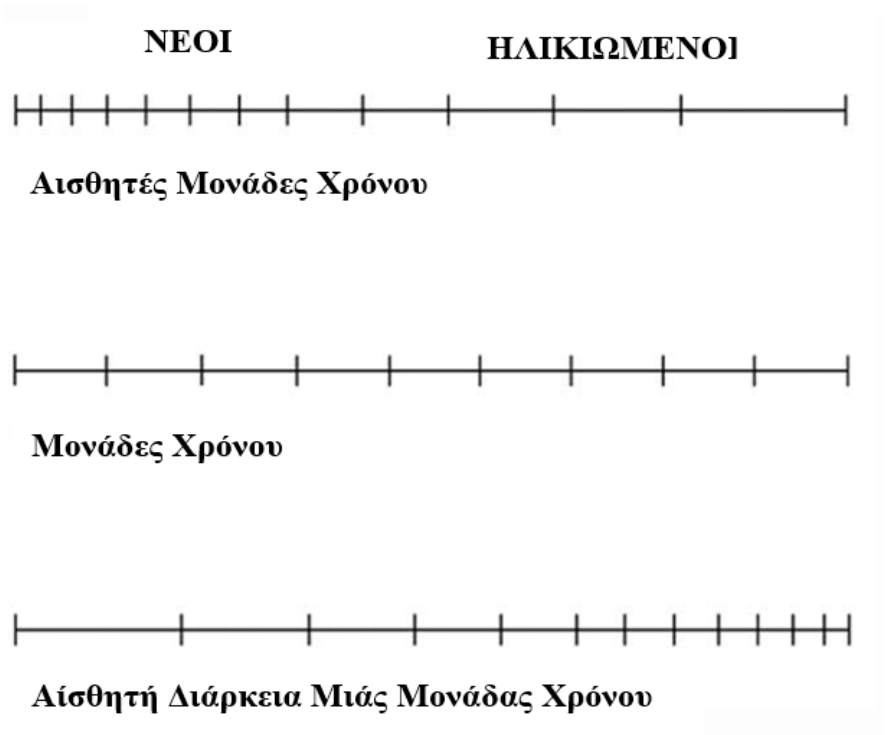
2) Η πίεση χρόνου είναι διαπολιτισμική.

Σύμφωνα με μια νέα έρευνα του **Adrian Bejan** από το Duke University, Durham, NC, ΗΠΑ, που δημοσιεύτηκε στο European Review το **2019** [447] :

Οι διαφορές μεταξύ του "χρόνου του συμβατικού ωρολογιού" και του "χρόνου του μυαλού" είναι υπεύθυνες για την αίσθηση της επιτάχυνσης της ζωής μας όσο μεγαλώνουμε.

Ποια είναι η φυσική βάση για την εντύπωση ότι μερικές ημέρες είναι πιο αργές από άλλες ; Γιατί τείνουμε να εστιάζουμε στο ασυνήθιστο, στην έκπληξη και όχι στο εκάστοτε παρόν ;
Ο λόγος είναι ότι ο **μετρήσιμος «χρόνος του συμβατικού ωρολογιού»** δεν είναι ο ίδιος με τον χρόνο που αντιλαμβάνεται ο ανθρώπινος νους.
Ο «χρόνος του νου» είναι μια ακολουθία εικόνων, αντανακλάσεις της φύσης που τροφοδοτούνται από ερεθίσματα από αισθητήρια όργανα.

Ο ρυθμός με τον οποίο γίνονται αντιληπτές οι αλλαγές στις νοητικές εικόνες μειώνεται με την ηλικία. Εμφανίζεται ελλιπής ευθυγράμμιση μεταξύ χρόνου νοητικής εικόνας και χρόνου του συμβατικού ωρολογιού.



ΣΧΗΜΑ 5

Η κακή ευθυγράμμιση μεταξύ του αντιληπτού χρόνου και του χρόνου του ωρολογιού κατά την διάρκεια της ζωής.

Μεταξύ των πιο κοινών ανθρώπινων αντιλήψεων είναι ότι ο χρόνος περνάει πιο γρήγορα καθώς ένα άτομο μεγαλώνει. Οι μέρες μικραίνουν, το ίδιο και τα χρόνια. Τα χρόνια πετούν. Πού πήγε ο χρόνος ; Πέρυσι ήταν χθες.

Πιο περίεργη και άξια αμφισβήτησης είναι η εντύπωση ότι κάποιες μέρες φαίνεται να περνούν πιο αργά από άλλες.
Οι νεαροί μαθητές βιώνουν αυτήν την αλήθεια όταν δίνουν εξετάσεις που διαρκούν ένα καθωρισμένο χρονικό διάστημα αλλά μοιάζουν να διαρκούν για πάντα.

Το μεγάλωμα μας, φάνηκε να κρατάει για πάντα.
Μια κατσαρόλα που την παρατηρούμε δεν βράζει ποτέ.

Ο χρόνος είναι ένα εκπληκτικό και συναρπαστικό φαινόμενο.
Είναι μια θεμελιώδης ποιότητα του σύμπαντος που, μαζί με τις τρεις γνωστές χωρικές διαστάσεις (μήκος, πλάτος και ύψος), αποτελούν αυτό που ο **Αναξαγόρας** (*Σελ. 430*) και ο **Αϊνστάϊν** περιέγραψαν περίφημα ως **Χωροχρόνο**.

Ο Αϊνστάιν απέδειξε ότι **ο χρόνος είναι σχετικός και μεταβάλλεται υπό την επίδραση της βαρύτητας και της επιτάχυνσης. Επί πλέον, ο χρόνος είναι σχετικός ανάλογα με τον παρατηρητή του και δεν είναι μια αμετάβλητα καθωρισμένη σταθερά παντού στο σύμπαν.**

Αλλά, σύμφωνα με τον **Clifford N. Lazarus** [452] **2020,** Honorary Professor of Psychology at the University of Flores in Buenos Aires, Αργεντινή, πέρα από τις θεωρητικές και πρακτικές εφαρμογές των θεωριών της σχετικότητας του Αϊνστάϊν, σχεδόν κάθε άνθρωπος γνωρίζει διαισθητικά ότι ο χρόνος είναι σχετικός, επειδή φαίνεται να περνάει πολύ πιο γρήγορα όσο μεγαλώνουμε.
Ως εκ τούτου, το πώς ένα ωρολόϊ μετρά τον χρόνο και πώς εμείς οι άνθρωποι τον αντιλαμβανόμαστε εχει αρκετή διαφορά.
Αυτή η επιτάχυνση του υποκειμενικού χρόνου με την πρόοδο της ηλικίας είναι καλά τεκμηριωμένη, αλλά δεν υπάρχει συναίνεση για τον μηχανισμό που την προκαλεί.

Μια άλλη ενδιαφέρουσα υπόθεση πηγάζει από το γεγονός ότι τα μικρά παιδιά έχουν ταχύτερους καρδιακούς παλμούς και ταχύτερους ρυθμούς αναπνοής από τους ενήλικες. Άρα, είναι πιθανό, οι ηλεκτροφυσικοί κυματισμοί και ρυθμοί του εγκεφάλου τους να είναι επίσης ταχύτεροι.
Ακριβώς όπως ο βηματοδότης της καρδιάς επιβραδύνει τον ρυθμό της καρδιάς καθώς τα παιδιά μεγαλώνουν, μπορεί ο εγκέφαλος να έχει βηματοδότη που επιταχύνει όσο οι άνθρωποι γερνούν και αυτός ο «νευρικός μετρονόμος» να παρέχει μια εσωτερική αίσθηση της ροής του χρόνου.

Πράγματι, αν ζητήσετε από ένα μικρό παιδί να καθήσει ήσυχα, να κλείσει τα μάτια του και να δηλώσει πότε έχει περάσει ένα λεπτό, τα περισσότερα παιδιά θα αναφέρουν ότι έχουν περάσει 60 έως 70 δευτερόλεπτα.

Εκτελέστε το ίδιο πείραμα με ενήλικες και ηλικιωμένους και πιθανώτατα θα αναφέρουν σε 40 δευτερόλεπτα ή λιγότερο, ότι έχει περάσει ένα λεπτό.
Αυτό δείχνει ότι οι εγκέφαλοι των παιδιών «χτυπούν» πιο γρήγορα από αυτούς των ενηλίκων επιτρέποντας στα παιδιά να έχουν πιο συνειδητές εμπειρίες σε μια δεδομένη μονάδα ωρολογιακού χρόνου.
Το αποτέλεσμα είναι ότι η υποκειμενική ροή του χρόνου κινείται πιο αργά για τα παιδιά από ό,τι για τους ενήλικες.

Μια συναρπαστική εξήγηση που επεκτείνει τη θεωρία του **Νευρικού Βηματοδότη** έχει προταθεί πρόσφατα από τον καθηγητή **Adrian Bejan** [609], **2022**. Παρουσιάζει ένα επιχείρημα βασισμένο στη φυσική της επεξεργασίας νευρωνικών σημάτων.
Ο Bejan υποθέτει ότι, με την πάροδο του χρόνου, ο ρυθμός με τον οποίο επεξεργαζόμαστε οπτικές πληροφορίες επιβραδύνεται και αυτό είναι που κάνει τον χρόνο να «επιταχύνεται» καθώς μεγαλώνουμε.

Σήμερα, πολλοί νέοι άνθρωποι βιώνουν στρέβλωση του χρόνου επειδή ξοδεύουν πάρα πολύ χρόνο στα μέσα κοινωνικής δικτύωσης.
Αυτό έχει σοβαρές συνέπειες που κυμαίνονται από στέρηση ύπνου έως και ψυχικές διαταραχές.
Ο χρόνος αντιπροσωπεύει αντιληπτές αλλαγές σε ερεθίσματα (παρατηρούμενα γεγονότα), όπως οπτικές εικόνες. Το ανθρώπινο μυαλό αντιλαμβάνεται την πραγματικότητα (φύση, περιβάλλον) μέσω εικόνων που γίνονται αισθητές καθώς τα οπτικά ερεθίσματα φτάνουν στον φλοιό.

Ο νους αισθάνεται την «αλλαγή του χρόνου» όταν αλλάζει η αισθητή εικόνα.
Το Παρόν είναι τελικά διαφορετικό από το Παρελθόν επειδή η νοητική θέαση έχει αλλάξει και όχι επειδή το λέει κάποιο ωρολόϊ.
Αντίθετα, ο "χρόνος ωρολογιού" που ενώνει όλα τα συστήματα ζωντανής ροής, έμψυχα και άψυχα, είναι μετρήσιμος. Η περίοδος ημέρας-νύχτας διαρκεί 24 ώρες σε όλα τα ωρολόγια, ωρολόγια τοίχου και καμπαναριά.

Ωστόσο , ο ωρολογιακός χρόνος δεν είναι χρόνος μυαλού.

Ο χρόνος που αντιλαμβανόμαστε δεν είναι ο ίδιος με τον χρόνο που αντιλαμβάνεται κάποιος άλλος. Γιατί ; Επειδή το νεαρό μυαλό λαμβάνει περισσότερες εικόνες κατά τη διάρκεια μιας ημέρας σε σύγκριση με το ίδιο μυαλό στα γηρατειά.
Οι **Herzog et al., 2016** [448]**,** από Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Lausanne, Ελβετία και Department of Psychiatry, University of Ulm, Γερμανία, σημειώνουν ότι ο εγκέφαλος λειτουργεί με τρόπο ώστε :

Συνειδητά αντιλαμβανόμαστε μόνο την πιο πιθανή λύση και όχι μια συγκεχυμένη πολλαπλότητα πιθανοτήτων που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της ασυνείδητης επεξεργασίας.

Βιώνουμε τον κόσμο ως μια αδιάλειπτη ροή ερεθισμάτων, γεγονότων και εμπειριών. Το ανθρώπινο μυαλό χρειάζεται κάποιο χρόνο για να επεξεργασθεί το "εκπληκτικό" ερέθισμα και αισθάνεται τον χρόνο να αλλάζει όταν αλλάζουν οι εικόνες που βλέπει.
Αυτό φαίνεται και από το πόσο συχνά κινούνται τα μάτια των νεογέννητων (**Σακκαδικές κινήσεις ***) για να συλλέξουν πληροφορίες, σε σχέση με τους ενήλικες καθώς τα νεογέννητα επεξεργάζονται εικόνες ταχύτερα.

***** Οι **Σακκαδικές κινήσεις** είναι εκούσιες κινήσεις των οφθαλμών (> 100.000 / ημέρα), με τις οποίες «σαρώνουμε» μία εικόνα. Είναι οι πιο γρήγορες κινήσεις από όλες τις κινήσεις του ανθρώπινου σώματος, με γωνιακή ταχύτητα μέχρι 700 έως 900^0/sec και πολύ σύντομες (1 ανά 50 msec), οι οποίες πραγματοποιούνται συνεχώς κατά την διάρκεια της ημέρας. Το πλάτος τους είναι 1^0– 20^0 και η κατεύθυνση τους είναι εκούσια ενώ η ταχύτητά τους είναι ακούσια και καθορίζεται από την εκκεντρότητα του στόχου. Η εκκεντρότητα και η προβλεψιμότητα του στόχου καθορίζει και την καθυστέρηση της απόκρισής τους. Τέλος, υφίστανται και χωρίς απαραιτήτως την ύπαρξη στόχου, ακόμα δηλαδή και σε σκοτεινές συνθήκες.

Η συχνότητα με την οποία συμβαίνουν οι αλλαγές των νοητικών εικόνων μειώνεται όσο μεγαλώνουμε. Δηλαδή, οι μεγαλύτεροι σε ηλικία βλέπουν λιγότερες εικόνες στον ίδιο χρόνο και έτσι τους φαίνεται πως ο χρόνος περνάει πιο γρήγορα. Όσο αυξάνουμε το διάστημα μεταξύ κάθε εικόνας, τόσο περισσότερη κίνηση πραγματοποιείται μεταξύ κάθε σταθερής σκηνής, δίνοντας την ψευδαίσθηση πως τα γεγονότα συμβαίνουν ταχύτερα.

Οι **Arian Shamei** και **Miriam Boutros** [661], Nov**. 2024,** ερευνητές από το École de Technologie Supérieure, Montreal, Καναδάς και το Πανεπιστήμιο Dartmouth, MA, ΗΠΑ, διερευνούν την χρήση μικροφώνων και ακουστικών για τον εντοπισμό πρώιμων σημείων της νόσου του **Alzheimer**. Η Miriam Boutros παρουσίσε την εργασία της στο πλαίσιο της 187ης Συνάντησης της Ακουστικής Εταιρείας της Αμερικής, 18-22 Νοεμβρίου 2024.

Παρατηρήθηκε ότι **οι οφθαλμικές μεταπηδήσεις ματιών, που είναι γνωστές ως saccades, είναι πιο αργές σε άτομα με Alzheimer**.
Η μεταπήδηση (saccade) ή οφθαλμική μεταπήδηση είναι μία γρήγορη συζυγής κίνηση των οφθαλμών που αλλάζει το σημείο της προσοχής του οπτικού συστήματος.

"Τα άτομα με Αλτσχάϊμερ παρουσιάζουν απώλεια κινητικού ελέγχου μαζί με γνωστική εξασθένιση. Αυτές οι γρήγορες μεταπηδήσεις των ματιών σε ασθενείς με Αλτσχάϊμερ είναι συχνά πιο αργές, λιγότερο ακριβείς ή καθυστερημένες σε σύγκριση με εκείνες σε υγιή άτομα. Οι κινήσεις των ματιών είναι συναρπαστικές επειδή είναι από τις πιο γρήγορες και ακριβείς κινήσεις στο ανθρώπινο σώμα, επομένως βασίζονται τόσο στις κινητικές δεξιότητες όσο και στη γνωστική λειτουργία".

Τα ευρήματά των ειδικών, έδειξαν πώς τα μικρόφωνα θα μπορούσαν να είναι η καλύτερη μέθοδος διάκρισης των πιο αργών οφθαλμικών μεταπηδήσεων.
Η ομάδα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα ακουστικά με μικρόφωνο θα ήσαν πιο κατάλληλα.

Η Miriam Boutros, η οποία παρουσίασε τα ευρήματα, εδήλωσε:

"*Χρησιμοποιούμε μια συσκευή που ονομάζεται **Hearable**. Είναι ένα ακουστικό με ενσωματωμένα μικρόφωνα που καταγράφουν φυσιολογικά σήματα από το σώμα. Ο στόχος μας είναι να αναπτύξουμε αλγόριθμους παρακολούθησης της υγείας για ακουστικά, ικανούς για συνεχή, μακροχρόνια παρακολούθηση και έγκαιρη ανίχνευση ασθενειών*".

Σύμφωνα με την ομάδα των επιστημόνων, οι κινήσεις των ματιών, συμπεριλαμβανομένων των saccades, προκαλούν δονήσεις στο ακουστικό τύμπανο που μπορούν να συλληφθούν από ευαίσθητα μικρόφωνα που ευρίσκονται στο αυτί.

Ωστόσο, ενδιαφέρουσες ψευδαισθήσεις και πρόσφατα πειράματα δείχνουν ότι ο κόσμος δεν μεταφράζεται συνεχώς σε συνειδητή αντίληψη.
Αντίθετα, η αντίληψη φαίνεται να λειτουργεί με ιδιαίτερο τρόπο, ακριβώς όπως οι ταινίες φαίνονται συνεχείς αν και αποτελούνται από διακριτές εικόνες.
Ήδη από το **1989** οι **Levin, I.** and **Zakay, D.** [449] από το Πανεπιστήμιο του Tel-Aviv, Ισραήλ, αποδίδουν ιδιαίτερη σημασία στην Ικανότητα "προσοχής" ως προϋπόθεση για τη διαμόρφωση της ροής του χρόνου και ως εκ τούτου, της διάρκειας των γεγονότων.

Πολλές μελέτες διεπίστωσαν ότι το πιο εκπληκτικό ερέθισμα μέσα σε μια σειρά γεγονότων γίνεται αντιληπτό για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, είτε επειδή επιστρατεύει μεγαλύτερη προσοχή, είτε επειδή το γεγονός είναι λιγότερο προβλέψιμο. Όσο μεγαλώνουμε, μεγαλώνουν και τα δίκτυα νευρώνων στον εγκέφαλό μας τόσο σε μέγεθος όσο και σε περιπλοκότητα, με αποτέλεσμα τα οπτικά σήματα να διασχίζουν μεγαλύτερα μονοπάτια.

Όταν αυτά τα μονοπάτια αρχίσουν να γερνούν, ελαττώνεται η ευαισθησία τους, εμφανίζουν μεγαλύτερη αντίσταση στη ροή των ηλεκτρικών σημάτων και ο ρυθμός επεξεργασίας των εικόνων μειώνεται.

Αν και γνωρίζουμε ότι ο χρόνος δεν είναι παρά ένα ανθρώπινο κατασκεύασμα, συνεχίζει να εξουσιάζει τις ζωές μας - συχνά τυραννικά - και φυσικά συνιστά όχι μόνο ένα κοινό κώδικα επικοινωνίας αλλά και ένα «μέτρο» για να αξιολογήσουμε τα πεπραγμένα μας.

Όμως, όπως θα δούμε στο τέλος αυτού του βιβλίου (**Μέρος Χ**) και όπως προτείνουμε, η αίσθηση της ταχύτερης ή βραδύτερης ροής του χρόνου κατά την διάρκεια μιας εμπειρίας, εκφράζει τον πραγματικό χρόνο που διήρκεσε η εμπειρία αυτή, δηλαδή :

Η αίσθηση της ροής του χρόνου υπακούει στο Βιολογικό Ωρολόϊ το οποίο είναι ο αληθινός χρονομετρητής της ζωής μας.

Τότε θα κατανοήσουμε ότι η αίσθηση μας για επιτάχυνση της ροής του Ωρολογιακού Χρόνου ισοδυναμεί με **αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης**, αλλά μέχρι τότε είναι ανάγκη να εξοικειωθούμε με κάποιες ακόμη βασικές έννοιες.

Το καλό είναι πως σύμφωνα με τα ερευνητικά δεδομένα, έχουμε την δύναμη να κάνουμε τον χρόνο να κυλά και πάλι πιο αργά.
Το μόνο που χρειάζεται να κάνουμε είναι να συνεχίζουμε να μαθαίνουμε και να τολμάμε νέα πράγματα, να εξερευνούμε νέα μέρη, να γνωρίζουμε νέους ανθρώπους, να βλέπουμε περισσότερες εικόνες στον ίδιο χρόνο.

Πού πήγε ο χρόνος ;

Αναρωτιούνται συχνά μεσήλικες και ηλικιωμένοι.
Πολλοί από εμάς αισθανόμαστε ότι ο χρόνος περνάει πιο γρήγορα καθώς μεγαλώνουμε, μια αντίληψη που μπορεί να οδηγήσει σε τύψεις για όσα δεν προλάβαμε να κάνουμε. Υπάρχουν καλοί λόγοι για τους οποίους οι ηλικιωμένοι μπορεί να αισθάνονται έτσι.
Όταν πρόκειται για τον τρόπο που αντιλαμβανόμαστε τον χρόνο, οι άνθρωποι εκτιμούν την διάρκεια ενός γεγονότος από δύο πολύ διαφορετικές οπτικές γωνίες :

--- **Μια προοπτική πλεονεκτική θέση**, όσο ένα γεγονός εξακολουθεί να συμβαίνει

--- **Μια αναδρομική θέση**, μετά το τέλος του γεγονότος.

Επιπλέον, η εμπειρία μας από τον χρόνο ποικίλλει ανάλογα με το τι κάνουμε και πώς αισθανόμαστε γι 'αυτό.
Στην πραγματικότητα, **ο χρόνος "πετάει" όταν διασκεδάζουμε**.

Η συμμετοχή σε ένα νέο, ευχάριστο πρόγραμμα δραστηριοτήτων κάνει τον χρόνο να φαίνεται ότι περνάει πιο γρήγορα στη διάρκεια της συμμετοχής.
Αλλά αν θυμηθούμε αυτή τη δραστηριότητα αργότερα, θα φαίνεται ότι διήρκεσε περισσότερο από τις πιο πεζές εμπειρίες. Ποιος είναι ο λόγος ;

Ο εγκέφαλός μας κωδικοποιεί νέες εμπειρίες αλλά όχι οικείες, στη μνήμη και η αναδρομική κρίση μας για τον χρόνο βασίζεται στο πόσες νέες αναμνήσεις δημιουργούμε κατά την διάρκεια μιας συγκεκριμένης περιόδου.
Δηλαδή, όσο περισσότερες νέες αναμνήσεις δημιουργούμε σε μια απόδραση το Σαββατοκύριακο, τόσο μεγαλύτερης διάρκειας θα φαίνεται αυτό το ταξίδι εκ των υστέρων.
Το φαινόμενο αυτό, η **Claudia Hammond** [453], από το Boston University's London base, Αγγλία, στο βιβλίο της "Time Warped : Unlocking the Mysteries of Time Perception - Στρέβλωση του χρόνου : Ξεκλειδώνοντας τα Μυστήρια της Αντίληψης (Αίσθησης) του χρόνου", **2012**, έχει ονομάσει «**Holiday Paradox**», δηλαδή «**Παράδοξο των διακοπών**».

Έχετε προσπαθήσει ποτέ να περάσετε μια μέρα χωρίς να κοιτάξετε ένα ωρολόϊ ή να ελέγξετε το ωρολόϊ σας ; Είναι σχεδόν αδύνατον.
Ο χρόνος κυβερνά τη ζωή μας, αλλά πόσο τον καταλαβαίνουμε;
Και είναι δυνατόν να επανεκπαιδεύσουμε τον εγκέφαλό μας και να βελτιώσουμε τη σχέση μας με τον χρόνο ;
Η «αίσθηση του χρόνου» είναι μόνο μια αντίληψη. Μοιάζει περισσότερο με μια ψυχική κατασκευή, που αλλάζει συνεχώς με την πάροδο του χρόνου.

Αυτό ουσιαστικά σημαίνει ότι **τα δευτερόλεπτα, τα λεπτά και οι ώρες που έχουμε στο κεφάλι μας είναι εγγενώς διαφορετικά από αυτά που μετράμε στα ωρολόγια μας**.
Απλώς να θυμάστε ότι αν αισθάνεστε τον κάθε χρόνο να περνάει πιο γρήγορα από τον προηγούμενο, δεν είστε τρελλοί…απλά μεγαλώνετε !

Ο εγκέφαλός μας συρρικνώνει τον χρόνο όταν οι ημέρες ή οι εβδομάδες είναι παρόμοιες. Έτσι, για έναν 80χρονο που κάνει σε μεγάλο βαθμό το ίδιο πράγμα κάθε μέρα, η χρονιά θα συρρικνωθεί στο μυαλό του και θα νιώσει ότι πέρασε γρήγορα.

ΧΡΟΝΙΚΕΣ ΨΕΥΔΑΙΣΘΗΣΕΙΣ

Οι Χρονικές Ψευδαισθήσεις είναι στρεβλώσεις της αίσθησης του χρόνου που αφορούν στην **εκτίμηση των χρονικών διαστημάτων** (Πότε ήταν η τελευταία φορά που είδες τον γιατρό σου ;), στη **διάρκεια των χρονικών διαστημάτων** (Πόσο χρόνο περίμενες στο γραφείο του γιατρού ;), στη **συγχρονικότητα των γεγονότων**.
Οι άνθρωποι τείνουν να θυμούνται πρόσφατα γεγονότα σαν να συνέβησαν σε παλαιότερο χρόνο (**Οπισθόδρομος Τηλεσκόπησις** - Backward Telescoping) και παλαιότερα γεγονότα σαν να συνέβησαν πρόσφατα (**Προσθιόδρομος Τηλεσκόπησις -** Forward Telescoping).

Σύμφωνα με το **νόμο του Vierordt** [152] (**Stefan Glasauer et al. 2021,** Brandenburg University of Technology ; Ludwig-Maximilians-Universität Munich, Γερμανία) :

"**Μικρότερα διαστήματα τείνουν να υπερεκτιμώνται ενώ τα μεγαλύτερα τείνουν να υποεκτιμώνται"**.

Χρονικά διαστήματα που σχετίζονται με περισσότερες αλλαγές γίνονται αισθητά ως μεγαλύτερα από αυτά με λιγότερες αλλαγές.

Η διάρκεια μιας εργασίας γίνεται αισθητή ως μικρότερη εάν υπάρχει **κίνητρο** και ως μεγαλύτερη όταν δεν υπάρχει ή όταν η εργασία διακόπτεται.
Ηχητικά ερεθίσματα προσλαμβάνονται ως μεγαλύτερης διάρκειας από τα Οπτικά ερεθίσματα.

Μεγαλύτερη ένταση του ερεθίσματος αυξάνει την αίσθηση της διάρκειας του.

Η Ψευδαίσθηση του Χρόνου : Μια Ψυχολογική Προοπτική

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος έχει μια πολύπλοκη σχέση με την αντίληψη του χρόνου και συχνά επηρεάζεται από γνωστικές προκαταλήψεις και συναισθήματα. Στο πλαίσιο των καθημερινών εργασιών, τα άτομα τείνουν να υπερεκτιμούν την ικανότητά τους να ολοκληρώσουν πολλές δραστηριότητες μέσα σε περιορισμένο χρονικό διάστημα.
Αυτό το φαινόμενο, γνωστό ως **"Πλάνη σχεδιασμού"**, είναι αποτέλεσμα της φυσικής αισιοδοξίας των ανθρώπων και της εστίασης στο καλύτερο σενάριο.

Όταν προγραμματίζουμε τις εργασίες μιας ημέρας, συχνά υποθέτουμε ότι όλα θα προχωρήσουν απρόσκοπτα χωρίς να λαμβάνουμε υπόψιν πιθανά εμπόδια ή περισπασμούς. Όταν όμως πρόκειται για ετήσιους στόχους και μακροπρόθεσμα έργα, τα άτομα συχνά υποτιμούν τις δυνατότητές τους.
Η αιτία έγκειται στη δυσκολία του εγκεφάλου μας να κατανοήσει και να συλλάβει μεγάλα χρονικά πλαίσια.

Το φαινόμενο της **"Παραμέλησης διάρκειας"** δείχνει ότι οι άνθρωποι τείνουν να αγνοούν το χρονικό διάστημα που απαιτείται για την επίτευξη μεγαλύτερων στόχων, οδηγώντας σε υποτίμηση του τι μπορεί να επιτευχθεί μέσα σε ένα χρονικό διάστημα.

Η Νευροεπιστήμη της Αντίληψης του Χρόνου

Η Νευροεπιστήμη παρέχει συναρπαστικές γνώσεις για τον τρόπο με τον οποίο ο εγκέφαλός μας επεξεργάζεται τον χρόνο. Η έρευνα δείχνει ότι το εσωτερικό ωρολόϊ του εγκεφάλου μας, είναι υπεύθυνο και για την αντίληψή μας για τα χρονικά διαστήματα. Αυτό το εσωτερικό ωρολόϊ επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της **προσοχής**, των **κινήτρων** και των **συναισθηματικών καταστάσεων**, οι οποίες επηρεάζουν την αντίληψή μας για το χρόνο.

Όταν εξετάζουμε εργασίες σε καθημερινή βάση, ο εγκέφαλός μας μπορεί να υποστεί ένα φαινόμενο που ονομάζεται **"Διαστολή του χρόνου"**.
Αυτό συμβαίνει όταν η αντίληψή μας για το χρόνο εκτείνεται, δημιουργώντας την αίσθηση της μεγαλύτερης διάρκειας της εμπειρίας.

Αισθανόμαστε σίγουροι για την ικανότητά μας να ολοκληρώσουμε εργασίες μέσα σε μια δεδομένη ημέρα αλλά όταν σκεφτόμαστε ετήσιους στόχους, ο εγκέφαλος μας βιώνει **"Συμπίεση χρόνου"**.

Αγωνίζεται να κατανοήσει παρατεταμένες περιόδους, κάνοντας ένα έτος να το αισθανόμαστε πολύ μικρότερο εκ των υστέρων από ό,τι όταν το θεωρούμε ως μελλοντικό χρονικό πλαίσιο.

Η Αντίληψη του Χρόνου και Οι Ψευδαισθήσεις της

Ο χρόνος μοιάζει να ρέει σταθερά από το παρελθόν στο μέλλον.
Αυτή είναι μια περίπλοκη ψευδαίσθηση που ο εγκέφαλός μας εργάζεται σκληρά για να δημιουργήσει. Στην πραγματικότητα, ο εγκέφαλός μας διαχειρίζεται συνεχώς την αντίληψή μας για το χρόνο με τρόπο που είναι συχνά αντιφατικός.
Από τη μία πλευρά, ο χρόνος φαίνεται να είναι σταθερός.
Δεν μπορείς ποτέ να επιστρέψεις στο παρελθόν και κάθε μέρα, μήνας και χρόνος, περνά αμείλικτα στον επόμενο.
Όμως γνωρίζουμε ότι αυτό δεν είναι ακριβώς αλήθεια :

Υπάρχουν στιγμές που φαίνονται να εκτείνονται στο άπειρο.

Πόσο γρήγορα περνάει μια μέρα στην παραλία ;
Η αλήθεια είναι ότι ο εγκέφαλος επιτρέπει πολλές μορφές αίσθησης του χρόνου και ασκεί την επιροή του μέσω ψευδαισθήσεων.
Η ποικιλία των ψευδαισθήσεων που ανεκαλύφθησαν δείχνει τους υποκείμενους νευρωνικούς μηχανισμούς της αντίληψης του χρόνου (**David M Eagleman** [467]**, 2008**, Department of Neuroscience and Psychiatry, Baylor College of Medicine, Houston, TX, ΗΠΑ).

Έχουμε **3 ποικιλίες χρονικών ψευδαισθήσεων** που ο εγκέφαλός χρησιμοποιεί για να διαχειρισθεί τη ροή του χρόνου και οι οποίες καταδεικνύουν την υποκειμενική φύση του χρόνου και την επίδραση που έχει το υποσυνείδητο στη βιωμένη εμπειρία μας :

1. ΧΡΟΝΟΣΤΑΣΗ Εάν έχετε ένα αναλογικό ωρολόϊ στο σπίτι, δείτε τι συμβαίνει όταν το κοιτάζετε αφού έχετε διαβάσει ένα βιβλίο ή έχετε παρακολουθήσει τηλεόραση. Παρατηρήστε ότι ο δείκτης των δευτερολέπτων φαίνεται να καθυστερεί για μια στιγμή πάρα πολύ, σαν να είχε παγώσει ακριβώς πριν κοιτάξετε το ωρολόϊ.

--- Γιατί ένα ωρολόϊ εμφανίζεται μερικές φορές σταματημένο ;

--- Πως είναι δυνατόν να αντιλαμβανόμαστε τον κόσμο σε αργή κίνηση κατά την διάρκεια ενός αυτοκινητιστικού δυστυχήματος ;

--- Μπορεί η δράση και το αποτέλεσμα να αντιστραφούν ;

Η αντίληψη του χρόνου είναι εκπληκτικά επιρρεπής σε μετρήσιμες στρεβλώσεις και ψευδαισθήσεις. Τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί αξιοσημείωτη πρόοδος στον εντοπισμό και την ποσοτικοποίηση των χρονικών ψευδαισθήσεων της **διάρκειας**, της **χρονικής σειράς** και της **συγχρονικότητας** των γεγονότων και των εμπειριών.

Κάθε φορά που εστιάζουμε σε κάτι, όπως ένα βιβλίο, τα μάτια μας λαμβάνουν πληροφορίες πριν το συνειδητοποιήσουμε πλήρως. Το σήμα από το φως που αναπηδά από τη σελίδα πρέπει να σταλεί στον οπτικό φλοιό πριν μπορέσει να υποστεί επεξεργασία και να γίνει "πραγματικό" σ' εμάς.
Αυτό συμβαίνει όλη την ώρα, οπότε δεν παρατηρούμε πραγματικά ότι συμβαίνει. Ωστόσο, όταν μετατοπίζουμε την εστίαση της προσοχής μας μετακινώντας γρήγορα τα μάτια μας σε έναν νέο στόχο - ένα αναλογικό ωρολόϊ - ο οπτικός φλοιός μας σταματά να δέχεται νέες πληροφορίες.

Τα μάτια μας εξακολουθούν να καταγράφουν δεδομένα, αλλά αυτά δεν υποβάλλονται σε επεξεργασία και έτσι δεν τα αντιλαμβανόμαστε συνειδητά. Αν συνέβαινε διαφορετικά, το μόνο που θα αντιλαμβανόμασταν θα ήταν μια πολύ θολή και αποπροσανατολιστική εικόνα.
Για να αποφευχθεί αυτό, ο οπτικός φλοιός κλείνει για το σύντομο χρονικό διάστημα που μετακινούμε τα μάτια μας και ενεργοποιείται εκ νέου μόλις σταματήσει η κίνηση. Ο λόγος για τον οποίο ο δείκτης των δευτερολέπτων ενός ωρολογιού φαίνεται να καθυστερεί όταν το κοιτάζετε για πρώτη φορά είναι ότι :

Ο εγκέφαλός σας πήρε μια εικόνα του δείκτη δευτερολέπτων τη στιγμή που το παρατηρήσατε και την αντέγραψε-επικόλλησε στη διάρκεια αυτών των λίγων χιλιοστών του δευτερολέπτου στο παρελθόν που ο οπτικός φλοιός σας δεν έγραφε. Αυτό αλλάζει ουσιαστικά τη μνήμη αυτών των χιλιοστών του δευτερολέπτου, έτσι ώστε να βιώνετε ομαλά αδιάκοπη συνείδηση.

Αυτές και πολλές άλλες θαυμαστές λειτουργίες των ανθρώπινων ματιών, ενέπνευσαν τον Άγγλο Φυσιοδίφη, Βιολόγο και Γεωλόγο **Charles Darwin** [44] **(1809-1882),** να διατυπώσει μια εξαιρετική περιγραφή των δυνατοτήτων των ματιών που θέτει σε αμφισβήτηση τον από πολλούς θεωρούμενο ως δεδομένο, αθεϊσμό του **:**

"Η υπόθεση ότι το μάτι με όλες τις μοναδικές δυνατότητες προσαρμογής της εστίας σε διάφορες αποστάσεις, υποδοχής διαφόρων ποσοτήτων φωτός και διόρθωσης σφαιρικών και χρωματικών παρεκκλίσεων, θα μπορούσε να σχηματισθεί με την φυσική επιλογή, μου φαίνεται, απροκάλυπτα ομολογώ, παράλογη στον ύψιστο βαθμό"

2. ΤΟ ΠΕΡΙΕΡΓΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ (The Oddball Effect) Με απλά λόγια, το Περίεργο Φαινόμενο είναι η επιβράδυνση της αίσθησης μας για τον χρόνο όταν αντιμετωπίζουμε κάτι εξαιρετικό, ξεχωριστό.
Οι ψυχολόγοι εικάζουν ότι το Περίεργο Φαινόμενο είναι μια εξελικτική στρατηγική που έχει σχεδιαστεί για να μας κάνει να δίνουμε μεγαλύτερη προσοχή σε πράγματα που είναι καινούργια, σε πράγματα που ξεχωρίζουν και έχουν μεγάλη σημασία για την προσαρμογή και την επιβίωση σε συνθήκες υψηλής επικινδυνότητας.

Ένα εύρημα που υποστηρίζει αυτή την άποψη είναι ότι το αποτέλεσμα ενισχύεται όταν ένα οπτικό ερέθισμα μεγαλώνει, σαν να γεννιέται, να αυξάνεται σταδιακά ή να πλησιάζει τον θεατή. Ομοίως, το αποτέλεσμα μειώνεται όταν το περίεργο ερέθισμα μικραίνει, σαν να απομακρύνεται.

Η ιδέα εδώ είναι ότι ο εγκέφαλός μας προσπαθεί να τονίσει τη σημασία του νέου και άγνωστου που μας πλησιάζει και να αυξήσει την εγρήγορση μας για την αντιμετώπιση ενδεχομένου κινδύνου, όπως π.χ. ένας ρινόκερος που επιτίθεται. Αντιθέτως, ένας ρινόκερος που απομακρύνεται από εσάς θα ήταν προφανώς λιγότερο σημαντικός, και ο εγκέφαλός σας δεν θα χρειαζόταν να του δώσει τόση προσοχή.

3. Η ΔΥΝΑΜΗ ΤΟΥ ΦΟΒΟΥ Διαφορετικές συναισθηματικές καταστάσεις μπορούν επίσης να έχουν ισχυρή επίδραση στην αντίληψη του χρόνου. Η πιο γνωστή περίπτωση είναι ότι η εμπειρία του φόβου φαίνεται να επιβραδύνει τον χρόνο, κι αυτό οφείλεται εν μέρει στο Περίεργο Φαινόμενο. Αυτές οι μοναδικές καταστάσεις τείνουν να ξεχωρίζουν από την κανονική μας ζωή και έτσι γίνονται αισθητές ως μεγαλύτερης διάρκειας.

Πολλές αναφορές δείχνουν ότι έντονα γεγονότα ή γεγονότα που προκαλούν φόβο, όπως η ελεύθερη πτώση με αλεξίπτωτο ή πολύ σοβαρές καταστάσεις ζωής ή θανάτου, μπορούν να προκαλέσουν επιβράδυνση της αίσθησης του χρόνου.

Καθώς η **Αδρεναλίνη** απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος, ο καρδιακός ρυθμός ανεβαίνει. Οι βρόγχοι διαστέλλονται για να επιτρέψουν την εισπνοή περισσότερου οξυγόνου, οι κόρες των ματιών διαστέλλονται για να επιτρέψουν την απόκτηση περισσότερων πληροφοριών.
Η προσωρινή πτώση της αρτηριακής πίεσης σε καταστάσεις συναισθηματικού Stress, ή σε καταστάσεις πανικού προκαλούν προσωρινή **Όραση σήραγγας** (Tunnel Vision), Cleveland Clinic Tunnel Vision (Peripheral Vision Loss) [454] που επιτρέπει την επικέντρωση του οπτικού πεδίου και καλύτερη εστίαση προς την κατεύθυνση του κινδύνου.

Τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα ανεβαίνουν για να προσφέρουν περισσότερη ενέργεια και ο χρόνος φαίνεται να επιβραδύνεται για να αυξηθούν οι πιθανότητες επιτυχούς αντιμετώπισης του στρεσογόνου παράγοντος.

Οι χρονικές εκτιμήσεις είναι κατασκευές του εγκεφάλου και είναι πολύ εύκολο να χειραγωγηθούν πειραματικά. Οι εκτιμήσεις της διάρκειας ανάμεσα σε σύντομα χρονικά διαστήματα υπόκεινται σε διάφορους τύπους ψευδαισθήσεων. Ας κάνουμε ένα πείραμα τώρα : Κοιτάξτε τα μάτια σας σ' έναν καθρέπτη και μετακινήστε το σημείο εστίασής σας δεξιά και αριστερά, έτσι ώστε να κοιτάζετε το δεξί σας μάτι, μετά το αριστερό σας μάτι και πάλι πίσω.

Τα μάτια σας χρειάζονται δεκάδες χιλιοστά του δευτερολέπτου για να μετακινηθούν βαλλιστικά από τη μία θέση στην άλλη - αλλά εδώ είναι το μυστήριο :

Ποτέ δεν βλέπετε τα μάτια σας να κινούνται.

Τι συμβαίνει με τα κενά στο χρόνο ενώ τα μάτια σας κινούνται ;
Γιατί ο εγκέφαλός σας δεν ενδιαφέρεται για τις μικρές απουσίες οπτικών ερεθισμάτων ; Τα τελευταία χρόνια, αρκετές ομάδες εξέτασαν πιο προσεκτικά την αντίληψη του χρόνου γύρω από τις κινήσεις των ματιών. Αυτό άρχισε με μια εξέταση της ψευδαίσθησης του «σταματημένου ωρολογιού».
Οι **Yarrow et al.** [179], **2001,** Institute of Neurology, University College London, Αγγλία, επρότειναν ότι η σκηνή στην οποία προσγειώνονται τα μάτια γεμίζει αναδρομικά το χρονικό κενό, ώστε η κίνηση των ματιών να αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της αίσθησης του χρόνου.

Οι **Morrone et al.** [574], **2005,** Facoltà di Psicologia, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Ιταλία, ανεκάλυψαν στη συνέχεια ότι οι εκτιμήσεις της διάρκειας συμπιέζονταν κατά τη διάρκεια των σακκαδικών οφθαλμικών κινήσεων.
Γενικότερα, οι παραμορφώσεις διάρκειας μπορούν να προκληθούν από τις ιδιότητες των ίδιων των ερεθισμάτων.
Για παράδειγμα, αποδείχθηκε στις αρχές του περασμένου αιώνα ότι η υποκειμενική διάρκεια διαστέλλεται από την κίνηση ή την πολυπλοκότητα της ακολουθίας των γεγονότων.

Αυτές οι παρατηρήσεις εξελίχθηκαν σε προτάσεις ότι ο εγκέφαλος εκτιμά τον χρόνο με βάση τον αριθμό των "γεγονότων" που συμβαίνουν, δηλαδή η εμφάνιση πολλών γεγονότων ερμηνεύεται από τον εγκέφαλο ως μεγαλύτερη διάρκεια. Προς υποστήριξη αυτής της υπόθεσης, οι **Kanai et al** (**2006**) [575] , Universiteit Utrecht, Department of Experimental Psychology, Utrecht, Ολλανδία, διερεύνησαν τη βάση της διαστολής του χρόνου που προκαλείται από την κίνηση και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρονική συχνότητα ήταν το κρίσιμο στοιχείο της παραμόρφωσης και όχι η κίνηση αυτή καθ' εαυτή.

Η χρονική συχνότητα - ή γενικότερα, η "**πυκνότητα γεγονότων**" σε ένα ερέθισμα - φαίνεται να είναι ένας παράγοντας διαμόρφωσης αλλά δεν μπορεί να είναι ο μόνος. Οι **Xuan Zhao et al** (**2007**) [304] School of Public Health, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Taian, Κίνα, έδειξαν ότι η διάρκεια διαστέλλεται αναλόγως του μεγέθους και της φωτεινότητας του ερεθίσματος.
Τα μεγαλύτερα, φωτεινότερα ερεθίσματα έγιναν αντιληπτά ως έχοντα μεγαλύτερη διάρκεια από τα ίσης διάρκειας ερεθίσματα μικρότερου μεγέθους και φωτεινότητας. Το αν οι ίδιοι νευρωνικοί μηχανισμοί αποτελούν τη βάση αυτών των στρεβλώσεων απομένει να διευκρινισθεί.

Μία προσφάτως προταθείσα πιθανότητα είναι ότι η υποκειμενική διάρκεια αντικατοπτρίζει την ποσότητα νευρικής ενέργειας που απαιτείται για την κωδικοποίηση ενός ερεθίσματος.
Όταν ένα ερέθισμα εμφανίζεται επανειλημμένα, η πρώτη εμφάνιση κρίνεται ότι έχει μεγαλύτερη διάρκεια από τα διαδοχικά ερεθίσματα. Επίσης, ένα ερέθισμα "περίεργο" θα εκτιμηθεί ότι διήρκεσε περισσότερο από άλλα ίσης ωρολογιακής διάρκειας. Αυτές οι διαστολές της αίσθησης της διάρκειας έχουν ονομασθεί **"Υποκειμενική Επέκταση του Χρόνου"**.

Οι παραμορφώσεις διάρκειας εμφανίζονται επίσης με προβλεψιμότητα υψηλότερου επιπέδου. Π.χ., εάν παρουσιαστεί η σειρά 1-1-1-1-1, το πρώτο ερέθισμα εμφανίζεται μεγαλύτερο λόγω της υποτιθέμενης συρρίκνωσης διάρκειας των επόμενων ερεθισμάτων.
Η ίδια ψευδαίσθηση συμβαίνει και για την ακολουθία 1-2-3-4-5, πιθανώς επειδή τα διαδοχικά ερεθίσματα είναι προβλέψιμα. Αυτό το εύρημα δείχνει ότι στην προβλεψιμότητα των διαδοχικών ερεθισμάτων εμπλέκονται φλοιώδεις περιοχές υψηλότερες από τον πρωτογενή οπτικό φλοιό.

Η πρόσφατη αναζωπύρωση του ενδιαφέροντος για τις χρονικές ψευδαισθήσεις είναι ήδη ώριμη για να πυροδοτήσει μια διεπιστημονική προσέγγιση, δημιουργώντας ένα γόνιμο έδαφος στο οποίο είναι δυνατόν να συνδυασθούν πειραματικές τεχνικές.

Αυτές θα μπορούσε να είναι : η Ηλεκτροφυσιολογία , η Ψυχοφυσική , το Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα , η Λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία και η Υπολογιστική μοντελοποίηση.
Ωστόσο, παραμένουν ακόμη ερωτήματα σχετικά με την διαδικασία γέννησης της αίσθησης του χρόνου, που ζητούν απαντήσεις για μια πληρέστερη Νευροβιολογική κατανόηση του χρόνου, όπως :

--- Πώς συντονίζονται μεταξύ τους τα σήματα που εισέρχονται σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου σε ποικίλους χρόνους ;

--- Πώς κωδικοποιούνται διαφορετικά στον εγκέφαλο οι διάρκειες, η συγχρονικότητα και η χρονική σειρά ;

--- Πώς ο εγκέφαλος ρυθμίζει την αντίληψη του χρόνου εν κινήσει ;

ΟΙ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΙΚΗΣ ΑΙΣΘΗΣΗΣ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Σύμφωνα με μια μελέτη που διεξήχθη στο Ηνωμένο Βασίλειο, το **83 %** των ανθρώπων αισθάνονται πνευματικά νεώτεροι από ό,τι είναι, με τη μέση διαφορά μεταξύ της **Ωρολογιακής Πνευματικής Ηλικίας** και της **Υποκειμενικής Πνευματικής Ηλικίας** να είναι **12** χρόνια.
Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι η τάση των ηλικιωμένων να αισθάνωνται νεώτεροι έχει αυξηθεί με την πάροδο του χρόνου.
Υπάρχουν οφέλη για τη σωματική και ψυχική υγεία όσων έχουν την αίσθηση ότι είναι νεώτεροι από την χρονολογική τους ηλικία.

Η ηλικία που αντιλαμβάνεται ο εαυτός μας, καθρεπτίζει την εκτίμηση του για την υγεία και την ευημερία μας και σύμφωνα με την Υπόθεση – Πρόταση μας που παρουσιάζεται στο ΜΕΡΟΣ Χ , αποτελεί την Πραγματική ηλικία μας. Γι' αυτό , οι ηλικιωμένοι που αισθάνονται νεώτεροι από την χρονολογική τους ηλικία , έχουν μειωμένη θνησιμότητα και θνητότητα.

Όπως ισχυρίζεται μια σημαντική έρευνα με **6.489 συμμετέχοντες** ηλικίας **άνω των 52 ετών από τους Isla Rippon & Andrew Steptoe** [455], από το University College London, **Αγγλία,** το **2015, με παρακολούθηση 99 μηνών**,
η θνητότητα ήταν :

α) για τους **4.515** που αισθανόντουσαν νεώτεροι, **14,3 %**,

β) για τους **1.661** που αισθανόντουσαν όσο η χρονολογική τους ηλικία, **18,5 %**

γ) για τους **313** που αισθανόντουσαν μεγαλύτεροι, **24,6 %**.

Η ανάλυση των αιτιών θανάτου έδειξε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της Υποκειμενικής ηλικίας και της θνητότητας από Καρδιο-αγγειακά νοσήματα.

Ο μηχανισμός που οδηγεί σ' αυτά τα αποτελέσματα έχει ανάγκη και αξίζει περαιτέρω διερεύνησης και η διευκρίνιση του θα αποτελέσει ένα από τα μεγαλύτερα επιτεύγματα στη διαρκή προσπάθεια του ανθρώπου για μακροβιότητα.

Απλώς να αναφέρουμε πάλι στο σημείο αυτό ότι εάν η Υποκειμενική ηλικία είναι η Πραγματική ηλικία - όπως προκύπτει από την Υπόθεση - Πρόταση μας, ὀπως θα δούμε στο ΜΕΡΟΣ Χ, είναι προφανές ότι οι νόσοι φθοράς όπως Καρδιαγγειακά νοσήματα, εμφανίζονται αργότερα σ' αυτούς που αισθάνονται νεώτεροι από την Χρονολογική ηλικία τους.

Η Υποκειμενική ηλικία έχει τη δυνατότητα να αλλάξει, επομένως οι παρεμβάσεις μπορεί να είναι δυνατές. Τα άτομα που αισθάνονται μεγαλύτερα από την πραγματική τους ηλικία θα μπορούσαν να ενθαρρυνθούν με στοχευμένα μηνύματα υγείας που προωθούν θετικές συμπεριφορές και στάσεις απέναντι στην υγεία και στη γήρανση.
Αρκετές μελέτες ερεύνησαν την υπόθεση ότι οι άνθρωποι αποδίδουν ηδονικά χαρακτηριστικά στην υποκειμενική αίσθηση του χρόνου. Όταν περνάνε καλά, όταν διασκεδάζουν, αισθάνονται ότι ο χρόνος περνάει πολύ γρήγορα.

Οι **Sackett, A. M.** et al. [153], University of Chicago, ΗΠΑ, πιστεύουν ότι η στρέβλωση αυτή της αίσθησης του χρόνου λειτουργεί ως **μεταγνωστική ένδειξη** που οι άνθρωποι αποδίδουν στην απόλαυση μιας εμπειρίας (ο χρόνος πέρασε γρήγορα, επομένως η εμπειρία ήταν ευχάριστη, απολαυστική).

Επειδή η διάρκεια των πιο ευχάριστων εμπειριών υπερβαίνει την χωρητικότητα της μνήμης εργασίας, είναι συχνά δυσχερής η εκτίμηση της διάρκειας τους.
Η διάρκεια επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες όπως, η **προσοχή**, η **εγρήγορση** και η **παροχή κινήτρων** [154] [155] [156].

Η Διαστολή και Συστολή του χρόνου θεωρούνται ως ισχυρές ένδείξεις της ύπαρξης ενός **Βιολογικού Εσωτερικού Χρονομετρητή** που εξαρτάται από αισθητηριακά και συναισθηματικά ερεθίσματα.

Η ΑΛΛΟΙΩΣΗ ΤΗΣ ΑΙΣΘΗΣΗΣ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΣΕ ΝΕΥΡΟΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Η αίσθηση του χρόνου είναι θεμελιώδης προϋπόθεση για την αντίληψη της πραγματικότητας και δημιουργεί την χρονική σειρά των γεγονότων στη ζωή μας. Επί αιώνες, ο χρόνος θεωρείται ένα ιδιαίτερα φλέγον "πρόβλημα" στις προσπάθειες του ανθρώπινου νου για την κατανόηση του.
Η κατανόηση αυτή και ιδιαίτερα της επίδρασης του χρόνου στη ζωή μας, είναι εξαιρετικά περίπλοκη ιδίως εάν λάβουμε υπ'όψιν με ποιό τρόπο το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα αντιλαμβάνεται τον χρόνο.

Ο Υποκειμενικός Χρόνος, ο τρόπος που αισθανόμαστε τον χρόνο, έχει σχέση με τη **σπουδαιότητα** της συγκεκριμένης χρονικής στιγμής και την σημαντικότητα της εμπειρίας. Η αίσθηση αυτή επηρεάζεται από τις **εντυπώσεις**, την **προσοχή**, την **συγκέντρωση**, τις **αναμνήσεις**, την **ψυχολογική μας διάθεση**.
Η αίσθηση του χρόνου είναι θεμελιώδης συνιστώσα της επεξεργασίας πληροφοριών στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα καθώς μας οδηγεί στην αντίληψη του περιβάλλοντος και στην ερμηνεία των γεγονότων που μας περιβάλλουν. Μας επιτρέπει την πρόβλεψη της έναρξης και λήξης των γεγονότων και την εκτίμηση της χρονικής αλληλουχίας.

Η διαχείριση του χρονισμού των γεγονότων εξαρτάται από το επίπεδο της **προσοχής** που είναι υπεύθυνη για τη διαδικασία συγχρονισμού όταν το σήμα πρόκειται ν'αρχίσει ή να τελειώσει.
Η μέτρηση των χρονικών διαστημάτων εντοπίζεται στο **Κύκλωμα Θαλάμου-Φλοιού-Ραβδωτού σώματο**ς που αποτελείται από τα βασικά γάγγλια , τον προμετωπιαίο φλοιό , τον οπίσθιο βρεγματικό φλοιό , την πρόσθια έλικα του προσαγωγίου και τον Υπερχιασματικό πυρήνα (**Silmar Teixeira et al.** [166], **2013**, Institute of Psychiatry of Federal University of Rio de Janeiro, Βραζιλία).

Η **Παρεγκεφαλίδα** λειτουργεί ως ελεγκτής των χιλιοστών του δευτερολέπτου εξασφαλίζοντας την χρονική ακρίβεια. Της αποδίδονται λειτουργίες συνδεδεμένες έμμεσα με τον χρόνο, όπως κινητική μάθηση , προσαρμογή , ελεγχόμενες συνέργειες , απόκτηση , αποθήκευση , ανάκληση της μνήμης (**J P Welsh et al.** [167], Nature, **1995**, Department of Physiology and Neuroscience, New York University Medical Center, New York, ΗΠΑ).

Γνωρίζουμε σήμερα ότι οι κύριοι Νευροδιαβιβαστές που επηρεάζουν την αίσθηση του χρόνου είναι η **Dopamine** και η **Acetylcholine** ενώ επίσης εμπλέκονται οι **Serotonin (5-HT) , Norepinephrine , Glutamate , G-aminobutyric acid.** Είναι δύσκολο να κατανοήσουμε ακριβώς τον ρόλο κάθε Νευροδιαβιβαστή, λόγω της αλληλεπίδρασης μεταξύ των.

Ερευνώντας την εγκεφαλική περιοχή που είναι υπεύθυνη για την αίσθηση του χρόνου, έχει μελετηθεί η **Ελαττωματική αίσθηση του χρόνου** που παρατηρείται σε ασθενείς με Νευροψυχιατρικές και Νευρολογικές διαταραχές, όπως η **Νόσος Πάρκινσον, η Διπολική διαταραχή , οι Αγχώδεις νευρώσεις , η Σχιζοφρένεια**. Αυτές οι καταστάσεις σχετίζονται με δυσκολίες στην επεξεργασία διάρκειας, οι οποίες συνδέονται με **ντοπαμινεργικά ελλείμματα** και αλλοιωμένες οδούς στον εγκέφαλο.

Συγκεκριμένα, η αίσθηση μειωμένης διάρκειας του χρόνου σε καταστάσεις όπως η διαταραχή μετατραυματικού Stress και η νόσος του Alzheimer, αντικατοπτρίζουν την απώλεια προσωπικού χρονικού πλαισίου, το οποίο είναι ζωτικής σημασίας για την αίσθηση της διάρκειας και του εαυτού. (**Thomas Hinault, Sylvie Droit-Volet et al.** [730] , **2023,** Normandie University, Caen, Γαλλία ; University of Liège, Βέλγιο ; University of London, Αγγλία).

Η νευρολογική βάση των αλλοιώσεων της αίσθησης του χρόνου και της χρονικής πληροφορίας δεν είναι ακόμα αρκετά σαφής. Σημαντική γνώση έχει αποκτηθεί τα τελευταία 30 χρόνια χάρη στη Νευροαπεικονιστική τεχνολογία. Διαγνωστικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις (π.χ. **Διακρανιακή μαγνητική διέγερση**) έχουν διευρύνει την κατανόηση των θεωριών για την αίσθηση του χρόνου.
Φαρμακευτικές και Συμπεριφορικές στρατηγικές μπορούν να σχεδιασθούν για να επηρεάσουν την ταχύτητα του εσωτερικού ωρολογιού π.χ., ασκήσεις με τη βοήθεια υπολογιστού σε παιδιά με **Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητα**, συνέβαλαν στη βελτίωση της εστίασης, της προσοχής και της αίσθησης του χρόνου.

Η ΔΥΝΑΜΗ ΤΟΥ ΝΟΥ : ΑΣΚΗΣΗ - ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΔΡΑΣΗ ΤΟΥ PLACEBO

Το **2007**, οι **Alia J Crum** και **Ellen J Langer** [172] από το Τμήμα Ψυχολογίας του Πανεπιστημίου Harvard, Boston, MA, ΗΠΑ, εμελέτησαν την πιθανότητα της επίδρασης του νου πάνω στη σχέση άσκησης και υγείας. Στα μέλη της ομάδας του πειράματος εδόθη η πληροφορία ότι η εργασία που ήδη έκαναν ήταν μια καλή άσκηση και πληρούσε τα κριτήρια ενός δραστήριου τρόπου ζωής.
Στα μέλη της ομάδας ελέγχου δεν εδόθη αυτή η πληροφορία.

Το αποτέλεσμα ήταν ότι μετά 4 εβδομάδες και ενώ δεν είχε αλλάξει η δραστηριότητα τους, τα μέλη της ομάδας του πειράματος αισθανόντουσαν ότι έκαναν περισσότερη άσκηση από πριν.

Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, εμφάνισαν **ελάττωση του βάρους** , του **λίπους σώματος** , του **δείκτη μάζας σώματος** , της **Αρτηριακής πίεσης** και **αύξηση** του **λόγου οσφύος / περιφέρειας**.

Τα αποτελέσματα αυτά στηρίζουν την υπόθεση ότι :

Η άσκηση βελτιώνει την υγεία,
εν μέρει ή πλήρως μέσω της δράσης placebo.

Και το εύλογο ερώτημα είναι , ποια είναι τα όρια επίδρασης της αίσθησης του χρόνου πάνω στις φυσικές παραμέτρους του ανθρώπινου σώματος ;

Άλλες έρευνες, όπως σε **προβλήματα όρασης** (**Martin Lages et al.** [266] **2017**, School of Psychology, University of Glasgow ; Dep't of Psychology, University of York, HB) και στην **παχυσαρκία**, έφθασαν σε παρόμοια συμπεράσματα για την επίδραση της νοητικής λειτουργίας πάνω στο Μεταβολισμό και την εν γένει Φυσιολογία του οργανισμού.
Το **2020,** οι **Chanmo Park, Francesco Pagnini, Ellen Langer** [269] από το Πανεπιστήμιο Harvard, Η.Π.Α., εδημοσίευσαν μια πολύ σημαντική μελέτη που επιβεβαιώνει την δύναμη της υποκειμενικής αίσθησης.
Οι 30 συμμετέχοντες με **Διαβήτη τύπου ΙΙ**, χωρισμένοι σε 3 ομάδες, έλαβαν το ίδιο αναψυκτικό με περιεκτικότητα σε Γλυκόζη **15,5 gr**. Για όλους είχε προηγηθεί απόλυτη νηστεία 8 ωρών. Το ποτό περιείχε μόνο ζάχαρη.

Όμως οι δύο από τις τρεις ετικέτες ήσαν ψεύτικες : Η μία έδειχνε περιεκτικότητα **0 gr** η άλλη έδειχνε την αληθινή περιεκτικότητα **15,5 gr** και η άλλη **31 gr**.
Ελήφθησαν 8 δείγματα αίματος από κάθε συμμετέχοντα, 4 πριν τη χορήγηση του αναψυκτικού και 4 μετά. Τα αποτελέσματα ήσαν :

Η ομάδα με την ετικέτα 0 gr είχε τη μικρότερη τιμή, η ομάδα με την ετικέτα 31 gr είχε τη μεγαλύτερη και η ομάδα με την ετικέτα 15,5 gr, την ενδιάμεση.
Η Βιοϊατρική κατεστημένη γνώση είναι ότι μετά τη λήψη ζάχαρης η τιμή της Γλυκόζης μειώνεται όσο περνάει ο χρόνος αλλά το πείραμα έδειξε ότι :

Οι τιμές της Γλυκόζης του αίματος ακολούθησαν τις ενδείξεις των ετικετών και όχι την πραγματικότητα , επομένως :

Η υποκειμενική αίσθηση καθορίζει την μεταβολή των επιπέδων της Γλυκόζης σε άτομα με Διαβήτη τύπου ΙΙ.

Τα ευρήματα δείχνουν την ανεπάρκεια της κλασικής εξήγησης των μεταβολικών αντιδράσεων στους διαβητικούς μετά τη λήψη τροφής. Παρόμοιες μελέτες σε χρόνιες παθήσεις, όπως Καρδιοαγγειακά νοσήματα , Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάιθεια κ.ά., αλλά και μελέτες για τη διαδικασία και την ποιότητα της γήρανσης, αποκαλύπτουν την αναμφισβήτητη επίδραση των ψυχολογικών διεργασιών.

Η Καθηγήτρια Ψυχολογίας του Harvard **Ellen Langer** [270] σε μια εμβληματική μελέτη το **1979,** αναρωτήθηκε :

"***Αφού μπορούμε ψυχολογικά να γυρίσουμε τον χρόνο πίσω , μήπως μπορούμε να τον γυρίσουμε και βιολογικά ;***"

Στην πειραματική εργασία της με 90 άτομα άνω των 75 ετών, που αναφέρεται στο βιβλίο της "**Counter clockwise: mindful health and the power of possibility** - Αντιωρολογιακή στροφή : Προσεγμένη υγεία και η δύναμη της πιθανότητας", έδειξε ότι η προσομοίωση του τρόπου ζωής και του περιβάλλοντος του 1959 έστω και για 5 μόνο ημέρες είχε ευεργετική επίδραση στους δείκτες υγείας των ηλικιωμένων σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.
Η Ellen Langer απαντά στην ανωτέρω ερώτηση της :

> ***"Ανοίγοντας τη σκέψη μας σε ό,τι είναι πιθανό αντί της προσκόλλησης στις παραδοσιακές ιδέες που το θεωρούν απίθανο , μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη υγεία για όλες τις ηλικίες".***

Οι μακροχρόνιες επιδράσεις της υποκειμενικής αίσθησης ανεδείχθησαν επίσης από μελέτες βασισμένες στα δεδομένα της **Μακροχρόνιας Μελέτης Γήρανσης του Ohio.** Σ' αυτές, οι συμμετέχοντες άνω των 50 ετών παρακολουθήθηκαν για **10 χρόνια** και **9 μήνες** (**Becca R Levy et al.** [272], Yale School of Public Health and Department of Internal Medicine, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut, ΗΠΑ).

Όσοι έβλεπαν την ηλικία τους με θετικές σκέψεις, είχαν καλύτερη λειτουργική υγεία και έζησαν κατά μέσο όρο 7,5 χρόνια περισσότερο από αυτούς που είχαν αρνητικές σκέψεις.

Οι τελευταίοι, είχαν περισσότερα προβλήματα μνήμης και αλλοιώσεις της μορφολογίας του εγκεφάλου συμβατές με νόσο **Alzheimer** όπως συρρίκνωση του Ιπποκάμπου , συσσώρευση νευροϊνωδών σωρών και πλάκες αμυλοειδούς.
Επί πλέον οι θετικά σκεπτόμενοι φαίνεται ότι επροστατεύοντο από την άνοια ακόμη και όταν υπήρχε γενετική προδιάθεση.
Συμπερασματικά, φαίνεται ότι οι εμφορούμενοι από αρνητικά στερεότυπα για τη γήρανση, ακολουθούσαν μια εξέλιξη **"Αυτο-εκπληρούμενης προφητείας".**

Για να ενισχύσουν την προσομοίωση, οι ερευνητές εφοδίασαν τους συμμετέχοντες με στοιχεία που παρέπεμπαν 20 χρόνια πίσω, όπως περιοδικά, προγράμματα τηλεόρασης, και δημοφιλείς ταινίες της εποχής. Το ραδιόφωνο έπαιζε παλιές επιτυχίες, όπως των Perry Como και Jack Benny. Ενθαρύνθηκαν οι συζητήσεις, δύο φορές την ημέρα για τα "τρέχοντα γεγονότα" (του **1959**), όπως για την ανάγκη δημιουργίας καταφυγίων για προστασία από τους βομβαρδισμούς των Σοβιετικών και για την επέλαση του Κάστρο στην Αβάνα.

Στους συμμετέχοντες συνεστήθη να μιλούν για τα γεγονότα αυτά σαν να ήσαν τρέχοντα, χρησιμοποιώντας Ενεστώτα χρόνο και να μην αναφέρουν τίποτε που συνέβη μετά από αυτά. Τα μέλη της ομάδας ελέγχου ζούσαν στο ίδιο περιβάλλον, συζητούσαν τα ίδια θέματα αλλά ως αναμνήσεις γεγονότων, χρησιμοποιώντας Αόριστο χρόνο.
Τα αποτελέσματα ήσαν θετικά και στις δύο ομάδες : Παρετηρήθη βελτίωση της ακοής, της μνήμης και της μυϊκής ισχύος.

Ακόμη και οι φωτογραφίες τους μετά το πείραμα τούς έδειχναν νεώτερους. Περαιτέρω βελτιώσεις παρετηρήθησαν στην ομάδα του πειράματος, στην όραση , στην ευκαμψία των αρθρώσεων , στη δεξιότητα των χεριών , στο IQ , στη στάση του σώματος , καθώς και ελάττωση των συμπτωμάτων χρόνιας αρθρίτιδας.

Η εργασία επαναλαμβάνεται από το **2019** από την ομάδα του Καθηγητού **Francesco Pagnini** στο Πανεπιστήμιο Cattolica del Sacro Cuore, Milano, με τη συμμετοχή της Ellen Langer [271].

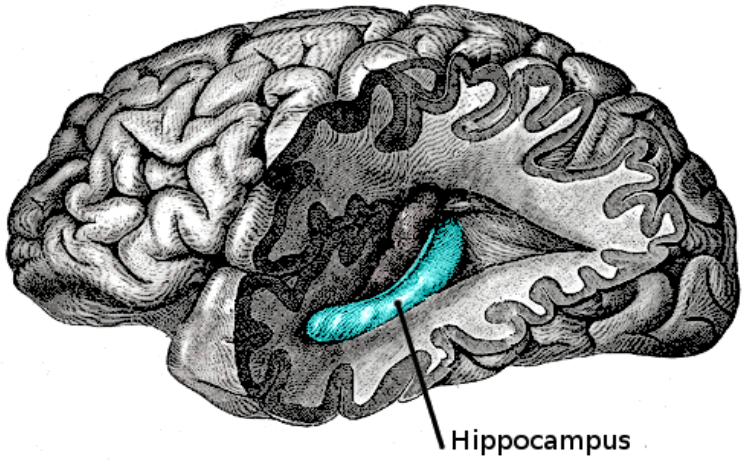
ΤΙ ΑΚΡΙΒΩΣ ΕΙΝΑΙ Ο ΧΡΟΝΟΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΕΓΚΕΦΑΛΟ;

Μπορεί να μην είμαστε αθάνατοι αλλά αισθανόμαστε ότι ζούμε μια μακρά ζωή και αναζητούμε την ανανέωση. Το μυστικό για την μακροβιότητα είναι εμπειρίες πλούσιες σε ανανέωση και σε καινοτομίες.

Η Βιολογία της αίσθησης του χρόνου.

Μια νέα πολύ σημαντική ανακάλυψη είναι τα **"Χρονοκύτταρα"** στον εγκέφαλο. Φαίνεται ότι ο χρόνος εμπεδώνεται στη μνήμη μας, όπως μας είπε ο **Άγιος Αυγουστίνος** (Όρα *Σελ. 444-445*), ιδιαίτερα στη μνήμη των εμπειριών.
Γνωρίζουμε σήμερα ότι υπάρχει μια μικρή περιοχή βαθιά στο κέντρο του εγκεφάλου που "μαθαίνει" να κατανοεί τον χρόνο.
Είναι υπεύθυνη για τη δημιουργία της μνήμης και την κατανόηση της εντόπισης και του προσανατολισμού μας στον χώρο.
Πρόκειται για τον **Ιππόκαμπο**. Τα κύτταρα του είναι πολύ σημαντικά για την δημιουργία της αίσθησης όλων των εκδοχών του χρόνου.

Ενώνουν τους χωρικούς, χρονικούς και μνημονικούς νευρώνες γεφυρώνοντας τα χάσματα των ασυνεχών γεγονότων μέσα στη μνήμη (**Christopher J. MacDonald, Howard Eichenbaum et al.** [173], Center for Memory and Brain, Boston University, Boston, MA, ΗΠΑ) και **(Taxidis et al., 2020** [177], Department of Neurology, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, CA, ΗΠΑ).



ΕΙΚΟΝΑ 27

Ιπποκαμπος

Σύμφωνα με την Θεωρία Βηματοδότου - Συσσωρευτού, υπάρχουν 2 μηχανισμοί που επηρεάζουν την αίσθηση του χρόνου, η **Προσοχή** και η **Εγρήγορση**.

Όταν η προσοχή αποσπάται από την παρακολούθηση του χρόνου, αισθανόμαστε ότι ο χρόνος περνάει πιο γρήγορα.

Σε καταστάσεις εγρήγορσης και εστίασης της προσοχής, ο "Βηματοδότης" επιταχύνει την εκπομπή ώσεων, περισσότερες ώσεις φθάνουν στον "Συσσωρευτή" και έχουμε την αίσθηση μεγαλύτερης διάρκειας της εμπειρίας. Το αντίθετο συμβαίνει όταν είμαστε σε κατάσταση μειωμένης εγρήγορσης και μειωμένης εστίασης της προσοχής (καλή συντροφιά, διασκέδαση κλπ). :

Ο "Βηματοδότης" επιβραδύνει την εκπομπή ώσεων, λιγότερες ώσεις φθάνουν στο Συσσωρευτή και έχουμε την αίσθηση μικρότερης διάρκειας της εμπειρίας. Αυτή ήταν η πιο πειστική εξήγηση μέχρι σήμερα για την αίσθηση ότι :

"**ο χρόνος περνάει γρήγορα όταν περνάμε καλά**".

Στο σημείο αυτό πρέπει να αναρωτηθούμε :

Ποιος είναι ο πραγματικός χρόνος , αυτός που αισθανόμαστε ότι πέρασε γρήγορα (*Υποκειμενικός ή ορθότερα , Βιολογικός Χρόνος*) ή αυτός που δείχνουν τα συμβατικά ωρολόγια μας (*Ωρολογιακός ή ορθότερα , Συμβατικός Χρόνος*) ;

Η απάντηση προφανώς εξαρτάται από την ταχύτητα της γήρανσης μας και στις δύο περιπτώσεις, δηλαδή από το πότε "γερνάμε περισσότερο".

Η απάντηση περιλαμβάνεται σε όσα είπαμε παραπάνω, αλλά θα ασχοληθούμε εκτενέστερα στο ΜΕΡΟΣ Χ καθώς αυτή η απάντηση αποτελεί **το κύριο έναυσμα για τη συγγραφή αυτού του βιβλίου**.
Το έναυσμα αυτό στηρίζεται στη δική μας Υπόθεση - Πρόταση για **θεώρηση του Υποκειμενικού / Βιολογικού Χρόνου ως του μόνου Πραγματικού Χρόνου, που συντροφεύει τη ζωή μας, καθορίζει τις ενέργειες μας, μάς μεγαλώνει και μάς γερνάει, ανεξάρτητα – και πολλές φορές αντίθετα – από τον χρόνο που δείχνουν τα συμβατικά ωρολόγια μας.**

ΚΒΑΝΤΙΚΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ

Η ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗ ΕΠΗΡΕΑΖΕΙ ΤΗΝ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Η Κβαντική θεωρία ισχυρίζεται ότι **τα υποατομικά στοιχεία της ύλης συμπεριφέρονται και ως κύματα**. Μια από τις πιο παράξενες και δυσνόητες παραδοχές της θεωρίας που έχει γοητεύσει Φυσικούς και Φιλοσόφους, είναι ότι απλώς και μόνο με την παρατήρηση, ο παρατηρητής επηρεάζει και αλλάζει την πραγματικότητα.
Όταν αρχίζει η παρατήρηση, τα στοιχεία της ύλης συμπεριφέρονται ως σωματίδια. Όταν δεν τα παρατηρούμε, συμπεριφέρονται ως κύματα.

Το απέδειξε ο Βρεττανός **Thomas Young** [808], **(1773 - 1829),** Ιατρός, Οφθαλμίατρος, Πανεπιστήμων με καθοριστικές συνεισφορές στα πεδία της Όρασης, του Φωτός, της Μηχανικής, της Ενέργειας, της Γλωσσολογίας, της Μουσικής, της Φυσιολογίας, της Φιλοσοφίας, της Αιγυπτιολογίας.

Πρωτοστάτης στην αποκωδικοποίηση Αιγυπτιακών ιερογλυφικών, με επικέντρωση στην Πέτρινη Ροζέτα κ. ά. Για όλα τα ανωτέρω, ο Young εθεωρείτο "Ο τελευταίος άνθρωπος που εγνώριζε τα πάντα".

Με το **Πείραμα της Διπλής Σχισμής**, με μοναδικά εργαλεία το ηλιακό φως, ένα καθρέπτη και ένα χαρτόνι με δύο σχισμές, έθεσε τα θεμέλια της πιο συναρπαστικής και δυσνόητης Θεωρίας της Φυσικής και της Φιλοσοφίας.

Όλα γύρω μας εμφανίζονται ως ύλη μόνο όταν τα παρατηρούμε (**Mordehai Heiblum et al. [174], 1998,** Weizmann Institute of Science, Rehovot, Ισραήλ.
Η Παρατήρηση, η Συνείδηση, δημιουργεί την Πραγματικότητα (**Ιερόθεος Σπανός [809], 2019**).
Η Κβαντική Φυσική θεωρεί τα ηλεκτρόνια - και κατ'επέκτασιν τα γεγονότα - ως δυνητικές μάλλον παρά πραγματικές φυσικές οντότητες.
Επομένως, υπάρχουν διάφορες δυνητικές καταστάσεις μέχρι κανείς να εστιάσει στη παρατήρηση, οπότε και "εκβιάζει" την φύση να καθορίσει ποια δυνητική κατάσταση θα πραγματωθεί.

Τα πάντα ευρίσκονται σ'ένα απέραντο κβαντικό πεδίο ενέργειας, σε μια θάλασσα από άπειρες πιθανότητες - δυνητικές καταστάσεις που περιμένουν να γίνουν πραγματικότητα.

Η Συνείδηση προκαλεί κατάρρευση της λειτουργίας του κύματος σε σωματίδια ύλης που υπάρχουν στον χώρο και στον χρόνο.

Η Συνείδηση αντιλαμβάνεται την ενέργεια ως ύλη και ο παρατηρητής - φορέας της συνείδησης - δημιουργεί την πραγματικότητα με την παρατήρηση του.

Επί πλέον, όπως οι **S.Droit-Volet, M.Lamotte, M.Izaute , 2015** [180] (Université Clermont Auvergne, Université Blaise Pascal, Clermont-Ferrand, Γαλλία) ισχυρίζονται, η συνειδητή επίγνωση των αλλοιώσεων του χρόνου καθορίζει την επίδραση των συναισθημάτων πάνω στην αίσθηση του χρόνου.
Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση των **Miria N. Plastira** & **Marios N. Avraamides** το **2020** [181] (University of Nicosia, Κύπρος), ότι :

"**Η ταχύτητα εκπομπής γλωσσικών ερεθισμάτων επηρεάζει την αίσθηση της χρονικής διάρκειας"**.

Κατά τη διάρκεια αιφνίδιων, επικίνδυνων ή δυσάρεστων γεγονότων όπως τροχαία ατυχήματα, ληστείες κ.ά., πολλοί άνθρωποι αναφέρουν ότι τα γεγονότα φαίνονται να είχαν συμβεί με αργό ρυθμό σαν ο χρόνος να είχε επιβραδυνθεί (**Oddball effect**).

Παρόμοια εντύπωση έχει παρατηρηθεί σε απροσδόκητα ακόμη και μη απειλητικά γεγονότα.
Αυτή η **Υποκειμενική διαστολή του χρόνου** (time subjective expansion, TSE), αποδίδεται στον υψηλό βαθμό προσοχής, αφορά εξ ίσου σε οπτικά και ακουστικά ερεθίσματα και οφείλεται σε αυξημένη νοητική φόρτιση (**Dan Zakay et al.** [185]**, 1997,** Department of Psychology, Tel-Aviv University, Ramat Aviv, Ισραήλ ; **Peter Ulric Tse et al.** [186]**, 2004,** Department of Psychological and Brain Sciences, Dartmouth College, Hanover, New Hampshire, ΗΠΑ).

Επομένως, είναι η έλλειψη παρατήρησης που δίδει στα ηλεκτρόνια και τα γεγονότα κυματική μορφή, αντίστοιχη με την έλλειψη της προσοχής στο χρόνο (π.χ. όταν περνάμε καλά σε παρέα με καλούς φίλους) **που μας δημιουργεί την αίσθηση της γρήγορης ροής του χρόνου** (ενώ πέρασαν 2 ή 3 ώρες, αισθανόμαστε ότι πέρασε μόνο 1 ώρα) **;**

Δηλαδή, όταν αισθανόμαστε ότι πέρασε λιγότερος χρόνος, έχουμε ζήσει την **Αληθινή Πραγματικότητα**, αφού η έλλειψη προσοχής στο χρόνο – που ισοδυναμεί με την έλλειψη παρατήρησης – συνδέεται με την κυματική μορφή των ηλεκτρονίων, που αποτελεί την αρχέγονη φυσική κατάσταση, πριν την παρέμβαση του ανθρώπινου παράγοντα ;

Μήπως τα ανωτέρω εναρμονίζονται με την ιδιότητα της Ανώτατης Δύναμης, του Θεού, να αποκαλύπτεται σε όσους "συμμετέχουν", εστιάζουν με Συγκέντρωση – Προσοχή – Προσευχή ;

Αφού ο νους, οι σκέψεις μας, δημιουργούν και ελέγχουν την πραγματικότητα, είναι τα ανωτέρω συγγενή με την ευρύτατα πλέον αποδεκτή άποψη ότι
η θετική σκέψη είναι σημαντικός παράγων υγείας και μακροβιότητας
(Harvard Chan School Communications [175], 2016) , Mayo Clinic Staff [176], 2023 **;**

ΦΑΙΝΟΜΕΝΑ KAPPA , TAU , ODDBALL

Το **Φαινόμενο Kappa** ή η **Αίσθηση της Διαστολής του Χρόνου** όπως περιεγράφη το πρώτον από τους **J Cohen, C E Hansel, J D Sylvester** [189] το **1953** (Department of Psychology, University of Manchester, Αγγλία), είναι μια μορφή "**Χρονικής Παραίσθησης**", επαληθεύσιμη πειραματικά.

Κατ' αυτην, η διάρκεια των χρονικών διαστημάτων μεταξύ διαδοχικών ερεθισμάτων γίνεται αισθητή ως μεγαλύτερη ή μικρότερη από τον Συμβατικό Χρόνο (τον χρόνο που δείχνουν τα ωρολόγια μας).

Το φαινόμενο Kappa μπορεί να γίνει καλύτερα κατανοητό εάν σκεφθούμε ένα ταξίδι που κάναμε σε δύο μέρη, ίσης χρονικής διάρκειας.
Αναπολώντας και συγκρίνοντας τα δύο μέρη του ταξιδιού, εκείνο που κάλυψε μεγαλύτερη απόσταση μας φαίνεται ότι διήρκεσε περισσότερο (**Katrina Quinn et al.** [190], **2014,** University of Tuebingen, Γερμανία).
Το φαινόμενο Kappa εμφανίζεται με ερεθίσματα οπτικά (αναλαμπές φωτός), ακουστικά (νότες) ή απτικά και είναι αντίστοιχο της Διαστολής του Χρόνου στη Θεωρία της Σχετικότητος.

Το Φαινόμενο Tau είναι μια "**χωρική παραίσθηση**" που εμφανίζεται όταν συγκρίνουμε την απόσταση μεταξύ διαδοχικών ερεθισμάτων.
Όταν η απόσταση μεταξύ 2 ερεθισμάτων είναι σταθερή και ο χρόνος που μεσολαβεί είναι σταθερός, τείνουμε ορθώς, να θεωρούμε τις αποστάσεις ως ίσες. Εάν όμως η απόσταση είναι σταθερή αλλά ο χρόνος που μεσολαβεί δεν είναι σταθερός, τότε τείνουμε να θεωρούμε την απόσταση που συνδέεται με τον μικρότερο χρόνο ως μικρότερη.

Άρα, ο χρονισμός των ερεθισμάτων επηρεάζει την αίσθηση της χρονικής απόστασης των ερεθισμάτων (**Helson, H.** [190], **1931**, University of California, Berkeley, ΗΠΑ).

Το Φαινόμενο Oddball είναι μια "**χρονική παραίσθηση**" κατά την οποία καινοφανή, απροσδόκητα ερεθίσματα προκαλούν την αίσθηση της διαστολής, της επιμήκυνσης του χρόνου (**Ryan Schindel et al.** [191], **2011,** School of Psychology, The University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Αυστραλία).
Αυτό μπορεί να είναι μια εξελικτικά αναπτυχθείσα λειτουργία "συναγερμού", συναφής προς την αίσθηση της επιβράδυνσης του χρόνου, προστατευτική έναντι απειλητικών ή απλώς απροσδόκητων καταστάσεων.

Σύμφωνα με σχετικές μελέτες, αυτή η διαστολή του χρόνου δεν υπερβαίνει το **10 %** του χρόνου των ωρολογιών μας (**Rolf Ulrich et al**. [192], **2006**, Psychologisches Institut, Universität Tübingen, Γερμανία).

ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ

ΣΤΗΝ ΑΙΣΘΗΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Επίδραση της Θερμοκρασίας του Σώματος

Η αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος επιταχύνει τη λειτουργία του Βιολογικού Ωρολογιού. Αυτό οδηγεί στην αίσθηση ότι ο χρόνος περνάει πιο αργά και παρατηρείται κυρίως σε αυξημένη διέγερση και εγρήγορση και σε έντονο Stress. (**Wearden, J.H et al.** [202] **, 1995** , University of Manchester, UK. & **Leendert van Maanen et al.** [203] , **2019,** University of Amsterdam, The Netherlands).

Επίδραση του Φυσικού και Αστικού Περιβάλλοντος

Μια πρόσφατη μελέτη από την **Sonja Ehret et al.** [204], το **2020** (Albert-Ludwigs-University of Freiburg, Germany), ανέδειξε την διαφορά της επίδρασης του Φυσικού έναντι του Αστικού περιβάλλοντος επί της υποκειμενικής αίσθησης του Χρόνου.
Στο φυσικό περιβάλλον μόνο δραστηριότητες που απαιτούσαν υψηλό βαθμό προσοχής μπορούσαν να αυξήουν την εγρήγορση και τη συνείδηση του χρόνου ενώ στο αστικό περιβάλλον αυτό συνέβαινε και με δραστηριότητες χαμηλότερου βαθμού προσοχής.

Επομένως, **η καθημερινότητα στο φυσικό περιβάλλον με την απλότητα της, ευνοεί την αίσθηση ότι ο χρόνος περνάει πιο γρήγορα σε αντίθεση με το αστικό περιβάλλον όπου η πολυπλοκότητα της καθημερινότητας δημιουργεί την αίσθηση ότι ο χρόνος δεν περνάει.**

Εάν συνδυάσουμε το ανωτέρω με την γνώση ότι η **αίσθηση ότι ο χρόνος περνάει πιο γρήγορα** συνδέεται με την **αίσθηση νεώτερης Υποκειμενικής ηλικίας** η οποία έχει αποδειχθεί ότι **συσχετίζεται με μακροβιότητα** (*Σελ. 257*), μπορούμε να συμπεράνουμε ότι **η μακροβιότητα συνδέεται με το φυσικό περιβάλλον ;**

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΝΤΟΠΑΜΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΙΣΘΗΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Η **Ντοπαμίνη** είναι 1 από τις 4 "Ορμόνες της Καλοπέρασης".
Οι άλλες 3 είναι η **Σεροτονίνη**, η β-**Ενδορφίνη** και η **Ωκυτοκίνη**.
Αποτελεί το **80 %** της συγκέντρωσης των Κατεχολαμινών στον εγκέφαλο.
Η Ντοπαμίνη είναι Νευροδιαβιβαστής, της οικογένειας των Μονοαμινών που μεταφέρει μηνύματα μεταξύ των νευρικών κυττάρων του εγκεφάλου και από αυτά, προς και από τα νευρικά κύτταρα του υπολοίπου σώματος.
Η Ντοπαμίνη παράγεται κυρίως στην βάση του εγκεφάλου – **Μέλαινα ουσία** και **Κοιλιακή καλυπτική περιοχή** – και δευτερευόντως στον **Μυελό των επινεφριδίων.**
Η ανακάλυψη της Ντοπαμίνης έγινε από τον Σουηδό **Arvid Carlsson** το **1957** [213], National Heart Institute in Bethesda, Maryland, ΗΠΑ, Βραβείο Nobel Ιατρικής ή Φυσιολογίας, 2000.

Η εισαγωγή της L-dopa στη θεραπεία της **Νόσου Parkinson** οφείλεται στον Έλληνα Ιατρό, Παθολογοανατόμο και Νευρολόγο, **Γεώργιο Κοτζιά** [214]**, 1967**, Brookhaven National Lab., Upton, NY, ΗΠΑ και αποτελεί το "χρυσό standard" της θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου μέχρι σήμερα.
Για την κλινική του έρευνα που έσωσε την ζωή εκατομμυρίων ανθρώπων σ'όλο τον κόσμο, ο Γεώργιος Κοτζιάς (γυιός του Δημάρχου Αθηναίων Κώστα Κότζιά) ετιμήθη με το **βραβείο Albert Lasker** που απονέμεται ετησίως σε επιστήμονες εν ζωή με την μέγιστη συμβολή στην Ιατρική Επιστήμη και θεωρείται ως το "Νόμπελ της Αμερικής".

Η Ψυχική ευφορία και η προσδοκία της ανταμοιβής (με τις διάφορες μορφές της) καθώς και πολλά εξαρτησιογόνα φάρμακα, **αυξάνουν τα επίπεδα της Ντοπαμίνης στον εγκέφαλο** εμποδίζοντας την επαναπρόσληψή της (reuptake) στους νευρώνες μετά την απελευθέρωση της, ενώ η συνεχιζόμενη έρευνα έχει εντοπίσει ότι η Ντοπαμίνη εμπλέκεται καθοριστικά στην αντίληψη του ανθρώπινου χρόνου.

Η παραγωγή της συντελείται με μια διαδικασία δύο σταδίων :

Πρώτα, το αμινοξύ Τυροσίνη μετατρέπεται σ'ένα άλλο αμινοξύ την **L- DOPA (Levodopa -** L-3,4-**D**ihydr**O**xy**P**henyl**A**lanine).
Στη συνέχεια, η L-dopa υπό την επίδραση της **Carbidopa (DOPA decarboxylase)** μετατρέπεται σε **Ντοπαμίνη.** Η μέλαινα ουσία είναι ένας πυρήνας πλούσιος σε Ντοπαμίνη που ευρίσκεται στον **Μεσεγκέφαλο**. Άλλες περιοχές του εγκεφάλου όπου μπορεί να συντεθεί η Ντοπαμίνη είναι ο **Υποθάλαμος,** ο **Οσφρητικός βολβός** και ο **Αμφιβληστροειδής**.

Αύξηση των επιπέδων της Ντοπαμίνης μπορεί να προκληθεί και μέ την αύξηση της πρόσληψης Τυροσίνης μέσω της τροφής.

Τροφές πλούσιες σε Τυροσίνη περιλαμβάνουν :

Κοτόπουλο και άλλα είδη πουλερικών , Γαλακτοκομικά (γάλα, τυρί, γιαούρτι) , Ντομάτες , Φυλλώδη λαχανικά , Αρακάς , Σόγια , Κουρκούμι , Σοκολάτα , Πορτοκάλια , Μήλα , Μπανάνες , Καρπούζι , Αβοκάντο , Αμύγδαλα , Σπόροι κολοκύθας και σησαμιού , Φύτρα σταριού.

Μόλις παραχθεί, η Ντοπαμίνη μεταφέρεται σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου μέσω κυρίως των **Μεσομεταιχμιακών** και **Μεσοφλοιικών οδών** και δευτερευόντως μέσω των **Μελαινορραβδωτών** και **Φυματοχοανικών** (Φαιοφυματικών) οδών.

Οι οδοί της Ντοπαμίνης είναι νευρωνικές συνδέσεις διά των οποίων η Ντοπαμίνη ταξιδεύει σε περιοχές του εγκεφάλου και του σώματος για να μεταφέρει σημαντικές πληροφορίες.

Αυτές είναι : η **εκτελεστική σκέψη**, η **γνωστική λειτουργία**, τα **συναισθήματα ανταμοιβής** και **ευχαρίστησης** και οι **εκούσιες κινήσεις**.

Μεσομεταιχμιακή οδός

Φαρμακολογικές μελέτες υποστηρίζουν ότι οι **Ντοπαμινεργικές επιδράσεις** ασκούνται στο επίπεδο της εκτίμησης του Χρόνου ενώ στο επίπεδο της Μνήμης ασκούνται οι **Χολινεργικές επιδράσεις**. Η Ντοπαμίνη ρυθμίζει την συμπεριφορά που σχετίζεται με την ανταμοιβή μέσω της μεσομεταιχμιακής ντοπαμινεργικής οδού.

Το **Stress** επηρεάζει τα επίπεδα Ντοπαμίνης και την Ντοπαμινεργική νευρωνική δραστηριότητα στο μεσομεταιχμιακό σύστημα Ντοπαμίνης. Συγκεκριμένα, το **Οξύ Stress** (σε όλες τις μορφές του) αυξάνει τα επίπεδα της Ντοπαμίνης.
Στο **Χρόνιο Stress**, το σώμα μας παράγει Ντοπαμίνη αλλά το αίσθημα ικανοποίησης είναι μειωμένο.
Ξεκινώντας από την Κοιλιακή καλυπτική περιοχή, η Ντοπαμίνη που παράγεται εδώ, κατευθύνεται στον **Επικλινή πυρήνα**. Όταν φθάσει εκεί, η Ντοπαμίνη μεταδίδει κυρίως συναισθήματα ευχαρίστησης και ανταμοιβής.
Για παράδειγμα, εάν κάποιος τρώει ένα φαγητό που απολαμβάνει, η Ντοπαμίνη δημιουργεί θετικά συναισθήματα που ενισχύουν την συγκεκριμένη συμπεριφορά (ευχαρίστηση από το φαγητό).

Η ενεργοποίηση αυτής της **Μεσομεταιχμιακής οδού Ντοπαμίνης** δίδει το σήμα ότι θέλει να επαναλάβει αυτό που μόλις συνέβη για να αισθανθεί ξανά την αίσθηση της ανταμοιβής.
Το Μεσομεταιχμιακό σύστημα Ντοπαμίνης διεγείρεται όχι μόνο από την ανταμοιβή αλλά και από τα ανεπιθύμητα στρεσογόνα ερεθίσματα, τα οποία προσθέτουν περαιτέρω ενδιαφέρουσα πολυπλοκότητα στη σχέση μεταξύ του Stress και του συστήματος ανταμοιβής (**Ja-Hyun Baik** [678]**, 2020**, Molecular Neurobiology Laboratory, Korea University, Seoul, Νότια Κορέα).

Οι αλλαγές στη μεσομεταιχμιακή Ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση είναι σημαντικές για την αντιμετώπιση του Stress, καθώς επιτρέπουν την προσαρμογή στις συμπεριφορικές αντιδράσεις σε διάφορα περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Δεδομένου ότι ο Επικλινής πυρήνας έχει συνδέσεις με την **Αμυγδαλή**, μια περιοχή του Μεταιχμιακού συστήματος που σχετίζεται με συναισθήματα, η ανωτέρω διαδικασία προσδίδει συναισθήματα ("μαρκάρει" με συναισθήματα) στην εμπειρία της ανταμοιβής.

Ομοίως, οι συνδέσεις με τον **Ιππόκαμπο**, μια περιοχή που σχετίζεται μεταξύ των άλλων και με τη μνήμη, προσδίδουν αναμνήσεις ευχαρίστησης ("μαρκάρουν" με αναμνήσεις ευχαρίστησης) στην εμπειρία, για να ενισχύσουν αυτή την αίσθηση ώστε να επιδιωχθεί η επανάληψη της.

Μεσοφλοιική οδός

Όπως και με την προηγούμενη οδό, η **Μεσοφλοιική οδός** ξεκινά με συνδέσεις Ντοπαμίνης που προέρχονται από την Κοιλιακή καλυπτική περιοχή.
Από εκεί, τα σήματα αποστέλλονται στον **Προμετωπιαίο φλοιό**, μια περιοχή που εμπλέκεται στη γνωστική λειτουργία, την μνήμη εργασίας και την λήψη αποφάσεων.
Η ενεργοποίηση αυτού του μονοπατιού επιφέρει την συνειδητή εμπειρία της ευχαρίστησης και της βιωμένης ανταμοιβής.
Η προσοχή, η συγκέντρωση και οι αποφάσεις υλοποιούνται ως αποτέλεσμα της προσδοκίας της ευχαρίστησης και της ανταμοιβής.

Μελαινοραβδωτές οδοί

Αυτή η οδός Ντοπαμίνης εμπλέκεται στον κινητικό σχεδιασμό.
Οι προβολές Ντοπαμίνης ξεκινούν στη μέλαινα ουσία και καταλήγουν στον **κερκοφόρο πυρήνα** και το **κέλυφος** (μέρη των βασικών γαγγλίων).
Οι νευρώνες σε αυτό το μονοπάτι διεγείρουν την σκόπιμη κίνηση και παρέχουν περίπου το **80 %** της Ντοπαμίνης στον εγκέφαλο.

Φυματοχοανικές (Φαιοφυματικές) οδοί

Οι νευρώνες Ντοπαμίνης σε αυτό το μονοπάτι προέρχονται από τους **Τοξοειδείς** και **Περικοιλιακούς πυρήνες** τουΥποθαλάμου.
Αυτοί στη συνέχεια προβάλλουν στην Φυματοχοανική περιοχή.
Εκεί, η Ντοπαμίνη απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του **Υποφυσιακού Πυλαίου Συστήματος** που είναι ένα δίκτυο αγγείων στη βάση του εγκεφάλου που συνδέει τον Υποθάλαμο με τον **πρόσθιο λοβό της Υποφύσεως**.

Εδώ, η Ντοπαμίνη οδηγεί στην αναστολή της απελευθέρωσης της **Προλακτίνης**. Η Προλακτίνη είναι μια Ορμόνη (πρωτεΐνη) που εκκρίνεται από την Υπόφυση, που επιτρέπει την παραγωγή γάλακτος και έχει σημαντικές λειτουργίες στο μεταβολισμό, την σεξουαλική ικανοποίηση και το Ανοσοποιητικό σύστημα.

Τι συμβαίνει εάν έχετε πάρα πολύ Ντοπαμίνη ;

Τα υψηλά επίπεδα Ντοπαμίνης μπορούν να κάνουν τους ανθρώπους να αισθάνωνται Ευφορία για μικρό χρονικό διάστημα , Υπερβολική δραστηριότητα , Αύξηση της σεξουαλικής επιθυμίας , Διαταραχές ύπνου , Παρορμητική συμπεριφορά , Επιθετικότητα και να εμφανίζουν Βελτίωση της συγκέντρωσης , της μνήμης και γενικώτερα των Σωματικών και διανοητικών λειτουργιών.
Ωστόσο, με την πάροδο του χρόνου, το πλεόνασμα Ντοπαμίνης μπορεί να οδηγήσει σε πιο ανταγωνιστικές συμπεριφορές , επιθετικότητα , απουσία ελέγχου των παρορμήσεων και διάφορες ψυχικές εξαρτήσεις.

Οι τελευταίες μπορεί να φθάσουν έως και **Ψύχωση** με απώλεια επαφής με την πραγματικότητα , παραισθήσεις , ψευδαισθήσεις και αποδιοργάνωση της σκέψης.
Αυτό υποστηρίζεται από το γεγονός ότι τα αντιψυχωσικά φάρμακα που μπλοκάρουν τους υποδοχείς της Ντοπαμίνης (**Αλλοπεριδόλη**) βοηθούν στη θεραπεία αυτών των συμπτωμάτων, ενώ ουσίες που ενισχύουν την Ντοπαμίνη (**Μεθαμφεταμίνη** , **Κοκκαΐνη**) μπορούν να προκαλέσουν παρόμοια ψυχωσικά συμπτώματα ακόμα και σε μη σχιζοφρενικά άτομα.

Οι **Αναστολείς επαναπρόσληψης της Ντοπαμίνης** (DRI - Dopamine Reuptake Inhibitors) είναι μια κατηγορία ουσιών που αναστέλλουν την δράση του **Μεταφορέα Ντοπαμίνης** (DAT – Dopamine Transporter).
Η αναστολή επαναπρόσληψης επιτυγχάνεται όταν η εξωκυττάρια Ντοπαμίνη που δεν απορροφάται από τον μετασυναπτικό νευρώνα, εμποδίζεται να επαναπροσληφθεί από τον προσυναπτικό νευρώνα.

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες εξωκυττάριες συγκεντρώσεις Ντοπαμίνης και αύξηση της Ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης.
Πολλοί αναστολείς επαναπρόσληψης, όπως η **Κοκαΐνη**, είναι ναρκωτικά που ασκούν τη δράση τους λόγω της αύξησης των συναπτικών συγκεντρώσεων Ντοπαμίνης που προκαλούν στον εγκέφαλο.
Οι αναστολείς έχουν διερευνηθεί ως πιθανοί αντιεξαρτησιογόνοι παράγοντες στο πλαίσιο στρατηγικών θεραπείας υποκατάστασης, σε αναλογία με την υποκατάσταση **Νικοτίνης** για τη θεραπεία της εξάρτησης από τον καπνό και την υποκατάσταση **Μεθαδόνης** στην περίπτωση της εξάρτησης από τα οπιοειδή.
Το συμπέρασμα των μελετών από την διερεύνηση αυτή, ήταν ότι η χρήση ναρκωτικών για απεξάρτηση από τα ναρκωτικά αφ'ενός δεν έχει νόημα και αφ'ετέρου ενέχει υψηλούς κινδύνους λόγω των σοβαρών παρενεργειών (Σοβαρά Καρδιολογικά, αναπνευστικά προβλήματα κ.ά. ως και πρώϊμη θνητότητα).
Οι άνθρωποι μπορεί να είναι εξαρτημένοι από ο,τιδήποτε τους προσφέρει ένα κύμα Ντοπαμίνης, όπως τα βιντεοπαιχνίδια, το φαγητό, η χρήση των διαδικτυακών κοινωνικών μέσων κ.ά.

Η υπερβολική δραστηριότητα Ντοπαμίνης σε συγκεκριμένες οδούς του εγκεφάλου – ιδιαίτερα στις κροταφικές και προμετωπιαίες περιοχές – μπορεί να οδηγήσει σε μερικά από τα συμπτώματα της Σχιζοφρένειας, παρόμοια με αυτά της Ψύχωσης που ανεφέρθησαν ανωτέρω.
Ειδικώτερα, η αύξηση της Ντοπαμινικής δραστηριότητας επηρεάζει το Βιολογικό Ωρολόϊ των πειραματοζώων, οδηγώντας τα σε **υποεκτίμηση των χρονικών διαστημάτων**.

Η μελέτη της **Ja-Hyun Baik** [678] , η πρώτη που διερευνά με τόση ακρίβεια την Ντοπαμινική δραστηριότητα στην εκτίμηση των χρονικών διαστημάτων, εισηγείται ένα Μοριακό Ντοπαμινικό μηχανισμό που εξηγεί την κοινή αίσθηση ότι **"ο χρόνος περνάει γρήγορα όταν περνάμε καλά"**, δεδομένου ότι η Ντοπαμίνη είναι η **"Ορμόνη της ευεξίας**" και προσφέρει την αίσθηση της ευχαρίστησης, της απόλαυσης.

Τι συμβαίνει εάν έχετε πολύ λίγη Ντοπαμίνη ;

Χαμηλά επίπεδα Ντοπαμίνης μπορεί να οδηγήσουν σε μερικά από τα ακόλουθα συμπτώματα : Μειωμένη εγρήγορση , Δυσκολία συγκέντρωσης , Δυσκολία κινητροδότησης , Κακός συντονισμός , Κινητικές δυσκολίες (δυσκαμψία των κινήσεων) , Αίσθημα κόπωσης , Μειωμένα ευχάριστα συναισθήματα , Δυσθυμία , Εξασθένιση μνήμης , Διαταραχές ύπνου , Ελάττωση της σεξουαλικής επιθυμίας.

Σε πιο ακραίες περιπτώσεις, η έλλειψη Ντοπαμίνης θα μπορούσε να οδηγήσει σε καταστάσεις όπως η Νόσος του Parkinson , το Σύνδρομο ανεπάρκειας του μεταφορέα της Ντοπαμίνης ή η Κατάθλιψη.
Επίσης, η Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ADHD) σχετίζεται με χαμηλά επίπεδα Ντοπαμίνης και εκδηλώνεται με δυσκολίες συγκέντρωσης , προσοχής και με παρορμητικότητα.

Σε ασθενείς με διαταραχές του συστήματος Ντοπαμίνης, όπως η Νόσος του Parkinson , η Νόσος του Huntington και η Σχιζοφρένεια , παρατηρείται μειωμένη ικανότητα επεξεργασίας του χρόνου.
Η απουσία επίδρασης μιας νευρολογικής διαταραχής - π.χ., η παρεγκεφαλιδική βλάβη - στον χρονισμό του διαστήματος, είναι ένδειξη ότι οι προσβεβλημένες δομές δεν είναι απαραίτητες για την χρονική επεξεργασία στην κλίμακα δευτερολέπτων έως ωρών (**Warren Meck** [91], **2005,** Duke University, Durham, NC, ΗΠΑ).
Κατά την έκθεση στο Stress, η διαμόρφωση του συστήματος Ντοπαμινεργικής ανταμοιβής είναι απαραίτητη για την παρακολούθηση και την επιλογή της βέλτιστης διαδικασίας για την αντιμετώπιση στρεσογόνων καταστάσεων.
Τα ανεπιθύμητα στρεσογόνα γεγονότα μπορούν να ρυθμίζουν αρνητικά το Ντοπαμινεργικό σύστημα ανταμοιβής, διαταράσσοντας την ευαισθησία ανταμοιβής η οποία συνδέεται στενά με την χρόνια κατάθλιψη που προκαλείται από το Stress.
Οι εικασίες σχετικά με την σχέση μεταξύ της ανταμοιβής και του χρονισμού στον εγκέφαλο, αναφέρονται στην ιδέα ενός **Εσωτερικού ωρολογιού** που διαμορφώνεται από την εξαρτώμενη από την ανταμοιβή απελευθέρωση Ντοπαμίνης.

Παραμένει ανοιχτό το θέμα εάν η Ντοπαμίνη και η ανταμοιβή επηρεάζουν το εσωτερικό ωρολόϊ ή εάν το εσωτερικό ωρολόϊ ενημερώνει τα ντοπαμινεργικά σήματα προσδοκίας ανταμοιβής που στη συνέχεια καθοδηγούν την συμπεριφορά χρονισμού.

Ενώ ένα εσωτερικό ωρολόϊ δεν θα χρειαζόταν εγγενώς πληροφορίες σχετικά με την ανταμοιβή για να λειτουργήσει, το σύστημα ανταμοιβής πρέπει να βασίζεται σε έναν εσωτερικό μηχανισμό χρονισμού για να παράγει χρονικά ενημερωτικά σήματα σχετικά με το πότε να περιμένουμε την ανταμοιβή.

Η εξέλιξη ενός συστήματος για την εκμάθηση του χρονικού πλαισίου των ανταμοιβών θα απαιτούσε την χρήση ενός εσωτερικού ωρολογιού, το οποίο θα μπορούσε να αποτελεί την εξελικτική πίεση για τα κέντρα επεξεργασίας χρονισμού και ανταμοιβής, να εξελιχθούν ως διασυνδεδεμένα συστήματα (**Namboodiri et al.** [686]**, 2014,** Johns Hopkins University Department of Neuroscience ; Allen Institute for Brain Science, ΗΠΑ).

Η Ντοπαμίνη είναι γνωστή ως η **"Ορμόνη της Ευεξίας".**
Προσφέρει την αίσθηση της ευχαρίστησης, της απόλαυσης και παρέχει το κίνητρο της επιδίωξης της ευχαρίστησης. Έχει πρωταρχική συμμετοχή στο **Σύστημα Ανταμοιβής** το οποίο έχει σχεδιασθεί να μας ανταμείβει όταν προβαίνουμε σε ενέργειες απαραίτητες για την επιβίωση μας – πρόσληψη τροφής και ύδατος , διεκδίκηση της επιβίωσης , αναπαραγωγική λειτουργία.

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος είναι ρυθμισμένος να ευνοεί τις συμπεριφορές που απελευθερώνουν Ντοπαμίνη για την λειτουργία του συστήματος ανταμοιβής. Όταν κάνουμε ή σκεπτόμαστε κάτι ευχάριστο, ο εγκέφαλος μας απελευθερώνει μεγάλες ποσότητες Ντοπαμίνης. Τότε αισθανόμαστε ευχάριστα και αναζητούμε την επανάληψη του ευχάριστου συναισθήματος.

Σύμφωνα με τους **Oscar Arias-Carrión et al.** [654]**, 2010,** από Ludwig-Maximilians-Universität, Munich ; Philipps-Universität, Marburg, Γερμανία και Universidad Anáhuac Mayab, Mérida, Yucatán, Μεξικό, τα περισσότερα κίνητρα που κατευθύνονται σε στόχο - ακόμα και η αναζήτηση τροφής ή νερού - μαθαίνονται.

Σε μεγάλο βαθμό, μέσω της επιλεκτικής ενίσχυσης των αρχικά τυχαίων κινήσεων, η συμπεριφορά, ακόμα και των νεογνών, καταλήγει να κατευθύνεται και να υποκινείται από κατάλληλα ερεθίσματα στο περιβάλλον.
Ως επί το πλείστον, το κίνητρο κάποιου είναι να επιστρέψει στις ανταμοιβές που εβίωσε στο παρελθόν και στα σημάδια που σηματοδοτούν τον δρόμο προς τέτοιες ανταμοιβές.

Η Ντοπαμίνη είναι σημαντική για την κινητροδότηση, κυρίως μέσω του ρόλου της, της επιλεκτικής ενίσχυσης των συσχετίσεων μεταξύ ανταμοιβών και κατά τα άλλα ουδέτερων ερεθισμάτων.

Μόλις σχηματισθούν οι συσχετισμοί ερεθίσματος-ανταμοιβής, μπορούν να παραμείνουν ισχυροί για κάποιο χρονικό διάστημα ακόμα και μετά την υποτίμηση της ανταμοιβής από ενδεχόμενη απουσία των κινήτρων, όπως π.χ., η πείνα ή η δίψα, μετά την επίτευξη του κορεσμού.

Μόλις εδραιωθεί μια συνήθεια, παραμένει σε μεγάλο βαθμό αυτόνομη έως ότου η εξαρτημένη σημασία των κινήτρων έχει σβήσει ή υποτιμηθεί μέσω της εμπειρίας. Η Ντοπαμίνη φαίνεται να είναι σημαντική για τις διαδικασίες μάθησης και μνήμης. Αυτό προκύπτει από μια ενδιαφέρουσα μελέτη των **Sofia Soares et al.** [211], **2016,** από το Κέντρο Ερευνών της Λισαβώνας, Πορτογαλία.

Είναι μια εντυπωσιακή μελέτη που χρησιμοποιεί **Οπτογενετικές τεχνικές** (γονίδια για φωτοευαίσθητες πρωτεΐνες εισάγονται σε εγκεφαλικά κύτταρα για να καταγράψουν την δραστηριότητα τους με την χρήση σημάτων φωτός). Στόχος είναι να διερευνηθεί εάν η επίδραση επί των Ντοπαμινικών νευρώνων μπορεί να τροποποιήσει την αίσθηση του χρόνου με προβλέψιμο τρόπο, όπως αναφέρει ο **Howard Eichenbaum** [173], **2011**, Νευροεπιστήμονας στο Πανεπιστήμιο της Βοστώνης, ΗΠΑ.
Ειδικώτερα, η αύξηση της Ντοπαμινικής δραστηριότητας επηρεάζει το Βιολογικό Ωρολόϊ των πειραματοζώων, οδηγώντας τα σε υποεκτίμηση των χρονικών διαστημάτων. Η διέγερση ή καταστολή των Ντοπαμινικών νευρώνων κάνει τους επίμυες να συμπεριφέρωνται σαν ο χρόνος να ρέει ταχύτερα ή βραδύτερα αντιστοίχως.

Νεώτερη μελέτη από το Πανεπιστήμιο του San Francisco, California, ΗΠΑ, από τους **Ian G M Cameron et al.** [636], **2018**, διαπιστώνει ότι η **Tolcapone -** αναστολέας της **Catechol-O-methyltransferase (COMT) -** που αυξάνει τη δραστηριότητα της Ντοπαμίνης στον μετωπιαίο λοβό, βελτιώνει την αίσθηση του Χρόνου (Η Tolcapone αναστέλλει την COMT η οποία αδρανοποιεί την Ντοπαμίνη) και χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ν. Parkinson επιπροσθέτως προς την Levodopa).
Ειδικώτερα, παρετηρήθη ότι μια σύνδεση από την δεξιά Κατώτερη Μετωπιαία Ελικα προς τον δεξιό Φακοειδή Πυρήνα, εξασθενίζει με τη χορήγηση Tolcapone σε σύγκριση με την ομάδα Placebo.

Επίσης, ο βαθμός της εξασθένισης ήταν αντιστρόφως ανάλογος προς την αίσθηση της χρονικής διάρκειας μιας εμπειρίας (**Jennifer M Mitchell et al.** [212], **2018,** University of California, San Francisco, ΗΠΑ.
Απομένει να διερευνηθεί εάν οι αναστολείς της COMT, όπως η **Tolcapone**, έχουν θεραπευτική δράση στις **διαταραχές της λήψης αποφάσεων** και σε **διάφορες εξαρτήσεις**.

Μια εξαιρετική υπόθεση για τη σχέση μεταξύ Ντοπαμίνης και χρόνου είναι η "**Υπόθεση Ωρολογιού Ντοπαμίνης**" με κύρια τεκμηρίωση την πειραματική μελέτη του **Warren Meck** [446], **1983**, Duke University, North Crolina, ΗΠΑ, που στο πρώτο εκ των 4 πειραμάτων σε επίμυες, παρουσιάζει το εύρημα ότι η **Μεθαμφεταμίνη** (1.5 mg/kg) - Αγωνιστής της Ντοπαμίνης - αυξάνει την ταχύτητα του Βιολογικού ωρολογιού, ενώ η **Αλλοπεριδόλη** - Ανταγωνιστής της Ντοπαμίνης - την ελαττώνει. Ακολούθησαν πολλές μελέτες ενισχυτικές αυτής της υπόθεσης, όπως των **Victor Marinho et al.** [667] , **2017**, Federal University of Piauí (UFPI) , Parnaíba, Βραζιλία.

Υπόθεση Ωρολογιού Ντοπαμίνης

Η υπόθεση αυτή προτείνει ότι οι αυξήσεις ή οι μειώσεις της Ντοπαμίνης επιταχύνουν ή επιβραδύνουν το εσωτερικό ρολόι, αντίστοιχα. Τα υποστηρικτικά πειραματικά στοιχεία προέρχονται, εν μέρει, από φαρμακολογικούς χειρισμούς Ντοπαμίνης σε πειραματόζωα.

Όταν χορηγήθηκαν **αγωνιστές ντοπαμίνης (π.χ. Μεθαμφεταμίνη)** κατά τη διάρκεια μιας διαδικασίας μεγάλου διαστήματος, τα ποσοστά ανταπόκρισης των επιμύων κορυφώθηκαν νωρίτερα, σαν να επιταχυνόταν το εσωτερικό τους ωρολόϊ (**Buhusi** and **Meck** [91]**, 2005,** Duke University, Durham, North Carolina, ΗΠΑ). Δηλαδή, είχαν την αίσθηση ότι πέρασε λιγότερος χρόνος από τον χρόνο των Ωρολογιών μας :

→ **Χρόνος Ωρολογιού Ντοπαμίνης μικρότερος του Ωρολογιακού Χρόνου**.

Όταν χορηγήθηκαν **ανταγωνιστές ντοπαμίνης (π.χ. Αλοπεριδόλη)**, οι μέγιστες αποκρίσεις ήσαν αργότερα, ένδειξη που αντιστοιχεί σε επιβράδυνση του εσωτερικού ωρολογιού :

→ **Χρόνος Ωρολογιού Ντοπαμίνης μεγαλύτερος του Ωρολογιακού Χρόνου**

Όταν και τα δύο φάρμακα χορηγήθηκαν ταυτόχρονα, οι μέγιστες αποκρίσεις των αρουραίων ήσαν παρόμοιες με της ομάδας ελέγχου (**Maricq** and **Church** [687], **1983,** Dep't of Physiology, School of Medicine, University of California at San Francisco, CA ; Brown University, Providence, RI, ΗΠΑ).

Η συνεχιζόμενη έρευνα έχει εντοπίσει ότι ο νευροδιαβιβαστής **Ντοπαμίνη**, συμβατικά συνδεδεμένος με **ανταμοιβή** και **κίνητρα**, εμπλέκεται καθοριστικά στην αντίληψη του ανθρώπινου χρόνου.
Κατά την έκθεση στο Stress, η διαμόρφωση του συστήματος Ντοπαμινεργικής ανταμοιβής είναι απαραίτητη για την παρακολούθηση και την επιλογή της βέλτιστης διαδικασίας για την αντιμετώπιση στρεσογόνων καταστάσεων.

Τα ανεπιθύμητα στρεσογόνα γεγονότα μπορεί να ρυθμίζουν αρνητικά το Ντοπαμινεργικό σύστημα ανταμοιβής, διαταράσσοντας τον ουδό ευαισθησίας της ανταμοιβής, διαδικασία η οποία συνδέεται στενά με τη χρόνια κατάθλιψη που προκαλείται από το Stress.

Ενώ ένα εσωτερικό ωρολόϊ δεν θα χρειαζόταν εγγενώς πληροφορίες σχετικά με την ανταμοιβή για να λειτουργήσει, το σύστημα ανταμοιβής πρέπει να βασίζεται σε έναν εσωτερικό μηχανισμό χρονισμού για να είναι σε θέση να παράγει χρονικά ενημερωτικά σήματα σχετικά με το πότε να περιμένουμε ανταμοιβή.
Οι μελέτες με Λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία (fMRI) υγιών ατόμων και ατόμων με ασθένειες και διαταραχές στις οποίες επηρεάζεται η αντίληψη του χρόνου, δείχνουν προς τις **Ντοπαμινεργικές περιοχές των βασικών γαγγλίων** ως βασική περιοχή του μηχανισμού χρονισμού.

Το κίνητρο ορίζεται από την ηδονιστική αρχή της μεγιστοποίησης της ευχαρίστησης. Επομένως, η επίδραση των κινήτρων σχετίζεται με τη συμπεριφορά που κατευθύνεται από την ανταμοιβή, την προσέγγιση, την ενεργοποίηση της συμπεριφοράς και την αναζωογόνηση (**Kleinginna** και **Kleinginna , 1981,** Georgia Southern College, Statesboro, Georgia **; Botvinick και Braver** [688], **2015,** Princeton University, Princeton, New Jersey, ΗΠΑ).

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΙΣΘΗΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Η Σεροτονίνη συντίθεται στους **Πυρήνες Raphe** * του εγκεφαλικού στελέχους και στα κύτταρα Εντεροχρωμαφίνης του εντερικού βλεννογόνου (**Omar A. Bamalan** [691]**, 2025** Imam Abdulrahman Bin Faisal University, Dammam, Σαουδική Αραβία ; Uniformed Services University, Bethesda, Maryland, ΗΠΑ ; Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia, ΗΠΑ).

Η **Σεροτονίνη ή 5-Υδροξυτρυπταμίνη** (5-HT), είναι ένας Νευροδιαβιβαστής με ιδιαίτερα σημαντικό φυσιολογικό ρόλο στο ανθρώπινο σώμα. Ρυθμίζει διάφορες δραστηριότητες, της Συμπεριφοράς, της Ψυχικής διάθεσης, της Μνήμης και της Γαστρεντερικής ομοιόστασης συμπεριλαμβανομένων.

---

* Οι Πυρήνες Raphe (ελληνικά "ραφή") είναι μία συστάδα πυρήνων στο Εγκεφαλικό στέλεχος. Έχουν υποδοχείς 5-HT1 που με Gi / Go-πρωτεΐνη αναστέλλουν την **Αδενυλοκυκλάση**. Λειτουργούν ως αυτοϋποδοχείς στον εγκέφαλο και μειώνουν την απελευθέρωση Σεροτονίνης. Το Αγχολυτικό Βουσπιρόνη δρα ως αγωνιστής σ' αυτούς τους υποδοχείς.

Η Σεροτονίνη αποτελεί στόχο θεραπείας για πολλές ψυχιατρικές και νευρολογικές διαταραχές που σχετίζονται με μειωμένη συγκέντρωση Σεροτονίνης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και στο πλάσμα, όπως Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή , Διαταραχή Μετατραυματικού Stress , Ιδεοψυχαναγκαστική Διαταραχή και Αγχώδεις Διαταραχές.

Στην έρευνα της βιβλιογραφίας των ανασκοπήσεων των μελετών, εμφανίσθηκαν ισχυρές ενδείξεις για τον ρόλο της Σεροτονίνης στη συμπεριφορά χρονισμού. Η βιβλιογραφική αναζήτηση διεξήχθη σύμφωνα με τους όρους PRISMA στο PubMed, APA PsycINFO και APA PsycARTICLES.
Εξήντα εργασίες επελέγησαν για ανασκόπηση, που περιελάμβαναν μελέτες τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα (**Rauf Akhmirov et al.** [692]**, 2024**, University of Science and Technology, Moscow, Ρωσσία.

Η **αυξημένη Σεροτονινεργική ενεργοποίηση** φαίνεται να επιταχύνει την εσωτερική ταχύτητα του χρόνου, αυξάνοντας την ταχύτητα του Βιολογικού Ωρολογιού, μηχανισμός που ερμηνεύεται μέσω του **Μοντέλου Διπλής Κλεψύδρας** ως ταχεία εκφόρτιση του "Συσσωρευτή" (**Jiří Wackermann, Werner Ehm** [693]**, 2006**, Institute for Frontier Areas of Psychology, Freiburg, Γερμανία), δηλαδή :

Υποκειμενικός Χρόνος μεγαλύτερος του Ωρολογιακού Χρόνου

Ωστόσο, ωρισμένα ευρήματα αμφισβητούν αυτόν τον μηχανισμό και συνδέουν την **παρορμητικότητα** - που σχετίζεται με **μειωμένη Σεροτονινεργική λειτουργία** - με μια βραδύτερη εσωτερική χρονική ταχύτητα, που δημιουργεί την αίσθηση ότι ο χρόνος "κυλάει" πιο γρήγορα από τον χρόνο των ωρολογιών μας, δηλαδή :

Υποκειμενικός Χρόνος μικρότερος του Ωρολογιακού Χρόνου

Τα Αντικαταθλιπτικά δρουν ως Εκλεκτικός Αναστολέας Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης (SSRI) στους πυρήνες Raphe.
Σημαντικά στοιχεία έχουν συγκεντρωθεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες, που υποστηρίζουν την υπόθεση ότι οι μεταβολές στη Σεροτονινεργική νευρωνική λειτουργία στο κεντρικό νευρικό σύστημα, συμβαίνουν σε ασθενείς με **Μείζονα Κατάθλιψη**.

Αυτά τα ευρήματα περιλαμβάνουν τα ακόλουθα :

(α) Μειωμένες συγκεντρώσεις στο Εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) του **5-Υδροξυ- ινδολοξικού οξέος (5-HIAA)**, του κύριου μεταβολίτη της Σεροτονίνης, σε ασθενείς με Κατάθλιψη που δεν έπαιρναν φάρμακα.

(β) Μειωμένες συγκεντρώσεις **Σεροτονίνης** και **5-HIAA** σε μεταθανάτιο εγκεφαλικό ιστό καταθλιπτικών ή / και αυτοκτονικών ασθενών.

(γ) Μειωμένες συγκεντρώσεις **Τρυπτοφάνης** στο πλάσμα σε καταθλιπτικούς ασθενείς και βαρεία υποτροπή σε ασθενείς με διαλείπουσα κατάθλιψη, που ανταποκρίνονται σε σεροτονινεργικό αντικαταθλιπτικό, όταν μειώνεται η διαθεσιμότητα Τρυπτοφάνης στον εγκέφαλο.

(δ) Γενικά, όλα τα κλινικά αποτελεσματικά αντικαταθλιπτικά αυξάνουν τη νευροδιαβίβαση της Σεροτονίνης μετά από χρόνια θεραπεία.

(ε) Κλινικά αποτελεσματική αντικαταθλιπτική δράση από όλους τους αναστολείς της επαναπρόσληψης 5-ΗΤ (**M J Owens, C B Nemeroff** [694], **1994**, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, ΗΠΑ)

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΕΝΔΟΡΦΙΝΩΝ ΣΤΗΝ ΑΙΣΘΗΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Οι **Ενδορφίνες** είναι πεπτίδια που ασκούν μια ευρεία ποικιλία επιδράσεων σ' όλο το σώμα. Παράγονται μέσω της διάσπασης της **Προ-οπιομελανο κορτίνης (POMC)** κυρίως στον **Υποθάλαμο** και αποτελούν τον κύριο αγωνιστή των υποδοχέων **mu-Οπιοειδών** *, των Ενδογενών Οπιοειδών, οι οποίοι ευρίσκονται σ' όλο το σώμα, τον εγκέφαλο και τα κύτταρα του Ανοσοποιητικού συστήματος.

---

* Η λέξη Ενδορφίνη – Endorphin προέρχεται από την Ελληνική λέξη **Εντός** (Ενδογενής) και την λέξη **Μορφίνη**. Οι Υποδοχείς **mu (μ)** είναι μια κατηγορία υποδοχέων που επηρεάζουν κυρίως την αλγαισθητικότητα αλλά και το Stress, την θερμοκρασία, την αναπνοή, την ενδοκρινική δραστηριότητα, την γαστρεντερική δραστηριότητα, την μνήμη, την διάθεση και τα κίνητρα.
Οι υποδοχείς mu (μ)-Οπιοειδών (M-Opioids Receptors) έχουν υψηλή συγγένεια με τις Εγκεφαλίνες και τη β-Ενδορφίνη. Ο βασικός αγωνιστής των μ-Οπιοειδών υποδοχέων είναι η **Μορφίνη**, το κύριο ψυχοδραστικό αλκαλοειδές του Οπίου που πήρε το όνομά της από τον **Μορφέα**, από την Ελληνική Μυθολογία.

Με το όνομα Μορφεύς (αυτός που δίνει μορφή, σχήμα) στην Ελληνική Μυθολογία, είναι γνωστός ένας από τους χίλιους γιους του Ύπνου, ή ένας από τους αδελφούς του, ώστε η Νυξ ήταν είτε μητέρα, είτε γιαγιά του Μορφέως κατα τον Ησίοδο.
Ο Μορφέας ήταν επιφορτισμένος με την αποστολή να παίρνει διάφορες ανθρώπινες μορφές με τις οποίες εμφανιζόταν στα όνειρα των ανθρώπων. Στο έργο του τον υποβοηθούσαν υπηρέτες που ονομάζονταν Όνειροι, όπως ο Φοβήτορας και ο Φάντασος. Ο Μορφέας θεωρήθηκε ως ο Θεός των ονείρων, ιδίως στη ρωμαϊκή και στη μεταγενέστερη δυτική παράδοση. Ο Οβίδιος αναφέρει ότι ο Μορφέας επικεντρωνόταν στις ανθρώπινες μορφές των ονείρων, ενώ ο Φοβήτορας στις ζωικές μορφές και ο Φάντασος στα άψυχα αντικείμενα. Εξάλλου αναφέρεται ότι ο Μορφέας, ως επικεφαλής, είχε ιδιαίτερη ευθύνη για τα όνειρα των Βασιλιάδων και των ηρώων. Ο Μορφεύς παριστάνεται με φτερούγες, που ήσαν τόσο δυνατές και ανθεκτικές ώστε μπορούσαν να τον μεταφέρουν στα πέρατα της Γης.

Τα Ενδογενή Οπιοειδή διακρίνονται σε **Εγκεφαλίνες** και **Ενδορφίνες** και αποτελούν κλάσματα της **β – Λιποπρωτεϊνης** (β - LPH). Σημειωτέον ότι στο μόριο της β - LPH περιέχονται τα μόρια της **Μελανινοτρόπου ορμόνης** (β - MSH) και της **ACTH 4-10**.

Οι Εγκεφαλίνες περιλαμβάνουν :

--- Την Μεθειονίνη - Εγκεφαλίνη (ΜΕ) και

--- Την Λευκίνη - Εγκεφαλίνη (LE)

Οι Ενδορφίνες διακρίνονται σε :

--- α - Ενδορφίνη (ΑΕ)

--- β - Ενδορφίνη (ΒΕ) ή κλάσμα C

--- γ - Ενδορφίνη (ΓΕ) και

--- δ - Ενδορφίνη (ΔΕ) ή κλάσμα C'

Τα πεπτίδια Ενδογενή Οπιοειδή ανεκαλύφθησαν στον εγκέφαλο από τους **John Hughes** και **Hans Kosterlitz** [698], ερευνητές του Πανεπιστημίου του Aberdeen, Scotland, HB, το **1973**,. Απεμόνωσαν «εγκεφαλίνες» (η λέξη από τον ελληνικό εγκέφαλο) από εγκέφαλο χοίρου, που αναγνωρίσθηκαν ως **Met-enkephalin** (**Μεθειονίνη-Εγκεφαλίνη**) και **Leu-enkephalin** (**Λευκίνη-Εγκεφαλίνη**).

Το **1977**, ο **Roger Guillemin** [811] [812], Salk Institute for Biological Studies, La Jolla, San Diego, California, ΗΠΑ, εδημοσίευσε την ανακάλυψη των **Ενδορφινών** και την ίδια χρονιά του απενεμήθη το Βραβείο Nobel Ιατρικής ή Φυσιολογίας.

Ως αγωνιστές των υποδοχέων των **Ενδογενών Οπιοειδών**, οι **β-Ενδορφίνες** είναι πιο γνωστές για τα ισχυρά **αναλγητικά** αποτελέσματά τους, τα οποία αναστέλλονται με την χορήγηση **Ναλοξόνης.**

Η Ναλοξόνη είναι ειδικός ανταγωνιστής της Μορφίνης και των Ενδογενών Οπιοειδών τα οποία εκτός της αναλγητικής δράσης τους, συμμετέχουν επίσης σε συμπεριφορές με στόχο την **Ανταμοιβή** και την αποκατάσταση της Ο**μοιόστασης** (**Ιερόθεος Σπανός** [810]**, 1982,** Διατριβή επί Διδακτορία, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ελλάδα).
Στον εγκέφαλο, τα Ενδογενή Οπιοειδή θεωρούνται τόσο **Νευροδιαβιβαστές** όσο και **Νευροδιαμορφωτές**, έχοντας την ικανότητα να προκαλούν πιο σταθερές και μακροχρόνιες επιδράσεις σε πιο απομακρυσμένους στόχους σε σύγκριση με άλλους νευροδιαβιβαστές.
Αυτές οι επιδράσεις εμπλέκουν τις β-Ενδορφίνες σε ψυχιατρικές και νευροεκφυλιστικές διαταραχές.καθιστώντας τες ενδιαφέροντα ερευνητικό στόχο (**Alexander Pilozzi et al. [695], 2020**, Neurochemistry Laboratory, Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Charlestown, MA, ΗΠΑ).

Η περιοχή μεγαλύτερης συγκέντρωσης ή παραγωγής των Ενδογενών Οπιοειδών είναι **η περί την 3η Κοιλία φαιά ουσία** αλλά η ακριβής προέλευση τους, παρά τις πολλαπλές και πολύχρονες έρευνες, παραμένει ασαφής.
Η άποψη ότι η Υπόφυση αποτελεί τον τόπο παραγωγής και αποθήκευσης των Ενδογενών Οπιοειδών διετυπώθη στη δεκαετία του **1970** μετά από αρκετές έρευνες στις οποίες παρετηρήθη ελάττωση των Ενδορφινών στο αίμα μετά από υποφυσεκτομή.
Όμως σε άλλες, πολλές έρευνες, δεν διεπιστώθη καμία μεταβολή.

Μια νέα κατηγορία ενδογενών οπιοειδών, οι **Ενδομορφίνες**, έχει εντοπισθεί, με την υψηλότερη συγγένεια και επιλεκτικότητα προς τους υποδοχείς mu-οπιοειδών. Η έρευνα έχει εντοπίσει τον αξιοσημείωτο ρόλο τους στον νευροπαθητικό πόνο, ως ισχυρότερο σε σύγκριση με άλλα οπιοειδή αναλγητικά.
Επίσης, η **Αιμομορφίνη** είναι ένα πρόσφατα ανακαλυφθέν άτυπο οπιοειδές πεπτίδιο που παράγεται από την ενζυματική διάσπαση της Αιμοσφαιρίνης.

Οι Αιμομορφίνες μπορούν να αναστείλουν το **Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης** (ACE), μειώνοντας έτσι την αρτηριακή πίεση που παρατηρείται μετά από έντονη σωματική άσκηση. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την τεκμηρίωση του ρόλου τους.

Καταστολή του πόνου με την μεσολάβηση Οπιοειδών

Τα οπιοειδή μεσολαβούν τόσο στις προσαγωγικές όσο και στις απαγωγικές οδούς του πόνου. Οι κύριες προσαγωγικές ίνες πόνου είναι οι λεπτές μυελιωμένες ίνες **Α-δέλτα** και οι μη μυελιωμένες **ίνες C**.
Η διέγερση των ινών Α-δέλτα απελευθερώνει **Γλουταμινικό οξύ**, το οποίο είναι υπεύθυνο για την ταχεία αίσθηση του πόνου. Η διέγερση των ινών C απελευθερώνει **Γλουταμινικό οξύ** και την **ουσία Ρ**, που είναι υπεύθυνη για την βραδεία αίσθηση του πόνου.
Αυτές οι προσαγωγικές ίνες φτάνουν στο ραχιαίο κέρας του Νωτιαίου μυελού, όπου συνάπτονται με τους νευρώνες της ανερχόμενης Νωτιαιοθαλαμικής οδού.
Οι νευρώνες που περιέχουν Όπιο στο ραχιαίο κέρας καταλήγουν εκεί όπου καταλήγουν και οι προσαγωγικές ίνες του πόνου και ασκούν ανασταλτική δράση επ' αυτών.

Η ενεργοποίηση των μετασυναπτικών υποδοχέων των οπιοειδών υπερπολώνει τις προσαγωγικές ίνες, ενώ η προσυναπτική ενεργοποίηση αναστέλλει την απελευθέρωση Γλουταμινικού οξέος και ουσίας Ρ.
Μαζί, μειώνουν την μετάδοση σήματος στην ανερχόμενη οδό πόνου (**Saraswati Satyanarayan Shenoy, Forshing Lui [699], 2023,** Seth GS Medical College ; KEM Hospital, Acharya Donde Marg, Mumbai, Ινδία).

Το ενδογενές σύστημα Οπιοειδών ρυθμίζει επίσης την οδό καταστολής του πόνου με την δράση τους στον Μεσεγκέφαλο. Οι στρεσογόνοι παράγοντες προκαλούν απελευθέρωση των Ενδογενών Οπιοειδών προκαλώντας μια διασταυρούμενη με την Μορφίνη αναλγησία, την οποία ανταγωνίζεται η **Ναλοξόνη**. Επίσης, το επαναλαμβανόμενο κοινωνικό Stress απελευθερώνει επαρκή ποσότητα ενδογενών οπιοειδών δημιουργώντας μια κατάσταση εξάρτησης από οπιοειδή.
Ομοίως, **οι στρεσογόνοι παράγοντες έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν την β-Ενδορφίνη** καθώς και το mRNA της Προπριοεγκεφαλίνης σε ωρισμένες περιοχές του εγκεφάλου (**Rita J Valentino, Elisabeth Van Bockstaele** [702]**, 2015** The Children's Hospital of Philadelphia, University of Pennsylvania, ΗΠΑ).

Επίδραση στην αίσθηση του χρόνου

Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί της επίδρασης των συναισθημάτων στην αίσθηση του χρόνου. Η τρέχουσα ανασκόπηση (**Philip A Gable et al.** [835] University of Delaware, Newark, DE ; Lee University, Cleveland, TN, ΗΠΑ) εστιάζει στο πώς τρεις διαστάσεις του συναισθήματος - **Σθένος**, **Διέγερση** και **Κίνητρο** - σχετίζονται με την αίσθηση του χρόνου.
Το μοντέλο αντίληψης του χρόνου που βασίζεται στο **Σθένος** προβλέπει ότι όλες οι θετικές επιδράσεις επιταχύνουν την αντίληψη του χρόνου και όλες οι αρνητικές επιδράσεις την επιβραδύνουν.
Η **Διέγερση** και το **Κίνητρο** θεωρείται ότι εντείνουν τις επιπτώσεις της επίδρασης του σθένους στην αντίληψη του χρόνου.

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ ΑΙΣΘΗΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Οι **Quentin Hallez et al.** [700] το **2022**, σε μια διπλή πειραματική μελέτη στο Πανεπιστήμιο Lumière Lyon, Bron, Γαλλία, περιέγραψαν την επίδραση εικόνων διαφόρων τροφίμων υψηλής και χαμηλής θερμιδικής αξίας καθώς και ουδετέρων εικόνων ελέγχου, πάνω στην αίσθηση της χρονικής διάρκειας παρατήρησης των εικόνων, σε άτομα γενικής διατροφής και σε άτομα "υγιεινής" διατροφής. Διεπίστωσαν :

1) Υπερεκτίμηση του χρόνου παρατήρησης τροφών υψηλής θερμιδικής αξίας στα άτομα γενικής διατροφής,

2) Μικρότερη υπερεκτίμηση στα άτομα "υγιεινής" διατροφής, αναλογική προς τον βαθμό προσκόλλησης των σ' αυτήν. Τα ευρήματα ερμηνεύθηκαν ως οφειλόμενα στην διέγερση από τις εικόνες των τροφών υψηλής θερμιδικής αξίας, η οποία ήτο μικρότερη στα άτομα "υγιεινής" διατροφής.

Οι **Vladimir Ajdžanović et al.** [701], **2024,** National Institute of the Republic of Serbia, University of Belgrade, Σερβία, **υ**πέθεσαν ότι η κατανάλωση ωρισμένων τροφών επηρεάζει την αίσθηση του χρόνου με δύο τρόπους :

1. **Μέσω των συναισθημάτων** που προκαλούν και
2. **Μέσω των θρεπτικών συστατικών** που περιέχουν.

Αμφότερα μπορεί να επηρεάσουν την χημεία του εγκεφάλου.

"Το «εσωτερικό ωρολόϊ», υπεύθυνο για τις εργασίες χρονισμού, μπορεί να φορτισθεί (επιταχυνθεί) από διέγερση που προκαλείται από οπτικά ερεθίσματα τροφής ή να αποφορτισθεί (επιβραδυνθεί) από απόσπαση της προσοχής, οδηγώντας σε υπερεκτίμηση ή υποτίμηση του χρόνου, αντίστοιχα.

Μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι ένα πρωτεϊνικό γεύμα, πλούσιο στο αμινοξύ Τυροσίνη, μπορεί να αυξήσει την απελευθέρωση Ντοπαμίνης στον εγκέφαλο και να επιταχύνει το "εσωτερικό ωρολόϊ".

Επιπλέον, ένα γεύμα υδατανθράκων μπορεί να αλλάξει την ισορροπία των αμινοξέων στον εγκέφαλο υπέρ της ***Τρυπτοφάνης****, η οποία με τη σειρά της μπορεί να αυξήσει την απελευθέρωση* ***Σεροτονίνης*** *και να επιβραδύνει το "εσωτερικό ωρολόϊ". Υπάρχουν ωρισμένες ενδείξεις ότι η αυξημένη πρόσληψη ωρισμένων τροφίμων, όπως τα* ***φρούτα*** *και τα* ***λαχανικά****, μπορεί να προκαλέσει ψυχολογικά οφέλη. Υποθέτουμε ότι τα τρόφιμα, μέσω των συναισθημάτων που προκαλεί η κατανάλωσή τους, μπορούν να επηρεάσουν την αντίληψη του χρόνου".*

Η ΕΠΙΓΝΩΣΗ ΚΑΙ Ο ΦΟΒΟΣ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΙΣΘΗΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Δεν αντιλαμβανόμαστε πάντα τον χρόνο καθώς ρέει.
Δηλαδή, υπάρχει μια ασυμφωνία μεταξύ του ψυχολογικού χρόνου και του ωρολογιακού χρόνου. Πρωτίστως, οι ψυχικές μας καταστάσεις επηρεάζουν ή διαστρεβλώνουν την αντίληψή μας για το χρόνο.
Το μυαλό μας έχει μια εκπληκτική ικανότητα να παρακολουθεί τον χρόνο, παρά το γεγονός ότι δεν έχουμε κανένα αισθητήριο όργανο ειδικά αφιερωμένο στη μέτρηση του χρόνου.

Αυτό έχει οδηγήσει πολλούς ειδικούς να πιστεύουν ότι πρέπει να υπάρχει **κάποιο είδος εσωτερικού ωρολογιού στον εγκέφαλό μας που χτυπά συνεχώς, όπως και κάθε άλλο τεχνητό ωρολόϊ**.

Θα περίμενε κανείς ότι το εσωτερικό μας ωρολόϊ λειτουργεί ακριβώς όπως ένα κανονικό, τεχνητό ωρολόϊ, αλλά είναι ενδιαφέρον ότι αυτό δεν συμβαίνει.
Το ωρολόϊ που έχετε στο σαλόνι σας μετρά τον Συμβατικό Χρόνο ανεξάρτητα πώς αισθάνεστε ή ποιες καταστάσεις ζωής περνάτε.

Αλλά το εσωτερικό μας ωρολόϊ λειτουργεί διαφορετικά.
Επιταχύνει ή να επιβραδύνει ανάλογα με τις εμπειρίες της ζωής μας.

Τα συναισθήματα είναι οι ισχυρότεροι παράγοντες επίδρασης στην αίσθηση του χρόνου. Είναι μια κοινή και καθολική εμπειρία ότι ο χρόνος φαίνεται να "πετάει" όταν περνάμε καλά.

Γιατί όμως συμβαίνει αυτό ;

Για να κατανοήσετε αυτό το φαινόμενο, σκεφτείτε πώς αντιλαμβάνεστε το χρόνο όταν αισθάνεστε λυπημένοι, ή βαριεστημένοι. Ο χρόνος φαίνεται να κινείται αργά σε τέτοιες καταστάσεις. Περιμένετε με αγωνία να τελειώσουν αυτοί οι μακροί και δύσκολοι καιροί. Ο λόγος είναι ότι, **όταν είστε λυπημένοι ή βαριεστημένοι, έχετε πολύ μεγαλύτερη επίγνωση της ροής του χρόνου**.

Αντίθετα, ο χρόνος φαίνεται να "πετάει" όταν είστε χαρούμενοι, επειδή η επίγνωσή σας για τη ροή του χρόνου μειώνεται σημαντικά.
Αυτός ακριβώς είναι ο λόγος για τον οποίο σε χώρους αναμονής όπωσαεροδρόμια, σιδηροδρομικούς σταθμούς και αίθουσες αναμονής γραφείων, ακούγεται ευχάριστη μουσική. Για να φαίνεται σύντομη η αναμονή.

Για να αποσπώνται η επίγνωσή και η προσοχή μας μακριά από τη ροή του χρόνου, έτσι ώστε η αναμονή για μεγάλες χρονικές περιόδους να γίνεται αισθητή ως μικρότερης διάρκειας. Επίσης, μπορεί να έχουν μια μεγάλη οθόνη τηλεόρασης ή να σας δώσουν περιοδικά για να διαβάσετε, για τον ίδιο σκοπό.

Ο **φόβος** είναι ένα ισχυρό συναίσθημα και επηρεάζει έντονα την αίσθηση του χρόνου, αλλά για λόγους διαφορετικούς από αυτούς που συζητήθηκαν μέχρι τώρα. Μελέτες έχουν δείξει ότι ο χρόνος φαίνεται να επιβραδύνεται όταν ένα άτομο κάνει ελεύθερη πτώση με αλεξίπτωτο (extreme sports), ή απροσδόκητα αισθάνεται την παρουσία ενός πιθανού κινδύνου. ("Ο χρόνος σταμάτησε").
Ο χρόνος φαίνεται να σταματάει σε περιπτώσεις καταστάσεων φόβου ή άγχους, επειδή αυτές οι καταστάσεις συχνά παίζουν σημαντικό ρόλο στην επιβίωση και στην αναπαραγωγική μας λειτουργία.

Η "ακινησία" του χρόνου μας δίνει τη δυνατότητα να αντιληφθούμε την κατάσταση πιο έντονα και με ακρίβεια, ώστε να μπορέσουμε να πάρουμε τη σωστή απόφαση (συνήθως "**μάχη ή φυγή**") που μπορεί να έχει τεράστιο αντίκτυπο στην επιβίωσή μας.
Ο Φόβος επιβραδύνει τις εξελίξεις, έτσι ώστε να μας δίδεται αρκετός χρόνος για να πάρουμε τις πιο κρίσιμες αποφάσεις της ζωής μας. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο ο φόβος συχνά ονομάζεται "**αυξημένη αίσθηση επίγνωσης"** και οι πιο κρίσιμες σκηνές σε ταινίες και τηλεοπτικές εκπομπές εμφανίζονται μερικές φορές σε αργή κίνηση, για να μιμηθούν την πραγματική μας αίσθηση για το πέρασμα του χρόνου σε τέτοιες καταστάσεις.

Ο Νευροεπιστήμονας **David Eagleman** [470]**, 2009** από το Stanford University, ΗΠΑ, επραγματοποίησε μια σειρά πειραμάτων για να μελετήσει πώς οι άνθρωποι αντιλαμβάνονται τον χρόνο. Η ομάδα του καταλήγει στο συμπέρασμα ότι βιώνουμε τον χρόνο ως συνάρτηση των πληροφοριών που εισέρχονται στον εγκέφαλο.
Ο χρόνος γίνεται αισθητός με βάση τη **νευρωνική αναπαράσταση** όσων βιώνουμε : Περισσότερη αναπαράσταση = περισσότερος αισθητός χρόνος.
Λιγότερη αναπαράσταση = λιγότερος αισθητός χρόνος.

Είναι εντυπωσιακή η ποικιλομορφία των μοντέλων, ψυχολογικών και νευροφυσιολογικών που έχουν προταθεί για την ερμηνεία της «αίσθησης του χρόνου». Στις επόμενες σελίδες, αναφερόμαστε στη **Θεωρία της Κλιμακούμενης Προσδοκίας** και στη **Θεωρία Βηματοδότου – Συσσωρευτού** που με διαφορετική ορολογία παραπέμπουν στον ίδιο μηχανισμό δημιουργίας της αίσθησης της ροής του χρόνου.

Όμως μέχρι σήμερα, δεν είχαν εντοπισθεί τεκμηριωμένα, συγκεκριμένοι νευροφυσιολογικοί μηχανισμοί ερμηνευτικοί της αίσθησης του χρόνου.
Θεωρούμε ότι η Υπόθεση – Πρόταση μας "**Τελομερική Αίσθηση του Χρόνου"** καλύπτει αυτό το κενό και προσφέρει βιολογικά αντικειμενική ερμηνεία του μηχανισμού της γέννησης της αίσθησης του Χρόνου, στηριγμένη πάνω σε τρία αναμφισβήτητα βιολογικά γεγονότα :

1. Την ύπαρξη Τελομερών σ'όλα τα κύτταρα (**Rita Effros et al.** [492]**, 2008**).

2.. Την ύπαρξη αισθητήρων στα Τελομερή (**Stella Victorelli** & **João F. Passos** [564] **, 2017** & **Vind et al.** [206] [207]**, 2020).**

3. Την περικοπή ζευγών βάσεων από τα Τελομερή κατά τις κυτταρικές διαιρέσεις (**Robert K. Moyzis** [519] & **Eleanor A Maguire et al**.[495], **2016** & **Mina Iskandar et al.** [838]**, 2025**).
Στο ΜΕΡΟΣ Χ περιλαμβάνεται η πλήρης περιγραφή της "**Τελομερικής Αίσθησης του Χρόνου"**

Ο **Marc Wittmann** [471]**,2009**, από το Πανεπιστήμιο La Jolla, San Diego, California, ΗΠΑ, υποστηριζει ότι οι νευρικές διεργασίες στον **Νησιωτικό φλοιό** που σχετίζονται με τις συναισθηματικές καταστάσεις, μπορεί να αποτελούν έναν τέτοιο νευροφυσιολογικό μηχανισμό για την κωδικοποίηση της διάρκειας των χρονικών διαστημάτων.
Σ' όλη την ἀνθρώπινη ιστορία, οι Φιλόσοφοι έχουν ενδιαφερθεί για τη φύση του χρόνου και για τον τρόπο που οι άνθρωποι, βιώνουν την εξέλιξή του.

Η αίσθηση του χρόνου είναι προαιώνιο και θεμελιώδες συστατικό της ανθρώπινης εμπειρίας. Ωστόσο, και παραδόξως, η νευρωνική βάση αυτής της αίσθησης, δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητή.

Τα χρονικά διαστήματα, που διαρκούν μόνο δευτερόλεπτα ή εκτείνονται σε μια ζωή, εκτιμώνται σύμφωνα με την αισθητή διάρκειά τους που ενίοτε θεωρείται ως οδυνηρά μεγάλη ή άλλοτε ως πολύ μικρή.

Οι καθημερινές μας αποφάσεις, τόσο απλές όσο το να περιμένουμε το ασανσέρ ή να πάρουμε τις σκάλες, βασίζονται στο βιωμένο πέρασμα του χρόνου και την αναμενόμενη διάρκεια του (**Wittmann & Paulus**, **2008** [610], Department of Psychiatry, University of California San Diego, La Jolla, CA, ΗΠΑ) .
Η σημασία των χρονικών εμπειριών μας για την καθημερινή ζωή τεκμηριώνεται εντυπωσιακά σε προσωπικές νευρολογικές περιπτώσεις.
Σ' αυτές, οι ασθενείς αναφέρουν επιταχυνόμενη εξέλιξη του χρόνου με επακόλουθο την ανεπαρκή αλληλεπίδραση με το περιβάλλον, όπως π.χ. στην οδήγηση αυτοκινήτου.

Ο χρόνος, τελικά, δεν είναι ένα υλικό αντικείμενο του κόσμου για το οποίο θα μπορούσαμε να έχουμε ένα μοναδικό σύστημα υποδοχέων.
Παρ' όλα αυτά, μιλάμε για την αίσθηση - αντίληψη του χρόνου. Όταν μιλάμε για χρονική διάρκεια ("ένα γεγονός διήρκεσε πολύ", "ο χρόνος πέρασε γρήγορα"), χρησιμοποιούμε γλωσσικές δομές που αναφέρονται σε γεγονότα κίνησης και σε τοποθεσίες και μέτρα στο χώρο (**Vyvyan Evans 2004** [637], University of Sussex, Falmer, East Sussex, Αγγλία).

Παρά τον αυξανόμενο όγκο γνώσεων σχετικά με την ψυχολογία και τη νευρωνική βάση της εμπειρίας του χρόνου, το αίνιγμα τόσο για τους Φιλοσόφους όσο και για τους Επιστήμονες παρέμενε άλυτο :

Πώς ο νους / ο εγκέφαλος δημιουργεί χρόνο ;

Πιστεύουμε ότι δίδουμε απάντηση με την "**Τελομερική Αίσθηση του Χρόνου**" στο ΜΕΡΟΣ Χ.
Το "αγωνιώδες" ερώτημα θυμίζει την "αγωνία" του Αυστραλού **David Chalmers** [638], **1996,** Καθηγητού Φιλοσοφίας στα Πανεπιστήμια Sydney, Αυστραλία και New York, ΗΠΑ, που επί 30 χρόνια αναρωτιέται και προσπαθεί να εξηγήσει :

"Πώς είναι δυνατόν κάτι τόσο άϋλο όπως η Συνείδηση , να εξορμάται από κάτι τόσο ασυνείδητο όπως η ύλη", εννοώντας από τον εγκέφαλο.

Στη Δυτική φιλοσοφική παράδοση, ο χρόνος είναι μια κατασκευή του εαυτού μας. Ο αισθητός χρόνος, στη συνέχεια, αντιπροσωπεύει την διανοητική κατάσταση του ατόμου. Μεταφέροντας τα ανωτέρω σε μια εξίσωση συναρτήσεων, θα μπορούσε κανείς να δηλώσει ότι ο χρόνος **t** είναι μια συνάρτηση **f** του εαυτού (**self**) $t = f$ **(self)**

Εδώ, ο εαυτός αντιπροσωπεύει όλες τις πιθανές ψυχολογικές (εμπειρικές και θεωρητικές) ιδιότητες ενός ατόμου που αντιλαμβάνεται τον χρόνο.

Η ψυχολογική έρευνα έχει δείξει ότι οι γνωστικές λειτουργίες όπως η **Προσοχή** , η **Μνήμη εργασίας** καθώς και η **Μακροπρόθεσμη μνήμη ,** καθορίζουν τις εκτιμήσεις μας για τον χρόνο.
Για παράδειγμα, **τα χρονικά διαστήματα κρίνονται μεγαλύτερα όταν δίνουμε μεγαλύτερη προσοχή στο χρόνο και όταν το φορτίο των ποικίλων εμπειριών που αποθηκεύονται στη μνήμη είναι υψηλότερο**.
Η υποκειμενική μας ευεξία επηρεάζει επίσης έντονα τον τρόπο με τον οποίο βιώνουμε τον χρόνο.

ΧΡΟΝΙΚΕΣ ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΛΗΨΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Είναι πολύ απίθανο ένας μηχανισμός ή ένα νευρικό σύστημα να έχει την ευθύνη για όλες τις πιθανές χρονικές διάρκειες που ένας οργανισμός πρέπει να επεξεργασθεί. Διαφορετικοί μηχανισμοί χρονικής επεξεργασίας πρέπει να εμπλέκονται σε διαφορετικές χρονικές κλίμακες (Wittmann 1999; Mauk Buonomano 2004, Meck 2005).
Πειραματικές μελέτες έχουν επανειλημμένα δείξει συγκεκριμένες επιδράσεις των ψυχοφαρμακολογικών παραγόντων στον χρονισμό των διαστημάτων.
Για παράδειγμα, η **Αλοπεριδόλη**, ανταγωνιστής των υποδοχέων της **Ντοπαμίνης** καθώς και η βενζοδιαζεπίνη **Μιδαζολάμη** μειώνουν τη διάκριση διάρκειας των διαστημάτων που κυμαίνονται περίπου κατά 1 δευτερόλεπτο.

Η επεξεργασία όμως των διαστημάτων των 50 ms επηρεάζεται μόνο από την **Αλοπεριδόλη** (**Thomas H. Rammsayer [610], 1999,** Department of Psychiatry, University of California San Diego, La Jolla, CA, ΗΠΑ). Μια παρόμοια θεωρητική πρόταση, που προέρχεται από μια μετα-ανάλυση σε δεδομένα νευροαπεικόνισης, προτείνει

2 διακριτά νευρωνικά συστήματα χρονισμού :

1. Ένα **Αυτόματο σύστημα χρονισμού** για μικρότερα διαστήματα μέχρι περίπου 1 δευτερόλεπτο, το οποίο επιστρατεύει κινητικά συστήματα του εγκεφάλου (βασικά γάγγλια και παρεγκεφαλίδα) και

2. Ένα **Γνωστικά ελεγχόμενο σύστημα χρονισμού** για διαστήματα άνω του δευτερολέπτου που συνδέονται κυρίως με τις περιοχές του δεξιού προμετωπιαίου και βρεγματικού φλοιού που σχετίζονται με την Προσοχή και την Μνήμη και είναι υπεύθυνο για την αίσθηση γεγονότων με χρονική διάρκεια λεπτών της ώρας.

Η Παρεγκεφαλίδα και τα Βασικά Γάγγλια ενσωματώνουν ιδιοδεκτικές πληροφορίες στη διάρκεια της κινητικής εργασίας και της αντίληψης του χρόνου (**Lewis & Miall [639], 2003**, University Laboratory of Physiology, Oxford, Αγγλία).

Σε διαφορετική χρονική κλίμακα, φαίνεται να υπάρχει ένας αντιληπτικός μηχανισμός που ενσωματώνει ξεχωριστά διαδοχικά γεγονότα σε μια μονάδα ή αντιληπτική περίοδο (gestalt - όρα **Ernst Pöppel** , **2009** και **2013** [166], Institute for Medical Psychology and Human Science Center, Munich University, München, Γερμανία).
Δεν αντιλαμβανόμαστε απλώς μονωμένα γεγονότα, αλλά τα ενσωματώνουμε αυτόματα σε αντιληπτικές μονάδες με διάρκεια 2-3 δευτερολέπτων (Fraisse 1984; Pöppel 1997). Η διάρκεια αυτού του μηχανισμού χρονικής ολοκλήρωσης, αναφέρεται ως **Υποκειμενικό Παρόν** (Szelag et al. 1996; Wittmann & Pöppel 2000).
Οι φαινομενολογικές προσεγγίσεις έχουν αποκαλύψει ότι χρονικά διαστήματα μικρότερα από 2 δευτερόλεπτα γίνονται αντιληπτά ποιοτικά, ως διαφορετικά από τα μεγαλύτερα διαστήματα (Benussi 1913; Nakajima κ.ά. 1980).
Συνήθως, διαστήματα μέχρι 2-3 δευτερόλεπτα αναπαράγονται με ακρίβεια, ενώ τα μεγαλύτερα διαστήματα τείνουν να υποτιμώνται (Noulhiane et al. 2008).

Για να συνοψίσουμε, διάφοροι παράγοντες συμβάλλουν στην ποικιλομορφία των διαφορετικών μοντέλων σχετικά με το πώς (ποιος μηχανισμός) και πού (σε ποιά περιοχή) στον εγκέφαλο, γίνεται η επεξεργασία της χρονικής διάρκειας.
Πειραματικοί χειρισμοί του φόρτου εργασίας (στην προσοχή και στη μνήμη εργασίας, για παράδειγμα), κλινικές μελέτες με επιλεγμένους ασθενείς με δυσλειτουργίες σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου (π.χ βασικά γάγγλια, παρεγκεφαλίδα, μετωπιαίος και βρεγματικός φλοιός) ως και μελέτες νευροαπεικόνισης δείχνουν ότι :

Πολλά μέρη του εγκεφάλου και πολλαπλές γνωστικές διαδικασίες συμβάλλουν στην αντίληψη της χρονικής διάρκειας.

Επιπλέον, δεν υπάρχει ενιαία περιοχή του εγκεφάλου στην οποία θα εβασίζετο πλήρως η λειτουργία των χρονικών εμπειριών μας. Δηλαδή, οι ασθενείς με βλάβη στον εγκέφαλο μπορεί να επηρεαστούν όσον αφορά στην επεξεργασία της διάρκειας, αλλά η απόδοσή τους σχεδόν ποτέ δεν καταρρέει εντελώς.

Η Συναισθηματική Εμπειρία του Χρόνου

Ο χρόνος δεν περνάει με σταθερή ροή.
Ο **Αισθητός χρόνος** δεν είναι ισοδύναμος με τον **Ωρολογιακό χρόνο**, πράγμα που σημαίνει ότι το υποκειμενικό πέρασμα του χρόνου και οι εκτιμήσεις της χρονικής διάρκειας ποικίλλουν σημαντικά. Μόλις πολύ πρόσφατα, έχει συσσωρευτεί ένα πλήθος αποδεικτικών στοιχείων, ενδεικτικών της περίπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ των καταστάσεων ψυχολογικής - συναισθηματικής διάθεσης και της αισθητής διάρκειας του χρόνου.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η επίδραση των συναισθημάτων (που συχνά οδηγεί σε μεγαλύτερη ή μικρότερη εκτίμηση του χρόνου) εξηγείται από το καθιερωμένο γνωστικό μοντέλο της **Προοπτικής Αίσθησης του Χρόνου**, στο οποίο τα συναισθήματα επηρεάζουν το βαθμό προσοχής στο χρόνο.
Επίσης, τα αυξημένα φυσιολογικά επίπεδα διέγερσης οδηγούν σε υψηλότερο ρυθμό λειτουργίας του "βηματοδότη" (Droit-Volet &; Meck 2007; Wittmann & Paulus 2008).
Τόσο η αυξημένη προσοχή στο χρόνο όσο και ο υψηλότερος ρυθμός λειτουργίας του "βηματοδότη" του Βιολογικού ωρολογιού, οδηγούν στη συσσώρευση περισσοτέρων χρονικών μονάδων κατά τη διάρκεια ενός δεδομένου χρονικού διαστήματος.

Όσον αφορά στις διάρκειες από πολλά δευτερόλεπτα έως λεπτά, έχει αποδειχθεί ότι οι ασθενείς με κατάθλιψη (**Bschor et al. [640], 2004**, Psychiatry Dep't,Technische Dresden Universität, Γερμανία) και οι καρκινοπαθείς με υψηλά επίπεδα άγχους (Wittmann και συν. 2006) αναφέρουν επιβράδυνση του ρυθμού του χρόνου και υπερεκτιμούν τα χρονικά διαστήματα.
Η ψυχολογική δυσφορία από την οποία υποφέρουν αυτά τα άτομα κατευθύνει την προσοχή μακριά από σημαντικές σκέψεις και πράξεις και την επικεντρώνει στη ροή του χρόνου. Τα επιρρεπή στην πλήξη άτομα εκτιμούν ότι τα χρονικά διαστήματα διαρκούν περισσότερο σε αντίθεση με τα άτομα με χαμηλά επίπεδα πλήξης (**Danckert & Allman [655] , 2005**, University of Waterloo, Ont., Καναδάς).

Ομοίως, τα άτομα που απορρίφθηκαν κοινωνικά σε ένα ψυχολογικό πείραμα υπερεκτίμησαν διαστήματα πολλών δευτερολέπτων, που ερμηνεύεται ότι οφείλεται σε μια κατάσταση **Αντιδραστικής Συναισθηματικής και Γνωστικής Αποδόμησης.**
Αυτή με τη σειρά της οδήγει σε μια ισχυρότερη εστίαση προσοχής στο παρόν (Twenge et al. 2003). Θετικές συσχετίσεις των γενικών επιπέδων Stress με εκτιμήσεις διάρκειας πολλών δευτερολέπτων είχαν ήδη αναφερθεί σε φοιτητές (Siegman 1962) και σε ασθενείς με ψυχιατρικές διαγνώσεις (Melges & Fougerousse 1966).

Οι αραχνοφοβικοί που έπρεπε να κοιτάξουν αράχνες για 45 δευτερόλεπτα υπερεκτίμησαν επίσης αυτόν τον χρόνο έκθεσης σε σύγκριση με τους μάρτυρες (Watts & Sharrock, 1984). Αυτές οι υπερεκτιμήσεις ερμηνεύτηκαν ως αποτέλεσμα μιας αύξησης του ρυθμού ενός εσωτερικού βηματοδότη που προκαλείται από διέγερση. Επιπλέον, το **Συναισθηματικό Stress**, όπως η αναμονή μιας ήπιας ηλεκτροπληξίας (Falk & Bindra 1954), ωδήγησε σε υπερεκτίμηση της διάρκειας.
Σε γενικές γραμμές, οι στρεβλώσεις του χρόνου σχετίζονται με το **Stress**, καθώς συχνά βιώνονται κατά τη διάρκεια επικίνδυνων ή απειλητικών για την ζωή καταστάσεων, όπως τροχαία ατυχήματα ή βίαια επεισόδια (Hancock & Weaver, 2005).

Τα άτομα που εβίωσαν ελεύθερη πτώση 31 μέτρων πριν προσγειωθούν με ασφάλεια σε ένα δίχτυ, υπερεκτίμησαν αναδρομικά τη διάρκεια αυτής της πτώσης σε σύγκριση με όταν είδαν άλλους να πέφτουν (Stetson et al. 2007).

Ακόμη και σε πιο συμβατικές και λιγότερο τρομακτικές πειραματικές καταστάσεις, τα άτομα υπερεκτιμούν την διάρκεια των εικόνων υψηλής διέγερσης με συναισθηματική ένταση. Για παράδειγμα, εικόνες θυμωμένων προσώπων ή ατυχημάτων, οι οποίες ωρολογιακά διαρκούν μόνο μερικές εκατοντάδες χιλιοστά του δευτερολέπτου έως λίγα δευτερόλεπτα, υπερεκτιμήθηκαν όσον αφορά στη χρονική τους διάρκεια (Angrilli et al. 1997; Droit-Volet 2004· Gil et al. 2007).

Σε μια άλλη μελέτη (Noulhiane et al. 2007a), οι δυσάρεστοι ήχοι (π.χ. λυγμοί από μια γυναίκα που κλαίει) κρίθηκε ότι διαρκούν περισσότερο από τα ευχάριστα (π.χ. γέλια) ή ουδέτερα ερεθίσματα. Αυτό το εύρημα ερμηνεύτηκε και πάλι μέσω της αύξησης του ρυθμού του βηματοδότη. Αντίθετα, οι ήχοι υψηλής διέγερσης εκρίθησαν ως μικρότερης διάρκειας από τους ήχους χαμηλής διέγερσης.

Συνοπτικά, η αυξημένη προσοχή στο χρόνο (όπως σε καταστάσεις αναμονής) **και η αύξηση της φυσιολογικής διέγερσης** (όπως σε συνθήκες Stress) **μπορούν να οδηγήσουν σε υπερεκτιμήσεις της διάρκειας των χρονικών διαστημάτων από χιλιοστά του δευτερολέπτου έως δευτερόλεπτα και λεπτά**.

Είναι δύσκολο να διαπιστώσουμε ποιος μηχανισμός, που σχετίζεται με την προσοχή ή την ενεργοποίηση που προκαλείται, επηρεάζει πραγματικά την αίσθηση του χρόνου και προς ποιά κατεύθυνση.
Για παράδειγμα, σε μια μελέτη, οι οξείες επιδράσεις της μαριχουάνας σε υγιή άτομα αντιστοιχούσαν σε υπερεκτίμηση χρονικών διαστημάτων (που ερμηνεύεται ως επιτάχυνση του βηματοδότη) και αύξηση του καρδιακού ρυθμού, ενδεικτική της αύξησης της φυσιολογικής διέγερσης (**Tinklenberg et al. [612], 1976,** Stanford University School of Medicine, CA, ΗΠΑ).

Οι δύο προτεινόμενοι μηχανισμοί που επηρεάζουν την χρονική εμπειρία δεν είναι αποκλειστικοί, αλλά συνεισφέρουν με προσθετικό τρόπο (Burle & Casini 2001). Π.χ., υπερεκτιμήσεις χρονικών διαστημάτων διάρκειας 1 λεπτού, θα μπορούσαν να οφείλονται σε αύξηση της φυσιολογικής διέγερσης καθώς και σε αύξηση της προσοχής στο χρόνο (Berlin &; Rolls 2004; Wittmann κ.ά. 2007β).

Η πρόσφατη έξαρση των πειραματικών ερευνών σχετικά με τη σχέση μεταξύ συναισθημάτων και χρόνου, μπορεί να οδηγήσει σε μια νέα ψυχολογική και νευρωνική θεωρία της αίσθησης του χρόνου.

Μέχρι στιγμής, τα συναισθήματα και οι φυσιολογικές καταστάσεις, παρόμοιες με τις γνωστικές λειτουργίες όπως η προσοχή και η μνήμη εργασίας, εξετάζονται ως **ρυθμιστές του Βιολογικού ωρολογιού**.

Μια άμεση σχέση μεταξύ της αντίληψης του χρόνου και των φυσιολογικών διεργασιών έχει προταθεί από τον **A D Craig** (**2009**) [136], Atkinson Research Laboratory, Barrow Neurological Institute, Phoenix, AZ, ΗΠΑ, ο οποίος ισχυρίζεται ότι η εμπειρία μας για τον χρόνο σχετίζεται με διαδικασίες συναισθηματικές και σπλαχνικές επειδή μοιράζονται ένα κοινό υποκείμενο νευρικό σύστημα, τον **Νησιωτικό φλοιό** και το **Ενδοδεκτικό σύστημα**.

Τελικά, οι ενδοδεκτικές διεργασίες όπως καταγράφονται στο νησιωτικό φλοιό, περιλαμβάνουν την επίγνωση της φυσιολογικής κατάστασης όλων των ιστών και οργάνων του σώματος όπως το δέρμα, οι μύες και τα σπλάχνα.
Έχει αποδειχθεί ότι η αυτορρύθμιση των συναισθημάτων (Vohs & Schmeichel, 2003) και των αυτόνομων παραμέτρων στις διαδικασίες βιοανάδρασης (Cohen, 1981), οδηγούν σε παράταση των χρονικών αντιλήψεων.
Μια προσπάθεια να εξηγηθούν αυτά και άλλα ευρήματα, αναφέρεται στο **Νησιωτικό φλοιό**, ο οποίος ενσωματώνει τα σήματα του σώματος και είναι η ανατομική βάση για την δημιουργία συναισθημάτων και για την αίσθηση του χρόνου.

Μια μετατόπιση της προσοχής στις συναισθηματικές διεργασίες και την δραστηριότητα του νησιωτικού φλοιού στην αναζήτηση των υποκειμένων μηχανισμών της αίσθησης του χρόνου, μόλις πρόσφατα ξεκίνησε.
Η αποκάλυψη μηχανισμών σε διαφορετικές χρονικές κλίμακες, χιλιοστών του δευτερολέπτου και λίγων δευτερολέπτων, θα είναι η πρόκληση για μελλοντική έρευνα. Η επεξεργασία διαστήματος σε διαφορετικές χρονικές κλίμακες, μπορεί να ελέγχεται από διαφορετικούς νευροβιολογικούς μηχανισμούς.

Παρά το γεγονός ότι ο χρόνος είναι ένας ουσιαστικός παράγοντας για την κατανόηση της σύνθετης συμπεριφοράς, οι διαδικασίες που διέπουν την εμπειρία του χρόνου και το χρονοδιάγραμμα της δράσης, δεν είναι πλήρως κατανοητές. Υπάρχουν πάρα πολλές αντιφατικές θεωρίες – τόσο στην ψυχολογία όσο και στη νευροεπιστήμη – που στοχεύουν να εξηγήσουν πώς εκτιμούμε την χρονική διάρκεια.
Η πρόσφατη πρόταση μιας στενής σχέσης μεταξύ του **χρόνου** και της **επίγνωσης** ενός συναισθηματικού και σπλαχνικού εαυτού, φαίνεται να είναι σύμφωνη με μια δυτική φιλοσοφική παράδοση που προτείνει ότι ο χρόνος είναι απλώς μια δημιουργία του εγκεφάλου μας.

"Ο εσωτερικός χρόνος και η χρονική διάρκεια είναι ουσιαστικά δυσδιάκριτα από την επίγνωση του εαυτού, την εμπειρία του εαυτού ως διαρκή, ενιαία οντότητα που σταθερά αναδύεται"

επισημαίνει ο Έλληνας **Peter Hartocollis 1983** [472], Διευθυντής Ερευνών στο Menninger Memorial Hospital, Kansas, ΗΠΑ και Καθηγητής Ψυχιατρικής στο Πανεπιστήμιο Πατρών.

Ένα χαρακτηριστικό του εαυτού είναι ο χρόνος, ή άλλοιώς, **ο εαυτός ορίζεται από την επέκτασή του στο χρόνο, σε μια διαδοχή στιγμών που συνιστά την χρονική διάρκεια**. Αυτή η ιδέα εκφράζεται πιο ρητά από τον **Henri Bergson** [473], **1913,** College de France, Paris, Γαλλία**,** που σημείωσε ότι :

"Οι ψυχικές καταστάσεις εκτυλίσσονται στον χρόνο και συνιστούν διάρκεια".

Σύμφωνα με την άποψή του, ο φαινομενικός εαυτός δημιουργεί την αίσθηση της διάρκειας. Συνεχώς, αντιλαμβανόμαστε σήματα από το σώμα μας που δημιουργούν ένα "**υλικό εγώ**" με υποκειμενικά συναισθήματα και αυτογνωσία : **"Νιώθω ότι είμαι εγώ !", A D Craig [613], 2002** (the Division of Neurosurgery, Atkinson Pain Research Laboratory, Barrow Neurological Institute, Phoenix, Arizona, ΗΠΑ).
Δεδομένου ότι οι ανερχόμενες οδοί προς τον Νησιωτικό φλοιό μάς ενημερώνουν για την τρέχουσα κατάσταση του σώματος, σήματα που συσσωρεύουν διαδοχικές καταστάσεις του υλικού εαυτού θα είναι συνεχώς παρόντα και θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σε ένα σύστημα χρονομέτρησης.
Μια συσσώρευση φυσιολογικών καταστάσεων με την πάροδο του χρόνου καταγράφεται τελικά στο νησιωτικό φλοιό. Συνοψίζοντας :

--- Αν και η αντίληψη του χρόνου είναι ένα ουσιαστικό και άρρηκτο συστατικό της καθημερινής εμπειρίας, δεν έχουν ακόμα οριστικοποιηθεί οι απαντήσεις στα ερωτήματα σχετικά με το ποιες νευρικές δομές και τι είδους νευροφυσιολογικές διεργασίες θα μπορούσαν να εξηγήσουν την εμπειρία της διάρκειας.
Αρκετές περιοχές του εγκεφάλου έχουν αναγνωριστεί ως δομές πιθανής συμμετοχής στην χρονομέτρηση όπως **Παρεγκεφαλίδα** , **Μετωπιαίος φλοιός** και **Βασικά γάγγλια** , αλλά σε καμία δεν έχει κατά κοινή αποδοχή και οριστικά αποδοθεί μέχρι σήμερα, το προνόμιο της έδρας της γέννησης της αίσθησης του Χρόνου και των Νευροβιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται.

--- Η σοφία των Φιλοσόφων που ξεκινά από την αρχαιότητα έχει συσχετίσει την εμπειρία του χρόνου με την αίσθηση του εαυτού.

Ο εαυτός του σώματος και ο συναισθηματικός εαυτός με σύγχρονους βιολογικούς όρους, βασίζονται στη δραστηριότητα του Νησιωτικού φλοιού.
Η σηματοδότηση των σωματικών καταστάσεων, που ορίζουν το **"υλικό εγώ"** και συμβάλλουν στο **"αισθανόμενο (αισθητό) εγώ"**, είναι μια μόνιμη και συνεχής διαδικασία στη διαδρομή του χρόνου και θα μπορούσε να λειτουργήσει ως **εσωτερικό μέτρο χρονικής διάρκειας**.

Η ισχυρή σχέση μεταξύ γεγονότων και χρόνου δεν είναι μόνο μια καθημερινή εμπειρία όλων των όντων, αλλά είναι επίσης καλά τεκμηριωμένη από πολλές μελέτες.

Δεδομένου ότι οι συναισθηματικές καταστάσεις διαπλέκονται με τις καταστάσεις του σώματος, η δραστηριότητα του νησιωτικού φλοιού - η κύρια αισθητηριακή περιοχή για σπλαχνικά σήματα - μπορεί να προκαλέσει την εμπειρία της ροής του χρόνου.

Σύμφωνα με τον μεγάλο Αργεντινό ποιητή και συγγραφέα

J L Borges (1899-1986) :

"Ο χρόνος είναι η ουσία από την οποία είμαι φτιαγμένος.
Ο χρόνος είναι ένα ποτάμι που με παρασύρει, αλλά εγώ είμαι το ποτάμι.
Είναι μια τίγρη που με ακρωτηριάζει, αλλά εγώ είμαι η τίγρη.
Είναι μια φωτιά που με καταβροχθίζει, αλλά εγώ είμαι η φωτιά".

ΜΕΡΟΣ V

ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΙΚΟΣ ΧΡΟΝΟΣ

ΚΑΙ

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΙΚΟΣ ΧΡΟΝΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ ΙΙ

Το **2016** οι **Chanmo Park, Francesco Pagnini, Andrew Reece, Deborah Phillips, Ellen Langer** [264] από το Πανεπιστήμιο Harvard των Η.Π.Α., εδημοσίευσαν μια εκπληκτική μελέτη που πρόκειται να έχει μεγάλη επίδραση στην επιστημονική έρευνα και γενικώτερα στην ανθρώπινη σκέψη. Διερεύνησαν την υπόθεση ότι η αίσθηση του χρόνου που περνάει (Υποκειμενικός Χρόνος), **ασκεί ισχυρότερη επίδραση στα επίπεδα της Γλυκόζης του αίματος**, σε σύγκριση με τον θεωρούμενο πραγματικό χρόνο (Ωρολογιακός Χρόνος) σε πάσχοντες από Διαβήτη τύπου ΙΙ.

Η διάρκεια του πειράματος ήταν 90 min. Οι συμμετέχοντες που προσήρχοντο **μετά από νηστεία άνω των 8 ωρών** (Μ.Ο. 11,47 h) με Γλυκόζη να ευρίσκεται σε φθίνουσα πορεία, εσχημάτισαν με τυχαία κατανομή **3 ομάδες** :

1) Ομάδα με ωρολόϊ κανονικής ταχύτητας (normal),

2) Ομάδα με ωρολόϊ μισής ταχύτητας (αργό) και

3) Ομάδα με ωρολόϊ διπλής ταχύτητας (γρήγορο).

Η διαστρέβλωση της αίσθησης του χρόνου στη διάρκεια του πειράματος, ωδήγησε σε μεταβολές των επιπέδων της Γλυκόζης ανάλογες προς την αίσθηση που οι συμμετέχοντες είχαν για τη διάρκεια του χρόνου που πέρασε και όχι ανάλογα προς τον Ωρολογιακό χρόνο που πέρασε.

Η **1η ομάδα** είχε ελάττωση της Γλυκόζης κατά **15,1 mg/dL,** η **2η** κατά **9,8 mg/dL** και η **3η** κατά **23.5 mg/dL**.

Επομένως, όσοι είχαν την αίσθηση ότι ο χρόνος που πέρασε ήταν ο μισός του ωρολογιακού, είχαν τη μικρότερη ελάττωση της Γλυκόζης, ενώ όσοι είχαν την αίσθηση ότι ήταν ο διπλάσιος του ωρολογιακού, είχαν τη μεγαλύτερη ελάττωση της Γλυκόζης αφού όσο παρατείνεται η νηστεία, η Γλυκόζη του αίματος ελαττώνεται.

Θυμηθείτε μια παρόμοια, μεταγενέστερη μελέτη από τους ίδιους συγγραφείς [269] από το Πανεπιστήμιο Harvard, Η.Π.Α. (*Σελ. 303-304*).

Οι δύο αυτές μελέτες και πολλές παρόμοιες που ακολούθησαν, επιβεβαιώνουν ότι :

Η υποκειμενική αίσθηση του χρόνου που πέρασε καθορίζει την μεταβολή των επιπέδων της Γλυκόζης σε άτομα με Διαβήτη τύπου ΙΙ και όχι η ωρολογιακή ένδειξη !

Αυτό είναι συγκλονιστικό εύρημα γιατί αποδεικνύει ότι ο μεταβολισμός μας δεν ακολουθεί την ταχύτητα του ωρολογιακού χρόνου αλλά την αίσθηση που εμείς έχουμε για τη διάρκεια του χρόνου που πέρασε, δηλαδή ακολουθεί τον Υποκειμενικό Χρόνο, ήτοι ο μεταβολισμός μας υποτάσσεται στο Βιολογικό μας Ωρολόϊ.

Το γεγονός ότι ο νους μας είναι ο πραγματικός ρυθμιστής των επιπέδων της Γλυκόζης, ανοίγει νέους ελκυστικούς δρόμους για την θεραπεία του Διαβήτη τύπου ΙΙ, στους οποίους υπεισέρχεται ενδεχομένως και η ανάγκη της εξατομικευμένης αντιμετώπισης.

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ , ΜΗΤΡΙΚΟ STRESS , ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΗ ΡΥΠΑΝΣΗ ΚΑΙ ΜΗΚΟΣ ΤΟΥ ΤΕΛΟΜΕΡΟΥΣ

Όλα άρχισαν το **1950** στα **Εργαστήρια Jackson** στην Πολιτεία Main των Η.Π.Α. με την ανακάλυψη μιας μετάλλαξης ενός γονιδίου που οδηγούσε τους επίμυες σε μεγάλη παχυσαρκία, μέχρι και σε τριπλασιασμό του βάρους των.
Πριν από το **1994**, ο Λιπώδης ιστός εθεωρείτο αδρανής, με μόνη αρμοδιότητα την αποθήκευση του λίπους.
Το **1994** ο **Jeffrey Friedman** [510] [837], Μοριακός Γενετιστής στο Πανεπιστήμιο Rockefeller της Ν. Υόρκης, ανεκοίνωσε την ταυτοποίηση του γονιδίου και την ανακάλυψη της ορμόνης **Λεπτίνη** την οποία αυτό το γονίδιο κωδικοποιεί και η οποία εκκρίνεται κυρίως από τον Λιπώδη ιστό - λιγότερο από την Υπόφυση - και ενημερώνει τον εγκέφαλο για τη μάζα του λιπώδους ιστού, εξασφαλίζοντας την ομοιόσταση της ενέργειας του οργανισμού.

Η Λεπτίνη εκκρίνεται από τα Λιποκύτταρα και δρα σε υποδοχείς στον Πλάγιο Υποθάλαμο **ελαττώνοντας το αίσθημα της πείνας**, ενώ με τη δράση της στο Μέσο Υποθάλαμο, **διεγείρει το αίσθημα του κορεσμού.**

Όταν η ολική μάζα του λίπους ελαττώνεται, η Λεπτίνη στο αίμα ελαττώνεται διεγείροντας την όρεξη και καταστέλλοντας τη σπατάλη ενέργειας μέχρι να αποκατασταθεί η μάζα του λίπους.

Όταν η ολική μάζα του λίπους αυξάνεται, η Λεπτίνη στο αίμα αυξάνεται μειώνοντας την όρεξη μέχρι να μειωθεί η μάζα του λίπους.

Η ισορροπία μεταξύ Λεπτίνης και **Γρελίνης** διατηρεί την ομοιόσταση του λίπους του σώματος (*Σελ. 110*). Οι ερευνητές ανέλυσαν την έκφραση των γονιδίων στα λιποκύτταρα και εντόπισαν **άνω των 550 γονιδίων** που λειτουργούν με Κιρκαδικό Ρυθμό και ευθύνονται για το **40-70 %** των περιπτώσεων παχυσαρκίας (**Jessica Duis, Merlin G Butler** [836]**, 2022**).
Μεταξύ άλλων προέκυψε ότι υπάρχει μια ασθενής έως μέτρια σχέση, αντιστρόφως ανάλογη του Βάρους Σώματος με το μήκος του Τελομερούς.

Το **2015**, οι **Eduardo Mundstock et al.** [232] από τη Βραζιλία σε μια μεγάλη ανασκόπηση της Βιβλιογραφίας στους ιστότοπους MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Science, με σύνολο συμμετεχόντων **119.439** από **63 μελέτες**, ανέφεραν ότι οι **39** εκ των μελετών αυτών έδειξαν ασθενή έως μέτρια συσχέτιση της παχυσαρκίας με το μήκος του Τελομερούς, ενώ οι **24** δεν έδειξαν καμία στατιστικώς σημαντική συσχέτιση.
Οι ερευνητές συνεπέραναν ότι **το θέμα της αιτιολογικής συσχέτισης της παχυσαρκίας με τη βράχυνση του Τελομερούς παραμένει ανοικτό** και ότι περισσότερες μακροχρόνιες μελέτες απαιτούνται για τη διερεύνηση του.

Πολύ ενδιαφέροντα επίσης, είναι τα ευρήματα της έρευνας του **Brahim Selmaoui** [261]**, 2016**, από το Πανεπιστήμιο της Amiens της Γαλλίας, τα οποία συνδέουν τον μεταβολισμό του Λίπους και της Γλυκόζης με τη λειτουργία Νευρωνικών Συστημάτων και με το Βιολογικό Ωρολόϊ.

Ο Υπερχιασματικός πυρήνας ελέγχει τον συγχρονισμό των λειτουργιών της Φυσιολογίας ανθρώπων και ζώων. Διαταραχή στο ρυθμό λήψεως τροφής μπορεί να παίζει ρόλο στην εμφάνιση παχυσαρκίας. Αυτό παρατηρείται κυρίως σε εργαζόμενους με βάρδιες την νύχτα, οι οποίοι πράγματι γίνονται υπέρβαροι συχνότερα από τους εργαζόμενους σε σταθερές βάρδιες την ημέρα (**Amani R, Gill T** [262]**, 2013**, Department of Nutrition, University Diabetes Research Centre, Jundishapur University, Ahvaz, Ιράν).

Μετά την ανακάλυψη των γονιδίων **CLOCK** σημειώθηκε μεγάλη πρόοδος στη διερεύνηση του ρόλου τους στην εμφάνιση της παχυσαρκίας.
Το Κεντρικό Ωρολόϊ στον Υποθάλαμο και τα Περιφερειακά Ωρολόγια, φαίνεται να εμπλέκονται στη ρύθμιση του σωματικού βάρους.
Αυτό υποστηρίζεται από αρκετές έρευνες που κατέδειξαν ότι οι μεταλλάξεις στα γονίδια CLOCK διαταράσσουν τις μεταβολικές λειτουργίες και προκαλούν παχυσαρκία.

Το **2019** ο **Jonathan Johnston** [267] από το Πανεπιστήμιο του Surrey, στην Αγγλία, εδημοσίευσε μια πολύ ενδιαφέρουσα μελέτη σύμφωνα με την οποία για πρώτη φορά ταυτοποιήθηκε **Βιολογικό Ωρολόϊ στα κύτταρα ανθρώπινου λιπώδους ιστού**.

Με το ωρολόϊ αυτό τα λιποκύτταρα διατηρούν Κιρκαδικό Ρυθμό που επηρεάζει τις λειτουργίες του μεταβολισμού. Ο Johnston επισημαίνει :

"Ο Λιπώδης ιστός δεν είναι απλώς αποθήκη πλεονάζουσας ενέργειας, είναι ενεργός μεταβολικός ιστός γεμάτος από τους δικούς του ρυθμούς που μας παρέχουν πληροφορίες για τις μεταβολές του ανθρώπινου μεταβολισμού στις διάφορες φάσεις της ημέρας και πιθανώς εξηγούν γιατί ο οργανισμός μας επεξεργάζεται τις τροφές με διαφορετικό τρόπο κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας".

Σε άτομα με παχυσαρκία, η περίσσεια λιπώδους ιστού παίζει βασικό ρόλο στην πρόκληση χρόνιας και συστηματικής φλεγμονώδους κατάστασης, η οποία μπορεί να προκαλέσει μείωση του μήκους των Τελομερών.
Ως κρίσιμο αποτέλεσμα, μπορούμε να εξετάσουμε την σχέση μεταξύ του μήκους του Τελομερούς και της απώλειας βάρους με τις αλλαγές του λιπώδους ιστού μετά από διαφορετικές παρεμβάσεις, δείχνοντας ότι :
το μήκος του Τελομερούς μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης της ανταπόκρισης στη θεραπεία της παχυσαρκίας (**Caroline Welendorf et al**. [456], **2019**, Medical School, University of São Paulo, Βραζιλία).

Επίδραση της μητρικής και παιδικής παχυσαρκίας στο μήκος του Τελομερούς

Τα βραχύτερα τελομερή και η παχυσαρκία έχουν συσχετισθεί με ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία. Για την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ διαφόρων δεικτών παχυσαρκίας με το μήκος των τελομερών των λευκοκυττάρων στην παιδική ηλικία, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από **1.396** ζεύγη μητέρας-παιδιού της πολυκεντρικής μελέτης γεννήσεων **HELIX** (Human Early Life Exposure = Έκθεσις στην Πρώιμη Ανθρώπινη Ζωή) (**Diana B. P. Clemente et al.** [457]**, 2019**, Hasselt University, Βέλγιο ; Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Ισπανία ; University of Crete, Ελλάδα ; Vytautas Magnus University, Kaunas, Λιθουανία ; Oslo, Νορβηγία ; Grenoble Γαλλία ; Bradford and London, Αγγλία,).

Αξιολογήθηκαν ο **Δείκτης Μάζας Σώματος** (ΔΜΣ) της μητέρας πριν από την εγκυμοσύνη και **4 δείκτες Λιπομέτρησης** σε παιδιά ηλικίας 6-11 ετών : ΔΜΣ , λιπώδης μάζα , περιφέρεια μέσης και πάχος δερματοπτυχής.

Τα ευρήματα ήσαν ότι **οι υψηλότεροι δείκτες παιδικής λιπομέτρησης σχετίζονται με βραχέα τελομερή.**
Στην ενήλικη ζωή, η παχυσαρκία έχει συσχετισθεί με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Η παχυσαρκία μπορεί να οδηγήσει σε **Οξειδωτικό Stress** και **αυξημένη συστηματική φλεγμονή**, δύο αιτίες βράχυνσης των τελομερών στα κύτταρα. Σε μελέτες με ενήλικα άτομα, η παχυσαρκία και άλλοι προφλεγμονώδεις παράγοντες κινδύνου, έχουν συσχετισθεί με μικρότερο μήκος τελομερών των Λευκοκυττάρων.
Επιπλέον, οι **Martens et al.** [460], **2016**, Centre for Environmental Sciences, Hasselt University, Hasselt, Βέλγιο ; Centre for Environment and Health, School of Public Health, Imperial College London, HB, έδειξαν ότι :
τα νεογνά από μητέρα με υψηλό Δείκτη Μάζας Σώματος πριν από την εγκυμοσύνη, είχαν βραχύτερα τελομερή στο αίμα του ομφαλίου λώρου και στον πλακούντα.

Το ποσοστό της φθοράς των τελομερών είναι μεγαλύτερο στην παιδική ηλικία, ακολουθούμενο από βραδύτερο ποσοστό φθοράς καθ' όλη την διάρκεια της ενήλικης ζωής. Κατά συνέπειαν, **η φθορά των τελομερών στην παιδική ηλικία είναι ένας σημαντικός παράγοντας που καθορίζει το μήκος των τελομερών στους ενήλικες**.
Οι υποκείμενοι μηχανισμοί της συσχέτισης μεταξύ παχυσαρκίας και βραχέων τελομερών δεν έχουν ακόμη πλήρως διευκρινισθεί.

Η παχυσαρκία είναι μια κατάσταση που ορίζεται ως **"ή υπερβολική συσσώρευση λίπους που παρουσιάζει κίνδυνο για την υγεία"** και είναι ένας κρίσιμος παράγοντας στη διαχείριση της διαδικασίας γήρανσης στον λιπώδη ιστό και των μεταβολικών συνεπειών όπως η αντίσταση στην Ινσουλίνη, οι Καρδιαγγειακές παθήσεις και ο Διαβήτης.
Μια μελέτη των **Minamino et al.** [576], **2009**, από την Ιαπωνία, Chiba University Graduate School of Medicine, Chuo-ku, Chiba, διεπίστωσε ότι η **οδός p53**, η οποία αποτελεί το θεμέλιο της γήρανσης του λιπώδους ιστού και της αυξημένης φλεγμονής, μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και γήρανσης.

Η οδός αυτή μπορεί να είναι εν μέρει υπεύθυνη για την συσχέτιση με το μήκος των τελομερών, καθώς **τα υψηλά επίπεδα Αντιδραστικών Ειδών Οξυγόνου (ROS), που παράγονται από την παχυσαρκία, οδηγούν σε εντονώτερο Οξειδωτικό Stress που επιταχύνει την κυτταρική αναπαραγωγή και την βράχυνση των τελομερών**.

Το οξειδωτικό Stress προκαλεί θραύση ενός κλώνου στο DNA με άμεσο και έμμεσο τρόπο. Σε σύγκριση με το γονιδιωματικό DNA, το DNA του τελομερούς είναι σχετικά λιγότερο επιδεκτικό επιδιόρθωσης.

Κατά συνέπειαν, το υψηλότερο επίπεδο οξειδωτικού Stress που προκαλείται από την παχυσαρκία, οδηγεί σε θραύση του DNA και ταχύτερη βράχυνση του μήκους των τελομερών.

Η φθορά των τελομερών στην παιδική ηλικία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για χρόνιες ασθένειες στην ενήλικη ζωή.

Στα ενήλικα λευκοκύτταρα, **η ετήσια φθορά των τελομερών εκτιμήθηκε μεταξύ 32,2** και **45,5 Ζεύγη Βάσεων - bp** (**Aysel Müezzinler et al.** [461], **2013**, German Cancer Research Centre, Heidelberg, Γερμανία), υποδεικνύοντας ότι **κάθε αύξηση κατά 1 μονάδα του Δείκτη Μάζας Σώματος του παιδιού αντιστοιχεί σε απώλεια 2,1 έως 3,0 ετών**.

Συμπερασματικά, αυτή η μελέτη δείχνει ότι :

Ο υψηλότερος Δείκτης Μάζας Σώματος και οι υψηλότεροι δείκτες Λιπαρότητας στα παιδιά σχετίζονται με βραχύτερα τελομερή στο αίμα.

Περαιτέρω, περισσότερο ο Δείκτης Μάζας Σώματος των παιδιών συσχετίστηκε με μικρότερο μήκος τελομερών από ό,τι ο Δείκτης Μάζας Σώματος της μητέρας πριν από την εγκυμοσύνη.

Το μήκος των τελομερών στην παιδική ηλικία προβλέπει το προσδόκιμο ζωής.

Απαιτούνται ακόμη περισσότερες πληθυσμιακές μελέτες από τη γέννηση και μετά, για να διερευνηθεί εάν η διαφορά στο μήκος των τελομερών που παρατηρούμε από την παχυσαρκία της μητέρας πριν από την εγκυμοσύνη και από την παιδική παχυσαρκία, επεκτείνεται στην ενήλικη ζωή.

Επίδραση του μητρικού Stress στο μήκος του Τελομερούς των απογόνων

Πρόσφατα ευρήματα έχουν δείξει ότι το μήκος των τελομερών κατά την γέννηση μπορεί να επηρεαστεί από διάφορες ενδομήτριες επιδράσεις, όπως το **Μητρικό Προγεννητικό Stress**. Η αναπτυξιακή προέλευση της εμφάνισης της υγείας και της νόσου βασίζεται στην υπόθεση ότι πολλές χρόνιες ασθένειες έχουν τις ρίζες τους στην ανάπτυξη του εμβρύου.

Το μητρικό Stress κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζεται με αλλοιωμένη εμβρυϊκή ανάπτυξη και πολλά δυσμενή μακροπρόθεσμα αποτελέσματα υγείας.

Αν και οι μηχανισμοί που διέπουν αυτό το φαινόμενο παραμένουν ασαφείς, πιθανός μεσολαβητής στο κυτταρικό επίπεδο είναι η ρύθμιση του μήκους των τελομερών.

Η δυναμική των τελομερών φαίνεται να παίζει ρόλο στην εξέλιξη των νόσων και ένα δυσμενές ενδομητρικό περιβάλλον συμβάλλει στη δημιουργία βραχέων τελομερών στα νεογνά. Η εξέταση των κατανομών συχνότητας του μήκους των τελομερών είναι σημαντική, επειδή **η μείωση του μήκους των φαίνεται να είναι το πιο ενδεικτικό στοιχείο της δυσλειτουργίας των τελομερών και επομένως ο πιο αξιόπιστος προγνωστικός παράγων θνησιμότητας και θνητότητας στον άνθρωπο**.

Μια σημαντική προοπτική μελέτη των **Nicole M Marchetto et al** [458], **2016** από το Drexel University, Philadelphia και Bucknell University, Lewisburg, Pennsylvania, ΗΠΑ **,** έδειξε μια στατιστικώς σημαντική μείωση του μήκους των τελομερών των νεογνών από μητέρες με **προγεννητικό κοινωνικο-ψυχολογικό Stress.**

Επίδραση της προγεννητικής έκθεσης σε ατμοσφαιρική ρύπανση στο μήκος του Τελομερούς των απογόνων

Το μήκος των τελομερών κατά τη γέννηση έχει συσχετιστεί με το προσδόκιμο ζωής. Μια συσχέτιση μεταξύ της προγεννητικής έκθεσης στην ατμοσφαιρική ρύπανση και του μήκους των τελομερών κατά τη γέννηση, θα μπορούσε να προσφέρει νέες γνώσεις σχετικά με την περιβαλλοντική επίδραση στη μοριακή μακροζωία. Ενδιαφέρουσα είναι η προοπτική πολυκεντρική μελέτη (ENVIRONAGE- Environmental Influence on Ageing in Early Life = Περιβαλλοντική Επίδραση επί της Γήρανσης κατά την Παιδική Ηλικία) από τους **Dries S Martens et al**. [459], **2017,** από Πανεπιστήμια του Βελγίου, της Ισπανίας και της Αγγλίας.

Σε συνολικά **641** ζεύγη μητέρας-νεογέννητου, μεταξύ Φεβρουαρίου **2010** και Δεκεμβρίου **2014**, όλα με τελειόμηνο τοκετό (≥ 37 εβδομάδες κύησης), διεπίστωσαν **άμεση συσχέτιση της προγεννητικής έκθεσης των μητέρων σε μικροσωματίδια, με τη μείωση του μήκους των Τελομερών των νεογνών**. Στα νεογνά, μετρήθηκε το μήκος των τελομερών του ομφαλο-πλακουντιακού αίματος και του ιστού του πλακούντος.

Η έκθεση της μητέρας σε μικροσωματίδια με διάμετρο μικρότερη των 2.5 μm (**PM 2.5 ***) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτιμήθηκε με μια μέθοδο χωροχρονικής παρεμβολής υψηλής ανάλυσης. Τό ομφαλοπλακουντιακό αίμα και το μήκος των τελομερών του πλακούντος διερευνήθηκαν για την μέση εβδομαδιαία έκθεση σε PM 2.5 κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

---

* PM = Particulate Matter, σημαίνει **σωματιδιακή ύλη** (ονομάζεται επίσης **ρύπανση σωματιδίων)** : Ο όρος αναφέρεται σε μείγμα στερεών σωματιδίων και υγρών σταγονιδίων που ευρίσκονται στον αέρα.

Ωρισμένα σωματίδια, όπως η σκόνη, η βρωμιά, η αιθάλη ή ο καπνός, είναι αρκετά μεγάλα ή σκοτεινά ώστε να φαίνονται με γυμνό μάτι. Άλλα είναι τόσο μικρά που μπορούν να ανιχνευθούν μόνο με τη χρήση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου.
Η σωματιδιακή ρύπανση περιλαμβάνει :
--- PM10 : Εισπνεύσιμα σωματίδια, με διάμετρο ίση ή μικρότερη από 10 μικρόμετρα
--- PM2.5 : Λεπτά εισπνεύσιμα σωματίδια, με διάμετρο ίση ή μικρότερη από 2,5 μικρόμετρα (1 μικρόμετρο [1 μm] = 1 εκατομμυριοστό του μέτρου).
Η μέση ανθρώπινη τρίχα έχει διάμετρο περίπου 70 μικρόμετρα, δηλαδή 28 φορές μεγαλύτερη από το λεπτό σωματίδιο PM2.5 (2,5 X 28 = 70 - USA Enviromental Protection Agency [553], 2024).

Οι μητέρες που είχαν εκτεθεί σε υψηλότερα επίπεδα PM 2.5 γέννησαν νεογέννητα με μικρότερο μήκος τελομερών.

Η φθορά των Τελομερών στα νεογνά από την έκθεση στην προγεννητική ατμοσφαιρική ρύπανση υποδεικνύει **μικρότερη δυνατότητα προσαρμογής και αντιμετώπισης των επιδράσεων των παραγόντων που μειώνουν το μήκος των τελομερών κατά την διάρκεια της ζωής.**

Στην προοπτική πολυκεντρική μελέτη γεννήσεων, **HELIX**, που αναφέρθυκε στη Σελίδα 366, διερευνήθηκε επίσης εάν η πρώιμη έκθεση σε ατμοσφαιρική ρύπανση κατοικημένων περιοχών και ιδίως η προερχόμενη από την κυκλοφορία των οχημάτων, συσχετίζεται με το μήκος των Τελομερών των Λευκοκυττάρων σε παιδιά ηλικίας 8 ετών.

Εκτιμήθηκε η προγεννητική και η παιδική έκθεση διάρκειας 1 έτους σε Διοξείδιο του Αζώτου και σωματίδια με αεροδυναμική διάμετρο που συσσωρεύονται σε μεγαλύτερα ποσοστά σε μεγάλους δρόμους.
Το μέσο μήκος των Τελομερών μετρήθηκε χρησιμοποιώντας Ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση Πολυμεράσης σε πραγματικό χρόνο (qPCR).

Οι χαμηλές εκθέσεις σε ατμοσφαιρική ρύπανση κατα τη διάρκεια της κύησης και της παιδικής ηλικίας, συσχετίσθηκαν με μεγαλύτερα Τελομερή σε παιδιά 8 ετών.

Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η μείωση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης - που σχετίζεται με την κυκλοφορία των οχημάτων στους δρόμους, με τις Βιομηχανικές δραστηριότητες, με τη διαχείριση των αποβλήτων κλπ - μπορεί να ευνοήσει την μοριακή μακροζωία, επομένως και το προσδόκιμο επιβίωσης, όπως αποδεικνύεται από την εξέλιξη του μήκους των τελομερών, κατά την διάρκεια της ζωής.

Η περαιτέρω διερεύνηση της σχέσης μεταξύ προγεννητικής έκθεσης στην ατμοσφαιρική ρύπανση και μήκους των τελομερών κατά τη γέννηση, θα προσέφερε νέες γνώσεις περί της περιβαλλοντικής επίδρασης στη μοριακή μακροζωία και στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης.

Σε νεώτερη, **2020**, πολυκεντρική μελέτη με **PM2.5** μικροσωματίδια, με χρονική περίοδο έρευνας το μέσον της κύησης, διεπιστώθησαν από τους **Alison G Lee et al** [462], **2020** (Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, ΗΠΑ ; University of Milan, Milan, Ιταλία), αφ' ενός η βράχυνση των Τελομερών των Λευκοκυττάρων των νεογνών (συχνότερα των αγοριών) και αφ' ετέρου, η **προστατευτική επίδραση των αντιοξειδωτικών**, με την έννοια του περιορισμού της βράχυνσης, όταν τα αντιοξειδωτικά προσετίθεντο στη διατροφή των μητέρων.

ΑΥΞΑΝΕΙ Ο ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ ΘΕΡΜΙΔΩΝ

ΤΟ ΠΡΟΣΔΟΚΙΜΟ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ;

Το **1935** οι **C. M. McCay, Mary F. Crowell** και **L. A. Maynard** [326], από το Πανεπιστήμιο Cornell της Ν. Υόρκης, εδημοσίευσαν μια εξαιρετική εργασία, η οποία έμελλε να πυροδοτήσει ένα καταιγισμό ερευνών που ακόμα συνεχίζεται : **Επίμυες με πολύ περιορισμένη λήψη τροφής ζούσαν 33 % περισσότερο από τους κανονικά διατρεφόμενους.**
Στις δεκαετίες που ακολούθησαν, παρόμοιες πειραματικές μελέτες έχουν διεξαχθεί σε διάφορα πειραματόζωα, σκώληκες, τρωκτικά, ακόμα και σε πρωτεύοντα θηλαστικά (**Isabella Grabski et al.** [327], Harvard University, **2020**).

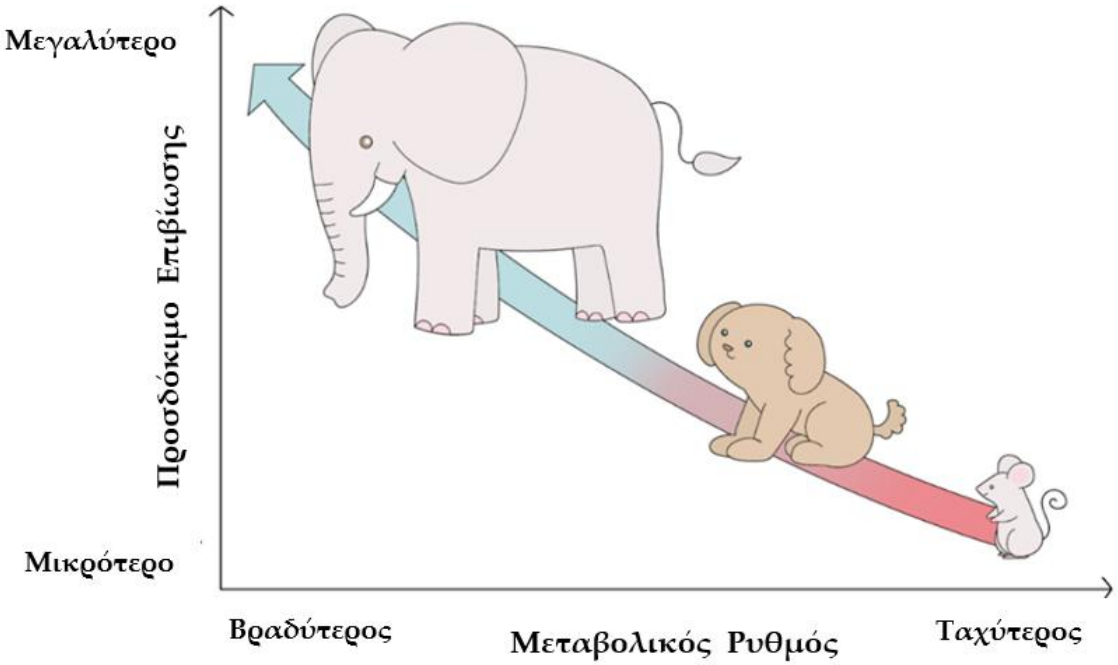
Όταν ο περιορισμός των θερμίδων έφθανε στο **50 %** των φυσιολογικών αναγκών, τα αποτελέσματα έδειχναν **αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης από 50 έως και 300 %** **!**
Έκτοτε, οι ερευνητές μελετούν τον τρόπο, τον χρόνο και την ποσότητα της τροφής μας για να διαπιστώσουν πως μπορούν να συνδέονται με την αποφυγή ασθενειών που σχετίζονται με τη γήρανση, όπως **Καρδιοπάθειες, Διαβήτης, Άνοια** κ.ά. Ενδιαφέρονται επίσης να κατανοήσουν πως διάφορα προγράμματα διατροφής επηρεάζουν την υγεία του **Μυοσκελετικού μας συστήματος** που περιλαμβάνει τους Μυς, τα Οστά και τον Συνδετικό ιστό.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον προκαλεί ο Περιορισμός των Θερμίδων, ήτοι η μείωση της μέσης ημερήσιας πρόσληψης θερμίδων χωρίς όμως υποσιτισμό ή στέρηση απαραιτήτων θρεπτικών ουσιών.

Ο περιορισμός των θερμίδων μπορεί επίσης να επιτευχθεί με αφαγία για ωρισμένες ώρες της ημέρας (**Διαλείπουσα / Διαλειμματική Νηστεία**) ή με μείωση της ποσότητας τροφής σε μερικά ή όλα τα γεύματα.
Υπάρχουν δύο Κλασικές Θεωρίες που μπορούν να ερμηνεύσουν αυτό το φαινόμενο : Η Θεωρία των Μεταβολικών Ρυθμών και η Θεωρία των Ελευθέρων Ριζών Οξυγόνου.

Η Θεωρία των Μεταβολικών Ρυθμών

Η Θεωρία αυτή γεννήθηκε από την παρατήρηση ότι **τα μεγαλύτερα σε μάζα σώματος είδη ζώων έχουν μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης**.
Επειδή τα μεγαλύτερα ζώα έχουν βραδύτερους μεταβολικούς ρυθμούς από τα μικρότερα, η θεωρία αυτή υποδεικνύει ότι οι βραδύτεροι μεταβολικοί ρυθμοί - βραδύτεροι "ρυθμοί ζωής" - συνδέονται με μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης.



ΕΙΚΟΝΑ 28 *Η Θεωρία των μεταβολικών ρυθμών στηρίζεται στην άποψη ότι τα μεγαλύτερα ζώα ζουν περισσότερο από τα μικρότερα, λόγω των βραδύτερων μεταβολικών ρυθμών τους.*

Η Θεωρία των Ελευθέρων Ριζών Οξυγόνου.

Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, η γήρανση προκύπτει ως αποτέλεσμα της συσσώρευσης διαφόρων βλαβών στα κύτταρα με την πάροδο του χρόνου.
Οι βλάβες αυτές οφείλονται στις **Ελεύθερες Ρίζες Οξυγόνου** οι οποίες είναι ισχυρώς αντιδρώντα άτομα ή μόρια που παράγονται φυσιολογικά σε κάθε οργανισμό που ζει σε αερόβιο περιβάλλον.

Προέρχονται από τις πρωτεΐνες, το DNA, τον λιπώδη ιστό, προκαλώντας τις σχετιζόμενες με τη γήρανση ασθένειες, όπως **Καρδιοπάθειες, Καρκίνος, Νευροεκφυλιστικές διαταραχές,** κ.ά.

Επειδή οι Ελεύθερες Ρίζες Οξυγόνου δημιουργούνται από διαδικασίες μεταβολικές , οι βραδύτεροι ρυθμοί μεταβολισμού μειώνουν την παραγωγή τους και αυξάνουν το προσδόκιμο επιβίωσης.

Ο περιορισμός θερμίδων ως αποτέλεσμα ελαττωμένης πρόσληψης τροφής, ελαττώνει τους Μεταβολικούς Ρυθμούς και επιπροσθέτως, λόγω της απώλειας βάρους που προκαλεί, λιγότερη ενέργεια απαιτείται για συντήρηση της μειωμένης μάζας σώματος.
Αποτέλεσμα είναι η ελάττωση της παραγωγής Ελευθέρων Ριζών Οξυγόνου.

Επομένως, ο περιορισμός των θερμίδων επιβραδύνει τη γήρανση και τις σχετιζόμενες μ' αυτην ασθένειες.

Οι μόνες γνωστές έως σήμερα μελέτες σε ανθρώπους είναι από το Πανεπιστήμιο της Οξφόρδης,"**The Big Crash Diet Experiment**" με 4 συμμετέχοντες παχύσαρκους που δημοσιεύθηκε το **2018** (**Susan Jebb** [328]) με 800 θερμίδες ημερησίως επί 9 εβδομάδες. Επίσης, είναι γνωστή η **CALERIE trial** [329] (**C**omprehensive **A**ssessment of **L**ong-Term **E**ffects of **R**educing **I**ntake of **E**nergy = Ολοκληρωμένη Εκτίμηση των Μακροχρόνιων Συνεπειών της Ελάττωσης της Πρόσληψης Θερμίδων) από τα Πανεπιστήμια Duke, Β. Καρολίνας και Tufts, Βοστώνης, ΗΠΑ, με **218** υγιείς συμμετέχοντες που δημοσιεύθηκε το **2019**, με περιορισμὸ θερμίδων κατά 25 % επί 2 χρόνια.

Και οι δύο μελέτες έδειξαν σημαντική απώλεια βάρους, ύφεση των παθολογικών διεργασιών της παχυσαρκίας, όπως Διαβήτης τύπου ΙΙ , Αρτηριακή Υπέρτασις , Λιπώδης διήθησις ήπατος και παγκρέατος καθώς και μείωση του σχετικού κινδύνου για Καρδιαγγειακά και Εγκεφαλικά επεισόδια.

Είχε προηγηθεί μια μελέτη με επίμυες από το Πανεπιστήμιο της Ιερουσαλήμ που ισχυρίσθηκε ότι το προσδόκιμο επιβίωσης αυξάνεται χάρη στη λειτουργία του Βιολογικού Ωρολογιού και στον περιορισμό των θερμίδων (**Oren Froy et al.** [330], **2008**).

Συγκεκριμένα, οι επίμυες που υπεβλήθησαν σε περιορισμό θερμίδων έζησαν περισσότερο, είχαν καλώς λειτουργούντες Κιρκαδικούς ρυθμούς στην έκφραση των γονιδίων, στον χρόνο λήψης τροφής και στη θερμοκρασία σώματος.

Οι ερευνητές συνεπέραναν ότι αφού ο περιορισμός θερμίδων συμβάλλει στην καλή λειτουργία των Κιρκαδικών ρυθμών και το Βιολογικό Ωρολόϊ ελέγχει τις φυσιολογικές και βιοχημικές λειτουργίες, μπορούν να υποθέσουν ότι :

Οι ερευνητές **Timothy Rhoads & Rozalyn M. Anderson** [464], από το University of Wisconsin–Madison, WI, ΗΠΑ, διερεύνησαν τις μεταβολικές και ανοσολογικές επιδράσεις του περιορισμού των θερμίδων.
Τα ευρήματα εδημοσιεύθησαν το **2022** στο έγκυρο Ιατρικό περιοδικό Science.

Το Βιολογικό Ωρολόϊ είναι σημαντικός ενισχυτής της μακροβιότητας στα πειραματόζωα που υφίστανται περιορισμό των θερμίδων.

Η ομάδα εχρησιμοποίησε δείγματα από την κλινική δοκιμή CALERIE στην οποία οι συμμετέχοντες, ηλικίας 25-45 ετών, εκλήθησαν να μειώσουν την πρόσληψη θερμίδων κατά 25% για διάστημα 2 ετών.
Τελικά οι συμμετέχοντες εμείωσαν την πρόσληψη θερμίδων κατά μέσο όρο περίπου 14%. Η νέα μελέτη, που δημοσιεύθηκε το **2023** στο Nature Aging, είναι σημαντική επειδή αποδεικνύει ότι :

Ο περιορισμός των θερμίδων μπορεί να επιβραδύνει την γήρανση στους ανθρώπους.

Μια άλλη ομάδα ερευνητών, (**R. Waziry et al.** [490], **2023**) με επικεφαλής επιστήμονες από τη Σχολή Δημόσιας Υγείας Mailman του Πανεπιστημίου Κολούμπια της Ν. Υόρκης, ΗΠΑ, εχρησιμοποίησε δεδομένα από την δοκιμή CALERIE και παρακολούθησε μια ομάδα περισσότερων από 200 υγιών ενηλίκων ηλικίας 21 έως 50 ετών που δεν είχαν παχυσαρκία.
Μερικοί από τους συμμετέχοντες καθοδηγήθηκαν να μειώσουν την πρόσληψη θερμίδων κατά 25% για δύο χρόνια, ενώ η υπόλοιπη ομάδα παρέμεινε στην κανονική διατροφή της.

Από την έρευνα προέκυψε ότι όσοι έτρωγαν λιγότερο κατά τη διάρκεια αυτών των δύο ετών είχαν σημάδια καλύτερης υγείας, συμπεριλαμβανομένων βελτιωμένων δεικτών χοληστερόλης, αρτηριακής πίεσης και σακχάρου στο αίμα, σε σύγκριση με εκείνους που έτρωγαν κανονικά.

Οι ερευνητές εργάσθηκαν με δείγματα αίματος που ελήφθησαν όταν ξεκίνησε η μελέτη (σημείο 1) και μετά από 2 χρόνια (σημείο 2), για να αναζητήσουν σημάδια γήρανσης στο DNA των συμμετεχόντων. Εχρησιμοποίησαν τρεις διαφορετικές μεθόδους ανάλυσης DNA.

Δύο από τις μεθόδους υπελόγισαν τις Βιολογικές ηλικίες των συμμετεχόντων, ανεξάρτητα από την Χρονολογική, με βάση την κατάσταση του DNA τους. Χρησιμοποιώντας αυτές τις μεθόδους, οι ερευνητές δεν παρετήρησαν σημαντικές αλλαγές μετά από δύο χρόνια περιορισμού θερμίδων.

Η τρίτη μέθοδος είχε ως στόχο να βρει τον ρυθμό με τον οποίο κάποιος γερνάει, και όχι την τρέχουσα βιολογική ηλικία του.

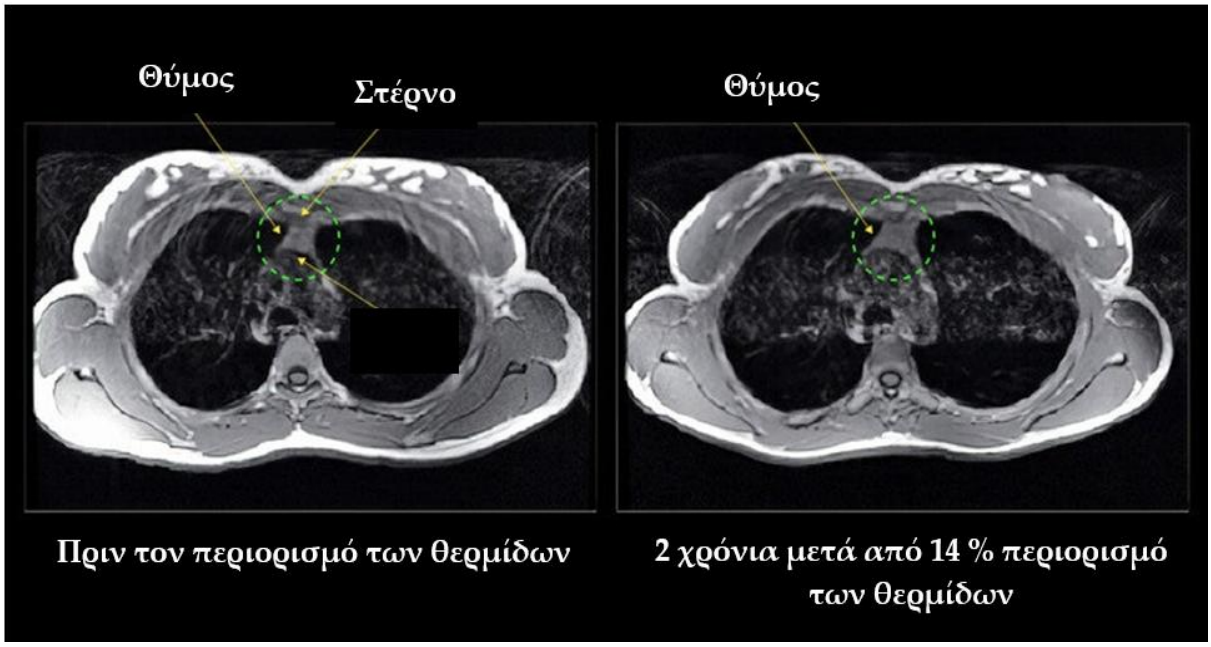
Οι ερευνητές διεπίστωσαν ότι 2 χρόνια περιορισμού θερμίδων ωδήγησαν σε βραδύτερο ρυθμό γήρανσης κατά 2 έως 3%.

Αυτό μπορεί να μην ακούγεται πολύ, αλλά, σύμφωνα με τους συγγραφείς της μελέτης, οι έρευνες δείχνουν ότι :

Μια παρόμοια επιβράδυνση της βιολογικής γήρανσης θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο θανάτου κάποιου έως και 15% - περίπου το ίδιο όφελος μακροζωίας που συνδέεται με την διακοπή του καπνίσματος.

Η Μαγνητική Τομογραφία χρησιμοποιήθηκε για να εξετάσει τον **Θύμο αδένα** που παράγει **Τ κύτταρα** - ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων και ένα ουσιαστικό μέρος του Ανοσοποιητικού συστήματος.
Ο θύμος αδένας γερνάει με ταχύτερο ρυθμό από άλλα όργανα, συνήθως συσσωρεύει λίπος με την ηλικία και παράγει λιγότερα Τ κύτταρα.

"Όταν οι υγιείς ενήλικες φτάσουν στην ηλικία των 40 ετών, το 70% του θύμου αδένα είναι ήδη λιπαρό και μη λειτουργικό. Και καθώς γερνάει, ο θύμος παράγει λιγότερα Τ κύτταρα.
Όσο μεγαλώνουμε, αρχίζουμε να αισθανόμαστε την απουσία νέων Τ κυττάρων, επειδή αυτά που έχουν μείνει δεν είναι επαρκή στην καταπολέμηση νέων παθογόνων.
Αυτός είναι ένας από τους λόγους για τους οποίους οι ηλικιωμένοι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ασθένεια" εδήλωσε ο **Vishwa Deep Dixit** [614], **2010**, από το Πανεπιστήμιο της Λουϊζιάνας, ΗΠΑ.



ΕΙΚΟΝΑ 29 *Η Μαγνητική Τομογραφία δείχνει τη διεύρυνση του Θύμου αδένος μετα από περιορισμό των θερμίδων κατά 14 % επί 2 χρόνια.*

Μετά από 2 χρόνια περιορισμού των θερμίδων, οι συμμετέχοντες είχαν μεγαλύτερους θύμους από ό,τι στην αρχή της μελέτης, οι οποίοι είχαν λιγότερο λίπος και παρήγαγαν περισσότερα Τ κύτταρα.

Οι ερευνητές επέλεξαν να μελετήσουν το γονίδιο **Pla2g7 *** (Phospholipase A2, group VII = Φωσφολιπάση Α2, ομάδα VII) το οποίο ευοδώνει την φλεγμονή.

---

* Το γονίδιο PLA2G7 κωδικοποιεί το ένζυμο Lp-PLA2 (Lipoprotein-associated Phospholipase A2 = Σχετιζόμενη με την Λιποπρωτεϊνη Φωσφολιπάση Α2), γνωστό και ως Platelet Activating Factor - Acetyl Hydrolase, PAF-AH = Παράγων Ενεργοποίησης των Αιμοπεταλίων). Το Pla2g7 είναι ειδικό για την αγγειακή φλεγμονή και είναι ένα μέτρο της εξέλιξης της επιρρεπούς σε ρήξη πλάκας.

Μετά την παραγωγή από φλεγμονώδη κύτταρα, αυτό το ένζυμο διασπά οξειδωμένα φωσφολιπίδια, προκαλώντας την παραγωγή προφλεγμονωδών μορίων και οξειδωμένων λιπαρών οξέων. Αυξημένα επίπεδα Lp-PLA2 μπορεί να προμηνύουν την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου σε φαινομενικά υγιή άτομα και τον κίνδυνο μελλοντικών ανεπιθύμητων καρδιακών και εγκεφαλοαγγειακών επεισοδίων.
Οι δοκιμές Lp-PLA2 αποσκοπούν στην αξιολόγηση αυτού του κινδύνου.

Οι συμμετέχοντες της ομάδας ελέγχου που δεν περιώρισαν τις θερμίδες δεν έδειξαν καμία αλλαγή στο μέγεθος ή την λειτουργία του θύμου αδένα.
Οι ερευνητές διεπίστωσαν επίσης ότι ο περιορισμός των θερμίδων ωδήγησε σε αλλαγές στη γονιδιακή δραστηριότητα, στο σωματικό λίπος και στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.
Ο θερμιδικός περιορισμός ανέστειλε τη δραστηριότητά του.
Για να μελετήσουν τα αποτελέσματα αυτής της αναστολής, οι ερευνητές εξέθρεψαν επίμυες που δεν είχαν το γονίδιο Pla2g7.

Η μείωση της επίδρασης του Pla2g7 έχει προταθεί από τους **O. Spadaro, V. D. Dixit et al**. [656], **2022**, Yale School of Medicine, New Haven, CT, ΗΠΑ, ως πιθανός μηχανισμός για την επίτευξη των ευνοϊκών επιδράσεων της Δίαιτας Περιορισμού Θερμίδων.
Σε υγιή άτομα, ο περιορισμός των θερμίδων κατά **14%** ωδήγησε σε σημαντική ελάττωση του συνολικού βάρους (κατά **11,6%**) και απώλεια σπλαχνικού λιπώδους ιστού (κατά **78%**). Παρόλο που η **σαρκοπενία** είναι ένας σημαντικός παράγων κινδύνου για την εξέλιξη πολλών ασθενειών, η ανάλυση της μελέτης CALERIE απεκάλυψε ότι η απώλεια άλιπου ιστού αντιπροσώπευε μόνο το **17,5%** της συνολικής απώλειας ιστού, ενώ η μυϊκή δύναμη διατηρήθηκε στους υγιείς ενήλικες που συμμετείχαν στη μελέτη.

Τα ποντίκια χωρίς Pla2g7 κέρδισαν λιγότερο βάρος με μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά από τα ποντίκια ελέγχου και ήταν λιγότερο πιθανό να αναπτύξουν λιπώδη ηπατική νόσο. Έκαψαν επίσης περισσότερο λίπος από τα ποντίκια ελέγχου.
Επιπλέον, τα ηλικιωμένα ποντίκια χωρίς Pla2g7 είχαν λιγότερη φλεγμονή και μεγαλύτερους, πιο παραγωγικούς θύμους.

"*Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι το Pla2g7 είναι ένας από τους οδηγούς των επιπτώσεων του περιορισμού των θερμίδων*", δήλωσε ο Dixit.
"Ο εντοπισμός αυτών των οδηγών μας βοηθάει να κατανοήσουμε πώς ***το μεταβολικό σύστημα και το ανοσοποιητικό σύστημα μιλούν μεταξύ τους,*** *γεγονός που μπορεί να μας υποδείξει πιθανούς στόχους που μπορούν να βελτιώσουν την ανοσολογική λειτουργία, να μειώσουν την φλεγμονή και ενδεχομένως ακόμη και να παρατείνουν την υγιή διάρκεια ζωής.*

Για παράδειγμα, ***μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο χειρισμός του Pla2g7 ώστε να πάρουμε τα οφέλη του περιορισμού των θερμίδων χωρίς να χρειάζεται να περιορίσουμε πραγματικά τις θερμίδες,*** *κάτι που μπορεί να είναι επιβλαβές για μερικούς ανθρώπους".*

Μια ενδιαφέρουσα μελέτη από το Πανεπιστήμιο της Θεσσαλίας (**Andres E. Carrillo, Andreas D Flouris** [335], **2011**, δείχνει ότι ο περιορισμός των θερμίδων προκαλεί **ελάττωση της θερμοκρασίας του σώματος.**

Συνοψίζοντας, ο περιορισμός των θερμίδων - μείωση της πρόσληψης τροφής χωρίς να προκαλεί υποσιτισμό - μπορεί να αποφέρει οφέλη για την υγεία που περιλαμβάνουν βελτιωμένο μεταβολισμό και καθυστέρηση της εμφάνισης ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία.

Όμως, ο ακραίος θερμιδικός περιορισμός - μια μείωση άνω του 40% στις θερμίδες - σχετίζεται με μειωμένη ανοσολογική λειτουργία, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε πιο σοβαρές λοιμώξεις.

Τελικά, όλες αυτές οι μελέτες σχετικά με τον περιορισμό των θερμίδων, τόσο στα ζώα όσο και στους ανθρώπους, ενδέχεται να αποδειχθούν χρήσιμες αλλά μπορεί να μην φτάσουμε ποτέ στο σημείο να μπορούμε να προσδιορίσουμε επαρκώς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της σύστασης περιορισμού θερμίδων στην καθημερινή Ιατρική πράξη.

Ωστόσο, η κατανόηση του μηχανισμού κατά τον οποίο **ο θερμιδικός περιορισμός φαίνεται να προάγει τη μακροζωία**, θα μπορούσε να φωτίσει βαθύτερα την εικόνα της διαδικασίας της γήρανσης.
Η αντιμετώπιση αυτού του μυστηρίου μπορεί να οδηγήσει σε άλλες προσπάθειες αντιγήρανσης, ακόμη και αν αυτή η συγκεκριμένη εργασία περιορισμού θερμίδων δεν βγει ποτέ από το εργαστήριο.

ΟΥΣΙΕΣ ΜΙΜΗΤΙΚΕΣ ΤΟΥ ΡΟΛΟΥ ΤΟΥ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΘΕΡΜΙΔΩΝ

Ο περιορισμός των θερμίδων αυξάνει το προσδόκιμο της υγιούς ζωής επιδρώντας πάνω στα σχετικά με αυτόν τον στόχο "**Βιολογικά Μονοπάτια**".
Τα βιολογικά μονοπάτια είναι μια σειρά χημικών αντιδράσεων μέσα στα κύτταρα που μοιάζουν με τη γραμμή παραγωγής ενός εργοστασίου.
Είναι σαν τις οδηγίες με τα βήματα που πρέπει να ακολουθηθούν για να επιτευχθεί μια λειτουργία.
Π.χ., η δραστηριότητα σ' ένα βιολογικό μονοπάτι οδηγεί στον σχηματισμό ενός νέου κυττάρου, στην καταστροφή ή επιδιόρθωση ενός φθαρμένου κυττάρου, στη μετάδοση σημάτων κατά μήκος ενός νεύρου και στην παραγωγή ορμονών.
Μπορεί επίσης να οδηγήσει στην "ενεργοποίηση - άνοιγμα" ή "απενεργοποίηση - κλείσιμο " ενός γονιδίου για να λειτουργήσει ένα νέο βιολογικό μονοπάτι.

Όταν τα βιολογικά μονοπάτια λειτουργούν φυσιολογικά, προάγουν ένα καλό επίπεδο υγείας για τον οργανισμό. Η έρευνα για ουσίες που μιμούνται τον ευεργετικό ρόλο του περιορισμού των θερμίδων αποσκοπεί στην αναζήτηση θεραπειών που επιδρούν στα ίδια βιολογικά μονοπάτια με εκείνα του περιορισμού των θερμίδων, με σκοπό την αύξηση του προσδόκιμου μιας υγιούς ζωής (**Akhand Pratap Singh et al.** [331], **2019**, Indian Institute of Technology, Varanasi, India ; Stellenbosch University, Νότιος Αφρική). Οι τρεις πιο μελετημένες ουσίες είναι η Resveratrol, η Rapamycin και η Metformin.

Η **Resveratrol** είναι μια φυσική ουσία που υπάρχει στο κόκκινο κρασί, στα κόκκινα σταφύλια, στη μαύρη σοκολάτα, στα βατόμουρα, στα σμέουρα και στους ξηρούς καρπούς. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν αποδείξει τις αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντικαρκινικές ιδιότητες της.
Η δραστικότητα, η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική της είχαν τεκμηριωθεί σε 244 κλινικές μελέτες ήδη από το **2019** από τους Akhand Pratap Singh et al.

Η Resveratrol βελτιώνει την έκβαση της θεραπείας των ασθενών που πάσχουν από **Σακχαρώδη** διαβήτη, **Παχυσαρκία** , **Καρκίνο** του παχέος εντέρου , **Καρκίνο** του μαστού , **Πολλαπλούν μυέλωμα** , **Μεταβολικό σύνδρομο** , **Αρτηριακή Υπέρταση** , **Νόσο Alzheimer** , **Εγκεφαλικό επεισόδιο** , **Καρδιοπάθειες** , **Νεφροπάθειες** , **Φλεγμονώδεις νόσους** κ.ά.

Η **Rapamycin** είναι μια ουσία που παράγεται από τα βακτήρια του εδάφους. Έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης σε επίμυες και έχει κι άλλες ευεργετικές δράσεις (**National Institute on Aging,** Maryland, ΗΠΑ**, 2020** [332]). Μια πρόσφατη μελέτη σε επίμυες από Πανεπιστήμια του Texas, του Kentucky και της Alabama, ΗΠΑ, απέδειξε ότι η Rapamycin ελαττώνει την σχετιζόμενη με την ηλικία εξασθένιση της μνήμης και εμποδίζει την ελάττωση της αιματικής ροής προς τον εγκέφαλο (**Candice E. Van Skike et al.** [333] , **2020**, University of Texas Health San Antonio, Texas, University of Kentucky, Lexington, University of Alabama at Birmingham, ΗΠΑ).
Η Rapamycin χορηγείται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμοσχεύσεις καθώς συντελεί στην παρεμπόδιση της απόρριψης των μοσχευμάτων, ως επίσης και για την θεραπεία διαφόρων μορφών καρκίνου.

Η **Metformin** χρησιμοποιείται ευρύτατα για τη θεραπεία του Διαβήτη τύπου 2 αλλά έχει επίσης αποδειχθεί ότι προστατεύει από τις νόσους που συνδέονται με την ηλικία, όπως **Καρδιοπάθειες** και **Καρκίνος**.
Η Metformin έχει αποκληθεί "**το φάρμακο θαύμα**", λόγω του χαμηλού κόστους, της υψηλής ασφάλειας και της ικανότητας της να αντιμετωπίζει τον Διαβήτη τύπου 2 και πιθανώς και την γήρανση.

Μια μεγάλη πολυπληθυσμιακή μελέτη του **2019** από τις Η.Π.Α., με **3.234** συμμετέχοντες (**Armen Yerevanian, Alexander A Soukas** [820], Massachusetts General Hospital, Boston, MA ; Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, ΗΠΑ), απέδειξε ότι η Metformin μπορεί να συντελέσει στην απώλεια βάρους και στη διατήρηση αυτής της απώλειας για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Αυτό συνεπάγεται βελτίωση των παραμέτρων υγείας και αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης και συμβαίνει σε συνέργεια με τον περιορισμό των θερμίδων αλλά και ως ανεξάρτητη δράση της ελάττωσης της θερμοκρασίας του σώματος που οδηγεί σε μείωση της έντασης του μεταβολισμού και επομένως, σε μείωση της παραγωγής Ελευθέρων Ριζών Οξυγόνου.

ΜΕΡΟΣ VI

ΝΕΥΡΙΚΑ ΚΕΝΤΡΑ ΤΗΣ ΑΙΣΘΗΣΗΣ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

ΛΙΓΑ ΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΜΕΓΑΛΟ ΚΥΒΕΡΝΗΤΗ

Κυβερνήτης και Αρχιστράτηγος σ'αυτήν την ατέρμονη Οδύσσεια του ανθρώπινου γένους μέσα στους αφιλόξενους ωκεανούς και τα μονοπάτια της Ιστορίας, ήταν πάντα το πολύτιμο δώρο που δόθηκε μόνο σ'εμάς σαν ακριβή παρακαταθήκη αλλά και σαν μια υπέρτατη ευθύνη της ανταπόκρισης στον δύσκολο ρόλο των ηγετών του ζωικού βασιλείου. Κι αυτό ήταν ο Ανθρώπινος Εγκέφαλος.

Ο Εγκέφαλος είναι ένα πολύτιμο όργανο που υποδέχεται, επεξεργάζεται και ερμηνεύει πληροφορίες, αποθηκεύει αναμνήσεις και ελέγχει όλες τις κινήσεις του σώματος. Είναι η έδρα της νοημοσύνης, ο ερμηνευτής των αισθήσεων, ο εκκινητής των κινήσεων του σώματος και ο υπέρτατος ελεγκτής της συμπεριφοράς μας.

Ο εγκέφαλος είναι το πιο περίπλοκο όργανο του ανθρώπινου σώματος.
Το βάρος του είναι **1300 - 1400 gr**, δηλαδή **1,73 - 1,87 %** του μέσου βάρους του σώματος (M.B. : 75 Kgr). Είναι η πηγή όλων των ιδιοτήτων που καθορίζουν την ανθρωπιά μας. Είναι το κόσμημα του στέμματος του ανθρώπινου σώματος.

Οι γυναίκες έχουν μικρότερους εγκεφάλους πιθανώς λόγω των επιδράσεων των Οιστρογόνων. Σε μια έρευνα από το Πανεπιστήμιο του Cambridge στο Ηνωμένο Βασίλειο που διεξήχθη το **2014** (**Amber Ruigrok et al.** [821], Department of Psychiatry, University of Cambridge, Αγγλία) το μέσο μέγεθος του εγκεφάλου των ανδρών ήταν **13 %** μεγαλύτερο από αυτό των γυναικών.
Η αιτία αυτού του φαινομένου έχει προβληματίσει την επιστημονική κοινότητα εδώ και πολλά χρόνια.

Σε μια μελέτη που δημοσιεύθηκε στο περιοδικό BMC Evolutinary Biology το **2015**, οι Κινέζοι ερευνητές **Lei Shi et al**. [760] , University of Chinese Academy of Sciences, Beijing, Κίνα, εξέτασαν τις επιδράσεις των **Οιστρογόνων (Οιστραδιόλης)** σε έως και **7 γονίδια** που ευθύνονται για το μέγεθος του εγκεφάλου των ανθρώπων και άλλων πρωτευόντων θηλαστικών, όπως χιμπατζήδων και καφέ πιθήκων.
Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ορμόνες των Οιστρογόνων αναστέλλουν σημαντικά την έκφραση τεσσάρων από τα 7 γονίδια που σχετίζονται με την διαμόρφωση του μεγέθους του εγκεφάλου.

"Έχουμε αποδείξει ότι τα οιστρογόνα επηρεάζουν τη δραστηριότητα τεσσάρων γονιδίων που ρυθμίζουν το μέγεθος του εγκεφάλου. Αυτή η ανασταλτική επίδραση δημιουργεί διαφορές στο μέγεθος του αρσενικού και θηλυκού εγκεφάλου σε ανθρώπους και άλλα πρωτεύοντα. Οι ορμόνες φύλου παίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη των πρωτευόντων θηλαστικών ".

Σε παρόμοια συμπεράσματα καταλήγει και μια νεώτερη πολυκεντρική μελέτη από τις ΗΠΑ και την Κίνα (**Yuping Zhou et al.** [761], **2022**, Yale University, New Haven, CT, ΗΠΑ ; Zhengzhou University, Henan, Κίνα).
Το μικρότερο μέγεθος βέβαια δεν σημαίνει υπολειπόμενη εγκεφαλική ικανότητα καθώς επιτρέπει μια μεγαλύτερη αναλογία φαιάς προς λευκή ουσία και μεγαλύτερη αναλογία συνδέσεων μεταξύ των εγκεφαλικών ημισφαιρίων (**Lise Eliot et al** [744], **2021**, Rosalind Franklin University, Chicago, IL,ΗΠΑ).

Ο **Υποθάλαμος**, περίπου το μέγεθος ενός μαργαριταριού, κατευθύνει ένα πλήθος σημαντικών λειτουργιών. Μας ξυπνά το πρωί αναστέλλοντας την **Μελατονίνη** και υποδέχεται την ροή της **Αδρεναλίνης** κατά την διάρκεια μιας εξεταστικής διαδικασίας ή μιας συνέντευξης εργασίας.
Ο Υποθάλαμος είναι επίσης ένα σημαντικό κέντρο συναισθημάτων, ελέγχοντας τις χημικές ουσίες που σας κάνουν να αισθάνεστε χαρούμενοι, θυμωμένοι ή δυστυχισμένοι.
Κοντά στον Υποθάλαμο ευρίσκεται ο **Θάλαμος**, ένα σημαντικό κέντρο εκκαθάρισης πληροφοριών που μεταδίδονται από και προς το Νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο.

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος, ιδιαίτερα τα τελευταία 40 χρόνια, στο πεδίο της διερεύνησης και της νευροαπεικόνισης των διαφόρων εγκεφαλικών περιοχών και των λειτουργιών τους.
Αλλά όσον αφορά στην κατανόηση των μηχανισμών με τους οποίους ο εγκέφαλος επεξεργάζεται πληροφορίες και παράγει αποτελέσματα, υπάρχουν πολλά ακόμα να μάθουμε και πολλές συναρπαστικές ανακαλύψεις θα ακολουθήσουν.

Πολλά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα :

---- Γιατί ονειρευόμαστε ;

---- Γιατί η άνοια επηρεάζει μόνο ωρισμένους ανθρώπους καθώς γερνούν ;

---- Πώς ο εγκέφαλός μας αποθηκεύει κάποιες αναμνήσεις, αλλά απορρίπτει άλλες ;

---- **Ποιοί είναι οι παράγοντες που επηρεάζουν τον εγκέφαλο στα πρώτα στάδια της ζωής προκαλώντας καθυστέρηση της εμφάνισης ασθενειών και διαταραχών του εγκεφάλου ή επιτρέποντας την θεραπεία τους ;**

---- Πώς μπορούμε να επισκευάσουμε τραυματισμένους εγκεφάλους και νευρικές οδούς ;

Αυτά που ελπίζουμε να επιτύχουμε με την περαιτέρω αποκάλυψη των μυστικών του εγκεφάλου, διακρίνονται σε τρεις τομείς :

1. **Να κατανοήσουμε τι σημαίνει ότι είμαστε άνθρωποι**

Είμαστε ο εγκέφαλός μας. Ο εγκέφαλός μας είναι η ίδια η ουσία της προσωπικότητας, της ατομικότητας, των ικανοτήτων μας, των συναισθημάτων και των προσδοκιών μας.
Η αποκάλυψη του τρόπου λειτουργίας του εγκεφάλου θα μας βοηθήσει να κατανοήσουμε την αιτιολογική βάση της ανθρώπινης δράσης και συμπεριφοράς. Ενώ κάθε εγκέφαλος είναι μοναδικός, όλοι οι υγιείς ανθρώπινοι εγκέφαλοι μοιράζονται τις ίδιες βασικές δομές και λειτουργίες.

Είναι οι συγκεκριμένοι τρόποι με τους οποίους επικοινωνούν τα κύτταρα του εγκεφάλου μας που κάνουν τον καθένα μας διαφορετικό και αυτό επηρεάζεται τόσο από τη γενετική μας όσο και από τις αλληλεπιδράσεις με το περιβάλλον μας. Καθώς αυξάνονται οι εμπειρίες μας, σωματικές ή συναισθηματικές, ο εγκέφαλός μας αναδιαμορφώνεται, ενισχύοντας ή αποδυναμώνοντας τις υπάρχουσες συνδέσεις και δημιουργώντας νέες.

Η κατανόηση του τρόπου με τον οποίο αυτές οι μοναδικές συνδέσεις σφυρηλατούνται και τροποποιούνται θα μας βοηθήσει να κατανοήσουμε πραγματικά την σχέση μεταξύ του εγκεφάλου, της συμπεριφοράς μας και των υπαρξιακών χαρακτηριστικών μας ως ατόμων.

2. **Να κατανοήσουμε και να ενισχύσουμε την υγεία του εγκεφάλου.**

Εξερευνώντας και χαρτογραφώντας τις εσωτερικές διαδικασίες λειτουργίας ενός φυσιολογικού εγκεφάλου και τους μηχανισμούς ταχύτατης δημιουργίας νέων σκέψεων, απόκτησης νέων πληροφοριών και ανάκλησης αναμνήσεων, μπορούμε να αξιοποιήσουμε αυτή τη γνώση για να ενισχύσουμε τη λειτουργία του εγκεφάλου.
Αυτό θα απαιτήσει τον εντοπισμό και την κατηγοριοποίηση των χιλιάδων τύπων εγκεφαλικών κυττάρων και των συνδέσεων μεταξύ τους.

3. **Να κατανοήσουμε και να θεραπεύσουμε ασθένειες του εγκεφάλου.**

Η αντιμετώπιση της παλίρροιας των νευρολογικών ασθενειών και διαταραχών είναι μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις της εποχής μας.
Η πρόοδος της Νευροεπιστήμης στον 21ο αιώνα θα φέρει επανάσταση στην υγειονομική περίθαλψη, όπως ακριβώς έκανε η ανάπτυξη εμβολίων και αντιβιοτικών τα τελευταία 320 χρόνια.

Για την αποτελεσματική θεραπεία ασθενειών και διαταραχών του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένων της **Άνοιας**, της **Σχιζοφρένειας**, της **Κατάθλιψης**, της **Νόσου του κινητικού νευρώνα,** της **Νόσου του Parkinson,** της **Νόσου Alzheimer** και άλλων, απαιτείται να κατανοήσουμε πώς λειτουργεί ο υγιής εγκέφαλος και ποια είναι η αιτία που οδηγεί σ' αυτές τις διαταραχές.

Το **335 π.Χ.**, ο Έλληνας φιλόσοφος **Αριστοτέλης** υπέθεσε ότι ο εγκέφαλος ήταν απλά ένας θερμοστάτης που απέτρεπε την υπερθέρμανση της καρδιάς.
Περί το **170 μ.Χ.**, ο Έλληνας ιατρός **Γαληνός** (ο δεύτερος σπουδαιότερος Ιατρός της αρχαιότητας μετά τον Ιπποκράτη), επρότεινε ότι οι τέσσερις κοιλίες του εγκεφάλου (κοιλότητες γεμάτες υγρό) ήσαν η έδρα της σύνθετης σκέψης και καθώριζαν την προσωπικότητα και τις σωματικές λειτουργίες.
Αυτή ήταν μια από τις πρώτες προτάσεις ότι ο εγκέφαλος ήταν εκεί όπου ευρίσκεται η μνήμη, η προσωπικότητα και η σκέψη μας.

Τον **16ο αιώνα**, ο Βέλγος Ιατρός, Ανατόμος **Andreas Vesalius** (**1514-1564**), έγραψε το μνημειώδες σύγγραμμα "*De Humani Corporis Fabrica Libri Septem – Περί της δόμησης του ανθρώπινου σώματος σε επτά βιβλία*", το οποίο θεωρείται ένα από τα πιο σημαντικά βιβλία για την ανθρώπινη ανατομία και μια σημαντική πρόοδος μετά το μακρόχρονο κυρίαρχο έργο των Ιπποκράτη και Γαληνού.

Ο Βεσάλιος που θεωρείται ο ιδρυτής της σύγχρονης ανθρώπινης ανατομίας, εδημιούργησε έναν εξαιρετικά λεπτομερή χάρτη του νευρικού συστήματος και επιχειρηματολόγησε εναντίον των κοιλιών ως τόπου των λειτουργιών του εγκεφάλου.
Γνωρίζουμε σήμερα ότι είχε δίκιο : οι κοιλίες είναι απλώς γεμάτες με το εγκεφαλονωτιαίο υγρό που τρέφει τα εγκεφαλικά κύτταρα και προστατεύει τον εγκέφαλο κατά την σωματική πρόσκρουση.

Το **1791**, ο Ιταλός Φυσικός, Βιολόγος και Φιλόσοφος **Luigi Galvani** (**1737-1798**) διατυπώνει την πρόταση ότι τα ηλεκτρικά ερεθίσματα είναι σημαντικά στο νευρικό σύστημα αποδεικνύοντας ότι ο ηλεκτρισμός που εφαρμόζεται στα νεύρα μπορεί να κάνει τους μυς να συστέλλωνται.

Το **1848**, ο Αμερικανός σιδηροδρομικός **Phineas Gage** είχε ένα ατύχημα κατά το οποίο μια σιδερένια ράβδος διαπέρασε το κρανίο του, περνώντας μέσα από τον αριστερό μετωπιαίο λοβό του. Επέζησε, αλλά πτυχές της προσωπικότητάς του άλλαξαν, υποδεικνύοντας ότι συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου ήσαν σημαντικές για ωρισμένες λειτουργίες.

Αυτή η ιδέα έγινε ισχυρότερη μετά από μελέτες στη δεκαετία του **1860-70** από τον **Paul Broca**, Γάλλο Ιατρό, Ανατόμο και Ανθρωπολόγο (**1824-1880**) του οποίου η εργασία απεκάλυψε ότι οι εγκέφαλοι των ασθενών με αφασία είχαν βλάβες σε ένα συγκεκριμένο τμήμα του φλοιού, στην αριστερή μετωπιαία περιοχή (**Έλικα Broca**).
Αυτή ήταν η πρώτη ανατομική απόδειξη ότι οι λειτουργίες του εγκεφάλου κατανέμονται με εντοπισμό σε συγκεκριμένες περιοχές.

Η απόδειξη αυτή ενισχύθηκε από την εργασία του Γερμανού Ιατρού, Ανατόμου, Ψυχιάτρου και Νευρο-Παθολογοανατόμου **Carl Wernicke** (**1848 - 1905**) που έδειξε ότι συγκεκριμένα μέρη του εγκεφάλου ήσαν αφιερωμένα σε διαφορετικά χαρακτηριστικά της ομιλίας.

Το **1906** οι Νευροανατόμοι **Santiago Ramón y Cajal** (**1852-1934**) [822], Ισπανός Ιστολόγος Νευροεπιστήμονας και Παθολογοανατόμος και **Camillo Golgi** (**1843-1926**) Ιταλός Βιολόγος και Παθολογοανατόμος, βραβεύθηκαν με το **βραβείο Νόμπελ** για την εντοπισμό των νευρικών κυττάρων (νευρώνων), την αναγνώριση τους ως των δομικών στοιχείων του εγκεφάλου καθώς και την κατηγορίοποίηση τους σε διακριτά είδη.

Το **1932** οι Άγγλοι **Sir Charles Sherrington** (**1857-1952**) [823], Νευροφυσιολόγος και **Edgar Adrian** (**1889-1977**), Ηλεκτροφυσιολόγος, κέρδισαν το **βραβείο Νόμπελ** για την πρόταση της έννοιας των συνάψεων (συνδέσεις μεταξύ νευρώνων), η οποία προώθησε την κατανόηση του Κεντρικού νευρικού συστήματος.

Το **1963** οι **Sir Alan Hodgkin** (**1914-1998**) [824] και **Sir Andrew Huxley** (**1917-2012**), Άγγλοι Φυσιολόγοι και Βιοφυσικοί και ο Αυστραλός **Sir John Eccles** (**1903-1997**), Νευροφυσιολόγος και Φιλόσοφος, κέρδισαν το **βραβείο Νόμπελ** για την απόδειξη της επικοινωνίας των νευρώνων μέσω ηλεκτρικής και χημικής σηματοδότησης.

Μετά από αυτήν την μικρή ιστορική αναδρομή, ενδιαφέρον θα ήταν να δούμε τι μπορούμε να κάνουμε με το οπλοστάσιο των γνώσεων που έχουμε σήμερα στη διάθεση μας, για την καλύτερη δυνατή υγεία του εγκεφάλου μας, την πρόληψη των ασθενειών του, την θεραπεία τους ή την επιβράδυνση της εξέλιξης τους.
Τα καλά νέα είναι ότι υπάρχουν αρκετά "εργαλεία"προς αυτήν την κατεύθυνση:

Για την προοαγωγή της βέλτιστης υγείας του εγκεφάλου, εξετάστε το ενδεχόμενο να ενσωματώσετε τις ακόλουθες πρακτικές στην καθημερινή σας ρουτίνα :

--- **Κάντε μια δίαιτα που ενισχύει τον εγκέφαλο** : Επικεντρωθείτε σε τρόφιμα πλούσια σε θρεπτικά συστατικά, συμπεριλαμβανομένων των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων, των αντιοξειδωτικών και των βιταμινών.

--- **Μείνετε δραστήριοι :** Συμμετέχετε σε τακτική σωματική δραστηριότητα.

--- **Προκαλέστε το μυαλό** σας : Συμμετέχετε σε δραστηριότητες που διεγείρουν τον εγκέφαλό σας, όπως η εκμάθηση μιας νέας γλώσσας ή τα παιχνίδια στρατηγικής.

--- Δώστε προτεραιότητα στον ύπνο : Καθιερώστε ένα τακτικό πρόγραμμα ύπνου και δημιουργήστε ένα ξεκούραστο περιβάλλον για να υποστηρίξετε τον επαρκή ποσοτικά και ποιοτικά ύπνο.

--- Καλλιεργήστε σχέσεις : Επενδύστε χρόνο στην καλλιέργεια κοινωνικών σχέσεων, είτε μέσω φιλιών είτε μέσω συμμετοχής στην κοινότητα.

--- Αναπτύξτε προληπτικές στρατηγικές : Η έρευνα σχετικά με τους παράγοντες του τρόπου ζωής που επηρεάζουν την υγεία του εγκεφάλου θα βοηθήσει στον εντοπισμό αποτελεσματικών προληπτικών μέτρων κατά της γνωστικής εξασθένισης.

--- Εξατομικευμένες προσεγγίσεις : Η κατανόηση των ατομικών διαφορών στη λειτουργία του εγκεφάλου μπορεί να οδηγήσει σε προσαρμοσμένες, εξατομικευμένες παρεμβάσεις για την διασφάλιση της υγείας του.

--- Διαχειρισθείτε το Stress : Πάνω από όλους τους βλαπτικούς για τον εγκέφαλο και όλα τα όργανα του σώματος μας παράγοντες, πρυτανεύει και κυριαρχεί το Stress με την τεράστια άμεση, βραχυχρόνια και μακροχρόνια βλαπτική δράση του που εκτείνεται σ' όλη την διάρκεια της ζωής μας.

Η κατανόηση της σημαντικότητας του εγκεφάλου μας, υπερβαίνει την απλή γνώση της ανατομίας του. Περιλαμβάνει τους πολλούς και ποικίλους τρόπους με τους οποίους αυτό το μοναδικό όργανο διαμορφώνει την ταυτότητά μας, επηρεάζει την ευημερία μας και καθορίζει τις αλληλεπιδράσεις μας με τον κόσμο. Καθώς περιηγούμαστε στις πολυπλοκότητες της ζωής, η προτεραιότητα στην υγεία του εγκεφάλου είναι απαραίτητη για μια ικανοποιητική και παραγωγική ύπαρξη.

Ερευνητές στο Ινστιτούτο **Max Planck** στη Λειψία της Γερμανίας, ανακάλυψαν ότι η μητρική γλώσσα επηρεάζει σημαντικά τη συνδεσιμότητα του εγκεφάλου. Χρησιμοποιώντας μαγνητικές τομογραφίες και απεικόνιση σταθμισμένης διάχυσης, εξέτασαν τους εγκεφάλους **94** γηγενών ομιλητών γερμανικών και αραβικών.
Η μελέτη διεπίστωσε ότι οι αραβόφωνοι έχουν ισχυρότερες συνδέσεις μεταξύ των ημισφαιρίων του εγκεφάλου, ιδιαίτερα σε περιοχές που εμπλέκονται σε πολύπλοκη σημασιολογική επεξεργασία.

Αντίθετα, οι γερμανόφωνοι έδειξαν βελτιωμένη συνδεσιμότητα στο αριστερό ημισφαίριο, που σχετίζεται με περίπλοκη συντακτική επεξεργασία.
Η Γερμανική γλώσσα χαρακτηρίζεται από ένα αυστηρό συντακτικό σύστημα, παρόμοιο προς αυτό των Αρχαίων Ελληνικών.

Αυτή η έρευνα υπογραμμίζει πώς το δομικό δίκτυο του εγκεφάλου προσαρμόζεται στις γλωσσικές προκλήσεις των διαφορετικών γλωσσών, προσφέροντας πληροφορίες για τις διαπολιτισμικές γνωστικές διαφορές.

Τι συμβαίνει στον εγκέφαλο μας όσο μεγαλώνουμε ;

Αποτελεί τεκμηριωμένη πλέον γνώση ότι **όσο μεγαλώνουμε ο εγκέφαλος μας μικραίνει**. Η γήρανση επηρεάζει δυσμενώς το μέγεθος, την αγγείωση και την γνωστική ικανότητα οδηγώντας σε αύξηση του κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο, άνοια και διαταραχές της μνήμης.
Η συρρίκνωση του εγκεφάλου παρατηρείται κυρίως στον Μετωπιαίο φλοιό επηρεάζοντας την μνήμη και τις εκτελεστικές λειτουργίες. Το δίκτυο διασυνδέσεων των Νευρώνων και τα επίπεδα των Νευροδιαβιβαστών διαταράσσονται, επηρεάζοντας τις γνωστικές λειτουργίες.

Η συμβατική επιστημονική γνώση για πάνω από 100 χρόνια, είχε αναγάγει σε δόγμα της Βιολογίας την άποψη ότι τα εγκεφαλικά κύτταρα σε αντίθεση με τα κύτταρα των άλλων οργάνων, δεν αναγεννώνται και δεν μπορούμε να αναπτύξουμε νέα εγκεφαλικά κύτταρα στην ενήλικη ζωή, ότι γεννιόμαστε με όλα τα εγκεφαλικά κύτταρα που θα έχουμε ποτέ και ότι μόλις λήξει η ζωή τους αυτά εξαφανίζονται οριστικά.

Αυτή η πεποίθηση τροφοδοτήθηκε, εν μέρει, από το γεγονός ότι ωρισμένες κινητικές και γνωστικές λειτουργίες τείνουν να μειώνονται όσο μεγαλώνουμε. Αλλά, υποδηλώνει αυτό ότι όλα όσα σχετίζονται με την εγκεφαλική μας λειτουργία παρακμάζουν καθώς πλησιάζουμε μια ωρισμένη ηλικία και ότι δεν έχουμε άλλη επιλογή από το να περιμένουμε την αναπόφευκτη πτώση ;
Είναι πολύ ενθαρυντικό οτι η σύγχρονη έρευνα αποδεικνύει το αντίθετο :

Η νευρογένεση λαμβάνει χώραν συνεχώς, σε συγκεκριμένες περιοχές του ενήλικου εγκεφάλου.

Το **1998**, οι **Fred Gage et al.** [772], Salk Institute for Biological Studies, California, ΗΠΑ και Sahlgrenska University Hospital, Σουηδία, σε μια πρωτοποριακή μελέτη, έδειξαν ότι νέοι νευρώνες αναπτύσσονται μετά την γέννηση.
Ανίχνευσαν στοιχεία αναγέννησης των κυττάρων στην **οδοντωτή έλικα** (μια περιοχή του εγκεφάλου που εμπλέκεται στην μάθηση και την μνήμη) σε μεταθανάτιο εγκεφαλικό ιστό πέντε νεκρών ασθενών με καρκίνο.

Αυτό το συναρπαστικό εύρημα έρίξε νέο φως στη φυσική γήρανση του εγκεφάλου και στις νευροεκφυλιστικές διαταραχές όπως η νόσος του Parkinson, η νόσος του Alzheimer και η νόσος του Huntington - οι οποίες χαρακτηρίζονται από βαθμιαία απώλεια νευρώνων.

Το **2003**, οι **Olle Lindvall** και **Ron McKay** [773], University Hospital, Lund, Σουηδία ; National Institutes of Health, Bethesda, MD, ΗΠΑ, υπεστήριξαν ότι ο εγκεφαλικός ιστός διατηρεί τουλάχιστον ένα μέρος του δυναμικού ανάπτυξης που είναι τόσο ενεργό όσο και στα αρχικά στάδια ανάπτυξης.

"Κλινικές δοκιμές στη νόσο του Parkinson δείχνουν ότι η "μετάφραση" αυτού του δυναμικού ανάπτυξης σε κλινική βελτίωση, μπορεί να μην είναι απλή.
Ωστόσο, προτείνουμε ότι απαιτείται συστηματική ανάλυση των μηχανισμών που ελέγχουν αυτές τις αξιοσημείωτες διαδικασίες αναγέννησης.
Βραχυπρόθεσμα, πρέπει να δημιουργήσουμε την τεχνολογία για την δημιουργία και την αναγέννηση των κυττάρων ενδιαφέροντος.
Αυτή τη στιγμή, το μεγαλύτερο μέρος της δουλειάς έχει γίνει σε πειραματόζωα, αλλά προφανώς πρέπει να γνωρίζουμε εάν τα ανθρώπινα κύτταρα ανταποκρίνονται σε παρόμοιους μηχανισμούς.
Είναι ενδιαφέρον ότι οι νευρώνες της Ντοπαμίνης αναγεννώνται συνεχώς στην ενήλικη φαιά ουσία".

Μια άλλη εργασία επίσης το **2003,** από τους **Ming Zhao et al**. [774], Medical Nobel Institute, and Woman and Child Health, Karolinska Institute, Stockholm, Σουηδία, επισημαίνει :

"Νέοι νευρώνες παράγονται από βλαστοκύτταρα σε μερικές περιοχές του εγκεφάλου των ενήλικων θηλαστικών. Εδώ παρέχουμε ενδείξεις αναγέννησης ντοπαμινεργικών νευρώνων του τύπου εκείνων που χάνονται στη νόσο του Parkinson, από βλαστοκύτταρα στον εγκέφαλο ενήλικων τρωκτικών και δείχνουμε ότι ο ρυθμός νευρογένεσης αυξάνεται μετά από μια βλάβη.
Ο αριθμός των νέων νευρώνων που παράγονται υπό φυσιολογικές συνθήκες στη φαιά ουσία, ευρέθη να είναι αρκετές τάξεις μεγέθους μικρότερος από ό,τι στο κοκκιώδες κυτταρικό στρώμα της οδοντωτής έλικας του Ιπποκάμπου.

Ωστόσο, εάν ο ρυθμός του νευρωνικού κύκλου εργασιών είναι σταθερός, ολόκληρος ο πληθυσμός των ντοπαμινεργικών νευρώνων στη φαιά ουσία θα μπορούσε να αντικατασταθεί κατά τη διάρκεια ζωής ενός επίμυος.
Αυτά τα δεδομένα δείχνουν ότι η νευρογένεση στον εγκέφαλο των ενηλίκων είναι πιο διαδεδομένη από ό,τι πιστεύαμε προηγουμένως και μπορεί να έχει επιπτώσεις στην κατανόηση της παθογένειας και την θεραπεία νευροεκφυλιστικών διαταραχών όπως η νόσος του Parkinson".

Το **2020**, οι **Mark Tuszynski et al.** [775], University of California San Diego School of Medicine, CA, ΗΠΑ, σε μια εμβληματική εργασία, υποστηρίζουν :

"Σε φλοιονωτιαίους τραυματισμούς σε επίμυες, οι ενήλικοι νευρώνες ξεκινούν μια φυσική διαδικασία αναγέννησης επιστρέφοντας σε εμβρυϊκή κατάσταση και αυτή η αναγέννηση διατηρείται από ένα εκπληκτικό γονίδιο.
Χρησιμοποιώντας τα πολύτιμα εργαλεία της σύγχρονης Νευροεπιστήμης, της Μοριακής Γενετικής, της Ιολογίας και της Υπολογιστικής ισχύος, μπορέσαμε για πρώτη φορά να προσδιορίσουμε πώς ολόκληρο το σύνολο των γονιδίων σε ένα ενήλικο εγκεφαλικό κύτταρο επαναρρυθμίζεται και αναδιατάσσεται.

Ο στόχος είναι να αναγεννηθούν. Αυτό μας δίδει αξιόπιστη εικόνα για το πώς, σε μεταγραφικό επίπεδο, συμβαίνει αυτή η αναγέννηση".

Η μελέτη αυτή προκάλεσε μια δεύτερη έκπληξη : Στην προώθηση της νευρωνικής ανάπτυξης και "επιδιόρθωσης", μία από τις βασικές γενετικές οδούς περιλαμβάνει το **γονίδιο Huntingtin (HTT)**, το οποίο, όταν μεταλλάσσεται, προκαλεί τη νόσο του Huntington, μια καταστροφική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την προοδευτική διάσπαση των νευρικών κυττάρων στον εγκέφαλο.
Η ομάδα του Tuszynski διεπίστωσε ότι το «αναγεννητικό μεταγράφημα» - η συλλογή μορίων αγγελιοφόρου RNA που χρησιμοποιούνται από φλοιονωτιαίους νευρώνες - διατηρείται από το γονίδιο HTT.

Σε επίμυες γενετικά τροποποιημένους ώστε να μην έχουν το γονίδιο HTT, οι τραυματισμοί του νωτιαίου μυελού έδειξαν σημαντικά λιγότερη νευρωνική αποκατάσταση και αναγέννηση.
"*Ενώ έχει γίνει πολλή δουλειά στην προσπάθεια κατανόησης της αιτίας που οι μεταλλάξεις του Huntingtin προκαλούν τη νόσο, πολύ λιγότερα είναι κατανοητά για τον κανονικό ρόλο του γονιδίου*", δήλωσε ο Tuszynski.
"Η δουλειά μας δείχνει ότι το γονίδιο του Huntington είναι απαραίτητο για την ενόδωση της "επιδιόρθωσης" των νευρώνων του εγκεφάλου.
Έτσι, οι μεταλλάξεις σ' αυτό το γονίδιο μπορούν να προβλέψουν την απώλεια του ενήλικου νευρώνα. Αυτό, με τη σειρά του, μπορεί να οδηγήσει στον αργό εκφυλισμό των νευρώνων που καταλήγει στη νόσο του Huntington".

Την επιστροφή σε εμβρυϊκή κατάσταση επιβεβαιώνει μια ακόμη μελέτη, το **2020** από τους **Poplawski GHD et al**. [776], University of California San Diego, La Jolla, CA, ; University of California Los Angeles, Los Angeles, CA, ΗΠΑ
Το αναγεννητικό μεταγράφημα εκφράζει μια επιστροφή σε μια εμβρυϊκή μεταγραφική κατάσταση του νευρώνα. Το **γονίδιο Huntingtin (Htt)** είναι ένας κεντρικός κόμβος στο μεταγράφημα αναγέννησης.
Η διαγραφή του Htt μειώνει σημαντικά την αναγέννηση, γεγονός που δείχνει ότι το Htt έχει βασικό ρόλο στη νευρική αποκατάσταση μετά από τραυματισμό.

Το **2023**, η **Kendra Cherry** [777], Ειδική στην Ψυχολογική Αποκατάσταση, αναφέρει : *"Η μελλοντική έρευνα με μεγάλο αριθμό ασθενών και η ανάπτυξη τεχνικών που επιτρέπουν την απεικόνιση νέων νευρώνων στον ζωντανό εγκέφαλο, είναι απαραίτητες για την οριστική επιβεβαίωση ή διάψευση της θεωρίας της νευρογένεσης σε ενήλικες".*

Ο εγκέφαλος χρησιμοποιεί το **20 % του Οξυγόνου** του σώματος, ενώ όπως είδαμε ανωτέρω αποτελεί μόνο το **1,73 - 1,87 %** του βάρους του κι αυτό συμβαίνει λόγω των πολύ υψηλών μεταβολικών απαιτήσεων του.

Νέα έρευνα που δημοσιεύθηκε στο περιοδικό Neuron υπογραμμίζει πώς ο εγκέφαλος ικανοποιεί αποτελεσματικά τις σημαντικές ενεργειακές ανάγκες του μέσω ενός ακριβούς, ασφαλιστικού συστήματος ("security system") που εξασφαλίζει έγκαιρη παροχή οξυγόνου στους νευρώνες κατά προτεραιότητα σε περιπτώσεις κινδύνου.
Αυτή η μελέτη, με επικεφαλής την **Maiken Nedergaard et al.** [743]**, 2015**, από το Πανεπιστήμιο του Ρότσεστερ, Ν.Υ., ΗΠΑ, αποκαλύπτει ότι τα μικροαγγεία μέσα στον εγκέφαλο είναι ζωτικής σημασίας για την γρήγορη ανταπόκριση στην αυξημένη ζήτηση Οξυγόνου όταν οι νευρώνες είναι ενεργοί.

Τα ευρήματα αυτά είναι σημαντικά για την κατανόηση ασθενειών όπως η νόσος **Alzheimer** όπου η γνωστική εξασθένιση μπορεί να συνδέεται με μειωμένη παροχή Οξυγόνου στον εγκέφαλο.
Να σημειώσουμε εδώ ότι το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (Εγκέφαλος και Νωτιαίος Μυελός) είναι μεταβολικά το πιο ενεργό σύστημα στο σώμα μας καταναλώνοντας περίπου το **25 %** όλης της ενέργειας που εισέρχεται στον οργανισμό μας. Κατά συνέπειαν, αυτό το σύστημα παράγει μια τεράστια ποσότητα απορριμμάτων.

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος αποτελείται σχεδόν κατά **60%** από λίπος, με τα Απαραίτητα Λιπαρά Οξέα (EFAs – Essential Fat Acids), ειδικά τα **ωμέγα-3**, να διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη και την λειτουργία του.
Δεδομένου ότι τα Απαραίτητα λιπαρά οξέα δεν μπορούν να συντεθούν από τον οργανισμό μας, πρέπει να λαμβάνωνται μέσω της διατροφής.
Μελέτες συνδέουν την μη ισορροπημένη πρόσληψη λιπαρών οξέων με τη γνωστική εξασθένιση και τις νευρολογικές διαταραχές.

Το **DHA (Docosahexaenoic acid – Εικοσιεξανοϊκό οξύ)**, ένα ωμέγα-3 λιπαρό οξύ, υποστηρίζει την ανάπτυξη του εγκεφάλου, την όραση και την λειτουργία των νευροδιαβιβαστών. Συντίθεται από το alpha-Λινολενικό οξύ και μπορεί να προσληφθεί άμεσα από το Μητρικό Γάλα, από τα Λίπαρά Ψάρια (Σολομός, Ρέγγα, Σκουμπρί, Σαρδέλες), από το Ιχθυέλαιο ή από το Έλαιο των Φυκιών.
Ως συστατικό των μεμβρανών των νευρώνων, το DHA υποστηρίζει την νευρωνική αγωγιμότητα και επιτρέπει την βέλτιστη λειτουργία των πρωτεϊνών των μεμβρανών (όπως υποδοχείς και ένζυμα).
Όλα τα Απαραίτητα λιπαρά οξέα προάγουν επίσης τη νευροπροστασία και την ανοσολογική απόκριση.

Ο εγκέφαλος δεν είναι πλήρως διαμορφωμένος μέχρι την ηλικία των 21 - 25 ετών.

Συνεχίζει να αναπτύσσεται και στην πρώιμη ενήλικη ζωή, με τον προμετωπιαίο φλοιό - την περιοχή που είναι υπεύθυνη για τη λήψη αποφάσεων, τον έλεγχο των παρορμήσεων και την ορθολογική σκέψη - να ωριμάζει γύρω στην ηλικία των 21 - 25 ετών.

Ο εγκέφαλος δεν μπορεί πραγματικά να αισθανθεί πόνο.

Δεν έχει υποδοχείς πόνου (αλγοϋποδοχείς), γι 'αυτό οι ασθενείς μπορούν να είναι ξύπνιοι κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης στον εγκέφαλο χωρίς να αισθάνονται πόνο.

Οι αλγοϋποδοχείς υπάρχουν στο δέρμα, στις αρθρώσεις και στα όργανα, ανταποκρινόμενοι σε επιβλαβή ερεθίσματα όπως θερμότητα, πίεση ή χημικές ουσίες. Ενώ ο εγκέφαλος δεν αισθάνεται άμεσα τον πόνο, ερμηνεύει τα αλγεινά σήματα από το σώμα, και ως κέντρο της αντίληψης όλων των ερεθισμάτων, δίδει την εντολή να αισθανθούμε τον πόνο .
Οι πονοκέφαλοι προκύπτουν από αλγοϋποδοχείς στις γύρω δομές όπως τα αιμοφόρα αγγεία και οι μήνιγγες, όχι από τον ίδιο τον εγκέφαλο.

Σε αντίθεση με τον δημοφιλή μύθο, οι άνθρωποι χρησιμοποιούν σχεδόν όλο τον εγκέφαλο τους.

Ο ευρέως διαδεδομένος μύθος ότι οι άνθρωποι χρησιμοποιούν μόνο το **10 %** του εγκεφάλου τους έχει καταρριφθεί από τη νευροεπιστήμη.
Η έρευνα που χρησιμοποιεί λειτουργικές μαγνητικές τομογραφίες (fMRI) δείχνει ότι σχεδόν όλες οι περιοχές του εγκεφάλου είναι ενεργές, ακόμη και κατά τη διάρκεια απλών εργασιών ή ανάπαυσης.
Διαφορετικές περιοχές συνεργάζονται για να επεξεργασθούν τις σκέψεις, τα συναισθήματα και τις σωματικές λειτουργίες.

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος τριπλασιάζει το μέγεθός του κατά το πρώτο έτος της ζωής. Κατά την γέννηση, ο εγκέφαλος ενός μωρού είναι περίπου **25 %** του μεγέθους ενός ενήλικα, φτάνοντας το **80 %** μέχρι την ηλικία των 3 ετών και το **90 %** μέχρι την ηλικία των 5 ετών.
Ο εγκέφαλος δημιουργεί **πάνω από 1 εκατομμύριο νέες νευρικές συνδέσεις ανά δευτερόλεπτο**, με την δημιουργία τους να εξαρτάται από την κίνηση, την γλώσσα, τις δεξιότητες και τις απαιτήσεις επίλυσης προβλημάτων.

Αυτές οι συνδέσεις ενισχύονται μέσω θετικών αλληλεπιδράσεων στοργής και φροντίδας και διεγερτικών δραστηριοτήτων όπως η ομιλία, η ανάγνωση, τα παιχνίδια (ιδίως τα πνευματικά), τα αινίγματα, οι γρίφοι κ.ά.

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος είναι μοναδικός

Η αξιοσημείωτη γνωστική μας ικανότητα μάς επέτρεψε να εφεύρουμε τον τροχό, να χτίσουμε τις πυραμίδες, την Ακρόπολη της Αθήνας, τα 7 Θαύματα του αρχαίου κόσμου και να προσγειωθούμε στο φεγγάρι.
Στην πραγματικότητα, οι επιστήμονες μερικές φορές αναφέρονται στον ανθρώπινο εγκέφαλο ως το "**κορυφαίο επίτευγμα της εξέλιξης**".

Αλλά τι ακριβώς κάνει τον εγκέφαλό μας τόσο ξεχωριστό ;

Μερικά κύρια επιχειρήματα ήσαν ότι ο εγκέφαλός μας έχει περισσότερους νευρώνες και ξοδεύει περισσότερη ενέργεια από ό,τι θα ανεμένετο για το μέγεθός του σε αναλογία με το μέγεθος του σώματος μας.
Επίσης, ότι ο εγκεφαλικός φλοιός μας, ο οποίος είναι υπεύθυνος για την υψηλότερη γνωστική λειτουργία, είναι δυσανάλογα μεγάλος, αντιπροσωπεύοντας πάνω από το **80 %** της συνολικής μάζας του εγκεφάλου.

Η **Suzana Herculano-Houzel** [745], **2005,** Νευροεπιστήμονας, Καθηγήτρια στο Ινστιτούτο Βιοϊατρικών Επιστημών στο Πανεπιστήμιο του Ρίο ντε Τζανέιρο, Βραζιλία και στο Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, ΗΠΑ, κατέρριψε αυτές τις καθιερωμένες πεποιθήσεις με την δημοσίευση της, για την ανακάλυψη ενός νέου τρόπου μέτρησης του αριθμού των νευρώνων στον εγκέφαλο, αναπτύσσοντας μια γρήγορη και φθηνή μέθοδο με την χρήση της ανοσοϊστοχημείας, διαλύοντας τους εγκεφάλους σε ένα ομοιογενές μείγμα ή "σούπα εγκεφάλου".
Η μέθοδος συνίσταται στη μετατροπή εξαιρετικά ανισότροπων δομών του εγκεφάλου σε ομοιογενή, ισοτροπικά εναιωρήματα κυτταρικών πυρήνων, οι οποίοι μπορούν να μετρηθούν και να αναγνωρισθούν ανοσοκυτταροχημικά ως νευρωνικοί ή μη νευρωνικοί.

Χρησιμοποιώντας αυτήν την τεχνική, διεπίστωσε ότι ο αριθμός των νευρώνων σε σχέση με το μέγεθος του εγκεφάλου είναι ανάλογος με άλλα πρωτεύοντα θηλαστικά και ότι ο εγκεφαλικός φλοιός, η περιοχή που είναι υπεύθυνη για τις υψηλότερες γνωστικές λειτουργίες, περιέχει μόνο περίπου το **20 %** όλων των νευρώνων του εγκεφάλου μας, ένα παρόμοιο ποσοστό που απαντάται και σε άλλα θηλαστικά.

Από τότε, η ομάδα της έχει μετρήσει τους νευρώνες περισσότερων από **100 είδη ζώων**. Οι άνθρωποι, για παράδειγμα, έχουν **86 εκατομμύρια** (που είναι λιγότερα από τις προηγούμενες εκτιμήσεις των 100 εκατομμυρίων). Από αυτά, τα **16 εκατομμύρια** ευρίσκονται στον εγκεφαλικό φλοιό μας, διπλάσια ποσότητα από αυτή που απαντάται στους γορίλες και τους ουρακοτάγκους.

Υπό το φως αυτών των ευρημάτων, η **Houzel**, υποστηρίζει ότι :

"Ο ανθρώπινος εγκέφαλος είναι στην πραγματικότητα απλώς ένας γραμμικά κλιμακωτός εγκέφαλος πρωτευόντων θηλαστικών που μεγάλωσε σε μέγεθος καθώς αρχίσαμε να καταναλώνουμε περισσότερες θερμίδες, χάρη στην "εφεύρεση" του μαγειρεμένου φαγητού".

Άλλοι ερευνητές έχουν διαπιστώσει ότι χαρακτηριστικά που κάποτε πίστευαν ότι ανήκουν αποκλειστικά στον άνθρωπο υπάρχουν και σε άλλα μέλη του ζωικού βασιλείου : Οι πίθηκοι έχουν μια αίσθηση δικαιοσύνης.
Οι χιμπατζήδες εμπλέκονται σε πολέμους. Οι αρουραίοι δείχνουν αλτρουισμό και ενσυναίσθηση.
Αν και μερικοί από τους λόγους που προτάθηκαν προηγουμένως για τους οποίους ο εγκέφαλός μας είναι ξεχωριστός, μπορεί να έχουν απομυθοποιηθεί, εξακολουθούν να υπάρχουν πολλές παράμετροι σύμφωνα με τις οποίες είμαστε πράγματι διαφορετικοί.

Ευρίσκονται στα γονίδιά μας και στην ικανότητά μας να προσαρμοζόμαστε στο περιβάλλον μας. Σε γενετικό επίπεδο, οι άνθρωποι είναι παρόμοιοι με άλλα ζώα. Μοιραζόμαστε πάνω από το **90 %** του DNA μας με τους στενότερους συγγενείς μας, συμπεριλαμβανομένων των χιμπατζήδων, των μπονόμπο και των γορίλων.

Οι επίμυες και οι άνθρωποι μοιράζονται επίσης πολλά από τα ίδια γονίδια, γι' αυτό οι επιστήμονες τους χρησιμοποιούν ως πειραματόζωα για να μελετήσουν πολλές ανθρώπινες ασθένειες.

Μελέτες τα τελευταία χρόνια, ωστόσο, έχουν αποκαλύψει ότι ο τρόπος με τον οποίο εκφράζονται τα γονίδια - τα τμήματα του DNA που κωδικοποιούν συγκεκριμένες πρωτεΐνες - μπορεί να είναι αρκετά διαφορετικός μεταξύ ανθρώπων και άλλων ζώων.
Σύμφωνα με τον **David Hubel** [778], **(1926- 2013),** Καθηγητή Νευροβιολογίας στην Ιατρική Σχολή των Πανεπιστημίων John Hopkins και Harvard, Βραβείο Nobel Φυσιολογίας ή Ιατρικής, **1981** :

"Η παρούσα κατάσταση της γνώσης σχετικά με ωρισμένα μέρη του εγκεφάλου είναι σαν εκείνη ενός επισκέπτη, από έναν άλλο πολιτισμό που αρχίζει να καταλαβαίνει όλα όσα πρέπει να γνωρίζουμε για μια τηλεόραση.

Ένα τέτοιο άτομο μπορεί να έχει μάθει τα πάντα για τους πομπούς, τους πυκνωτές, τους αγωγούς και τις ιδιότητες των αντιστάσεων, αλλά εξακολουθεί να είναι σαν χαμένος, επειδή όχι μόνο δεν γνωρίζει μεγάλες περιοχές του κυκλώματος, αλλά εξακολουθεί να μην γνωρίζει σε τι χρησιμεύει η τηλεόραση στο σύνολό της.

Με παρόμοιο τρόπο, η βασική έρευνα στον εγκέφαλο έχει προσφέρει μια κατανόηση του τρόπου μετάδοσης των σημάτων σε κυτταρικό επίπεδο και έχει εντοπίσει διάφορους τύπους συνάψεων, καθώς και έναν αυξανόμενο αριθμό νευροδιαβιβαστών.
Ωστόσο, σε ένα υψηλότερο επίπεδο πολυπλοκότητας, πολλά είναι ακόμη άγνωστα σχετικά με τις λειτουργίες του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος".

Το **Ιπποκράτειο έργο** με τη μεγαλύτερη σχέση με τη λειτουργία του εγκεφάλου είναι το περίφημο δοκίμιο "**Περί της Ιεράς Νόσου**" *****.
Εκεί ο Ιπποκράτης μας συμβουλεύει :

"Πρέπει να γνωρίζετε ότι η πηγή της ευχαρίστησης, της ευθυμίας, του γέλιου και της διασκέδασης, καθώς και της θλίψης, του πόνου, του άγχους και των δακρύων μας, δεν είναι άλλη από τον εγκέφαλο.

Ο Εγκέφαλος είναι το όργανο που μας επιτρέπει να σκεφτόμαστε, να βλέπουμε, να ακούμε και να διακρίνουμε το άσχημο και το ωραίο, το κακό και το καλό, το ευχάριστο και το δυσάρεστο. Είναι επίσης ο εγκέφαλος, η έδρα της τρέλας και του παραληρήματος, των φόβων και των τρόμων που μας επιτίθενται συχνά τη νύχτα, αλλά μερικές φορές ακόμη και την ημέρα.
Εκεί ευρίσκεται η αιτία της αϋπνίας και της υπνοβασίας, των σκέψεων για όσα δεν θα έρθουν, των ξεχασμένων καθηκόντων και των εκκεντρικοτήτων μας".

ΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΝΕΥΡΩΝΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ

ΤΗΣ ΑΙΣΘΗΣΗΣ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Η αίσθηση του χρόνου είναι συνάρτηση της περίπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ συγκεκριμένων γνωστικών λειτουργιών και των εκάστοτε ψυχολογικών καταστάσεων μας. Μεταξύ άλλων περιοχών, κυρίως η **Παρεγκεφαλίδα**, ο **Δεξιός Οπίσθιος Βρεγματικός Φλοιός**, ο **Δεξιός Προμετωπιαίος Φλοιός**, καθώς και **Μετωπιαιο-ραβδωτά κυκλώματα** έχουν εντοπισθεί ως τα πιθανά νευρικά υποστρώματα ενός μηχανισμού χρονομέτρησης.

***** Οι αρχαίοι Έλληνες ονόμαζαν την **Επιληψία,** Ηράκλεια νόσο ή Ιερά νόσο,. Λεγόταν «Ηράκλεια νόσος», γιατί ήταν μία βαριά νόσος (είχε τόση δύναμη όση και ο Ηρακλής). Η ονομασία Ιερά νόσος είναι κατ' ευφημισμόν (όπως αποκαλείται επίσης κατ' ευφημισμόν η Ευλογιά).

Προοπτικές μελέτες χρονισμού σε ζώα και ανθρώπους καθώς και έρευνες σε ασθενείς με εγκεφαλικές βλάβες και νευροαπεικονιστικές μελέτες, ωδήγησαν στην υπόθεση ότι **Μετωπιαιο-ραβδωτά κυκλώματα** που αποτελούνται από επαναλαμβανόμενους βρόγχους μεταξύ του **Μετωπιαίου Φλοιού**, του Κ**ερκοφόρου-Φακοειδούς Πυρήνα**, της **Ωχράς Σφαίρας** και του **Θαλάμου** και διατρέχονται από το **Σύστημα Ντοπαμίνης**, είναι κρίσιμα στην επεξεργασία της χρονικής διάρκειας.

Εξακολουθεί όμως να παραμένει σημαντική αβεβαιότητα σχετικά με το **πώς και πού ακριβώς στον εγκέφαλο λαμβάνει χώραν η επεξεργασία της αίσθησης του χρόνου**. Επίσης αναπάντητο παραμένει το ερώτημα γιατί τόσες πολλές διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου συμμετέχουν στη νευρωνική βάση για την εμπειρία μας στο χρόνο.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον προκαλούν οι πρόσφατες εξελίξεις στην έρευνα για την αντίληψη του χρόνου, οι οποίες είναι ενδεικτικές μιας ισχυρής εμπλοκής των συναισθημάτων και των ψυχολογικών καταστάσεων.
Πρόσφατες αντιλήψεις και εμπειρικά ευρήματα, τα οποία ωδήγησαν σ' αυτήν την στροφή της έρευνας προς τους συναισθηματικούς παράγοντες, θα μπορούσαν να εξελιχθούν σε μια **Νευρωνική θεωρία της αντίληψης του χρόνου** που θα περιλαμβάνει την ποικιλία των συναισθημάτων και τις ενδοδεκτικές (μέσα στο σώμα) καταστάσεις που αμφότερα επηρεάζουν τον τρόπο που ο εγκέφαλος μας δημιουργεί την αίσθηση της ροής του χρόνου και της χρονικής διάρκειας.

Άτομα με δομική βλάβη στους μετωπιαίους λοβούς ή τραυματική βλάβη που επηρεάζει κυρίως τις μετωπιαίες περιοχές, εμφανίζουν μειωμένες εκτιμήσεις των χρονικών διαστημάτων. Μελέτες νευροαπεικόνισης με υγιείς εθελοντές διαπιστώνουν ότι η αντίληψη της χρονικής διάρκειας συνδέεται με την ενεργοποίηση στις **Δεξιές Προμετωπιαίες** και **Ραβδωτές περιοχές**.

Επιπλέον, μελέτες με ζώα και ανθρώπους δείχνουν ότι τόσο οι Ντοπαμινεργικοί αγωνιστές, π.χ. **Μεθαμφεταμίνη**, όσο και οι Ανταγωνιστές, π.χ., τα **Αντιψυχωτικά** φάρμακα, επηρεάζουν τις διαδικασίες χρονισμού.
Αυτό γίνεται πιθανώς αυξάνοντας και μειώνοντας την ταχύτητα του Βιολογικού ωρολογιού, αντιστοίχως.

Τα άτομα που εξαρτώνται από την **Κοκαΐνη** και τη **Μεθαμφεταμίνη**, τα οποία έχουν μη φυσιολογικό μεταβολισμό του εγκεφάλου και δομικές αλλαγές που περιλαμβάνουν ντοπαμινεργικές περιοχές - στόχους, όπως Ραβδωτό Σώμα και Μετωπιαίος Φλοιός, παρουσιάζουν μειωμένη δυνατότητα επεξεργασίας του χρόνου σε διάφορες εργασίες χρονισμού.

Πρόσθετα στοιχεία για τη συμμετοχή του συστήματος Ντοπαμίνης στην αντίληψη του χρόνου προέρχονται από ασθενείς με **Νόσο του Parkinson** που έχουν μειωμένη ντοπαμινεργική λειτουργία στα βασικά γάγγλια.
Η νευροδιαβίβαση Ντοπαμίνης εντός των Ραβδωτών και Μετωπιαίων περιοχών του εγκεφάλου αποτελεί σημαντική προϋπόθεση για την ικανότητα ακριβούς χρονικής επεξεργασίας.

Ωστόσο, ωρισμένες μελέτες νευροαπεικόνισης, που αποκαλύπτουν περιοχές διέγερσης την ώρα που τα άτομα εκτιμούν τη διάρκεια ή τον χρόνο των κινήσεών τους, υποδηλώνουν ότι ένας βασικός μηχανισμός χρονικής επεξεργασίας ευρίσκεται στον **Δεξιό Προμετωπιαίο Φλοιό** (ραχιαίες και κοιλιακές περιοχές).
Επίσης, η **Παρεγκεφαλίδα** φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην επεξεργασία του χρόνου. Έχει υποτεθεί ότι ξεχωριστά, δηλαδή μη επικαλυπτόμενα, νευρικά στοιχεία στην παρεγκεφαλίδα που έχουν διαφορετικές ιδιότητες επιβράδυνσης, θα μπορούσαν ενδεχομένως να κωδικοποιήσουν την χρονική διάρκεια (**Ivry & Spencer** [577]**, 2004,** University of California, Berkeley, California, ΗΠΑ).

Τελευταίος αλλά εξίσου σημαντικός, ο **Δεξιός Οπίσθιος - Κατώτερος Βρεγματικός Φλοιός** έχει εμπλακεί στην ενσωμάτωση πληροφοριών περί της χρονικής διάρκειας. Νευροφυσιολογικές μελέτες σε πιθήκους συμπληρώνουν αυτά τα ευρήματα δείχνοντας ότι η συγκεκριμένη αυξανόμενη νευρωνική δραστηριότητα στον οπίσθιο βρεγματικό φλοιό κωδικοποιεί την χρονική διάρκεια (**Leon & Shadlen** [578]**, 2003** University of Washington, Seattle, ΗΠΑ).

Ωστόσο, παρόμοια νευρική δραστηριότητα στον εγκέφαλο του πιθήκου που σχετίζεται με το χρονοδιάγραμμα των γεγονότων, έχει καταγραφεί και στον **Προκινητικό** και **Κινητικό Φλοιό** (**Lebedev et al.** [578]**, 2008,** Duke University, Durham, North Carolina, ΗΠΑ).
Μια δυσκολία στο να αποφασιστεί ποιες περιοχές είναι οι κύριες περιοχές - στόχοι για έναν πιθανό μηχανισμό χρονομέτρησης προέρχεται από μελέτες νευροαπεικόνισης όπου συνήθως, πολλαπλές περιοχές του εγκεφάλου δείχνουν ενεργοποίηση κατά τη διάρκεια εργασιών αντίληψης του χρόνου.

Μια συνέπεια της πολύπλοκης αρχιτεκτονικής του εγκεφαλικού συστήματος χρονομέτρησης είναι ότι οι διαταραχές σε οποιοδήποτε στοιχείο μπορούν να οδηγήσουν σε διαταραχές χρονισμού.
Αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει γιατί τόσες διαφορετικές ομάδες ασθενών με βλάβη στον εγκέφαλο, δηλαδή βλάβες ή εκφυλιστικές διεργασίες στα βασικά γάγγλια, την παρεγκεφαλίδα ή τον δεξιό βρεγματικό φλοιό, καθώς και τον μετωπιαίο φλοιό, μπορεί να εμφανίσουν διαταραχές στην αίσθηση της χρονικής διάρκειας των εμπειριών.

Αυτή η πολλαπλότητα των εμπλεκόμενων εγκεφαλικών περιοχών θα μπορούσε επίσης να θεωρηθεί ως **προστατευτικός μηχανισμός** με την έννοια ότι οποιασδήποτε μορφής βλάβη σε μια περιοχή δεν καταργεί πλήρως την αντίληψη της ροής του χρόνου και την αίσθηση της χρονικής διάρκειας.

Συνοπτικά, υπάρχει ένα πλήθος ασύμβατων θεωριών σχετικά με τον τρόπο επεξεργασίας του χρόνου. Επιπλέον, δεν υπάρχει συμφωνία σχετικά με το ποιες περιοχές του εγκεφάλου ή εγκεφαλικά συστήματα - αφιερωμένα στον χρόνο ή όχι - θα μπορούσαν να αποτελέσουν την βάση της αντίληψής μας για τη χρονική διάρκεια.
Όμως, μέσω πειραματικού χειρισμού σε ωρισμένους πληθυσμούς ασθενών, οι αλλαγές σ' αυτές τις δομές μπορούν να επηρεάσουν την αντίληψη και την συμπεριφορά που σχετίζεται με τον Χρόνο.

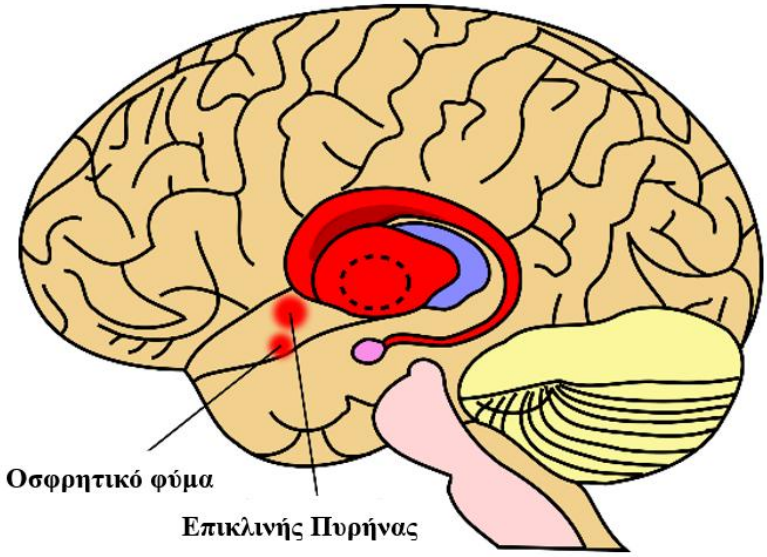
ΝΕΥΡΩΝΙΚΕΣ ΔΟΜΕΣ ΤΗΣ ΑΙΣΘΗΣΗΣ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Στις δύο τελευταίες δεκαετίες, οι μηχανισμοί που διαμορφώνουν τον τρόπο που αισθανόμαστε τον χρόνο καθώς και τα κέντρα του εγκεφάλου στα οποία εδράζεται η λειτουργία αυτών των μηχανισμών, έχουν διεξοδικά μελετηθεί με τη βοήθεια των Νευρο-απεικονιστικών τεχνικών.
Οι μελέτες αυτές ανέδειξαν την ειδική εμπλοκή διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου στην επεξεργασία του χρόνου.
Τουλάχιστον **δύο διακριτά Νευρικά Συστήματα** είναι πιθανόν να έχουν ρόλο στην αίσθηση και την μέτρηση του χρόνου (**Andrea Nani et al.** [338]**, 2019**, University of Turin, Ιταλία).

Το ένα εντοπίζεται στις **Υποφλοιώδεις περιοχές** και συνδέεται περισσότερο με την εκτίμηση των χρονικών διαστημάτων που έχουν διάρκεια κάτω από 1 δευτερόλεπτο.
Το άλλο εντοπίζεται σε **περιοχές του Φλοιού** και συνδέεται περισσότερο με την εκτίμηση χρονικών διαστημάτων που έχουν διάρκεια πάνω από 1 δευτερόλεπτο.

Σε όλες όμως τις περιπτώσεις εμφανίζεται ισχυρή διέγερση της **Παραπληρωματικής Κινητικής Περιοχής** (Supplementary motor area – Εικ. 26, Σελ. 279) της οποίας το πρόσθιο και οπίσθιο τμήμα παίζουν σημαντικό ρόλο όχι μόνο στη διάκριση της διάρκειας των χρονικών διαστημάτων αλλά και στη συσχέτιση τους με τις συνθήκες της εμπειρίας που αφορά στα διαστήματα αυτά.

Η **Παραπληρωματική Κινητική Περιοχή** μαζί με το **Ραβδωτό σώμα** (ιδίως τον **Φακοειδή πυρήνα**) και τον **Ταινιοειδή πυρήνα** σχηματίζουν ένα σημαντικό κόμβο των νευρικών δικτύων που εμπλέκονται στη δημιουργία της αίσθησης του χρόνου στον εγκέφαλο μας.

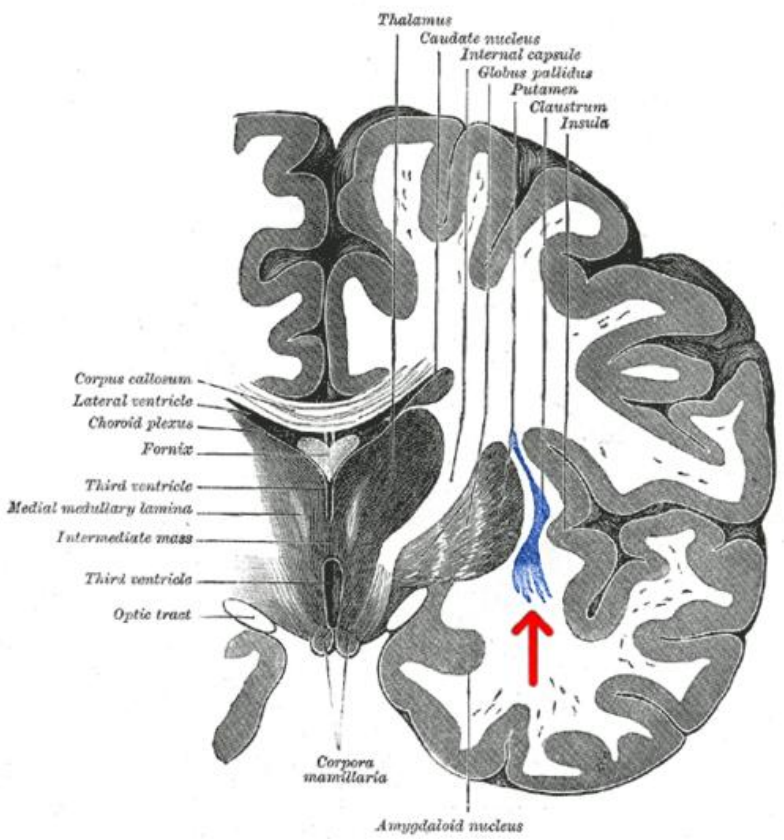


ΕΙΚΟΝΑ 30

Ραβδωτό σώμα

ΕΙΚΟΝΑ 31

Ταινιοειδής Πυρήνας σε Στεφανιαία διατομή του εγκεφάλου (Κόκκινο βέλος)



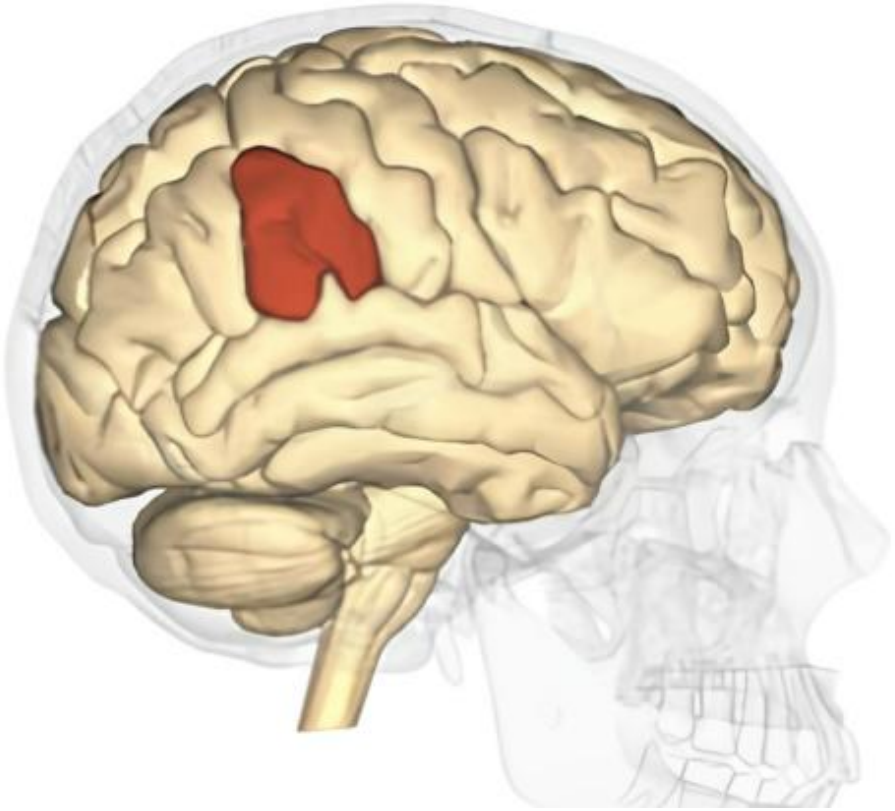
Η πλήρης κατανόηση των αισθητικών και κινητικών λειτουργιών μας, προϋποθέτει την γνώση της επεξεργασίας του χρόνου εκ μέρους του Νευρικού Συστήματος, στην κλίμακα των χιλιοστών του δευτερολέπτου.

Η επεξεργασία του χρόνου σ'αυτήν την κλίμακα απαιτείται για απλά αισθητικά προβλήματα όπως η **αίσθηση της διάρκειας , των μεσοδιαστημάτων , της διάκρισης των κινήσεων ,** για πολύπλοκες μορφές αισθητικής επεξεργασίας όπως η **αναγνώριση της ομιλίας.**
Επίσης και για μια ευρεία κλίμακα κινητικών λειτουργιών, από τις **κινήσεις των βλεφάρων** μέχρι το **παίξιμο του πιάνου.**
Τα πειράματα αποκαλύπτουν ότι η επεξεργασία του χρόνου γίνεται σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου που εκδηλώνουν νευρικούς εξειδικευμένους μηχανισμούς οι οποίοι διανέμονται σ'ένα δίκτυο εγκεφαλικών περιοχών που περιλαμβάνει τον **Εγκεφαλικό Φλοιό,** τα **Βασικά Γάγγλια** και την **Παρεγκεφαλίδα.**

Μελέτες καταγραφής σε πιθήκους έχουν εντοπίσει τοπικά δίκτυα επεξεργασίας του χρόνου. Νευροψυχολογικές μελέτες σε ανθρώπους που είχαν υποστεί βλάβη στα βασικά γάγγλια έδειξαν ότι δομές θεμελιώδεις όπως το **Φλοιο-Θαλαμο-Βασεογαγγλιακό κύκλωμα,** παίζουν σημαντικό ρόλο στον Χρονισμό και στην Αίσθηση του Χρόνου. Αυτή η ιδέα ενός **"χρονικού κέντρου"** με διανεμητικό δίκτυο χρησιμοποιείται για τη διερεύνηση των ιδιοτήτων του συντονισμού των χρονικών διαστημάτων και των χρονικών παραισθήσεων.

Οι **Hugo Merchant et al.** [188], **2013**, από το Ινστιτούτο Νευροβιολογίας του Μεξικού, υποστηρίζουν ότι οι διασυνδέσεις σ'αυτόν τον θεμελιώδη χρονικό μηχανισμό, έχουν σχεδιασθεί για παροχή προστασίας έναντι κακώσεων, ασθενειών ή ηλικιακής έκπτωσης.
Δεδομένης της πολύπλοκης σύνδεσης μεταξύ των χρονικών και χωρικών πληροφοριών στις αισθητικές και κινητικές λειτουργίες, είναι πιθανόν οι επεξεργασίες της αίσθησης του χρόνου και του χώρου να είναι **ενδογενείς ιδιότητες του Νευρικού Συστήματος,** όπως είχαν ήδη επεσημάνει στη σχετική έρευνα τους οι **Michael D. Mauk** και **Dean V. Buonomano** [187], από το Πανεπιστήμιο του Houston, Texas, ΗΠΑ, από το **2004**.

Το **2022** οι **Masamichi J Hayashi** και **Richard B Ivry** [336] από το Πανεπιστήμιο Berkeley της Καλιφόρνιας και το Εθνικό Ινστιτούτο Τεχνολογίας της Suita της Ιαπωνίας, εδημοσίευσαν μια πολύ ενδιαφέρουσα μελέτη στην οποία ισχυρίζονται ότι εντόπισαν το κέντρο της γέννησης της αίσθησης του χρόνου.
"Ενώ οι άνθρωποι είναι εφοδιασμένοι με αισθητήρια όργανα για τις πέντε αισθήσεις, δεν υπάρχει ειδικό αισθητήριο όργανο για την αίσθηση του χρόνου. Αυτό σημαίνει ότι πιθανώς η αίσθηση μας για τον χρόνο είναι προϊόν της εγκεφαλικής μας δραστηριότητας" επισημαίνει ο Hayashi.



ΕΙΚΟΝΑ 32

Δεξιά Υπερχείλιος Έλικα

Για να διερευνήσουν τον μηχανισμό με τον οποίο ο εγκέφαλος δημιουργεί την αίσθηση του χρόνου, εμέτρησαν με τη χρήση της Λειτουργικής Μαγνητικής Τομογραφίας (fMRI) την εγκεφαλική δραστηριότητα 18 υγιών ενηλίκων. Κριτήρια ήσαν οι μεταβολές της ροής του αίματος κατά την διάρκεια σύγκρισης διαφόρων οπτικών παραστάσεων που τους εδίδοντο.

Οι ερευνητές διεπίστωσαν ότι η **Δεξιά Υπερχείλιος έλικα** του βρεγματικού λοβού και η **Μέση Ινιακή έλικα** και των δύο ημισφαρίων (*Εικ. 33, Σελ. 384*) είναι υπεύθυνες για την εμπειρία του χρόνου και για τον μηχανισμό δημιουργίας της αίσθησης της διάρκειας των χρονικών διαστημάτων.

Ο Hayashi προσθέτει :

"Προς έκπληξη μας, παρά την θεμελιώδη διαφορά στο μηχανισμό αίσθησης μεταξύ φωτός και χρόνου, ανακαλύψαμε ότι ο χρόνος πιθανώς κωδικοποιείται σε <u>Χρονο-ευαίσθητα κύτταρα</u> *(Χρονοκύτταρα, Σελ. 306 , 393-394).*
Η δραστηριότητα αυτή συνδέεται με τον τρόπο που αισθανόμαστε τον χρόνο".

Πώς ο εγκέφαλος αισθάνεται τον χρόνο

Ο Masamichi Hayashi [534], **2013,** University of Helsinki, Finland, εμελέτησε την **χρονική αντίληψη**, την **αριθμητική επεξεργασία** και τον τρόπο που ο εγκέφαλος αντιλαμβάνεται τον χρόνο και τους αριθμούς.
Στην ομιλία του στο BrainFacts.org, επεσήμανε :

"***Εξαρτάται από το χρονικό διάστημα***. *Η νευρωνική βάση εξαρτάται πλήρως από το* ***χρονικό εύρος*** *στο οποίο εστιάζετε. Η δραστηριότητα στον Βρεγματικό Φλοιό σχετίζεται με την ακρίβεια με την οποία οι άνθρωποι μπορούν να αντιληφθούν την διάρκεια του χρόνου. Ωρισμένες ερευνητικές ομάδες έχουν αναφέρει* ***Χρονοκύτταρα*** *στον Ιππόκαμπο τα οποία σχετίζονται περισσότερο με την αντίληψη του χρόνου μακροπρόθεσμα, όπως η μακροπρόθεσμη μνήμη.*

Οι νευρώνες στον Ιππόκαμπο χρησιμοποιούν πληροφορίες σχετικά με τον χρόνο και την τοποθεσία για να κωδικοποιήσουν τις αναμνήσεις.
Φαίνεται ότι ο ***Βρεγματικός Φλοιός*** *αντιλαμβάνεται τον χρόνο στην τρέχουσα στιγμή, ενώ ο* ***Ιππόκαμπος*** *αντιλαμβάνεται τον χρόνο του παρελθόντος μέσω των αναμνήσεων".*

Πώς επεξεργάζονται οι μεμονωμένοι νευρώνες τον χρόνο ;

"Οι νευρώνες στον βρεγματικό φλοιό είναι ευαίσθητοι σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα. Αυτό σημαίνει ότι ωρισμένοι νευρώνες είναι ευαίσθητοι στα 300 χιλιοστά του δευτερολέπτου, αλλά άλλοι νευρώνες ανταποκρίνονται περισσότερο σε ένα ερέθισμα χρονικής διάρκειας 400 χιλιοστών του δευτερολέπτου.
Αυτό ονομάζεται ***Επιλεκτικότητα διάρκειας****.*
Αυτοί οι νευρώνες ενεργοποιούνται ως απάντηση σε μια συγκεκριμένη χρονική διάρκεια. Η ευαίσθητη στο χρόνο δραστηριότητα στον Βρεγματικό φλοιό είναι αρκετά παρόμοια με τον τρόπο επεξεργασίας των οπτικών ερεθισμάτων στον Ινιακό φλοιό.

*Μερικοί νευρώνες συντονίζονται σ' ένα συγκεκριμένο προσανατολισμό του ερεθίσματος. Άλλοι νευρώνες προτιμούν μια συγκεκριμένη κατεύθυνση κίνησης (****Ισότροποι****). Αυτοί οι νευρώνες ενεργοποιούνται μόνο σε ανταπόκριση προς συγκεκριμένες παραμέτρους στις οποίες είναι ευαίσθητοι".*

Γιατί ο χρόνος φαίνεται άλλοτε αργός και άλλοτε γρήγορος ;

"Το Ωρολογιακό και Υποκειμενικό χρονικό διάστημα συσχετίζονται συχνά, αλλά μπορεί να παρεκκλίνουν σε ορισμένες περιπτώσεις.
Το πώς αντιλαμβανόμεθα πραγματικά τον χρόνο εξαρτάται απόλυτα από το περιεχόμενο των ερεθισμάτων*.*

Εάν οι άνθρωποι δώσουν μεγαλύτερη προσοχή σε ένα είδος ερεθισμάτων, τότε συχνά αισθάνονται ότι αυτά τα ερεθίσματα διαρκούν περισσότερο σε σύγκριση με εκείνα στα οποία δεν δίδουν πραγματικά προσοχή.

Σ' ένα πείραμα, δείξαμε στους συμμετέχοντες έναν γκρίζο κύκλο για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, 30 φορές. Οι νευρώνες με συντονισμό, ή προτίμηση, για αυτήν την διάρκεια φθείρονται μετά από επανειλημμένη πυροδότηση και αυτό το ονομάζουμε ***Νευρική κόπωση****.*

Οι νευρώνες που είναι συντονισμένοι σε άλλα χρονικά διαστήματα συνεχίζουν να πυροδοτούνται κανονικά. Αυτή η ανισορροπία αλλάζει την συνολική δραστηριότητα στον βρεγματικό φλοιό, στρεβλώνοντας την αντίληψη του χρόνου. Για παράδειγμα, εάν ένας συμμετέχων κοίταζε επανειλημμένα τον γκρίζο κύκλο για 450 χιλιοστά του δευτερολέπτου, οι νευρώνες συντονισμένοι στα 450 χιλιοστά του δευτερολέπτου θα κουράζονταν.
Εάν ο συμμετέχων έβλεπε τον κύκλο για λίγο μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, π.χ., 500 χιλιοστά του δευτερολέπτου, η αντίληψή του για το χρονικό διάστημα θα συρόταν προς μια ακόμη μεγαλύτερη διάρκεια".

Ποιο είναι το μέλλον της έρευνας για την χρονική επεξεργασία ;

Ο Masamichi Hayashi συνεχίζει : "*Ο Χρόνος ήταν πάντοτε ένα δημοφιλές θέμα στη Φυσική και στη Φιλοσοφία, αλλά η νευροεπιστημονική μελέτη της αντίληψης του χρόνου είναι ακόμη αρκετά νέα. Υπάρχουν πολλά πράγματα που πρέπει ακόμα να μάθουμε. Αυτό στο οποίο εργάζεται τώρα η ομάδα μου είναι αν η δραστηριότητα στον Βρεγματικό φλοιό δημιουργεί την υποκειμενική εμπειρία του χρόνου. Η τρέχουσα εργασία μας έχει χρησιμοποιήσει τεχνικές νευροαπεικόνισης που μπορούν να καθορίσουν μόνο μια συσχέτιση μεταξύ της νευρικής δραστηριότητας και της αντίληψης του χρόνου,* ***όχι μια αιτία και ένα αποτέλεσμα****.*

Χρησιμοποιούμε μια τεχνική που ονομάζεται ***Διακρανιακή μαγνητική διέγερση****, κατά την οποία μπορούμε να διεγείρουμε τον βρεγματικό φλοιό με μαγνήτες και να δούμε αν αλλάζει την αντίληψη του χρόνου.*
Η τροποποίηση της αίσθησης της διάρκειας, παρατηρήθηκε μόνο στη ***Δεξιά Υπερχείλια έλικα (SMG) του Βρεγματικού λοβού*** *και στη* ***Μέση Ινιακή έλικα, αμφοτερόπλευρα****. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι νευρικοί πληθυσμοί συντονισμένοι με τη διάρκεια στη* ***Δεξιά Υπερχείλια έλικα*** *αντικατοπτρίζουν την υποκειμενική εμπειρία του χρόνου.*

Ένας ακόμη πιο μακροπρόθεσμος στόχος είναι να τροποποιηθεί η εμπειρία του χρόνου στην καθημερινή ζωή χρησιμοποιώντας εγκεφαλική διέγερση ή φορητές συσκευές, όπως ένα έξυπνο ωρολόϊ. Θα μπορούσε να είναι ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο για να κάνετε μια δυσάρεστη εργασία, όπως η αναμονή στην ουρά, να φαίνεται μικρότερη.

Αφ'ετέρου, αν διασκεδάζετε, θα μπορούσατε να ζήσετε τη χαρά μιας ωραίας εμπειρίαςς για λίγο περισσότερο από την ωρολογιακή διάρκεια της εμπειρίας. Νομίζω ότι δεν υπάρχουν μέρες που να μην σκεπτόμαστε τον χρόνο.
Οι άνθρωποι πάντα σκέπτονται τον χρόνο επειδή θέλουν να τον διαχειρισθούν καλά. Αλλά στην πραγματικότητα είναι αρκετά δύσκολο. Αυτός είναι λοιπόν ο μακροπρόθεσμος στόχος :

Να ελέγξουμε την υποκειμενική μας αίσθηση του χρόνου".

Είναι πιθανό ότι μια μέρα, οι ερευνητές θα μπορούν να ελέγχουν, να ρυθμίζουν, ακόμα και να τροποποιούν την υποκειμενική αίσθηση μας για τον χρόνο, διεγείροντας αυτούς τους Χρονο-ευαίσθητους νευρώνες.

ΝΕΥΡΙΚΕΣ ΔΙΑΣΥΝΔΕΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΙΣΘΗΣΗΣ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Η αίσθηση της διάρκειας του Χρόνου σε κλίμακα μικρότερη του δευτερολέπτου, έχει διαπιστωθεί ότι ευοδώνεται από ευαίσθητες στη διάρκεια περιοχές του εγκεφάλου. Υποστήριξη στην υπόθεση αυτή δίδεται από νευροαπεικονιστικές μελέτες που δείχνουν ότι περιοχές του φλοιού του εγκεφάλου, όπως ο **Φλοιός των Βρεγματικών Λοβών**, εμφανίζονται συντονισμένες στην αίσθηση της διάρκειας του Χρόνου.

Παραμένει ασαφές εάν η ενεργοποίηση του φλοιού οφείλεται στην Ωρολογιακή διάρκεια του αισθητικού ερεθίσματος ή στην Υποκειμενική αίσθηση της διάρκειας. Η διευκρίνιση αυτή είναι πολύ σημαντική δεδομένου ότι η αίσθηση μας για την διάρκεια του χρόνου δεν είναι συνήθως η Ωρολογιακή αλλά μάλλον επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, με τα συναισθήματα μας να αποτελούν τον πλέον καθοριστικό εξ αυτών.
Ειδικοί Νευροεπιστήμονες από τα Πανεπιστήμια της California Los Angeles , Massachusetts Institute of Technology (MIT), ΗΠΑ ; University College , University of Cambridge, Αγγλία, ισχυρίζονται πως εντόπισαν την εγκεφαλική περιοχή που είναι υπεύθυνη για την δημιουργία της υποκειμενικής αίσθησης της διάρκειας του χρόνου (**Nicola Binetti et al**., **2020** [342]).

Ο **χρονισμός** (η εκτίμηση και η επεξεργασία της αίσθησης των μεσοδιαστημάτων των εμπειριών), προκύπτει από μια ιεραρχία υπολογισμών που κυμαίνονται από την πρώιμη κωδικοποίηση της φυσικής διάρκειας (**αίσθηση χρόνου**) έως τις αφηρημένες αναπαραστάσεις χρόνου (**αντίληψη χρόνου**). Ωστόσο, η νευρωνική βάση της αντιληπτικής εμπειρίας του χρόνου παραμένει αδιευκρίνιστη.

Για να αντιμετωπίσουμε αυτή την ασάφεια, διαχωρίζουμε την εγκεφαλική δραστηριότητα σε Αισθητηριακές λειτουργίες χαμηλότερου επιπέδου και Λειτουργίες αντιληπτικού χρονισμού υψηλότερης τάξης, χρησιμοποιώντας την Λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία (fMRI).
Η Ωρολογιακή διάρκεια ανιχνεύθηκε σε διεγέρσεις των αμφοτερόπλευρων **Εξωραβδωτών περιοχών**, που εκτείνονται σε υψηλότερες οπτικές περιοχές στην **Ατρακτοειδή Έλικα**.
Η υποκειμενική διάρκεια διήγειρε **Φλοιώδεις** και **Υποφλοιώδεις** περιοχές. Αυτές περιελάμβαναν την **Αριστερή ανώτερη Μετωπιαία Έλικα** και την **Αριστερή Παρεγκεφαλίδα** και ένα ευρύτερο σύνολο κοινών περιοχών χρονισμού, συμπεριλαμβανομένων των **Βασικών Γαγγλίων**, του **Βρεγματικού Φλοιού** και του **Οπίσθιου Φλοιού του Προσαγωγίου**.

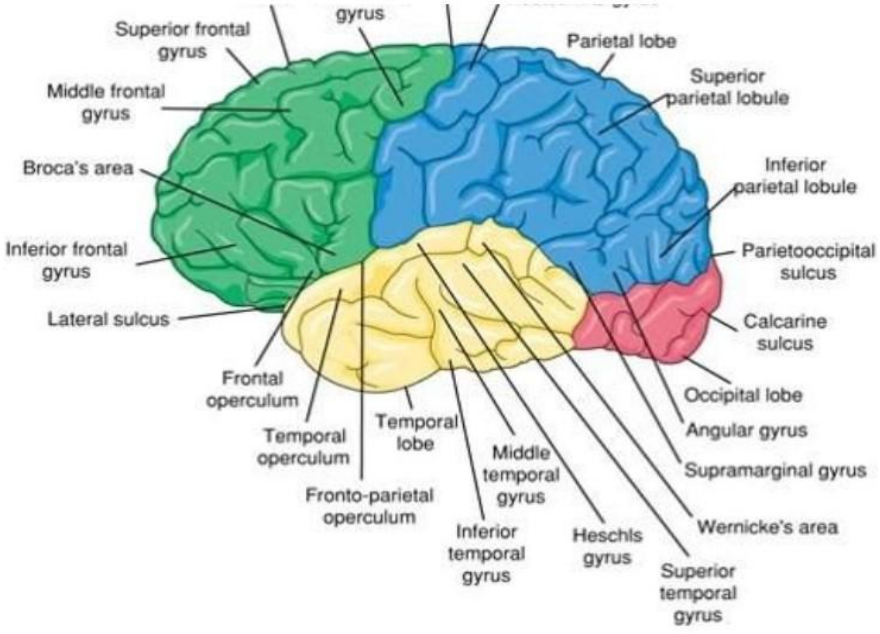
Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν :

Δύο λειτουργικώς ανεξάρτητα στάδια χρονισμού :

--- Πρώιμη εξαγωγή πληροφοριών χρονικής διάρκειας σε **Αισθητηριακούς φλοιούς**

--- Υποκειμενική εμπειρία διάρκειας σε υψηλότερης τάξης **Φλοιικές και Υποφλοιικές περιοχές** χρονισμού.

Η Λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία (fMRI) χρησιμοποιείται μεταξύ των άλλων για την εξέταση των νευρικών διασυνδέσεων που εμπλέκονται στην υποκειμενική αίσθηση της διάρκειας του χρόνου. Τροποποίηση της διάρκειας συντονισμού παρετηρείται μόνο στην **Υπερχείλια Έλικα του Δεξιού Βρεγματικού Λοβού** (*Εικ.32 , Σελ. 378*) και στη **Μέση Ινιακή Έλικα άμφω.**



ΕΙΚΟΝΑ 33

Μέση Ινιακή Έλικα (ροζ χρώμα)

Η Υποκειμενική αίσθηση του χρόνου είναι μια θεμελιώδης διάσταση της αισθητικής εμπειρίας. Το μέγεθος της διαταραχής στην αίσθηση της διάρκειας συσχετίζεται με τον βαθμό τροποποίησης της διάρκειας συντονισμού στο **Βρεγματικό λοβό**.
Τα πειραματικά δεδομένα παρέχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η κωδικοποίηση του χρόνου στο **φλοιό του δεξιού βρεγματικού λοβού** αντανακλά την υποκειμενική μας αίσθηση για την διάρκεια του χρόνου.
Σύμφωνα με τα ανωτέρω, εάν αισθανόμαστε ότι ο χρόνος κυλάει αργά όταν περιμένουμε να "φουσκώσει" ο ελληνικός καφές ή όταν περιμένουμε το λεωφορείο, ή όταν εμπλακούμε σε τροχαίο ατύχημα, ή εάν αισθανόμαστε ότι ο χρόνος κυλάει γρήγορα όταν περνάμε καλά, ίσως να μην οφείλεται στη φαντασία μας.

Οι νευρώνες της **Υπερχείλιας Έλικας του Δεξιού Βρεγματικού Λοβού** ενεργοποιούνται αντιδρώντας σε μια συγκεκριμένη διάρκεια χρόνου.
Εάν είναι συνεχώς εκτεθειμένοι σ' ένα ερέθισμα σταθερής διάρκειας, εμφανίζουν "κόπωση" και επειδή οι άλλοι νευρώνες συνεχίζουν να ενεργοποιούνται φυσιολογικά, επέρχεται στρέβλωση της υποκειμενικής αίσθησης της διάρκειας του χρόνου, όπως ανεφέρθη και ανωτέρω.

Η αίσθηση του Χρόνου είναι το σύνολο των ερεθισμάτων που σχετίζονται με τις γνωστικές λειτουργίες και τις περιβαλλοντικές μεταβολές και γι' αυτό απαιτεί ένα πολύπλοκο νευρικό μηχανισμό και υπόκειται σε πιθανές αλλοιώσεις αναλόγως προς τη συναισθηματική κατάσταση, το επίπεδο της προσοχής, την επάρκεια της μνήμης και ενδεχόμενες ασθένειες.

Εξ αιτίας της περιπλοκότητας όλων των ανωτέρω, η πλήρης κατανόηση των νευρικών μηχανισμών της αίσθησης του χρόνου δεν έχει ακόμη πλήρως επιτευχθεί.

Τι εννοούμε λοιπόν με τον όρο "**Αίσθηση του Χρόνου**" ;

Μήπως απλώς περιγράφουμε την υποκειμενική εμπειρία του χρόνου και το πως αισθανόμαστε και ερμηνεύουμε τη διάρκεια ενός γεγονότος ;

Αναλόγως των συνθηκών, οι άνθρωποι αισθάνονται ότι ο χρόνος περνάει άλλοτε πιο γρήγορα και άλλοτε πιο αργά από ό,τι δείχνουν τα ωρολόγια μας.

Αυτό οφείλεται σε γνωστικές και συμπεριφορικές διαδικασίες, αλλά και στον τρόπο που το το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα επεξεργάζεται τις πληροφορίες του περιβάλλοντος.
Οι Διαταραχές της αίσθησης του χρόνου σχετίζονται με κάποιες Νευρολογικές και Ψυχιατρικές νόσους και προσελκύουν ολοένα και αυξανόμενη προσοχή από τους ερευνητές που επιδιώκουν την κατανόηση του νευρικού μηχανισμού της αίσθησης του χρόνου και των σχέσεων της με κάποιες ασθένειες.

Οι διάφορες περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με την αίσθηση του χρόνου, **Φλοιός του Μετωπιαίου Λοβού, Βασικά Γάγγλια, Φλοιός των Βρεγματικών Λοβών, Παρεγκεφαλίδα, Ιππόκαμπος**, είναι υπεύθυνες για την υποδοχή, την επεξεργασία και την ερμηνεία των πληροφοριών στην κλίμακα χιλιοστών του δευτερολέπτου, δευτερολέπτων και λεπτών της ώρας.

Αυτές οι νευρικές επεξεργασίες γίνονται πλήρως αισθητές με τη συμμετοχή της Μνήμης , της Προσοχής , της Διαδικασίας λήψης αποφάσεων και άλλων συναισθηματικών καταστάσεων.
Μελέτες σε πάσχοντες από **Διαταραχή Υπερκινητικότητας / Ελλειμματικής Προσοχής** (Attention Deficity Hyperactivity Disorder), **Κατάθλιψη**, **Σχιζοφρένεια**, **Νόσο του Parkinson,** αποκαλύπτουν συχνή σχέση των ανωτέρω παθήσεων με αλλοιωμένη αίσθηση του χρόνου.

Θεωρίες ερμηνευτικές της αίσθησης του χρόνου

Διάφορες θεωρίες έχουν προταθεί που αναφέρονται στο **Βιολογικό Ωρολόϊ** και την υποκειμενική αίσθηση του χρόνου. Από αυτές η πιο γνωστή είναι το **Βιολογικό Ωρολόϊ** με αναφορά στη **Θεωρία της Κλιμακούμενης Προσδοκίας** και στο **Μηχανισμό Βηματοδότη -Συσσωρευτή** [355] :

Η **Προσοχή** ενεργοποιεί τον **Βηματοδότη**. Όταν η Προσοχή **εστιασθεί** σ' ένα ερέθισμα, ο **διακόπτης** κλείνει επιτρέποντας στις νευρικές ώσεις που εκπέμπονται από τον Βηματοδότη να οδηγηθούν προς τον **Συσσωρευτή**.

Όταν η Προσοχή παύσει να εστιάζει, ο διακόπτης ανοίγει ξανά και διακόπτει την εκπομπή των ώσεων (*Ώρα και Σχήμα 4, Σελ. 281*).

Η χρόνική διάρκεια ενός γεγονότος υπελογίζετο ότι γίνεται αισθητή ανάλογα με τον αριθμό των ώσεων που συσσωρεύονται στον Συσσωρευτή κατά το αξιολογούμενο χρονικό διάστημα.

Σχηματικά, σύμφωνα με το Μηχανισμό Βηματοδότη -Συσσωρευτή ισχύουν τα ακόλουθα :

--- **<u>Έντονη , Εστιασμένη Προσοχή</u>** **(Stress , Δυσάρεστες καταστάσεις)**

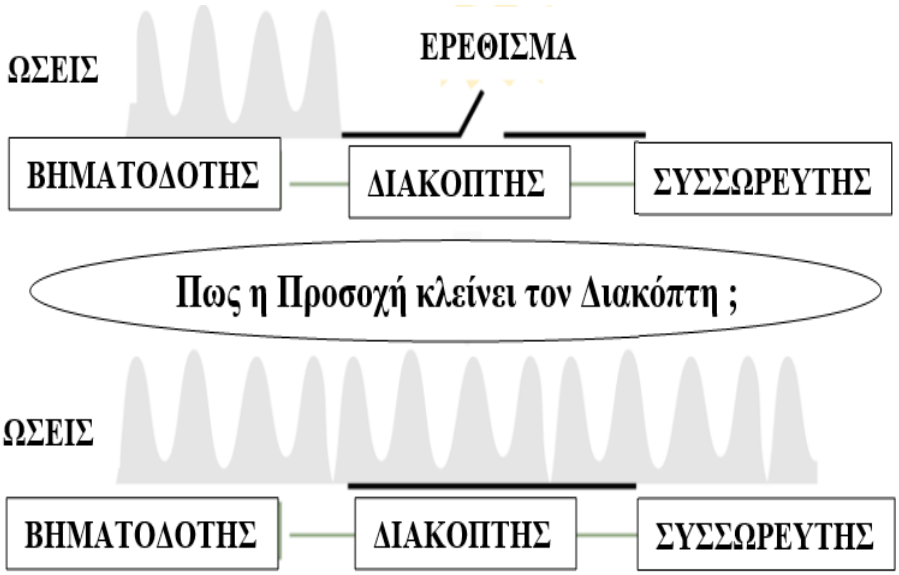
→ Κλειστός διακόπτης → Ροή ώσεων προς τον Συσσωρευτή → Μεγάλος αριθμός ώσεων στον Συσσωρευτή → Αίσθηση μεγάλης διάρκειας της εμπειρίας <u>("Ο χρόνος κυλάει αργά")</u>

- **<u>Υποκειμενικός Χρόνος</u> μεγαλύτερος του <u>Ωρολογιακού Χρόνου</u>**

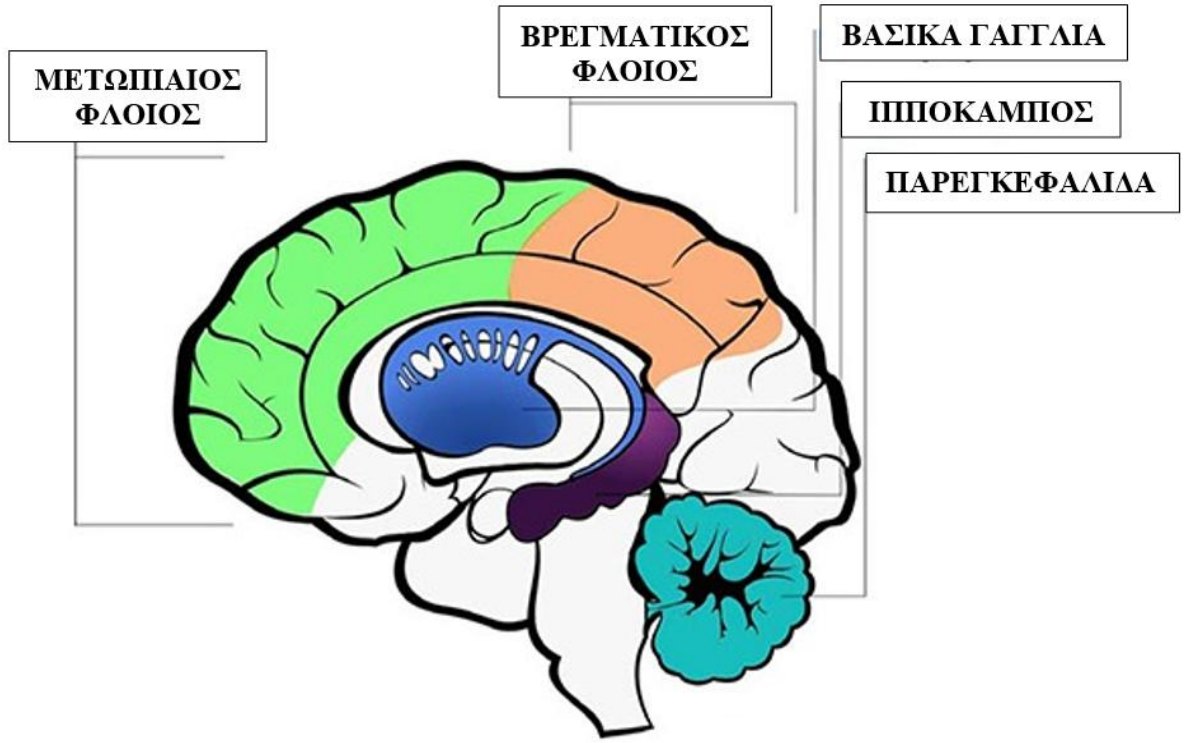
--- **<u>Χαλαρή Προσοχή</u>** **("Περνάμε καλά" , Ευχάριστες καταστάσεις)**

→ Ανοικτός διακόπτης → Διακοπή ροής προς τον Συσσωρευτή → Μικρός αριθμός ώσεων στον Συσσωρευτή → Αίσθηση μικρής διάρκειας της εμπειρίας <u>("Ο χρόνος κυλάει γρήγορα")</u>

- **<u>Υποκειμενικός Χρόνος</u> μικρότερος του <u>Ωρολογιακού Χρόνου</u>**.



<u>ΕΙΚΟΝΑ 34</u> *Λειτουργία Βηματοδότη - Συσσωρευτή με ανοικτό και κλειστό Διακόπτη*



ΕΙΚΟΝΑ 35 *Φλοιικές και Υποφλοιικές περιοχές που εμπλέκονται στους εγκεφαλικούς μηχανισμούς της αίσθησης του χρόνου*

Η ΑΙΣΘΗΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΣΤΟΝ ΜΕΤΩΠΙΑΙΟ ΦΛΟΙΟ

Οι άνθρωποι είναι ικανοί να επεξεργάζωνται τη διάρκεια του χρόνου ως αποτέλεσμα προσαρμοστικών λειτουργιών στις οποίες εμπλέκονται διάφορες περιοχές του εγκεφάλου.
Παρά την αδυναμία πλήρους κατανόησης των νευρωνικών μηχανισμών της αντίληψης του χρόνου, υπάρχει συναίνεση μεταξύ των ερευνητών στο ότι τα άτομα που πάσχουν από διαταραχές της αντίληψης του χρόνου στερούνται μιας συγκεκριμένης οδού που μεταφέρει βασικές πληροφορίες για την ροή του χρόνου.

Κυρίως, αναφέρεται η ροή από το εξωτερικό περιβάλλον στον εγκέφαλο (**Rhailana Fontes et al.** [531]**, 2016,** Federal University of Piauí, Parnaíba, Brazil ; Camden County College, Blackwood, NJ, ΗΠΑ)**.** Η αντίληψη του χρόνου εξαρτάται από την αλληλεπίδραση μεταξύ των δομών του φλοιού που συνδέονται με το Βιολογικό ωρολόϊ και των περιοχών που εμπλέκονται σε μια συγκεκριμένη εργασία.

Από αυτή την άποψη, ο **Μετωπιαίος φλοιός** έχει συσχετισθεί ευρέως με την επεξεργασία χρονικών πληροφοριών στη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη μνήμη. Ο ρόλος του, όσον αφορά στην εκτίμηση ενός ατόμου για μια δεδομένη χρονική περίοδο, σχετίζεται με την αποθήκευση και την ανάκτηση της μνήμης. Όταν είναι απαραίτητο να συσχετίσουμε την **προσοχή** μεταξύ των καθηκόντων που κάνουμε και των καθηκόντων που αφήσαμε, τροποποιούμε την προσοχή και στη συνέχεια ενεργοποιείται η **αντίληψη** του χρόνου.
Τότε, ο **Μετωπιαίος λοβός** συμμετέχει λόγω της σχέσης του με την προοπτική ενεργοποίηση της μνήμης για την πρόβλεψη και την παρακολούθηση της ακρίβειας της εκτίμησης του χρόνου.

Σ' αυτό το πλαίσιο ο Μετωπιαίος φλοιός συμμετέχει, ιδιαίτερα μετά την πλήρη ωρίμανση του, η δε σχέση του με την αποθήκευση μνήμης έχει σημαντική συμμετοχή στη λεπτομερή αίσθηση της χρονικής διάρκειας.
Επιπλέον, η διαμόρφωση από τη νευροχημεία του εγκεφάλου και ο συντονισμός με άλλες περιοχές του εγκεφάλου όπως η **Παρεγκεφαλίδα** και τα **Βασικά Γάγγλια**, έχουν αναδειχθεί από την **Ντοπαμίνη** η οποία φαίνεται να σχετίζεται με την αντίληψη δευτερολέπτων έως λεπτών και να συνδέεται με το κύκλωμα **Μετωπιαίου λοβού–Ραβδωτού σώματος**.

Αφ' ετέρου, η **Ακετυλοχολίνη** σχετίζεται με τη μνήμη και την προσοχή σε εργασίες που αφορούν στην αντίληψη του χρόνου, ενώ είναι επίσης παρούσα στον Μετωπιαίο φλοιό και στις Βρεγματικές διασυνδέσεις.
Ο ρόλος του Μετωπιαίοου λοβού όσον αφορά στην αντίληψη του χρόνου, φαίνεται να διαφέρει ανάλογα με τις δραστηριότητες του αριστερού και δεξιού ημισφαιρίου του λοβού.
Μερικοί συγγραφείς δέχονται ότι η δραστηριότητα του δεξιού μετωπιαίου λοβού σταματά όταν απομνημονεύεται η διάρκεια της εργασίας.
Αντιθέτως, η δραστηριότητα του φλοιού του αριστερού μετωπιαίου λοβού συνεχίζει, συμβάλλοντας στη διατήρηση της προσοχής.

Ο φλοιός του Δεξιού Ραχιοπλευρικού Προμετωπιαίου Λοβού θεωρείται ως η περιοχή που εμπλέκεται περισσότερο στην αίσθηση - αντίληψη του χρόνου.

Αυτό έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με βλάβες στο φλοιό του δεξιού ραχιοπλευρικού προμετωπιαίου λοβού οι οποίοι εμφανίζουν αλλαγές στην εκτέλεση καθηκόντων που απαιτούν εκτιμήσεις χρονικής διάρκειας.

Τα ευρήματα των ερευνών απεκάλυψαν ότι η εκτίμηση του χρόνου φαίνεται να σχετίζεται με την **Παραπληρωματική Κινητική Περιοχή** στη **Δεξιά Άνω Μετωπιαία Έλικα** (*Εικόνες 24 , 26 Σελ. 278 , 279*).

Πειράματα πρόκλησης βλάβης σ' αυτήν την περιοχή ωδήγησαν σε γνωστικές δυσκολίες με διαταραχές της αντίληψης της διάρκειας των εργασιών (**Coull JT** [343] **, 2004**, Centre National de la Recherche Scientifique, Marseille, Γαλλία). Παρετηρήθη επίσης ότι η ακρίβεια της αίσθησης του χρόνου επηρεάζεται από **μεταβολές του επιπέδου της Ντοπαμίνης στο Κέλυφος του Φακοειδούς Πυρήνα**, που οδηγούν σε υπο- ή υπερ-εκτίμηση της διάρκειας του χρόνου (Coull JT et al. [346], McGill University, Quebec, Καναδάς).

Οι **Meck και Malapani** [344] , **2004**, Duke University, Durham ; New York State Psychiatric Institute, Columbia University, New York, ΗΠΑ, ανέλυσαν τον χρονισμό των λεπτών και των δευτερολέπτων και παρετήρησαν **αμφίπλευρη δραστηριότητα του Φλοιού του Μετωπιαίου Λοβού** σε εργασίες που απαιτούν λειτουργίες μνήμης.

Ο Καθηγητής του Πανεπιστημίου του Sussex, Falmer, East Sussex, England, HB, **Vyvyan Evans** [637] στο βιβλίο του "The Structure of Time : Language, Meaning and Temporal Cognition" (Η Δομή του Χρόνου : Γλώσσα, Σημασία και Χρονική Επίγνωση), **2005**, δίδει τον ακόλουθο **ορισμό της Διάρκειας :**

"*Ο χρόνος με την Έννοια της Διάρκειας του, αποτελεί ένα διάστημα που οριοθετείται από δύο «οριακά» γεγονότα, δηλαδή, την **έναρξη** και την **λήξη** του διαστήματος. Θα ορίσω τη διάρκεια ως **το διάστημα που παρεμβάλλεται ή εκτείνεται μεταξύ των δύο οριακών (αρχή** και **τέλος) γεγονότων**.*
*Θα ονομάσω το αρχικό γεγονός ως **έναρξη** και το τελικό γεγονός ως **λήξη**.*
*Καθώς ένα διάστημα ορίζεται με όρους έναρξης και λήξης, συνεπάγεται ότι ένα διάστημα προκύπτει από μια σχέση πριν-μετά μεταξύ δύο διακριτών γεγονότων. Με άλλα λόγια, ένα διάστημα διάρκειας προκύπτει από την **διαδοχή** γεγονότων ή εμπειριών. Εξάλλου, εάν δύο γεγονότα δεν βιώνονται ως διαδοχικά, δεν μπορούμε να βιώσουμε την διάρκεια".*

Η ΑΙΣΘΗΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΣΤΑ ΒΑΣΙΚΑ ΓΑΓΓΛΙΑ

Τα **Βασικά γάγγλια** (*Εικόνα 35, Σελ. 388*) διευκολύνουν την εκτέλεση του κινητικού ελέγχου και συνδέονται με τα συναισθήματα, τα κίνητρα, την γνωστική λειτουργία, την μάθηση, την διαδικαστική μνήμη, την ανταμοιβή και ενίσχυση, την ανάπτυξη εθιστικής συμπεριφοράς, τον σχηματισμό συνηθειών και την αντίληψη του χρόνου.

Ο **HABER** [345], **2003**, (University of Rochester School of Medicine, Rochester, NY, ΗΠΑ), περιέγραψε την εμπλοκή των **Βασικών Γαγγλίων**, ιδιαιτέρως του **Ραχιαίου Ραβδωτού Σώματος**, στην αντίληψη του χρόνου :

"Η Αίσθηση του Χρόνου επηρεάζεται από την ικανότητα του Ραβδωτού Σώματος να εντοπίζει παρόμοιες συμπεριφορές των ***Φλοιικών και Θαλαμικών Ταλαντώσεων*** *και εν συνεχεία να συγχρονίζει την εκπομπή των νευρικών ώσεων εις απάντησιν προς τις διάφορες απαιτήσεις της αίσθησης του χρόνου".*

Η ΑΙΣΘΗΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΣΤΟΝ ΒΡΕΓΜΑΤΙΚΟ ΦΛΟΙΟ

Ο **Βρεγματικός Φλοιός** (*Εικόνα 35, Σελ. 388*) είναι γνωστός ως το κέντρο συγχρονισμού και ενσωμάτωσης των πληροφοριών που αποκτώνται με τα αισθητήρια όργανα και σχετίζεται με διάφορες γνωστικές λειτουργίες.
Οι ανατομικές και λειτουργικές σχέσεις του με τον κροταφικό και ραχιαίο προμετωπιαίο φλοιό συνδέονται επίσης με τον **έλεγχο της δράσης** και τη **χωρική αναφορά**.
Ο βρεγματικός φλοιός είναι απαραίτητος για τον σχεδιασμό κινήσεων βασισμένων σε αισθητηριακές πληροφορίες και για την κωδικοποίηση των γνωστικών λειτουργιών.Έτσι, η αντίληψη των εξωτερικών ερεθισμάτων ενσωματώνεται από τον βρεγματικό φλοιό στις χρονικές κλίμακες για την μέτρηση διαστημάτων χιλιοστών του δευτερολέπτου και δευτερολέπτων.

Ο βρεγματικός φλοιός συνδέεται επίσης με τη **Θεωρία Μεγέθους**, η οποία προτείνει ομοιότητες μεταξύ χώρου, μεγέθους, αριθμού, ταχύτητας και χρόνου [532] [533] (**Vincent Walsh**, **2003,** University College London, Αγγλία και **Sertaç Üstün**, **2022**, Ankara University, School of Medicine, Τουρκία).
Η **Θεωρία Μεγέθους** (A Theory Of Magnitude - ATOM) είναι μια θεωρία που γεφυρώνει το χάσμα μεταξύ διαφόρων γνωστικών διαδικασιών που σχετίζονται με τον χρόνο, τον χώρο και τους αριθμούς.

Στη Γνωστική Νευροεπιστήμη, υπάρχει μια μακροχρόνια συζήτηση σχετικά με το αν οι λειτουργίες του εγκεφάλου μπορούν να εντοπισθούν με ανατομική ακρίβεια.
Προταθείσα από τον Vincent Walsh το 2003, η Θεωρία Μεγέθους αποπειράται να απαντήσει γιατί ωρισμένες γνωστικές λειτουργίες, όπως η επεξεργασία αριθμών, εντοπίζονται σε περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με αυτόματες και κινητικές διαδικασίες. Συγκεκριμένα, εστιάζει στον Βρεγματικό Φλοιό, μια περιοχή γνωστή για την συμμετοχή της σε εργασίες που απαιτούν προσοχή.

Η κεντρική ιδέα είναι ότι υπάρχουν **κοινοί μηχανισμοί επεξεργασίας για τον χρόνο, τον χώρο και τους αριθμούς** παρά τα φαινομενικά διακριτά πεδία τους.

Η Θεωρία Μεγέθους προτείνει ότι αυτά τα διαφορετικά μεγέθη (χρόνος, χώρος και αριθμοί) μοιράζονται **κοινές νευρικές δομές** και ο εγκέφαλος χρησιμοποιεί κοινούς μηχανισμούς για την επεξεργασία τους.
Εκτός από τις συμπεριφορικές αλληλεπιδράσεις για την αντίληψη του χώρου, του χρόνου και των αριθμών, οι μελέτες βλάβης και νευροαπεικόνισης που διερευνούν τη νευρική βάση αυτών των αντιλήψεων υποδηλώνουν την ύπαρξη ενός κοινού συστήματος αντίληψης μεγέθους, εντοπιζόμενου σε ένα **Μετωποβρεγματικό δίκτυο** που σχηματίζεται γύρω από την **Ενδοβρεγματική σχισμή**.
Μελέτες που περιλαμβάνουν Διακρανιακή Μαγνητική Διέγερση έχουν δείξει αλλαγές στον **Δεξιό οπίσθιο βρεγματικό φλοιό** κατά τη διάρκεια εργασιών που περιλαμβάνουν την αντίληψη του χρόνου.

Οι **Hayashi et al.** [534], **2013**, από το Πανεπιστήμιο του Ελσίνκι, Φινλανδία, εχρησιμοποίησαν Λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία και Διακρανιακή Μαγνητική Διέγερση σε εργασίες που περιελάμβαναν αριθμητική διάκριση. Παρετήρησαν την ταυτόχρονη ενεργοποίηση της **Κατώτερης Μετωπιαίας Έλικας** (*Εικόνα 24, Σελ. 279*) και του **Δεξιού Ενδοβρεγματικού Φλοιού** (*Εικόνα 35, Σελ. 386*).
Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι ο Δεξιός Ενδοβρεγματικός Φλοιός διαμορφώνει τον βαθμό επιρροής της αλληλεπίδρασης της αριθμητικότητας και της ακριβούς εκτίμησης του χρόνου.

Είχε προταθεί ότι οι αριθμητικές και χρονικές πληροφορίες υποβάλλονται σε επεξεργασία από μερικώς επικαλυπτόμενα συστήματα. Αλληλεπιδράσεις σε διαφορετικές δομές θα μπορούσαν να συμβούν τόσο σε επίπεδο αντίληψης όσο και σε επίπεδο λήψης αποφάσεων.

Οι Hayashi et al. έδειξαν επίσης, ότι ο Δεξιός Ενδοβρεγματικός Φλοιός και η Κατώτερη Μετωπιαία Έλικα ενεργοποιούνται από κοινού με εργασίες διάκρισης, διάρκειας και αριθμομέτρησης.

Σήμερα, οι ερευνητές προτείνουν ένα μοντέλο 2 σταδίων αλληλεπιδράσεων Αριθμών-Χρόνου, όπου η αλληλεπίδραση στο αντιληπτικό επίπεδο συμβαίνει στη **Βρεγματική περιοχή**, ενώ η αλληλεπίδραση στη λήψη των αποφάσεων λαμβάνει χώραν στον **Προμετωπιαίο φλοιό**.

Η ΑΙΣΘΗΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΣΤΗΝ ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΑ

Η **Παρεγκεφαλίδα** (*Εικόνα 35, Σελ. 388)* συνδέεται με σχεδόν όλο το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, άμεσα ή έμμεσα.
Για μεγάλο χρονικό διάστημα, η Παρεγκεφαλίδα εθεωρείτο ότι συνδέεται αποκλειστικά με κινητικές λειτουργίες, αλλά σήμερα είναι πλέον τεκμηριωμένη η εμπλοκή της στις διαδικασίες κινητροδότησης, στην προσοχή, στη συνειρμική μάθηση και στην ιδιοδεκτικότητα * (**Grondin S.** [347], **2010**, University Laval, Quebec, Καναδάς).
Ενώ η συμμετοχή της Παρεγκεφαλίδας στην Αίσθηση του Χρόνου από Βιολογικής απόψεως έχει επισημανθεί και θεωρείται δεδομένη, ο ακριβής μηχανισμός της λειτουργίας της δεν έχει ακόμη πλήρως διευκρινισθεί.

Οι διαδικασίες συγχρονισμού του χρόνου και η κωδικοποίηση διακριτών χρονικών περιόδων φαίνεται να σχετίζονται με την **Πλευρική Παρεγκεφαλίδα** ενώ οι μηχανισμοί επιτάχυνσης του χρόνου και αντίληψης των ρυθμών, σχετίζονται με τα **Βασικά Γάγγλια.**
Ιδιαίτερα, έχει παρατηρηθεί ότι τα **Πλάγια Παρεγκεφαλιδικά Ημισφαίρια** έχουν ευρεία συμμετοχή στην αντίληψη του χρόνου (**Cynthia M Gooch et al. [535], 2011**, University of Pennsylvania Medical Center Philadelphia, PA, ΗΠΑ).

Επιπλέον, τα **κύτταρα Purkinje** (κύτταρα βραδείας αγωγής) είναι πλήρως ενεργά στο χρονικό διάστημα μεταξύ του εξαρτημένου και του μη εξαρτημένου ερεθίσματος. Η **Παρεγκεφαλίδα** συμμετέχει στον ανατροφοδοτικό έλεγχο των κινητικών δραστηριοτήτων, οι οποίες συνήθως περιλαμβάνουν διαστήματα λίγο κάτω και πάνω από δευτερόλεπτα που αντιστοιχούν σε αλλαγές κατά την διάρκεια μιας εργασίας.

Τα παραδείγματα τέτοιων αλλαγών είναι εκείνα που συμβαίνουν σε διαστήματα κάτω του δευτερολέπτου στη δραστηριότητα των μυών για να προκαλέσουν μια αλλαγή στην κατεύθυνση των κινήσεων των άκρων, χεριών και δακτύλων.

---

* Η **Ιδιοδεκτικότητα**, που ονομάζεται επίσης **Κιναισθησία**, είναι η ικανότητα του σώματος να αισθάνεται την θέση, τις κινήσεις και τις ενέργειές του.
Είναι ο λόγος που μπορούμε να κινούμαστε ελεύθερα χωρίς να σκεφτόμαστε συνειδητά το περιβάλλον μας. Παραδείγματα ιδιοδεκτικότητας περιλαμβάνουν το να μπορείς να περπατάς και να ανεβαίνεις σκάλες χωρίς να κοιτάς τα πόδια σου ή να μπορείς να αγγίζεις τη μύτη σου με κλειστά μάτια.

Τα κυκλώματα που σχετίζονται με δραστηριότητες ανάδρασης στην παρεγκεφαλίδα, αντιπροσωπεύουν πληροφορίες χρόνου σε εύρος μικρότερο ή μεγαλύτερο του δευτερολέπτου.
Οι πληροφορίες αυτές προκύπτουν από τον ρόλο της Παρεγκεφαλίδας σε επιτυχημένες κινητικές αλληλεπιδράσεις που περιλαμβάνουν εξωτερικές φυσικές παραμέτρους χρόνου, όπως η ταχύτητα και η διάρκεια.

Η ΑΙΣΘΗΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΣΤΟΝ ΙΠΠΟΚΑΜΠΟ

Ο **Ιππόκαμπος** (*Εικόνα 27, Σελ. 327*) είναι μια δομή του ΚΝΣ που σχετίζεται με την δημιουργία μνήμης, με την διαδικασία διερεύνησης του περιβάλλοντος και την απόκτηση, αποθήκευση, διατήρηση και ανάκληση πληροφοριών σχετικών με την **μακροπρόθεσμη μνήμη**.
Οι τύποι μνήμης (π.χ. επεισοδιακή και λειτουργική) απαιτούν μια χρονική ακολουθία επιτυχημένων κωδικοποιήσεων μεταξύ γεγονότων για να εδραιωθούν και να ανακληθούν οι μνήμες.

Η αποκτώμενη μνήμη που αντιστοιχεί στις εισερχόμενες πληροφορίες μέσω εξωτερικών αισθητήρων, κατευθύνεται σε νευρωνικά συστήματα για να αποθηκευθεί και ανακαλείται ανάλογα με τον βαθμό στον οποίο ένα άτομο αντιλαμβάνεται ένα γεγονός ως σημαντικό (π.χ., συναισθηματικές καταστάσεις, όπως ο γάμος ενός παιδιού) ή με την συχνότητα με την οποία συμβαίνει το γεγονός (π.χ., εργασίες επαναλαμβανόμενες).

Για την ανάκληση της μνήμης, η αίσθηση του χρόνου είναι απαραίτητη για την επεξεργασία διαδοχικών γεγονότων και περιλαμβάνει την συμμετοχή του Ιπποκάμπου στην οργάνωση και την "στρατολόγηση" της επεισοδιακής μνήμης.
Τα προσαρμοστικά μοντέλα μάθησης έδειξαν μια σειρά διαφορετικών κυττάρων του Ιπποκάμπου σε συγχρονισμό και προσανατολισμό στη μάθηση καθημερινών ή υποθετικών γεγονότων.
Ο χρονισμός των δραστηριοτήτων και η οργάνωση των γεγονότων, π.χ., καθημερινές εργασίες όπως η ανάμνηση ενός αποθηκευμένου αντικειμένου, υποστηρίζονται από ενεργούς νευρώνες του Ιπποκάμπου.

Οι νευρώνες αυτοί ονομάζονται **Κύτταρα Χρόνου**. Αυτά ανακαλύφθηκαν για πρώτη φορά σε **αρουραίους το 2018** από τους **Albert Tsao et al.** [538], (Stanford University, CA, ΗΠΑ ; Centre for Neural Computation, Trondheim, Νορβηγία ; Baylor College of Medicine, Houston, TX, ΗΠΑ ; Johns Hopkins University, Baltimore, MD, ΗΠΑ).

Πρόσφατα, τα κύτταρα του χρόνου εντοπίσθηκαν επίσης στους **ανθρώπους** από τον **Bradley Lega et al.** [539] , **2020**, (University of Texas Southwestern, Dallas ; Thomas Jefferson University, Philadelphia ; University of Pennsylvania, Philadelphia, PA ; Columbia University, New York, ΗΠΑ).
Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι αυτή η χρονική κωδικοποίηση δεν μπορεί να αποδοθεί σε εξωτερικά γεγονότα, συγκεκριμένες συμπεριφορές ή χωρικές διαστάσεις μιας εμπειρίας.

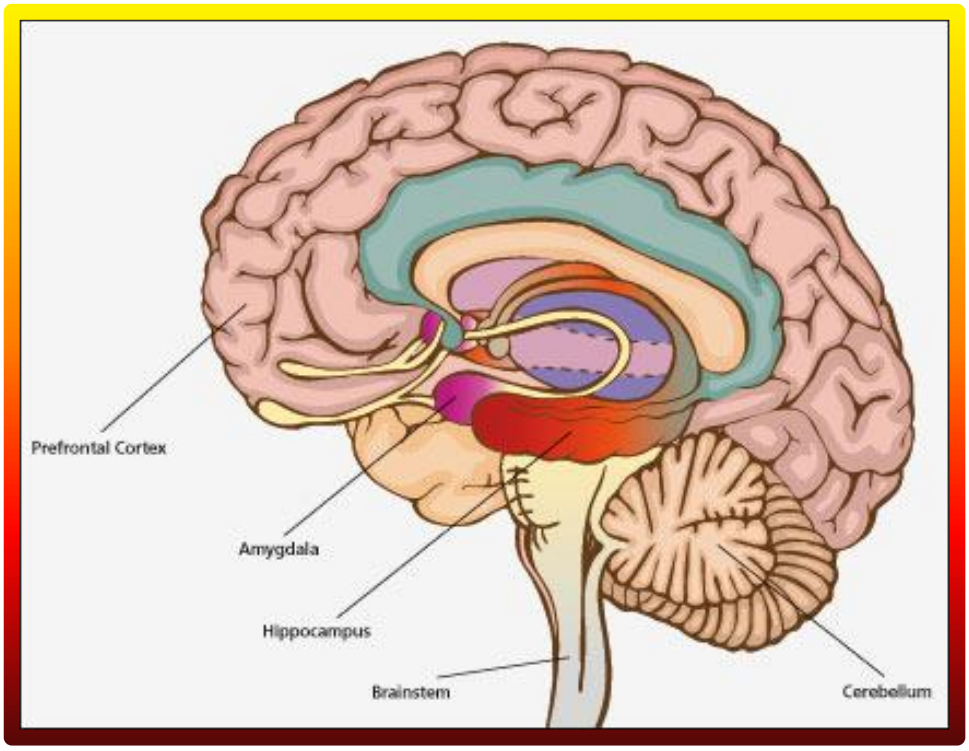
Αντ' αυτού, αυτά τα κύτταρα αντιπροσωπεύουν την ροή του χρόνου σε συγκεκριμένες μνήμες και ως εκ τούτου έχουν ονομασθεί **Κύτταρα Χρόνου** ή **Χρονοκύτταρα**.
Για να καταλάβουμε τι κάνουν τα Κύτταρα του Χρόνου, πρέπει πρώτα να εξετάσουμε τα **"Κύτταρα Τόπου"** - εγκεφαλικά κύτταρα που σηματοδοτούν πού βρίσκεται ένα ζώο ή ένα κινούμενο αντικείμενο, σ' ένα χωρικό περιβάλλον. Εάν το ζώο περπατήσει κατά μήκος μιας σήραγγας, τα κύτταρα θα πυροδοτηθούν με γραμμικό τρόπο. Τα κύτταρα του χρόνου κάνουν κάτι παρόμοιο, αλλά για την ροή του χρόνου, δηλαδή πυροδοτούνται με γραμμικό τρόπο.

Όταν είσαστε σε μια εκδήλωση – π.χ., σ' ένα κινηματογράφο ή σ' ένα δείπνο – ο εγκέφαλός σας θα το αναγνωρίσει ως ένα συγκεκριμένο ή αξιοσημείωτο κομμάτι χρόνου. Αυτό οι ερευνητές αποκαλούν **"επεισόδιο"**.
Τα κύτταρα του χρόνου αναλαμβάνουν την χρονική επεξεργασία της μνήμης των γεγονότων, όπως είναι η εργασία διαχείρισης του φόβου.
Η σταθερή αναπαράσταση τόσο του χρόνου όσο και του χώρου στον **Ιππόκαμπο** υποδεικνύει έναν θεμελιώδη μηχανισμό για την οργάνωση των στοιχείων της εμπειρίας σε συνεκτικές μνήμες.

Οι **Nathan S Jacobs et al.** [348] **2013**, από το Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνιας, Irvine, ΗΠΑ, σε πειράματα σε επίμυες, διεπίστωσαν ότι ο Ιππόκαμπος έπαιζε σημαντικό ρόλο στη **συμπεριφορά** και επηρέαζε επίσης και την ικανότητα των επιμύων να διαχωρίζουν από ένα πλήθος οσμών μια συγκεκριμένη οσμή ως επίσης και την ικανότητα τους να θυμούνται πόσο χρόνο πριν συνέβησαν τα γεγονότα.

Εξαιρετικές μελέτες και έρευνες για τον Ιππόκαμπο διενήργησε τα τελευταία 25 χρόνια η Καθηγήτρια του University College του Λονδίνου, **Eleanor A Maguire** [493] [494] [495] **2000**, **2006**, **2016** (University of Delaware, Newark, USA ; Newcastle University, Αγγλία).

Το **2000** και **2006** απέδειξε με τη χρήση της Μαγνητικής Τομογραφίας σε οδηγούς ΤΑΞΙ ότι η Νοητική απαίτηση για την απομνημόνευση **25.000 δρόμων του Λονδίνου** – προκειμένου να πάρουν τη σχετική άδεια – προεκάλεσε την **διόγκωση του Οπισθίου Ιπποκάμπου, μέχρι και 4 φορές** σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (άτομα διαφόρων άλλων επαγγελμάτων).
Ο βαθμός της αύξησης του όγκου του οπισθίου Ιπποκάμπου ήταν ανάλογος προς τον χρόνο που ειργάζοντο ως οδηγοί ΤΑΞΙ.



ΕΙΚΟΝΑ 36

Τετραπλάσια διόγκωση του οπισθίου Ιπποκάμπου για την απομνημόνευση 25.000 δρόμων.

Αυτά τα δεδομένα είναι σύμφωνα με την ιδέα ότι ο οπίσθιος Ιππόκαμπος αποθηκεύει μια χωρική αναπαράσταση του περιβάλλοντος και αποτελεί την **έδρα της Προσανατολιστικής Μνήμης**, δηλαδή το αρχέγονο, ανυπέρβλητο σε ακρίβεια και ποικιλία πληροφοριών, **Σύστημα Εντοπισμού (GPS) του εγκεφάλου μας**.
Ο Ιππόκαμπος είναι μία από τις πιο συστηματικά ερευνώμενες δομές του εγκεφάλου στην Νευροεπιστήμη. Τα ευρήματα αυτά είναι σύμφωνα με μια **Ενοποιητική Θεωρία Χρονισμού** στην οποία οι αφηρημένες αναπαραστάσεις της διάρκειας έχουν τις ρίζες τους στην Αισθητικοκινητική και Ενδοδεκτική / Ιδιοδεκτική εμπειρία.
Ενώ παραδοσιακά συνδέεται με τη μνήμη και τη χωρική γνώση, ο Ιππόκαμπος τα τελευταία χρόνια έχει συνδεθεί και με άλλες λειτουργίες, όπως με την **αντίληψη** και την **φαντασία**.

Οι εργασίες της Eleanor A Maguire αποδεικνύουν ότι :

Η Συνείδηση (μέρη της οποίας είναι η Μνήμη και η απαίτηση απομνημόνευσης) δημιουργεί ύλη, δηλαδή,
η Συνείδηση δημιουργεί την Πραγματικότητα !

Στις 9 Οκτωβρίου του **2024** , ο Ελληνοκύπριος Νευροεπιστήμονας **Demis Hassabis** ετιμήθη με το Βραβείο Nobel Χημείας "**Για την ανακάλυψη της δομής των πρωτεϊνών".** Την ίδια χρονιά εχρίσθη Ιππότης του Ηνωμένου Βασιλείου.
Ο Hassabis είναι Διευθύνων Σύμβουλος και συνιδρυτής της **DeepMind**, μιας Εταιρίας Τεχνητής Νοημοσύνης που εξειδικεύεται στην προαγωγή της Μηχανικής Μάθησης και ιδρύθηκε στο Λονδίνο το 2010.

Η αποστολή του DeepMind είναι να "λύσει τα θέματα της νοημοσύνης" και στη συνέχεια να χρησιμοποιήσει τη νοημοσύνη "για να λύσει όλα τα άλλα".
Πιο συγκεκριμένα, το DeepMind στοχεύει να συνδυάσει γνώσεις από τη Νευροεπιστήμη Συστημάτων με τις νέες εξελίξεις στη μηχανική μάθηση για να δημιουργήσει ισχυρούς αλγόριθμους μάθησης γενικής χρήσης που θα λειτουργήσουν για την ανάπτυξη μιας **"Τεχνητής Γενικής Νοημοσύνης (AGI – Artificial General Intelligence"**.
Η εταιρεία έχει επικεντρωθεί στην εκπαίδευση αλγορίθμων εκμάθησης για να κυριαρχήσει στα παιχνίδια στρατηγικής. Ο Hassabis Έχει συμπεριληφθεί στον κατάλογο του περιοδικού TIME, των πιο επιδραστικών ανθρώπων το 2017 και επελέγη ως Προσωπικότητα του έτους για το 2025.

Εργαζόμενος στον τομέα της Φαντασίας, της Μνήμης και της Αμνησίας, συνέγραψε πολλές σημαντικές εργασίες, αρκετές σε συνεργασία με την Eleanor A Maguire που εδημοσιεύθησαν στο **Nature, Science, Neuron** και **PNAS**.
Το πρώτο του ακαδημαϊκό έργο, που δημοσιεύτηκε στο PNAS τον Ιανουάριο του **2007** ήταν μια εργασία ορόσημο που έδειξε συστηματικά για πρώτη φορά ότι

οι ασθενείς με βλάβες στον Ιππόκαμπό, που είναι γνωστό ότι προκαλούν αμνησία, δεν μπορούσαν επίσης να φαντασθούν τον εαυτό τους σε νέες εμπειρίες [839].

Το εύρημα αυτό καθιέρωσε μια σύνδεση μεταξύ της εποικοδομητικής διαδικασίας της φαντασίας και της αναδομητικής διαδικασίας της επεισοδιακής ανάκλησης μνήμης.

Με βάση αυτή την εργασία και μια επακόλουθη μελέτη Λειτουργικής Μαγνητικής Τομογραφίας (fMRI) [840], τον Δεκέμβριο του ιδίου έτους, ο Hassabis ανέπτυξε μια νέα θεωρητική περιγραφή του συστήματος επεισοδιακής μνήμης που χρησιμοποιεί την φαντασιακή κατασκευή ενός περιβάλλοντος, ως βασική διαδικασία που ευνοεί την ανάκληση της μνήμης αφ'ενός και την ανάπτυξη της φαντασίας αφ'ετέρου.

Αυτή η εργασία έλαβε ευρεία κάλυψη στα κυρίαρχα μέσα ενημέρωσης και συμπεριλήφθηκε στις 10 κορυφαίες επιστημονικές ανακαλύψεις της χρονιάς από το περιοδικό **Science**. Αργότερα εγενίκευσε αυτές τις ιδέες για να προωθήσει την έννοια μιας «**μηχανής προσομοίωσης του μυαλού**» της οποίας ο ρόλος ήταν να φαντάζεται γεγονότα και σενάρια για να βοηθήσει στην καλύτερη ανάκληση της μνήμης.

ΑΙΣΘΗΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΚΑΙ ΜΝΗΜΗ

Η Μνήμη παίζει καθοριστικό ρόλο στην αίσθηση μας για το Χρόνο.
Στις διάφορες εμπειρίες μας, 4 Συστήματα Μνήμης εμπλέκονται σε μεγαλύτερο ή μικρότερο βαθμό, σύμφωνα με τους **Howard Eichenbaum** και **Neal J. Cohen** [349]**, 2004**, **2008**, από τα Πανεπιστήμια της Βοστώνης και του Ιλλινόϊ, ΗΠΑ :

--- Η **Σημασιολογική Μνήμη** (υπεύθυνη για την επεξεργασία πληροφοριών, όπως έννοιες, γλωσσικές εκφράσεις και γεγονότα),

--- Η **Διαδικαστική Μνήμη** (που εμπλέκεται στην εκτέλεση σχετικά αυτόματων και απομνημονευμένων κινήσεων),

--- Η **Μνήμη Εργασίας** (υπεύθυνη για την επεξεργασία πληροφοριών σχετικά με τρέχοντα ή πρόσφατα γεγονότα του παρελθόντος) και

--- Η **Επεισοδιακή Μνήμη** (υπεύθυνη για την επεξεργασία προηγούμενων προσωπικών πληροφοριών).

Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι ότι **όσο λιγότερη προσοχή δίνουμε σε μια εργασία, τόσο μικρότερη μάς φαίνεται η διάρκεια της** (**Richard A Block et al.** [536] , **2013**, Montana State University, Bozeman ; Stanford University Medical Center, CA, ΗΠΑ και **Yi Pan et al.** [537], Hangzhou Normal University, Hangzhou, Κίνα).

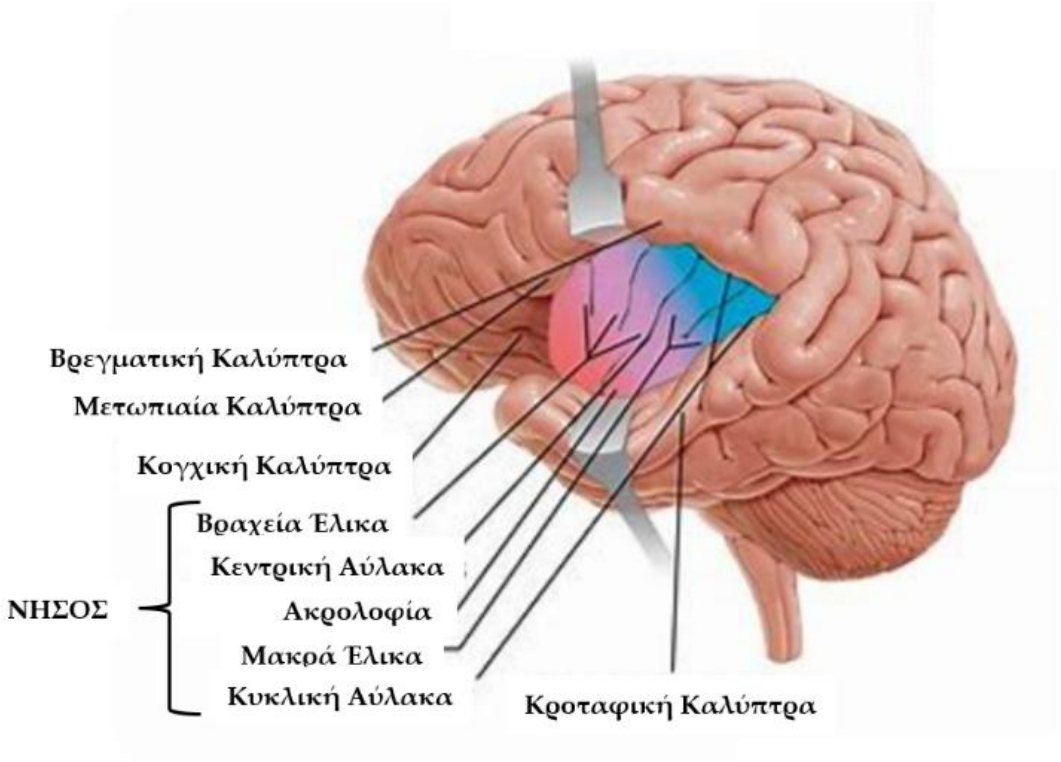
Μπορούμε επομένως να συμπεράνουμε ότι όσο μεγαλύτερης ευθύνης είναι μια εργασία που απαιτεί μεγάλη προσοχή ,
τόσο μεγαλύτερος είναι ο αισθητός χρόνος της διάρκειας της ,
τόσο μεγαλύτερη είναι η υποκειμενική ηλικία και
τόσο ταχύτερη είναι η Βιολογική γήρανση ;

Η ΑΙΣΘΗΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΣΤΗΝ ΠΑΡΑΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΗΣΟ

Ο χρόνος είναι μια πανταχού παρούσα έκφραση σχεδόν όλων όσων βιώνουμε εσωτερικά ή στον εξωτερικό κόσμο. Η εμπειρία του χρόνου συμβαίνει μέσα από ένα τόσο εκτεταμένο σύνολο συνεργούντων παραγόντων ώστε, μετά από δεκαετίες έρευνας, μια συνολική κατανόηση των νευρικών υποστρωμάτων της δημιουργίας της αίσθησης του χρόνου να εξακολουθεί ακόμη να είναι δυσπρόσιτη έως ασύλληπτη.

Μια πολύ πρόσφατη πολυκεντρική Μετα-ανάλυση από τους **Narges Naghibi et al.** [541], **2024**, (Shahid Beheshti University, Tehran, Ιράν ; Jülich Research Center, Γερμανία ; Aix-Marseille Université, Γαλλία), **95** προσεκτικά επιλεγμένων Νευρο-απεικονιστικών μελετών της αίσθησης της διάρκειας του χρόνου, ανέδειξε ότι οι περιοχές που ενεργοποιήθηκαν με μεγαλύτερη συνέπεια στα διάφορα χρονικά διαστήματα ήσαν η **Παραπληρωματική Κινητική περιοχή** (*Εικόνα. 26 , Σελ. 298*) και η **Νήσος**, αμφοτερόπλευρα.

Τα ευρήματα αυτά είναι σύμφωνα με μια Ενοποιητική Θεωρία Χρονισμού στην οποία οι αφηρημένες αναπαραστάσεις της διάρκειας έχουν τις ρίζες τους στην Αισθητικοκινητική και Ενδοδεκτική / Ιδιοδεκτική εμπειρία.



ΕΙΚΟΝΑ 37 *Η Νήσος (Insula)*

ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ ΚΑΙ Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΑΙΣΘΗΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

(Catalin V. Buhusi & Warren H. Meck [91], 2005)

ΠΙΝΑΚΑΣ 6

ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ	ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ
Υπερχιασματικός πυρήνας	ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΩΡΟΛΟΪ
Παρεγκεφαλίδα	Κλίμακα χιλιοστών του δευτερολέπτου
Θαλαμο-Φλοιο-Ραβδωτά κυκλώματα	Κλίμακα δευτερολέπτων έως ωρών
Ραβδωτό σώμα	Χρονισμός χρονικών διαστημάτων
Βασικά γάγγλια	Χρονισμός χρονικών διαστημάτων Επεξεργασία αριθμητικών μεγεθών
Προμετωπιαίος φλοιός	Χρονισμός χρονικών διαστημάτων Επεξεργασία αριθμητικών μεγεθών
Οπίσθιος Βρεγματικός Φλοιός	Χρονισμός χρονικών διαστημάτων Επεξεργασία αριθμητικών μεγεθών
Παραπληρωματική κινητική περιοχή και Νήσος	Εργασίες με επαναλαμβανόμενες κινήσεις - Εργασίες σχετικές με σύντομα χρονικά διαστήματα
Πρωτογενής Σωματοαισθητικός Φλοιός	Εργασίες με επαναλαμβανόμενες κινήσεις - Εργασίες σχετικές με σύντομα χρονικά διαστήματα
Ραχιαίο-πλευρικός Προμετωπιαίος Φλοιός	Η κίνηση που απαιτείται είναι περιορισμένη - Χρονισμός χρονικών διαστημάτων - Επεξεργασία αριθμητικών μεγεθών
Ενδοβρεγματική αύλακα	Η κίνηση που απαιτείται είναι Περιορισμένη - Οι διάρκειες είναι Μεγαλύτερες
Προκινητικός Φλοιός	Η κίνηση που απαιτείται είναι περιορισμένη Οι διάρκειες είναι μεγαλύτερες

ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΣΤΡΕΒΛΩΣΕΙΣ

ΣΤΗΝ ΑΙΣΘΗΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Ωρισμένες νόσοι προκαλούν στρεβλώσεις στην αίσθηση του χρόνου.
Παράλληλα προς τις διάφορες συνιστώσες που εμπλέκονται στην ερμηνεία της πραγματικότητας, ο Χρόνος είναι καθοριστικός στην επεξεργασία των πληροφοριών διότι προσφέρει μια ευκαιρία για την αίσθηση του περιβάλλοντος κόσμου και σχετίζεται με την αντίληψη πολλών γεγονότων.
Ο χρόνος εκτιμάται υποκειμενικά από κάθε άνθρωπο, προϋποθέτει όμως την συμμετοχή του Βιολογικού Ωρολογιού ως υπεύθυνου για τη μέτρηση του Βιολογικού Χρόνου χωρίς την επίδραση εξωτερικών ερεθισμάτων.

Η ικανότητα των ανθρώπων να εκτιμούν τον χρόνο είναι σταθερή λειτουργία που όμως εμφανίζει διακυμάνσεις εξ αιτίας ωρισμένων νόσων, τοξικών καταστάσεων ή ψυχιατρικών διαταραχών (**Teixeira S. et al.** [350], **2013**, Brain Mapping and Sensory Motor Integration, Institute of Psychiatry of Federal University of Rio de Janeiro, Βραζιλία).
Η έρευνα έχει συνδέσει την διαταραγμένη Κιρκαδική ρυθμικότητα με Ψυχολογικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων της **Διπολικής διαταραχής**, της **Εποχικής συναισθηματικής διαταραχής** και άλλων **Καταθλιπτικών διαταραχών**.
Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις για **Ψυχολογικές διαταραχές** περιλαμβάνουν Εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της Σεροτονίνης (SSRIs) που επιταχύνουν τους Κιρκαδικούς ρυθμούς και θεραπεία φωτός νωρίς το πρωί για να προκαλέσουν την έναρξη της φάσης αφύπνισης.

--- Τα άτομα με **Διπολική διαταραχή** αναφέρουν μεταξύ άλλων συμπτωμάτων, μειωμένο ύπνο κατά την διάρκεια μανιακών επεισοδίων,.
Τα μανιακά επεισόδια μειώνουν την λανθάνουσα κατάσταση ύπνου, ταχείας κίνησης των ματιών (**REM**), ενώ αυξάνουν την πυκνότητα REM, με αποτέλεσμα την αϋπνία.
Όταν οι **Joung-Ho Moon et al.** [580], **2016,** Korea Univ. College of Medicine, Νότια Κορέα, πήραν δείγματα στοματικών κυττάρων και σιελογόνου **Κορτιζόλης** από συμμετέχοντες στη μελέτη με Διπολική διαταραχή, διεπίστωσαν ότι η γονιδιακή έκφραση του ωρολογιού έγινε φάση προχωρημένη κατά τη διάρκεια **μανιακών επεισοδίων** και φάση καθυστερημένη κατά τη διάρκεια **καταθλιπτικών επεισοδίων**.

--- Η **Εποχική συναισθηματική διαταραχή** πιστεύεται ότι προκαλείται από δυσλειτουργικές Σεροτονινεργικές οδούς από τους **πυρήνες raphe** του Μεσεγκεφάλου. Οι επιτυχημένες θεραπευτικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν φάρμακα που μεταβάλλουν τη Σεροτονινεργική νευροδιαβίβαση.

--- Η **Κατάθλιψη** είναι μια συχνή συναισθηματική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από θλίψη και αίσθημα κενού και συνοδεύεται από την αίσθηση ότι ο χρόνος κυλάει πολύ αργά (**Kornbrot DE** [351], 2013, University of Hertfordshire, Αγγλία). Όμως, αυτή η υποκειμενική αίσθηση δεν αντανακλά μια ενδογενή αλλαγή στην αίσθηση του χρόνου.
Τα άτομα με κατάθλιψη βιώνουν τον χρόνο με ένα είδος αποσυγχρονισμού (**Droit-Volet S.** [352], **2013**, Blaise Pascal University, CNRS, Clermont-Ferrand, Γαλλία. Οι ασθενείς με **Μείζονα καταθλιπτική διαταραχή**, συχνά αναφέρουν αϋπνία και αφυπνίσεις νωρίς το πρωί.

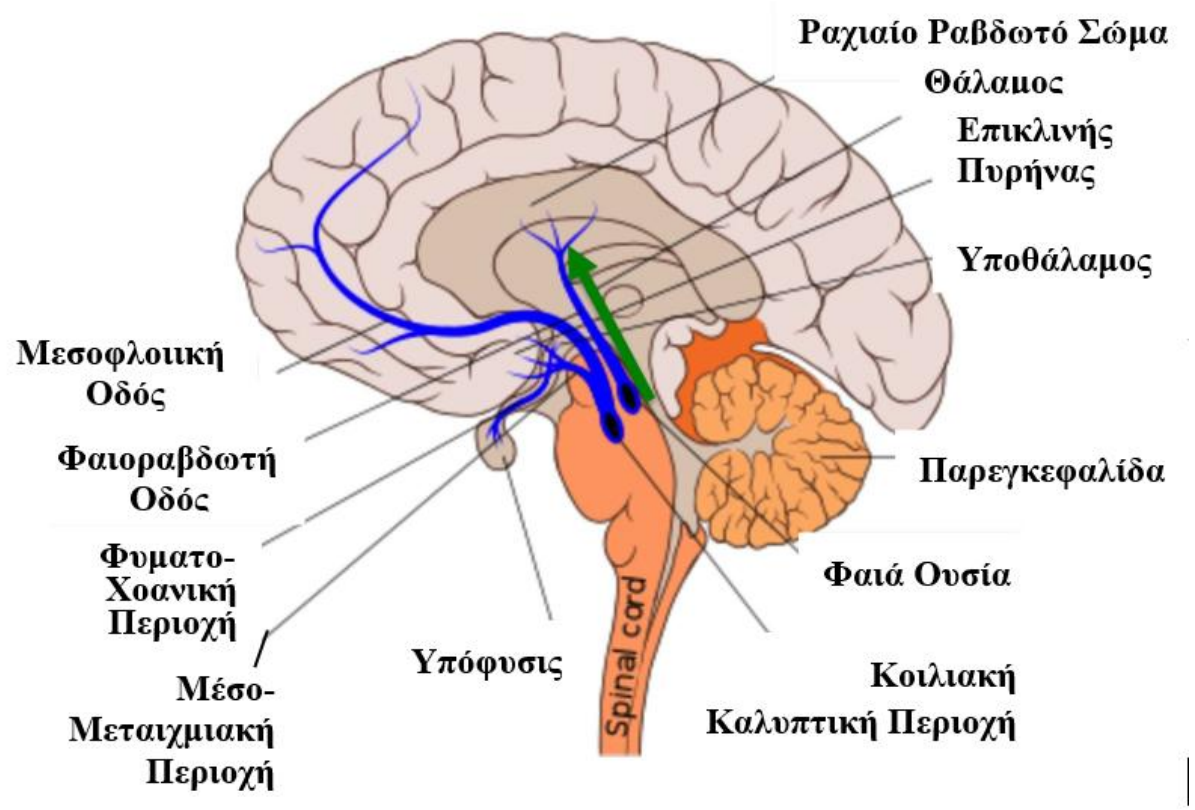
--- Η **Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής / Υπερκινητικότητας** (ΔΕΠΥ - ADHD) είναι μια νευρολογική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από επιδείνωση των εκτελεστικών λειτουργιών και επομένως και της Αίσθησης του Χρόνου, η οποία θεωρείται εκτελεστική λειτουργία.
Μια μελέτη στην οποία συμμετείχαν παιδιά με ΔΕΠΥ ανέφερε μειωμένη διάκριση των πολύ σύντομων χρονικών περιόδων (μεταξύ 1000 και 1300 χιλιοστών του δευτερολέπτου).

--- Η **Σχιζοφρένεια** θεωρείται πολύπλοκη και σοβαρή ψυχιατρική διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από συμπτώματα ψευδαισθήσεων και παραληρηματικών ιδεών που συνοδεύονται με αποδιοργάνωση της σκέψης.
Η παθογένειά της παραμένει άγνωστη, αλλά μπορεί να δημιουργήσει ελλείμματα σε ωρισμένες διαδικασίες προσοχής, μνήμης, γνώσης, εκτελεστικών λειτουργιών και αντίληψης (**Bonnot O. et al.** [353], **2011,** Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Γαλλία).

Οι έρευνες επεσήμαναν ότι η Σχιζοφρένεια μπορεί να σχετίζεται με διαταραχή στην επεξεργασία του χρόνου. Αυτή η άποψη λαμβάνει υπ' όψιν κλινικά συμπτώματα όπως ψευδαισθήσεις, ψυχοκινητική πενία, παραλήρημα και πενία λόγου.
Κλινικά και πειραματικά ευρήματα δείχνουν ότι οι ασθενείς που πάσχουν από Σχιζοφρένεια μπορούν να εκτιμήσουν τον χρόνο με λιγότερη ακρίβεια από τα υγιή άτομα. Εκτός από τα ελλείμματα προσοχής, η Σχιζοφρένεια συνδέεται επίσης με την εξασθένιση της μνήμης εργασίας.

Ωστόσο, μελέτες επεισοδιακής μνήμης έχουν δείξει ότι οι ασθενείς μπορούν να θυμούνται ότι συνέβη ένα γεγονός, αλλά δεν θυμούνται πότε συνέβη.
Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι οι ασθενείς δεν χάνουν τη μνήμη τους αλλά βιώνουν μια αποδιοργάνωση της αντίληψης του χρόνου.

--- Η **Νόσος του Πάρκινσον** συνοδεύεται από γνωστικές και κινητικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένου του άτακτου χρονισμού των κινήσεων, που συνήθως εκφράζεται ως **βραδυκινησία** ή/και **ακινησία** και ως μεγαλύτερος απαιτούμενος χρόνος για την επεξεργασία μιας πληροφορίας, που ονομάζεται **βραδυφρένεια** (**Jared G Smith et al.** [354], **2007,** School of Psychology and Clinical Language Sciences, University of Reading, Αγγλία).
Η νόσος του Parkinson χαρακτηρίζεται από Δυσλειτουργία του Κυκλώματος των Βασικών Γαγγλίων η οποία οφείλεται σε **εκφύλιση της Μελαινοραβδωτής οδού.**



ΕΙΚΟΝΑ 38 *Ντοπαμινεργική Μελαινοραβδωτή οδός (μπλε χρώμα).*
Εκτείνεται από την Φαιά ουσία έως το Ραχιαίο Ραβδωτό Σώμα.

Η εκφύλιση αυτή προκαλεί εξελικτική νέκρωση των κυττάρων του συμπαγούς τμήματος της φαιάς ουσίας. Η προκύπτουσα ελάττωση της Ντοπαμίνης στο Ραβδωτό Σώμα οδηγεί εμμέσως σε διαταραχή της αίσθησης του χρόνου.
Οι ασθενείς εμφανίζουν αυξημένο χρόνο αντίδρασης και εξασθένιση των κινήσεων και της επεξεργασίας των πληροφοριών.

Επίσης εμφανίζουν αλλοίωση της άρθρωσης κατά την ομιλία και αδυναμία διατήρησης σταθερών ρυθμών σε κινητικές εργασίες.
Μελέτες που αφορούν σε ασθενείς με Νόσο του Πάρκινσον διεξάγονται συχνά στο πλαίσιο της βαθμωτής θεωρίας για την παρατήρηση της χρονικής επεξεργασίας σε δευτερόλεπτα και λεπτά.
Τα μετωποραβδωτικά κυκλώματα μπορούν να συμμετέχουν στην εκτίμηση μεγάλων χρονικών διαστημάτων.

Γιατί ένα ωρολόϊ εμφανίζεται μερικές φορές σταματημένο ;

Πως συμβαίνει να αντιλαμβανόμαστε τον κόσμο σε αργή κίνηση κατά τη διάρκεια ενός αυτοκινητιστικού ατυχήματος ;

Μπορεί η δράση και το αποτέλεσμα να αντιστραφούν ;

Η αντίληψη του χρόνου είναι πολύ επιρρεπής σε μετρήσιμες στρεβλώσεις και ψευδαισθήσεις. Τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί αξιοσημείωτη πρόοδος στον εντοπισμό και την ποσοτικοποίηση των χρονικών ψευδαισθήσεων της διάρκειας, της χρονικής τάξης και της ταυτοχρονικότητας.

Για παράδειγμα, οι αντιληπτές διάρκειες μπορούν να αλλοιωθούν από την πολυπλοκότητα ή το μέγεθος του ερεθίσματος.

ΜΕΡΟΣ VII

ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΙΚΟΣ ΧΡΟΝΟΣ

ΚΑΙ

ΠΡΟΣΔΟΚΙΜΟ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ

ΤΟ ΜΗΚΟΣ ΤΟΥ ΤΕΛΟΜΕΡΟΥΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ

Από το **1980** που η **Elizabeth Blackburn** [52], ανεκάλυψε την ακολουθία βάσεων του DNA του Τελομερούς -- και στη συνέχεια μαζί με τον **Jack Szostak** το **1982** απέδειξαν ότι το DNA του Τελομερούς προστατεύει τα άκρα των χρωμοσωμάτων από την απώλεια του γονιδιακού τους υλικού -- ως καθολικά αποδεκτός Δείκτης Βιολογικής Γήρανσης αναγνωρίζεται το **Μήκος του Τελομερούς**.
Η βράχυνση των Τελομερών την οποία απέδειξε ο **Leonard Hayflick** [51] το **1965**, είναι ένα πολύ γνωστό χαρακτηριστικό γνώρισμα τόσο της κυτταρικής γήρανσης όσο και της γήρανσης του οργανισμού. Η επιτάχυνση του ρυθμού βράχυνσης των τελομερών είναι επίσης ένα κοινό χαρακτηριστικό των ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία.

Πολλοί ερευνητές σήμερα αποδέχονται ότι **η βράχυνση του Τελομερούς των Ανοσοκυττάρων είναι δείκτης** και πιθανώς, αιτιολογικός μηχανισμός πρώιμης θνησιμότητας και θνητότητας (**Veryan Codd** [255]**, 2013,** University of Leicester, Αγγλία**)**.
Ως εκ τούτου, **το Μήκος του Τελομερούς έχει αναγνωρισθεί ως ένας από τους πλέον αξιόπιστους Βιολογικούς Δείκτες της Γήρανσης** (**Alexander Vaiserman et al.** [476]**, 2021**, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology, Kyiv, Ουκρανία ; **Clare L Fasching** [478]**, 2018**, Telomere Diagnostics, Inc., Menlo Park, CA, ΗΠΑ ; **Anne-Julie Fattet et al.** [479]**, 2023**, Centre d'AMP Majorelle-Atoutbio, Nancy, Γαλλία).

Η γήρανση αυτή καθ'εαυτή είναι ο κύριος παράγοντας κινδύνου για τις περισσότερες παθολογικές καταστάσεις που απειλούν την υγεία και ευοδώνουν χρόνιες διαταραχές που επηρεάζουν τους ηλικιωμένους, συμπεριλαμβανομένων της Ανοσογήρανσης, των Καρδιομεταβολικών διαταραχών, της Οστεοπόρωσης, της Σαρκοπενίας, της Αρθρίτιδας, του Καταρράκτη, των Νευρο-εκφυλιστικών ασθενειών και των περισσότερων Καρκίνων (**Franceschi et al.** [580]**, 2018,** University of Bologna, Ιταλία ; Lobachevsky University, Nizhny Novgorod, Ρωσσία).

Συνεπώς, η ανάπτυξη αποτελεσματικών εργαλείων για την επιβράδυνση του ρυθμού γήρανσης αποτελεί **στόχευση προτεραιότητας** για τους ερευνητικούς οργανισμούς και για τους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής υγείας σ' όλες τις χώρες (**Yabluchanskiy et al**. [581]**, 2018,** Akadémiai Kiadó, Hungarian Academy of Sciences, Ουγγαρία).
Σ' αυτό το πλαίσιο, ένα σημαντικό καθήκον είναι η ανάπτυξη αποτελεσματικών εργαλείων για την **αξιολόγηση του ρυθμού γήρανσης** τόσο σε άτομα όσο και σε ομάδες ασθενών που συμμετέχουν σε κλινικές δοκιμές που στοχεύουν ειδικά στη γήρανση και στην σχετική μ'αυτήν, πολυνοσηρότητα.

Προς την κατεύθυνση αυτή, κατεβλήθησαν σημαντικές προσπάθειες στις τελευταίες δεκαετίες για την ανάπτυξη μεθόδων μέτρησης της βιολογικής γήρανσης που να είναι αξιόπιστες, ακριβείς και ισχυρές.

Βιολογικές παράμετροι που χαρακτηρίζουν διαδικασίες που σχετίζονται με τη γήρανση είναι :

η **Γονιδιωματική αστάθεια** , η **Κυτταρική γήρανση** , η **Μεθυλίωση του DNA** , η **Πρωτεόσταση** και η **Μιτοχονδριακή λειτουργία**.

Όμως, κάθε μία από τις παραπάνω διαδικασίες μόνη της, δεν αποτελεί μια πλήρως αξιόπιστη μέθοδο μέτρησης της βιολογικής ηλικίας.

Η Βιολογική Γήρανση είναι μια διαδικασία ή ένα σύνολο διαδικασιών που προκαλούν **επιδείνωση της βιωσιμότητας των οργάνων με την πάροδο του χρόνου, ενώ η Χρονολογική Γήρανση** αναφέρεται απλώς στο **πέρασμα του χρόνου.**

Η **Βιολογική Ηλικία**, που χρησιμοποιείται συχνά για την μέτρηση της προόδου της βιολογικής γήρανσης, υποδεικνύει το προσδόκιμο ζωής και την κατάσταση υγείας ενός ατόμου.

Η **Χρονολογική Ηλικία** μετρά τα χρόνια ζωής των ατόμων, όχι το λειτουργικό τους επίπεδο, ούτε την εμπειρία ζωής ή την ευπάθεια σε ασθένειες και αναπηρίες που σχετίζονται με την γήρανση. Κατά συνέπειαν, άτομα με την ίδια Χρονολογική Ηλικία μπορεί να γερνούν διαφορετικά, πιθανώτατα λόγω των διακυμάνσεων στους θεμελιώδεις βιολογικούς μηχανισμούς γήρανσης.

Η Βιολογική Ηλικία επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες όπως η φυσική κατάσταση, η κληρονομικότητα, οι στρεσογόνοι παράγοντες - εσωτερικοί, εξωτερικοί, περιβαλλοντικοί - και προβλέπει την θνησιμότητα και την εμφάνιση διαφόρων διαταραχών που σχετίζονται με την ηλικία, όπως Καρδιαγγειακές παθήσεις, Διαβήτης, Καρκίνος και νόσος Alzheimer.

Επομένως, η Βιολογική Ηλικία είναι χρήσιμη για την κλινική και κοινοτική επιτήρηση και την αξιολόγηση παρεμβάσεων για την καθυστέρηση ή την πρόληψη ασθενειών και αναπηριών που σχετίζονται με τη γήρανση.

Οι μέθοδοι εκτίμησης Βιολογικής Ηλικίας βασίζονται σε **Βιοδείκτες Γήρανσης** και "μεταφράζουν" αυτές τις τιμές σε έτη χρησιμοποιώντας τα εξελισσόμενα μαθηματικά μοντέλα. Μέχρι σήμερα, δεν υπήρχε αξιόπιστο μαθηματικό μοντέλο για την "μετάφραση" των Βιοδεικτών Γήρανσης σε έτη Συμβατικής Χρονολόγησης της Ηλικίας κατά τους **Solim Essomandan et al.** [477], **2023,** Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, Κίνα.

Σύμφωνα με την **Αμερικανική Ομοσπονδία Έρευνας για τη Γήρανση** (**2016**), ένας πραγματικός Βιοδείκτης Γήρανσης πρέπει να πληροί τα ακόλουθα κριτήρια:

1) Να προβλέπει το προσδόκιμο ζωής καλύτερα από τη χρονολογική ηλικία,

2) Να παρακολουθεί τους μηχανισμούς που διέπουν τη διαδικασία γήρανσης αλλά όχι μια συγκεκριμένη ασθένεια,

3) Να υποβάλλεται σε επαναλαμβανόμενες δοκιμές χωρίς να βλάπτει το άτομο,

4) Να είναι ελέγξιμος τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους.

Το **Μήκος του Τελομερούς** διαθέτει όλες τις ανωτέρω ιδιότητες που το καθιστούν κατάλληλο για χρήση ως **Βιοδείκτης Γήρανσης**.
Είναι γνωστό ότι τα Τελομερή εμπλέκονται καθοριστικά στη διαδικασία της κυτταρικής γήρανσης αλλά ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει **η αναγνώριση των Τελομερών ως ειδικών αισθητήρων Ενδογενούς και Εξωγενούς Stress** (**Victorelli** and **Passos** [511]**, 2017,** Newcastle University Institute for Ageing, Newcastle upon Tyne, Αγγλία).
Επίσης, **ο ρυθμός βράχυνσης του Τελομερούς που σχετίζεται με την ηλικία, θεωρείται συνήθως ως σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στη γήρανση του οργανισμού** και στη **μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης (McHugh** and **Gil** [512]**, 2018,** Imperial College London, Αγγλία).

Ως εκ τούτου, το **Μήκος του Τελομερούς** αναγνωρίζεται σήμερα από πολλούς συγγραφείς ως ισχυρός και αξιόπιστος **Βιοδείκτης της Γήρανσης** και των παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται μ' αυτήν.
Τα πλεονεκτήματα του Μήκους του Τελομερούς ως Βιοδείκτη της Γήρανσης επιβεβαιώνονται από μια πολύ πρόσφατη - Σεπτ. **2023** - πολυκεντρική ανασκόπηση **414** μελετών από τις ΗΠΑ με **743,019** συμμετέχοντες.

Οι ηλικίες ήσαν **0-112** ετών και η έρευνα αποσκοπούσε στη συσχέτιση της Βιολογικής με τη Χρονολογική Ηλικία καθ 'όλη τη διάρκεια της ζωής, καθώς και στην προγνωστική ισχύ του μήκους του Τελομερούς ως προς την κατάσταση της νόσου, την θνησιμότητα και την θνητότητα.

Μελετήθηκε επίσης η ανταπόκριση στην έκθεση σε δυσμενείς ή ευεργετικούς παράγοντες (**Qiaofeng Ye, Abner T. Apsley et al. [514], 2023,** The Pennsylvania State University, Dep't of Psychiatry and Behavioral Science ; Tulane University School of Medicine, LA, ΗΠΑ).
Αυτή η μετα-ανάλυση αποκάλυψε την μη γραμμική τάση βράχυνσης του μήκους του Τελομερούς σ' όλη τη διάρκεια της ανθρώπινης ζωής και παρέχει μια τιμή αναφοράς για μελλοντικές μελέτες.

Επιπλέον, το **Μήκος του Τελομερούς** αναγνωρίζεται ως ένας **ελκυστικός Βιοδείκτης** για την παρακολούθηση των αλλαγών στο ρυθμό γήρανσης του ανθρώπου κατά τις δοκιμές παρέμβασης που σχεδιάζονται για να καθυστερήσουν την εμφάνιση ή/και την εξέλιξη παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται με τη γήρανση.

Επίσης, η μέτρηση του μήκους των τελομερών αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως **κλινικός προγνωστικός δείκτης** του κινδύνου των ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία.

Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι για τη μελέτη του μήκους των τελομερών των κυττάρων του αίματος προκειμένου να χρησιμοποιηθεί ως **Κλινικός Βιοδείκτης**. Η πρώτη είναι μια **προσέγγιση μελέτης-παρατήρησης**, η οποία μετρά άμεσα τα μήκη των τελομερών και τα συγκρίνει με ένα πληθυσμό ατόμων που ταιριάζουν με την ηλικία και το φύλο. Αυτές οι άμεσες ανιχνεύσιμες μετρήσεις μπορούν να θεωρηθούν ότι καθρεπτίζουν την τρέχουσα κατάσταση υγείας ή ασθένειας ενός ατόμου.
Το αυξανόμενο ενδιαφέρον για την εξατομικευμένη Ιατρική, η προσβασιμότητα σε γονότυπους υψηλής απόδοσης και η επακόλουθη απόκτηση μεγάλων όγκων γενετικών δεδομένων, γέρνουν την πλάστγγα προς την δεύτερη μέθοδο, την **Μεντελική Τυχαιοποίηση** η οποία χρησιμοποιεί γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με το μήκος των τελομερών.

Όταν αξιολογούνται από κύτταρα στην κυκλοφορία του αίματος, τα Τελομερή μπορούν να παρουσιάσουν διακύμανση από τα γενετικά καθορισμένα μήκη τους λόγω αλλαγών που προκαλούνται από το περιβάλλον. Όμως η μέτρηση του Τελομερούς των κυττάρων του αίματος παραμένει ένας **Ισχυρός δείκτης βιολογικής υγείας και ευεξίας** που μαζί με γενετικά καθωρισμένα μήκη τελομερών μπορούν να παρέχουν πληροφορίες για τον σχεδιασμό πολιτικών βελτίωσης της υγειονομικής περίθαλψης.

Ο ΑΙΣΘΗΤΟΣ - ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΙΚΟΣ ΧΡΟΝΟΣ

ΑΝΑΣΤΕΛΛΕΙ Η ΕΠΙΤΑΧΥΝΕΙ ΤΗΝ ΓΗΡΑΝΣΗ;

Τις τελευταίες δεκαετίες, η μελέτη του χρόνου έχει κερδίσει αυξανόμενη προσοχή στις Γνωστικές επιστήμες. Εκτεταμένη εμπειρική έρευνα έχει παράσχει ευρείες γνώσεις σχετικά με τους καθοριστικούς παράγοντες της αντίληψης και της επεξεργασίας του χρόνου, την συσχέτιση με την προσοχή και την μνήμη, καθώς και το νευρωνικό υπόβαθρο της δημιουργίας της αίσθησης του χρόνου (**Matthews and Meck [498], 2016,** University of Cambridge, Αγγλία).

Με ιδιαίτερο ενδιαφέρον υποδέχεται η Επιστημονική Κοινότητα τις πρόσφατες μελέτες που αναφέρονται στις συσχετίσεις του Υποκειμενικού χρόνου, με ευεργετικά αποτελέσματα (υποκειμενική ευεξία και σωματική υγεία) στη μέση και όψιμη ενήλικη ζωή. Τα εμπειρικά ευρήματα καθιερώνουν τον Υποκειμενικό χρόνο ως αξιόπιστο **Προγνωστικό Παράγοντα Ευημερίας και Υγείας** όπως επισημαίνουν οι **Martina Gabrian et al. [489] , 2017** από το Πανεπιστήμιο της Χαϊδελβέργης, Γερμανία.

Οι θετικές υποκειμενικές αντιλήψεις χρόνου (μια αισιόδοξη άποψη για το μέλλον, η εστίαση στο θετικό περιεχόμενο των προηγούμενων και μελλοντικών χρόνων και οι αισιόδοξες, ευνοϊκές αξιολογήσεις και προσδοκίες που σχετίζονται με το χρόνο), συσχετίσυηκαν με μεγαλύτερη ευεξία και καλύτερη σωματική υγεία.
Αντιθέτως, οι αρνητικές υποκειμενικές αντιλήψεις χρόνου συνδέθηκαν με χαμηλότερα επίπεδα υγείας και ευημερίας.
Η ανάπτυξη ενός τυποποιημένου εννοιολογικού πλαισίου για τη μελέτη του Υποκειμενικού χρόνου περιλαμβάνει τρεις πτυχές των νοητικών αναπαραστάσεων του χρόνου :

1 . **Χρονική επεξεργασία (τάξης** και **συγχρονικότητας**),

2 . **Αντίληψη του χρόνου από την άποψη της ροής**, και

3 . **Αντίληψη του χρόνου από την άποψη της διάρκειας**.

Ο Υποκειμενικός χρόνος ορίζεται ως η

Συνειδητή ή Ασυνείδητη Νοητική Αναπαράσταση

των Χρονικών Πληροφοριών.

Ενώ η χρονική επεξεργασία αντιπροσωπεύει βασικές (κυρίως ασυνείδητες) διαδικασίες, οι έννοιες της ροής και της διάρκειας ορίζονται ως πτυχές της πιο συνειδητής αντίληψης του χρόνου.
Όταν αναφερόμεθα σε αποτελέσματα που σχετίζονται με την υγεία, χρησιμοποιούμε σκόπιμα μια ευρεία αντίληψη της υγείας, της Σωματικής, Λειτουργικής, Γνωστικής, Ψυχολογικής καθώς και Υποκειμενικής υγείας, συμπεριλαμβανομένων.

Η γήρανση συνδέεται συχνά με αναπόφευκτη βιολογική παρακμή.
Ωστόσο, η έρευνα δείχνει ότι η **Υποκειμενική Γήρανση** - οι απόψεις που έχουν οι άνθρωποι για τη δική τους ηλικία και γήρανση - συμβάλλει καθοριστικά στο πόσο μακρά και υγιή ζωή θα έχουν.

Η Υποκειμενική ηλικία και η Αυτο-αντίληψη της γήρανσης είναι οι δύο πιο μελετημένες πτυχές της υποκειμενικής γήρανσης.
Το **2018**, στα Πανεπιστήμια Twente της Ολλανδίας και Friedrich-Alexander στην Erlangen-Nuremberg της Γερμανίας [499], έγινε μια εκτενής **ανασκόπηση 41 μελετών** που είχαν ως αντικείμενο τα μακροχρόνια αποτελέσματα της υποκειμενικής ηλικίας και της αυτο-αντίληψης της γήρανσης επί της υγείας των συμμετεχόντων.

Σε ένα ευρύ φάσμα δεικτών υγείας, αυτές οι μελέτες παρέχουν στοιχεία για τη διαχρονική σχέση της υποκειμενικής γήρανσης με την υγεία και την μακροζωία. Τρεις δρόμοι θα μπορούσαν να εξηγήσουν αυτή τη σχέση :

Φυσιολογικές, **Συμπεριφορικές** και **Ψυχολογικές** οδοί.

Πολύ λίγες μελέτες έχουν ασχοληθεί με τις Φυσιολογικές οδούς. Τα στοιχεία για τις Συμπεριφορικές οδούς, ιδιαίτερα για τις συμπεριφορές υγείας, είναι ισχυρότερα. Οι μελέτες που επικεντρώνονται στις Ψυχολογικές οδούς έχουν συμπεριλάβει μια ποικιλία μηχανισμών, που κυμαίνονται από τον έλεγχο και την ρύθμιση της ανάπτυξης έως την ψυχική υγεία. υγεία.
Δεδομένης της αύξησης του αριθμού των ηλικιωμένων παγκοσμίως, ακόμη και μια μικρή θετική αλλαγή στην υποκειμενική γήρανση μπορεί να έχει σημαντικό κοινωνικό αντίκτυπο όσον αφορά στα οφέλη για την υγεία.

Η ηλικία που αισθάνεται ένα άτομο, είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας της ευημερίας και της υγείας του μακροπρόθεσμα
κι αυτό δείχνει ότι οι άνθρωποι διαθέτουν μια αυτογνωσία που παρέχει μια αξιόπιστη εικόνα για τη διαδικασία γήρανσης τους.
Φαίνεται ότι αυτή η αυτογνωσία έχει ευρείες επιπτώσεις στην καθημερινή ζωή και στη λειτουργία ενός ατόμου.

Η υποκειμενική ηλικία ενός ατόμου διαμορφώνεται από πεποιθήσεις μεταγνωστικές σχετικά με την γήρανση, συμπεριλαμβανομένων τόσο των προσδοκιών για τυπικές αλλαγές, αλλά κυρίως της συνειδητοποίησης και της ερμηνείας των προσωπικών εμπειριών. Οι προσωπικές απόψεις σχετικά με τη γήρανση, όπως τα στερεότυπα ηλικίας και η υποκειμενική γήρανση, μπορούν να επηρεάσουν διάφορες καταστάσεις υγείας αργότερα στη ζωή.

Τα τελευταία 30 χρόνια, πολλές πειραματικές και μακροχρόνιες εργασίες έχουν αποδώσει άφθονα στοιχεία γι' αυτή τη σύνδεση και έχουν δείξει ότι οι απόψεις των ατόμων σχετικά με την γήρανση επηρεάζουν σημαντικά το πόσο υγιείς είναι καθώς και το προσδόκιμο επιβίωσης τους (**Ruth A Lamont** [500]**, 2015,** University of Kent, Αγγλία)**.**

Υπό το φως αυτών των αναπαραγόμενων ευρημάτων, οι ερευνητές αντιμετωπίζουν τώρα το καθήκον να διερευνήσουν και να κατανοήσουν τις οδούς και τους μηχανισμούς με τους οποίους οι απόψεις που έχει ένα άτομο για τη γήρανση του, επηρεάζουν την υγεία και την μακροζωία του.

Οι υπάρχουσες μετα-αναλύσεις και ανασκοπήσεις επικεντρώνονται στα στερεότυπα ηλικίας ή/και στην υποκειμενική γήρανση (δηλαδή, αυτο-αντιλήψεις για τη γήρανση ή την υποκειμενική ηλικία).

Τα ευρήματα των περισσοτέρων από τις πιο αξιόπιστες εργασίες ήσαν πράγματι εντυπωσιακά :

Τα ηλικιωμένα άτομα με πιο αρνητικά στερεότυπα ηλικίας ήταν πιο πιθανό να νοσηλευθούν για διάφορες αιτίες και είχαν μικρότερη πιθανότητα να ανακάμψουν από αναπηρία (**Levy, Slade, Murphy, & Gill** [272]**, 2012**).
Επίσης, εμφάνιζαν μια πιο απότομη μείωση της ακοής σε μια περίοδο 36 μηνών (Levy, Slade, & Gill, 2006) σε αντιδιαστολή προς τους ηλικιωμένους με θετικές αντιλήψεις και θετικά στερεότυπα ηλικίας (Levy, Slade, Chung, & Gill, 2014).

Μακροπρόθεσμες Επιπτώσεις της Υποκειμενικής Γήρανσης

Οι άνθρωποι προβληματίζονται συχνά για το φαινόμενο της γήρανσης τους και προσπαθούν να το ερμηνεύσουν.
Καθώς τα άτομα μεγαλώνουν, η ημερολογιακή ηλικία μπορεί να γίνει όλο και περισσότερο μια υποκειμενική μεταβλητή.

Μια ενδιαφέρουσα εργασία από Πανεπιστήμια των ΗΠΑ, της Ολλανδίας και της Γερμανίας, προτείνει την έννοια της **Επίγνωσης της Γήρανσης (Awareness of Aging)**. Η έννοια αυτή προτείνεται ως μια υπερκείμενη Νοητική Επεξεργασία που μπορεί να εξυπηρετήσει μια ολοκληρωμένη λειτουργία στην αναπτυξιακή έρευνα για την υποκειμενική γήρανση (**Manfred Diehl et al**.[503]**, 2014,** Florida State University; Lasell College, Massachusetts, ΗΠΑ ; University of Twente, Ολλανδία ; Heidelberg University ; Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg, Γερμανία).
Υποστηρίζεται επίσης ότι οι διαδικασίες της Γήρανσης είναι εγγενώς αυτοσχετιζόμενες και ότι η Επίγνωση αυτή είναι μια ιδιαίτερη πτυχή της αυτογνωσίας που οδηγεί σε συγκεκριμένη, σχετιζόμενη με τη γήρανση αυτογνωσία, την οποία με τα χρόνια τα ηλικιωμένα άτομα ενσωματώνουν στην αυτο-ιδέα και την προσωπική τους ταυτότητα.

Η έννοια της **Υποκειμενικής Γήρανσης** εξετάζει τον τρόπο με τον οποίο οι άνθρωποι προβληματίζονται για τη δική τους ανάπτυξη και γήρανση, καθώς κινούνται προς την ενηλικίωση και τα γηρατειά (**Jochen Brandtstadter et al.** [791]**, 2002**, Center for Advanced Study in the Behavioral Sciences, Stanford ; **Susanne Wurm et al.** [792]**, 2017**, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg ; Bielefeld University ; Heidelberg University, Γερμανία ; Colorado State University, ΗΠΑ ; University of Twente, Ολλανδία).

Δηλαδή, εκτός από τη χρήση της χρονολογικής ηλικίας τους ως δείκτη της θέσης τους στην πορεία της ζωής, τα άτομα ερμηνεύουν τις εμπειρίες τους σύμφωνα με την δική τους, υποκειμενική διαδικασία γήρανσης.
Έτσι δημιουργούν μια αίσθηση του ρέοντος χρόνου και της Υποκειμενικής Ηλικίας τους (**Gunhild Hagestad et al.** [793]**, 2015**, Norwegian Social Research, Oslo, Νορβηγία ; Oregon State University, Corvallis, ΗΠΑ).

Όπως έχει υποστηριχθεί, αυτή η αίσθηση της Υποκειμενικής Γήρανσης γίνεται τελικά σημαντικό μέρος της ταυτότητας των ατόμων (**Elisabeth Diehl et al.** [789]**, 2021**, University of Mainz ; University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg ; Federal Institute for Occupational Safety and Health, Berlin, Γερμανία).

Εννοιολογικά, η Υποκειμενική Γήρανση είναι μια μεταβλητή σε ατομικό επίπεδο που δείχνει πώς ένα άτομο αντιλαμβάνεται, ερμηνεύει και αξιολογεί τη δική του γήρανση σε σχέση με τις υπάρχουσες πολιτιστικές αναπαραστάσεις του τι μπορεί να σημαίνει η γήρανση και το γήρας.
Η επίδραση της υποκειμενικής ηλικίας στα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα που σχετίζονται με την υγεία, πολύ λίγο έχει εξεταστεί σε πειραματικές μελέτες. Υπάρχουν περισσότερα στοιχεία σχετικά με τις μακροπρόθεσμες συνέπειες της υποκειμενικής γήρανσης στην υγεία και την θνησιμότητα.

Τρεις πρόσφατες ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας εξέτασαν τα υπάρχοντα στοιχεία σχετικά με την επίδραση των υποκειμενικών μεταβλητών γήρανσης σε διαφορετικά θέματα υγείας (**Kotter-Grühn et al.** [779]**, 2016 ,** Duke University, Durham, N.C., ΗΠΑ ; **Krystal Warmoth et al.** [780]**, 2016,** University of Exeter Medical School, Exeter, HB ; **Gerben J Westerhof et al.** [781]**, 2023,** University of Twente, Enschede, Ολλανδία ; Colorado State University, ΗΠΑ ; Heidelberg University & University of Greifswald, Γερμανία).

Τα άτομα που αντιλαμβάνονταν τη γήρανση τους ως ευνοϊκή ή αισθάνονταν νεώτερα από ό,τι ήσαν ημερολογιακά, παρέμειναν στην πραγματικότητα πιο υγιή.

Συγκεκριμένα, τα άτομα με πιο θετικές αντιλήψεις για τον εαυτό τους και την γήρανση τους, έδειξαν βελτιωμένη λειτουργική υγεία και σωματική απόδοση όπως η ταχύτητα βάδισης (**Deirdre A. Robertson et al.** [782]**, 2015** ; **Sargent-Cox et al.** [783]**, 2012**) και έζησαν περισσότερο από εκείνους με αρνητικές αντιλήψεις για τον εαυτό τους και για την γήρανση τους και με υποκειμενική ηλικία μεγαλύτερη της ημερολογιακής (**Kotter-Grühn et al.** [784]**, 2009,** Max Planck Institute for Human Development, Berlin, Γερμανία **; Isla Rippon et al.** [785] **2015,** University College London, Αγγλία).

Σε μια κλασική μελέτη των **Levy, Slade, Kunkel** και **Kasl** [501]**, 2002,** Yale University, New Haven, Connecticut, ΗΠΑ, οι ενήλικες με πιο θετικές αυτο-αντιλήψεις για τη γήρανση - που είχαν μελετηθεί πριν 23 χρόνια - έζησαν, κατά μέσο όρο, **7,5 χρόνια περισσότερο** από τα άτομα με αρνητικές αυτο-αντιλήψεις για τη γήρανση. Αυτό το πλεονέκτημα παρέμεινε και μετά την συμπερίληψη της ηλικίας, του φύλου, της μοναξιάς, της κοινωνικο-οικονομικής κατάστασης και της λειτουργικής υγείας ως συμμεταβλητών.

Το δείγμα απετελείτο από **660** άτομα ηλικίας **50 ετών και άνω,** που συμμετείχαν στην κοινοτική έρευνα "**Διαχρονική Μελέτη Γήρανσης και Συνταξιοδότησης του Οχάιο (OLSAR)"**. Με την αντιστοίχιση της OLSAR με τα δεδομένα θνητότητας που είχαν ληφθεί πρόσφατα από τον **Εθνικό Δείκτη Θανάτου**, οι συγγραφείς ήσαν σε θέση να διεξαγάγουν αναλύσεις επιβίωσης. Τα ευρήματα δείχνουν ότι **οι αυτο-αντιλήψεις των συγκεκριμένων ομάδων μπορούν να επηρεάσουν τη διάρκεια ζωής**.

Είναι ενδιαφέρον ότι αυτή η επίδραση ήταν επίσης μεγαλύτερη από το κέρδος σε χρόνια ζωής που είναι γνωστό από άλλες μελέτες για φυσιολογικές παραμέτρους (π.χ. χαμηλή χοληστερόλη ή φυσιολογική συστολική αρτηριακή πίεση) **ή συμπεριφορές υγείας** (π.χ. χαμηλότερος δείκτης μάζας σώματος, απουσία ιστορικού καπνίσματος, άσκηση)**.**

Επιπλέον, δύο πρόσφατες διαχρονικές μελέτες δείχνουν ότι το αίσθημα μεγαλύτερης ηλικίας αυξάνει τον κίνδυνο για ολονύκτια νοσηλεία ηλικιωμένων. Αντιθέτως, οι θετικές αυτο-αντιλήψεις για τη γήρανση μειώνουν τον κίνδυνο για ολονύκτια νοσηλεία (**Angelina R Sutin et al. [786], 2016,** Florida State University, ΗΠΑ ; University of Montpellier, Γαλλία ; Waseda University, Shinjuku, Tokyo, Ιαπωνία) ; **Jennifer K. Sun et al. [787], 2017,** Univ. of Michigan, Ann Arbor, Michigan ; Harvard T.H. School of Public Health, Boston, ΗΠΑ).

Μια συστηματική αναζήτηση σε βάσεις δεδομένων (APA PsycInfo, PubMed, Web of Science και Scopus) ωδήγησε σε **99 άρθρα**, με αναφορά σε **107 μελέτες**.
Οι μελέτες είχαν μέσο μέγεθος δείγματος **1.863 ενήλικες** με Μέση ηλικία τα **66 έτη**. Παρόλο που τα αποτελέσματα έδειξαν υψηλή ετερογένεια στη διαχρονική σχέση μεταξύ Υποκειμενικής ηλικίας και αποτελεσμάτων υγείας, δεν υπήρχαν διαφορές στις επιδράσεις των παραμέτρων Χρονολογική ηλικία, καθεστώς του κράτους πρόνοιας (σύστημα κοινωνικής ασφάλισης), διάρκεια παρακολούθησης, τύπος του αποτελέσματος που σχετίζεται με την υγεία ή ποιότητα της μελέτης.

Η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να επικεντρωθεί στην αποσαφήνιση των οδών που μεσολαβούν στη σχέση μεταξύ Υποκειμενικής ηλικίας και αποτελεσμάτων υγείας, καθώς και στις πιθανές αμφίδρομες επιδράσεις.
Ισχυρότερες επιδράσεις βρέθηκαν σε μελέτες με νεώτερους συμμετέχοντες.

Τούτο υποδηλώνει ότι οι ευεργετικές επιδράσεις της Νεώτερης Υποκειμενικής ηλικίας είναι ισχυρότερες όταν δεν έχουν ακόμη εμφανισθεί προβλήματα υγείας που σχετίζονται με την ηλικία.
Τα αποτελέσματα ήσαν ισχυρότερα σε χώρες όπου οι κρατικές παροχές κοινωνικής πρόνοιας ήσαν ελάχιστες !

Μια πρόσφατη έξαρση συστηματικών και μετα-αναλυτικών ανασκοπήσεων διερεύνησε περαιτέρω τη σχέση της Υποκειμενικής ηλικίας με τα αποτελέσματα που σχετίζονται με την υγεία (**Felicia Alonso Debreczeni et al.** [788]**, 2021,** Western Sydney University, Penrith, Australia).

Αυτές οι πρόσφατα δημοσιευμένες ανασκοπήσεις (**Chang et al., 2020 Tully-Wilson et al., 2021** [582] [583], Yale School of Public Health, New Haven, Connecticut, ΗΠΑ ; Schools of Health and Behavioural Sciences, ΗΠΑ, Γερμανία, Αυστραλία, Ισραήλ, Ελβετία) και μετα-αναλύσεις (**Grace Y Liu et al.** [790]**, 2020,** Whitehead Institute for Biomedical Research ; MIT, Cambridge, MA, USA) παρέχουν περισσότερα στοιχεία και επιβεβαιώνουν την θετική σχέση μεταξύ Υποκειμενικής ηλικίας και αποτελεσμάτων υγείας.

Παρόλο που ο αριθμός των μελετών έχει αυξηθεί κατά την τελευταία δεκαετία, η εικόνα που προκύπτει από αυτές τις πρόσφατες ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις των επιπτώσεων της Υποκειμενικής ηλικίας σε αποτελέσματα σχετικά με την υγεία, παραμένει ελλιπής για δύο λόγους :

Πρώτον, αρκετές μελέτες επικεντρώθηκαν σε μία συγκεκριμένη εκδοχή Υποκειμενικής ηλικίας και δεν συνέκριναν διαφορετικές, ανταγωνιστικές εκδοχές.
Δεύτερον, αρκετές από αυτές τις πιο πρόσφατες ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις συμπεριέλαβαν διασταυρούμενες μελέτες στη δεξαμενή μελετών τους, ενδεχομένως υπερεκτιμώντας τις συσχετίσεις μεταξύ Υποκειμενικής ηλικίας και αποτελεσμάτων υγείας και αγνοώντας το γεγονός ότι **μόνο δεδομένα από διαχρονικές πολυπληθυσμιακές μελέτες επιτρέπουν τεκμηριωμένα συμπεράσματα**.

ΜΕΡΟΣ VIII

Η ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

ΔΥΝΑΜΙΚΟΣ ΧΡΟΝΟΣ

Ο Δυναμικός Χρόνος είναι μια εξειδικευμένη κλίμακα χρόνου που χρησιμοποιείται για να περιγράψει την κίνηση των αντικειμένων στον Χώρο. Πιο συγκεκριμένα, στις αναλύσεις Χρονοσειρών, η **Δυναμική Στρέβλωση του Χρόνου** * είναι ένας αλγόριθμος που μετράει την ομοιότητα μεταξύ δύο χρονικών ακολουθιών διαφορετικής ταχύτητας.

Ο **Δημήτριος Ματσάκης** [339] **,** "Πατέρας του χρόνου" (Father of time) ή "Κύριος του χρόνου" (Time Lord), γεννήθηκε στο Μιζούρι των ΗΠΑ και κατάγεται από την Κάρπαθο. Είναι Διευθυντής του Τμήματος Υπηρεσιών Χρόνου του Ναυτικού Παρατηρητηρίου των ΗΠΑ, Washington DC, από το 1977 και ήταν Πρόεδρος της Διεθνούς Επιτροπής Χρόνου της Διεθνούς Ένωσης Αστρονομίας, από το 2003 έως το 2006.

Εμελέτησε τα θεμελιώδη σωματίδια της Φυσικής στο MIT (Massachusetts Institute of Technology) και στη συνέχεια σπούδασε Αστρονομία στο Berkeley της Καλιφόρνιας, δίπλα στον Αμερικανό φυσικό **Charles H. Townes**, ο οποίος το **1964** μοιράστηκε το βραβείο Νόμπελ Φυσικής, για την εφεύρεση της συσκευής Laser. Σύμφωνα με τον Δημήτριο Ματσάκη :

--- "Ο Χρόνος μπορεί να ορισθεί ως η συνιστώσα που συνδέεται με την εξέλιξη των κλειστών συστημάτων.

--- Για το χρόνο υπάρχουν πολλές θεωρίες, αλλά δεν πιστεύω καμία. Προσωπικά νομίζω ότι ο χρόνος υπάρχει μόνο ως μέτρο της αλληλεπίδρασης δύο πραγμάτων. Είναι μια ιδέα που βασίζεται στη θεωρία της σχετικότητας του Αϊνστάϊν, όπου η ροή του χρόνου δεν είναι σταθερή. ***Χωρίς αλληλεπίδραση ο χρόνος δεν έχει σημασία***. *Αν με ρωτούσαν τώρα, τι είναι ο χρόνος, θα επέλεγα έναν πιο Αριστοτελικό ορισμό :*

Η συντεταγμένη εκείνη που μπορεί να σχετίζεται απλά με μια διαδοχική επιτόπια σειρά γεγονότων".

***** Για παράδειγμα, οι ομοιότητες κατά την βάδιση μπορούν να εντοπισθούν χρησιμοποιώντας την Δυναμική Στρέβλωση του Χρόνου, ακόμη και αν το ένα άτομο περπατούσε ταχύτερα από το άλλο ή εάν υπήρξαν επιταχύνσεις και επιβραδύνσεις κατά τη διάρκεια μιας παρατήρησης.
Η Δυναμική Στρέβλωση του Χρόνου έχει εφαρμοσθεί σε χρονικές ακολουθίες δεδομένων βίντεο, ήχου και γραφικών. Οποιαδήποτε δεδομένα που μπορούν να μετατραπούν σε μονοδιάστατη ακολουθία μπορούν να αναλυθούν με την Δυναμική Στρέβλωση του Χρόνου.

Μια πολύ γνωστή εφαρμογή είναι η αυτόματη αναγνώριση ομιλίας, για να αντιμετωπίσει διαφορετικές ταχύτητες ομιλίας. Άλλες εφαρμογές περιλαμβάνουν αναγνώριση ομιλητών και αναγνώριση υπογραφής στο διαδίκτυο.

--- *"Το **Master Clock** βασίζεται στη λειτουργία 400 περίπου ατομικών ωρολογιών, εγκατεστημένων σε 85 χώρες που μετρούν τον χρόνο. Αυτά είναι τόσο ακριβή ώστε να μην χάσουν ούτε ένα δευτερόλεπτο στα επόμενα **300 εκατομμύρια χρόνια*** !"

Αναρωτιέστε από πού προέρχεται η ώρα που βλέπουμε στα έξυπνα κινητά μας (smartphones) ή στον υπολογιστή μας ή πώς το κινητό μας δείχνει τη σωστή ώρα κάθε στιγμή και σε κάθε σημείο της γης.
Η απάντηση είναι ότι το έξυπνο κινητό μας δεν είναι από μόνο του «έξυπνο». Έχει προγραμματισθεί από τα συγκεκριμένα Ελληνικά χέρια να συμπεριφέρεται "έξυπνα". Το Master Clock λειτουργεί με τον μηχανισμό του παραδοσιακού εκκρεμούς, που υπολογίζει την ταλάντευση της ακτινοβολίας ατόμων **Καισίου-133** - το οποίο είναι ένα ισότοπο του ραδιενεργού στοιχείου Καισίου - με εκπληκτική ακρίβεια.

Το δευτερόλεπτο στο σύστημα ενός Ατομικού Ωρολογιού είναι το χρονικό διάστημα που χρειάζεται για να συμπληρωθούν **9.192.631.770** ταλαντώσεις της ακτινοβολίας από την ενεργειακή μετάπτωση του ατόμου του Καισίου 133 (ή πιο απλά 9.192.631.770 παλινδρομήσεις του στοιχείου Καισίου μεταξύ δύο καταστάσεων).

Βασικό καθήκον του "Timekeeper" (χρονομέτρη) είναι να διατηρεί σταθερό το "βήμα" κάθε δευτερολέπτου, το γνωστό τικ-τακ.
Αυτός ο χτύπος των ατομικών ωρολογιών είναι που καθορίζει τον χρόνο στα κινητά τηλέφωνα μας, στους υπολογιστές μας, στις ιστοσελίδες μας, στις τηλεοπτικές οθόνες μας, στα ραδιόφωνα μας, και στα Παγκόσμια Συστήματα Εντοπισμού (GPS = Global Positioning System.

"Τα ωρολόγια με ακρίβεια ενός δισεκατομμυριοστού του δευτερολέπτου, έχουν τη δική τους προσωπικότητα και κανένα δεν είναι όμοιο με το άλλο. Εμείς διορθώνουμε και συγχρονίζουμε το τικ-τακ με μαθηματική ακρίβεια, βασισμένοι σε ένα κατασκευασμένο από εμας λογισμικό (software).
Το δυσκολώτερο είναι η κατανόηση του ρυθμού που μερικές φορές αλλάζει ξαφνικά και πρέπει να είμαστε σε επιφυλακή για πιθανές αποκλίσεις από την προβλεπόμενη συμπεριφορά".

Τα εκατό και πλέον ατομικά ωρολόγια των ΗΠΑ, ευρίσκονται σε τέσσερα κτήρια σε δύο πόλεις, στην Ουάσιγκτον και στο Boulder, Colorado (εφεδρικό).
Η πρόσβαση στους χώρους των ωρολογιών, που έχουν κατασκευαστεί σύμφωνα με αυστηρούς περιβαλλοντικούς περιορισμούς, ελέγχεται αυστηρά.

Οι θερμοκρασίες που συνήθως είναι στους 25° C, ρυθμίζονται ώστε να μην αποκλίνουν περισσότερο από +/- 0,1° C , ενώ η υγρασία διατηρείται στο 3%.

"Ο μέσος όρος της ένδειξης των ωρολογιών, ο οποίος περνάει μέσα από έναν υπολογιστή όπου διορθώνεται συνεχώς, αποτελεί την παγκόσμια ώρα. Από εκεί η παγκόσμια ώρα πηγαίνει στο Αμερικανικό σύστημα GPS. Κατόπιν, μέσω δορυφόρου δίδεται στους απανταχού πύργους κινητής τηλεφωνίας και στα κινητά μας τηλέφωνα. Αν το GPS δείξει λάθος ώρα, τότε όλος ο κόσμος θα μετρά τον χρόνο λάθος", εξηγεί ο Δρ Ματσάκης, ο οποίος διαχειρίζεται **το πιο ακριβές σύστημα μέτρησης που κατασκευάστηκε ποτέ από τον άνθρωπο και που συνολικά δίνει χρόνο με ακρίβεια 16 δεκαδικών ψηφίων**.

Αυτό το σύστημα αποτελείται από τέσσερα ωρολόγια **"πίδακες Καισίου"** που χρησιμοποιούνται ως μέτρο σύγκρισης για την "ρύθμιση" των υπόλοιπων ωρολογιών μικρότερης ακρίβειας, αλλά πιο σταθερών σε μακρές περιόδους λειτουργίας (όπως είναι τα **Μέιζερ (MASER = Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation – Ενίσχυση Μικροκυμάτων με Διεγερμένη Εκπομπή Ακτινοβολίας)** που μετρούν **συχνότητες του Υδρογόνου**).

Κι αν κάποιος μπορεί να ζήσει χωρίς το GPS, σίγουρα δεν μπορεί να αδιαφορήσει για τα δίκτυα μηχανών και συστημάτων (δορυφόρων, κόμβων Internet, δικτύων διανομής ηλεκτρικής ενέργειας, τηλεπικοινωνιών κτλ.), που ανέπτυξε η ανθρωπότητα κατά τη διάρκεια του 20ού αιώνα.
Για να πραγματοποιήσουν τα δίκτυα τις συντονισμένες ενέργειες που απαιτούνται, πρέπει να συμφωνούν με ακρίβεια στην ώρα.

Το κύριο ωρολόϊ δίδει τον ακριβή χρόνο και για ένα πλήθος στρατιωτικών επιχειρήσεων, όπως είναι η πτήση αεροσκαφών χωρίς χειριστή, η εκτόξευση πυραύλων, οι ασφαλείς μυστικές επικοινωνίες, κ.ά. και γι αυτό απαιτείται μεγάλη ασφάλεια. Αυτό επιτυγχάνεται με εξελιγμένα συστήματα που αποκλείουν ή ελαχιστοποιούν τρομοκρατικές ενέργειες ή εισβολές χάκερ, ενώ οποιαδήποτε βλάβη ή εισβολή διορθώνεται αμέσως μέσω εφεδρικών συστημάτων.

"Γενικά βρισκόμαστε σε μια μόνιμη κατάσταση συναγερμού προκειμένου να αποτρέψουμε παντός είδους απειλές και κυρίως τρομοκρατικές". Διατηρούμε σε συνθήκες ασφαλείας ένα σύνολο αντιγράφων των ωρολογιών στο Κολοράντο, την έδρα του αμερικανικού GPS, των οποίων ο χρόνος συνεχώς μετριέται και συντονίζεται με την ώρα του Master Clock. Ακόμη και μια βόμβα να καταστρέψει όλη την Ουάσιγκτον, το GPS, θα εξακολουθεί να δίδει έγκυρο χρόνο προς τα έξω. Ο λόγος που το κύριο ωρολόϊ ονομάζεται έτσι (Master Clock), είναι γιατί ο χρόνος που δείχνει χρησιμοποιείται για τον έλεγχο των ωρολογιών που είναι άμεσα εξαρτήματα των δορυφόρων GPS και των επίγειων σταθμών GPS.

Αυτά τα ωρολόγια συνεχίζουν να "τρέχουν" ακόμη και όταν το κύριο ωρολόϊ σπάσει. Κάποια στιγμή βέβαια, θα αρχίσουν και αυτά να παρασύρονται, αλλά ωστόσο στο ενδιάμεσο θα έχει αποκατασταθεί η όποια βλάβη από ειδικά αντίγραφα ασφαλείας. Τα ωρολόγια μας είναι τόσο ακριβή, που μπορούμε να μετρήσουμε τις διακυμάνσεις στην περιστροφή της Γης.
Η περιστροφή της Γης σταδιακά επιβραδύνεται στο πέρασμα χιλιάδων ετών. Έτσι, με τους αιώνες, οι μέρες γίνονται μεγαλύτερες. Τελευταία, η διάρκεια των ημερών όπως μετριέται από την περιστροφή της Γης είναι 1,7 δευτερόλεπτα μεγαλύτερη από ό,τι ήταν πριν από 100.000 χρόνια.

Γνωρίζουμε από απολιθώματα ότι πριν από 300 εκατομμύρια χρόνια, πριν από τους δεινόσαυρους, μια μέρα διαρκούσε μόνο 23 ώρες. Από τη μία μέρα στην άλλη, η διάρκεια της ημέρας μπορεί να ποικίλλει κατά περίπου 0,1 χιλιοστά του δευτερολέπτου. Αλλά δεν πρόκειται να επιταχύνουμε ή να επιβραδύνουμε κάθε φορά τα ωρολόγια για να ακολουθήσουν τη Γη.
Αντίθετα, περιμένουμε έως ότου η απόκλιση απειλήσει να ξεπεράσει τα 0,9 δευτερόλεπτα και τότε να αφαιρέσουμε ή να προσθέσουμε ένα δευτερόλεπτο στη διάρκεια μιας συγκεκριμένης ημέρας. Ο Αϊνστάιν είπε ότι όταν δύο άνθρωποι, κινούνται μεταξύ τους, βιώνουν τον χρόνο με διαφορετικούς ρυθμούς. Συνέχισε δείχνοντας ότι δεν υπάρχει απόλυτος χρόνος για να μας πει ποιος τον βιώνει σωστά. Αυτό οδηγεί σε πολλά ενδιαφέροντα παραδείγματα και παράδοξα, τα οποία στην πραγματικότητα σμίγουν τον χώρο με τον χρόνο, και έτσι αναφερόμαστε στον ***χωροχρόνο****.*

Τα πολύ περίεργα πράγματα συμβαίνουν όταν διατυπώνει τη θεωρία του για τη βαρύτητα, η οποία είναι ότι η ύλη κάμπτει τον χωροχρόνο γύρω της.
Η βαρύτητα είναι μια ψευδαίσθηση που συμβαίνει επειδή δεν μπορείς να ταξιδέψεις σε ευθεία γραμμή αφού ο χωροχρόνος είναι κυρτός, όπως δεν μπορείς πραγματικά να πας ευθεία όταν περπατάς στην επιφάνεια της Γης.
Αυτό οδηγεί σε μαύρες τρύπες και πολλά άλλα πράγματα.
Θεωρητικά θα μπορούσε ακόμη και να σου επιτρέψει να συνεχίσεις να προχωράς στον χρόνο, αλλά να καταλήξεις την ίδια στιγμή που ξεκίνησες, όσο κι αν αυτό αποτελεί μια λογική αντίφαση ! Δυστυχώς, απαιτεί την ύπαρξη ενός άγνωστου και απαρατήρητου είδους ενέργειας, που ονομάζεται ***«εξωτική ύλη»****.*

Ο Δρ Δημήτρης Ματσάκης, ο σημαντικός αυτός Έλληνας, που διακρίνεται για το πρωτότυπο χιούμορ του, ενστερνίζεται τον ισχυρισμό πως **ο χρόνος είναι αυτό που ζούμε την κάθε στιγμή, είναι μόνο το τώρα** και ο ίδιος προσπαθεί να το απολαμβάνει με όλες του τις αισθήσεις.

Το εκπληκτικό είναι πως δεν φοράει ποτέ ωρολόϊ και έχει συγκεκριμένο λόγο για αυτό :

"Αν φορούσα ωρολόϊ θα έχανα το μέτρο του χρόνου, ενώ έτσι μπορώ να ζω άνετα και ολοκληρωμένα την κάθε στιγμή" και ανατρέχει στη Ρώμη όπου όταν στήθηκε το πρώτο της δημόσιο ηλιακό ωρολόϊ, οι Ρωμαίοι ποιητές το επέκριναν γιατί τους έκανε σκλάβους του χρόνου.
Άλλωστε δεν πιστεύει ότι υπάρχει χρόνος, παρά μόνο ως μέτρο αλληλεπίδρασης δύο πραγμάτων : *"Είναι μια ιδέα που βασίζεται στη θεωρία της σχετικότητας του Αϊνστάιν, όπου η ροή του χρόνου δεν είναι σταθερή.*
Χωρίς αλληλεπίδραση, ο χρόνος δεν έχει σημασία*. Εξάλλου, έχεις δει ωρολόγια στη φύση ; Τα ζώα τρώνε όταν πεινάνε χωρίς να κοιτάζουν την ώρα. Δεν χρειάζονται ωρολόϊ".*

Αυτό που ανησυχεί περισσότερο τον Δρα Ματσάκη είναι οι ηλιακές καταιγίδες όπως αυτή που έπληξε πρόσφατα την Εταρεία SpaceX του Έλον Μασκ, εξαιτίας της οποίας έχασε σχεδόν 50 δορυφόρους της. Ο ίδιος δεν αποκλείει την πιθανότητα να συμβεί ξανά κάτι σαν την **ηλιακή καταιγίδα του 1859 (συμβάν Carrington *)** , η οποία θα μπορούσε να καταστρέψει όλους τους δορυφόρους ταυτόχρονα.

"Τότε θα χρειαζόμασταν επίγειους πύργους, τους οποίους οι ΗΠΑ έκλεισαν το 2010 και η Ευρώπη λίγα χρόνια αργότερα. Οι περισσότερες από τις ζώνες ώρας στον κόσμο βασίζονται στη ***«Συντονισμένη Παγκόσμια Ώρα»*** *(UTC = (Universal Time Coordinated = Διεθνής Συγχρονισμένη Ώρα).*
Ωστόσο, η περιστροφή της γης τώρα που μιλάμε είναι διαφορετική από τότε που καθορίστηκε το διεθνές πρότυπο και μακροπρόθεσμα επιβραδύνεται, με αποτέλεσμα να μεγαλώνει η ημέρα σε βάθος χιλιετιών.

***** Το **Συμβάν Carrington** ήταν η πιο έντονη Γεωμαγνητική Καταιγίδα στην καταγεγραμμένη ιστορία, με αποκορύφωμα στις 1-2 Σεπτεμβρίου **1859**, κατά την διάρκεια του ηλιακού κύκλου 10. Εδημιούργησε ισχυρές εμφανίσεις σέλαος που αναφέρθηκαν παγκοσμίως και προκάλεσαν σπινθήρες και ακόμη και πυρκαγιές σε τηλεγραφικούς σταθμούς. Η Γεωμαγνητική καταιγίδα ήταν πιθανώτατα το αποτέλεσμα μιας στεμματικής εκτόξευσης μάζας από τον Ήλιο, η οποία συγκρούσθηκε με τη μαγνητόσφαιρα της Γης.
Η γεωμαγνητική καταιγίδα συνδέθηκε με μια πολύ φωτεινή ηλιακή έκλαμψη την 1η Σεπτεμβρίου 1859. Παρετηρήθη και κατεγράφη ανεξάρτητα, από τους Βρετανούς αστρονόμους **Richard Carrington** και **Richard Hodgson** και αποτελεί την πρώτη καταγραφή ηλιακής έκλαμψης. Μια γεωμαγνητική καταιγίδα αυτού του μεγέθους εάν συνέβαινε σήμερα θα είχε τη δυνατότητα να προκαλέσει εκτεταμένες ηλεκτρικές διακοπές ρεύματος και μεγάλες ζημιές λόγω μαζικών διακοπών της ηλεκτρικής ισχύος.

*Επειδή ο ρυθμός περιστροφής αλλάζει, χρειάζεται να καταφεύγουμε από καιρού εις καιρόν στην εισαγωγή στην κλίμακα UTC του επονομαζόμενου «**άλματος δευτερολέπτου**» (leap second). Πρακτικά προσθέτουμε 1 sec στο τέλος μιας συγκεκριμένης ημέρας για να φτάσουμε τα 86.401 δευτερόλεπτα, αντί 86.400. Υπάρχει επίσης η περίπτωση να αφαιρέσουμε 1 δευτερόλεπτο (αρνητικά leap seconds), γιατί η Γη μπορεί να επιταχύνει ανά 10ετίες ή 20ετίες (Διακυμάνσεις δεκαετίας)"*, εξηγεί ο Έλληνας επιστήμονας.

Γιατί αλλάζουμε την ώρα;

Σύμφωνα με τον Δρα. Ματσάκη η ιδέα για την αλλαγή της ώρας πιστώνεται συχνά στον **Benjamin Franklin**, ο οποίος ενώ υπηρετούσε ως πρέσβης στη Γαλλία το καλοκαίρι του **1784**, ξύπνησε από έναν δυνατό θόρυβο στις 6 το πρωί και έκπληκτος είδε το Παρίσι στο έντονο φως της ημέρας, με τα παραθυρόφυλλα ερμητικά κλειστά και με όλους να κοιμούνται ακόμη. Ακολούθησε ένα σατιρικό άρθρο που εκτιμούσε πόσα χρήματα θα μπορούσαν να εξοικονομηθούν από τα κεριά, εάν οι άνθρωποι πήγαιναν νωρίς για ύπνο και ξυπνούσαν νωρίτερα το καλοκαίρι.

*"Αλλά η ιδέα της αλλαγής της ώρας ξεκίνησε πραγματικά το **1895** από τον **George Hudson**, έναν εντομολόγο στη Νέα Ζηλανδία που ήθελε περισσότερο χρόνο για να μελετήσει τα σφάλματα του μετά την εργαστηριακή δουλειά.*
Ο Χάντσον ενέπνευσε πολλούς υποστηρικτές, αλλά η θερινή ώρα πιθανώτατα δεν θα είχε εφαρμοσθεί ποτέ αν δεν ήταν ο Α΄ Παγκόσμιος Πόλεμος, κατά τον οποίο την υιοθέτησε πρώτη η Γερμανία ως τρόπο εξοικονόμησης ηλεκτρικής ενέργειας. Οι Σύμμαχοι την αντέγραψαν γρήγορα και όταν οι ΗΠΑ μπήκαν στον πόλεμο, οι αγρότες την αποκάλεσαν «η ώρα του Κάιζερ». Ήσαν έξαλλοι που έπρεπε να αρμέγουν τις αγελάδες τους μια ώρα νωρίτερα για να ανταποκρίνωνται στα δρομολόγια των τρένων που μετέφεραν το γάλα τους στις πόλεις.

Οι αγελάδες ξαναβρήκαν τον ρυθμό τους όταν τελείωσε ο Α' Παγκόσμιος Πόλεμος και η θερινή ώρα εγκαταλείφθηκε, τουλάχιστον μέχρι να ξεκινήσει ο Β' Παγκόσμιος Πόλεμος», συμπληρώνει ο Έλληνας επιστήμονας. Αναφορικά με την αλλαγή της ώρας ο Δρ. Ματσάκης, θεωρεί ότι σε κάθε απόφαση υπάρχουν οι κερδισμένοι και οι χαμένοι.

"Νομίζω ότι στην Ελλάδα, όπου το καλοκαίρι νυχτώνει στις 21:00 το βράδυ, θα πρέπει να υιοθετηθεί μόνιμα η θερινή ώρα. Εγώ θα πρότεινα να διαχωρίσουμε τις χώρες σε βόρειες και νότιες και δεν συμβουλεύω μια αλλαγή, αλλά είναι μια λύση εάν οι Ευρωπαίοι θέλουν πραγματικά να εγκαταλείψουν το σημερινό σύστημα.

Οι νότιοι μπορεί να υιοθετήσουν μόνιμα την θερινή ώρα και οι βόρειοι να ακολουθούν το ισχύον πρότυπο αλλαγής.

Τουλάχιστον έτσι δεν θα επικρατεί τρελό χάος. Δεν νομίζω ότι μπορούν να συντονιστούν όλες οι χώρες σε θερινή ή χειμερινή ώρα. Και εμείς δοκιμάσαμε την μόνιμη θερινή ώρα στις ΗΠΑ το 1975 και γρήγορα επιστρέψαμε στην αλλαγή. Απλά θα έλεγα στους υπεύθυνους λήψης αποφάσεων να το ζυγίσουν σοβαρά και να μην πάρουν μια βιαστική απόφαση"

ΟΙ ΝΕΩΤΕΡΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΧΡΟΝΟΜΕΤΡΗΣΗ

Το **1800**, ο **Σερ Σάντφορντ Φλέμινγκ** υπεραμύνθηκε σθεναρά του 24ωρου ωρολογιού, έχοντας χάσει ένα τρένο στην Ιρλανδία λόγω ενός λανθασμένου προγράμματος που ανέφερε pm και όχι am. Υπεστήριξε επίσης την υιοθέτηση των Τυπικών Ζωνών Ώρας και ενός Πρώτου Μεσημβρινού.

Αυτή η πρωτοβουλία αναλήφθηκε περαιτέρω από τον **Lewis Rutherfurd**, Αμερικανό Δικηγόρο και Αστρονόμο, στη Διεθνή Διάσκεψη Μεσημβρινών το **1884**, ο οποίος επιθυμούσε μια 24ωρη παγκόσμια ημέρα βασισμένη στον Αρχικό Μεσημβρινό, δηλαδή το **Greenwich**.

Το 1814, ο **Sir Francis Ronalds**, εφευρέτης του Ηλεκτρικού Τηλεγράφου, παρουσίασε στο Λονδίνο το πρώτο **ΗΛΕΚΤΡΙΚΟ ΩΡΟΛΟΪ.**

Το 1945, ο **Isidor Rabi** Καθηγητής Φυσικής στο Πανεπιστήμιο Columbia, New York, Η.Π.Α., είχε ήδη ανακοινώσει την δυνατότητα κατασκευής Ατομικού ωρολογιού. Τα **ΑΤΟΜΙΚΑ ΩΡΟΛΟΓΙΑ** έχουν τη δυνατότητα να μετρούν δισεκατομμυριοστά ή ακόμα και τρισεκατομμυριοστά του δευτερολέπτου.
Η λειτουργία αυτών των ατομικών χρονομέτρων στηρίζεται σε μια απλή φυσική αρχή, την ιδιοσυχνότητα των ατόμων.
Τα άτομα και τα μόρια εκπέμπουν και απορροφούν ηλεκρομαγνητική ακτινοβολία σε κάποιες σταθερές συχνότητες που εξαρτώνται από τη δομή τους. Η συχνότητα της ακτινοβολίας μετριέται σε Hertz.

Τα Ατομικά ωρολόγια αποτελούνται κυρίως από δύο μέρη :

α) το σύστημα παραγωγής μιας πρότυπης σταθερής ατομικής συχνότητας

β) την ηλεκτρονική διάταξη για τη μέτρηση των αντίστοιχων ταλαντώσεων.

Το 1952, ο **Harold Lyons**, Διευθυντής του Εθνικού Ινστιτούτου Προτύπων των Η.Π.Α. στο Boulder, Colorado, ανεκοίνωσε το **ΑΤΟΜΙΚΟ ΩΡΟΛΟΪ** που στηρίζεται στις ταλαντώσεις των ατόμων του **Καισίου 133** με συχνότητα **9.192.631.770 φορές/sec**. και με ακρίβεια **1 sec ανά 300 εκατομμύρια χρόνια**.

Το 1955, οι **Louis Essen** και **Jack Parry** [628] από το National Physical Laboratory του Λονδίνου, ανέπτυξαν το πρώτο πρακτικό Ατομικό ωρολόϊ ενσωματώνοντας το ατομικό πρότυπο Καισίου με συμβατικούς ταλαντωτές κρυστάλλων Χαλαζία.

Το 1956, **ο D.E Protzmann** στις **Η.Π.Α,** κατεσκεύασε το **ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟ ΩΡΟΛΟΪ.**

Μέχρι το 1967, το ΠΑΓΚΟΣΜΙΟ ΩΡΟΛΟΪ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ήταν στο Ναυτικό Παρατηρητήριο στην Washington, D.C., Η.Π.Α. και η λειτουργία του εβασίζετο στην αστρονομική παρατήρηση των κινήσεων της γης**.**

Το 1967, στο 13ο Γενικό Συνέδριο Μέτρων και Σταθμών, ο **Louis Essen** επαναπροσδιώρισε το Δευτερόλεπτο ως Μονάδα Χρόνου, ίση προς την συχνότητα ακτινοβολίας του **Καισίου 133,** δηλαδή **1 δευτερόλεπτο = 9.192.631.770 (+- 20) Hertz** όπως είχε μετρηθεί με ακρίβεια από τον Essen σε συνεργασία με τον **William Markowitz** του Ναυτικού Παρατηρητηρίου των Ηνωμένων Πολιτειών.

Η ιδιοσυχνότητα αυτή του Καισίου χρησιμοποιήθηκε ως ρυθμιστική συχνότητα του νέου ατομικού ωρολογιού, το οποίο μετά από μια σειρά βελτιώσεων, έδωσε ακρίβεια που φτάνει το **1/10.000.000.000 του δευτερολέπτου**. Με βάση το νέο αυτό ατομικό χρονόμετρο, ωρίσθηκε με ακρίβεια το χρονικό διάστημα του ενός δευτερολέπτου, που ονομάστηκε "**Ατομικό Δευτερόλεπτο"** ή διεθνώς, **"S. I. Second"** (System International Second = Δευτερόλεπτο Διεθνούς Συστήματος).

Ως ρυθμιστική συχνότητα του ατομικού ωρολογιού Καισίου, το **Ατόμικρον** όπως ονομάζεται σήμερα, θεωρείται η χαρακτηριστική ιδιοσυχνότητα του Καισίου-133, διότι αυτή ευρίσκεται στα όρια της ραδιοφωνικής περιοχής και ως εκ τούτου, μπορεί να μετρηθεί με πρότυπες τεχνικές.

Οι Ατομικοί Φυσικοί της Υπηρεσίας Χρόνου και Συχνότητας στο **Εθνικό Ινστιτούτο Τυποποίησης και Τεχνολογίας** (National Institute of Standards and Technology – NIST) των Η.Π.Α. και συγκεκριμένα, η ομάδα του **Robert E. Drullinger** [643], στο Μπόλντερ του Κολοράντο, ΗΠΑ, **1995**, κατασκεύασε ένα ατομικό χρονόμετρο, που φιλοδοξεί να αποδειχθεί το ακριβέστερο του κόσμου.

Ονομάζεται **NIST-7** και αποτελείται από έναν κυλινδρικό σωλήνα μήκους 3 μέτρων, του οποίου η εσωτερική επιφάνεια έχει πολλαπλές επιστρώσεις μετάλλων, ενώ το κενό εσωτερικό του διασχίζεται από δέσμες ακτίνων λέιζερ και φορτισμένων ατόμων Καισίου.
Η πρώτη ολοκληρωμένη επιστημονική ανακοίνωση για το NIST-7 είχε ήδη γίνει τον Ιούνιο του **1991** στο Συνέδριο της Οττάβα.

" Τα Ατομικά ωρολόγια μας έδωσαν τη δυνατότητα να υπολογίζουμε με μεγάλη ακρίβεια τον χρόνο, χωρίς να καταφεύγουμε στη βοήθεια των αστρονομικών παρατηρήσεων. Μας επέτρεψαν επίσης να ελέγχουμε τις μικρές ανωμαλίες του χρόνου της περιστροφής της Γης γύρω από τον άξονά της. Η ακρίβεια του αστρονομικού χρόνου, ο οποίος είναι ακόμα απαραίτητος για πρακτικούς σκοπούς, ελέγχεται με βάση την συχνότητα της ατομικής ακτινοβολίας.

Η ακρίβεια του σύγχρονου Ατομικού Ωρολογιού φτάνει το ***1 δευτερόλεπτο ανά 300 εκατομμύρια χρόνια,*** *δηλαδή θα έχει χάσει μόλις* ***1 δευτερόλεπτο*** *το έτος* ***300.001.995 μ.Χ. !*** *"*

Η Διεθνής Ατομική Ώρα (TAI -Time Atomic International) βασίζεται σε ένα σύστημα που αποτελείται από περίπου **400** ατομικά ωρολόγια.
Τα σήματα από αυτά τα ατομικά ωρολόγια μεταδίδονται στο **Διεθνές Γραφείο Μέτρων και Σταθμών** στις **Σέβρες,** λίγο έξω από το Παρίσι, το οποίο χρησιμοποιεί τα σήματα για να καθορίσει την Διεθνή Ατομική Ώρα.
Από το 1972, προστίθενται δίσεκτα δευτερόλεπτα (κάθε 4 χρόνια) στο χρονοδιάγραμμα TAI προκειμένου να παραχθεί η **Συντονισμένη Παγκόσμια Ώρα (ΣΠΩ - Universal Time Coordinated - UTC).**

Η **UTC** - διάδοχος της **Μέσης Ώρας Γκρίνουιτς (GMT) -** είναι η χρονική κλίμακα που χρησιμοποιείται παγκοσμίως και συνδέει πιο στενά την Ατομική Ώρα με την πραγματική χρονική κλίμακα της Γης. Μέχρι το **1972**, η **Μέση Ώρα Γκρίνουιτς** (**GMT**, επίσης γνωστή ως **ώρα Ζουλού ***) ήταν η ίδια με την **Παγκόσμια Ώρα (UTC).** Έκτοτε, η GMT δεν είναι πλέον πρότυπο χρόνου.
Σήμερα, η μέση ώρα Γκρίνουιτς είναι μόνο το όνομα μιας ζώνης ώρας που χρησιμοποιείται από μερικές χώρες της Αφρικής και της Δυτικής Ευρώπης, συμπεριλαμβανομένων του Ηνωμένου Βασιλείου κατά τη διάρκεια του χειμώνα και της Ισλανδίας για όλο τον χρόνο.

Η **Συντονισμένη Παγκόσμια Ώρα** προσδιορίζεται από **2 Συνιστώσες :**

--- Διεθνής Ατομική Ώρα (Time Atomic International - TAI) που συνδυάζει τις ενδείξεις 400 Ατομικών Ωρολογιών υψηλής ακρίβειας παγκοσμίως και παρέχει την ακριβή ταχύτητα για να χτυπήσουν τα ωρολόγια μας.

--- Παγκόσμια Ώρα (Universal Time) γνωστή και ως **Αστρονομική Ώρα** ή **Ηλιακή Ώρα** και αναφέρεται στην περιστροφή της Γης.

Το **2000** στο Boulder, Colorado, Η.Π.Α., παρουσιάσθηκε το πρώτο **ΟΠΤΙΚΟ ΩΡΟΛΟΪ** που χρησιμοποιεί **ιόντα Υδραργύρου** και **ακτίνες Laser** επιτυγχάνοντας ακρίβεια **1 δευτερολέπτου ανά 30 δισεκατομμύρια χρόνια** !

***** Η ώρα Ζουλού, γνωστή και ως "ώρα Z" ή "ζώνη ώρας Ζουλού", αναφέρεται στην ώρα στον Πρώτο Μεσημβρινό, ο οποίος διέρχεται από το Γκρίνουιτς της Αγγλίας. Χρησιμοποιείται ως αναφορά για όλες τις άλλες ζώνες ώρας σε όλο τον κόσμο.
Ο όρος "Ζουλού" προέρχεται από το φωνητικό αλφάβητο του ΝΑΤΟ, στο οποίο το "Z" αντιπροσωπεύει το "Ζουλού".Χρησιμοποιείται για να συγκρίνει τον ρυθμό που παρέχεται από την **TAI** με την πραγματική διάρκεια μιας ημέρας στη Γη.

Στη σύγχρονη εποχή, μια ώρα είναι πάντα η ίδια διάρκεια, αλλά οι αρχαίοι λαοί σε όλο τον κόσμο λειτουργούσαν με ένα πιο περίπλοκο σύστημα, λέει ο **David Rooney** [540], Ιστορικός της Τεχνολογίας, πρώην επιμελητής χρονομέτρησης στο Βασιλικό Αστεροσκοπείο στο Greenwich του Λονδίνου και συγγραφέας του βιβλίου "*About Time: A History of Civilization in Twelve Clocks – Περί του Χρόνου: Μια Ιστορία του Πολιτισμού σε 12 ωρολόγια*" (W. W. Norton, **2021**).

Μερικά αρχαία συστήματα χρονομέτρησης χώριζαν την ημέρα και τη νύχτα σε 12 τμήματα. Επειδή όμως οι ημέρες και οι νύχτες ποικίλλουν σε διάρκεια στις διάφορες εποχές του έτους και στις διάφορες γεωγραφικές ζώνες - εκτός από τον Ισημερινό - αυτές οι "**εποχικές ώρες**" ήσαν διαφορετικής διάρκειας από μέρα σε νύχτα και όλο το χρόνο.
Οι "εποχικές ώρες" συνυπήρχαν με τις διεθνείς ώρες μέχρι τον 15ο αιώνα στην Ευρώπη και μέχρι τον 19ο αιώνα στην Ιαπωνία, λέει ο Rooney. "*Συνηθίζαμε να ζούμε με μια πολύ πιο περίπλοκη, πλούσια και ποικιλόμορφη χρονική κουλτούρα*", προσθέτει.

Ο **Albert Einstein** [719], το **1931**, περιγράφει την ιστορική σχέση του Ωρολογιού στη ζωή μας, ως εξής:

" Βλέπω ένα ωρολόϊ αλλά δεν μπορώ να δω τον Ωρολογοποιό.
Ο ανθρώπινος νους είναι ανίκανος να συλλάβει τις 4 διαστάσεις, πώς να συλλάβει τον Θεό που στα μάτια Του χιλιάδες χρόνια και χιλιάδες διαστάσεις είναι σαν ένα ;
Το ωραιότερο και βαθύτερο συναίσθημα είναι η αίσθηση του απόκρυφου.
Είναι στη ρίζα κάθε αληθινής Επιστήμης.
Αυτή η βαθειά συναισθηματική πεποίθηση της παρουσίας μιας Υπέρτατης Δύναμης που αποκαλύπτεται στο ακατάληπτο Σύμπαν,
είναι η ιδέα μου για τον Θεό ".

ΜΕΡΟΣ ΙΧ

Η ΦΙΛΟΣΟΦΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Η ΜΕΤΑΦΥΣΙΚΗ ΤΗΣ ΑΙΣΘΗΣΗΣ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Μία από τις πιο αινιγματικές πτυχές της ανθρώπινης εμπειρίας αφορά στον Χρόνο. Η έννοια του Χρόνου και η θεμελιώδης σημασία που είχε για τον άνθρωπο, είχε γίνει αντιληπτή εκατοντάδες χιλιάδες χρόνια πριν την διατύπωση του Αϊνστάϊν για την σχετικότητα του Χρόνου.

Ο Χρόνος σύμφωνα με την αρχαία Ελληνική Μυθολογία έχει φτερούγες στην πλάτη, μη σταματώντας ποτέ την κίνησή του.
Η λέξη Χρόνος συνδέθηκε με τον **Κρόνο** (ετυμολογικά και συμβολικά),τον Τιτάνα, γιο του Ουρανού και της Γαίας.

Ο **Όμηρος**, στον **8ο αιώνα π.Χ**., αναφέρει ότι η αρχή του κόσμου είναι ο Ωκεανός (ύδωρ). Εισήγαγε την έννοια του Απείρου, προάγγελος της θεωρίας του **Αναξίμανδρου**, που θεώρησε το Άπειρο ως την πρώτη κοσμολογική αρχή.
Στα Ομηρικά έπη, το παρελθόν ευρίσκεται μπροστά και το μέλλον πίσω.

Από τους προσωκρατικούς χρόνους, Φιλόσοφοι και Επιστήμονες έχουν κάνει εικασίες σχετικά με τη φύση του χρόνου, θέτοντας ερωτήματα όπως :

Τι είναι ο χρόνος ; Από πού προέρχεται ; Πού πηγαίνει ;

Ο **Αναξαγόρας** [617], ο τελευταίος προσωκρατικός Φιλόσοφος (**500-428 π.Χ**.), 2.400 χρόνια πριν τον "**Χωροχρόνο**" του **Αϊνστάϊν**, είναι ο πρώτος που συνδέει τον Χώρο με τον Χρόνο διατυπώνοντας την θεωρία ότι :

ο Χρόνος και ο Χώρος συνδέονται μέσα στη διαδικασία των συνεχών αλλαγών των πραγμάτων, των σκέψεων και των ιδεών.

Παρόμοιες απόψεις για την ενότητα Χώρου και Χρόνου, διετύπωσε το **1824** και ο Θεσσαλός **Στέφανος Δούγκας** [763], Κληρικός, Μαθηματικός, Φυσικός και Φιλόσοφος (**1765/1770 - 1830**), στο μνημειώδες έργο του "Εξέτασις της Φύσεως".

Ο **Ηράκλειτος** (**544-484 π.Χ.**) θεωρεί ότι ο Χρόνος είναι σαν ένα παιδί που πεισματικά επιβάλλει την κυριαρχία του στο κοσμικό γίγνεσθαι, θεσπίζοντας νόμους μεταξύ των οποίων συντελείται αενάως μια ισχυρή αλληλεπίδραση.

Με το πέρασμα των χρόνων, η μελέτη της έννοιας του χρόνου αποκτά περισσότερο συστηματικό και αναλυτικό χαρακτήρα ιδίως στις κοσμογονικές θεωρίες των έργων του **Πλάτωνα** (**428/423–348 π.Χ.**) και του μαθητή του, **Αριστοτέλη** (**384 – 322 π.Χ.**).

Στον Πλατωνικό Διάλογο "Κρατύλος" [708], ο Πλάτων αναφέρεται στον ετυμολογικό ορισμό που έδωσε ο **Σωκράτης** (470-469-399 π.Χ) για τον Άνθρωπο : "***Ο αναθρών ά όπωπε"*** – ο εξετάζων (ερευνών, μελετών) αυτά που έχει δεί → Αν(ά)θρωπος → Άνθρωπος :

"***Νομίζω ότι και το όνομα των ανθρώπων, μία από αυτές τις αλλοιώσεις υπέστη, καθώς και αυτό έγινε όνομα, ενώ πριν ήταν έκφρασις. Με την αφαίρεσιν του γράμματος Άλφα και με την μεταβολήν του τόνου της λήγουσας από οξύτονο σε βαρύτονο".***

Παρατίθεται το σχετικό απόσπασμα :

" . . . ΕΡΜΟΓΕΝΗΣ : *Τι εννοείς ;*

ΣΩΚΡΑΤΗΣ : *Ιδού τι εννοώ : Το όνομα «άνθρωπος» σημαίνει ότι τα μεν άλλα ζώα τίποτε από όσα βλέπουν δεν μελετούν, δεν συλλογίζονται και δεν αναθρούν… τίποτε, ήτοι δεν παρατηρούν με προσοχή… ο δε άνθρωπος άπαξ και δει κάτι – άπαξ δηλαδή και «όπωπε» κάτι – αναθρεί και συλλογίζεται ό,τι όπωπε.*
Από τα ανωτέρω προκύπτει ότι ο άνθρωπος σωστά ωνομάσθηκε «άνθρωπος», διότι είναι το μοναδικό ζώον, το οποίον «αναθρεί ά όπωπε», παρατηρεί δηλαδή με μεγάλη προσοχή ό,τι έχει δει".

Ο Πλάτων, στον Διάλογο "Τίμαιος" [709], ασχολείται με την ουσία του χρόνου και υποστηρίζει ότι ο χρόνος γεννήθηκε μαζί με τον ουρανό κατά το πρότυπο της αιωνιότητας.
"***Εάν η ψυχή που έφτιαξε τον χρόνο για να ζει μέσα του, επέστρεφε στην αιωνιότητα απ' όπου ξέπεσε, ο χρόνος μέσα στη διαφοροποίησή του σε «πριν» και «μετά» θα εξαφανιζόταν. Οι κινήσεις του χρόνου είναι κινήσεις της ζωντανής ψυχής, η οποία πάντα θα νοσταλγεί την ζωή μέσα στην αιωνιότητα***".

Ο **Πλωτίνος** [710] (**204–270**) με την πραγματεία του "***Περί αιωνιότητας και χρόνου***" (**"Περὶ αἰῶνος καὶ χρόνου"**), ενταγμένη στις Εννεάδες με αρίθμηση III 7 (45), που είναι ένα θεμελιώδες κείμενο της αρχαίας Ελληνικής φιλοσοφίας, άνοιξε τον δρόμο τόσο στην αντίστοιχη μελέτη του **Αυγουστίνου** [159] (**354–430**) (Εξομολογήσεις, βιβλίο 11) όσο και στις κατοπινές προσπάθειες διερεύνησης της έννοιας «χρόνος» (π.χ. του **Immanuel Kant**, του **Henri Bergson** και του **Martin Heidegger**).

"Αρχικά, προτού υπάρξει το «πριν» και το «μετά», ο χρόνος αναπαυόταν μέσα στο Ένα της αιωνιότητας. Τότε υπήρχε μόνο το αιώνιο παρόν.
Αλλά μια «πολυπράγμων» δύναμη, η κοσμική ψυχή, θέλησε να αποκτήσει περισσότερη εξουσία από όση διέθετε.

Τότε, ανακινήθηκε και μαζί της κινήθηκε ο χρόνος από το «πριν» στο «μετά», από την ταυτότητα στην ετερότητα. Έτσι ο χρόνος «ξέπεσε» από την περιοχή της νόησης και εισήλθε στον αισθητό κόσμο, τον οποίο έπλασε η κοσμική ψυχή, αφού πρώτα η ίδια «χρονώθηκε» (στ. 29-30 : ἑαυτὴν ἐχρόνωσεν).
Έκτοτε ο χρόνος κινείται μέσα στην κοσμική ψυχή, και καθώς αυτή δημιουργεί την διαδοχή από τη μία ενέργεια στην άλλη, γίνεται και η ζωή διαρκώς άλλη.
Βάσει τούτων συγκροτείται ο ορισμός του χρόνου :

Πρόκειται για «ζωή της ψυχής, που διεξάγεται μέσα σε μια κίνηση μεταβατική από ένα τρόπο ύπαρξης σε έναν άλλον» (στ. 43-45 : Ψυχῆς ἐν κινήσει μεταβατικῇ ἐξ ἄλλου εἰς ἄλλον βίον, ζωὴν εἶναι).
Υπάρχει λοιπόν μια άλλη ζωή, ομώνυμη με τη ζωή της αιωνιότητας, που είναι η ζωή της ψυχής. Αυτή χαρακτηρίζεται από το ότι συνεχώς διαφοροποιείται μεταβαίνοντας από μια ενέργεια σε μιαν άλλη.

Έτσι συγκροτείται μια ολότητα των μερών που δεν είναι ταυτόχρονη, αλλά προχωρεί πάντοτε προς το μέλλον. Δεν πρέπει συνεπώς να εκλαμβάνουμε τον χρόνο σαν κάτι που ευρίσκεται έξω από την ψυχή, γιατί αυτός ενυπάρχει μέσα της και συνυπάρχει μαζί της, όπως η αιωνιότητα μέσα στο νοητό κόσμο".

Ο **Αριστοτέλης** [616], ξεκίνησε πρώτος την διαλεκτική των "Μεταφορών" στο έργο του "Φυσική Ακρόασις", θεωρώντας τον Χρόνο στοιχείο της Κίνησης :

"Στοιχεία της κίνησης είναι το κινούν, το κινούμενον και ο χρόνος κατά τον οποίο τελείται η κίνηση. Ο χρόνος είναι αριθμός κινήσεων από το πρότερον προς το ύστερον".

Στις αρχαιότερες αλλά και στις Ανατολικές εκφάνσεις της Φιλοσοφίας, ο Χρόνος ορίζεται σαν μια σπείρα που απεικονίζει το σύνολο των καταστάσεων της ύλης σ' όλους τους χρόνους. Ο Χρόνος είναι όλα τα πράγματα μαζί αλλά έτσι όπως αυτά εξελίσσονται και αλλάζουν.
Δεν υπάρχει τίποτε έξω από τον Χρόνο, δεν υπάρχει Χρόνος χωρίς την ύλη και όλα τα πράγματα σχετίζονται μεταξύ τους.
Αυτός είναι και ο ορισμός της **Συμπαντικής Αιωνιότητας**.
Σχετικά με τις μεταφυσικές προεκτάσεις του χρόνου, ο **Καρλ Γιουνγκ** (**1875–1961**), αποφαίνεται :

"Παρόν, Παρελθόν και Μέλλον είναι ένα πράγμα και σε αυτό αναμιγνύεται και η θέλησή μας".

Η σύγχρονη κεντρική πρόταση της Δομής του Χρόνου είναι ότι ο χρόνος, κατά βάσιν, αποτελεί μια φαινομενολογικά πραγματική εμπειρία.

Αντλώντας από ευρήματα της Ψυχολογίας, της Νευροεπιστήμης και χρησιμοποιώντας την προοπτική της Γνωστικής Γλωσσολογίας, τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η εμπειρία μας από τον χρόνο μπορεί τελικά να προέρχεται από αντιληπτικές διαδικασίες, οι οποίες με τη σειρά τους μας επιτρέπουν να αντιλαμβανόμαστε γεγονότα.
Ως εκ τούτου, η χρονική εμπειρία αποτελεί προϋπόθεση για ικανότητες όπως η αντίληψη και η σύγκριση γεγονότων.

"Ο χρόνος ανήκει στο θεμέλιο της ανθρώπινης νόησης. Ξεκινώντας πριν από τη γέννηση και παραμένοντας ως επί το πλείστον κάτω από τον ορίζοντα της Συνείδησης, η γνώση του χρόνου είναι ένα μυστήριο που δεν προσεγγίζεται εύκολα",

επισημαίνει ο **Mark Turner** (1954 -) [657], **2014**, Καθηγητής του Case Western Reserve University, Cleveland, OH, ΗΠΑ :

"Από όλες τις επιστημονικές, δύσκολες στην ανθρώπινη νόηση οντότητες που διαμορφώνουν την ζωή μας, ο χρόνος είναι αναμφισβήτητα η πιο άπιαστη και η πιο ισχυρή γιατί αν και δεν μπορούμε να δούμε, να αγγίξουμε ή να ακούσουμε τον χρόνο, παρατηρούμε την κανονικότητα του όπως αποτυπώνεται στο πέρασμα των εποχών. Αισθανόμαστε την ρυθμικότητα του στην ενορχηστρωμένη μετάβαση από την αυγή, στο σούρουπο, στο σκοτάδι και στη γήρανση του σώματός μας. Νιώθουμε τον παλλόμενο χτύπο του στις καρδιές μας και ακούμε τη σιωπή του που απελευθερώνεται με το ακριβές χτύπημα ενός ωρολογιού".

Για να θυμηθούμε τον **Vyvyan Evans** (**1968 -**) [637] :

"Ο χρόνος έχει δομή. Χρησιμεύει για να διακρίνει το παρόν από το παρελθόν και μας επιτρέπει να προσδοκούμε το μέλλον. Ο χρόνος αναδύεται από αντιληπτικούς μηχανισμούς που συσχετίζονται με τη δυναμική φύση της Συνείδησης, κυμαινόμενος από εστιακή κατάσταση σε εστιακή κατάσταση.
Παρέχει ένα μέσο τμηματοποίησης και ανάλυσης της εμπειρίας και επεξεργασίας ακατέργαστων αντιληπτικών δεδομένων σε γεγονότα και καταστάσεις, σε εμπειρίες που μπορούν να κωδικοποιηθούν στη γλώσσα.

Χαρακτηρίζεται από αντιληπτικές, εννοιολογικές και εξωτερικές αισθητηριακές διαστάσεις. Ωστόσο, παρά τα εννοιολογικά μοντέλα και την γλώσσα που χρησιμοποιούμε για να τον κατανοήσουμε, η εμπειρία μας για το χρόνο δεν είναι κάτι που μπορεί να επισημανθεί και να παρατηρηθεί, αλλά μάλλον προέρχεται από μια διαδικασία (ή διαδικασίες) που αποτελούν το θεμέλιο της γνωστικής αρχιτεκτονικής μας και της αυτογνωσίας μας.
Παραδόξως, ο χρόνος παρέχει δομή στην εμπειρία μας, αν και εμείς επίμονα της αποδίδουμε περιεχόμενο, διατυπώνοντας έννοιες και μοντέλα του χρόνου σαν ο χρόνος να μην είχε δικά του".

Ο **John Langone** (**1929** -) [658], Αμερικανός συγγραφέας επιστημονικών και ιατρικών βιβλίων**,** στο πολύ γνωστό βιβλίο του με τίτλο "**The Mystery of Time : Humanity's Quest for Order and Measure"** (Το Μυστήριο του Χρόνου : Η Αναζήτηση της Ανθρωπότητας για Τάξη και Μέτρο)**,** Έκδοση National Geographic, **2000**, αναφέρει :

"*Όλοι γνωρίζουμε ότι ο χρόνος είναι το πρότυπο με το οποίο ορίζουμε τη ζωή μας. Γνωρίζουμε επίσης ότι είναι στο πλευρό μας, είναι ψηλά και πετάει, ειδικά όταν διασκεδάζουμε. . . Από πού ήρθε ο χρόνος και πού πηγαίνει ;*

Η απάντηση είναι τόσο ολισθηρή όσο το ***ασημόψαρο *.***

Ο Χρόνος έχει ξεφύγει από τα πιο υπέροχα μυαλά της Ιστορίας.
Από τα ευφάνταστα σχέδια του ***Γαλιλαίου*** *μέχρι τις ραγδαίες ανακαλύψεις του* ***Αϊνστάϊν****, προχωρούμε στις τελευταίες συζητήσεις και στα πιο απομακρυσμένα καταφύγια της σύγχρονης σκέψης για τη φύση του χρόνου.*

Στην πορεία, συναντώ τον ***Ιούλιο Καίσαρα****, τον* ***Πτολεμαίο****, τον* ***Νεύτωνα*** *και τον* ***Στίβεν Χόκινγκ*** *– καθώς και δεκάδες άλλους των οποίων η μελέτη και ο αγώνας, η επιμονή και η τρέλα, έχουν παίξει μεγάλο ρόλο στην Ιστορία".*

Περιγράφοντας τις διάφορες εκδοχές της αίσθησης του χρόνου, χρησιμοποιούμε έννοιες όπως **παρελθόν, παρόν, μέλλον, χρονική σειρά, αιτιότητα, αλλαγή, ροή του χρόνου** κ.ά. Όμως, ένα από τα πιο σημαντικά μαθήματα της Φιλοσοφίας είναι ότι μπορεί να υπάρχει ένα χάσμα, ένα κενό, μεταξύ της αίσθησης μας για τον κόσμο και του πραγματικού κόσμου, ακόμη και σ'ένα αρκετά αφηρημένο επίπεδο.

Είναι ενδιαφέρον ότι πολλοί Φιλόσοφοι έχουν την άποψη ότι παρά τα φαινόμενα, ή αίσθηση του χρόνου ή κάποιων εκδοχών του χρόνου δεν είναι πραγματική.

Ας δούμε τον τρόπο που **3 μεταφυσικές συζητήσεις**, που αφορούν στη φύση του κόσμου, ευρίσκονται σε διαδραστική σχέση με την αίσθηση του χρόνου.

***** Το Ασημόψαρο (silverfish) ή αλλιώς ψαράκι, είναι ένα άπτερο έντομο της κατηγορίας **θυσάνουρα**. Το λέμε ασημόψαρο, λόγω του ασημένιου χρώματός του και επειδή όταν κινείται, πηγαίνει πέρα δώθε σαν ψάρι. Πέρα απ' το χαρακτηριστικό ασημί του χρώμα, το καταλαβαίνουμε απ' τις δύο μακρινές μπροστινές του κεραίες και τις τρεις "ουρές" στο πίσω μέρος του σώματός του.
Μπορεί να ακούσετε να το λένε και Λέπισμα, το οποίο βγαίνει απ' την επιστημονική του ονομασία, Lepisma Saccharinum.

Η Πρώτη συζήτηση αναφέρεται στην πραγματικότητα των χρονικών διαιρέσεων σε **παρελθόν, παρόν** και **μέλλον.**

Διαιρείται πράγματι ο χρόνος μ' αυτόν τον τρόπο ;

Μήπως το παρόν "γλιστράει" όλο και περισσότερο στο παρελθόν ;

Οι **Α-Θεωρητικοί** ισχυρίζονται ότι η συνήθης εικόνα του κόσμου με τις ανωτέρω χρονικές διαιρέσεις αντανακλά την πραγματικότητα και ότι **το πέρασμα του χρόνου είναι ένα πραγματικό γεγονός**.

Οι **Β-Θεωρητικοί** πιστεύουν ότι τα μόνα αντικειμενικά χρονικά γεγονότα είναι **οι Σχέσεις των προηγηθέντων μεταξύ τους** και η **Συγχρονικότητα** μεταξύ των γεγονότων. Δεν αρνούνται ότι οι χρονικές μας πεποιθήσεις, όπως ότι τώρα έχουμε ένα κρύο χειμώνα ή ότι ο γάμος του φίλου μας ήταν πριν 2 χρόνια είναι αληθινές, αλλά υποστηρίζουν ότι αυτό που τις κάνει να είναι αληθινές δεν έχει σχέση με το παρελθόν, το παρόν ή το μέλλον των γεγονότων αλλά με **άχρονα γεγονότα** που αφορούν στα προηγηθέντα και στη συγχρονικότητα (**Oaklander & Smith, 1995** [147] [148], **Mellor, 1998** [149], Universities of Illinoi and Michigan, ΗΠΑ).

Η Δεύτερη συζήτηση αφορά στη διχογνωμία Παροντιστών και Αιωνιστών.

Οι **Παροντιστές** υποστηρίζουν ότι μόνο το παρόν υπάρχει (**Craig Bourne, 2006** [150] Καθηγητής Πανεπιστημίων Edinburg, Cambridge και Sydney), ενώ οι **Αιωνιστές** θεωρούν εξ ίσου πραγματικές όλες τις διαιρέσεις του χρόνου.

Η Τρίτη συζήτηση αναφέρεται στην **Αιτιολογική ασυμμετρία.**

Τα επόμενα γεγονότα δεν μπορούν να επηρεάσουν τα προηγούμενα και γι αυτό δεν έχουμε την αίσθηση του μέλλοντος αλλά μόνο του παρελθόντος, υποστηρίζει ο Αυστραλός Φιλόσοφος, **Huw Price** [151]**, 1996,** Καθηγητής στα Πανεπιστήμια του Sydney, Αυστραλία, Cambridge, Αγγλία και Edinburgh, Σκωτία. Η μελέτη της Αίσθησης του Χρόνου (**Time perception** or **Chronoception**) είναι ένας τομέας της Ψυχολογίας, της Γνωστικής Γλωσσολογίας και της Νευροεπιστήμης, που αναφέρεται στην υποκειμενική εμπειρία που μετριέται με την αίσθηση της διάρκειας των εξελισσόμενων γεγονότων.

Η αίσθηση του χρόνου δεν συνδέεται με κάποιο αισθητήριο σύστημα, αλλά ευρίσκεται υπό τον έλεγχο του **φλοιού του εγκεφάλου,** της **παρεγκεφαλίδος** και των **βασικών γαγγλίων.** Αυτή η έλλειψη συγκεκριμένου αισθητηρίου συστήματος για την αίσθηση του χρόνου είναι, μεταξύ άλλων, αντικείμενο των ερευνών του **Robin Le Poidevin** [157], Καθηγητού της Μεταφυσικής στο Πανεπιστήμιο του Leeds, Αγγλία :

"Ακόμα και αν η λειτουργία όλων των αισθήσεων μας σταματούσε,
θα είχαμε την αίσθηση της ροής του χρόνου
μέσω της μεταβολής του τρόπου της σκέψης μας".

Έχουμε επομένως μια ειδική ικανότητα, διαφορετική από τις 5 αισθήσεις μας, για την αίσθηση του χρόνου. Η ίδια η διατύπωση "**αίσθηση του χρόνου**", είναι προβληματική. **Δεν αισθανόμαστε τον χρόνο αυτόν καθ'εαυτόν αλλά τα γεγονότα και τις μεταβολές των γεγονότων μέσα στο χρόνο**.

Αλλά πάλι, δεν αισθανόμαστε μόνο τα γεγονότα αλλά και τις **χρονικές σχέσεις** μεταξύ τους. Όταν αισθανόμαστε το Β ως επόμενο του Α, έχουμε παύσει να αισθανόμαστε το Α. Επομένως το Α ευρίσκεται μόνο στη μνήμη μας.
Σύμφωνα με τον **Ernst Pöppel** [158], **2004** (Γερμανός Ψυχολόγος και Νευροεπιστήμονας, Munich University, München, Γερμανία), οι στοιχειώδεις εμπειρίες του χρόνου ή οι θεμελιώδεις εκδοχές του χρόνου είναι το **παρελθόν**, το **παρόν**, το **μέλλον**, η **διάρκεια**, η **μή συγχρονικότητα** και η **ροή,** το **πέρασμα** του χρόνου.

Αναγωγισμός και Πλατωνισμός σε σχέση με τον χρόνο

Τι θα συμβεί αν μια μέρα τα πράγματα παντού σταματήσουν ;
Τι θα γινόταν αν τα πουλιά πάγωναν στη μέση της πτήσης, οι άνθρωποι πάγωναν στη μέση μιας πρότασης και οι πλανήτες και τα υποατομικά σωματίδια πάγωναν στη μέση της τροχιάς τους ;
Τι θα γινόταν αν όλες οι αλλαγές, σ' ολόκληρο το σύμπαν, σταματούσαν εντελώς για μια περίοδο, ας πούμε ενός έτους ; Είναι δυνατόν κάτι τέτοιο ;

Εάν η απάντηση σε αυτή την τελευταία ερώτηση είναι «ναι» – εάν είναι δυνατόν να υπάρξει χρόνος χωρίς αλλαγή – τότε ο χρόνος είναι ανεξάρτητος από τα γεγονότα μέσα στον χρόνο.

Άλλοι τρόποι διερεύνησης της ανεξαρτησίας του χρόνου από τα γεγονότα που συμβαίνουν εντός του χρόνου, περιλαμβάνουν τις εξής **Ερωτήσεις :**

--- Εάν όλες οι φυσικές διαδικασίες που συμβαίνουν στο χρόνο θα μπορούσαν να συμβούν με ταχύτερο ή βραδύτερο ρυθμό και

--- Εάν όλα τα γεγονότα θα μπορούσαν να συμβούν νωρίτερα ή αργότερα στον χρόνο.
Εξάλλου, αν κάθε φυσική διαδικασία μπορούσε ξαφνικά να συμβεί δύο φορές πιο γρήγορα, ή αν κάθε γεγονός μπορούσε να λάβει χώραν λίγο νωρίτερα ή αργότερα στον χρόνο, τότε έπεται ως σοβαρό επακόλουθο ότι ο χρόνος μπορεί να παραμείνει ο ίδιος, ακόμη και αν ο τρόπος με τον οποίο κατανέμονται τα γεγονότα στον χρόνο, αλλάζει.

Ο **Αριστοτέλης** και ο **Λάιμπνιτς** [746] (**1646–1716**, Γερμανός φιλόσοφος, μαθηματικός, διπλωμάτης, φυσικός, ιστορικός), μεταξύ άλλων, έχουν υποστηρίξει ότι ο χρόνος δεν είναι ανεξάρτητος από τα γεγονότα που συμβαίνουν μέσα στον χρόνο.
Αυτή η άποψη ονομάζεται τυπικά **«Αναγωγισμός σε σχέση με τον χρόνο»** ή **«Σχετικότητα αναφορικά με τον χρόνο».** Και τούτο διότι, σύμφωνα με αυτή την άποψη, όλη η συζήτηση που φαίνεται να αφορά στον χρόνο, μπορεί με κάποιο τρόπο να αναχθεί σε συζήτηση για χρονικές σχέσεις μεταξύ πραγμάτων και γεγονότων.

Η αντίθετη άποψη, που συνήθως αναφέρεται ως «**Πλατωνισμός σε σχέση με τον χρόνο**» ή ως «**Ουσιαστικότητα σε σχέση με τον χρόνο**» ή «**Απολυταρχία σε σχέση με τον χρόνο**», υποστηρίχθηκε από τον **Πλάτωνα**, τον **Νεύτωνα** και άλλους. Σύμφωνα με αυτή την άποψη, ο χρόνος είναι σαν ένα άδειο δοχείο στο οποίο μπορούν να τοποθετηθούν τα πράγματα και τα γεγονότα.
Αλλά είναι ένα δοχείο ανεξάρτητο από το τι τοποθετείται σ' αυτό.

Ένας άλλος τρόπος για να παρουσιάσουμε αυτή τη διάκριση είναι να πούμε ότι εκείνοι, όπως ο Πλάτωνας και ο Νεύτωνας, που πιστεύουν ότι ο χρόνος είναι ανεξάρτητος από τα γεγονότα που συμβαίνουν στο χρόνο, πιστεύουν στον "**Απόλυτο Χρόνο**".
Αντίθετα, εκείνοι όπως ο Αριστοτέλης και ο Λάιμπνιτς, που πιστεύουν ότι ο χρόνος δεν είναι ανεξάρτητος από τα γεγονότα που συμβαίνουν μέσα στον χρόνο, αρνούνται την ύπαρξη του απόλυτου χρόνου και υποστηρίζουν τον "**Σχετικό Χρόνο**"**.** Κατ' αυτούς, ο σχετικός χρόνος δεν είναι τίποτα περισσότερο από τις χρονικές σχέσεις μεταξύ των γεγονότων.

Αυτές οι απόψεις για τον χρόνο συνδέονται στενά με τις απόψεις για τον χώρο και την κίνηση.

Η Τοπολογία του Χρόνου

Είναι φυσικό να πιστεύουμε ότι ο χρόνος μπορεί να αναπαρασταθεί από μια γραμμή. Αλλά μια γραμμή έχει σχήμα. **Τι σχήμα πρέπει να δώσουμε στη γραμμή που αντιπροσωπεύει τον χρόνο ;** Αυτό είναι ένα ερώτημα σχετικά με την τοπολογία ή την δομή του χρόνου.
Ένας φυσικός τρόπος για να απαντήσουμε στην ερώτησή μας είναι να πούμε ότι ο χρόνος πρέπει να αντιπροσωπεύεται από μια ενιαία, ευθεία, μη διακλαδιζόμενη, συνεχή γραμμή. Η γραμμή αυτή εκτείνεται χωρίς τέλος σε καθεμία από τις δύο κατευθύνσεις της.

Αυτή είναι η "**τυπική τοπολογία**" για τον χρόνο.

Αλλά για κάθε χαρακτηριστικό που αποδίδεται στον χρόνο, στην τυπική τοπολογία, προκύπτουν δύο ενδιαφέροντα ερωτήματα :

1. Έχει πράγματι ο χρόνος αυτό το χαρακτηριστικό ;

2. Εάν ο χρόνος έχει το εν λόγω χαρακτηριστικό, είναι αυτό ένα αναγκαίο ή μήπως ένα ενδεχόμενο γεγονός σε σχέση με τον χρόνο ;

Τα ερωτήματα σχετικά με την τοπολογία του χρόνου φαίνεται να συνδέονται στενά με το ζήτημα του **Πλατωνισμού έναντι της Σχετικότητας** σε σχέση με τον χρόνο. Ας εξετάσουμε εάν ο χρόνος πρέπει να αντιπροσωπεύεται από μια γραμμή χωρίς αρχή.

Ο Αριστοτέλης έχει υποστηρίξει ότι **ο χρόνος δεν μπορεί να έχει αρχή** με το σκεπτικό ότι για να έχει ο χρόνος αρχή, πρέπει να υπάρχει μια πρώτη χρονική στιγμή, αλλά για να μετρηθεί ως χρονική στιγμή, αυτή η υποτιθέμενη πρώτη στιγμή θα πρέπει να έρθει μεταξύ μιας προγενέστερης χρονικής περιόδου και μιας μεταγενέστερης χρονικής περιόδου, που δεν συνάδει με το γεγονός ότι είναι η πρώτη στιγμή του χρόνου.
Επίσης, ο Αριστοτέλης υποστηρίζει, χρησιμοποιώντας τον ίδιο συλλογισμό, ότι **ο χρόνος δεν μπορεί να έχει τέλος.** Το επιχείρημα του Αριστοτέλη μπορεί να είναι ή να μην είναι καλό, αλλά ακόμα κι αν είναι αβάσιμο, πολλοί άνθρωποι θα αισθανθούν, καθαρά με λογικούς όρους, ότι **η ιδέα ότι ο χρόνος έχει αρχή ή τέλος, απλώς δεν έχει νόημα**. Και εδώ μπορούμε να φαντασθούμε τι διακυβεύεται στη διαμάχη για το εάν ο χρόνος έχει τις τοπολογικές του ιδιότητες **λόγω τυχαιότητας** ή **λόγω αναγκαιότητας.**

Το επιχείρημα του McTaggart

Σε μια διάσημη εργασία που δημοσιεύθηκε στο Περιοδικό "Mind" το **1908**, ο **J.M.E. McTaggart** [465] **(1866-1925,** Cambridge University, Αγγλία), υπεστήριξε ότι **στην πραγματικότητα δεν υπάρχει τέτοιο πράγμα όπως ο χρόνος** και ότι η εμφάνιση μιας χρονικής τάξης στον κόσμο είναι μια απλή εμφάνιση.
Άλλοι φιλόσοφοι, προγενέστεροι και μεταγενέστεροι, έχουν φθάσει στο ίδιο συμπέρασμα. Το επιχείρημα του McTaggart είναι διαρκώς επίκαιρο επειδή οργανώνει κρίσιμες συζητήσεις σχετικά με τη μεταφυσική της ροής του χρονου.

Παροντισμός και Αιωνιότητα

Μια άλλη ερώτηση που μπορούμε να κάνουμε σχετικά με το χρόνο, είναι μια **Οντολογική ερώτηση :** Αν κάτι είναι παρελθόν, παρόν ή μέλλον έχει να κάνει με το εάν υπάρχει ; Σύμφωνα με τον **Παροντισμό**, **υπάρχουν μόνο παρόντα αντικείμενα**. Πιο συγκεκριμένα : Ο Παροντισμός είναι η άποψη ότι αναγκαστικά - και αυτό είναι πάντα αλήθεια - υπάρχουν μόνο παρόντα αντικείμενα. Ακόμα πιο συγκεκριμένα : Κανένα αντικείμενο δεν υπάρχει στον χρόνο χωρίς να είναι παρόν.

Σύμφωνα με τον Παροντισμό, αν επρόκειτο να κάνουμε μια ακριβή λίστα όλων των πραγμάτων που υπάρχουν, δεν θα υπήρχε ούτε ένα απλώς παρελθόν ή απλώς μελλοντικό αντικείμενο στη λίστα.

Μια εκδοχή του μη-Παροντισμού είναι ο **Αιωνισμός**, ο οποίος λέει ότι **υπάρχουν αντικείμενα τόσο από το παρελθόν όσο και από το μέλλον**.
Σύμφωνα με τον Αιωνισμό, μη παρόντα υποκείμενα και αντικείμενα όπως ο Σωκράτης και μελλοντικά φυλάκια του Άρη, υπάρχουν τώρα, παρόλο που δεν είναι παρόντα σήμερα.
Μπορεί να μην είμαστε σε θέση να τα δούμε αυτή τη στιγμή και μπορεί να μην ευρίσκονται στην ίδια χωροχρονική περιοχή στην οποία βρισκόμαστε τώρα, αλλά θα πρέπει να συγκαταλέγονται στον κατάλογο όλων των υπαρχόντων πραγμάτων.

Η Στατική και η Δυναμική Θεωρία

Τα ανωτέρω συνιστούν δύο διαφορετικούς τρόπους σκέψης για την φύση του χρόνου :
Ο πρώτος είναι η **Στατική Θεωρία του Χρόνου**, σύμφωνα με την οποία ο χρόνος είναι σαν τον χώρο και δεν υπάρχει τέτοιο πράγμα όπως το πέρασμα του χρόνου. Οι οπαδοί της Στατικής Θεωρίας δέχονται ότι ο χρόνος μάς φαίνεται να περνάει αλλά επιμένουν ότι αυτό είναι απλώς ένα στοιχείο της συνείδησης – του τρόπου που αντιλαμβανόμαστε τον κόσμο – και όχι ένα χαρακτηριστικό της πραγματικότητας που είναι ανεξάρτητη από εμάς.

Ο δεύτερος είναι η **Δυναμική Θεωρία του Χρόνου**, σύμφωνα με την οποία ο χρόνος είναι πολύ διαφορετικός από τον χώρο και το πέρασμα του χρόνου είναι ένα πραγματικό φαινόμενο.

Ταξίδι στον Χρόνο

Όλοι είμαστε εξοικειωμένοι με τις ιστορίες ταξιδιού στον χρόνο και είναι λίγοι ανάμεσά μας που δεν έχουν φαντασθεί να ταξιδεύουν πίσω στον χρόνο για να βιώσουν κάποια συγκεκριμένη περίοδο ή να συναντήσουν κάποιο σημαντικό πρόσωπο από το παρελθόν.

Είναι όμως δυνατό να γίνει ένα ταξίδι στον χρόνο ;

Ένα ερώτημα που είναι σχετικό εδώ, είναι εάν το ταξίδι στον χρόνο επιτρέπεται από τους ισχύοντες νόμους της φύσης.

Ένα άλλο ερώτημα, το οποίο εμπίπτει σαφώς στον τομέα της φιλοσοφίας, είναι εάν το ταξίδι στο χρόνο επιτρέπεται από τους νόμους της Λογικής και της Μεταφυσικής. Διότι έχει υποστηριχθεί ότι διάφοροι παραλογισμοί προκύπτουν από την υπόθεση ότι το ταξίδι στο χρόνο είναι δυνατό.

Ακολουθεί ένα σύνηθες παράδειγμα ενός τέτοιου επιχειρήματος :

1. Αν μπορούσες να ταξιδέψεις πίσω στο χρόνο, τότε θα μπορούσες να σκοτώσεις τον παππού σου πριν καν συλληφθεί ο πατέρας σου.
2. Δεν ισχύει ότι θα μπορούσες να σκοτώσεις τον παππού σου πριν καν συλληφθεί ο πατέρας σου γιατί αν το έκανες, τότε θα εξασφάλιζες ότι δεν υπήρξες ποτέ, άρα δεν θα μπορούσες να σκοτώσεις τον παππού σου.
3. Επομένως, δεν μπορείς να ταξιδέψεις πίσω στον χρόνο.

Παρά την ύπαρξη αυτού και άλλων επιχειρημάτων κατά της δυνατότητας ταξιδιού στο χρόνο, μπορεί αντιθέτως να υπάρχουν προβλήματα που σχετίζονται με τον ισχυρισμό ότι το ταξίδι στο χρόνο δεν είναι δυνατό.
Πολλοί είναι οι επιστήμονες και φιλόσοφοι που πιστεύουν ότι
οι πραγματικοί νόμοι της Φυσικής είναι στην πραγματικότητα συμβατοί με το ταξίδι στον χρόνο !

Οι **Emma Osborne et al.** [194]**, 2020**, Αστροφυσικός στο Πανεπιστήμιο του York, Αγγλία, επισημαίνει : Στην καθημερινή μας ζωή, τα αποτελέσματα στις αποκλίσεις του χρόνου που προκύπτουν από την Θεωρία της Σχετικότητος του Einstein, είναι πολύ μικρά για να παρατηρηθούν αλλά επηρεάζουν τους δορυφόρους του παγκόσμιου συστήματος εντοπισμού θέσης (GPS).

"*Τα ωρολόγια εκεί ψηλά κάνουν κλικ πιο γρήγορα από τα ωρολόγια στη Γη και πρέπει να τα αναπροσαρμόζουμε συνεχώς*", λέει η Όσμπορν.
Αν δεν το κάναμε, οι Χάρτες Google θα έκαναν λάθος περίπου 10 χιλιόμετρα (έξι μίλια) την ημέρα.
Σχετικότητα σημαίνει ότι είναι δυνατό να ταξιδέψουμε στο μέλλον.
Δεν χρειαζόμαστε καν μια μηχανή του χρόνου, ακριβώς.

Πρέπει είτε να ταξιδέψουμε με ταχύτητες κοντά στην ταχύτητα του φωτός, είτε να περάσουμε χρόνο σε ένα έντονο βαρυτικό πεδίο.
Στη σχετικότητα, αυτές οι δύο πράξεις είναι ουσιαστικά ισοδύναμες.
Είτε έτσι είτε αλλιώς, θα βιώσουμε ένα σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα υποκειμενικού χρόνου, ενώ δεκαετίες ή αιώνες περνούν στο υπόλοιπο Σύμπαν.
Αν θέλετε να δείτε τι θα συμβεί εκατοντάδες χρόνια από τώρα, έτσι πρέπει να το κάνετε. Αντίθετα, το ταξίδι πίσω στο χρόνο φαίνεται πολύ, πολύ πιο δύσκολο".

Χρόνος και Φυσική

Οι καλύτερες φυσικές θεωρίες είχαν συχνά επιπτώσεις στη φύση του χρόνου και σε γενικές γραμμές, υποτίθεται ότι οι φιλόσοφοι που εργάζονται στο χρόνο πρέπει να είναι ευαίσθητοι στους ισχυρισμούς της σύγχρονης Φυσικής.
Οι διάφορες φυσικές θεωρίες συχνά υπονοούν διαφορετικά πράγματα σχετικά με τη φύση του χρόνου.

Σκεφθείτε π.χ., το γεγονός ότι στη Γενική Θεωρία της Σχετικότητος υπάρχει μερικές φορές ένας προτιμώμενος τρόπος "ταξινόμησης" του χωροχρόνου σε στιγμές του χρόνου, επανεισάγοντας την έννοια της απόλυτης ταυτοχρονικότητας, ή το γεγονός ότι σε ωρισμένες ερμηνείες της Κβαντικής Μχανικής, οι νόμοι φαίνεται να απαιτούν μια έννοια απόλυτης ταυτοχρονικότητας.
Δύο επιπλέον ερωτήματα σχετικά με τη φύση του χρόνου που έχουν επηρεασθεί ιδιαίτερα από τη σύγχρονη φυσική, έχουν να κάνουν με το **Βέλος του χρόνου** και τον βαθμό στον οποίο ο ίδιος ο χρόνος μπορεί να αναδυθεί.

Ξεκινήστε από την παρατήρηση ότι η σειρά με την οποία συμβαίνουν τα γεγονότα στον χρόνο φαίνεται να έχει μεγάλη σημασία.
Φαίνεται να υπάρχει μια σημαντική διαφορά, π.χ., μεταξύ ενός τρένου που ταξιδεύει από την Αθήνα στη Θεσσαλονίκη και ενός τρένου που ταξιδεύει από τη Θεσσαλονίκη στην Αθήνα. Αυτό συμβαίνει επειδή, παρόλο που και οι δύο αυτές ακολουθίες μπορεί να αποτελούνται από τα ίδια γεγονότα, αυτά τα γεγονότα είναι σε διαφορετική σειρά σε κάθε ακολουθία.

Αυτές οι απλές παρατηρήσεις δείχνουν ότι βιώνουμε τον χρόνο σαν να έχουμε μια κατεύθυνση. Αυτό οι φιλόσοφοι αποκαλούν «**το βέλος του χρόνου**».
Αλλά, το ερώτημα είναι, το βέλος του χρόνου είναι ένα θεμελιώδες χαρακτηριστικό του κόσμου ;

Ο Δεύτερος Νόμος της Θερμοδυναμικής και η Ασυμμετρία του Χρόνου

Η εξήγηση της ασυμμετρίας των κατευθύνσεων του χρόνου, το **Βέλος του χρόνου,** είναι μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις για την σύγχρονη επιστήμη. Τον περασμένο αιώνα, αυτή η συζήτηση καθοδηγήθηκε από την Φιλοσοφία, η οποία προσπάθησε να τοποθετήσει την **αιτιότητα** στο ίδιο το θεμέλιο της σκέψης μας για το Σύμπαν.
Φαίνεται ωστόσο ότι αυτή η διευθέτηση, η οποία διήρκεσε ολόκληρο τον αιώνα, πλησιάζει στο φυσικό της τέλος : Παρ' όλες τις σισύφειες * προσπάθειές της, η Φιλοσοφία δεν μπορεί να ορίσει και να εξηγήσει την αιτιότητα με λογικά διαφανείς όρους και πρέπει να καταφύγει στην επίκληση φυσικών νόμων.

---

* Στην Αρχαία ελληνική μυθολογία ο **Σίσυφος** ήταν ο ιδρυτής της πανάρχαιας πόλης Εφύρας, που αντιστοιχεί στην Αρχαία Κόρινθο. Έμεινε γνωστός για τις δύο απάτες του απέναντι στον Θεό Δία, με τις οποίες απέφυγε τον θάνατο. Τιμωρήθηκε να σηκώνει στους ώμους έναν βράχο ως την κορυφή ενός βουνού, κατόπιν ο βράχος έπεφτε και ο Σίσυφος επαναλάμβανε αιώνια τη σκληρή δοκιμασία. Ο Κλασικισμός στη σύγχρονη λογοτεχνία, περιγράφει την επίπονη εργασία χωρίς αποτέλεσμα ως "Σισυφισμό"

Αυτή η κατάσταση δεν είναι καθόλου ικανοποιητική από τη διεπιστημονική προοπτική. Η αιτιότητα συνδέεται φιλοσοφικά με τη δράση των φυσικών νόμων, κυρίως του **δεύτερου νόμου της θερμοδυναμικής**.
Είναι, λίγο έως πολύ, σαφές ότι αυτός ο λογικός κύκλος δεν μπορεί να επιλυθεί μόνο με τη δύναμη του νου και χρειάζεται φυσικά πειράματα.

Ενώ η πραγματικότητα του βέλους του χρόνου είναι προφανής σε μακροσκοπικό επίπεδο, η τελική πρόκληση για την φυσική παραμένει ο εντοπισμός και η ανίχνευση του λεπτού μηχανισμού που υλοποιεί αυτό το βέλος του χρόνου.
Από την οπτική γωνία του φυσικού ρεαλισμού, πρέπει να υπάρχει ένας μηχανισμός (π.χ. "χρονικός εκκινητής") που να είναι υπεύθυνος για την παρατηρούμενη ασυμμετρία της κατεύθυνσης του χρόνου και να μπορεί να ανιχνευθεί με ακρίβεια σε πειραματική φάση.

Οι φυσικές επιστήμες είναι υποχρεωμένες να οδηγήσουν την έρευνα για την κατεύθυνση του χρόνου, προς τον **Δεύτερο νόμο της Θερμοδυναμικής** και τις διάφορες επιπτώσεις του.
Φαντασθείτε την ιστορία του σύμπαντος ως μία μακριά γραμμή χρόνου, αλλά χωρίς καμία ένδειξη για το ποιο άκρο της χρονικής γραμμής αντιπροσωπεύει την πρώτη στιγμή του χρόνου και ποιο άκρο αντιπροσωπεύει την τελευταία στιγμή.
Από ωρισμένες ερμηνείες της Μηχανικής προκύπτει ότι υπάρχει ένα φυσικό μέγεθος, η **Εντροπία του Σύμπαντος**, που θα είναι σχετικά χαμηλή στο ένα άκρο του χρονοδιαγράμματος και σχετικά υψηλή στο άλλο άκρο.

Η Εντροπία θα αυξάνεται πάντα καθώς μετακινείσθε από το πρώτο άκρο του χρονοδιαγράμματος στο δεύτερο. Η σκέψη λοιπόν, είναι ότι ίσως μπορέσουμε να μειώσουμε το βέλος του χρόνου σ' αυτήν την κλίμακα εντροπίας.
Οι προηγούμενες χρονικές στιγμές είναι απλώς στιγμές του χρόνου όταν η εντροπία του σύμπαντος είναι χαμηλότερη. Αυτός ο τρόπος εξάλειψης του βέλους του χρόνου από το θεμελιώδες επίπεδο είναι πολλά υποσχόμενος.
Η εργασία σε αυτόν τον τομέα είναι εκκολαπτόμενη, αλλά μερικά από τα ερωτήματα είναι ενδιαφέροντα, π.χ. :

Η Κβαντική Βαρύτητα εξαλείφει εντελώς τον χρόνο ή απλώς καθιστά τον χρόνο ένα μη θεμελιώδες χαρακτηριστικό του κόσμου ;

Σε αντίθεση με την Κλασική Μηχανική, η Κβαντική Μηχανική υποθέτει τις περίφημες **Σχέσεις Αβεβαιότητας του Heisenberg**. Μία από αυτές αφορά στον χρόνο : Η σχέση Αβεβαιότητας Ενέργειας - Χρόνου.
Η Κβαντική Μηχανική δεν περιλαμβάνει ένα ειδικό πρόβλημα για τον χρόνο και δεν υπάρχει θεμελιώδης ασυμμετρία μεταξύ χώρου και χρόνου στην κβαντική μηχανική πέρα και πάνω από την ασυμμετρία που υπάρχει ήδη στην κλασική φυσική.

Μήπως η εξήγηση ωρισμένων χρονικών ασυμμετριών είναι απλώς ότι ο ίδιος ο χρόνος είναι ασύμμετρος ; Μερικοί άνθρωποι πιστεύουν ότι ο χρόνος ρέει και άλλοι ότι είναι εγγενώς κατευθυνόμενος.

Αλλά τι ακριβώς σημαίνουν αυτοί οι ισχυρισμοί ;

Ο Χρόνος στην Κβαντική Βαρύτητα

Η Κβαντική Βαρύτητα τοποθετεί την έννοια του χρόνου σε ένα νέο επίπεδο. Ελλείψει πειραματικών ενδείξεων, μαθηματικά και εννοιολογικά ζητήματα πρέπει να επιλεγούν ως οδηγοί στην αναζήτηση μιας τέτοιας θεωρίας. Ακριβώς όπως η επανασύλληψη των κλασικών εννοιών του χρόνου ήταν το κλειδί για τον **Αϊνστάϊν**, στην ανακάλυψη της Ειδικής Σχετικότητας, έτσι πάρα πολλοί πιστεύουν ότι ο χρόνος κρατάει και πάλι το νήμα για θεωρητική πρόοδο, αλλά αυτή τη φορά με την Κβαντική Βαρύτητα.

Ωστόσο, παραμένει ακόμη ανικανοποίητη η πρόκληση της συμφιλίωσης της Κβαντικής Θεωρίας με τη Θεωρία της Σχετικότητος, με ειδική επικέντρωση στο ότι ειδικά ο χρόνος προκαλεί πρόβλημα.

Το πρόβλημα αναφέρεται σ' ένα αποτέλεσμα στην κβαντική βαρύτητα που είναι πιθανώς βαρύνουσας σημασίας :

Δηλαδή, ότι ουσιαστικά δεν υπάρχει καθόλου χρόνος.

Συνοψίζοντας, εκτός από το πρόβλημα του χρόνου, υπό συζήτησιν παραμένουν σήμερα η Κβαντική βαρύτητα και η **Θεωρία των χορδών**.

Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθούμε στο έργο του **John Martinis** (**1958**-) διαπρεπούς Έλληνα Φυσικού, Καθηγητού στο Πανεπιστήμιο Santa Barbara, California (UCSB), ΗΠΑ, ομογενούς στο Split (Ασπάλαθος), Κροατία.

Το **2019** κατασκεύασε και παρουσίασε τον πρώτο Κβαντικό Υπολογιστή στον κόσμο, με τον επεξεργαστή **Sycamore**, ένα κβαντικό υπολογιστή 53 qubits (κβαντικά bits), ο οποίος ολοκλήρωσε έναν εξαιρετικά περίπλοκο υπολογισμό σε μόλις **τρία λεπτά και είκοσι δευτερόλεπτα, κάτι που θα απαιτούσε περίπου δέκα χιλιάδες χρόνια για τον ταχύτερο κλασικό υπερυπολογιστή !**

Το επίτευγμα αυτό, γνωστό ως «**κβαντική υπεροχή**», απετέλεσε ιστορική στιγμή για την επιστήμη, αποδεικνύοντας ότι οι κβαντικοί υπολογιστές μπορούν να ξεπεράσουν κατά πολύ τις συμβατικές μηχανές σε συγκεκριμένα προβλήματα, ενώ το έργο του Τζον Μαρτίνις θεωρήθηκε καθοριστικό για τη μετάβαση στην εποχή της κβαντικής τεχνολογίας.

Στις **7 Οκτωβρίου 2025**, η Σουηδική Βασιλική Ακαδημία Επιστημών ανεκοίνωσε την απονομή του **Νόμπελ Φυσικής** στους **Τζον Κλαρκ**, **Μισέλ Ντεβορέ** και **Τζον Μαρτίνις** [833] «για την ανακάλυψη της μακροσκοπικής κβαντικής σήραγγας και της κβάντωσης της ενέργειας σε ηλεκτρικό κύκλωμα».

Η τιμή αυτή ήταν η αναγνώριση ότι τα πειράματα που διεξήγαγε ο Μαρτίνις, ήδη από τη δεκαετία του '80, έδωσαν απαντήσεις σε θεμελιώδη ερωτήματα της Φυσικής, όπως το πόσο μεγάλο και πόσο μικρό μπορεί να γίνει ένα σύστημα ώστε να επιδείξει κβαντικά φαινόμενα.
Στο βραβευμένο πείραμα, οι ερευνητές κατεσκεύασαν ένα υπεραγώγιμο κύκλωμα διαστάσεων περίπου ενός εκατοστού, στο οποίο δισεκατομμύρια ηλεκτρόνια (σε ζεύγη Cooper) λειτουργούσαν συλλογικά ως ένα ενιαίο κβαντικό σύστημα. Με αυτόν τον τρόπο, έδειξαν ότι οι ιδιότητες της κβαντικής μηχανικής, όπως η σήραγγα και η διακριτή ενέργεια, μπορούν να εκφρασθούν σε ένα υλικό σύστημα αρκετά χειροπιαστό ώστε να το κρατήσει κανείς στην παλάμη του.

Οι Φιλόσοφοι και η Μέτρηση του Χρόνου

Μια από τις πρωϊμότερες και πιο διάσημες συζητήσεις για τηη φύση και την εμπειρία του χρόνου, συναντάμε στις αυτοβιογραφικές **"Εξομολογήσεις"** του **Αγίου Αυγουστίνου** [747]. Ο Άγιος Αυγουστίνος (**354-430**), είναι ο μεγαλύτερος ίσως Φιλόσοφος του Χριστιανισμού. Υπερασπίσθηκε το δικαίωμα της ελεύθερης βούλησης, πολέμησε τον **Μανιχαϊσμό** και τις αιρέσεις της εποχής του και ασχολήθηκε ιδιαιτέρως με τον ορισμό και τις ιδιότητες του Χρόνου.

Στο βιβλίο XI περιλαμβάνεται μια ενδελεχής και γοητευτική διερεύνηση του χρόνου και της σχέσης του με το Θεό. Αναφέρει χαρακτηριστικά :

"Αν υποτεθεί ότι έχουμε μια ράβδο μέτρησης και την τοποθετήσουμε εγκάρσια στο ρεύμα του Χρόνου για να τον μετρήσουμε, θα διαπιστώσουμε ότι είναι αδύνατον επειδή το παρόν, ως στιγμιαίο, δεν έχει καμία διάσταση, το μέλλον δεν έφτασε ακόμα και το παρελθόν δεν είναι πλέον εδώ".

Ο Αυγουστίνος συνεχίζει διατυπώνοντας τον εξής γρίφο :

" Όταν λέμε ότι ένα γεγονός ή ένα διάστημα χρόνου είναι μικρό ή μεγάλο, τι είναι αυτό που περιγράφουμε ως μικρό ή μεγάλο ; Δεν μπορεί να είναι ό,τι υπάρχει στο παρελθόν αφού αυτό έχει πάψει να υπάρχει και ό,τι δεν υπάρχει δεν μπορεί να έχει ιδιότητες όπως 'μεγάλη διάρκεια'. Ούτε μπορεί να είναι ό,τι υπάρχει στο παρόν διότι το παρόν δεν έχει διάρκεια.
Επομένως, όταν εξελίσσεται ένα γεγονός, η διάρκεια του δεν μπορεί να εκτιμηθεί. Τι είναι λοιπόν ο χρόνος ; Υπό την προϋπόθεση ότι κανείς δεν με ρωτάει, ξέρω. Αν θέλω να το εξηγήσω σε έναν που με ρωτάει, δεν ξέρω".

Η απάντηση του Αυγουστίνου στο γρίφο αυτό είναι ότι μετρώντας την διάρκεια ενός γεγονότος ή ενός διαστήματος χρόνου, **αυτό που μετράμε ευρίσκεται στη μνήμη**. Έτσι, οδηγείται στο ριζοσπαστικό συμπέρασμα ότι :

"Παρελθόν και Μέλλον υπάρχουν μόνο στο νου μας"

Η ανάλυση του Αυγουστίνου για τον Χρόνο, αντιπροσωπεύει για τον Αυστριακό **Ludwig Wittgenstein** [614] **(1889-1951,** Καθηγητή στο University of Cambridge, Αγγλία**),** ένα καλό παράδειγμα φιλοσοφικού προβληματισμού.
Θεωρούμενος από πολλούς ως ο μεγαλύτερος Φιλόσοφος του 20ού αιώνα, ο Λούντβιχ Βιτγκενστάϊν έπαιξε κεντρικό ρόλο στην αναλυτική φιλοσοφία της εποχής του, συνεχίζοντας όμως να επηρεάζει τις φιλοσοφικές αναζητήσεις του αιώνα μας.
Στις διαλέξεις του στο Πανεπιστήμιο του Cambridge το **1932-1933**, διετύπωσε μια σχετική διάκριση μεταξύ αυτών που αποκαλεί **"χρόνο μνήμης"** και **"χρόνο πληροφορίας"**. Ο πρώτος ταυτίζεται με την άποψη του Αυγουστίνου, ενώ ο δεύτερος αναφέρεται σαφώς σε μια δημόσια χρονολογία, που υλοποιείται από ωρολόγια, ημερολόγια, χρονοδιαγράμματα και ούτω καθεξής.

Ο **Ηράκλειτος** (**544- 484 π.Χ.**) [617] αποφαίνεται :
"Οι αθάνατοι είναι θνητοί, οι θνητοί είναι αθάνατοι : μερικοί ζουν το θάνατό τους, οι άλλοι πεθαίνουν τη ζωή τους" και παρομοιάζει τον Χρόνο σαν ένα παιδί που επιβάλλει την κυριαρχία του στο κοσμικό παιχνίδι θεσπίζοντας νόμους που διέπουν τα στοιχεία του Σύμπαντος μεταξύ των οποίων υπάρχει μια μόνιμη και διαρκής αλληλεπίδραση.

Ο διάσημος Ποιητής **T. S. Eliot** (**1888- 1965**) [618], Βραβείο Nobel Λογοτεχνίας **1948**, αρχίζει το πρώτο ποίημα με τίτλο Burnt Norton από τη Συλλογή "4 Quartets", με τους εξής στίχους :

"***Χρόνος παρών και χρόνος παρελθών***
Είναι και οι δύο ίσως παρόντες στον Μέλλοντα Χρόνο
και ο Μέλλων Χρόνος περιέχεται στο παρελθόν
Αν όλος ο χρόνος είναι αιώνια παρών,
Όλος ο χρόνος είναι μη εξαγοράσιμος . . ."

Η Ουσία του Χρόνου
Η Ταυτότητα και η Αυθεντικότητα κατά Heidegger

Φαντασθείτε ένα παιχνίδι ποδοσφαίρου που δεν έχει χρονικά όρια.
Θα άξιζε να παίξετε ένα τέτοιο παιχνίδι ; Ασφαλώς όχι.
Η επιτυχία ενός γκολ δεν θα προκαλέσει τον παραμικρό ενθουσιασμό, επειδή οποιοδήποτε γκολ θα ήταν ακριβώς όπως όλα τα άλλα.
Μόνο ο χρονικός περιορισμός του παιχνιδιού κάνει τα γήπεδα να αλαλάζουν με ο,τιδήποτε συμβαίνει στο γήπεδο - με ένα απλό τάκλιν, με μια κίτρινη κάρτα, τελικά με ένα γκολ. Ο χρόνος είναι επομένως το βασικό συστατικό για να γίνει ένας ποδοσφαιρικός αγώνας περιπετειώδης και συναρπαστικός.

Χωρίς τον χρόνο που διατίθεται σ' ένα παιχνίδι, δεν θα υπήρχε καθόλου παιχνίδι. Κι αυτό διότι ένα παιχνίδι από μόνο του απαιτεί να έχει αρχή και τέλος. Κάθε μέρος του ορίζει το άλλο αμοιβαία και κάνει ένα σύνολο - ένα σημαντικό ποδοσφαιρικό παιχνίδι.

Ο Γερμανός Φιλόσοφος και Υπαρξιστής **Martin Heidegger** (**1889-1976**) [619], οπαδός του Αριστοτέλη, Καθηγητής Φιλοσοφίας στο Πανεπιστήμιο του Marburg, Γερμανία, εφαρμόζει αυτή τη σκέψη στο ίδιο το παιχνίδι της ζωής.
Στο μεγάλο, εμβληματικό έργο του "***Είναι και Χρόνος***", η ανθρώπινη ουσία, η ταυτότητα και το νόημα της ζωής απορρέουν τελικά από το πέρασμα του χρόνου του καθενός. Μια δυσνόητη ιδέα του είναι ότι :

Τα ανθρώπινα όντα δεν ζουν στο χρόνο, είναι ο ίδιος ο χρόνος.

Π.χ., δεν υπάρχει εξωτερικός χρόνος έξω από τον ποδοσφαιρικό αγώνα, επειδή ο μόνος χρόνος που έχει σημασία είναι τα **90 λεπτά** που του έχουν διατεθεί.
Το ίδιο ισχύει και για τα ανθρώπινα όντα - **δεν υπάρχει εξωτερικός χρόνος (ωρολόϊ) στον οποίο ζούμε, επειδή τελικά αποτελούμε τον δικό μας χρόνο.**

Το ωρολόϊ είναι απλώς ένας μηχανισμός συντονισμού, αλλά δεν είναι χρόνος. Αν ήταν, δεν θα μας απασχολούσε γιατί το ωρολόϊ βαδίζει για πάντα : είναι όμως ο δικός μας χρόνος που τελειώνει.
Χωρίς τον χρονικό περιορισμό, δεν θα υπήρχε καθόλου "ζωή", επειδή η έννοια της λέξης "ζωή" από μόνη της συνεπάγεται ότι "δεν είναι θάνατος".
Ακριβώς όπως το φως μπορεί να είναι φως μόνο αν περιβάλλεται από σκοτάδι ή εάν διαλύει το σκοτάδι.
Ο χρόνος είναι το φως που φωτίζει το γήπεδο κατά τη διάρκεια του αγώνα τη νύχτα - κανείς δεν παρατηρεί το ίδιο το φως, αλλά δεν υπάρχει παιχνίδι χωρίς αυτό. Όταν παρακολουθούμε το παιχνίδι είμαστε πλήρως βυθισμένοι σ' αυτό που συμβαίνει στο γήπεδο, αλλά είναι το πέρασμα του χρόνου που ζει στο παρασκήνιο, που δίνει σ' ολόκληρη την παράσταση ένα νόημα και ένα σκοπό.

Ακόμα κι αν υπήρχε ζωή χωρίς θάνατο, δεν θα είχε κανένα νόημα.
Ό,τι κάνει κανείς στη ζωή, από την επιλογή του τύπου ψωμιού στο κατάστημα μέχρι την επιλογή σταδιοδρομίας και συνεργατών - είναι μια οριστική επιλογή. Και "οριστική" είναι η λέξη κλειδί εδώ, επειδή ο χρόνος την καθιστά μη αναστρέψιμη. Το γεγονός ότι η ζωή τελικά περιορίζεται χρονικά, σημαίνει ότι :

Κάθε επιλογή μας γίνεται χρονικά περιορισμένη και επομένως, πλήρης νοήματος.

Το συναρπαστικό με τον χρόνο είναι ότι προσθέτει νόημα ακόμη και σε εκείνες τις επιλογές που κάποιος αποφασίζει **να μην κάνει** στη ζωή, ασκώντας έτσι πίεση για να κάνει τις καλύτερες.

Ο χρόνος είναι το τίμημα που συνδέεται με όλες τις ενέργειες και τις επιλογές μας, προσθέτοντας ένα κόστος ευκαιρίας σε όλα.

Μόνο κάτι που σπανίζει έχει αξία : η σπανιότητα του ανθρώπινου χρόνου.

Χρόνος και αυθεντικότητα

Ο χρόνος κάνει όλα τα πράγματα στη ζωή μας ουσιαστικά αλλά και αυθεντικά. Η λέξη αυθεντικός προέρχεται από την αρχαία ελληνική λέξη **αυθέντης** * , η οποία έχει μια νοσηρή έννοια, της αυτοκτονίας ή της δολοφονίας με τα ίδια τα χέρια. Οι Έλληνες κατάλαβαν ότι για να είναι κάτι αυθεντικό, πρέπει να πάρει θέση και να κάνει μια τελική, μη αναστρέψιμη επιλογή επιλέγοντας ένα πράγμα και ακυρώνοντας όλες τις άλλες δυνατότητες.

Για να είναι κάτι αυθεντικό και πλήρες νοήματος πρέπει να είναι οριστικό, οριοθετημένο, αδιαπραγμάτευτο.

Μια συναυλία που βιώνεται ζωντανά είναι πιο σημαντική από την ίδια που παρακολουθείται σε μια οθόνη τηλεόρασης. Ο χρόνος είναι η απόλυτη αξία που κάνει αυτά τα πράγματα αυθεντικά και ουσιαστικά :

--- Η γιαγιά έδωσε το δικό της χρόνο για να πλέξει το πουλόβερ αντί να το αγοράσει.

--- Η μπάντα επέλεξε να είναι στην πόλη εκείνη τη στιγμή καί όχι κάπου αλλού.

Είναι ο χρόνος που κάνει τα πάντα αδιαπραγμάτευτα

Στην περιορισμένη ζωή μου μπορώ σε κάθε συγκεκριμένη στιγμή να κάνω μόνο αυτό αντί για εκείνο. Μπορώ να είμαι μόνο εδώ αντί εκεί.

Αν η ζωή ήταν ατελείωτη, θα ήμουν σε θέση τελικά να κάνω τα πάντα και να είμαι παντού κάποια στιγμή.

Η αυθεντικότητα και ο χρόνος είναι αλληλένδετα.

Με το γεγονός ότι η ζωή είναι πεπερασμένη, η πολύτιμη επένδυση που μπορεί να κάνει κανείς για τους άλλους και τον εαυτό του, είναι ο δικός του χρόνος και αυτός είναι που δημιουργεί νόημα και αξία.

Όμως, η αυθεντικότητα και το νόημα χάνονται μόλις ο χρόνος συνδεθεί με μια ανταλλακτική αξία όπως το ωρολόϊ, το χρήμα, η τεχνολογία ή οτιδήποτε άλλο.

---

* **Αυθέντης** : Αυτός που διαπράττει μια πράξη -ιδίως ένα φόνο - με τα ίδια του τα χέρια / αυτός που αυτοκτονεί / ο απόλυτος άρχοντας.

Οι ανταλλακτικές αξίες μετατρέπουν τις οριστικές επιλογές που κάνουμε σε κάτι διαπραγματεύσιμο, μη οριστικό και επομένως λιγότερο ουσιαστικό και λιγότερο αυθεντικό. Οι ανταλλακτικές αξίες είναι τα όργανα που συσκοτίζουν το πεπερασμένο του χρόνου και δημιουργούν μια ψευδαίσθηση του απείρου. Τελικά συγχέεται η ώρα με το ωρολόϊ και αυτό μας αποστερεί από την αυθεντικότητα του πραγματικού χρόνου.

Για παράδειγμα, συνήθως αισθανόμαστε ελαφρώς προσβεβλημένοι όταν παρατηρούμε κάποιον να κοιτάζει το ωρολόϊ του παρουσία μας γιατί αυτό δείχνει ότι ο αυθεντικός χρόνος που αφιερώνεται για να τον ξοδέψουμε μαζί εδώ και τώρα, δυνητικά ανταλλάσσεται με κάποιον, κάτι ή κάπου αλλού.
Το ωρολόϊ απομακρύνει το άτομο από το να ευρίσκεται σε ένα συγκεκριμένο "εκεί" και το τοποθετεί σε αυτό που ο Χάϊντεγκερ αποκαλεί "**παγκόσμιο χρόνο**", που ανήκει σε όλους και σε κανέναν συγκεκριμένα.

Από την εφεύρεσή του, το ωρολόϊ είναι το πρώτο προϊόν τεχνολογίας που μεταμόρφωσε τον αυθεντικό χρόνο σε μια ανώνυμη, μη αυθεντική μέτρηση. Αλλά χωρίς αυτήν δεν θα ήταν δυνατός ο συντονισμός μεταξύ των ανθρώπων. Το ωρολόϊ είναι η γλώσσα του χρόνου που χρησιμοποιούμε για να επικοινωνήσουμε μεταξύ των δικών μας χρόνων.

Ακριβώς όπως μια γλώσσα έχει τμηματοποιημένες προτάσεις, λέξεις και γράμματα, το ωρολόϊ τμηματοποιεί τον χρόνο σε ώρες, λεπτά και δευτερόλεπτα. Αυτή η γλώσσα του χρόνου μέσα στο ωρολόϊ είναι επίσης η βάση της παγκόσμιας οικονομίας. Ο κατακερματισμός του χρόνου επέτρεψε την εύκολη αγορά και πώληση στις αγορές εργασίας και κατανάλωσης, γεγονός που τελικά ωδήγησε τον χρόνο να πάρει τη μορφή μιας άλλης ανώνυμης ανταλλακτικής αξίας – του χρήματος.

«Ο χρόνος είναι χρήμα», είπε κάποτε ο **Βενιαμίν Φραγκλίνος**.
Αλλά με το χρήμα χάνεται και η αυθεντικότητα του χρόνου.
Ακριβώς όπως ο χρόνος του ωρολογιού, το χρήμα ανήκει σε όλους και σε κανέναν συγκεκριμένα, επομένως η επένδυση χρημάτων δεν είναι τόσο αυθεντική όσο η επένδυση του προσωπικού χρόνου.

Στην πραγματικότητα τίποτα δεν είναι τόσο αυθεντικό, γιατί η αξία του χρόνου προηγείται από όλα. Το Διαδίκτυο και η ψηφιακή τεχνολογία ακολουθούν επίσης το πνεύμα του μη αυθεντικού "παγκόσμιου χρόνου" του ωρολογιού. Άλλωστε, η τεχνολογία είναι διαποτισμένη με ανωνυμία.

Ακριβώς όπως το ωρολόϊ στους καρπούς μας, έτσι και το "έξυπνο κινητό" (smartphone) στις τσέπες μας, δεν μας αφήνουν ποτέ να είμαστε πραγματικά εκεί που είμαστε κάθε φορά. Είμαστε πάντα με το ένα πόδι στο αδιαπραγμάτευτο, αυθεντικό "εκεί" και με το άλλο είμαστε στον ανώνυμο κόσμο του κυβερνοχώρου που ανήκει σε όλους και σε κανέναν.

Η **ψηφιακή επικοινωνία** είναι μη προσωπική, ανώνυμη και επομένως μη αυθεντική. Αν συγκρίνουμε τα σημερινά μέσα κοινωνικής δικτύωσης με μια χειρόγραφη επιστολή πριν από εκατό χρόνια αφιερωμένη σε κάποιον συγκεκριμένα, η ταχύτητα και η ευκολία της ψηφιακής επικοινωνίας γίνεται εις βάρος του χρόνου και της αυθεντικότητας, επειδή κάποιος δημοσιεύει μια κατάσταση ή μια φωτογραφία που προορίζεται για όλους και για κανέναν.

Κρατώντας ένα ανθρώπινο κρανίο στο χέρι του, ο **Άμλετ του Σαίξπηρ** ερωτά την διάσημη ερώτηση : "**να ζει κανείς ή να μην ζει, να είσαι ή να μην είσαι, αυτό είναι το ερώτημα" (to be, or not to be, that is the question)**.

Τι εννοεί με το "to be";

Στο "**Είναι και Χρόνος**", ολόκληρη η φιλοσοφία του Χάϊντεγκερ ήταν αφιερωμένη στην απάντηση αυτού του ερωτήματος.
Κοιτάζοντας το κρανίο, ο Άμλετ ερωτά τι σημαίνει να είσαι αυθεντικός μπροστά στο θάνατο, δηλαδή στον χρόνο. Το γεγονός ότι το Αυθεντικό Ον υπάρχει ως ζήτημα, σημαίνει ότι δεν είναι δεδομένο. Δεν γεννιέται κανείς αυθεντικός, γίνεται αυθεντικός από μια αποφασιστική επιλογή.

Εδώ, η προσωπική ταυτότητα έχει κάποιες ομοιότητες με το ωρολόϊ.
Με την ώρα του ωρολογιού ρωτάμε "τι ώρα είναι τώρα;" με το οποίο εννοούμε - ποια μορφή / αριθμό παίρνει ο χρόνος αυτή τη στιγμή ;.
Μαθαίνει κανείς σήμερα πώς να επιβιώνει, κάνει επιλογές σε έναν ωκεανό απεριόριστων επιλογών.
Αλλά το τίμημα που πρέπει να πληρώσουμε είναι **ένα νόημα και μια κρίση ταυτότητας** που διαχέεται στις ορολογίες, στον φυλετισμό, στον εθνικισμό και όλα τα άλλα είδη "-ισμών" που κατακλύζουν την καθημερινότητα μας.
Ο **Χάϊντεγκερ** μας υπενθυμίζει ότι :

Ο Χρόνος είναι Ύπαρξη και η Ύπαρξη είναι Χρόνος.

Η διείσδυση του χρόνου του ωρολογιού στο χρήμα και την τεχνολογία σήμερα, μάς κάνει να συγχέουμε εύκολα τον χρόνο με απλές ανταλλακτικές αξίες που δεν φέρνουν κανένα πραγματικό νόημα στην καθημερινή μας ζωή.
Ο πραγματικός, αυθεντικός χρόνος παραμένει αδιαπραγμάτευτος πάντα και αυτός είναι το πεπερασμένο μας.

Ο Χάϊντεγκερ ερωτά : "Ποια ήταν η ζωή του Αριστοτέλη";
Και απαντά ο ίδιος : "Γεννήθηκε, σκέφτηκε, πέθανε. Και όλα τα υπόλοιπα είναι καθαρό ανέκδοτο".

ΤΟ ΑΠΑΤΗΛΟ ΠΑΡΟΝ

Ο όρος "απατηλό παρόν" (**Specious Present**) εισήχθη από τον Ψυχολόγο **Edmund R. Clay** [161] το **1882**, αλλά έγινε ευρύτερα γνωστός από τον **William James** [162], **1890**, Καθηγητή Ψυχολογίας και Φιλοσοφίας στο Πανεπιστήμιο Harvard, που θεωρείται εκ των θεμελιωτών της σύγχρονης Ψυχολογίας και ο οποίος έδωσε τον ακόλουθο ορισμό :

"Το πρότυπο όλων των αισθητών χρόνων είναι το απατηλό παρόν, την βραχεία διάρκεια του οποίου αισθανόμαστε άμεσα και αδιαλείπτως".
Ο ίδιος περαιτέρω, επισημαίνει : ***"Αισθανόμαστε συνεχώς το απατηλό παρόν που η διάρκεια του ποικίλει από λίγα δευτερόλεπτα έως ένα λεπτό και η διάρκεια αυτή είναι η πρωτογενής (δι)αίσθηση του χρόνου"***.

Ενδιαφέρουσα είναι η ρήσις του **Richard Feynman** [163], Nobel Φυσικής **1965 :**

"Ο χρόνος είναι ό,τι συμβαίνει όταν τίποτε άλλο δεν συμβαίνει" !

--- Σύμφωνα με το έγκυρο Λεξικό ***Merriam-Webster***, το απατηλό παρόν είναι το **χρονικό διάστημα της άμεσης συνείδησης** : διάστημα εντός του οποίου αυτό που είναι νωρίτερα μπορεί να διακριθεί από αυτό που είναι μεταγενέστερο, αν και τα δύο είναι άμεσα παρόντα στη συνείδηση.

--- Σύμφωνα με το ***Oxford Reference***, το "απατηλό παρόν" περιγράφει την άποψη ότι αν και το παρόν είναι το ίδιο "ακριβές" ή ένα απλό σημείο μεταξύ παρελθόντος και μέλλοντος, εντούτοις κάποια προηγούμενα γεγονότα εξακολουθούν να είναι παρόντα σε μας όταν αντιλαμβανόμαστε μεταγενέστερα γεγονότα.
Μόνο έτσι, θα μπορούσε να γίνει κατανοητή η εμπειρία του να ακούς μια μελωδία ως μελωδία ή να βλέπεις την κίνηση ως πραγματική κίνηση.

Γιατί αν οι νότες του παρελθόντος ή η παρελθοντική θέαση δεν είναι ακόμη κατά κάποιο τρόπο παρούσες στο νου, δεν θα είχαμε την αντίληψη της συνέχειας της μελωδίας ή της κίνησης του αντικειμένου. **Θα ακούγαμε αντί της μελωδίας μια απλή διαδοχή από νότες και θα βλέπαμε αντί της κίνησης μια αποσπασματική διαδοχή φωτογραφιών.**

Η θεωρία του Απατηλού Παρόντος, υποστηρίζει ότι αυτό που βιώνουμε ως σύνολο, δεν είναι ποτέ στιγμιαίο και ότι τουλάχιστον ένα μέρος της διάρκειας του σε μια δεδομένη στιγμή, υπάρχει νωρίτερα από εκείνη τη στιγμή. Το βιωμένο παρόν είναι τουλάχιστον εν μέρει, λίγο παρελθόν.
Για παράδειγμα, εάν στο χρονικό σημείο **t** ακούω μια ακολουθία ήχων, τότε τουλάχιστον ο πρώτος ήχος στην ακολουθία είναι νωρίτερα από το **t**.
Η σχέση της εμπειρίας με το χρόνο δεν έχει μελετηθεί σε βάθος.

Τα αντικείμενα της θεωρούνται ότι ανήκουν στο παρόν, αλλά το μέρος του χρόνου στο οποίο αναφέρονται διαφέρει από το σύνορο του παρελθόντος και του μέλλοντος που η Φιλοσοφία δηλώνει με το όνομα Παρόν.

Το παρόν στο οποίο αναφέρεται η εμπειρία είναι στην πραγματικότητα ένα μέρος του παρελθόντος - ένα πρόσφατο παρελθόν - που γίνεται απατηλά αισθητό ως χρόνος που παρεμβάλλεται μεταξύ του παρελθόντος και του μέλλοντος.
Ας το ονομάσουμε **Απατηλό παρόν** και ας ονομάσουμε το παρελθόν, ως **Προφανές παρελθόν**. Τότε, ο χρόνος γίνεται αντιληπτός ως αποτελούμενος από 4 μέρη :

Το **Προφανές παρελθόν**, το **Απατηλό παρόν**, το **Πραγματικό παρόν** και το **Μέλλον**.

Οι επεκτατικές θεωρίες του απατηλού παρόντος προτείνουν ότι κάθε αντιληπτική εμπειρία επεκτείνεται χρονικά για λίγο, έτσι ώστε να είναι συν-εκτεταμένη στο χρόνο με το χρόνο που βιώνεται σε αυτές.
Έτσι, δεν μπορεί να υπάρξει εμπειρία του χρόνου, εκτός αν η ίδια η εμπειρία επεκταθεί στο χρόνο. Επομένως, πρέπει να υπάρχει κάτι που ενώνει τα χρονικά μέρη μιας αντιληπτικής εμπειρίας σε χρονικά εκτεταμένα σύνολα.

Παρ' όλο που ήδη έχουν περάσει 143 χρόνια από την πρώτη διατύπωση του όρου "Απατηλό Παρόν", δεν έχουν ακόμη σταματήσει οι διχογνωμίες και οι αντιπαραθέσεις των επιστημόνων για την ύπαρξη αυτής της ελάχιστης χρονικής περιόδου που "στριμώχνεται" ανάμεσα στο παρελθόν και το παρόν.
Οι Σκεπτικιστές θεωρούν το Απατηλό Παρόν ως μια παραδοξότητα και αναρωτιούνται : Υπάρχει στην πραγματικότητα ;

Οι Φιλόσοφοι και οι Ψυχολόγοι διακρίνονται σε 2 ομάδες όσον αφορά στην αποδοχή της έννοιας "Απατηλό Παρόν" :

1. **Οι αμφισβητούντες την ύπαρξη του (Retentionalists)**, που δέχονται ότι

--- Η άμεση εμπειρία μιας μεταβολής συμβαίνει σε μια μοναδική στιγμή και

--- Το Απατηλό Παρόν στην πραγματικότητα δεν εκτείνεται στον χρόνο.

2. **Οι υποστηρίζοντες την ύπαρξη του (Extensionalists)**, που δέχονται ότι

--- Η άμεση εμπειρία μιας μεταβολής δεν περιορίζεται σε μια μοναδική στιγμή
--- Το Απατηλό Παρόν εκτείνεται στον χρόνο.

Ο **William James (1842-1910),** Καθηγητής Φιλοσοφίας και Ψυχολογίας στο Πανεπιστήμιο του Harvard, στο βιβλίο του "The Principles of Psychology – Οι Αρχές της Ψυχολογίας", **1890** [162] , προτείνει την Μέση οδό, συντασσόμενος με τους Retentionalists στο Επιστημονικό επίπεδο και με τους Extensionalists στο Φαινομενολογικό / Φιλοσοφικό επίπεδο.

Είναι ενδιαφέρον ότι η επιστημονική κοινότητα ασχολείται πυρετωδώς με τους Φιλοσόφους οι οποίοι συνοδοιπορούν ή αποκλίνουν, στην προσπάθεια προσέγγισης μιας από τις περισσότερο δυσνόητες έννοιες στη Μεταφυσική του Χρόνου.

Η ΔΙΑΣΤΟΛΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Στη Θεωρία της Σχετικότητας, η **διαστολή του χρόνου** είναι η διαφορά του χρόνου που παρήλθε ανάμεσα σε δύο γεγονότα που μετρήθηκαν από δύο παρατηρητές είτε κινούμενους σχετικώς ο μεν προς τον δε, είτε ευρισκόμενους σε διαφορετική βαρυτική μάζα ή μάζες (δεχόμενοι δηλαδή διαφορετικές βαρυτικές έλξεις).

Η διαστολή του χρόνου εξηγεί γιατί δύο ωρολόγια θα μετρήσουν διαφορετικούς χρόνους μετά από διαφορετικές επιταχύνσεις.

Για παράδειγμα, οι αστροναύτες του Διεθνούς Διαστημικού Σταθμού που επιστρέφουν από αποστολές έχουν ηλικία λίγο μικρότερη από ότι θα είχαν εάν είχαν παραμείνει στη Γη. Οι δορυφόροι GPS (Global Position System - Παγκόσμιο Σύστημα Εντόπισης) δουλεύουν επειδή προσαρμόζουν την κάμψη του χωροχρόνου για να συντονισθούν με τα συστήματα στη Γη.

Τα ωρολόγια σε ένα διαστημόπλοιο τρέχουν ελαφρώς πιο αργά σε σχέση με εκείνα στη Γη, ενώ αυτά στα **GPS** και σε **δορυφόρους Galileo ***, ελαφρώς ταχύτερα. Οι νόμοι της φύσης είναι τέτοιοι ώστε ο χρόνος να κάμπτεται λόγω διαφορών της βαρύτητας ή της ταχύτητας, καθεμιά απ' τις οποίες επηρεάζει τον χρόνο με διαφορετικούς τρόπους.

Μετά από ταξίδια πολύχρονης διάρκειας οι αστροναύτες θα επιστρέφουν στη Γη νεώτεροι συγκριτικά με εκείνους που παρέμειναν στη Γη.

Με την τεχνολογία να περιορίζει τις ταχύτητες των αστροναυτών, οι διαφορές αυτές στην πραγματικότητα είναι αμελητέες : Μετά από 6 μήνες στο Διεθνή Διαστημικό Σταθμό (ΔΔΣ - ISS), το πλήρωμα όντως έχει μεγαλώσει λιγότερο από εμάς στη Γη. Αλλά η διαφορά είναι μόνο **0.005 δευτερόλεπτα.**
Οι επιπτώσεις θα ήσαν μεγαλύτερες αν οι αστροναύτες ταξίδευαν κοντά στην ταχύτητα του φωτός (**299.792.458 m/s**), αντί για την πραγματική τους ταχύτητα (η ταχύτητα του Διεθνούς Διαστημικού Σταθμού είναι περίπου 7,7 km/s).

***** Οι δορυφόροι Galileo είναι ένα από τα τέσσερα συστήματα παγκόσμιας δορυφορικής πλοήγησης (GNSS) διαχειριζόμενο από τον Οργανισμό του ευρωπαϊκού GNSS (GSA) εκ μέρους της Ευρωπαϊκή Ένωσης. Το εγχείρημα των 5 δισεκατομμυρίων ευρώ έχει πάρει την ονομασία του από τον Ιταλό αστρονόμο Galileo Galilei.

Θεωρητικά, για παράδειγμα, η διαστολή του χρόνου μπορεί να επηρεάσει προγραμματισμένες συναντήσεις αστροναυτών που διαθέτουν προηγμένες τεχνολογίες με πολύ μεγάλες ταχύτητες. Αν κάποιοι αστροναύτες έπρεπε να ρυθμίσουν τα ωρολόγια τους να μετρήσουν 80 χρόνια, μπορεί ο έλεγχος της αποστολής που ευρίσκεται στη Γη να μετρήσει με τα ίδια ακριβώς ωρολόγια 81 χρόνια.

ΕΙΝΑΙ Ο ΧΡΟΝΟΣ ΜΙΑ ΨΕΥΔΑΙΣΘΗΣΗ ;

Είναι η αόρατη παρουσία που κυβερνά τον κόσμο μας.
Μας ακολουθεί σαν μια ακούραστη σκιά, χτυπάει αδιάκοπα, μπορείς να την αισθανθείς στον χτύπο της καρδιάς σου, στην ανατολή και τη δύση του ήλιου και στην καθημερινή σου βιασύνη να κάνεις συναντήσεις, να προλάβεις τρένα, αεροπλάνα και προθεσμίες. Είναι ο **Χρόνος**.

Ο Θεόφραστος (371 – 287 π.Χ.) [841] **,** Έλληνας Φιλόσοφος από την Ερεσό της Λέσβου, διάδοχος του Αριστοτέλη στην Περιπατητική Σχολή την οποία διηύθυνε επί 25 χρόνια και επικεφαλής του Λυκείου μετά την αποχώρηση του Αριστοτέλη από την Αθήνα, θεωρούσε ότι :

"ο Χρόνος είναι το πιο πολύτιμο πράγμα που μπορεί να δαπανήσει ένας άνθρωπος".

Ο **Rudyard Kipling (1865 – 1936)** [842] , Άγγλος Συγγραφέας και Ποιητής, στην τελευταία στροφή του διάσημου ποιήματος του **"If" – "Εάν"**, αναφέρεται στην πολυτιμότητα ακόμα και του ενός δευτερολέπτου :

If you can fill the unforgiving minute
With sixty seconds' worth of distance run,
Yours is the Earth and everything that's in it,
And - which is more - you'll be a Man, my son!

Και σε λίγο ελεύθερη μετάφραση :

Άν μπορείς να διατρέχεις στο κάθε λεπτό, που αδυσώπητα φεύγει.
όλο τον δρόμο που πρέπει να γίνεται μέσα στους εξήντα του χτύπους,
τότε δική σου θα' ναι όλη η Γη κι ό,τι μέσα της κλείνει,
και – τρανότερο – τότε, γένηκες Άντρας, παιδί μου!

Ο Χρόνος φέρνει τάξη στη ζωή μας μέσα από ταξινομήσεις του παρελθόντος, του παρόντος και του μέλλοντος. Δεν υπάρχει τίποτα με το οποίο να είμαστε τόσο εξοικειωμένοι και όμως όταν προσπαθούμε να εντοπίσουμε τον χρόνο, αντιμετωπίζουμε έναν αμείλικτο χείμαρρο ερωτήσεων.

Η πρωταρχική και ουσιαστικά αναπάντητη μέχρι σήμερα ερώτηση, παραμένει :

Είναι ο χρόνος μια ψευδαίσθηση ;

Γεννιόμαστε, πεθαίνουμε. Ονομάζουμε το διάστημα που χωρίζει αυτά τα γεγονότα "Χρόνο". Το πέρασμά του είναι ίσως το πιο θεμελιώδες χαρακτηριστικό της ανθρώπινης εμπειρίας, αλλά δεν μπορούμε να πούμε τι είναι ακριβώς. Ακόμη χειρότερα, οι νόμοι της φυσικής δεν βοηθούν.
Το ότι υπάρχει χρόνος είναι αναμφισβήτητο, αλλά ο τρόπος που τον βιώνουμε δεν είναι πλήρως κατανοητός.

"Υπάρχει ένα παλιό ανέκδοτο για τον χρόνο – είναι ο τρόπος της φύσης να εμποδίζει τα πάντα να συμβούν ταυτόχρονα", λέει ο Νομπελίστας Φυσικής **Steven Weinberg** [621] του Πανεπιστημίου του Τέξας, στο Όστιν, ΗΠΑ.

Για εμάς τους θνητούς, ο χρόνος είναι το πέρασμα του ήλιου και των εποχών, η προοδευτική ρυτίδωση του δέρματός μας καθώς γερνάμε.
Είναι οι μη αναστρέψιμοι δείκτες ενός παρόντος που κινείται προς τα εμπρός και ενός μέλλοντος που αναπόφευκτα γίνεται παρελθόν.

Αυτη την "αβεβαιότητα" του Χρόνου τονίζει με απλότητα αλλά και ευστοχία, ο **Νόμος του Segal** [655] : **"Ένας άνθρωπος με ένα ωρολόϊ γνωρίζει πάντοτε τι ώρα είναι. Ένας άνθρωπος με δύο ωρολόγια δεν είναι ποτέ σίγουρος"**
(A man with one watch always knows what time it is. A man with two watches is never sure). Μεταξύ πολλών ερμηνειών που έχουν δοθεί, νομίζω ότι η πιο ταιριαστή είναι η εξής : Όταν ένας άνθρωπος επιδιώκει περισσότερους από ένα στόχους, σπανίως πετυχαίνει έστω και έναν.

Σε αντίθεση με τον χώρο, ο χρόνος έχει μια φυσική τάξη :
Εάν το Α προηγείται του Β, τότε το Β είναι πάντα μεταγενέστερο στο χρόνο.

Αυτό είναι το κύριο χαρακτηριστικό του χρόνου όπως τον αντιλαμβανόμαστε : μια ρέουσα οντότητα που διατάσσει και ταξινομεί την ζωή μας.
Υπάρχει μόνο ένα πρόβλημα μ αυτό, λέει ο **David Deutsch** [584] του Πανεπιστημίου της Οξφόρδης, Αγγλία :

"Είναι **παράλογο**. ***Βλέπουμε τους εαυτούς μας να ζουν σε ένα παρόν που βαδίζει κάτω από ένα φανταστικό χρονοδιάγραμμα με καθωρισμένο ρυθμό***".

Στην **Κλασική Μηχανική**, ο χρόνος είναι κάτι που περνά ομοιόμορφα, ανεξάρτητα από το τι συμβαίνει στον κόσμο.
Γι' αυτό, ο **Νεύτωνας** μίλησε για **απόλυτο χώρο** και **απόλυτο χρόνο**.

Η **Ειδική Θεωρία της Σχετικότητας του Αϊνστάιν** προέβλεψε ότι ο χρόνος δεν ρέει με σταθερό ρυθμό : τα κινούμενα ωρολόγια φαίνεται να χτυπούν πιο αργά σε σχέση με τα αντίστοιχα στάσιμα.

Η **Κβαντική μηχανική** δεν παραμελεί ούτε τον χρόνο.
Στην κβαντική θεωρία, το φωτόνιο δεν βιώνει χρόνο. Ωρισμένες νέες θεωρίες προτείνουν ότι ο χρόνος δεν υπάρχει σε κβαντικό επίπεδο.
Η μελέτη του κβαντικού σύμπαντος μας δείχνει ότι ο χρόνος δεν υπάρχει.
Μας δείχνει ότι ο χρόνος είναι συνάρτηση της σχετικότητας και υπάρχει σε σχέση με κάποιο αυθαίρετο σημείο αναφοράς.

Πολλά μπορούν να ειπωθούν και να γραφούν για το χρόνο, αλλά ένα πράγμα είναι βέβαιο : **Ο Χρόνος αψηφά τον ορισμό**.
Όμως, όλοι γνωρίζουμε διαισθητικά τι είναι ο χρόνος,. Η έβδομη έκδοση του Συλλογικού Λεξικού Meriam Webster μας λέει ότι ο χρόνος είναι :

"Η μετρήσιμη περίοδος κατά την οποία υπάρχει ή συνεχίζεται μια ενέργεια, διαδικασία ή κατάσταση".

Φυσικά, αυτό που έκανε εδώ ο λεξικογράφος είναι να μας πει ότι ο χρόνος ορίζεται από τη μέτρησή του η οποία είναι η μέτρηση μιας περιόδου κατά την οποία συμβαίνει κάτι.

Δεν μας έχει πει όμως, τι είναι πραγματικά ο χρόνος.

Ποια είναι η φύση του φυσικού χρόνου, πραγματικά ;

Γιατί φαίνεται να ρέει ο χρόνος ; Τι τον κάνει διαφορετικό από τον χώρο ;
Τι ακριβώς είναι ; Δεν είστε οι μόνοι που δεν μπορείτε να απαντήσετε.
Οι Φυσικοί και οι Φιλόσοφοι αγωνίζονται εδώ και αιώνες για να καταλάβουν τι είναι πραγματικά ο χρόνος. Στην πραγματικότητα, δεν είναι καν σίγουροι ότι υπάρχει. Στην αναζήτησή τους για βαθύτερες θεωρίες του σύμπαντος, ωρισμένοι ερευνητές υποψιάζονται όλο και περισσότερο ότι ο χρόνος δεν είναι ένα θεμελιώδες χαρακτηριστικό της φύσης, αλλά μάλλον **ένα τεχνούργημα της αντίληψής μας**.

Μια ομάδα ερευνητών βρήκε πρόσφατα ένα τρόπο να κάνει Κβαντική φυσική χωρίς να επικαλείται τον χρόνο, κάτι που θα μπορούσε να βοηθήσει να ανοίξει ο δρόμος προς μια **"Θεωρία των πάντων"** χωρίς χρόνο.
Εάν η προσέγγιση αυτή είναι σωστή, υποδηλώνει ότι ο χρόνος είναι πραγματικά μια ψευδαίσθηση και ότι ίσως χρειαστεί να επανεξετασθεί γενικότερα η λειτουργία του σύμπαντος.

Ο **Huw Price** [151], **1996,** από το Πανεπιστήμιο του Sydney, ισχυρίζεται ότι οι τρεις βασικές ιδιότητες του χρόνου δεν προέρχονται από τον φυσικό κόσμο αλλά από τις ψυχικές μας καταστάσεις :

--- Μια παρούσα στιγμή που είναι ξεχωριστή = ΠΑΡΟΝ.

--- Κάποιο είδος ροής ή διέλευσης = ΠΑΡΕΛΘΟΝ

--- Μια απόλυτη, αναπόφευκτη κατεύθυνση = ΜΕΛΛΟΝ.

Πολλοί στοχαστές, από τους Κλασσικούς Έλληνες Φιλοσόφους έως τους σύγχρονους Κβαντικούς Φυσικούς και Θεωρητικούς της Διαστολής του Σύμπαντος, έχουν κατά καιρούς θεωρήσει τον χρόνο ως Ψευδαίσθηση.
Για αυτούς ο χρόνος και η ροή του από το παρόν στο παρελθόν είναι τεχνητά προϊόντα της ψυχοσύνθεσης μας και μεταφυσικές προκαταλήψεις.

Αντίθετα, ο διάσημος Αμερικανός Φυσικός και Φιλόσοφος **Lee Smolin** [249], **2019**, Καθηγητής στο Πανεπιστήμιο Waterloo, Οντάριο, Καναδά, επισημαίνει :

*"Σημαντικές εξελίξεις στη μελέτη της **Κβαντικής Βαρύτητας** έδειξαν ότι ο τεσσάρων διαστάσεων Χωρο-Χρόνος είναι κατανοητός μόνο εάν ο χρόνος είναι πραγματικός και όχι παράγωγο μέγεθος :*

"Ισχυρίζομαι ότι σε αντίθεση με την αρχαία μεταφυσική παράδοση, ο Χρόνος όχι μόνο είναι πραγματικός αλλά είναι πιθανώς η μόνη άμεσα αισθητή εκδοχή της πραγματικότητας, είναι θεμελιώδης, μη παραγόμενη από ό,τιδήποτε άλλο".

Στο τελευταίο βιβλίο του "Η ανολοκλήρωτη επανάσταση του Einstein", **2019,** ο Lee Smolin τονίζει χαρακτηριστικά :

"Ο Χώρος είναι ψευδαίσθηση, αλλά ο Χρόνος είναι πραγματικά πραγματικός".

Ο Αναξίμανδρος ο Μιλήσιος [250] (**611 π.Χ.- 547 π.Χ**.) μαθητής του Θαλή του Μιλήσιου, ενός εκ των 7 σοφών της αρχαιότητας και διάδοχός του στη Σχολή της Ιωνίας, αναφέρει :

"Από εκεί που τα πράγματα έχουν την προέλευση τους, εκεί συμβαίνει και η καταστροφή τους, σύμφωνα με την Αναγκαιότητα, γιατί ανταλλάσσουν δικαιοσύνη και ανταμοιβή για την αδικία της αδυναμίας να συμμορφωθούν στις εντολές του χρόνου".

Ο **Rene Descartes** [164], (**1596-1650**), Γάλλος Μαθηματικός και Φιλόσοφος που καθολικώς αναγνωρίζεται ως ο θεμελιωτής της σύγχρονης Δυτικής Φιλοσοφίας, θεωρούσε την **αυταπάτη (ψευδαίσθηση)** ως ένα εργαλείο πολύ παραγωγικό στην αναζήτηση της αλήθειας καθώς αυξάνει την ικανότητα μας να ελευθερωθούμε από τις παλιές μας βεβαιότητες :

"***Η λογική σκέψη μάς επιτρέπει να αμφισβητούμε τις βεβαιότητες μας αλλά μόνο η αυταπάτη, η ψευδαίσθηση, μάς επιτρέπει να τις ακυρώνουμε"*.**

Υπάρχει μια μακρά παράδοση στη Φιλοσοφία και στις Θρησκείες και μια πιο πρόσφατη παράδοση στην Επιστήμη, της **Άρνησης της πραγματικότητας του χρόνου**. Αυτό σημαίνει πως ό,τι αποτελεί εμπειρία του χρόνου είναι ψευδαίσθηση ; Αναπόφευκτα ακολουθεί μια ακόμα πιο περίπλοκη και αμήχανη ερώτηση :

Εάν ο χρόνος δεν είναι πραγματικός γιατί τον αισθανόμαστε ως πραγματικό ; Αισθανόμαστε οτι το μέλλον έρχεται στο παρόν και μετά αποσύρεται στο παρελθόν. Μπορούν όλα αυτά να είναι ψευδαίσθηση ;

Αν θυμηθούμε τον **Άγιο Αυγουστίνο : "Η μέτρηση του χρόνου ευρίσκεται μόνο στο νου μας"**
και τον **Jean-Paul Sartre (1905-1980)** [165] **: "Βλέπουμε τη ζωή σαν ψευδαίσθηση όταν αντιληφθούμε ότι δεν είμαστε αθάνατοι**".

Ο Χρόνος είναι πράγματι ένα πολύπλοκο θέμα για τη Φυσική Επιστήμη.
Είναι αρκετοί εκείνοι που πιστεύουν ότι στην πραγματικότητα δεν υπάρχει.
"Δεν υπάρχει χρόνος για το Σύμπαν, όπως δεν υπάρχει μέγεθος για το Σύμπαν"
κατά τον **Αϊνστάϊν,** ο οποίος στην **Ειδική Θεωρία της Σχετικότητος**, **το 1905** [229], απέδειξε την σχετικότητα του χρόνου με την έννοια ότι ο ρυθμός της ροής του χρόνου είναι διαφορετικός σε δύο παρατηρητές.

Δηλαδή, δύο γεγονότα που σε ένα παρατηρητή γίνονται αντιληπτά ως ταυτόχρονα, σ' έναν άλλον μπορεί να γίνωνται αντιληπτά ως διαδοχικά, όταν οι παρατηρητές κινούνται ο ένας σε σχέση με τον άλλον ή όταν δέχονται διαφορετικές βαρυτικές έλξεις.
Και ο **Αϊνστάϊν** γίνεται ακόμα πιο σαφής :

"Άνθρωποι σαν εμάς που πιστεύουμε στη Φυσική, γνωρίζουν ότι η διάκριση μεταξύ παρελθόντος, παρόντος και μέλλοντος είναι μόνο μια πεισματικά επίμονη ψευδαίσθηση".

Όμως, τα περισσότερα από αυτά δεν είναι Φυσική : Μια δήλωση όπως «ο χρόνος είναι μια ψευδαίσθηση» δεν έχει συγκεκριμένο νόημα.
Δεν μπορείτε να στήσετε ένα πείραμα για να ελέγξετε αν "ο χρόνος είναι μια ψευδαίσθηση".

Συγγενής προς τον ανωτέρω "αφορισμό" του Αϊνστάϊν είναι και η φράση του **Δον Κιχότη** προς τον φίλο και υπηρέτη του :

"Τα γεγονότα φίλε μου Σάντσο, είναι ο μεγαλύτερος εχθρός της αλήθειας"

Η τρέχουσα άποψη της Φυσικής είναι ότι ο χρόνος είναι τόσο πραγματικός όσο και ο χώρος. Ο χρόνος μερικές φορές θεωρείται ως η τέταρτη διάσταση, αλλά φαίνεται να είναι κάπως διαφορετικός από τις τρεις διαστάσεις του χώρου. Φαίνεται να ρέει μόνο προς μία κατεύθυνση.

Ο γνωστός μας από προηγούμενα κεφάλαια **Vyvyan Evans** [637], στο βιβλίο του **"Η Δομή του Χρόνου, Γλώσσα, Σημασία και Χρονική Επίγνωση", 2008** (Amsterdam, Ολλανδία και Philadelphia, PA, ΗΠΑ) και στο κεφάλαιο "Η Φαινομενολογική Βάση του Χρόνου", αναφέρει :

"Ένα ευρύ φάσμα μελετών που διεξάγονται από Ψυχολόγους και γνωστικούς Νευροεπιστήμονες υποστηρίζει τον ισχυρισμό ότι, αν και υποκειμενικής φύσεως, η εμπειρία του χρόνου είναι πράγματι μια πραγματική εμπειρία.

Ο Χρόνος γίνεται αντιληπτός και ότι μπορεί να ανιχνευθεί σε γνωστικές δομές και διαδικασίες. Μια πλούσια σχετική βιβλιογραφία ενισχύει την άποψη ότι οι άνθρωποι αντιλαμβάνονται άμεσα και την διάρκεια της εμπειρίας και την συγχρονικότητα, οι οποίες πρέπει να συμβάλλουν στην έννοια του χρόνου.

Επιπλέον, αυτές οι εμπειρίες φαίνεται να σχετίζωνται στενά με τις φυσιολογικές διαδικασίες όπως οι περιοδικοί ρυθμοί στον Οπτικό φλοιό και άλλα μέρη του εγκεφάλου. Ωρισμένες μελέτες φαίνεται να υποδηλώνουν :

(i) *ότι οι οργανισμοί βιώνουν πράγματι άμεσα τον χρόνο, με την έννοια ότι αυτό μπορεί να διερευνηθεί πειραματικά και τα άτομα μπορούν να κάνουν συστηματικές κρίσεις γι' αυτό, και*

(ii) *ότι υπάρχουν φυσιολογικές δομές και διαδικασίες στις οποίες η χρονική εμπειρία μπορεί να εντοπιστεί.*

Αποδεικτικά στοιχεία από τη γλώσσα, ειδικά από τον λόγο, υποδηλώνουν ότι η χρονική επεξεργασία, η οποία μπορεί να υπηρετεί τη δομή της συνειδητής εμπειρίας, εμφανίζεται στη γλώσσα. Συνολικά, αυτά τα γενικά ευρήματα παρέχουν στοιχεία υποστηρικτικά της άποψης ότι η χρονική εμπειρία είναι μάλλον μια πραγματική και άμεση εμπειρία παρά μια διανοητική κατασκευή που προέρχεται από π.χ., την σύγκριση εξωτερικών γεγονότων.

Δεν υπάρχει τίποτα φυσικό στον εξωτερικό κόσμο που να μπορεί να προσδιορισθεί με σαφήνεια ως χρόνος.

Αν και μερικοί μελετητές έχουν προσπαθήσει να προσδιορίσουν τον χρόνο ως την σχέση μεταξύ των εξωτερικών γεγονότων (Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η περιοδικότητα που παρουσιάζουν τα «ωρολόγια», από την ανατολή και τη δύση του ηλίου μέχρι την περιοδική συμπεριφορά των ατόμων Καισίου στα σύγχρονα ατομικά ωρολόγια), αυτή η άποψη αντιμετωπίζει τον χρόνο σαν να μην είναι διακριτός από τις ιδιότητες και τις αλληλεπιδράσεις των εξωτερικών γεγονότων.

Αυτή η προσέγγιση δεν αναγνωρίζει ότι έχουμε άμεση επίγνωση της υποκειμενικής φύσης του χρόνου, παρ'όλο που τα άτομα μπορούν να αναφέρουν σχετικά με τη χρονική εμπειρία με αξιόπιστο και συνεπή τρόπο.

Αποφασιστικά «νιώθουμε» το πέρασμα του χρόνου, είτε έχουμε αντιληπτική πρόσβαση σε εξωτερικά γεγονότα είτε όχι".

Η ΕΝΤΡΟΠΙΑ ΚΑΙ ΤΟ ΒΕΛΟΣ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Η φράση "το βέλος του χρόνου", έννοια στην οποία αναφερθήκαμε ήδη στις Σελ. 442-443, επινοήθηκε από τον Βρετανό Αστροφυσικό, Μαθηματικό και Φιλόσοφο των Επιστημών **Sir Arthur Eddington** [145] [340] (**1882-1944**), University of Cambridge, Αγγλία και έγινε γνωστή το **1928** στο βιβλίο του **"Η φύσις του Φυσικού Κόσμου" (The Nature of Physical world).**

Είναι η ιδέα ότι ο χρόνος κυλάει σε μια μόνο κατεύθυνση (**Ασυμμετρία του Χρόνου**), σε αντίθεση με τις διαστάσεις του χώρου που δεν έχουν προτιμώμενη κατεύθυνση. Το χαρακτηριστικό στοιχείο στο βέλος του χρόνου είναι ότι δείχνει προς την κατεύθυνση μιας αυξανόμενης εντροπίας (**2ος Νόμος της Θερμοδυναμικής**) :

"Τα πάντα στο Σύμπαν παρακμάζουν ως αποτέλεσμα μιας φυσιολογικής, χρονοεξαρτώμενης διαδικασίας".

Το Βέλος του Χρόνου αποτελεί ένα από τα άλυτα προβλήματα της Αστροφυσικής και της Φυσικής γενικότερα. Το Παράδοξο του Βέλους του Χρόνου είχε ήδη διατυπωθεί στη δεκαετία του **1800** για τα αέρια, ως αναντιστοιχία μεταξύ της Μικροσκοπικής και Μακροσκοπικής περιγραφής της Θερμοδυναμικής.
Η **Ασυμμετρία του Χρόνου** μπορεί να κατανοηθεί ως εξής :

Εάν ο Χρόνος ήταν πλήρως συμμετρικός, ένα βίντεο πραγματικών γεγονότων θα φαινόταν ρεαλιστικό είτε παιζόταν μπροστά ή πίσω.
Η Βαρύτητα, για παράδειγμα, είναι μια Χρονο-αναστρέψιμη δύναμη.
Ένα μπαλάκι που πετάει κανείς προς τα πάνω, επιβραδύνει μεχρι ενός σημείου και πέφτει, είναι μια περίπτωση κατά την οποία η καταγραφή της κίνησης εμφανίζεται εξ ίσου ρεαλιστική μπροστά και πίσω.

Το σύστημα είναι Χρονο-συμμετρικό.
Όμως, το τμήμα της κίνησης στο οποίο το μπαλάκι ταλαντεύεται και τελικά φθάνει στο σημείο παύσης της ανόδου, δεν είναι Χρονο-αναστρέψιμο.
Όσο το μπαλάκι ανεβαίνει, η Εντροπία – μη Χρονο-αναστρέψιμη – αυξάνεται οδηγώντας το Βέλος του Χρόνου σε ελάττωση της ενέργειας.

Στο Βέλος του Χρόνου αναφέρεται και ο **Stephen Hawking** (**1942-2018**) [720] **,** Καθηγητής Μαθηματικών στο Πανεπιστήμιο του Cambridge, Αγγλία, στο εμβληματικό βιβλίο του "A Brief History of Time : From the Big Bang to Black Holes – Μια Σύντομη Ιστορία του Χρόνου : Από την Μεγάλη Έκρηξη στις Μαύρες Τρύπες", **1988.**

Ο Hawking αναρωτιέται γιατί ο **"Πραγματικός Χρόνος",** όπως αποκαλεί τον χρόνο με τον τρόπο που τον παρατηρούν και τον βιώνουν οι άνθρωποι, σε αντίθεση με τον **"Φανταστικό Χρόνο"** ο οποίος όπως ισχυρίζεται, είναι εγγενής στους νόμους της επιστήμης, φαίνεται να έχει μια συγκεκριμένη κατεύθυνση, κυρίως από το παρελθόν προς το μέλλον.
Στη συνέχεια, ο Hawking ορίζει τρία "Βέλη του Χρόνου" :

Το πρώτο βέλος του χρόνου είναι το **Θερμοδυναμικό Βέλος**, η κατεύθυνση προς την οποία αυξάνεται η Εντροπία (την οποία ονομάζει Αταξία).
Σύμφωνα με τον Hawking, αυτός είναι ο λόγος που δεν βλέπουμε ποτέ τα σπασμένα κομμάτια ενός φλιτζανιού να συγκεντρώνονται για να σχηματίσουν ξανά ένα ολόκληρο φλυτζάνι.

Το δεύτερο βέλος είναι το **Ψυχολογικό Βέλος** του Χρόνου, όπου η υποκειμενική μας αίσθηση του χρόνου φαίνεται να ρέει προς μία κατεύθυνση, γι' αυτό θυμόμαστε το παρελθόν και όχι το μέλλον.
Ποτέ δεν παρατηρούμε τον Χρόνο να ρέει προς την αντίθετη κατεύθυνση.

Το τρίτο βέλος του χρόνου είναι το **Κοσμολογικό Βέλος** που είναι η κατεύθυνση του Χρόνου στην οποία το σύμπαν διαστέλλεται αντί να συστέλλεται.

Κβαντικό Βέλος του Χρόνου

Η Κβαντική εξέλιξη διέπεται από εξισώσεις κίνησης που είναι Χρονο-συμμετρικές (όπως η εξίσωση **Schrödinger** * [585]) και από την κατάρρευση της κυματικής λειτουργίας που είναι μη Χρονο-αναστρέψιμη διαδικασία.

Η **Θεωρία της Κβαντικής Αποσυνοχής** εξηγεί γιατί η κατάρρευση της κυματικής λειτουργίας συμβαίνει με ένα Χρονο-συμμετρικό τρόπο που οφείλεται στον 2ο Νόμο της Θερμοδυναμικής και παράγει το **Κβαντικό Βέλος του Χρόνου** από το **Θερμοδυναμικό Βέλος του Χρόνου.**
Όπως αναφέρει ο **Seth Lloyd** (**1960 -**) [341], Αμερικανός Μηχανολόγος Μηχανικός και Φυσικός, Καθηγητής στο MIT (Massachusetts Institute of Technology – Ινστιτούτο Τεχνολογίας της Μασαχουσέτης, Βοστώνη, ΗΠΑ :

"Το Βέλος του Χρόνου ακολουθεί «κλειστές χρονικές καμπύλες» και συμπεριφέρεται ως ένα βέλος αυξανόμενων συσχετισμών".

---

* Η εξίσωση Σρέντινγκερ (Schrödinger) είναι μία διαφορική εξίσωση την οποία επρότεινε ο Αυστριακός φυσικός Έρβιν Σρέντινγκερ το **1925** και εδημοσίευσε το 1926, για να περιγράψει την χρονική και χωρική εξάρτηση κβαντομηχανικών συστημάτων. Παίζει κεντρικό ρόλο στην Κβαντομηχανική Θεωρία, με σημασία ανάλογη του δεύτερου νόμου του Νεύτωνα στην κλασσική μηχανική.

Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ , Η ΑΙΣΘΗΣΗ ΚΑΙ Η ΜΝΗΜΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Βλέπουμε τα χρώματα, ακούμε τους ήχους και αισθανόμαστε την υφή των πραγμάτων και την αφή των ανθρώπων που μας περιβάλλουν.
Κάποιες όψεις του κόσμου γίνονται αντιληπτές σ' εμάς μέσω μιας ειδικής αίσθησης. Άλλες, όπως το σχήμα και η μορφή, απαιτούν περισσότερες από μία αισθήσεις.
Όμως, η αντίληψη μας για τον Χρόνο δεν συνδέεται με κάποια ειδική αίσθηση.
Δεν μπορούμε να πούμε ότι βλέπουμε, ακούμε, γευόμεθα, οσφραινόμεθα ή αγγίζουμε τον Χρόνο.
Επομένως, ίσως διαθέτουμε μια ειδική δυνατότητα διαφορετική από τις πέντε αισθήσεις, για την αντίληψη του Χρόνου, ή ίσως – μάλλον το πιθανώτερο – αντιλαμβανόμεθα τον Χρόνο μέσω της αίσθησης άλλων γεγονότων ή καταστάσεων.

Η αίσθηση του χρόνου αναδεικνύει μια σειρά από ενδιαφέροντα θέματα όπως, τι πράγματι σημαίνει "αισθανόμαστε τον Χρόνο" ;
Και μόνο η διατύπωση "αίσθηση του χρόνου" προκαλεί συζητήσεις.
Ό,τι είναι αντιληπτό σε ό,τι αφορά στο χρόνο, το αντιλαμβανόμαστε ως **παρόν**, ως κάτι που συμβαίνει τώρα.
Μπορούμε να αντιληφθούμε μια σχέση μεταξύ δύο γεγονότων χωρίς να αντιλαμβανόμεθα τα ίδια τα γεγονότα ; Εάν όχι, τότε σημαίνει ότι αντιλαμβανόμαστε και τα δύο γεγονότα ως **παρόν**, δηλαδή, τα αντιλαμβανόμαστε ως σύγχρονα και επομένως όχι ως διαδοχικά ;

Εδώ έχουμε ένα παράδοξο :

Όταν αντιλαμβανόμεθα το Β ως συμβαίνον μετά το Α, έχουμε παύσει να αντιλαμβανόμεθα το Α. Στην περίπτωση αυτή το Α είναι απλώς ένα στοιχείο στη μνήμη μας. Τώρα, ας χρησιμοποιήσουμε τους όρους "αντιλαμβάνομαι", "αισθάνομαι", με την κυριολεκτική τους έννοια αποκλείοντας κάθε στοιχείο μνήμης.
Θα πρέπει να δεχθούμε ότι δεν αντιλαμβανόμεθα το Β ως συμβαίνον μετά το Α (Stanford Encyclopedia of Philosophy, 2019) [325].

Με την προσέγγιση αυτή συνηγορεί και ο Αμερικανός **William Friedman** [323] [324], (**1891-1969**), Κρυπτογράφος και Διευθυντής στην Υπηρεσία Ερευνών του Αμερικανικού Στρατού, ο οποίος χρησιμοποιεί τον όρο "**Μνήμη του Χρόνου - Time Memory**", εξηγώντας ότι πρόκειται για την μνήμη του χρόνου κατά τον οποίο συνέβη κάποιο γεγονός.

Ο Friedman επισημαίνει ότι έστω και υποσυνείδητα συμπεραίνουμε την διάρκεια ενός γεγονότος αφού πάψει να υπάρχει, από την γνώση του χρόνου έναρξης του.

Η Μνήμη του Χρόνου ορίζεται ως στιγμές στις οποίες προσπαθεί κανείς να απαντήσει σε ερωτήσεις για το πότε συνέβη ένα συγκεκριμένο γεγονός.

Ιδιαίτερα ενδιαφέρων είναι ο **Γρίφος του Αγίου Αυγουστίνου** [159] και ακόμα πιο ενδιαφέρουσα είναι η απάντηση που ο ίδιος δίδει (*Όρα Σελ. 445*), αντικαθιστώντας στη διαδικασία της αίσθησης των γεγονότων, τον όρο "**αντίληψη**" με τον όρο "**μνήμη**" και συμπεραίνοντας ότι :

"***Παρελθόν και Μέλλον υπάρχουν μόνο στο νου μας***".

ΜΕΡΟΣ Χ

Η ΥΠΟΘΕΣΗ - ΠΡΟΤΑΣΗ ΜΑΣ

ΤΕΛΟΜΕΡΙΚΗ ΑΙΣΘΗΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ (ΤΑΙΧ)

TELOMERIC PERCEPTION OF TIME (TEPT)

Ο ΑΙΣΘΗΤΟΣ ΧΡΟΝΟΣ ΕΙΝΑΙ Ο ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΣ ΧΡΟΝΟΣ

Έχω την αίσθηση ότι στα προηγούμενα Κεφάλαια περιηγηθήκαμε στις δαιδαλώδεις διαδρομές μιας ανθρώπινης εποποιίας.
Η ανάγκη των ανθρώπων να κατανοήσουν χρονικά διαστήματα μικρότερα και μεγαλύτερα από τις περιόδους Φωτός - Σκότους, ωδήγησε σε μια από τις αρχαιότερες εφευρέσεις, το **Ωρολόϊ**.
Από την **Κλεψύδρα** του **1600** π.Χ. μέχρι το **Οπτικό ωρολόϊ** του **2000** μ.Χ., ήσαν πολλά τα στάδια της επίμονης αναζήτησης και πολλά τα επιτεύγματα που εμεσολάβησαν.

Και ενώ οι ατέρμονες προσπάθειες για την κατασκευή του ακριβέστερου ωρολογιού διεδέχοντο η μία την άλλη, εκεί γύρω στο **330** π.Χ. ο **Ανδροσθένης ο Θάσιος**, Καπετάνιος ενός πλοίου του στόλου του Μεγ. Αλεξάνδρου, περιέγραψε τις ημερήσιες κινήσεις των φύλλων του Οξυφοίνικος στο νησί **Τύλος**, σημερινό **Bahrein** και αυτή είναι η πρώτη επίσημη καταγραφή του **Βιολογικού Ωρολογιού.**
Χρειάσθηκαν πάνω από **1500** χρόνια για να γίνει η πρώτη παρατήρηση Κιρκαδικού Ρυθμού στον άνθρωπο, που αναφέρεται σε Κινεζικά Ιατρικά συγγράμματα, τον **13ο** αιώνα μ.Χ. (*Όρα και Σελ. 45*)

Στον 21ο αιώνα, 2 φορές εδόθη το Βραβείο Nobel σε ερευνητές που εργάσθηκαν στο δύσβατο μονοπάτι της διερεύνησης και κατανόησης ενός ακόμη χρόνου για τον άνθρωπο, του **Βιολογικού Χρόνου**.

Το 2009, το Βραβείο Νόμπελ Φυσιολογίας ή Ιατρικής [245, 246, 247] απενεμήθη στους **Blackburn, Greider** και **Szostak** ***"για την ανακάλυψη του μηχανισμού προστασίας των χρωμοσωμάτων από το Τελομερές και την ανακάλυψη της Τελομεράσης"***

Το 2017, το Ινστιτούτο Καρολίνσκα απένειμε το Βραβείο Nobel Φυσιολογίας ή Ιατρικής στους **Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash** και **Michael W. Young** [337] ***"για την ανακάλυψη των μοριακών μηχανισμών που ελέγχουν τον Κιρκαδικό Ρυθμό"***.

Είχε πλέον τεκμηριωθεί αναμφισβήτητα η ύπαρξη του Βιολογικού Ωρολογιού ως ενδογενούς Συστήματος Χρονομέτρησης και είχε πλήρως διαλευκανθεί ο μηχανισμός λειτουργίας του σε κυτταρικό και βιοχημικό επίπεδο με χιλιάδες ερευνητικές και πειραματικές εργασίες από όλο τον κόσμο, στις πιο αντιπροσωπευτικές από τις οποίες γίνεται αναφορά στα προηγούμενα κεφάλαια.

Η ύπαρξη του Βιολογικού Ωρολογιού είναι πλέον τεκμηριωμένη και αναμφισβήτητη αλλά ως επακόλουθο της τεκμηρίωσης και της καθολικής αποδοχής του, ανέκυψε το τεράστιο ερώτημα :

Ποιος είναι ο Πραγματικός χρόνος ;

Ο Αισθητός - Βιολογικός χρόνος ή ο **Ωρολογιακός χρόνος ;**

Αρχίζοντας την προσπάθεια για μια απάντηση, ας αναρωτηθούμε πρώτα, τι ακριβώς εννοούμε με τον όρο "Πραγματικός Χρόνος" ;

Υποθέτω ότι εννοούμε τον χρόνο σύμφωνα με τον οποίο μεγαλώνουμε, υφιστάμεθα την εμφάνιση και τις συνέπειες των ασθενειών της ηλικίας, τον χρόνο σύμφωνα με τον οποίο γερνάμε, τον χρόνο που συνδέεται με την γενική εξασθένιση του οργανισμού μας.
Εννούμε τον χρόνο σύμφωνα με τον οποίο υπολογίζουμε την διάρκεια των ευχάριστων αλλά και δυσάρεστων εμπειριών μας. Θα περίμενε κανείς ότι το Βιολογικό μας ωρολόϊ λειτουργεί ακριβώς όπως ένα κανονικό, τεχνητό ωρολόϊ, αλλά είναι ενδιαφέρον ότι αυτό δεν συμβαίνει.

Το ωρολόϊ που έχουμε στο σαλόνι μας ή στο χέρι μας μετρά τον **Συμβατικό - Ωρολογιακό Χρόνο**, τον χρόνο που συμφωνήσαμε να δείχνουν τα ωρολόγια μας για να μπορούμε να συναντιόμαστε και να διεκπεραιώνουμε τις δραστηριότητες μας στη διάρκεια του 24ώρου.
Δεν επηρεάζεται από το πώς αισθάνεστε ή ποιες καταστάσεις ζωής περνάτε.
Αλλά το Βιολογικό μας Ωρολόϊ λειτουργεί εντελώς διαφορετικά :
Λειτουργεί ανεξάρτητα από τον Ωρολογιακό Χρόνο και φαίνεται να επιταχύνει ή να επιβραδύνει ανάλογα με τις εμπειρίες και τις συναισθηματικές καταστάσεις της ζωής μας.

Τα συναισθήματα είναι οι ισχυρότεροι παράγοντες επίδρασης πάνω στη λειτουργία του Βιολογικού μας Ωρολογιού και επομένως πάνω στην αίσθηση μας για τον χρόνο.

Πάρτε την **χαρά** για παράδειγμα. Είναι μια κοινή, καθολική εμπειρία ότι ο χρόνος φαίνεται να πετάει, να περνάει γρήγορα όταν περνάμε καλά, όταν είμαστε χαρούμενοι.
Αντίθετα, όταν είμαστε **αγχωμένοι**, σε κατάσταση **Stress**, ο χρόνος μοιάζει ακίνητος, η διάρκεια μιας δυσάρεστης εμπειρίας, ατέλειωτη.

Γιατί όμως συμβαίνει αυτό ;

Οι κύριες, αποδεκτές μέχρι σήμερα προσπάθειες διατύπωσης μιας απάντησης αναπτύσσονται σε 2 Θεωρίες οι οποίες έχουν ήδη αναφερθεί ανωτέρω.
Μια απάντηση είχε δοθεί με τον **Μηχανισμό του Βηματοδότου – Συσσωρευτού** από τον **Treisman** το **1963** [86] και την **Θεωρία της Κλιμακούμενης Προσδοκίας (Scalar Expectancy Theory)** από τους **Church, Meck, & Gibbon**, **1984** [480] **:**

Η **Αυξημένη Εγρήγορση** επιταχύνει το ρυθμό του εσωτερικού χρονικού Βηματοδότη με αποτέλεσμα να εκπέμπει περισσότερες ώσεις προς τον Συσσωρευτή, αλλά εάν θα φθάσουν σ' αυτόν εξαρτάται από το εάν ο Διακόπτης ροής είναι ανοικτός (*ΣΧΗΜΑ 4 , Σελ. 281* , *ΕΙΚΟΝΑ 33 , Σελ. 384*).

Η θέση του Διακόπτη (ανοικτός ή κλειστός) εξαρτάται από το επίπεδο της **Προσοχής**. Εάν η προσοχή εστιάζεται στο γεγονός ή στην εμπειρία, ο Διακόπτης κλείνει, η διαδρομή προς τον Συσσωρευτή είναι ελεύθερη και οι εκπεμπόμενες ώσεις συσσωρεύονται στον Συσσωρευτή. Επειδή ο αριθμός των ώσεων αντιστοιχεί στη χρονική διάρκεια, περισσότερες ώσεις στον Συσσωρευτή δημιουργούν την αίσθηση της μεγαλύτερης διάρκειας του γεγονότος ή της εμπειρίας, σε σχέση με την ωρολογιακή διάρκεια [129, 142] **:**

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ - ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΙΚΟΣ Χρόνος > ΩΡΟΛΟΓΙΑΚΟΎ Χρόνου

Η **Μειωμένη Εγρήγορση** προκαλεί τα αντίθετα : Επιβραδύνει τον ρυθμό του εσωτερικού χρονικού Βηματοδότη με αποτέλεσμα να εκπέμπει λιγότερες ώσεις.
Η **Προσοχή** δεν είναι εστιασμένη, οπότε ο Διακόπτης θα είναι ανοικτός, η διαδρομή προς τον Συσσωρευτή δεν θα είναι ελεύθερη.
Τότε, λιγότερες ώσεις θα φθάνουν στον Συσσωρευτή, δημιουργώντας την αίσθηση της μικρότερης διάρκειας της εμπειρίας σε σχέση με την ωρολογιακή διάρκεια [130] [131] [132, 133] **:**

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ - ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΙΚΟΣ Χρόνος < ΩΡΟΛΟΓΙΑΚΟΎ Χρόνου

Είναι μια ελκυστική Θεωρία που παρουσιάσθηκε σε 2 φάσεις (**1963**, **1984**) με σύνδεση μεταξύ τους, που όμως αντιμετωπίσθηκε με επιφυλάξεις από την επιστημονική κοινότητα, ως θεωρητικό μοντέλο με πολλές ασάφειες.

Στη δική μας Υπόθεση - Πρόταση, εντοπίζουμε στον Μηχανισμό Βηματοδότου-Συσσωρευτού του **Treisman** και στη Θεωρία της Κλιμακούμενης Προσδοκίας (**Scalar Expectancy Theory** - **SET**) των **Church, Meck** & **Gibbon** (*Σελ.217, 271*), τις ακόλουθες ασάφειες :

- **ΑΣΑΦΕΙΑ 1η : Υπάρχει κάποια συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου στην οποία να εντοπίζεται ο "Βηματοδότης" ;**

Ο Βηματοδότης της **Θεωρίας της Κλιμακούμενης Προσδοκίας** (**Scalar Expectancy Theory – SET**) και του **Μηχανισμού Βηματοδότου – Συσσωρευτού (Pacemaker – Accumulation Mechanism)** είναι μια καθαρά θεωρητική σύλληψη. Η σύλληψη αυτή δεν αντιστοιχεί σε κάποια συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου. Σύμφωνα με την Θεωρίας της Κλιμακούμενης Προσδοκίας (SET), η αύξηση της Εστίασης – Εγρήγορσης επιταχύνει τη λειτουργία του Βηματοδότου και περισσότερες ώσεις εκπέμπονται.

--- **Όμως**, η Λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία ή οποιαδήποτε άλλη Νευροαπεικονιστική μέθοδος από τις 14 διαθέσιμες σήμερα – οι οποίες αναφέρονται κατωτέρω – δεν ανέδειξε κάποια συγκεκριμένη, μοναδική περιοχή που να ενεργοποιείται (π.χ., να αυξάνεται η αιμάτωση της) από την αύξηση της "Εστίασης – Εγρήγορσης" και που θα μπορούσε να θεωρηθεί ως η έδρα του Βηματοδότου.

ΑΣΑΦΕΙΑ 2η : Πως τεκμηριώνεται ότι η αυξημένη Εγρήγορση ενεργοποιεί / επιταχύνει τον Βηματοδότη, ενώ η ελαττωμένη Εγρήγορση τον επιβραδύνει ;

Αφού δεν αναδεικνύεται κάποια συγκεκριμένη περιοχή που να θεωρείται η έδρα του Βηματοδότη, πως προκύπτει ότι η αυξημένη εγρήγορση επιταχύνει τη λειτουργία του ; Ο ισχυρισμός ότι η αύξηση ή ελάττωση της Εγρήγορσης επιταχύνει ή επιβραδύνει τη λειτουργία του "Βηματοδότη" αντιστοίχως, είναι μια καθαρά θεωρητική σύλληψη.

--- **Όμως,** δεν υπάρχει νευροαπεικονιστική τεκμηρίωση και ανάδειξη της διαδρομής του νευρικού σήματος από τις περιοχές που είναι "υπεύθυνες" για την εμφάνιση της Εγρήγορσης, προς κάποια συγκεκριμένη περιοχή που να θεωρείται "Βηματοδότης".

Αναφέρονται 3 εργασίες που εξελήφθησαν αρχικά ως ενισχυτικές της διαδρομής του νευρικού σήματος προς κάποιον "Βηματοδότη" :

Ο **Alexander T Sack** [757], **2009** (Maastricht University, Ολλανδία), αναφέρει τον **Οπίσθιο Βρεγματικό Φλοιό** ως περιοχή εμπλεκόμενη στη Χωρική Επίγνωση.

Οι **Carlo Sestieri et al.** [758], **2017** (Universities of Chieti and Padua, Ιταλία ; Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, ΗΠΑ), θεωρούν ότι ο Οπίσθιος Βρεγματικός Φλοιός συμβάλλει στην Επεισοδιακή Μνήμη.

Ο **Matt Wood** [668], **2019**, (University of Chicago, Illinoi, ΗΠΑ), αποδίδει στον Οπίσθιο Βρεγματικό Φλοιό τις λειτουργίες της αναγνώρισης και κατηγοριοποίησης των εικόνων.

Στο σημείο αυτό, ας δούμε ποιες περιοχές, σύμφωνα με τα ερευνητικά δεδομένα, θεωρούνται ότι είναι υπεύθυνες για την **εμφάνιση της εγρήγορσης** :

- Τον Νοέμβριο του **2017**, μια ομάδα ερευνητών με επικεφαλής τους **Karl Deisseroth**, **Matthew Lovett-Barron** [669] [670], στο Πανεπιστήμιο του Στάνφορντ, San Francisco, CA, ΗΠΑ, ανέλυσε τη δραστηριότητα δεκάδων χιλιάδων εγκεφαλικών κυττάρων σε ψάρια ζέμπρα και επίμυες, ενώ μετρούσε τους χρόνους αντίδρασής τους σε ερεθίσματα μιμητικά επίθεσης θηρευτού.
Οι επιστήμονες γνωρίζουν ήδη αρκετά για τον τρόπο που ο εγκέφαλος ρυθμίζει τον ύπνο και την αφύπνιση αλλά λίγα είναι γνωστά για τον τρόπο πού ρυθμίζει τις αλλαγές στην εγρήγορση καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας.
Οι ερευνητές εμέτρησαν την εγρήγορση μετρώντας πόσο καιρό χρειάστηκαν τα ψάρια για να κουνήσουν τις ουρές τους ως απάντηση στο απειλητικό ερέθισμα.

Η μοριακή ανάλυση εντόπισε αρκετούς διαφορετικούς τύπους κυττάρων που ενεργοποιήθηκαν όταν τα ψάρια ήσαν σε μεγαλύτερη εγρήγορση και πιο ανταποκρινόμενα. Αυτοί περιελάμβαναν νευρώνες που απελευθερώνουν χημικούς αγγελιοφόρους που μεταβάλλουν τη δραστηριότητα των εγκεφαλικών κυττάρων. **Επιβεβαιώνοντας τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών, εντόπισαν νευρώνες που εκκρίνουν Νορεπινεφρίνη να είναι ενεργοί σε περιόδους εγρήγορσης.**

Επιπροσθέτως, η τεχνική τους επέτρεψε την ταυτοποίηση κυττάρων που δεν είχαν προηγουμένως εντοπισθεί ως εμπλεκόμενα στην εγρήγορση, περιλαμβανομένων των νευρώνων της **Ακετυλοχολίνης**, της **Σεροτονίνης**, της **Ντοπαμίνης** και των **Πεπτιδίων**. Η ενεργοποίηση ειδικών κυκλωμάτων με τη χρήση Οπτογενετικών τεχνικών που χρησιμοποιούν το φως για να ενεργοποιήσουν ή να αναστείλουν συγκεκριμένους νευρώνες, προκάλεσε αύξηση ή ελάττωση του χρόνου αντίδρασης των επιμύων.

Η σημαντική αυτή εργασία επιβεβαιώνει απλώς ότι η εγρήγορση κινητοποιεί τον μηχανισμό του Stress αλλά δεν εντοπίζει κάποια περιοχή του εγκεφάλου που να είναι υπεύθυνη για την "γέννηση της εγρήγορσης". **Επομένως και σύμφωνα με την κατεστημένη γνώση, η εγρήγορση είναι προϊόν του μηχανισμού του Stress.** Άλλωστε είναι γνωστό ότι εμφανίζεται ως επακόλουθο της υπερέκκρισης της Αδρεναλίνης και των άλλων ορμονών του Stress όπως εκτενώς αναφέρουμε στο ΜΕΡΟΣ ΙΙΙ , Σελ. 171-245.

- Τον Ιανουάριο του **2018**, στο περιοδικό Nature, η **Katherine Whalley** [671] (Lilly Research Centre, Erl Wood Manor, Windlesham, Surrey, Αγγλία) εδημοσίευσε μια ενδιαφέρουσα πειραματική εργασία με τη χρήση μιας τεχνικής κατά την οποία κατόπιν οπτικών ερεθισμάτων οι κεφαλές των ψαριών ζέμπρα ακινητοποιούντο ενώ συγχρόνως, οι κινήσεις στις ουρές κατεγράφοντο. Οι χρόνοι αντιδράσεως παρείχαν μια μέτρηση εγρήγορσης που εκυμαίνετο κατά την διάρκεια της καταγραφής.

Ένας γενετικώς κωδικοποιημένος δείκτης φθορίζοντος ασβεστίου που εκφραζόταν σ' όλους τους νευρώνες, ανέδειξε νευρική δραστηριότητα.

Καθώς οι προνύμφες των ψαριών ζέμπρα είναι μικρές και διαφανείς, οι ερευνητές εχρησιμοποίησαν μικροσκόπιο δύο φωτονίων για την καταγραφή της δραστηριότητας των νευρώνων σ' όλες τις περιοχές του εγκεφάλου.

Τελικά ανεδείχθησαν **6** διακριτοί πληθυσμοί νευρορυθμιστικών κυττάρων που εσχετίζοντο με την εγρήγορση και την συμπεριφορά και αφορούσαν, μερικοί σε Νευροαδρενεργικούς νευρώνες στον **Υπομέλαινα τόπο (Locus coeruleus)** και μερικοί σε νευρωνικούς πληθυσμούς στον **Καλυπτικό (Tegmentum)** και **Τοξοειδή (Arcuate) πυρήνα του Υποθαλάμου**.

Ο Υπομέλας τόπος ευρίσκεται στη Γέφυρα του Εγκεφαλικού στελέχους και εμπλέκεται στις φυσιολογικές αντιδράσεις σε περιπτώσεις Stress και πανικού (**Morris LS et al. [672] , 2020,** Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY ; Washington University in St. Louis, St. Louis, MO, ΗΠΑ).

Είναι μέρος του συστήματος ενεργοποίησης του Δικτυακού σχηματισμού και είναι η κύρια περιοχή σύνθεσης της Νορεπινεφρίνης (Νοραδρεναλίνης). Επομένως και η εργασία αυτή απλώς επιβεβαιώνει την κινητοποίηση του μηχανισμού του Stress έναντι απειλητικών ερεθισμάτων όπως εν προκειμένω, η ακινητοποίηση των κεφαλών των ψαριών ζέμπρα.

- Τον **Σεπτέμβριο του 2024** ο **Valerio Zerbi [673]** επικεφαλής μιας ομάδας από το Université de Genève και ETH Zurich, Ελβετία, έδειξε πώς ο **Υπομέλας τόπος (Locus coeruleus)** διαχειρίζεται την μετάβαση από την έντονη εστίαση στην αυξημένη γενική ευαισθητοποίηση.

Οι νοραδρενεργικοί νευρώνες του, μέσω της **Νοραδρεναλίνης** λειτουργούν ως αγωγοί. Διαδραματίζουν βασικό ρόλο στη μετάβαση από μια εστιασμένη κατάσταση σε μια κατάσταση συναγερμού και αναδιοργανώνουν τις εγκεφαλικές λειτουργίες αναλόγως των έκάστοτε απαιτήσεων.
Σ' αυτήν τη μελέτη, οι νευροεπιστήμονες διερεύνησαν τι επιτρέπει στον εγκέφαλο να μεταπίπτει μεταξύ των καταστάσεων έντονης εστίασης και αυξημένης επίγνωσης.

Η ερευνητική ομάδα επικεντρώθηκε στον Υπομέλαινα τόπο, που παράγει Νοραδρεναλίνη, η οποία βεβαίως εμπλέκεται στη ρύθμιση της Διέγερσης.

"*Μελετήσαμε τους επίμυες στους οποίους ο Υπομέλας τόπος αποτελείται από περίπου 3.000 νευρώνες μόνο, αλλά αυτοί οι νευρώνες μπορούν ακόμα να ασκήσουν σημαντική επιρροή στους 75 εκατομμύρια νευρώνες που αποτελούν τον εγκέφαλο του επίμυος*", εξηγεί ο **Valerio Zerbi**, επίκουρος καθηγητής στο Τμήμα Ψυχιατρικής και στο Τμήμα Βασικών Νευροεπιστημών στην Ιατρική Σχολή του Université de Genève, Ελβετία και εμπνευστής της μελέτης.

Η ομάδα του συνεργάστηκε με το εργαστήριο του **Johannes Bohacek** στο ETH Zurich, χρησιμοποιώντας προηγμένες τεχνικές όπως η οπτογενετική για τον τεχνητό χειρισμό των νευρώνων του Υπομέλαινος τόπου και η φωτομετρία για τη μέτρηση της απελευθέρωσης Νοραδρεναλίνης.

Η **Λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI)** παρείχε τα πρώτα εμπειρικά στοιχεία για το πώς η διέγερση του **locus coeruleus** επηρεάζει την εγκεφαλική δραστηριότητα σε διαφορετικές περιοχές, ρίχνοντας φως στο ρόλο του στη δυναμική διαμόρφωση της προσοχής και της εστίασης.

Από όλα τα παραπάνω συνάγεται η εντόπιση των περιοχών που είναι υπεύθυνες για την "**Εγρήγορση"**, την "**Εστίαση"** και την "**Προσοχή".**

Οι ανωτέρω καταστάσεις, σύμφωνα με τη Θεωρία της Κλιμακούμενης Προσδοκίας και τον Μηχανισμό Βηματοδότου – Συσσωρευτού, αποτελούν το κινητήριο έναυσμα ενεργοποίησης του "Βηματοδότου" (επιβράδυνσης ή επιτάχυνσης) και του "Διακόπτη" (άνοιγμα ή κλείσιμο).

--- **Όμως**, δεν υπάρχει νευροαπεικονιστική τεκμηρίωση και ανάδειξη της **διαδρομής** του νευρικού σήματος από τον **Υπομέλαινα τόπο (Locus coeruleus)** προς κάποιες συγκεκριμένες περιοχές που να εντοπίζωνται ως "**Βηματοδότης**" ή "**Διακόπτης**".

Εξ άλλου, είναι γνωστό ότι η Αδρεναλίνη, η Νορ-Αδρεναλίνη και η Ντοπαμίνη (Κατεχολαμίνες) παραγόμενες από τον μυελό των Επινεφριδίων σε καταστάσεις Stress, μαζί με την β-Ενορφίνη διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και ενορχηστρώνουν την αντίδραση του οργανισμού έναντι του βλαπτικού παράγοντος, αυξάνοντας μεταξύ άλλων, την εγρήγορση, την εστίαση, την προσοχή και την μνήμη (Fight or Flight syndrome), όπως λεπτομερώς αναφέρουμε στις Σελ. 172-173.

● **ΑΣΑΦΕΙΑ 3η : Ακόμα κι αν δεχθεί κανείς την ύπαρξη "Βηματοδότη" και "Διακόπτη", πως τεκμηριώνεται ότι η αυξημένη Εστίαση / Προσοχή κλείνει τον Διακόπτη επιτρέποντας τη ροή των ώσεων από τον Βηματοδότη στον Συσσωρευτή, ενώ η ελαττωμένη Εστίαση / Προσοχή κρατάει ανοικτό τον Διακόπτη ;**

Στις σελίδες 281, ΣΧΗΜΑ 4 και 384, ΕΙΚΟΝΑ 33, απεικονίζονται η **Επεξεργασία της χρονικής πληροφορίας** και η **Λειτουργία Βηματοδότη - Συσσωρευτή,** αντιστοίχως. Πρόκειται για μια εμπνευσμένη απόπειρα ερμηνείας του Μηχανισμού Γέννησης και Επεξεργασίας της χρονικής πληροφορίας, για να εξηγηθούν τα φαινόμενα της αίσθησης της ροής του χρόνου άλλοτε ταχύτερα και άλλοτε βραδύτερα από τον Ωρολογιακό χρόνο.

--- **Όμως**, η εγκεφαλική δραστηριότητα που περιγράφεται από τον Μηχανισμό Βηματοδότου - Συσσωρευτού και την Θεωρία της Κλιμακούμενης Προσδοκίας, δεν απεικονίζεται με καμία Νευροαπεικονιστική μέθοδο, από τις **14** διαθέσιμες σήμερα, οι οποίες είναι :

Electroencephalography (EEG)	Ηλεκτροεγκεφαλογραφία
Magnetoencephalography (MEG)	Μαγνητοεγκεφαλογραφία
Computed Tomography Scan (CT)	Αξονική Τομογραφία
Magnetic Resonance Imaging (MRI)	Μαγνητική Τομογραφία
Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)	Λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία
T1-Weighted MRI	T1-Σταθμισμένη Μαγνητική Τομογραφία
T2-Weighted MRI	T2-Σταθμισμένη Μαγνητική Τομογραφία
Diffusion-Weighted MRI (DWI)	Μαγνητική Τομογραφία Διάχυσης
Fluid-Attenuated Inversion Recovery MRI (FLAIR)	Υδρολυτική Μαγνητική Τομογραφία
Functional near-infrared spectroscopy(fNIRS)	Λειτουργική Υπέρυθρος Φασματοσκοπία
Gradient Record MRI (GRE)	Μαγνητική Καταγραφή Κλίσης
Positron Emission Tomography Scan (PET)	Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων
Diffusion Tensor Imaging (DTI)	Απεικόνιση Διάχυσης Τάσεως
Transcranial Magnetic Stimulation	Βελτίωση συμπτωμάτων Μείζονος Κατάθλιψης

- **ΑΣΑΦΕΙΑ 4η : Υπάρχει κάποια συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου στην οποία να εντοπίζεται ο "Συσσωρευτής" ;**

--- Η απάντηση είναι η ίδια όπως στην περίπτωση του Βηματοδότου (Ασάφεια 1η) : Δεν έχει εντοπισθεί από καμιά Νευροαπεικονιστική μέθοδο κάποια περιοχή η οποία να ενεργοποιείται ως αποτέλεσμα της συσσώρευσης χρονικών ώσεων, κάποια περιοχή που θα μπορούσε να αντιστοιχεί στον Συσσωρευτή.

Εάν μετά την επιτάχυνση του Βηματοδότου (λόγω της αύξησης της Εγρήγορσης) και το κλείσιμο του Διακόπτη (λόγω της αύξησης της Εστίασης / Προσοχής), οι χρονικές ώσεις συσσωρεύοντο στον "Συσσωρευτή", κάποια Νευροαπεικονιστική μέθοδος θα ανεδείκνυε την αυξημένη ενεργοποίηση των νευρώνων μιας συγκεκριμένης περιοχής.

ΑΣΑΦΕΙΑ 5η : Η Θεωρία της Κλιμακούμενης Προσδοκίας και ο Μηχανισμός Βηματοδότου – Συσσωρευτού προϋποθέτουν την αύξηση ή ελάττωση της Εστίασης, της Εγρήγορσης και της Προσοχής.

--- Ας θυμηθούμε τα Εγκεφαλικά κύματα και τις συχνότητες τους :

ΚΥΜΑΤΑ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ
Gamma (γ)	**35 - 120 Hz**	**Συγκέντρωση , Εστίαση**
Beta (β)	**12 - 35 Hz**	**Δραστηριότητα , Stress**
Alpha (α)	**8 - 12 Hz**	**Χαλάρωση , Μείωση Προσοχής**
Theta (θ)	**4 - 8 Hz**	**Βαθειά Χαλάρωση**
Delta (δ)	**0.5 - 4 Hz**	**Ύπνος**

Από πολλές μελέτες έχει αποδειχθεί ότι σε πολλούς ανθρώπους **διατηρείται η γνωστική ικανότητα όταν κοιμούνται**. Μπορούν να έχουν επαρκή επίγνωση του χρόνου, ώστε να μπορούν να ξυπνήσουν μόνοι τους την ώρα που επιθυμούν. Επίσης, γνωρίζουν την θέση της άκρης του κρεβατιού για να μη πέσουν στο πάτωμα (Διατήρηση της Ιδιοδεκτικότητας).

--- **Όμως** στις χαμηλές συχνότητες **Theta, Delta**, των εγκεφαλικών κυμάτων που αντιστοιχούν στην διάρκεια Βαθειάς Χαλάρωσης και Ύπνου, **δεν υπάρχει η δυνατότητα της Εστίασης, της Εγρήγορσης και της Προσοχής**.

Επομένως δεν μπορεί να λειτουργήσει η Θεωρία της Κλιμακούμενης Προσδοκίας ούτε ο Μηχανισμός Βηματοδότου – Συσσωρευτού.
Εν τούτοις, παραμένει ενεργός η αίσθηση του χρόνου όπως αποδεικνύεται από τη δυνατότητα αφύπνισης στην επιθυμητή ώρα (**Giulio Tononi et al. [759], 2024**, University of Wisconsin, Madison, ΗΠΑ).

Αυτό εξηγείται με την δική μας Υπόθεση – Πρόταση,
καθώς η περικοπή Ζευγών βάσεων από τα Τελομερή συνεχίζεται αφού οι κυτταρικές διαιρέσεις δεν σταματούν κατά την διάρκεια του ύπνου και επομένως η διαδικασία μετάδοσης της πληροφορίας προς τον Υπερχιασματικό πυρήνα και μέσω αυτού στον Υποθάλαμο και εν συνεχεία στις περιοχές γέννησης της αίσθησης του χρόνου, παραμένει ενεργός.

Οι **William H Moorcroftl** και **Joseph L Breitenstein** [663]**, 2000** και **2009**, στο βιβλίο τους με τίτλο **Awareness of time during sleep – Επίγνωση του χρόνου κατά την διάρκεια του ύπνου**, επισημαίνουν :
"*Οι μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει μεγαλύτερη γνωστική δραστηριότητα και έλεγχος που συμβαίνει κατά τη διάρκεια του ύπνου από ό,τι πιστεύεται γενικά. Είναι μια αναθεωρημένη κατανόηση ότι ο Εγκέφαλος μας είναι γνωστικά ενεργός κατά τη διάρκεια του ύπνου, περιλαμβανομένης συχνά και της ικανότητας του να μας ξυπνάει την ώρα που θέλουμε.*
Είναι μέσα στα όρια της πιθανότητας ότι οι μηχανισμοί του Βιολογικού Ωρολογιού θα μπορούσαν να παρέχουν αρκετή ***Υποσυνείδητη Επίγνωση του Χρόνου*** *για να επιτρέψουν στους ανθρώπους να ξυπνήσουν μόνοι τους από τον ύπνο κοντά σε μια προκαθωρισμένη βολική ώρα".*

Ο **Charles M. Child** [664] είχε ήδη από το **1892** αναφέρει ότι το 59% ενός δείγματος 200 ερωτηθέντων ισχυρίστηκε ότι είχε την ικανότητα να "ξυπνήσει ακριβώς σε μια δεδομένη ώρα που καθορίζεται πριν πάει για ύπνο, χωρίς να ξυπνήσει πολλές φορές πριν από την καθωρισμένη ώρα".
Από τις ανωτέρω μελέτες και πολλές άλλες, προκύπτει ότι **κατά την διάρκεια του ύπνου διατηρείται η ικανότητα επίγνωσης του χρόνου**.

Από την παράθεση όμως των Εγκεφαλικών κυμάτων και των συχνοτήτων τους προκύπτει η μείωση έως και απουσία Συγκέντρωσης, Εστίασης και Προσοχής στις χαμηλές συχνότητες που αντιστοιχούν στη διάρκεια των φάσεων Βαθειάς Χαλάρωσης και Ύπνου, Κύματα Theta (**θ**) και Delta (**δ**) αντιστοίχως.

Επομένως, η επίγνωση του χρόνου κατά την διάρκεια του ύπνου δεν ακολουθεί το μοντέλο της Θεωρίας της Κλιμακούμενης Προσδοκίας και του Μηχανισμού Βηματοδότου – Συσσωρευτού.

Κι αυτό διότι με την πλήρη σχεδόν απουσία Εστίασης, Προσοχής και Εγρήγορσης - όπως είναι ευνόητο - κατά την διάρκεια του ύπνου, ο Διακόπτης θα ήταν κλειστός, ο αισθητός χρόνος παρατεταμένος και επομένως, η ώρα αφύπνισης πολύ αργότερα από την επιθυμητή.
Οι μελέτες όμως δείχνουν ότι η επίγνωση του χρόνου οδηγεί στην ικανότητα αφύπνισης στην προκαθωρισμένη, επιθυμητή ώρα.

Αφ' ετέρου, η αυξημένη Συγκέντρωση - Εστίαση καθώς και το Stress απαντώνται στις συχνότητες **β** και **γ** στις οποίες ο ύπνος δεν είναι δυνατὸς.

Αντιθέτως, η δική μας Υπόθεση – Πρόταση είναι συμβατή με την επίγνωση του χρόνου κατά τον ύπνο καθ'ὸτι οι κυτταρικές διαιρέσεις συνεχίζονται όπως και η απώλεια ζευγών βάσεων από τα Τελομερή καθ' όλη την διάρκεια του ύπνου.

Ο **Warren Meck** [91]**,** Καθηγητής Ψυχολογίας και Νευροεπιστημών στο Duke University, Durham, North Carolina, ΗΠΑ, από το **1983** είχε αμφισβητήσει την θεωρία Βηματοδότου -Συσσωρευτού υποστηρίζοντας ότι η συσχέτιση της με τους εγκεφαλικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην εκτίμηση της χρονικής διάρκειας είναι ασαφής.
Το **2005** εισήγαγε μια πιο ρεαλιστική εκδοχή. Σύμφωνα μ' αυτήν, η αίσθηση του χρόνου γεννιέται από τις **Ταλαντώσεις των κυττάρων του εγκεφάλου στον ανώτερο φλοιό.**

--- **Όμως**, ενώ οι **Catalin V Buhusi και Warren H Meck** [91], στην αξιόλογη πειραματική μελέτη τους το **2005**, αποφαίνονται για την εντόπιση "**Χρονοκυττάρων**" σε διάφορες εγκεφαλικές περιοχές και ιδίως στον **Ιππόκαμπο**, δεν αναφέρονται στο κινητήριο έναυσμα που προκαλεί τις "**Ταλαντώσεις**" στις εγκεφαλικές περιοχές που εμφανίζονται στη Σελ. 388, Εικ. 35 και Σελ. 400, Πίν. 6 και δεν εξηγούν την διαδρομή της χρονικής πληροφορίας ούτε την αντιστοίχιση της ("μετάφραση") σε μονάδες βιολογικού χρόνου, στοιχεία που επίσης απουσιάζουν από την Θεωρία της Κλιμακούμενης Προσδοκίας και του Μηχανισμού Βηματοδότου – Συσσωρευτού.

Αντιθέτως, σύμφωνα με τη δική μας Υπόθεση - Πρόταση, το κινητήριο έναυσμα για τη δημιουργία της αίσθησης του χρόνου δηλώνεται με σαφήνεια και είναι η περικοπή ζευγών βάσεων από το Τελομερές των χρωμοσωμάτων κάθε κυττάρου σε κάθε κυτταρική διαίρεση.

Όσον αφορά στις προμνημονευόμενες εγκεφαλικές περιοχές, τις δεχόμεθα ως τελικούς προορισμούς της "μεταφρασμένης" από τον Υποθάλαμο, σε μονάδες βιολογικού χρόνου πληροφορίας, και ως περιοχές όπου γεννάται η αίσθηση του χρόνου, στις οποίες αναφερόμαστε αναλυτικά στο ΜΕΡΟΣ VI στις Σελ. 361 - 404 και στον Πίνακα 6, Σελ. 400.

Οι αναφερόμενες Ταλαντώσεις που ανεδείχθησαν στη μελέτη των Buhushi και Meck είναι προφανώς το **αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των εγκεφαλικών περιοχών από την υποδοχή της χρονικής πληροφορίας διά των νευροαπαγωγικών συνδέσεων του Υποθαλάμου**, σύμφωνα με την δικήμας Υπόθεση – Πρόταση.

Να θυμηθούμε εδώ τις επισημάνσεις των **Ruud M. Buijs & Andries Kalsbeek** [562] **2001,** (*Σελ. 68*), από το Ολλανδικό Ινστιτούτο Έρευνας του Εγκεφάλου στο Άμστερνταμ, ότι κατά την διάρκεια του ύπνου, το Βιολογικό μας ωρολόϊ μάς προετοιμάζει για την προσεχή περίοδο δραστηριότητας και ότι οι ίδιοι μηχανισμοί που διέπουν το κεντρικό μας ωρολόϊ λειτουργούν στα κύτταρα των περιφερειακών οργάνων, υποστηρίζοντας την ύπαρξη και λειτουργία των περιφερειακών ωρολογιών σε κάθε όργανο του σώματος.

Τα περιφερειακά ωρολόγια ενισχύουν το λειτουργικό μήνυμα του κεντρικού ωρολογιού, για τον συντονισμό της δραστηριότητας του κάθε οργάνου.

"Υποθέτουμε ότι οι περιφερειακές σπλαχνικές πληροφορίες στη συνέχεια διοχετεύονται πίσω στις ίδιες περιοχές του εγκεφάλου που ελέγχονται άμεσα από το Κεντρικό ωρολόϊ. Και οι δύο μηχανισμοί ωρολογιού προτείνεται ότι έχουν συμπληρωματική λειτουργία στην οργάνωση της συμπεριφοράς και της έκκρισης των ορμονών".

Να θυμίσουμε επίσης ότι το **Τελομερές** - που αποτελεί για εμάς τον τόπο έναρξης του κινητήριου εναύσματος της διαδρομής της χρονικής πληροφορίας - είναι τεκμηριωμένα, **ο πιο αξιόπιστος Βιολογικός Δείκτης της Γήρανσης** [48] [49] [507] [518] (*Σελ. 407-409*).
Οι αισθητήρες του Τελομερούς μεταδίδουν την πληροφορία της περικοπής των ζευγών βάσεων, η οποία επέρχεται υπό την επίδραση του **Stress** (σε όλες τις μορφές του), των **Γλυκοκορτικοειδών**, της **Αδρεναλίνης (Επινεφρίνης)**, της **Νοραδρεναλίνης**, της **Ντοπαμίνης** και της **Σεροτονίνης,** σε κάθε κυτταρική διαίρεση.

Αναφέρουμε αναλυτικά την συμμετοχή του καθενός από τους ανωτέρω παράγοντες στη δημιουργία της αίσθησης του **χρόνου**, του **χρονισμού** και της **χρονικής διάρκειας** με σύγχρονη αναφορά στη δική μας Υπόθεση – Πρόταση :

---- **Stress** (ΜΕΡΟΣ III , Σελ. 171-245). Όπως περιγράφεται διεξοδικά στο ΜΕΡΟΣ III, το Stress με τις διάφορες μορφές του (Οξύ, Χρόνιο, Οξειδωτικό, Ωσμωτικό, Μεταβολικό - Διατροφικό, Περιβαλλοντικό, Ψυχολογικό) αποτελεί τον κύριο παράγοντα περικοπής ζευγών βάσεων από τα Τελομερή των Χρωμοσωμάτων.
Ήδη από το **2017** οι **Stella Victorelli** και **João F. Passos** [564], επεσήμαναν ότι τα Τελομερή λειτουργούν ως **Αισθητήρες** τόσο του ενδογενούς όσο και του εξωγενούς Stress (*Σελ. 241-245*). Οι ερευνητές διεπίστωσαν ότι ένας οργανισμός γερνάει ταχύτερα όταν είναι απενεργοποιημένος ο αισθητήρας του Stress και έδειξαν τον τρόπο λειτουργίας ενός ήδη γνωστού αισθητήρα.

Σύμφωνα με την Υπόθεση – Πρόταση μας, οι αισθητήρες που υπάρχουν στα Τελομερή μεταδίδουν την πληροφορία - του αριθμού των ζευγών βάσεων που περκόπτονται σε κάθε κυτταρική διαίρεση - προς τον **Υπερχιασματικό Πυρήνα**. Μέσω αυτού η πληροφορία μεταδίδεται στον **Υποθάλαμο** όπου ο αριθμός αυτός "**μεταφράζεται**" σε **Μονάδες Βιολογικού χρόνου.**

Εν συνεχεία δια των απαγωγικών συνδέσεων του Υποθαλάμου γνωστοποιείται στις υπεύθυνες για την γέννηση της αίσθησης του χρόνου εγκεφαλικές περιοχές (*ΜΕΡΟΣ VI , Σελ. 361-404*) και έτσι αισθανόμαστε τον **χρόνο, τον χρονισμό και την χρονική διάρκεια.**

Εκτός του Stress, ως Παράγοντες Βράχυνσης του μήκους του Τελομερούς - λειτουργούν και οι άλλοι παράγοντες της Σελίδας 131 με ιδιαίτερη επισήμανση στην **Διαταραχή του Βιολογικού Ωρολογιού ,** στον **ανεπαρκή ποσοτικά και ποιοτικά ύπνο** , στην **κακή διατροφή** , στην **υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ** , στην **χρήση ναρκωτικών ουσιών** , στην **παχυσαρκία** , στην **έλλειψη άσκησης** , στην **μη επαρκή ενυδάτωση** , στην έκθεση σε **τοξίνες περιβαλλοντικές κ.ά**.

Οι παράγοντες αυτοί – που ουσιαστικά αποτελούν **είδος Stress** - ευθύνονται είτε για **άμεση περικοπή ζευγών βάσεων** από τα Τελομερή, είτε για **επιτάχυνση του μεταβολισμού** που ακολουθείται από **αύξηση των Ελευθέρων Ριζών (Οξειδωτικό stress)**, είτε για **φθορά των κυττάρων**.

Η φθορά αυτή ακολουθείται από επιτάχυνση των κυτταρικών διαιρέσεων προς αναπλήρωσιν των φθειρομένων κυττάρων, με επακόλουθο την περαιτέρω περικοπή ζευγών βάσεων.

Ας θυμηθούμε όμως τους κύριους συνοδευτικούς του **Stress** Ορμονικούς Παράγοντες, εστιάζοντας στην επίδραση τους επί του Τελομερούς και στην αίσθηση του χρόνου :

---- **Γλυκοκορτικοειδή** (ΜΕΡΟΣ ΙΙΙ , Σελ. 175-177 και 188-200).

---- **Αδρεναλίνη** ή **Επινεφρίνη** (ΜΕΡΟΣ ΙΙΙ , Σελ. 177-184)

---- **Νοραδρεναλίνη** (ΜΕΡΟΣ ΙΙΙ , Σελ. 184-186)

---- **Ντοπαμίνη** (ΜΕΡΟΣ IV , Σελ. 312–321)

---- **Σεροτονίνη** (ΜΕΡΟΣ IV , Σελ. 321–323)

---- **Ενδορφίνες** (ΜΕΡΟΣ IV , Σελ. 323–326)

Ας θυμηθούμε επίσης την ανακάλυψη της ακολουθίας βάσεων του **Τελομερούς, 5'-TTAGGG-3'** το **2009** και την ανακάλυψη της **Τελομεράσης**, από τους **Blackburn, Greider** & **Szostak** - Βραβείο Nobel Φυσιολογίας ή Ιατρικής 2009. Από τότε, το Τελομερές θεωρείται ο πιο αξιόπιστος **Βιολογικός Δείκτης της Γήρανσης**.
Ως εκ τούτου, εντύπωση προκαλεί ότι δεν έχει διατυπωθεί μέχρι σήμερα, κάποια υπόθεση ή θεωρία για την ερμηνεία της αίσθησης του χρόνου που να περιλαμβάνει ή να στηρίζεται στο Τελομερές.

Το μεγάλο αυτό κενό έρχεται να καλύψει η δική μας **Υπόθεση – Πρόταση,** η οποία απαντά στη μεγαλύτερη σύγχρονη πρόκληση στον τομέα της Χρονοβιολογίας.

Είναι η πρόταση ενός **Νευροβιολογικού μηχανισμού**, που να διευκρινίζει πως γεννιέται η αίσθηση της μικρότερης ή μεγαλύτερης - σε σύγκριση με τον χρόνο του ωρολογιού - διάρκειας γεγονότων ή εμπειριών.

Η δική μας Υπόθεση-Πρόταση στηρίζεται αμιγώς στο
Βιολογικό, Αντικειμενικό και Μετρήσιμο γεγονός
της βράχυνσης του μήκους του Τελομερούς
λόγω απώλειας ζευγών βάσεων
σε κάθε κυτταρική διαίρεση.

Όπως αναφέρεται στο ΜΕΡΟΣ Ι (*Σελ. 62-68*), το Βιολογικό Ωρολόϊ υπάρχει παντού, σ' όλα τα κύτταρα του οργανισμού, σ' όλα τα όργανα, στα Χρωμοσώματα, στα Γονίδια των Χρωμοσωμάτων, επομένως και στο Τελομερές που προστατεύει τα Χρωμοσωμικά άκρα (**Jeffrey Tomkins** [43], **2017** University of Irvine CA, ΗΠΑ).

Θυμίζουμε την **Rita Effros** [492]**,** Καθηγήτρια του Πανεπιστημίου της Καλιφόρνιας, UCLA, Los Angeles, ΗΠΑ (Όρα και *Σελ. 228*), η οποία από το **2008** είχε επισημάνει :

*"**Όλα τα κύτταρα στο σώμα μας περιέχουν μικροσκοπικά ωρολόγια***
που ονομάζονται Τελομερή και καθορίζουν πόσο καιρό
***τα κύτταρα θα ζήσουν**".*

Σύμφωνα με τους Βιολόγους **Ron Sender** και **Ron Milo** [556] του Weizmann Institute of Science στο Ισραήλ, **2021,** το σύνολο των κυττάρων στο σώμα μας ανέρχεται περίπου στα **30 τρισεκατομμύρια.**
Κάθε ημέρα το σώμα μας αντικαθιστά περίπου **386 δισεκατομμύρια κύτταρα** (1,3 % όλων των κυττάρων του σώματος μας).

Αυτό ανάγεται σε παραγωγή περί των **4,5 εκατομμυρίων νέων κυττάρων *ανά* δευτερόλεπτο** ή περί των **267 εκατομμυρίων *ανά* 1 λεπτό** ή περί των **16 δισεκατομμυρίων *ανά* ώρα**, ή περί των **11,6 τρισεκατομμυρίων *ανά* μήνα** ή περί των **140 τρισεκατομμυρίων κατ' έτος !**

Δεδομένου ότι το σώμα μας συντίθεται από **30 τρισεκατομμύρια** κύτταρα, αυτό σημαίνει ότι αλλάζουμε όλα τα κύτταρα μας **κάθε 3 μήνες** περίπου.
Από αυτόν τον κύκλο εργασιών, το **86 %** είναι **κύτταρα αίματος**, κυρίως **Ερυθροκύτταρα** (ο πιο άφθονος τύπος κυττάρων, που ζουν έως 120 ημέρες) και **Ουδετερόφιλα** (ο πιο άφθονος τύπος λευκών αιμοσφαιρίων).

Το **12 %** είναι **Γαστρεντερικά επιθηλιακά κύτταρα**, που ζουν λιγότερο από 1 εβδομάδα, το **1,1 %** είναι **Κύτταρα του δέρματος**, το **0,1 %** είναι **Ενδοθηλιακά** κύτταρα τα οποία επενδύουν τα αιμοφόρα αγγεία και το υπόλοιπο **0,8 %** είναι **Πνευμονικά** κύτταρα.
Σε 80 έως 100 ημέρες, **30 τρισεκατομμύρια** κύτταρα θα έχουν αντικατασταθεί – το ισοδύναμο ενός νέου εαυτού μας (**Mark Fischetti & Jen Christiansen** [555], Υπεύθυνος έκδοσης του περιοδικού Scientific American, **2021**).
Πέρα από την απόλυτη τιμή του μήκους των τελομερών που αποτελεί τον πιο αξιόπιστο Βιολογικό Δείκτη Γήρανσης, **ο πιο σημαντικός παράγοντας για την υγεία μας είναι ο Ρυθμός βράχυνσης των τελομερών**.

Ένα άτομο που χάνει 35 βάσεις ετησίως για παράδειγμα, γερνά με ένα ρυθμό που είναι πάνω 4 φορές πιο αργός σε σχέση με κάποιον που χάνει 140 βάσεις στον ίδιο χρόνο. Κατά τη διάρκεια μιας μέσης ανθρώπινης ζωής, τα κύτταρα μέσα στο σώμα μας περνούν από περίπου **10^{16} (10 τετράκις εκατομμύρια)** κύκλους ανάπτυξης και διαίρεσης. Το ενήλικο ανθρώπινο σώμα, αποτελείται από σχεδόν **30 τρισεκατομμύρια** κύτταρα ενώ ο αριθμός των βακτηρίων μέσα στο σώμα μας υπολογίζεται σε **38 τρισεκατομμύρια**.

Αυτοί οι αριθμοί, από μόνοι τους, δείχνουν τον πολῦ μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου, που είναι εγγενής στη βιολογία μας, σε σχέση με εκείνον άλλων ζώων με μικρότερο αριθμό κυτταρικών κύκλων (**Ron Sender et al.** [556], **2016**). Στην ατέρμονη αυτή διαδικασία, τα ζεύγη βάσεων των Τελομερών θυσιάζονται στο βωμό της αποφυγής του ανεξέλεγκτου πολλαπλασιασμού των κυττάρων που θα ωδηγούσε σε καρκινογένεση. Επιπλέον της νομοτελειακής αυτής βράχυνσης των Τελομερών, **οι παράγοντες** που ανεφέρθησαν στο ΜΕΡΟΣ ΙΙ (*Σελ. 131 & 158)* και στο ΜΕΡΟΣ ΙΙΙ (*Σελ. 208-209*), συμβάλλουν στην επιτάχυνση της βράχυνσης, υπονομεύοντας το προσδόκιμο της επιβίωσης μας.

Την ανακάλυψη των **Περιφερειακών Ταλαντωτών Yagita et al.** [563], **2001** και **Yoo et al.** [120], **2004**, ακολούθησε η τεκμηρίωση στα επόμενα χρόνια, της παρουσίας των Μηχανισμών του Βιολογικού ωρολογιού σ' όλους τους ιστούς και σ' όλα τα όργανα. Οι Μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν το **Κεντρικό Βιολογικό Ωρολόϊ**, δηλαδή τον Υπερχιασματικό Πυρήνα και τις Προσαγωγικές και Απαγωγικές Νευρωνικές, Ενδοκρινικές και Χυμικές συνδέσεις του Υπερχιασματικού Πυρήνα προς και από τα Περιφερειακά Ωρολόγια.

Η οργανική υποδομή του Βιολογικού Ωρολογιού αποτελείται από :

--- Το **Κεντρικό Βιολογικό Ωρολόϊ** με τον **Υπερχιασματικό Πυρήνα**,

--- τα **Περιφερειακά Βιολογικά Ωρολόγια** με **Περιφερειακούς Ταλαντωτές,**

--- τις **Προσαγωγικές** και **Απαγωγικές** Νευρωνικές, Ενδοκρινικές και Χυμικές συνδέσεις του Υπερχιασματικού Πυρήνα.

Οι συνδέσεις αυτές μεταφέρουν τις χρονικές πληροφορίες προς και από τα Περιφερειακά Ωρολόγια και προς τις περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με την αίσθηση του χρόνου και της χρονικής διάρκειας (**Φλοιός του Μετωπιαίου Λοβού , Βασικά Γάγγλια , Φλοιός των Βρεγματικών Λοβών , Παρεγκεφαλίδα , Ιππόκαμπος**).
Οι περιοχές αυτές είναι υπεύθυνες για την υποδοχή, την επεξεργασία και την ερμηνεία των πληροφοριών σε **κλάσματα χιλιοστών του δευτερολέπτου, δευτερολέπτων και λεπτών της ώρας** και την γέννηση εν συνεχεία, της αίσθησης του χρόνου και της χρονικής διάρκειας των γεγονότων και των εμπειριών μας.

Αυτές οι επεξεργασίες γίνονται πλήρως αισθητές με την συμμετοχή της Μνήμης, της Προσοχής, της Διαδικασίας λήψης αποφάσεων και των ιδιαιτέρων για κάθε άνθρωπο Συναισθηματικών καταστάσεων.

Ας θυμηθούμε πάλι, τους Παράγοντες που επιταχύνουν την βράχυνση του μήκους των Τελομερών (*ΜΕΡΟΣ ΙΙ Σελ. 131 & 158, ΜΕΡΟΣ ΙΙΙ Σελ. 208-209*) :

1. **Stress**
2. **Οξειδωτικό Stress - Ελεύθερες ρίζες**
3. **Χρόνια φλεγμονή**
4. **Ανθυγιεινές συνήθειες ζωής**
5. **Γενετικοί παράγοντες**
6. **Περιβαλλοντικές τοξίνες**
7. **Ακτινοβολία**
8. **Κακή διατροφή**
9. **Ύπνος μειωμένης ποιότητας-ποσότητας**
10. **Γήρανση**

Εδώ μπορούμε να σημειώσουμε ότι **όλοι οι ανωτέρω παράγοντες αποτελούν ουσιαστικά είδος Stress.** Η τελική βλαπτική δράση που ασκούν στο μήκος του Τελομερούς συνιστά **Οξύ ή Χρόνιο Stress**, έναντι του οποίου ο οργανισμός και το κάθε κύτταρο κινητοποιεί το **Σύνδρομο Μάχης ή Φυγής (Fight or Flight Syndrome)** για να επιτύχει την αντιμετώπιση ή την προσαρμογή, προκειμένου να επιβιώσει.
Άλλωστε, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας νέας έρευνας από το Πανεπιστήμιο της Κοπεγχάγης, το **2020**, (**Anna Constance Vind, Simon Bekker-Jensen** [206] [207]), η διαδικασία γήρανσης των κυττάρων είναι μια διαδραστική λειτουργία μεταξύ του **κυτταρικού Stress** και της **αντίδρασης των κυττάρων στο Stress**.

Όσο λιγότερο συντρέχουν οι παράγοντες επιτάχυνσης της βράχυνσης των Τελομερών, τόσο και επιβραδύνεται η βράχυνση τους και αντιστρόφως.

Και ενώ τα ανωτέρω έχουν πλέον με αναμφισβήτητο τρόπο τεκμηριωθεί, αναπάντητα παρέμεναν τα ερωτήματα :

"Πως συμβαίνει να γίνεται αισθητή η χρονική διάρκεια μιας εμπειρίας άλλοτε ως μικρότερη και άλλοτε ως μεγαλύτερη του ωρολογιακού χρόνου" ;

Και

"Ποιος είναι τελικά ο πραγματικός χρόνος, αυτός που αισθανόμαστε ότι πέρασε ή αυτός που δείχνουν τα ωρολόγια μας ότι πέρασε" ;

Ως απάντηση στα ανωτέρω ερωτήματα, διατυπώνουμε την

ΥΠΟΘΕΣΗ – ΠΡΟΤΑΣΗ μας,

μετά από πολυετή έρευνα της διεθνούς βιβλιογραφίας, ως ακολούθως :

---- Κατά τη διάρκεια μιας μέσης ανθρώπινης ζωής, τα κύτταρα μέσα στο σώμα μας διατρέχουν περίπου **10^{16} (10 τετράκις εκατομμύρια)** κύκλους ανάπτυξης και διαίρεσης.
Θεωρώντας τα **72,5** χρόνια ως Μέση Διάρκεια Ζωής (Παγκόσμιο Μέσο Όρο Προσδόκιμου Επιβίωσης - Σελ. 159 , 160 [659] [660] (https://ourworldindata.org/life-expectancy ; Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) ; Παγκόσμια Τράπεζα) , έχουμε :

138 τρισεκατομμύρια διαιρέσεις κάθε χρόνο ή

378 δισεκατομμύρια διαιρέσεις κάθε ημέρα ή

περί τις **15,75 δισεκατομμύρια κυτταρικές διαιρέσεις την ώρα** ή

262,5 εκατομμύρια το λεπτό ή **4,38 εκατομμύρια το δευτερόλεπτο**

(**Ron Sender** και **Ron Milo** [556]**, 2016,** Weizmann Institute of Science, Rehovot, Ισραήλ**)**.

---- Σε κάθε κυτταρική διαίρεση το μήκος του Τελομερούς βραχύνεται κατά **30 έως 50** και κατ'άλλους έως **200 Ζεύγη Βάσεων** (BP, University of Utah, ΗΠΑ ; Universiti Kebangsaan Malaysia, Cheras, Kuala Lumpur, Malaysia) [519] [572].

---- Ένα κύτταρο στη διάρκεια της ζωής του θα διαρεθεί **50-70 φορές** (**Hayflick L, Moorhead PS** [88], **1962**, University of California, San Francisco ; Univ. of Penna. Medical School, Philadelphia, PA, ΗΠΑ και **Shay, JW; Wright, WE** [89] **2000**, University of Texas at Dallas, Texas, ΗΠΑ.

---- Εάν θεωρήσουμε ως μέση απώλεια τα **120 Ζεύγη Βάσεων ανά κυτταρική διαίρεση**, έχουμε **1.890 δισεκατομμύρια Ζεύγη Βάσεων να χάνονται ανά ώρα** (15,75 δισεκατομμύρια κυτταρικές διαιρέσεις την ώρα Χ 120 ζεύγη βάσεων που χάνονται ανά κυτταρική διαίρεση) ή περί τα

31,5 δισεκατομμύρια Ζεύγη Βάσεων ανά 1 λεπτό της ώρας

= Μονάδα μέτρησης Βιολογικού Χρόνου.

Περιφερειακά Βιολογικά ωρολόγια υπάρχουν παντού, σ' όλα τα όργανα και επικοινωνούν με το Κεντρικό Βιολογικό Ωρολόϊ στον Υπερχιασματικό Πυρήνα με αμφίδρομη ανατροφοδότηση.

Τα Τελομερή εμπεριέχουν αισθητήρες του Stress

(Rita Effros et al. [492], 2008 και **Vind et al. [206] [207], 2020) που μεταδίδουν**

προς τον Υπερχιασματικό Πυρήνα την

πληροφορία του αριθμού των ζευγών βάσεων που περικόπτονται

σε κάθε κυτταρική διαίρεση.

Από τον Υπερχιασματικό Πυρήνα η πληροφορία μεταδίδεται διά των νευρικών απαγωγικών προσεκβολών του , στον **Έσω Υποθάλαμο** που περιβάλλει τον Πυρήνα (**A Kalsbeek et al., 2006** [516],Institute of Neuroscience, Amsterdam Ολλανδία,).

Ο Έσω Υποθάλαμος, ως βασικός αγωγός μέσω του οποίου
ο εγκέφαλος εξετάζει και ελέγχει
τα περιφερειακά συστήματα του σώματος, "μεταφράζει"
και συσχετίζει τον αριθμό των απωλεσθέντων ζευγών βάσεων
προς τα χρονικά διαστήματα στα οποία αντιστοιχούν
μετατρέποντας τον αριθμό των απωλεσθέντων ζευγών βάσεων ,
σε μονάδες χρόνου.

Π.χ., εάν περικοπούν **315 δισεκατομμύρια Ζεύγη Βάσεων**, ο **Έσω Υποθάλαμος** τα "μεταφράζει" σε **10 λεπτά χρόνου** που πέρασε, αφού όπως είδαμε ανωτέρω, η **Μονάδα Βιολογικού Χρόνου είναι 31,5 δισεκατομμύρια Ζεύγη Βάσεων ανά 1 λεπτό** της ώρας.

Ακολούθως, η πληροφορία μεταδίδεται στις υπεύθυνες για την γέννηση της αίσθησης του χρόνου και της χρονικής διάρκειας περιοχές του εγκεφάλου οι οποίες είναι :

Ο **Δεξιός Οπίσθιος Βρεγματικός Φλοιός,**
Ο **Δεξιός Προμετωπιαίος Φλοιός,**
Τα **Μετωπο-ραβδωτά Κυκλώματα,**
Ο **Ιππόκαμος**
Η **Παρεγκεφαλίδα,**
Τα **Βασικά Γάγγλια**,

(**Calli McMurray, Rhailana Fontes et al.**, **2016** [531], **2022** [530]

Ο Υποθάλαμος θεωρεί ως Μονάδα υπολογισμού της περικοπής των Ζευγών Βάσεων τα **31,5 δισεκατομμύρια Ζεύγη Βάσεων ανά 1 λεπτό της ώρας**.

---- **Εάν κάποιος δεν υφίσταται** την βλαπτική επίδραση των Παραγόντων επιτάχυνσης της βράχυνσης του μήκους των Τελομερών (*Σελ. 131 , 158 , 208-209*) ή εάν η βλαπτική επίδραση είναι μικρή, θα μπορούσε π.χ., να έχει απώλεια μόνο **60** Ζευγών Βάσεων ανά κυτταρική διαίρεση (αντί των 120 που θεωρήσαμε ως μέση απώλεια), δηλαδή

15,75 δισεκατομμύρια Ζεύγη Βάσεων ανά 1 λεπτό της ώρας.

Όταν από τους αισθητήρες των Τελομερών των κυττάρων όλων των οργάνων μεταδοθεί η πληροφορία της απώλειας **15,75 δισεκατομμυρίων Ζευγών Βάσεων** προς τον Υπερχιασματικό Πύρήνα και από αυτόν προς τον Υποθάλαμο, ο τελευταίος θα "μεταφράσει", θα αντστοιχίσει την πληροφορία ως χρονική διάρκεια **½ λεπτού**, αφού θεωρεί ως Μονάδα υπολογισμού της περικοπής των Ζευγών Βάσεων τα **31,5 δισεκατομμύρια Ζεύγη Βάσεων του Τελομερούς που χάνονται ανά 1 λεπτό της ώρας**.

Εν συνεχεία, ο Υποθάλαμος δια των Νευρικών Απαγωγικών Προσεκβολών του θα μεταδώσει την πληροφορία προς τις ανωτέρω Εγκεφαλικές Περιοχές όπου λαμβάνει χώραν η γέννηση της αίσθησης του χρόνου.

Τότε ο "τυχερός" του παραδείγματος μας θα αισθανθεί ότι πέρασε μόνο ο μισός χρόνος από αυτόν που δείχνει το ωρολόϊ του

⟶ **Υποκειμενικός** χρόνος **μικρότερος** του **Ωρολογιακού**.

---- Εάν κάποιος υφίσταται μια **μέση βλαπτική επίδραση** των Παραγόντων επιτάχυνσης της βράχυνσης του μήκους των Τελομερών, θα μπορούσε να έχει απώλεια **120** Ζευγών Βάσεων ανά κυτταρική διαίρεση που θεωρήσαμε ως μέση απώλεια, δηλαδή **31,5 δισεκατομμύρια Ζεύγη Βάσεων του Τελομερούς ανά 1 λεπτό της ώρας**, οπότε θα **αισθανθεί ότι πέρασε ίσος χρόνος με αυτόν που δείχνει το ωρολόϊ του.**

⟶ **Υποκειμενικός** χρόνος **ίσος** με τον **Ωρολογιακό**.

---- Εάν κάποιος υφίσταται **μεγάλη βλαπτική επίδραση** των Παραγόντων επιτάχυνσης της βράχυνσης του μήκους των Τελομερών, θα μπορούσε να έχει απώλεια **200** Ζευγών Βάσεων ανά κυτταρική διαίρεση οπότε **3.150 δισεκατομμύρια Ζεύγη Βάσεων θα χάνωνται κάθε ώρα** (200 Χ 15,75 δισεκατομμύρια κυτταρικές διαιρέσεις την ώρα) ή **52,5 δισεκατομμύρια Ζεύγη Βάσεων του Τελομερούς θα χάνωνται κάθε 1 λεπτό της ώρας**.

Όταν από τους αισθητήρες των Τελομερών των κυττάρων όλων των οργάνων μεταδοθεί η πληροφορία της απώλειας **52,5 δισεκατομμυρίων Ζευγών Βάσεων,** προς τον Υπερχιασματικό Πύρήνα και από αυτόν προς τον Υποθάλαμο, ο τελευταίος θα "μεταφράσει", θα αντστοιχίσει την πληροφορία ως :

Χρονική διάρκεια **1,67 λεπτών (52,5 δισεκατομμύρια Ζευγών Βάσεων / 31,5 δισεκατομμύρια Ζεύγη Βάσεων)** αφού θεωρεί ως Μονάδα υπολογισμού της περικοπής των Ζευγών Βάσεων τα **31,5 δισεκατομμύρια Ζεύγη Βάσεων του Τελομερούς ανά 1 λεπτό της ώρας**.

Εν συνεχεία, ο Υποθάλαμος δια των Νευρικών Απαγωγικών Προσεκβολών του θα μεταδώσει την πληροφορία προς τις Εγκεφαλικές περιοχές όπου λαμβάνει χώραν η γέννηση της αίσθησης του χρόνου.
Τότε ο "άτυχος" του παραδείγματος μας θα αισθανθεί ότι πέρασε 1,67 φορές περισσότερος χρόνος από αυτόν που δείχνει το ωρολόϊ του.

→ **Υποκειμενικός** χρόνος **μεγαλύτερος** του **Ωρολογιακού**

Στο σημείο αυτό έχει απαντηθεί το πρώτο ερώτημα της Σελ. 483 :

"Πως συμβαίνει να γίνεται αισθητή η χρονική διάρκεια μιας εμπειρίας άλλοτε ως μικρότερη και άλλοτε ως μεγαλύτερη του ωρολογιακού χρόνου" ;

Απομένει να απαντήσουμε στο δεύτερο ερώτημα της Σελ. 483 :

"Ποιος είναι τελικά ο πραγματικός χρόνος, αυτός που αισθανόμαστε ότι πέρασε ή αυτός που δείχνουν τα ωρολόγια μας ότι πέρασε" ;

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η Υπόθεση - Πρόταση μας στηρίζεται στο **Νομοτελειακό Βιολογικό Γεγονός** της βράχυνσης των Τελομερών σε κάθε κυτταρική διαίρεση, λόγω της απώλειας ζευγών βάσεων από τα άκρα των Τελομερών.
Δεδομένου ότι η δράση της Τελομεράσης - που αναπληρώνει τις απώλειες - εκδηλώνεται στους **Γαμέτες**, τα **Βλαστοκύτταρα,** τα **Ανοσοκύτταρα** και τα **Καρκινικά κύτταρα** κυρίως, ενώ στην πλειονότητα των σωματικών κυττάρων η Τελομεράση είναι αδρανής (**Blackburn, Greider & Szostak** [245, 246, 247]), η βράχυνση του Τελομερούς είναι αναπόφευκτη μέχρι το μήκος του να φθάσει στο **Όριο του Hayflick** (*Σελ. 148*).

Αυτό είναι το όριο του αριθμού των διαιρέσεων που ένα σωματικό κύτταρο μπορεί να υποστεί μέχρις ότου το Τελομερές βραχυνθεί τόσο πολύ ώστε η περαιτέρω διαίρεση εμποδίζεται και το κύτταρο εισέρχεται σε γήρανση.

Ο χρόνος που αισθανόμαστε ότι πέρασε,
είναι αυτός που μεταδόθηκε ως πληροφορία από τον Υποθάλαμο
στα Κέντρα γέννησης της αίσθησης του χρόνου.
Η πληροφορία αυτή προέκυψε μετά την "μετάφραση"- αντιστοίχιση του αριθμού των ζευγών βάσεων που χάθηκαν στις κυτταρικές διαιρέσεις στη μονάδα του χρόνου,
όπως μεταδόθηκε από τον Υπερχιασματικό Πυρήνα
στον οποίο αρχικά έφτασε από τους
αισθητήρες του Stress στα Τελομερή.

Επομένως, αφού είναι προϊόν πραγματικού βιολογικού γεγονότος, δηλαδή της απώλειας ζευγών βάσεων από τα άκρα των Τελομερών,

Ο Πραγματικός Χρόνος
είναι ο χρόνος που αισθανόμαστε ότι πέρασε
και ΟΧΙ αυτός που δείχνουν τα ωρολόγια μας ότι πέρασε.

Στο σημείο αυτό έχει απαντηθεί και το δεύτερο ερώτημα της *Σελ. 483*.

Τά ανωτέρω απεικονίζονται περιληπτικά στον Πίνακα που ακολουθεί :

ΠΙΝΑΚΑΣ 7

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΔΙΑΙΡΕΣΕΩΝ , ΑΠΩΛΕΙΑ ΖΕΥΓΩΝ ΒΑΣΕΩΝ , ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΙΚΟΣ (ΑΙΣΘΗΤΟΣ) ΠΡΟΣ ΩΡΟΛΟΓΙΑΚΟ ΧΡΟΝΟ

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΔΙΑΙΡΕΣΕΩΝ		ΒΛΑΠΤΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΕΠΙΤΑΧΥΝΣΗΣ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ	ΑΠΩΛΕΙΑ ΖΕΥΓΩΝ ΒΑΣΕΩΝ		ΑΙΣΘΗΤΟΣ ΧΡΟΝΟΣ	ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΙΚΟΣ ΠΡΟΣ ΩΡΟΛΟΓΙΑΚΟ ΧΡΟΝΟ
/ ΕΤΟΣ	138 τρις		/ Κυτταρική Διαίρεση	/ 1 Λεπτό		
/ ΜΗΝΑ	11.5 τρις	ΟΧΙ / ΜΙΚΡΗ	60	15,75 δις	½ Λ	ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΙΚΟΣ ΧΡΟΝΟΣ < ΩΡΟΛΟΓΙΑΚΟΥ
/ ΗΜΕΡΑ	378 δις					
/ ΩΡΑ	15,75 δις	ΜΕΣΗ	120	31,5 δις	1 Λ	ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΙΚΟΣ ΧΡΟΝΟΣ = ΩΡΟΛΟΓΙΑΚΟ
/ 1 Λεπτό	262,5 εκατ.					
/ 1 Δευτερόλεπτο	4,375 εκατ.	ΜΕΓΑΛΗ	200	52,5 δις	1,67 Λ	ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΙΚΟΣ ΧΡΟΝΟΣ > ΩΡΟΛΟΓΙΑΚΟΥ

Από τα ανωτέρω οδηγούμεθα στις ακόλουθες ανυπολόγιστες έως εκπληκτικές συνέπειες :

--1-- Η Αίσθηση βραδύτερης ή ταχύτερης παρέλευσης του χρόνου , δεν είναι Παραίσθηση , είναι Πραγματική !

Ήδη από το **1860,** οι **Gustav Theodor Fechner** [101] **(1801-1887**) και **Ernst Heinrich Weber** [102] **(1795-1878),** διερεύνησαν την πολυπλοκότητα της ανθρώπινης αντίληψης - αίσθησης.
Το **1931** οι **Helson, H. και King, S. M.** [190] (University of California Berkeley, CA, ΗΠΑ), εμελέτησαν το φαινόμενο **Tau** (*Σελ. 331*), μια "χωρική παραίσθηση" που προκύπτει από την επίδραση που ασκεί ο χρονισμός των ερεθισμάτων πάνω στην αίσθηση της απόστασης τους.

Ακολούθησαν οι πρωτοποριακές μελέτες των **Langer et al., 1961** [103], Clark University, Worcester, MA, ΗΠΑ , **Thayer & Schiff, 1975** [104]**,** City College of New York, ΗΠΑ , **Meck W.H. & Church R. M.** [105], **1983,** Brown University, Providence, Rhode Island, ΗΠΑ **, Watts & Sharrock, 1984** [106] Applied Psychology Unit, Cambridge, England, ΗΒ.
Οι μελέτες αυτές εστίαζαν στην επιμήκυνση του υποκειμενικού χρόνου που προκαλείται υπό την επίδραση στρεσσογόνων καταστάσεων (Οξειδωτικό Stress - *Σελ. 220-224*, Υπομεθυλίωση - Υπερμεθυλίωση του DNA των Ριβοσωμάτων *Σελ. 204*).

--2-- Η Αίσθηση βραδύτερης ή ταχύτερης παρέλευσης του χρόνου οδηγεί σε Επιβράδυνση ή Επιτάχυνση της Γήρανσης , δηλαδή σε Αύξηση ή Ελάττωση του Προσδόκιμου Επιβίωσης

Ενώ η Αίσθηση βραδύτερης ή ταχύτερης παρέλευσης του χρόνου - που θα μπορούσε να θεωρηθεί από τους δύσπιστους και τους Σκεπτικιστές ως απλή παραίσθηση - εκλαμβάνεται εκ πρώτης όψεως ως μια αβλαβής συνέπεια των ανωτέρω παραδοχών, η βιολογική προέκταση της είναι υψίστης σημασίας διότι οδηγεί σε **Επιβράδυνση ή Επιτάχυνση της Γήρανσης**, δηλαδή σε αύξηση ή μείωση του **Προσδόκιμου Επιβίωσης**.

Να ανατρέξουμε εδώ στους Παράγοντες που μας εμποδίζουν να απολαύσουμε το **Γονιδιακά Προγραμματισμένο Προσδόκιμο Επιβίωσης ,** όπως αναφέρονται στη Σελ. 158.

Επίσης, εκτός του γεγονότος ότι η περικοπή ολιγότερων Ζευγών Βάσεων από τα Τελομερή οδηγεί στην Αίσθηση μικρότερης χρονικής διάρκειας της εμπειρίας με την Υποκειμενική ηλικία να είναι μικρότερη της Χρονολογικής, είναι εξαιρετικά ενδιαφέρον ότι η διαφορά αυτή αποτυπώνεται και Φαινοτυπικά.

Δηλαδή οι άνθρωποι της περίπτωσης αυτής, **όχι μόνο Αισθάνονται αλλά και Φαίνονται νεώτεροι από την Χρονολογική ηλικία** τους.

Αυτό σημαίνει **Επιβράδυνση της Βιολογικής και Φαινοτυπικής Γήρανσης**.

Αντιθέτως, η περικοπή περισσοτέρων Ζευγών Βάσεων από το Τελομερές οδηγεί στην Αίσθηση μεγαλύτερης χρονικής διάρκειας της εμπειρίας με την Υποκειμενική ηλικία να είναι μεγαλύτερη της Χρονολογικής, οπότε οι άνθρωποι **Αισθάνονται και Φαίνονται γηραιότεροι από την Χρονολογική ηλικία** τους,

που σημαίνει **Επιτάχυνση της Βιολογικής και Φαινοτυπικής Γήρανσης**.

--3-- Πρώϊμη ή Όψιμη εμφάνιση Ασθενειών Φθοράς και Νευροεκφυλιστικών νόσων.

Σύμφωνα με τους **Melzer et al.**[368]**, 2020**, University of Exeter, Exeter, HB ; University of Connecticut, Farmington, CT, ΗΠΑ. ; National Institute on Aging, Baltimore, MD, ΗΠΑ, η **Νόσος του Alzheimer**, οι **Καρδιαγγειακές παθήσεις** και ο **Καρκίνος** ουσιαστικά διπλασιάζονται σε συχνότητα εμφάνισης κάθε **5** χρόνια μετά την ηλικία των **60** ετών, όπως αναφέρεται και στη Σελίδα 118.

Επομένως, η Αποφυγή ή ο Μετριασμός της δράσης των Παραγόντων Επιτάχυνσης της Βράχυνσης των Τελομερών οδηγεί σε Επιβράδυνση της Γήρανσης και σε Αύξηση του Προσδόκιμου Επιβίωσης με ταυτόχρονη απαλλαγή από την πρώϊμη εμφάνιση των Νόσων Φθοράς και των Νευροεκφυλιστικών Νόσων που συνοδεύουν την Γήρανση.

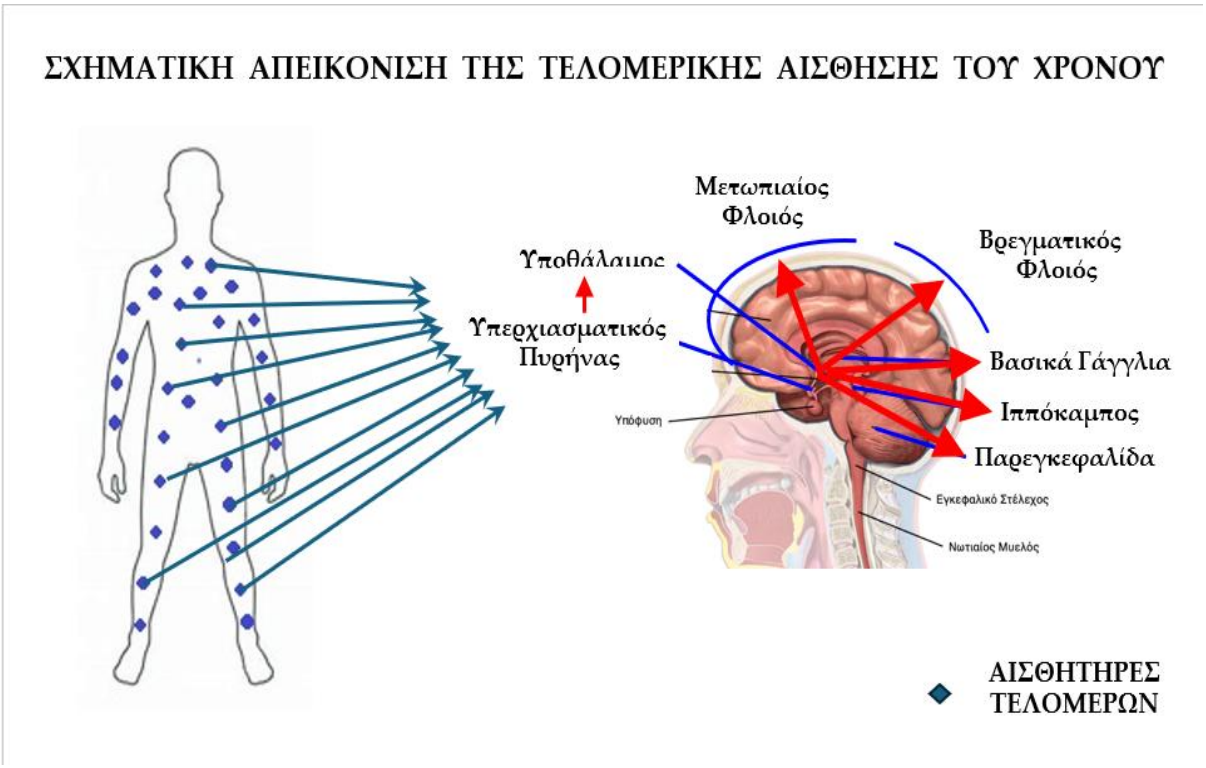
Τα αντίθετα προφανώς ισχύουν εάν είναι μεγάλη η δράση των Παραγόντων Επιτάχυνσης της Βράχυνσης των Τελομερών και αναλόγως προς την ένταση της.

Ακολουθεί Σχηματική Απεικόνιση της Υπόθεσης – Πρότασης μας

ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΘΕΣΗΣ – ΠΡΟΤΑΣΗΣ ΜΑΣ

ΤΕΛΟΜΕΡΙΚΗ ΑΙΣΘΗΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ (ΤΑΙΧ)

TELOMERIC PERCEPTION OF TIME (TEPT)



ΣΧΗΜΑ 6 ΤΕΛΟΜΕΡΙΚΗ ΑΙΣΘΗΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Από όλα τα ***κύτταρα του σώματος****, οι* ***αισθητήρες των Τελομερών*** *μεταδίδουν την πληροφορία για τον* ***αριθμό των Ζευγών Βάσεων που περικόπτονται*** *στις κυτταρικές διαιρέσεις, προς τον* ***Υπερχιασματικό Πυρήνα*** *ο οποίος την μεταβιβάζει προς τον* ***Υποθάλαμο*** *ο οποίος αντιστοιχίζει, "μεταφράζει" τον αριθμό αυτό σε* ***Μονάδες Βιολογικού Χρόνου*** *και εντέλλει τις* ***υπεύθυνες περιοχές*** *(κόκκινα βέλη), να δημιουργήσουν την* ***αίσθηση του χρόνου που πέρασε και την αίσθηση της διάρκειας της εμπειρίας.***

Έχω την αίσθηση ότι το τελευταίο ΜΕΡΟΣ (ΜΕΡΟΣ Χ) περιείχε πολύ **Μυστήριο** και πολλούς **Αριθμούς**.

Για την ενασχόληση με το Μυστήριο, ο **Αϊνστάϊν** έχει απάντηση :

"Οποιος δεν πιστεύει σε μια Μαγεία ή σε ένα Μυστήριο,
είναι ένας ζωντανός νεκρός" !

Όσο για τους Αριθμούς, η αρμονική διάταξη τους στον Χρόνο και στον Χώρο, είναι η απαραίτητη συνθήκη γέννησης και διατήρησης της ζωής, όπως μας βεβαιώνει μια άλλη λαμπρή διάνοια της εποχής μας :

"Οι νόμοι της Επιστήμης, όπως τους γνωρίζουμε σήμερα, περιέχουν πολλούς θεμελιώδεις αριθμούς όπως το μέγεθος του ηλεκτρικού φορτίου του ηλεκτρονίου και ο λόγος των μαζών των πρωτονίων προς τις μάζες των ηλεκτρονίων.
Το αξιοσημείωτο γεγονός είναι ότι οι τιμές αυτών των αριθμών φαίνεται να έχουν ρυθμισθεί με μεγάλη ακρίβεια για να κάνουν δυνατή την ανάπτυξη της ζωής.
Εάν ανακαλύψουμε μια πλήρη θεωρία, θα ήταν ο μέγιστος θρίαμβος της ανθρώπινης λογικής γιατί τότε θα γνωρίζαμε τον Νου του Θεού"

Stephen Hawking [720], **1988** "A Brief History of Time : From the Big Bang to Black Holes – Μια Σύντομη Ιστορία του Χρόνου : Από την Μεγάλη Έκρηξη στις Μαύρες Τρύπες".

Ε Π Ι Λ Ο Γ Ο Σ

Φθάσαμε στο τέλος της περιγραφής μιας πολυδαίδαλης περιπέτειας.
Μιας περιπέτειας ανάμεσα στα βιολογικά και βιοχημικά μονοπάτια ενός Συστήματος Ζωής τόσο πολύπλοκου αλλά και με τόση Σοφία σχεδιασμένου, γεμάτου με διασυνδέσεις και διαδραστικές λειτουργίες, με μηχανισμούς θετικής και αρνητικής Τροφοδότησης - Ανάδρασης (Feedback mechanisms ή Δράση - Αντίδραση = 3ος Νόμος του **Νεύτωνα**), ενός Συστήματος που επιτρέπει και προστατεύει την Ζωή με πρόνοιες συντήρησης, με μηχανισμούς αντιμετώπισης κινδύνων, με εφεδρείες άμυνας και αυτοβελτίωσης, με αυτοθεραπευτικούς μηχανισμούς, ακόμα και με διαδικασίες ανταμοιβής.

Με απόλυτη προτεραιότητα και ύψιστο στόχο την διατήρηση της αναπαραγωγικής ικανότητας για την συνεχή και απρόσκοπτη διαιώνιση του είδους, ο Άνθρωπος πορεύεται πάνω στη γη (συμπεριλαμβανομένων όλων των προγονικών μορφών του) επί **6.000.000** χρόνια με τον πλησιέστερο πρόγονο μας (**Homo Sapiens**) να έχει εμφανισθεί πριν **300.000** χρόνια (**WorldAtlas** , https://www.worldatlas.com) [704].

Μέχρι σήμερα έχουν ζήσει **117.000.000.000** συνάνθρωποι μας Homo Sapiens σύμφωνα με τους **Toshiko Kaneda, Carl Haub** [705], Population Reference Bureau, World Population Data Sheet, Nov.15, 2022, Washington, DC, ΗΠΑ.
Όλοι αυτοί, συμπεριλαμβανομένων όλων των προ του Homo Sapiens μορφών, είχαν διαφορετικό DNA !

Το ανθρώπινο γονιδίωμα περιλαμβάνει περίπου $\mathbf{3 \times 10^9}$ (3 δισεκατομμύρια) ζεύγη βάσεων DNA και η έκταση της ανθρώπινης γενετικής ποικιλότητας είναι τέτοια που κανένας άνθρωπος, εκτός από τα πανομοιότυπα Μονοζυγωτικά (Μονοωικά) δίδυμα *, δεν ήταν ποτέ και δεν θα είναι ποτέ γενετικά πανομοιότυπος με οποιονδήποτε άλλον (Biological Sciences Curriculum Study, National Institutes of Health Bethesda,MD,ΗΠΑ, **2007**) [731].

Και μόνο αυτή η ανυπέρβλητη Βιολογική Πρόνοια καταδεικνύει την Άπειρη Σοφία που διέπει το φαινόμενο της Ζωής επί εκατομμύρια χρόνια αλλά και την Μοναδικότητα και Πολυτιμότητα του κάθε ανθρώπου, ως - εκτός πολλών άλλων και με την αυστηρή Βιολογική έννοια - Αναντικατάστατου.

---

* Τα μονοζυγωτικά δίδυμα διαφέρουν κατά μέσο όρο κατά 5,2 μεταλλάξεις που συμβαίνουν στα πρώϊμα στάδια της αναπτυξιακής διαδικασίας και περίπου το 15% των μονοζυγωτικών διδύμων έχουν σημαντικό αριθμό αυτών των μεταλλάξεων τουλάχιστον σε ένα από τα δίδυμα.

Ο εγκέφαλος είναι το Κέντρο διοίκησης για το Νευρικό σύστημα και για ολόκληρο τον οργανισμό. Επιτρέπει την δημιουργία των σκέψεων, την μνήμη, την κίνηση και την γέννηση των συναισθημάτων μας, μέσω μιας σύνθετης και πολύπλοκης λειτουργίας που αποτελεί το υψηλότερο προϊόν της βιολογικής εξέλιξης (**Hakon Jonsson & Kari Stefansson** [706]**, 2021**, CEO of deCODE genetics et al./Amgen, Reykjavik, Ισλανδία.
Η διατήρηση ενός υγιούς εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου είναι ο ανώτατος και απώτατος στόχος στην επιδίωξη της υγείας και της μακροζωίας.

Η Υπόθεση – Πρόταση μας , **Τελομερική Αίσθηση του Χρόνου** – την οποία ωνομάσαμε από το γεγονός ότι στηρίζεται απολύτως στην πολύτιμη και καθολικώς αναγνωρισμένηη ιδιότητα του Τελομερούς να αποτελεί τον πλέον αξιόπιστο Βιολογικό Δείκτη Γήρανσης – ταπεινά αποβλέπει στην επίτευξη αυτού του στόχου διά της συμβολής της στην ερμηνεία και επίλυση του μυστηρίου της διαφοράς Βιολογικού και Ωρολογιακού Χρόνου και διά της ανάδειξης σημασίας και της ανάγκης αντιμετώπισης των Παραγόντων Επιτάχυνσης της Βράχυνσης των Τελομερών (*Σελ. 208-209*).

Συνοψίζοντας :

---- **Τα συναισθήματα** είναι οι ισχυρότεροι παράγοντες επίδρασης πάνω στη λειτουργία του Βιολογικού μας Ωρολογιού και επομένως πάνω στην αίσθηση μας για τον χρόνο.

---- **Όταν περνάμε καλά,** όταν είμαστε χαρούμενοι, ο χρόνος φαίνεται να πετάει, να περνάει γρήγορα. Αντίθετα**, όταν είμαστε αγχωμένοι,** σε κατάσταση Stress, ο χρόνος μοιάζει ακίνητος, η διάρκεια μιας δυσάρεστης εμπειρίας, ατέλειωτη**.**

---- **Η δική μας Υπόθεση-Πρόταση** στηρίζεται αμιγώς στο Βιολογικό, Αντικειμενικό, Μετρήσιμο και Αναμφισβήτητο γεγονός της βράχυνσης του μήκους του Τελομερούς λόγω απώλειας ζευγών βάσεων σε κάθε κυτταρική διαίρεση.

---- **Το Κινητήριο έναυσμα** για τη δημιουργία της αίσθησης του χρόνου δίδεται από την περικοπή ζευγών βάσεων από το Τελομερές των χρωμοσωμάτων κάθε κυττάρου σε κάθε κυτταρική διαίρεση.

---- **Ο κύριος παράγων περικοπής ζευγών βάσεων από τα Τελομερή** των Χρωμοσωμάτων είναι το **Stress** με τις διάφορες μορφές του (Οξύ, Χρόνιο, Οξειδωτικό, Ωσμωτικό, Μεταβολικό-Διατροφικό, Περιβαλλοντικό, Ψυχολογικό) (ΜΕΡΟΣ III , Σελ. 171-245).

---- Οι 10 Παράγοντες επιτάχυνσης της βράχυνσης του μήκους των Τελομερών (*Σελ.208-209*), ουσιαστικά αποτελούν **είδος Stress.**

Οι παράγοντες αυτοί ευθύνονται είτε για την **άμεση περικοπή ζευγών βάσεων** από τα Τελομερή, είτε για την **επιτάχυνση του μεταβολισμού** που ακολουθείται από **αύξηση των Ελευθέρων Ριζών** (Οξειδωτικό stress), είτε για την **φθορά των κυττάρων** με αποτέλεσμα επιτάχυνση των κυτταρικών διαιρέσεων προς αναπλήρωσιν των φθειρομένων κυττάρων, με επακόλουθο την περαιτέρω περικοπή ζευγών βάσεων, υπονομεύοντας το προσδόκιμο της επιβίωσης μας.

---- Ας θυμηθούμε επίσης τους **κύριους συνοδευτικούς του Stress Ορμονικούς Παράγοντες**, εστιάζοντας στην επίδραση τους επί του Τελομερούς και στην αίσθηση του χρόνου (*Σελ. 171-186*).

---- Ο Αισθητός-Υποκειμενικός Χρόνος είναι ο Πραγματικός Χρόνος και καθορίζει την Επιβράδυνση ή Επιτάχυνση **της Γήρανσης**, δηλαδή την αύξηση ή μείωση του **Προσδόκιμου Επιβίωσης**.

---- Όταν **ο Αισθητός-Υποκειμενικός Χρόνος** είναι μικρότερος του **Ωρολογιακού Χρόνου,** επέρχεται **Επιβράδυνση** της **Βιολογικής** και **Φαινοτυπικής Γήρανσης** και οι άνθρωποι **αισθάνονται** και **φαίνονται νεώτεροι** από την **Χρονολογική ηλικία** τους.

---- Όταν **ο Αισθητός-Υποκειμενικός Χρόνος** είναι μεγαλύτερος του **Ωρολογιακού Χρόνου,** επέρχεται **Επιτάχυνση** της **Βιολογικής** και **Φαινοτυπικής Γήρανσης** και οι άνθρωποι **αισθάνονται** και **φαίνονται γηραιότεροι** από την **Χρονολογική ηλικία** τους.

---- Ας συμφιλιωθούμε με τον προτεινόμενο στην Υπόθεση – Πρόταση μας, προκλητικό σε πρώτη ανάγνωση όρο**,**

"Γονιδιακά Προγραμματισμένο Προσδόκιμο Επιβίωσης",

όπως αναλύεται στις Σελ. 158.
Πολλές έγκυρες μελέτες και πειραματικές εργασίες αποδεικνύουν την δυνατότητα παράτασης του προσδόκιμου επιβίωσης, τουλάχιστον μέχρι τα **120 έτη** ! (*Σελ.156).*
Μέσα σ' αυτήν την ατέρμονα αναζήτηση της βαθύτερης έννοιας του Χρόνου και της αναπόφευκτης επίδρασης του πάνω στη ζωή και στη σκέψη μας, περιδινήθηκαν λαμπρές διάνοιες επί χιλιάδες χρόνια.

Στον **Sir Isaac Newton (1643-1727),** αποδίδεται η περίφημη φράση :

"Αν έχω δει πιο μακριά από άλλους, είναι επειδή στηρίχθηκα πάνω σε ώμους γιγάντων".

Αυτή η υπέροχη φράση συμπυκνώνει την ιδέα ότι η διαχρονική ικανότητά μας για πρόοδο, για την επίτευξη του μεγαλείου στις μικρές ή μεγάλες προσπάθειες και για την κατάκτηση μιας βαθύτερης κατανόησης του κόσμου γύρω μας, βασίζεται στα θεμέλια που έθεσαν εκείνοι που ήρθαν πριν από εμάς.

Ο Νεύτωνας ανεγνώρισε την τεράστια επιρροή των προκατόχων του, αποδεχόμενος ότι οι δικές του πρόοδοι ήσαν δυνατές μόνο επειδή ήταν σε θέση να αξιοποιήσει την γνώση και τις ανακαλύψεις που έγιναν από τους γίγαντες που άνοιξαν τον δρόμο, πριν απ' αυτόν.

Βασιζόμενοι στο έργο των προκατόχων, με σταδιακά βήματα που μέσα από αντιξοότητες και αποτυχίες εξελίσσονται σε άλματα και με ανεκτίμητες συνεισφορές, που επεκτείνοντας την κατανόησή μας οδηγούν σε πολύτιμες καινοτομίες, οι άνθρωποι συνεχίζουν την διαχρονικά ακόρεστη αναζήτηση **Αλήθειας** και **Νοήματος**.

Καθώς στηριζόμαστε στους ώμους γιγάντων, ας μην παραμελούμε το καθήκον να διευρύνουμε ακόμη περισσότερο τα σύνορα των ανησυχιών μας και να εμπνέουμε τις μελλοντικές γενιές να ξεκινήσουν τα δικά τους πνευματικά ταξίδια.

Εάν ισχύει η άποψη ότι είμαστε δέσμιοι του Χρόνου, ίσως η λύτρωση από τα δεσμά του να είναι και η απελευθέρωσή μας από τον Θάνατο.

Ίσως αυτή η λύτρωση να συνδέεται με την **αναγνώριση του Βιολογικού Χρόνου ως του μόνου μετρήσιμου βιολογικού γεγονότος**.

Όλα τα επιτεύγματα του ανθρώπου, όπως η Γλώσσα, η Γραφή, η Φιλοσοφία, οι Επιστήμες, οι Τέχνες, η Λογοτεχνία, η Μουσική, η Εξερεύνηση του Διαστήματος, είναι απλώς οι τρόποι για να παραμείνουν ζωντανές οι μνήμες και οι εντυπώσεις μας, είναι απλώς οι Συνιστώσες, τα Εφόδια και τα Εργαλεία του απελευθερωτικού μας αγώνα.

Στον διαρκή προβληματισμό για ένα τρόπο ζωής που αφ' ενός να δικαιώνει και να διαφυλάσσει την ανυπέρβλητη και ανεκτίμητη Βιολογική μας Κληρονομιά και αφ' ετέρου να μην προδίδει Νοσταλγίες και Όνειρα, ένας μεγάλος πατέρας όλων μας , ο **Albert Einstein** [719], προσφέρει απάντηση :

"There are only two ways to live your life.

One is as though nothing is a miracle.

The other is as though everything is a miracle."

που σημαίνει :

"Υπάρχουν μόνο δύο τρόποι για να ζήσεις τη ζωή σου.

Ο ένας είναι, σαν τίποτα να είναι θαύμα.

Ο άλλος είναι, σαν όλα να είναι θαύμα".

Β Ι Β Λ Ι Ο Γ Ρ Α Φ Ι Α – Π Α Ρ Α Π Ο Μ Π Ε Σ

1. ΠΑΛΑΙΑ ΔΙΑΘΗΚΗ
https://orthodoxoiorizontes.gr/Palaia_Diathikh/Genesis/Genesis.htm

2. Αρχιμήδης η μεγαλοφυία της αρχαιότητας (dialogos.com.cy)

3. Villard De Honnecourt | French architect | Britannica

4. Franz Halberg, Founder of Chronobiology, Med.Sch., Minnesota University, USA

5. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017 - NobelPrize.org

6. Caroline H Ko, Joseph S Takahashi **Molecular components of the mammalian circadian clock** Department of Neurobiology and Physiology, Northwestern University, Evanston, IL, USA. *Hum Mol Genet. 2006 Oct 15:15 Spec No 2:R271-7.PMID: 16987893 DOI: 10.1093/hmg/ddl207*

7. Tobias Eckle **Intense light prevents, treats heart attacks**, associate professor of anesthesiology, cardiology, and cell and developmental biology at the University of Colorado School of Medicine Science News, *https://www.sciencedaily.com/releases/2012/04/120425143641.htm*

8. Jean-Jacques d'Ortous de Mairan. **The birth of chronobiology: a botanical observation** Royal Academy of Science, By Jonathan Sobel, on September 23, 2019, in Clocks in the Spotlight https://srbr.org/the-birth-of-chronobiology-a-botanical-observation/

9. Patrick, G. and Gilbert, J. (1896) **On the Effects of Loss of Sleep**. Studies from the psychological laboratory of the University of Iowa, USA : On the effects of loss of sleep. *Psychological Review, 3(5), 469–483 https://doi.org/10.1037/ h0075739/h0075739*

10. Cited in : **Why we nap**. Evolution, Chronobiology and Functions of Polyphasic and Ultrashort Sleep Claudio Stampi Editor Birkhauser Boston! 1992

11. Beling, Ingeborg et al. "**Über das Zeitgedächtnis der Bienen.**" Zeitschrift fur vergleichende. University of Munich, Germany. *Physiologie 9.2 (1929): 259-338.*

12. Hans Kalmus, Erwin Bünning 1935 **Biology of time : The internal clock that drives us all** University of Prague, Czech Republic ; University of Jena, Germany

13. Ronald J. Konopka & Seymour Benzer. **Cracking the Clock** California Institute of Technology, USA *Proc Natl Acad Sci USA 28-9-2021*

14. Reflections on contributing to "big discoveries" about the fly clock.

15. Jason Olejarz, Yoh Iwasa, Andrew H. Knoll & Martin A. Nowak **The Great Oxidation Event: Evolving understandings of how oxygenic life on Earth began**. Department of Organismic and Evolutionary Biology, Harvard University, Cambridge, MA, USA Published: 28 June 2021 Nature Communications volume 12, Article number: 3985 (2021)

16. Michael W. Young, The Rockefeller University

17. Seung-Hee Yoo et al. **PERIOD2 : LUCIFERASE real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues** Department of Neurobiology and Physiology, Northwestern University, Evanston, IL, USA. *Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Apr 13;101(15):5339-46.Epub 2004 Feb 12. PMID: 14963227 PMCID: PMC397382 DOI: 10.1073/pnas.0308709101*

18. Villard De Honnecourt | French architect | Britannica

19. A Time for Everything—Your Body's Internal Clock

20. «**The Art of Prolonging Life**» Release on 1797 by Christoph Wilhelm Hufeland

21. Erwin Bünning (23 January 1906-4 October 1990)

22. **Aschoff, J. (1960) Exogenous and Endogenous Components in Circadian Rhythms.** Max-Planck-Institut für Verhaltensphysiologie, Erling-Andechs/Obb., Germany. Cold Spring Harbor Symposia on *Quantitative Biology, 25, 11-28.*

23. Reed M, Glick BR. **Applications of plant growth-promoting bacteria for plant and soil systems.** University of Waterloo, Canada *Appl Microb Eng.* 2013. https://uwaterloo.ca/ biology/profile/glick

24. R Halberg, L Kroos **Fate of the SpoIIID switch protein during Bacillus subtilis sporulation depends on the mother-cell sigma factor, sigma K** Department of Biochemistry, Michigan State University, USA**,** J Mol Biol. 1992 Dec 5;228(3):840-9. PMID: 1469717 DOI: 10.1016/0022-2836(92)90868-k *J Mol Biol. 1992 Dec 5;228(3)*

25. Hastings JW, Sweeney BM. **The action spectrum for shifting the phase of the rhythm of luminescence in Gonyaulax polyedra.** From the Division of Biochemistry, Noyes Laboratory of Chemistry, University of Illinois, Urbana, and Scripps Institution of Oceanography, La Jolla, California, USA *J Gen Physiol.1960 Mar 43:697-706.* PMID: 13852013 PMCID: PMC2195031 DOI: 10.1085/jgp.43.4.697

26. William M. Hamner **Geographic variation and behavioral evolution in marine plankton: the case of *Mastigias* (Scyphozoa, Rhizostomeae)**. Centre for Marine and Coastal Studies, University of New South Wales, Sydney, Australia Marine Biology vol. 143, pages 1161–1174, 2003 Department of Organismic Biology, Ecology and Evolution, University of California, Los Angeles, USA

27. Klebs Georg (1913) **U¨ber das Verha¨ltnis der Außenwelt zur Entwicklung der Pflanze**. Sitz-Ber Akad Wiss Heidelberg Ser B 5:3–47 Heidelberg Academy of Sciences / Mathematical and Natural Sciences Class

28. Jürgen Aschoff **The daily course of body temperature in humans** *Clinical Weekly v. 33 (1955)*

29. Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, and Peter Walter. **Molecular Biology of the Cell**, 4th editioneBook Published 7 August 2017 Pub. Location New York Imprint W.W. Norton & Company eBook DOI : https://doi.org/ 10.1201/9781315735368

30. Norio Ishida, Maki Kaneko, Ravi Allada: **Biological clocks** *ProcNatl Acad Sci USA. 1999-08-03;*

31. R Silver, J LeSauter, P A Tresco, M N Lehman Department of Psychology, Barnard College and Columbia University, New York, USA..«**A diffusible coupling signal from the transplanted suprachiasmatic nucleus controlling circadian locomotor rhythms**» *Nature 1996 Aug 29 ;382*

32. Czeisler CA, Kronauer RE, Allan JS, Duffy JF, Jewett ME, Brown EN, Ronda JM. **"Bright light induction of strong (type 0) resetting of the human circadian pacemaker"**. *Science 16-6-1989* 244

33. Hajime Tei, Hitoshi Okamura, Yasufumi Shigeyoshi, Chiaki Fukuhara, Ritsuko Ozawa, Matsumi Hirose & Yoshiyuki Sakaki. **Circadian oscillation of a mammalian homologue of the Drosophila period gene.** *Nature vol. 389, p.512–516 (1997)*

34. King, David; Zhao, Yaliang; Sangoram, Ashvin; Wilsbacher, Lisa; Tanaka, Monuru; Antoch, Marina; Steeves, Thomas; Vitaterna; Kornhauser; Lowrey, Phillip; Turek, Fred; Takahashi, J.S. (1997). "**Positional Cloning of the Mouse Circadian Clock Gene".** *Cell. 89 (4): 641–653*

35. Kuntol Rakshit, Natraj Krishnan, Elżbieta M. Guzik, Elżbieta Pyza & Jadwiga M. Giebultowicz **Effects of Aging on the Molecular Circadian Oscillations in Drosophila** *Chronobiol Int. 29-2-2012*

36. Tsuyoshi Hirota, Jae Wook Lee, Peter C St John, Mariko Sawa, Keiko Iwaisako, Takako Noguchi, Pagkapol Y Pongsawakul, Tim Sonntag, David K Welsh, David A Brenner, Francis J Doyle 3rd, Peter G Schultz, Steve A Ka. **Identification of small molecule activators of cryptochrome** Scripps Research Institute in La Jol-la, Calif., USA *Science 2012 Aug 31;337*

37. Steven A Brown, Fabienne Fleury-Olela, Emi Nagoshi, Conrad Hauser, Cristiana Juge, Christophe A Meier, Rachel Chicheportiche, Jean-Michel Dayer, Urs Albrecht, Ueli Schibler *Department of Molecular Biology, University of Geneva, Switzerland.* **The period length of fibroblast circadian gene expression varies widely among human individuals.** *PLoS Biol 2005 Oct;3(10).*

38. Qilong Xin, Robin K Yuan, Kirsi-Marja Zitting, Charles Czeisler. **Impact of Chronic Sleep Restriction on Sleep Continuity, *Sleep Structure & Neurobehavioral Performance***.*Researchgate2022.*

39. Hiroshi Tamura, Akihisa Takasaki, Ichiro Miwa, Ken Taniguchi, Ryo Maekawa, Hiromi Asada, Norihiro Sugino. Dep't of Obstetrics & Gynecology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Ube, Japan. **Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate**. *J Pineal Res 2008 Apr;44(3):280-7.*

40. Danielle Goodspeed, John D. Liu, E. Wassim Chehab, Zhengji Sheng, Marta FranciscoDaniel J. Kliebenstein, Janet Braam. **Postharvest Circadian Entrainment**

Enhances Crop Pest Resistance *Phytochemical Cycling, VOLUME 23, ISSUE 13, P 1235-1241, JULY 08, 2013*

41. Helm, B. and Stevenson, T. (2015) **Circannual rhythms: history, present challenges, future directions**. In: Numata, H. and Helm, B. (eds.) *Annual, Lunar and Tidal Clocks: Patterns and Mechanisms of Nature's Enigmatic Rhythms.* Springer Japan: Tokyo.

42. John S. O'Neill and Akhilesh B. Reddy. **Circadian Clocks in Human Red Blood Cells**. *Nature. 2011 Jan 27; 469(7331): 498–503.*

43. Dr. Jeffrey Tomkins PhD in genetics, Clemson University, director of life sciences at ICR, Greenville, South Carolina **"Design and Complexity of the Cell and Creation Basics and Beyond"** Aug.10, 2017 University of Irvine CA., USA

44. Charles Darwin **"On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life"** First published Nov 24, 1859 (John Murray), London, UK.

45. Cynthia Kenyon, Donald L Riddle, Thomas Blumenthal, Barbara J Meyer, James R Priess. **"Environmental Factors and Gene Activities That Influence Life Span".** *Dep't of Biochemistry & Biophysics University of California,San Francisco, California, USA.*

46. Invited review: **Theories of aging.** Brian T Weinert , Poala S Timiras Dept. of Molecular and Cell Biology, 401 Barker Hall, Berkeley, CA , USA. *J Appl Physiol (1985) . 2003 Oct;95(4):1706-16.*

47. Emiliana Giacomello, Luana Toniolo **"The Potential of Calorie Restriction and Calorie Restriction Mimetics in Delaying Aging: Focus on Experimental Models"** Dep't of Medicine, Surgery & Health Sciences, University of Trieste, Italy ; Dep't of Biomedical Sciences, University of Padova, Italy. *Nutrients. 2021 Jul 9;13(7):2346.*

48. Barbara Mcclintock (1902-1992) **The Discovery of Jumping Genes (Transposons)** https://www.nature.com/scitable/topicpage/barbara-mcclintock-and-the-discovery-of-jumping-34083/ και https://www.ias.ac.in/public/Resources/Initiatives/Women_in_Science/ Barbara.pdf

49. Muller HJ. **The re-making of chromosomes.** *Collecting Net, Woods Hole 13: 181–198, 1938 https://www.nature.com/scitable/topicpage/barbara-mcclintock-and-the-discovery-of-jumping-34083/ ;*

50. Alexei Olovnikov : **Principle of marginotomy in the synthesis of polynucleotides at a template** Doklady Akademii Nauk SSSR *(in Russian). 1971 201 (6): 1496–9 PMID 5158754.*

51. Hayflick, L.**The limited *in vitro* lifetime of human diploid cell strains.** *Exp Cell Res.37, 1965* nature aging obituaries article και Michael D. West et al. Obituary, Nature Aging volume 4, pages1329–1330 (2024) Published: 30 September 2024

52. Elizabeth Blackburn, Carol Greider & Jack Szostak: **Telomere and Telomerase Experiments, the path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and**

aging Department of Biochemistry and Biophysics, University of California, San Francisco, San Francisco, California, USA. *Nat Med 2006 Oct;12(10):1133-8. 2006 Oct;12(10):1133-8. PMID: 17024208 DOI: 10.1038/nm1006-1133*

53. Elissa S Epel 1, Elizabeth H Blackburn et al. **Accelerated telomere shortening in response to life stress** Department of Psychiatry, University of California San Francisco, CA, USA *Proceedings of the National Academy of Sciences 30- 11- 2004* PMID: 15574496 PMCID: PMC534658 DOI: 10.1073/pnas.0407162101

54. Francine Garett-Bakelman, Manjula Darshi, Stefan J. Green, Ruben C. Gur, Ling Lin, Brandon R. Macias, Miles J. Mckenna, Cem Meydan, Tejaswini Mishra, Fred W. Turek **The NASA Twins Study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight** *SCIENCE 12 Apr 2019 Vol 364*

55. Jäger K, Walter M (2016) **Therapeutic targeting of telomerase**. Institute of Laboratory Medicine, Clinical Chemistry and Pathobiochemistry, University of Berlin, Berlin, Germany. *Genes (Basel). https://doi.org/ 10.3390/genes7070039*

56. Wojtyla A, Gladych M, Rubis B (2011) **Human telomerase activity regulation**. Department of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Poznan University of Medical Sciences, Przybyszewskiego 49 St, 60-355 Poznan, Poland. *Mol Biol Rep 38:3339–3349. https://doi.org/10.1007/s11033-010-0439-x*

57. Jaskelioff M, Muller FL, Paik J-H et al (2011) **Telomerase reactivation reverses tissue degeneration in aged telomerase deficient mice.** *Nature 469:102–106. https://doi.org/10.1038/*

58. de Jesus BB, Blasco MA (2012) **Potential of telomerase activation in extending health span and longevity**. Telomeres and Telomerase Group, Molecular Oncology Program, Spanish National Cancer Research Centre (CNIO), Melchor Fernández Almagro 3, Madrid, E-28029, Spain. *Curr Opin Cell Biol 24:739–743. https://doi.org/10.1016/j.ceb.2012.09.004*

59. Bernardes de Jesus B, Schneeberger K, Vera E et al (2011) **The telomerase activator TA-65 elongates short telomeres and increases health span of adult/old mice without increasing cancer incidence.** *Aging Cell 10:604–621. https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2011.00700.x*

60. Bernardes de Jesus B, Vera E, Schneeberger K et al (2012) **Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer.** Telomeres and Telomerase Group, Molecular Oncology Program, Spanish National Cancer Centre (CNIO), Madrid, Spain, *EMBO Mol Med 4:691–704. https://doi.org/10.1002/ emmm.201200245*

61. Okuda K, Bardeguez A, Gardner JP et al (2002) **Telomere length in the newborn.**The Hypertension Research Center, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, New Jersey Medical School, Newark, New Jersey, USA. *PMID: 12193671 DOI:*

10.1203/00006450-200209000-00012 Pediatr Res 52:377 381. https://doi.org/ 10.1203/ 00006450-200209000-00012

62. Dalgård C, Benetos A, Verhulst S et al (2015) **Leukocyte telomere length dynamics in women and men: menopause vs age effects**. Dep't of Public Health - Environmental Medicine, University of Southern Denmark, Odense, Denmark ; Département de Médecine Gériatrique, CHU de Nancy, Université de Lorraine, Nancy, France et al. *Int J Epidemiol 44:1688 1695. PMID: 26385867 PMCID: PMC4681111 https://doi.org/10.1093/ije/dyv165*

63. Nawrot TS, Staessen JA, Gardner JP, Aviv A (2004) **Telomere length and possible link to X chromosome**. Study Coordinating Centre, Laboratory of Hypertension, Department of Molecular and Cardiovascular Research, University of Leuven, Campus Gasthuisberg, Herestraat 49, B-3000 Leuven, Belgium. *Lancet 363:507–510. PMID: 14975611https://doi.org/1 0.1016/S0140-6736(04)15535-9*

64. Mayer S, Brüderlein S, Perner S et al (2006) **Sex-specific telomere length profiles and age-dependent erosion dynamics of individual chromosome arms in humans**. Institute of Pathology, University of Ulm, Ulm, Germany. *Cytogenet Genome Res 112:194–201. https://doi.org/10.1159/000089870*

65. von Zglinicki T (2002) **Oxidative stress shortens telomeres**. Dept Gerontology, University of Newcastle, Wolfson Research Centre, General Hospital, Newcastle upon Tyne, UK. *Trends Biochem Sci 27:339–344. https://doi.org/10.1016/s0968-0004(02)02110-2 PMID: 12114022*

66. Carrero JJ, Stenvinkel P, Fellström B et al (2008) **Telomere attrition is associated with inflammation, low fetuin-A levels and high mortality in prevalent haemodialysis patients**. Divisions of Renal Medicine and Baxter Novum, Department of Clinical Science, Intervention and Technology, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital at Huddinge, Stockholm, Sweden.PMID: 18070000 J Intern Med 263:302–312. *https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01890.x*

67. Viña J, Borrás C, Gambini J et al (2005) **Why females live longer than males? Importance of the upregulation of longevity-associated genes by oestrogenic compounds**. Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Valencia, Spain. *FEBS Lett 579:2541–2545*. PMID: 15862287 *https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.03.090*

68. Alonso-Alvarez C, Bertrand S, Faivre B, Sorci G (2007) **Increased susceptibility to oxidative damage as a cost of accelerated somatic growth in zebra finches**. Laboratoire de Parasitologie Evolutive, Université Pierre et Marie Curie, CNRS-UMR 7103, 7 quai St Bernard, 75252 Paris, France. *Funct Ecol 21:873–879. https://doi.org/10.1111/j.1365-2435.2007.01300.x*

69. Calado RT, Yewdell WT, Wilkerson KL et al (2009) **Sex hormones, acting on the TERT gene, increase telomerase activity in human primary hematopoietic cells.** *Blood 114:2236–2243. https://doi.org/10.1182/blood-2008-09-178871*

70. Gardner et al., **Gender and telomere length: systematic review and meta-analysis** School of Social and Community Medicine, University of Bristol, Canynge Hall, Bristol, UK ; MRC University Unit for Lifelong Health and Ageing, University College London, UK. *Exp Gerontol 2014 Mar;51:15-27. PMID: 24365661 PMCID: PMC4523138 DOI: 10.1016/j.exger.2013.12.004*

71. Brüderlein S, Müller K, Melzner J et al (2008) **Different rates of telomere attrition in peripheral lymphocytes in a pair of dizygotic twins with hematopoietic chimerism.** Peter Möller Institute of Pathology, Ulm University, Ulm, Germany. *Aging Cell 7:663–666. https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2008.00413.x*

72. Bosquet Enlow M, Bollati V, Sideridis G et al (2018) **Sex differences in effects of maternal risk and protective factors in childhood and pregnancy onnewborn telomere length.** Department of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, MA,*Psychoneuroendocrinology 95:7485. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen. 2018.05.025.* PMID: 29803183 PMCID: PMC6109592

73. Bosquet Enlow M, Sideridis G, Bollati V et al (2019) **Maternal cortisol output in pregnancy and newborn telomere length: evidence for sex-specific effects.** *Psychoneuroendocrinology 102:225–235. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen. 2018.12.222*

74. Abraham Aviv, Ezra Susser **Leukocyte telomere length and the father's age enigma: implications for population health and for life course.** The Center of Human Development and Aging, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, New Jersey Medical School, Newark, NJ, USA, *Int J Epidemiol Volume 42, Issue 2, April 2013, Pages 457–462. https://doi.org/10.1093/ije/dys236*

75. Atzmon, G.; Cho, M.; Cawthon, R.M.; Budagov, T.; Katz, M.; Yang, X.; Siegel, G.; Bergman, A.; Huffman, D.M.; Schechter, C.B.; et al. **Evolution in health and medicine Sackler colloquium : Genetic variation in human telomerase is associated with telomere length in Ashkenazi centenarians.** Department of Medicine and Genetics, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2010, 107, 1710–1717.* **[***Google Scholar] [CrossRef]*

76. Terry, D.F.; Nolan, V.G.; Andersen, S.L.; Perls, T.T.; Cawthon, R. **Association of longer telomeres with better health in centenarians.** New England Centenarian Study, Geriatrics Section of the Department of Medicine, Boston Medical Center, Boston University School of Medicine, Boston, MA, USA. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2008, *63*, 809–812. *PMID: 18772468 PMCID: PMC2892727 DOI: 10.1093/gerona/63.8.809* ***[****Google Scholar] [PubMed*]

77. Arai, Y.; Martin-Ruiz, C.M.; Takayama, M.; Abe, Y.; Takebayashi, T.; Koyasu, S.; Suematsu, M.; Hirose, N.; von Zglinicki, T. **Inflammation, But Not Telomere Length, Predicts Successful Ageing at Extreme Old Age: A Longitudinal Study of Semi-supercentenarians.** Centre for Supercentenarian Research, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan ; Newcastle University Institute for Ageing, Campus for Ageing and Vitality, Newcastle University, UK. *eBioMedicine 2015, 2,*

1549–1558. [*Google Scholar] [CrossRef] [PubMed][Green Version]*

78. Yannick Stephan, Angelina R Sutin, Antonio Terracciano. **How old do you feel? The role of age discrimination and biological aging in subjective age** *PLoS One 2015 Mar 4;10(3):e0119293. doi: 10.1371/journal.pone.0119293. eCollection 2015.*

79. Elizabeth Blackburn, Elissa Epel**. Could your thoughts make you age faster?** University of Melbourne, Australia ; University of Cambridge, UK *Science 26-4- 2017*

80. Elizabeth Blackburn **5 Things That Speed up Aging and 1 Anti-Aging Secret**, Professor in the Department of Biochemistry and Biophysics at the University of California, San Francisco, , Nobel laureate in Physiology or Medicine, author of the book "The Secret of the Telomere". *ScienceInfo.net, 2009 , https://scienceinfo.net/nobel-prizewinning- professor-5-things-that-make-you-old-and-the-key-to-antiaging.html*

81. Ai Ikeda, Joel Schwartz, Junenette L Peters, Andrea A Baccarelli, Mirjam Hoxha, Laura Dioni, Avron Spiro, David Sparrow, Pantel Vokonas, Laura D Kubzansky. **Pessimistic orientation in relation to telomere length in older men: the VA normative aging study.** *Psychoneuroendocrinology 2014 Apr; 42:68-76. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.01.001*

82. Marta Alda et al. **Zen meditation, Length of T.elomeres and the Role of Experiential Avoidance and Compassion** Miguel Servet University Hospital, University of Zaragoza, Spain ; University Federal of Sao Paulo (UNIFESP), Sao Paulo, Brazil. *Mindfulness volume 7 pages 651–659 22 February 2016*

83. Elissa S. Epel, Eli Puterman, Jue Lin. **Wandering Minds and Aging Cells** University of British Columbia : UCSF University of California, San Francisc *Clinical Psychological Science November 15, 2012 https://doi.org/10.1177/21677026 12460234*

84. Sylvie Droit-Volet, Prof. at Social & Cogniti ve Psychology Laboratory (Lapsco) at Blaise Pascal University, Clermont Ferrand, France.

85. Droit-Volet, S., Fayolle, S.L. and Gil, S. (2011) **Emotion and Time Perception: Effects of Film-Induced Mood**. *Front Integr Neurosci 2011 Aug 9;5:33. DOI: 10.3389/fnint.2011.00033*

86. Patrick Simen et al. **Timescale Invariance in the Pacemaker-Accumulator Family of Timing Models**. Oberlin College, OH, USA *Timing & Time Perception 1(2):159-188 November 2013 DOI:10.1163/22134468-00002018.*

87. Richard M Cawthon, Ken R Smith, Elizabeth O'Brien, Anna Sivatchenko, Richard A Kerber **Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older.** Department of Human Genetics, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA. *Lancet 2003 Feb 1;361(9355):393-5. PMID: 12573379 DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12384-7*

88. Hayflick L, Moorhead PS (1962). "**The serial cultivation of human diploid cell strains**". University of California, San Francisco ; Univ. of Penna. Medical School,

Philadelphia, PA, USA *Exp Cell Res. 25 (3): 585–621. doi:10.1016/0014-4827(61)90192-6. PMID 13905658*.

89. Shay, JW; Wright, WE (October 2000). "**Hayflick, his limit, and cellular ageing**". University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Department of Cell Biology, 5323 Harry Hines Boulevard, Dallas, Texas, USA *Nature ReviewsMolecular Cell Biology. 1 (1):72. doi:10.1038/35036093 PMID 11413492.. S2CID 6821048.*

90. Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, et al. (January 1998). "**Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells**". Geron Corporation, Menlo Park, CA, USA. *Science. 279 (5349): doi:10.1126/science.279.5349.349. PMID 9454332. S2CID 35667874.*

91. Catalin V Buhusi, Warren H Meck. **"What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing".** Duke University, Department of Psychological and Brain Sciences, Durham, North Carolina, USA. *Nat Rev Neurosci. 2005 Oct;6(10):755-65.* DOI: *10.1038/nrn1764*

92. Jennifer T Coull, Ruey-Kuang Cheng;Warren H Meck. **Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing.** *Neuropsychopharmacology 2011 Jan; 36(1): 3–25. doi: 10.1038/npp.2010.113*

93. Michel Treisman **The Information-Processing Model of Timing** (Treisman, 1963): **Its Sources and Further Development** *Timing & Time Perception 1(2):131-158 University of Oxford January 2013 DOI:10.1163/22134468-00002017*

94. Henri Bergson. 2014. **Encyclopædia Britannica Online**. Retrieved 13 August 2014, from *http://www.britannica.com/EBchecked/topic/61856/Henri-Bergson*

95. Henri Bergson, **Durée et simultanéité à propos de la théorie d'Einstein Revue Philosophique de Louvain Année** *1924 3 pp. 371-375*

96. Albert Einstein Relativity: **A Hot Stove and A Pretty Girl** https://quoteinvestigator. com/ 2014/11/24/hot-stove/

97. Sylvie Droit-Volet and Sandrine Gil: **The time–emotion paradox** *Philosophical Transactions of the Royal Society B 12 July 2009 https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0013*

98. Blaise Pascal, 1623-1662 **The Project Gutenberg EBook of Pascal's Pensées.**

99. Damásio, António (1994), **"Descartes'error : Emotion, Reason, and the Human Brain.** 1944 – Professor of Psychology, Philosophy, and Neurology, at the University of Southern California, CA, *Putnam.* ΗΠΑ ISBN 0- 399138943. https://www.jstor.org/stable/42579712

100. H Lejeune. **Switching or gating? The attentional challenge in cognitive models of psychological time**. Psychobiology of Temporal Processes Unit (PTPU), University of Liège, 5 Boulevard du Rectorat B32, Sart-Tilman 4000 Liege, Belgium. *Behav Processes 1998 Dec; 44(2):127-45. DOI: 10.1016/s0376-6357(98)00045-x*

101. Gustav Theodor Fechner , **Stanford Encyclopedia of Philosophy**

102. Ernst Heinrich Weber , **Encyclopedia Britannica**

103. Langer J., Wapner S., Werner H. **The effect of danger upon the experience of time**. Clark University, Worcester, MA, USA *Am. J. Psychol. 1961;74:94–97. doi:10.2307/ 1419830 [PubMed] [Google Scholar]*

104. Stephen Thayer & William Schiff. **Eye-Contact, Facial Expression, and the Experience of Time**. Draper Laboratory, City College of New York, USA *The Journal of Social Psychology Vol 95, 1975 - Issue 1p 117-124 Received 21 Sep 1973, Publ online: 01 Jul 2010 https://doi.org/10.1080/00224545.1975.9923242*

105. Meck W. H., Church R. M. (1983). **A mode control model of counting and timing processes**. Brown University, Providence, Rhode Island, USA *J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 9, 320–33410.1037/0097-7403.9.2.171* **[***PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]*

106. F N Watts, R Sharrock **Fear and time estimation** MRC Applied Psychology Unit, Cambridge, England, UK *Percept Mot Skills 1984 Oct;59(2):597-8. DOI: 10.2466/pms. 1984.59.2.597*

107. Angrilli A, Cherubini P, Pavese A, Manfredini S. **The influence of affective factors on time perception**. Dipartimento di Psicologia, Generale, Università di Padova, Italy. *Perception & Psychophysics. 1997;59(6):972–982 doi: 10.3758/ BF0320 5512. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]*

108. R Glaser, G R Pearson, J F Jones, J Hillhouse, S Kennedy, H Y Mao, J K Kiecolt-Glaser. **Stress-related activation of Epstein-Barr virus.** *Department of Medical Microbiology and Immunology, Ohio State University Medical Center, Columbus, OH, USA. Brain Behav Immun. 1991 Jun;5(2):219-32. DOI: 10.1016/0889-1591(91)90018-6*

109. S. Cohen, D. Janicki-Deverts, G.E. Miller. **Psychological stress and disease** Department of Psychology, Carnegie Mellon University, Pittsburgh, Pennsylvania, USA. *JAMA, 298 (14) (2007), pp. 16851687, DOI:10.1001/jama. 298.14.1685 PMID: 17925521*

110. Julia Su Zhou Li, Javier Miralles Fusté, Tatevik Simavorian, Cristina Bartocci, Jill Tsai, Jan Karlseder, Eros Lazzerini Denchi. **TZAP: A telomere-associated protein involved in telomere length control** *Science 2017 Feb 10;355(6325):638-641.PMCID: PMC5518674 DOI: 10.1126/science.aah6752*

111. Wulf Dröge : **"Avoiding the First Cause of Death: Can We Live Longer and Better?"** Paperback, 176 p. *Published May 11th 2009 by iUniverse.com* ISBN 1440139490 (ISBN13: 9781440139499) Edition Lang.English

112. Juan Sastre, Federico V Pallardó, José Viña. **The role of mitochondrial oxidative stress in aging** University of Valencia, Spain *Free Radical Biology and Medicine August 2003 35(1):1-8 DOI:10.1016/S0891-5849(03)00184-9*

113. Kaushik M Desai, Tuanjie Chang, Hui Wang, Ali Banigesh, Arti Dhar, Jianghai Liu, Ashley Untereiner, Lingyun Wu **Oxidative stress and aging: is methylglyoxal**

the hidden enemy? Department of Pharmacology, College of Medicine, University of Saskatchewan, Saskatoon, SK, Canada. *Can JPhysiol Pharmacol 2010 Mar;88(3):273-84 DOI*: *10.1139/Y10-001*

114. Harman, D (1956). "**Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry**". University of Nebraska, USA *Journal of Gerontology. 11 (3): 298–300.* PMID 13332224. *https://doi.org/10.1093/geronj/11.3.298*

115. C G Fraga, P A Motchnik, M K Shigenaga, H J Helbock, R A Jacob & B N Ames. **Ascorbic acid protects against endogenous oxidative DNA damage in human sperm.** *Proc Natl Acad Sci USA. 1991 Dec 15; 88(24): 11003–11006.* PMID: 1763015 *doi: 10.1073/pnas.88.24.11003*

116. Oxidative Stress and Aging; Edited by R.G. Cutler, L. Packer, J. Bertram and A. Mori, *Birkh~iuser Verlag; Basel, 1995; xii + 396 pp. $ 124.00 (hb).* ISBN 3-7643-5039-3.

117. R Y Moore, V B Eichler**. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat.** *Brain Res. 1972 Jul 13;42(1):201-6.* PMID: 5047187 *DOI: 10.1016/0006-8993(72)90054-6*

118. F K Stephan, I Zucker **Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions**. *Proc Natl Acad Sci U S A. 1972 Jun;69(6):1583-6.* PMCID: PMC426753 *DOI: 10.1073/pnas.69.6.1583*

119. R M Buijs, C G van Eden, V D Goncharuk, A Kalsbeek. **The biological clock tunes the organs of the body: timing by hormones and the autonomic nervous system**. *J Endocrinol. 2003 Apr;177 (1):17-26. DOI: 10.1677/joe.0.1770017*

120. Welsh DK, Yoo SH, Liu AC, Takahashi JS, Kay SA. **Bioluminescence imaging of individual fibroblasts reveals persistent, independently phased circadian rhythms of clock gene expression**. *Current biology: CB 14(24):2289-95 January 2005.* DOI:10.1016/j.cub.2004.11.057

121. Fang Liu & Hung-Chun Chang. **Physiological links of circadian clock and biological clock of aging**. CAS Center for Excellence in Brain Science and Intelligence Technology, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai, China. *Protein & Cell volume 8, pages477–488* 20 Jan.2017 *DOI: 10.1007/s13238-016-0366-2*

122. Torkel Hafting, Marianne Fyhn, Sturla Molden, May-Britt Moser, Edvard I Moser **Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex**. *Nature 2005 Aug 11;436(7052) : 801-6.* PMID: 15965463 DOI: 10.1038/nature03721

123. Winocur, G., & Breckenridge, C. B. (1973). **Cue-dependent behavior of hippocampally damaged rats in a complex maze**. *Journal of Comparative and Physiological Psychology, 82(3), 512–522*. https://doi.org/10.1037/h0034119

124. J O'Keefe **A computational theory of the hippocampal cognitive map**. *Prog Brain Res. 1990; 83:301-12.* PMID: 2203101 DOI: 10.1016/s0079-6123(08)61258-3

125. John O'Keefe, Nobel Laureate in Physiology or Medicine 2014

126. May-Britt and Edvard Moser, Nobel Laureates in Physiology or Medicine 2014

127. Albert Tsao, Jørgen Sugar, Li Lu , Cheng Wang, James J Knierim, May-Britt Moser, Edvard I Moser **Integrating time from experience in the lateral entorhinal cortex**. *Nature 2018 Sep;561(7721):57-62.* PMID: 30158699 DOI: 10.1038/s41586-018-0459-6

128. New insights on health effects of long-duration space flight *Date:* November 25, 2020 *Source:* Colorado State University

129. Dirnberger G, Hesselmann G, Roiser JP, Preminger S, Jahanshahi M, Paz R. **Give it time: neural evidence for distorted time perception and enhanced memory encoding in emotional situations.** Department of Neurobiology, Weizmann Institute of Science, Rehovot 76100, Israel. *NeuroImage.* 2012 ; 63:591–599 *[PubMed] [Google Scholar*] PMID: 22750720 DOI: 10.1016/. j.neuroimage.2012.06.041

130. Jessica I Lake, Kevin S LaBar, Warren H Meck **Emotional modulation of interval timing and time perception** Department of Psychology, University of California, Los Angeles, CA, USA ; Department of Psychology and Neuroscience, Duke University, Durham, NC, USA *Neurosci Biobehav Rev. 2016 May;64:403-20.* PMCID*: PMC5380120 DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.003*

131. Zakay D. **Subjective time and attentional resource allocation: an integrated model of time estimation.** In: Levin I, Zakay D, editors. *Time and human cognition: a life span perspective. North Holland: 1989. pp. 365–397*. *[Google Scholar*]

132. Ohman A, Flykt A, Esteves F. **Emotion drives attention: detecting the snake in the grass**. *J Exp Psychol Gen.* 2001;130:466–478. *[PubMed] [Google Scholar*]

133. Mogg K, Bradley BP. **Some methodological issues in assessing attentional biases for threatening faces in anxiety: a replication study using a modified version of the probe detection task.** *Behav Res Ther.* 1999;37:595–604. [*PubMed] [Google Scholar*]

134. Jessica I. Lake. **Recent advances in understanding emotion-driven temporal distortions** *Curr Opin Behav Sci. 2016 Apr; 8: 214–219, doi: 10.1016/j.cobeha. 2016.02. 009, PMCID: PMC4834897*

135. Wittmann M. **The inner experience of time**. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2009;364:1955–1967. *[PMC free article] [PubMed] [Google Scholar*]

136. Craig AD. **Emotional moments across time: a possible neural basis for time perception in the anterior insula.** Atkinson Research Laboratory, Barrow Neurological Institute, Phoenix, AZ 85041, USA *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2009;364.

137. Tipples J, Brattan V, Johnston P. **Facial emotion modulates the neural mechanisms responsible for short interval time perception.** *Brain Topogr.* 2015;28. *[PubMed] [Google Scholar*]

138. Pfeuty M, Dilharreguy B, Gerlier L, Allard M. fMRI identifies the right inferior frontal cortex as the brain region where time interval processing is altered by negative emotional arousal. *Hum Brain Mapp.* 2015;36:981–995**.**

139. Tipples J. Rapid temporal accumulation in spider fear: evidence from hierarchical drift diffusion modelling. *Emotion.* 2015;15:742–751. [PubMed] [Google Scholar]

140. Yoo J-Y, Lee J-H. **The effects of valence and arousal on time perception in individuals with social anxiety**. *Front Psychol.* 2015;6:1208. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

141. Micha Pfeuty, Bixente Dilharreguy, Loïc Gerlier, Michèle Allard. **fMRI identifies the right inferior frontal cortex as the brain region where time interval processing is altered by negative emotional arousal** *Hum Brain Mapp. 2015 Mar;36(3):981-95.***PMCID:** PMC6869239 DOI: 10.1002/hbm.22680

142. Sylvie Droit-Volet* and Mickaël Berthon **Emotion and Implicit Timing: The Arousal Effect** Laboratoire de Psychologie Sociale et Cognitive, UMR 6024, CNRS, Université Clermont Auvergne Clermont-Ferrand, France. *Front. Psychol., 14 -2-2017* _ PMID: 28261125 PMCID: PMC5306197 DOI: 10.3389/fpsyg.2017.00176

143. Sylvie Droit-Volet [1], Sandrine Gil. **The time-emotion paradox**. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2009 Jul 12;364(1525):1943-53.PMC2685815 DOI: 10.1098/rstb .2009 .0013*

144. Sylvie Droit-Volet **The Temporal Dynamic of Emotion Effects on Judgment of Durations** *Core 27-9-2019 'Springer Science and Business Media LLC'*

145. Sir Arthur Eddington - **The Man who Proved Einstein's General relativity**. scihi.org › arthur-eddington-general-relativity

146. Telomere Length Determines TERRA and R-Loop Regulation through the Cell Cycle. Graf M; Bonetti D; Lockhart A; Serhal K; Kellner V; Maicher A; Jolivet P; Teixeira MT; Luke B *Cell; 2017 Jun; 170(1):72-85.e14.* PubMed ID: 28666126

147. Oaklander, L. Nathan and Smith, Quentin. **Time, Change and Freedom: An Introduction to Metaphysics.** Southern Illinois University Edwardsville ; University of Michigan-Flint, USA. Published by *Routledge, 1995* ISBN 10: 0415102499ISBN 13: 9780415102490

148. L Nathan Oaklander. **The Philosophy of Time**. *Edited By* Copyright Year 2008

149. D. H. Mellor. **Real Time II** *Routledge (1998)*

150. Craig Bourne **A Theory of Presentism** *Canadian Journal of Philosophy Cambridge University Press Vol. 36, No. 1 (Mar., 2006),*

151. Huw Price: **Time's Arrow and Archimedes' Point**, University of Sydney. *Oxford University Press, N.Y. March 1996*

152. Stefan Glasauer,Zhuanghua Shi **The origin of Vierordt's law: The experimental protocol matters** Computational Neuroscience, Brandenburg University of Technology Cottbus-Senftenberg, Cottbus ; General and Experimental Psychology,

Ludwig-Maximilians-Universität Munich, Germany *Psych J. 2021 Oct;10(5):732-741. Epub 2021 May 24. First published: 24 May 2021 https://doi.org/10.1002/pchj.464*

153. Aaron M Sackett, Tom Meyvis, Leif D Nelson, Benjamin A Converse, Anna L Sackett**. You're having fun when time flies: the hedonic consequences of subjective time progression.** University of Chicago, USA, *Psychol Sci. 2010 Jan;21(1):111*-PMID: 20424031 DOI: *10.1177/0956797609354832*

154. Anthony Chaston, Alan Kingstone. **Time estimation: the effect of cortically mediated attention**. *Brain Cogn. 2004 Jul;55(2):286-9. DOI: 10.1016/j.bandc.2004.02.013*

155. Leah A Campbell, Richard A Bryant. **How time flies: a study of novice skydivers**. *Behav Res Ther.2007 Jun;45(6):1389-92.*PMID: 16860291 *DOI: 10.1016/j.brat.2006.05.011*

156. R. Conti. **Time flies: investigating the connection between intrinsic motivation and the experience of time.** *Psychology Journal of personality 1-2-2001 DOI:10.1111/1467-6494.00134*

157. Robin Le Poidevin, **'Perception and Time'**, in Mohan Matthen (ed.), University of Leeds, UK ; *Oxford Handbook of the Philosophy of Perception*, *Oxford: Wiley-Blackwell. 2015b*.

158. Ernst Pöppel. **Lost in time: A historical frame, elementary processing units and the 3-second window** Institute for Medical Psychology and Human Science Center, Munich University, München, Germany *Feb.2004 Acta Neurobiologiae Experimentalis 64(3):295-301*

159. Saint Augustine Bishop of Hippo **The Confessions of Saint Augustine** Translated by E. B. Pusey (Edward Bouverie) AD 401

160. W. J. Friedman. **About Time: Inventing the Fourth Dimension.** MIT Press: Cambridge, Mass. 1990. Published online by Cambridge University Press: 09-07-2009

161. Edmund R. Clay **The alternative: a study in psychology [by E.R. Clay], 2004** The Oxford Dictionary of Philosophy, **Specious Present -** https://www. oxfordreference. com/display/10.1093/oi/authority.20110803100522276. Oxford University Press 2008.

162. William James, **The Principles of Psychology** (1890) BookDatabase: APA PsycBooks Henry Holt and Co. https://doi.org/10.1037/10538-000 ; University of Harvard, Boston, MA, USA https://psycnet.apa.org/record/2004-16192-000

163. Richard P. Feynman – **Facts** – Nobel Prize

164. Descartes: Truth and Self-deception *Published online by Cambridge University Press: 28 July 2015 Philosophy,Vol. 91,Issue 1, Jan.2016, pp. 93-108 DOI: https://doi.org/ 10.1017/ S0031819115000443*

165. Jean-Paul Sartre. **Existentialism and the Meaning of Life**

166. Silmar Teixeira, Sergio Machado, Flavia Paes, Bruna Velasques, Julio Guilherme Silva, Antonio L Sanfim, Daniel Minc, Renato Anghinah, Luciano L Menegaldo

Mohamed Salama, Mauricio Cagy, Antonio E Nardi, Ernst Pöppel, Yan Bao, Elzbieta Szelag, Pedro Ribeiro, Oscar Arias-Carrión. **Time perception distortion in neuro psychiatric and neurological disorders** *Brain Mapping and Sensory Motor Integration, Institute of Psychiatry of Federal University of Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ), Brazil.CNS Neurol Disord Drug Targets. 2013 Aug;12(5) : 567-82. PMID: 23844680 DOI:*

167. J P Welsh, E J Lang, I Suglhara, R Llinás **Dynamic organization of motor control within the olivocerebellar system**. Department of Physiology and Neuroscience, New York University Medical Center, New York, USA. *Nature,1995 Mar 30;374(6521):453-7 DOI: 10.1038/374453a0*

168. Gibbon, J. (1977). Scalar expectancy theory and Weber's law in animal timing. *Psychological Review, 84, 279–325*

169. John Staddon & Jennifer Higa. **Time and memory: towards a pacemaker-free theory of interval timing**. Department of Psychology: Experimental, Duke University, Durham, North Carolina 27708-0086, USA. *Journal of The Experimental Analysis of Behavior, 1999*

170. Micha Pfeuty, Bixente Dilharreguy, Loïc Gerlier, Michèle Allard. **fMRI identifies the right inferior frontal cortex as the brain region where time interval processing is altered by negative emotional arousal.** University of Bordeaux, INCIA Department, CNRS UMR , Bordeaux, France. *PMID: 25366500 PMCID: PMC6869239 Hum Brain Mapp. 2015 Mar;36(3):981-95. DOI: 10.1002/hbm.22680*

171. A D Bud Craig. **How do you feel now? The anterior insula and human awareness** Atkinson Research Laboratory, Barrow Neurological Institute, Phoenix, Arizona 85013, USA. *Nat Rev Neurosci.2009 Jan;10(1):59-70. PMID: 19096369 DOI:10.1038/nrn2555*

172. Alia J Crum, Ellen J Langer. **Mind-set matters: exercise and the placebo effect**. *Psychol Sci.2007 Feb;18(2):165-71.PMID: 17425538 DOI: 10.1111/j.1467-9280.2007. 01867.x*

173. Christopher J. MacDonald, Kyle Q. Lepage, Uri T. Eden and Howard Eichenbaum Hippocampal **"time cells" bridge the gap in memory for discontiguous events.** Center for Memory and Brain, Boston University, Boston, MA, USA *Neuron. 2011 Aug 25; 71(4): 737–749*. *PMID: 21867888 doi: 10.1016/j.neuron.2011.07.012*

174. Mordehai Heiblum, Eyal Buks, Dr. Ralph Schuster, Dr. Diana Mahalu and Dr. Vladimir Umansky **Quantum Theory Demonstrated: Observation Affects Reality**, Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel, *Date: 27-2-1998 Weizmann Institute Of Science February 26 issue of Nature (Vol. 391, pp. 871-874)*

175. Karen Feldscher **How power of positive thinking works** *Harvard Chan School Communications, December 7, 2016*

176. Positive thinking: Stop negative self-talk to reduce stress By Mayo Clinic Staff

177. Taxidis et al., **Differential Emergence and Stability of Sensory and Temporal Representations in Context-Specific Hippocampal Sequences.** Department of Neurology, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, CA, USA ; *Neuron 108, 984–998 December 9, 2020 Published by Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/j.neuron .2020.08*

178. Tse PU, Intriligator J, Rivest J, Cavanagh P (2004) **Attention and the subjective expansion of time. Perception and Psyc hophysics 66: 1171–1189.**

179. Yarrow K, Rothwell JC (2003) **Manual chronostasis: tactile perception precedes physical contact.** Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, Institute of Neurology, University College London, London, United Kingdom.*Current Bio*logy *13: 1134–1139. 180.*

180. S.Droit-Volet, M.Lamotte, M.Izaute **The conscious awareness of time distortions regulates the effect of emotion on the perception of time** Université Clermont Auvergne, Université Blaise Pascal, CNRS, Clermont-Ferrand, France *Consciousness and Cognition Vol. 38, 15 Dec. 2015*, Pages 155-164 https://doi.org/10.1016/j.concog.2015.0221

181. Miria N. Plastira & Marios N. Avraamides **Distortions in Time Perception: How the Production Rate of Linguistic Stimuli Influences the Perception of Elapsed Time** University of Cyprus, Nicosia, Cyprus *Timing & Time Perception 8(2):1-15 Febr 2020 DOI:10.1163/22134468-20191173*

182. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, et al. **Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women**. Twin Research and Genetic Epidemiology Unit, St Thomas' Hospital, London, UK. *Lancet. 2005;366:662–664.* [*PubMed] [Google Scholar] PMID: 16112303 DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66630-5*

183. Ramin Farzaneh-Far, Richard M. Cawthon, PhD, Beeya Na, MPH, Warren S. Browner, Nelson B. Schiller and Mary A. Whooley, Department of Medicine, University of California San Francisco **Prognostic Value of Leukocyte Telomere Length in Patients with Stable Coronary Artery Disease: Data from the Heart and Soul Study** (R1) *Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008 Jul; 28(7.*

184. Masood A. Shammas, Harvard (Dana Farber) Cancer Institute, Boston, Massachusetts, USA **Telomeres, lifestyle, cancer, and aging** *Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2011 Jan; 14(1): 28–34. doi: 10.1097/MCO.0b013e32834121b1*

185. Dan Zakay, Richard A. Block **Temporal Cognition** Department of Psychology, Tel-Aviv University, Ramat Aviv, Israel *Sage Journals First Published February 1, 1997 Research Article https://doi.org/10.1111/ 1467-8721.ep11512604*

186. Peter Ulric Tse , James Intriligator, Josée Rivest, Patrick Cavanagh **Attention and the subjective expansion of time** Department of Psychological and Brain Sciences, Dartmouth College, Hanover, New Hampshire, USA. *Percept Psychophys. 2004 Oct;66(7):1171-89.* DOI: 10.3758/bf03196844

187. Michael D. Mauk, Dean V. Buonomano **The Neural Basis of Temporal**

Processing Department of Neurobiology and Anatomy, University of Texas, Houston Medical School, Houston, Texas 77030, USA. *Annual Review of Neuroscience Vol. 27:307-340 21 July 2004 https://doi.org/10.1146/ annurev.neuro.27.070*203

188. Hugo Merchant, Deborah L Harrington, Warren H Meck **Neural basis of the perception and estimation of time** Instituto de Neurobiología, UNAM, Campus Juriquilla, México. *Review Annu Rev Neurosci. 2013 Jul 8;36* DOI: 10.1146/annurev-neuro-0620121349

189. J Cohen, C E Hansel, J D Sylvester **A new phenomenon in time judgment** Department of Psychology, University of Manchester, *Nature 14-11-1953;172(4385) DOI: 10.1038/172901a0*

190. Katrina Quinn, Karin Bausenhart **The Multimodal Kappa Effect: Context-dependence of Sensory Dominance in Time Perception,** University of Tuebingen, Germany *Procedia-Social and Behavioral Sciences, Vol. 126, 21-3-2014*

190. Helson, H.; King, S. M. (1931). "**The tau effect: an example of psychological relativity",** University of California Berkeley**,** USA . *Journal of Experimental Psychology. 14 (3): 202–217* doi:10.1037/h0071164**.**

191. Ryan Schindel, Jemma Rowlands, Derek H Arnold **The oddball effect: perceived duration and predictive codin,** School of Psychology, The University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia. *J Vis. 2011 Feb 24;11(2):17.* DOI: 10.1167/11.2.17

192. Rolf Ulrich, Judith Nitschke & Thomas Rammsayer **Perceived duration of expected and unexpected stimuli,** Psychologisches Institut, Universität Tübingen, Friedrichstrasse 21, 72072, Tübingen, Germany, *Psychological Research vol. 70, (2006) Publ: 18-12-2004*

193. Ryan Schindel; Jemma Rowlands; Derek H. Arnold **The oddball effect: Perceived duration and predictive coding** *Journal of Vision February 2011, Vol.11, 17.* doi:https://doi.org/10.1167/11.2.17

194. Melanie Rudd, Kathleen D Vohs, Jennifer Aaker (October 2012). "**Awe expands people's perception of time, alters decision making, and enhances wellbeing**" **Graduate** School of Business, Stanford University, Stanford, CA, USA. *Psychological Science*. 2012 Oct 1. 23 (10): 1130–6. PMID: 22886132 DOI: 10.1177/ 0956797612438731

195. Bar-Haim Y, Kerem A, Lamy D, Zakay D (2010). "**When time slows down: The influence of threat on time perception in anxiety**" Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel b Interdisciplinary Center (IDC), Hertzelia, Israel First published on: 16 December 200 *Cognition and Emotion 24 (2): 255–263* doi:10.1080/026999309

196. Dreher JC, Meyer-Lindenberg A, Kohn P, Berman KF (September 2008). "**Age-related changes in midbrain dopaminergic regulation of the human reward system**". Section on Integrative Neuroimaging, National Institute of Mental Health, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA. *Proceedings of the National Academy*

of Sciences of the United States of America.105 (39): 15106–11. doi:10.1073/ pnas.08021271.

197. Bäckman L, Nyberg L, Lindenberger U, Li SC, Farde L (2006). "**The correlative triad among aging, dopamine, and cognition: current status and future prospects".** Aging Research Center, Division of Geriatric Epidemiology, Neurotec, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden.*Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. *30 (6): 791–07. doi:10.1016/ j.neubiorev. 2006.06.005. PMID 16901542.S2CID*

198. Gozlan M (2 Jan 2013). "**A stopwatch on the brain's perception of time**". *Whose time is it anyway? Judith Dawson British Journal of General Practice 2021; 71 (713): 564. DOI: https://doi.org/10.3399/bjgp21X717953 theguardian.com. Guardian News and Media Limited. Archived on 4 January 2014*

199. Kolb B, Mychasiuk R, Muhammad A, Li Y, Frost DO, Gibb R (October 2012). "**Experience and the developing prefrontal cortex".** Department of Neuroscience, Canadian Centre for Behavioural Neuroscience, University of Lethbridge,AB, Canada. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. *109 Suppl 2: 17186–93. doi:10.1073/pnas. 1121251109. PMC 3477383. PMID 23045653.*

200. Lemlich, Robert 1975 "**Subjective acceleration of time with aging".** University of Cincinnati, OH, USA. *Perceptual and Motor Skills. 41 (1): 235–238. doi:10.2466/pms. 1975. 41.1.235. PMID 1178414. S2CID 20017140.*

201. Adrian Bejan 18 March 2019 **Why the Days Seem Shorter as We Get Older** Department of Mechanical Engineering and Materials Science, Duke University, Durham, North Carolina, USA Published online by Cambridge University Press European Review , Volume 27 , Issue 2 , May 2019 , pp. 187-194 DOI:https://doi.org/10.1017/S1062798718000 741 © Academia Europaea 2019

202. Wearden, J.H.; Penton-Voak, I.S. (1995-05-01). "**Feeling the Heat: Body Temperature and the Rate of Subjective Time, Revisited",** Department of Psychology, University ofManchester, UK.*The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B. 48 (2b): 129–141. doi:10.1080/14640749508401443*

203. Core body temperature speeds up temporal processing and choice behavior under deadlines Leendert van Maanen, Robbert van der Mijn, Maurice H. P. H. van Beurden, Linsey M. M. Roijendijk, Boris R. M. Kingma, Steven Miletić & Hedderik van Rijn , Department of Psychology, University of Amsterdam, The Netherlands *Scientific Reports* volume 9, *Published: 11 July 2019 Article number: 10053 (2019)*

204. Ehret, Sonja; Roth, Sibylle; Zimmermann, Salome U.; Selter, Andy; Thomaschke, Roland **Feeling Time in Nature: The Influence of Directed and Undirected Attention on Time Awareness** Department of Psychology, Albert-Ludwigs-University of Freiburg, Freiburg, Germany *Applied Cognitive Psychology*, *v34 n3 p737-746 May-Jun 2020 DOI: 10.1002/acp.3664*

205. Emily Singer **Dopamine Cells Influence Our Perception of Time** *Jan 20, 2017*

206. Anna Constance Vind, Simon Bekker-Jensen **Stress sensor in cells delays ageing** Center for Healthy Aging at the Faculty of Health and Medical Sciences University of Copenhagen *22-4-2020*

207. Anna Constance Vind, Simon Bekker-Jensen et al. **ZAKα Recognizes Stalled Ribosomes through Partially Redundant Sensor Domains** Center for Healthy Aging, Department of Cellular and Molecular Medicine, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark *Molecular Cell, Volume 78, Issue 4, 21 May 2020,*

208. L.Hayflick, P.S.Moorhead **The serial cultivation of human diploid cell strains** *Experimental Cell Research Volume 25, Issue 3, December 1961, Pages 585-621*

209. João Pedro de Magalhães, João F Passos **Stress, cell senescence and organismal ageing Mechanisms of Ageing and Development** *Vol.170, March 2018, Pages 2-9 DOI: 10.1016/j.mad .2017*

210. Olivier Toussaint et al. **Stress-Induced Premature Senescence or Stress-Induced Senescence-Like Phenotype: One *In Vivo* Reality, Two Possible Definitions?** University of Namur (FUNDP), Department of Biology, Research Unit of Cellular Biology (URBC), Namur, Belgium *ScientificWorldJournal.2002; 2: 230–247. Published online 2002 Jan 29. doi: 10.1100/tsw.2002.100*

211. Sofia Soares, Bassam V. Atallah, Joseph J. Paton **Midbrain dopamine neurons control judgment of time** *SCIENCE 9 Dec 2016 Vol 354, Issue 6317 pp1273-1277 DOI: 10.1126/science.aah34*

212. Jennifer M Mitchell, Dawn Weinstein, Taylor Vega, Andrew S Kayser **Dopamine, time perception and future time perspective** Department of Neurology, Department of Psychiatry, University of California, San Francisco, CA, USA. *Psychopharmacology (Berl). 2018 Oct;235(10):2783-2793. Epub 2018 Jul 19. DOI: 10.1007/s00213-018-4971-z*

213. Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson TO. **3, 4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists.** National Heart Institute in Bethesda, Maryland, USA, *Nature. 1957;180:1200*.

214. Cotzias GC, Papavasiliou PS. *Papavasiliou PS.* **Therapeutic studies of Parkinsonian patients: long term effects of D, L, and L Dopa**. *Brookhaven National Lab.,Upton, NY; 1967 J*

215. Anastasia P Athanasoulia-Kaspar, Matthias K Auer, Gunter K Stalla, Mira Jakovcevski **Shorter telomeres associated with high doses of glucocorticoids : the link to increased mortality?** *Endocr Connect. 2018 Aug 1;7(11):1217-1226. DOI: 10.1530/EC-1*

216. John Green **A review of the Laceys' physiological hypothesis of heart rate change** Biological *Psychology Volume 11, Issue 1, August 1980, Pages 63-80* PMID: 724840 DOI: 10.1016/0301-0511(80) 90027-7

217. Marc S. Penn, MD, PhD, James B. Young, MD, Joseph F. Hahn, MD and J. Andrew Armour, MD, PhD **The little brain on the heart** Cleveland Clinic Journal of Medicine February 2007

218. Khaled Alebrahim professor in the Department of Surgery, faculty of medicine,King Abdulaziz University, Jeddah ,Saudi Arabia. **The intellectual heart Project: The thinking heart is the source of wisdom and the master of the brain. In decision making, the heart is the master, the brain is the servant.** *ResearchGate, January 2016*

219. C E Koch, B Leinweber, B C Drengberg, C Blaum, H Oster **Interaction between circadian rhythms and stress** University of Lübeck, Chronophysiology Group, Medical Department 1, Lübeck, Germany. PMID: 28229109 PMCID: PMC5314421 *Neurobiol Stress 2016 Sep 8;6:57-67. DOI: 10.1016/j.ynstr.2016.09.001*

220. Ethan D Buhr 1, Joseph S Takahashi **Molecular components of the Mammalian circadian clock** Department of Ophthalmology, University of Washington, 1959 NE Pacific St, 356485 BB-857 HSB, Seattle, WA 98195, USA. *Handb Exp Pharmacol. 2013;(217):3-27. PMID: 23604473 PMCID: PMC3762864 DOI: 10.1007/978-3-642-25950-*

221. Ann C. Griffin, Caroline C. Whitacre **Sex and strain differences in the circadian rhythm fluctuation of endocrine and immune function in the rat: implications for rodent models of autoimmune disease Neuroimmunology** Department of Medical Microbiology and Immunology, College of Medicine, Ohio State University, Columbus, OH, USA. PMID: 1955572 *Vol 35, Issue 1-3, P53-64, December 01, 1991 DO I :https://doi.org/ 10.1016/ 0165-5728(91)90161-Y*

222. Maria Pascual-Torner, Victor Quesada **Scientists decipher the secret of the immortal jellyfish's longevity** University of Oviedo, Madrid *ScienceInfo, 11-9-2022*

223. Xiao Dong, Brandon Milholland & Jan Vijg **Evidence for a limit to human lifespan** Department of Genetics, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, USA. Department of Ophthalmology &Visual Sciences, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, USA *Nature volume 538, pages257–259 (2016) Published: 05 October* PMID: 27706136 DOI: 10.1038/nature19793 *2016*

224. Joop de Beer, Anastasios Bardoutsos & Fanny Janssen **Maximum human lifespan may increase to 125 years** *Nature volume 546, pagesE16–E17 (2017) Published: 29 June 2017*

225. ELISABETTA BARBI, FRANCESCO LAGONA, MARCO MARSILI, JAMES W. VAUPEL, and KENNETH W. WACHTER **The plateau of human mortality: Demography of longevity pioneers** *SCIENCE 29 Jun 2018 Vol 360, Issue 6396 pp. 1459-1461 DOI: 10.1126/ science.aat3119*

226. H. BELTRÁN-SÁNCHEZ, S. N. AUSTAD, C. E. FINCH **Comment on "The plateau of human mortality: Demography of longevity pioneers"** *SCIENCE 28 Sep 2018 Vol 361, Issue 6409 DOI: 10.1126/science.aav1200*

227. Jason Sanders, Anne B Newman **Telomere Length in Epidemiology: A Biomarker of Aging, Age-Related Disease, Both, or Neither?** Published by Oxford University Press on behalf of the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. *Epidemiologic Reviews 35(1) Jan 2013 DOI:10.1093/epirev/08*

228. Irene Pusceddu, Marcus Kleber, Graciela Delgado, Wolfgang Herrmann, Winfried März, Markus Herrmann **Telomere length and mortality in the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study.** Laboratory of Clinical Pathology, Hospital of Bolzano, Bolzano, Italy ; Medical Clinic V (Nephrology, Hypertensiology, Rheumatology, Endocrinology, Diabetology), Medical Faculty of Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany. *Plos One Published: June 19, 2018 PMID: 29920523 PMCID: PMC6007915 DOI: 10.1371/journal.pone.0198373*

229. Albert Einstein **«Zur Elektrodynamik bewegter Körper»**, *Annalen der Physik 17:891; (1905) αγγλ.μτφρ* **«On the Electrodynamics of Moving Bodies»** *George Barker Jeffery,Wilfrid Perrett 1923.*

230. Kelsey J. O'Connor, Carol Graham **Optimism and Life Expectancy** *ResearchGate May 2018* DOI:10.13140/RG.2.2.24233.90724

231. Jeremy M Jacobs, Yoram Maaravi, Jochanan Stessman **Optimism and Longevity Beyond Age 85** *The Journals of Gerontology: Series A, Volume 76, Issue 10, October 2021, Pages 1806–1813, https://doi.org/10.1093/gerona/glab051*

232. Eduardo Mundstock, Edgar E Sarria, Helen Zatti, Fernanda Mattos Louzada, Lucas Kich Grun, Marcus Herbert Jones, Fátima T C R Guma, João Mazzola In Memoriam, Matias Epifanio, Renato T Stein, Florencia M Barbé-Tuana, Rita Mattiello **Effect of obesity on telomere length: Systematic review and meta-analysis** *Obesity (Silver Spring) 2015 Nov;23(11):2165-74.* PMID: 26407932 *DOI: 10.1002/oby.21183*

233. Idan Shalev, Department of Psychology and Neuroscience, Duke University, Durham, NC, USA **Early life stress and telomere length: Investigating the connection and possible mechanisms. A critical survey of the evidence base, research methodology and basic biology** *Bioessays. 2012 Nov; 34(11): 943–952. doi: 10.1002/bies.201200084*

234. K Furumoto, E Inoue, N Nagao, E Hiyama, N Miwa **Age-dependent telomere shortening is slowed down by enrichment of intracellular vitamin C via suppression of oxidative stress** Department of Cell Biochemistry, Hiroshima Prefectural University School of BioSciences, Shobara, Japan. *Life Sci. 1998;63(11):935-48. DOI: 10.1016/s0024-3205(98)00351-8*

235. David J Kurz, Stephanie Decary, Ying Hong, Alexander Akhmedov, Jorge D Erusalimsky **Chronic oxidative stress compromises telomere integrity and accelerates the onset of senescence in human endothelial cells** Department of Medicine, University College London, UK. *J Cell Sci. 2004 May 1;117(Pt 11):2417-26 DOI: 10.1242/jcs.01097*

236. C B Harley **Human ageing and telomeres** Department of Biochemistry, McMaster University, Hamilton, Ont., Canada *Ciba Found Symp. 1997;211:129-39; discussion 139-44. PMID: 9524755 DOI: 10.1002/9780470515433.ch9*

237. Franz Hoelzl, Jessica S. Cornils, Steve Smith, Yoshan Moodley, Thomas Ruf **Telomere dynamics in free-living edible dormice : the impact of hibernation and food supply,** *The Journal of Experimental Biology* (2016). *DOI: 10.1242/ jeb.140871*

238. Ruud M. Buijs PhD, Dick F. Swaab **SCN feedback with hypothalamic target structures,** Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Mexico. Electronic address: ruudbuijs@gmail.com. Handb Clin Neurol

239. Meng Wang , Bernardo Lemos **Ribosomal DNA harbors an evolutionarily conserved clock of biological aging** *Genome Res. 2019 Mar ; 29(3):325-333. DOI: 10.1101/gr.241745.118*

240. Steve Horvath , Ake T Lu, Amin Haghani, Joseph A Zoller, Caesar Z Li, Andrea R Lim, Robert T Brooke, Ken Raj, Aitor Serres-Armero, Dayna L Dreger, Andrew N Hogan, Jocelyn Plassais, Elaine A Ostrander **DNA methylation clocks for dogs and humans** *Proc Natl Acad Sci U S A 2022 May 24;119(21) DOI: 10.1073/pnas.2120887119.*

241. Katsuya Nagai, Takashi Nishio, Hachiro Nakagawa, Shoji Nakamura, Yutaka Fukuda **Effect of bilateral lesions of the suprachiasmatic nuclei on the circadian rhythm of food-intake,** Division of Protein Metabolism, Institute for Protein Research, Osaka University, Yamada-kami, Osaka, Japan *Brain Research Vol.142, Issue 2, 24-2-1978, P. 384-389 https://doi.org/10.1016/0006-8993(78)90648-0*

242. Selmaoui B (2016) **Obesity and the Biological Clock: A New Paradigm.** Department of Experimental Toxicology, INERIS, Parc ALATA, BP2, Verneuil-en-Halatte, France *J Clin & Mol Endocrinology 1:e103 doi: 10.21767/2572-5432.100006*

243. Reza Amani, Tim Gill **Shiftworking, nutrition and obesity: implications for workforce health- a systematic review** *Asia Pac J Clin Nutr. 2013;22(4):505-15.* Department of Nutrition, Faculty of Paramedicine, University Diabetes Research Centre, Jundishapur University, Ahvaz, Iran. rezaamani@hotmail.com. PMID: 24231009 DOI: 10.6133/apjcn. 2013.22.4.11

244. Vasileios Kordinas, Anastasios Ioannidis, Stylianos Chatzipanagiotou **The Telomere / Telomerase System in Chronic Inflammatory Diseases. Cause or Effect?** Saint Panteleimon General Hospital, Nikea-Pireaus ; National University of Athens, Medical School, Aeginition Hospital, Athens, Greece, *Genes (Basel). 2016 Sep 3;7(9):60. DOI: 10.3390/genes7090060*

245. E. Blackburn, C. Greider, J. Szostak: **Chromosomes: In the first of a new series of articles on Nobel Prize winners** Mark Nicholls *European Heart Journal, Volume 40, Issue 17, 1 May 2019, Pages 1313–1314, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz246*

246. Elizabeth Blackburn, Carol Greider and Jack Szostak's **Telomere and**

Telomerase Experiments (1982-1989) *By: Zane Bartlett Published: 2015-03-24*
247. Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider, Jack W. Szostak **The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2009**

248. Lee Smolin **Time Reborn: From the crisis in physics to the future of the universe** *Publ. 2013*

249. Lee Smolin professor of physics at the University of Waterloo **Einstein's Unfinished Revolution: The Search for What Lies Beyond the Quantum** *Release date: April 9, 2019*

250. Αναξίμανδρος Πραξιάδου, ο Μιλήσιος (611 π.Χ. - 547 π.Χ.)

251. Max Roser, Esteban Ortiz-Ospina and Hannah Ritchie **Life Expectancy** *Our World in Data First published in 2013; last revised in October 2019.*

252. James C. Riley **Estimates of Regional and Global Life Expectancy, 1800-2001** *Population and Development Review Vol. 31, No. 3 (Sep., 2005), pp. 537-543*

253. United Nations Population Division. **World Population Prospects**: 2019 Revision, or derived from male and female life expectancy at birth from sources such as: Census reports and other statistical publications from national statistical offices, Eurostat: Demographic Statistics, United Nations Statistical Division. Population and Vital Statistics Report, U.S. Census Bureau: International Database and Secretariat of the Pacific Community: Statistics and Demography Programme **Life expectancy at birth, total (years)**

254. Aric A. Prather, Elissa S. Epel et al. **Tired Telomeres : poor global sleep quality, perceived stress & telomere length in immune cell subsets in obese men & women** Dep't of Psychiatry, Univ. of California, San Francisco, USA *Brain Behav Immun. 2015 Jul DOI: 10.1016/j.bbi.2014.12.011*

255. Veryan Codd, Christopher P Nelson et al. **Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease** University of Leicester, Leicester, UK. *Nat Genet. 2013 Apr;45(4):422-7, 427e1-2. DOI: 10.1038/ng.2528*

256. Seung-Schik Yoo Ninad Gujar Peter Hu Ferenc A. Jolesz Matthew P. Walker **The human emotional brain without sleep — a prefrontal amygdala disconnect** VOLUME 17, ISSUE 20, OCTOBER 23, 2007 *DOI:https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.08.007*

257. Jared D. Minkel, Siobhan Banks, Oo Htaik, Marisa C. Moreta, Christopher W.Jones, Eleanor L. McGlinchey, Norah S. Simpson and David F. Dinges **Sleep Deprivation and Stressors: Evidence for Elevated Negative Affect in Response to Mild Stressors When Sleep Deprived** Department of Psychology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104-6241, USA. *Emotion. 2012 Oct; 12(5): 1015–1020. doi: 10.1037/a0026871*

258. Rachel R. Markwald, Edward L. Melanson, Mark R. Smith, Janine Higgins, Leigh Perreault, Robert H. Eckel and Kenneth P. Wright, Jr. **Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain** Sleep and

Chronobiology Laboratory, Department of Integrative Physiology, University of Colorado, Boulder, CO 80309, USA. PMID: 23479616 PMCID: PMC3619301 DOI: 10.1073/pnas.1216951110*Sleep and Chronobiology Laboratory, Department of Integrative Physiology, University of Colorado*

259. Elahe Radmaneshfar, Marco Thiel et al. **The Influence of Osmotic Stress on the Cell Cycle** Institute for Complex Systems and Mathematical Biology, SUPA, University of Aberdeen, Aberdeen, UK *PLoS One 2013 Jul 10*

260. Μαυρογονάτου, Ελένη **Μελέτη της επίδρασης του ωσμωτικού στρες στον πολλαπλασιασμό και τη γήρανση κυττάρων μεσοσπονδύλιου δίσκου –** *Διδακτορική Διατριβή* **(Study of the effect of osmotic stress on intervertebral disc cells' proliferation and senescence –** *Phd Thesis***)** 2009 Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ). *DOI: 10.12681/ eadd/27872*

261. Brahim Selmaoui **Obesity and the Biological Clock: A New Paradigm?** *J Clin & Mol Endocrinology, May 2, 2016 1:e103 doi: 10.21767/2572-5432.100006*

262. Amani R, Gill T **Shiftworking, nutrition and obesity: implications for workforce health- a systematic review**. Department of Nutrition, Faculty of Paramedicine, University Diabetes Research Centre, Jundishapur University, Ahvaz, Iran *Asia Pac J ClinNutr 2013 22: 505-515. PMID: 24231009 DOI: 10.6133/apjcn.2013.22.4.11*

263. Katsutaka Oishi, Gen-Ichi Atsumi, Shinobu Sugiyama, Ikuko Kodomari, Manami Kasamatsu, Kazuhiko Machida, Norio Ishida **Disrupted fat absorption attenuates obesity induced by a high-fat diet in Clock mutant mice** Clock Cell Biology Research Group, Institute for Biological Resources and Functions, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Tsukuba, Ibaraki, Japan *FEBS Lett. 2006 Jan 9;580(1):127-30. DOI: 10.1016/j.febslet.2005.11.063*

264. Chanmo Park, Francesco Pagnini, Andrew Reece, Deborah Phillips, Ellen Langer **Blood sugar level follows perceived time rather than actual time in people with type 2 diabetes** *Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Jul 19;113(29):8168-70. DOI: 10.1073/pnas.1603444113*

265. Ellen Langer, Maja Djikic, Michael Pirson, Arin Madenci, Rebecca Donohue **Believing is seeing: using mindlessness (mindfully) to improve visual acuity** *Psychol Sci. Volume 21, Issue 5 2010 May;21(5):661-6. DOI: 10.1177/0956797610366543*

266. Martin Lages, Stephanie C. Boyle, and Rob Jenkins **Illusory Increases in Font Size Improve Letter Recognition** School of Psychology, Institute of Neuroscience and Psychology,University of Glasgow ; Department of Psychology, University of York. *Psychol Sci. 2017 Aug 1180-1188. Volume 28, Issue 8 https://doi.org/10.1177/ 095679* PMID: 28677992 PMCID: PMC5549815 DOI: 10.1177/0956797617705391

267. Jonathan Johnston **Fat cells work different 'shifts' throughout the day** February 25, 2019 *Source:* University of Surrey.

268. Jeffrey M Friedman **Leptin and the endocrine control of energy balance** *Nat Metab. 2019 Aug;1(8):754-764. DOI: 10.1038/s42255-019-0095-y*

269. Chanmo Park, Francesco Pagnini & Ellen Langer **Glucose metabolism responds to perceived sugar intake more than actual sugar intake** *Scientific Reports* volume 10 Article No :15633 (2020) Published: 24 September 2020

270. Langer EJ **Counter clockwise: mindful health and the power of possibility.** New York, NY, USA: Ballantine Books, 2009. Google Scholar

271. Francesco Pagnini, Ellen Langer et al. **Ageing as a mindset: a study protocol to rejuvenate older adults with a counterclockwise psychological intervention** *Geriatric medicine Volume 9, Issue 7, June 2019*

272. Becca R Levy, Martin D Slade, Terrence E Murphy, Thomas M Gill **Association between positive age stereotypes and recovery from disability in older persons** Division of Social and Behavioral Sciences, Yale School of Public Health and Department of Internal Medicine, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut. *JAMA. 2012 Nov 21;308 (19):1972-3. DOI: 10.1001/jama.2012.14541*

273. Langer E. **Higher Stages of Human Development: Perspectives on Adult Growth** (Langer E, Alexander C). *New York: Oxford University Press; 1990.*

274. Rollin McCraty Mike Atkinson William A. Tiller Glen Rein Alan D. Watkins **The Effects of Emotions on Short-Term Power Spectrum Analysis of Heart Rate Variability** *The American Journal of Cardiology 76(14):1089-93 December 1995 DOI:10.1016/S0002-9149(99)80309-9 PubMed*

275. Ting-Ting Jiang, Shuang Ji, Guang-Rui Yang, Li-Hong Chen **Research advances in relationship between biological clock and cardiovascular diseases** Advanced Institute for Medical Sciences, Dalian Medical University, Dalian, China. *Sheng Li Xue Bao. 2019 Oct 25;71(5): 783-791. PMID: 31646332*

276. Sandra Crnko, Bastiaan C Du Pré, Joost P G Sluijter, Linda W Van Laake **Circadian rhythms and the molecular clock in cardiovascular biology and disease** *Nat Rev Cardiol. 2019 Jul;16(7):437-447. PMID: 30796369 DOI: 10.1038/s41569-019-0167-4*

277. NASA Research Reveals Biological Clock Misalignment Effects on Sleep for Astronauts Jan 7, 2016 *https://www.nasa.gov/feature/ames/nasa-research-reveals-biological-clock-misalignment-effects-on-sleep-for-astronauts*

278. *www.nasa.gov/mission_pages/station*

279. Roberto Paganelli, Claudia Petrarca, Mario Di Gioacchino **Biological clocks: their relevance to immune-allergic diseases** *Clin Mol Allergy 2018 Jan 10;16:1. PMCID: PMC5763605 DOI: 10.1186/s12948-018-0080-0*

280. McGill University **Biological clock influences immune response efficiency** *Proceedings of the National Academy of Sciences* September 24, 2019

281. The Drive to Sleep and Our Internal Clock A resource from the Division of Sleep Medicine at Harvard Medical School Produced in partnership with WGBH Educational Foundation December 18, 2007

282. D J Dijk, C A Czeisler **Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans,** Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA. *J Neurosci. 1995 May;15(5 Pt 1):3526-38. PMCID: PMC6578184 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.15-05-03526.1995*

283. Clifford B Saper, Georgina Cano, Thomas E Scammell, University of Pittsburgh **Homeostatic, circadian, and emotional regulation of sleep** *The Journal of Comparative Neurology 493(1):92-8 Dec.2005 DOI:10.1002/cne.20770 Source PubMed*

284. George Zhong, Sharon Linda Naismith, Naomi Louise Rogers, Simon John Geoffrey Lewis**Sleep-wake disturbances in common neurodegenerative diseases: a closer look at selected aspects of the neural circuitry** Parkinson's Disease Research Clinic, Ageing Brain Centre, Brain & Mind Research Institute, University of Sydney, 94 Mallett St Camperdown, NSW 2050, Australia. *PMID: 21570695 J Neurol Sci. 2011 Aug 15;307(1-2):9-14. DOI: 10.1016/j.jns.2011.04.020*

285. Enhancing circadian clock function in cancer cells inhibits tumor growth Silke Kiessling, Lou Beaulieu-Laroche, Ian D Blum, Dominic Landgraf, David K Welsh, Kai-Florian Storch, Nathalie Labrecque, Nicolas Cermakian *BMC Biol. 2017 Feb 14;15(1):13. PMCID: PMC5310078 DOI: 10.1186/s12915-017-0349-7*

286. McGill University. "**Targeting the biological clock could slow the progression of cancer.**" *ScienceDaily, 16-2-2017 www.sciencedaily.com/releases/2017/02/170216130339.htm*

287. Li Zhou, Zhe Zhang, Edouard Nice, Canhua Huang, Wei Zhang & Yong Tang **Circadian rhythms and cancers: the intrinsic links and therapeutic potentials** *Journal of Hematology & Oncology volume 15, Article number: 21 (2022) Publ: 04-03-2022*

288. Douglas Hanahan, Robert A Weinberg **Hallmarks of cancer: the next generation** The Swiss Institute for Experimental Cancer Research (ISREC), School of Life Sciences, EPFL, Lausanne CH-1015, Switzerland. dh@epfl.ch *Cell 2011 Mar 4;144(5):646-74. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013*

289. Lin H-H, Farkas ME. **Altered circadian rhythms and breast cancer: from the human to the molecular level.** *Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:219. Google Scholar*

290. Wendeu-Foyet MG, Menegaux F. **Circadian disruption and prostate cancer risk: an updated review of epidemiological evidences.** *Cancer Epidemiol Biomark Prev. 2017;26:985–91. Article Google Scholar*

291. Innominato PF, Focan C, Gorlia T, Moreau T, Garufi C, Waterhouse J, Giacchetti S, Coudert B, Iacobelli S, Genet D. **Circadian rhythm in rest and activity: a**

biological correlate of quality of life and a predictor of survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Res. 2009;69: 4700–7.Article CAS PubMed PubMed Central Google Scholar*

292. Bishehsari F, Levi F, Turek FW, Keshavarzian A. **Circadian rhythms in GI health and diseases.** *Gastroenterology. 2016;151:e1. Article PubMed Google Scholar*

293. Tahara Y, Shibata S. **Circadian rhythms of liver physiology and disease: experimental and clinical evidence**. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;13:217. Article CAS PubMed Google Scholar*

294. Papagiannakopoulos T, Bauer MR, Davidson SM, Heimann M, Subbaraj L, Bhutkar A, Bartlebaugh J, Vander Heiden MG, Jacks T. **Circadian rhythm disruption promotes lung tumorigenesis.** *Cell Metab. 2016;24:324–31. Article CAS PubMed PubMed Central Google Scholar*

295. Voigt RM, Forsyth CB, Green SJ, Engen PA, Keshavarzian A. **Circadian rhythm and the gut microbiome.** *Int Rev Neurobiol. 2016;131:193–205.Article CAS PubMed*

296. Gery S, Koeffler HP. **Circadian rhythms and cancer**. *Cell Cycle. 2010;9:1097–103. Article CAS PubMed Google Scholar*

297. Michael H Hastings, Elizabeth S Maywood, Marco Brancaccio **Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus** Division of Neurobiology, MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, UK. *Nat Rev Neurosci. 2018 Aug;19(8):453-469. DOI: 10.1038/s41583-018-0026-z*

298. E Salamanca-Fernández, M Rodríguez-Barranco, M Guevara, E Ardanaz, A Olry de Labry Lima, M J Sánchez **Night-shift work and breast and prostate cancer risk: updating the evidence from epidemiological studies** *An Sist Sanit Navar. 2018 Aug 29;41(2):211-226. PMID: 30063040 DOI: 10.23938/ASSN.0307*

299. Sarah Gehlert, Mark Clanton, On Behalf Of The Shift Work And Breast Cancer Strategic Advisory Group **Shift Work and Breast Cancer** *Int J Environ Res Public Health. 2020 Dec 20; 17(24):9544. PMCID: PMC7767214 DOI: 10.3390/ijerph17249544*

300. Innominato PF, Komarzynski S, Palesh OG, Dallmann R, Bjarnason GA, Giacchetti S, Ulusakarya A, Bouchahda M, Haydar M, Ballesta A, Karaboué A, Wreglesworth NI, Spiegel D, Lévi FA **Circadian rest-activity rhythm as an objective biomarker of patient-reported outcomes in patients with advanced cancer.** North Wales Cancer Centre, Ysbyty Gwynedd, Betsi Cadwaladr University Health Board, Bangor, UK ; Cancer Chronotherapy Team, Cancer Research Centre, Warwick Medical School, Coventry, UK ; Unit 935, French National Institute for Health and Medical Research (INSERM), Villejuif, France ; Dep't of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University, California, USA. *Cancer Medicine, 07 Aug 2018, 7(9):4396-4405 DOI: 10.1002/cam4.1711 PMCID: PMC6143939*

301. Tanja Lange, Stoyan Dimitrov, Jan Born **Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system** Dep't of Neuroendocrinology, University of Lübeck,

Lübeck, Germany. *Ann N Y Acad Sci. 2010 Apr;1193:48-59 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05300.x*

302. Kristen L Knutson, Karine Spiegel, Plamen Penev, Eve Van Cauter **The metabolic consequences of sleep deprivation** *Sleep Med Rev. 2007 Jun;11(3):163-78. PMCID: PMC1991337 DOI: 10.1016/j.smrv.2007.01.002*

303. Maryam Majidinia, Alireza Sadeghpour, Saeed Mehrzadi, Russel J Reiter, Nasrin Khatami, Bahman Yousefi **Melatonin: A pleiotropic molecule that modulates DNA damage response and repair pathways** *J Pineal Res. 2017 Aug;63(1). PMID: 28439991 DOI: 10.1111/jpi.12416*

304. Tao Wei, Cancan Li, Yuanyuan Heng, Xiang Gao, Guimei Zhang, Huachen Wang, Xuan Zhao, Zixiu Meng, Yanbo Zhang, Haifeng Hou **Association between night-shift work and level of melatonin: systematic review and meta-analysis** *Sleep Med. 2020 Nov;75:502-509. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.09.018*

305. V Cheung, V M Yuen, G T C Wong, S W Choi **The effect of sleep deprivation and disruption on DNA damage and health of doctors** *Anaesthesia 2019 Apr;74(4): 434-440. PMID: 30675716 DOI: 10.1111/anae.14533*

306. Jacqueline Kerr, Cheryl Anderson, Scott M Lippman **Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence** *Lancet Oncol. 2017 Aug;18(8):e457-e471. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30411-4*

307. Lawrence H Kushi, Tim Byers, Colleen Doyle, Elisa V Bandera, Marji McCullough, Anne McTiernan, Ted Gansler, Kimberly S Andrews, Michael J Thun; **American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity** American Cancer Society 2006 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee *CA Cancer J Clin. 2006 Sep-Oct;56(5):254-81; quiz 313-4. DOI: 10.3322/canjclin.56.5.254*

308. Eugenia E Calle[1], Carmen Rodriguez, Kimberly Walker-Thurmond, Michael J Thun **Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults** *N Engl J Med. 2003 Apr 24;348(17):1625-38. PMID: 12711737 DOI: 10.1056/NEJMoa021423*

309. Changhan Lee, Lizzia Raffaghello, Sebastian Brandhorst, Fernando M Safdie, Giovanna Bianchi, Alejandro Martin-Montalvo, Vito Pistoia, Min Wei, Saewon Hwang, Annalisa Merlino, Laura Emionite, Rafael de Cabo, Valter D Longo **Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy** Andrus Gerontology Center, Department of Biological Sciences, Norris Cancer Center, University of Southern California, 3715 McClintock Avenue, Los Angeles, CA *Sci Transl Med. 2012 Mar 7;4(124):124ra27.PMC3608686 DOI: 10.1126/ scitranslmed.3003293*

310. Lizzia Raffaghello, Changhan Lee, Fernando M Safdie, Min Wei, Federica Madia, Giovanna Bianchi, Valter D Longo **Starvation-dependent differential stress**

resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy Andrus Gerontology Center, Department of Biological Sciences, Norris Cancer Center, University of Southern California, Los Angeles, CA,*ProcNatlAcad Sci USA 2008 Jun17;105(24):821520.PMC2448817 DOI:10.1073/pnas.0708100105*

311. Aziz Sancar, Russell N Van Gelder **Clocks, cancer, and chronochemotherapy** *Science 2021 Jan 1; 371(6524):eabb0738. PMID: 33384351DOI: 10.1126/science. abb0738* Department of Biochemistry and Biophysics, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC, USA ; Departments of Ophthalmology, Biological Structure, and Laboratory Medicine and Pathology, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, USA

312. Yanyan Yang,Laura A Lindsey-Boltz,Courtney M Vaughn,Christopher P Selby, Xuemei Cao, Zhenxing Liu, David S Hsu, Aziz Sancar **Circadian clock, carcinogenesis, chronochemotherapy connections** Department of Biochemistry and Biophysics, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC, НПА *J Biol Chem. 2021 Sep;297(3):101068. PMCID: PMC8403766 DOI: 10.1016/j.jbc.2021.101068*

313. Dong Dong, Deguang Yang, Luomin Lin, Shuai Wang, Baojian Wu **Circadian rhythm in pharmacokinetics and its relevance to chronotherapy** *Biochem Pharmacol. 2020 Aug;178:114045.PMID: 32446886 DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114045*

314. Joana Bicker, Gilberto Alves, Amílcar Falcão, Ana Fortuna **Timing in drug absorption and disposition: The past, present, and future of chronopharmacokinetics** *Br J Pharmacol. 2020 May; 177(10):2215-2239.PMID: 32056195 PMCID: PMC7174881 DOI: 10.1111/bph.15017*

315. Francis Lévi, Abdoulaye Karaboué, Marie-Christine Etienne-Grimaldi, Gilles Paintaud, Christian Focan, Pasquale Innominato, Mohamed Bouchahda, Gérard Milano, Etienne Chatelut **Pharmacokinetics of Irinotecan, Oxaliplatin and 5-Fluorouracil During Hepatic Artery Chronomodulated Infusion: A Translational European OPTILIV Study** Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Medical Oncology Department, Hepatobiliary Centre, and Radiology Department, Villejuif, France ; Warwick Medical School, University of Warwick, Coventry, UK. *Clin Pharmacokinet. 2017 Feb;56(2):165-177. PMID: 27393140 DOI: 10.1007/s40262-016-0431-2*

316. Viktor Manuel Jooss, Jan Stephan Bolten, Jörg Huwyler, Daniel Ahmed **In vivo acoustic manipulation of microparticles in zebrafish embryos** Acoustics Robotics Systems Lab (ARSL), ETH-Zürich ; Department of Pharmaceutical Sciences, Division of Pharmaceutical Technology, University of Basel, Basel, Switzerland. *Sci Adv. 2022 Mar 25;8(12):eabm2785.PMID: 35333569 PMCID: PMC8956268 DOI: 10.1126/sciadv.abm2785*

317. S. Pané, J. Puigmartí, M. Pinto, E. Mavromanolaki, A. D. Flouris, T. S. Mayor, T. C. Lühmann, D. Sargent, B. J. Nelson **Magnetic small-scale robots: Principles,**

applications and challenges *Public Health Toxicol 2021;1(Supplement 1):A49 DOI: https://doi.org/10.18332 /pht/142290*

318. Yannick Béjot, Henri Bailly, Jérôme Durier, Maurice Giroud **Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century** *Presse Med. 2016 Dec;45(12 Pt 2):e391-e398.PMID: 27816343 DOI: 10.1016/j.lpm.2016.10.003*

319. OECD. *In:* ***Health at a Glance: Europe 2016: State of Health in the EU Cycle.*** **Mortality from heart disease and stroke.** *Paris: OECD Publishing; 2016.*

320. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, Burns R, Rayner M, Townsend N. **European Cardiovascular Disease Statistics** 2017**.** *Brussels: European Heart Network; 2017. CVD-statistics-report-August-2017.pdf*

321. Wei Ruan, Xiaoyi Yuan, Holger K Eltzschig **Circadian rhythm as a therapeutic target** Department of Anesthesiology, McGovern Medical School, University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, TX, USA ; Department of Anesthesiology, The Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, China *Nat Rev Drug Discov.2021Apr;20(4):287-307. DOI: 10.1038/s41573-020-00109-w*

322. Shobhan Gaddameedhi, Panshak Dakup et al. **The circadian clock protects against ionizing radiation-induced cardiotoxicity** Washington State University College of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences *Published in the FASEB Journal, Volume 34, Issue 2 Feb 2020 Pages 1913-3431*

323. W. J. Friedman. **About Time: Inventing the Fourth Dimension.** *Pp. 148 MIT Press: Cambridge, Mass. 1990. Published online by Cambridge University Press: 09-07-2009*

324. William J. Friedman **The meaning of "time" in episodic memory and mental time travel** *Published online by Cambridge University Press:29 October 2007 Behavioral and Brain Sciences,Vol 30, Issue 3, June 2007, pp.323 DOI: https://doi.org/ 10.1017/ S0140525X07002087*

325. Stanford Encyclopedia of Philosophy *First published Mon Aug 28, 2000; substantive revision Fri May 10, 2019*

326. C. M. McCay, Mary F. Crowell, L. A. Maynard **The Effect of Retarded Growth Upon the Length of Life Span and Upon the Ultimate Body Size** Animal Nutrition Laboratory, Cornell University, Ithaca *The Journal of Nutrition, Volume 10, Issue 1, July 1935, Pages 63–79, Published: 01 July 1935 https://doi.org/10.1093/jn/10.1.63*

327. Isabella Grabski, Jovana Andrejevic **Can Calorie Restriction Extend Your Lifespan?** Harvard University. *02/08/2020*

328. Susan Jebb Professor of Diet and Population Health **The Big Crash Diet Experiment** *Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford 30-5-2018*

329. Prof William E Kraus, Manjushri Bhapkar, Kim M Huffman, Carl F Pieper, Sai Krupa Das, Leanne M Redman et al. **2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2,**

randomised controlled trial *The Lancet Diabetes & Endocrinology VOLUME 7, ISSUE 9, P673-683, SEPTEMBER 01, 2019 DOI: https:// doi. org/10.1016/ S2213-8587(19)30151-2*

330. Oren Froy, Nava Chapnik, Ruth Miskin **Relationship between calorie restriction and the biological clock: lessons from long-lived transgenic mice** *Institute of Biochemistry, Food Science and Nutrition, Faculty of Agricultural, Food and Environmental Quality, The Hebrew University of Jerusalem, Rehovot, Israel Rejuvenation Res. 2008 Apr;11(2):467-71. PMID: 18321196 DOI: 10.1089/rej.2008.0669*

331. Akhand Pratap Singh, Rachna Singh, Sumit Singh Verma, Vipin Rai, Catherine H Kaschula, Pralay Maiti, Subash Chandra Gupta **Health benefits of resveratrol: Evidence from clinical studies** School of Materials Science and Technology, Indian Institute of Technology (BHU), Varanasi, India ; Department of Chemistry and Polymer Science, Stellenbosch University, Stellenbosch, South Africa. *Med Res Rev. 2019 Sep;39(5):1851-1891. PMID: 30741437 DOI: 10.1002/med.21565*

332. Live Long in Good Health: Could Calorie Restriction Mimetics Hold the Key? *National Institute on Aging, Maryland U.S.A. January 29, 2020 https://www. nia.nih.gov/news/live-long-good-health-could-calorie-restriction-mimetics-hold-key*

333. Candice E. Van Skike et al. **mTOR drives cerebrovascular, synaptic, and cognitive dysfunction in normative aging** Department of Cellular and Integrative Physiology, Barshop Institute for Longevity and Aging Studies, University of Texas Health San Antonio, Texas ; Department of Biomedical Engineering, Department of Neuroscience, University of Kentucky, Lexington, Kentucky ; Department of Biology and Nathan Shock Center of Excellence in the Basic Biology of Aging.University of Alabama at Birmingham, USA. *Aging CellVolume 19, Issue 1 Jan 2020 https://onlinelibrary.wiley.com/ doi/10.1111/ acel.13057*

334. John W. Apolzan, Elizabeth M. Venditti, Sharon L. Edelstein, William C. Knowler, Dana Dabelea, Edward J. Boyko, Xavier Pi-Sunyer, Rita R. Kalyani, Paul W. Franks, Preethi Srikanthan and Kishore M. Gadde **Long-Term Weight Loss With Metformin or Lifestyle Intervention in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study** *Annals of Internal Medicine 21-5-2019 doi.org/10.7326/M18-1605*

335. Andres E Carrillo, Andreas D Flouris **Caloric restriction and longevity: effects of reduced body temperature** FAME Laboratory, Institute of Human Performance and Rehabilitation, Centre for Research and Technology Thessaly, Trikala, Greece. *Ageing Res Rev. 2011 Jan;10(1):153-62.PMID: 20969980 DOI: 10.1016/j.arr.2010.10.001*

336. Masamichi J Hayashi, Richard B Ivry **Duration Selectivity in Right Parietal Cortex Reflects the Subjective Experience of *Time*** *Department of Psychology, University of California at Berkeley, Berkeley, California, J Neurosci. 2020 Sep 30;40(40): 7749-7758. PMID: 32928883 PMCID: PMC7531545 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0078-20.2020*

337. André Klarsfeld, Serge Birman and François Rouyer **2017 Nobel Prize in Medicine: Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash and Michael W. Young** *Med Sci (Paris) Volume 34, Number 5, May 2018 https://doi.org/10.1051/medsci/20183405023*

338. Andrea Nani, Jordi Manuello, Donato Liloia, Sergio Duca, Tommaso Costa, Franco Cauda **The Neural Correlates of Time: A Meta-analysis of Neuroimaging Studies** GCS-fMRI, Koelliker Hospital, Turin ; Department of Psychology, University of Turin, Italy *J Cogn Neurosci. 2019 Dec;31(12):1796-1826. PMID: 31418337DOI: 10.1162/jocna01459*

339. Dr Demetrios Matsakis, **Chief Scientist For Time Services At The U.S. Naval Observatory ;** Parameswar Banerjee , Demetrios Matsakis **An Introduction to Modern Timekeeping and Time Transfer** *Springer Link Book,2023 https://link.springer.com/ book/ 10.1007/978-3-031-30780-5*

340. Arthur S. Eddington**, The Nature of the Physical World,** *An Annotated Edition, November 2014 Edition: Cambridge Scholars Publishing 2014 Publisher: Cambridge Scholars Publishing Editor: H.G. Callaway ISBN: 9781443863865*

341. *MECHE PEOPLE: Seth Lloyd | MIT Department of Mechanical Engineering https://meche.mit.edu/people/faculty/SLLOYD@MIT.EDU*

342. Nicola Binetti et al. **Uncoupling Sensation and Perception in Human Time Processing** UCL Interaction Centre, University College London; MRC Cognition and Brain Sciences Unit, University of Cambridge; Wellcome Centre for Human Neuro-imaging, UCL Queen Square Institute of Neurology © 2020 Massachusetts Institute of Technology, USA *Journal of Cognitive Neuroscience* July 01 2020 32 (7): 1369–1380.

343. Coull JT. **fMRI studies of temporal attention: allocating attention within, or towards, time. Laboratoire de Neurobiologie de la Cognition (LNC), Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Marseille, France.** *Cogn Brain Res 2004;21:216-26. Journal of Neuroscience 30 September 2020, 40 (40) 7749-7758 PMID: 15464353, DOI : https:// doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0078-20.2020 DOI: 10.1016/j.cogbrainres. 2004.02.011[PubMed].*

344. Meck WH**, Malapani** C. **Neuroimaging of interval timing.** Department of Psychological and Brain Sciences, Duke University, Durham ; Temporal Cognition Laboratory, New York State Psychiatric Institute, Columbia University, New York, NY, United States *Cogn Brain Res 2004;21:133-7. [PubMed] [Google Scholar]*

345. Haber SN**. The primate basal ganglia: parallel and integrative networks**. Department of Pharmacology and Physiology, University of Rochester School of Medicine, Rochester, NY, USA ; *J Chem Neuroanat 2003;26:317-30. [PubMed] [Google Scholar]*

346. *Coull* ***JT, Hwang*** *HJ, Leyton M, Dagher A.* ***Dopamine precursor depletion impairs timing in healthy volunteers by attenuating activity in putamen and supplementary motor area.*** Laboratoire des Neurosciences Cognitives, Aix-Marseille University and CNRS, 13331 Marseille cedex 3, France ; McConnell Brain Imaging Centre, Montreal

Neurological Institute, McGill University, Quebec H3A 2B4, Canada; *J neurosci 2012;32:16704-15. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]*

347. *Grondin S.* ***Timing and time perception: a review of recent behavioral and neuroscience findings and theoretical directions.*** *Université Laval, Québec, Canada. Atten Percept Psychophys 2010 ; 72:561-82 PMID: 20348562 DOI: 10.3758/APP.72.3.561. [PubMed] [Google Scholar]*

348. Nathan S Jacobs, Timothy A Allen, Natalie Nguyen, Norbert J Fortin **Critical role of the hippocampus in memory for elapsed time** Department of Neurobiology and Behavior, University of California, Irvine, CA, USA. *J Neurosci. 2013 Aug 21;33(34):13888-93. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1733-13.2013*

349. Eichen**baum** H, Cohen N. **From conditioning to conscious recollection: memory systems of the brain.** Boston University, University of Illinois, *New York:Oxford University Press 2001, Oxford Academy,* Published online: 1 January 2008, Published in print: 9 December 2004 *[Google Scholar]*

350. Teixeira S, Machado S, Paes F, et al. **Time perception distortion in neuropsychiatric and neurological disorders.** Brain Mapping and Sensory Motor Integration, Institute of Psychiatry of Federal University of Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ), Brazil. *CNS Neurol Disord Drug Targets 2013; 12:567-82. [PubMed] [Google Scholar]*

351. Kornbrot DE, Msetfi RM, Grimwood MJ. **Time perception and depressive realism: judgment type, psychophysical functions and bias**. University of Hertfordshire, UK *PLoS One 2013;8:e71585 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]*

352. Droit-Volet S. **Time perception, emotions and mood disorders**. Blaise Pascal University, CNRS, Clermont-Ferrand, France *J Physiol Paris 2013;107:255-64. [PubMed] [Google Scholar]*

353. Bonnot O, de Montalembert M, Kermarrec S, et al. **Are impairments of time perception in schizophrenia a neglected phenomenon?** Child and Adolescent Department, Reference Center for Rare Disease with Psychiatric Expression, Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, France *J Physiol Paris 2011;105:164-9. [PubMed] [Google Scholar]*

354. Smith JG, Harper DN, Gittings D, Abernethy D. **The effect of Parkinson's disease on time estimation as a function of stimulus duration range and modality.** School of Psychology and Clinical Language Sciences, University of Reading, Reading, UK. PMID: 17343966 DOI: 10.1016/j.bandc.2007.01.005 *Brain Cogn 2007;64:130-43. [PubMed] [Google Scholar]*

355. Isabella Grabski , 11 June 1921 **Dedicated models: scalar expectancy theory ,** Biostatistics department, Biological and Biomedical Sciences program at Harvard Medical School. https://sitn.hms.harvard.edu/flash/2021 **How Our Brains Estimate Time** *- Science in the News (harvard.edu)*

356. Dr Michael Snyder, Sophia Miryam Rose, MD, Reza Sailani, PhD, Kevin Contrepois, PhD, Monika Avina, Melanie Ashland and Anne Brunet, **The 4 Types of Aging ,** Stanford Cardiovascular Institute, Stanford Bio-X, Stanford University School of Medicine , *Nature Medicine volume 26, pages 83–90 (2020)*

357. David Ray, Gareth Kitchen, University of Oxford, University of Manchester **Body clock affects how the immune system works – new findings** *Published: The Conversation, January 8, 2020 4.20pm CET Updated: Jan. 8, 2020 4.46pm CET*

358. Gareth B. Kitchen Peter S. Cunningham, Toryn M. Poolman and David W. Ray **The clock gene *Bmal1* inhibits macrophage motility, phagocytosis and impairs defense against pneumonia,** The Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS), *Edited by Joseph S. Takahashi, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, and approved December 12, 2019 (received for review September 18, 2019), January 3, 2020, https://doi.org/10.1073/pnas. 1915932117*

359. Tina Sundelin, MSc, Mats Lekander, PhD, Göran Kecklund, PhD, Eus J. W. Van Someren, PhD, Andreas Olsson, PhD, John Axelsson, PhD **Cues of Fatigue: Effects of Sleep Deprivation on Facial Appearance,** Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, *Sleep, Volume 36, Issue 9, 1 September 2013, Pages 1355–1360, https://doi.org/10.5665/sleep.2964*

360. Elizabeth E. Devore, Francine Grodstein, Jeanne F. Duffy, Meir J. Stampfer, Charles A. Czeisler, Eva S. Schernhammer **Sleep Duration in Midlife and Later Life in Relation to Cognition,** Department of Medicine, Channing Division of Network Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA , *Journal of the American Geriatrics Society, 01 May 2014 https://doi.org/10.1111/jgs.12790 PMID: 24786726 PMCID: PMC4188530 DOI: 10.1111/jgs.12790*

361. Roenneberg T, Winnebeck EC, Klerman EB. **Daylight saving time and artificial time zones. A battle between biological and social times.** Institute of Medical Psychology, Ludwig Maximilian University of Munich, Munich, Germany ; Division of Sleep and Circadian Disorders, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, United States. *Front Physiol.2019 : 10:944.PMID: 31447685 PMCID: PMC6692659 DOI: 10.3389/fphys.2019.00944*

362. Michael Poteser , Hanns Moshammer **Daylight Saving Time Transitions: Impact on Total Mortality** Department of Environmental Health, Center for Public Health, Medical University of Vienna, Kinderspitalgasse 15, 1090 Vienna, Austria ; Nukus branch of Tashkent Pediatric Medical Institute, Department of Hygiene, 230100 Nukus, Uzbekistan. *Int J Environ Res Public Health. 2020 Mar 2;17(5):1611. 17051611. PMID: 32131514 PMCID: PMC7084938 DOI: 10.3390/ ijerph17051611*

363. Hanxin Zhang, Torsten Dahlén, Atif Khan, Gustaf Edgren and Andrey Rzhetsky **Measurable health effects associated with the daylight saving time shift** *Department of Medicine, and Institute of Genomics and Systems Biology, The University of*

Chicago, Chicago, Illinois, United States of America.; Department of Medicine Solna, Clinical Epidemiology Division, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. PLoS Comput Biol. 2020 Jun; 16(6): e1007927. doi: 10.1371/journal.pcbi. 1007927 PMCID: PMC 7302868 PMID: 32511231

364. John B. West **The strange history of atmospheric oxygen** University of California San Diego First published: 28 March 2022 *doi.org/10.14814/phy2.15214*

365. Knoll, A. H. , Canfield, D. E. , Konhauser, K. **Fundamentals of geobiology** *Wiley; 2012.* Harvard University, USA ; University of Southern Denmark ; University of Alberta, Canada *[Google Scholar] First published:30 March 2012 Print ISBN:9781118280812 |Online ISBN:9781118280874 |DOI:10.1002/9781118280874 Blackwell Publishing Ltd*

366. Michael Snyder, PhD, professor and chair of genetics. **'Ageotypes' provide window into how individuals age, Stanford study reports Stanford scientists have identified specific biological pathways along which individuals age over time**. Stanford University, USA, *January 13, 2020* - By Hanae Armitage

367. https://www.un.org/development/desa/pd/content/world-population-ageing-2017-highlights Population Division (un.org)

368. Melzer D, Pilling LC, and Ferrucci L (2020). **The genetics of human ageing**. Medical School, University of Exeter, Exeter, UK. ; School of MedicineUniversity of Connecticut, Farmington, CT, USA. ; National Institute on Aging, Baltimore, MD, USA. *Nat Rev Genet 21, 88–101. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]*

369. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, and Kroemer G (2013). **The hallmarks of aging**. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Instituto Universitario de Oncología (IUOPA), Universidad de Oviedo, Oviedo, Spain.*Cell 153, 1194–1217. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]*

370. de Lange T (2018). **Shelterin-Mediated Telomere Protection**. Laboratory of Cell Biology and Genetics, Rockefeller University, New York, NY, USA *Annu Rev Genet* 52, 223–247. *[PubMed] [Google Scholar]*

371. van Steensel B, Smogorzewska A, and de Lange T (1998). **TRF2 protects human telomeres from end-to-end fusions.** The Rockefeller University, New York, New York, USA *Cell 92, 401–413. [PubMed] [Google Scholar]*

372. Colla S, Ong DS, Ogoti Y, Marchesini M, Mistry NA, Clise-Dwyer K, Ang SA, Storti P, Viale A, Giuliani N, et al. (2015). **Telomere dysfunction drives aberrant hematopoietic differentiation and myelodysplastic syndrome**. Department of Leukemia, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA. *Cancer Cell* 27, *644–657. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]*

373. Coppe JP, Desprez PY, Krtolica A, and Campisi J (2010). **The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression.** Life Sciences

Division, Lawrence Berkeley National Laboratory, Berkeley, California, USA. *Annu Rev Pathol 5, 99–118. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list] PMID: 20078217 PMCID: PMC4166495 DOI: 10.1146/annurev-pathol-121808-102144*

374. Shay JW, Pereira-Smith OM, and Wright WE (1991). **A role for both RB and p53 in the regulation of human cellular senescence**. Department of Cell Biology and Neuroscience, University of Texas, Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA *Exp Cell Res 196, 33–39. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]*

375. Olovnikov, *A.M. (1973-09-14). "**A theory of marginotomy: The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon**". Journal of Theoretical Biology. 41 (1): 181–190 Bibcode:1973 JThBi..41..181O doi:10.1016/0022-5193(73)90198-7. PMID 4754905.*

376. Maciejowski J, and de Lange T (2017). **Telomeres in cancer: tumour suppression and genome instability**. Laboratory for Cell Biology and Genetics, The Rockefeller University, 1230 York Avenue, New York, New York 10065, USA. *Nat Rev Mol Cell Biol 18, 175–186. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]*

377. Coppe JP, Desprez PY, Krtolica A, and Campisi J (2010). **The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression**. Life Sciences Division, Lawrence Berkeley National Laboratory, Berkeley, California, USA. PMID: 20078217 PMCID: PMC4166495 DOI: 10.1146/annurev-pathol-121808-102144 *Annu Rev Pathol 5, 99–118. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar*]

378. Nassour J, Radford R, Correia A, Fuste JM, Schoell B, Jauch A, Shaw RJ, and Karlseder J (2019). **Autophagic cell death restricts chromosomal instability during replicative crisis.** The Salk Institute for Biological Studies, La Jolla, CA, USA. ; 2Institute of Human Genetics, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany.*Nature 565, 659–663. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]*

379. US National Library of Medicine. **Stress** *https://medlineplus.gov/ency/article/003211.htm.*

380. Walter Bradford Cannon (1915). **Bodily changes in pain, hunger, fear, and rage**. Columbia University, New York, USA *: Appleton-Century-Crofts. p. 211.*

381. Selye H. **The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation** Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA ; McGill University, Montreal, Quebec, Canada and the Université de Montréal *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1946;6(2):117-230 PMID: 21025115 DOI: 10.1210/jcem-6-2-117*

382. Renee Stepler **World's centenarian population projected to grow eightfold by 2050** *Pew Research Center, 901 E St. NW Suite 300 Washington, D.C. April 21, 2016*

383. The Office for National Statistics, UK Statistics Authority **One third of babies born in 2013 are expected to live to 100** *ONS. 11 December 2013. Retrieved 1 May 2016.*

384. Nir Barzilai **What Do Centenarians Know That the Rest of Us Don't?** *National Geographic, Published November 27, 2015 https://www.nationalgeographic.com/science/article/151127*

385. Richard S Lee, Peter P Zandi, Alicia Santos, Anna Aulinas, Jenny L Carey, Susan M Webb, Mary E McCaul, Eugenia Resmini and Gary S Wand, **Cross-species Association Between Telomere Length and Glucocorticoid Exposure,** *J Clin Endocrinol Metab 2021 Dec; 106(12): e5124–e5135. Published online 2021 Jul 15 doi: 10.1210/clinem/dgab519 PMC8787853 PMCID: PMC8787853 PMID: 34265046*

386. Costantini D, Marasco V, Møller AP. **A meta-analysis of glucocorticoids as modulators of oxidative stress in vertebrates.** Institute for Biodiversity, Animal Health and Comparative Medicine, College of Medical, Veterinary and Life Sciences. University of Glasgow, Graham Kerr Building, Glasgow, UK. *J Comp Physiol B. 2011;181(4):447-456. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list] PMID: 21416253 DOI: 10.1007/s00360-011-0566-2*

387. de Punder K, Heim C, Wadhwa PD, Entringer S, 2019. **Stress and immunosenescence: the role of telomerase**. Charité - Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health (BIH), Institute of Medical Psychology, Berlin, Germany; Department of Biobehavioral Health, College of Health and Human Development, Pennsylvania State University, USA. *Psychoneuroendocrinology 101, 87–100. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list] PMID: 30445409 PMCID: PMC6458519 DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.10.019*

388. Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, Sivatchenko A, Kerber RA, 2003**. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older**. Department of Human Genetics, University of Utah, Salt Lake City, UT 84112, USA. *Lancet 361 (9355), 393–395. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] PMID: 12573379 DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12384-7*

389. Epel ES, Prather AA, 2018. **Stress, telomeres, and psychopathology: toward a deeper understanding of a triad of early aging**. Department of Psychiatry; Center for Health and Community; Aging, Metabolism, and Emotions Center; University of California, San Francisco, California, USA; *Annu. Rev. Clin. Psychol 14, 371–397. 10.1146/annurev-clinpsy-032816-045054. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef]* PMID: 29494257 PMCID: PMC7039047 DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-032816-045054

390. Jiang Y, Da W, Qiao S, Zhang Q, Li X, Ivey G, Zilioli S, 2019. **Basal cortisol, cortisol reactivity, and telomere length: a systematic review and meta-analysis**. *Psychoneuroendocrinology 103, 163–17210.1016/j.psyneuen.2019.01.022. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]*

391. Bosquet Enlow M, Sideridis G, Bollati V, Hoxha M, Hacker MR, Wright RJ, 2019. **Maternal cortisol output in pregnancy and newborn telomere length: evidence for sex-specific effects**. Department of Psychiatry, Boston Children's

Hospital, 300 Longwood Ave, AT-120.3, Mailstop BCH 3199, Boston, MA 02115, USA, Department of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, MA, USA *Psychoneuroendocrinology 102, 225–235. 10.1016/ j.psyneuen. 2018.12.222. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]*

392. Sophie Reichert , Antoine Stier **Does oxidative stress shorten telomeres *in vivo*? A review** Institute of Biodiversity, Animal Health and Comparative Medicine, University of Glasgow, Glasgow, UK. ; Department of Animal and Plant Science, University of Sheffield, Sheffield, UK. *Biol Lett. 2017 Dec;13(12):20170463. doi: 10.1098/rsbl.2017.0463.*

393. Vasileios Kordinas, Anastasios Ioannidis , Stylianos Chatzipanagiotou **The Telomere/Telomerase System in Chronic Inflammatory Diseases. Cause or Effect?** *Genes (Basel) 2016 Sep 3;7(9):60 PMID: 27598205 PMCID: PMC5042391 DOI: 10.3390/genes7090060*

394. Marcia Bellon, Christophe Nicot **Telomere Dynamics in Immune Senescence and Exhaustion Triggered by Chronic Viral Infection,** Department of Pathology, Center for Viral Pathogenesis, University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS, USA. *Viruses 2017 Oct 5;9(10):289 PMID: 28981470 PMCID: PMC5691640 DOI: 10.3390/v9100289*

395. Deepavali Chakravarti, Kyle A LaBella, Ronald A DePinho **Telomeres: history, health,** and **hallmarks of aging,** *Cell 2021 Jan 21;184(2):306-322. PMCID: PMC808 1271* PMID: 33450206 *doi: 10.1016/j.cell.2020.12.028. Epub 2021 Jan 14.*

396. Claudia Eberle, Teresa Fasig, Franziska Brüseke and Stefanie Stichling **Impact of maternal prenatal stress by glucocorticoids on metabolic and cardiovascular outcomes in their offspring: A systematic scoping review** Medicine with Specialization in Internal Medicine and General Medicine,Hochschule Fulda-University of Applied Sciences, Fulda, Germany *PloS*

One 2021; 16(1): e0245386. Published online 2021 Jan 22. doi: 10.1371/journal.pone. 0245386 PMCID: PMC7822275 PMID: 33481865

397. Nicolas C Nicolaides, Elli Kyratzi, Agaristi Lamprokostopoulou, George P Chrousos, Evangelia Charmandari **Stress, the stress system and the role of glucocorticoids** Division of Endocrinology, Metabolism and Diabetes, First Department of Pediatrics, University of Athens Medical School, 'Aghia Sophia' Children's Hospital, Athens, Greece. *Neuroimmunomodulation 2015;22(1-2):6-19. doi: 10.1159/000362736 Epub 2014 Sep 12. PMID: 25227402 DOI: 10.1159/000362736*

398. George P Chrousos **Stress and disorders of the stress system** Aghia Sophia Children's Hospital, University of Athens, Greece. *Nat Rev Endocrinol. 2009 Jul; 5(7):374-81. Epub 2009 Jun 2. PMID: 19488073 DOI: 10.1038/nrendo.2009.106*

399. Claudia Eberle, Christoph Ament **Diabetic and metabolic programming : mechanisms altering the intrauterine milieu** Medical Clinic and Policlinic IV, Ludwig Maximilian University of Munich, Germany ; Division of Endocrinology,

Diabetes and Clinical Nutrition, University Hospital of Zurich, Zurich, Switzerland. *ISRN Pediatr..Epub 2012 Nov 20. PMID: 23213562 PMCID: PMC3508573 DOI: 10.5402/2012/975685*

400. Sonja Entringer, Claudia Buss, James M Swanson, Dan M Cooper, Deborah A Wing, Feizal Waffarn, Pathik D Wadhwa **Fetal programming of body composition, obesity, and metabolic function: the role of intrauterine stress and stress biology** Department of Pediatrics, School of Medicine, University of California, Irvine, CA 92697-4260, USA. *J Nutr Metab. 2012:2012:632548. Epub 2012 May 10. PMID: 22655178 PMCID: PMC3359710 DOI: 10.1155/2012/632548*

401. Catherine Monk, Julie Spicer, Frances A Champagne **Linking prenatal maternal adversity to developmental outcomes in infants: the role of epigenetic pathways** *Columbia University, New York, NY, USA.Dev Psychopathol. 2012 Nov;24(4):1361-76. PMID: 23062303 PMCID: PMC3730125 DOI: 10.1017/S0954579412000764*

402. Geertje Goedhart, Tanja G M Vrijkotte, Tessa J Roseboom, Marcel F van der Wal, Pim Cuijpers, Gouke J Bonsel **Maternal cortisol and offspring birthweight: results from a large prospective cohort study** Public Health Service, Department of Epidemiology, Documentation and Health Promotion, Amsterdam, The Netherlands. *Psychoneuroendocrinology 2010 Jun; 35(5):644-52. Epub 2009 Nov 3. MID: 19889503 DOI: 10.1016/ j.psyneuen.2009.10.003*

403. Priya Balasubramanian, Pratibha A Varde, Simon Labib Abdallah, Sonia MNajjar, P S MohanKumar, Sheba M J MohanKumar **Differential effects of prenatal stress on metabolic programming in diet-induced obese and dietary-resistant rats** Toledo College of Medicine, Toledo, Ohio , Michigan State University, East Lansing, Michigan, USA *Am J Physiol Endocrinol Metab. 2015 Sep 15;309(6):E582-8. Epub 2015 Jul 28. PMID: 26219866 PMCID: PMC4572454 DOI: 10.1152/ajpendo.00167.2015*

404. Aimée E van Dijk , Manon van Eijsden, Karien Stronks, Reinoud J B J Gemke, Tanja G M Vrijkotte **The association between prenatal psychosocial stress and blood pressure in the child at age 5-7 years** Department of Public Health, Academic Medical Center-University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands. *PLoS One 2012;7(8):e43548. Epub 2012 Aug 21. PMID: 22927987 PMCID: PMC3424234 DOI: 10.1371/journal.pone.0043548*

405. Jan M van Deursen **The role of senescent cells in ageing** Department of Pediatric and Adolescent Medicine and Department of Biochemistry and Molecular Biology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota, USA. *Nature 2014 May 22;509(7501):439-46. PMID: 24848057 PMCID: PMC4214092 DOI: 10.1038/nature 13193*

406. Zehuan Liao, Damien Chua, Nguan Soon Tan **Reactive oxygen species: a volatile driver of field cancerization and metastasis** *Nanyang Technological* University Singapore, 60 Nanyang Drive, Singapore, 637551, Singapore. Karolinska Institutet, Biomedicum, Solnavägen 9, SE-17177, Stockholm, Sweden. *Mol Cancer. 2019 Mar 30;18(1):65. doi: 10.1186/s12943-019-0961-y.*

407. Nicolás Herranz, Jesús Gil **Mechanisms and functions of cellular senescence** MRC London Institute of Medical Sciences, London, United Kingdom. Institute of Clinical Sciences, Faculty of Medicine, Imperial College London, London, United Kingdom. *J Clin Invest. 2018 Apr 2;128(4):1238-1246. PMID: 29608137*

408. Rafik Salama, Mahito Sadaie, Matthew Hoare, Masashi Narita **Cellular senescence and its effector programs** Cancer Research UK Cambridge Institute, University of Cambridge, Cambridge CB2 0RE, United Kingdom; *Genes Dev. 2014 Jan 15;28(2):99-114. PMID: 24449267 PMCID: PMC3909793 DOI: 10.1101/gad.235184.113*

409. Darwin, C. (2007) [1872]. **The expression of the emotions in man and animals.** *New York: Filiquarian. ISBN 978-0-8014-1990-4.*

410. Erich R. Bühler **How stress affects your perception of time** Hanna Prodigy and Enterprise Agility University *Published in Enterprise Agility Magazine 31 Oct. 2023 https://eau.university/*

411. Kathryne Van Hedger, Elizabeth A. Necka, Anam K. Barackzai & Greg J. Norman **The influence of social stress on time perception and psychophysiological reactivity** Departments of Psychology and Psychiatry, University of Chicago, Illinois, USA. *Psychophysiology 2017 May; 54(5): 706–712. Published online 2017 Jan 31. doi: 10.1111/psyp.1 2836 PMCID: PMC5529171 NIHMS871243*

412. Julie Papastamatelou, Alexander Unger, Orestis Giotakos & Fotini Athanasiadou **Is Time Perspective a Predictor of Anxiety and Perceived Stress? Some Preliminary Results from Greece** University of applied Management Studies, National and Kapodistrian University of Athens, University of Ludwigshafen on the Rhine, obrela.gr *Psychological Studies Article Published: 06 November 2015 volume 60, pages468–477 (2015)*

413. Joe Dawson and Scott Sleek **The Fluidity of Time: Scientists Uncover How Emotions Alter Time Perception** *Association for Psychological Science September 28, 2018 https://www.psychologicalscience.org/observer/the-fluidity-of-time*

414. Catalin V. Buhusi & Warren H. Meck **What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing** Department of Psychological and Brain Sciences, Duke University, 27708, North Carolina, USA *Nature Reviews Neuroscience volume 6, pages755–765 (2005) Published: 15 September 2005*

415.SHENGJIA ZHANG, JING YE, CHENGLIN MIAO, ALBERT TSAO, IGNAS CERNIAUS KAS, DEBORA LEDERGERBER, MAY-BRITT MOSER & EDVARD I. MOSER **Optogenetic Dissection of Entorhinal-Hippocampal Functional Connectivity** Kavli Institute for Systems Neuroscience and Centre for Neural Computation, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway *SCIENCE 5 Apr 2013 Vl 340, Iss6128 DOI: 10.1126/science.1232627*

416. Mihaly Csikszentmihalyi, pioneering psychologist and 'father of flow,' 1934–2021, **Flow The Psychology of Optimal Experience,** Professor chairing the

Department of Psychology, University of Chicago, Professor at Claremont Graduate University and founder of its Quality of Life Research Center.

417. Michel Failing & Jan Theeuwes **Selection history: How reward modulates selectivity of visual attention,** Department of Experimental and Applied Psychology, Vrije Universiteit Amsterdam, The Netherlands *Psychon Bull Rev. 2018; 25(2): 514–538. Published online 2017 Oct 4. doi: 10.3758/s13423-017-1380-y PMCID: PMC5902518 PMID: 28986770*

418. Philip A Gable, Andrea L Wilhelm, Bryan D Poole **How Does Emotion Influence Time Perception? A Review of Evidence Linking Emotional Motivation and Time Processing** Department of Psychological and Brain Sciences, University of Delaware, Newark, DE, USA. Department of Behavioral and Social Sciences, Lee University, Cleveland, TN, USA. *Front Psychol. 2022 Apr 27:13:848154. eCollection 2022. PMID: 35572264 PMCID: PMC9094696 DOI: 10.3389/fpsyg.2022.848154*

419. Raffaella Faraonio **Oxidative Stress and Cell Senescence Process** Department of Molecular Medicine and Medical Biotechnologies, University of Naples Federico II,Naples, Italy; *Antioxidants (Basel). 2022 Sep; 11(9): 1718. Published online 2022 Aug 30. doi: 10.3390/antiox11091718 PMCID: PMC9495308 PMID: 36139791*

420. Harvard Health Publishing, Harvard Medical School; **Understanding antioxidants** January 31, 2019, https://www.health.harvard.edu/staying-healthy/understanding-antioxidants

421. Hubert M. Taïeb, Daniela S. Garske, Jörg Contzen, Manfred Gossen, Luca Bertinetti, Tom Robinson & Amaia Cipitria **Osmotic pressure modulates single cell cycle dynamics inducing reversible growth arrest and reactivation of human metastatic cells** Department of Biomaterials, Max Planck Institute of Colloids and Interfaces, Potsdam, Germany; *Scientific Reports volume 11, Article number: 13455 (2021) Published: 29 June 2021*

422. Nicola S Schutte, John M Malouff **The Relationship Between Perceived Stress and Telomere Length: A Meta-analysis** University of New England, Armidale, NSW, Australia. *Stress Health 2016 Oct;32(4):313-319 Epub 2014 Nov 13 PMID: 25393133 DOI: 10.1002/smi.2607*

423. Maya B Mathur, Elissa Epel, Shelley Kind, Manisha Desai, Christine G Parks, Dale P Sandler, Nayer Khazeni **Perceived stress and telomere length: A systematic review, meta-analysis, and methodologic considerations for advancing the field** Quantitative Sciences Unit, Stanford University, Palo Alto, CA, USA ; Department of Psychiatry, University of California, San Francisco, CA, USA ; Department of Psychological & Brain Sciences, Boston University, MA, USA. *Brain Behav Immun. 2016 May:54:158-169. Epub 2016 Feb 4. PMID: 26853993 PMCID: PMC5590630 DOI: 10.1016/j.bbi.2016.02.002*

424. Jue Lin, Elissa Epel **Stress and telomere shortening: Insights from cellular mechanisms** UCSF Department of Biochemistry and Biophysics, San Francisco,

UCSF Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, San Francisco, CA, USA. *Ageing Res Rev. 2022 Jan:73:101507. Epub 2021 Nov 1. PMID: 34736994 PMCID: PMC 8920518 DOI: 10.1016/j.arr.2021.101507*

425. Pedro A Pousa, Raquel M Souza, Paulo Henrique M Melo, Bernardo H M Correa, Tamires S C Mendonça, Ana Cristina Simões-E-Silva, Débora M Miranda **Telomere Shortening and Psychiatric Disorders: A Systematic Review** Laboratory of Molecular Medicine and Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. *Cells. 2021 Jun 7;10(6):1423. PMID: 34200513 PMCID: PMC8227190 DOI: 10.3390/cells10061423*

426. Elissa S. Epel and Aric A. Prather **Stress, Telomeres, and Psychopathology: Toward a Deeper Understanding of a Triad of Early Aging** Department of Psychiatry; University of California, San Francisco, USA *Annu Rev Clin Psychol. 2018 May 7; 14: 371–397. Published online 2018 Mar 1. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-032816-045054 PMCID: PMC7039047 NIHMSID: NIHMS1069272 PMID: 29494257*

427. Na Cai **Molecular signatures of major depression** Wellcome Trust Centre for Human Genetics, University of Oxford, Oxfordshire, UK. *Curr Biol. 2015 May 4; 25 (9):1146-56. Epub 2015 Apr 23. PMID: 25913401 PMCID: PMC4425463 DOI: 10.1016/ j.cub.2015.03.008*

428. Eleanor A Maguire, Katherine Woollett, Hugo J Spiers **London taxi drivers and bus drivers: a structural MRI and neuropsychological analysis** Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, University College London, London, UK *Hippocampus. 2006;16(12):1091-101. PMID: 17024677 DOI: 10.1002/*

429. Claudia Lex, Eva Bäzner, Thomas D Meyer **Does stress play a significant role in bipolar disorder? A meta-analysis** Villach General Hospital, Dep't of Psychiatry, Austria; Eberhard Karls University, Tübingen, Germany; McGovern Medical School, Dep't of Psychiatry, University of Texas, Houston, USA. *J Affect Disord. 2017 Jan 15:208:298-308. PMID: 27794254 DOI: 10.1016/j.jad.2016.08.057*

430. Linda Broer et al. **Meta-analysis of telomere length in 19,713 subjects reveals high heritability, stronger maternal inheritance and a paternal age effect** Department of Epidemiology, Erasmus Medical Center, Rotterdam and Consortium for Healthy Aging, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands. *Eur J Hum Genet. 2013 Oct;21(10):1163-8. Epub 2013 Jan 16. PMID: 23321625 PMCID: PMC3778341 DOI: 10.1038/ejhg.2012.303*

431. Laura C Collopy et al. **Triallelic and epigenetic-like inheritance in human disorders of telomerase** Queen Mary University of London, UK ; Oncology Unit, Kuala Lumpur Hospital, Malaysia; Children's Hospital, Medical Center, Petach Tikvah, Israel; *Blood. 2015 Jul 9;126(2):176-84. PMID: 26024875 PMCID: PMC4574016 DOI: 10.1182/blood-2015-03-633388*

432. Laura K.M. Han et al. **Epigenetic Aging in Major Depressive Disorder**

VU University Medical Center, Amsterdam; Pharmacy School of Virginia University, Richmond; Florey Dep't of Neuroscience and Mental Health, Melbourne, Australia; Faculty of Health, Arts and Design, Swinburne University, Hawthorne, Australia. *The American Journal of Psychiatry Published Online:16 Apr 2018 https://doi.org/10. 1176/ appi.ajp.2018.17060595*

433. Patrick J Brown et al. **Biological Age not Chronological Age is associated with late-life Depression** Columbia University College of Physicians and Surgeons, NY; David Geffen School of Medicine, University of California at Los Angeles; University of California, San Francisco, USA The *Journals of Gerontology: Series A, Vol. 73, Issue 10, October 2018, Pages 1370–1376, https://doi.org/10.1093/gerona/glx162*

434. Brian H. Chen et al. **DNA methylation-based measures of biological age: meta-analysis predicting time to death** 45 Universities **of** USA, UK, Germany, Australia *Priority Research Paper Aging Volume 8, Issue 9 pp 1844—1865 Published: September 28, 2016 https://doi.org/10.18632/aging.101020*

435. S Grah, J Dzierzewski, S Ravyts, T Raldiris, and E Perez **SUBJECTIVE AGE BIAS AS A PSYCHOLOGICAL PROTECTIVE FACTOR IN THE AGING PROCESS** Virginia Commonwealth University *Innov Aging. 2018 Nov; 2(Suppl 1): 669. Published online 2018 Nov 11. doi: 10.1093/geroni/igy023.2493 PMCID: PMC6228416*

436. Kunze, F., Raes, A. M. L., & Bruch, H. (2015). **It matters how old you feel: Antecedents and performance consequences of average relative subjective age in organizations**. Department of Politics and Public Administration, University of Konstanz, Germany ; Institute for Leadership and Human Resource Management, University of St. Gallen, Switzerland *Journal of Applied Psychology, 100, 1511-1526.* PMID: 25798554 DOI: 10.1037/a0038909

437. Yannick Stephan, Ph.D., Johan Caudroit, Ph.D., Alban Jaconelli, M.Sc., Antonio Terracciano, Ph.D. **Subjective Age and Cognitive Functioning: A 10-Year Prospective Study** Department of Sport Sciences, Psychology and Medicine, University of Montpellier and St-Etienne (YS), Montpellier, France;*Am J Geriatr Psychiatry 2014; 22:1180e1187*

438. Tracey L Gendron et al. **How old do you feel ?** Department of Gerontology, Commonwealth University, Richmond, Virginia, USA *March 2019 Legal & General (legalandgeneral.com)* United Kingdom The Gerontologist, Volume 58, Issue 4, August 2018, Pages 618–624, https://doi.org/10.1093/geront/gnx098 Published: 16 June 2017

439. Marijke Veenstra, Svein Olav Daatland and Marja Aartsen **The role of subjective age in sustaining wellbeing and health in the second half of life**Norwegian Social Research (NOVA), OsloMet, Oslo, Norway *Published online by Cambridge University Press: 15 April 2020*

440. Joann M. Montepare **An exploration of subjective age, actual age, age awareness, and engagement in everyday behaviors** RoseMary B. Fuss Center for Research on Aging and Intergenerational Studies, Lasell University, Newton, MA, USA *European Journal of Ageing Published: 03 October 2019 vol. 17, pages299–307 (2020)*

441. Laura K.M. Han, M.Sc., **Epigenetic Aging in Major Depressive Disorder** Amsterdam UMC research portal, *The American Journal of Psychiatry, Published Online:16 Apr 2018https://doi.org/10.1176/ appi.ajp. 2018.17060595 https://researchinformation.amsterdamumc.org/en/persons/laura-han*

442. Owen M Wolkowitz **Shorter telomere length predicts poor antidepressant response and poorer cardiometabolic indices in major depression** Weill Institute for Neurosciences, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of California San Francisco School of Medicine, San Francisco, CA, USA.*Sci Rep. 2023 Jun 23;13(1):10238..PMID: 37353495 PMCID: PMC10290110 DOI: 10.1038/s41598-023-35912-z*

443. Richard J Davidson et al. **Alterations in brain and immune function produced by mindfulness meditation** Laboratory for Affective Neuroscience, Department of Psychology, University of Wisconsin, Madison, USA. *Psychosom Med. 2003 Jul-Aug;65(4):564-70. PMID: 12883106 DOI: 10.1097/01.psy.0000077505.67574.e3*

444. Natalie C. Ebner, Håkan Fischer **Emotion and aging: evidence from brain and behavior** *Department of Psychology, University of Florida, Gainesville, USA, Department of Psychology, Stockholm University, Stockholm, Sweden Front.Psychol.,09-09-2014 Sec.Emotion Science Volume 5 - 2014 | https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00996*

445. Julia S. Nakamura, BS et al. **Associations Between Satisfaction With Aging and Health and Well-being Outcomes Among Older US Adults** Universities of British Columbia, Vancouver, Canada ; Harvard University, Cambridge, Massachusetts ; Michigan State University *JAMA Netw Open. 2022;5(2):e2147797. February 9, 2022 doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.47797*

446. Gibbon J., Church R.M.& Meck W.H. **Scalar timing in memory.** ***Timing and time perception*****,** Gibbon J.& Allan L.G.. 1984pp. 52–77. Eds. New York, NY:New York Academy of Sciences.

447. Adrian Bejan **Why the Days Seem Shorter as We Get Older** Dep't of Mech. Engineering & Materials Science, Duke University, Durham, North Carolina, USA. European Review, Vol.27, Issue 2, May 2019, pp.187-194 Published online by Cambridge University Press 18-3-2019
DOI: https://doi.org/10.1017/S1062798718000741

448. Herzog, M.H., Kammer, T. and Scharnowski, F. (2016) **Time slices: What is the duration of a percept?** Laboratory of Psychophysics, Brain Mind Institute, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), Lausanne, Switzerland ; Department of Psychiatry, University of Ulm, Germany *PLOS Biology, 12 April 2016. DOI: 10.1371/ journal.pbio. 1002433.10.1371/ journal.pbio.1002433 Google Scholar*

449. Levin, I. and Zakay, D. (Eds) (1989) **Subjective time and attentional resource allocation: An integrated model of time estimation**. Tel Aviv University, Tel Aviv-Yafo, Israel *Time and Human Cognition: A Life-span Perspective (Amsterdam: North-Holland), pp. 365–397.Google Scholar*

450. Marc Wittmann and Sandra Lehnhoff **Age Effects in Perception of Time** Ludwig-Maximilian University Munich, Germany ; Psychological Reports First published December 2005 Volume 97, Issue 3 https://doi.org/10.2466/pr0.97.3.921-935

451. Maximilian Kiener **Why Time Flies** ; Industrial BMW Designer**,** Austria https://www.maximiliankiener.com

452. Clifford N. Lazarus **Why Time Goes By Faster As We Age - Actual time and our mental time are very different things.** Honorary Professor of Psychology at the University of Flores in Buenos Aries, Argentina, Reviewed by Devon Frye,*Posted November 29, 2020 | Source: VGstockstudio/Shutterstock*

453. Claudia Hammond **Time Warped: Unlocking the Mysteries of Time Perception** Lecturer in Health and Social Psychology, Boston University's London base, UK. *First published Jan.1, 2012 https://www.goodreads.com /book/ show/16248212-*

454. Cleveland Clinic **Tunnel Vision (Peripheral Vision Loss)** https://my.clevelandclinic.org/ health/symptoms/24435-tunnel-vision-peripheral-vision-loss

455. Isla Rippon, MSc, Andrew Steptoe, DSc **Feeling Old vs Being Old**Associations Between Self-perceived Age and Mortality Department of Epidemiology and Public Health, University College London, London, UK *Published Online: December 15, 2014. doi:10.1001/jamainternmed.2014.6580. JAMA Intern Med. 2015;175(2):307-309.*

456. Caroline Welendorf et al. **Obesity, weight loss, and influence on telomere length: New insights for personalized nutrition** Department of Internal Medicine, Ribeirao Preto Medical School, University of São Paulo, Brazil. *Nutrition. 2019 Oct:66:115-121. doi: 10.1016/j.nut.2019.05.002. Epub 2019 May 24.*

457. Diana B. P. Clemente et al. **Obesity is associated with shorter telomeres in 8 year-old children** Center for Environmental Sciences, Hasselt University, Belgium ; Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain ; Department of Social Medicine, University of Crete, Greece ; Department of Environmental Science, Vytautas Magnus University, Kaunas, Lithuania *Scientific Reports vol. 9, Article no:18739 (2019) Published: 10 December 2019*

458. Nicole M Marchetto, Rebecca A Glynn, Mackenzie L Ferry, Maja Ostojic, Sandra M Wolff, Ruofan Yao, Mark F Haussmann **Prenatal stress and newborn telomere length** Drexel University, Philadelphia, PA. ; Bucknell University, Lewisburg, PA, USA *Am J Obstet Gynecol. 2016 Jul;215(1):94.e1-8. PMID: 26829506 DOI: 10.1016/j.ajog.2016.01.177*

459. Dries S. Martens, MSc; Bianca Cox, PhD; Bram G. Janssen, PhD; et al. **Prenatal Air Pollution and Newborns' Predisposition to Accelerated Biological Aging**

Centre for Environmental Sciences, Hasselt University, Hasselt, Belgium.Instituto de Salud Global, Centre for Research in Environmental Epidemiology and Department of Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain. Department of Social and Environmental Health Research, London School of Hygiene & Tropical Medicine (LSHTM), London, England. *JAMA Pediatr.2017;171(12):1160-1167.doi:10.1001/jamapediatrics.2017.3024 Dec.2017*

460. Dries S. Martens, Michelle Plusquin, Wilfried Gyselaers, Immaculata De Vivo & Tim S. Nawrot **Maternal pre-pregnancy body mass index and newborn telomere length** Centre for Environmental Sciences, Hasselt University, Belgium ; Centre for Environment and Health, School of Public Health, Imperial College London, London. *BMC Medicine volume 14, Article number: 148 (2016) Published: 18-10-2016*

461. Aysel Müezzinler, Aida Karina Zaineddin, Hermann Brenner **A systematic review of leukocyte telomere length and age in adults** German Cancer Research Centre, Heidelberg, Germany ; *Ageing Research Reviews Vol 12, Issue 2, March 2013, Pages 509-519 Received 1 October 2012, Revised 10 December 2012, Accepted 7 January 2013, Available online 15 January 2013.*

462. Alison G Lee et al **Prenatal particulate air pollution and newborn telomere length: Effect modification by maternal antioxidant intakes and infant sex** Multicenter study from Universities of USA and Milan, Italy. *Environ Res.2020 Aug:187:109707 Epub 2020 May 21 PMID: 32474316 PMCID: PMC7844769 DOI: 10.1016/j.envres.2020.109707*

463. Diana B P Clemente et al **Prenatal and Childhood Traffic-Related Air Pollution Exposure and Telomere Length in European Children: The HELIX Project** *Barcelona, Spain, Hasselt, Belgium, Madrid, Spain, California, Los Angeles, USA, Crete, Greece,Maastricht, Netherlands, Kaunas, Lithuania, Oslo, Norway, Grenoble, France, Bradford, UK, Imperial College London, UK, Harvard University, Cambridge, Massachusetts, USA ; Environ Health Perspect.2019 Aug;127(8):87001. doi: 10.1289/EHP4148. Epub 2019 Aug 8. PMID: 31393792 PMCID: PMC6792385 DOI: 10.1289/EHP4148*

464. Timothy Rhoads and Rozalyn M. Anderson **Caloric restriction has a new player** Dep't of Medicine, School of Medicine and Public Health, University of Wisconsin–Madison, WI, USA ; Geriatric Research, Education, and Clinical Center, William S. Middleton Memorial Veterans Hospital, Madison, WI, USA. *SCIENCE 10 Feb 2022 Vol 375, Issue 6581 pp. 620-621 DOI: 10.1126/science.abn6576*

465. J. Ellis McTaggart **The Unreality of Time** *Mind, Volume XVII, Issue 4, 1908, Pages 457–474, https://doi.org/10.1093/mind/XVII.4.457 Published: 01 January 1908*

466. Martin Heidegger **Being and Time** 1927, Also known as: "Sein und Zeit" Written by Richard Wolin, Fact-checked by The Editors of Encyclopaedia Britannica Last Updated: Article History.

467. David M Eagleman, **Human time perception and its illusions** Department of Neuroscience and Psychiatry, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA, *Current Opinion in Neurobiology Volume 18, Issue 2, April 2008, Pages 131-136 https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.06.002.*

468. Alexander Y. Klimenko **The Second Law, Asymmetry of Time and Their Implications** School of Mechanical and Mining Engineering, The University of Queensland, Brisbane, Australia ; *Entropy 2022, 24(7), 862; https://doi.org/10.3390/ e24070862 ; 22 June 2022 / Published: 23 June 2022.*

469. Irena Arslanova, Vassilis Kotsaris, Manos Tsakiris **Perceived time expands and contracts within each heartbeat** Royal Holloway, University of London, Egham ; University of Kent, Canterbury, UK *Curr Biol. 2023 Apr 10;33(7):1389-1395.e4. Epub 2023 Mar 1 PMID: 36905931 DOI: 10.1016/j.cub.2023.02.034*

470. David Eagleman **Brain Time –** https://eagleman.com/latest/brain-time/ *What's Next? Dispatches on the Future of Science*. Ed. M. Brockman. New York: Vintage , 2009.

471. Marc Wittmann **The inner experience of time** Department of Psychiatry, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2009 Jul 12; 364(1525): 1955–1967 doi: 10.1098/rstb.2009.0003 PMCID: PMC2685813 PMID: 19487197*

472. Hartocollis P**. Time and timelessness or the varieties of temporal experience.** Menninger Memorial Hospital in Topeka, Kansas and Department of psychiatry at the University of Patras. *International Universities Press; New York, NY: 1983. [Google Scholar] [Ref list]*

473. Bergson H. George Allen, **Time and free will ;** Coll⊚ge de France, Paris, France Company, Ltd; London, UK: 1913. [Google Scholar]

474. Alessio Lanna et al. **An intercellular transfer of telomeres rescues T cells from senescence and promotes long-term immunological memory** Sentcell UK Laboratories, IRCCS Fondazione Santa Lucia, Rome, Italy, *Nat Cell Biol. 2022 Oct;24(10):1461-1474. Epub 2022 Sep 15. PMID: 36109671 PMCID: PMC7613731 DOI: 10.1038/s41556-022-00991-z*

475. Anna Carey, Laura Niedernhofer & Christina Camell **Telomeres are a life-extending gift** *Nature Cell Biology **volume** 24, pages1449–1450 (2022) Published: 27 September 2022*

476. Alexander Vaiserman, Dmytro Krasnienkov **Telomere Length as a Marker of Biological Age: State-of-the-Art, Open Issues, and Future Perspectives** Laboratory of Epigenetics, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology, Kyiv, Ukraine *Front. Genet., 21 January 2021 Sec.Genetics of Aging Vol 11-2020 https://doi.org/10.3389/fgene. 2020.630186*

477. Solim Essomandan, Clémence Bafei & Chong Shen **Biomarkers selection and mathematical modeling in biological age estimation** Department of Epidemiology,

Center for Global Health, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China. *nature npj aging Review Article npj Aging volume 9, Article number: 13 (2023) Published: 01 July 2023*

478. Clare L Fasching **Telomere length measurement as a clinical biomarker of aging and disease** Telomere Diagnostics, Inc., Menlo Park, CA. *Crit Rev Clin Lab Sci. 2018 Nov; 55(7):443-465.Epub 2018 Sep 28.PMID:30265166DOI: 10.1080/10408363.2018.1504274*

479. Anne-Julie Fattet, Maxime Chaillot, Isabelle Koscinski **Telomere Length, a New Biomarker of Male (in)Fertility? A Systematic Review of the Literature** Centre d'AMP Majorelle-Atoutbio, Nancy, France Genes (Basel). *2023 Feb 7;14(2):425. PMID: 36833352 PMCID: PMC9957201 DOI: 10.3390/genes14020425*

480. JOHN GIBBON, RUSSELL M. CHURCH, WARREN H. MECK **Scalar Timing in Memory** *Annals of the New York Academy of Sciences Wiley Online Library First published: May 1984 https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1984.tb23417.x*

481. Ron Sender, Shai Fuchs, Ron Milo **Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body** Published: August 19, 2016 https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533

482. Barbara Heidenreich , Rajiv Kumar **TERT promoter mutations in telomere biology** Division of Molecular Genetic Epidemiology German Cancer Research Center, 69120 Heidelberg, Germany *Mutat Res Rev. 2017 Jan-Mar:771:15-31. Epub 2016 Nov 23. PMID: 28342451 DOI: 10.1016/j.mrrev.2016.11.002*

483. J D WATSON, F H CRICK **Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid** Medical Research Council Unit. For the Study of the Molecular Structure of Biological Systems, Cavendish Laboratory, University of Cambridge, UK *Nature 171; 1953 Apr 25;171(4356):737-8. PMID: 13054692 DOI: 10.1038/171737a0*

484. Elizabeth H. Blackburn, Joseph G. Gall **A tandemly repeated sequence at the termini of the extrachromosomal ribosomal RNA genes in Tetrahymena** *Department of Biology*, Yale University New Haven, Conn., U.S.A. *Nature, Volume 120, Issue 1, 25 March 1978, Pages 33-53 Journal home page for Journal of Molecular Biology ; Received 19 August 1977, Available online 9 March 2005.*

485. C W Greider, E H Blackburn **Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts** Department of Molecular Biology University of California Berkeley, California, USA *Cell. 1985 Dec;43(2 Pt 1):405-13. PMID: 3907856 DOI: 10.1016/0092-8674(85)90170-9*

486. Helen Blau et al. **Telomere extension turns back aging clock in cultured human cells** Stanford University School of Medicine, CA, USA ; *Stanford Medicine News January 22, 2015*

487. Nalini Srinivas, Sivaramakrishna Rachakonda and Rajiv Kumar **Telomeres and Telomere Length: A General Overview** Division of Functional Genome Analysis, German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany ; *Cancers (Basel). 2020 Mar; 12(3): 558. Published online 2020 Feb 28. doi: 10.3390/cancers12030558 PMCID: PMC7139734 PMID: 32121056*

488. Jenna Lee; Mark V. Pellegrini **Biochemistry, Telomere And Telomerase** Rowan School of Osteopathic Medicine, In : StatPearls [Internet]Publishing; 2024 Jan. Treasure Island, FL, USA ; *2024 Jan-.Last Update: December 11, 2022. PMID: 35015454 Bookshelf ID: NBK576429*

489. Martina Gabrian, Anne J Dutt, Hans-Werner Wahl **Subjective Time Perceptions and Aging Well: A Review of Concepts and Empirical Research - A Mini-Review** Department of Psychological Aging Research, Heidelberg University, Germany. *Gerontology 2017;63(4):350-358. Epub 2017 Apr 21.PMID: 28427051 DOI: 10.1159/000470906*

490. R. Waziry et al. **Effect of long-term caloric restriction on DNA methylation measures of biological aging in healthy adults from the CALERIE trial** Butler Columbia Aging Center, Columbia University Mailman School of Public Health, NY, USA *Nature Aging volume 3, pages248–257 (2023) Published: 09 February 2023*

491. Kyle J Bourassa et al. **Which Types of Stress Are Associated With Accelerated Biological Aging? Comparing Perceived Stress, Stressful Life Events, Childhood Adversity, and Posttraumatic Stress Disorder** *Psychosom Med. 2023 Jun 1;85(5):389-396. Epub 2023 Apr 7. PMID: 37053097 PMCID: PMC10239326 (available on 2024-06-01) DOI: 10.1097/PSY.0000000000001197*

492. Rita Effros et al. **Study identifies mechanism linking stress to physical illness, aging,** Professor of pathology and laboratory medicine at the David Geffen School of Medicine at UCLA, Brain, Behavior and Immunity, May 2008.

493. E A Maguire et al. **Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers** Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, University College London, United Kingdom. *Proc Natl Acad Sci USA. 2000 Apr 11;97(8):4398-403. PMID: 10716738 PMCID: PMC18253 DOI: 10.1073/pnas.070039597*

494. Eleanor A Maguire, Katherine Woollett, Hugo J Spiers **London taxi drivers and bus drivers: a structural MRI and neuropsychological analysis** Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, University College London, United Kingdom. *Hippocampus 2006;16(12):1091-101. PMID: 17024677 DOI: 10.1002/hipo.20233*

495. Eleanor A Maguire, Helene Intraub, Sinéad L **Mullally Scenes, Spaces, and Memory Traces: What Does the Hippocampus Do?** Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Institute of Neurology, University College London, UK ; Department of Psychological and Brain Sciences, University of Delaware, Newark, USA ; Institute of Neuroscience, Newcastle University, UK *Neuroscientist. 2016*

Oct;22(5):432-9. Epub 2015 Aug 14. PMID: 26276163 PMCID: PMC5021215 DOI: 10.1177/1073858415600389

496. K Takubo et al. **Telomere shortening with aging in human liver** Department of Clinical Pathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Japan.*J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2000 Nov;55(11):B533-6. PMID: 11078086 DOI: 10.1093/gerona/ 55.11.b533*

497. David K. Welsh, Joseph S. Takahashi, and Steve A. Kay **Suprachiasmatic Nucleus: Cell Autonomy and Network Properties** Department of Psychiatry, University of California, San Diego, La Jolla, USA ; *Annu Rev Physiol. 2010; 72: 551–577. doi: 10.1146/annurev-physiol-021909-135919 PMCID: PMC3758475 PMID: 20148688*

498. William J Matthews, Warren H Meck **Temporal cognition: Connecting subjective time to perception, attention, and memory** Department of Psychology, University of Cambridge, UK . Department of Psychology and Neuroscience, Duke University, Durham, Norty Carolina, USA. *Psychol Bull. 2016 Aug;142(8):865-907. Epub 2016 May 19. PMID: 27196725 DOI: 10.1037/bul0000045*

499. Gerben J. Westerhof and Susanne Wurm **Subjective Aging and Health** Department of Psychology, Health, and Technology, University of Twente Institute of Psychogerontology, Friedrich-Alexander University of Erlangen-Nuremberg *Oxford Research Encyclopedias, Psychology, https://doi.org/10.1093/ acrefore/ 9780190236557.013.4 Published online: 24 October 2018*

500. Ruth A Lamont, Hannah J Swift, Dominic Abrams **A review and meta-analysis of age-based stereotype threat: negative stereotypes, not facts, do the damage** Centre for the Study of Group Processes, University of Kent. *Psychol Aging. 2015 Mar;30(1):180-193. Epub 2015 Jan 26. PMID: 25621742 PMCID: PMC4360754 DOI: 10.1037/a0038586*

501. Becca R Levy, Martin D Slade, Suzanne R Kunkel, Stanislav V Kasl **Longevity increased by positive self-perceptions of aging** Department of Epidemiology and Public Health, Yale University, New Haven, Connecticut, USA. *J Pers Soc Psychol. 2002 Aug;83(2):261-70. PMID: 12150226 DOI: 10.1037//0022-3514.83.2.261*

502. Gerben J. Westerhof et al. **Longitudinal Effects of Subjective Aging on Health and Longevity: An Updated Meta-Analysis** Dep't of Psychology, Health & Techno logy, University of Twente, Netherlands; Dep't of Human Development & Family Studies, Colorado State University, USA; Institute of Psychology, Heidelberg University, Germany *Psychology and Aging, 38*(3), https://doi.org/ 10.1037/pag0000737

503. Manfred Diehl et al. **Awareness of Aging: Theoretical Considerations on an Emerging Concept** Colorado State University; Florida State University;

Lasell College, Massachusetts, USA; University of Twente, The Netherlands; Heidelberg University; Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg,

Germany. *Dev Rev. 2014 Jun 1;34(2):93-113. PMID: 24958998 PMCID: PMC4064469 DOI: 10.1016/j.dr.2014.01.001*

504. Rocío Barragán et al. **Effect of Physical Activity, Smoking and Sleep on Telomere Length: A Systematic Review of Observational and Intervention Studies** *J Clin Med. 2021 Dec 24;11(1):76. PMID: 35011817 PMCID: PMC8745211 DOI: 10.3390/jcm11010076*

505. Jacques Taillard et al. **Sleep in Normal Aging, Homeostatic and Circadian Regulation and Vulnerability to Sleep Deprivation** Université de Bordeaux,France. *Brain Sci. 2021 Jul 29;11(8):1003. PMID: 34439622 PMCID: PMC8392749 DOI: 10.3390/ brainsci 11081003*

506. Enrico Sella et al. **The relationship between sleep quality and quality of life in aging: a systematic review and meta-analysis** Department of General Psychology, University of Padova, Padova, Italy. *Health Psychol Rev. 2023 Mar;17(1):169-191. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34459704 DOI: 10.1080/17437199.2021.1974309*

507. Dr Tsoukalas **Ανάλυση Τελομερών - Ο πιο Ακριβής Δείκτης της Βιολογικής Ηλικίας** www.drtsoukalas.com/analisi telomeron o_pio_akribis _deiktis_tis_biologikis_ilikias-su-181.html

508. Fiona S. Wyllie et al. **Telomerase prevents the accelerated cell ageing of Werner syndrome fibroblasts,** Department of Pathology, University of Wales College of Medicine, Heath Park, Cardiff, UK, *Nature / Nature Genetics volume 24, pages16–17 (2000) Published: January 2000*

509. Angela R Starkweather et al. **An integrative review of factors associated with telomere length and implications for biobehavioral research** School of Nursing and School of Medicine, Virginia Commonwealth University, Richmond, USA Nurs Res. 2014 Jan-Feb;63(1):36-50. doi: 10.1097/NNR.0000000000000009.

510. Jeffrey M. Friedman & Jeffrey L. Halaas **Leptin and the regulation of body weight in mammals** Laboratory of Molecular Genetics and Howard Hughes Medical Institute,Laboratory of Molecular Genetics, The Rockefeller University, New York, USA Published: 22 October 1998 Nature volume 395, pages 763–770 (1998)

511. Stella Victorelli, João F Passos **Telomeres and Cell Senescence - Size Matters Not** Institute for Cell and Molecular Biosciences, Newcastle University Institute for Ageing, Newcastle upon Tyne, UK. *EBioMedicine. 2017 Jul:21:14-20. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28347656 PMCID: PMC5514392 DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.03.027*

512. Domhnall McHugh, Jesús Gil **Senescence and aging: Causes, consequences and therapeutic avenues** Medical Research Council London Institute of Medical Sciences and Institute of Clinical Sciences, Faculty of Medicine, Imperial College London, London, England, UK *J Cell Biol. 2018 Jan 2; 217(1): 65–77. doi:10.1083/jcb.201708092 PMCID: PMC5748990 PMID: 29114066*

513. Clare L Fasching **Telomere length measurement as a clinical biomarker of aging and disease** Telomere Diagnostics, Inc., Menlo Park, CA, USA *Crit Rev Clin*

Lab Sci. 2018 Nov;55(7):443-465. Epub 2018 Sep 28. PMID: 30265166 DOI: 10.1080/ 10408363.2018.1504274

514. Qiaofeng Ye, Abner T. Apsley et al. **Telomere length and chronological age across the human lifespan: A systematic review and meta-analysis of 414 study samples including 743,019 individuals** Dep't of Biobehavioral Health, Dep't of Molecular, Cellular and Integrative Biological Sciences, The Pennsylvania State University, Dep't of Psychiatry and Behavioral Science ; Tulane University School of Medicine, LA, USA *Ageing Research Reviews Vol. 90, Sept. 2023.*

515. Tabea Sarah Send et al. **Telomere Length in Newborns is Related to Maternal Stress During Pregnancy** Dep't of Psychiatry and Psychotherapy, Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg , Dep't of Psychology, University of Potsdam, Germany , Dep't of Cardiovascular Sciences, University of Leicester, UK , *Neuropsychopharmacology 2017 Nov;42(12):2407-2413 , Epub 2017 Apr 11 , PMID: 28397798 PMCID: PMC5645750 DOI: 10.1038/npp.2017.73*

516. A Kalsbeek et al. **SCN outputs and the hypothalamic balance of life** Netherlands Institute for Neuroscience, Amsterdam, the Netherlands J Biol Rhythms 2006 Dec;21(6):458-69. PMID: 17107936 DOI:10.1177/0748730406293854.

517. Melinda A. Ma; Elizabeth H. Morrison **Neuroanatomy, Nucleus Suprachiasmatic** University of California, Riverside School of Medicine, CA, USA, *StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Ja -.*

518. Kathryn Demanelis et al. **Determinants of telomere length across human tissues** Department of Public Health Sciences, University of Chicago, IL, New York Genome Center, NY, Center of Human Development and Aging The State University of New Jersey, Newark, NJ, Broad Institute of MIT and Harvard Cambridge, MA, Huntsman Cancer Institute, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA., *SCIENCE 11 Sep 2020 Vol 369, Issue 6509 DOI: 10.1126/science.aaz6876*

519. Genetic Science Learning Center **Are Telomeres the Key to Aging and Cancer** https://learn.genetics.utah.edu/content/ basics/telomeres, University of Utah, USA

520. Nalini Srinivas, Sivaramakrishna Rachakonda and Rajiv Kumar **Telomeres and Telomere Length: A General Overview** Division of Functional Genome Analysis, German Cancer Research Center, Im Neunheimer Feld 580, Heidelberg, Germany *Cancers (Basel). 2020 Mar; 12(3): 558. Published online 2020 Feb 28. doi: 10.3390/ cancers12030558 PMCID: PMC7139734 PMID: 32121056*

521. Westerhof, Gerben J. et al. **Longitudinal effects of subjective aging on health and longevity: An updated meta-analysis.** Department of Psychology, Health, and Technology, University of Twente, Enschede, Netherlands *Psychology and Aging, 2023 38(3), 147–166. https://doi.org/10.1037/pag0000737*

522. Yvonne M Ulrich-Lai 1, James P Herman **Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses** Department of Psychiatry, University of Cincinnati,

Ohio, USA. *Nat Rev Neurosci. 2009 Jun;10(6):397-409. PMID: 19469025 PMCID: PMC4240627 DOI: 10.1038/nrn2647*

523. "eustress". Oxford English Dictionary (Online ed.). Oxford University Press. - "The unpleasant, even painful, kind of stress..may be referred to as dys-stress; the pleasant kind..as eustress."

524. Szabo, Sandor; Tache, Yvette; Somogyi, Arpad "**The legacy of Hans Selye andthe origins of stress research: A retrospective 75 years after his landmark brief "Letter" to the Editor of Nature.** VA Long Beach Healthcare System and Departments of Pathology and Pharmacology, University of California-Irvine, Long Beach, CA, USA. Stress**,** 2012 15 (5): 472–478. PMID: 22845714, doi:10.3109/10253890.2012.710919. ISSN 1025-3890.

525. Selye, Hans (1974)**. Stress without distress.** Philadelphia: J.B. Lippincott Company. p. 171. ISBN 9780397010264.

526. Selye (1975). "**Confusion and controversy in the stress field".** Journal of Human Stress. 1 (2): 37–44. doi:10.1080/0097840X.1975 June PMID 1235113.

527. H Selye **A syndrome produced by diverse nocuous agents. 1936** Institute of Experimental Medicine and Surgery at the University of Montreal, Canada *J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1998 Spring;10(2):230-1. doi: 10.1176/jnp.10.2.230a. PMID: 9722327 DOI: 10.1176/jnp.10.2.230a*

528. G P Chrousos, P W Gold **The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis** National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, Md, USA *PMID: 1538563 JAMA 1992 Mar 4;267(9):1244-52.*

529. Constantine Tsigos, Ioannis Kyrou, Eva Kassi, George P. Chrousos **Stress: Endocrine Physiology and Pathophysiology** School of Health Science and Education, Harokopio University, Athens, Greece, Aston Medical School, Aston University, Birmingham, UK, Medical School, National University of Athens, Greece *Endotext [Internet]. Last Update: October 17, 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278995/*

530. Calli McMurray **How the Brain Senses Time** Published 22 Mar 2022 Source BrainFacts/SfN

531. Rhailana Fontes et al. **Time Perception Mechanisms at Central Nervous System** Brain Mapping and Plasticity Laboratory, Federal University of Piauí, Parnaíba, Brazil ; Department of Biology, Camden County College, Blackwood, NJ, USA ; *Neurol Int. 2016 Apr 1; 8(1): 5939 Published online 2016 Apr 1. doi: 10.4081/ni.2016.5939 PMCID: PMC4830363 PMID: 27127597*

532. Vincent Walsh **A theory of magnitude: common cortical metrics of time, space and quantity** Institute of Cognitive Neuroscience and Dept of Psychology, University College London, UK. *Trends Cogn Sci. 2003 Nov;7(11):483-8. PMID: 14585444 DOI: 10.1016/j.tics.2003.09.002.*

533. Sertaç Üstün, Burcu Sırmatel , Metehan Çiçek **Can a Common Magnitude System Theory Explain the Brain Representation of Space, Time, and Number?** Ankara University, School of Medicine, Department of Physiology, Ankara, Turkey. *Noro Psikiyatr Ars. 2022 Dec 16;59(Suppl 1):S24-S28. eCollection 2022. PMID: 36578990 PMCID: PMC9767125 DOI: 10.29399/npa.28159*

534. Masamichi J Hayashi et al. **Interaction of numerosity and time in prefrontal and parietal cortex** Institute of Biomedicine, Physiology, University of Helsinki, Finland. *J Neurosci. 2013 Jan 16;33(3):883-93. PMID: 23325227 PMCID: PMC6704870 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6257-11.2013*

535. Cynthia M Gooch, Martin Wiener, A Cris Hamilton, H Branch Coslett **Temporal discrimination of sub- and suprasecond time intervals: a voxel-based lesion mapping analysis** University of Pennsylvania Medical Center Philadelphia, PA, USA. *Front Integr Neurosci. 2011 Oct 4:5:59. doi: 10.3389/fnint.2011.00059. eCollection 2011. PMID: 22013418 PMCID: PMC3190120 DOI: 10.3389/fnint.2011.00059*

536. Richard A Block, Ronald P Gruber **Time perception, attention, and memory: a selective review** Dep't of Psychology, Montana State University, Bozeman, USA Stanford University Medical Center, Stanford, CA, USA *Acta Psychol (Amst). 2014 Jun:149:129-33. doi: 10.1016/j.actpsy.2013.11.003. Epub 2013 Dec 21. PMID: 24365036 DOI: 10.1016/j.actpsy.2013.11.003*

537. Yi Pan, Qian-Ying Luo **Working memory modulates the perception of time** Department of Psychology, Hangzhou Normal University, Hangzhou, 310036, China *Psychon Bull Rev. 2012 Feb;19(1):46-51. doi: 10.3758/s13423-011-0188-4. PMID: 22124 848 DOI: 10.3758/s13423-011-0188-4*

538. Albert Tsao, Jørgen Sugar, Li Lu, Cheng Wang, James J. Knierim, May-Britt Moser & Edvard I. Moser **Integrating time from experience in the lateral entorhinal cortex** Dep't of Biology, Stanford University, CA, USA ; Kavli Institute for Systems Neuroscience and Centre for Neural Computation, Trondheim, Norway ; Dep't of Neuroscience, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA ; Zanvyl Krieger Mind/Brain Institute, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA *; Nature vol. 561, p. 57–62 Publ. 29 August 2018*

539. Bradley Lega et al. **Time cells in the human hippocampus and entorhinal cortex support episodic memory** Dep't of Neurological Surgery, University of Texas Southwestern, Dallas, USA ; Dep't of Neurology, Thomas Jefferson University, Philadelphia, USA ; Dep't of Psychology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA ; Dep't of Biomedical Engineering, Columbia University, New York, USA *RESEARCH ARTICLE BIOLOGICAL SCIENCES, Octob. 27, 2020 https://doi.org/10.1073/pnas.2013250117*

540. David Rooney **About Time: A History of Civilization in Twelve Clocks** *W. W. Norton, 2021 https://www.davidrooney.uk/about-time*

541. Narges Naghibi et al. **Embodying Time in the Brain: A Multi-Dimensional Neuroimaging Meta-Analysis of 95 Duration Processing Studies** Inst. for Cognitive and Brain Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran **;** Inst. of Neuroscience and Medicine Research, Structural and functional organisation of the brain, Jülich Research Center, Germany **;** Laboratoire de Neurosciences Cognitives, Aix-Marseille Université, Marseille, France, *Neuropsychology Review Vol. 34, 2024 Mar;34(1):277-298. doi: 10.1007/s11065-023-09588-1. Epub 2023 Mar 1.*

542. Melinda A. Ma; Elizabeth H. Morrison **Neuroanatomy, Nucleus Suprachiasmatic** University of California, Riverside SOM Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Last Update: July 24, 2023.

543. Marc R. Freeman, David H. Rowitch **Evolving Concepts of Gliogenesis: A Look Way Back and Ahead to the Next 25 Years** University of Massachusetts and Howard Hughes Medical Institute, Worcester, MA, USA ; University of California, San Francisco and Howard Hughes Medical Institute, San Francisco, CA, USA VOLUME 80, ISSUE 3, P613-623, OCTOBER 30, Open Archive DOI:https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.034

544. https://www.mhealthknowledge.org/medical-physiology/goldmanhodgkinkatz-equation.html **Goldmanhodgkinkatz Equation** Mobile Health Knowledge Last Updated on Fri, 01 Sep 2023 | Medical Physiology

545. Elidie Beard et al. **Astrocytes as Key Regulators of Brain Energy Metabolism: New Therapeutic Perspectives** GliaPharm SA, Geneva, Switzerland ; University of Leeds, UK ; University of Milano-Bicocca, Italy ; Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Russia *Front Physiol. 2021; 12: 825816. Published online 2022 Jan 11. doi: 10.3389/fphys.2021.825816 PMCID: PMC8787066 PMID: 35087428*

546. Shane A Liddelow, Ben A Barres **Reactive Astrocytes: Production, Function, and Therapeutic Potential** Department of Neurobiology, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA *Immunity 2017 Jun 20;46(6):957-967. 006 PMID: 28636962 DOI: 10.1016/j.immuni.2017.06.006*

547. Marco Brancaccio et al. **Cell-autonomous clock of astrocytes drives circadian behavior in mammals** Division of Neurobiology, MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, UK *Science Vol. 363, No. 6423 11 Jan 2019 pp. 187-192 DOI: 10.1126/science. aat4104*

548. M D C Belle **Circadian Tick-Talking Across the Neuroendocrine System and Suprachiasmatic Nuclei Circuits: The Enigmatic Communication Between the Molecular and Electrical Membrane Clocks** Faculty of Life Sciences, University of Manchester, Manchester, UK. *J Neuroendocrinol. 2015 Jul;27(7):567-76. doi: 10.1111/jne.12279. PMID: 25845396 PMCID: PMC4973835 DOI: 10.1111/jne.12279.*

549. Matthew H. Bear; Vamsi Reddy; Pradeep C. Bollu. **Neuroanatomy, Hypothalamus** WCUCOM ; McKinsey & Company ; University of Missouri

StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Last Update: October 10, 2022.

550. Jorgina Lucas-Noll **The costs associated with stroke care continuum: a systematic review** Department of Economic and Bussiness, Universitat Rovira I Virgili, Tarragona, Spain ; University Institute for Primary Health Care Research Jordi Gol I Gurina, Barcelona, Spain *Health Econ Rev. 2023; 13: 32. Published online 2023 May 17 PMCID: PMC10190015 PMID: 37193926 doi: 10.1186/s13561-023-00439-6.*

551. Grossmann, I. et al. **Beat of the wise heart: Self-distancing moderates the relationship between wise reasoning and cardiac vagal tone.** University of Waterloo, Ontario, Canada ; Australian Catholic University, Strathfield, N S Wales, Australia. Paper presented in the symposium "Situational and long-term predictors of wisdom" chaired by U. M. Staudinger at the 68th Annual Scientific Meeting of the Gerontological Society of America, Orlando, FL. *The Gerontologist, Vol. 55, Issue Suppl 2-11-2015, Page 592, Oxford University Press https://doi.org/ 10.1093/geront/gnv304.03*

552. Marla Broadfoot, Ph.D. **Shortened telomeres heighten risk of serious lung disease** Research, Mayo Clinic Rochester, Minnesota, U.S.A. December 16, 2023

553. Enviromental Protection Agency – EPA **Particulate Matter (PM) Basics** Washington, D.C., USA, 2024

554. Michelle Starr **Your Body Makes 3.8 Million Cells Every Second. Most of Them Are Blood** HUMANS 23 January 2021

555. MARK FISCHETTI & JEN CHRISTIANSEN **Our Bodies Replace Billions of Cells Every Day. Blood and the gut dominate cell turnover** APRIL 1, 2021 https://www.scientificamerican.com/

556. Ron Sender, Shai Fuchs, and Ron Milo **Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body** Department of Plant and Environmental Sciences and Department of Molecular Genetics, Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel *PLoS Biol. 2016 Aug; 14(8): e1002533. Published online 2016 Aug 19. doi:10.1371/journal.pbio.1002533 PMCID: PMC4991899 PMID: 27541692*

557. Seung-Hee Yoo . . and Joseph S Takahashi **PERIOD2 : Luciferase real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues** Department of Neurobiology and Physiology, Northwestern University, Evanston, IL, USA. *Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Apr 13;101(15):5339-46. doi: 10.1073/pnas. 0308709101. Epub 2004 Feb 12. PMID: 14963227 PMCID: PMC397382 DOI: 10.1073/pnas. 0308709101*

558. Jennifer A. Mohawk, Carla B. Green, and Joseph S. Takahashi **Central and Peripheral Circadian Clocks in Mammals** Department of Neuroscience, The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA *Annu Rev Neurosci. 2012; 35: 445–462.Published online 2012 Apr 5. doi: 10.1146/annurev-neuro-060909-153128 PMCID: PMC3710582 NIHMSID: NIHMS483281 PMID: 22483041*

559. Jacob Richards and Michelle L. Gumz **Advances in understanding the peripheral circadian clocks** Department of Medicine and Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Florida, Gainesville, Florida, USA *FASEB J. 2012 Sep; 26(9): 3602–3613. doi: 10.1096/fj.12-203554 PMCID: PMC3425819 PMID: 22661008*

560. Charna Dibner, Ueli Schibler, Urs Albrecht **The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks** Division of Endocrinology, Diabetes and Nutrition, Geneva University Hospital, Geneva ; Department of Biology at the University of Fribourg Switzerland. *Annu Rev Physiol. 2010:72:517-49. PMID: 20148687 DOI: 10.1146/annurev - physiol-021909-135821*

561. Andrew C Liu et al. **Intercellular coupling confers robustness against mutations in the SCN circadian clock network** Department of Biochemistry, The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA. *Cell. 2007 May 4;129(3):605-16. PMID: 17482552 PMCID: PMC3749832 DOI: 10.1016/j.cell.2007.02.047*

562. Ruud M. Buijs & Andries Kalsbeek **Hypothalamic integration of central and peripheral clocks** The Netherlands Institute for Brain Research, Meibergdreef 33, *Published: 01 July 2001*

563. K Yagita 1, F Tamanini, G T van Der Horst, H Okamura **Molecular mechanisms of the biological clock in cultured fibroblasts** Division of Molecular Brain Science, Department of Brain Sciences, Kobe University Graduate School of Medicine, Chuo-ku, Kobe, Japan. *Science 2001Apr 13;292(5515):278-81. PMID: 11303101 DOI:10.1126/ science.1059542*

564. Stella Victorelli and João F. Passos **Telomeres and Cell Senescence - Size Matters Not** Institute for Cell and Molecular Biosciences, Newcastle University Institute for Ageing. Newcastle upon Tyne, UK *EBioMedicine. 2017 Jul; 21: 14–20. Published online 2017 Mar 21. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.03.027 PMCID: PMC5514392 PMID: 28347656*

565. David Melzer, Luke C Pilling, Luigi Ferrucci **The genetics of human ageing** Medical School, University of Exeter, UK. ; School of Medicine, University of Connecticut, Farmington, CT, USA. ; National Institute on Aging, Baltimore, MD, USA. *Nat Rev Genet. 2020 Feb;21(2):88-101. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31690828 PMCID: PMC9934000 DOI: 10.1038/s41576-019-0183-6*

566. Radman, M. **SOS Repair Hypothesis: Phenomenology of an Inducible DNA Repair Which is Accompanied by Mutagenesis**. Laboratoire de Biophysique et Radiobiologie, Université libre de Bruxelles, 1640 Rhode St Genèse, Belgium , *In Molecular Mechanisms for Repair of DNA: Part A; Basic Life Sciences; Hanawalt, P.C., Setlow, R.B., Eds.; Springer: Boston, MA, USA, 1975; pp. 355–367. ISBN 978-1-4684-2895-7. PMID: 1103845 DOI: 10.1007/978-1-4684-2895-7_48*

567. Giraud, A.; Matic, I.; Tenaillon, O.; Clara, A.; Radman, M.; Fons, M.; Taddei, F. **Costs and Benefits of High Mutation Rates: Adaptive Evolution of Bacteria in the**

Mouse Gut. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Faculté de Médicine "Necker Enfants Malades," Université René Descartes-Paris V, France. *Science 2001 Mar 30;291(5513): 2606–2608. PMID: 11283373 DOI: 10.1126/science.105*

568. E J Calabrese, L A Baldwin **Defining hormesis** Environmental Health Sciences, University of Massachusetts, Amherst, USA. *Hum Exp Toxicol. 2002 Feb;21(2):91-7. PMID: 12102503 DOI: 10.1191/0960327102ht217oa*

569. Amanda J. Sales, Francisco S. Guimarães and Sâmia R.L. Joca **DNA methylation in stress and depression: from biomarker to therapeutics** Department of Pharmacology, School of Medicine of Ribeirão Preto (FMRP), University of São Paulo (USP), Brazil *Published online by Cambridge University Press: 21 June 2021*

570. Sriya Bhattacharya et al. **Stress Across Generations: DNA Methylation as a Potential Mechanism Underlying Intergenerational Effects of Stress in Both Post-traumatic Stress Disorder and Pre-clinical Predator Stress Rodent Models** Dep't of Psychology, Memorial University of Newfoundland, NL, Canada ; Institut des Systèmes Intelligents et de Robotique, Université Pierre et Marie Curie, Sorbonne Universités, Paris, France Edited by: Tamas Kozicz, Mayo Clinic, USA *Front Behav Neurosci. 2019; 13: 113. Publ. online 2019 May 28. DOI: 10.3389/ fnbeh.2019.00113 PMCID: PMC6547031 PMID: 31191267*

571. Caroline Alayne Pearson , Marysia Placzek **Development of the medial hypothalamus: forming a functional hypothalamic-neurohypophyseal interface** Department of Neurobiology and Broad Center for Regenerative Medicine and Stem Cell Research, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, USA. Curr Top Dev Biol. 2013:106:49-88. PMID: 24290347 DOI: 10.1016/B978-0-12-416021-7.00002-X

572. Sok Kuan Wong, Soelaiman Ima-Nirwana, Kok-Yong Chin **Can telomere length predict bone health? A review of current evidence** Dep't of Pharmacology, Faculty of Medicine, Universiti Kebangsaan Malaysia, Cheras, Kuala Lumpur, Malaysia ; State Key Laboratory of Oncogenes and Related Genes, Renji-Med X Clinical Stem Cell Research Center, Dep't of Urology, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, China. *Bosn J Basic Med Sci. 2020 Nov 2;20(4):423-429. doi: 10.17305/ bjbms.2020.4664. PMID: 32156247 PMCID: PMC7664788 DOI: 10.17305/bjbms.2020.4664*

573. Silke Kiessling, Nicolas Cermakian (2017) **The tumor circadian clock: a new target for cancer therapy?**, University of Surrey, Guildford, UK, *In: Future oncology (London, England)13(29) Future Medicine Ltd DOI: 10.2217/fon-2017-0456*

574. M Concetta Morrone, John Ross, David Burr **Saccadic eye movements cause compression of time as well as space** Facoltà di Psicologia, Università Vita-Salute San Raffaele, Via Olgettina 58, Milano 20132, Italy. *Nat Neurosci. 2005 Jul;8(7):950-4. PMID: 15965472 DOI: 10.1038/nn1488*

575. Ryota Kanai, Chris L E Paffen, Hinze Hogendoorn, Frans A J Verstraten **Time**

dilation in dynamic visual display Universiteit Utrecht, Helmholtz Institute, Department of Experimental Psychology, Utrecht, The Netherlands. *J Vis. 2006 Dec 15;6(12):1421-30. PMID: 17209745 DOI: 10.1167/6.12.8*

576. Tohru Minamino et al. **A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance** Department of Cardiovascular Science and Medicine, Chiba University Graduate School of Medicine, Chuo-ku, Chiba, Japan, *Nature Medicine volume 15, pages1082–1087 (2009)C Published: 30 Aug 2009*

577. Richard B Ivry , Rebecca M C Spencer **The neural representation of time** Department of Psychology, University of California, Berkeley, California, USA. *Curr Opin Neurobiol. 2004 Apr;14(2):225-32. PMID: 15082329 DOI: 10.1016/j.conb.2004.03.013*

578. Matthew I Leon , Michael N Shadlen **Representation of time by neurons in the posterior parietal cortex of the macaque** Howard Hughes Medical Institute, Department of Physiology and Biophysics and Regional Primate Research Center, University of Washington, Seattle, USA. Neuron. 2003 Apr 24;38(2):317-27. PMID: 12718864 DOI: 10.1016/s0896-6273(03)00185-5

579. Mikhail A. Lebedev, Joseph E. O'Doherty, Miguel A. L. Nicolelis **Decoding of Temporal Intervals From Cortical Ensemble Activity** Departments of Neurobiology, Biomedical Engineering, Psychological and Brain Sciences and Center for Neuroengineering, Duke University, Durham, North Carolina, *USA J Neurophysiol 99: 166 –186, 2008. First published November 14, 2007; doi:10.1152/jn.00734.2007Submitted 29 June 2007; accepted in final form 11-11-2007.*

580. Joung-Ho Moon et al. **Advanced Circadian Phase in Mania and Delayed Circadian Phase in Mixed Mania and Depression Returned to Normal after Treatment of Bipolar Disorder** Dept. of Psychiatry, Korea Univ. College of Medicine Dept. of Biomedical Sciences, Korea Univ. College of Medicine, Seoul, South Korea. *EBioMedicine. 2016 Sep:11:285-295. Epub 2016 Aug 13. PMID: 27543154 PMCID: PMC5049992 DOI: 10.1016/ j.ebiom.2016.08.019*

581. Claudio Franceschi et al. **Inflammaging 2018: An update and a model** Department of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine, University of Bologna, Italy; IRCCS Institute for Neurological Sciences, Bellaria Hospital, Bologna, Italy; Department of Applied Mathematics and Laboratory of Systems Biology of Aging, Lobachevsky University, Nizhny Novgorod, Russia. Semin Immunol. 2018 Dec:40:1-5. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30392751 DOI: 10.1016/j.smim.2018.10.008

582. Yabluchanskiy, Z Ungvari, A Csiszar, S Tarantini **Advances and challenges in geroscience research: an update** Akadémiai Kiadó, Hungarian Academy of Sciences, *Physiology international Volume105 Issue 4, 2018/12*

583. E-Shien Chang **Global reach of ageism on older persons' health: A systematic review** Department of Social and Behavioral Sciences, Yale School of Public Health, New Haven, Connecticut, USA *PLoS One 2020 Jan 15 PMID: 31940338*

PMCID: PMC6961830 DOI: 10.1371/journal.pone.0220857

584. Colleen Tully-Wilson et al. **Self-perceptions of aging: A systematic review of longitudinal studies** Schools of Health and Behavioural Sciences, USA, Germany, Australia, Israel, Switzerland, Psychol Aging 2021 Nov Epub 2021 Sep 9 PMID: 34498894 DOI: 10.1037/pag0000638

585. David Deutsch and Michael Lockwood **The Quantum Physics of Time Travel** Scientific American, March 1, 1994

586. Schrödinger equation The Editors of Encyclopaedia Britannica Last Updated: Sep 13, 2024 https://www.britannica.com/science/Schrodinger-equation

587. John B Hogenesch , Hiroki R Ueda **Understanding systems-level properties: timely stories from the study of clocks** Department of Pharmacology, Penn Genome Frontiers Institute, Institute for Translational Medicine and Therapeutics, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA , USA. *Nat Rev Genet. 2011 Jun;12(6):407-16. Epub 2011 May 10. PMID: 21556016 DOI: 10.1038/nrg2972*

588. Anna Carey, Laura Niedernhofer, Christina Camell **Telomeres are a life-extending gift** Institute on the Biology of Aging and Metabolism, Department of Biochemistry, Molecular Biology and Biophysics, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA. *Nat Cell Biol. 2022 Oct;24(10):1449-1450. doi: 10.1038/s41556-022-01004-9. PMID: 36168042 DOI: 10.1038/s41556-022-01004-9*

589. Abhishek A Mangaonkar, Mrinal M Patnaik **Short Telomere Syndromes In Clinical Practice – Bridging Bench and Bedside** Division of Hematology, Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA ; *Mayo Clin Proc. 2018 May 24;93(7):904–916. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.03.020 PMCID: PMC6035054 NIHMSID: NIHMS955067 PMID: 29804726*

590. Dr. Howard Pratt, DO – Miami, FL | Psychiatry (doximity.com) https://chisouthfl.org/doctor/dr-howard-pratt-do/

591. Pawan Kumar Maurya et al. **Leukocyte telomere length variation in different stages of schizophrenia** Interdisciplinary Laboratory for Clinical Neuroscience (LiNC), Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, Brazil ; Amity Institute of Biotechnology, Amity University Uttar Pradesh, Noida, India ; *Journal of Psychiatric Research Volume 96, January 2018, Pages 218-223 Received 23 February 2017, Revised 14 October 2017, Accepted 18 October 2017, Available online 21 October 2017, Version of Record 5 November 2017. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.10.016*

592. Idan Shalev, Sonja Entringer, Pathik D Wadhwa, Owen M Wolkowitz, Eli Puterman, Jue Lin, Elissa S Epel **Stress and telomere biology: a lifespan perspective** Department of Psychology and Neuroscience, Duke University, Durham, NC, USA; Institute for Genome Sciences & Policy, Duke University, Durham, NC, USA. *Psychoneuroendocrinology. 2013 Sep;38(9):1835-42. Epub 2013 Apr 29. PMID: 23639252 PMCID: PMC3735679 DOI: 10.1016/j.psyneuen.2013.03.010*

593. Ya Bin Wei , Lina Martinsson , Jia Jia Liu , Yvonne Forsell , Martin Schalling, Lena Backlund , Catharina Lavebratt **hTERT genetic variation in depression** Department of Molecular Medicine and Surgery, Neurogenetics Unit, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; Center for Molecular Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.J Affect Disord. 2016 Jan 1:189:62-9. Epub 2015 Sep 16. PMID: 26406970 DOI: 10.1016/j.jad.2015.09.025

594. T Zhan , N Rindtorff , M Boutros **Wnt signaling in cancer** German Cancer Research Center (DKFZ), Division Signaling and Functional Genomics, Heidelberg University, Department Cell and Molecular Biology, Faculty of Medicine Mannheim, Heidelberg, Germany. *Oncogene 2017 Mar;36(11):1461-1473. Epub 2016 Sep 12. PMID: 27617575 PMCID: PMC5357762 DOI: 10.1038/onc.2016.304*

595. Richter T 1, von Zglinicki T **A continuous correlation between oxidative stress and telomere shortening in fibroblasts.** Henry Wellcome Laboratory for Biogerontology Research, Institute for Ageing and Health, University of Newcastle, Newcastle upon Tyne, UK. Experimental Gerontology, 14 Aug 2007, 42(11):1039-1042 https://doi.org/10.1016/ j.exger. 2007.08.005 PMID: 17869047

596. Yossi Gilgun-Sherki , Eldad Melamed, Daniel Offen **The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy** Laboratory of Neurosciences, Felsenstein Medical Research Center, The Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Petach Tikva 49100, Israel.J Neurol. 2004 Mar;251(3):261-8. PMID: 15015004 DOI: 10.1007/s00415-004-0348-9

597. J.-Z. Guan, W.-P. Guan, T. Maeda, X. Guoqing, W. Guang Zhi, N. Makino **Patients with multiple sclerosis show increased oxidative stress markers and somatic telomere length shortening** *Mol. Cell. Biochem., 400 (2015), pp. 183-187, 10.1007/s11010-014-2274-1*

598. Emma Armstrong , Jelle Boonekamp **Does oxidative stress shorten telomeres *in vivo*? A meta-analysis** School of Biodiversity, One Health & Veterinary Medicine, University of Glasgow, Glasgow ; The Roslin Institute, The University of Edinburgh, Easter Bush Campus, Midlothian, United Kingdom *Ageing Research Reviews Volume 85, March 2023, 101854 Received 5 September 2022, Revised 18 December 2022, Accepted 15 January 2023, Available online 16 January 2023, Version of Record 23 January 2023. https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101854*

599. Manuela Cassotta, José L. Quiles, Francesca Giampieri, Maurizio Battino **Aging, age-related diseases, oxidative stress and plant polyphenols: Is this a true relationship?** Research Group on Food, Nutritional Biochemistry and Health, Universidad Europea del Atlántico, Isabel Torres 21, Santander, Spain ; Joint Laboratory on Food Science, Nutrition, and Intelligent Processing of Foods, Polytechnic University of Marche, Italy *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism, Article commentary First published online August 23, 2024 Volume 17, Issue 3*

600. Dana Kotter-Grühn, Anna E. Kornadt, Yannick Stephan **Looking Beyond Chronological Age: Current Knowledge and Future Directions. In the Study of Subjective Age** North Carolina State University, University of Luxembourg, Université de Montpellier *Gerontology 62(1):86-93 January 2016 DOI:10.1159/000438671*

601. Nagy, N., Johnston, C. S., & Hirschi, A. **Do we act as old as we feel? An examination of subjective age and job crafting behaviour of late career employees.** University of Bern, Work and Organizational Psychology, Bern, Switzerland ; European Journal of Work and Organizational Psychology, 28(3), 373-383, 2019. doi:10.1080/ 1359432x.2019.158418

602. David C Rubin , Dorthe Berntsen **People over forty feel 20% younger than their age: subjective age across the lifespan** Psychological and Brain Sciences, Duke University, Durham, NC, USA david.rubin@duke.edu ; *Psychon Bull Rev. 2006 Oct;13(5):776-80. PMID: 17328372 PMCID: PMC3969748 DOI: 10.3758/bf03193996*

603. Nancy L. Galambos, Pamela K. Turner and Lauree C. Tilton-Weaver Research article **Chronological and Subjective Age in Emerging Adulthood: The Crossover Effect** University of Alberta, Canada ; University of Victoria, Canada ; University of Nebraska at Omaha, USA Journal of Adolescent Research Volume 20, Issue 5 First published September 2005 https://doi.org/10.1177/074355840527487

604. Florian Kunze, Anneloes M L Raes , Heike Bruch **It matters how old you feel: Antecedents and performance consequences of average relative subjective age in organizations** Department of Politics and Public Administration, University of Konstanz and IESE Business School, Germany ; Institute for Leadership and Human Resource Management, University of St. Gallen, Switzerland. J Appl Psychol. 2015 Sep;100(5):1511-26. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25798554 DOI: 10.1037/a0038909

605. A Fayaz, P Croft, R M Langford, L J Donaldson, G T Jones **Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies**, Imperial College London, UK **;** Keele University, Keele, Staffs, UK ; Barts Health NHS Trust, London, UK ; University of Aberdeen, Aberdeen, UK ; *BMJ Publishing Group Limited Epidemiology Research Volume 6, Issue 6, Received October 24, 2015 Revised March 15, 2016 Accepted March 22, 2016 First published June 20, 2016. Online issue publication Nov. 27, 2023*

606. William J Friedman, Steve M J Janssen **Aging and the speed of time** Department of Psychology, Oberlin College, Oberlin, OH, United States. *Acta Psychol (Amst). 2010 Jun;134(2):130-41. Epub 2010 Feb 16. PMID: 20163781DOI: 10.1016/j. actpsy.2010.01.004*

607. William J Friedman, Steve M J Janssen **Aging and the speed of time** Oberlin College, OH, USA ; University of Nottingham, England, UK, Malaysia Campus ; *Acta Psychologica 134(2):130-1412010 DOI:10.1016/j.actpsy.2010.01.004*

608. Steve M J Janssen, Makiko Naka and William J Friedman Why does life appear

to speed up as people get older? University of Nottingham, England UK, Malaysia Campus ; Ritsumeikan University, Japan & UK ; Oberlin College, OH, USA ; Time & Society 22(2):274-290, April 2013 DOI:10.1177/0961463X1347 8052

609. Adrian Bejan **Time and Beauty. Why Time Flies and Beauty Never Dies** Duke University, Durham, NC, USA https://doi.org/10.1142/12506 | March 2022 Ps: 204

610. Marc Wittmann, Martin Paulus **Decision Making, Impulsivity and Time Perception** Department of Psychiatry, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA. Trends Cogn Sci. 2008 Jan;12(1):7-12. DOI:10.1016/j.tics.2007. 10.004

611. Thomas H. Rammsayer **Neuropharmacological Evidence for Different Timing Mechanisms in Humans** University of Göttingen, Goöttingen, Germany Quarterly Journal of Experimental Psychology (QJEP) Volume 52, Issue 3b Research article, First published August 1999 https://doi.org/10.1080/713932708

612. J R Tinklenberg, W T Roth, B S Kopell **Marijuana and ethanol: differential effects on time perception, heart rate, and subjective response** Professor of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, Mental Health Research and Education at the VA Palo Alto Health Care System (VAPAHCS). Gero-Psychiatric Evaluation Unit (GPEU) at the VA Palo Alto Stanford/VA California Alzheimer's Disease Center. *Psychopharmacology (Berl). 1976 Sep 29; 49(3):275-9. doi: 10.1007/BF00426830. PMID: 826945 DOI: 10.1007/BF00426830*

613. A D Craig **How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body** the Division of Neurosurgery, Atkinson Pain Research Laboratory, Barrow Neurological Institute, Phoenix, Arizona, USA Nat Rev Neurosci. 2002 Aug;3(8):655-66. PMID: 12154366 DOI: 10.1038/nrn894

614. Vishwa Deep Dixit **Thymic Fatness and Approaches to Enhance Thymopoietic Fitness in Aging** Laboratory of Neuroendocrine-Immunology, Pennington Biomedical Research Center, Louisiana State University System, Baton Rouge, LA, USA Curr Opin Immunol 2010 Aug;22(4):521–528. doi: 10.1016/j.coi.2010.06.010 *PMCID: PMC2993497 NIHMSID: NIHMS219492 PMID: 20650623*

615. Biletzki, Anat and Anat Matar **Ludwig Wittgenstein** The Stanford Encyclopedia of Philosophy (Fall 2023 Edition) First published Nov 8, 2002; substantive revision Oct 20, 2021, https://plato.stanford.edu/entries/ wittgenstein/

616. Αριστοτελική Φιλοσοφία **Αριστοτέλης** https://aristotelianphilosophy. com/ aristotelis

617. Joshua J. Mark, μεταφρασμένο από Athanasios Fountoukis **Αναξαγόρας** World History Encyclopedia 02 March 2022 ; https://www.worldhistory. org/trans/el/1-16114/ ; John Mansley Robinson, DK59B.11/Robinson, 177

618. Ηράκλειτος, ο φιλόσοφος του αιώνιου γίγνεσθαι 27/09/2018 Αντικλείδι https://antikleidi.com/2018/09/27/heraclitus

619. Helen Gardner, Hugh Alistair Davies **Thomas Stearns Eliot,** Encyclopaedia

Britannica**,** Last Updated: Sep 29, 2024 Article History https://www.britannica.com/biography/ T-S-Eliot

620. Richard Wolin, Arne D. Naess, **Martin Heidegger**, **,** Last Updated: Sep 22, 2024 https://www.britannica.com/biography/Martin-Heidegger-German-philosopher

621. Gloria Lotha **Steven Weinberg** American physicist The Editors of Encyclopaedia Britannica Aug 27, 2024 https://www.britannica.com/biography/Steven-Weinberg

622. Z Schuss, K Tor, D Holcman **Do cells sense time by number of divisions?** Tel-Aviv University, Tel-Aviv 69978, Israel ; Ecole Normale Supérieure, Paris 75005, France. *J Theor Biol. 2018 Sep 7:452:10-16. doi: 10.1016/j.jtbi.2018.05.001. Epub 2018 May 9.*

623. Brian T. Weinert and Poala S. Timiras **Physiology of Aging, Invited Review: Theories of aging** Department of Molecular and Cell Biology, University of California, Berkeley, Berkeley, California, USA J Appl Physiol 95: 1706–1716, 2003; 10.1152/japplphysiol.00288.2003.

624. Wilmoth JR. **Human longevity in historical perspective.** In: Physiological Basis of Aging and Geriatrics (3rd ed.), edited by Timiras PS. Boca Raton, FL: CRC, 2003, p. 11–24.

625. Roger G. Newton **From the book Galileo's Pendulum** Published by Harvard University Press 2005 https://doi.org/10.4159/9780674041486-001

626. Katharine O Burleson, Gary E Schwartz **Cardiac torsion and electromagnetic fields: the cardiac bioinformation hypothesis** Center for Frontier Medicine in Biofield Science, University of Arizona, Tucson, AZ, USA. *Med Hypotheses. 2005;64(6):1109-16. PMID: 15823696 DOI: 10.1016/j.mehy.2004.12.023*

627. Daniel B Forger **Biological Clocks, Rhythms, and Oscillations: The Theory of Biological Timekeeping.** Department of Mathematics, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; Department of Computational Medicine and Bioinformatics, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA. *Cambridge (MA): MIT Press; 2017.*

628. Colin R Gliech, Andrew J Holland **Keeping track of time: The fundamentals of cellular clocks** Department of Molecular Biology and Genetics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD *J Cell Biol. 2020 Sep 9;219(11): e20200 5136. doi: 10.1083/jcb.202005136 PMCID: PMC7594491 PMID: 32902596*

629. Jaline Gerardin, Nishith R. Reddy and Wendell A. Lim **The Design Principles of Biochemical Timers: Circuits that Discriminate between Transient and Sustained Stimulation** Department of Cellular and Molecular Pharmacology, University of California, SanFrancisco, CA, USA ; Howard Hughes Medical Institute, University of California, San Francisco, San Francisco, CA 94158, USA2019 ; Cell Design Initiative, University of California, San Francisco, San Francisco, CA 94158, USA https://doi.org/10.1016/j.cels.2019.07.00

630. Essen, L.; Parry, J. V. L. **An Atomic Standard of Frequency and Time Interval: A Cæsium Resonator".** Nature. 176 (4476): 280. Bibcode:1955Natur.176..280E. doi:10.1038/176280a0. S2CID 4191481. p.280.

631. Amanda J Koch, Susan D D'Mello, Paul R Sackett **A meta-analysis of gender stereotypes and bias in experimental simulations of employment decision making** Department of Psychology, University of Minnesota, USA *J Appl Psychol. 2015 Jan;100(1):128-61. doi: 10.1037/a0036734. Epub 2014 May 26.*

632. Mark P Mattson, Marc Gleichmann, Aiwu Cheng **Mitochondria in neuroplasticity and neurological disorders** Laboratory of Neurosciences, National Institute on Aging Intramural Research Program, Baltimore, MD, USA. *Neuron. 2008 Dec 10;60(5):748-66. PMID: 19081372 PMCID: PMC2692277 DOI: 10.1016/j.neuron.2008.10.010*

633. Owen M Wolkowitz et al. **Psychiatric disorders and leukocyte telomere length: Underlying mechanisms linking mental illness with cellular aging** Department of Psychiatry, University of California San Francisco (UCSF), School of Medicine, San Francisco, CA, USA *Neurosci Biobehav Rev. 2015 Aug:55:333-64. doi: 10.1016/j.neubiorev. 2015.05.007. Epub 2015 May 18.*

634. T von Zglinicki, R Pilger, N Sitte **Accumulation of single-strand breaks is the major cause of telomere shortening in human fibroblasts** Institute of Pathology, Charité, Humboldt-University Berlin, Germany. *Free Radic Biol Med. 2000 Jan 1;28(1):64-74. PMID: 10656292 DOI: 10.1016/s0891-5849(99)00207-5*

635. Saul McLeod **Carl Jung's Theory of Personality: Archetypes & Collective Unconscious** Psychology » Freudian Psychology Updated on January 24, 2024Reviewed by Olivia Guy-Evans, MSc

636. Ian G M Cameron et al. **Effects of tolcapone and bromocriptine on cognitive stability and flexibility** Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Centre for Cognitive Neuroimaging, Radboud University Nijmegen, The Netherlands ; Department of Neurological Surgery, University of California, San Francisco, CA ; Helen Wills Neuroscience Institute, University of California, Berkeley, CA, USA. Psychopharmacology (Berl). 2018 Apr;235(4):1295-1305. doi: 10.1007/s00213-018-4845-4. Epub 2018 Feb 9.

637. Vyvyan Evans **The Structure of Time, Language, meaning and temporal cognition** University of Sussex, Falmer, East Sussex, England, UK. https://www.vyvevans.net/_files/ugd/603cc2_e6180e6edc57403bac8b033545ddd86c.pdf. John Benjamins Publishing Co., Amsterdam · The Netherlands και Philadelphia, PA, USA, 2008.

638. David Chalmers **"The Conscious Mind",** 1996, https://personal.lse.ac.uk/ROBERT49/ teaching/ph103/pdf/Chalmers_The_Conscious_Mind.pdf και **"Reality+: Virtual Worlds and the Problems of Philosophy",** 2022 , https://consc.net/

639. Penelope A Lewis, R Christopher Miall **Distinct systems for automatic and cognitively controlled time measurement: evidence from neuroimaging** University Laboratory of Physiology, Parks Road, Oxford, UK. *Curr Opin Neurobiol.2003 Apr;13 (2): 250-5. doi: 10.1016/s0959-4388(03)00036-9. PMID: 12744981 DOI: 10.1016/s0959-4388(03)00036-9*

640. T. Bschor et al. **Time experience and time judgment in major depression, mania and healthy subjects. A controlled study of 93 subjects** Psychiatry Dep't,Technische Dresden Universität, Germany *First published: 30 January 2004 https://doi.org/10.1046/j.0001*

641. James A Danckert, Ava-Ann A Allman **Time flies when you're having fun: temporal estimation and the experience of boredom** Department of Psychology, University of Waterloo, West, Ont., Canada *Brain Cogn. 2005 Dec;59(3):236-45. doi: 10.1016/j.bandc. 2005.07.002. Epub 2005 Sep 15. PMID: 16168546 DOI: 10.1016/j.bandc.2005.07.002*

642. Ίππαρχος ο Ρόδιος https://www.astronomia.gr/wiki/index.php?title=Ίππαρχος_ο_Ρόδιος

643. Robert E. Drullinger, W D. Lee, Jon H. Shirley, John P. Lowe **The Accuracy Evaluation of NIST-7** The National Institute of Standards and Technology (NIST), Department of Commerce, Washington, D.C. *January 1, 1995 Citation IEEE Transactions on Instrumentation & Measurement Volume 44(Accessed November 16, 2024*.

644. Sari Stenholm et al. **Sleep Duration and Sleep Disturbances as Predictors of Healthy and Chronic Disease-Free Life Expectancy Between Ages 50 and 75: A Pooled Analysis of Three Cohorts** Department of Public Health, University of Turku and University Hospital, Finland ; Stress Research Institute, Stockholm University, Sweden ; Department of Epidemiology and Public Health, University College London, UK ; Department of Public Health, Copenhagen University, Denmark. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2019 Jan 16;74(2):204-210. PMID: 29415200 DOI: 10.1093/gerona/gly016*

645. E. Sahin, S. Colla, M. Liesa, J. Moslehi, F.L. Müller, M. Guo, M. Cooper, D. Kotton, A.J. Fabian, C. Walkey, et al. **Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise** Belfer Institute for Applied Cancer Science, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts, USA. *Nature, 470 (2011), pp. 359-365 PMID: 21307849 PMCID: PMC3741661 DOI: 10.1038/nature09787*

646. Jenny Head et al. **Socioeconomic differences in healthy and disease-free life expectancy between ages 50 and 75: a multi-cohort study** University College London, UK ; Indian Statistical Institute, Tezpur, India ; Dep't of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden ; University of Turku and University Hospital Turku, Finland ; Inserm, Population-based Cohorts Unit-UMS 011, Villejuif, France. Eur J Public Health 2019 Apr 1;29(2):267-272. doi: 10.1093/eurpub/cky215. PMID: 30307554 PMCID: PMC6426044

647. Tuija M Mikkola et al. **Healthy ageing from birth to age 84 years in the Helsinki Birth Cohort Study, Finland: a longitudinal study** Folkhälsan Research Center, Helsinki, Finland ; University of Helsinki, Finland ; Finnish Institute for Health and Welfare, Helsinki, Finland. *Lancet Healthy Longev. 2023 Sep;4(9):e499-e507. doi: 10.1016/S2666-7568(23)00135-6. PMID: 37659431 DOI: 10.1016/S2666-7568(23) 00135-6*

648. Tommi Härkänen, Kari Kuulasmaa, Laura Sares-Jäske, Pekka Jousilahti, Markku Peltonen, Katja Borodulin, Paul Knekt, Seppo Koskinen **Estimating expected life-years and risk factor associations with mortality in Finland: cohort study** Public Health Solutions, Finnish Institute for Health and Welfare, Helsinki, Finland ; Age Institute, Helsinki, Finland. *BMJ Open. 2020 Mar 8;10(3):e033741.PMID: 32152164 PMCID: PMC7064132 DOI: 10.1136/bmjopen-2019-033741*

649. Office for National Statistics (ONS), released 19 January 2023 Birth characteristics in England and Wales : 2021 https://www.ons.gov.uk/

650. Nancy Nader, George P Chrousos, Tomoshige Kino **Interactions of the circadian CLOCK system and the HPA axis** Unit on Molecular Hormone Action, Program in Reproductive and Adult Endocrinology, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA. *Trends Endocrinol Metab. 2010 May;21(5):277-86. Epub 2010 Jan 26. PMID: 20106676 PMCID: PMC2862789 DOI: 10.1016/j.tem.2009.12.011*

651. Kristine S Alexander, Neil A Zakai, Sarah Gillett, Leslie A McClure, Virginia Wadley, Fred Unverzagt, Mary Cushman **ABO blood type, factor VIII, and incident cognitive impairment in the REGARDS cohort** Departments of Medicine and Pathology University of Vermont, Burlington ; University of Alabama at Birmingham ; Indiana University School of Medicine, Indianapolis. Neurology 2014 Sep 30;83(14):1271-6. Epub 2014 Sep 10. PMID: 25209581 PMCID: PMC4180487 DOI: 10.1212/WNL.0000000000000844

652. Matthew A. Killingsworth and Daniel T. Gilbert* **A Wandering Mind Is an Unhappy Mind** Harvard University Published 12 November 2010, Science 330, 932 (2010) DOI: 10.1126/science.1192439 https://scholar.harvard.edu/files/ danielgilbert/ files/a-wandering-mind-is-an-unhapy-mind-killingsworthe-ma-science-2010.pdf.

653. John Wearden **Paul Janet and Changes in the Apparent Speed of Passage of Time with Aging** Keele University *Timing & Time Perception 10(3):279-287 August 2021 DOI:10.1163/22134468-bja10044*

654. Oscar Arias-Carrión, Maria Stamelou, Eric Murillo-Rodríguez, Manuel Menéndez-González, Ernst Pöppel **Dopaminergic reward system: a short integrative review** Human Science Center (FESTO-Program for Applied Knowing). Ludwig-Maximilians-Universität. Munich, Germany ; Department of Neurology, Philipps-Universität. Marburg, Germany ; Laboratorio de Neurociencias Moleculares e Integrativas. Escuela de Medicina, División Ciencias de la Salud. Universidad

Anáhuac Mayab, Mérida, Yucatán. México ; Unit of Neurology, Hospital Alvarez-Buylla, Mieres, Spain *Int Arch Med. 2010 Oct 6;3:24. doi: 10.1186/1755-7682-3-24*

655. James A Danckert, Ava-Ann A Allman **Time flies when you're having fun: temporal estimation and the experience of boredom** Department of Psychology, University of Waterloo, Canada *Brain Cogn. 2005 Dec;59(3):236-45. Epub 2005 Sep 15. PMID: 16168546 DOI: 10.1016/j.bandc.2005.07.002*

656. O. Spadaro, V. D. Dixit et al. **Caloric restriction in humans reveals immunometabolic regulators of health span** Departments of Pathology, Immunobiology, Comparative Medicine, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA. Science 2022 Feb 11;375(6581):671-677. doi: 10.1126/science.abg7292. Epub 2022 Feb 10.

657. Mark Turner **The Origin of Ideas: Blending, Creativity, and the Human Spark** Institute Professor, Case Western Reserve University, Cleveland, OH, USA. Oxford University Press, 2014.

658. John Langone, **The Mystery of Time: Humanity's Quest for Order and Measure** National GeographicPublication Date Hardcover – September 1, 2000

659. Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) – World Health Organization (WHO) https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/ GHO/life-expectancy-at-birth-(years)

660. Παγκόσμια Τράπεζα – World Bank https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN

661. Arian Shamei και Miriam Boutros **Listening for early signs of Alzheimer's disease - In-ear microphones could monitor sounds of eye movements for neurological decay**. École de Technologie Supérieure, Montreal, Canada ; Dartmouth University, MA, USA *187th Meeting of the Acoustical Society of America, Nov. 18-22, 2024 Science Daily, 20 Nov 2024*

662. John H. Wearden **Applying the scalar timing model to human time psychology: Progress and challenges** Keele University, Staffordshire, UK**663**. William H Moorcroftl and Joseph L Breitenstein **Awareness of time during sleep** U.S. National Library of Medicine, The National Institutes of Health *Annals of Medicine, 32:4, 236-238, DOI: 10.3109/07853890009011766 Published online: 08 Jul 2009*.

664. Charles M. Child **Statistics of "unconscious cerebration"**. Am J Psychology 1892; 5: 249-59 University of Illinois Press Child Vol. 5, No. 2 (Nov., 1892), pp. 249-259 (12 pages) https://doi.org/10.2307/1410868.

665. John M. Jennings **Segal's Law: How Multiple Sources Can Complicate Our Grasp on Truth** Jan 12, 2024

666. Ken A Paller, Jessica D Creery, Eitan Schechtman **Memory and Sleep: How Sleep Cognition Can Change the Waking Mind for the Better** Department of Psychology and Cognitive Neuroscience Program, Northwestern University,

Evanston, Illinois, USA *Annu Rev Psychol. 2020 Sep 18;72:123–150. doi: 10.1146/annurev-psych-010419-050815*

667. Victor Marinho **The dopaminergic system dynamic in the time perception: a review of the evidence** Federal University of Piauí (UFPI) , Parnaíba , Brazil. Int J Neurosci. 2018 Mar;128(3):262-282. doi: 10.1080/00207454.2017.1385614. Epub 2017 Oct 11. *PMCID: PMC7983127 NIHMSID: NIHMS1680049 PMID: 32946325*

668. Matt Wood **Study examines role of posterior parietal cortex in recognizing and categorizing images** National Institute of Health, University of Chicago, Illinoi, USA, 2019 *https://news.uchicago.edu/story/area-brain-associated-spatial-awareness-crucial-decision-making.*

669. Karl Deisseroth and Matthew Lovett-Barron **Brain circuits linked to alertness** Stanford University, San Francisco, CA and National Institute of Mental Health (NIMH), Bethesda, MD, USA, November 21, 2017 https://www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/brain-circuits-linked-alertness

670. Matthew Lovett-Barron et al. **Ancestral Circuits for the Coordinated Modulation of Brain State,** Department of Bioengineering, Stanford University, Stanford, CA, USA *Cell, Vol.171, Issue 6p1411-1423.e17 November 30, 2017 DOI: 10.1016/j.cell.2017.10.021 https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(17)31243-6*

671. Katherine Whalley **On the alert** Eli Lilly and Co. Ltd., Lilly Research Centre, Erl Wood Manor, Windlesham, Surrey, UK *Nature Reviews Neuroscience 2018 Jan;19(1):4-5. doi: 10.1038/nrn.2017.148. Epub 2017 Nov 23.volume 19*

672. Morris LS, McCall JG, Charney DS, Murrough JW (21 July 2020). "The role of the locus coeruleus in the generation of pathological anxiety". The Depression and Anxiety Center for Discovery and Treatment, Department of Psychiatry, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA ; Department of Anesthesiology, Washington University in St. Louis, St. Louis, MO, USA. *Brain Neurosci. Adv. 4 (4:2398212820930321). doi:10.1177/2398212820930321. PMC 7479871. PMID 32954002.*

673. Valerio Zerbi **Our state of attention is shaped by a handful of neurons** Université de Genève, September 2024 *Nature Neuroscience https://www.unige.ch/medias/en/2024/notre-etat-dattention-depend-dune-poignee-de-neurones*

674. Thomas Dickmeis, Benjamin D. Weger, Meltem Weger **The circadian clock and glucocorticoids – Interactions across many time scales** Institute of Toxicology and Genetics, Karlsruhe Institute of Technology (KIT), Campus Nord, Karlsruhe, Germany *Molecular and Cellular Endocrinology, Volume 380, Issues 1-2, 5 November 2013, Pages 2-15*

675. David Costantini, Valeria Marasco, Anders Pape Møller **A meta-analysis of glucocorticoids as modulators of oxidative stress in vertebrates** Institute for Biodiversity, Animal Health and Comparative Medicine, College of Medical,

Veterinary and Life Sciences, University of Glasgow, Glasgow, UK. *J Comp Physiol B. 2011 May;181(4):447-56. Epub 2011 Mar 18. PMID: 21416253 DOI: 10.1007/s00360-011-0566-2*

676. Vanessa Lancaster **Prefrontal Cortex in Horses and Humans. Do horses have executive function?** *Psychology today, Posted April 19, 2023*

677. Schmidt, M.J. Knemeyer, C., & Heinsen, H. (2019). **Neuroanatomy of the equine brain as revealed by high-field (3Tesla) Magnetic Resonance Imaging** *PLOS One: doi 10.1371/pone.0213814.*

678. Ja-Hyun Baik **Stress and the dopaminergic reward system** Molecular Neurobiology Laboratory, Department of Life Sciences, Korea University, Seoul, South Korea *Experimental & Molecular Medicine volume 52, pages1879–1890, 01 December 2020* Epub 2020 Dec 1. PMID: 33257725 PMCID: PMC8080624 DOI: 10.1038/s12276-020-00532-4

679. T H Rammsayer 1, J Hennig, A Haag, N Lange **Effects of noradrenergic activity on temporal information processing in humans** Georg Elias Müller Institute for Psychology, University of Göttingen, Göttingen, Germany 2001 Q J Exp Psychol B.Aug;54(3):247-58. PMID: 11547514 DOI: 10.1080/027249901 43000036

680. Gov. UK **Reboxetine: benefit-risk balance reviewed** Medicines and Healthcare products Regulatory Agency Published 11 December 2014 https://www.gov.uk/drug-safety-update/reboxetine-benefit-risk-balance-reviewed

681. Negin Holland, Trevor W Robbins, James B Rowe Brain. **The role of noradrenaline in cognition and cognitive disorders** Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Cambridge CB2 0SZ, UK *Brain 2021 Mar 16;144(8):2243–2256. doi: 10.1093/ brain/awab111 PMCID: PMC8418349 EMSID: EMS131833 PMID: 33725122*

682. Melisa Puckey, BPharm. **What is Atomoxetine?** University of Otago, Dunedin, New Zealand *Drugs.com Last updated on Mar 27, 2024. https://www.drugs.com/atomoxetine.html*

683. María Botía, Damián Escribano, Silvia Martínez-Subiela, Asta Tvarijonaviciute, Fernando Tecles, Marina López-Arjona, José J Cerón **Different Types of Glucocorticoids to Evaluate Stress and Welfare in Animals and Humans: General Concepts and Examples of Combined Use** Interdisciplinary Laboratory of Clinical Analysis, Interlab-UMU, Regional Campus of International Excellence Campus Mare Nostrum, University of Murcia, Spain *Metabolites. 2023 Jan 9;13(1):106. doi: 10.3390/metabo13010106 PMCID: PMC9865266 PMID: 36677031*

684. Gregor Domes, Katrin Linnig, Bernadette von Dawans **Gonads under stress: A systematic review and meta-analysis on the effects of acute psychosocial stress on gonadal steroids secretion in humans.** Department of Biological and Clinical Psychology ; Institute for Cognitive and Affective Neuroscience, University of Trier, Germany *Psychoneuroendocrinology Vol.164, June 2024*

685. Pedro Marques, Adriana De Sousa Lages, Karolina Skorupskaite, Kavitha S. Rozario, Richard A. Anderson and Jyothis T George. **Physiology of GnRH and Gonadotrophin** Secretion Pituitary Tumor Unit, Endocrinology Department, Hospital CUF Descobertas & Faculty of Medicine, Universidade Católica Portuguesa, Lisbon, Portugal ; Centre for Reproductive Health, Queen's Medical Research Institute, University of Edinburgh, Scotland, UK *Endotext [Internet]. Last Update: October 15, 2024.*

686. Vijay M K Namboodiri, Stefan Mihalas, Marshall Hussain Shuler **Analytical Calculation of Errors in Time and Value Perception Due to a Subjective Time Accumulator: A Mechanistic Model and the Generation of Weber's Law** Johns Hopkins UniversityDepartment of Neuroscience ; Allen Institute for Brain Science, USA *Neural Computation 28(1):89-117, January 2016, DOI: 10.1162/NECO_a_00792 2014a, c*

687. A V Maricq, R M Church **The differential effects of haloperidol and methamphetamine on time estimation in the rat** Psychopharmacology (Berl). 1983; 79(1):10-5. doi: 10.1007/BF00433008. PMID: 6403957 DOI: 10.1007/BF00433008

688. Matthew Botvinick, Todd Braver **Motivation and cognitive control: from behavior to neural mechanism** Princeton Neuroscience Institute and Department of Psychology, Princeton University, Princeton, New Jersey, USA Annu Rev Psychol. 2015 Jan 3:66:83-113. Epub 2014 Sep 12. PMID: 25251491 DOI: 10.1146/annurev-psych-010814-015044

689. Kirstin Aschbacher, Sarah Kornfeld, Martin Picard, Eli Puterman, Peter Havel, Kimber Stanhope, Robert H Lustig, Elissa Epel **Chronic Stress Increases Vulnerability to Diet-Related Abdominal Fat, Oxidative Stress, and Metabolic Risk** Department of Psychiatry, University of California, San Francisco, CA ; The Institute for Integrative Health, Baltimore, MD, United States. *Psychoneuroendocrinology 2014 Apr 13;46:14–22. doi:10.1016 / j.psyneuen. 2014.04.003 PMCID: PMC4104274 NIHMSID: NIHMS597267 PMID: 24882154*

690. **Stress and Life Expectancy: How Does One Impact the Other?** Departement of Physiology and Aging, University of Florida, USA Published On January 22, 2025 https://online.aging.ufl.edu/2025/01/22/stress-and-life-expectancy-how-does-one-impact-the-other/

691. Omar A. Bamalan, Marlyn J. Moore, Yasir Al Khalili **Physiology, Serotonin** Imam Abdulrahman Bin Faisal University, Uniformed Services University, Virginia Commonw. University ; Serotonin Treasure Island (FL) : *StatPearls Publishing 2025 Jan- PMID: 31424752 Bookshelf ID: NBK545168*

692. Rauf Akhmirov, Dina Mitiureva, Maria Zaichenko, Kirill Smirnov, Olga Sysoeva **The Role of the Serotonergic System in Time Perception: A Systematic Review** Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences ; Center for Cognitive Sciences, Sirius University of Science and

Technology, Sirius, Moscow, Russia. *Int J Mol Sci. 2024 Dec 11;25(24):13305. PMID: 39769070 PMCID: PMC11679555 DOI: 10.3390 / ijms252413305*

693. Jiří Wackermann, Werner Ehm, **The dual klepsydra model of internal time representation and time reproduction** Department of Empirical and Analytical Psychophysics, Institute for Frontier Areas of Psychology ; Department of Theory and Data Analysis, Institute for Frontier Areas of Psychology, Freiburg i. Br, Germany *Journal of Theoretical Biology, Volume 239, Issue 4, 21 April 2006, Ps 482-493.*

694. M J Owens, C B Nemeroff **Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter** Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA. Clin Chem. 1994 Feb;40(2):288-95. PMID: 7508830

695. Alexander Pilozzi, Caitlin Carro, Xudong Huang **Roles of β-Endorphin in Stress, Behavior, Neuroinflammation, and Brain Energy Metabolism** Neurochemistry Laboratory, Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Charlestown, USA. Int J Mol Sci. 2020 Dec 30;22(1):338. doi: 10.3390/ijms 22010338 PMCID: PMC7796446 PMID: 33396962

696. Vargas Fernandez, Luis **El stress desde el angulo fisiopatologico** Professor in Santiago University, Χιλή ; Los Naranjos, Caracas, Βενεζουέλα, Nueva Universidad Livro, Published :1977

697. **Claude Bernard and the internal environment : a memorial symposium** Topics Bernard, Claude, 1813-1878, Homeostasis -- Congresses, Biological control systems – Congresses Publication date 1979 Publisher New York : M. Dekker, ISBN : 0824768949https://archive.org/details/isbn_ 0824768949/ mode/2up

698. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. "**Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity**". Nature. 258 (5536): 577–580. Bibcode: December 1975 doi:10.1038/258577a0. PMID 1207728.

699. Saraswati Satyanarayan Shenoy, Forshing Lui **Biochemistry, Endogenous Opioids** Seth GS Medical College and KEM Hospital, Acharya Donde Marg, Parel, Mumbai, India *2023, StatPearls Publishing; 2025 Jan*.

700. Quentin Hallez, Lisa Filippone & Rebecca Shankland **Effect of food cues on time perception: influence of calories and diet control** DIPHE, Institut de Psychologie, Université Lumière Lyon 2, 5 Avenue Pierre Mendès-France, 69500, Bron, France *Nature, Scientific Reports volume 12, Article number: 20342 , 2022 Nov.*

701. Vladimir Ajdžanović, Marko Miler, Branka Šošić-Jurjević, Branko Filipović **Can food affect the perception of time?** Department of Cytology, Institute for Biological Research "Siniša Stanković" ; National Institute of the Republic of Serbia, University of Belgrade, https://doi.org/10.1016/j.mehy.2024.111283

702. Rita J Valentino, Elisabeth Van Bockstaele **Endogenous opioids: opposing stress with a cost** Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, The Children's Hospital of Philadelphia ; University of Pennsylvania, Philadelphia ; Department of Pharmacology, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, PA, USA, F1000Prime Rep. 2015 May 12;7:58. doi: 10.12703/P7-58 PMCID: PMC4447041 PMID: 26097731

703. B M Freeman **Physiological basis of stress** University of Washington, USA *Proc R Soc Med. 1975 Jul;68(7):427-9. PMID: 1236542 PMCID: PMC1863919 https://pmc.ncbi.nlm.nih. gov/ articles/PMC1863919/?page=2*

704. WorldAtlas https://www.worldatlas.com

705. Toshiko Kaneda, Carl Haub **Population Reference Bureau,** World Population Data Sheet, November 15, 2022, Washington, DC, USA

706. Hakon Jonsson et al. **Differences between germline genomes of monozygotic twins** deCODE genetics/Amgen, Reykjavik, Iceland *Published: 07 January 2021 Nature Genetics volume 53, pages27–34*

707. Δ. Κλαδά**ς Χρόνος και συνείδηση,** https://nea-acropoli-athens.gr/arthra/fantasia/ 273-xronos-kai-syneidhsh?start=1, Δημοσιεύθηκε : 09 Φεβρουαρίου 2020

708. B. G. Teubneri **Plato , Platonis Cratylus Theaetetus (**1884**)** *https://books.google.gr/books?hl=en&lr=&id=79FDAQAAMAAJ&oi=fnd&pg=PA87&dq=%CE%9A%CF%81%CE%B1%CF%84%CF%8D%CE%BB%CE%BF%CF%82&ots=2ZCepKvh2T&sig=-ilAKCReGoyQPbkWTTD7j_9g60&redir_esc= y#v= onepage &q=%CE%9A%CF%81%CE%B1%CF%84%CF%8D%CE%BB% CE%BF%CF%82&f =false*

709. Πλάτων **Τίμαιος** 37b**-e**, Βιβλιοπωλείο της Εστίας, https://hestia.gr/biblia/arkhaioi-ellines-latinoi-keimena-meletes/timaios/

710. Πλωτίνος **Περί αιωνιότητας και χρόνου,** Ελληνικός Κόσμος https://www.hellenicaworld.com/Philosophy/gr/PeriAioniotitasKaiHronou. html

711. Mariam Arain, Maliha Haque,Lina Johal, Puja Mathur, Wynand Nel, Afsha Rais, Ranbir Sandhu, Sushil Sharma **Maturation of the adolescent brain** Saint James School of Medicine, Kralendijk, Bonaire, The Netherlands, *Neuropsychiatr Dis Treat. 2013 Apr 3;9:449–461. doi: 10.2147/NDT.S39776 PMCID: PMC3621648 PMID: 23579318*

712. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, et al. **Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study.** New York University, Langone Medical Center, NY, USA ; National Institute of Mental Health, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, U.S.A. *Nat Neurosci. 1999;2(10):861–863. doi: 10.1038/13158. [DOI] [PubMed] [Google Scholar*

713. B J Casey, Rebecca M Jones, Todd A Hare **The adolescent brain,** Sackler Institute, Weill Cornell Medical College of Cornell University, New York, NY, USA.,

Ann N Y Acad Sci. 2008 Mar:1124:111-26. PMID: 18400927 PMCID: PMC2475802 DOI: 10.1196/ annals. 1440.010

714. Giedd JN. **Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain.** National Institute of Mental Health, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, Bethesda, Maryland, USA *Ann NY Acad Sci. 2004;1021:77–85. doi: 10.1196/annals.1308.009. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]*

715. Sanders Mark **Your Right To Vote** United States: Raintree Steck-Vaugh company2000

716. Εφημερίδα της Κυβερνήσεως τη Ελληνικής Δημοκρατίας [Government Gazette of the Hellenic Republic] (in Greek), vol. A, Athens: National Publishing House, 27 July 2016, retrieved 12 February 2019

717. Michael Meaney, McGill University Montreal, Canada, Brain Res. 18 (3), May 1993 ; New York State Psychiatric Institute/Research Foundation for Mental Hygiene, Columbia University, New York, NY, USA, 2016

718. Viktor E. Frankl **Man's Search for Meaning**, University of Vienna, Austria ; University of Harvard, MA, USA. Harold S. Kushner (Foreword), William J. Winslade (Afterword), Isle Lasch (Translator), 1946

719. Albert Einstein From Cosmic religion: with other opinions and aphorisms (1931), Albert Einstein, pub**.** Covici-Friede. Quoted in The Expanded Quotable Einstein, Princeton University Press; 2nd edition (May 30, 2000); Page 208, ISBN 0691070210 https://libquotes.com/albert-einstein/quote/lbl2z5f

720. Stephen Hawking **A Brief History of Time: From the Big Bang to Black Holes** ed. Bantam, 1990 - ISBN: 9780553346145

721. Doc Childre, Howard Martin and Donna Beech: **The HeartMath Solution**: The Institute of HeartMath's Revolutionary Program for Engaging the Power of the Heart's Intelligence. HarperOne, New York 2000, ISBN 9780062516060.

722. Tea Teräs, Suvi Rovio, Adam P Spira, Saana Myllyntausta, Anna Pulakka, Jussi Vahtera, Sari Stenholm **Associations of accelerometer-based sleep duration and self-reported sleep difficulties with cognitive function in late mid-life: the Finnish Retirement and Aging Study** Department of Public Health and Centre for Population Health Research, University of Turku and Turku University Hospital, Turku, Finland *Sleep Med. 2020 Apr:68:42-49. doi: 10.1016/j.sleep.2019.08.024. Epub 2019 Sep 20. PMID: 32028225 DOI: 10.1016/j.sleep.2019.08.024*

723. Eugenia E. Calle, Carmen Rodriguez, Kimberly Walker-Thurmond and Michael J. Thun **Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults** From the Department of Epidemiology and Surveillance Research, American Cancer Society, Atlanta, USA. *Original Article Published April 24, 2003 N Engl J Med 2003;348:1625-1638 DOI: 10.1056/ NEJ Moa021423 VOL. 348 NO. 17 Copyright ©*

724. Liu, P., Liu, J., Ji, A., Reinhard, C. T., Planavsky, N. J., Babikov, D., Najjar, R. G. & Kasting, J. F. **Triple oxygen isotope constraints on atmospheric O2 and biological productivity during the mid-Proterozoic** Dec 21 2021, In: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 118, 51, e2105074118.

725. Deepavali Chakravarti **Telomere dysfunction activates YAP1 to drive tissue inflammation** Department of Cancer Biology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX ; Division of Pediatric Neurosurgery, Children's Hospital of Pittsburgh of UPMC, Pittsburgh, PA, USA. *Nat Commun. 2020 Sep 21;11(1):4766. doi: 10.1038/s41467-020-18420-w.*

726. Laura Salvador, Gunasekaran Singaravelu, Calvin B Harley, Peter Flom, Anitha Suram, Joseph M Raffaele **A Natural Product Telomerase Activator Lengthens Telomeres in Humans: A Randomized, Double Blind, and Placebo Controlled Study** Anti-aging Group Barcelona , Barcelona, Spain, T.A. Sciences, Inc., New York, Independent Consultant , Murphys, California. *PMID: 26950204 PMCID: PMC5178008 DOI: 10.1089/rej.2015.1793*

727. Katherine Schaeffer **U.S. centenarian population is projected to quadruple over the next 30 years** *PEW Research Center January 9, 2024 https://www.pewresearch.org/short-reads/2024/01/09/us-centenarian-population-is-projected-to-quadruple-over-the-next-30-years/*

728. M Berg-Weger, John E Morley **Loneliness in Old Age: An Unaddressed Health Problem** Division of Geriatric Medicine, Saint Louis University School of Medicine ; School of Social Work, Saint Louis University, St. Louis, Missouri, USA, *J Nutr Health Aging. 2020 Jan 16;24(3):243–245. doi: 10.1007/s12603-020-1323-6 PMCID: PMC7223173 PMID: 32115602.*

729. Matthew Solan **Slowing down racing thoughts. Calming and refocusing when anxious or negative thoughts surge through your mind.** Executive Editor, Harvard Men's Health Watch, March 13, 2023. Reviewed by Howard E. LeWine, MD, Chief Medical Editor, Harvard Health Publishing; Editorial Advisory Board Member, Harvard Health Publishing.

730. Thomas Hinault, Arnaud D'Argembeau, Dermot M. Bowler, Valentina La Corte, Pierre Desaunay, Joelle Provasi, Hervé Platel, Jessica Tran The, Laura Charretier, Anne Giersch, Sylvie Droit-Volet **Time processing in neurological and psychiatric conditions** Normandie Univ, UNICAEN, PSL Research University, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, Caen, France ; Psychology and Neuroscience of Cognition Research Unit, University of Liège, F.R.S-FNRS, Liège, Belgium ; Autism Research Group, City, University of London, London, United Kingdom. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, Volume 154, November 2023* https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105430.

731. NIH Curriculum Supplement Series [Internet]. National Institutes of Health (US); Biological Sciences Curriculum Study. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2007.

732. Charles G Gross **Aristotle on the Brain,** Princeton University Article in The Neuroscientist · July 1995 *DOI: 10.1177/107385849500100408* https://www.researchgate.net/publication/247751848

733. Hippocrates, **On the sacred disease**. In: Chadwick I, Mann WN, trans. The medical works of Hippocrates. Oxford: Blackwells 1950 : 179-189.

734. Sarton G. **A history of science,** vol. I. An- cient science through the golden age of Greece. Cambridge: Harvard University Press 1959**.**

735. Gotthelf A, Lennox JG, editors. **Philosoph- ical issues in Aristotle's biology.** Cam- bridge: Cambridge University Press 1987.

736. Galen, **On the doctrines of Hippocrates and Plato.** DeLacy P, trans. Berlin, Germany, Aka- demie-Verlag 1978—84.

737. Avicenna, **The canon of medicine.** Gruner OC, trans. London: Luzac and Co. 1930 Schlomoh d'Arles GB, **The gate, of heaven** Bodenheimer PS, trans. Jerusalem, Israel, Kiryath Sepher 1953.

739. Stanford Encyclopedia of Philosophy **Democritus** First published Sun Aug 15, 2004; substantive revision Sat Jan 7, 2023 https://plato.stanford.edu/entries/democritus/

740. Galen **On the usefulness of the parts of the body.** May M, trans. Ithaca, NϒUSA, Cornell University Press 1968

741. Beare JI. **Greek theories of elementary cognition from Alcmaeon to Aristotle.** Oxford: Clarendon Press 1906

742. Zimmer HR. **Hindu medicine.** Baltimore, MD, USA, Johns Hopkins Press 1948.

743. Maiken Nedergaard et al. **Study Sheds New Light on Brain's Source of Power** Co-director of the University of Rochester Center for Translational Neuromedicine Rochester, NY, USA Featured Neuroscience·April 24, 2015, March 2024Science 383(6690):1471-1478 DOI:10.1126/science.adn1011

744. Lise Eliot, Adnan Ahmed, Hiba Khan and Julie Patel **Size is the only difference between male and female brains, shows study** Rosalind Franklin University, Chicago, IL, USA *Reviewed by Emily H enderson, B.Sc., Mar 26 2021*

745. Herculano-Houzel Suzana, Lent Roberto (9 March 2005). "**Isotropic Fractionator: A Simple, Rapid Method for the Quantification of Total Cell and Neuron Numbers in the Brain**." *The Journal of Neuroscience. 25 (10): 2518–2521. doi:10.1523/JNEUROSCI.4526-04.2005. PMC 6725175. PMID 15758160.*

746. Leibniz, Gottfried Wilhelm, Freiherr von, 1646-1716, Duncan, George Martin, b. 1857 **The philosophical works of Leibnitz** *Publication date 1890 Publisher New Haven:*

Tuttle, Morehouse & Taylor. Contributor University of California Libraries https://archive. org/details/ philosophicalwor00leibrich.

747. **Οι Εξομολογήσεις τού Αγίου Αυγουστίνου** Εισαγωγή- Μετάφραση- Σημειώσεις: Ανδρέα Δαλεζίου Διδάκτορα της Φιλοσοφίας, 2010. *https://eisdoxantheou-gk.blogspot.com/ 2010/01/blog-post_06.html*

748. Morton's Medical Bibliography, 1993, σελ. 838, «**He is the first immunologist**»*https://archive.org/details/2562061R.nlm.nih.gov/page/n5/mode/2up?view=theater ; «Philosophical Transactions» (αρ. 339, Απρίλιος-Ιούνιος 1714, τόμ. 29, 1714-1716, Λονδίνο 1717, σελ. 72-82 και 393-399). Μεταφράστηκε στα ελληνικά (Πρακτικά της Ακαδημίας Αθηνών, 1952) από τους Κων. Ν. Αλιβιζάτο και Γεώργιο Πουρναρόπουλο*.

749. C M Sylvester, K E Krout, A D Loewy **Suprachiasmatic nucleus projection to the medial prefrontal cortex: a viral transneuronal tracing study** Department of Anatomy and Neurobiology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA. *Neuroscience. 2002;114(4):1071-80. doi: 10.1016/s0306-4522(02)00361-5. PMID: 12379260 DOI: 10.1016/s0306-4522(02)00361-5*

750. Italian biologist Emilio Lugaro 1907 **Neuroglia | Supporting cells, Nervous system, Glial cells,** Encyclopaedia Britannica https://www.britannica.com › science › neuroglia

751. Lawrence Joseph Henderson **The fitness of the environment ; an inquiry into the biological significance of the properties of matter,** Assistant Professor of Biological Chemistry in Harvard University, Boston, MA, USA. *Topics Biochemistry, Publisher New York, Macmillan, 1913*

752. Patrick L Hill, Nicholas A Turiano **Purpose in Life as a Predictor of Mortality across Adulthood** Department of Psychology, Carleton University, Ottawa, ON, Canada ; Department of Psychiatry, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, United States *Psychol Sci. 2015 Jul 1. 25(7):1482–1486. doi: 10.1177/ 0956797614531799 PMCID: PMC4224996 NIHMSID: NIHMS579924 PMID: 24815612*

753. Hill PL, Burrow AL, Sumner R. **Addressing important questions in the field of adolescent purpose**. Bronfenbrenner Center for Translational Research, Cornell University ; Washington University in St. Louis, USA *Child Development Perspectives. 2013 in press. [Google Scholar*

754. Daniel M. Wegner, David J. Schneider, Samuel R. Carter III and Teri L. White **Paradoxical Effects of Thought Suppression,** Trinity University, University of Texas at San Antonio }ournaI of Perσonality and Social PsychoIogy, 1987, Vol. 53. No. I. ~-13 https://dtg.sites.fas.harvard.edu/ DANWEGNER/ pub/Wegner,Schneider,Carter & White %201987.pdf.

755. Positive thoughts boost immunity, mental health and more. Mayo Clinic, Scottsdale/Phoenix, Arizona, USA, Nov. 2023.

756. Kleinginna, P. R. Jr., & Kleinginna, A. M. (1981). **A categorized list of emotion definitions, with suggestions for a consensual definition**. Motivation and Emotion, 5, 345-379. Psychology Department, Georgia Southern College, Statesboro, Georgia, USA doi:10.1007/BF00992553.

757. Alexander T Sack **Parietal cortex and spatial cognition** Department of Cognitive Neuroscience, Faculty of Psychology and Neuroscience, Maastricht University, Maastricht The Netherlands. Behav Brain Res. 2009 Sep 14;202(2): 153-61. Epub 2009 Mar 19. PMID: 19463696 DOI: 10.1016/j.bbr.2009.03.012

758. Carlo Sestieri, Gordon L Shulman, Maurizio Corbetta **The contribution of the human posterior parietal cortex to episodic memory** Department of Neuroscience, Imaging and Clinical Sciences, Institute of Advanced, Biomedical Technologies, University of Chieti, Chieti, Italy ; Department of Neurology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA ; Department of Neuroscience, University of Padua, Padua, Italy Nat Rev Neurosci. 2017 Feb 17;18(3):183–192. PMCID: PMC5682023 NIHMSID: NIHMS887466 PMID: 28209980 doi: 10.1038/nrn.2017.6

759. Giulio Tononi, Melanie Boly, Chiara Cirelli **Consciousness and sleep** Department of Psychiatry, University of Wisconsin, Madison, WI, USA. Neuron. 2024 May 15;112(10): 1568-1594. doi: 10.1016/j.neuron.2024.04.011. Epub 2024 May 1. USA. PMID: 38697113 PMCID: PMC11105109 (available on 2025-05-15) DOI:10.1016/j.neuron. 2024.04.011

760. Lei Sh, Qiang Lin, Bing Su **Estrogen regulation of microcephaly genes and evolution of brain sexual dimorphism in primates** State Key Laboratory of Genetic Resources and Evolution, Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Yunnan PR China ; Yunnan Key Laboratory of Primate Biomedical Research, Kunming, China ; Kunming College of Life Science, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing, 100101 China *BMC Evol Biol. 2015 Jun 30;15:127. doi: 10.1186/s12862-015-0398-x PMCID: PMC4487212 PMID: 26123139*

761. Yuping Zhou et al. **The steroid hormone estriol (E3) regulates epigenetic programming of fetal mouse brain and reproductive tract** Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, Yale School of Medicine, Yale University, 333 Cedar Street, New Haven, CT, 06520, USA ; Reproductive Medicine Center of Henan Provincial People's Hospital, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, People's Republic of China, *BMC Biol. 2022 May 2;20(1):93. PMID: 35491423 PMCID: PMC9059368 DOI: 10.1186/s12915-022-01293-4*

762. World-Factbook Last Updated: April 29, 2025 https://www.cia.gov/the-world-factbook/countries/greece/

763. **Δούγκας Στέφανος** (1761/1770 – 1830), Πανεπιστήμιο Κρήτης, Τα Μαθηματικά την Εποχή της Τουρκοκρατίας, Σπουδαστήριο Θεωρητικών Μαθηματικών, 2021, https://www.history.math.uoc.gr/el/node/56

764. A Balsalobre, S A Brown, L Marcacci, F Tronche, C Kellendonk, H M Reichardt, G Schütz, U Schibler **Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling** Département de Biologie Moléculaire, Sciences II, Université de Genève, 30 Quai Ernest Ansermet, CH-1211 Genève, Switzerland. *Science. 2000 Sep 29;289(5488):2344-7. PMID: 11009419 DOI: 10.1126/science.289.5488.2344*

765. Emi Nagoshi 1, Camille Saini, Christoph Bauer, Thierry Laroche, Felix Naef, Ueli Schibler **Circadian gene expression in individual fibroblasts: cell-autonomous and self-sustained oscillators pass time to daughter cells** Department of Molecular Biology and NCCR Frontiers in Genetics, Sciences III, University of Geneva, 30, Quai Ernest Ansermet, CH-1211 Geneva-4, Switzerland. *Cell. 2004 Nov 24;119(5):693-705. PMID: 15550250 DOI: 10.1016/j.cell.2004.11.015*

766. Stanford Encyclopedia of Philosophy **Democritus** First published Sun Aug 15, 2004; substantive revision Sat Jan 7, 2023

767. Chunmei Wang, Qinqin Wang, Bingyuan Ji, Yanyou Pan, Chao Xu, Baohua Cheng, Bo Bai, Jing Chen **The Orexin/Receptor System: Molecular Mechanism and Therapeutic Potential for Neurological Diseases** Neurobiology Key Laboratory of Jining Medical University in Colleges of Shandong, Jining Medical University, Jining, China Division of Biomedical Sciences, Warwick Medical School, University of Warwick, Coventry, United Kingdom. *Front Mol Neurosci. 2018 Jun 28;11:220. doi: 10.3389/fnmol. 2018.00220 PMCID: PMC6031739 PMID: 30002617*

768. Jianghong Liu, Rui Feng, Xiaopeng Ji, Naixue Cui, Adrian Raine, Sara C Mednick **Midday napping in children: associations between nap frequency and duration across cognitive, positive psychological well-being, behavioral and metabolic health outcomes** Department of Family and Community Health, University of Pennsylvania School of Nursing, Philadelphia, PA, USA ; College of Health Sciences, University of Delaware School of Nursing, Newark, DE, USA ; Shandong University School of Nursing, Shandong, China. *Sleep 2019 Sep 6;42(9):zsz126. PMID: 31135911 PMCID: PMC6735910 DOI: 10.1093/sleep/ zsz126*

769. Ke Wang, Lan Hu, Lu Wang, Hai Nan Shu, Yi Ting Wang, Yang Yuan, Hong Ping Cheng, Yun Quan Zhang **Midday Napping, Nighttime Sleep, and Mortality: Prospective Cohort Evidence in China** College of Medicine and Health Sciences, China Three Gorges University, Yichang, Hubei, China ; Department of Head and Neck Surgery, Hubei Cancer Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China ; School of Public Health, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, Hubei, China ; Center of Health Administration and Development Studies, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei, China. Biomedical and Environmental Sciences ; Vol. 36, Issue 8, August 2023, Pages 702-714. Received 6 August 2022, Accepted 15 February 2023, Available online 22 September 2023, Version of Record 22 September 2023.

770. Occupational Safety and Health Administration – OSHA U.S.A. Department of Labor ***Oxygen Concentration Effects*** *https://www.osha.gov/sites/ default/files/2018-12/fy15_sh-27664 sh5_Confined_Space_Handout_Effects_of_ Oxygen.pdf#:~:text=Impaired%20coordination%2C%20judgement%2C%20breathing.%20Poor%20judgment.%20Respiration%20increase.,fatal.%20%E2%80%A2%20Coma%20in%2040%20seconds%20-%20DEATH.*

771. Steven S S Poon, Peter M Lansdorp **Quantitative fluorescence in situ hybridization (Q-FISH)** BC Cancer Research Centre and University of British Columbia, Vancouver, Canada. *Curr Protoc Cell Biol. 2001 Nov: Chapter 18:18.4.1-18.4.21. PMID: 18228343 DOI: 10.1002/0471143030.cb1804s12*

772. Fred Gage et al. **Brain cells can regenerate** Salk Institute for Biological Studies in California ; Sahlgrenska University Hospital in Sweden *BMJ 1998; 317 doi: https://doi.org/ 10.1136/ bmj.317.7168.1272 (Published 07 November 1998) Abi Berger, science correspondent*

773. Olle Lindvall , Ron McKay **Brain repair by cell replacement and regeneration** Wallenberg Neuroscience Center, Department of Clinical Neuroscience, University Hospital, Lund, Sweden ; Laboratory of Molecular Biology, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA *Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Jun 16;100(13):7430–7431. doi: 10.1073/pnas. 1332673100 PMCID: PMC164602 PMID: 12810949*

774. Ming Zhao , Stefan Momma , Kioumars Delfani **Evidence for neurogenesis in the adult mammalian substantia nigra** Departments of Neuroscience, Cell and Molecular Biology, Medical Nobel Institute, and Woman and Child Health, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden. *PMID: 12792021 PMCID: PMC164689 DOI: 10.1073/pnas.1131955100*

775. Mark Tuszynski et al., **2020, When Damaged, the Adult Brain Repairs Itself by Going Back to the Beginning** University of California San Diego School of Medicine, CA, НПА https://health.ucsd.edu/news/press-releases/2020-04-15-when-damaged-adult-brain-repairs-itself-going-back-to-beginning/

776. Gunnar H D Poplawski et al. **Injured adult neurons regress to an embryonic transcriptional growth state** Department of Neurosciences, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA ; Department of Psychiatry, University of California Los Angeles, Los Angeles, CA, USA. Nature. 2020 May;581(7806):77-82. doi: 10.1038/s41586-020-2200-5. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32376949 DOI: 10.1038/s41586-020-2200-5

777. Kendra Cherry, MSEd Author, Psychosocial Rehabilitation Specialist, Educator **What Is Neurogenesis? How New Brain Cells Regenerate** https://www. verywellmind. com/ adult-neurogenesis-can-we-grow-new-brain-cells-2794885

778. Hubel, D. H.; Wiesel, T. N. (1962). "**Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex".** From the Neurophysiology

Laboratory, Department of Pharmacology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA *The Journal of Physiology. 160 (45): 106–154. doi:10.1113/jphysiol.1962.sp006837. PMC 1359523. PMID 14449617*

779. Dana Kotter-Grühn, Anna E Kornadt, Yannick Stephan **Looking Beyond Chronological Age: Current Knowledge and Future Directions in the Study of Subjective Age** Department of Psychology and Neuroscience, Duke University, Durham, N.C., USA. *Gerontology, 2015;62(1):86-93. Epub 2015 Aug 19. PMID: 26302678 DOI: 10.1159/000438671*

780. Krystal Warmoth, Mark Tarrant, Charles Abraham, Iain A Lang **Older adults' perceptions of ageing and their health and functioning: a systematic review of observational studies** Peninsula Collaboration for Leadership in Applied Health Research and Care (PenCLAHRC) , University of Exeter Medical School , Exeter , UK ; Psychology Applied to Health (PAtH) Group , University of Exeter Medical School St. Luke's Campus, College House, Exeter, UK. *Psychol Health Med. 2016 Jul;21(5):531-50. Epub 2015 Nov 2. PMID: 26527056 DOI: 10.1080/13548506.2015.1096946*

781. Gerben J Westerhof, Abigail M Nehrkorn-Bailey, Han-Yun Tseng, Allyson Brothers, Jelena Sophie Siebert, Susanne Wurm, Hans-Werner Wahl, Manfred Diehl **Longitudinal effects of subjective aging on health and longevity: An updated meta-analysis** Department of Psychology, Health, and Technology, University of Twente, Enschede, Netherlands ; Department of Human Development and Family Studies, Colorado State University. Institute of Psychology, Heidelberg University, Baden-Württemberg, Germany Department of Prevention Research and Social Medicine, Institute for Community Medicine, University of Greifswald, Pomerania, Germany ; Institute of Psychology and Network Aging Research, Heidelberg University. Psychol Aging, 2023 May, 38(3):147-166. doi: 10.1037/pag0000737. *Epub 2023 Mar 27. PMID: 36972091 PMCID: PMC10192139 DOI: 10.1037/pag0000737*

782. Deirdre A Robertson, Bellinda L King-Kallimanis, Rose Anne Kenny **Negative perceptions of aging predict longitudinal decline in cognitive function** The Irish Longitudinal Study on Ageing, Department of Medical Gerontology, Trinity College Dublin, Ireland *Psychol Aging 2016 Feb;31(1):71-81. Epub 2015 Dec 21. PMID: 26691302 DOI: 10.1037/pag0000061*

783. Kerry A Sargent-Cox, Kaarin J Anstey, Mary A Luszcz **Change in health and self-perceptions of aging over 16 years: the role of psychological resources** Centre for Research in Ageing, Health & Wellbeing, Australian National University. Kerry.Sargent-Cox@anu.edu.au *Health Psychol. 2012 Jul;31(4):423-32. Epub 2012 Mar 19. PMID: 22429127 DOI: 10.1037/a0027464*

784. Dana Kotter-Grühn, Anna Kleinspehn-Ammerlahn, Denis Gerstorf, Jacqui Smith **Self-perceptions of aging predict mortality and change with approaching death: 16-year longitudinal results from the Berlin Aging Study** Center for Lifespan Psychology, Max Planck Institute for Human Development, Berlin,

Germany *Psychol Aging 2009 Sep;24(3): 654-67. doi: 10.1037/a0016510. PMID: 19739922 DOI: 10.1037/a0016510*

785. Isla Rippon, Andrew Steptoe **Feeling old vs being old: associations between self-perceived age and mortality** Department of Epidemiology and Public Health, University College London, London, England. *JAMA Intern Med. 2015 Feb;175(2):307-9. PMID: 25506678 DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.6580*

786. Angelina R Sutin, Yannick Stephan, Martina Luchetti, Ashley Artese, Atsushi Oshio, Antonio Terracciano **The Five-Factor Model of Personality and Physical Inactivity: A Meta-Analysis of 16 Samples** Florida State University, College of Medicine, Tallahassee, Florida, USA ; University of Montpellier, France ; Waseda University, Shinjuku, Tokyo, Japan. *J Res Pers. 2016 Aug:63:22-28. doi: 10.1016/j.jrp.2016.05.001. Epub 2016 May 7.PMID: 29056783 PMCID: PMC5650243 DOI: 10.1016/j.jrp.2016.05.001*

787. Jennifer K Sun, Eric S Kim, Jacqui Smith **Positive Self-Perceptions of Aging and Lower Rate of Overnight Hospitalization in the US Population Over Age 50** From the Department of Psychology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan (Sun, Smith); University of Michigan Medical School (Sun), Ann Arbor, Michigan; Department of Social and Behavioral Sciences (Kim), Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts; and Institute for Social Research (Smith), University of Michigan, Ann Arbor, Michigan. *Psychosom Med. 2017 Jan;79(1):81-90. PMID: 27359184 PMCID: PMC5182096 DOI: 10.1097/PSY.0000000000000364*

788. Felicia Alonso Debreczeni, Phoebe E Bailey **A Systematic Review and Meta-Analysis of Subjective Age and the Association With Cognition, Subjective Well-Being and Depression** School of Psychology, Western Sydney University, Penrith, Australia. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2021 Feb 17 ; 76 (3):471-482. PMID: 32453828 DOI: 10.1093/geronb/gbaa069*

789. Elisabeth Diehl, Sandra Rieger, Stephan Letzel, Anja Schablon, Albert Nienhaus, Luis Carlos Escobar Pinzon, Pavel Dietz **The relationship between workload and burnout among nurses: The buffering role of personal, social and organisational resources** Institute of Occupational, Social and Environmental Medicine, University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, Mainz, Germany ; Institute for Health Services Research in Dermatology and Nursing (IVDP), University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany ; Department for Occupational Medicine, Hazardous Substances and Health Science, Institution for Accident Insurance and Prevention in the Health and Welfare Services (BGW), Hamburg, Germany; Federal Institute for Occupational Safety and Health (BAuA), Berlin, Germany. *PLoS One. 2021 Jan 22;16(1):e0245798 eCollection 2021.PMID: 33481918 PMCID: PMC7822247 DOI: 10.1371/journal.pone. 0245798*

790. Grace Y Liu, David M Sabatini **mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease** Whitehead Institute for Biomedical Research, Cambridge, MA,

USA ; Department of Biology, Howard Hughes Medical Institute, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, USA ; Broad Institute, Cambridge, MA, USA ; The David H. Koch Institute for Integrative Cancer Research at MIT, Cambridge, MA, USA ; Whitehead Institute for Biomedical Research, Cambridge, MA, USA. sabatini@wi.mit.edu. ; Department of Biology, Howard Hughes Medical Institute, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, USA. Broad Institute, Cambridge, MA, USA. The David H. Koch Institute for Integrative Cancer Research at MIT, Cambridge, MA, USA. *Nat Rev Mol Cell Biol. 2020 Apr;21(4):183-203. Epub 2020 Jan 14.PMID: 31937935 PMCID: PMC7102936 DOI: 10.1038/s41580-019-0199-y*

791. Jochen Brandtstädter, Klaus Rothermund **Intentional self-development: exploring the interfaces between development, intentionality and the self** Center for Advanced Study in the Behavioral Sciences, Stanford, USA. *Nebr Symp Motiv. 2002:48:31-75. PMID: 12113000*

792. Susanne Wurm, Manfred Diehl, Anna E Kornadt, Gerben J Westerhof, Hans-Werner Wahl **How do views on aging affect health outcomes in adulthood and late life? Explanations for an established connection** Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU) ; Bielefeld University ; Heidelberg University, Germany ; Colorado State University, USA ; University of Twente, The Netherlands. Dev Rev. 2017 Dec:46:27-43. Epub 2017 Sep 14. PMID: 33927468 PMCID: PMC8081396 DOI:10.1016/j.dr.2017.08.002

793. Gunhild O Hagestad, Richard A Settersten Jr **Aging: It's Interpersonal! Reflections From Two Life Course Migrants** Norwegian Social Research (NOVA), Oslo, Norway ; Human Development and Family Sciences, Oregon State University, Corvallis, USA. Richard.Settersten@oregonstate.edu. *Gerontologist. 2017 Feb;57(1):136-144. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27605328 DOI: 10.1093/geront/gnw117*

794. E.L.Osborne, D.I. Jones **Gravitational waves from magnetically-induced thermal neutron star mountains**, 2020, Monthly Notices of the Royal Astronomical Society, 494 (2), 2839-2850**.** Astrophysicist at the University of York, England. https://www.york.ac.uk/physics-engineering-technology/ people/emmaosborne/ DOI:10.1093/mnras/staa858

795. Francesco Portaluppi, Michael H Smolensky, Yvan Touitou **Ethics and methods for biological rhythm research on animals and human beings** International Society for Chronobiology, Hypertension Center, Department of Medicine, University Hospital S. Anna of Ferrara, Ferrara, Italy. prf@unife.it *Chronobiol Int. 2010 Oct;27(9-10):1911-29. PMID: 20969531 DOI: 10.3109/07420528.2010.516381*

796. A Kalsbeek 1, E Bruinstroop, C X Yi, L P Klieverik, S E La Fleur, E Fliers **Hypothalamic control of energy metabolism via the autonomic nervous system** Department of Endocrinology and Metabolism, Academic Medical Center (AMC), University of Amsterdam, Meibergdreef 9, Amsterdam, the Netherlands. *Ann N Y*

Acad Sci. 2010 Nov:1212:114-29. Epub 2010 Nov 11. PMID: 21070249 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05800.x

797. T Ueyama, K E Krout, X V Nguyen, V Karpitskiy, A Kollert, T C Mettenleiter, A D Loewy **Suprachiasmatic nucleus: a central autonomic clock** Department of Anatomy and Neurobiology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA ; Department of Anatomy and Neurobiology, Wakayama Medical College, Wakayama, Japan *Nat Neurosci. 1999 Dec;2(12):1051-3. PMID: 10570479 DOI: 10.1038/15973*

798. Cathy Cailotto 1, Susanne E La Fleur, Caroline Van Heijningen, Joke Wortel, Andries Kalsbeek, Matthijs Feenstra, Paul Pévet, Ruud M Buijs **The suprachiasmatic nucleus controls the daily variation of plasma glucose via the autonomic output to the liver: are the clock genes involved?** Netherlands Institute for Brain Research, Meibergdreef 33, 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands. *Eur J Neurosci. 2005 Nov;22(10):2531-40. PMID: 16307 595 DOI: 10.1111/j.1460-9568.2005.04439.x*

799. Frank A. J. L. Scheer, Ruud Buijs **Light Affects Morning Salivary Cortisol in Humans** Harvard Medical School, Boston, USA ; National Autonomous University of Mexico. *October 1999, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 84(9):3395-8 DOI:10.1210/jcem.84.9.6102 SourcePubMed*

800. Megan M. Mahoney **Shift Work, Jet Lag, and Female Reproduction** Veterinary Biosciences and Neuroscience Program, University of Illinois, 3639 VMBSB MC-002, 2001 S Lincoln Avenue, Urbana, IL 61802, USA. *First published: 08 March 2010 https://doi.org/ 10.1155/2010/813764*

801. Kaneko, Jiro J **Clinical biochemistry of domestic animals** Topics Veterinary clinical biochemistry, Veterinary clinical pathology, Veterinary physiology University of Florida ; University of California, Davis
USA *Publication date 1997 Publisher New York : Academic Press 6th edition.*

802. Henrik Oster, Sebastian Damerow, Silke Kiessling, Vladimira Jakubcakova, Diya Abraham, Jiong Tian, Matthias W Hoffmann, Gregor Eichele **The circadian rhythm of glucocorticoids is regulated by a gating mechanism residing in the adrenal cortical clock.** Max Planck Institute of Biophysical Chemistry, Goettingen, Germany. *Cell Metab. 2006 Aug;4(2):163-73. PMID: 16890544 DOI: 10.1016/j.cmet.2006.07.002*

803. A Balsalobre, S A Brown, L Marcacci, F Tronche, C Kellendonk, H M Reichardt, G Schütz, U Schibler **Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling** Département de Biologie Moléculaire, Sciences II, Université de Genève, 30 Quai Ernest Ansermet, CH-1211 Genève, Switzerland. *Science. 2000 Sep 29;289(5488):2344-7. PMID: 11009419 DOI: 10.1126/science.289.5488.2344*

804. Joseph Bass, Joseph S Takahashi **Circadian integration of metabolism and energetics** Department of Medicine, Northwestern University, Feinberg School of

Medicine, Chicago, IL 60611, USA. *Science. 2010 Dec 3;330(6009):1349-54. PMID: 21127246 PMCID: PMC3756146 DOI: 10.1126/science.1195027*

805. Lauren M Hablitz, Maiken Nedergaard **The glymphatic system** Center for Translational Neuromedicine, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY 14642, USA ; Center for Translational Neuromedicine, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, 2200 Copenhagen, Denmark. Electronic address: Maiken_Nedergaard@URMC.Rochester.edu. *Curr Biol. 2021 Oct 25;31(20):R1371-R1375. PMID: 34699796 DOI: 10.1016/j.cub.2021.08.026*

806. Katharina Buchholz **Is 100 the New 80?: Centenarians Are Becoming More Common** https://www.statista.com/chart/18826/number-of-hundred-year-olds-centenarians worldwide/#:~:text=This%20year%2C%20the%20United%20Nations%20expect%20the%20number,the%20world%20with%2097%2C000%20living%20in%20the%20country. 2021

807. S Szabo **Hans Selye and the development of the stress concept. Special reference to gastroduodenal ulcerogenesis** Department of Pathology, University of California, Irvine, USA. Ann N Y Acad Sci. 1998 Jun 30:851:19-27. PMID: 9668601 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb08972.x

808. Thomas-Young https://www.britannica.com/biography/Thomas-Young ; Emmanuel College, Cambridge https://www.emma.cam.ac.uk/about/ archives/ famous/?id=9

809. Ιερόθεος Σπανός **Επιστήμη και Θεολογία – Η Μεγάλη Συνάντηση** https://www.researchgate.net/profile/Ierotheos-Spanos, Presentation, March 2019https://ierotheosspanos.gr Presentation, 2019, Slide 26

810. Ιερόθεος Σπανός 1982 **ΕΠΙΔΡΑΣΙΣ ΤΗΣ ΝΑΛΟΞΟΝΗΣ ΕΠΙ ΤΟΥ ΟΞΕΟΣ STRESS ΚΑΙ ΤΗΣ ΜΑΘΗΣΕΩΣ ΕΙΣ ΑΡΡΕΝΑΣ ΕΝΗΒΟΥΣ ΕΠΙΜΥΣ. ΠΙΘΑΝΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΕΝΔΟΓΕΝΩΝ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ**. Διατριβή επί Διδακτορία, Εθνικό Αρχείο Διδακτορικών Διατριβών https://www.didaktorika.gr/ ; Εθνική Βιβλιοθήκη της Ελλάδος https://www.nlg.gr/ ; https://ierotheosspanos.gr

811. Roger Guillemin **Endorphins, brain peptides that act like opiates** Salk Institute for Biological Studies, La Jolla community of San Diego, California, United States. Nobel Prize in Physiology or Medicine 1977 *N Engl J Med. 1977 Jan 27;296(4):226-8. PMID: 187937 DOI: 10.1056/NEJM197701272960414*

812. R Guillemin, T Vargo, J Rossier, S Minick, N Ling, C Rivier, W Vale, F Bloom **beta-Endorphin and adrenocorticotropin are selected concomitantly by the pituitary gland** Science. 1977 Sep 30;197(4311):1367-9. PMID: 197601 DOI: 10.1126/science.197601

813. Justin Lee et al. **Noon Nap** Assistant Professor, University of Pensylvania, Philadelphia, PA, USA Medicine Journal of the American Geriatrics Society, https://experts.mcmaster.ca/ display/lee343

814. Mariela Jaskelioff 1, Florian L Muller, Ji-Hye Paik, Emily Thomas, Shan Jiang, Andrew C Adams, Ergun Sahin, Maria Kost-Alimova, Alexei Protopopov, Juan Cadiñanos, James W Horner, Eleftheria Maratos-Flier, Ronald A Depinho **Telomerase reactivation reverses tissue degeneration in aged telomerase-deficient mice** Belfer Institute for Applied Cancer Science and Departments of Medical Oncology, Medicine and Genetics, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA. *Nature. 2011 Jan 6;469(7328):102-6. Epub 2010 Nov 28. PMID: 21113150 PMCID: PMC3057569 DOI: 10.1038/nature09603*

815. Kathryn K Ridout, Samuel J Ridout, Lawrence H Price, Srijan Sen, Audrey R Tyrka **Depression and telomere length: A meta-analysis** Mood Disorders Research Program and Laboratory for Clinical and Translational Neuroscience, Butler Hospital, Providence, RI, USA; Department of Psychiatry and Human Behavior, Alpert Medical School of Brown University, Providence, RI, USA. *J Affect Disord. 2016 Feb:191:237-47. Epub 2015 Dec 2. PMID: 26688493 PMCID: PMC4760624 DOI: 10.1016/j.jad.2015.11.052*

816. Denise Aydinonat, Dustin J Penn, Steve Smith, Yoshan Moodley, Franz Hoelzl, Felix Knauer, Franz Schwarzenberger Editor: Gabriele Saretzki **Social Isolation Shortens Telomeres in African Grey Parrots (Psittacus erithacus erithacus)** Department of Biomedical Sciences, Biochemistry ; Department of Integrative Biology and Evolution, Konrad Lorenz Institute of Ethology, University of Veterinary Medicine, Vienna, Austria *PLoS One. 2014 Apr 4;9(4):e93839. doi: 10.1371/journal.pone.0093839 PMCID: PMC3976323 PMID: 24705445*

817. OliviaI.Okereke1, JenniferPrescott, JasonY.Y.Wong, JialiHan, Kathryn M. Rexrode, ImmaculataDeVivo **High Phobic Anxiety Is Related to Lower Leukocyte Telomere Length in Women** ChanningLaboratory, Department ofMedicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA *https://journals.plos.org/plosone/article/ file?id= 10.1371/journal.pone.0040516&type=printable*

818. Leena Ala-Mursula, Jessica L Buxton, Ellen Ek, Markku Koiranen, Anja Taanila, Alexandra I F Blakemore, Marjo-Riitta Järvelin **Long-term unemployment is associated with short telomeres in 31-year-old men: an observational study in the northern Finland birth cohort 1966** Institute of Health Sciences, University of Oulu, Oulu, Finland. *PLoS One. 2013 Nov 20;8(11):e80094. doi: 10.1371/journal.pone.0080094. eCollection 2013. PMID: 24278245 PMCID: PMC3835859 DOI: 10.1371/journal.pone.0080094*

819. The editors of Encyclopedia Britannica **Defense mechanism-human psychology Also known as: ego-defense mechanism** Last Updated: Jul 5, 2025 Article Historyhttps://www.britannica.com/topic/defense-mechanism

820. Armen Yerevanian, Alexander A Soukas **Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss** Department of Medicine, Diabetes Unit, Endocrine Division, and Center for Genomic Medicine, Massachusetts General Hospital,

Boston, MA, USA ; Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, USA. *Curr Obes Rep. 2019 Jun;8(2):156-164.doi:10.1007/s13679-019-00335-3*

821. Amber Ruigrok, John Suckling and Simon Baron-Cohen **Men have bigger brains than women** Department of Psychiatry, University of Cambridge, England, UK Neuroscience and Biobehavioral Reviews https://www.independent.co.uk/ news/ science/men-have-bigger-brains-than-women-research-reveals-9124103.html

822. Nobel Prize in Physiology or Medicine 1906 Camillo Golgi , Santiago Ramón y Cajal *https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1906/article/*

823. Nobel Prize in Physiology or Medicine 1932 Sir Charles Sherrington , Edgar Adrian *https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1932/summary/*

824. Nobel Prize in Physiology or Medicine 1963 Sir John Eccles , Alan Hodgkin , Andrew Huxley *https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/ 1963/summary/*

825. Tsuyoshi Shimmura, Shosei Ohashi, Takashi Yoshimura **The highest-ranking rooster has priority to announce the break of dawn**
Laboratory of Animal Physiology, Division of Seasonal Biology, National Institute for Basic Biology, Okazaki, Aichi ; Department of Basic Biology, SOKENDAI (The Graduate University for Advanced Studies), Miura, Kanagawa, Japan. *Sci Rep. 2015 Jul 23:5:11683. PMID: 26203594 PMCID: PMC4512148 DOI: 10.1038/srep11683*

826. Tsuyoshi Shimmura, Mai Tamura, Shosei Ohash et al. **Cholecystokinin inducescrowing in chickens** Laboratory of Animal Integrative Physiology, Nagoya University, Nagoya, Aichi, Japan. *Sci Rep. 2019 Mar 8;9(1):3978. PMID: 30850691 PMCID: PMC6408447 DOI: 10.1038/s41598-019-40746-9*

827. Yannick Stephan, Angelina R Sutin, Antonio Terracciano **Subjective Age and Mortality in Three Longitudinal Samples** University of Montpellier, Montpellier, France; Department of Behavioral Sciences and Social Medicine, College of Medicine, Florida State University, USA Psychosom Med. 2018 Sep; 80(7):659-664. PMID: 29864106 PMCID: PMC6345273 DOI: 10.1097/PSY.0000000000000613

828. Kwak et al., Reference Kwak, Kim, Chey and Youm 2018 **Feeling How Old I Am: Subjective Age Is Associated With Estimated Brain Age** Department of Psychology; Department of Sociology Seoul National University, Seoul, South Korea

829. Barak and Stern , 1986, **Subjective Age Correlates: A Research Note** Hofstra University, Department of Marketing & International Business, Hempstead, NY ; Kean College of New Jersey, Department of Management Science, NJ, USA https://doi.org/10.1093/geront/26.5.571

830. Gerben J Westerhof, Corey L M Keyes **Mental Illness and Mental Health: The Two Continua Model Across the Lifespan** Psychology and Communication of Health and Risk, University of Twente, Enschede, The Netherlands J Adult Dev. 2010 Jun;17(2):110-119. doi: 10.1007/s10804-009-9082-y. Epub 2009 Aug 26. PMID: 20502508 PMCID: PMC2866965 DOI: 10.1007/s10804-009-9082-y

831. Kerry A Sargent-Cox 1, Kaarin J Anstey, Mary A Luszcz **Longitudinal change of self-perceptions of aging and mortality** Centre for Research in Aging, Health & Wellbeing, Australian National University, Canberra, Australia. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2014 Mar;69(2):168-73. Epub 2013 Feb 18. PMID: 23419867 PMCID: PMC3968863 DOI: 10.1093/geronb/gbt005

832. Damasio, A. (2010) **Self comes to mind: Constructing the conscious brain.** BookDatabase: APA PsycInfo Pantheon/Random House. https://psycnet.apa.org/record/2010-24474-000

833. University of Cambridge **Cambridge alumnus awarded 2025 Nobel Prize in Physics,** 7-10-2025, https://www.cam.ac.uk/research/news/cambridge-alumnus-awarded-2025-nobel-prize-in-physics.

834. Paola Sebastiani andThomasT. Perls **The genetics of extreme longevity: lessons from the New England Centenarian study** Department of Biostatistics, Boston University School of Public Health, Boston, MA, USA ; Section of Geriatric, Department of Medicine, Boston University School of Medicine and Boston Medical Center, Boston, MA, USA Frontiers in Genetics, published: 30 November 2012 doi: 10.3389/fgene.2012.00277.

835. Philip A Gable, Andrea L Wilhelm, Bryan D Poole **How Does Emotion Influence Time Perception? A Review of Evidence Linking Emotional Motivation and Time Processing** Department of Psychological and Brain Sciences, University of Delaware, Newark, DE, United States ; Department of Behavioral and Social Sciences, Lee University, Cleveland, TN, United States. *Front Psychol. 2022 Apr 27:13:848154. eCollection 2022.*

PMID: 35572264 PMCID: PMC9094696 DOI: 10.3389/fpsyg.2022.848154

836. Jessica Duis, Merlin G Butler **Syndromic and Nonsyndromic Obesity: Underlying Genetic Causes in Humans** Section of Genetics and Inherited Metabolic Disorders, Children's Hospital Colorado, University of Colorado, Anschutz Medical Campus, Aurora, CO, USA ; Division of Research and Genetics, Departments of Psychiatry & Behavioral Sciences and Pediatrics, University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS, USA. *Adv Biol (Weinh). 2022 Oct;6(10):e2101154*

*Epub 2022 Jun 9.*PMID: 35680611 DOI: 10.1002/adbi.202101154

837. Leading the charge in leptin research: an interview with Jeffrey Friedman Jeffrey Friedman is Marilyn M. Simpson Professor at The Rockefeller University and an investigator at the Howard Hughes Medical Institute e-mail: friedj@mail.rockefeller.edu *Dis Model Mech. 2012 Sep;5(5):576–579. doi: 10.1242/dmm.010629* PMCID: PMC3424452 PMID: 22915017

838. A Review of Telomere Attrition in Cancer and Aging: Current Molecular Insights and Future Therapeutic Approaches Mina Iskandar, Miguel Xiao Barbero, Muhamed Jaber, Roy Chen, Romulo Gomez-Guevara, Edwin Cruz, Sandy Westerheide Editors: Fabio Marongiu, Saloni Sinha Department of Molecular

Biosciences, University of South Florida, Tampa, FL, USA; Cancers (Basel) . 2025 Jan 14 ; 17(2):257. doi: 10.3390/cancers17020257 PMCID: PMC11764024 PMID: 39858038

839. Demis Hassabis 1, Dharshan Kumaran, Seralynne D Vann, Eleanor A Maguire **Patients with hippocampal amnesia cannot imagine new experiences** Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Institute of Neurology, University College London, London, UK Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Jan 30;104(5):1726-31. doi: 10.1073/pnas.0610561104. Epub 2007 Jan 17. PMID: 17229836 PMCID: PMC1773058 DOI: 10.1073/pnas.0610561104

840. Demis Hassabis 1, Dharshan Kumaran, Eleanor A Maguire **Using imagination to understand the neural basis of episodic memory** Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Institute of Neurology, University College London, London, UK . J Neurosci. 2007 Dec 26;27(52):14365-74. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4549-07.2007. PMID: 18160644 PMCID: PMC2571957 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4549-07.2007

841. ΓΕΓΕΤ/ΥΠ.ΑΝ & Ευρωπαική Ένωση **Θεόφραστος** https://archlab.aegean.gr/Theophrastus/Theophrastus/Theophrastos.html

842. Britannica **Rudyard Kipling** (Joseph Rudyard Kipling), British writer and poet https://www.britannica.com/biography/Rudyard-Kipling