

MERENJE ELEKTRIČNE MOŽDANE AKTIVNOSTI I KOGNITIVNIH PARAMETARA ISPITANIKA U ZAVISNOSTI OD UNOSA KOFEINA

Božidar Šimšić, Nikola Petrović, Platon Sovilj

Ključne reči: merenje, EEG, kognitivni procesi, kofein

KRATAK SADRŽAJ

Elektroencefalografija (EEG) je standardna metoda merenja električnih moždanih aktivnosti. EEG se, između ostalog, koristi u kognitivnim neuronaukama, u svrhu ispitivanja kognitivnih procesa ispitanika. Osnovna ideja ovog rada je da se ispita, pomoću merenja i analize EEG signala, kako se menjaju kognitivni parametri ispitanika u zavisnosti od unosa kofeina iz različitih izvora.

MEASUREMENT OF ELECTRICAL BRAIN ACTIVITY AND COGNITIVE PARAMETERS OF SUBJECTS DEPENDING ON CAFFEINE INTAKE

Keywords: measurement, EEG, cognitive processes, caffeine

ABSTRACT

Electroencephalography (EEG) is a standard method for measuring electrical brain activities. Among other applications, EEG is used in cognitive neuroscience to study the cognitive processes of subjects. The primary aim of this study is to examine, through the measurement and analysis of EEG signals, how the cognitive parameters of subjects change depending on caffeine intake from different sources.

UVOD

Kofein je supstanca koja se danas najčešće svakodnevno konzumira u različitim oblicima. U vidu tableta gde može biti čist ili sa nekim primesama, u tečnom stanju (najpoznatija je kafa, kao i razni čajevi, pa zatim energetska pića) i na samom kraju kroz hrana. Kao tako, često zastupljena supstanca ideja ovog rada je da izmerimo moždanu aktivnost u nekoliko različitih intervala pre i nakon konzumacije u različitim oblicima ove supstance.

Često možemo čuti dobre i loše strane zašto bi trebali da konzumiramo, odnosno ne, kofein. Razna istraživanja su pokazivala da ima jako dosta pozitivnog uticaja konzumiranje kofeina, ali samo u odgovarajućim količinama, sve preko toga može dovesti do kontra efekta kao i trovanja organizma. Takođe, razni proizvodi imaju i druge primease koje takođe mogu prouzrokovati negativne efekte kod čoveka, pa se sve ne može pripisati kofeinu, npr. energetska pića sadrži taurin, koji u kombinaciji sa kofeinom je dozvoljen na dnevnom nivou maksimalno 2 limenke.

Konzumacija kafe se posle određenog perioda smatra zavisnošću, zato što ljudi konzumiraju kafu nekoliko puta dnevno, ukoliko izostave kafu veoma često možemo čuti da se te osobe žale na glavobolju. Takođe, kroz različitu segmentaciju ispitanika želimo da obuhvatimo i korisnike koji svakodnevno konzumiraju kafu, koje možemo svrstati u zavisnike prethodno opisane i one koji kafu sporadično konzumiraju (do 4 sedmično), još nisu stigli do faze da možemo reći da su zavisnici.

KOFEIN

Kofein (1,3,7-trimetilksantin) je prirodni purinski alkaloid, i jedna je od najčešće konzumiranih farmakološki aktivna supstanca na svetu, koja utiče na mnoge biološke funkcije u organizmu. Kofein pripada metilksantinima, koji se svrstavaju u grupu centralnih (kortikalnih) stimulatora nervnog sistema. Metilksantinski metaboliti kofeina dovode do pojačanog oslobađanja dopamina, adrenalina i serotonina u mozgu, koji rezultuju povećanom budnošću, poboljšanjem raspoloženja, ali i tahikardijom. Pretpostavljeni mehanizam dejstva kofeina je inhibicija vezivanja adenoizina (signala zamora) za receptor, tj. sprečavanje signaliziranja umora u mozgu. Posledica toga je održavanje povišene aktivnosti neurona, čak i kada su oni energetske iscrpljeni.

Generalno, smatra se bezbednom supstancom i konzumira širom sveta ishranom i pićima koji ga sadrže. U prirodi, kofein se nalazi u više od 60 biljnih vrsta, a najveći izvori su: seme kafe (do 2%), kotiledoni kafe (do 3%) i list čaja (do 4%). Preko 80% svetske populacije svakodnevno unosi ovu supstancu u organizam kroz konzumaciju kafe, čajeva, čokolade i, energetskih pića i u poslednje vreme direktno preko tableta. Ne treba zanemariti da, kao farmaceutske aktivne supstance, kofein ulazi u sastav mnogih lekova koji se na tržištu Republike Srbije izdaju i bez lekarskog recepta. Dodaje se najčešće analgeticima i antimigrenicima u pojedinačnim dozama od 65 mg, odnosno 100 mg, zbog poboljšanja njihove resorpcije. Smatra se da, u kombinaciji sa analgeticima, deluje kao adjuvantni analgetik, poboljšavajući delovanje osnovnog analgetika. Sem toga, treba imati u vidu da je kofein psihoaktivni stimulans, blag je diuretik i pokazuje interakciju sa pojedinim lekovima.

Kofein se primenjuje u lečenju migrenozne glavobolje, a kod dece u lečenju neonatalne apneje i sindroma bradikardije. Klinički značaj potvrđen je za interakcije kofeina sa efikasnošću ili bezbednošću terapije antipsihoticima. Štaviše, kofein se koristi i kao marker za procenu fenotipa pacijenta, odnosno za procenu brzine metaboličke transformacije lekova supstrata ovim metaboličkim putem, čije se koncentracije mere prilikom in vitro ili in vivo određivanja metaboličkog odnosa i fenotipa.

U sportu je primećena primena malih ili umerenih doza kofeina da dovodi do poboljšanja performanse, uključujući opštu i mišićnu izdržljivost, povećanje mobilizacije masti iz adipoznog tkiva i mišićnih ćelija, smanjenje percepcije zamora, povećanje motorne aktivnosti, uticaj na reakciono vreme, stepen budnosti, poboljšanje vizuelne percepcije i povećan broj angažovanih mišićnih vlakana. Međutim, ove pozitivne efekte kofein izaziva samo ako se primeni do određene doze. Izvan te granice nema

poboljšanja, a mogu se javiti i negativne, tj. štetne posledice. Zbog potvrđenog ergogenog efekta, primena kofeina u sportu dugo je bila zabranjivana, ali danas se on smatra bezbednim i efikasnim suplementom, koji se može koristiti u sportu.

Mehanizam dejstva kofeina je višestruk i uključuje inhibiciju fosfodiesteraze, blokadu receptora za γ -aminobuternu kiselinu, aktivaciju kanala za kalcijum i kompetitivnu blokadu receptora za adenzin. Kofein stimuliše koru velikog mozga, pojačava pažnju, smanjuje pospanost i povećava psihomotornu izdržljivost. Takođe, stimuliše i vazomotorni centar i uzrokuje povećanje arterijskog pritiska, dok direktnim delovanjem na krvne sudove dovodi do vazodilatacije i hipotenzije. Osim toga, kofein može da pojača snagu kontrakcije srčanog mišića i ubrza srčani rad. On takođe povećava gastričnu sekreciju, povećava diurezu u miru, ali i stimuliše lipolizu, čime doprinosi gubitku telesne težine. Na većinu efekata kofeina za nekoliko dana se razvija tolerancija, uzrokovana najverovatnije ushodnom regulacijom adenzinskih receptora. Takođe, iz istog razloga, dugotrajna upotreba kofeina dovodi do razvoja zavisnosti i pojave sindroma obustave nakon prekida unošenja, koji karakterišu glavobolja, umor, uznemirenost, mučnina i povraćanje i koji traje do nedelju dana.

Imajući u vidu izraženo farmakološko delovanje kofeina i njegove različite izvore, sasvim je jasno da slučajevi predoziranja nisu neuobičajeni. Stoga je potrebno ograničiti i dnevni i pojedinačni unos ove supstance. Kod lakših trovanja kofeinom najčešće se javljaju mučnina, povraćanje, dijareja, tremor, anksioznost i glavobolja, a kod teških trovanja poremećaji srčanog ritma, infarkt miokarda i konvulzije. Zbog poznatog lipolitičkog efekta kofein se koristi i u mezoterapiji, obično u kombinaciji sa supstancama koje slično deluju.

Akutna intoksikacija može kod pojedinaca nastati i pri unosu od 400-500 mg kofeina, što se inače smatra srednjim unosom kofeina za veći deo populacije. Sa druge strane, postoje brojne studije koje ukazuju na pozitivnu vezu između umerenog konzumiranja kafe i smanjene incidence od pojedinih oblika maligniteta i kardiovaskularnih bolesti (KVB). Pojedine naučne grupe dale su preporuke za unos kofeina u različitim populacionim grupama. Tako je, na primer, Nawrot sa sar. u ime kanadskih stručnjaka zaključio da za opštu populaciju odraslih osoba umeren unos kofeina od 400 mg dnevno nije povezan sa ozbiljnijim neželjenim efektima, mada autori izdvajaju vrednost od 3 mg/kg telesne mase (TM) dnevno iznad koje se može pojaviti uznemirenost. Isti autori za decu predlažu gornji nivo bezbednog unosa od 2,5 mg/kg telesne mase. U nordijskim zemljama unos kofeina od 2,5 mg/kg TM je procenjen kao najniža doza sa potencijalno nepovoljnim efektima kod dece (uznemirenost, poremećaj sna i razvoj tolerancije). U 2015. godini Evropska agencija za bezbednost hrane (EFSA) je izdala mišljenje da pojedinačna doza od 200 mg kofeina ne predstavlja bezbedonosni rizik, kao ni dnevna količina od 400 mg, dok se kod trudnica i dojilja bezbednim smatra dnevni unos do 200 mg kofeina. U stručnoj literaturi se navodi da je maksimalni dozvoljeni dnevni unos za odraslu osobu kod određenih indikacija 1 g. Odrasle osobe u proseku unose 85-250 mg kofeina, što najviše zavisi od uobičajenih navika. Količina kofeina u energetske pićima je u našoj zemlji limitirana na 320 mg/l, dok količina u dodacima ishrani nije limitirana. Zbog potencijalnih terapijskih efekata, ali i moguće interakcije sa drugim lekovima, kao i ozbiljnih neželjenih efekata i široke dostupnosti, kofein je odavno zanimljiv naučnicima i predstavlja jedan od analita za čije određivanje su razvijene mnogobrojne analitičke metode.

400 mg kofeina, dnevne dozvoljene količine unosa, odgovara količini kofeina u oko osam šoljica domaće (turske) kafe. Akutna toksična doza procenjuje na oko 10 g dnevno. Toksičnom koncentracijom se smatra preko 20 mg/L u krvi čoveka. Ipak, postoje velike interindividualne razlike u reakcijama na kofein, u najvećoj meri zasnovane na razlikama u farmakokinetici. Naime, posle ingestije kofein podleže brzom i kompletnom apsorpciji već nakon 30 minuta i lako se distribuira u sva tkiva. U dozama nižim od 250mg podleže metabolizmu prvog reda, koji se mahom odvija u jetri. Njihova aktivnost, uslovljena genetskim faktorima i faktorima sredine, određuje obim i brzinu eliminacije kofeina i njegovih metabolita iz krvi. Prosečno vreme polueliminacije iznosi 4-6 h, a ukupni klirens oko 2ml/min/kg.

EEG

Elektroencefalografija predstavlja posebnu, neinvazivnu, neurofiziološku metodu koja služi za registraciju moždanih električnih aktivnosti preko elektroda smešenih na površini glave ili unutrašnjeg moždanog tkiva. Uređaj za akviziciju podataka u elektroencefalografiji naziva se elektroencefalograf. Rezultujući dijagram je poznat kao elektroencefalogram (EEG), ranije iscrtan na papiru, a u sadašnjici češće zastupljen u vidu digitalnog zapisa, crteža talasa, korišćenjem računara.

Elektrode u obliku novčića se izrađuju od Ag Ag-Cl, zato što se sa njima stvara najbolji odnos signal-šum. Postavljaju se na površinu glave i snima se signal sa svake od njih, odnosno beleži se razlika potencijala između svake merne i jedne standardne referentne elektrode. Referentna elektroda se postavlja tako da bude van uticaja varijable koja se prati, a to je obično mastoidna kost iza uva ili nazalni deo. Kako bi električni signal koji je izuzetno slabog intenziteta na površini glave bio registrovan neophodno je da se aktivira sinhronizovano čitava populacija neurona i tako proizvede dovoljno jak signal.

EEG beleži moždane talase koji su prema frekvencijskom opsegu dele na: Delta δ (0,5-4 Hz, 100-200 μ V), Teta θ (4-8 Hz, 50-100 μ V), Alfa α (8-13 Hz, 20-50 μ V), Beta β (13-30 Hz, 5-20 μ V), Gama γ (>30 Hz, <5 μ V). Delta talasi su prisutni: kod dece mlađe od godine dana, kada je čovek u dubokoj snu, anesteziji ili bez kiseonika. Teta talasi normalna su pojava u snu čoveka. Alfa talasi dominiraju kad je osoba u svesnom stanju. Beta talas možemo primetiti kada je osoba aktivna, razmišljala. Gama talas se javlja kod osobe koja ima jaku mentalnu aktivnost, takođe se može javiti pri epileptičkom napadu.

EEG je pronašao široku primenu u dijagnostikovanju zdravstvenih problema poput epilepsije, povrede glave, vrtoglavice, hroničnih glavobolja, tumora mozga i problema sa spavanjem.

Najveća mana koju EEG ima jeste što ne može adekvatno da očitava aktivnost u unutrašnjim slojevima mozga, već samo površinski, beleži moždanu aktivnost sa svega 1/3 moždane kore. Elektrode koje se koristi za prikupljanje podataka, najbolje očitavaju aktivnost u njihovoj blizini, tako da što je elektroda udaljenija to je veća verovatnoća da nam taj signal neće koristiti. Još jedan problem predstavlja dužina snimanja jednog kliničkog EEG zapisa, koji u proseku iznosi 20 minuta, pacijent tom prilikom mora biti miran, da bi signali bili što idealniji, što predstavlja veliki problem za pacijenta.

EMOTIV INSIGHT

Emotiv je bioinformatička kompanija koja se bavi razvojem EEG uređaja i istraživanjem ljudskog mozga primenom elektroencefalografije. Cilj im je da stvore ogromno digitalno skladište podataka dobijenih snimanjem mozga i da razvije platformu koja bi omogućavala deljenje podataka širom sveta. Njihovi produkti su namenjeni isključivo za istraživanja i ličnu upotrebu. Emotiv insight je postao komercijalno dostupan 2015. godine.

Emotiv Insight je elegantan, višekanalni bežični EEG uređaj koji može da meri moždane talase i pri tome to radi ne invazivno. Posедуje naprednu tehnologiju koja je u potpunosti optimizovana za proizvodnju čistih, robusnih signala, takodje pretvara moždane signale u digitalne signale. Raspolaže sa inovativnom tehnologijom polusuvih polimernih senzora kojima se postiže odlična električna provodljivost, hidrofilni materijal eliminiše potrebu za upotrebom fiziološkog rastvora, provodne paste ili gelova, što daje jednostavnost za upotrebu i čišćenje. Ove karakteristike su jako značajne pošto znoj, sebum, mrtve ćelije kože smanjuju električnu provodljivost kože.

Elektrode su postavljene u skladu sa međunarodnim 10/20 sistemom. Postavljene su tako da pokrivaju prednji režanj (AF3 i AF4), slepoočni režanj (T7 i T8) i parijetalni reženj (Pz). Desnu hemisferu mozga snimamo sa AF4 i T8, dok levu hemisferu snimamo sa AF3 i T8. Dve referentne elektrode su pozicionirane na mastoidnoj kosti iza leveog uha.

Slušalice emotiv insight se nežno postavljaju na glavu. Prednji senzori trebaju biti postavljeni na oko tri širine prsta iznad obrva. Postavljanje referentne elektrode je ključno za uspešan eksperiment i ona se postavlja iza levog uha. Slušalice imaju indikator koji nam pokazuje da li smo ih dobro postavili,

zelena boja označava dobar kontakt, naradžasta boja srednji kvalitet, crvena boja slab kontakt, ako kontakt nije uspostavljen lampica će biti crna (neće svetleti). Nakon postavljanja slušalica treba sačekati 1 minut da se signal stabilizuje i tek tada početi sa snimanjem.

METODA PRIKUPLJANJA PODATAKA

Za potrebe ovog istraživanja plan je da ispitivanje izvršimo na studentima koji su najpre konzumenti kofeina. Ideja je da studenti konzumiraju kofein u različitim oblicima pa da nakon toga merimo električnu moždanu aktivnost. Samo istraživanje će biti podeljeno u 3 grupa u zavisnosti od toga o kom konzumentu se radi. Grupe će biti: kofein (tablete koje najpre konzumiraju sportisti), espresso kafa (najviše se konzumira među urbanom publikom) i espresso bez kofeina, kod koga bi ispitali da li postoji placebo efekat pri konzumaciji ove vrste napitka.

Kako su ranija istraživanja pokazala polueliminacija iznosi od 4-6 h, zato ćemo snimati EEG tri puta: 1. pre ispijanja konzumenta 2. nakon konzumacije 3. 120 min. nakon konzumacije.

Pošto je poznato da je veliki broj populacije ima zavisnost od kafe dodatna segmentacija korisnika koji će biti podvrgnuti ovom istraživanju biće podeljena u dodatne dve grupe: prva grupa, oni koji su zavisnici, svakodnevno konzumiraju taj produkt, nekada čak i više puta dnevno, druga grupa, ispitanici koji konzumiraju umereno taj produkt, do 4 puta sedmično.

Tokom ove studije ispitanici neće biti podvrgnuti dodatnim kognitivnim aktivnostima, ideja je da pratimo njihov uobičajni rad.

LITERATURA

- [1] M. Marković, J. Petrović, S. Đogo Mračević, A. Lolić, M. Krstić, *Spectrophotometric determination of caffeine in energy drinks*, al. MedPodml 71(3):8-12, 2020
- [2] M. Erić, N. Đorđević, *Caffeine in sport*, Med Čas (Krag)/Med J (Krag), 2019
- [3] T. Nedeljković, Z. Pavlović, S. Dilber, S. Šobajić, D. Michaličkova, B. Đorđević, *Određivanje sadržaja kofeina i taurine u energetske napicima i dijetetskim proizvodima HPLC tehnikom*, Hrana i Ishrana (Beograd), VOL.58 No. 1., 19-26, 2017
- [4] N.Perković Vukčević, G. Babić, Z. Šegrt, G. Vuković Ercegović, S. Janković, Lj. Aćimović, *Severe acute caffeine poisoning due to intradermal injections: mesotherapy hazard*, Vojnosanit Pregl 69(8): 707-713, 2012