

Cafeïne en Cerebral Blood Flow

Leeronderzoek 2

Studie: Geneeskunde
Semester: B2.2.3
Periode 28 Maart t/m
12 April 2012

Onderzoeksstroom: Kwantitatief
Groep: N_G MRI van het brein
Subgroep: G3
Expertbegeleider: Joost Kuijer

Studenten:
Lotte Blonk 2078252
Ileen Albers 2034093
Rosine Nijland 2031159
Ineke Pelleboer 2048922

Leeronderzoek 2 (B2.2)

Invloed van cafeïne op bloedperfusie van de hersenen ten behoeve van MRI protocollering

Ileen Albers, Lotte Blonk, Rosine Nijland, Ineke Pelleboer

Vrije Universiteit Amsterdam, De Boelelaan 1105, 1081 HV Amsterdam, The Netherlands

Keywords: Cafeïne, cerebrale breinperfusie, CBF, arterial spin labeled MRI, Alzheimer

Abstract

Doel: Bepalen of de hoeveelheid cafeïne in één enkele kop koffie de Cerebrale Blood Flow (CBF) vermindert, gebruik makend van een single-blind, placebo-gecontroleerde studie. CBF blijkt een uitkomstvariabele bij verscheidene hersenpathologieën, waaronder de ziekte van Alzheimer.^{6,7}

Methode: 45 Deelnemers (7 mannen, 38 vrouwen; leeftijd 19 - 32 jaar) ondergingen tweemaal een arterial spin labeled MRI. Een vragenlijst is gebruikt om dagelijks cafeïnegebruik te bepalen. De CBF (Whole Brain) is bepaald voorafgaand en 10 minuten na toediening van een interventie; 21 personen kregen koffie (93 mg cafeïne), 24 personen kregen een placebo (0-3 mg cafeïne). Met hieruit bepaalde gemiddelden is een ongepaarde enkelzijdige T-toets uitgevoerd.

Resultaten: Cafeïne gaf een gemiddelde afname van de CBF (WB) van 4,42 ml/100ml/min, placebo een gemiddelde toename van 0,50 ml/100ml/min. Daling van CBF door cafeïnegebruik was significant ($p = 0,001$). Er was geen significant verschil bij dagelijks cafeïnegebruik (14 personen: >100 mg/dag) ten opzichte van geen tot weinig cafeïnegebruik (7 personen: <100mg/dag),

Conclusie: De cafeïne van één enkele kop koffie veroorzaakt een significante daling van de CBF gemeten met arterial spin labeled MRI. Bij gebruik van ASL MRI als diagnostisch instrument is het zinvol de patiënt beperkingen op te leggen ten aanzien van cafeïnegebruik voor uitvoering van het onderzoek.

Inhoudsopgave

Abstract	2
Inleiding	4
Methoden	5
Resultaten	6
Discussie	7
Conclusie	7
Referenties	7

Introductie

Cafeïne; de meest gebruikte drug wereldwijd. Een energie- en concentratie verhogend plantenextract aanwezig in onze dagelijks kop koffie of thee, glas cola, energiedrankjes, portie chocola en andere voedselsoorten. Koffie en thee zijn wel de belangrijkste bronnen van cafeïne: goed voor 90% van het dagelijks gebruik dat in Nederland gemiddeld rond de 200 mg/dag ligt.

Cafeïne behoort tot de zogenaamde methylxanthinen, dit verklaart de stimulerende werking van cafeïne. Methylxanthinen kennen een aantal farmacologische effecten, namelijk stimulatie van het centraal zenuwstelsel, diurese, stimulatie van hartspiervezels en relaxatie van glad spierweefsel. Deze effecten zijn overeenkomstig met effecten die bereikt worden bij stimulatie van β -adrenoreceptoren. De farmacologische effecten zijn voornamelijk het gevolg van de antagonistische werking van methylxanthinene op A2 purine receptoren en deels het gevolg van de inhiberende werking van cafeïne op phosphodiesterase, wat een toename van de hoeveelheid intracellulair cAMP veroorzaakt.^{1,2,3}

De antagonistische werking van cafeïne op adenosinereceptoren, aanwezig in vasculair glad spierweefsel, heeft echter ook vasoconstrictie tot gevolg. Dit is een effect dat afhankelijk is van de mate van cafeïnegebruik, omdat chronisch cafeïnegebruik een adaptatie van het vasculair adenosine receptorsysteem tot gevolg kan hebben, om te compenseren voor de vasoconstrictieve werking van cafeïne.^{1,2,4}

De concentratie van cafeïne die opgebouwd wordt in plasma en hersenen na twee of drie koppen sterke koffie is voldoende om een blokkade van adenosinereceptoren tot stand te brengen.¹ Dit vasoconstrictieve effect zorgt voor een daling van de cerebrale bloedperfusie. Deze daling kan oplopen tot 30% bij dosis van 250 mg cafeïne.²

Er zijn bestaan verschillende methoden om cerebrale bloedperfusie te visualiseren en kwantificeren, waarvan MRI er één is. Een groeiende aandacht is er voor de arterial spin labeling (ASL) MRI; een volledig non-invasieve meetmethode die gebruik maakt van een electromagnetische tracer in het arteriële bloed, waarmee de cerebrale bloedperfusie in kaart gebracht kan worden.⁵ Het label wordt gekoppeld aan de protonen in het arterieel bloed. Wanneer een vertraging aangebracht wordt in de beeldvorming, kan het gelabelde bloed doorstromen naar de hersenen. Door een afbeelding te maken met en zonder de aanwezigheid van dit label is het mogelijk een perfusie gewogen beeld te genereren.

Het non-invasieve karakter van deze meetmethode en de mogelijkheid om de meting eenvoudig in tijd te herhalen maakt dat een grote mate van geschiktheid bereikt wordt voor bijvoorbeeld longitudinale dier- en mensstudies op gebied van diverse pathologieën van het brein, die gepaard gaan met afwijkingen in de cerebrale bloedperfusie, zoals traumatisch hersenletsel, bloedignen, infarcten, maar ook degeneratieve afwijkingen.⁵

Zo wordt de ziekte van Alzheimer geassocieerd met globale en regionale hypoperfusie die niet alleen aangetoond kan worden wanneer de ziekte klinisch manifest is, maar ook in de zogenaamde preklinische fase.⁶ Deze hypoperfusie is middels eerdergenoemde MRI-methode aan te tonen en zal in de toekomst dan ook van toegevoegde waarde kunnen zijn bij de klinische diagnostiek van Alzheimer.^{6,7}

De invloed van een dagelijkse drug als cafeïne op de cerebrale bloedperfusie, en de mogelijke rol die arteriële spin labeling MRI als diagnostisch instrument in de toekomst gaat spelen voor cerebrale bloedperfusie als uitkomstvariabele; heeft de vraag doen rijzen of een enkele kop koffie invloed heeft op CBF gemeten met arterial spin labeling MRI.

Op deze manier kan bepaald worden of het noodzakelijk is cafeïnegebruik te beperken alvorens een ASL MRI scan. Dient de patiënt die in de wachtkamer in afwachting is van zijn MRI zich te onthouden van koffie?

Het doel van dit onderzoek is antwoord te geven op de vraag of cafeïne de CBF doet afnemen gemeten met arterial spin labeling MRI.

De vraagstelling is gebaseerd op onze hypothese dat één enkele cafeïneconsumptie de CBF zal verminderen. Hiernaast besteden we aandacht aan de mogelijkheid dat dagelijks cafeïne gebruik effectmodificerend kan optreden, vanwege aanpassingen in het adenosinereceptorsysteem die optreden bij chronisch cafeïnegebruik.²

Methoden

Onderzoekspopulatie

9 Mannen en 39 vrouwen (leeftijd 19 ± 32 jaar) hebben meegedaan aan deze studie in de periode 2011 - 2012. Alle deelnemers waren op moment van toetsing tweedeaars studenten Geneeskunde aan de Vrije Universiteit te Amsterdam. Het onderzoek is goedgekeurd door METC. Alle benaderden zijn gescreend op contra-indicaties aan de hand van de VUmc MRI contra-indicatie vragenlijst en hebben toestemming gegeven voor deelname aan het onderzoek en verwerking van de resultaten middels informed consent.

Meetinstrumenten

Door de onderzoekers is een vragenlijst opgesteld die door de deelnemers is ingevuld. Naast achtergrondgegevens, is gevraagd hoeveel koppen koffie, thee en cola ieder normaal dagelijks consumeert.

De CBF is gemeten aan de hand van arterial spin labeling. Hiervoor is gebruik gemaakt van een 3 Tesla General Electric MRI met 8-kanaals RF hoofdspool.

Meetmethoden

Voorafgaand aan het MRI onderzoek hebben de deelnemers de vragenlijst met betrekking tot achtergrondgegevens en dagelijkse cafeïneconsumptie ingevuld. Aan de hand van de vragenlijst en gepubliceerde gegevens over cafeïnehoudendheid van consumptiegoederen is bepaald hoeveel cafeïne de deelnemers normaal gesproken dagelijks tot zich nemen. Cafeïneconsumptie is ingedeeld in veel; meer dan 100 mg/dag, en weinig; minder dan 100 mg/dag.

Elke deelnemer heeft een kwantitatieve perfusie MRI scan ondergaan. De deelnemers werden gerandomiseerd waarbij als interventie 21 personen een cafeïnehoudende drank kregen en 24 personen een placebo. Tot de aanvang van analyse is het 'single-blind study' model aangehouden.

De dag van het MRI onderzoek hebben de deelnemers 's ochtends eventueel matig, maar 's middags géén koffie, thee of cola mogen drinken. De deelnemers ondergingen naast de perfusiescan 2 structurele scans, waarvan de FSPGR-TI450 wordt gebruikt voor het maken van een brainmask.

De metingen zijn als volgt afgenomen:

- Perfusie-meting (uitgangs-meting; 3 min 50)
- Interventie
- Structurele meting (methode 1; 5 min)
- Structurele meting (methode 2; 5 min)
- Perfusie-meting (effect van interventie; 3 min 50)

De interventie bij de onderzoeksgroep bestond uit het drinken van één kop koffie met 91 mg cafeïne. De interventie bij de controlegroep bestond uit het drinken van één kop decafé koffie met 3 mg cafeïne, of wanneer zij geen koffie lustten één kop verse muntthee met 0 mg cafeïne. Tijdens de perfusie-meting is de CBF gemeten met behulp van een ASL scan. Er is geen onderscheid gemaakt tussen CBF van witte stof en grijze stof.

Een script is gebruikt om de volgende stappen uit te voeren: 3D geometrische correctie, conversie van dicom naar nifti

(middels programma dcm2nii), registratie van CBF image naar 3D T1 image, en berekening inverse registratie. Met behulp van BET is uit het hele 3D T1 beeld alleen het brein en de CSF geselecteerd. Dit zogeheten brainmask is over de ASL scan gelegd om de exacte plaats te bepalen waar de CBF gemeten moet worden.

Statistische analyse

De gegevens van alle deelnemers zijn verzameld een Excel database, de interventies (cafeïne / placebo) werden bekendgemaakt en toegevoegd. De data is geanalyseerd met Excel en SPSS-16. De gemiddelde CBF uitgangswaarde van de deelnemers tezamen (1^e meting) is berekend met Excel, zo ook de gemiddelde CBF na interventie bij de cafeïne-interventie groep en de gemiddelde CBF na interventie bij de placebogroep. In SPSS is met deze continue waarden een ongepaarde eenzijdige T-toets uitgevoerd om te bepalen of de gevonden verschillen in gemiddelde CBF significant zijn. Er is gekeken naar mogelijke effectmodificatie door verschil in dagelijkse cafeïneconsumptie met een ongepaarde T-toets.

Resultaten

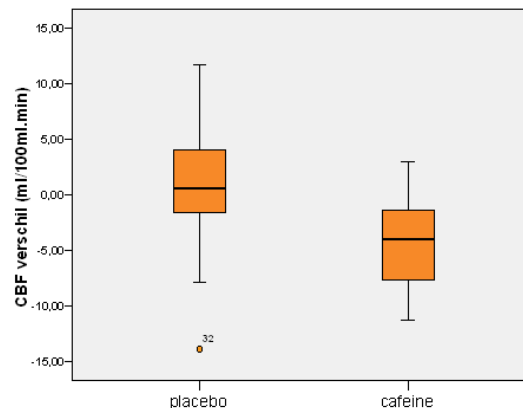
De onderzoekspopulatie bestond aan het begin van het onderzoek uit 48 personen, maar door 3 foutieve scans zijn 3 personen afgevallen. Er bleef een onderzoekspopulatie over van 45 personen.

Gemiddelde CBF

De gemiddelde CBF voor de interventies bedraagt 42,6 ml/100ml/min. De uitgangswaarden liepen uiteen van 30,8 tot 55,2 ml/100ml/min.

De gemiddelde CBF na interventie met cafeïne is 37,3 ml/100ml/min. Na interventie met placebo is het gemiddelde CBF 43,9 ml/100ml/min.

De gemiddelde CBF na cafeïne is duidelijk lager ten opzichte van de gemiddelde CBF voor de interventie.



FIGUUR 1. Boxplot: spreiding van het verschil in CBF na een interventie met placebo of cafeïne.

TABEL 1. Gemiddelde verandering in CBF na een interventie met cafeïne naar dagelijks cafeïne gebruik.

Cafeïne gebruik (mg/dag)	n	Gemiddelde verandering in CBF (ml/100ml/min)
>100 mg/dag	14	-3,5 ± 4,0
<100 mg/dag	7	-6,3 ± 4,1

Bij de proefpersonen die cafeïne kregen als interventie daalde het CBF gemiddeld met 4,4 ml/100ml/min (\pm 4,1). Het CBF van de proefpersonen die een placebo kregen steeg met 0,5 ml/100ml/min (\pm 5,5). FIGUUR 1 laat dit verschil in verandering van CBF zien.

De spreiding in het verschil van het CBF voor en na de interventie is te zien in FIGUUR 1. Hierin is tevens duidelijk zichtbaar dat de resultaten van proefpersoon nr. 32 afwijken. Het verschil in CBF is significant, de onafhankelijke ongepaarde T-toetst geeft een p-waarde van 0,001.

Invloed dagelijks cafeïne gebruik

Er is een vergelijking gemaakt van het effect op CBF tussen personen die dagelijks veel cafeïne gebruiken en personen die dagelijks weinig cafeïne

gebruiken. De gegevens zijn weergegeven in TABEL 1. Het blijkt dat de CBF in de groep die dagelijks meer dan 100 mg cafeïne gebruikt niet significant verschilt van de CBF van de groep die dagelijks minder dan 100 mg cafeïne gebruikt. De onafhankelijke T-toets gaf een p-waarde groter dan 1.

Discussie

De resultaten van dit onderzoek laten een significant verschil zien in CBF na de interventie met placebo en met cafeïne.

Bij deze studie moet er rekening mee gehouden worden dat er gebruik gemaakt is van een homogene onderzoekspopulatie. Deelnemers zijn allen jonge (variërend in leeftijd van 19 – 32), gezonde tweedejaars geneeskundestudenten. Uit eerder onderzoek is gebleken dat CBF afneemt bij het ouder worden.⁸

Deelnemer 32 laat afwijkende waarden zien, dit is zichtbaar in FIGUUR 1. Om te controleren op welke manier deze resultaten het onderzoek hebben beïnvloed, is een analyse uitgevoerd waarin deze resultaten niet meegenomen zijn. Zonder deze resultaten laat de analyse een sterker significant verschil zien.

Voor deze afwijkende resultaten is geen verklaring gevonden. Om deze reden zijn deze resultaten wel meegenomen in de analyse met SPSS.

In deze studie is verder onderzocht of mensen die veel cafeïne consumeren per dag een andere reactie laten zien op het eenmalig toedienen van cafeïne, dan mensen die geen tot weinig cafeïne consumeren (tot 100 mg cafeïne per dag). In de resultaten is een verschil in CBF tussen beide groepen na interventie te zien, dit verschil is echter niet significant. Een mogelijk verklaring hiervoor is een te kleine onderzoekspopulatie.

Uit de literatuur blijkt dat het vasoconstrictieve effect afhankelijk is van de mate van cafeïnegebruik, omdat chronisch cafeïnegebruik een adaptatie

van het vasculair adenosine receptorsysteem tot gevolg zou kunnen hebben, om te compenseren voor de vasoconstrictieve werking van cafeïne.^{1,2,4} Verder onderzoek met grotere onderzoekspopulatie en grotere spreiding in mate van cafeïneconsumptie zou kunnen aantonen of dit verband bestaat.

Conclusie

Cafeïne veroorzaakt een daling van de CBF, gemeten met arterial spin labeled MRI, reeds na het consumeren van een enkele kop koffie. Bij gebruik van arterial spin labeled MRI als diagnostisch instrument is het zinvol de patiënt restricties op te leggen ten aanzien van cafeïnegebruik tot kort voor uitvoering van het onderzoek.

Referenties

1. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. Elsevier; 2012. p.588.
2. Addicott MA, Yang LL, Peiffer AM, et al. The effect of daily caffeine use on Cerebral Blood Flow: how much caffeine can we tolerate?, Wiley Interscience. Beschikbaar via: www.interscience.wiley.com. Geraadpleegd 2009 februari 18.
3. Pelligrino DA, Xu HL, Vetr F. Caffeine and the control of cerebral hemodynamics. Journal of Alzheimer's disease 2010; 1: 51 – 62.
4. Field AS, Laurienti PJ, Yen YF, Burdette JH, Moody DM. Dietary caffeine consumption and withdrawal: confounding variables in quantitative cerebral perfusion studies?. Radiology 2003; 1: 227.
5. Barbier EL, Lamalle L, Corps M. De. Review Invited, methodology of Brain Perfusion Imaging. Journal of

- Magnetic Resonance Imaging
2001; 13: 496–520.
6. Austin BP, Nair VA, Meier TB, et al. Effects of hypoperfusion in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2011; 3:123-33.
 7. Raji CA, Lee C, Lopez OL, Tsay J. Initial experience in using continuous arterial spin-labeled MR Imaging for early detection of Alzheimer Disease. *American Journal Neuroradiology* 2010; 31(5): 847–855.
 8. Liu Y, Zhu X, Feinberg D. Arterial Spin Labeling MRI study of age and gender effects on Brain Perfusion hemodynamics. *Magnetic resonance in medicine* 2011; DOI: 10.1002/mrm.23286.