

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Η επίδραση της θεραπείας με καφεΐνη για την άπνοια της προωρότητας στις νευρικές και τις γνωσιακές λειτουργίες

Η καφεΐνη αποτελεί μια πολύ σημαντική ουσία που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της άπνοιας της προωρότητας καθώς αποτελεί διεγερτικό της αναπνοής. Ωστόσο, φαίνεται ότι μέσα από πολύπλοκους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς επιδρά και στις γνωσιακές λειτουργίες κατά τη μετέπειτα ζωή των νεογνών. Στόχος της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η διερεύνηση της επίδρασης της καφεΐνης στις νευρολογικές και τις γνωσιακές λειτουργίες, καθώς και η αποσαφήνιση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στη διαδικασία αυτή. Έγινε αναζήτηση στη διεθνή βιβλιογραφία των σχετικών με το θέμα άρθρων, χρησιμοποιώντας τις βάσεις δεδομένων Medline (αναζήτηση στο PubMed) (1966–2015), Scopus (2004–2015) και ClinicalTrials.gov (2008–2015). Η πλειονότητα των μελετών καταδεικνύει μια ευεργετική δράση. Η εν λόγω θετική επιρροή σχετίζεται ισχυρά με λειτουργίες, όπως η κινητικότητα, η αντίληψη, η όραση και η μειωμένη πρόκληση εγκεφαλικής παράλυσης. Λιγότερο ισχυρή και ίσως ευοδωτική είναι η δράση της καφεΐνης στην ακοή. Επί πλέον, δεν φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα και τη διάρκεια του ύπνου, ενώ αντικρουόμενα ήταν τα ευρήματα ηλεκτροεγκεφαλογραφημάτων ύστερα από λήψη καφεΐνης. Αντίθετα, η συμπεριφορά βραχυπρόθεσμα πιθανόν επιβαρύνεται με εμφάνιση αυξημένης ανησυχίας. Οι παθοφυσιολογικές οδοί που εμπλέκονται στην εμφάνιση αυτών των προβλημάτων δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως. Ωστόσο, στην όλη διαδικασία φαίνεται ότι συμμετέχουν οι υποδοχείς της αδενosίνης, η απώλεια των οποίων οδηγεί σε επιθετικές συμπεριφορές και απώλεια ύπνου, και ο νευροτροφικός παράγοντας BDNF, ο οποίος ενισχύει ποικίλες λειτουργίες του αναπτυσσόμενου εγκεφάλου, όπως η μάθηση, η μνήμη, η διαφοροποίηση και η επιβίωση νευρώνων αλλά και η συναπτική πλαστικότητα (μακροχρόνια ενίσχυση). Συμπερασματικά, η χρήση καφεΐνης κατά τη βρεφική ηλικία για την αντιμετώπιση της άπνοιας της προωρότητας έχει αναμφίβολες επιδράσεις στις νευρικές και τις γνωσιακές λειτουργίες στη μετέπειτα ζωή. Μελλοντικές μελέτες θα μπορούσαν να προσδιορίσουν ακριβέστερα το μέγεθος της δόσης της καφεΐνης (χαμηλή ή υψηλή δόση) που σχετίζεται με τη βέλτιστη επίδραση στη συγκεκριμένη θεραπεία και την ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών της. Επίσης, φαίνεται ότι είναι απαραίτητη η διεξαγωγή περαιτέρω κλινικών μελετών για τον ακριβή καθορισμό της σχέσης της καφεΐνης με τη φλοιική δραστηριότητα του εγκεφάλου των βρεφών.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καφεΐνη αποτελεί ένα από τα πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα στη μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών.^{1,2} Η ιδιοπαθής άπνοια της προωρότητας αποτελεί μια από τις πιο συχνές παθήσεις που απαιτεί άμεση θεραπευτική επέμβαση για να αποφευχθεί η επακόλουθη νοσηρότητα.³ Ορίζεται ως η διακοπή της αναπνοής για

>15 sec, συνοδευόμενη συνήθως από βραδυκαρδία και μειωμένο κορεσμό. Είναι παρούσα σε περισσότερο από τα τρία τέταρτα των πρόωρων νεογνών.⁴ Οι μεθυλξανθίνες και κυρίως η καφεΐνη χρησιμοποιούνται εδώ και 40 χρόνια ως διεγερτικά της αναπνοής.⁵⁻⁸ Η εν λόγω δράση προκαλείται μάλλον λόγω μιας γενικευμένης αναστολής των A1 και A2a υποδοχέων της αδενosίνης.⁹ Ωστόσο, παρά την ευρεία χρήση της, αναλυτικά δεδομένα για τις επιδράσεις της

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2016, 33(5):610–617
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2016, 33(5):610–617

Ε. Γκιώκα,
Δ. Κουτάκη,
Π. Κοτρογιάννη,
Ε. Χριστόπουλος,
Δ.Ν. Περρέα,
Β. Περγιαλιώτης

Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας
«Ν.Σ. Χρηστέας», Ιατρική Σχολή,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Αθήνα

The effect of caffeine treatment
for apnea of prematurity
on neurological and cognitive
function

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Άπνοια προωρότητας
Γνωσιακές λειτουργίες
Καφεΐνη

Υποβλήθηκε 11.12.2015

Εγκρίθηκε 9.1.2016

παρουσιάστηκαν για πρώτη φορά το 2006 σε μια μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη (Caffeine for Apnea of Prematurity [CAP] trial).¹⁰ Έτσι, φάνηκε ότι η καφεΐνη μειώνει τη διάρκεια έκθεσης των νεογνών σε θετική πίεση αεραγωγών και συμπληρωματικό οξυγόνο, περιορίζοντας τα ποσοστά νεογνικής νοσηρότητας σε περιπτώσεις βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας. Επί πλέον, εξετάστηκαν και μακροχρόνια αποτελέσματα και αναδείχθηκε ένας περιορισμός στην εμφάνιση σοβαρής αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας, καθώς και βελτίωση στα ποσοστά επιβίωσης χωρίς νευροαναπτυξιακή δυσλειτουργία στην ηλικία των 18–21 μηνών.^{11,12} Έκτοτε, η διεθνής επιστημονική βιβλιογραφία επεκτάθηκε σε μελέτες που εξέταζαν βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες ενέργειες της καφεΐνης στην άπνοια της προωρότητας.

Σε μια ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας φάνηκε ότι η καφεΐνη είναι ωφέλιμη και επηρεάζει σημαντικά το κόστος της θεραπείας.¹³ Συγκεκριμένα, η διαφορά, μετά την εισαγωγή της στο θεραπευτικό σχήμα πρόωρων νεογνών, ανέρχεται στα 9.039 \$ σε σύγκριση με νεογνά που λαμβάνουν το εικονικό φάρμακο. Τα εν λόγω αποτελέσματα οφείλονται κυρίως στη σημαντική ελάττωση του χρόνου παραμονής των νεογνών αυτών σε αναπνευστήρα θετικής πίεσης.

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η σύνοψη των κλινικών και των παθολογοανατομικών νευρικών και γνωσιακών επακόλουθων της εν λόγω θεραπείας και η διερεύνηση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών.

2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

2.1. Κινητικότητα

Σύμφωνα με μελέτες, τα πρόωρα νεογνά διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο δυσλειτουργίας του κινητικού συστήματος. Ωστόσο, φαίνεται ότι η χορήγηση καφεΐνης για την άπνοια της προωρότητας μπορεί να επιφέρει θετικά αποτελέσματα. Σε μια δοκιμασία για την αξιολόγηση της κινητικότητας (Gross Motor Function Classification System, GMFCS) διαπιστώθηκε ότι τα πρόωρα νεογνά, στα οποία είχε χορηγηθεί αγωγή καφεΐνης, παρουσίαζαν σε ηλικία 5 ετών λιγότερο σοβαρές δυσλειτουργίες του κινητικού συστήματος.^{14,15} Επίσης, στην ίδια έρευνα εξετάστηκαν κινητικά χαρακτηριστικά όπως οι χειρόγραφες επιδεξιότητες, η στατική και η δυναμική ισορροπία (movement assessment battery for children, MABC). Τα νεογνά με χορήγηση καφεΐνης παρουσίασαν καλύτερες επιδόσεις σε αυτά τα χαρακτηριστικά. Ωστόσο, οι εν λόγω διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες ήταν μη στατιστικά σημαντικές.¹⁵ Σε μια άλλη μελέτη σημειώθηκε ότι η θεραπεία καφεΐνης σε

πρόωρα βρέφη με IQ (intelligence quotient) >70 και χωρίς εγκεφαλική παράλυση μείωσε το ποσοστό των αναπτυξιακών διαταραχών συντονισμού (developmental coordination disorder, DCD) στην ηλικία των 5 ετών.¹⁶ Επίσης, είναι πιθανό να υπάρχει μια δοσοεξαρτώμενη συσχέτιση με τη λήψη καφεΐνης. Σε υψηλή δόση παρουσιάζεται υπερτονικότητα, καθώς και μη φυσιολογικές κινήσεις (π.χ. τρόμος, στάση χεριών), γεγονός που θεωρείται επακόλουθο αιμορραγίας στην παρεγκεφαλίδα.¹⁷

2.2. Εγκεφαλική παράλυση

Η εγκεφαλική παράλυση αφορά στην προοδευτική βλάβη του κινητικού συστήματος και σχετίζεται με τον ανώμαλο μυϊκό τόνο και τον μειωμένο έλεγχο κινήσεων. Σε μελέτη που διεξήχθη, στην οποία το επίπεδο της συνολικής κινητικής λειτουργίας προσδιορίστηκε από το GMFCS, σημειώθηκε ότι τα πρόωρα βρέφη στα οποία χορηγήτο καφεΐνη είχαν μειωμένη συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικής παράλυσης.¹⁸ Ομοίως, τα ποσοστά εμφάνισης εγκεφαλικής παράλυσης μειώνονταν όταν η θεραπεία συνοδευόταν από αναπνευστική υποστήριξη με συνεχή θετική τελοεκπνευστική πίεση.¹¹ Επίσης, η χορήγηση καφεΐνης σε βρέφη δεν φάνηκε να έχει κάποια αρνητική επίδραση στην ανάπτυξη του εγκεφάλου.¹⁹

2.3. Ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα

Το εγκεφαλογράφημα (HEΓ) πρόωρων νεογνών μετά από τη λήψη καφεΐνης εμφανίζει αντικρουόμενα ευρήματα. Σε μια έρευνα παρατηρήθηκαν τα HEΓ νεογνών πριν και μετά τη λήψη καφεΐνης (παρατήρηση για 2 ώρες)²⁰ και βρέθηκε ότι τα HEΓ μετά τη λήψη καφεΐνης είχαν μεγαλύτερη συνέχεια σε σχέση με πριν. Εκτός αυτού, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του εύρους των επαράτων (μέγιστο, μέσο, ελάχιστο), η οποία παρέμενε εμφανής για τουλάχιστον 2 ώρες μετά τη θεραπεία. Σε μια ακόμη μελέτη, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της ηλεκτρικής φλοιικής δραστηριότητας και της συνέχειας του HEΓ 30 min από τη χορήγηση της καφεΐνης. Ταυτόχρονα, δεν αναδείχθηκε συσχέτιση της καφεΐνης με τον κίνδυνο πρόκλησης επιληψίας.²¹ Αντίθετα, σε μια άλλη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η καφεΐνη είναι ένας από τους παράγοντες που προκαλούν λιγότερο ώριμες μετρήσεις²² και το γεγονός αυτό φαίνεται να συσχετίζεται με μείωση στις ποιοτικές τιμές των HEΓ των πρόωρων νεογνών.

2.4. Συμπεριφορά

Η χορήγηση καφεΐνης πιθανόν δεν σχετίζεται ισχυρά με αλλαγές στη συμπεριφορά. Ωστόσο, σε προηγούμενη

μελέτη παρατηρήθηκε ότι σε ηλικία 4 μηνών τα βρέφη στα οποία η καφεΐνη χορηγείτο σε υψηλές δόσεις παρουσίαζαν σε ποσοστό 18% ευερεθιστότητα, σε αντίθεση με τα βρέφη που λάμβαναν την καθορισμένη δόση καφεΐνης (αντίστοιχο ποσοστό 8%). Επίσης, σε ηλικία 12 μηνών το 18% των βρεφών με την υψηλή δόση εμφάνιζαν προβλήματα συγκέντρωσης, σε αντιδιαστολή με 12% των βρεφών που λάμβαναν την καθιερωμένη δόση. Παρ' όλα αυτά, σε ηλικία 2 ετών η καφεΐνη υψηλής δόσης δεν φάνηκε να επηρεάζει αρνητικά την ιδιοσυγκρασία και τη συμπεριφορά των βρεφών.¹⁹ Σε μια ακόμη ερευνητική προσπάθεια, με τη χρήση ερωτηματολογίου το οποίο είχε συμπληρωθεί από τους γονείς, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις συμπεριφορικές διαταραχές των πρόωρων νεογνών που είχαν λάβει καφεΐνη.¹⁵ Παρ' όλα αυτά, η έρευνα στο συγκεκριμένο πεδίο παραμένει πολύ πρώιμη, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

2.5. Αντίληψη

Η χορήγηση καφεΐνης σε βρέφη φαίνεται να έχει θετικές επιδράσεις στην αντίληψη των νεογνών, οι οποίες εμφανίζουν χρονοεξαρτώμενη σχέση. Σε μια μελέτη, οι ερευνητές παρατήρησαν ότι τα νεογνά που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία καφεΐνης εμφάνιζαν σε μικρότερο ποσοστό μέτρια ή και σοβαρή νοητική καθυστέρηση στους 18 μήνες (χρήση συστήματος Bayley II Mental Development, με δείκτη ανάπτυξης μικρότερο από 85 και 70, αντίστοιχα).¹⁵ Εν τούτοις, σε ηλικία 5 ετών η ελάττωση της παρουσίας μέτριων ή σοβαρών γνωστικών διαταραχών ήταν περισσότερο αμβληχρή (μη στατιστικά σημαντική διαφορά). Συγκεκριμένα, η συχνότητα της νοητικής έκπτωσης και στις δύο ομάδες ήταν μικρότερη στην ηλικία των 5 ετών έναντι εκείνης των 18 μηνών. Σε μια ακόμη μελέτη παρατηρήθηκε ότι η εμφάνιση γνωστικής καθυστέρησης (δείκτης πνευματικής ανάπτυξης <85 στο σύστημα Bayley II) στην ηλικία των 18–21 μηνών ήταν λιγότερο συχνή σε πρόωρα νεογνά στα οποία είχε χορηγηθεί καφεΐνη.¹¹ Σε τουλάχιστον δύο ακόμη ερευνητικές προσπάθειες διαπιστώθηκε ότι τα πρόωρα νεογνά που λάμβαναν καφεΐνη είχαν μειωμένα ποσοστά γνωστικής καθυστέρησης.^{18,19}

2.6. Όραση

Λίγες μελέτες στην επιστημονική βιβλιογραφία έχουν εστιάσει στις ενδεχόμενες επιδράσεις της καφεΐνης στην όραση. Σύμφωνα με μια έρευνα, τα πρόωρα νεογνά στα οποία είχε χορηγηθεί καφεΐνη είχαν καλύτερη οπτική αντίληψη,¹⁵ αν και η διαφορά ήταν στατιστικά μη σημαντική (<0,2 SD). Αντίστοιχα, σε μια ακόμη μελέτη η συχνότητα εμφάνισης τύφλωσης δεν φάνηκε να επηρεάζεται.¹¹ Ωστό-

σο, σημειώθηκε ότι οι σοβαρές οφθαλμικές παθήσεις ήταν λιγότερο συχνές σε πρόωρα βρέφη στα οποία χορηγείτο καφεΐνη.

2.7. Ακοή

Ασαφής είναι η επίδραση της καφεΐνης στις ακουστικές λειτουργίες. Σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη, τα πρόωρα βρέφη παρουσιάζουν μειωμένη δυνατότητα επεξεργασίας του ήχου σε σχέση με τα τελειόμηνα.²³ Η χορήγηση καφεΐνης στα εν λόγω βρέφη βελτιώνει την ακουστική επεξεργασία, ευοδώνοντας τη νευρική τους ανάπτυξη. Εν τούτοις, η χορήγηση καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά δεν μπορεί να αντισταθμίσει πλήρως την επεξεργασία του ακουστικού ήχου, κυρίως λόγω της ανωριμότητας του εγκεφάλου. Σε μια ακόμη μελέτη δεν παρατηρήθηκε κάποια συσχέτιση της θεραπείας με καφεΐνη με την εμφάνιση ακουστικών δυσλειτουργιών.¹⁵ Αντίστοιχα, η πιθανότητα εμφάνισης κώφωσης δεν φαίνεται να επηρεάζεται.¹¹

2.8. Ύπνος

Σε πειραματικά ζωικά μοντέλα παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση καφεΐνης σε πρόωρα γεννημένους επίμυες οδηγεί σε διαταραχές του ύπνου στην ενήλικη ζωή, περιλαμβανομένων της αυξημένης λανθάνουσας κατάστασης, του κατακερματισμού και της ελάττωσης της διάρκειας του ύπνου.²⁴ Σε μία τουλάχιστον κλινική μελέτη διαπιστώθηκε ότι η θεραπεία με καφεΐνη οδηγεί σε μείωση των αφυπνίσεων κατά τη διάρκεια του ύπνου.²⁵ Ωστόσο, σε άλλες μελέτες δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην ποιότητα ή στη διάρκεια του ύπνου μεταξύ των νεογνών που είχαν λάβει καφεΐνη και εκείνων τα οποία λάμβαναν εικονικό φάρμακο.^{26,27} Επιπρόσθετα, δεν παρουσιάστηκε κάποια διαφορά στις δύο ομάδες ως προς την αρχιτεκτονική και την αποδοτικότητα του ύπνου.^{26,28}

3. ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ

3.1. Εγκεφαλική βλάβη

Αντικρουόμενα είναι τα αποτελέσματα για τις πιθανές προστατευτικές δράσεις της καφεΐνης στον εγκέφαλο των πρόωρων νεογνών. Η καφεΐνη, εφόσον χορηγηθεί σε νεογνά που βρίσκονται υπό αναπνευστική υποστήριξη, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο βαριάς αναπηρίας και εγκεφαλικής παράλυσης και να οδηγήσει μακροπρόθεσμα σε καλύτερα νευρολογικά αποτελέσματα.¹⁸ Σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της ακτινικής και της αξονικής διαχυτικότητας, αλλά και του συντελεστή διάχυσης (όχι όμως και η κλασματική ανισοτροπία) ύστερα από

χορήγηση καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά. Τα συγκεκριμένα αποτελέσματα συσχετίζονται ισχυρά με την εγκεφαλική ωρίμανση, αλλά και την αύξηση της νευραξονικής πυκνότητας και μυελίνης, εξασφαλίζοντας έτσι προστασία από εγκεφαλικές βλάβες.²⁹

Επίσης, αξίζει να σημειωθεί ότι διερευνήθηκε η συσχέτιση του χρόνου χορήγησης και της δοσολογίας της καφεΐνης με την πρόκληση εγκεφαλικής βλάβης. Οι επιπτώσεις σοβαρής εγκεφαλικής βλάβης, όπως η περικοιλιακή λευκομαλακία και η περικοιλιακή αύξηση της υπερηχογραφικής ηχογένειας, δεν εμφάνισαν χρονική σχέση με την έναρξη της θεραπείας (πρώιμη ή όψιμη).³⁰ Οι ίδιες παθήσεις και η επίπτωσή τους αναλύθηκαν και ανάλογα με το μέγεθος της δόσης, χωρίς όμως να καταδειχθεί στατιστικά σημαντικό πόρισμα.¹⁷ Επίσης, υπολογίστηκε η πιθανότητα πρόκλησης ενδοκοιλιακής αιμορραγίας από τη χορήγηση υψηλής δόσης καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά. Και σε αυτή την περίπτωση, εν τούτοις, δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ελέγχου.

Υπάρχουν, όμως, μελέτες που υποστηρίζουν ότι η καφεΐνη μπορεί να είναι καταστροφική για τον εγκέφαλο των πρόωρων νεογνών. Έτσι, σε μία από αυτές διαπιστώθηκε μεγαλύτερη πιθανότητα πρόκλησης παρεγκεφαλιδικής αιμορραγίας όταν η δόση καφεΐνης είναι υψηλότερη από τη συνηθισμένη δόση χορήγησης.¹⁷ Επίσης, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής και συνεπώς και της οξυγόνωσης των εγκεφαλικών κυττάρων των πρόωρων νεογνών που έχουν λάβει καφεΐνη με ενδεχόμενες συνακόλουθες εγκεφαλικές βλάβες³¹ σε μια δόση εφόδου των 50 mg/kg (είτε ως ενιαία δόση, είτε διαιρεμένη).^{32,33} Ωστόσο, σε αντιδιαστολή με τα παραπάνω, οι Dani et al δεν κατέγραψαν αλλαγές στην αιμοδυναμική του εγκεφάλου των βρεφών μετά από λήψη της δόσης συντήρησης (5 mg/kg την ημέρα).³⁴

3.2. Ανάπτυξη εγκεφάλου

Η θεραπεία με καφεΐνη, σύμφωνα με νεότερα δεδομένα, δεν ασκεί ουσιαστική επίδραση στο μέγεθος του εγκεφάλου.^{17,29} Σε ποσοτική ογκομετρική ανάλυση ευρημάτων μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλων πρόωρων νεογνών (διερεύνηση όγκου και μεγέθους εγκεφάλου, περιλαμβανομένου του ιππόκαμπου) δεν παρατηρήθηκε κάποια ουσιαστική διαφορά μεταξύ αυτών οι οποίοι έλαβαν καφεΐνη και εκείνων που δεν έλαβαν.²⁹

3.3. Λευκή, μέλαινα ουσία, νευράξονες και μυελίνη

Η σχέση καφεΐνης-λευκής και μέλαινας ουσίας δεν έχει ακόμη διερευνηθεί επαρκώς στη διεθνή βιβλιογραφία.

Σε μια μελέτη, η οποία βασίστηκε στην καταγραφή αποτελεσμάτων σε ποιοτικές μαγνητικές τομογραφίες που διεξήχθησαν, διαπιστώθηκε μικρή έως καμιά συσχέτιση της καφεΐνης με την πρόκληση ανωμαλιών στη λευκή και τη φαιά ουσία των εξεταζόμενων πρόωρων νεογνών.²⁹ Παρ' όλα αυτά, βρέθηκε ότι η καφεΐνη ευοδώνει τη μυελίνωση των νευραξόνων. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι ο συντελεστής διάχυσης και η αξονική διαχυτικότητα ήταν σταθερά μειωμένοι στα νεογνά που λάμβαναν καφεΐνη αντί για εικονικό φάρμακο.

4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

4.1. Υποδοχείς αδενοσίνης

Οι υποδοχείς αδενοσίνης είναι συζευγμένοι με G-πρωτεΐνες και βρίσκονται σε διάφορα συστήματα του οργανισμού, περιλαμβανομένων των πεδίων του εγκεφάλου.³⁵ Διακρίνονται τέσσερις τύποι υποδοχέων αδενοσίνης (adenosine receptors, ARs): A1, A2a, A2b και A3.³⁵ Η καφεΐνη, μια μεθυλξανθίνη, είναι αναστολέας των υποδοχέων A1 και A2a.³⁶ A1 υποδοχείς ανευρίσκονται στον φλοιό, στην παρεγκεφαλίδα και στον ιππόκαμπο.³⁶ Προκαλούν αναστολή της αδενυλικής κυκλάσης και των διαύλων ασβεστίου αλλά και ενεργοποίηση διαύλων καλίου και φωσφολιπασών.⁹ Η απώλεια των υποδοχέων A1 σε πειραματικά μοντέλα οδηγεί σε μείωση της συναπτικής μεταβίβασης προσυναπτικά και μετασυναπτικά, που εκδηλώνεται κλινικά ως αυξημένη επιθετικότητα και ανησυχία.³⁷ Η αναστολή των υποδοχέων καταστέλλει τη γλουταμινεργική διαβίβαση και εκπολώνει τα νευρικά κύτταρα μέσω απενεργοποίησης μιας G-πρωτεΐνης συνδεδεμένης με έναν δίαυλο καλίου.³⁷ Οι A2a υποδοχείς φυσιολογικά συναντώνται στα βασικά γάγγλια και ενεργοποιούν το μονοπάτι της αδενυλ-κυκλάσης Gs.^{35,38} Η έλλειψή τους σε πειραματικά μοντέλα οδηγεί σε επιθετικότητα και ανησυχία.³⁸

Επιπρόσθετα, η αναστολή των A1 και A2a υποδοχέων σχετίζεται και με διαταραχές στον ύπνο.³⁹ Η αδενοσίνη αποτρέπει έναν ομοιοστατικό παράγοντα του ύπνου που προάγει τη διαδικασία του, τόσο κατά τη διάρκεια του ύπνου όσο και κατά τη διάρκεια της ημέρας.³⁹ Σε πειραματικά ζωικά μοντέλα που εμφάνιζαν απώλεια του γονιδίου του A2a υποδοχέα παρουσιάστηκαν διαταραχές στη διαδικασία του ύπνου.⁴⁰

Σε μία τουλάχιστον κλινική μελέτη παρατηρήθηκε ότι η νεογνική έκθεση σε καφεΐνη οδηγεί σε αλλαγές στην ευαισθησία των υποδοχέων αδενοσίνης.⁴¹ Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να απαιτούνται μεγαλύτερες ποσότητες προσδεμάτων υποδοχέων αδενοσίνης για να παραχθούν κινητικά αποτελέσματα.⁴¹ Ωστόσο, δεν είναι γνωστό μέχρι σήμερα

εάν οι παθοφυσιολογικές αυτές αλλαγές σχετίζονταν με συμπεριφορικές διαταραχές ή και διαταραχές του ύπνου.

4.2. Νευροτροφικός παράγοντας BDNF

Προγενέστερες πειραματικές μελέτες καταδεικνύουν τη δυνατότητα της καφεΐνης να αυξάνει τη μεταγραφή του νευροτροφικού παράγοντα BDNF.⁴² Ο εν λόγω παράγοντας φαίνεται να ενισχύει ποικίλες λειτουργίες του αναπτυσσόμενου εγκεφάλου, όπως η μάθηση, η μνήμη, η διαφοροποίηση και η επιβίωση νευρώνων αλλά και η συναπτική πλαστικότητα (μακροχρόνια ενίσχυση).⁴³ Η καφεΐνη διαμεσολαβεί στην απελευθέρωση του ασβεστίου από υποδοχείς ρυανιδίνης.⁴² Αυτό οδηγεί σε ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα CREB, ο οποίος με τη σειρά του δρα σε CRE στοιχεία του γονιδιώματος και οδηγεί σε αυξημένη έκφραση του BDNF. Η ίδια έρευνα εξετάζει και τη σχέση δόσης-αποτελέσματος, ενώ συμπεραίνεται ότι η συγκεκριμένη δόση καφεΐνης οδηγεί στο επιθυμητό αποτέλεσμα. Συνεπώς, η σχετική αύξηση του BDNF εξηγεί τα πιθανά νευρολογικά οφέλη από τον συγκεκριμένο τύπο θεραπείας, καθώς και τις διαφορές μεταξύ νεογνών που λαμβάνουν χαμηλές ή υψηλές δόσεις καφεΐνης.

4.3. Παραγωγή μυελίνης

Η επίδραση της καφεΐνης στην παραγωγή μυελίνης είναι αμφιλεγόμενη. Η έκθεση καλλιέργειών γλοιακών κυττάρων ποντικών σε δόση καφεΐνης της τάξης των 50 mg/L οδηγεί σε μείωση του αριθμού των εν λόγω κυττάρων και σε αυξημένη έκκριση υαλουρινικού οξέος στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία, μιας γλυκοζαμινογλυκάνης με αρνητική δράση στην παραγωγή μυελίνης.⁴⁴ Η παροδική αναστολή των γλοιακών αστροκυττάρων φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενη και να επιτελείται μέσω των A2a υποδοχέων αδενোসίνης.⁴⁵ Η καφεΐνη μειώνει τη σύνθεση χοληστερόλης στα γλοιακά κύτταρα.⁴⁶ Η χοληστερόλη αποτελεί βασικό συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών, καθώς και της μυελίνης. Συνεπώς, η έκθεση σε καφεΐνη στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο μπορεί να έχει καταστρεπτικές συνέπειες στην παραγωγή τόσο των κυτταρικών μεμβρανών όσο και της μυελίνης.

Παρά όλα αυτά, τα ευρήματα των κλινικών μελετών στη διεθνή βιβλιογραφία φαίνεται ότι είναι αντικρουόμενα καθώς σε άλλες έρευνες αναφέρεται πιθανή ενίσχυση στην παραγωγή μυελίνης από την επίδραση της καφεΐνης. Έτσι, σε μια μελέτη παρατηρήθηκε ότι η καφεΐνη προστατεύει τον εγκέφαλο από την υποξία.⁴⁷ Η υποξία οδηγεί σε ενεργοποίηση των A1 υποδοχέων αδενোসίνης, οι οποίοι αναστέλλουν τη διαφοροποίηση των αστροκυττάρων που παράγουν

μυελίνη. Συνεπώς, η αναστολή των A1 υποδοχέων από την καφεΐνη ενισχύει την παραγωγή μυελίνης.

4.4. Κύτταρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα

Θετικές και αρνητικές φαίνεται ότι είναι οι επιδράσεις στα κύτταρα διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου. Ερευνητές μελέτησαν επίμυες ημερών που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με ενέσεις καφεΐνης και παρατήρησαν αυξημένο δενδριτικό μήκος των πυραμιδικών νευρώνων του τρίτου στρώματος του προμετωπιαίου φλοιού.⁴⁸ Ο προμετωπιαίος φλοιός σχετίζεται πρωτίστως με γνωσιακές λειτουργίες και έτσι ενδεχομένως να εξηγούνται τα διάφορα γνωσιακά οφέλη από τη θεραπεία με καφεΐνη. Ωστόσο, τα αποτελέσματα στη διεθνή βιβλιογραφία παραμένουν αντικρουόμενα καθώς σε άλλα πειραματικά μοντέλα παρατηρείται αυξημένος κυτταρικός θάνατος, που είναι έκδηλος σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου.⁴⁹

4.5. Συναπτική μεταβίβαση

Η καφεΐνη επιδρά και στη νευρική μεταβίβαση. Σε ισχαιμικούς ιστούς αυξάνεται το ποσό της αδενোসίνης, η οποία μειώνει τη νευρική διεγερσιμότητα και την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών.^{50,51} Η καφεΐνη αναστέλλει τους υποδοχείς της αδενোসίνης και επομένως σε χρόνια έκθεση δρα νευροπροστατευτικά.⁵⁰ Βέβαια, οξεία χορήγησή της φαίνεται να ενισχύει ενδεχόμενες νευρικές βλάβες. Επί πλέον, ρυθμίζει διάφορους νευροδιαβιβαστές, όπως η ακετυλοχολίνη, η γλουταμίνη, η σεροτονίνη, η νοραδρεναλίνη και η ντοπαμίνη.⁵² Σε πειραματικά μοντέλα, παροδικά, φαίνεται να γίνεται αναστολή της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE) από την καφεΐνη, με επακόλουθη αύξηση της χολινεργικής διαβίβασης και της δραστηριότητας των συνάψεων.⁵³ Ενδεχομένως αυτή η υπερδραστηριότητα των χολινεργικών νευρώνων να προκαλεί διέγερση του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος.⁵⁴ Επίσης, η σεροτονίνη (5-υδροξυτρυπταμίνη, 5-HT) παρουσιάζεται αυξημένη,⁵⁵ καθώς και οι υποδοχείς της.⁵⁶ Αντίθετα, η καφεΐνη καταστέλλει τη γλουταμινεργική διαβίβαση.³⁷

Τέλος, επηρεάζεται και το αδρενεργικό-ντοπαμινικό σύστημα. Σε αρουραίους παρουσιάζεται μια άνοδος στην ενεργοποίηση των νοραδρενεργικών νευρώνων στο κεντρικό νευρικό σύστημα.⁵⁷ Ομοίως, υπάρχουν ενδείξεις για αύξηση της δράσης της ντοπαμίνης στους D2 ντοπαμινικούς υποδοχείς του εγκεφάλου –ιδιαίτερα των βασικών γαγγλίων– μετά από λήψη καφεΐνης.⁵⁸ Αυτό συμβαδίζει με τη βιολογική δραστηριότητα των ουσιών, όπως η αμφεταμίνη και η κοκαΐνη, εξηγώντας αλλαγές στη συμπεριφορά από τη συγκεκριμένη θεραπεία.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Φαίνεται ότι η χορήγηση καφεΐνης κατά τη νεογνική ηλικία για την αντιμετώπιση της άπνοιας της προωρότητας ασκεί ευεργετική επίδραση τόσο στις νευρικές όσο και στις γνωσιακές λειτουργίες. Η θετική αυτή επιρροή σχετίζεται ισχυρά με λειτουργίες, όπως η κινητικότητα, η αντίληψη, η όραση και η μειωμένη πρόκληση εγκεφαλικής παράλυσης. Λιγότερο ισχυρή και ίσως ευοδωτική είναι η δράση της καφεΐνης στην ακοή. Επί πλέον, δεν φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα και τη διάρκεια του ύπνου, ενώ

αντικρουόμενα φαίνεται ότι είναι τα ΗΕΓφικά ευρήματα. Η συμπεριφορά βραχυπρόθεσμα πιθανόν να επιβαρύνεται με εμφάνιση αυξημένης ανησυχίας. Αναμφίβολα, χρειάζονται περαιτέρω πειραματικές και κλινικές μελέτες στο πεδίο αυτό, προκειμένου να διερευνηθούν σε βάθος οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στις εν λόγω διαδικασίες. Ταυτόχρονα, θα πρέπει να προσδιοριστεί ακριβέστερα το μέγεθος της δόσης της καφεΐνης –χαμηλή ή υψηλή δόση– που σχετίζεται με τη βέλτιστη επίδραση στη συγκεκριμένη θεραπεία και την ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών της.

ABSTRACT

The effect of caffeine treatment for apnea of prematurity on neurological and cognitive function

E. GKIOKA, D. KOUTAKI, P. KOTROGIANNI, E. CHRISTOPOULOS, D.N. PERREA, V. PERGIALIOTIS

"N.S. Christeas" Laboratory of Experimental Surgery and Surgical Research, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2016, 33(5):610–617

Caffeine is used for the treatment of apnea of prematurity as it acts as a respiratory stimulant, but it may affect cognition in later life through complex pathophysiological mechanisms. This is a review of the effects of caffeine administration in the newborn period on later neurological and cognitive function, with clarification of the pathophysiological processes involved. A search was made of the international literature relevant to the subject using international databases, including Medline (search in PubMed) (1966–2015), Scopus (2004–2015) and ClinicalTrials.gov (2008–2015). The majority of studies document a beneficial effect. Specifically, caffeine administered for apnea of prematurity appears to be strongly positively associated with such functions as mobility, perception and vision, and with a decrease in the incidence of cerebral palsy. A less powerful beneficial effect of caffeine is that on hearing. Caffeine administration does not appear to affect the quality and duration of sleep, while the EEG findings are conflicting. In contrast, short-term behavior is probably negatively affected, with an increased incidence of anxiety. The pathophysiological pathways involved in these effects have not been fully clarified, but it appears that adenosine receptors are involved, the loss of which leads to aggressive behavior. Another possible pathway involves the neurotrophic factor BDNF, which supports various functions of the developing brain, including learning, memory, differentiation and survival of neurons and synaptic plasticity (long-term support). In conclusion, caffeine use during the neonatal period for the treatment of apnea of prematurity definitely influences neurological and cognitive function later in life. Future studies should accurately determine the size of the dose of caffeine to ensure an optimal therapeutic effect while minimizing its long-term adverse effects. Further clinical trials are needed to clarify the relationship of caffeine with cortical activity of the infantile brain.

Key words: Apnea of prematurity, Caffeine, Cognitive functions

Βιβλιογραφία

1. CLARK RH, BLOOM BT, SPITZER AR, GERSTMANN DR. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: Data from a large national data set. *Pediatrics* 2006, 117:1979–1987
2. HSIEH EM, HORNICK CP, CLARK RH, LAUGHON MM, BENJAMIN DK Jr, SMITH PB ET AL. Medication use in the neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol* 2014, 31:811–821
3. MARTIN RJ, ABU-SHAWEEESH JM, BAIRD TM. Apnoea of prematurity. *Paediatr Respir Rev* 2004, 5(Suppl A):S377–S382
4. HENDERSON-SMART DJ. The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnoea in newborn babies. *Aust Paediatr J* 1981, 17:273–276
5. KREUTZER K, BASSLER D. Caffeine for apnea of prematurity: A neonatal success story. *Neonatology* 2014, 105:332–336
6. ABU-SHAWEEESH JM, MARTIN RJ. Neonatal apnea: What's new?

- Pediatr Pulmonol* 2008, 43:937–944
7. MARTIN RJ, ABU-SHAWEEH JM. Control of breathing and neonatal apnea. *Biol Neonate* 2005, 87:288–295
 8. RUGGINS NR. Pathophysiology of apnoea in preterm infants. *Arch Dis Child* 1991, 66:70–73
 9. FREDHOLM BB. Astra Award Lecture. Adenosine, adenosine receptors and the actions of caffeine. *Pharmacol Toxicol* 1995, 76:93–101
 10. SCHMIDT B, ROBERTS RS, DAVIS P, DOYLE LW, BARRINGTON KJ, OHLSSON A ET AL. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006, 354:2112–2121
 11. SCHMIDT B, ROBERTS RS, DAVIS P, DOYLE LW, BARRINGTON KJ, OHLSSON A ET AL. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2007, 357:1893–1902
 12. ERENBERG A, LEFF RD, HAACK DG, MOSDELL KW, HICKS GM, WYNNE BA. Caffeine citrate for the treatment of apnea of prematurity: A double-blind, placebo-controlled study. *Pharmacotherapy* 2000, 20:644–652
 13. DUKHOVNY D, LORCH SA, SCHMIDT B, DOYLE LW, KOK JH, ROBERTS RS ET AL. Economic evaluation of caffeine for apnea of prematurity. *Pediatrics* 2011, 127:e146–e155
 14. MAITRE NL, STARK AR. Neuroprotection for premature infants?: Another perspective on caffeine. *JAMA* 2012, 307:304–305
 15. SCHMIDT B, ANDERSON PJ, DOYLE LW, DEWEY D, GRUNAU RE, ASZTALOS EV ET AL. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA* 2012, 307:275–282
 16. DOYLE LW, SCHMIDT B, ANDERSON PJ, DAVIS PG, MODDEMANN D, GRUNAU RE ET AL. Reduction in developmental coordination disorder with neonatal caffeine therapy. *J Pediatr* 2014, 165:356–359.e2
 17. McPHERSON C, NEIL JJ, TJOENG TH, PINEDA R, INDER TE. A pilot randomized trial of high-dose caffeine therapy in preterm infants. *Pediatr Res* 2015, 78:198–204
 18. DAVIS PG, SCHMIDT B, ROBERTS RS, DOYLE LW, ASZTALOS E, HASLAM R ET AL. Caffeine for Apnea of Prematurity trial: Benefits may vary in subgroups. *J Pediatr* 2010, 156:382–387
 19. GRAY PH, FLENADY VJ, CHARLES BG, STEER PA; CAFFEINE COLLABORATIVE STUDY GROUP. Caffeine citrate for very preterm infants: Effects on development, temperament and behaviour. *J Paediatr Child Health* 2011, 47:167–172
 20. SUPCUN S, KUTZ P, PIELEMEIER W, ROLL C. Caffeine increases cerebral cortical activity in preterm infants. *J Pediatr* 2010, 156:490–491
 21. HASSANEIN SM, GAD GI, ISMAIL RI, DIAB M. Effect of caffeine on preterm infants' cerebral cortical activity: An observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015, 28:2090–2095
 22. NATALUCCI G, HAGMANN C, BERNET V, BUCHER HU, ROUSSON V, LATAL B. Impact of perinatal factors on continuous early monitoring of brain electrocortical activity in very preterm newborns by amplitude-integrated EEG. *Pediatr Res* 2014, 75:774–780
 23. MAITRE NL, CHAN J, STARK AR, LAMBERT WE, ASCHNER JL, KEY AP. Effects of caffeine treatment for apnea of prematurity on cortical speech-sound differentiation in preterm infants. *J Child Neurol* 2015, 30:307–313
 24. MONTANDON G, HORNER RL, KINKEAD R, BAIRAM A. Caffeine in the neonatal period induces long-lasting changes in sleep and breathing in adult rats. *J Physiol* 2009, 587:5493–5507
 25. HAYES MJ, AKILESH MR, FUKUMIZU M, GILLES AA, SALLINEN BA, TR-OESE M ET AL. Apneic preterms and methylxanthines: Arousal deficits, sleep fragmentation and suppressed spontaneous movements. *J Perinatol* 2007, 27:782–789
 26. MARCUS CL, MELTZER LJ, ROBERTS RS, TRAYLOR J, DIX J, D'ILARIO J ET AL. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity on sleep at school age. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 190:791–799
 27. CURZI-DASCALOVA L, AUJARD Y, GAULTIER C, RAJGURU M. Sleep organization is unaffected by caffeine in premature infants. *J Pediatr* 2002, 140:766–771
 28. CHARDON K, BACH V, TELLIEZ F, CARDOT V, TOURNEUX P, LEKE A ET AL. Effect of caffeine on peripheral chemoreceptor activity in premature neonates: Interaction with sleep stages. *J Appl Physiol (1985)* 2004, 96:2161–2166
 29. DOYLE LW, CHEONG J, HUNT RW, LEE KJ, THOMPSON DK, DAVIS PG ET AL. Caffeine and brain development in very preterm infants. *Ann Neurol* 2010, 68:734–742
 30. LODHA A, SESHIA M, McMILLAN DD, BARRINGTON K, YANG J, LEE SK ET AL. Association of early caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates. *JAMA Pediatr* 2015, 169:33–38
 31. TRACY MB, KLIMEK J, HINDER M, PONNAMPALAM G, TRACY SK. Does caffeine impair cerebral oxygenation and blood flow velocity in preterm infants? *Acta Paediatr* 2010, 99:1319–1323
 32. HOECKER C, NELLE M, POESCHL J, BEEDGEN B, LINDERKAMP O. Caffeine impairs cerebral and intestinal blood flow velocity in preterm infants. *Pediatrics* 2002, 109:784–787
 33. HOECKER C, NELLE M, BEEDGEN B, RENGELSHAUSEN J, LINDERKAMP O. Effects of a divided high loading dose of caffeine on circulatory variables in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006, 91:F61–F64
 34. DANI C, BERTINI G, REALI MF, TRONCHIN M, WIECHMANN L, MARTELLI E ET AL. Brain hemodynamic changes in preterm infants after maintenance dose caffeine and aminophylline treatment. *Biol Neonate* 2000, 78:27–32
 35. OLAH ME, STILES GL. Adenosine receptor subtypes: Characterization and therapeutic regulation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995, 35:581–606
 36. GUILLET R, KELLOGG C. Neonatal exposure to therapeutic caffeine alters the ontogeny of adenosine A1 receptors in brain of rats. *Neuropharmacology* 1991, 30:489–496
 37. JOHANSSON B, HALLDNER L, DUNWIDDIE TV, MASINO SA, POELCHEN W, GIMENEZ-LLORT L ET AL. Hyperalgesia, anxiety, and decreased hypoxic neuroprotection in mice lacking the adenosine A1 receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98:9407–9412
 38. LEDENT C, VAUGEOIS JM, SCHIFFMANN SN, PEDRAZZINI T, EL YACOUBI M, VANDERHAEGHEN JJ ET AL. Aggressiveness, hypoalgesia and high blood pressure in mice lacking the adenosine A2a receptor. *Nature* 1997, 388:674–678
 39. BROWN RE, BASHEER R, McKENNA JT, STRECKER RE, McCARLEY RW. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev* 2012, 92:1087–1187
 40. GALLOPIN T, LUPPI PH, CAULI B, URADEY, ROSSIER J, HAYAISHI O ET

- AL. The endogenous somnogen adenosine excites a subset of sleep-promoting neurons via A2A receptors in the ventrolateral preoptic nucleus. *Neuroscience* 2005, 134:1377–1390
41. GUILLET R, KELLOGG CK. Neonatal caffeine exposure alters developmental sensitivity to adenosine receptor ligands. *Pharmacol Biochem Behav* 1991, 40:811–817
42. CONNOLLY S, KINGSBURY TJ. Caffeine modulates CREB-dependent gene expression in developing cortical neurons. *Biochem Biophys Res Commun* 2010, 397:152–156
43. CUNHA C, BRAMBILLA R, THOMAS KL. A simple role for BDNF in learning and memory? *Front Mol Neurosci* 2010, 3:1
44. MARRET S, DELPECH B, GIRARD N, LEROY A, MAINGONNAT C, MENARD JF ET AL. Caffeine decreases glial cell number and increases hyaluronan secretion in newborn rat brain cultures. *Pediatr Res* 1993, 34:716–719
45. DESFRERE L, OLIVIER P, SCHWENDIMANN L, VERNEY C, GRESSENS P. Transient inhibition of astrocytogenesis in developing mouse brain following postnatal caffeine exposure. *Pediatr Res* 2007, 62:604–609
46. ALLAN WC, VOLPE JJ. Reduction of cholesterol synthesis by methylxanthines in cultured glial cells. *Pediatr Res* 1979, 13:1121–1124
47. BACK SA, CRAIG A, LUO NL, REN J, AKUNDI RS, RIBEIRO I ET AL. Protective effects of caffeine on chronic hypoxia-induced perinatal white matter injury. *Ann Neurol* 2006, 60:696–705
48. JUÁREZ-MÉNDEZ S, CARRETERO R, MARTÍNEZ-TELLEZ R, SILVA-GÓMEZ AB, FLORES G. Neonatal caffeine administration causes a permanent increase in the dendritic length of prefrontal cortical neurons of rats. *Synapse* 2006, 60:450–455
49. BLACK AM, PANDYA S, CLARK D, ARMSTRONG EA, YAGER JY. Effect of caffeine and morphine on the developing pre-mature brain. *Brain Res* 2008, 1219:136–142
50. SUTHERLAND GR, PEELING J, LESIUK HJ, BROWNSTONE RM, RYDZY M, SAUNDERS JK ET AL. The effects of caffeine on ischemic neuronal injury as determined by magnetic resonance imaging and histopathology. *Neuroscience* 1991, 42:171–182
51. FREDHOLM BB, HEDQVIST P. Modulation of neurotransmission by purine nucleotides and nucleosides. *Biochem Pharmacol* 1980, 29:1635–1643
52. FREDHOLM BB, BATTIG K, HOLMÉN J, NEHLIG A, ZVARTAU EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev* 1999, 51:83–133
53. DA SILVA RS, RICHETTI SK, DA SILVEIRA VG, BATTASTINI AM, BOGO MR, LARA DR ET AL. Maternal caffeine intake affects acetylcholinesterase in hippocampus of neonate rats. *Int J Dev Neurosci* 2008, 26:339–343
54. RAINNIE DG, GRUNZE HC, McCARLEY RW, GREENE RW. Adenosine inhibition of mesopontine cholinergic neurons: Implications for EEG arousal. *Science* 1994, 263:689–692
55. VALZELLI L, BERNASCONI S. Behavioral and neurochemical effects of caffeine in normal and aggressive mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1973, 1:251–254
56. SHI D, NIKODIJEVIĆ O, JACOBSON KA, DALY JW. Chronic caffeine alters the density of adenosine, adrenergic, cholinergic, GABA, and serotonin receptors and calcium channels in mouse brain. *Cell Mol Neurobiol* 1993, 13:247–261
57. GRANT SJ, REDMOND DE Jr. Methylxanthine activation of noradrenergic unit activity and reversal by clonidine. *Eur J Pharmacol* 1982, 85:105–109
58. FERRÉ S, FUXE K, VON EULER G, JOHANSSON B, FREDHOLM BB. Adenosine-dopamine interactions in the brain. *Neuroscience* 1992, 51:501–512

Corresponding author:

V. Pergialiotis, 15B Aghiou Thoma street, GR-115 27 Athens, Greece

e-mail: pergialiotis@yahoo.com
