

Studio prospettico dell'azione dei nootropi presenti nella bevanda NaturalBOOM Mental drink sulla ossigenazione della corteccia prefrontale di soggetti sani monitorata tramite emoencefalografia (HEG).

Autori: Massimiliano Maric¹, Franco Dosio², Alessandro Mazzocco³, Mike Maric⁴.

¹ Studio Dentistico Dr Massimiliano Maric, Piazza Albarola 6/A, Lodi maxi@studiomaric.it

² Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università Studi di Torino, v Giuria 9, Torino

³ Centro del Piede e della Postura, Cannareggio 1771, Venezia

⁴ Medical Breathe University, Y-40, v Cataio 42, Montegrotto Terme (Pd)

Introduzione

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce una dieta sana come comprendente un mix diversificato di alimenti e nutrienti, tra cui "i prodotti di base come i cereali o i tuberi amidacei o le radici, i legumi; la frutta e le verdure; gli alimenti di origine animale". Analogamente, molti governi e organismi di promozione della salute hanno prodotto linee guida nutrizionali che sottolineano la necessità per le persone di tutte le età di avere una dieta equilibrata, con un mix di verdure fresche e frutta, proteine come carne, pesce, soia, legumi o legumi, oli vegetali, carboidrati complessi, latte e prodotti lattiero-caseari e acqua pulita. Gli effetti negativi del consumo eccessivo di zucchero sono ampiamente noti in tutto il mondo e contribuiscono all'aumento delle condizioni di deperimento della salute (tra cui obesità, diabete di tipo 2 e scarsa salute orale).

Il mercato mondiale di bevande è dominato da marchi che propongono prodotti ad alto contenuto calorico, di caratteristiche acide definiti internazionalmente come sugar-sweetened beverages (SSBs) mentre nei soft drink vengono anche aggiunti stimolanti (caffaina, taurina, glucuronolattone ecc.). Una definizione comunemente accettata definisce le SSBs come "bevande con zuccheri aggiunti, tra cui bibite/soda non dietetiche, succhi di frutta aromatizzati, bevande sportive, tè zuccherato, bevande al caffè, bevande energetiche e bevande sostitutive degli elettroliti". Questo termine non comprende i prodotti a base di latte, i succhi di frutta al 100% o le bevande non zuccherate.

Da tempo la comunità scientifica avverte degli effetti nocivi sulla salute causati dal consumo di SSBs. Numerosi studi epidemiologici, apparsi negli ultimi anni e riguardanti le bevande zuccherate, i succhi di frutta e i soft-drink e le loro ricadute sulla salute umana hanno dimostrato come il consumo costante di SSBs, quindi ad alto tenore di zucchero, siano implicati nello sviluppo di malattie cardiovascolari e metaboliche, diabete di tipo 2, in genere quasi tutte le Malattie Croniche non Trasmissibili (MCNT) e quindi correlati a maggiore mortalità (1) (2) (3).

Per le bevande SSBs, un altro fattore indipendente può derivare dalla grande quantità di carboidrati rapidamente assorbibili, come il fruttosio aggiunto. Sono stati proposti meccanismi biologici per cui le grandi quantità di fruttosio presenti nelle bevande zuccherate possano aumentare le vie biologiche legate all'insorgenza di malattie cardiovascolari, tra cui l'accelerazione dell'infiammazione e la promozione dello stress ossidativo (4). Il fruttosio è anche l'unico zucchero che può aumentare la concentrazione di acido urico nel sangue e questa può indurre lo stress ossidativo vascolare,

disfunzione endoteliale e riduzione della produzione di ossido nitrico (5), il che può spiegare in parte l'associazione tra consumo di SSBs e rischio di malattie cardiometaboliche.

Alcuni studi hanno anche dimostrato che il succo di frutta al 100%, rispetto alle bevande zuccherate alla frutta, mostra associazioni neutre o protettive per le malattie cardiache e metaboliche incidenti (6). L'associazione protettiva dei succhi di frutta può essere dovuta alle vitamine e alle sostanze fitochimiche bioattive contenute, cionondimeno, i succhi contengono zuccheri liberi del tutto simili a quelli delle bevande zuccherate, il che porta ai valori di carico glicemico relativamente elevati. Comunque, la potenziale azione protettiva si verifica quando la qualità e freschezza delle materie prime e la lavorazione permettano il mantenimento dei nutrienti naturali (7).

Inoltre, un altro aspetto rilevante legato al consumo di SSBs è l'impatto che acidi e zuccheri possono provocare a livello del cavo orale e dentale (8). Questi acidi prodotti dalle bibite, insieme all'acido gastrico, possono provocare forti esalazioni che dallo stomaco, attraverso l'esofago, raggiungono la bocca e possono mineralizzare le strutture dentali. L'erosione dentale, cioè la perdita di tessuto dentale duro, dello smalto e della dentina è causata da una diminuzione del pH intraorale. Queste bevande hanno un impatto importante sulla salute del paziente, in quanto causano la degradazione delle strutture dentali mineralizzate, aumentano la sensibilità dei denti e inducono cambiamenti nell'aspetto dei denti e delle loro strutture (9). Una delle maggiori sfide dell'odontoiatria moderna è infatti la progressiva distruzione del materiale dentale a causa dell'erosione chimica. Infatti, a livello globale, l'erosione dentale colpisce dal 20% al 45% dei denti permanenti e dal 30% al 50% dei denti decidui (10).

Il danno infettivo o carie dentale si verifica come conseguenza della demineralizzazione ed è causata dai batteri organizzati in una speciale formazione ecologica: il biofilm orale - la placca dentale. In determinate condizioni, i cosiddetti batteri cariogeni (specie specifiche di streptococchi) dominano sulla superficie del dente (11). Questi possono creare acidi organici, ma allo stesso tempo possono sopravvivere in condizioni di acidità. Affinché i biofilm acidogeni si formino ed esercitino un effetto cariogeno, è necessaria la presenza di zucchero (12) e questo è apportato dalla bevanda SSBs (13). Ovviamente la salute orale non è influenzata solo dal consumo eccessivo di zuccheri, ma anche dall'uso di tabacco e alcol e da un'alimentazione scorretta, tutti fattori di rischio per le MCNT. La complessa interazione dei vari fattori di rischio sulla salute non è ancora del tutto chiarita, ma esistono forti legami, ad esempio un aumento del diabete di tipo 2 è legato a un aumento della parodontite.

I dolcificanti artificiali, come l'aspartame, il sucralosio e la saccarina, sono generalmente utilizzati come sostituti dello zucchero per ridurre le calorie in molti tipi di SSB e sono spesso visti come un'alternativa migliore. Tuttavia, il consumo di bevande dolcificate artificialmente è anche correlato con i tassi di mortalità totale e legata a MCNT quando vengono ingerite quantità elevate di SSB (14). L'ingestione di dolcificanti artificiali è stata collegata a effetti negativi come disturbi metabolici, asma bronchiale, diabete di tipo 2 e modifica negativa dell'attività del microbiota intestinale (15).

Oltre alle malattie non trasmissibili, descritte in precedenza, uno dei più pressanti problemi che affligge la popolazione mondiale è il declino cognitivo legato all'invecchiamento o all'esposizione precoce ad agenti nocivi.

La popolazione mondiale sta invecchiando e si prevede che una persona su sei avrà più di 65 anni entro il 2050 (Nazioni Unite, 2020) (16).

Il declino cognitivo è emerso come una delle principali minacce per la salute in età avanzata, tra cui, ma non solo, la demenza (17). Per combattere questa minaccia, c'è una crescente richiesta di identificare fattori che facilitano il mantenimento delle funzioni cognitive durante l'intero arco della vita. L'invecchiamento provoca cambiamenti nel nostro cervello a livello vascolare, strutturale e funzionale (18). Tuttavia, questi effetti vengono normalmente riportati separatamente e solo attraverso la loro integrazione si può capire meglio come questi domini influenzino il declino cognitivo in età avanzata (19).

Recentissime analisi epidemiologiche sulla popolazione britannica hanno indagato il ruolo di un consumo protratto nel tempo di SSBs, bevande edulcorate con zuccheri di sintesi (ASB) e succhi di frutta e il deterioramento cognitivo (demenza) (20). In questo studio prospettico, un'assunzione maggiore di SSBs (>2 unità/giorno) e ASB (>0 unità/giorno) è stata associata a un rischio più elevato di demenza, mentre il consumo moderato di succhi freschi (0~1 unità/giorno) è stato associato a un rischio minore e a un livello più basso di marcatori strutturali cerebrali subottimali.

Il deterioramento cognitivo vascolare (quel tipo di demenza causato dal mancato afflusso di sangue al cervello) e la malattia di Alzheimer sono tra le principali cause di disabilità cronica e diminuzione della qualità della vita tra gli anziani nel mondo industrializzato. Di fatto, questo tipo di demenze rappresentano un ostacolo all'invecchiamento sano, e si stima che il numero di chi ne è affetto nei prossimi 50 anni possa quadruplicare.

Il flusso sanguigno cerebrale (CBF) diminuisce con l'età (19) e nella demenza precoce (21), con conseguente disfunzione neuronale che è indipendente dai contributi amiloide- β -dipendenti (22).

I meccanismi che spiegano le diminuzioni della CBF legate all'età non sono del tutto chiariti, ma sono probabilmente multifattoriali, tra cui cambiamenti del tasso metabolico cerebrale, dell'emodinamica, della reattività cerebrovascolare e di un abbinamento di attività neurovascolare (23). Mantenere livelli elevati di CBF a riposo sostiene una buona salute cognitiva in individui ad alto rischio di demenza, indicando il potenziale effetto protettivo della conservazione della CBF a riposo nel ritardare il declino cognitivo.

Il flusso cerebrale regionale (rCBF) è stato quindi proposto come indicatore prognostico per i sintomi cognitivi e neuropsichiatrici (24). L'alternanza del rCBF è stato associato alla disfunzione cognitiva e al successivo recupero cognitivo in pazienti con lesioni cerebrali traumatiche (25), malattia di Alzheimer (26) e lieve deterioramento cognitivo (27). Un maggiore rCBF prefrontale è stato associato a migliori prestazioni in compiti di funzione esecutiva e di attenzione, mentre una scarsa emodinamica cerebrale è stata associata al declino cognitivo. L'ipoperfusione cerebrale è stata associata al rischio di demenza e una minore perfusione cerebrale al basale è stata associata a un declino accelerato della cognizione (28). Il rCBF era inferiore e le prestazioni cognitive più scarse negli adulti anziani sani rispetto ai giovani sani.

Inoltre, i biomarcatori suggeriscono che il primo evento nella malattia di Alzheimer sia una diminuzione del flusso sanguigno cerebrale. Ciò viene causato dalla costrizione dei capillari, dall'intrappolamento dei neutrofili nei capillari e dalla formazione di coaguli, forse secondariamente, alla costrizione capillare. La caduta del CBF potenzia la neuro degenerazione sovraregolando l'enzima BACE-1. La riduzione del CBF può quindi svolgere un ruolo cruciale nel guidare il declino cognitivo avviando la stessa cascata amiloide (29)

Anche l'infiammazione influisce sulla connettività cerebrale ed i pazienti con condizioni infiammatorie croniche sono suscettibili di affaticamento ed iperalgesia. Le due regioni del cervello

che si modificano in tutto ciò sono il Lobulo parietale inferiore e la Corteccia Prefrontale (PFC). Un valore basso di CBF è un sicuro marker di neuro-infiammazione (30) (31)

L'HEG è un sistema avanzato di analisi della corteccia prefrontale e di Neurofeedback ed uno strumento utile per valutare le funzioni prefrontali in un contesto clinico (32). Rappresenta un innovativo sistema non invasivo che misura i cambiamenti della concentrazione di emoglobina della PFC. Permette di misurare ed analizzare l'attivazione della PFC in relazione ai processi cognitivi ed emozionali e di studiare la connettività funzionale della corteccia prefrontale attraverso analisi automatiche delle risposte a specifici stimoli. Inoltre rappresenta un sistema di interventistica a Neurofeedback che attraverso uno specifico training porta ad incrementare il flusso sanguigno ed ossigeno nella PFC. HEG può essere complementare ad altri metodi di imaging basati sulla risposta emodinamica come la risonanza magnetica funzionale (fMRI) e la tomografia ad emissione di positroni (PET). Misura il flusso sanguigno all'interno del cervello e viene utilizzato per monitorare e allenare la funzione cerebrale registrando (rCBF prefrontale) senza l'inconveniente degli elettrodi (33). Sebbene il dispositivo HEG non possa essere applicato ovunque, tranne che sul cuoio capelluto della fronte, e non possa misurare gli effetti temporali (34), la ricerca ha dimostrato che l'aumento dell'ossigenazione media del sangue cerebrale è positivamente correlato al miglioramento delle funzioni cerebrali e ad altri cambiamenti fisiologici di lunga durata (35)

La maggior parte della ricerca con HEG si è concentrata sui disturbi della corteccia prefrontale, la regione corticale che controlla le funzioni esecutive di alto livello come pianificazione, giudizio, regolazione emotiva, inibizione, organizzazione e determinazione di causa ed effetto. La corteccia prefrontale è considerata essenziale per tutti i comportamenti diretti ad un obiettivo e socialmente mediati.

Questa tecnologia viene sempre più applicata per definire ad esempio i compiti di fluency verbale che sono comunemente utilizzati per studiare la funzione corticale prefrontale nell'uomo, in particolare la funzione cognitiva negli anziani e in adulti con difetti cognitivi.(36). La risposta cognitiva in situazioni di stress (37) in pazienti affetti da diverse patologie (depressione e ansia emicranie ricorrenti, spettro autistico) (38) (39) (40) ma anche per studiare le performance di atleti in diversi sport (41) e il ruolo del fitness cardiorespiratorio nell'ossigenazione cerebrale (42).

La HEG si è dimostrata strumento promettente per favorire lo sviluppo di biomarcatori dell'invecchiamento e di interventi antiaging.

Infine i risultati dell'HEG variano a seconda del tipo di attività sia cognitiva (basso carico emotivo) sia emotiva (alto carico emotivo) in modo tale che le aree cognitive quelle situate più in alto nella corteccia (dorsolaterale prefrontale) mostrino una minore attività durante test emotivi e maggiore attività durante test cognitivi associando così le aree superiori (dorsolaterale prefrontale) con la cognizione e le aree più profonde (temporale mediale, prefrontale mediale e cingolato) con l'emozione.

Scopo della ricerca

In questo progetto di ricerca si approfondisce l'indagine sul potenziale effetto della bevanda NaturalBOOM Mental Drink nelle capacità cognitive utilizzando l'emoencefalografo (HEG) abbinato a un test (Stroop task) utilizzato per misurare l'attenzione e la capacità di un soggetto di superare le interferenze.

Lo scopo principale di questo studio è quindi quello di determinare le differenze nel flusso di ossigeno per mostrare i modelli di attività neuronale a seguito di somministrazione della bevanda NaturalBOOM Mental Drink in soggetti sani.

Il credito di questi benefici fisiologici e neurologici di NaturalBOOM Mental Drink sono da attribuire ai principi attivi in essa contenuti: C. Papaya, Ashwagandha, Yerba Mate e Olivello Spinoso (43, 44, 45) oltre a the verde, zenzero, succo di limone e vitamina B5 (acido pantotenico) che come noto ha un impatto particolare sulla funzione cerebrale {Kennedy, 2016 #210}.

Infatti Lemasson et al, in uno studio finalizzato alla comprensione delle potenzialità della bevanda nell'aumentare le capacità cognitive di un soggetto e a valutarne i possibili effetti avversi, hanno dimostrato un effetto benefico su alcune funzioni cognitive senza effetti avversi sul sistema cardiovascolare e respiratorio a riposo e durante l'attività fisica (46). Rimane ancora sfidante la ricerca sul sinergismo che diverse sostanze con proprietà antiossidante, antinfiammatoria e vasomodulatore dimostrano.

Progettazione dello Studio

Lo studio è stato coordinato dal Dr. Mike Maric nell'ambito della Medical Breath University (MBU) da lui promossa. La sede della MBU è presso la struttura Y-40 'The deep joy' di Montegrotto Terme (Pd) la più profonda piscina con acqua termale al mondo. Lo studio si è svolto negli spazi messi a disposizione della Y-40.

Partecipanti.

Vengono inclusi ventitré adulti sani che soddisfano i criteri di età compresa tra i 18 e i 69 anni, destrimani, dotati di una vista normale e in grado di adattarsi al prescreening dell'allenamento fisico e cognitivo. Sono esclusi partecipanti con una storia di lesioni cerebrali, disturbi cardiovascolari, metabolici o neurologici, e qualsiasi intervento chirurgico un anno prima della valutazione basale. Altresì sono esclusi candidati che fanno utilizzo di terapie farmacologiche da prescrizione medica; assunzione di preparazioni a base di erbe o formulazioni contenenti Ashwagandha, Ginseng, Ginkgo biloba, Brahmi o erbe correlate; uso abituale di NaturalBOOM Mental Drink; donne in gravidanza o allattamento. Le procedure sperimentali sono state spiegate in dettaglio ai partecipanti allo studio e prima dei test a ciascun soggetto è stata richiesta la firma sia del consenso informato scritto che dell'informativa ai sensi dell'art. 13 Regolamento UE 679/2016.

Misurazione del grado di ossigenazione cerebrale prefrontale

I rapporti HEG vengono ottenuti attraverso un sistema software di biofeedback (HEG BioTekna, Biotekna Srl, Venezia) che misura il flusso sanguigno di ossigeno alla corteccia prefrontale,

utilizzando la spettroscopia nel vicino infrarosso e nel visibile (rosso). L'HEG fornisce quindi una valutazione continua, non invasiva e quantitativa dell'emodinamica e dell'ossigenazione cerebrale, i cui valori hanno dimostrato di essere positivamente correlati con quelli della PET a emissione di fotoni singoli e fMRI. Il valore assoluto del segnale HEG rCBO2 (ossigenazione cerebrale) è di scarsa rilevanza, cioè nulla si deduce sullo stato di salute cerebrale da singolo valore. Importanti sono invece i cambiamenti rCBO2. Quando il segnale HEG rCBO2 aumenta, deduciamo che il cervello è diventato più attivo. È inoltre utile calcolare la variazione e la velocità di variazione del segnale HEG pre e post stimolo, come nel nostro studio, proprio per comprendere l'effetto dello stimolo che vogliamo indagare. La variazione rCBO2 è equivalente alla pendenza (Slope positiva o negativa) della retta che interpola i punti e quando il cervello diventa più attivo lo slope sarà positivo e maggiore sarà la pendenza maggiore sarà l'attivazione; viceversa quando il cervello si disattiva lo diventerà anche del punto di vista energetico e lo Slope sarà negativo (o maggiormente negativo) perché il segnale rCBO2 sta calando. È quindi interessante valutare il cambio di inclinazione della retta che interpola i segnali HEG pre e post assunzione della bevanda.

Stroop Test

L'effetto ed il test prende il nome da John Ridley Stroop, che per primo pubblicò in inglese nel 1935. L'effetto in realtà era stato precedentemente pubblicato in Germania nel 1929 da altri autori. L'articolo originale di Stroop è stato uno dei documenti più citati nella storia della psicologia sperimentale, portando a più di 700 articoli in letteratura relativi a Stroop (47). In psicologia l'effetto Stroop è il ritardo nel tempo di reazione tra stimoli congruenti e incongruenti ed errori generati. L'effetto è stato utilizzato per creare un test psicologico (il test di Stroop) ampiamente utilizzato nella pratica clinica e nelle indagini. Lo Stroop Test usa quindi questo effetto per misurare la capacità e le abilità di attenzione selettiva di una persona, nonché la sua capacità di velocità di elaborazione. Viene utilizzato per esaminare le capacità di elaborazione esecutiva di una persona e può aiutare nella diagnosi e nella caratterizzazione di diversi disturbi psichiatrici e neurologici. Di fatto si utilizzerà lo Stroop task per misurare l'attenzione selettiva, la flessibilità cognitiva e la velocità di elaborazione.

Nella condizione di congruenza, il significato e il colore della parola sono uguali; per esempio, la parola "blu" viene scritta in colore blu. Nella condizione di incongruenza, la parola è di colore diverso dal suo significato; per esempio, la parola "rosso" è scritta in blu. I soggetti saranno istruiti a ignorare il significato della parola e a premere una idonea pulsantiera nel momento in cui trovino la congruenza tra parola e colore.

Il test inizia con un checkpoint visivo di 25 secondi, per comprendere bene i colori e non avere incertezze in cui si visualizza la legenda con la corretta relazione colore-parola corrispondente a cui segue la somministrazione di 240 stimoli in 4 min (1000 ms caduno) e successivamente una fase di post-stimolo di relax di 30 secondi.

I partecipanti devono rispondere alle parole colorate premendo il tasto entro un tempo limitato (impostato ad 1 secondo per stimolo).

Protocollo dello studio

Tutti i soggetti vengono istruiti a non consumare alcool o bevande energetiche 24 ore prima del test. All'inizio dell'esperimento ogni soggetto è sottoposto alla misura basale HEG della durata di 5 minuti e viene monitorata la performance ottenuta nello Stroop test (misura basale T0 e Stroop task T0).

Dopo questa fase i soggetti vengono istruiti a bere 250 ml di NaturalBOOM Mental Drink e dopo 30 minuti di riposo in posizione seduta, tutti i test sono ripetuti (misura basale T1 e Stroop task T1). I partecipanti vengono invitati a segnalare eventuali effetti collaterali. Tutte le misurazioni sono state effettuate e registrate tra le 6:30 e le 10:00 in una stanza sperimentale tranquilla e abbastanza luminosa, con una temperatura ambiente di $22^{\circ} \pm 2^{\circ}$ C per evitare distrazioni e aumentare il livello di comfort del soggetto. Ai soggetti viene fornito un kit contenente lattine della bevanda in quantità adeguata a tutta la durata dello studio.

Composizione della bevanda test.

I componenti delle bevande sono i seguenti:

NaturalBOOM Mental Drink: acqua, zucchero di canna, succo di papaya 1% (da concentrato) (Carica papaya), estratto di thè, succo di limone (da concentrato), succo di olivello spinoso (*Hippophae rhamnoides*), estratto di zenzero (*Zingiber officinale*), estratto di ashwagandha (*Withania somnifera*), estratto di mate (ottenuto da *Ilex paraguariensis*), aromi naturali, acido pantotenico (vitamina B5).

Analisi statistica

Tutti i risultati sono presentati come media e deviazione standard. Per confrontare i parametri sperimentali dei protocolli è stato utilizzato il test non parametrico Mann Whitney U. La valutazione degli effetti della bevanda è stata fatta confrontando il T0 e il T1. La significatività statistica è impostata a $P < 0,05$.

Risultati

L'intento dell'indagine è stato quello di misurare ed analizzare l'attivazione della Corteccia Prefrontale e la sua connettività funzionale in relazione alla assunzione di NaturalBOOM Mental Drink attraverso l'utilizzo della HEG-HemoEncephaloGraphy. Abbiamo analizzato i dati basali al T0 ripetuti poi a distanza di 30 minuti per capire come la connettività funzionale della corteccia prefrontale dei soggetti esposti allo stimolo della bevanda variasse.

Abbiamo utilizzato l'rCBO2 come marker del flusso ematico cerebrale, di cui se ne valuta l'aumento o la diminuzione, come segnale della relativa vasodilatazione e conseguentemente aumento del CBF (flusso ematico cerebrale), fenomeno essenziale per il trasporto maggiore di ossigeno, glucosio e nutrienti. In caso di aumento di tali valori possiamo concludere ci sia un maggiore flusso ematico e di conseguenza maggiore network funzionale della corteccia stessa.

Per quanto riguarda l'rCBO2 abbiamo valutato la sua dinamica nei 5 minuti, infatti possiamo avere uno slope (pendenza dei valori) che nel tempo può diminuire, restare costante o incrementarsi e questo si interfaccia poi con la tenuta del focus della concentrazione ed il mantenimento delle abilità cognitive. Ad ogni modo dopo aver fatto il test basale, abbiamo voluto indagare la capacità di recupero della corteccia mediante la somministrazione di uno stressor di carattere cognitivo, ovvero lo Stroop test per poi ripetere tutta la procedura dopo l'assunzione della bevanda.

Come precedentemente indicato è decisamente rilevante il monitorare la pendenza (slope) e il flusso del segnale per comprendere la dinamica del fenomeno, ovvero se i valori nel tempo calano o si incrementano.

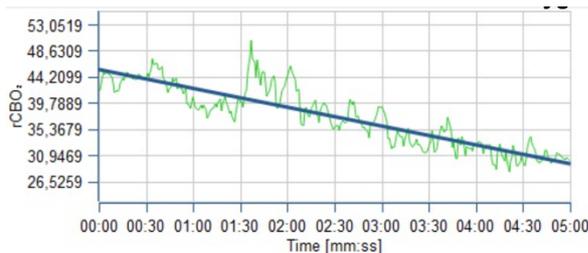
I dati raggruppati sono mostrati in Tabella 1. Si può osservare una inclinazione della retta di interpolazione (rCBO2 slope Basale T1 vs T0) meno pendente; questo andamento è statisticamente significativo. Questo fenomeno dimostra una minore diminuzione della ossigenazione della Corteccia

Prefrontale dopo aver assunto la bevanda. La figura 1 mostra il profilo della misura ottenuta con HEG dell'andamento della rCBO2 pre e post assunzione della bevanda. Il fenomeno si ripete durante la conduzione dello Stroop test dove la differenza dei valori di rCBO2 ($\Delta rCBO2$) è significativa ($p < 0.05$). Quindi la discesa dei valori di ossigenazione dei soggetti dopo l'esecuzione dello Stroop Test è inferiore dopo l'assunzione della bevanda. Infine si osserva una differenza significativa tra il numero di errori pre-assunzione (9,47%) e post assunzione (5,45%).

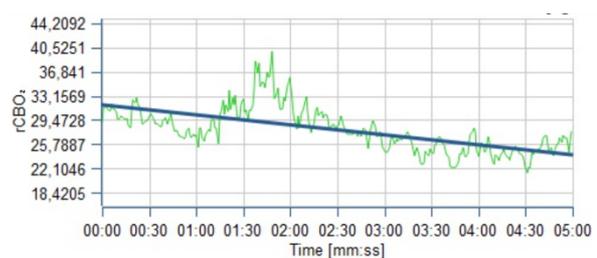
Tabella 1

	Media	Deviazione standard	Signif. Differenza Mann Whitney (p)
rCBO2 slope Basale T0	-4,04	2,59	0,040
rCBO2 slope Basale T1	-2,20	2,40	
$\Delta rCBO2$ ST T0	-11,19	10,99	0,032
$\Delta rCBO2$ ST T1	-5,70	5,03	
Stroop errori T0	22,74	15,45	0,021
Stroop errori T1	13,08	7,56	

Figura 1. Rappresentazione dell'analisi eseguita (dati provenienti dallo stesso soggetto).



Andamento della rCBO2, basale T0
Inclinazione (slope) -5,29



Andamento della rCBO2 basale T1
Inclinazione (slope) -2,50

Conclusioni.

Dalle valutazioni condotte possiamo sicuramente notare che a seguito della assunzione di Natural BOOM Mental Drink si verifica un effetto positivo sulla vascolarizzazione cerebrale della corteccia prefrontale, determinandone di fatto uno stato di salute maggiore. Riuscire ad aumentare la circolazione sanguigna a livello cerebrale è della massima importanza per la funzione cognitiva e la salute dell'individuo.

Mediante la misurazione della rCBO2, che rappresenta la misura locale dei livelli di ossigenazione della corteccia prefrontale, siamo in grado di misurare come il cervello si attivi portando ossigeno, glucosio ed altri nutrienti. Inoltre come effetto diretto di tale fenomeno, abbiamo verificato a seguito della assunzione di NaturalBOOM, una diminuzione significativa degli errori effettuati allo Stroop test. Questo fenomeno misura le capacità e le abilità di attenzione selettiva dei vari soggetti indagati nonché la loro velocità di elaborazione. In effetti mediante lo Stroop test siamo stati in grado di misurare la attenzione selettiva, la flessibilità cognitiva e la velocità di elaborazione.

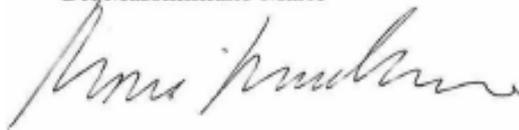
La riduzione degli errori in seguito alla assunzione di NaturalBOOM Mental Drink dimostra che i soggetti hanno avuto un aumento della attenzione selettiva riuscendo a controllare l'interferenza di stimoli irrilevanti rispetto al compito che si stava richiedendo selezionando esclusivamente le informazioni pertinenti e richieste. I ventitré soggetti testati hanno evidenziato un aumento della memoria di lavoro con il mantenimento per oltre 240 secondi di informazioni e la capacità di processare, lavorare e manipolare le stesse. Come ultimo effetto si è rilevata una migliore flessibilità cognitiva ovvero sia la capacità di cambiare il proprio pensiero, comportamento o strategia in risposta ai cambiamenti che si verificano nell'ambiente circostante.

In altre parole, si tratta di una capacità mentale che ci permette di uscire dai nostri schemi cognitivi e di adottare nuove prospettive, di modificare le nostre azioni o di trovare nuove soluzioni a problemi complessi. Per far sì che tutto ciò sia possibile, la flessibilità cognitiva necessita della presenza delle abilità di inibizione delle interferenze e del mantenimento in memoria delle informazioni. La flessibilità cognitiva è considerata una delle abilità intellettuali fondamentali e viene spesso associata a concetti come l'apertura mentale, la creatività e la capacità di problem solving. Questa è inoltre considerata importante per la salute mentale, poiché aiuta le persone a gestire meglio lo stress, ad adattarsi ai cambiamenti della vita e ad affrontare situazioni di incertezza.

Possiamo quindi concludere che l'effetto finale della bevanda sia quello di creare una vasodilatazione che porta maggior ossigeno e nutrienti alla corteccia prefrontale e che permette una più efficiente rimozione dei prodotti di scarto con conseguente aumento di concentrazione, capacità di giudizio e capacità esecutiva.

Questi risultati pongono le basi per ulteriori approfondimenti, quali una maggiore numerosità dei soggetti, le modalità di assunzione, la relazione tra invecchiamento e salute cerebrale, per citarne solo alcuni. La sfida per il futuro e per le potenziali ulteriori ricerche, sarà inoltre quella di trovare ulteriori formulazioni di nootropi in grado di migliorare e potenziare la velocità del flusso sanguigno cerebrale che possa portare conseguentemente a prestazioni ancor più elevate nei compiti cognitivi.

Dr. Massimiliano Maric



Dr. Franco Dosio



Dr. Alessandro Mazzocco



Dr Mike Maric



Bibliografia

1. Li BY, Yan N, Jiang H, Cui M, Wu M, Wang LA, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages and fruit juices and risk of type 2 diabetes, hypertension, cardiovascular disease, and mortality: A meta-analysis. *Frontiers in Nutrition*. 2023;10.
2. Pase MP, Himali JJ, Beiser AS, Aparicio HJ, Satizabal CL, Vasani RS, et al. Sugar- and Artificially Sweetened Beverages and the Risks of Incident Stroke and Dementia A Prospective Cohort Study. *Stroke*. 2017;48(5):1139-+.
3. Haque M, McKimm J, Sartelli M, Samad N, Haque SZ, Abu Bakar M. A narrative review of the effects of sugar-sweetened beverages on human health: A key global health issue. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*. 2020;27(1):E76-E103.
4. DiNicolantonio JJ, Mehta V, Onkaramurthy N, O'Keefe JH. Fructose-induced inflammation and increased cortisol: A new mechanism for how sugar induces visceral adiposity. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2018;61(1):3-9.
5. Balakumar M, Raji L, Prabhu D, Sathishkumar C, Prabu P, Mohan V, et al. High-fructose diet is as detrimental as high-fat diet in the induction of insulin resistance and diabetes mediated by hepatic/pancreatic endoplasmic reticulum (ER) stress. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2016;423(1):93-104.
6. D'Elia L, Dinu M, Sofi F, Volpe M, Strazzullo P, Bordoni A, et al. 100% Fruit juice intake and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis of prospective and randomised controlled studies. *European Journal of Nutrition*. 2021;60(5):2449-67.
7. Pepin A, Stanhope KL, Imbeault P. Are Fruit Juices Healthier Than Sugar-Sweetened Beverages? A Review. *Nutrients*. 2019;11(5):1006.
8. Attin T, Meyer K, Hellwig E, Buchalla W, Lennon AM. Effect of mineral supplements to citric acid on enamel erosion. *Arch Oral Biol*. 2003;48(11):753-9.
9. Ramya G, Muralidharan NP. Estimation of Demineralisation Activity of Soft Drinks on Extracted Teeth - in vitro Study. *Bioscience Biotechnology Research Communications*. 2020;13(7):468-71.
10. Loke C, Lee J, Sander S, Mei L, Farella M. Factors affecting intra-oral pH - a review. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2016;43(10):778-85.
11. Barbour ME, Finke M, Parker DM, Hughes JA, Allen GC, Addy M. The relationship between enamel softening and erosion caused by soft drinks at a range of temperatures. *J Dent*. 2006;34(3):207-13.
12. Sayegh A, Dini EL, Holt RD, Bedi R. Food and drink consumption, sociodemographic factors and dental caries in 4-5-year-old children in Amman, Jordan. *Br Dent J*. 2002;193(1):37-42.
13. Kumar N, Amin F, Hashem D, Khan S, Zaidi H, Rahman S, et al. Evaluating the pH of Various Commercially Available Beverages in Pakistan: Impact of Highly Acidic Beverages on the Surface Hardness and Weight Loss of Human Teeth. *Biomimetics*. 2022;7(3).
14. Malik VS, Li Y, Pan A, De Koning L, Schernhammer E, Willett WC, et al. Long-Term Consumption of Sugar-Sweetened and Artificially Sweetened Beverages and Risk of Mortality in US Adults. *Circulation*. 2019;139(18):2113-25.
15. Brown RJ, de Banate MA, Rother KI. Artificial Sweeteners: A systematic review of metabolic effects in youth. *International Journal of Pediatric Obesity*. 2010;5(4):305-12.
16. Wu S, Tyler LK, Henson RNA, Rowe JB, Cam CAN, Tsvetanov KA. Cerebral blood flow predicts multiple demand network activity and fluid intelligence across the adult lifespan. *Neurobiology of Aging*. 2023;121:1-14.
17. Yarchoan M, Xie SX, Kling MA, Toledo JB, Wolk DA, Lee EB, et al. Cerebrovascular atherosclerosis correlates with Alzheimer pathology in neurodegenerative dementias. *Brain*. 2012;135(12):3749-56.

18. Cabeza R, Albert M, Belleville S, Craik FIM, Duarte A, Grady CL, et al. Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nature Reviews Neuroscience*. 2018;19(11):701-10.
19. Tsvetanov KA, Gazzina S, Jones PS, van Swieten J, Borroni B, Sanchez-Valle R, et al. Brain functional network integrity sustains cognitive function despite atrophy in presymptomatic genetic frontotemporal dementia. *Alzheimer's & Dementia*. 2021;17(3):500-14.
20. Chen H, Chen J, Cao YY, Sun YH, Huang LY, Ji JS, et al. Sugary beverages and genetic risk in relation to brain structure and incident dementia: a prospective cohort study. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2023;117(4):672-80.
21. Kalaria RN, Hase Y. Neurovascular Ageing and Age-Related Diseases. In: Harris JR, Korolchuk VI, editors. *Biochemistry and Cell Biology of Ageing: Part II Clinical Science*. Singapore: Springer Singapore; 2019. p. 477-99.
22. Sweeney MD, Kisler K, Montagne A, Toga AW, Zlokovic BV. The role of brain vasculature in neurodegenerative disorders. *Nature Neuroscience*. 2018;21(10):1318-31.
23. Claassen JAHR, Thijssen DHJ, Panerai RB, Faraci FM. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiological Reviews*. 2021;101(4):1487-559.
24. Meier TB, Bellgowan PSF, Singh R, Kuplicki R, Polanski DW, Mayer AR. Recovery of Cerebral Blood Flow Following Sports-Related Concussion. *JAMA Neurology*. 2015;72(5):530-8.
25. Ware J, ;Dolui, S.; . Relationship of Cerebral Blood Flow to Cognitive Function and Recovery in Early Chronic Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*. 2020;37(20):2180-7.
26. de Eulate RG, Goñi I, Galiano A, Vidorreta M, Recio M, Riverol M, et al. Reduced Cerebral Blood Flow in Mild Cognitive Impairment Assessed Using Phase-Contrast MRI. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;58:585-95.
27. Dai W, Lopez OL, Carmichael OT, Becker JT, Kuller LH, Gach HM. Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease: Patterns of Altered Cerebral Blood Flow at MR Imaging. *Radiology*. 2009;250(3):856-66.
28. Wolters FJ, Zonneveld HI, Hofman A, Lugt Avd, Koudstaal PJ, Vernooij MW, et al. Cerebral Perfusion and the Risk of Dementia. *Circulation*. 2017;136(8):719-28.
29. Korte N, Nortley R, Attwell D. Cerebral blood flow decrease as an early pathological mechanism in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*. 2020;140(6):793-810.
30. Sankar SB, Pybus AF, Liew A, Sanders B, Shah KJ, Wood LB, et al. Low cerebral blood flow is a non-invasive biomarker of neuroinflammation after repetitive mild traumatic brain injury. *Neurobiology of Disease*. 2019;124:544-54.
31. Bernard NJ. Inflammation rewires the brain. *Nature Reviews Rheumatology*. 2018;14(8):442.
32. Serra-Sala M, Timoneda-Gallart C, Pérez-Álvarez F. Clinical usefulness of hemoencephalography beyond the neurofeedback. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2016;12:1173-80.
33. Herold F, Wiegel P, Scholkmann F, Müller NG. Applications of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) neuroimaging in exercise–cognition science: A systematic, methodology-focused review. *Journal of Clinical Medicine*. 2018;7(12).
34. Toomim H, Mize W, Kwong PC, Toomim M, Marsh R, Kozlowski GP, et al. Intentional increase of cerebral blood oxygenation using hemoencephalography (HEG): An efficient brain exercise therapy. *Journal of Neurotherapy*. 2004;8(3):5-21.
35. Serra-Sala M, Timoneda-Gallart C, Pérez-Álvarez F. Evaluating Prefrontal Activation and Its Relationship with Cognitive and Emotional Processes by Means of Hemoencephalography (HEG). *Journal of Neurotherapy*. 2012;16(3):183-95.
36. Seiyama A, Miura T, Sasaki Y, Okahashi S, Konishi N, Cassim M. Characterization of forehead blood flow bias on NIRS signals during neural activation with a verbal fluency task. *Neuroscience Research*. 2023;186:43-50.

37. Coehoorn CJ, Patrick Neary J, Krigolson OE, Stuart-Hill LA. Firefighter pre-frontal cortex oxygenation and hemodynamics during rapid heat stress. *Brain Research*. 2023;1798.
38. Tseng HJ, Lu CF, Jeng JS, Cheng CM, Chu JW, Chen MH, et al. Frontal asymmetry as a core feature of major depression: a functional near-infrared spectroscopy study. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2022;47(3):E186-E93.
39. Lang X, Wen D, Li Q, Yin Q, Wang M, Xu Y. fNIRS Evaluation of Frontal and Temporal Cortex Activation by Verbal Fluency Task and High-Level Cognition Task for Detecting Anxiety and Depression. *Frontiers in Psychiatry*. 2021;12.
40. Uratani M, Ota T, Iida J, Okazaki K, Yamamuro K, Nakanishi Y, et al. Reduced prefrontal hemodynamic response in pediatric autism spectrum disorder measured with near-infrared spectroscopy. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*. 2019;13(1).
41. Rupp T, Saugy JJ, Bourdillon N, Millet GP. Brain-muscle interplay during endurance self-paced exercise in normobaric and hypobaric hypoxia. *Frontiers in Physiology*. 2022;13.
42. Salzman T, Dupuy O, Fraser SA. Effects of Cardiorespiratory Fitness on Cerebral Oxygenation in Healthy Adults: A Systematic Review. *Frontiers in Physiology*. 2022;13.
43. Kennedy DO. B vitamins and the brain: Mechanisms, dose and efficacy—A review. *Nutrients*. 2016;8(2).
44. Panzarini E, Dwikat M, Mariano S, Vergallo C, Dini L. Administration dependent antioxidant effect of carica papaya seeds water extract. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2014;2014.
45. Alkhatib A, Atcheson R. Yerba Maté (*Ilex paraguariensis*) metabolic, satiety, and mood state effects at rest and during prolonged exercise. *Nutrients*. 2017;9(8).
46. Lemasson PV, M.; Destefanis, C.; Masserano, G.; Bonassi, S. Studio sul sistema di attivazione delle variazioni cardiovascolari e reazioni psicomotorie in individui sani dopo il consumo di NaturalBOOM Mental Drink. *Journal of Food Science and Nutrition*. 2018;47(1):9-20.
47. Macleod CM. The Stroop Task - The gold standard of attentional measures. *Journal of Experimental Psychology-General*. 1992;121(1):12-4.