

Abteilung für Klinische Neurophysiologie und Experimentelle Neurologie  
der Medizinischen Hochschule Hannover

## Vielkanal-Eeg-Spektralanalyse der Coffein-Wirkung\*)

H. K ü n k e l

Mit 7 Abbildungen

(Eingegangen am 30. Juni 1975)

Obgleich Kaffee und damit auch Coffein eine der am häufigsten gebrauchten pharmakologisch wirksamen Substanzen ist, war seine seit langem bekannte zentral stimulierende Wirkung nur gelegentlich Gegenstand elektroenzephalographischer Untersuchungen (1, 7). Quantitative Eeg-Analysen hierzu sind nur vereinzelt durchgeführt worden (4, 10). Unter diesem Aspekt schien es lohnend, die differenziert aussagefähigen Verfahren der Eeg-Spektralanalyse mit nachfolgender varianzanalytischer Auswertung zur Quantifizierung von Kaffee-Effekten zu verwenden, wodurch erfahrungsgemäß auch feinere Veränderungen sicher erfaßt werden können, die der konventionellen visuellen Eeg-Auswertung entgehen. Gleichzeitig konnte der Frage nachgegangen werden, ob auch andere Kaffee-Inhaltsstoffe unter physiologischen Bedingungen zum elektroenzephalographisch definierbaren Wirkungsprofil des Kaffees beitragen (2, 3, 6, 9).

Bei der Prüfung zerebraler Medikationswirkungen gilt wie für jede Substanzprüfung, daß bereits die Versuchsanordnung über die Aussagekraft der Ergebnisse entscheidet. Aus der psychopharmakologischen Eeg-Forschung ist bekannt, daß die Effekte - wie das Eeg selbst - eine beträchtliche interindividuelle sowie topographische und zeitliche Differenzierung aufweisen können. Dies sind somit einige der Faktoren, die in solchen Versuchsanordnungen kontrolliert und erfaßt werden sollten, wobei Wechselwirkungen zwischen ihnen sowie der zu prüfenden „Therapie“ nicht von vornherein ausgeschlossen werden können. Eine vollständige faktorielle Versuchsanordnung wird daher unter den gegebenen Randbedingungen am ehesten ein Maximum an differenter Information liefern.

Eine solche Anordnung wurde auf die Eeg-Untersuchungen an 9 freiwilligen männlichen Versuchspersonen im Alter von 22 bis 26 Jahren angewendet, wobei eine strikte Randomisierung bezüglich der Reihenfolge der zu untersuchenden Substanzen und der Wochentage der Untersuchung erfolgte, um einen systematischen Einfluß derartiger nicht kontrollierbarer Faktoren möglichst auszuschalten. Als zu vergleichende „Therapien“ wurden gewählt: A. coffeinfreier Kaffee, B. coffeinhalter Kaffee, C. heiße Coffeinlösung, D. heißes Wasser. Diese Bezeichnungen werden auch in den folgenden Abbildungen beibehalten. Die Trinkmenge betrug stets zwei Tassen, die Coffeinmenge bei B und C gleichermaßen 200 mg. So

\*) Vortrag auf dem VII. Internationalen Wissenschaftlichen Colloquium über Kaffee. ASIC: Hamburg, Juni 1975

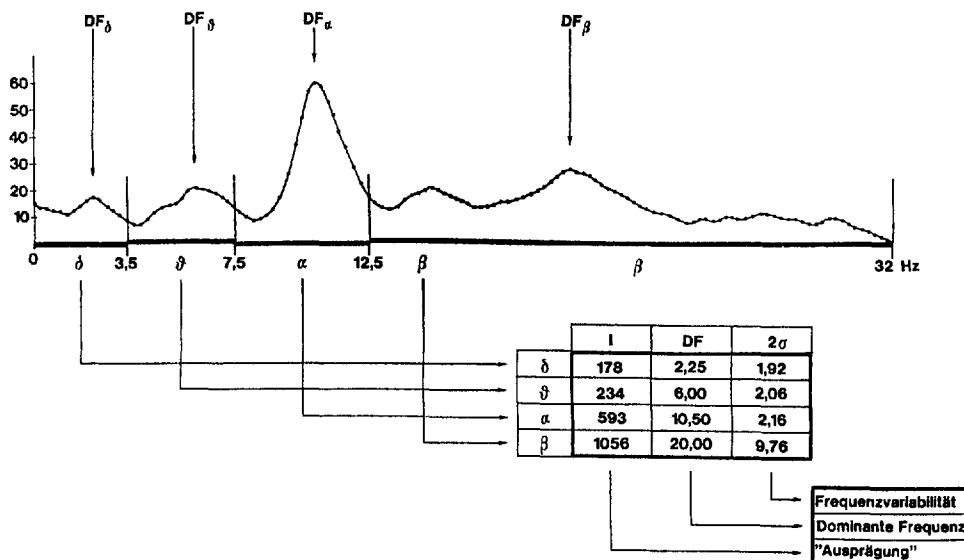


Abb. 1. Datenreduktion in Eeg-Spektralen.

konnte einmal der reine Coffeineffekt erfaßt werden, und zwar durch den Vergleich C/D, zum anderen konnte auch geprüft werden, ob eine Wirkung anderer Kaffee-Inhaltsstoffe nachzuweisen ist, und zwar durch die Vergleiche A/D bzw. B/C. In bezug auf die beiden Kaffeesorten lag ein Doppelblindversuch vor. Die statistische Methode der Wahl für die Beurteilung derartiger Vergleiche ist die Untersuchung von linearen Kontrasten nach vorangegangener Varianzanalyse, wobei Tests nach Tukey oder Scheffé für multiple Vergleiche heranzuziehen sind.

Auf methodische Einzelheiten der Eeg-Spektralanalyse (5) wie auch der varianzanalytischen Auswertung soll hier nicht eingegangen werden, indessen müssen die zur Charakterisierung von Eeg-Spektralen verwendeten Parameter kurz erläutert werden. Abb. 1 zeigt schematisch ein EEG-Frequenzspektrum mit der Aufteilung in die klassischen Frequenzbereiche der klinischen Elektroenzephalographie. Für jeden dieser Bereiche lassen sich Parameter definieren, die als „Ausprägung“, „dominante Frequenz“ und „Frequenzvariabilität“ Begriffen der konventionellen visuellen Eeg-Auswertung entsprechen. Ihre Veränderung unter den verschiedenen Substanzen geht in die nachfolgenden Varianzanalysen ein, in denen sich der Einfluß der Faktoren „Versuchsperson“, „Therapie“, „Zeitablauf“, „Topographie“ und „Seite“ sowie von deren Wechselwirkungen abgrenzen läßt.

Abb. 2 zeigt eine auszugsweise Übersicht von Ergebnissen der Varianzanalysen, wobei mit „+“ auf dem 1 %-Niveau signifikante Effekte bezeichnet werden. Die Betrachtung der Hauptfaktoren, zum Beispiel „Versuchsperson“ oder „Therapie“, gibt dabei lediglich gemittelte Effekte, über die häufig und so auch hier erst bei Berücksichtigung von Wechselwirkungen differenziertere Aussagen möglich sind. Von besonderem Inter-

	$A_G$	$A_\delta$	$f_\delta$	$\Delta_\delta$	$A_\vartheta$	$f_\vartheta$	$\Delta_\vartheta$	$A_\alpha$	$f_\alpha$	$\Delta_\alpha$	$A_\beta$	$f_\beta$	$\Delta_\beta$
<b>Versuchspersonen</b>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>"Therapie"</b>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+
<b>Zeitablauf</b>	+	+	+	+	+	+	0	+	0	+	+	0	0
<b>Topographie</b>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>Seiten</b>	+	+	0	+	+	0	+	0	0	+	0	+	+
<b>Versuchspersonen/ Therapie</b>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>Therapie/ Zeit</b>	+	0	0	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+
<b>Topographie/ Therapie</b>	+	+	0	+	+	0	+	+	+	+	+	0	0
<b>Topographie/ Seite</b>	+	+	0	0	0	0	+	+	0	+	+	+	+

Abb. 2. Übersicht über einige Ergebnisse der Varianzanalysen. A: „Ausprägung“ (I in Abb. 1); f: „dominante Frequenz“ (DF in Abb. 1);  $\Delta$ : „Frequenzvariabilität“ Frequenzbänder  $\delta$ ,  $\vartheta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  siehe Abb. 1.

es ist hier die Wechselwirkung „Therapie/Zeit“, zumal sich der Effekt einer Substanz im Zeitablauf von Fall zu Fall unterschiedlich entwickeln kann. Signifikante Effekte, die hier für fast alle Spektralparameter nachzuweisen sind, besagen somit, daß nicht nur Wirkungsdifferenzen der vier untersuchten Substanzen vorliegen, sondern daß sie auch eine unter-

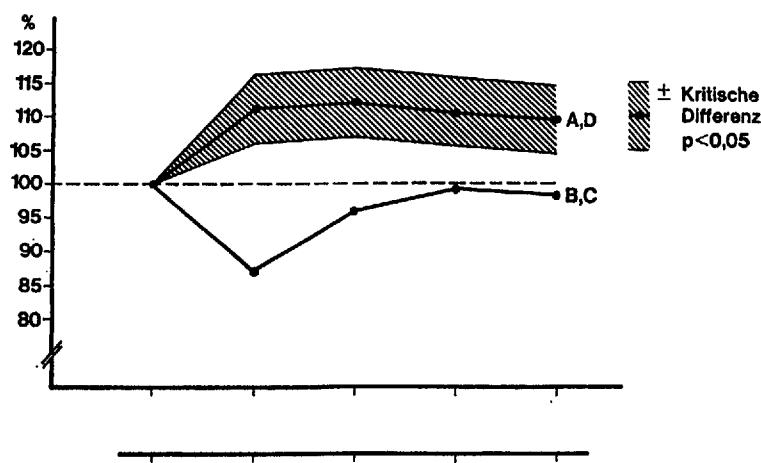


Abb. 3. Eeg Gesamtausprägung.

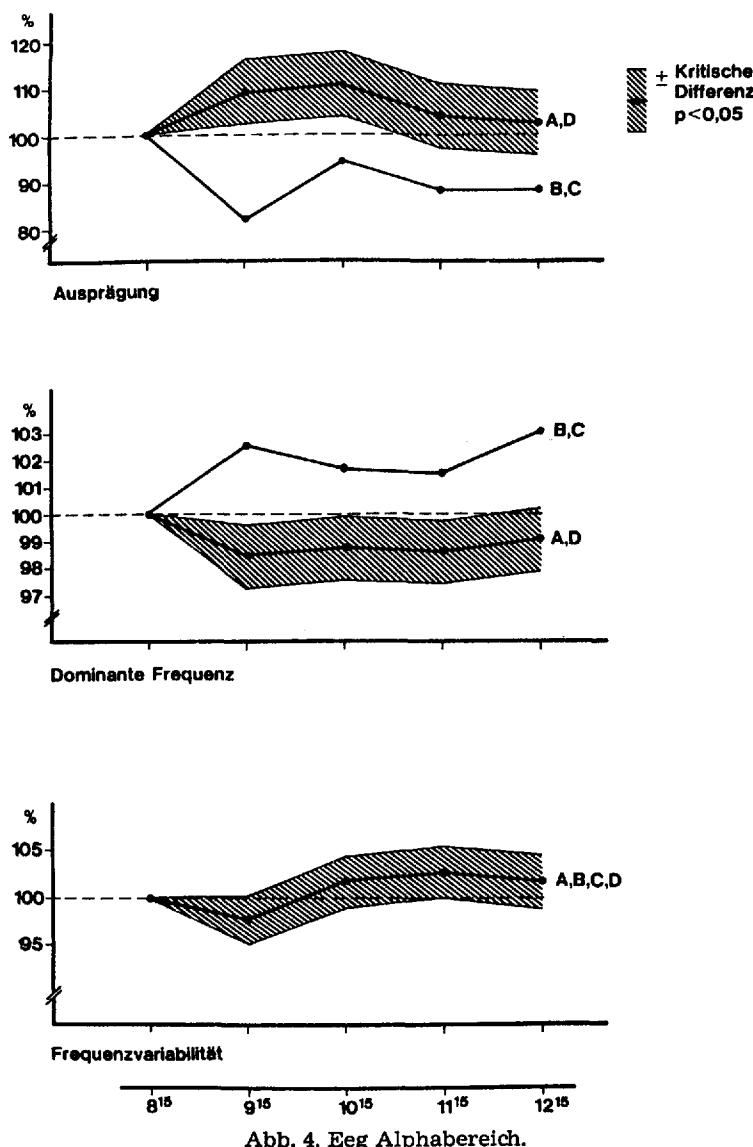


Abb. 4. Eeg Alphabereich.

schiedliche Struktur des zeitlichen Ablaufs besitzen. Dieser Teilaspekt soll anhand der folgenden Abbildungen näher erläutert werden. Am Rande sei jedoch zuvor noch auf den Befund verwiesen, daß das Gehirn offenbar in seinen topographisch verschiedenen Arealen nicht homogen auf Coffein reagiert, sondern daß für die meisten Spektralparameter die Therapie-Effekte in verschiedenen Hirnregionen signifikant verschieden sind, wie die Betrachtung der Wechselwirkung „Topographie/Therapie“ beweist. Daß im übrigen verschiedene Versuchspersonen auf Kaffee oder

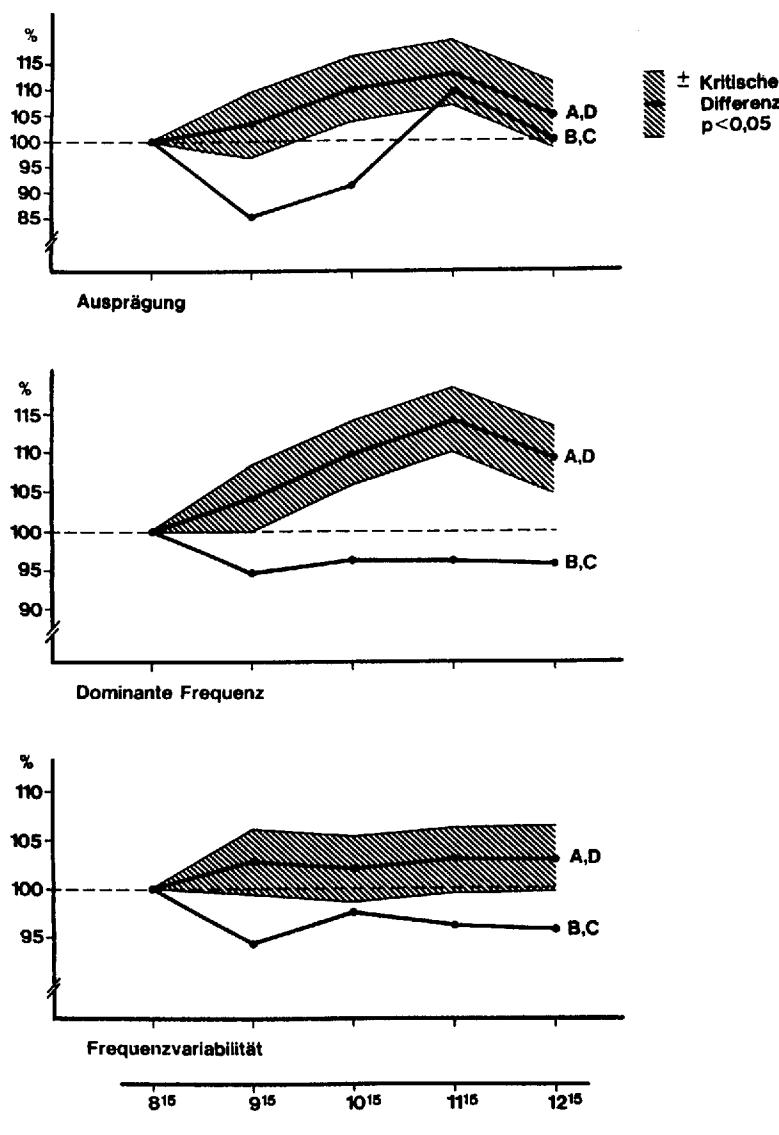


Abb. 5. Eeg Thetabereich.

Coffein verschieden reagieren, ist eine bekannte Erfahrung, die durch die Effekte der Wechselwirkung „Versuchsperson/Therapie“ nur erneut bestätigt wird.

Die nähere Untersuchung der Wechselwirkung „Therapie/Zeit“, also des sich im Zeitablauf entfaltenden Effektes der zu vergleichenden Substanzen, zunächst am Beispiel der spektralen Gesamtaktivität des Eeg, zeigt in Abb. 3 sogleich einen Sachverhalt, der sich bei fast allen anderen

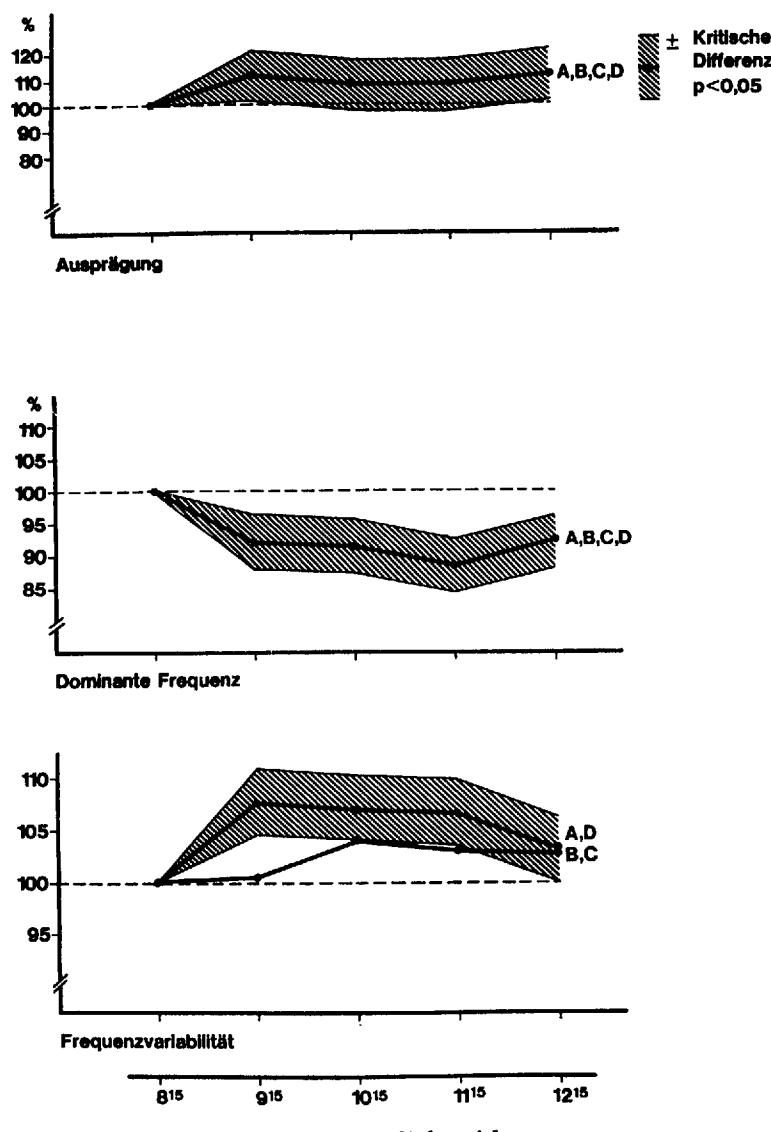


Abb. 6. Eeg Deltabereich.

Spektralparametern wiederholt. Die Substanzen B und C (caffeinhalteriger Kaffee und Coffeinlösung) führen zu einer hoch signifikanten Veränderung gegenüber A und D (caffeinfreier Kaffee und Wasser), wohingegen sich die Effekte jeweils innerhalb dieser beiden Gruppen nicht statistisch voneinander unterscheiden lassen. Caffeinhaltiger Kaffee und Coffeinlösung führen zu einer Abnahme der spektralen Gesamtaktivität, die schon nach einer Stunde ihr Maximum erreicht. Danach klingt der Effekt ab,

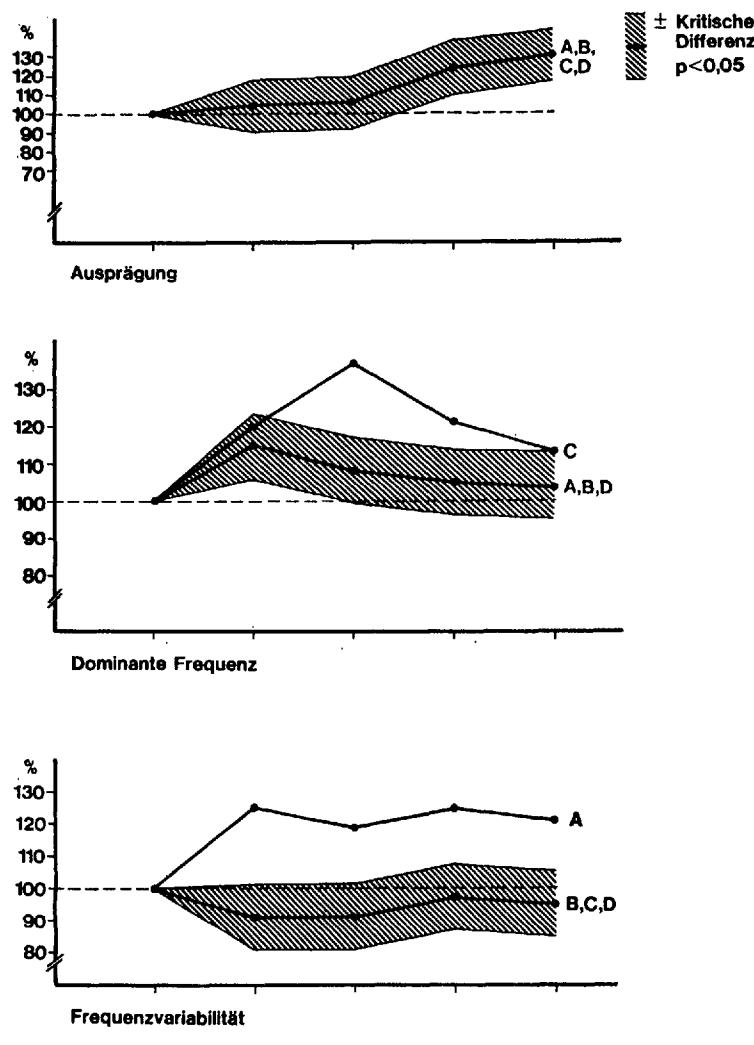


Abb. Eeg Betabereich.

überdauert aber offenbar noch den Versuchszeitraum von vier Stunden. Verglichen mit dem Ausgangswert führen coffeinfreier Kaffee und Wasser zu einem Anstieg, so daß ihr Effekt von dem des Coffeins nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ verschieden ist. Die Tatsache indessen, daß sich Wasser und coffeinfreier Kaffee gleich verhalten, führt zu der Deutung, daß es sich hierbei nicht um einen substanzbedingten Effekt handelt, sondern um den Ausdruck der spontanen, wahrscheinlich zirkadianen Variabilität des Eeg – unter der Voraussetzung, daß Wasser hier-

bei als Placebo betrachtet werden kann. Untersucht man die vier definierten Frequenzbereiche nacheinander für die Parameter „Ausprägung“, „dominante Frequenz“ und „Frequenzvariabilität“, so ergibt sich, daß die Coffeineffekte sich vornehmlich auf die Parameter des Theta- und Alpha-Bereiches auswirken. Dabei bleibt die Gruppierung in coffeinhaltigem Kaffee und Coffeinlösung einerseits sowie coffeinfreiem Kaffee und Wasser andererseits mit ihren qualitativ und quantitativ verschiedenen Effekten erhalten. Abb. 4 zeigt dies für den Alpha-Bereich. Coffein führt zu einer Abnahme der Alpha-Ausprägung, gleichzeitig zu einer hoch signifikanten Zunahme der Alpha-Frequenz, während die Alpha-Variabilität unverändert bleibt. Abb. 5 stellt die Verhältnisse für das Theta-Band dar, wobei sich wiederum eine Abnahme der Ausprägung, andererseits aber eine Zunahme der Theta-Frequenz zeigt. Die Theta-Variabilität vermindert sich hier gegenüber Placebo ebenfalls. Auch hier überdauern die Coffein-Effekte überwiegend den Beobachtungszeitraum von vier Stunden. Der Delta-Bereich läßt nur vergleichsweise flüchtige Veränderungen der Frequenzvariabilität erkennen (Abb. 6), während die Ergebnisse für den Beta-Bereich, dargestellt in Abb. 7, die sonst durchgehende Gliederung in die beiden Gruppen A/D und B/C nicht aufweisen.

Aus elektroenzephalographischer Sicht lassen sich diese Resultate der Spektralanalyse, die weit jenseits des 1 %-Niveaus statistischer Sicherung liegen, als Ausdruck der bekannten zentral aktivierenden Wirkung des Coffeins interpretieren, die sich in der Verminderung der Alpha- und Theta-Ausprägung sowie der Gesamtausprägung einerseits, in der Zunahme der dominanten Alpha-Frequenz andererseits quantifizieren lassen. Diese Effekte erreichen ihr Maximum nach ein bis zwei Stunden, ohne daß sie innerhalb von vier Stunden schon wieder voll abgeklungen sind. Unter unseren Versuchsbedingungen verhalten sich coffeinhaltiger Kaffee und gleich starke Coffeinlösung gleich, aber qualitativ und quantitativ erheblich verschieden von coffeinfreiem Kaffee und Wasser, die ihrerseits keine voneinander unterscheidbaren Effekte aufweisen. Die übrigen Ergebnisse der Varianzanalysen weisen darauf hin, daß diese verschiedenen Wirkungsprofile einerseits durch individualtypische Faktoren wie auch durch solche der topographischen hirnelektrischen Organisation differenziert werden können. Die Wirkungsprofile der vier miteinander verglichenen Substanzen lassen von elektroenzephalographischer Seite den Schluß zu, daß der bei weitem überragende Effekt auf die Wirkung des Coffeins zurückzuführen ist, während Wirkungen anderer Kaffee-Inhaltsstoffe demgegenüber zurücktreten und, falls vorhanden, jedenfalls in unserer Versuchsanordnung nicht nachzuweisen sind.

#### Zusammenfassung

Die zentrale Wirkung von Coffein wurde in einer kontrollierten Studie an 9 männlichen Versuchspersonen mit Hilfe der Eeg-Spektralanalyse untersucht. Dabei wurden die Effekte von coffeinhaltigem Kaffee, gleichkonzentrierter Coffein-Lösung, coffeinfreiem Kaffee und warmem Wasser aufgrund einer faktoriellen Versuchsanordnung varianzanalytisch untersucht. Die verabfolgte Coffeimenge betrug 250 mg. Es erfolgte eine Randomisierung sowohl bezüglich der Reihenfolge der Substanzen als auch bezüglich der Untersuchungs-Wochentage. Die hauptsächlichen Ergebnisse sind folgende: coffeinhaltiger Kaffee und gleich-

konzentrierte Coffein-Lösung einerseits lassen sich bezüglich ihrer Eeg-Effekte kaum voneinander unterscheiden, ebensowenig andererseits coffeinfreier Kaffee und Wasser. Markante Unterschiede dagegen ergeben sich beim Vergleich bei der Substanzgruppen. Die coffeinhaltigen Substanzgruppen bewirken eine bemerkenswerte, signifikante Abnahme der Theta-Amplitude, der Theta-Frequenz und Theta-Frequenzvariabilität, im Alpha-Bereich dagegen eine Zunahme der dominanten Frequenz mit Abnahme der Amplitude, verglichen mit den coffeinfreien Substanzgruppen. Der Befund ist insgesamt als Ausdruck einer deutlichen Aktivierung und Vigilanzsteigerung zu interpretieren. Im übrigen muß darauf hingewiesen werden, daß das elektroenzephalographische Wirkungsprofil des Coffeins, wie das anderer zerebral wirksamer Substanzen auch, beträchtliche interindividuelle Unterschiede aufweist, darüber hinaus aber auch signifikante nicht nur quantitative, sondern teilweise auch qualitative topographische Wirkungsdifferenzen.

### Summary

By means of multichannel Eeg spectral analysis the central effects of caffeine have been investigated during a controlled factorial study with 9 male volunteers. The effects of coffee and caffeine solution with equal concentration, decaffeinated coffee and hot water have been compared on the basis of analysis of variance. The factorial experimental design implemented a randomization concerning the sequence of substances as well as days of week. The principal findings are following: coffee and caffeine solution of equal concentration on the one hand cannot be readily distinguished concerning their Eeg effects, on the other hand the decaffeinated coffee and hot water exhibit very similar Eeg effects. Very marked differences, however, have been found between the two groups of substances. Coffee and caffeine solution both produce a remarkable, highly significant reduction of theta-amplitude, dominant theta-frequency and theta-frequency-variation. The alterations within the alpha range are mainly increase of dominant frequency and decrease of amplitude. These findings may be interpreted as signs of remarkable activation and elevation of vigilance. It should be pointed out that the Eeg effects of caffeine, as well as those of other compounds with central effects, are characterized by topographically different effects. These are not only quantitative, but partially qualitative differences.

### Literatur

1. Burakova, N. S., M. M. Khamanashvili, Farmakol. Toksikol. **28**, 387 (1965). –
2. Czok, G., K. Lang, Arzneim.-Forschg. **11**, 448 (1961). – 3. Hach, B., F. Heim, Arzneim.-Forschg. **21**, 23 (1971). – 4. Künkel, H., Arzneim.-Forschg. **19**, 435 (1969). –
5. Künkel, H., EEG-EMG **3**, 30 (1972). – 6. Müller-Limroth, W., Z. Ernährungswiss. Suppl. **14**, 46 (1973). – 7. Radulovacki, M., M. Rakic, D. Beleslin, Jugoslav. Physiol. Pharmakol. Acta **4**, 111 (1968). – 8. Sachs, L., Statistische Auswertungsmethoden (1972). – 9. Strasser, H., W. Müller-Limroth, Ärztl. Forschg. **25**, 209 (1971). – 10. Šulc, J., G. Brožek, J. Čmíral, Activ. nerv. sup. (Praha) **16**, 217–218 (1974).

### Anschrift des Verfassers:

Professor Dr. med H. Künkel, Medizinische Hochschule,  
Karl Wiechert-Allee, 3000 Hannover-Kleefeld