



Koffein- Kick

Wirkung im menschlichen Gehirn

**Prof. Dr. Andreas Bauer, Dr. David Elmenhorst
Institut für Neurowissenschaften und Medizin (INM-2),
Forschungszentrum Jülich**

Koffein ist die weltweit am weitesten verbreitete psychoaktive Substanz. Sie findet sich als Wirkstoff in Getränken wie Kaffee, Tee und sog. Energy Drinks. Koffein kann Vigilanz und Aufmerksamkeit erhöhen, Schläfrigkeit reduzieren und die kognitive Leistungsfähigkeit steigern. Seine neurobiologischen Wirkungen werden der Antagonisierung von zerebralen Adenosinrezeptoren zugeschrieben. Erst in jüngster Zeit ist es mithilfe molekular-bildgebender Verfahren möglich geworden, die Wirkstellen von Koffein direkt im lebenden menschlichen Gehirn zu untersuchen.

Für den Hauptproduzenten von Koffein, die Kaffeepflanze, ist es ein schützender Giftstoff gegen Insekten. Dass Koffein auf andere Organismen eine erfreulichere Wirkung hat, sollen der Legende nach zuerst Ziegenhirten im Königreich Kaffa, im heutigen Äthiopien gelegen, bemerkt haben. Nach dem Genuss der roten Früchte des Kaffeestrauchs waren ihre Tiere so munter, dass die Hirten selbst die Früchte probierten und anschließend die Nacht zum Tag machen konnten. Im 17. Jahrhundert begann die Kaffeebohne – geröstet, gemahlen und zu einem wohl schmeckenden Getränk verarbeitet – ihren Siegeszug nach Europa und in die gesamte damals bekannte Welt. Koffein ist heute die weltweit am weitesten verbreitete psychoaktive Substanz. Trotzdem ist erst zum Teil aufgeklärt, warum Koffein stimulierend wirkt und wo es diese Wirkung im Gehirn erzeugt. Mit dem Einsatz moderner molekular-bildgebender Verfahren kommt man der Beantwortung dieser Fragen nun näher.

Koffein blockiert Adenosinrezeptoren

Bei der Beschreibung der Wirkweise von Koffein stehen zumeist die akut stimulierenden Wirkungen im Vordergrund. Koffein bindet als nicht selektiver Antagonist an zerebrale Adenosinrezeptoren. Die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren des Adenosins (A1, A2A, A2B, A3) modulieren u. a. die Effizienz der Rezeptoren zahlreicher Neurotransmitter – z. B. durch Änderungen der Leitfähigkeit für K^+ und Ca^{2+} -Kanäle – sowie den Zellmetabolismus, indem sie die Aktivität von Adenylatcyclase und Phospholipase C beeinflussen. Adenosin ist daher nicht als Neurotransmitter, sondern als Neuromodulator zu klassifizieren, dessen Konzentration sich abhängig vom Energiestatus der Zellen ändert. Je höher der Energieverbrauch ist, umso stärker steigt die Konzentration von Adenosin an, das zugleich ein Abbauprodukt von ATP (Adenosintriphosphat) ist, einem wichtigen Energielieferanten von Nerven- und Gliazellen.

Koffein blockiert das Einschlafsignal

Mit diesem Feedbackmechanismus steht möglicherweise eine weitere Wirkung von Adenosin in Zusammenhang: Bei unphysiologisch langen Phasen des Wachseins steigt die Adenosinkonzentration im Gehirn sukzessive an und wird anschließend durch Erholungsschlaf wieder gesenkt. Diese Beobachtung führte zu der Hypothese, dass Adenosin

eine Schlüsselsubstanz für das Schlafbedürfnis sein könnte. Seine schlafinduzierende Wirkung wird dabei großteilig über den A1-Subtyp der Adenosinrezeptoren vermittelt, der im Gehirn ubiquitär, aber nicht homogen exprimiert wird. Koffein kann diesen Mechanismus effektiv hemmen und damit das Schlafbedürfnis vorübergehend verringern. Dies entspricht nicht nur dem persönlichen Empfinden vieler Kaffeetrinker, sondern lässt sich auch anhand typischer Veränderungen der Hirnströme in der Elektroenzephalografie (EEG) nachweisen.

Einer Population von cholinergen Neuronen im basalen Vorderhirn kommt bei der Regulation des Einschlafens eine besondere Bedeutung zu. Die Zellen projizieren in weite Bereiche des Neokortex und steuern dort u. a. die Eingangsempfindlichkeit der kortikalen Neurone. Auf den cholinergen Projektionsneuronen sitzen Adenosinrezeptoren des A1-Typs, die nach längeren Wachphasen bzw. nach Schlafentzug signifikant hochreguliert werden. Wir konnten diese in tierexperimentellen Studien gewonnenen Daten mit molekular-bildgebenden Methoden auch für den Menschen bestätigen. Interessanterweise zeigte sich allerdings, dass der A1-Adenosinrezeptor beim Menschen auch in weiteren, insbesondere neokortikalen Anteilen des Gehirns nach Schlafentzug deutlich erhöht war. Adenosin scheint somit substanziell in die Regulation der homöostatischen Schlafregulation, d. h. in Abhängigkeit von neuronaler Aktivität und Energiestoffwechsel, involviert zu sein. Daraus resultiert, dass Koffein die schlafrelevanten A1-Rezeptoren sowohl im basalen Vorderhirn wie auch im Neokortex beeinflusst und damit das Einschlafsignal hinauszögert.

Anatomie der Koffeinbindung

Wo genau Koffein im menschlichen Gehirn bindet und seine Wirkung entfaltet, konnte nun ebenfalls direkt im menschlichen Gehirn mithilfe der Positronenemissionstomografie (PET) ermittelt werden (Infobox und Abb. 1). Versuchspersonen erhielten eine Markierungssubstanz ([^{18}F]CPFPX) injiziert, welche an den A1-Subtyp der Adenosinrezeptoren anbindet und es ermöglicht, die Verteilung dieser Rezeptoren im lebenden Gehirn zu detektieren. Verbindet man die PET-Untersuchungen mit einem weiteren Bildgebungsverfahren, der Magnetresonanztomografie (MRT), dann kann man die Hirnregionen exakt anatomisch lokalisieren, in denen Koffein die Markierungsmoleküle aus ihrer Rezeptorbindung verdrängt (Abb. 2). Zu diesen Regionen gehören der



Abb. 1 Positronenemissionstomograf (PET) im Forschungszentrum Jülich.

Thalamus, er wird auch als „Tor zur Großhirnrinde“ bezeichnet und beeinflusst die Bereitschaft des Gehirns, Informationen aufzunehmen. Ferner der Hippokampus, er spielt eine wichtige Rolle, wenn Gelerntes aus dem Kurzzeit- ins Langzeitgedächtnis übertragen wird. Schließlich die Großhirnrinde (Neokortex), wobei insbesondere die Bereiche, welche als Assoziationskortex bezeichnet werden, hohe Rezeptordichten aufweisen. Hier werden u. a. die Inhalte aus verschiedenen Hirnregionen zusammengeführt, um z. B. neue Sinneseindrücke und bereits gespeicherte Gedächtnisinhalte zu integrieren. Es steht daher zu vermuten, dass es spezifisch diese neokortikalen Hirnregionen sind, in denen Koffein die Aufmerksamkeit sowie die kognitive Leistungsfähigkeit steigert.

Die Dosis macht's

In dem Experiment erhielten Studienteilnehmer unterschiedliche Koffeindosierungen intravenös verabreicht. Diese entsprachen gebräuchlichen Koffeinemengen, welche

Positronenemissionstomografie (PET)

Mit der PET können Bilder von Molekülen und Stoffwechselfvorgängen im Organismus, z. B. im Gehirn, dargestellt und quantitativ erfasst werden. Dazu werden schwach radioaktiv markierte Substanzen als molekulare Sonden in die Blutbahn injiziert, welche bestimmte Proteine oder Stoffwechselprozesse darstellen können. Das radioaktive Signal wird mit einem PET-Gerät sichtbar gemacht und mit komplexen Analyseverfahren modelliert, sodass eine quantitative Erfassung der Zielstrukturen möglich ist.

in zwei bis vier Tassen Kaffee enthalten sind. Zur besseren Steuerbarkeit des Experiments wurde das Koffein nicht getrunken, sondern intravenös appliziert, was zudem eine Adaptation an das Gewicht der Probanden und eine präzise Einstellung der Koffeinkonzentration im Blut gestattete.

Die PET-Untersuchungen zeigten, dass das Koffein ohne Zeitverzögerung ins Gehirn gelangt und dort das radioaktive Markierungsmolekül von den Adenosinrezeptoren verdrängt und zwar erstaunlich effektiv. Bereits die Koffeinemenge eines durchschnittlichen täglichen



David Elmenhorst (links), geb. 1975, studierte Medizin in Aachen und promovierte am Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt in Köln im Bereich der Schlafforschung. 2008/2009 war er Gastwissenschaftler am Brain Imaging Center des Montreal Neurological Institut in Kanada. Seit 2003 ist er in der Abteilung Molekulares Neuroimaging am Institut für Neurowissenschaften und Medizin, Forschungszentrum Jülich, tätig, aktuell in der Funktion als stellvertretender Arbeitsgruppenleiter.

Andreas Bauer (rechts), geb. 1962, studierte Medizin und Philosophie in Aachen, Köln und Düsseldorf, wo er auf dem Gebiet der Neurorezeptorautoradiografie promovierte. Seine Facharztausbildung absolvierte er an der Universitätsklinik Köln, er habilitierte an der Universität Düsseldorf im Fach Neurologie. Seit 1998 leitet er, teils parallel zu seiner Tätigkeit am Universitätsklinikum Düsseldorf, eine Arbeitsgruppe für molekulares Neuroimaging am Institut für Neurowissenschaften und Medizin, Forschungszentrum Jülich, und ist Sprecher der Jülicher Sektion des Helmholtz-Programms „Wirkstoffforschung“.

Kaffeekonsums (vier bis fünf Tassen) ist ausreichend, um etwa 50 % der Adenosinrezeptoren zu blockieren (Abb. 3). Es steht daher zu vermuten, dass größere Mengen Kaffee primär die Nebenwirkungen wie Beschleunigung der Herzfrequenz, Erhöhung des Blutdrucks oder Zittern auslösen bzw. verstärken, nicht jedoch die kognitive Leistungsfähigkeit weiter zu steigern vermögen.

Allerdings gilt dies nur für eine akute Erhöhung der Koffeinmenge. Denn es gibt einen Gewöhnungseffekt: Wer oft und viel Kaffee trinkt, verändert die Bindungskapazität der Rezeptoren und benötigt daher eine höhere Koffeindosis, um die stimulierenden Effekte langfristig konstant zu halten.

The same procedure from year to year?

Verstärkt wird diese Abschwächung der Koffeinwirkung dadurch, dass die Zahl der Adenosinrezeptoren im Laufe des Lebens abnimmt. In einer Studie mit 36 Versuchspersonen im Alter zwischen 22 und 74 Jahren haben wir die Konzentration von Adenosinrezeptoren in verschiedenen Regionen des Gehirns untersucht. Dabei zeigte sich, dass es in vielen Regionen des Gehirns z. T. deutliche Rückgänge (bis zu 34 %) der nachweisbaren Rezeptoren gab. Im Durchschnitt lag der Verlust bei 23 %, das entspricht ca. 5 % pro Lebensjahrzehnt (Abb. 4). Beide Phänomene, Veränderung der Empfindlichkeit und Abnahme der Konzentration der Adenosinrezeptoren, tragen dazu bei, dass sich die Wirkung von Koffein bei vielen Menschen während des Lebens ändert. Die stimulierende und schlafverzögernde Wirkung lässt nach und manchmal kann sich die Wirkung sogar umkehren.

Macht Koffein süchtig?

Die stimulierende, in hohen Dosen sogar aufputschende Wirkung ist in der Regel gewollt, doch zu viel Koffein kann auch schädliche Wirkungen entfalten. Dazu gehören insbesondere Schlafprobleme, die aus der Störung der Schlaf-Wach-Regulation resultieren. Bei manchen Menschen führt der chronische Genuss von Kaffee in eine Abhängigkeit, die sogar Entzugserscheinungen beim Absetzen des „Suchtstoffs“ hervorrufen kann. Es steht zu vermuten, dass diese Effekte primär über den A2A-Subtyp vermittelt werden, der in direkter Lagebeziehung zum dopaminergen Belohnungssystem des Gehirns steht. Erstaunlich ist gleichwohl, dass Koffein ein relativ

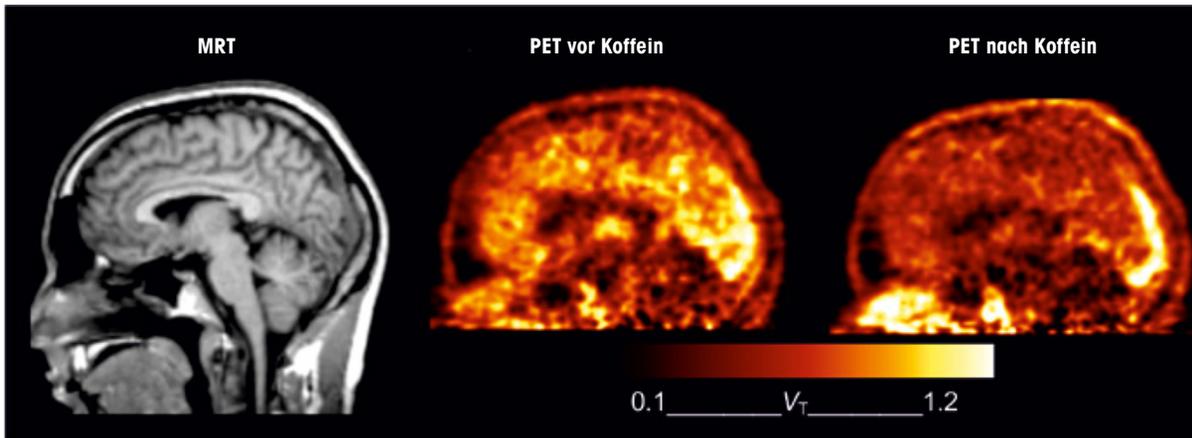


Abb. 2 links Magnetresonanztomografie (MRT) der seitlichen Ansicht des Kopfes eines Probanden. **Mitte** Adenosinrezeptoren (hellorange), die Bindungsstellen für Koffein sind überall im Gehirn, besonders stark im Großhirn, verteilt – hier sichtbar gemacht mit der spezifischen Markierungssubstanz [^{18}F]CPFPX und PET. **Rechts** Nach der Gabe von Koffein (hier 4,1 mg pro kg Körpergewicht) sind die Adenosinrezeptoren mit der PET nicht mehr sichtbar, da das Koffein die Markierungssubstanz von den Rezeptoren verdrängt hat. V_T ist ein Maß für die Markierungssubstanz.

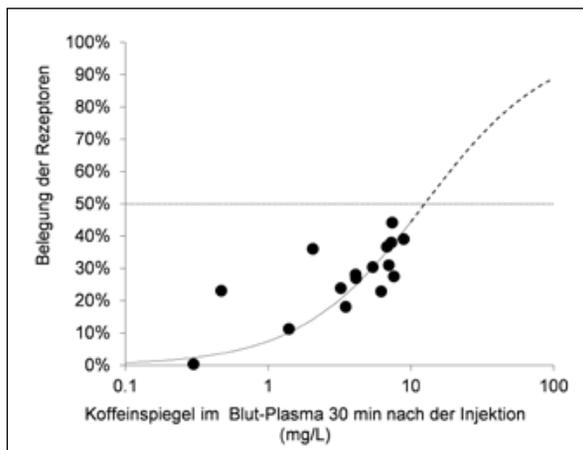


Abb. 3 Zusammenhang zwischen der Konzentration von Koffein im Blut und der Belegung von A1-Adenosinrezeptoren im Gehirn. Das Koffein in vier Tassen Kaffee kann bereits ausreichen, um die Hälfte aller Bindungsstellen im Gehirn zu blockieren.

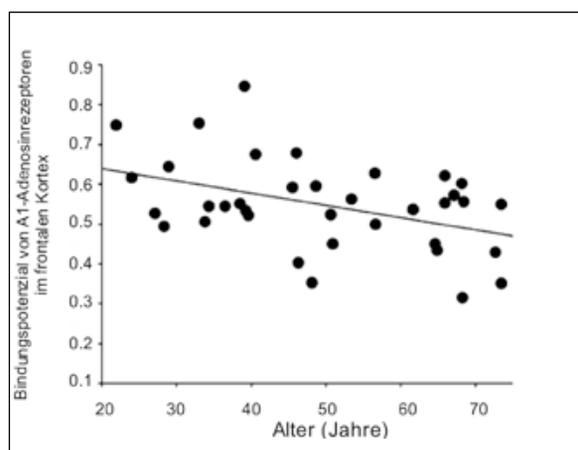


Abb. 4 Koffein bindet an Adenosinrezeptoren im Gehirn, insbesondere den quantitativ überwiegenden A1-Subtyp. Dessen Konzentration nimmt pro Lebensjahrzehnt um ca. 5 % ab, wodurch sich die Koffeinwirkung abschwächt.

geringes Suchtpotenzial entfaltet, obwohl die positiv erlebten und direkt induzierbaren Effekte theoretisch eine Suchtentwicklung eher begünstigen sollten. Die Klärung der Mechanismen, die dieser spezifisch „gutartigen“ Ausprägung der Koffeinsucht zu Grunde liegen, kann einen wichtigen Beitrag zur Suchtforschung leisten.

Kaffee demnächst auf Rezept?

Der Assoziationskortex als Hauptwirkort von Koffein ist zugleich der Teil des Großhirns, in dem sich ein gefährlicher Zerfallsprozess des Gehirns besonders deutlich bemerkbar macht: die Alzheimersche Erkrankung. Neuere epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass langjähriger und regelmäßiger Kaffeeconsum schützend gegenüber neurodegenerativen Erkrankungen sein

könnte. Eine mögliche neuroprotektive Wirkung von Koffein muss jedoch nicht zwangsläufig über neuronale Rezeptoren vermittelt sein. Auch die Hirngefäße besitzen Adenosinrezeptoren, die z. B. unter ischämischen Bedingungen die neuronale Aktivität absenken und zugleich die Blutversorgung des betroffenen Gewebes verbessern können. Eine vaskuläre Komponente wird bereits seit Längerem für die Genese der Alzheimererkrankung diskutiert. Hier scheint ein neues Kapitel der tausendjährigen Koffeingeschichte zu beginnen.

- an.bauer@fz-juelich.de
- d.elmenhorst@fz-juelich.de

Literatur
 [1] Elmenhorst, D. et al. (2012) J. Nucl. Med. 53, 1723-1729
 [2] Meyer, PT et al. [2006] Neurobiol. Aging, 28, 1914-1924

Foto: ©istockphoto.com | ariwasabi