



Doctoral Thesis

## Human sleep and the sleep electroencephalogram effects of age, ethanol and caffeine

**Author(s):**

Landolt, Hans-Peter

**Publication Date:**

1996

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-001585648> →

**Rights / License:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH Nr. 11435

**HUMAN SLEEP AND THE SLEEP ELECTROENCEPHALOGRAM:  
EFFECTS OF AGE, ETHANOL AND CAFFEINE**

A Dissertation Submitted to the  
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY  
ZÜRICH  
for the Degree of  
Doctor of Natural Sciences

Presented by  
**Hans Peter Landolt**  
eidg. dipl. Apotheker  
Born May 18th 1966  
Citizen of Näfels GL

Accepted on the Recommendation of  
Prof. Dr. H. Möhler, Examiner  
Prof. Dr. A.A. Borbély, Co-examiner

1996

## Summary

A homeostatic, a circadian and an ultradian process underlie mammalian sleep regulation. In the present thesis I investigated how age, ethanol and caffeine interact with these physiological mechanisms in humans.

Age-related changes in sleep architecture and the sleep electroencephalogram (EEG) have long been recognized. I investigated (1) whether EEG power spectra are affected in a sleep stage-specific manner, (2) whether the changes are frequency-specific, and (3) whether an age-related decrease in slow wave sleep (SWS, stages 3+4) and slow-wave activity (SWA, EEG power density in the 0.75-4.5 Hz range) is accompanied by increased activity in the frequency range of sleep spindles (SFA, EEG power density in the 12.25-15.0 Hz range). To this end, sleep was recorded in healthy middle-aged men (n=8; mean age: 62.0 y) and young men (n=8; mean age: 22.4 y; Chapter 2). Subjective sleep quality and state in the morning did not differ between the age groups. Total sleep time, sleep efficiency, and the duration of stage 3, stage 4, and SWS were lower in the middle-aged group. Wakefulness after sleep onset and the amount of stage 1 were higher in the middle-aged men. In this group, EEG power density in nonREM sleep (NREMS) was lower in the entire 0.25-14.0 Hz range. In REM sleep (REMS), activity was lower in the 0.25-7.0 Hz range and in the lower alpha band (8.25-9.0 Hz). The duration of the NREM-REMS cycles did not differ between the age groups, and SWA declined invariably over consecutive cycles. However, while the difference in SWA between the groups diminished in the course of the night, the difference in SFA in the range of 12.25-14.0 Hz increased. Also the difference in wakefulness after sleep onset increased over the sleep cycles. This study documents prominent age-related changes in sleep architecture and the dynamics of the sleep EEG in healthy middle-aged men. Reduced SWA and attenuated SFA may reflect age-dependent alterations in sleep regulatory mechanisms.

The effects of ethanol in the central nervous system include the impairment of performance, the promotion of sleepiness and alterations of sleep. Various findings suggested that ethanol may promote as yet unknown processes during wakefulness that are also involved in the physiological regulation of sleep. The effect of 0.55 g/kg body weight ethanol, administered at 1700 h, on performance, nocturnal sleep and the sleep EEG was investigated in ten healthy, middle-aged men (mean age: 61.6 y; Chapter 3). By the beginning of the sleep episode at 2300 h, breath-ethanol concentrations had declined to zero. Compared to the control condition, sleep was perceived as more

superficial. Sleep efficiency, total sleep time, stage 1, and REMS were reduced. In the second half of the sleep episode, wakefulness exhibited a twofold increase. EEG power density was enhanced in the 1.25-2.5 Hz band in NREMS, and in the 1.25-1.5 Hz range in REMS. In SWS, power density was increased not only in the low frequency range (1.25-1.5 Hz, 2.25-4.0 Hz, 4.5-5.0 Hz), but also within the alpha (8.25-9.0 Hz) and sigma (12.25-13.0 Hz) band. Thus, late afternoon ethanol intake disrupted sleep, affected the sleep stage distribution and altered the sleep EEG. These effects persisted at a time when the drug was virtually eliminated and breath-ethanol concentrations could no longer be measured. These observations support the hypothesis that ethanol consumption in the early evening impairs sleep continuity and alters sleep dynamics as well as the spectral composition of the EEG in the following night.

At the concentrations reached during normal caffeine consumption, caffeine acts as an A1 and A2 adenosine receptor *antagonist*. Animal studies demonstrated that adenosine *agonists* enhanced the deep stages of NREMS and induced changes in the EEG power spectrum which were similar to those of sleep deprivation. Therefore, adenosine was proposed to play a key-role in the physiological regulation of NREMS intensity, and to mediate the effect of wakefulness on the sleep EEG. In humans, a physiological intensification of NREMS as induced by sleep deprivation is accompanied by an increase of EEG power density in delta, theta and alpha frequencies (0.25-10.0 Hz) and a reduction in power density in the frequency range of sleep spindles. If adenosine plays a key-role in the physiological regulation of NREMS intensity, the adenosine receptor *antagonist* caffeine may be expected to induce changes in the sleep EEG which are opposite to those observed after sleep deprivation. In a first study (Chapter 4), eight subjects (mean age: 23.3 y) were administered 100 mg caffeine immediately prior to sleep. In a second study (Chapter 5), 200 mg caffeine were given in the morning (n=9; mean age: 23.3 y). In both studies, sleep was scheduled from 2300 to 0700 h. Compared to placebo, the latency to sleep onset was prolonged after evening caffeine intake. The time spent in stage 4 as well as sleep efficiency were reduced. Even caffeine taken early in the morning prolonged sleep latency and decreased sleep efficiency. However, the time spent in stage 4 was not reduced. Compared to the placebo level, EEG power spectra in NREMS were significantly affected in both experiments. After caffeine intake in the evening, power density was reduced in the low delta frequency (1.25-2.0 Hz) and enhanced in SFA (13.25-15.0 Hz). In the morning experiment, despite the fact that caffeine was given 16 hours prior to the beginning of sleep recordings and saliva levels were below 3  $\mu\text{mol/l}$ , power density was reduced in the 0.25-0.5 Hz band and enhanced in two bins of the spindle frequency range (11.25-12.0, 13.25-14.0 Hz). Both studies

support the hypothesis that adenosine is involved in the physiological regulation of sleep propensity and NREMS intensity.

It is concluded that quantitative EEG analysis disclosed subtle effects of age, ethanol and caffeine on electrophysiological sleep parameters which were not apparent by the traditional sleep stage scoring. The dynamics of distinct frequencies in the sleep EEG provide new and valuable information on the regulation of sleep in humans.

## Zusammenfassung

Ein homöostatischer, ein circadianer und ein ultradianer Prozess liegen der Schlafregulation der Säugetiere zugrunde. Die vorliegende Doktorarbeit erforschte den Einfluss des Alters, sowie Effekte von Alkohol und Koffein auf diese physiologischen Mechanismen beim Menschen.

Altersabhängige Veränderungen in der Schlafarchitektur und in den während des Schlafs auftretenden Hirnstromwellen (Elektroencephalogramm, EEG) sind schon lange bekannt. Wir untersuchten, (1) ob die EEG Leistungsspektren der verschiedenen Schlafstadien in unterschiedlicher Weise beeinflusst werden; (2) ob frequenzabhängige Veränderungen auftreten; und (3) ob der altersabhängige Rückgang des Tiefschlafs (Stadien 3 und 4) und der langsamwelligen Aktivität im Schlaf-EEG (slow-wave activity, SWA; spektrale Leistungsdichte im 0.75-4.5 Hz Bereich) von einer erhöhten Aktivität im Bereich der Schlafspindeln (spindle frequency activity, SFA; EEG Leistungsdichte im 12.25-15.0 Hz Bereich) begleitet wird. Dazu wurde der Schlaf von gesunden älteren (n=8; Durchschnittsalter: 62.0 Jahre) und jungen Männern (n=8; Durchschnittsalter: 22.4 Jahre) registriert (Kapitel 2). Die subjektiv geschätzte Schlafqualität und das Befinden am Morgen unterschieden sich nicht zwischen den Altersgruppen. Die Gesamtschlafzeit, die Schlafeffizienz, der Anteil von Stadium 3 und 4, sowie die Dauer des Tiefschlafs waren niedriger in der älteren Gruppe. Die Wachzeit nach Schlafbeginn und Stadium 1 waren erhöht bei den älteren Männern, während die spektrale Leistungsdichte im Non-REM-Schlaf (non-rapid-eye-movement sleep) über den ganzen 0.25-14.0 Hz Bereich erniedrigt war. Im REM-Schlaf (rapid-eye-movement sleep) zeigte sich eine tiefere Aktivität im Bereich von 0.25-7.0 Hz und im niedrigen Bereich des Alpha-Bandes (8.25-9.0 Hz). Die Dauer einzelner Non-REM-REM-Schlaf Zyklen unterschied sich nicht zwischen den Altersgruppen, und die SWA zeigte einen abnehmenden Trend während des Schlafs. Während sich der Unterschied in der SWA zwischen den Gruppen im Verlauf der Nacht verringerte, verstärkte er sich im 12.25-14.0 Hz Bereich der SFA. Ebenso wurde der Unterschied im Wachanteil während der Nacht deutlicher. Diese Studie zeigt, dass ausgeprägte altersabhängige Veränderungen in der Schlafarchitektur und im Zeitverlauf des Schlaf-EEGs vorliegen. Die niedrigere SWA und die erniedrigte Aktivität im Bereich der SFA bei der älteren Gruppe weisen darauf hin, dass sich die Regulationsmechanismen des Schlafs mit dem Alter verändern.

Die Auswirkungen von Alkohol-Konsum auf das Zentralnervensystem umfassen eine verminderte Leistungsfähigkeit, erhöhte Schläfrigkeit sowie Veränderungen des Schlafs.

Gewisse Studien legten den Schluss nahe, dass die Einnahme von Ethanol Vorgänge im Wachzustand verstärken könnte, die an der physiologischen Regulation des Schlafs beteiligt sind. Wir verabreichten Alkohol in einer Dosis von 0.55 g/kg Körpergewicht um 1700 Uhr und untersuchten die Auswirkungen auf die Leistungsfähigkeit, den nächtlichen Schlaf und das Schlaf-EEG an zehn gesunden älteren Männern (Durchschnittsalter: 61.6 Jahre; Kapitel 3). Bei Schlafbeginn um 2300 Uhr war die Alkohol-Konzentration in der Ausatemungsluft auf Null abgefallen. Im Vergleich zur Kontrollbehandlung war der Schlaf oberflächlicher. Die Schlafeffizienz, die Gesamtschlafdauer, und die Dauer von Stadium 1 und REM-Schlaf waren niedriger. In der zweiten Nachthälfte war der Wachanteil verdoppelt. Die spektrale Leistungsdichte im EEG war erhöht im Bereich von 1.25-2.5 Hz im Non-REM-Schlaf und im 1.25-1.5 Hz Band im REM-Schlaf. Im Tiefschlaf war die Leistungsdichte nicht nur in den tiefen Frequenzen erhöht (1.25-1.5 Hz, 2.25-4.0 Hz, 4.5-5.0 Hz), sondern auch im Alpha- (8.25-9.0 Hz) und im Sigma-Band (12.25-13.0 Hz). Die Einnahme von Ethanol am späten Nachmittag beeinträchtigte die Schlaf-Kontinuität, beeinflusste die Schlafstadien und veränderte das Schlaf-EEG. Diese Effekte hielten an, obwohl der Alkohol fast vollständig ausgeschieden war und in der Ausatemungsluft nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Unsere Beobachtungen unterstützen die Annahme, dass Ethanol-Konsum am frühen Abend die Schlafkontinuität beeinträchtigt und den Zeitverlauf der Schlafstadien sowie die spektrale Zusammensetzung des EEGs in der nachfolgenden Nacht verändert.

Bei Konzentrationen, die bei normaler Koffein-Einnahme erreicht werden, wirkt Koffein als *Antagonist* an A1 und A2 Adenosin-Rezeptoren. Experimente mit Tieren haben gezeigt, dass Adenosin-Agonisten die tiefen Stadien des Non-REM-Schlafs begünstigen und im EEG Leistungsspektrum ähnliche Veränderungen hervorrufen wie Schlafentzug. Adenosin könnte deshalb bei der Regulation der Intensität des Non-REM-Schlafs eine Schlüsselrolle spielen und die typischen Veränderungen im Schlaf-EEG nach verlängerter Wachzeit bewirken. Beim Menschen wird eine durch Schlafentzug hervorgerufene Vertiefung des Non-REM-Schlafs von einer Erhöhung der spektralen Leistungsdichte in den Delta- und Theta-Frequenzen (0.25-10.0 Hz) und einer Erniedrigung der Leistungsdichte im Bereich der Schlafspindeln begleitet. Würde Adenosin tatsächlich bei der physiologischen Regulation der Intensität des Non-REM-Schlafs beteiligt sein, müsste der Adenosin Rezeptor *Antagonist* Koffein die dem Schlafentzug entgegengesetzten Veränderungen im Schlaf-EEG hervorrufen. In einer ersten Studie mit acht Probanden (Durchschnittsalter: 23.3 Jahre; Kapitel 4) verabreichten wir 100 mg Koffein unmittelbar vor dem Zubettgehen. In einer zweiten

Studie (Kapitel 5) wurden 200 mg Koffein am Morgen gegeben ( $n=9$ ; Durchschnittsalter: 23.3 Jahre). In beiden Experimenten schliefen die Versuchspersonen von 2300 bis 0700 Uhr. Im Vergleich zu Placebo war die Schlaflatenz nach Koffein-Einnahme am Abend verlängert. Die Dauer von Stadium 4 und die Schlafeffizienz waren erniedrigt. Sogar die Koffein-Einnahme am frühen Morgen verlängerte die Einschlaflatenz und verminderte die Schlafeffizienz. Dagegen war die Dauer von Stadium 4 nicht verkürzt. Die EEG Leistungsspektren waren in beiden Studien im Vergleich zur Einnahme von Placebo verändert. Koffein-Konsum am Abend verminderte die Leistungsdichte in zwei tiefen Delta-Frequenzen (1.25-2.0 Hz) und erhöhte sie im hohen Bereich der SFA (13.25-15.0 Hz). Obwohl die Koffein-Dosis im Morgen-Experiment 16 Stunden vor Beginn der Schlafregistrierung verabreicht wurde und die Koffein-Konzentration im Speichel bei Schlafbeginn weniger als  $3 \mu\text{mol/l}$  betrug, war die Leistungsdichte im Bereich von 0.25-0.5 Hz erniedrigt und im Bereich der Schlafspindeln (11.25-12.0, 13.25-14.0 Hz) erhöht. Beide Studien unterstützen die Hypothese, dass Adenosin an der physiologischen Schlafregulation beteiligt ist.

Mittels quantitativer Analyse des EEGs konnte gezeigt werden, dass sich elektrophysiologische Schlafparameter mit zunehmendem Alter, aber auch nach der Einnahme von Alkohol und Koffein verändern. Diese Einflüsse sind aufgrund der traditionellen Schlafstadien nicht erkennbar. Die Analyse der charakteristischen Veränderungen in einzelnen Frequenzbereichen des Schlaf-EEGs führt zu einem tieferen Verständnis der der Schlafregulation zugrunde liegenden Vorgänge.