

Sauerstoffmangel im Gehirn: Perfusion und Verfügbarkeit von A₁-Adenosinrezeptoren

Oxygen deficiency in the brain: perfusion and availability of A₁ adenosine receptors

Autorinnen/Autoren

Manuel Michno¹, Jan Schmitz^{2,3}, Anna L. Foerges¹, Simone Beer¹, Jens Jordan^{2,4}, Bernd Neumaier⁵, Alexander Drzezga^{1,6,7}, Daniel Aeschbach^{2,8}, Andreas Bauer¹, Jens Tank², Henning Weis^{2,6*}, Eva-Maria Elmenhorst^{2,9*}, David Elmenhorst^{1,6*}

Institute

1 Institut für Neurowissenschaften und Medizin (INM-2), Forschungszentrum Jülich, Deutschland

2 Institut für Luft- und Raumfahrtmedizin, Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt, Köln, Deutschland

3 Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Köln, Deutschland

4 Medizinische Fakultät, Universität zu Köln, Deutschland

5 Institut für Neurowissenschaften und Medizin (INM-5), Forschungszentrum Jülich, Deutschland

6 Abteilung für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Köln, Deutschland

7 Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Bonn-Köln, Deutschland

8 Institut für Experimentelle Epileptologie und Kognitionsforschung (IEEKR), Universität Bonn, Deutschland

9 Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Medizinische Fakultät, RWTH Aachen, Deutschland

Schlüsselwörter

Hypoxie, A₁AR, [¹⁸F]CPFPX, PET, ASL

Key words

hypoxia, A₁AR, [¹⁸F]CPFPX, PET, ASL

Korrespondenzadresse Manuel Michno Forschungszentrum Jülich

Institut für Neurowissenschaften und Medizin (INM-2) Wilhelm-Johnen-Str.

52428 Jülich, Deutschland m.michno@fz-juelich.de

Z U S A M M E N F A S S U N G

In Nagern wurde beobachtet, dass der Neuromodulator Adenosin während Hypoxie im Gehirn freigesetzt wird und es vor Sauerstoffmangel und Überlastung schützt, indem Blutfluss, Stoffwechsel und elektrische Aktivität angepasst werden. An

10 Probanden wurde geprüft, ob durch Hypoxie – einem Sauerstoffpartialdruck auf 5500 m entsprechend – die Verfügbarkeit von A₁-Adenosinrezeptoren (A₁AR) im menschlichen Gehirn entsprechend reduziert wird. Akute normobare Hypoxie führte im Gehirn zu einer Reduktion der A₁AR-Verfügbarkeit, während sich die Perfusion und die Herzfrequenz erhöhten und sich die Reaktionsgeschwindigkeit verringerte. Unseres Wissens sind wir die erste Studie, die beim Menschen eine Verringerung der A₁AR-Verfügbarkeit unter Hypoxie nachgewiesen hat. Die so reduzierte neuronale Aktivität bei gleichzeitig erhöhter Durchblutung wirken gemeinsam dem verringerten Sauerstoffangebot entgegen und könnte für zukünftige Gegenmaßnahmen eingesetzt werden.

A B S T R A C T

In animal studies, it has been observed that the neuromodulator adenosine is released into the interstitial space of the brain during hypoxia and protects the brain from oxygen deficiency and overexertion by adjusting cerebral blood flow, metabolism and electrical activity. This study exposed 10 subjects to an interval of 30-min hypoxia equivalent to the partial pressure of oxygen at about 5500 m. This resulted in a significant reduction in A₁ adenosine receptor (A₁AR) availability in the human brain,

a significant increase in heart rate, and a significant slowing of reaction speed. This is to our knowledge the first demonstration in humans that acute hypoxia reduces A1AR availability in the brain. This result supports the hypothesis that hypoxia-induced adenosine release leads to increased occupancy of the A1AR and can thus pave the way for future countermeasures.

Einleitung Hypobarer oder normobarer Sauerstoffmangel induzieren eine Vielzahl physiologischer Prozesse, mit denen der Organismus versucht, lokale Gewebshypoxie zu mindern. Neben Hyperventilation und Tachykardie gibt es auch Kompensationsmechanismen, welche ausschließlich im Gehirn stattfinden. Diese lokalen Mechanismen zu beleuchten, die vor allem durch Adenosin modelliert werden, hat sich diese Studie zur Aufgabe gemacht. Adenosin sammelt sich tagsüber als Produkt des Neuronenstoffwechsels im Gehirn an und erzeugt so über das Andocken an Adenosinrezeptoren (AR) Müdigkeit und Schläfrigkeit [1]. Adenosin entsteht durch den Abbau von Adenosintriphosphat (ATP) und reguliert neuronale Aktivität und Homöostase [2]. Neben dieser wichtigen Funktion in der Schlaf-Wach-Regulation spielt Adenosin auch in der neuronalen Hemmung und der damit verbundenen neuroprotektiven Wirkung unter pathophysiologischen Bedingungen, wie Hypoxie oder Ischämie, eine wichtige Rolle [3].

Von den 4 Subtypen (A1, A2A, A2B, A3) ist der A1-Adenosinrezeptor (A1AR) im gesamten Gehirn am weitesten verbreitet [4]. Studien an Ratten deuten darauf hin, dass die Wirkung von Adenosin auf den A1AR das Gehirn durch Anpassungen des zerebralen Blutflusses, des Stoffwechsels und der elektrischen Aktivität vor Sauerstoffmangel und Überanstrengung schützt [5] [6]. Diese Tierstudien zeigten, dass ein Atemgas mit einem Sauerstoffgehalt von 8–9 % – entsprechend einer Höhe von 6000–7000 m – je nach Bestimmungsmethode zu einem 2- bis 4-fachen Anstieg des Adenosinspiegels im Gehirn führt. Unter ischämischen Bedingungen werden so adaptive Veränderungen induziert, die durch o. g. Veränderungen das Gehirn schützen [7]. Adenosin als ein hemmender Neuromodulator wird während Hypoxie im Zwischenzellraum produziert oder freigesetzt. Die adenosinabhängige Aktivierung von A1AR ist laut Studien an Nagern während einer zerebralen Ischämie von Vorteil, da die Aktivierung eine schnelle und umfassende Abnahme der synaptischen Aktivität bewirkt, wenn Mäuse Hypoxie oder Sauerstoff-Glukose-Entzug ausgesetzt werden [7].

In dieser Studie untersuchten wir, ob ein 30-Minuten-Intervall akuter normobarer Hypoxie mit einer peripheren Sauerstoffsättigung (SpO₂) zwischen 70 und 75 % (Abb. 1) (Abb. 2), die einem Sauerstoffpartialdruck der Atemluft in einer mittleren Höhe von ca. 5500 m entspricht, Auswirkungen auf die A₁AR-Verfügbarkeit im menschlichen Gehirn hat, die mit den o. g. Beobachtungen erhöhter Adenosinspiegel bei Nagetieren vergleichbar sind. Dieser Anstieg des endogenen Adenosins würde den radioaktiven Tracer verdrängen und somit die mittels Positronen-Emissions-Tomografie (PET) gemessenen Tracerkonzentrationen verringern [8].

Darüber hinaus untersuchten wir andere Prozesse, die an der Vermittlung dieser Effekte beteiligt sind: Die Perfusion des Gehirns wurde mit der in der Magnetresonanztomografie (MRT) angewendeten Technik Arterial Spin Labeling (ASL) gemessen. Auch Vitalparameter wie die Herzfrequenz wurden bestimmt, um in Hypoxie bereits bekannte physiologische Regelkreise zu bestätigen [9]. Mit dem Psychomotor Vigilance Task (PVT) wurden die Auswirkungen auf Aufmerksamkeit und Reaktionszeit der Probandinnen und Probanden während des Sauerstoffmangels erfasst [10].

Haupthypothese

Die akute Hypoxieexposition steigert die Konzentration von endogenem Adenosin im menschlichen Gehirn und reduziert so die Verfügbarkeit von A₁AR im Vergleich zur Normoxie.

Nebenhypothesen

- Die Perfusion des Gehirns steigt in Hypoxie im Vergleich zu Normoxie in Abhängigkeit von der A₁AR-Verfügbarkeit an.
- Die psychomotorische Aufmerksamkeit verringert sich in Hypoxie im Vergleich zu Normoxie in Abhängigkeit von der A₁AR-Verfügbarkeit.

Material und Methoden

Probanden

Zehn gesunde, rechtshändige Probandinnen und Probanden (3 Frauen und 7 Männer; mittleres Alter $\pm$ SD, 31,3 $\pm$ 8,9 Jahre im Bereich von 19–46 Jahren) wurden in die Studie

aufgenommen. Der Body-Mass-Index betrug $24,1 \pm 2,7 \text{ kg/m}^2$ und die injizierte Aktivität betrug $208,3 \pm 39,1 \text{ MBq}$, was einer Aktivität von $2,70 \pm 0,16 \text{ MBq pro kgKG}$ entsprach. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein genehmigt. Die Probanden gaben vor der Teilnahme ihre schriftliche Einwilligung.

Protokoll

Die Probandinnen und Probanden verbrachten das 110-minütige Experiment liegend im PET/MRT des :envihab im DLR in Köln (Abb. 3). Sie atmeten durch eine Atemmaske ein variabel ein-stellbares Atemgasgemisch ein (s. unten). Minute 0 markiert den Beginn der halbstündigen Hypoxie (Abb. 1). Zur Berechnung der Verteilungsvolumina des A1AR mussten neben der Erfassung mittels PET insgesamt 8 Blutentnahmen durchgeführt werden (Spritzen Symbole). Zudem wurden 7 3-minütige Reaktionstests (PVT; Uhren Symbole) bearbeitet. Die ASL-Sequenz zur Bestimmung der Perfusion des Gehirns wurde bei -8:30 min gestartet und sammelte Daten bis zum Ende des Experiments. Die Vitalparameter wurden während der gesamten 110 Minuten erfasst.

Atemgasgemisch

Ein schnell und variabel einstellbares Atemgasgemisch wurde durch die Kombination von Druckluft (21 % Sauerstoffgehalt) mit Stickstoff angereicherter Druckluft (8 % Sauerstoffgehalt) erreicht. Das Gasgemisch wurde über einen Schlauch vom Kontrollraum in einen Reservoirbeutel geleitet, der den hohen Peak-Flow während der Inspiration kompensieren konnte. Vom Reservoirbeutel führte ein weiteres Verbindungsstück direkt in eine luftdichte Atemmaske, die derjenigen einer Spiroergometrie glich.

Aufgrund des Totraumvolumens des Reservoirbeckens, verschiedener Verbindungsschläuche und von Kompensationsmechanismen [11] betrug die durchschnittliche Zeit bis zum Erreichen einer Hypoxie (definiert durch $\text{SpO}_2 < 90 \%$) nach dem Wechsel auf mit Stickstoff angereicherte Druckluft im Durchschnitt etwa 2,5 min.

PET/MRT-Datenerfassung

PET und ASL wurden mit einem 3-Tesla-PET/MRT-System (Biograph mMR [VE11P]; Siemens Healthineers) gemessen [12]. Ergänzt wurden diese Messdaten durch hochauflösende anatomische dreidimensionale T1-gewichtete MRT-Bilder. Das PET/MRT-System war mit einer 32-Kanal-Kopfspule ausgestattet.

Arterial Spin Labeling (ASL) Die Perfusionsbilder wurden im MRT mit einer ASL-Sequenz aufgenommen. ASL ist eine nichtinvasive und nichtionisierende MRT-Technik, die die Gewebepfusion misst, indem sie arterielle Wassermoleküle im Blut magnetisch markiert und so als körpereigenen Tracer verwendet. Jeweils ein Zyklus bestand aus Markierung und 4 Messungen nach 0,25–1,9 s (sog. Post-Label Delays, PLD). Im Durchschnitt wurden 6 Sequenzen vor, 22 während und 11 nach der Hypoxie gemessen, was einer Dauer von 8,5 min vor der Hypoxie, 30 min während der Hypoxie und 15 min nach der Hypoxie entsprach.

[¹⁸F]CPFPX-PET

Die Verfügbarkeit von A1AR wurde mit dem hochselektiven und gut etablierten Tracer 8-Cyclopentyl-3-(3-[¹⁸F]fluoropropyl)-1-propylxanthin ([¹⁸F]CPFPX) quantifiziert, wobei eine in früheren Studien bereits etablierte Methode verwendet wurde [13] [14] [15]. Sie wird als Verteilungsvolumen VT gemessen. Diese Methode basiert auf der kompetitiven Bindung von [¹⁸F]CPFPX und dem endogenen Agonisten Adenosin am A1AR im menschlichen Gehirn.

Die A1AR-Verfügbarkeit wurde, wie in [16] beschrieben, abgeschätzt und basierte auf dem Verteilungsvolumen im Steady-State in Normoxie (VT, Normoxia; –20 bis 0 min) und Hypoxie (VT, Hypoxia; 15–30 min). Der Lassen-Plot wurde verwendet, um die Belegung durch Auftragen der Differenz des Verteilungsvolumens zwischen Normoxie und Hypoxie (VT, Normoxia-VT, Hypoxia) gegenüber dem Verteilungsvolumen bei Normoxie (VT, Normoxia) abzuschätzen, wobei die Steigung der Regressionsgeraden der Belegung entspricht [17] [18].

Vitalparameter

Um die Sicherheit während der Studie zu gewährleisten und zuverlässige Daten zu sammeln, wurde die Herzfrequenz mit 2 verschiedenen Messmethoden an 3 verschiedenen Körperstellen und die Sauerstoffsättigung mit 2 unabhängigen SpO2-Sensoren an beiden Händen bestimmt.

Es wurde ein Vier-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) aufgenommen und zusätzlich mit dem Expression MR400 Patientenmonitor (Philipps) von einem Anästhesisten überwacht. Darüber hinaus wurde die Sauerstoffsättigung an beiden Händen mit einem kabelgebundenen bzw. einem drahtlosen Gerät gemessen. Die von jedem dieser Geräte unabhängig voneinander

gemessene Herzfrequenz wurde mit den EKG-Daten verglichen. Auf diese Weise wurde eine zuverlässige Messung der Herzfrequenz erreicht.

Der kabelgebundene SpO₂-Sensor an der linken Hand war mit der WinDaq-Datenerfassungssoftware (WinDaq Pro + DI-720 Acquisition) verbunden, die die Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung einmal pro Sekunde speicherte.

Der drahtlose MRT-SpO₂-Sensor (Siemens) an der rechten Hand wurde ebenfalls kontinuierlich abgelesen. Der linke Unterarm wurde auf 38 °C erwärmt, um das Blut für die venöse Blutentnahme zu arterialisieren. Die erhöhte Durchblutung des Arms führte als erwünschte Nebenwirkung zu einer extrem zuverlässigen Messung des SpO₂. Diese kontinuierlich gemessene Sauerstoffsättigung wurde einmal pro Minute notiert. Für die statistische Auswertung wurde der Mittelwert aus beiden Messungen verwendet.

Psychomotor Vigilance Task (PVT)

Die psychomotorische Aufmerksamkeit wurde mit dem PVT ermittelt. Der PVT ist ein visueller Reaktionstest, der eine geringe Lernkurve aufweist [19]. Er wird häufig in Studien zum menschlichen Schlaf und zur Chronobiologie verwendet, um die Aufmerksamkeit zu beurteilen. Da der 3-Minuten-PVT ebenso zuverlässig ist wie der 10-Minuten-PVT [10], wurde die verkürzte Version verwendet, um eine Überschneidung mit den alle 10 min stattfindenden Blutentnahmen zu vermeiden. Wir führten den Test 7-mal im Abstand von 10 min durch: 2-mal vor der Hypoxie, 3-mal während der Hypoxie und 2-mal nach der Hypoxie (Abb. 1).

Statistische Analyse

Für die statistische Auswertung wurden Excel (Microsoft), MATLAB (MathWorks) und SAS (SAS-Institute) verwendet. Die Daten wurden, sofern nicht anders gekennzeichnet, als Mittelwert und Standardabweichung angegeben.

„Normoxie“ wurde definiert als die Zeit vor dem Einsetzen der Hypoxie (Minuten –15 bis 0) (Abb. 1). Es kann davon ausgegangen werden, dass sich in der akuten Phase nach Rückkehr zur Normoxie aufgrund verschiedener Kompensationsmechanismen eine Vielzahl von Mechanismen und Wirkungen überschneiden [11]. Daher verwendeten wir die Zeit kurz

nach der Rückkehr zu normoxischen Bedingungen (Minuten 30–50 nach Beginn der Hypoxie) (Abb. 1) nicht für die statistische Analyse. Konkret verwendeten

wir folgende Messungen/Messzeiten, um die mittleren Werte für Normoxie zu ermitteln: 20 min für PET (Minuten –20 bis 0), 7 min für ASL (Minuten –7 bis 0), 8 min für Herzfrequenz (Minuten –8 bis 0) und 2 PVTs (PVT 1 und 2) vor Beginn der Hypoxie.

Aufgrund ähnlicher Kompensationsmechanismen, die die ersten Minuten der Hypoxie prägen, ermittelten wir die mittleren Werte für „Hypoxie“ ausschließlich von Minute 15–30 nach Beginn der Hypoxie für PET, ASL und Herzfrequenz sowie den 4. und 5. PVT. Wir berechneten die relative Veränderung der Hypoxie im Vergleich zur Normoxie für jede Person und jede Modalität.

Für die Analyse der PET- und ASL-Daten wurden gemischte ANOVAs mit Proband als Zufallsfaktor und Bedingung (Normoxie, Hypoxie), Region (7 Hirnregionen) und Interaktion zwischen Bedingung und Region als feste Faktoren verwendet. Die Ergebnisse wurden post hoc mit der Bonferroni-Holm-Prozedur für multiple Vergleiche adjustiert. Die PVT-Geschwindigkeit wurde entsprechend mit einer gemischten ANOVA mit der Bedingung als festem Faktor analysiert. Die Normalverteilung der Residuen wurde mit Q-Q-Plots und Shapiro-Wilk-Tests bestätigt. Da die Herzfrequenzdaten nicht normalverteilt waren, wurde ein Wilcoxon-Signed-Rank-Test verwendet, um die Herzfrequenz zwischen den Bedingungen zu vergleichen. Das Signifikanzniveau betrug 5 %.

Ergebnisse

Während der Hypoxie war die A1AR-VT, die die durch PET bestimmte A1AR-Verfügbarkeit widerspiegelt, in allen 7 untersuchten Hirnregionen signifikant reduziert (Abb. 4). Die Verringerung der VT reichte von einer Abnahme von 11,5 % im Okzipitallappen bis zu einer Abnahme von 17,9 % im Striatum. Darüber hinaus lagen die Veränderungen der Belegungsgrade aus den Lassen-Plots zwischen $10,3 \pm 19,7$ %.

Die mittlere Durchblutung der grauen Hirnsubstanz aller untersuchten Hirnregionen stieg signifikant zwischen 27,4 und 44,9 % an (Abb. 5). Ein Anstieg der Durchblutung trat fast unmittelbar nach Beginn der Hypoxie auf und erreichte etwa 20 min nach Beginn der Hypoxie einen Höchstwert (Abb. 5b).

Die Herzfrequenz während Hypoxie stieg im Vergleich zur Normoxie um durchschnittlich 19 % ($P = 0,0039$). Der zeitliche Verlauf ist in Abb. 2 dargestellt. Die Herzfrequenz stieg bereits deutlich an, bevor der SpO₂-Wert unter 90 % fiel. Nach etwa 5 min erreichte die Herzfrequenz ihren Höhepunkt.

Die durchschnittliche Reaktionszeit der Probanden verlängerte sich bei Hypoxie um 4,6 % oder 12 ms. Entsprechend war die Reaktionsgeschwindigkeit um 4,3 % verringert ($P = 0,0021$). Die Verringerung der PVT-Geschwindigkeit war nach 15 min Hypoxie stabil.

Es wurde keine signifikante lineare oder monotone Korrelation (Pearson und Spearman) zwischen den relativen Veränderungen der VT, der Perfusion oder der psychomotorischen Aufmerksamkeit festgestellt.

Diskussion

Wir untersuchten die Auswirkungen einer akuten 30-Minuten-Hypoxieexposition, die zu einer SpO₂ von knapp über 70 % führte, auf das menschliche Gehirn bei 10 gesunden Probandinnen und Probanden. Die Haupthypothese konnte bestätigt werden, da wir mithilfe des selektiven Tracers [¹⁸F]CPFPX [20] eine global reduzierte zerebrale A1AR-Verfügbarkeit feststellten. Diese reichte von 11,5 % im Okzipitallappen bis 17,9 % im Striatum. Die Ergebnisse konnten auch im Lassen-Plot reproduziert werden, der die Veränderung der A1AR-Belegung zeigt [16] [18] [21]. Da diese Unterschiede in allen untersuchten Hirnregionen beobachtet werden konnten, weist dies auf einen globalen Anstieg des endogenen Adenosins unter hypoxischen Bedingungen hin. Diese Ergebnisse stellen nach unserem Wissen den ersten indirekten Beweis für einen Anstieg des zerebralen Adenosinspiegels während Hypoxie beim Menschen dar. Entsprechende Hypothesen auf der Grundlage von Tiermodellen konnten somit bestätigt werden [5] [6] [7].

Wie erwartet sahen wir beim Menschen im Vergleich zum Tiermodell [5] [6] [7] einen geringeren Anstieg des Adenosins, da die Ratten geringeren normobaren Sauerstoffkonzentrationen (8–9 %) und mehreren Durchgängen von Hypoxie ausgesetzt wurden. Zudem waren die Nager narkotisiert.

Alle 7 von uns untersuchten Gehirnregionen zeigten eine geringere A1AR-Verfügbarkeit, dennoch müssen folgende interregionale Unterschiede berücksichtigt werden: Die A1AR-Verfügbarkeit im Striatum nahm stärker ab (17,9 %) als in anderen Regionen wie dem

Okzipitallappen (11,5 %). Die besondere Anfälligkeit des Striatums für Hypoxie wurde bereits beschrieben [22], die genau- en zugrunde liegenden Mechanismen bleiben jedoch weiterhin unklar. Die Sauerstoffsättigung war gut steuerbar und kontrollierbar ($73,0 \pm 1,2$ % in Hypoxie), weshalb interindividuelle Abweichungen im VT keine signifikanten Korrelationen zum SpO₂ zeigten. Zukünftige Forschung zur Bestimmung der interregionalen Unterschiede im menschlichen Gehirn ist daher weiterhin erforderlich.

Neben der interregionalen muss auch die interindividuelle Variabilität berücksichtigt werden: Bei einem einzigen Probanden in unserer Studie stieg das VT während der Hypoxie im Gegensatz zu allen anderen Individuen an. Auch die Herzfrequenz war im Gegensatz zu sämtlichen anderen Probandinnen und Probanden während der Hypoxie nicht erhöht, sondern verringerte sich im Vergleich zum normoxischen Ausgangswert atypisch um 4 % (mittlerer An- stieg der Herzfrequenz bei allen anderen 9 Individuen: 21,4 %). Wir gehen davon aus, dass bei diesem Probanden andere Faktoren wie z. B. Aufregung und/oder Angst in der unbekannten Umgebung (MRT, Atemmaske, Lärm, Blutentnahmen etc.) während der anfänglichen Normoxiephase größer waren und daher etwaige spätere Wirkungen des Adenosins durch diese Stimuli und Auswirkungen des Sympathikus überlagert wurden. Eine weitere Möglichkeit ist die äußerst individuelle biochemische Reaktion jedes Menschen auf Hypoxie. Es ist bekannt, dass Hypoxie eine Vielzahl von Reaktionen auslöst, sodass auch eine seltene individuelle Genvariante für diese Reaktion verantwortlich sein könnte [23]. Da wir keinerlei Anzeichen für einen Messfehler sahen, schlossen wir diesen Pro- banden nicht von der Analyse aus.

Frühere Studien zeigten, dass unzureichender Schlaf zu einer erhöhten Verfügbarkeit von A₁AR beim Menschen führt [13] [24] [25]. Durch das Studiendesign und die Verwendung von ActiGraph- Aktivitätsmonitoren (Acti Graph LLC) wurde sichergestellt, dass sich die Probandinnen und Probanden im ausgeruhten Zustand befanden und interindividuelle Unterschiede nicht von unterschiedlichem Schlafverhalten ausgelöst wurden. Da die Studie nicht bei allen Probandinnen und Probanden zur gleichen Tageszeit durch- geführt werden konnte, korrelierten wir die Uhrzeit der Untersuchung mit den relativen Veränderungen der VT. Wir fanden keine signifikanten Korrelationen bezüglich der Tageszeit. Dementsprechend kann eine Auswirkung der Tageszeit auf die Testergebnisse ausgeschlossen werden. Die geringe Altersspanne in unserer Studie (19,5–46,4 Jahre) verringerte die Varianz in den

Daten aufgrund des Alters [25].

Des Weiteren mussten Probandinnen und Probanden vor der Studie 7 Tage auf Koffein verzichten, da diese psychoaktive Substanz kompetitiv bis zu 44 % der [18 F]CPFPX-Bindung verdrängt [16]. Somit wurden mögliche Auswirkungen von Koffeinkonsum oder Entzugerscheinungen auf die gemessene A1AR-Verfügbarkeit ausgeschlossen [26] [27].

Die von uns festgestellte Änderung der zerebralen Perfusion kann als Störfaktor ausgeschlossen werden, da dies nur einen geringen Einfluss auf die Verteilung von Tracern im Gehirn hat [28]. Selbst für den unwahrscheinlichen Fall, dass der veränderte Blutfluss eine geringe Auswirkung hätte, wäre der Effekt der gesteigerten Gehirnperfusion dem beobachteten Rückgang der A1AR-Verfügbarkeit entgegengesetzt. Auch ein Anstieg der Blutviskosität – bekannt bei chronischer Hypoxie – kann bei akuter Hypoxie ausgeschlossen werden [29].

Aufgrund seiner ubiquitären Verteilung im Gehirn [4], ist der A1AR ein wichtiges Ziel für zukünftige therapeutische Interventionen. Ein genaueres Verständnis von Hypoxie und den damit verbundenen Auswirkungen auf den A1AR könnte den Weg zu wirksameren Interventionen und/oder Medikamenten ebnen. Studien an Mäusen zeigten, dass die Antagonisierung von A1AR eine protektive Wirkung bei Tauopathien hat und diese sogar rückgängig machen kann [30], was potenzielle Behandlungen der Alzheimer-Krankheit möglich macht. Koffein kann durch die Hemmung des A1AR die kurzfristige Leistungsfähigkeit unter nichtischämischen hypoxischen Bedingungen verbessern. Es gibt Studien, die die Sicherheit der Einnahme von Koffein unter moderaten hypoxischen Bedingungen in großer Höhe belegen und zeigen, dass Bedenken hinsichtlich Dehydrierung [31] und erhöhtem Blutdruck [32] höchstwahrscheinlich übertrieben sind. Für gewohnheitsmäßige Koffeinkonsumenten ist es sogar gefährlich, den Koffeinkonsum in der Höhe einzustellen, da die Entzugerscheinungen denen der akuten Höhenkrankheit ähneln. Koffein kann auch geistige und körperliche Leistungsfähigkeit unter hypoxischen Bedingungen verbessern [31] [33]. Die erhöhte Leistungsfähigkeit ist nicht nur bei der objektiven Erschöpfung messbar, sondern auch bei der subjektiven Wahrnehmung von Müdigkeit [33]. Erhöhte Adenosinspiegel beeinträchtigen somit nicht nur die psychomotorische Aufmerksamkeit, sie sind auch für die Wahrnehmung von Leistungsfähigkeit und Müdigkeit von entscheidender Bedeutung.

Diese Wahrnehmung wird regelmäßig von finnischen Militärpiloten trainiert, die in Hypoxie die Auswirkungen von Sauerstoffmangel auf die Wahrnehmung und Informationsverarbeitung erkennen müssen. Dieses regelmäßige Training schärft das Bewusstsein für potenziell gefährliche Episoden von Hypoxie im Cockpit [34]. Die erhöhte Aufmerksamkeit aus dem ersten Training hält dabei bis zu 2,4 Jahre an. Diese langanhaltende Verbesserung der Wahrnehmung von Hypoxiesymptomen unterstreicht die Notwendigkeit umfassenderer Studien, um die genaue Rolle von Adenosin bei der Modulation von Hypoxie und ihrer Wahrnehmung aufzuklären.

Hypoxie kann auch als potenzielle Therapie bei verschiedenen Krankheiten eingesetzt werden. Es gibt eine Vielzahl explorativer Untersuchungen, die vielseitiges therapeutisches Potenzial von moderatem Sauerstoffmangel aufzeigen: Hypoxie reguliert hämatologische, metabolische, angiogene und neurale Anpassungen. Bei Darmkrebs hat systemische Hypoxie in Kombination mit Bewegung nicht nur positive prognostische Auswirkungen, sondern verbessert auch die Lebensqualität [35]. Darüber hinaus kann intermittierende Hypoxie über einen Zeitraum von 24 Wochen auch präventiv eingesetzt werden, um die Körperfettmasse positiv zu beeinflussen, Entzündungsparameter zu senken und Marker des Knochenumbaus zu verbessern [36]. Die Kombination von Hypoxie und Krafttraining führt zu Schwankungen der Kalzium-, Phosphat-, Bikarbonat-, Cortisol- und Wachstumshormonspiegel [37]. Die genauen physiologischen Mechanismen hinter diesen Veränderungen sind weiterhin ungeklärt, sie scheinen jedoch nicht auf Veränderungen in der Hypothalamus-Hypophysen-Achse zurückzugehen, sondern auf Erschöpfung und Laktatanhäufung während des Trainings [38].

Weiteres therapeutisches Potenzial erklärt sich aus den sozio-ökonomischen Auswirkungen von ischämischen Schlaganfällen, welche 87 % aller Schlaganfälle ausmachen [39] und durch einen lokalen Sauerstoffmangel im Gehirn gekennzeichnet sind. Es wurde im Mausmodell gezeigt, dass A1AR und seine partiellen Agonisten die Wiederherstellung der synaptischen Übertragung nach einem ischämischen Schlaganfall erheblich unterstützen [40]. Der A1AR spielt außerdem eine zentrale Rolle bei der Aktivierung, Proliferation und Entzündung von Gliazellen nach einem experimentellen Schlaganfall bei Ratten [41]. Dies zeigt die vielen möglichen Anwendungen zukünftiger Medikamente. Weitere Forschung ist erforderlich, um diese potenzielle Behandlung von ischämischen Schlaganfällen besser zu verstehen. Die

jährlichen Kosten dieses Krankheitsbilds in Europa belaufen sich auf etwa 60 Mrd. Euro [42], zudem ist der Schlaganfall die häufigste Ursache für erworbene Behinderungen im Erwachsenenalter in Deutschland [43]. Aufgrund der alternden Bevölkerung ist eine wirksamere Behandlung in Zukunft von entscheidender Bedeutung.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen sich mit einem hypoxiebedingten Anstieg der zerebralen Adenosinfreisetzung erklären. Aufgrund der geringen De-novo-Synthese von Adenosin im Gehirn [44] wird derzeit untersucht, ob die Hauptquelle von Adenosin bei nichtischämischer Hypoxie intrazellulär oder extrazellulär liegt. Es konnten bei schwerer Hypoxie in Mäusen für beide Pathways In-vitro- und In-vivo-Nachweise erbracht werden [7]. Zukünftige Forschung sollte die dem Anstieg des extrazellulären Adenosins zugrunde liegenden Wege und individuelle Merkmale genau bestimmen, die bei anderen A1AR-abhängigen Wegen bereits bekannt sind [14].

Die bekannte Wirkung von Adenosin auf das Gehirn lässt darauf schließen, dass der A1AR zur interindividuellen Variabilität beiträgt, die bei Hypoxietoleranz beobachtet wird. Somit könnte er auch als Ziel für Gegenmaßnahmen dienen. Unsere Studie ergab einen klaren Zusammenhang zwischen Sauerstoffmangel und einer verminderten Verfügbarkeit des A1AR-Rezeptors. Die Ergebnisse können jedoch nur ein erster Schritt sein, um die Auswirkungen von Hypoxie und Gegenmaßnahmen wie Koffein auf das menschliche Gehirn vollständig zu verstehen.

Die Perfusion der grauen Substanz des Gehirns stieg in Hypoxie von 27,4 % im Striatum bis zu 44,9 % im Parietallappen an. Es wurde eine zeitlich hochauflösende ASL-Sequenz verwendet, die unempfindlich gegenüber Änderungen der Arterial Arrival Time (AAT) ist [45] [46] [47]. Die Ergebnisse früherer Perfusionsstudien bei Hypoxie wurden somit bestätigt [45].

Zusätzlich zur gesteigerten Perfusion des Gehirns in Hypoxie konnte auch eine Verkürzung der AAT um 9,6 % von 1,04 s in Normoxie auf 0,94 s in Hypoxie beobachtet werden. Somit wird das Gehirn während akuter Hypoxie nicht nur besser perfundiert, auch das Blut wird dem Gehirn schneller zur Verfügung gestellt.

Die Herzfrequenz stieg unter hypoxischen Bedingungen signifikant um 19 % an. Somit wurde der bereits beschriebene Anstieg der Herzfrequenz unter Hypoxie [9] von uns bestätigt. Darüber hinaus konnten wir aufgrund der hohen zeitlichen Auflösung unserer

Datenerfassung den Verlauf und die Geschwindigkeit der Anpassung der Herzfrequenz an akute Hypoxie beobachten.

Mit Einsetzen der Hypoxie stieg die Herzfrequenz innerhalb von 2 min rapide an, noch bevor die SpO₂ unter 90 % fiel. Dieser Pulsanstieg erfolgte schneller als die Veränderung der A₁AR-Verfügbarkeit und war vergleichbar mit der Geschwindigkeit der Veränderung der Hirnperfusion. Nach Erreichen eines Plateaus nach etwa 5 min Hypoxie blieb die Herzfrequenz bei allen Probandinnen und Probanden konstant erhöht. Nach Rückkehr zu 21-prozentiger Sauerstoffversorgung sank die Herzfrequenz rapide auf das Ausgangsniveau zurück, sogar noch bevor die SpO₂ wieder auf normoxische Werte angestiegen war.

Die psychomotorische Vigilanz der Probandinnen und Probanden verschlechterte sich in Hypoxie. Die durchschnittliche Reaktionszeit verlängerte sich um 4,6 % (12 ms), und die Reaktionsgeschwindigkeit verringerte sich um 4,3 %. Diese Beeinträchtigung der Reaktionszeit ist vergleichbar mit einer Blutalkoholkonzentration von 0,06 ‰ [48].

Diese durch Hypoxie verursachte Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit und die Rückkehr zum Ausgangswert in Normoxie fanden im Vergleich zu den Änderungen der Herzfrequenz und Perfusion langsamer statt. Dies deutet darauf hin, dass komplexere Funktionen des Gehirns, wie die Reaktionsgeschwindigkeit und psychomotorische Vigilanz, die von der Verarbeitung in verschiedenen Hirnregionen abhängig sind, träger auf hypoxische Reize reagieren als schnelle physiologische Regelkreise wie Perfusion oder Herzfrequenz [49].

Trotz signifikanter Ergebnisse sowohl beim PVT als auch bei der A₁AR-Verfügbarkeit waren die beiden Werte nicht korreliert.

Zur Steigerung der psychomotorischen Vigilanz konsumieren viele Menschen täglich Koffein, um die durch Adenosin vermittelte Müdigkeit am A₁AR zu antagonisieren. Unter hypoxischen Bedingungen wirkt Koffein aber nicht nur der tatsächlich messbaren objektiven Erschöpfung entgegen, sondern auch der subjektiven Wahrnehmung von Müdigkeit [33]. Dies weist darauf hin, dass erhöhte Adenosinspiegel die psychomotorische Aufmerksamkeit und damit das Empfinden von Hypoxie beeinflussen können.

Zusammenfassung

Eine kurzzeitige Reduktion der Sauerstoffsättigung auf 70–75 % (entsprechend einem Sauerstoffpartialdruck der Atemluft auf etwa 5500 m) steigert die zerebrale Perfusion und beeinträchtigt die kognitive Leistungsfähigkeit, während gleichzeitig die A1AR-Verfügbarkeit reduziert ist. Nach unserem Wissen stellt dies die erste Studie dar, welche die verringerte A1AR-Verfügbarkeit unter Hypoxie im menschlichen Gehirn zeigt.

Diese Ergebnisse lassen sich mit einer hypoxieinduzierten Ausschüttung von Adenosin im menschlichen Gehirn und einer dadurch erhöhten Belegung des A1AR vereinbaren.

Aufgrund der bereits bekannten inhibitorischen neuromodulatorischen Eigenschaften von Adenosin könnte der A1AR zur Variabilität der Hypoxietoleranz beitragen und für zukünftige Erforschung von Gegenmaßnahmen entscheidend sein.

Interessenkonflikt

Alexander Drzezga meldet die folgenden Interessenkonflikte: Forschungsunterstützung von Siemens Healthineers, Life Molecular Imaging, GE HealthCare, AVID Radiopharmaceuticals, SOFIE, Eisai, Novartis/AAA und Ariceum Therapeutics; Referentenhonorare von oder Mitgliedschaft in Beiräten von Siemens Healthineers, Sanofi, GE HealthCare, Biogen, Novo Nordisk, Invicro, Novartis/AAA und Bayer Vital; Besitz von Aktien von Siemens Healthineers, Lantheus Holdings, Structured Therapeutics und ImmunoGen; und Patent EP3765097A1 für ¹⁸F-JK-PSMA-7 (20.1.2021).

Die anderen Autor*innen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Danksagung

Wir danken den Teilnehmenden an unserer Studie für ihr Engagement und den Kolleginnen und Kollegen an DLR und FZJ für ihre Unterstützung. This research was originally published in J Nucl Med [50].

Literatur

[1] Lazarus M, Chen JF, Huang ZL et al. Adenosine and Sleep. Handb Exp Pharmacol 2019; 253: 359–381. DOI: 10.1007/164_2017_36

- [2] Dunwiddie TV, Masino SA. The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 31–55. DOI: 10.1146/annurev.neuro.24.1.31
- [3] Fredholm BB, Chen JF, Cunha RA et al. Adenosine and brain function. *Int Rev Neurobiol* 2005; 63: 191–270. DOI: 10.1016/s0074-7742(05)63007-3
- [4] Ribeiro JA, Sebastiao AM, de Mendonca A. Adenosine receptors in the nervous system: pathophysiological implications. *Prog Neurobiol* 2002; 68: 377–392. DOI: 10.1016/s0301-0082(02)00155-7
- [5] Zetterstrom T, Vernet L, Ungerstedt U et al. Purine levels in the intact rat brain. Studies with an implanted perfused hollow fibre. *Neurosci Lett* 1982; 29: 111–115. DOI: 10.1016/0304-3940(82)90338-x
- [6] Phillis JW, O'Regan MH, Perkins LM. Adenosine 5'-triphosphate release from the normoxic and hypoxic in vivo rat cerebral cortex. *Neurosci Lett* 1993; 151: 94–96. DOI: 10.1016/0304-3940(93)90054-o
- [7] Chu S, Xiong W, Zhang D et al. Regulation of adenosine levels during cerebral ischemia. *Acta Pharmacol Sin* 2013; 34: 60–66. DOI: 10.1038/aps.2012.127
- [8] Elmenhorst D, Garibotto V, Prescher A et al. Adenosine A₁ receptors in human brain and transfected CHO cells: Inhibition of [³H]CPFPX binding by adenosine and caffeine. *Neurosci Lett* 2011; 487: 415–420. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.10.068
- [9] Joyce W, Wang T. Regulation of heart rate in vertebrates during hypoxia: A comparative overview. *Acta Physiol (Oxf)* 2022; 234: e13779. DOI: 10.1111/apha.13779
- [10] Benderoth S, Hörmann HJ, Schießl C et al. Reliability and validity of a 3-min psychomotor vigilance task in assessing sensitivity to sleep loss and alcohol: fitness for duty in aviation and transportation. *Sleep* 2021; 44: zsab151. DOI: 10.1093/sleep/zsab151
- [11] Mirna M, Bimpong-Buta NY, Hoffmann F et al. Exposure to acute normobaric hypoxia results in adaptations of both the macro- and microcirculatory system. *Sci Rep* 2020; 10: 20938. DOI: 10.1038/s41598-020-77724-5
- [12] Delso G, Furst S, Jakoby B et al. Performance measurements of the Siemens mMR integrated whole-body PET/MR scanner. *J Nucl Med* 2011; 52: 1914–1922. DOI: 10.2967/jnumed.111.092726

- [13] Elmenhorst D, Elmenhorst EM, Hennecke E et al. Recovery sleep after extended wakefulness restores elevated A(1) adenosine receptor availability in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114: 4243–4248. DOI: 10.1073/pnas.1614677114
- [14] Elmenhorst EM, Elmenhorst D, Benderoth S et al. Cognitive impairments by alcohol and sleep deprivation indicate trait characteristics and a potential role for adenosine A1 receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115: 8009–8014. DOI: 10.1073/pnas.1803770115
- [15] Bauer A, Holschbach MH, Cremer M et al. Evaluation of 18F-CPFPX, a novel adenosine A1 receptor ligand: in vitro autoradiography and high-resolution small animal PET. *J Nucl Med* 2003; 44: 1682–1689
- [16] Elmenhorst D, Meyer PT, Matusch A et al. Caffeine occupancy of human cerebral A1 adenosine receptors: in vivo quantification with 18F-CPFPX and PET. *J Nucl Med* 2012; 53: 1723–1729. DOI: 10.2967/jnumed.112.105114
- [17] Lassen NA, Iida H, Kanno I. Parametric imaging in nuclear medicine. *Ann Nucl Med* 1995; 9: 167–170. DOI: 10.1007/bf03168396
- [18] Cunningham VJ, Rabiner EA, Slifstein M et al. Measuring drug occupancy in the absence of a reference region: the Lassen plot re-visited. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30: 46–50. DOI: 10.1038/jcbfm.2009.190
- [19] Urry E, Landolt HP. Adenosine, caffeine, and performance: from cognitive neuroscience of sleep to sleep pharmacogenetics. *Curr Top Behav Neurosci* 2015; 25: 331–366. DOI: 10.1007/7854_2014_274
- [20] Leung K. 8-Cyclopentyl-3-(3-[(18F)fluoropropyl]-1-propyl)xanthine. In: *Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD)*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2004
- [21] Lassen NA, Bartenstein PA, Lammertsma AA et al. Benzodiazepine Receptor Quantification in vivo in Humans Using [¹¹C]Flumazenil and PET: Application of the Steady-State Principle. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15: 152–165. DOI: 10.1038/jcbfm.1995.17
- [22] Calabresi P, Pisani A, Mercuri NB et al. On the mechanisms underlying hypoxia-induced membrane depolarization in striatal neurons. *Brain* 1995; 118 (Pt 4): 1027–1038. DOI: 10.1093/brain/118.4.1027

- [23] Miguel PM, Silveira PP. Neonatal Hypoxia Ischemia and Individual Differences in Neurodevelopmental Outcomes. *JAMA Pediatr* 2020; 174: 803. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.0537
- [24] Elmenhorst D, Meyer PT, Winz OH et al. Sleep deprivation increases A1 adenosine receptor binding in the human brain: a positron emission tomography study. *J Neurosci* 2007; 27: 2410–2415. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5066-06.2007
- [25] Meyer PT, Elmenhorst D, Boy C et al. Effect of aging on cerebral A1 adenosine receptors: A [¹⁸F]CPFPX PET study in humans. *Neurobiol Aging* 2007; 28: 1914–1924. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.08.005
- [26] Ribeiro JA, Sebastião AM. Caffeine and adenosine. *J Alzheimers Dis* 2010; 20 Suppl 1: S3–S15. DOI: 10.3233/jad-2010-1379
- [27] Juliano LM, Griffiths RR. A critical review of caffeine withdrawal: empirical validation of symptoms and signs, incidence, severity, and associated features. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 176: 1–29. DOI: 10.1007/s00213-004-2000-x
- [28] Sander CY, Mandeville JB, Wey HY et al. Effects of flow changes on radiotracer binding: Simultaneous measurement of neuroreceptor binding and cerebral blood flow modulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2019; 39: 131–146. DOI: 10.1177/0271678x17725418
- [29] Buono M, Rostomily K. Acute normobaric hypoxia does not increase blood or plasma viscosity. *Clin Hemorheol Microcirc* 2021; 78: 461–464. DOI: 10.3233/ch-211125
- [30] Anglada-Huguet M, Endepols H, Sydow A et al. Reversal of Tau-Dependent Cognitive Decay by Blocking Adenosine A1 Receptors: Comparison of Transgenic Mouse Models with Different Levels of Tauopathy. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 9260. DOI: 10.3390/ijms24119260
- [31] Hackett PH. Caffeine at high altitude: java at base cAMP. *High Alt Med Biol* 2010; 11: 13–17. DOI: 10.1089/ham.2009.1077
- [32] Sparks K, Wehling RR, Acharya S et al. 0106 The Effects of Caffeine on Blood Pressure and Cognitive Performance in Hypoxic Conditions on the Slopes of Mt. Everest. *Sleep* 2020; 43 Suppl 1: A42. DOI: 10.1093/sleep/zsaa056.104

- [33] Smirmaul BP, de Moraes AC, Angius L et al. Effects of caffeine on neuromuscular fatigue and performance during high-intensity cycling exercise in moderate hypoxia. *Eur J Appl Physiol* 2017; 117: 27–38. DOI: 10.1007/s00421-016-3496-6
- [34] Leinonen A, Varis N, Kokki H et al. Normobaric hypoxia training in military aviation and subsequent hypoxia symptom recognition. *Ergonomics* 2021; 64: 545–552. DOI: 10.1080/00140139.2020.1842514
- [35] Pérez Regalado S, León J, Feriche B. Therapeutic approach for digestive system cancers and potential implications of exercise under hypoxia condition: what little is known? a narrative review. *J Cancer Res Clin Oncol* 2022; 148: 1107–1121. DOI: 10.1007/s00432-022-03918-1
- [36] Timon R, González-Custodio A, Vasquez-Bonilla A et al. Intermittent Hypoxia as a Therapeutic Tool to Improve Health Parameters in Older Adults. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19:5339. DOI: 10.3390/ijerph19095339
- [37] Timon R, Olcina G, Padial P et al. Effects of Resistance Training in Hypobaric vs. Normobaric Hypoxia on Circulating Ions and Hormones. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19:3436. DOI: 10.3390/ijerph19063436
- [38] Richalet JP, Letournel M, Souberbielle JC. Effects of high-altitude hypoxia on the hormonal response to hypothalamic factors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 299: R1685–R1692. DOI: 10.1152/ajpregu.00484.2010
- [39] Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141: e139–e596. DOI: 10.1161/cir.0000000000000757
- [40] Martire A, Lambertucci C, Pepponi R et al. Neuroprotective potential of adenosine A1 receptor partial agonists in experimental models of cerebral ischemia. *J Neurochem* 2019; 149: 211–230. DOI: 10.1111/jnc.14660
- [41] Joya A, Ardaya M, Montilla A et al. In vivo multimodal imaging of adenosine A1 receptors in neuroinflammation after experimental stroke. *Theranostics* 2021; 11: 410–425. DOI: 10.7150/thno.51046
- [42] Luengo-Fernandez R, Violato M, Candio P et al. Economic burden of stroke across Europe: A population-based cost analysis. *Eur Stroke J* 2020; 5: 17–25. DOI:

10.1177/2396987319883160

[43] Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E et al. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke* 2020; 51: 2418–2427. DOI: 10.1161/strokeaha.120.029606

[44] Camici M, Micheli V, Ipata PL et al. Pediatric neurological syndromes and inborn errors of purine metabolism. *Neurochem Int* 2010; 56: 367–378. DOI: 10.1016/j.neuint.2009.12.003

[45] Harris AD, Murphy K, Diaz CM et al. Cerebral blood flow response to acute hypoxic hypoxia. *NMR Biomed* 2013; 26: 1844–1852. DOI: 10.1002/nbm.3026

[46] Rogan M, Friend AT, Rossetti GM et al. Hypoxia alters posterior cingulate cortex metabolism during a memory task: A (1)H fMRS study. *Neuroimage* 2022; 260: 119397. DOI: 10.1016/j.neuro-image.2022.119397

[47] Alsop DC, Detre JA, Golay X et al. Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia. *Magn Reson Med* 2015; 73: 102–116. DOI: 10.1002/mrm.25197

[48] Elmenhorst D, Elmenhorst EM, Luks N et al. Performance impairment during four days partial sleep deprivation compared with the acute effects of alcohol and hypoxia. *Sleep Med* 2009; 10: 189–197. DOI: 10.1016/j.sleep.2007.12.003

[49] Chroboczek M, Kujach S, Luszczuk M et al. Acute Normobaric Hypoxia Lowers Executive Functions among Young Men despite Increase of BDNF Concentration. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 10802. DOI: 10.3390/ijerph191710802

[50] Michno M, Schmitz J, Foerges AL et al. Effect of Acute Hypoxia Exposure on the Availability of A1 Adenosine Receptors and Perfusion in the Human Brain. *J Nucl Med* 2025; 66: 142–149. DOI: 10.2967/jnumed.124.268455

Abbildungen

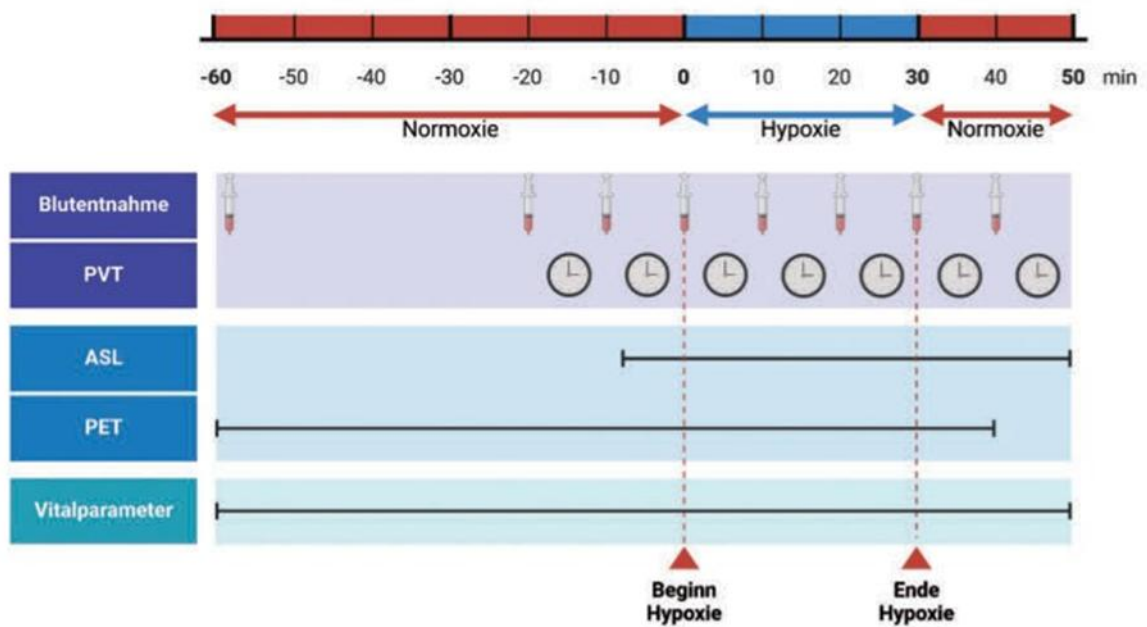


Abb. 1 110-minütiges PET/MRT-Protokoll: Blutentnahmen (Spritzensymbole) bei Minuten -58, -20, -10, 0, 10, 20, 30 und 40; PVT (Uhrensymbole, Dauer: 3 Minuten) bei Minuten -15, -5, 5, 15, 25, 35 und 45; Normoxie mit Druckluft (21 % O₂) von -60 bis 0 Minuten und von 30 bis 50 Minuten; Hypoxie mit einer Mischung aus Druckluft (21 % O₂) und stickstoffangereicherter Druckluft (8 % O₂) von 0 bis 30 Minuten; ASL-Sequenz von -8:30 bis 50 Minuten; PET von -60 bis 40 Minuten. Elektrokardiografie, SpO₂ und Atemfrequenz wurde kontinuierlich überwacht.

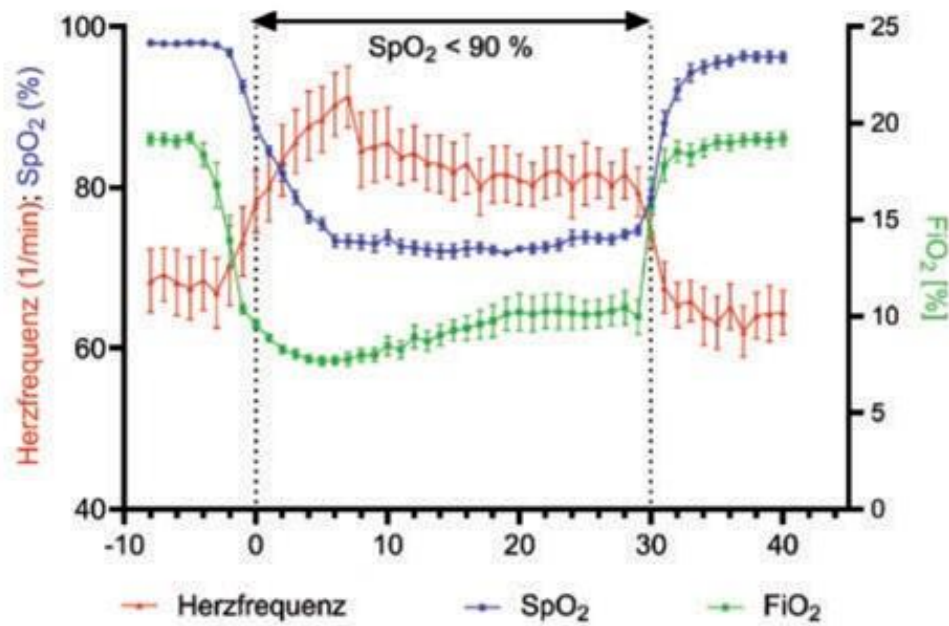


Abb. 2 Sauerstoffsättigung, inspiratorische Sauerstoffkonzentration und Herzfrequenz:

Herzfrequenz stieg unter Hypoxie um 19 % an ($P = 0,0039$; Daten zeigen Mittelwert $\pm$ SF; 0 Minuten ist Beginn der Hypoxie). Für die statistische Analyse wurde Normoxie definiert als Zeit vor 0 Minuten und Hypoxie als Zeit zwischen 15 und 30 Minuten. SpO2 folgte der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration aufgrund des Totraums im Abstand einiger Minuten



Abb. 3 Proband im PET/MRT des :envihab des DLR in Köln.

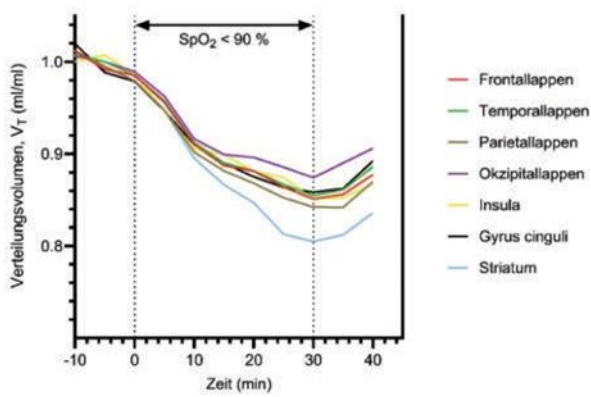
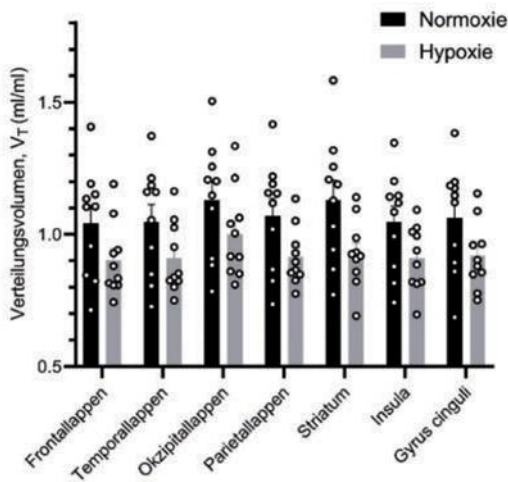


Abb.4 Verteilungsvolumen unter Hypoxie und Normoxie: a Die A1AR-Verfügbarkeit verringerte sich in Hypoxie: Säulen zeigen Mittelwerte, Punkte zeigen individuelle Werte. b Die A1AR-Verfügbarkeit (V_T) verringerte sich in Hypoxie. Die Daten wurden auf die ersten 4 Datenpunkte normalisiert (10 min). Die Normalisierung wurde jeweils durch Division jeden Datenpunkts durch den Mittelwert der ersten 4 Datenpunkte erreicht.

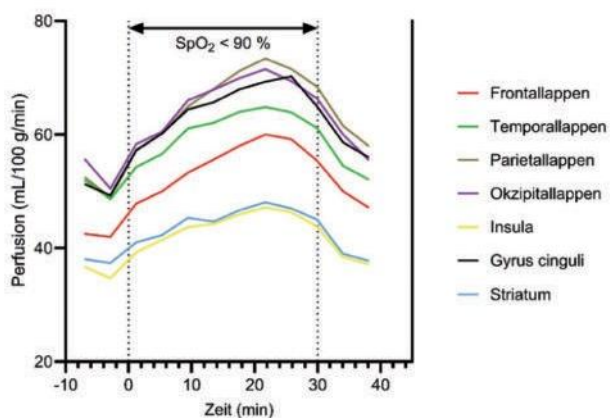
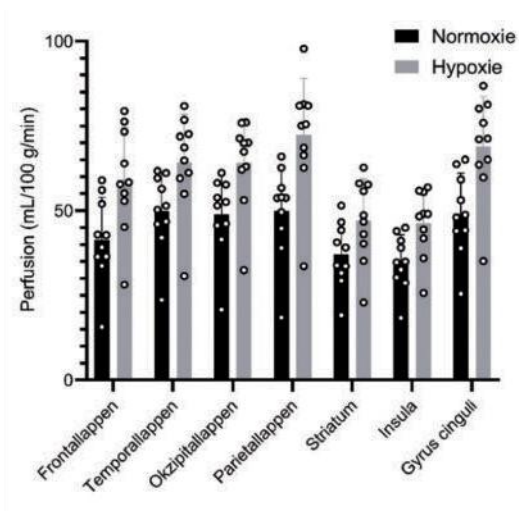


Abb.5 Gehirnperfusion unter Hypoxie und Normoxie: a Die Gehirnperfusion erhöhte sich in jeder beobachteten Gehirnregion: Säulen zeigen Mittelwerte, Punkte zeigen individuelle Werte. Die grau hinterlegte Fläche zeigt $SpO_2 < 90\%$ an, der Wechsel zum hypoxischen Gasmisch fand etwa 5 min vorher statt. b Die Gehirnperfusion in der grauen Substanz erhöhte sich in den untersuchten Regionen während Hypoxie im Vergleich zu Normoxie. Jeder Datenpunkt ist gemittelt aus 3 Perfusionswerten, von denen jeder aus 4 PLDs generiert wurde; 0 min ist Beginn der Hypoxie. Für die statistische Auswertung wurde Normoxie definiert als Zeit vor 0 min, Hypoxie wurde definiert als Zeit zwischen 15 und 30 min.