

Verhältnis der Alpha-Komponente im Wach-Elektroenzephalogramm zur Verfügbarkeit von A1-Adenosinrezeptoren im menschlichen Gehirn

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Naemi Louise Tichelman

aus Bergisch Gladbach

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. David Elmenhorst
2. Gutachter: PD Dr. Prof. Dr. Nils Kroemer

Tag der Mündlichen Prüfung: 06.05.2025

Aus der Sektion für Medizinische Psychologie

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|--|-----------|
| | Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 1. | Deutsche Zusammenfassung | 5 |
| 1.1 | Einleitung und Zielsetzung | 5 |
| 1.2 | Material und Methoden | 10 |
| 1.3 | Ergebnisse | 18 |
| 1.4 | Diskussion | 25 |
| 1.5 | Zusammenfassung | 30 |
| 1.6 | Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung | 31 |
| 2. | Veröffentlichung | 38 |
| 3. | Erklärung zum Eigenanteil | 39 |
| 4. | Danksagung | 40 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------------------|---|
| AASM | Amerikanische Akademie für Schlafmedizin |
| A ₁ AR | A1-Adenosinrezeptor |
| AAL | Software zur Definition von Hirnregionen (Automated Anatomic Labelling) |
| ADA | Adenosin-Deaminase |
| ARAS | Aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem |
| BMI | Körpermasseindex (Body mass index) |
| BOLD | BOLD-Kontrast (Blood-oxygen-level-dependent) |
| COMT | Catechol-O-Methyltransferase |
| EEG | Elektroenzephalographie |
| EKG | Elektrokardiographie |
| EOG | Elektrookulographie |
| [¹⁸ F]CPFPX | 8-Cyclopentyl-3-(3-[¹⁸ F]fluoropropyl)-1-propylxanthine |
| FDG | Fluordesoxyglucose |
| FFT | Schnelle Fourier-Transformation (Fast fourier transform) |
| FOOOF | Algorithmus zur Modellierung neuronaler Powerspektren (Fitting oscillations & one over f) |
| MANOVA | Varianzanalyse (Multivariate analysis of variance) |
| (f)MRT | (Funktionelle) Magnetresonanztomographie |
| NREM | Non-REM-Schlaf (Non-rapid eye movement) |
| PET | Positronen-Emissions-Tomographie |
| REM | REM-Schlaf (Rapid eye movement) |
| TIB | Schlafzeit (Time in bed) |
| TST | Gesamtschlafzeit (Total sleep time) |
| VOI | Interessensvolumina (Volumes of interest) |
| WASO | Wachphasen nach Schlafbeginn (Wake after sleep onset) |

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung und Zielsetzung

1.1.1 EEG in Klinik und Forschung

Die Elektroenzephalografie (EEG) ist eine Funktionsdiagnostik, die sowohl in klinischer als auch wissenschaftlicher Praxis eine breite Anwendung findet. Mit Elektroden werden von der Kopfoberfläche elektrische Signale abgeleitet, welche Potentialschwankungen entsprechen, die durch die elektrische Aktivität von kortikalen Neuronenmassen entstehen (Niedermeyer, 1996; Nunez und Srinivasan, 2006). Respektive summieren sich postsynaptische Potentiale, welche exzitatorisch oder inhibitorisch sein können, zum kortikalen Feldpotential (Kirschstein und Köhling, 2009). Insbesondere exzitatorische und inhibitorische Potentiale an den Dendriten der großen Pyramidenzellen tragen hierzu bei (Nunez und Srinivasan, 2006). Je nach Anwendungsbereich unterscheiden sich die Anzahl an Ableitungselektroden, welche entsprechend verschiedenen standardisierten Lokalisationen (10-20-, 10-10-System) auf der Kopfhaut platziert werden. Die Ableitung erfolgt dann entweder unipolar, zu einer Referenzelektrode beziehungsweise einer aus mehreren Elektroden zusammengefassten Referenzelektrode, oder bipolar, das heißt zwischen zwei Ableitungselektroden (Böhme, 2016). Die neuronale Aktivität wird so als zeit- und amplitudenkontinuierliches Signal aufgezeichnet und kann anschließend mit qualitativen und quantitativen Analysemethoden untersucht werden. Im spontan aufgezeichneten EEG-Signal lassen sich, je nach Vigilanz und Aufmerksamkeit der untersuchten Person, teils rhythmische Elemente erkennen. Diese Oszillationen lassen sich anhand ihrer Frequenz, Amplitude und Power, also Leistungsstärke, beschreiben (Proekt, 2018).

Im klinischen Alltag ist die EEG-Ableitung eine wichtige Basis der Epilepsiediagnostik, mit der sich Hinweise auf eine erhöhte Anfallsbereitschaft des Gehirns finden lassen. Lokale Hirnschädigungen, beispielsweise durch Schlaganfälle oder bei einer Herpes-Enzephalitis, können sich im EEG durch Auffälligkeiten, sogenannten Herdbefunden, darstellen. Daneben wird EEG zur Differenzierung eines Bewusstseinsstatus angewandt, beispielsweise um einen fokalen Anfallsstatus oder auch einen Hirntod festzustellen. Neben der Spontan-EEG-Ableitung ist noch die Messung von evozierten Potentialen eine

wichtige Routine-Diagnostik in der neurologischen Praxis. Die Ableitung von EEG als Teil der Polysomnographie liefert Informationen zur Struktur des Schlafs und kann Schlafstörungen, wie eine Narkolepsie oder eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung genauer eingrenzen und beschreiben. Im wissenschaftlichen Bereich sind der Einsatz- und Auswertungsmöglichkeiten von EEG-Ableitungen vielfältiger, da hier die quantitative Analyse, das heißt die Berechnung der Gewichtung verschiedener Frequenzanteile, Anwendung findet. Einige Arbeiten beschäftigen sich daher mit der neurophysiologischen Entstehung der abgeleiteten EEG-Potentiale und der differenzierten Hirnrhythmen. In weiteren Studien werden ereigniskorrelierten Potentiale betrachtet, die mit der EEG-Diagnostik abgeleitet werden. Zudem gibt es einige Studien, in denen die sich aus EEG-Messungen abgeleiteten Parameter in Hinsicht auf ihre Funktionalität als Biomarker untersucht werden. Hierbei wird untersucht, ob bestimmte EEG-Eigenschaften mit Krankheitsaktivität oder anderen messbaren Parametern korrelieren.

1.1.2 Alpha-Rhythmus und andere Hirnrhythmen

Der Alpha-Rhythmus ist einer der prägnanteste Hirnrhythmen, der sich im Wach-EEG differenzieren lässt. Im Frequenzbereich von etwa 8,0 bis 13,0 Hz lassen sich sogenannte Alpha-Wellen insbesondere okzipital und im entspannten Wach-Zustand aufzeichnen (Brown et al., 2012). Bei der Beschreibung der Funktion oder Bedeutung dieser Alpha-Wellen sprach man zunächst von der sogenannten „Leerlauf“-Hypothese („idling-hypothesis“), da sich der Alpha-Rhythmus im unbeschäftigten Zustand am ausgeprägtesten zeigt und durch Fokussierung der Aufmerksamkeit oder durch einen sensorischen Impuls (zum Beispiel einen visuellen Impuls beim Berger-Effekt) supprimiert wird (Pfurtscheller et al., 1996). Infolge weiterer Studien wurde diese Ansicht von der Hypothese, dass die Alpha-Aktivität durch ihre hemmende Wirkung auf Hirnareale die neuronale Prozessierung und Kommunikation zwischen anderen Hirnregionen unterstützt und effizienter gestaltet, abgelöst (Jensen und Mazaheri, 2010; Klimesch, 2012; Sadaghiani und Kleinschmidt, 2016). Diese „Gating by inhibition“- , also „Steuerung durch Hemmung“-Hypothese, wird durch zahlreiche Studien gestützt, die Alphaaktivität in bestimmten Bereichen höherer Hirnfunktionen wie Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Wahrnehmung untersucht haben (Jensen et al., 2002; Saalman et al., 2012; Samaha und Postle, 2015). In vivo-Studien zeigen, dass okzipitale Alpha-Oszillationen

durch die synchrone Aktivität intrakortikaler Pyramidenzellen, insbesondere aus der Schicht IV und V, entstehen (Da Lopes Silva und van Storm Leeuwen, 1977). Beeinflusst wird diese durch Afferenzen aus dem Thalamus einerseits und dem aufsteigenden retikulären Aktivierungssystem (ARAS) aus dem Hirnstamm andererseits (Hughes et al., 2004; Jones, 2001; Moruzzi und Magoun, 1995; Steriade et al., 1990). Daneben sind auch intrakortikale Afferenzen beschrieben (Da Silva et al., 1973; Halgren et al., 2019). Neben Alphawellen grenzt man im höheren Frequenzbereich (>13 Hz) Beta- und Gammawellen ab. Verringert sich die Vigilanz, so sind verstärkt langsamere Oszillationen im Thetabereich zwischen 4 und 8 Hz abzuleiten. Mit Übertritt in den Schlafzustand sind je nach Schlafstadium spezifische EEG-Muster und eine Grundaktivität im Delta- oder Alphabereich zu sehen (Miller et al., 2009; Zschocke, 2012).

Um die Ausprägung und Verteilung der Hirnrhythmen bzw. der jeweiligen Frequenzbänder zu untersuchen, wird die Zeit-Frequenz-Signalanalyse angewandt. Die am häufigsten angewandte Methode ist die schnelle Fourier-Transformation („fast fourier transform“, FFT). Durch diese mathematische Funktion wird das EEG-Signal von einer Funktion der Zeit in eine Funktion der Frequenz umgewandelt. Das Ergebnis, das sogenannte neuronale Powerspektrum, zeigt die Leistungsstärke (Power) einzelner Frequenzbereiche. Neben den Oszillationen, also periodischen Anteilen, die sich im neuronalen Powerspektrum darstellen, kann eine aperiodische Komponente beschrieben werden, welche Eigenschaften eines $1/f$ -Rauschen besitzt (He, 2014). Dies bedeutet, dass mit steigender Frequenz die Amplitude sinkt (Donoghue et al., 2020; Miller et al., 2009). In den üblichen Berechnungsmethoden, wie zum Beispiel bei der Berechnung der absoluten Powerwerte einzelner Oszillationen, wird diese aperiodische Komponente vernachlässigt. Donoghue et al. (2020) kritisieren, dass es hierdurch zu einer Verzerrung der quantifizierten Power von oszillatorischen Parametern kommt.

Zwillingsstudien zeigen, dass das neuronale Powerspektrum im Allgemeinen und insbesondere die Alphakomponente genetisch geprägt ist (van Beijsterveldt und van Baal, 2002). Verschiedene Alpha-Parameter, wie die Alphapower oder auch die Zentrumsfrequenz, zeigen eine hohe intra-individuelle Stabilität und Re-Test-Reliabilität (Tenke et al., 2017). Dies ist eine wichtige Grundlage für die mögliche Anwendung als Biomarker.

1.1.3 Der Neuromodulator Adenosin und die Regulierung des Schlaf-Wach-Rhythmus

Adenosin ist ein Neuromodulator mit verschiedenen physiologischen und pathophysiologischen Funktionen wie etwa eine regulatorische Wirkung im Schlaf-Wach-Rhythmus. Adenosin entsteht unter anderem beim Abbau von Adenosin-Triphosphat, einem im menschlichen Stoffwechsel ubiquitären Energiemetaboliten (Urry und Landolt, 2015). Es wirkt, indem es an unterschiedliche G-Protein-gekoppelten Adenosinrezeptoren bindet. Im menschlichen Organismus finden sich vier unterschiedliche Subtypen des Adenosinrezeptors (Urry und Landolt, 2015). Im Gehirn sind insbesondere der Typ 1 (A_1AR) und der Typ 2A ausgeprägt (Ribeiro et al., 2002). Das Zwei-Prozess-Modell beschreibt, wie zirkadiane Effektoren neben homöostatischen Effektoren zusammenwirken und den Wechsel zwischen Wach- und Schlafperioden einleiten (Borbély, 1982). Adenosin hat eine modulierende Wirkung auf die neuronale Transmission und wirkt als sogenannter Schlaffaktor. Mit wachsender Dauer des Wachzustands erhöht sich die Konzentration von Adenosin und wirkt somit als homöostatische Komponente der Schlaf-Wach-Regulation, indem es Schlaf induziert und aufrechterhält (Bjorness et al., 2009; Thakkar et al., 2008). Adenosin bewirkt eine prä- und postsynaptische Inhibition von Neuronen (Pape, 1992), es reduziert die cholinerge Transmission aus dem Hirnstamm (Porkka-Heiskanen et al., 1997; Rainnie et al., 1994) und es inhibiert Neuronen im basalen Vorderhirn, welche durch kortikale Efferenzen wiederum die Wachheit fördern (Lazarus et al., 2019; Lazarus et al., 2022). Die stimulierende Wirkung von Koffein basiert auf der Blockade von Adenosinrezeptoren (Fredholm et al., 1999). In Schlafentzugsexperimenten wurde gezeigt, dass die Rezeptorverfügbarkeit des A_1AR bei längeren Wachphasen hochreguliert wird und im Rahmen eines Erholungsschlaf wieder abfällt (Elmenhorst et al., 2017). Eine Variation des Gens, welches den Adenosinrezeptor Typ 2A kodiert (*ADORA2A*, c.1976T>C Polymorphismus, rs5751876) geht mit individuellen Unterschieden in der Reaktion auf Koffein (Alsene et al., 2003) oder Schlafmangel (Bodenmann et al., 2012) einher. Hohoff et al. (2020) weisen darüber hinaus auf Unterschiede in der individuellen Verfügbarkeit des A_1AR hin. Diese Resultate implizieren, dass durch eine genetische Variation im adenosinergen System inter-individuelle Unterschiede in der Resilienz beziehungsweise Empfindlichkeit für die Effekte von Schlafmangel oder stimulierende Effekte von Koffein erklärt werden können (Bodenmann et al., 2012; Urry und Landolt, 2015).

1.1.4 Mögliche Beeinflussung des Alphanhythmus durch Adenosin-Signaltransduktion

Auch die individuelle Ausprägung des Alphanhythmus ist genetisch bestimmt. Bisher wurden einige Gene identifiziert, welche einen Teil dieser Variabilität begründen. Beispielsweise führt ein funktioneller Polymorphismus im Gen, welches die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) kodiert, zu einer veränderten individuellen Alpha-Zentrumsfrequenz (Bodenmann et al., 2009). Botenstoffe wie Dopamin und Noradrenalin, die durch das Enzym COMT metabolisiert werden (Weinshilboum et al., 1999; Witte und Flöel, 2012), sind Neurotransmitter des ARAS, das die kortikale Alphaaktivität beeinflusst. Die genetische Variation innerhalb des Gens, welches die Adenosin-Deaminase (ADA) kodiert, und die durch eine verminderte ADA-Aktivität zu einer erhöhten zerebralen Adenosinkonzentration führt, geht unter anderem mit vermehrtem NREM-Tiefschlaf und erhöhter Power im Delta- und Thetabereich einher (Rétey et al., 2005). Weiterhin wurden von Rétey et al. (2005) für verschiedene Allel-Träger des *ADORA2A* rs5751876 Polymorphismus Unterschiede in der Alphanpower sowohl im Wachzustand als auch im NREM- und REM-Schlaf festgestellt.

1.1.5 Fragestellung

Da Adenosin hemmende Effekte auf die neuronale Transmission hat, könnte auch die individuelle Alphaaktivität durch Adenosin-Signalübertragung und genetisch bedingte Unterschiede hierin beeinflusst sein. Ziel dieser Arbeit war es, Aspekte der inter-individuellen Variabilität von EEG-Merkmalen, insbesondere der Alphanpower, zu analysieren und zu untersuchen, inwiefern die Verfügbarkeit von A₁AR einen Einfluss auf die individuelle Alphaaktivität hat. Hierfür wurden insbesondere drei Fragen untersucht:

1. Wie beeinflusst die Genvariante des *ADORA2A* rs5751876 Polymorphismus die individuelle Alphanpower?
2. Wie beeinflusst die Genvariante des *ADORA2A* rs5751876 Polymorphismus die Rezeptorverfügbarkeit des A₁AR?
3. Zeigt sich eine Korrelation zwischen der individuellen Alphanpower und der Verfügbarkeit des A₁AR in kortikalen und subkortikalen Hirnregionen?

Ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden Faktoren, die inter-individuelle Unterschiede in der gemessenen Alphanpower bedingen, trägt dazu bei EEG-Parameter

wie Alphaspower in Zukunft möglicherweise als Biomarker in Forschung und klinischer Praxis einzusetzen.

1.2 Material und Methoden

Die untersuchten Daten beruhen auf zwei Laborstudien. Die Durchführung der Experimente erfolgte nach den Prinzipien der Deklaration von Helsinki und die Studienprotokolle wurden durch die Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein (Nummern: 2015226 und 2017159) und dem Bundesamt für Strahlenschutz genehmigt. Alle Studienteilnehmer*innen haben schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme gegeben.

1.2.1 Probandenkollektiv

Insgesamt wurden die Daten von 59 Frauen und Männern in der Analyse berücksichtigt. Einschlusskriterien für die Studien waren eine durchschnittliche Schlafdauer zwischen sechs und neun Stunden, keine Schlafstörung oder andere chronische Erkrankung, keine Kopfverletzung mit darauffolgender Bewusstlosigkeit in der Vorgeschichte, kein Substanzmissbrauch oder aktuelle dauerhafte Medikamenteneinnahme mit der Ausnahme von oralen Kontrazeptiva. Außerdem waren alle Teilnehmenden Nichtraucher, rechtshändig und berichteten von einem habituellen maximalen Koffeinkonsum von 450 mg. Die Bestimmung des c.1976T>C Polymorphismus (SNP-ID: rs5751876) erfolgte aus einer Blut- oder Speichelprobe und war nicht Teil der vorliegenden Arbeit. Details zur Methodik wurden in Pierling et al. (2021) und Baur et al. (2021) veröffentlicht.

1.2.2 Studienprotokolle

Vor Beginn der Messungen wurden die Teilnehmenden angehalten mindestens eine Woche einen regelmäßigen Schlafrhythmus mit einer Schlafenszeit (Time in bed, TIB) von 22:00 Uhr abends bis 7:00 Uhr morgens oder von 23:00 Uhr abends bis 8:00 Uhr morgens einzuhalten und auf Schlafepisoden tagsüber zu verzichten. Zusätzlich verzichteten die Teilnehmenden während dieser Phase auf koffeinhaltige Substanzen und Alkohol. Dies hat den Zweck, die individuelle Adenosinrezeptorenverfügbarkeit möglichst unbeeinträchtigt von Schlafmangel oder Koffeinkonsum zu messen. Die Adhärenz an diese Bedingungen wurde mit einem Aktigraphen überprüft, den die Proband*innen am nicht-dominanten Handgelenk trugen. Die experimentelle Datenerhebung erfolgte im Schlaflabor des Deutschen Zentrums für Luft- und Raumfahrt. Bei Ankunft im Labor

wurden Speichelproben entnommen, um einen Koffein- oder anderen Substanzkonsum auszuschließen. Nach einer Anpassungsnacht verbrachten alle Proband*innen zwei Nächte im Labor mit acht Stunden Schlafenszeit. Anschließend wurde ein Schlafentzugsprotokoll mit fünf aufeinanderfolgenden Nächten mit nur fünf Stunden Schlafenszeit durchgeführt. Täglich wurden Tests zur Einschätzung der Müdigkeit und des Reaktionsvermögens sowie Wach-EEG-Messungen durchgeführt. Während allen Nächten erfolgte eine Polysomnographie. Die PET-Messungen zur Quantifizierung der Adenosinrezeptoren wurden einmal nach einer 8-Stunden-Nacht, nach der Schlafentzugsphase und nach einer Erholungsnacht (8 Stunden Schlafenszeit) durchgeführt. In der vorliegenden Arbeit wurden Schlaf-EEG-Daten einer 8-Stunden-Nacht sowie Wach-EEG-Daten und Daten der PET-Messungen, die am darauffolgenden Tag durchgeführt wurden, betrachtet.

1.2.3 Wach- und Schlaf-EEG-Erfassung, Weiterverarbeitung und Spektralanalyse

Die Aufzeichnung des Wach-EEGs erfolgte an zwei Zeitpunkten (vor- und nachmittags) in einem stillen, reizarmen Raum mit einer Beleuchtung, die auf 100 Lux gedimmt wurde. Die Teilnehmenden wurden angehalten mit geöffneten Augen ruhig sitzend einen markierten Punkt an der gegenüber liegender Wand zu fixieren und möglichst wenig zu blinzeln. Es erfolgte nur die Messung mit geöffneten Augen, da Studien zeigen, dass die individuelle Alphaspower in Messungen mit geöffneten und mit geschlossenen Augen stark korreliert (Rocha et al., 2020; Tenke et al., 2018). Genutzt wurde ein hochdichtes EEG-Sensornetz mit 256 Elektroden von Electrical Geodesic (Magstim EGI). Die fünfminütigen Aufnahmen wurden mit einer Abtastrate von 250 Hz digitalisiert und zu einer zentralen Elektrode (Cz) referenziert. Die erste Vorverarbeitung der Wach-EEG-Daten erfolgte mit in der Aufzeichnungssoftware integrierten Programmen (Net Station 5, Geodesic EEG Software, Version 5.4.2). Kanäle mit eindeutig fehlerhaftem oder artefaktüberlagertem Signal wurden entsprechend markiert und das Signal mit einer Funktion (Net Station tools, Bad Channel Replacement) zu den umliegenden Kanälen interpoliert. Im nächsten Schritt wurden die Daten zum Mittel aller Elektroden re-referenziert und mit einem Bandpassfilter von 0,1 bis 40 Hz gefiltert. Die Re-referenzierung zu einem Mittel aller Elektroden ist insbesondere bei einer großen Anzahl von Ableitungselektroden valide, da die Summe aller Potentiale, welche an einer Kugel (der Kopfoberfläche) aufgezeichnet werden,

aufgrund von elektrischen Quellen im Inneren gleich null ist, und damit einer optimalen Referenz besonders nahekommt (Proekt, 2018). Anschließend wurden die EEG-Daten in Epochen von je zwei Sekunden zerlegt, die in acht repräsentativen Kanälen (F3, F4, C3, C4, O1, O2, 2 EOG-Kanäle) visuell inspiziert wurden, um Artefakte durch Blinzeln oder Muskelzucken zu selektieren und ausgewählte Epochen von allen Kanälen zu entfernen. In Anlehnung an Babiloni et al. (2020) wurden Aufnahmen, bei denen weniger als 30 Epochen artefaktfreie EEG-Daten einer Aufnahme übrigblieben, von der Stichprobe ausgeschlossen. Im nächsten Schritt erfolgte die Spektralanalyse. Hierfür wurde eine FFT der gesäuberten EEG-Daten durchgeführt. Diese Funktion wurde mit einem Hanning-Fenster (oder Von-Hann-Fenster) von zwei Sekunden (ohne Überlappung) angewendet, sodass ein Powerspektrum in 0,5-Hz-Schritten resultierte. Schließlich erfolgte die Mittelung der Powerwerte über alle Epochen einer Aufnahme und zusätzlich über Gruppen von Elektroden, die einer bestimmten 10-20-System-Lokalisation entsprechen (siehe Tabelle 1). Außerdem wurden die Werte der Vormittags- und Nachmittagsaufnahme vor der weiteren Analyse gemittelt.

Das kontinuierliche Schlaf-EEG wurde an sechs monopolaren Elektroden (F4-A1, F3-A2, C4-A1, C3-A2, O2-A1, O1-A2), entsprechend den Empfehlungen der amerikanischen Akademie für Schlafmedizin (AASM), abgeleitet. Details zur Aufzeichnung wurden publiziert (Hennecke et al., 2021). Zusätzlich erfolgten eine EKG-Aufzeichnung, eine Elektromyographie, sowie die Messung des Fingerpuls und der Atemfrequenz. Die Schlaf-EEG-Daten wurden in 30-s-Epochen geteilt und die Schlafstadien je Epoche nach den Kriterien der AASM bestimmt (Berry et al., 2017). Die Spektralanalyse erfolgte wieder mit einer FFT-Funktion unter der Verwendung eines 4-s-Hanning-Fenster und der Mittelung von zehn überlappenden Epochen, übereinstimmend mit den 30-s-Epochen verschiedener Schlafstadien. Die anschließende Artefaktkorrektur erfolgte mit einer automatischen Erkennungsfunktion, die Powerspektren mit sehr hohen oder sehr niedrigen Frequenzen markiert und ausschließt (Elmenhorst et al., 2022). Zuletzt wurden die Powerwerte aller Epochen einer Schlafphase und jeweils der zwei Ableitungen der rechten und linken Hemisphäre (C3-A2 und C4-A1, etc.) gemittelt. Unter NREM wurden alle Epochen, die N1, N2 oder N3 zugeordnet worden waren, zusammengefasst.

1.2.4 Ermittlung der Alhapower

Bei der Berechnung der individuellen Alhapower existieren verschiedene methodische Ansätze sowie damit verbundene Problemstellungen. Einerseits ist ein Frequenzband festzulegen, der sogenannte Alphabereich. Klimesch (1999) argumentiert, dass ein individueller Frequenzbereich, abhängig von der individuellen Alphazentrumsfrequenz, einem festen Alphaband (wie 8,0 - 13,0 Hz) überlegen ist, da bei einem Peak am unteren oder oberen Ende des festen Frequenzbereichs ein Teil der Alhapower nicht mitberechnet würde. Neben der absoluten Powerwertberechnung, das heißt der Zusammenfassung der Powerwertbins der jeweiligen Frequenzen, verwenden einige Autoren eine relative Powerberechnung (Babiloni et al., 2020; Colombo et al., 2016). Hierbei werden entweder die entsprechenden Werte der einzelnen Frequenzbins oder des gewünschten Frequenzbereichs durch die gesamte Power des Spektrums geteilt. Dies soll die inter-individuelle Variabilität, beispielsweise durch unterschiedliche Ableitungsbedingungen wie der Kopf-Elektroden-Kontakt oder die Dicke der Schädelkalotte, verringern und die Werte somit vergleichbarer machen (Colombo et al., 2016). Allerdings ist zu beachten, dass bei dieser Berechnung eine Verzerrung der berechneten Alhapower auftreten kann, wenn beispielsweise große Unterschiede der Power in anderen Frequenzbereichen vorhanden sind.

In der vorliegenden Studie wurde die absolute Alhapower bestimmt, indem die Powerwerte im Frequenzbereich von 8,0 bis 13,0 Hz für die Wach-EEG- und im Frequenzbereich von 8,0 bis 11,5 Hz für die Schlaf-EEG-Daten gemittelt wurden. Der Grund für das schmalere Frequenzband für die Analyse der Schlaf-EEG-Daten ist, dass Schlaf-Spindeln typischerweise eine Frequenz von 12,0 – 13,0 Hz aufweisen und diese die berechnete Alhapower verfälschen. Zudem verfolgte diese Studie das Ziel die oszillatorische Alhapower zu berechnen. Dabei handelt es sich um einen Powerwert, der für die aperiodische Komponente im neuronalen Powerspektrum korrigiert ist. Hierfür wurde der FOOOF Algorithmus (fitting oscillations & one over f, Version 1.0.0) angewendet. Dieser erkennt durch das angewendete Modell in den Powerspektren individuelle Peaks der Oszillationen (im Alphabereich) und errechnet einen Peakpowerwert, abzüglich der aperiodischen Komponente (Donoghue et al., 2020). Es wurden Grenzwerte für die Peakbreite (1; 6), die maximale und minimale Anzahl an Peaks

(0; 5), der maximale Peakwert (2) und die Methode zur Abschätzung der aperiodischen Komponente festgelegt.

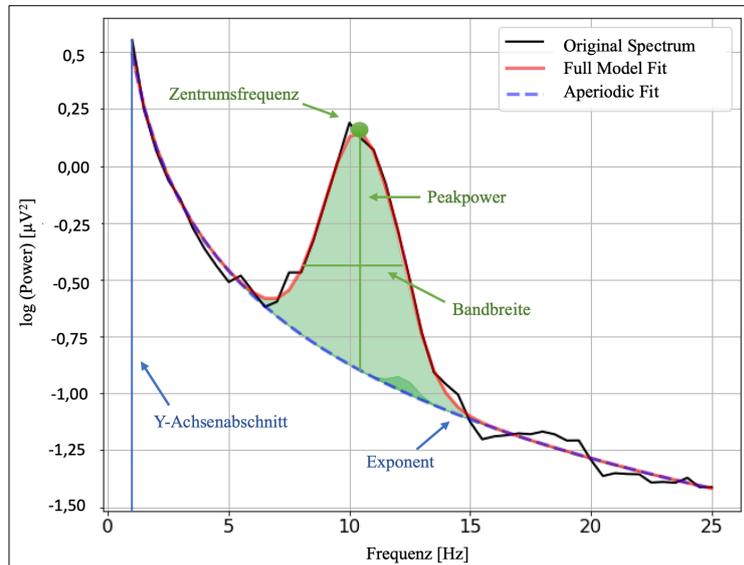


Abb. 1: Individuelles Powerspektrum an der okzipitalen Elektrodenregion Oz. Exemplarisches Beispiel des FOOOF Fits eines Probanden. Abbildung modifiziert nach Tichelman et al. (2023).

Die oszillatorische Alphaspower wurde definiert als die Peakpower, welche für die jeweils individuelle Alphapeakfrequenz (im Bereich 8,0 – 13,0 Hz für Wach- und 8,0 – 11,5 Hz für Schlaf-EEG) ermittelt wurde (siehe Abb. 1). Der Algorithmus lieferte neben der Berechnung der einzelnen Parameter auch eine Einschätzung der Anpassungsgüte des Modells, sodass die Werte von Probanden, die einen Fehlerwert $> 0,17$ aufwiesen, ausgeschlossen wurden. Diese Form der Ermittlung der Alphaspower adressiert die beiden oben genannten Probleme: Einerseits wird die individuelle Alphazentrumsfrequenz erkannt und somit ein Maximalwert der individuellen Alphaspower errechnet. Andererseits werden durch die Korrektur für die aperiodische Komponente im Powerspektrum die Werte inter-individuell vergleichbar. Eine Berechnung der relativen Alphaspower (jeweils für einen festen Alphabereich, wie bei der Berechnung der absoluten Alphaspower) wurde ebenfalls durchgeführt, weiterführende Details sind im Supplement der Veröffentlichung (siehe Seite 37) zu finden. Ein Vergleich ergab eine hohe Korrelation der Werte des FOOOF-Algorithmus und der relativen Alphaspowerberechnung (siehe Abb. 2).

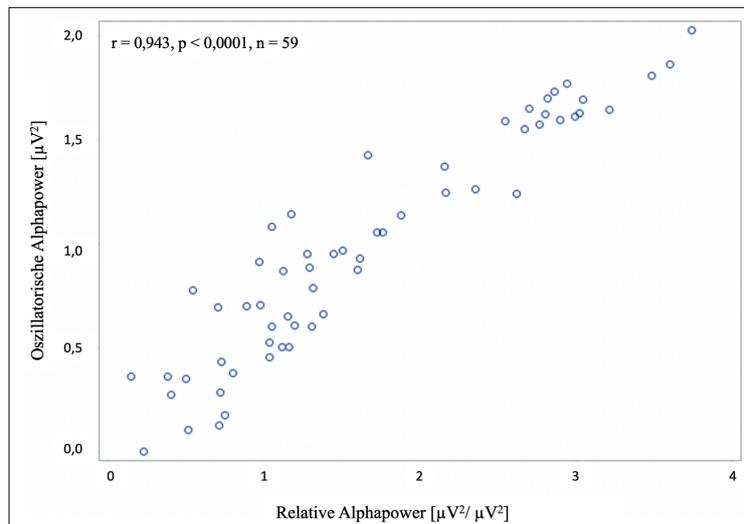


Abb. 2: Die berechneten Werte der oszillatorischen Alphaspower und die Werte der relativen Alphaspower sind stark korreliert (hier exemplarisch die Werte an der okzipital gelegenen Elektrodenregion ‚Oz‘). Abbildung modifiziert nach Tichelman et al. (2023).

1.2.5 Quantifizierung der A₁-Adenosinrezeptorverfügbarkeit

Die A₁-Adenosinrezeptorverfügbarkeit (A₁AR) wurde mit Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und dem Radioliganden [¹⁸F]CPFPX quantifiziert. [¹⁸F]CPFPX, 8-Cyclopentyl-3-(3-[¹⁸F]fluoropropyl)-1-propylxanthine, ist ein Radiotracer, welcher in vivo an Adenosinrezeptoren Typ A₁ bindet und bei Menschen anwendbar ist. Die PET- und MRT-Messungen wurden an einem kombinierten PET/MRT 3-Tesla-Ganzkörper-Scanner (Biograph mMR, Siemens Healthineers) des :envihab-Labors im Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt in Köln durchgeführt. Die Synthese des Radiotracers erfolgte nach etablierter Methode im Institut für Nuklearchemie des Instituts für Neurowissenschaften und Medizin (INM-5) am Forschungszentrum Jülich. Details wurden in Holschbach et al. (2002) veröffentlicht. Dieser wurde dann, nach initialer Bolusgabe, kontinuierlich während des Scans verabreicht. Weiterverarbeitung und Zusammenführen der PET- und MRT-Daten erfolgte mit der PMOD-Neuro-Software (PMOD Technologies, Version 4.006). Dieser Teil der Datenauswertung fiel nicht in den Arbeitsbereich der Verfassenden. Weiterführende Details sind in der angefügten Veröffentlichung (siehe Seite 37) und in Pierling et al. (2021) beschrieben. Implementiert in die PMOD-Software war eine AAL-Vorlage des neurologischen Instituts von Montreal, mit dem die Interessensvolumina (Volumes of interest, VOI) entsprechend bestimmten Hirnregionen definiert wurden (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). Zur Ermittlung der A₁AR Bindungspotentiale (BP_{ND})

wurden regionale Zeit-Aktivitäts-Kurven für jedes VOI berechnet (PMOD Kinetics Tool). Mit diesen wurden dann die einzelnen BP_{ND} -Werte gemäß dem Logan'schen Referenzgewebe-Modell berechnet (Logan et al., 1996). Dies ist eine graphische Methode mit der die Plasmakomponente basierend auf einer Referenzregion, welche keine oder kaum Rezeptoren besitzt, mit der mittleren Gewebe-zu-Plasma-Efflux Konstante k_2 approximiert wird. Die verwendete Referenzregion war das Cerebellum, das durch ein sehr geringes Vorkommen von A_1AR gekennzeichnet ist (Bauer et al., 2003; Fastbom et al., 1987; Meyer et al., 2007).

1.2.6 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit der SAS-Software (SAS Institute, Version SAS® OnDemand for Academics) durchgeführt. Zur Validierung der Reliabilität der Wach-EEG-Daten wurden die individuellen Powerspektren jedes Probanden inspiziert und die absoluten Alphapowerwerte der zwei Zeitpunkte auf Inter-Korrelation getestet. Mittels Shapiro-Wilk-Test wurde getestet, ob eine Normalverteilung der A_1AR BP_{ND} vorliegt. Um vergleichende Statistik anzuwenden, wurden die Probandendaten in zwei Gruppen basierend auf den Genotypen des *ADORA2A* Polymorphismus geteilt: einmal die homozygoten C-Allel Träger ($n = 31$, 13 Frauen) und die homo- und heterozygoten Träger des T-Allels ($n = 27$, 13 Frauen, davon 5 T/T-Allel Träger) andererseits. Bei der Analyse der Wach-EEG-Daten wurden die Werte der oszillatorischen Alphapower einer MANOVA zugeführt mit Genotyp-Gruppe als unabhängige und Ableitungslokalisation als abhängige Variable. Weitere separate MANOVA Analysen wurden mit den Werten der oszillatorischen Alphapower in NREM- und REM-Phasen durchgeführt. Die gleichen Testungen wurden für absolute Alphapowerwerte aus Wach- und Schlaf-EEG durchgeführt. Um eine Normalverteilung vor der Testung zu erhalten, wurden die absoluten Powerwerte log-transformiert. Die Testung der A_1AR Bindungspotentiale in 18 ausgewählten (insbesondere kortikalen) Hirnregionen auf Unterschiede zwischen den Genotyp-Gruppen erfolgte ebenfalls per MANOVA. Alle p-Werte wurden mit der Benjamini-Hochberg-Methode für multiples Testen korrigiert. Zur topographischen Korrelationsanalyse wurden die kortikalen Hirnregionen jeweils nahegelegenen Ableitungslokalisationen zugeordnet (siehe Tabelle 1). Anschließend wurden explorative Pearson Korrelationen für kortikale Regionen durchgeführt, für die ein *ADORA2A*

Genotyp-Effekt nachgewiesen wurde. Um eine mögliche Wirkung der Adenosinrezeptoren in subkortikalen Strukturen wie dem Thalamus auf die kortikal abgeleitete Alhaphower zu untersuchen, erfolgte eine Korrelationsanalyse der A₁AR Verfügbarkeit im Thalamus und der oszillatorischen Alphakomponente an zentralen und an okzipitalen Ableitungen. Die Analyse zur Überprüfung der Korrelation wurde sowohl für die Gesamtstichprobe als auch getrennt für die Untergruppe von Frauen und Männern durchgeführt.

Tab. 1: Elektroden des hochdichten HydroCel Netzes wurden entsprechend ihrer 10-20-Position gruppiert und jeweils naheliegenden kortikalen Hirnregionen zugeordnet.

| <i>Zuordnung der Elektroden, die gemittelt wurden, um regionale Alhaphowerwerte zu erhalten</i> | <i>Kortikale Hirnregionen, die nahe dieser Ableitungsposition lokalisiert sind</i> | |
|--|---|--|
| F3 | 36, 40, 41, 42, 49, 50 | Gyrus frontalis superior, Gyrus frontalis medius, Gyrus frontalis inferior |
| F4 | 224, 223, 214, 206, 213, 205 | Gyrus frontalis superior, Gyrus frontalis medius, Gyrus frontalis inferior |
| F7 | 39, 46, 47, 48, 54 | Operculum, Gyrus frontalis medius |
| F8 | 3, 10, 2, 222, 1 | Operculum, Gyrus frontalis medius |
| Fz | 21, 22, 14 | Gyrus frontalis superior, Gyrus rectus |
| C3 | 51, 52, 58, 59, 60, 65, 66 | Gyrus praecentralis, Lobulus paracentralis |
| C4 | 196, 184, 195, 183, 155, 182, 164 | Gyrus praecentralis, Lobulus paracentralis |
| Cz | 9, 186, 132, 81, 8, 17, 44, 53, 80, 90, 131, 144, 185, 198 | Gyrus praecentralis, Gyrus postcentralis, Lobulus paracentralis |
| P3 | 76, 77, 85, 86, 87, 97, 98 | Gyrus postcentralis |
| P4 | 172, 163, 171, 162, 153, 161, 152 | Gyrus postcentralis |
| P5 | 84, 94, 95, 96, 105 | Gyrus supramarginalis, Gyrus angularis |
| P6 | 179, 190, 178, 170, 177 | Gyrus supramarginalis, Gyrus angularis |
| Pz | 101, 129, 128, 119, 110, 100 | Precuneus |
| O1 | 108, 107, 117, 116, 115, 123, 124, 136 | Cuneus, Okzipitallappen, Gyrus lingualis |
| O2 | 150, 139, 151, 160, 159, 158, 149, 148 | Cuneus, Okzipitallappen, Gyrus lingualis |
| Oz | 126, 118, 127, 137, 125, 138 | Sulcus calcarinus |
| T7 | 63, 68, 69, 70, 74 | Temporallappen |
| T8 | 203, 210, 202, 193, 192 | Temporallappen |

1.3 Ergebnisse

1.3.1 Deskriptive Statistik

Insgesamt wurden die EEG- und PET-Daten von 59 Probanden, davon 26 Frauen, im Alter zwischen 20 und 39 Jahren in die Analyse eingeschlossen. Grund für den Ausschluss einzelner Datensätze waren einerseits das Fehlen von Daten (beispielsweise eine fehlende oder fehlerhafte EEG-Messung) oder das Fehlen der Genotypisierung. Im Mittel wurden $184,4 \pm 60,9$ s Artefakt-freie Wach-EEG und $301,79 \pm 34,6$ min NREM- und $101,88 \pm 23,87$ min REM-Schlaf-EEG in die Analyse einbezogen. Tabelle 2 gibt einen Überblick über einige demographische Daten der Proband*innen. Die entsprechenden p-Werte (Tabelle 2) implizieren, dass sich die beiden anhand des Genotyps gebildeten Gruppen nicht hinsichtlich der Geschlechter- oder Altersverteilung, des BMIs, injizierter Tracer-Masse oder Gesamtschlafzeit (total sleep time, TST) unterscheiden.

Tab. 2: Demographische Daten, Charakteristika der PET-Messungen und Polysomnographie-Daten der beiden auf Genotyp basierenden betrachteten Gruppen. Es zeigten sich keinerlei signifikante Unterschiede in Bezug auf Alterszusammensetzung, Geschlechterverteilung oder BMI. Weiterhin unterschieden sich die Gruppen nicht in der Menge an injizierter Aktivität oder Substanzmenge und ebenso wenig der Schlafdauer vor dem Scan.

| <i>Demographische Daten (Mittel \pm Standardabweichung)</i> | <i>C/C-Allel-Träger, n = 31</i> | <i>C/T- & T/T- Allel-Träger, n = 28</i> | <i>p-Wert</i> |
|--|---------------------------------|---|---------------|
| Biologisches Geschlecht (männlich/weiblich) | 18/13 | 15/ 13 | |
| Alter (Jahre) | 27 ± 5 | 27 ± 5 | 0,687 |
| BMI (kg/m ²) | $23,56 \pm 2,66$ | $22,73 \pm 2,07$ | 0,191 |
| Injizierte Aktivität (MBq) | $175,2 \pm 21,99$ | $184,5 \pm 18,17$ | 0,083 |
| Substanzmenge (nmol) | $2,49 \pm 1,76$ | $2,26 \pm 1,29$ | 0,564 |
| Spezifische Aktivität bei Scan-Beginn (GBq/ μ mol) | $108,4 \pm 77,41$ | $115,1 \pm 70,05$ | 0,733 |
| Zeit im Bett, TIB (min) | $479,9 \pm 1,34$ | $480,3 \pm 0,68$ | 0,164 |
| Gesamtschlafzeit, TST (min) | $423,0 \pm 32,09$ | $421,9 \pm 33,24$ | 0,892 |

1.3.2 Absolute und oszillatorische Alphanpower im Schlaf- und Wach-EEG

Im entspannten Wachzustand variiert die abgeleitete und quantifizierte absolute Alphanpower je nach Ableitungselektrode. Die höchsten Werte wurden für die parieto-okzipitalen Elektroden bestimmt. Die intra-individuelle Stabilität der ermittelten absoluten

Alphapower zeigte sich in der deutlichen Korrelation der Werte für die zwei Zeitpunkte am Morgen und Nachmittag (für jede Elektrodenposition $p < 0,001$, $r = 0,703 - 0,925$, $n = 54$, da bei fünf Probanden eine zweite EEG-Messung fehlte). Eine inter-individuelle Variabilität spiegelte sich in der breiten Spannbreite der gemessenen Alphapower in der gesamten Stichprobe wider. Bei der Betrachtung der oszillatorischen und aperiodischen Komponenten der EEG-Daten, die mittels FOOOF extrahiert werden konnten, schlossen wir die Wach-EEG-Daten dreier Probanden aufgrund eines hohen Fehlerwertes der Anpassungsgüte des FOOOF Modells aus. Vergleich man die medianen Werte der Schlaf- und Wach-EEG Aufnahmen, zeigten sich die höchsten oszillatorischen Alphapowerwerte für den Wachzustand ($0,911 \mu V^2$ an Oz, $n = 56$), gefolgt von der REM-Schlafphase und der NREM-Schlafphase (REM-Schlaf $0,530 \mu V^2$ vs. NREM-Schlaf $0,255 \mu V^2$ an okzipitaler Elektrode, $n = 59$). Mit dem Fortschritt zu den tieferen Schlafphasen sank die oszillatorische Alphapower.

1.3.3 Alphapower der C/C-Allel-Träger im Vergleich zu C/T- und T/T-Allel-Trägern

In den Wach-EEG-Daten zeigte die MANOVA einen statistisch signifikanten Effekt des *ADORA2A* Genotyps auf die oszillatorische Alphapower an 18 verschiedenen Regionen an der Kopfoberfläche ($F_{(18,37)} = 2,35$, $p = 0,014$, Wilk's $\Lambda = 0,467$) (siehe Abb. 3). Die Post-Hoc-Analyse ergab, dass dieser Effekt für 13 der 18 Regionen signifikant ist ($p < 0,036$, angepasstes Signifikanzlevel nach Benjamini Hochberg).

Homozygote C-Allel-Träger zeichnete eine höhere oszillatorische Alphapower aus, im Vergleich zu den heterozygoten und homozygoten Trägern des T-Allels. Dieser Effekt zeigte sich insbesondere an den zentralen, parietalen und okzipitalen Elektrodenregionen. Die niedrigsten Werte der oszillatorischen Alphapower wiesen die homozygoten Träger des T-Allels auf. Diese Beobachtung konnte allerdings nicht statistisch nachgewiesen werden, da die Anzahl der betreffenden Proband*innen sehr niedrig war ($n = 5$) (siehe hierzu auch Abb. 7). Bei Betrachtung der absoluten Alphapowerwerte detektierte die MANOVA keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den betrachteten Gruppen ($F_{(18,40)} = 1,44$, $p = 0,165$, Wilk's $\Lambda = 0,606$).

Anschließend wurden die Schlaf-EEG-Daten einer statistischen Analyse mittels MANOVA unterzogen. Diese offenbarte bei der Betrachtung der REM-Schlafphase ähnliche Unterschiede der individuellen, oszillatorischen Alphapower zwischen den verschiedenen

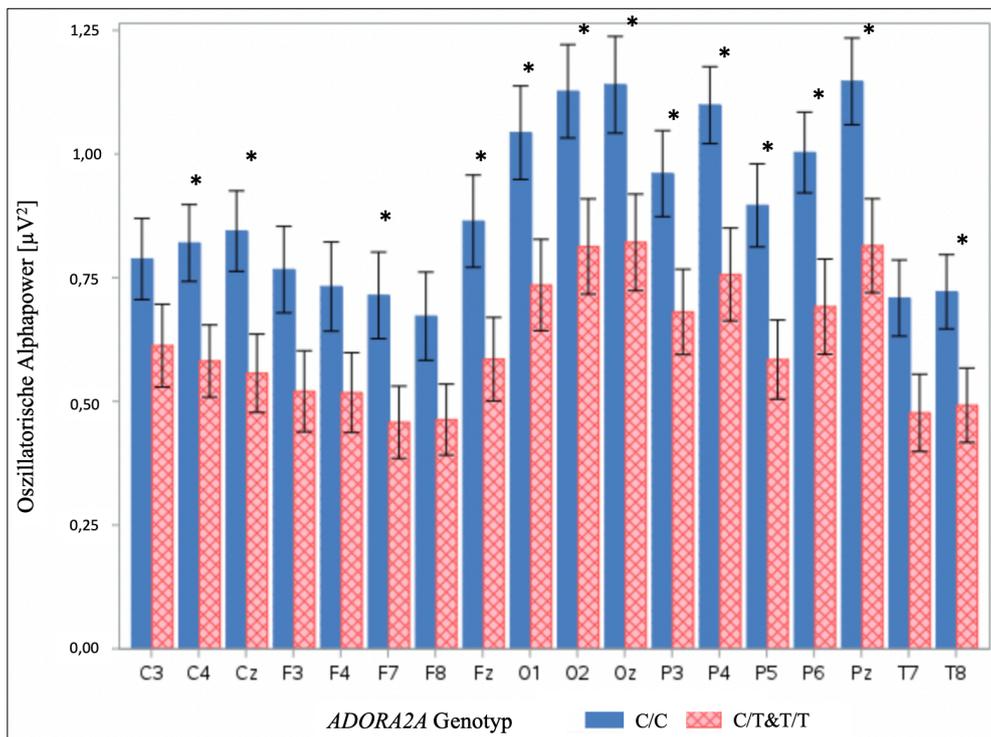


Abb. 3: Wach-EEG, mittlere oszillatorische Alphaspower (und Standardfehler) an verschiedenen 10-20 Ableitungspositionen: kompakt (blau) = C/C-Allel Träger; kariert (rot) = C/T- und T/T-Allel Träger des *ADORA2A* Polymorphismus. Sterne indizieren einen signifikanten Unterschied ($p < 0,036$, angepasstes Signifikanzlevel nach Benjamini Hochberg). Abbildung modifiziert nach Tichelman et al. (2023).

ADORA2A Allel-Trägern ($F_{(3,55)} = 0,36$, $p = 0,025$, Wilk's $\Lambda = 0,845$). Allerdings ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen bei Betrachtung der Werte für die NREM-Schlaf-Phase ($F_{(3,55)} = 0,89$, $p = 0,452$, Wilk's $\Lambda = 0,954$). Ebenso ergab eine zusätzliche Analyse für einen breiteren Frequenzbereich von 8,0 bis 13,0 Hz, welche analog zur Analyse der Wach-EEG-Daten durchgeführt wurde, Unterschiede zwischen den Genotyp-Gruppen nur bei Betrachtung der REM-Schlafphase. Weiterhin ergab die Analyse der absoluten Alphaspowerwerte für Schlaf-EEG keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den unterschiedlichen *ADORA2A* Polymorphismus Allel-Trägern (REM-Schlaf: $F_{(3,55)} = 2,16$, $p = 0,103$, Wilk's $\Lambda = 0,895$, NREM-Schlaf: $F_{(3,55)} = 0,47$, $p = 0,701$, Wilk's $\Lambda = 0,975$). Eine ebenfalls durchgeführte komparative Analyse von relativen Alphaspowerwerten zeigte ähnliche Ergebnisse wie die der oszillatorischen Alphaspowerwerten. Weiterführende Erläuterungen sind im Supplement der Veröffentlichung (siehe Seite 37) zu finden. Betrachtet man gemittelte Powerspektren für die jeweilige Genotyp-Gruppe scheint der Alpha-Frequenzbereich derjenige, in dem die

Unterschiede zwischen den Gruppen besonders deutlich werden (siehe Abb. 4 und 5). Zudem wurden die zusätzlich bestimmten periodischen Komponenten wie Zentrumsfrequenz und Bandbreite sowie die aperiodischen Komponenten Y-Achsenabschnitt und Exponent untersucht. Hierbei zeigten sich keinerlei signifikante Gruppenunterschiede.

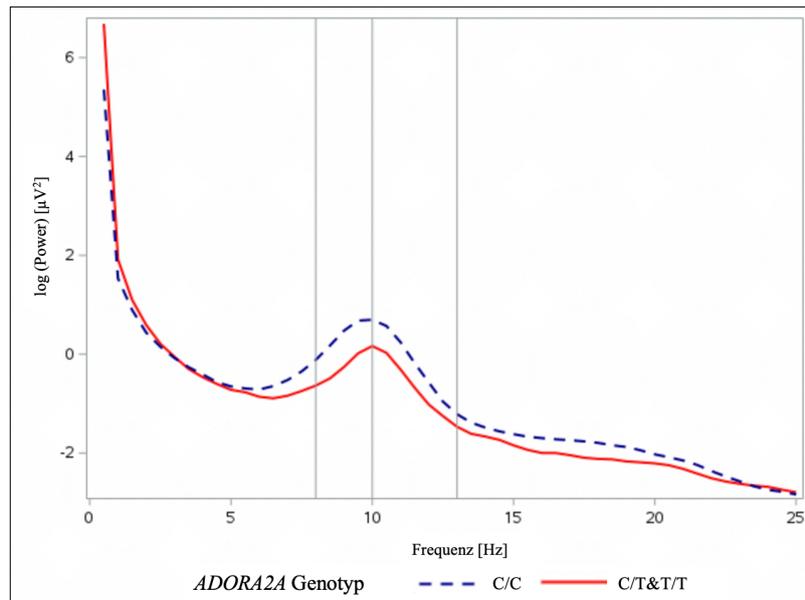


Abb. 4: Wach-EEG, geometrisches Mittel der absoluten Powerspektren an der okzipitalen Ableitungsposition (Oz). Gestrichelt (blau) = C/C-Allel-Träger des *ADORA2A* Polymorphismus; durchgezogen (rot) = C/T- und T/T-Allel-Träger. Abbildung modifiziert nach Tichelman et al. (2023).

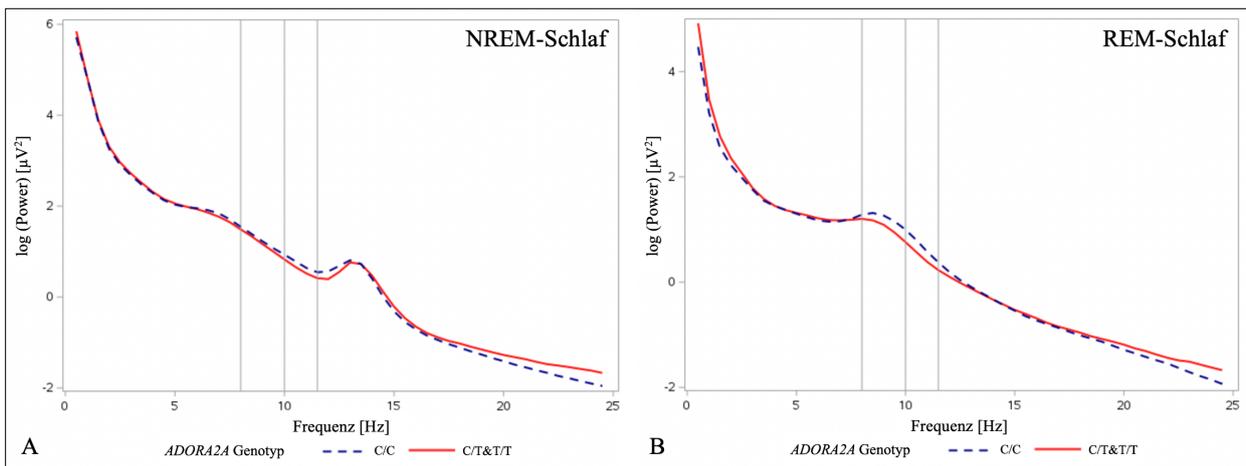


Abb. 5: Schlaf-EEG (A NREM-Schlaf, B REM-Schlaf), geometrisches Mittel der absoluten Powerspektren an den okzipitalen Ableitungen (A1-O2, A2-O1): gestrichelt (blau) = C/C-Allel-Träger; durchgezogen (rot) = C/T- und T/T-Allel-Träger. Epochen der verschiedenen Schlafstadien wurden kumuliert. Abbildung modifiziert nach Tichelman et al. (2023).

1.3.4 A₁AR Bindungspotentiale in unterschiedlichen ADORA2A-Allel-Trägern

Die Bindungspotentiale für den A₁AR wurden im ausgeruhten Zustand nach einer achtstündigen Schlafperiode untersucht. Die höchsten BP_{ND}-Werte zeigten sich in okzipitalen und temporalen kortikalen Regionen sowie der subkortikalen Region des Thalamus. Die durchgeführte MANOVA ergab einen signifikanten Gesamtunterschied zwischen den Genotyp-Gruppen ($F_{(18,40)} = 2,62$, $p = 0,006$, Wilk's $\Lambda = 0,459$). Bei den homozygoten C/C-Allel-Trägern ($n = 31$) fanden sich tendenziell höhere Werte der A₁AR Bindungspotentiale im Vergleich zu den C/T- ($n = 23$) und T/T-Allel-Trägern ($n = 5$). Das mittlere BP_{ND} in der Region des Sulcus calcarinus lag bei 0,933 (C/C) gegenüber 0,813 (C/T und T/T). Betrachtete man die unkorrigierten Ergebnisse der MANOVA bestand

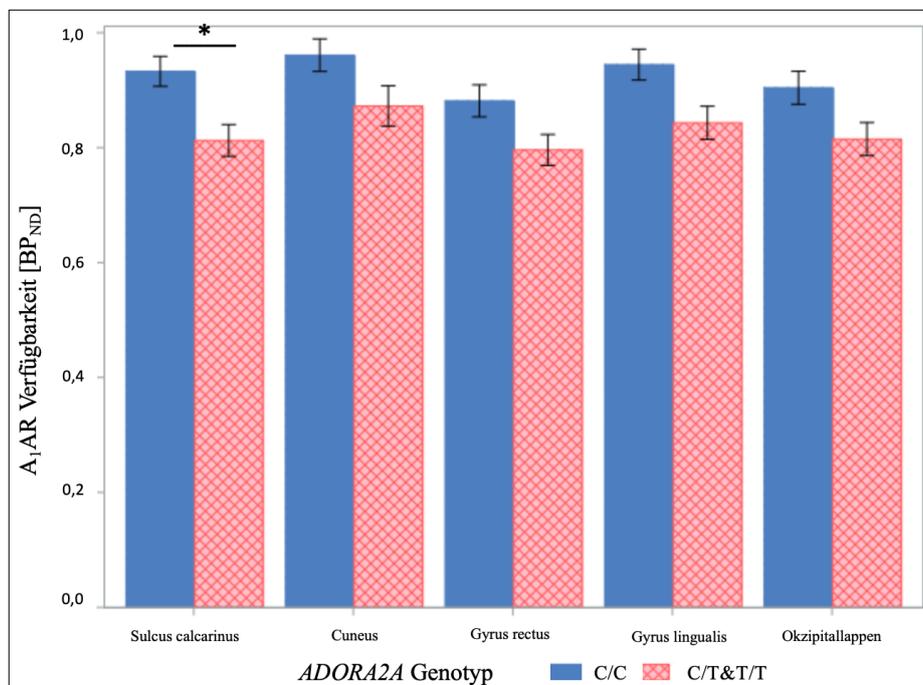


Abb. 6: Mittlere A₁AR Bindungspotentiale (und Standardfehler) für die Genotyp-Gruppen: kompakt (blau) = C/C-Allel Träger des ADORA2A Polymorphismus ($n = 31$); kariert (rot) = C/T- ($n = 23$) und T/T-Allel Träger ($n = 5$). In okzipitalen Regionen zeigten homozygote C-Allel-Träger eine höhere Verfügbarkeit der Adenosinrezeptoren (A₁AR) im Vergleich zu homozygoten und heterozygoten Trägern des T-Allels. Sterne indizieren einen signifikanten Unterschied ($p < 0,0025$, angepasstes Signifikanzniveau nach Benjamini Hochberg). Abbildung modifiziert nach Tichelman et al. (2023).

dieser Unterschied zwischen den betrachteten Gruppen neben der Region des Sulcus calcarinus noch für zwei weitere okzipitale Regionen (Gyrus lingualis und Okzipitallappen) sowie für den Gyrus rectus (siehe Abb. 6). Nach der Korrektur für multiples Testen blieb

dieser Effekt jedoch lediglich für die umschriebene Region des Sulcus calcarinus signifikant ($p < 0,0025$, angepasstes Signifikanzlevel nach Benjamini Hochberg).

1.3.5 Regionale oszillatorische Alphaspower im Wach-EEG und A₁AR Verfügbarkeit

Um eine mögliche Beeinflussung der individuellen Alphaspower durch die Verfügbarkeit des A₁AR zu untersuchen, wurden explorative Korrelationsanalysen zwischen den oszillatorischen Alphaspowerwerten aus den Wach-EEG-Daten und den A₁AR Bindungspotentialen durchgeführt.

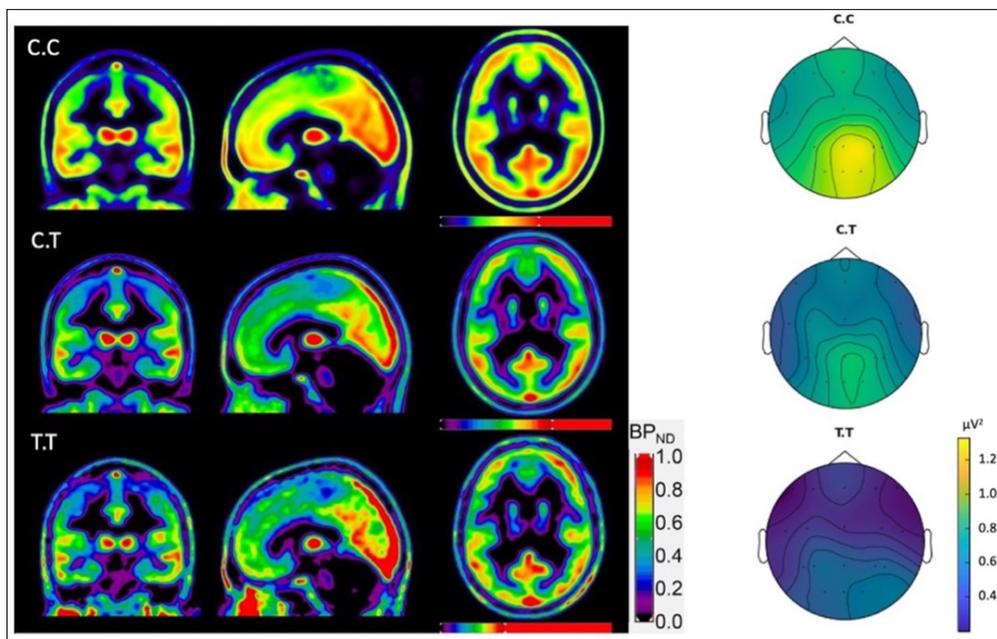


Abb. 7: Gemittelte A₁AR Bindungspotentiale und die gemittelte oszillatorische Alphaspower jeweils über dem Kortex; jeweils separat gemittelt für C/C- ($n = 29$), C/T- ($n = 22$) und T/T-Allel-Träger ($n = 5$) des *ADORA2A* rs5751876 Polymorphismus. Das T-Allel scheint mit einer Abnahme der abgeleiteten Alphaspower einherzugehen. Der Effekt des Genotyps auf die Rezeptorverfügbarkeit ist weniger deutlich. Abbildung entnommen aus Tichelman et al. (2023).

Hierzu wurden jene Hirnregionen und nächstgelegene Elektrodenregionen untersucht, welche die größten Unterschiede für die verschiedenen *ADORA2A*-Allel-Träger aufwiesen. Außerdem wurde die A₁AR Verfügbarkeit im Thalamus mit der oszillatorischen Alphaspower an zentralen und okzipitalen Ableitungen korreliert. Bei Betrachtung der gesamten Stichprobe zeigte sich keine signifikante Assoziation zwischen der Menge an verfügbaren A₁AR in der okzipitalen Region des Sulcus calcarinus und der oszillatorischen Alphaspower an der okzipitalen Elektrodenregion Oz ($p = 0,078$). Weiterhin

zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen den A₁AR Bindungspotentialen in der subkortikalen Region des Thalamus und der oszillatorischen Alhapower an der zentralen Ableitungsregion Cz ($p = 0,075$) oder der okzipitalen Ableitungsregion Oz ($p = 0,365$). Da das Geschlecht die Verfügbarkeit der Adenosinrezeptoren moduliert (Hohoff et al., 2020; Pierling et al., 2021), wurde die Analyse auch separat für Männer und Frauen durchgeführt.

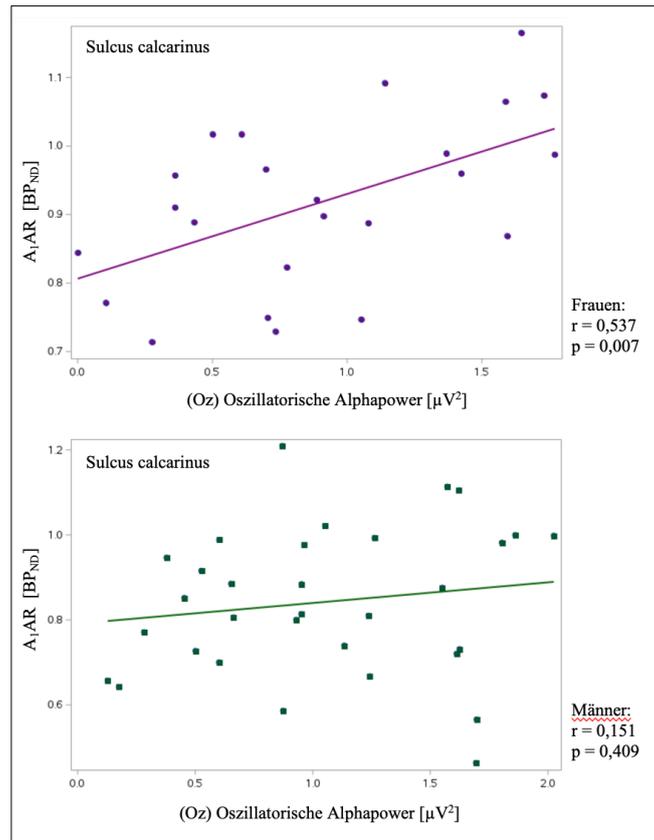


Abb. 8: Korrelationsanalysen der A₁AR Bindungspotentiale in der okzipitalen Kortexregion des Sulcus calcarinus und der oszillatorischen Alhapower an der okzipitalen Ableitungselektrode (Oz). Es zeigte sich eine signifikante Assoziation für die Gruppe der Frauen ($n = 24$, $r = 0,537$, $p = 0,007$), aber nicht für die Gruppe der Männer ($n = 32$, $r = 0,151$, $p = 0,409$). Abbildung modifiziert nach Tichelman et al. (2023).

Hier zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der okzipital abgeleiteten oszillatorischen Alhapower und den A₁AR Bindungspotentialen im Sulcus calcarinus in der Subgruppe der Frauen ($n = 24$, $r = 0,537$, $p = 0,007$). Im Gegensatz dazu zeigte sich in der Subgruppe der Männer weiterhin keine signifikante Korrelation ($n = 32$, $p = 0,409$) (siehe Abb. 8). Für die okzipital abgeleitete oszillatorische Alhapower, welche aus den

Epochen, die als Wachzustand nach dem Einschlafen (Wakefulness after sleep onset, WASO) eingeordnet wurden, ermittelt wurde, fand sich eine ähnliche Korrelation für die Subgruppe der Frauen ($n = 26$, $r = 0,550$, $p = 0,004$, A_1AR Verfügbarkeit im Sulcus calcarinus).

1.4 Diskussion

Der Vergleich der Gruppen ergab, dass sich abhängig vom *ADORA2A*-Genotyp Unterschiede in der gemessenen individuellen Alphapower zeigten. Homozygote Träger des C-Allels wiesen höhere Werte der oszillatorischen Alphapower auf gegenüber der Gruppe von homo- und heterozygoten Trägern des T-Allels. Ähnliche Unterschiede in der individuellen Alphapower für unterschiedliche Genotypen des *ADORA2A* Polymorphismus beschreiben Rétey et al. (2005). In dieser Arbeit wurden jedoch absolute Alphapowerwerte für homozygoten C-Allel- und homozygoten T-Allel-Trägern, die an einer einzelnen bipolaren Elektrode abgeleitet wurden, untersucht. Im Gegensatz dazu konnte die vorliegende Arbeit diesen Effekt für nahezu alle untersuchten Elektrodenregionen, also die gesamte Kopfoberfläche umspannend, nachweisen, da sich die beschriebenen Gruppenunterschiede in 13 der 18 untersuchten Regionen zeigten. EEG-Korrelate und insbesondere der Alpharhythmus im Wach- und Schlafzustand unterscheiden sich von Mensch zu Mensch. Der Polymorphismus im *ADORA2A*-Gen könnte somit Teil der zugrunde liegenden Gene sein, die die unterschiedlichen EEG-Phänotypen erklären. In der Gruppe der homozygoten T-Allel-Träger zeigten sich die niedrigsten Werte der gemessenen oszillatorischen Alphapower. Auch wenn dieser Trend aufgrund der niedrigen Stichprobenzahl nicht statistisch analysiert werden konnte, lässt sich ein Gendosiseffekt zumindest vermuten. In der Analyse der NREM-EEG-Daten wurden keine Unterschiede in der oszillatorischen Alphapower für die untersuchten Genotyp-Gruppen nachgewiesen. Dies könnte darauf hinweisen, dass je nach Bewusstseinszustand unterschiedliche Mechanismen die Hirnrhythmen, wie den Alpharhythmus, generieren und beeinflussen. Während der NREM-Phase ist der zerebrale Blutfluss reduziert, wodurch die neuronale Transmission und Erregbarkeit verändert wird (Bazanov und Vernon, 2014; Kotajima et al., 2005). Je tiefer die Schlafphase, desto geringer sind die Werte der gemessenen oszillatorischen Alphapower und die Unterschiede zwischen den Genotyp-Gruppen schwinden. Eine große Ähnlichkeit

der topographischen Verteilung der gemessenen Alphaspower zwischen dem Wachzustand und der REM-Schlafphase und die davon abweichende Verteilung im NREM-Schlaf zeigt die Arbeit von Tinguely et al. (2006). Sie demonstriert ein okzipitales Maximum der Alphaspower im Gegensatz zu einem frontal gelegenen Maximum der gemessenen Alphaspower während des NREM-Schlafs. Die bloße Präsenz von Alphaswellen in allen drei Bewusstseinszuständen bedeutet also nicht deren gleichartige Generierung. Ferner sollten die Hirnrhythmen im Kontext des jeweiligen Bewusstseinszustands betrachtet werden. Diese Hypothese wird durch die unterschiedliche Veränderung der Alphaaktivität im NREM- und REM-Schlaf in aufeinanderfolgenden Schlafzyklen gestützt (Aeschbach et al., 1999). Unterschiede in der individuellen Alphaspower zwischen den verschiedenen Allel-Trägern des *ADORA2A* Polymorphismus ließen sich nur für die oszillatorische Alphaspower, welche mit dem FOOOF-Tool extrahiert wurde, nachweisen, nicht jedoch für die absoluten Alphaspowerwerte. Die Auftrennung und separate Analyse der aperiodischen und periodischen Komponenten des neuronalen Powerspektrums kann daher dazu beitragen, Auswirkungen von genetischen Einflüssen auf EEG-Parameter, wie der Alphaspower, besser zu differenzieren.

In der vorliegenden Analyse wurde ein modulatorischer Effekt des *ADORA2A*-Genotyps auf die Verfügbarkeit des A_1AR nachgewiesen. Allerdings zeigt sich dieser in einem geringeren Umfang als in einer vergleichbaren Analyse von Hohoff et al. (2020). In dieser Studie diskutieren die Autoren einige Faktoren, welche die Unterschiede der A_1AR -Verfügbarkeit zwischen den Allel-Trägern potenziell erklären können. Zu diesen gehören das Geschlecht, die unmittelbar vorausgehende Menge an Schlaf, Koffein- und Nikotinkonsum. Hinzu kommen weitere Genpolymorphismen des adenosinergen und dopaminergen Transmittersystems (Hohoff et al., 2020). In der vorliegenden Studie sind die Merkmale Alter und Geschlecht in beiden Gruppen ähnlich verteilt. Weiterhin gab es Vorgaben zum Koffein- und Nikotinkonsum, sodass größere Unterschiede diesbezüglich ebenfalls ausgeschlossen sind. Zuletzt war die Schlafdauer vor den Messungen begrenzt und wurde mittels Polysomnographie quantifiziert, sodass auch hier die Unterschiede zwischen den Proband*innen minimiert wurden. Allerdings wurden individuelle Präferenzen und Gewohnheiten hinsichtlich der Schlafmenge nicht berücksichtigt. Möglicherweise sind also Differenzen der individuellen A_1AR -Verfügbarkeit verzerrt, weil

manche Proband*innen länger oder kürzer als gewohnt schliefen. Diese Differenzen sind jedoch nur schwer quantifizierbar und stellen daher eine Herausforderung bei der Analyse der Verfügbarkeit des A₁AR dar.

Die verschiedenen Mechanismen und Faktoren, die die Menge der gemessenen Alphaspower beeinflussen, können in phasische und tonische Prozesse unterteilt werden (Klimesch, 1999). Phasische Prozesse sind Vorgänge der Aufmerksamkeitssteuerung, die eine schnelle und kurz anhaltende Modulation bewirken. Tonische Prozesse laufen langsamer ab und umfassen Veränderungen durch den Schlaf-Wach-Rhythmus, Alterungs- oder neurodegenerative Abläufe. Ziel dieser Arbeit war eine mögliche tonische Modulation des Alparhythmus durch die Effekte von Adenosin bzw. der Menge an verfügbaren A₁AR zu untersuchen. Die analysierten Werte der oszillatorischen Alphaspower sind ein Mittel aus zwei Aufnahmen, die jeweils mehrere Minuten umfassen, sodass transiente Fluktuationen durch Veränderungen der Aufmerksamkeit kompensiert werden. Bezogen auf die gesamte Stichprobe wurde keine signifikante Assoziation zwischen der abgeleiteten oszillatorischen Alphaspower im Wachzustand und Verfügbarkeit des A₁AR in kortikalen Regionen gefunden. Weiterhin zeigte sich auch kein Zusammenhang zwischen der Rezeptorverfügbarkeit des A₁AR im Thalamus und der oszillatorischen Alphaspower. Lediglich bei separater Betrachtung der weiblichen Probandinnen zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der okzipital abgeleiteten oszillatorischen Alphaspower und der A₁AR Verfügbarkeit in der okzipitalen Hirnregion des Sulcus calcarinus. Dies kann auf eine unterschiedliche Modulation der Alphaaktivität in Frauen und Männern hinweisen. Tatsächlich nehmen Erkenntnisse aus Studien zu, die auf Geschlechtsunterschiede in der zerebralen Organisation hinweisen. Diese betreffen die anatomische und funktionelle Struktur des Gehirns, sowie Neurotransmittersysteme (Cosgrove et al., 2007). Zudem ist bekannt, dass Sexualhormone die zerebrale Funktion beeinflussen (McEwen und Milner, 2017). In der vorliegenden Arbeit wurden keine Daten zum Menstrualzyklus der Probandinnen erhoben, sodass keine Aussage zu möglichen hormonellen Einflüssen möglich ist. Die Frage welchen Einfluss Hormone auf die Alphaaktivität haben, kann daher Gegenstand zukünftiger Forschungsarbeiten sein.

Im Wachzustand geht die Alphaaktivität mit einer inhibitorischen Wirkung auf die kortikale, neuronale Erregbarkeit einher (Romei et al., 2008). Die Generierung des Alparhythmus

ist neben der Beeinflussung durch thalamische und intrakortikale Afferenzen möglicherweise mit dem zellulären Energiemetabolismus verknüpft. Zur Erforschung der Funktion und Modulation der zerebralen Alphaaktivität wird die funktionelle MRT (fMRT) Bildgebung angewendet. Bei dieser Methode wird der blood-oxygen-level-dependent Effekt (BOLD-Kontrast) gemessen wodurch sich Rückschlüsse auf die lokale Gewebsdurchblutung und dadurch funktionelle Abläufe ziehen lassen. Mehrere Studien zeigen, dass die Alphaaktivität mit BOLD-Veränderungen im Kortex (Gonçalves et al., 2006; Knaut et al., 2019; Laufs et al., 2003; Knaut et al., 2019) und im Thalamus (Goldman et al., 2002; Moosmann et al., 2003; Sadaghiani et al., 2010) korreliert. Weiterhin zeigte sich in Studien, die [¹⁸F]Fluordesoxyglucose (FDG) PET anwendeten, ein Zusammenhang zwischen der Alphaaktivität und dem Glukoseverbrauch in Regionen des Thalamus (Larson et al., 1998; Lindgren et al., 1999). Zusammen betrachtet, deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass eine „Aktivierung“ des Kortex, gemessen am erhöhten Sauerstoffverbrauch (im fMRT) oder Glukoseverbrauch (im FDG-PET), mit einer Erniedrigung der gemessenen Alphaspower einhergeht und andersherum. Für thalamische Hirnregionen wurden negative und positive Korrelationen gefunden, was auf eine komplexere Funktion in der Generierung des Alphasrhythmus hindeutet (Moosmann et al., 2003). Weiterhin scheint eine einfache bidirektionale Abhängigkeit zwischen kortikaler Aktivierung und Alphasuppression nicht vorzuliegen. Pharmakologische Studien wiederum zeigen, dass bei Anwendung von Benzodiazepinen, welche den neuronalen Metabolismus reduzieren, die gemessene Alphaaktivität ebenfalls abnimmt (Lozano-Soldevilla, 2018). Die stimulierende Wirkung des ARAS wird durch vorwiegend cholinerge Transmission einmal über den Thalamus und über direkte kortikale Projektionen vermittelt und bewirkt eine Desynchronisation des abgeleiteten EEGs, das heißt den Wechsel vom Grundrhythmus (meist Alphasrhythmus) in schnellere Hirnaktivität (Zschocke, 2012). Zusammenfassend sind bisher zwar viele der beteiligten neuronalen Strukturen und mitwirkende Transmittersysteme identifiziert, wie genau diese zusammenwirken und schließlich zur individuellen Ausprägung der Alphaaktivität beitragen, ist jedoch noch weitestgehend unverstanden.

Kaffee ist ein beliebtes und viel konsumiertes Getränk, um Müdigkeit entgegenzuwirken. Der wachheitsfördernde Effekt beruht auf der Blockade von Adenosinrezeptoren durch das enthaltene Koffein. Die Einnahme von Kaffee geht mit einer generellen Abnahme der

Alphaaktivität einher (Barry et al., 2005). Adenosin beeinflusst als homöostatischer Schlaffaktor den Wachheitszustand und führt zu einer herabgesetzten neuronalen Erregbarkeit (Dulla et al., 2005). Im aktuellen wissenschaftlichen Diskurs werden den zerebralen Adenosinrezeptoren zwei unterschiedliche Funktionen in der Schlaf-Wach-Regulation zugeschrieben und diskutiert. Während die Initiierung von Schlaf durch die Aktivierung des A_{2A} AR erfolgt, bewirkt Adenosin an den A_1 AR vermutlich die Aufrechterhaltung des Schlafs. Wachheitsfördernde Neuronengruppen im basalen Vorderhirn werden durch Stimulierung an A_1 AR inhibiert, während schlaffördernde Neuronen disinhibiert werden (Lazarus et al., 2019). Ein möglicher Einfluss von Adenosin auf die abgeleitete EEG-Aktivität könnte insbesondere über den A_1 AR vermittelt werden, da dieser ubiquitär im Kortex exprimiert wird. Im Gegensatz dazu ist der A_{2A} AR vor allem in subkortikalen Regionen, insbesondere im Striatum und im Hypothalamus, zu finden. Huang et al. (2011) zeigen, dass Adenosin cholinerge Neuronen im Hirnstamm inhibiert, die als Teil des ARAS den Kortex aktivieren. Daneben vermindert Adenosin über den A_1 AR die kortikale Acetylcholin-Freisetzung (Materi et al., 2000). Dies könnten Mechanismen sein, über die die kortikale A_1 AR Rezeptorverfügbarkeit die individuelle oszillatorische Alphaaktivität beeinflusst. Dennoch sind weitere Untersuchungen nötig, um den Effekt von Adenosin auf den Alpharhythmus und insbesondere mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede in der Modulation besser zu verstehen.

Eine methodische Limitation der vorliegenden Arbeit ist die begrenzte Stichprobengröße. Vor diesem Hintergrund sollte die Aussagekraft zu möglichen Genotyp-Effekten und den Zusammenhängen zwischen den Parametern kritisch betrachtet werden. Eine Post-hoc Poweranalyse ergab für die durchgeführten MANOVA-Analysen der EEG-Daten Werte zwischen 0,76 und 0,99. Die Post-hoc Poweranalyse der Korrelationsanalyse in der Gruppe der Frauen ergab einen Wert von 0,87. In der gemischten Stichprobe konnte keine Korrelation nachgewiesen werden. Unter der Annahme eines niedrigen Effekts wäre die Stichprobengröße zu klein, um einen vorhandenen Effekt sicher nachzuweisen. Es sei darauf hingewiesen, dass vorhergehende Studien mit ähnlichen Untersuchungen oft noch eine wesentlich geringere Stichprobengröße aufweisen. Die untersuchten Daten wurden in sehr eng kontrollierten Bedingungen erhoben und haben somit einen besonderen Stellenwert zur Betrachtung der genannten Fragestellungen. Letztlich bleibt jedoch ein

explorativer Charakter der Untersuchung, die zwangsläufig eine Bestätigung in Folgestudien mit größeren Stichprobengrößen einfordert.

1.5 Zusammenfassung

Die Arbeit hat die individuelle Alphaaktivität im Wachzustand und während einer achtstündigen Schlafepisode sowie die zerebrale Verfügbarkeit des Adenosinrezeptor A₁ (A₁AR) unter kontrollierten Laborbedingungen analysiert. Untersucht wurden mögliche Einflüsse der Adenosin-Signalübertragung über den A₁AR auf die individuelle Alphapower. Eine genetische Variation des Gens, das den Adenosinrezeptor Typ 2A kodiert, beeinflusst die A₁AR-Verfügbarkeit und EEG-Alphapower. Daher wurden Unterschiede in diesen beiden Parametern in einer Stichprobe von 59 gesunden, rechtshändigen, genotypisierten Probandinnen und Probanden untersucht. Die Quantifizierung der zerebralen A₁AR-Verfügbarkeit erfolgte mittels PET-Messungen mit dem Radioliganden 8-Cyclopentyl-3-(3-[¹⁸F]fluoropropyl)-1-propylxanthine. Die EEG-Alphapower wurde aus fünfminütigen EEG-Aufzeichnungen im Wachzustand und EEG-Messungen, die im Rahmen einer Polysomnographie durchgeführt wurden, berechnet. Es konnte gezeigt werden, dass der *ADORA2A* Polymorphismus einen modulatorischen Effekt auf die oszillatorische Alphapower im Wachzustand und im REM-Schlaf hat. Weiterhin zeigte sich ein Unterschied in der Menge der verfügbaren A₁AR-Rezeptoren zwischen den homozygoten C-Allel-Trägern und den homo- und heterozygoten T-Allel-Trägern des betrachteten Polymorphismus. Letztlich wurde eine Korrelation für die okzipital gemessene oszillatorische Alphapower und der A₁AR Rezeptorverfügbarkeit in der Region des Sulcus calcarinus nur in der Subgruppe der Frauen gefunden. Zusammenfassend ist die individuelle Alphaaktivität durch genetische Unterschiede, die auch das Transmittersystem Adenosin betreffen, beeinflusst. Eine direkte Modulation über den A₁AR konnte für die gesamte Stichprobe nicht nachgewiesen werden. Um die Modulationsmechanismen des Alpharhythmus umfassend zu beschreiben sind weitere Untersuchungen - auch um mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede besser einzuordnen - nötig.

1.6 Literaturverzeichnis

- Aeschbach D, Matthews JR, Postolache TT, Jackson MA, Giesen HA, Wehr TA. Two circadian rhythms in the human electroencephalogram during wakefulness. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1999; 277: R1771-R1779
- Alsene K, Deckert J, Sand P, Wit H de. Association Between A2a Receptor Gene Polymorphisms and Caffeine-Induced Anxiety. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1694–1702
- Babiloni C, Barry RJ, Başar E, Blinowska KJ, Cichocki A, Drinkenburg WHIM, Klimesch W, Knight RT, Da Lopes Silva F, Nunez P, Oostenveld R, Jeong J, Pascual-Marqui R, Valdes-Sosa P, Hallett M. International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN) - EEG research workgroup: Recommendations on frequency and topographic analysis of resting state EEG rhythms. Part 1: Applications in clinical research studies. *Clin Neurophysiol* 2020; 131: 285–307
- Barry RJ, Rushby JA, Wallace MJ, Clarke AR, Johnstone SJ, Zlojutro I. Caffeine effects on resting-state arousal. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 2693–2700
- Bauer A, Holschbach MH, Meyer PT, Boy C, Herzog H, Olsson RA, Coenen HH, Zilles K. In vivo imaging of adenosine A1 receptors in the human brain with [18F]CPFPX and positron emission tomography. *Neuroimage* 2003; 19: 1760–1769
- Baur DM, Lange D, Elmenhorst E-M, Elmenhorst D, Bauer A, Aeschbach D, Landolt H-P. Coffee effectively attenuates impaired attention in ADORA2A C/C-allele carriers during chronic sleep restriction. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2021; 109: 110232
- Bazanava OM, Vernon D. Interpreting EEG alpha activity. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 44: 94–110
- Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF, Troester MT, Vaughn BV. AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). *J Clin Sleep Med* 2017; 13: 665–666
- Bjorness TE, Kelly CL, Gao T, Poffenberger V, Greene RW. Control and Function of the Homeostatic Sleep Response by Adenosine A 1 Receptors. *J Neurosci* 2009; 29: 1267–1276
- Bodenmann S, Hohoff C, Freitag C, Deckert J, Rétey JV, Bachmann V, Landolt H-P. Polymorphisms of ADORA2A modulate psychomotor vigilance and the effects of caffeine on neurobehavioural performance and sleep EEG after sleep deprivation. *Br J Pharmacol* 2012; 165: 1904–1913
- Bodenmann S, Rusterholz T, Dürr R, Stoll C, Bachmann V, Geissler E, Jaggi-Schwarz K, Landolt H-P. The Functional Val158Met Polymorphism of COMT Predicts Interindividual Differences in Brain α Oscillations in Young Men. *J Neurosci* 2009; 29: 10855–10862
- Böhme F. EEG - Basiswissen für die Durchführung einer EEG-Ableitung, sowie Erkennung und Beseitigung von Artefakten. *Das Neurophysiologie-Labor* 2016; 38: 2–28
- Borbély AA. Sleep regulation. Introduction. *Hum Neurobiol* 1982; 1: 161–162

Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW. Control of Sleep and Wakefulness. *Physiol Rev* 2012; 92: 1087–1187

Colombo MA, Ramautar JR, Wei Y, Gomez-Herrero G, Stoffers D, Wassing R, Benjamins JS, Tagliazucchi E, van der Werf YD, Cajochen C, van Someren EJW. Wake High-Density Electroencephalographic Spatospectral Signatures of Insomnia. *Sleep* 2016; 39: 1015–1027

Cosgrove KP, Mazure CM, Staley JK. Evolving Knowledge of Sex Differences in Brain Structure, Function, and Chemistry. *Biological Psychiatry* 2007; 62: 847–855

Da Lopes Silva FH, van Storm Leeuwen W. The cortical source of the alpha rhythm. *Neurosci Lett* 1977; 6: 237–241

Da Silva FH, van Lierop TH, Schrijer CF, van Leeuwen WS. Organization of thalamic and cortical alpha rhythms: spectra and coherences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1973; 35: 627–639

Donoghue T, Haller M, Peterson EJ, Varma P, Sebastian P, Gao R, Noto T, Lara AH, Wallis JD, Knight RT, Shestyuk A, Voytek B. Parameterizing neural power spectra into periodic and aperiodic components. *Nat Neurosci* 2020; 23: 1655–1665

Dulla CG, Dobelis P, Pearson T, Frenguelli BG, Staley KJ, Masino SA. Adenosine and ATP link PCO₂ to cortical excitability via pH. *Neuron* 2005; 48: 1011–1023

Elmenhorst D, Elmenhorst E-M, Hennecke E, Kroll T, Matusch A, Aeschbach D, Bauer A. Recovery sleep after extended wakefulness restores elevated A1 adenosine receptor availability in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114: 4243–4248

Elmenhorst E-M, Rooney D, Benderoth S, Wittkowski M, Wenzel J, Aeschbach D. Sleep-Induced Hypoxia under Flight Conditions: Implications and Countermeasures for Long-Haul Flight Crews and Passengers. *Nat Sci Sleep* 2022; Volume 14: 193–205

Fastbom J, Pazos A, Probst A, Palacios JM. Adenosine A1 receptors in the human brain: a quantitative autoradiographic study. *Neuroscience* 1987; 22: 827–839

Fredholm BB, Bättig K, Holmén J, Nehlig A, Zvartau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev* 1999; 51: 83–133

Goldman RI, Stern JM, Engel J, Cohen MS. Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm. *Neuroreport* 2002; 13: 2487–2492

Gonçalves SI, Munck JC de, Pouwels P, Schoonhoven R, Kuijter J, Maurits NM, Hoogduin JM, van Someren E, Heethaar RM, Da Lopes Silva FH. Correlating the alpha rhythm to BOLD using simultaneous EEG/fMRI: Inter-subject variability. *Neuroimage* 2006; 30: 203–213

Halgren M, Ulbert I, Bastuji H, Fabó D, Erőss L, Rey M, Devinsky O, Doyle WK, Mak-McCully R, Halgren E, Wittner L, Chauvel P, Heit G, Eskandar E, Mandell A, Cash SS. The generation and propagation of the human alpha rhythm. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; 116: 23772–23782

Hennecke E, Lange D, Steenbergen F, Fronczek-Poncelet J, Elmenhorst D, Bauer A, Aeschbach D, Elmenhorst E-M. Adverse interaction effects of chronic and acute sleep deficits on spatial working memory but not on verbal working memory or declarative memory. *J Sleep Res* 2021; 30

Hohoff C, Kroll T, Zhao B, Kerkenberg N, Lang I, Schwarte K, Elmenhorst D, Elmenhorst E-M, Aeschbach D, Zhang W, Baune BT, Neumaier B, Bauer A, Deckert J. ADORA2A variation and adenosine A1 receptor availability in the human brain with a focus on anxiety-related brain regions: modulation by ADORA1 variation. *Transl Psychiatry* 2020; 10: 406

Holschbach MH, Olsson RA, Bier D, Wutz W, Sihver W, Schüller M, Palm B, Coenen HH. Synthesis and evaluation of no-carrier-added 8-cyclopentyl-3-(3-(18)Ffluoropropyl)-1-propylxanthine ((18)FCPPFX): a potent and selective A(1)-adenosine receptor antagonist for in vivo imaging. *J Med Chem* 2002; 45: 5150–5156

Huang Z-L, Urade Y, Hayaishi O. The role of adenosine in the regulation of sleep. *Curr Top Med Chem* 2011; 11: 1047–1057

Hughes SW, Lőrincz M, Cope DW, Blethyn KL, Kékesi KA, Parri H, Juhász G, Crunelli V. Synchronized Oscillations at α and θ Frequencies in the Lateral Geniculate Nucleus. *Neuron* 2004; 42: 253–268

Jensen O, Gelfand J, Kounios J, Lisman JE. Oscillations in the alpha band (9-12 Hz) increase with memory load during retention in a short-term memory task. *Cereb Cortex* 2002; 12: 877–882

Jensen O, Mazaheri A. Shaping Functional Architecture by Oscillatory Alpha Activity: Gating by Inhibition. *Front Hum Neurosci* 2010; 4

Jones EG. The thalamic matrix and thalamocortical synchrony. *Trends Neurosci* 2001; 24: 595–601

Kirschstein T, Köhling R. What is the Source of the EEG? *Clin EEG Neurosci* 2009; 40: 146–149

Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Rev* 1999; 29: 169–195

Klimesch W. α -band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends Cogn Sci* 2012; 16: 606–617

Knaut P, Wegner F von, Morzelewski A, Laufs H. EEG-correlated fMRI of human alpha (de-)synchronization. *Clin Neurophysiol* 2019; 130: 1375–1386

Kotajima F, Meadows GE, Morrell MJ, Corfield DR. Cerebral blood flow changes associated with fluctuations in alpha and theta rhythm during sleep onset in humans. *J Physiol* 2005; 568: 305–313

Larson CL, Davidson RJ, Abercrombie HC, Ward RT, Schaefer SM, Jackson DC, Holden JE, Perlman SB. Relations between PET-derived measures of thalamic glucose metabolism and EEG alpha power. *Psychophysiology* 1998; 35: 162–169

Laufs H, Kleinschmidt A, Beyerle A, Eger E, Salek-Haddadi A, Preibisch C, Krakow K. EEG-correlated fMRI of human alpha activity. *Neuroimage* 2003; 19: 1463–1476

Lazarus M, Oishi Y, Bjorness TE, Greene RW. Gating and the Need for Sleep: Dissociable Effects of Adenosine A1 and A2A Receptors. *Front Neurosci* 2019; 13

Lazarus M, Oishi Y, Landolt H-P. Adenosinergic Control of Sleep. In: Kryger MH, Roth T, Goldstein CA, Dement WC, Hrsg. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Amsterdam: Elsevier, 2022: 452-459.

Lindgren KA, Larson CL, Schaefer SM, Abercrombie HC, Ward RT, Oakes TR, Holden JE, Perlman SB, Benca RM, Davidson RJ. Thalamic metabolic rate predicts EEG alpha power in healthy control subjects but not in depressed patients. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 943–952

Logan J, Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Ding YS, Alexoff DL. Distribution volume ratios without blood sampling from graphical analysis of PET data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16: 834–840

Lozano-Soldevilla D. On the Physiological Modulation and Potential Mechanisms Underlying Parieto-Occipital Alpha Oscillations. *Front Comput Neurosci* 2018; 12: 23

Materi LM, Rasmusson DD, Semba K. Inhibition of synaptically evoked cortical acetylcholine release by adenosine: an in vivo microdialysis study in the rat. *Neuroscience* 2000; 97: 219–226

McEwen BS, Milner TA. Understanding the broad influence of sex hormones and sex differences in the brain. *J Neurosci Res* 2017; 95: 24–39

Meyer PT, Elmenhorst D, Boy C, Winz O, Matusch A, Zilles K, Bauer A. Effect of aging on cerebral A1 adenosine receptors: A ¹⁸F-FCPPX PET study in humans. *Neurobiol Aging* 2007; 28: 1914–1924

Miller KJ, Sorensen LB, Ojemann JG, Nijs M den. Power-law scaling in the brain surface electric potential. *PLoS Comput Biol* 2009; 5: e1000609

Moosmann M, Ritter P, Krastel I, Brink A, Thees S, Blankenburg F, Taskin B, Obrig H, Villringer A. Correlates of alpha rhythm in functional magnetic resonance imaging and near infrared spectroscopy. *Neuroimage* 2003; 20: 145–158

Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. 1949. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; 7: 251–267

Niedermeyer E. Dipole Theory and Electroencephalography. *Clin Electroencephalogr* 1996; 27: 121–131

- Nunez PL, Srinivasan R. *Electric Fields of the Brain*: Oxford University Press 2006
- Pape HC. Adenosine promotes burst activity in guinea-pig geniculocortical neurones through two different ionic mechanisms. *J Physiol* 1992; 447: 729–753
- Pfurtscheller G, Stancák A, Neuper C. Event-related synchronization (ERS) in the alpha band--an electrophysiological correlate of cortical idling: a review. *Int J Psychophysiol* 1996; 24: 39–46
- Pierling AL, Elmenhorst E-M, Lange D, Hennecke E, Baur DM, Beer S, Kroll T, Neumaier B, Aeschbach D, Bauer A, Landolt H-P, Elmenhorst D. Cerebral A1 adenosine receptor availability in female and male participants and its relationship to sleep. *Neuroimage* 2021; 245: 118695
- Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, Thakkar M, Bjørkum AA, Greene RW, McCarley RW. Adenosine: A Mediator of the Sleep-Inducing Effects of Prolonged Wakefulness. *Science* 1997; 276: 1265–1268
- Proekt A. Brief Introduction to Electroencephalography. *Methods Enzymol* 2018; 603: 257–277
- Rainnie DG, Grunze HC, McCarley RW, Greene RW. Adenosine inhibition of mesopontine cholinergic neurons: implications for EEG arousal. *Science* 1994; 263: 689–692
- Rétey JV, Adam M, Honegger E, Khatami R, Luhmann UFO, Jung HH, Berger W, Landolt H-P. A functional genetic variation of adenosine deaminase affects the duration and intensity of deep sleep in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 15676–15681
- Ribeiro JA, Sebastião AM, Mendonça A de. Adenosine receptors in the nervous system: pathophysiological implications. *Prog Neurobiol* 2002; 68: 377–392
- Rocha HA, Marks J, Woods AJ, Staud R, Sibille K, Keil A. Re-test reliability and internal consistency of EEG alpha-band oscillations in older adults with chronic knee pain. *Clin Neurophysiol* 2020; 131: 2630–2640
- Romei V, Brodbeck V, Michel C, Amedi A, Pascual-Leone A, Thut G. Spontaneous fluctuations in posterior alpha-band EEG activity reflect variability in excitability of human visual areas. *Cereb Cortex* 2008; 18: 2010–2018
- Saalmann YB, Pinsk MA, Wang L, Li X, Kastner S. The Pulvinar Regulates Information Transmission Between Cortical Areas Based on Attention Demands. *Science* 2012; 337: 753–756
- Sadaghiani S, Kleinschmidt A. Brain Networks and α -Oscillations: Structural and Functional Foundations of Cognitive Control. *Trends Cogn Sci* 2016; 20: 805–817
- Sadaghiani S, Scheeringa R, Lehongre K, Morillon B, Giraud A-L, Kleinschmidt A. Intrinsic connectivity networks, alpha oscillations, and tonic alertness: a simultaneous electroencephalography/functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 2010; 30: 10243–10250

Samaha J, Postle BR. The Speed of Alpha-Band Oscillations Predicts the Temporal Resolution of Visual Perception. *Curr Biol* 2015; 25: 2985–2990

Steriade M, Datta S, Paré D, Oakson G, Curró Dossi RC. Neuronal activities in brain-stem cholinergic nuclei related to tonic activation processes in thalamocortical systems. *J Neurosci* 1990; 10: 2541–2559

Tenke CE, Kayser J, Alvarenga JE, Abraham KS, Warner V, Talati A, Weissman MM, Bruder GE. Temporal stability of posterior EEG alpha over twelve years. *Clin Neurophysiol* 2018; 129: 1410–1417

Tenke CE, Kayser J, Pechtel P, Webb CA, Dillon DG, Goer F, Murray L, Deldin P, Kurian BT, McGrath PJ, Parsey R, Trivedi M, Fava M, Weissman MM, McInnis M, Abraham K, E. Alvarenga J, Alschuler DM, Cooper C, Pizzagalli DA, Bruder GE. Demonstrating test-retest reliability of electrophysiological measures for healthy adults in a multisite study of biomarkers of antidepressant treatment response. *Psychophysiology* 2017; 54: 34–50

Thakkar MM, Engemann SC, Walsh KM, Sahota PK. Adenosine and the homeostatic control of sleep: Effects of A1 receptor blockade in the perifornical lateral hypothalamus on sleep–wakefulness. *Neuroscience* 2008; 153: 875–880

Tichelman NL, Foerges AL, Elmenhorst E-M, Lange D, Hennecke E, Baur DM, Beer S, Kroll T, Neumaier B, Bauer A, Landolt H-P, Aeschbach D, Elmenhorst D. A genetic variation in the adenosine A2A receptor gene contributes to variability in oscillatory alpha power in wake and sleep EEG and A1 adenosine receptor availability in the human brain. *Neuroimage* 2023; 280: 120345

Tinguely G, Finelli LA, Landolt H-P, Borbély AA, Achermann P. Functional EEG topography in sleep and waking: state-dependent and state-independent features. *Neuroimage* 2006; 32: 283–292

Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M. Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain. *Neuroimage* 2002; 15: 273–289

Urry E, Landolt H-P. Adenosine, Caffeine, and Performance: From Cognitive Neuroscience of Sleep to Sleep Pharmacogenetics. In: Meerlo P, Benca RM, Abel T, Hrsg. *Sleep, Neuronal Plasticity and Brain Function*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2015: 331–366

van Beijsterveldt CEM, van Baal GCM. Twin and family studies of the human electroencephalogram: a review and a meta-analysis. *Biol Psychol* 2002; 61: 111–138

Weinshilboum RM, Otterness DM, Szumlanski CL. Methylation pharmacogenetics: catechol O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase, and histamine N-methyltransferase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39: 19–52

Witte AV, Flöel A. Effects of COMT polymorphisms on brain function and behavior in health and disease. *Brain Res Bull* 2012; 88: 418–428

Zschocke S, Hansen H-C, Hrsg. Klinische Elektroenzephalographie. Berlin - Heidelberg: Springer Verlag, 2012

2. Veröffentlichung

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Tichelman NL, Foerges AL, Elmenhorst E-M, Lange D, Hennecke E, Baur DM, Beer S, Kroll T, Neumaier B, Bauer A, Landolt H-P, Aeschbach D, Elmenhorst D. A genetic variation in the adenosine A2A receptor gene contributes to variability in oscillatory alpha power in wake and sleep EEG and A1 adenosine receptor availability in the human brain. *Neuroimage* 2023; 280: 120345

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2023.120345>

3. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Sektion für Medizinische Psychologie unter Betreuung von Prof. Dr. med. David Elmenhorst durchgeführt. Die Konzeption der Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. David Elmenhorst. Durch mich erfolgte die Ausarbeitung der konkreten Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit. Die Studienplanung und Aufstellung der Protokolle erfolgte durch Prof. Dr. David Elmenhorst und seine Arbeitsgruppe am Forschungszentrum Jülich sowie PD Dr. Eva-Maria Elmenhorst am Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt in Köln. Ein Teil der Datenerhebung der Wach-EEG-Daten erfolgte durch mich. Im weiteren erfolgten EEG-Aufnahmen und die Erhebung der PET-Daten sowie die Kollektion von Blut- und Speichelproben durch die Mitarbeiter*innen der Arbeitsgruppen am Forschungszentrum Jülich und am Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt in Köln. Es erfolgte durch mich die Kollektion, Sichtung, Vor- und Weiterverarbeitung der EEG-Daten. Die Auswertung der PET-Daten erfolgte durch Dr. Anna Foerges. Im weiteren wurde die Genotypisierung der Probanden vorgenommen durch Dr. Diego M. Baur. Die statistische Auswertung des Datenmaterials erfolgte eigenständig durch mich. Im weiteren erfolgte die Interpretation der Ergebnisse durch mich und Prof. Dr. David Elmenhorst. Die Verfassung des ersten Entwurfs der Veröffentlichung erfolgte eigenständig durch mich. Alle genannten Ko-Autoren waren an der weiterführenden Diskussion und der Verbesserung des ersten Entwurfs des Manuskripts beteiligt.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

4. Danksagung

Ich möchte mich herzlich für die hervorragende Betreuung bei der Erstellung meiner Dissertation bedanken. Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. David Elmenhorst, meinem Doktorvater, der mich zu jedem Zeitpunkt unterstützt und mir stets wertvolle Hinweise und Anregungen auf dem Weg zur Veröffentlichung gegeben hat. Der Einblick in das wissenschaftliche Arbeiten sowie in das Gebiet der Schlafforschung haben mich nachhaltig geprägt. Herzlich danke ich PD Dr. Eva Elmenhorst, nicht nur für die netten gemeinsamen Nachtdienste, sondern auch für die wichtigen Tipps und Anmerkungen zum Text der Veröffentlichung. Allen weiteren Koautoren, insbesondere Prof. Dr. Hans-Peter Landolt und Prof. Dr. Daniel Aeschbach, danke ich für den konstruktiven Austausch und die Diskussion der Ergebnisse. Riccardo De Gioannis möchte ich danken für die Einführung in den Umgang mit der Software SAS (der Schlüssel heißt Google). Außerdem danke ich Dr. Anna Foerges, die mir bei Fragen rund um die Studienprotokolle und PET-Methodik stets geholfen hat.

Ich danke meinen Freundinnen und Freunden, die mich durch das Studium und darüber hinaus immer begleitet haben und es zu einer unvergesslichen Zeit gemacht haben.

Zuletzt danke ich Nils und meiner Familie, meinen Eltern Beatrix und Gerard und meinem Bruder Louis, auf deren Unterstützung und Liebe ich immer zählen kann.