

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Psychischen Gesundheit
Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
Direktor: Prof. Dr. Andreas Reif

**Test-Retest-Reliabilität der Präpulsinhibition (PPI) und
PPI-Korrelation mit dem Arbeitsgedächtnis**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Kim Sophie Falk-Gerard

aus Mannheim

Frankfurt am Main, 2023

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent/in:	Prof. Dr. Michael M. Plichta
Korreferent/in:	Prof. Dr. Andreas Geburtig-Chiocchetti
Tag der mündlichen Prüfung:	15.05.2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	- 5 -
1 Zusammenfassung	- 6 -
1.1 Deutsch	- 6 -
1.2 Englisch	- 6 -
2 Theorie	- 7 -
2.1 Grundlagen der Schreckreaktion	- 7 -
2.1.1 Neuroanatomie des Schreckreflexes	- 8 -
2.1.2 Habituation des Schreckreflexes	- 9 -
2.2 Grundlagen der Präpulsinhibition (PPI)	- 9 -
2.2.1 Funktion der Präpulsinhibition	- 11 -
2.2.2 Neuroanatomie der Präpulsinhibition	- 12 -
2.2.3 Einflüsse von demographischen Faktoren auf die PPI	- 14 -
2.2.3.1 Präpulsinhibition und psychiatrische Erkrankungen	- 15 -
2.2.3.2 Präpulsinhibition bei Schizophrenie	- 15 -
2.3. Grundlagen der Reliabilität	- 16 -
2.4. Grundlagen des Arbeitsgedächtnisses	- 19 -
2.5 Reliabilität der PPI und Korrelation zwischen PPI und Arbeitsgedächtnis	- 27 -
2.6 Hypothesen und Ziele	- 28 -
3 Methoden und Materialien	- 29 -
3.1 Design	- 29 -
3.2 Probanden	- 30 -
3.3 Materialien	- 31 -
3.3.1 EEG- und EMG-Messung	- 31 -
3.3.2 Blutproben	- 32 -
3.3.3 PPI	- 32 -
3.3.4 N-back-Aufgabe	- 33 -
3.3.5 Change-Detection-Aufgabe	- 35 -

3.4 Ablauf	- 37 -
3.5 Analyse	- 40 -
3.5.1 Datenvorbereitung	- 40 -
3.5.2 Statistische Analyse	- 41 -
4 Ergebnisse	- 42 -
4.1 Schreckreaktion	- 42 -
4.2 PPI-Ergebnisse	- 43 -
4.3 Test-Retest-Reliabilität	- 45 -
4.4 Arbeitsgedächtnisleistung und Korrelation mit PPI	- 46 -
5 Diskussion	- 48 -
5.1 Messbarkeit der PPI (Hypothese 1)	- 49 -
5.2 Habituation (Hypothese 2)	- 50 -
5.3 Präpulsintensität und PPI (Hypothese 3)	- 50 -
5.4 Test-Retest-Reliabilität der PPI (Hypothese 4)	- 52 -
5.5 Korrelation PPI und Arbeitsgedächtnisleistung (Hypothese 5 und 6)	- 52 -
5.6 Einschränkungen	- 54 -
6 Literaturverzeichnis	- 57 -
7 Anhang	- 77 -
8 Lebenslauf	- 78 -
9 Danksagung	- 79 -
10 Schriftliche Erklärung	- 80 -

Abkürzungsverzeichnis

ASR	Acoustic Startle Response (dt.: akustisch ausgelöste Schreckreaktion)
CDT	Change-Detection-Task
cm	Zentimeter
dB(A)	Dezibel mit der Frequenzbewertung A
EEG	Elektroenzephalographie
EMG	Elektromyographie
Hz	Hertz
ICC	Intraclass Correlation Coefficient
mm	Millimeter
ms	Millisekunden
PPI	Präpulsinhibition
SD	Standard Deviation (dt.: Standardabweichung)
WM	Working Memory

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsch

Sensomotorisches Gating – ein Mechanismus zur Filterung des sensorischen Inputs und zur Regulierung des motorischen Outputs – wird experimentell durch die Präpulsinhibition (PPI) der akustisch ausgelösten Schreckreaktion (ASR) operationalisiert. Frühere Studien deuten auf eine hohe Test-Retest-Reliabilität der PPI und eine mögliche Korrelation mit dem Arbeitsgedächtnis (engl. Working Memory (WM)) hin. Ziel dieser Studie war es, die Test-Retest-Reliabilität der PPI bei gesunden Menschen und ihre Korrelation mit der Leistung des WM zu überprüfen. Hier wurde ein akustisches Schreckreiz-PPI-Paradigma mit vier verschiedenen Präpuls-Intensitäten (64, 68, 72 und 76 dB(A)) und zwei verschiedene WM-Aufgaben (n-back, Change-Detection-Task (CDT)) verwendet. Es konnte eine hohe Retest-Reliabilität der PPI mit einer mittleren Intraklassenkorrelation (engl. Intraclass Correlation (ICC)) von $>.80$ und eine signifikante positive Korrelation der PPI mit der n-back-, aber nicht mit der CDT-Leistung bestätigt werden. Eine detaillierte Analyse zeigte, dass die PPI über alle Präpulsintensitäten hinweg sowohl mit den 2-back- als auch mit den 0-back-Bedingungen signifikant korrelierte, was auf eine Regulation durch konditionsübergreifende Prozesse (z. B. Aufmerksamkeit) schließen lässt. Wird jedoch die 0-back-Komponente aus den 2-back-Daten auspartialisiert, sind spezifische und signifikante Korrelationen mit der Arbeitsgedächtnisleistung für die 76 dB(A) PPI-Bedingung zu finden. Mit der vorliegenden Studie konnte die hohe Test-Retest-Reliabilität der PPI beim Menschen bestätigt und die Korrelation mit der Arbeitsgedächtnisleistung validiert und erweitert werden.

1.2 Englisch

Sensorimotor gating – a mechanism to filter sensory input and regulate motor output – is experimentally operationalized by the prepulse inhibition (PPI) of the startle response (SR). Previous studies suggest high test-retest reliability of PPI and potential correlation with working memory (WM). The aim of this study was to

examine the test-retest reliability of PPI in healthy individuals and its correlation with WM performance. Here, an acoustic startle PPI paradigm with four different prepulse intensities (64, 68, 72, and 76 dB(A)) was used and two different WM tasks (n-back, change detection task (CDT)). High retest reliability of PPI was confirmed with a mean intraclass correlation of $>.80$ and a significant positive correlation of PPI with n-back but not with CDT performance. Detailed analysis showed that PPI was significantly correlated with both 2-back and 0-back conditions across all prepulse intensities, suggesting regulation by cross-conditional processes (e. g., attention). However, when the 0-back component was partialled out from the 2-back data, specific and significant correlations with working memory performance were found for the 76 dB(A) PPI condition. The present study confirmed the high test-retest reliability of PPI in humans and validated and extended the correlation with WM performance.

2 Theorie

2.1 Grundlagen der Schreckreaktion

Die Schreckreaktion ist eine generalisierte Abwehrreaktion nach unerwarteten auditiven, visuellen oder taktilen Reizen.¹ Sie kann durch Emotionen wie Angst (potenzierter Schreck) und Freude (reduzierter Schreck), durch nichtassoziative Lernprozesse wie Gewöhnung und Sensibilisierung und durch andere sensorische Stimuli wie sensorisches Gating (Präpulsinhibition) moduliert werden. Das macht Schreckreaktionen zu einem guten Werkzeug für die Beurteilung von Emotionen, Lernen und sensorischem Gating.²

Eine Schreckreaktion (auch als Schreckreflex bezeichnet) führt unabhängig von der Art des Reizes zu einer universell auftretenden motorischen Reflexantwort. Dieser Reiz kann z. B. ein Lichtblitz, ein lautes Geräusch (akustischer Schreckreflex) oder eine schnelle Bewegung in der Nähe des Gesichts sein.³ Die Schreckreaktion ist Teil der Hirnstammreflexe, die der Regulation durch höhere Hirnzentren unterliegen.

Dieser Reflex ist nicht unterdrückbar und hat in der Regel einen protektiven Augenschluss zur Folge. Die Schreckreaktion habituiert schnell. Oftmals bleibt die Reflexantwort nicht auf den alleinigen Augenschluss beschränkt, sondern wird von einer generalisierten Flexions- und Extensionsbewegung am Kopf beginnend bis zu Schultern und Armen reichend verfolgt. Weitere Veränderungen sind eine erhöhte Leitfähigkeit der Haut sowie eine größere funktionelle Konnektivität neuronaler Zentren zur Erkennung von Bedrohungen und Aufrechterhaltung der Leistungsbereitschaft (rechte Amygdala, bilateraler inferiorer frontaler Gyrus, orbitofrontaler Kortex, ventromedialer präfrontaler Kortex, anteriorer cingulärer Kortex, frontopolarer Kortex).⁴

Beim Menschen lässt sich die Schreckreaktion auf ein plötzlich auftretendes lautes Geräusch sehr gut anhand der Aktivität des Musculus orbicularis oculi messen. Dieser Muskel führt durch Kontraktion zum reflektorischen Augenschluss. Die Aktivität wird durch eine Elektromyographie (EMG) bestimmt.⁵ Die Messung der Intensität der Schreckreaktion am Musculus orbicularis oculi hat sich bewährt, da der Blinkreflex den stabilsten und schnellsten Anteil der Schreckreaktion darstellt. Je weiter sich die Muskeln vom Kopf entfernt befinden, desto mehr nimmt die Latenzzeit zu. Des Weiteren habituiert die Reaktion des Musculus orbicularis oculi geringer als Reaktionen an Hals oder Armen.^{6,7}

2.1.1 Neuroanatomie des Schreckreflexes

Der Reflexbogen der Schreckreaktion auf einen akustischen Reiz verläuft neuroanatomisch bei Säugetieren auf Höhe der Medulla oblongata und des Mesencephalons über vier Synapsen. Da die Latenzzeit des Reflexes bei Ratten nur ca. 8 ms beträgt, kann es sich bei dieser Verschaltung nur um einen kurzen Schaltkreis handeln.⁸ Fasern der Radix cochlearis ziehen zum Nucleus cochlearis ventralis, von hier projizieren die zweiten Neurone sowohl ipsi- als auch kontralateral in den ventralen Nucleus des Lemniscus lateralis. Dort erfolgt die Umschaltung auf die dritten Neurone, die zum Nucleus reticularis pontis caudalis ziehen. Von hier werden nun direkt die motorischen Neurone des Nucleus nervi facialis angesteuert, die über Äste des Nervus

facialis (Rami temporales und Rami zygomatici) den Musculus orbicularis oculi innervieren.⁸ Der primäre Reflexbogen unterliegt der Steuerung durch kortikale und subkortikale Strukturen, wodurch die Schreckreaktion verändert werden kann. Dies wird als Plastizität bezeichnet.

2.1.2 Habituation des Schreckreflexes

Habituation, auch Gewöhnung genannt, ist einfach definiert eine verminderte Reaktion auf wiederholte Stimulation.⁹ Das bedeutet, dass bei wiederholter Darbietung auditorischer Schreckreize eine deutliche Amplitudenabnahme im Elektromyogramm des Musculus orbicularis oculi beobachtet werden kann.¹⁰⁻¹² Die Habituation ermöglicht einem Organismus, Reize ohne Neuigkeitswert zu ignorieren, ist somit wichtig für die selektive Aufmerksamkeit und schützt vor einer Reizüberflutung.¹³

In der frühen Phase wiederholter Reizdarbietung findet die Sensibilisierung des Individuums statt. Dies bedeutet, dass die Reaktionsfähigkeit und -bereitschaft des Organismus steigt. Kommt es zur wiederholten Reizung wird das Habituationssystem aktiviert, das die Reaktionsbereitschaft abmildert. Die Habituation ist ein stabiler Zustand, der erst durch Unterbrechung der Reizserie beendet wird.⁹

2.2 Grundlagen der Präpulsinhibition (PPI)

Die PPI ist ein Phänomen das normalerweise auftritt, wenn unmittelbar vor dem Schreckreiz ein leiserer Präpuls präsentiert wird. Durch den vorgeschalteten leiseren Präpuls wird dann die eigentliche Schreckreaktion abgemildert¹⁴⁻¹⁷ (siehe Abbildung1).

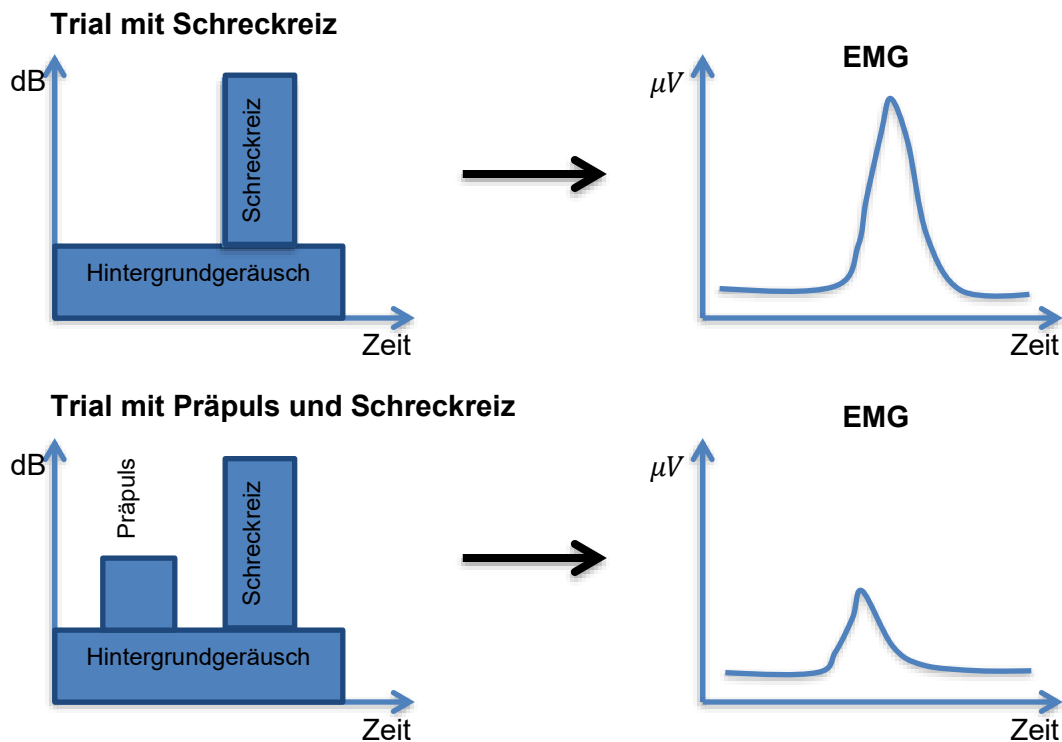


Abbildung 1. Präpulsinhibition. Die Schreckreaktion ist im Trial mit Präpuls geringer als im Trial ohne Präpuls, da der Präpuls die normale Reaktion auf den Schreckreiz hemmt.

Dieses Phänomen tritt allerdings nur auf, wenn der Präpuls zwischen 30 und 500 ms vor dem Schreckreiz präsentiert wird.¹⁷⁻²¹ Die maximale PPI bis hin zum vollständigen Erlöschen der Schreckreaktion wird bei einem Zeitintervall von 100 bis 150 ms erreicht.¹⁹ Eine weitere Möglichkeit, um die PPI zu verstärken, kann durch Zunahme der Dauer (20 bis 50 ms) und der Stärke (von 40 auf 85 dB(A)) des Präpulses erreicht werden.²²⁻²⁴ Der Effekt der PPI lässt sich bei diskretem weißem Rausch-Präpuls, kontinuierlichem weißem Rauschen, einem diskreten Ton oder einem kontinuierlichen Ton nachweisen. Die stärksten Effekte der PPI können allerdings laut Literatur bei Stimuli bis 50 ms eines breiten Frequenzspektrums (weißes Rauschen) erzielt werden.^{25,26} Die Intensität des Schreckreizes beeinflusst das Ausmaß der PPI nicht.²⁷

PPI ist bei allen Säugetieren zu beobachten. Sie entsteht nicht durch Konditionierung und ist daher ab der ersten Präsentation einer Kombination aus Präpuls und Schreckreiz beim Säugetier zu sehen.²⁸ Die PPI lässt sich auch dann beobachten, wenn es sich bei dem Präpuls und dem Schreckreiz nicht um die gleiche Sinnesmodalität handelt.^{29,30}

2.2.1 Funktion der Präpulsinhibition

Die PPI hat die Funktion, den Organismus vor überschüssiger Information abzusichern. Sie ist damit Teil der sensorischen Reizverarbeitung des zentralen Nervensystems. Durch die Filterung und präattentive Ausblendung der Informationen wird eine Reizüberflutung verhindert.^{15,31} Diese Filterung von sensorischen Stimuli wird sensomotorisches Gating genannt. Das sensomotorische Gating ist ein neurophysiologischer präattentiver Prozess, der für die Verarbeitung und Filterung der Information sowie für die Unterdrückung der Reaktion auf irrelevante Reize verantwortlich ist.^{31,32} Obwohl das sensomotorische Gating an sich nicht als kognitiver Prozess definiert ist, scheinen Anomalien in präattentiven Prozessen wie dem sensomotorischen Gating Defizite in der Wahrnehmung vorherzusagen.³³ Das sensomotorische Gating wird als Präpulsinhibition operationalisiert.³⁴ Es sind also hemmende Prozesse, die eine ungestörte Informationsverarbeitung der sensorischen Einflüsse gewährleisten.³¹

Mit der Untersuchung der PPI kann die Funktion des sensorischen Filters auf basaler unbewusster Ebene in der frühen Phase der Reizverarbeitung analysiert werden.³¹ Diese Tatsache ist für die experimentelle und klinische Untersuchung von Medikamenten³⁵, stimulierenden Substanzen^{36–38} und Krankheitsbildern^{3,15,17,26,39}, die auf basaler Ebene angreifen, sehr interessant. PPI ist aufgrund seiner hohen zeitlichen Stabilität^{40,41} und seiner Eignung für speziesübergreifende Vergleiche⁴² eines der führenden Tierparadigmen, das in der Forschung zur antipsychotischen Medikamentenwirkung und in anderen vergleichenden psychopharmakologischen Studien dominiert.^{43–45} Des Weiteren scheint die Funktion der PPI auch nicht nur darin zu liegen, externe Stimuli zu hemmen, sondern auch interne Reize wie Gedanken und

Impulse zu unterdrücken.³¹ Daher ist die Analyse der PPI bei psychiatrischen Erkrankungen sehr interessant.

Habituation und PPI sind unterschiedliche Prozesse des zentralen Nervensystems, die auf neuroanatomischer Ebene jedoch die gleichen Strukturen ansteuern. Dennoch kommt es auch bei wiederholter Präsentation von Präpuls nicht zur Habituation der PPI.⁴⁶

2.2.2 Neuroanatomie der Präpulsinhibition

Die Regulation der PPI wird laut früheren Studien von Koch⁴⁷ und Swerdlow et al.²⁰ und einem 2016 von Rohleder et al.^{48,49} vorgeschlagenen Modell für das funktionelle Netzwerk von Hirnschaltkreisen durch drei neuronale Netzwerke vermittelt. Bei dem ersten Netzwerk handelt es sich um ein Schreckreiz-Mediationsnetzwerk – bestehend aus kaudalem pontinen retikulären Nukleus, ventrolateralem tegmentalem Nukleus und cochleären Nuklei. Das zweite beteiligte Netzwerk ist das PPI-Mediationsnetzwerk und das dritte das PPI-Modulationsnetzwerk^{17,48} (siehe Abbildung 2). Es konnte nachgewiesen werden, dass das PPI-Modulationsnetzwerk aus zwei unterschiedlichen Funktionskreisen aufgebaut ist; dies sind der mediale Teil (blaue Kästchen) – bestehend aus linkem prälimbischen Kortex, linkem frontalen Kortex Area 3, dorsalem Hippocampus, linkem Parasubiculum, ventralem tegmentalem Areal und superiorem Colliculus – und der laterale Teil (rote Kästchen) – bestehend aus rechtem prälimbischen Kortex, primärem auditorischen Kortex, ventralem Hippokampus und basolateraler Amygdala. Andererseits gibt es Hirnareale, die sowohl dem medialen als auch dem lateralen Netzwerk angehören (graue Kästen). Dies gilt insbesondere für die Areale, die das PPI-Vermittlungsnetzwerk bilden; dies sind der anteriore cinguläre Cortex, der inferiore Colliculus, das dorsolaterale periaqueduktale Grau und der pedunculo-pontine tegmentale Nukleus.^{17,48,49} Vermutet wird, dass das PPI-Modulationsnetzwerk die PPI-Vermittlung kontinuierlich beeinflusst, indem es entweder die Präpulsverarbeitung schützt (dargestellt durch den roten Pfeil) oder den Schreck erleichtert und die Präpulsverarbeitung unterbricht

(blauer Pfeil). Schließlich steuert die Aktivität des PPI-Vermittlungsnetzwerks die Schreckreaktion (grauer Pfeil).^{20,47,48}

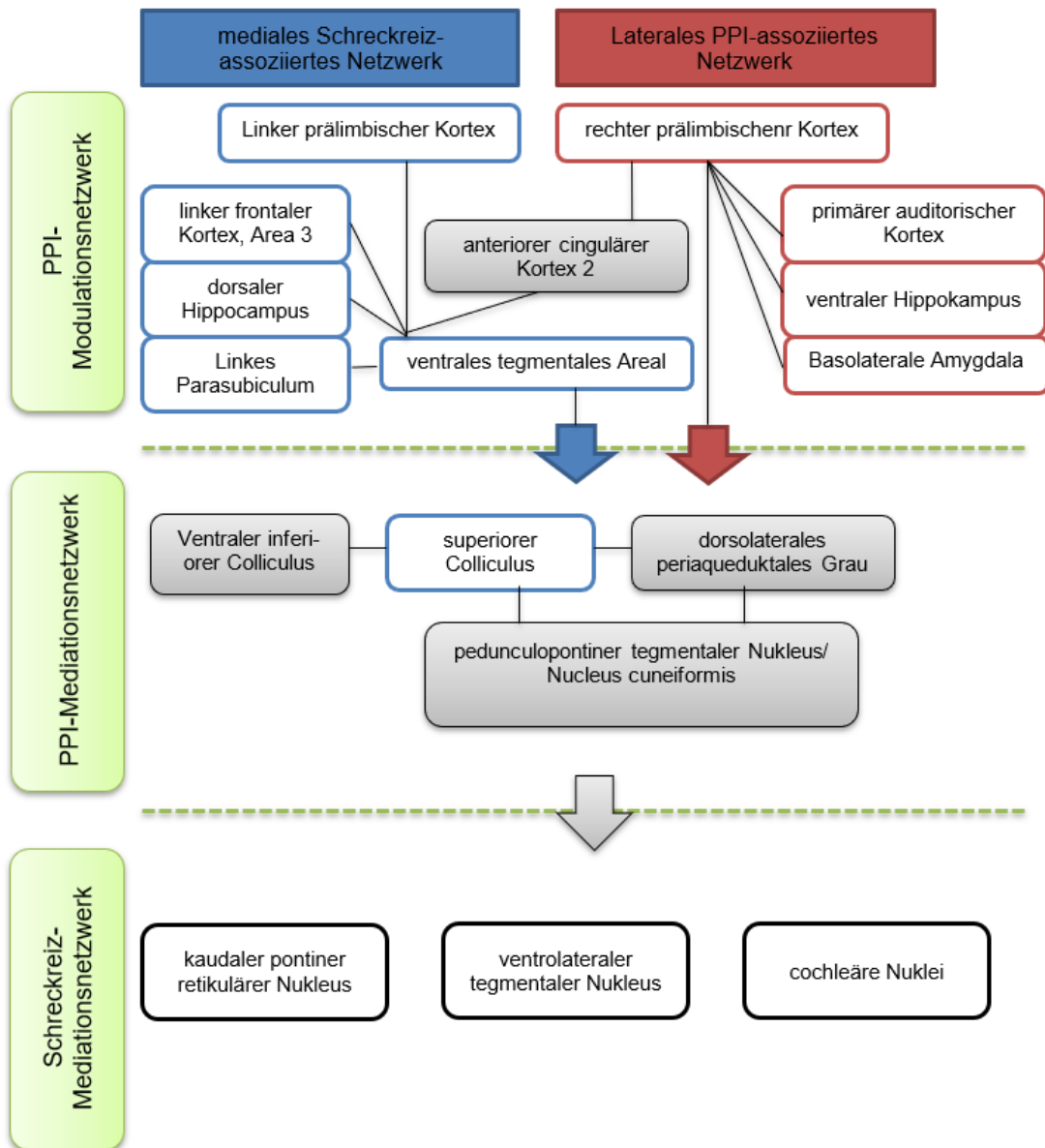


Abbildung 2. Neuronales Netzwerk der PPI^{17,48}

Das laterale Netzwerk bezieht das auditorische System und das emotionale Netzwerk ein. Es schützt nachweislich die Präpulsverarbeitung und verstärkt damit die PPI-Antwort. Das mediale Netzwerk umfasst räumliche und kognitive Hirnregionen

und scheint die Schreckreiz-Verarbeitung zu erleichtern, indem es sich auf die motorische Seite des Schreckreizwegs konzentriert.¹⁷

2.2.3 Einflüsse von demographischen Faktoren auf die PPI

Laut einer Studie von Ludewig et al. von 2003 zu den Effekten von Alter und Geschlecht auf die Modulation des Schreckreflexes fanden sich keine Unterschiede in der PPI bei den verschiedenen Altersgruppen. Allerdings zeigten ältere Teilnehmer eine signifikant geringere Schreckreiz-Reaktion und signifikant mehr Gewöhnung als jüngere Teilnehmer. Ebenso hatte das Geschlecht laut dieser Studie keinen Einfluss auf die Schreckreiz-Reaktion, die PPI oder die Habituation. Gesunde Männer und Frauen wiesen über die Sitzungen hinweg stabile Schreckreiz-Reaktionen und PPI auf.⁵⁰

In einem Review von 2011 kam Kumari allerdings zu der Erkenntnis, dass die PPI geschlechtsdimorph ist.⁵¹ Mehrere Studien berichten über eine geringere PPI bei gesunden jungen Frauen, wenn sie unabhängig vom Zeitpunkt ihres Menstruationszyklus getestet werden, als bei gesunden jungen Männern.^{40,52-57}

Eine weitere Humanstudie zur physiologischen Alterung von Ellwanger et al. zeigte wiederum eine Abnahme der Schreckreiz-Reaktion mit zunehmendem Alter. Zusätzlich wurden noch eine Zunahme der Schreckreiz-Latenz und eine invertiert U-förmige Funktion der PPI mit dem Alter (d. h. die größte PPI-Amplitude im mittleren Alter), jedoch keine signifikanten Veränderungen der Schreckreiz-Habituation beobachtet.⁵⁸

Einige Studien haben sich auch mit dem Einfluss der unterschiedlichen Menstruationsphasen auf die PPI bei weiblichen Probanden beschäftigt. So konnten Pineles et al. keine Unterschiede in den unterschiedlichen Menstruationsphasen nachweisen.¹⁵ Drei weitere Studien von Jovanovic et al., Kumari sowie Swerdlow et al., konnten allerdings nachweisen, dass die PPI bei Frauen in der Lutealphase im Vergleich zu Frauen in der Follikelphase reduziert ist.^{51,59,60}

2.2.3.1 Präpulsinhibition und psychiatrische Erkrankungen

Die PPI weist bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen Defizite auf. Kennzeichnend bei allen Erkrankungen sind Mängel in der Funktion der Strukturen, die auch die PPI regulieren.²⁹

Kohl et al.⁶¹ beschäftigten sich in einem Review damit, wie der aktuelle Stand der Wissenschaft zu PPI und psychiatrischen Erkrankungen neben der Schizophrenie ist. Sie fanden heraus, dass die PPI bei Zwangsstörungen und Gilles-de-la-Tourette-Syndrom reduziert ist. Bei der bipolaren Störung scheint die Störung der PPI eher zustandsabhängig zu sein. Auch Jafari et al.¹⁷ und Sichler et al.⁶² beschreiben Defizite in der PPI bei bipolaren Störungen. Studien zu Depressionen und Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) berichten hingegen keine Veränderungen.⁶¹

Ebenso weisen Menschen mit obsessiv-kompulsiven Störungen^{63,64}, Chorea Huntington⁶⁵, posttraumatischen Belastungsstörungen⁶⁴ und Alzheimer^{15,66} Defizite in der PPI auf.

2.2.3.2 Präpulsinhibition bei Schizophrenie

Bei Menschen mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis wurde ebenfalls eine verminderte Fähigkeit zur Präpulsinhibition beobachtet.³⁹ Schizophrenie ist eine schwerwiegende psychische Störung mit einer Lebenszeitprävalenz von etwa 1 %. Sie ist gekennzeichnet durch verschiedene Kombinationen von positiven Symptomen (z. B. Wahnvorstellungen, Halluzinationen, unorganisierte Gedanken/Sprache/Verhalten), negativen Symptomen (z. B. Anhedonie, abgestumpfter Affekt, sozialer Rückzug) und kognitiven Defiziten (z. B. verminderte Aufmerksamkeit, Gedächtnisprobleme, Konzentrationsschwierigkeiten).^{12,29,67-71} Schizophrenie entsteht durch ein komplexes Zusammenspiel von Umwelt- und genetischen Faktoren

und hat eine geschätzte Erbllichkeit von bis zu 81 %.⁶⁶ Die derzeitige antipsychotische Behandlung zielt vor allem auf die dopaminergen und serotonergen Systeme ab.

Die verminderte PPI bei Menschen mit Schizophrenie kann als neurophysiologisches Korrelat des gestörten sensomotorischen Gating betrachtet werden. Sie haben damit eine mangelnde Fähigkeit, sensorischen Input ausreichend zu filtern und zwischen Irrelevanz und Relevanz zu unterscheiden. Das zeigt sich klinisch in einer erhöhten Ablenkbarkeit. Typische klinische Symptome wie formale Denkstörungen scheinen auf dieser Störung der Filterfunktion zu basieren.^{67,72-74}

Laut Kumari wurde PPI als valider Kandidat für einen endo-phänotypischen Marker in genetischen Studien der Schizophrenie aus mehreren Gründen empfohlen.⁵¹ Erstens ist PPI vererbbar, wobei genetische Faktoren zu 30 bis 50 % der Varianz beitragen.^{75,76} Zweitens ist PPI nicht nur bei Patienten selbst, sondern auch bei nicht-betroffenen biologischen Verwandten von Schizophreniepatienten,^{77,78} Menschen mit schizotypischer Persönlichkeitsstörung⁷⁷ oder jenen mit hohen Werten in psychometrischen Messungen der Psychoseanfälligkeit⁷⁹⁻⁸¹ reduziert. Drittens wird die PPI durch Einzelnukleotid-Polymorphismen innerhalb des Dopamin-, Serotonin- und Acetylcholin-Systems beeinflusst, die auch für die Schizophrenie relevant sind.⁸²⁻⁸⁶

2.3. Grundlagen der Reliabilität

Damit ein Test als Messinstrument in der Wissenschaft akzeptiert wird, gehört zu seinen Voraussetzungen, dass er objektiv, reliabel und valide ist.⁸⁷⁻⁹⁰ Mit Objektivität ist gemeint, dass der Test unabhängig vom Anwender, Durchführer und Interpretierer des Tests ist. Die Validität gibt den Grad der Genauigkeit eines Tests an, mit dem dieser misst, was er messen soll.⁸⁷⁻⁸⁹ Die Reliabilität wiederum ist der dritte Schlüsselindikator für die Qualität eines Messinstruments⁸⁸ und beschreibt, wie zuverlässig eine Messmethode und die daraus resultierenden Ergebnisse einer Forschung sind.^{87,89} Experimente müssen reproduzierbar sein, um richtig interpretiert werden zu

können und glaubwürdig zu sein.⁹¹ Eine Messmethode, die nicht ausreichend reliabel ist, ist für den jeweiligen Zweck ungeeignet und die Ergebnisse dieser Messungen sind nicht vertrauenswürdig.^{90,92} Somit ist die Reliabilität ein wichtiger Punkt bei der Entwicklung von Messinstrumenten, der Qualitätssicherung und der Durchführung klinischer Studien.⁹³

Jeder mit einem Messinstrument ermittelte beobachtete Wert setzt sich aus dem wahren Wert und dem Fehler im Messprozess zusammen.^{88,91} Unter dem wahren Wert wird jener Wert verstanden, den ein Messinstrument erhalten hätte, wenn die Messung ohne jegliche Fehler ganz genau gewesen wäre. Dieser wahre Wert ist unbekannt. Bei der Entwicklung und Validierung eines Messinstruments sollen die Fehler im Messprozess möglichst reduziert werden; zusätzlich sollen Reliabilitätsstudien entwickelt werden, die das Auftreten der Fehler zulassen, um deren Auswirkungen besser bewerten zu können. Mithilfe von Pretests und Pilottest sollen mögliche Fehlerquellen identifiziert und minimiert werden.^{88,91}

Reliabilität ist keine feste Eigenschaft von Messinstrumenten, sondern vielmehr das Produkt von Wechselwirkungen aller beteiligten Faktoren wie den Methoden, den Probanden und dem Kontext der Beurteilung.⁹⁴

Es gibt fünf verschiedene Konzepte die Reliabilität zu untersuchen:

- Retest-Reliabilität
- Paralleltest-Reliabilität
- Split-Half-Reliabilität
- Interne Konsistenz-Reliabilität
- Interrater-Reliabilität

Die Retest-Reliabilität, auch Intrarater-Reliabilität genannt⁹⁴, ist eine einfache Methode, bei der ein Beurteiler einen Test einer Stichprobe von Probanden zweimal zu unterschiedlichen Zeitpunkten und unter Verwendung derselben Skalen und Klassifikationen vorgibt.^{87,89,90,94} Wenn ein Test ausreichend reliabel ist, ist zu erwarten,

dass in beiden Untersuchungen gleiche Ergebnisse erzielt werden.^{87,91} Retest-Methoden werden verwendet, um die Stabilität von Messungen zu untersuchen, die zu verschiedenen Testzeitpunkten durchgeführt werden.^{88,92} Der Zeitpunkt des zweiten Testzeitpunktes ist hier ebenso entscheidend. Das Intervall sollte lange genug sein, sodass die Werte der zweiten Messung nicht durch die erste Messung beeinflusst werden (z. B. Erinnerungen des Probanden). Allerdings sollte das Intervall auch nicht zu lange sein, damit keine Lernprozesse stattfinden oder sich der Gesundheitszustand eines Probanden verändert hat.⁸⁸

Bei der Paralleltest-Methode werden den Probanden ähnlich wie in der Retest-Methode auch zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten Tests vorgelegt. Allerdings sind die Tests nicht genau identisch, sondern parallele Varianten voneinander, die inhaltlich und formal vergleichbar sind. Damit sollen vor allem bei Leistungstest verfälschende Lern- und Gedächtniseffekte ausgeschlossen werden.^{87,89,92}

Eine weitere Möglichkeit, um die Reliabilität zu untersuchen, ist die Split-Half-Methode, auch Halbierungs-Methode genannt. Bei dieser Methode wird ein Test zu einem bestimmten Testzeitpunkt durchgeführt und in zwei vergleichbare Hälften aufgeteilt. Beide Hälften werden getrennt voneinander ausgewertet. In einem ausreichend reliablen Test sollten die Ergebnisse beider Hälften einander entsprechen.^{87,89}

Die Schätzung der internen Konsistenz ist eine Sonderform der Split-Half-Methode. Bei dieser Methode wird die Reliabilität eines Tests dadurch überprüft, indem der Gesamttest in so viele Teile zerlegt wird, wie er Einzelitems aufweist. Die einzelnen Teile werden dann einander gegenübergestellt.^{87,89,92} Diese Methode wird verwendet, um die Gleichwertigkeit der verschiedenen Items eines Tests zu untersuchen.⁸⁸

Die letzte Methode zur Untersuchung der Reliabilität ist die Interrater-Reliabilität. Hier führen verschiedene Beurteiler den gleichen Test zu unterschiedlichen Testzeitpunkten an denselben Probanden unter Verwendung derselben Skalen und Klassifikation durch.^{88-90,94} Wenn der Test reliabel ist, gelangen beide Beurteiler zu dem gleichen Testergebnis.⁸⁷ Ziel dieser Methode ist es, die Gleichwertigkeit von

verschiedenen Beurteilern, die einen Test anwenden, zu untersuchen.^{88,92} Die verschiedenen Bewerter müssen im Vorfeld geschult dahingehend werden, wie sie entscheiden, die Ereignisse des Tests zu bewerten.⁸⁸

Die Reliabilität wird mithilfe von Reliabilitätskoeffizienten numerisch ausgedrückt, die als Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) bezeichnet werden.⁹⁵ Der ICC ist ein relatives Maß für die Reliabilität⁹⁶ und kann theoretisch zwischen 0 und 1.0 variieren. Dabei bedeutet ICC = 0 keine Reliabilität und ICC = 1.0 eine perfekte Reliabilität.^{87,88,92} Somit werden ICC-Werte <.40 als schlecht, Werte von .40 bis .59 als mittelmäßig, jene von .60 bis .74 als gut und Werte >.75 als exzellent bezeichnet.⁹⁷ Je näher der ICC bei 1 liegt, desto besser lassen sich entsprechende Messungen reproduzieren. Das Maß der internen Konsistenz wird mit Cronbachs Alpha angegeben.^{87,89} Als Richtgröße kann auch hier ein Wert von $\alpha \geq .80$ für eine gute Reliabilität angenommen werden.⁸⁷

Es gibt verschiedene Faktoren, die die Reliabilität beeinflussen. So kann eine niedrige Reliabilität verbessert werden, indem die Anzahl der Items der Tests und/oder die Anzahl der Beobachter erhöht wird, Items mit mittlerem Schwierigkeitsgrad verwendet werden^{91,92}, eine größerer Stichprobengröße verwendet und darauf geachtet wird, dass die bewertete Stichprobe die gesamte Bandbreite des zu messenden Phänomens widerspiegelt.⁹⁵ Wichtig ist, dass Testfragen oder Leistungsaufforderungen klar und eindeutig formuliert sind und die Tests praktikabel zum Wiederholen sind.⁹¹ Für die vorliegende Studie bedeutet das, dass geprüft werden muss, ob die gewählte Anzahl an Trials ausreichend für eine akzeptable Reliabilität ist. Falls eine Erhöhung der Trialanzahl notwendig ist, muss geprüft werden, ob die Testlänge für Probanden und vor allem Patienten akzeptabel ist.

2.4. Grundlagen des Arbeitsgedächtnisses

Das menschliche Gedächtnis setzt sich aus verschiedenen Systemen zusammen. Unter dem sensorischen oder ikonischen Gedächtnis wird ein System verstanden, dass für die kurzzeitige Speicherung von Informationen innerhalb einer bestimmten

Sinnesmodalität verantwortlich ist.⁹⁸ Das Kurzzeitgedächtnis hingegen hat die Aufgabe, kleine Mengen an Information über Zeiträume von wenigen Sekunden aufrecht zu erhalten.⁹⁸ Das Langzeitgedächtnis wiederum ist ein System mit der Aufgabe, Informationen über lange Zeiträume zu speichern.⁹⁸ Schließlich gibt es noch das Arbeitsgedächtnis, auf das im Folgenden noch genauer eingegangen wird.

Aufgabe dieses Gedächtnissystems ist es, Informationen zeitlich begrenzt zu speichern, gleichzeitig weiterzuverarbeiten und auch Dinge im Gedächtnis zu behalten, während komplexe Aufgaben ausgeführt werden.⁹⁸ Das Arbeitsgedächtnis spielt bei vielen Formen komplexer Kognition wie Lernen, logischem Denken, Problemlösung und Sprachverstehen eine entscheidende Rolle.⁹⁹⁻¹⁰¹ Es ist eine Form des Kurzzeitgedächtnisses, leistet allerdings mehr als die einfache Wiederholung von Gehörtem oder Gesehenem.⁹⁸ Miller et al. stellte 2018 die Behauptung auf, dass das Arbeitsgedächtnis der „Skizzenblock des bewussten Denkens“ ist.¹⁰² Es ist die Plattform, auf der Gedanken festgehalten und verarbeitet werden, und es ist grundlegend für die Organisation von zielgerichtetem Verhalten.^{100,101,103-105} Das Arbeitsgedächtnissystem höherer Primaten ist teilweise die Grundlage für ihre Intelligenz und ihr flexibles Verhalten. Dennoch ist seine Kapazität begrenzt.¹⁰¹

Gedächtnis und Aufmerksamkeit sind von entscheidender Bedeutung für das psychische Wohlbefinden und die Gesundheit.⁹⁸ Die ersten fünf Lebensjahre prägen die Entwicklung der exekutiven Funktionen, wozu auch das Arbeitsgedächtnis gehört.^{99,106} Alles, was die normale Entwicklung stört, kann zu einer Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses führen und Zustände wie die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung zur Folge haben.⁹⁸ Anomalien im Arbeitsgedächtnis können zudem ein wichtiger Vorbote sein, um auf frühe Stadien der Demenz vom Alzheimer-Typ aufmerksam zu machen, da diese Krankheit typischerweise mit Gedächtnisstörungen einhergeht und Probleme mit der Aufmerksamkeit und dem Arbeitsgedächtnis zu den ersten klinischen Manifestationen der Krankheit gehören.^{101,107} Die Fähigkeit, diese Faktoren in den frühesten Stadien der Erkrankung zuverlässig und valide beurteilen zu können, ist von entscheidender Bedeutung, da eine Identifizierung zu einer frühzeitigen Intervention und Behandlung, einer geringeren Beeinträchtigung

und einem geringeren Leidensdruck führen kann.⁹⁸ Daher ist die genaue Beurteilung des Arbeitsgedächtnisses ein wichtiges Thema für die öffentliche Gesundheit.⁹⁸

Kent stellte 2016 in einem Review fest, dass es kein allgemein akzeptiertes Modell des Arbeitsgedächtnisses gibt⁹⁸, und beschäftigte sich daher mit den unterschiedlichen Theorien. In seinem Review stellt er die Theorien einiger Kliniker vor, die lange darum gerungen haben, wie das Arbeitsgedächtnis beurteilt werden kann. Dabei arbeitete er grundlegende Probleme heraus, weshalb es bisher kein akzeptiertes Modell gibt: Das erste Problem ist, dass es an einer universellen Terminologie mangelt, um die Komponenten von Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis zu beschreiben. Ein weiteres Problem ist, dass das Konzept des Arbeitsgedächtnisses eine relativ neue Erscheinung ist und gerade erst anfängt, sich in den professionellen Standardreferenzen durchzusetzen.⁹⁸

Baddeley definiert das Arbeitsgedächtnis als die Fähigkeit, Informationen während einer kurzen Zeitspanne zu speichern und zu bearbeiten. Damit ist dieses System hilfreich bei der Ausführung komplexer Aufgaben. Das Arbeitsgedächtnis fungiert als eine Art mentaler Arbeitsraum, der auf Ressourcen in Kurz- und Langzeitgedächtnis zurückgreifen kann, und ist eine Grundlage des Denkens.¹⁰⁸ Früher lautete die allgemeine Theorie, dass das Kurzzeitgedächtnis als Arbeitsgedächtnis dient und es sich dabei um ein einheitliches System handelt, das jeweils nur eine Aufgabe bearbeiten kann. Damals wurde dies als Modales Modell bezeichnet. Allerdings konnten Baddeley und Hitch in vielen Experimenten feststellen, dass es möglich ist, mehrere unterschiedliche Aufgaben parallel zu bearbeiten. Infolgedessen entstand schließlich das Mehrkomponentenmodell von Baddeley und Hitch.

In diesem Modell wird das Arbeitsgedächtnis in vier Komponenten aufgeteilt, nämlich in die phonologische Schleife, den räumlich-visuellen Notizblock, den episodischen Puffer und die zentrale Exekutive. Die Aufgabe der phonologischen Schleife besteht darin, Sequenzen akustischer oder sprachbasierter Elemente aufzunehmen, zu speichern und zu verändern. Die Aufgabe des räumlich-visuellen Notizblock ist ähnlich, nur dass diese Komponente visuelle und/oder räumlich kodierte Elemente aufnimmt, speichert und verändern soll. Der episodische Puffer wurde erst später

als Komponente hinzugefügt. Seine Aufgabe ist die Speicherung visueller und phonologischer Informationen in Form von Episoden. Der Grund, warum Baddeley diese Komponente hinzugefügt hat, war, dass sich ein Mensch in der Regel fünf bis sechs Wörter ohne Zusammenhang merken kann. Haben die Begriffe aber einen Zusammenhang, z. B. in einem Satz, kann sich eine Person etwa 15 Wörter merken. Dies konnte mit keiner der anderen Komponente und auch nicht mit dem Langzeitgedächtnis erklärt werden. Die zentrale Exekutive schließlich dient als Controller für den gesamten Ablauf. Dabei handelt es sich um ein aufmerksamkeitsbegrenztes System, das Material aus den drei Subsystemen auswählt und manipuliert. Baddeley geht davon aus, dass die drei Subsysteme eine Verbindung zum Langzeitgedächtnis haben und mit diesem interagieren.¹⁰⁸

Neben dem Modell von Baddeley wurden noch mehrere andere Modelle des Arbeitsgedächtnisses publiziert. Seit den 1980er Jahren gibt es zahlreiche Veröffentlichungen zu den wissenschaftlichen Grundlagen der Neuropsychologie einschließlich Beurteilungsleitfäden. Kent empfiehlt in seinem Review für die Beurteilung des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses, die von Koziol¹⁰⁹, Ashendorf¹¹⁰ und Lezak¹¹¹ empfohlenen Verfahren zu befolgen.

Im Jahr 2009 veröffentlichten Koziol und Budding ein Lehrbuch mit dem Titel „Subcortical Structures and Cognition: Implications for Neuropsychological Assessment“¹⁰⁹. Sie definieren das Arbeitsgedächtnis als Fähigkeit, sich Informationen vorübergehend, aber lange genug zu merken, um eine Aufgabe zu erledigen. Die Aufrechterhaltung von Informationen muss robust genug sein, um konkurrierenden oder ablenkenden Einflüssen zu widerstehen. Damit ermöglicht es dem Einzelnen, sein Verhalten zu planen und zu organisieren und nicht nur auf die unmittelbare Umgebung zu reagieren. Diese Funktion ist entscheidend für viele andere Fähigkeiten, wie die allgemeine Intelligenz, und sagt die Leistung in einer Vielzahl kognitiver Aufgaben voraus. So können Defizite in der Leistung des Arbeitsgedächtnisses die Fähigkeit beeinträchtigen, Verhaltensweisen zu planen, um ein Ziel zu erreichen oder dieses Ziel im Auge zu behalten. Ohne das Arbeitsgedächtnis wird das Verhalten eines Individuums ausschließlich von unmittelbaren Umweltreizen gesteuert, was

Probleme in der Impulskontrolle zur Folge haben kann. Damit ist das Arbeitsgedächtnis eine der Kernfähigkeiten der exekutiven Funktion und der Selbstbeherrschung.

Koziol und Budding stellten darüber hinaus fest, dass die Funktion des Arbeitsgedächtnisses von Netzwerken abhängt, die präfrontale, parietale, temporale und okzipitale Kortexe umfassen. Ebenso führen Arbeitsgedächtnisaufgaben zu einer Aktivierung des Kleinhirns. Durch Schaltkreise wird die Informationen aufrechterhalten und ist somit länger zugänglich. Das Arbeitsgedächtnis kann durch Störungen auf kortikaler Ebene, durch eine Dysfunktion im Striatum, Globus pallidus oder den Basalganglien oder durch eine Dysfunktion im Kleinhirn gestört werden. Arbeitsgedächtnisaufgaben können Defizite im Arbeitsgedächtnis aufzeigen. Die Ergebnisse sagen jedoch nichts über den Grund für die schlechte Leistung oder die Hirnregionen, die zur Dysfunktion beitragen, aus. Koziol und Budding weisen ebenso darauf hin, dass Arbeitsgedächtnisaufgaben lediglich ein Leistungsniveau im Vergleich zu einem normativen Standard liefern.¹⁰⁹

In der neuesten Ausgabe von Lezak, Howieson, Bigler und Tranel¹¹¹ wird zwischen verschiedenen Stadien der Gedächtnisverarbeitung unterschieden. Das sensorische Gedächtnis wird dabei als Registrierungsprozess beschrieben, der kurzzeitig große Mengen an eingehender Information im sensorischen Speicher in der Größenordnung von Sekunden festhält. Es handelt sich dabei weder um eine reine Gedächtnisfunktion noch um eine Wahrnehmungsfunktion, sondern eher um einen Selektions- und Aufnahmeprozess, durch den Wahrnehmungen in das Gedächtnissystem eingeschleust werden. Das Immediat-Gedächtnis wird als erste Stufe der Kurzzeitgedächtnisspeicherung beschrieben, die vorübergehend die aus dem sensorischen Gedächtnis abgerufenen Informationen hält. Es dauert etwa 30 Sekunden bis mehrerer Minuten und ist von ausreichender Dauer, um eine Person in die Lage zu versetzen, auf aktuelle Ereignisse zu reagieren, wenn dauerhafte Formen des Gedächtnis verloren gegangen sind. Die Informationen im Immediat-Gedächtnis werden in nachhallende neuronale Schaltkreise eingeleitet, die ein in sich geschlosse-

nes neuronales Netzwerk bilden. In ihnen werden die Informationen gespeichert indem sie wiederholt durch dasselbe Netzwerk geleitet werden, infolgedessen die neuronale Aktivität aufrechterhalten wird. Wenn die elektrochemische Aktivität nicht in eine stabilere biochemische Organisation für eine länger anhaltende Speicherung umgewandelt wird, löst sie sich spontan auf und wird nicht behalten.¹¹¹

In ihrer Ausgabe gehen die Autoren auch noch auf einen anderen Typ des Kurzzeitgedächtnisses ein. Dieser Typ unterscheidet sich vom Immediat-Gedächtnis, da er Informationen von ein bis zwei Stunden bis zu ein paar Tagen halten kann, jedoch nicht für die permanente Langzeitspeicherung. Normalerweise wird diese Art des Kurzzeitgedächtnisses nicht in klinischen Untersuchungen bewertet.

Wie andere vor ihnen, verwenden auch Lezak et al. eine Vielzahl von Begriffen, um sich auf das gleiche Phänomen zu beziehen. Sie positionieren das Arbeitsgedächtnis innerhalb des Kurzzeitgedächtnisses und setzen das Kurzzeitgedächtnis in der Praxis mit der einfachen unmittelbaren Aufmerksamkeitsspanne gleich. Im Hinblick auf die Beurteilung des Arbeitsgedächtnisses empfehlen sie Messungen wie Ziffernsparne rückwärts, umgekehrtes Buchstabieren, Buchstaben-Zahlen-Sequenzierung aus den Wechsler-Skalen, den Paced Auditory Serial Addition Test, die Auditory Consonant Trigrams und die n-Back Task.¹¹¹

Im Jahr 2013 haben Ashendorf, Swenson und Libon ein Buch über den Boston-Prozess-Ansatz zur neuropsychologischen Beurteilung veröffentlicht. Ihre Empfehlungen sind stark in der Forschung verwurzelt. Sie bewerten das Arbeitsgedächtnis und die Fähigkeit, einen komplexen Gedankenansatz zu erstellen und aufrechtzuerhalten, mit der Boston-Revision des Untertests zur mentalen Kontrolle der Wechsler Memory Scale. Dieser Untertest beinhaltet eine Reihe von Aufgaben, bei denen die Probanden unter anderem Buchstaben des Alphabets nennen sollen, die sich auf das Wort „key“ reimen, sowie Großbuchstaben mit gebogenen Linien identifizieren und die Monate des Jahres rückwärts aufsagen sollen. In ihrem Buch gehen die Autoren auch auf die Verwendung der Ziffernsparne zur Beurteilung des Arbeitsgedächtnisses ein. Die Ziffernsparne als Untertest von Wechsler ist eines der ur-

sprünglichen Paradigmen zur Untersuchung der kognitiven Psychologie. Die Autoren analysieren dabei die Unterschiede zwischen der Ziffernspanne vorwärts und rückwärts und gehen auf mögliche Fehler und deren Quellen ein. So steuert die Ziffernspanne vorwärts die modalitätsspezifischen Systeme auf niedrigerer Ebene an, die Informationen speichern und wiederholen, während die Ziffernspanne rückwärts die exekutive Verantwortung auf höherer Ebene widerspiegelt, die sowohl die modalitätsspezifischen Systeme auf niedrigerer Ebene als auch Prozesse wie die Manipulation und Hemmung von Informationen überwacht.¹¹⁰ Dies steht im Einklang mit Untersuchungen von Yang et al., die ebenfalls herausfanden, dass die Ziffernspanne vorwärts und rückwärts unterschiedliche neuronale Netzwerke rekrutiert.¹¹² Die Ziffernspanne vorwärts misst im Wesentlichen die Aufmerksamkeit, während die Ziffernspanne rückwärts die exekutive Komponente des Arbeitsgedächtnis misst. Unterschiedliche Leistungen bei der Ziffernspanne können eine Fülle von Informationen über kognitive Störungen liefern.¹¹⁰

Auch die in der vorliegenden Studie verwendete n-back-Aufgabe wird seit ihrer Entstehung vor mehr als 50 Jahren¹¹³ häufig zur Untersuchung von Arbeitsgedächtnisprozessen eingesetzt.¹¹⁴ Dieses Aufgabenparadigma erlaubt die Manipulation der Gedächtnisbelastung durch Veränderung der Instruktionen, während alle anderen Merkmale der Aufgabe (Anzahl der Stimuli, Anzahl und Art der Antworten) konstant bleiben.¹¹⁵ Bei dieser Aufgabe wird der präfrontale Kortex bei gesunden Kontrollpersonen aktiviert.¹¹⁶ Patienten mit Schizophrenie haben vermutlich eine weniger starke Aktivierung des präfrontalen Kortex während dieser Aufgabe im Vergleich zu gesunden Personen.¹¹⁷

In einer verbalen n-back-Aufgabe werden die Teilnehmer z. B. angewiesen, zu berichten, wenn ein Wort oder ein Buchstabe n-mal zurück passt. Bei nonverbalen n-back-Aufgaben werden die Teilnehmer angewiesen, auf den Ort oder die Identität der Stimuli zu reagieren.¹¹⁴ Das in dieser Studie verwendete Paradigma ist auch ein non-verbales Paradigma. Für jeden Stimulus ist eine motorische Reaktion erforderlich, die schließlich eine Aktivierung im kontralateralen sensomotorischen Kortex erzeugt.¹¹⁷ Die Leistung bei unterschiedlicher Belastung des Arbeitsgedächtnisses

(d. h. durch Variation der Anzahl von n) wird durch Messung der Reaktionszeiten und der Genauigkeit bestimmt.¹¹⁴

Eine weitere Arbeitsgedächtnisaufgabe, die in der vorliegenden Studie verwendet wird, ist eine Change-Detection-Aufgabe. Beurteilungen von Objekten, die weniger als 100 ms zuvor gesehen wurden, werden überwiegend durch ein sensorisches oder ikonisches Gedächtnissystem unterstützt. Das ikonische Gedächtnis hat eine hohe Kapazität, ist aber auch flüchtig und von begrenzter Dauer. Urteile nach längeren Verzögerungen stützen sich zunehmend auf ein Arbeitsgedächtnissystem, das eine geringere Kapazität und Flüchtigkeit aufweist als das sensorische Gedächtnis, aber länger andauert.¹¹⁸ Bei Affen und Menschen ersetzt die aktuelle Wahrnehmungserfahrung schnell (<1000 ms) die frühere Erfahrung im ikonischen Gedächtnis, wodurch das vorherige Gedächtnis unzugänglich wird.^{119,120} Durch koordinierte Aktivitäten im präfrontalen Kortex, im parietalen Kortex und im sensorischen Kortex (und anderen rekrutierten Bereichen) kann die Wahrnehmungserfahrung jedoch in einem neuronalen Zustand zugänglich bleiben, der als Arbeitsgedächtnis bezeichnet wird.^{121,122}

Ein übliches Verfahren zum Vergleich von ikonischem Gedächtnis und Arbeitsgedächtnis besteht darin, die Versuchspersonen aufzufordern, eine Veränderung zwischen einem oder mehreren Objekten innerhalb ihres Gesichtsfeldes zu erkennen. Diese Verfahren zur Erkennung von Veränderungen beinhalten mindestens zwei Darstellungen von Objekten, die mit einer Verzögerung (z. B. 50 ms) präsentiert werden. Die zweite Darstellung beinhaltet Veränderungen von einem oder mehreren Objekten im Vergleich zur ersten Darstellung (z. B. Änderung der Form oder Farbe). Die Aufgabe kann entweder darin bestehen, dass eine Entscheidung dahingehend getroffen werden soll, ob sich die Darstellungen 1 und 2 voneinander unterscheiden, oder dass das Element, das sich verändert hat, direkt benannt werden soll.¹¹⁸

2.5 Reliabilität der PPI und Korrelation zwischen PPI und Arbeitsgedächtnis

Bestehende Studien weisen auf die Robustheit und die mäßige bis hohe Retest-Reliabilität der PPI mit einer mittleren ICC von $.68^{22,40,123-126}$ und einer positiven Assoziation mit kognitiven Prozessen¹²⁷⁻¹³⁰ – einschließlich Arbeitsgedächtnisprozessen (WM)¹²⁹ – hin. Signifikante Korrelationen von PPI und Arbeitsgedächtnis wurden bei Mäusen^{129,131} (siehe aber Peleg-Raibstein et al., 2015¹³²) und Ratten¹³³ berichtet. Für gesunde Probanden berichten Bitsios et al.¹²⁸ eine Korrelation von PPI mit Strategiebildung, nicht jedoch mit einfacher Wahrnehmungsverarbeitung. Zudem fanden Bak et al.¹³⁴ eine positive Korrelation zwischen PPI und der Leistung in der CANTAB Spatial-Arbeitsgedächtnis-Aufgabe. Eine höhere Aufmerksamkeitskapazität war signifikant mit besserem PPI assoziiert.¹³⁵

Andere Studien fanden keine Korrelationen¹³⁶, wenn sie klinische Hochrisikogruppen für Psychosen betrachteten, oder berichten nur über das gemeinsame Auftreten von PPI- und Arbeitsgedächtnis-Defiziten ohne Korrelationen der beiden Variablen. Während der letztgenannte Befund durch die Annahme erklärt werden kann, dass kognitive (einschließlich Arbeitsgedächtnis) und PPI-Defizite zumindest bei Vorliegen einer psychiatrischen Störung zwei unabhängig voneinander beeinflussende Faktoren darstellen, ist unklar, warum die PPI mit dem Arbeitsgedächtnis bei gesunden Probanden korreliert ist. Es gibt Vermutungen, dass nicht die Arbeitsgedächtniskapazität per se mit PPI korreliert, sondern eher basale Komponenten, die Voraussetzung für erfolgreiche Arbeitsgedächtnisprozesse sind, z. B. Vigilanz und Aufmerksamkeitsfokus.^{137,138} Sind diese basalen Komponenten stark beeinträchtigt (z. B. bei Schizophrenie¹³⁹), können höherwertige Fähigkeiten, die auf diesen Komponenten aufbauen, nicht mehr erfolgreich umgesetzt werden. Bei gesunden Probanden hingegen schwanken die PPI-Kapazitäten in einem „normalen“ Bereich; die erfolgreiche Aufgabenbewältigung könnte mit diesem Bereich korrelieren. Wenn diese Annahme zutrifft, wäre bei gesunden Probanden eine signifikante PPI-Arbeitsgedächtniskorrelation zu erwarten, aber diese Korrelationen sind nicht unbedingt

spezifisch für das Arbeitsgedächtnis und könnten z. B. durch eine anhaltende Aufmerksamkeit oder Aufmerksamkeitsspanne vermittelt werden.¹³⁸

2.6 Hypothesen und Ziele

Folgende Hypothesen sollen in der vorliegenden Studie untersucht und diskutiert werden:

1. Die PPI kann als EMG-Signal, das signifikant über dem Baseline-Rauschen liegt, gemessen werden.
2. a) Die Schreckreaktion habituiert signifikant innerhalb eines Testzeitpunktes.
b) Die Schreckreaktion habituiert nicht vom ersten zum zweiten Testzeitpunkt.
3. Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der Präpulsintensität und der PPI.
4. Die Test-Retest-Reliabilität der PPI ist $>.80$.
5. Es liegt eine signifikant positive Korrelation zwischen der PPI und den Leistungsdaten der WM-Aufgaben vor.
6. a) Die Kontrollbedingung der n-back-Aufgabe korreliert mit der PPI
b) Es liegt eine signifikante Korrelation zwischen der Arbeitsgedächtnisleistung der n-back-Aufgabe und der PPI vor, wenn die Kontrollbedingung auspartialisiert wird, jedoch nicht für alle Präpulsintensitäten

Ziel der vorliegenden Studie ist es, die hohe Test-Retest-Reliabilität des PPI zu überprüfen und zu replizieren. Dabei wird der Zusammenhang zwischen dem zuverlässigsten PPI-Maß und zwei verschiedenen Arbeitsgedächtnisaufgaben (n-back und Change-Detection-Task (CDT)) untersucht. Aufgrund der Beschaffenheit der n-back-Aufgabe ist die Möglichkeit gegeben, übergeordnete Komponenten des Arbeitsgedächtnisses von untergeordneten aufgabenspezifischen Komponenten zu trennen und Korrelationen des PPI mit beiden Komponenten zu untersuchen.

3 Methoden und Materialien

3.1 Design

Die Studie gliedert sich in zwei Teile, die Validierungsstudie und die Hauptstudie (Abbildung 3). Zweck der Hauptstudie ist die Untersuchung des Einflusses des nitriergen Systems auf Verhaltensphänotypen und die neuronale Aktivität, um zu untersuchen, ob die Befunde aus Tierversuchen auf den Menschen übertragen werden können. Dazu werden die NOS1- und NOS1AP-Risikogenvarianten bei gesunden Probanden und Patienten mit Schizophrenie, die mit dem Arbeitsgedächtnis und der Präpulsinhibition der akustischen Schreckreaktion korrelieren, getestet.^{140–142}

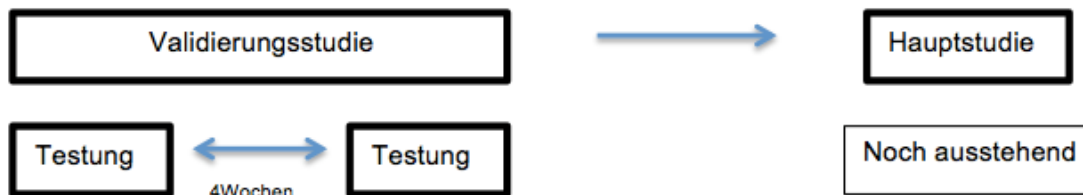


Abbildung 3. Studienaufteilung. Die beiden Testzeitpunkte in der Validierungsstudie lagen vier Wochen auseinander, während die Hauptstudie noch aussteht.

Zweck der Validierungsstudie ist die Etablierung und Validierung der Paradigmen für das Arbeitsgedächtnis und die Präpulsinhibition sowie die Validierung für die Elektroenzephalographie(EEG)- und Elektromyographie(EMG)-Messungen. Dazu wird die Test-Retest-Reliabilität berechnet. Zusätzlich wird untersucht, ob Korrelationen zwischen der Arbeitsgedächtnisleistung und der Präpulsinhibition als Maß für die Leistung der sensorischen Reizverarbeitung im zentralen Nervensystem vorhanden sind.

Für diese Dissertation wurde lediglich die Validierungsstichprobe verwendet, da die Datenerhebung für die Hauptstudie noch aussteht. Daher bezieht sich die Beschreibung der nachfolgenden Methoden ausschließlich auf den Validierungsteil der Studie „Test-Retest-Reliabilität der PPI und PPI-Korrelation mit dem Arbeitsgedächtnis“.

3.2 Probanden

Für die Validierungsstudie wurden 26 gesunde Teilnehmer über Flyer rekrutiert, die in der Universitätsklinik Frankfurt verteilt wurden. Teilnehmer im Alter zwischen 18 und 55 Jahren konnten in die Studie eingeschlossen werden – unter der Bedingung, dass sie in der Lage waren, der Teilnahme zuzustimmen. Die obere Grenze des Alters von 55 Jahren wurde aufgrund der altersbedingten Veränderungen der Hirnaktivitätsmuster festgelegt, von denen auch die Informationsverarbeitung betroffen ist.¹⁴³ Weitere Ausschlusskriterien waren das Vorhandensein von psychiatrischen oder neurologischen Störungen bei Probanden oder deren Familienangehörigen ersten Grades, Links- oder Beidhändigkeit, eine Schwangerschaft, exzessiver Alkohol- oder Kaffeekonsum am Tag oder Vortag, ein kopfbezogenes Ekzem und Implantate im Kopf- oder Schädelbereich, eine unbehandelte Schilddrüsenfunktionsstörung, Seh- und/oder Hörbehinderungen, eine ungewöhnlich kurze Schlafdauer am Vortag, Drogenkonsum in den letzten 48 Stunden oder die Einnahme von Medikamenten, die die Konzentrationsfähigkeit beeinträchtigen.

Exzessiver Alkoholkonsum wurde gemäß der Angabe von dem National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion definiert. Diese definieren exzessiven Alkoholkonsum als Rauschtrinken, starkes Trinken und jeglichen Alkoholkonsum von Schwangeren oder Personen unter 21 Jahren. Rauschtrinken ist definiert als Konsum von vier oder mehr Getränken pro Trinkgelegenheit bei Frauen oder fünf oder mehr Getränken pro Trinkgelegenheit bei Männern. Starker Alkoholkonsum ist definiert als Konsum von acht oder mehr Getränken pro Woche bei einer Frau oder 15 oder mehr Getränken pro Woche bei einem Mann.

Exzessiver Kaffeekonsum wurde anhand der EU-Lebensmittelbehörde EFSA definiert, die angibt, dass bis zu 400 mg Koffein pro Tag für einen Erwachsenen ohne gesundheitliche Vorbelastungen unbedenklich sind. Dies entspricht etwa vier Tassen à 200 ml Filterkaffee oder vier einfachen Espressi. Demnach sollten die Probanden nicht mehr als 400 mg Koffein am Vortag zu sich genommen haben. Ein weiteres Einschlusskriterium war Deutsch als Muttersprache.

Zwei Teilnehmer wurden nach der Datenerhebung aus der Studie ausgeschlossen, nachdem die Daten auf uni- und bivariate Ausreißerwerte in den Schreckreiz- und PPI-Daten analysiert wurden (siehe Anhang).¹⁴⁴ Ein Teilnehmer wurde ausgeschlossen, da bei diesem im Nachgang eine Depression diagnostiziert wurde. Nach dem Ausschluss verblieben 23 Teilnehmer in der Analyse; 59.1 % Frauen (Alter in Jahren $M = 24$; $SD = 2.64$) und 40.9 % Männer (Alter in Jahren $M = 23.7$; $SD = 4.03$). Bei allen Teilnehmern handelte es sich um Universitätsstudenten mit einem Abitur als höchsten abgeschlossenen Bildungsgrad.

Gemäß dem von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Frankfurt genehmigten Studienprotokoll (ID = 501/17) mussten alle Teilnehmer nach Erhalt aller relevanten Informationen eine schriftliche Einwilligungserklärung unterzeichnen, um an der Studie teilnehmen zu können. Die Anonymität der Teilnehmer wurde dadurch gesichert, dass alle Daten pseudonymisiert gespeichert wurden, während die persönlichen Daten der Teilnehmer nur auf den Einverständniserklärungen erschienen. Die Teilnehmer wurden darüber informiert, dass sie jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie austreten können, und sie bekamen eine Vergütung von 10 € pro Stunde; diese erhielten sie am Ende der zweiten Testsitzung.

3.3 Materialien

3.3.1 EEG- und EMG-Messung

Das EEG wird mit zwei BrainAmp DC Amplifier® und der BrainVision RECORDER® Software auf 64 Ag/AgCl gesinterten Ringelektroden plus Ag/AgCl gesinterten Ringelektroden für Masse- und Referenzkanäle sowie Elektroden zur Messung der Augenbewegung aufgezeichnet. Das EEG wird genutzt, um die evozierten Potenziale P30, P50 und P300 zu erhalten. Das EMG wird mit dem BrainAmp Verstärker ExG16 und bipolaren EMG-Elektroden aufgezeichnet. Zusätzlich wurde noch eine Ground-Elektrode am rechten Schlüsselbein der Probanden befestigt.

3.3.2 Blutproben

Jedem Versuchsteilnehmer wurden zu einem der Versuchstermine oder zu einem separat vereinbarten Termin ca. 35 ml Blut für eine genetische Analyse abgenommen. Die Blutentnahme mittels Venenpunktion erfolgte durch einen an der Studie beteiligten Arzt. Aus dem abgenommenen Blut wurde dann die DNS isoliert. Es war dafür nicht notwendig, nüchtern zu den Untersuchungsterminen zu erscheinen. Lag die DNS der Versuchsteilnehmer bereits in der Biobank vor, wurde diese für die genetischen Analysen verwendet, sodass von einer weiteren Blutentnahme abgesehen werden konnte.

3.3.3 PPI

Im Versuch wird den Probanden kontinuierlich ein Hintergrundgeräusch (breitbandiges weißes Rauschen) von 55 dB(A) über Kopfhörer (Bose® Quiet Comfort® 25 (circumaural), noise cancellation ausgestellt) binaural präsentiert. Alle Schallpegel, die in diesem Paradigma präsentiert werden, wurden zuvor mithilfe eines künstlichen Ohrs kalibriert. Dazu wurden die Produkte Brüel & Kjaer benutzt: Artificial Ear Type 4153; Microphone Cartridge Type 4192 2854708; Peamplifier Type ZC 0032 Id No. 21685; Adaptor DB 0843 and Adaptor YJ 0304 upright ; Dezibel Messgerät 2250 Light G4.

Vor dem PPI-Hauptexperiment werden den Probanden sechs Schreckreize (40 ms 98 dB(A) Breitbandrauschen) im Abstand von jeweils 8 bis 12 s präsentiert. Anschließend werden im PPI-Hauptexperiment die folgenden Reize in einer pseudo-randomisierten Reihenfolge (nicht mehr als ein gleicher Typ hintereinander) mit einem variablen Intervall von zehn bis 20 Sekunden präsentiert: 10x Schreckreiz, je 10x Präpuls (20 ms Breitbandrauschen 64, 68, 72 und 76 dB(A), d. h. 9, 13, 17 und 21 dB(A) über dem Hintergrundrauschen), gefolgt von einem Schreckreiz (100 ms nach Beginn des Präpuls), 10x Präpuls allein (76 dB(A)) und 10x kein Reiz

(3000 ms). Nach dem PPI-Hauptexperiment wird die Sitzung nach sechs aufeinanderfolgenden Schreckreizen jeweils im Abstand von acht bis zwölf Sekunden beendet. In Abbildung 4 ist schematisch der Ablauf des Versuchs zu erkennen.

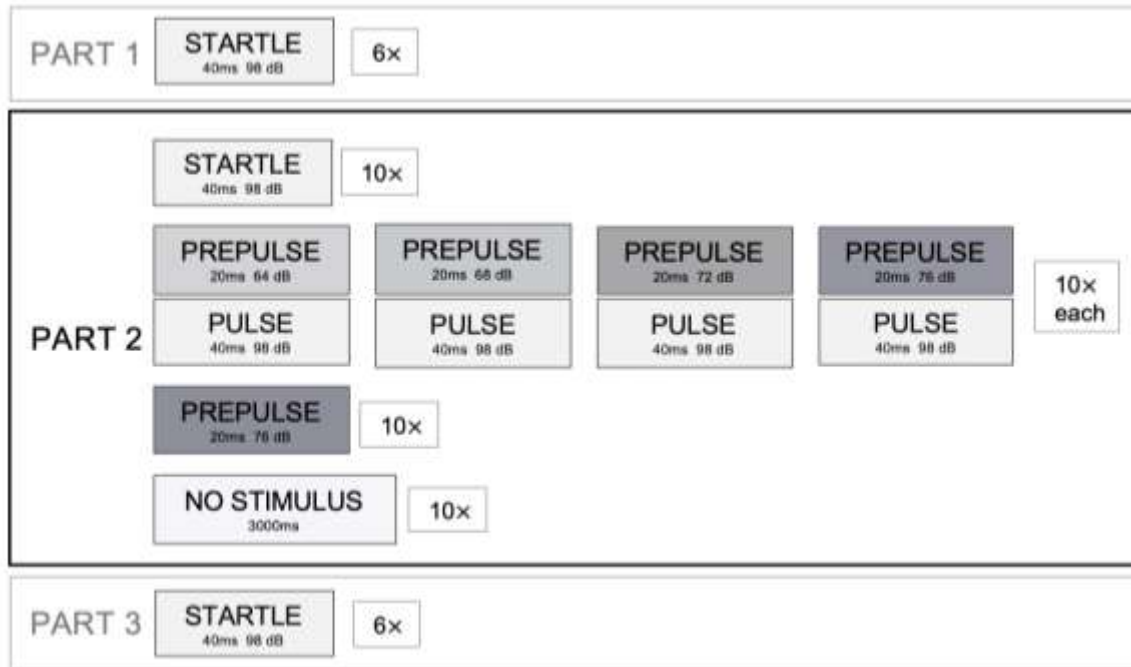


Abbildung 4. Messung der Präpulsinhibition. Im ersten und dritten Teil der Aufgabe wurden nur Schreckreaktionen gemessen, während der zweite Teil derjenige ist, aus dem die Präpulsinhibition berechnet wurde.

Die Intensität der Schreckreaktion wird durch die Messung der Elektromyogrammaktivität des Musculus orbicularis oculi mithilfe von zwei Elektroden unter dem rechten Auge bestimmt. Die Testsitzung dauert 20 Minuten.

3.3.4 N-back-Aufgabe

Die n-back-Aufgabe nach Callicott et al.¹¹⁷ ist ein Arbeitsgedächtnisparadigma, bei dem die Versuchspersonen eine Serie von Ziffern (1 bis 4) auf einem Computerbildschirm betrachten. Der Bildschirmhintergrund ist grau und in der Mitte des Bildschirms wird ein hellgraues Quadrat mit der Spitze nach oben angezeigt. Der diagonale Durchmesser beträgt 12.2 cm. In vier weiß ausgefüllten Kreisen in den Ecken

des Quadrates werden die Zahlen dargestellt. Oben links von der Spitze des Quadrates wird in weißer Schrift „0 Zurück“ bzw. oben rechts von der Spitze des Quadrates „2 Zurück“ angezeigt, bevor die jeweilige Bedingung beginnt, um die Art der Aufgabe anzukündigen.

Schließlich werden die Zahlen in schwarzer Schrift (Schriftgröße 90, Höhe der Zahlen = ca. 2,5 cm) hintereinander präsentiert. Die räumliche Anordnung der Ziffern bleibt dabei immer gleich (1 = oben; 2 = links; 3 = rechts; 4 = unten) und die Präsentationsdauer beträgt pro Ziffer 500 ms (abgespielt 516.5 ms). Das Interstimulus-Intervall zwischen den Reizen beträgt 1500 ms.

Während die Sequenz fortschreitet, soll der Proband per Tastendruck die präsentierte Ziffer wiedergeben, die entweder a) dem aktuell angezeigten Bildschirm (0-back, Kontrollbedingung) oder b) dem zwei vorhergehenden Bildschirmbildern (2-back, Experimentalbedingung) entspricht. Bei den Tasten handelt es sich um Numerik-Tasten der Tastatur, die so angeordnet sind, wie die Zahlen auf dem Bildschirm präsentiert werden. Der Proband wird aufgefordert den Mittelfinger auf die 1, den Zeigefinger auf die 2, den Ringfinger auf die 3 und den Daumen auf die 4 zu legen. Die Tasten sollen mit der rechten Hand bedient werden und der Proband hat so lange Zeit, zu antworten, bis die nächste Ziffer erscheint.

Die Reize werden in einem Blockdesign präsentiert, wobei jeder Block 28 Sekunden dauert und für jede Bedingung vier Blöcke präsentiert werden. Pro Block werden 14 Trials und damit insgesamt 112 Trials pro Bedingung präsentiert. Jede Versuchsperson kann somit maximal 112 richtige 0-back-Antworten geben und maximal 96 richtige 2-back-Antworten. Die Bedingungen wechseln sich ab und die Gesamtdauer der Aufgabe beträgt vier Minuten und 16 Sekunden.

Vor der Durchführung des Experiments wird ein Übungsdurchgang absolviert, bei dem die Versuchspersonen mindestens 60 % korrekte Antworten bei der 2-back-Aufgabe erzielen müssen. Das Training besteht aus zwei Blöcken 0-back-Aufgabe mit jeweils 15 Trials und zwei Blöcken 2-back-Aufgaben mit jeweils 30 Trials. Die beiden Aufgabentypen wechseln einander ab und es wird mit der 0-back-Aufgabe

begonnen. Dies stellt sicher, dass die Probanden die Aufgabe verstanden haben. In Abbildung 5 ist die schematische Darstellung des n-back-Paradigmas zu sehen.

Die Arbeitsgedächtnisleistung wird als 2-back-Leistung minus 0-back-Leistung berechnet. Außerdem werden die 2-back-Residuen, also die reine 2-back-Leistung, berechnet, indem die 0-back-Leistung aus der 2-back-Leistung herausgerechnet wird.

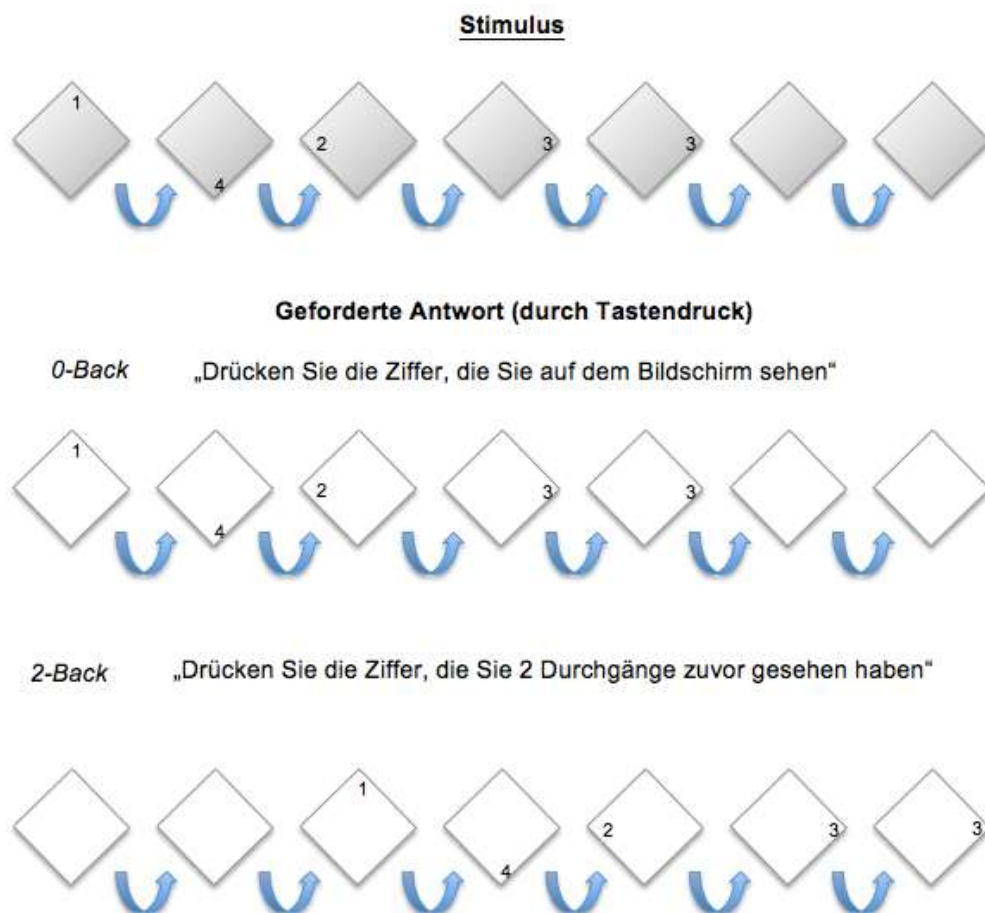


Abbildung 5. Schematische Darstellung des n-back-Paradigmas

3.3.5 Change-Detection-Aufgabe

Bei dieser Arbeitsgedächtnisaufgabe handelt es sich um eine Change-Detection-Task (CDT). Hierbei werden den Probanden auf einem Computermonitor drei rote Balken mit unterschiedlicher Ausrichtung gezeigt (Bild (1)) und nach einer variablen

Verzögerung nochmals drei rote Balken (Bild (2)). Aufgabe der Versuchsteilnehmer ist es, sich die Ausrichtung dieser drei roten Balken genau einzuprägen und zu entscheiden, ob sich die Ausrichtung der Balken von Bild (1) zu Bild (2) verändert hat oder nicht. In 50 % der Fälle entsprechen diese exakt den zuvor gezeigten Balken. In den restlichen Fällen wurde die Ausrichtung eines Balkens verändert. Die Bildabfolge der Aufgabe kann in Abbildung 6 betrachtet werden.

Während der gesamten Dauer der Untersuchung ist in der Mitte des Computerbildschirms ein kleines schwarzes Kreuz zu sehen, das die Versuchsteilnehmer die ganze Zeit über mit ihren Augen fixieren sollen. Vor dem Beginn jeder neuen Aufgabe verfärbt sich das Fixationskreuz kurz rot (500 ms), um den bevorstehenden Beginn der nächsten Aufgabe anzukündigen. Nach weiteren 300 bis 500 ms (300; 350; 400; 450; 500) erscheint dann das erste Balkenbild für 300 ms. Nach 2800 bis 3200 ms (2800; 2900; 3000; 3100; 3200) werden den Versuchsteilnehmern erneut drei rote Balken mit unterschiedlicher Ausrichtung gezeigt. Dieses Bild erscheint für 2500 ms und in dieser Zeit sollen die Versuchsteilnehmer ebenso entscheiden, ob sich die beiden Bilder voneinander unterscheiden oder nicht. Wenn keine Veränderung der Ausrichtung der drei roten Balken bemerkt wird, soll die linke Maustaste gedrückt werden. Wenn den Versuchsteilnehmern auffällt, dass sich die Ausrichtung von einem der drei roten Balken verändert hat, soll die rechte Maustaste gedrückt werden. Das Intertrial-Intervall beträgt 2500 bis 3500 ms (2500; 2750; 3000; 3250; 3500). Das Intertrial-Intervall, die Zeit zwischen rotem Kreuz und Bild (1) und die Zeit zwischen Bild (1) und Bild (2) sind pseudorandomisiert und es finden nicht mehr als zwei Wiederholungen hintereinander statt.

Insgesamt besteht das Paradigma aus 70 Trials. Es finden keine Wiederholung der gleichen Trials hintereinander statt und die Balkenbilder dürfen keine Symmetrien aufweisen. Bevor die richtige Aufgabe startet, werden acht Probetrials (vier gleiche Bilder und vier veränderte Bilder) abgespielt, um den Probanden die Aufgabe zu erläutern. Die Leistung des Arbeitsgedächtnisses wird anhand der Anzahl korrekter Antworten berechnet.

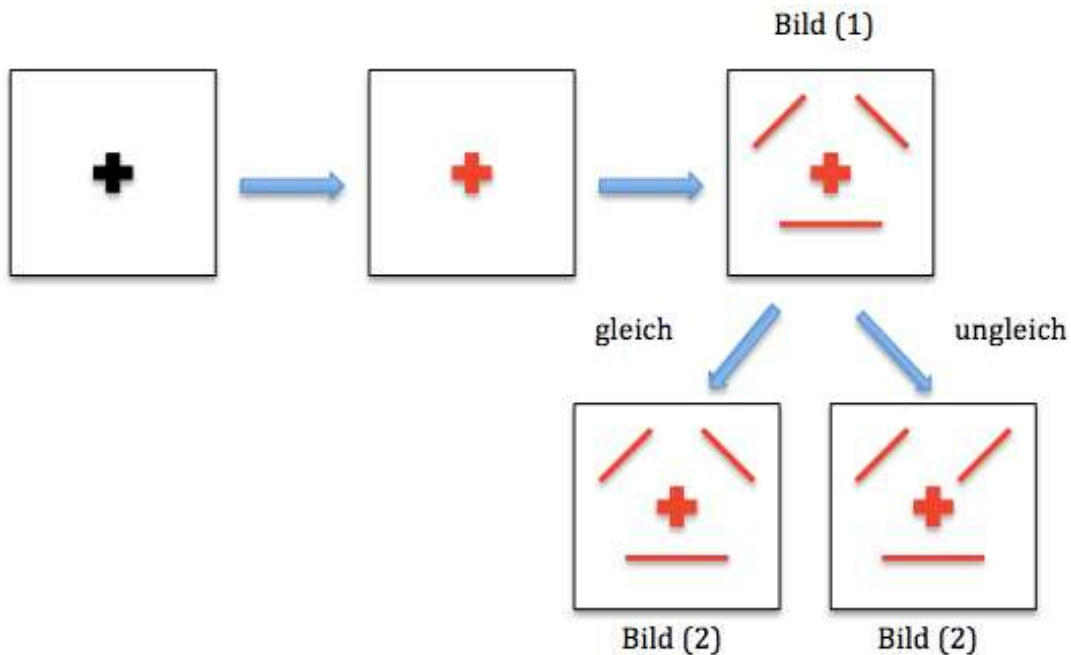


Abbildung 6. Abfolge der Bilddarstellung bei der CDT

3.4 Ablauf

Die Teilnehmer wurden in einem Telefongespräch auf Ein- und Ausschlusskriterien hin untersucht, woraufhin ihnen Informationen über die Studie zugesandt wurden. Nachdem gesichert war, dass die Einschlusskriterien erfüllt sind und die Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie unterzeichnet war, wurden die Teilnehmer zu zwei Zeitpunkten getestet. Das Test-Retest-Intervall liegt bei $M = 27,1$ Tagen ($SD = 2.28$; Spannweite: 21.32). Die erste Sitzung dauerte drei, die zweite Sitzung zwei Stunden und beide Testungen erfolgten zu der gleichen Tageszeit. Vor dem ersten Test erhielten die Teilnehmer eine Reihe von Fragebögen, die sie online von zu Hause aus ausfüllen konnten (TICS¹⁴⁵; SF-36¹⁴⁶ und einen demographischen Fragebogen).

Nach der Ankunft der Probanden wurde diesen zunächst Blut für die DNS-Analyse abgenommen. Anschließend wurden die TICS- und SF-36-Fragebögen mit einigen Fragen ergänzt, die nicht von zu Hause ausgefüllt werden konnten. Zudem wurde

festgestellt, ob die Teilnehmer ausreichend sehen können. Dazu wurden ein Farbblindheitstest nach Ishihara Shinobu¹⁴⁷ und ein Fernvisus-Test nach Edmund Landholt¹⁴⁸ durchgeführt. Der Visus sollte <0.8 sein, um an der Studie teilnehmen zu können. Anschließend wurde die Händigkeit mit der deutschen Version des Edinburgh Handedness Inventory¹⁴⁹ durchgeführt, um die Handlichkeitswerte zu erhalten. Ergaben diese eine überwiegende Rechtshändigkeit, folgte die deutsche Fassung des MINI-Internationalen Neuropsychiatrischen Interviews, Version 5.0.0. (MINI¹⁵⁰), um die psychische Gesundheit zu erfassen. Zur Feststellung eines ungefähres IQ-Maß wurde der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest¹⁵¹ durchgeführt. Zusätzlich wurde ein Fragebogen mit Fragen zum aktuellen Alkohol-, Koffein- und Nahrungsmittelkonsum sowie zur Schlafdauer ausgefüllt.

Nachdem die Fragebögen ausgefüllt waren, wurden die Teilnehmer auf die EEG- und EMG-Messung vorbereitet, indem der Kopf der Teilnehmer vermessen, die EEG-Kappe aufgesetzt und die Augen-Elektroden für die horizontalen und vertikalen Augenbewegungen angebracht wurden. Der Abstand zum Bildschirm betrug ca. 80 cm.

Zur Messung der Schreckreaktion wurden zwei bipolare Elektroden (6 mm Ag/AgCL-Becher-Elektroden mit Elefix-Paste (Nihon Kohden)) unter dem rechten Auge des Teilnehmers, ca. 1 cm unter der Pupille und 1 cm unter dem lateralen Kanthus angebracht, sodass die EMG-Signale des Musculus orbicularis oculi gemessen werden konnten. Die relevanten Hautflächen wurden zuvor mit einem leicht abrasiven Gel (Nuprep Hautvorbereitungsgel) behandelt. Alle Widerstände waren kleiner als 6 kOhm. Das Oberflächen-EMG wurde mit dem BrainAmp ExG16 Verstärker mit einer Abtastrate von 5000 Hz aufgezeichnet. Die Messung der Schreckreaktion bestand aus drei Teilen. Vor Beginn der Aufgabe wurden die Teilnehmer angewiesen, auf das Fixierungskreuz vor sich zu schauen, um ihre Bewegungen zu minimieren. Während aller drei Teile bekamen die Teilnehmer über Kopfhörer ein kontinuierliches Hintergrundgeräusch von 55 dB(A) (weißes, breitbandiges Rauschen) dargeboten.

Der erste und der letzte Teil waren gleichwertig und bestanden aus sechs Schreckreiz-Stimuli (40 ms 98 dB(A) Breitbandrauschen) in Abständen von acht bis zwölf Sekunden. Der zweite Teil war für die Analyse der Präpulsinhibition, da er sowohl aus Schreckreiz-Stimuli alleine als auch aus Präpuls-Stimuli gefolgt von den Schreckreiz-Stimuli bestand. Im zweiten Teil wurden die folgenden Stimuli in pseudorandomisierter Reihenfolge mit einem variablen Intervall von 10 bis 20 Sekunden präsentiert: 10x der Schreckreiz (40 ms 98 dB(A) Breitbandrauschen), je 10x der Präpuls (20 ms 64, 68, 72 und 76 dB(A) Breitbandrauschen), gefolgt von einem Schreckreiz (nach 100 ms), 10x der Präpuls allein (20 ms 76 dB(A) Breitbandrauschen) und 10x kein Stimulus für 3000 ms. Insgesamt waren es 82 Stimuli und die EMG-PPI-Messung dauerte etwa 20 Minuten.

Nach Beendigung des EMG-Teils der Messung wurden die bipolaren Elektroden für die Schreckreiz-Messung entfernt. Anschließend folgten die Arbeitsgedächtnisaufgaben, während die EEG-Messung weiterhin fortgeführt wurde. Bei der n-back-Aufgabe¹⁵² wurden die Testpersonen gebeten, eine Reihe von Ziffern anzuschauen und sich diese zu merken. Später mussten die gemerkten Ziffern wiedergegeben werden, die entweder dem aktuell angezeigten Bildschirm (0-back) oder der vor zwei Ziffern gezeigten Zahl (2-back) entspricht.

Bei der CDT wurden den Teilnehmern drei rote Balken gezeigt und sie wurden angewiesen, sich die Orientierung der Balken zu merken. Anschließend verschwand das Bild und ein neues Bild mit drei roten Balken wurde den Teilnehmern präsentiert. Die Probanden wurden gebeten, anzugeben, ob sich die Orientierung der Balken geändert hatte oder nicht.

Nach Abschluss der Tests konnten die Teilnehmer weitere Fragen zur Sitzung stellen und ein Termin für die zweite Sitzung wurde vereinbart.

3.5 Analyse

3.5.1 Datenvorbereitung

Zur Vorverarbeitung und Analyse der EMG-Daten wurde die BrainVision Analyzer 2.2 Software (Brain Products, 2019) verwendet. Nachdem die Rohdaten für alle Teilnehmer gesammelt worden waren, wurde als erster Schritt der Vorverarbeitung die manuelle Artefaktkorrektur durchgeführt, bei der alle größeren Artefakte markiert und von der weiteren Analyse ausgeschlossen wurden. Zur Filterung der Daten wurden Butterworth-Nullphasenfilter (untere Grenzfrequenz: 28 Hz, obere Grenzfrequenz: 450 Hz) und ein Notch-Filter (50 Hz) verwendet. Die Daten wurden dann korrigiert, um die gleiche Polarität im gesamten Datensatz zu erhalten und der 40-Hz-Tiefpassfilter wurde zur Glättung der Daten verwendet. Anschließend erfolgte eine Segmentierung der Daten pro Bedingung von -100 bis 300 ms. Nach der Segmentierung wurde die Baseline korrigiert (-100 bis -50 ms), um sicherzustellen, dass die Werte über verschiedene Probanden und Bedingungen hinweg vergleichbar sind.

Nach der Datenvorverarbeitung wurden trialweise Peak-Werte in einem Zeitfenster zwischen Stimulusbeginn und 150 ms nach Stimulusbeginn extrahiert, da die maximale PPI in einem Zeitintervall von 100 bis 150 ms erwartet wird.¹⁹ Daraus ergaben sich fünf Arten von Peak-Werten pro Teilnehmer: Peak-Werte auf die Schreckreaktion alleine und Peak-Werte für jede der vier verschiedenen Bedingungen, die durch unterschiedliche Intensitäten der Präpuls-Stimuli (64, 68, 72, 76 dB(A)) definiert wurden.

Trials mit übermäßigem Rauschen wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Verrauschte Trials sind definiert als solche, die den Mittelwert der Standardabweichung der Baseline-Aktivität um mehr oder weniger als das Dreifache überschritten bzw. unterschritten.

3.5.2 Statistische Analyse

Die aus den verbleibenden Trials berechneten Mittelwerte wurden für weitere Analysen in IBM SPSS (Version 25) exportiert. Um zu untersuchen, dass die PPIs überhaupt signifikant vom Baseline-Rauschen messbar waren, wurde ein t-Test bei einer Stichprobe gegen „null“ durchgeführt. Ebenso wurde die prozentuale PPI berechnet. Dies wurde auf der Grundlage der Formel von Swerdlow et al. bestimmt (2018)⁶⁸:

$$\%PPI = 100 * \left(1 - \frac{\text{Amplitude des Schreckreiz, dem ein Präpuls vorausgeht}}{\text{Amplitude des Schreckreiz ohne Präpuls}}\right)$$

Das Ergebnis zeigt, um wie viel Prozent die Schreckreaktion bei einem Trial aus Präpuls und Schreckreiz im Vergleich zu einem Trial nur aus Schreckreiz vermindert wird.

Zudem wurde eine messwiederholte Varianzanalyse (ANOVA) mit einem Within-Faktor-Testzeitpunkt (t1 und t2) und einem weiteren Within-Faktor-Präpulsintensität (64, 68, 72,76 dB(A)) durchgeführt. Alpha war .05 und die Greenhouse-Geiser-Korrektur wurde – wann immer nötig – verwendet.

Schließlich wurde auch die Test-Retest-Reliabilität unter Verwendung von zwei Varianten des ICC berechnet, nämlich ICC (2,1) und ICC (3,1), definiert von Shrout und Fleiss (1979)¹⁵³ als:

$$ICC(2,1) = \frac{BMS - EMS}{BMS + (k - 1) \times EMS + \frac{k \times (JMS - EMS)}{n}}$$

$$ICC(3,1) = \frac{BMS - EMS}{BMS + (k - 1) \times EMS}$$

wobei BMS = Varianz zwischen den Probanden; EMS = Restvarianz; JMS = Varianz zwischen den Testzeitpunkten (die ursprüngliche Terminologie von „J“ ist „Judge“); k = Anzahl der wiederholten Testungen und n = Anzahl der Probanden; in der aktuellen Studie also k = 2 und n = 23. Das Grundprinzip der Berechnung des

ICC entspricht dem einer Varianzanalyse, das bedeutet, dass die einzelnen Varianzbestandteile zerlegt werden und deren Verhältnis bestimmt wird.

Die Berechnung dieser beiden Varianten erlaubte es, die Reliabilität in Form von relativer (konsistente Maße = ICC(3,1)) oder absoluter Übereinstimmung (ICC(2,1)) zu bestimmen. Beide Formen der ICC schätzen die Korrelation der PPI zwischen den Sitzungen, modelliert durch eine Zwei-Wege-ANOVA. Im Fall von ICC(2,1) werden beide Effekte (Probanden und Testzeitpunkte) als zufällig angenommen, während für ICC(3,1) der Effekt der Testzeitpunkte als festgelegt angenommen wird. ICC-Werte $<.40$ werden als schlecht, Werte von $.40$ bis $.59$ als mittelmäßig, Werte von $.60$ bis $.74$ als gut und jene $>.75$ als exzellent bezeichnet.⁹⁷

Zur weiteren Beurteilung der Reliabilität wurde auch das Durchschnittsmaß ICC verwendet, das einer Schätzung der Reliabilität bei Verdopplung der Trialanzahl entspricht.¹⁵⁴ Schließlich wurden noch die Korrelationen zwischen der Arbeitsgedächtnisleistung und der Präpulsinhibition berechnet. Da diese Daten nicht normalverteilt sind wurden die Korrelationsanalysen mit dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet (einseitig, $\alpha = .05$). Eine Typ-I-Fehlerrate (p-Wert) von $.05$ wurde konsistent als Maßstab für die statistische Signifikanz angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Schreckreaktion

In Abbildung 7A und 7B sind die gemittelten Intensitäten der Schreckreaktion zu sehen. Die drei Kurven geben die Intensitäten vor, während und nach dem PPI-Hauptexperiment wieder. Es zeigte sich keine signifikante Habituation der Schreckreaktion zwischen den beiden Testzeitpunkten [$F(1,22) = 2.865$, $p = .105$]. Allerdings konnte eine hochsignifikante Habituation während eines Testzeitpunktes [$F(2,44) = 18.996$, $p < .001$] beobachtet werden. Dies ist auch graphisch sehr gut an den immer flacher werdenden Kurvenverläufen innerhalb eines Testzeitpunktes erkennbar. Die Interaktion von der Habituation zwischen den beiden Testzeitpunkten

sowie innerhalb eines Testzeitpunktes war nicht signifikant [$F(2,44) = 2.484$, $p = .123$].

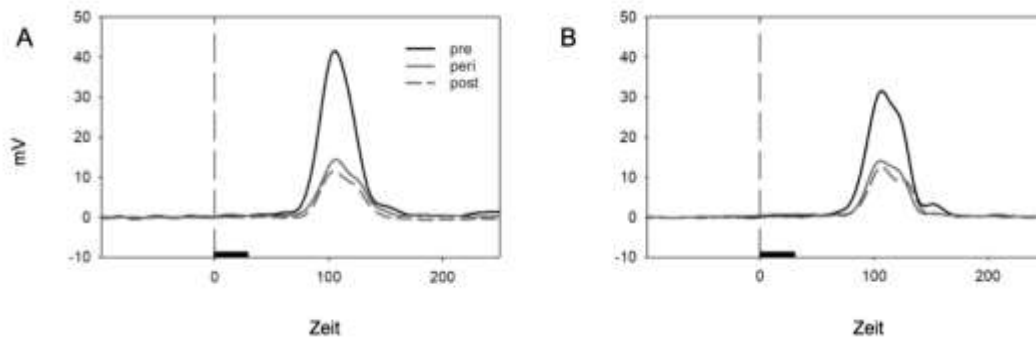


Abbildung 7. Gemittelte Intensitäten für die Schreckreiz-EMG-Antwort auf Schreckreize vor, während und nach dem PPI-Hauptexperiment. Abbildung 7A gibt die Intensitäten für den Testzeitpunkt 1 wieder und Abbildung 7B jene für den Testzeitpunkt 2.

4.2 PPI-Ergebnisse

In Tabelle 1 sind die Daten des t-Tests gegen „null“ der einzelnen Präpulsintensitäten zu beiden Testzeitpunkten aufgeführt. Der t-Test soll herausfinden, ob die PPIs signifikant vom Baseline-Rauschen zu messen sind. Alle p-Werte sind $<.001$, sodass das EMG jeder Bedingung signifikant vom Baseline-Rauschen messbar ist.

Tabelle 1. t-Test der unterschiedlichen Präpulsintensitäten zu beiden Testzeitpunkten

Präpulsintensität	Testzeitpunkt	Mittelwert	STD	t-Wert	df	p-Wert
76 dB(A)	T1	5.19	5.23	4.77	22	$<.001$
72 dB(A)	T1	5.72	6.70	4.09	22	$<.001$
68 dB(A)	T1	6.45	7.56	4.09	22	$<.001$
64 dB(A)	T1	7.39	6.99	5.07	22	$<.001$
76 dB(A)	T2	4.12	3.27	6.03	22	$<.001$
72 dB(A)	T2	4.64	4.99	4.46	22	$<.001$
68 dB(A)	T2	6.19	6.85	4.33	22	$<.001$
64 dB(A)	T2	6.01	5.59	5.15	22	$<.001$

In Abbildung 8A und 8B sind die gemittelten Intensitäten der Schreckreiz-EMG-Reaktion für das PPI-Hauptexperiment dargestellt. Zusätzlich sind die Kurvenverläufe für die verschiedenen Präpulsintensitäten einzeln abgebildet. Graphisch ist in beiden Diagrammen zu erkennen, dass je lauter der Präpuls wird, desto kleiner fällt der folgende Peak der Intensität des eigentlichen Schreckreizes aus. Gleichzeitig zeigt sich bei der höchsten Präpulsintensität bereits eine leichte Schreckreaktion auf den Präpuls an sich, dargestellt durch einen kleinen Peak zum Zeitpunkt der Präsentation des Präpuls.

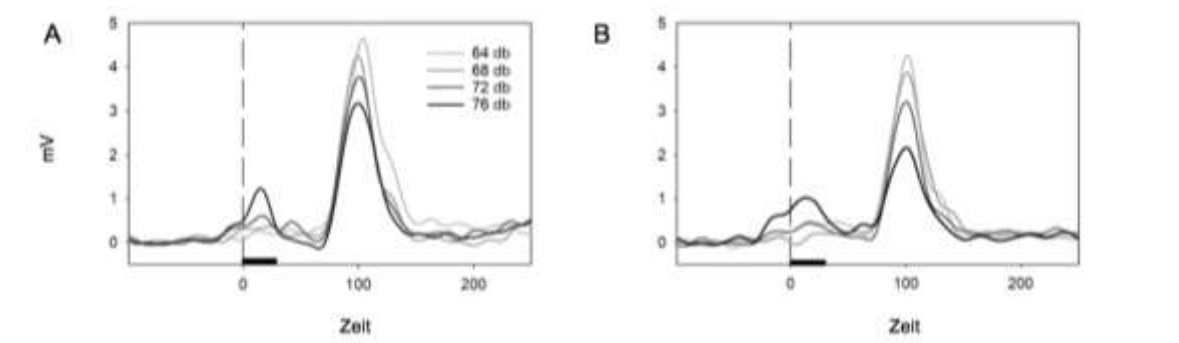


Abbildung 8. Gemittelte Intensitäten für die Schreckreiz-EMG-Antwort während des PPI-Hauptexperiments, unterteilt in die unterschiedlichen Präpulsintensitäten. Abbildung 8A gibt die Intensitäten für den Testzeitpunkt 1 wieder und 8B jene für den Testzeitpunkt 2.

PPI (in Prozent) für jede Präpulsintensitätsstufe und jeden Testzeitpunkt sind in Abbildung 9 dargestellt. Dabei zeigt sich kein Haupteffekt von Testzeitpunkt [$F(1,22) = .221$, $p = .643$] oder Präpulsintensität [$F(3,66) = 1.048$, $p = .377$] sowie kein signifikanter Interaktionseffekt des Testzeitpunktes mit der Präpulsintensität [$F(3,66) = .401$; $p = .753$]. Graphisch ist ebenso zu erkennen, dass die PPI mit zunehmender Präpulsintensität ebenso zunimmt, der lineare Trend ist allerdings nicht signifikant [$F(1,22) = 2.508$, $p = .128$].

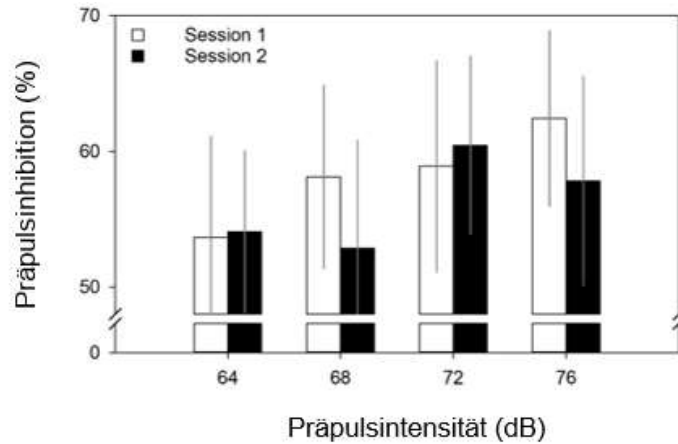


Abbildung 9. PPI-Ergebnisse getrennt für die beiden Testzeitpunkte und die Präpulsintensitäten

4.3 Test-Retest-Reliabilität

Die Ergebnisse für die Test-Retest-Reliabilität der PPI sind in Abbildung 10 dargestellt. Dabei ist zu erkennen, dass der ICC für die einzelnen Präpulsintensitätsstufen $<.80$ liegen, was zunächst für keine gute Reliabilität spricht. Für die gepoolten PPI stiegen die ICCs auf $.78$; sie stiegen weiter auf $.88$, wenn die Durchschnittswerte gepoolt wurden.

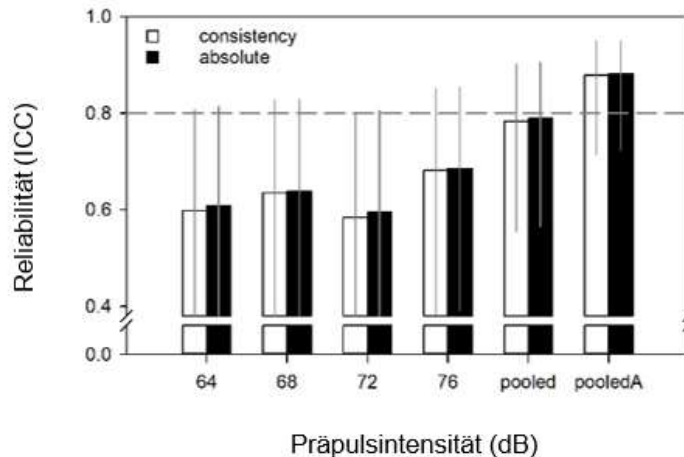


Abbildung 10. Die Test-Retest-Reliabilität für die einzelnen Präpulsintensitäten, die gepoolten PPI-Werte und die gepoolten Durchschnittswerte.

4.4 Arbeitsgedächtnisleistung und Korrelation mit PPI

Die Leistungsdaten des Arbeitsgedächtnisses sind in Tabelle 2 aufgelistet, unterteilt in die unterschiedlichen Aufgabentypen und die beiden Testzeitpunkte. Bei der n-back-Aufgabe fällt auf, dass der Prozentsatz an richtigen Aufgaben bei der 0-back-Bedingung höher ist als bei der 2-back-Bedingung. Dieses Phänomen war auch zu erwarten, da die 2-back-Bedingung wesentlich anspruchsvoller ist als die 0-back-Bedingung. Ziel war es, mit der 0-back-Bedingung die basalen Aufmerksamkeitsprozesse zu messen und mit der 2-back-Bedingung das eigentliche Arbeitsgedächtnis zu untersuchen.

Tabelle 2. Leistungsdaten des Arbeitsgedächtnisses (% korrekt)

WM-Aufgabe	Bedingung	Mittelwert (SD) Testzeitpunkt 1	Mittelwert (SD) Testzeitpunkt 2	T (p)
n-back	0-back	98.48 (2.09)	98.93 (1.51)	-1.40 (.170)
	2-back	83.97 (13.72)	90.06 (10.28)	-2.97 (.006)
CDT	No change	93.71 (3.86)	93.45 (5.42)	.80 (.429)
	Change	97.94 (1.75)	94.40 (5.36)	2.77 (.011)

In Abbildung 11 sind die Ergebnisse der Untersuchung der Korrelation zwischen Arbeitsgedächtnisleistung und PPI dargestellt. Abbildung 11A zeigt die Korrelation zwischen PPI und den Leistungsdaten der n-back-Aufgabe. PPI ist signifikant mit der Leistung der n-back-Aufgabe korreliert ($r = .54$, $p < .01$). Graphisch ist das ebenfalls an einer starken positiven Korrelation zu erkennen. Die einzelnen Punktwerte sind nahe der Regressionsrate orientiert. Abbildung 11B wiederum stellt die Korrelation zwischen PPI und den Leistungsdaten der CDT dar. PPI ist hier nicht signifikant mit der Leistung der CDT korreliert ($r = .32$, n.s.). Graphisch zeigt sich dies auch in einer schwach positiven Korrelation. Zudem stimmt die Punktwolke nicht genau mit der Regressionsrate überein.

Die Korrelationsmuster der unterschiedlichen Präpulsintensitäten und der Schreckreiz-Antwort mit den einzelnen n-back-Parametern sind in Abbildung 11C zu sehen. Signifikante Werte werden in diesem Diagramm in roter Farbe ($r > .42$) und nichtsignifikante Werte in grauer Farbe dargestellt. Je intensiver die rote Farbintensität ist,

desto stärker ist die Korrelation zwischen den beiden Parametern, die auf der x- und y-Achse aufgelistet sind. Gut zu erkennen ist, dass alle Präpulsintensitäten mit der 0-back-Bedingung signifikant korrelieren: Die Schreckreaktion ist mit keiner n-back-Bedingung signifikant korreliert. Bei der 2-back-Bedingung sind die Korrelationen zu den leiseren Präpulsintensitäten von 64 dB(A) und 68 dB(A) wesentlich schwächer. Die stärksten Korrelationen mit der 2-back-Bedingung sind für die höheren Präpulsintensitäten von 72 dB(A) und 76 dB(A) zu erkennen. Wenn die 0-back-Bedingung aus der 2-back-Bedingung herausrechnet wird (2b minus 0b), ist zu erkennen, dass diese Bedingung ähnlich mit den einzelnen Präpulsintensitäten korreliert wie die 2-back-Bedingung. Die letzte aufgelistete n-back-Bedingung ist das 2-back-Residuum (2b res.); dieses gibt die reinen Leistungsdaten der 2-back-Bedingung wieder, nachdem die Leistungsdaten der 0-back-Bedingung auspartialisiert wurden. Dabei ist zu erkennen, dass diese Bedingung nur noch spezifisch mit der höchsten Präpulsintensität korreliert.

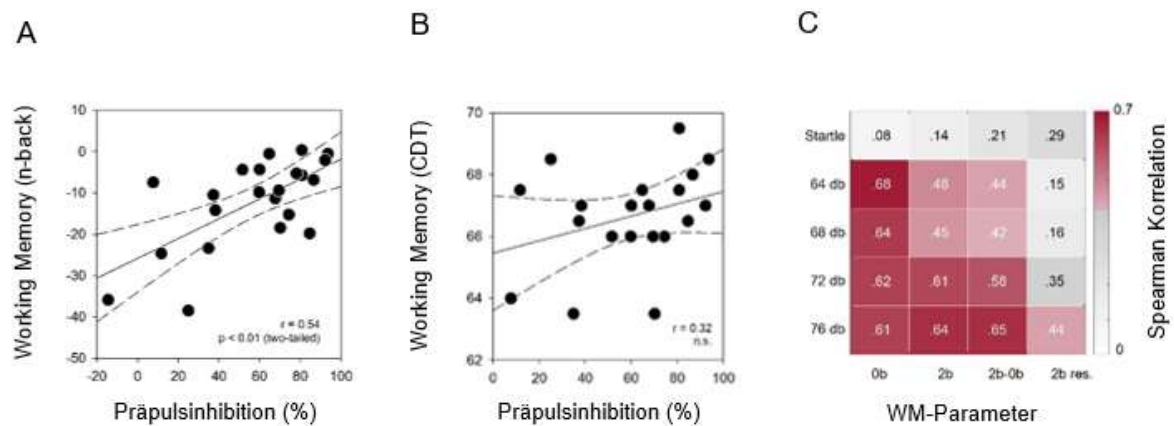


Abbildung 11. Abbildung A gibt die Korrelation der gepoolten PPI-Daten mit der Arbeitsgedächtnisleistung der n-back-Aufgabe wieder (n-back: 2-back minus 0-back). In Abbildung B sind die Korrelationsdaten der gepoolten PPI-Daten mit der Arbeitsgedächtnisleistung der CDT (gemittelte Anzahl der korrekten Antworten) graphisch dargestellt. Abbildung C ist eine farbkodierte Korrelationsmatrix und gibt das Korrelationsmuster der Schreckreaktion und der einzelnen Präpulsintensitäten mit

der Arbeitsgedächtnisleistung der verschiedenen n-back-Bedingungen wieder. Signifikante Werte sind in diesem Diagramm in roter Farbe dargestellt ($r > .42$) und nicht-signifikante Werte in grauer Farbe.

Die Leistungsdaten der beiden Arbeitsgedächtnisaufgaben zeigen keine signifikante Korrelation ($r = .313$, $p = .179$). Dies ist graphisch in Abbildung 12 zu sehen.

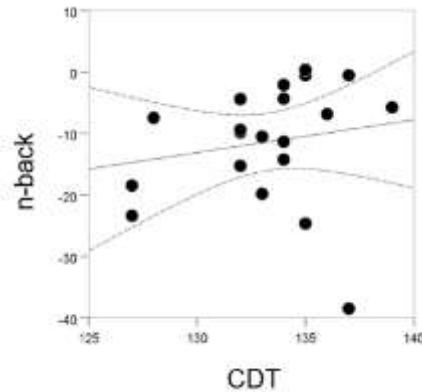


Abbildung 12. Diese Abbildung gibt die Korrelation der gepoolten Arbeitsgedächtnisleistung der n-back-Aufgabe mit der gepoolten Arbeitsgedächtnisleistung der CDT graphisch wieder. Die Leistungsdaten der n-back-Aufgabe wurden bestimmt, indem 0-back von 2-back subtrahiert wurde (n-back: 2-back minus 0-back). Die Leistungsdaten der CDT umfassen die gemittelte Anzahl der korrekten Antworten.

5 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Studie waren die Ermittlung der Test-Retest-Reliabilität der PPI beim Menschen sowie die Untersuchung der Korrelation zwischen PPI und der Arbeitsgedächtnisleistung. Dafür wurden zwei verschiedene Arbeitsgedächtnisaufgaben angewendet.

Als Grundlage wurde zunächst überprüft, ob die PPI überhaupt messbar und auch signifikant messbar vom EMG-Baseline-Rauschen ist. Des Weiteren wurden die Habituation der Schreckreaktion innerhalb eines Testzeitpunktes und zwischen den

beiden Testzeitpunkten und die Frage, wie sich die verschiedenen Präpulsintensitäten auf die PPI auswirken, überprüft.

5.1 Messbarkeit der PPI (Hypothese 1)

In dieser Studie wurde die PPI mithilfe des EMG am Musculus orbicularis oculi des rechten Auges gemessen. Durch verschiedene Prozesse in der Datenvorbereitung wie die manuelle Artefaktkorrektur und Filterungen konnte das EMG für die verschiedenen Präpulsintensitäten dargestellt werden (siehe Abbildung 8). Das Untersuchungsdesign mit vier verschiedenen Präpulsintensitäten und zwei Testzeitpunkten ergab vier verschieden abgestufte EMG-Signale für den Testzeitpunkt 1 und vier verschieden abgestufte EMG-Signale für den Testzeitpunkt 2. Zusätzlich zur graphischen Darstellung wurden noch die PPI in Prozent für jeden Testzeitpunkt und jede Präpulsintensität untersucht.

Um zu testen, ob die PPIs signifikant vom Baseline-Rauschen gemessen werden können wurde ein t-Test bei einer Stichprobe gegen „null“ durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt. Der p-Wert von jeder Präpulsintensität und jedem Testzeitpunkt lag bei $p < .001$, sodass das EMG jeder Bedingung signifikant vom Baseline-Rauschen messbar ist. Beim Blick auf die Daten fällt auf, dass eine Diskrepanz zwischen den Mittelwerten in Tabelle 1 und den Zeitverläufen in Abbildung 8 vorliegt. Dennoch war mit solchen Unterschieden zu rechnen, da für die Ermittlung der jeweiligen Daten eine unterschiedliche Herangehensweise genutzt wurde. Bei der Bestimmung der Peak-Daten in Tabelle 1 wurden die individuellen Maximalwerte innerhalb eines Verlaufs bestimmt. Bei den Zeitverläufen in Abbildung 8 handelt es sich um gemittelte Zeitverläufe. Daher ist es auch verständlich, dass die Mittelwerte in Tabelle 1 höher ausfallen.

5.2 Habituation (Hypothese 2)

In dieser Studie konnte eine hochsignifikante Habituation der Schreckreaktion während eines Testzeitpunktes beobachtet werden [$F(2,44) = 18.996$, $p < .001$]; ebenfalls zeigte sich keine signifikante Habituation der Schreckreaktion zwischen den beiden Testzeitpunkten [$F(1,22) = 2.865$, $p = .105$]. Schwarzkopf et al.²² konnten in ihren Untersuchungen ebenfalls keine Habituation zwischen den beiden Testzeitpunkten nachweisen. Auf die Habituation innerhalb eines Testzeitpunktes sind die Autoren nicht eingegangen.

Abel et al.⁴⁰ führten ebenfalls Versuche durch, die die Habituation auf die Schreckreaktion untersuchten. In ihrem Versuchsmodell gab es – wie in der vorliegenden Studie – zu einem Testzeitpunkt drei Blöcke. Allerdings führten sie drei Testzeitpunkte innerhalb eines Tages im Abstand von jeweils zwei Stunden durch. Sie stellten fest, dass eine Habituation innerhalb eines Testzeitpunktes stattfand. Diese Habituation war zwischen Block 1 und Block 2 signifikant und es gab keine weitere Habituation zwischen Block 2 und Block 3. Der Effekt war in allen drei Testzeitpunkten zu messen. Zwischen den Testzeitpunkten ließ sich in einer Graphik eine leichte Habituation der Schreckreaktion feststellen, allerdings war dieser Effekt nicht signifikant. Diese Habituation zwischen den Testzeitpunkten kann wohlmöglich auf die kurze Zeit von zwei Stunden zwischen den Testzeitpunkten zurückgeführt werden.

Bolino et al.¹¹ untersuchten ebenfalls die Habituation innerhalb eines Testzeitpunktes und konnten sowohl eine signifikante Habituation bei der Kontrollgruppe ($F = 25.72$, $p < 0.0001$) als auch bei der Testgruppe (Schizophrenie) ($F = 6.48$, $p < 0.001$) feststellen.

5.3 Präpulsintensität und PPI (Hypothese 3)

Bei der Untersuchung des Verhältnisses von PPI und Präpulsintensität konnte ein linearer Trend graphisch abgelesen werden. Die PPI nimmt mit zunehmender Präpulsintensität zu, dieser Trend ist allerdings nicht signifikant [$F(1,22) = 2.508$,

$p = .128$]. Auch in vorhandenen Studien konnte ein linearer Trend nachgewiesen werden. So konnten Swerdlow et al. einen signifikanten Trend in ihrem Versuch nachweisen.¹⁵⁵ Sie verwendeten Präpulsintensitäten von 85, 90, 95, 100 und 105 dB(A) bei einem Hintergrundrauschen von 70 dB(A) und Schreckreizen von 105 dB(A). Insgesamt wurden 41 Trials im Studienmodell verwendet.

Schwarzkopf et al. konnten diesen Trend ebenfalls nachweisen²², und zwar mit Präpulsintensitäten von 75, 80 und 85 dB(A), Hintergrundrauschen von 70 dB(A) und Schreckreizen von 116 dB(A). In dieser Studie wurden 75 Trials verwendet.

Eine weitere Studie, die diesen Trend nachgewiesen hat, ist jene von Andrus et al.¹⁵⁶ Diese Studie wurde allerdings an Ratten durchgeführt. Das Hintergrundrauschen lag dabei bei 60 dB(A), die Präpulsintensitäten bei 69, 80 sowie 90 dB(A) und die Schreckreize bei 106 dB(A). Insgesamt wurden 36 Trials verwendet.

Verschiedene Ursachen können dafür verantwortlich sein, warum der lineare Trend in der vorliegenden Studie nicht signifikant ist. Ein Grund könnte sein, dass die Trialanzahl pro Bedingung zu gering war. In dieser Studie wurden insgesamt 82 Trials verwendet. Allerdings waren davon nur 40 Trials für die Analyse des Zusammenhangs zwischen Präpulsintensität und PPI vorhanden; pro Präpuls-Bedingung waren es zehn Trials. Swerdlow et al. sowie Andrus et al. verwendeten in ihren Studien lediglich sechs Trials pro Präpuls-Bedingung.^{155,156} Schwarzkopf et al. nutzten in ihrer Studie 24 Trials pro Präpuls-Bedingung.²² In zukünftigen Studien sollte daher eine größere Anzahl an Trials pro Präpuls-Bedingung genutzt werden, um genauere Ergebnisse zu erzielen und gegebenenfalls einen signifikanten linearen Trend nachweisen zu können.

Ein weiterer Grund kann in der Lautstärke des Hintergrundrauschens liegen. In den oben genannten Studien von Swerdlow et al.¹⁵⁵ und Schwarzkopf et al.²² wurde ein Hintergrundrauschen von 70 dB(A) verwendet und bei Andrus et al.¹⁵⁶ ein Hintergrundrauschen von 60 dB(A). In dieser Studie lag das Hintergrundrauschen nur bei 55 dB(A). Es sollte also in weiteren Studien untersucht werden, ob ein lauterer Hintergrundrauschen die Signifikanz beeinflusst.

Ebenso ist es möglich, dass die Lautstärke der Schreckreize ein Grund für die fehlende Signifikanz ist. Swerdlow et al.¹⁵⁵ und Andrus et al.¹⁵⁶ verwendeten Schreckreize von 105 bzw. 106 dB(A) und Schwarzkopf et al.²² von 116 dB(A). In der vorliegenden Studie lag der Schreckreiz bei 98 dB(A). Auch diese Komponente sollte somit in weiteren Studien genauer untersucht werden.

5.4 Test-Retest-Reliabilität der PPI (Hypothese 4)

Grundsätzlich wurde eine hohe Test-Retest-Reliabilität ($ICC > .80$) ermittelt, wenn über die verschiedenen Präpulsintensitäten und Testzeitpunkte gepoolt wurde. Es erwies sich sowohl die Schreckreaktion mit $N = 10$ Trials pro Testzeitpunkt als auch gemittelt über die beiden Testzeitpunkte ($N = 20$ Trials) als hoch reliabel ($ICC .80$ bzw. $.89$). Die ermittelte Test-Retest-Reliabilität für PPI steht im Einklang mit veröffentlichten PPI-Test-Retest-Studien, die ICCs von $.49^{40}$ bis $.87^{22,157}$ berichten.

Die vorhandenen Studien zur Test-Retest-Reliabilität zeigen einen engen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Trials und der Reliabilität. Wie bereits in der Einleitung erwähnt wurde, haben Cook, Beckmann⁹² und Downing⁹¹ beschrieben, dass sich die Reliabilität verbessert, indem die Trials erhöht werden. Bestehende Studien mit einer Anzahl von ~ 80 Trials zeigen einen mittleren ICC von $\sim .80$,^{22,123,157} während Studien mit < 52 Trials einen mittleren ICC von $.60$ berichten. In Übereinstimmung mit diesen Befunden wurde in der vorliegenden Studie durch Pooling über die verschiedenen Präpulsintensitäten und Testzeitpunkte eine Anzahl von 80 Trials pro Proband erzielt, was eine Test-Retest-Reliabilität von $.84$ ergab. Detaillierte Analysen zur Quantifizierung der Test-Retest-Reliabilität verschiedener Präpulsintensitäten mit ausreichender Anzahl von Trials müssen in zukünftigen Studien untersucht werden.

5.5 Korrelation PPI und Arbeitsgedächtnisleistung (Hypothese 5 und 6)

Bei der Untersuchung der Korrelationen von PPI mit der Arbeitsgedächtnisleistung wurde eine signifikante positive Korrelation von PPI mit der Leistung der n-back-

Aufgabe, nicht jedoch mit der Leistung der CDT gefunden. Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante Korrelation von PPI mit der n-back-Aufgabe sowohl für die 2-back- als auch für die 0-back-Bedingung. In vorhandenen Studien, die die Beziehung von PPI und Arbeitsgedächtnis untersuchen, sind die berichteten Korrelationen positiv und reichen von .24¹³⁸ bis .64.¹²⁹ Die in der vorliegenden Studie ermittelten Korrelationen von PPI mit der Leistung bei der n-back-Aufgabe ($r = .52$) steht im Einklang mit diesen veröffentlichten Ergebnissen.

Die nichtsignifikante Korrelation des PPI mit der CDT ist entweder ein Hinweis auf spezifische Arbeitsgedächtnisfacetten, die mit dem PPI korrelieren, aber in der CDT nicht vorhanden sind, oder Folge einer eingeschränkten Varianz in den Leistungsdaten der CDT. Eine weitere Erklärung für diese unterschiedlichen Korrelationen ergibt sich aus der Analyse der Kontroll- und Versuchsbedingungen in der n-back-Aufgabe. Hier wurden signifikante Korrelationen sowohl mit den Leistungsdaten der 0-back- als auch mit den Leistungsdaten der 2-back-Aufgabe gefunden. Dies deutet darauf hin, dass es nicht spezifisch die Arbeitsgedächtniskomponente ist, die mit der PPI korreliert, sondern dass es eher basale Aufmerksamkeitsprozesse sind, die in beiden Bedingungen vorhanden sind. Dies steht in enger Übereinstimmung mit einem Befund¹³⁸, der nahelegt, dass basale Aufmerksamkeitsprozesse die Korrelation von PPI und Arbeitsgedächtnisleistung vermitteln.

Allerdings bleibt die Frage offen, warum diese basalen Aufmerksamkeitsprozesse, die vermutlich auch während der CDT auftreten, dort nicht korreliert sind. Auch hier könnten eine eingeschränkte Varianz in den Leistungsdaten der CDT sowie Unterschiede in der Aufgabenspezifität der Aufmerksamkeitsprozesse eine Rolle spielen. Diese haben eine klare visuelle Dominanz in der CDT, während in der n-back-Aufgabe neben visuell-räumlichen Aspekten auch verbale und komplexere motorische Aspekte auftreten. Wie in Abbildung 11B zu sehen ist, lagen die Leistungsdaten in einem engen Bereich. Daher ist die Schlussfolgerung, dass die PPI spezifisch mit n-back, aber nicht mit der CDT korreliert ist, nicht möglich.

Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass die höchste Präpuls-Intensitätsstufe (76 dB(A)) a) die höchste Korrelation mit der 2-back-Bedingung zeigte und b)

die einzige Bedingung war, die eine signifikante Korrelation mit den Leistungsdaten der 2-back-Bedingung zeigte, wenn 0-back auspartialisiert wurde (siehe Abbildung 11C). Die ermittelten niedrigen Korrelationen der kleinsten Präpulsintensität (in diesem Experiment 9 dB(A) über dem Hintergrundgeräusch) hängen möglicherweise davon ab, dass diese Stimuli nicht bewusst von den Probanden wahrgenommen wurden. Es scheint, als sei die Erkennung von Signalen eng mit der Aufmerksamkeit verknüpft und daher auch mit einer stärkeren 0-back-Korrelation in Einklang.

Nominell war die Korrelation des PPI mit der CDT ebenfalls positiv und hätte bei einem größeren Stichprobenumfang signifikant sein können.

5.6 Einschränkungen

An dieser Stelle müssen einige Einschränkungen in Bezug auf diese Studie erwähnt werden. Um die notwendige Anzahl an PPI-Trials für eine gute Reliabilität zu erreichen, musste über die verschiedenen Präpulsintensitäten und Testzeitpunkte hinweg gepoolt werden. Andere Studien mit einer ausreichenden Trialanzahl fanden Korrelationen von spezifischen Präpulsintensitäten der PPI mit der Arbeitsgedächtnisleistung. Da die Trialanzahl in diesem Versuch für die einzelnen Präpuls-Bedingungen zu gering war, um eine ausreichend hohe Test-Retest-Reliabilität zu erhalten, konnten solche detaillierten Analysen nicht durchgeführt werden.

Die Stichprobengröße sollte größer sein, um eine höhere Variabilität an Probanden einzuschließen und damit eine höhere Teststärke zu ermitteln. Abgesehen davon, dass die Stichprobe relativ klein war, bestand sie ausschließlich aus Studenten. Eine Stichprobe aus Probanden mit ähnlichem demographischem Hintergrund, der in diesem Fall das Bildungsniveau betraf, könnte Ergebnisse mit verminderter Generalisierbarkeit liefern.

Darüber hinaus kann das Mitteln über die Testzeitpunkte hinweg aufgrund des vierwöchigen Zeitintervalls zwischen diesen Sitzungen Fehler bedingen. Unterschiede des aktuellen Zustands der Probanden könnten die gefundene Test-Retest-Reliabilität reduziert haben. Da jedoch eine gute Reliabilität ermittelt werden konnte, wird

daraus geschlossen, dass die Vorteile einer hohen Trialanzahl den Fehler aufgrund von Zustandsunterschieden überwiegen.

Dennoch sollte in zukünftigen Studien das angewandte Paradigma modifiziert werden. Ein Ansatz ist, dass – wie oben erwähnt – die Trialanzahl erhöht wird. Wird allerdings die Trialanzahl erhöht und werden alle Präpuls-Bedingungen dieser Studie beibehält, dann wird das PPI-Paradigma, das aktuell schon bei ca. 20 Minuten lag, sehr lang. Dem ist hinzuzufügen, dass es sich bei dieser Studie um die Pilotstudie handelt, mit der später die Präpulsinhibition und die Arbeitsgedächtnisleistung bei schizophrenen Probanden untersucht werden sollen. Kennzeichnend für das Krankheitsbild der Schizophrenie sind Defizite in der Aufmerksamkeit¹⁵⁸; somit wäre ein zu langes Paradigma kontraproduktiv für eine erfolgreiche Studie mit schizophrenen Probanden.

Eine weitere Überlegung wäre, dass die Präpuls-Bedingungen reduziert werden. Wie aus den Ergebnissen dieser Studie hervorgeht (siehe Abbildung 11C), ist eine signifikante Korrelation mit den Leistungsdaten der (reinen) 2-back-Bedingung nur bei dem 76 dB(A)-Präpuls vorhanden. Auch weist die Test-Retest-Reliabilität, die in Abbildung 10 für die einzelnen Präpuls-Bedingungen dargestellt ist, bei dem 76 dB(A)-Präpuls mit $<.80$ zwar keine gute Reliabilität, aber dennoch die höchste aller Präpuls-Bedingungen auf. Mit einer Erhöhung der Trialanzahl müsste – wie oben beschrieben – untersucht werden, ob sich die Reliabilität verbessert. Auch in vorhanden Studien^{22,157}, die die Test-Retest-Reliabilität untersuchten, wurde eine gute Reliabilität von $.87$ mit einem Präpuls von 75 dB(A) bis 86 dB(A) erzielt. In der Literatur ist zudem bemerkenswert, dass beinahe ausschließlich Studien zu finden sind, bei denen lediglich eine Präpuls-Bedingung angewendet wurde. Die Präpulse lagen bei diesen zwischen 70 und 86 dB(A). Gute Reliabilitäten bis zu $.87$ wurden jedoch nur bei jenen Studien erzielt, die eine hohe Trialanzahl von ca. 70 hatten.^{22,40,123–126,157} Diese Erkenntnisse sind ebenso ein Hinweis darauf, dass die Reduzierung der Präpuls-Bedingungen auf 76 dB(A) sowie eine Erhöhung der Trialanzahl eine gute Modifikation dieser Studie wären.

Dem gegenüber steht allerdings ein Effekt der 76 dB(A)-Bedingung, der in Abbildung 8 zu erkennen ist. In dieser Abbildung ist deutlich zu sehen, dass bereits zum Zeitpunkt der Präsentation des Präpuls mit 76 dB(A) eine EMG-Aktivität registriert wird. Diese Vorerregung des Musculus orbicularis oculi kann sich negativ auf die eigentliche Schreckreizreaktion auswirken und die Ergebnisse verfälschen. Nach einer normalen Erregung des Muskels wird ein Aktionspotenzial ausgelöst, das bei der Skelettmuskelzelle ca. 10 ms andauert. Die letzten beiden Phasen des Aktionspotenzials sind zunächst die absolute Refraktärzeit von ca. 2 ms, in der kein Aktionspotenzial am Muskel ausgelöst werden kann. Dieser Phase folgt dann schließlich die relative Refraktärzeit von ca. 1,5 ms, in der Aktionspotenziale wieder ausgelöst werden können. Allerdings ist dazu eine größere Reizstärke notwendig und die Amplitude des Aktionspotenzials sowie die Steilheit der Depolarisation sind vermindert. Nach diesen beiden Phasen ist der Muskel wieder normal erregbar.¹⁵⁹ Da in dieser Studie der Schreckreiz erst 80 ms nach Ende des Präpulses folgt, sollten diese beiden Phasen der Nicht- bzw. Schlechterregbarkeit eigentlich keinen Einfluss darauf haben, dass das EMG der Schreckreaktion durch die EMG-Aktivität des Präpulses verfälscht ist. Dennoch sollte dieses Phänomen in folgenden Studien untersucht werden, da bis zu diesem Zeitpunkt noch keine Literatur dazu publiziert wurde.

Zusammenfassend konnte die PPI gemessen werden, ebenso wurde ein linearer Zusammenhang zwischen Präpulsintensität und PPI gefunden, es konnte eine hohe Retest-Reliabilität der PPI mit einem mittleren ICC von $>.80$ gemessen werden und es wurde eine positive Korrelation mit Arbeitsgedächtnisprozessen gefunden. Obwohl die Korrelationen von der PPI und den Arbeitsgedächtnisaufgaben nicht spezifisch für die Arbeitsgedächtnisleistung waren, wenn die Korrelationen für die einzelnen Präpulsintensitäten berechnet wurden, deuten diese Analysen darauf hin, dass insbesondere die höchste PPI-Stufe (76 dB(A)) am stärksten mit der Arbeitsgedächtnisleistung assoziiert ist.

6 Literaturverzeichnis

1. Kiziltan ME, Gunduz A, Apaydin H, Ertan S, Kiziltan G. Auditory startle reflex and startle reflex to somatosensory inputs in generalized dystonia. *Clinical Neurophysiology*. 2015;126(9):1740-1745. doi:10.1016/j.clinph.2014.11.004
2. Valsamis B, Schmid S. Habituation and prepulse inhibition of acoustic startle in rodents. *Journal of Visualized Experiments*. 2011;(55). doi:10.3791/3446
3. Zhang L, Hu XZ, Li H, et al. Startle response related genes. *Med Hypotheses*. 2011;77(4):685-691. doi:10.1016/j.mehy.2011.07.018
4. AL G, RA M, G M. Amygdala-prefrontal cortex functional connectivity during threat-induced anxiety and goal distraction. *Biol Psychiatry*. 2015;77(4):394-403. doi:10.1016/J.BIOPSYCH.2014.03.030
5. Blumenthal TD, Cuthbert BN, Filion DL, Hackley S, Lipp O v., van Boxtel A. Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *Psychophysiology*. 2005;42(1):1-15. doi:10.1111/j.1469-8986.2005.00271.x
6. Gogan P. The startle and orienting reactions in man. A study of their characteristics and habituation. *Brain Res*. 1970;18(1):117-135. doi:10.1016/0006-8993(70)90460-9
7. Wilkins DE, Hallett M, Wess MM. Audiogenic startle reflex of man and its relationship to startle syndromes: A review. *Brain*. 1986;109(3):561-573. doi:10.1093/brain/109.3.561
8. Davis M, Gendelman DS, Tischler MD, Gendelman PM. A primary acoustic startle circuit: Lesion and stimulation studies. *Journal of Neuroscience*. 1982;2(6):791-805. doi:10.1523/jneurosci.02-06-00791.1982
9. Groves PM, Thompson RF. Habituation: A dual-process theory. *Psychol Rev*. 1970;77(5):419-450. doi:10.1037/h0029810

10. Geyer MA, Braff DL. Habituation of the Blink Reflex in Normals and Schizophrenic Patients. *Psychophysiology*. 1982;19(1):1-6. doi:10.1111/j.1469-8986.1982.tb02589.x
11. Bolino F, Manna V, Cicco L di, et al. Startle reflex habituation in functional psychoses: A controlled study. *Neurosci Lett*. 1992;145(2):126-128. doi:10.1016/0304-3940(92)90002-O
12. Bolino F, di Michele V, di Cicco L, Manna V, Daneluzzo E, Casacchia M. Sensorimotor gating and habituation evoked by electro-cutaneous stimulation in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1994;36(10):670-679. doi:10.1016/0006-3223(94)91176-2
13. Wilson TR. The Physiological Basis of Habituation. By E. M. Glaser London: Oxford University Press. 1966. Pp. 102. Price 15 s. . *British Journal of Psychiatry*. 1967;113(497):448-448. doi:10.1192/bjp.113.497.448-a
14. Braff DL, Geyer MA, Swerdlow NR. Human studies of prepulse inhibition of startle: Normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;156(2-3):234-258. doi:10.1007/s002130100810
15. Pineles SL, Blumenthal TD, Curreri AJ, et al. Prepulse inhibition deficits in women with PTSD. *Psychophysiology*. 2016;53(9):1377-1385. doi:10.1111/psyp.12679
16. Hoffman HS, Searle JL. Acoustic and Temporal Factors in the Evocation of Startle. *J Acoust Soc Am*. 1968;43(2):269-282. doi:10.1121/1.1910776
17. Jafari Z, Kolb BE, Mohajerani MH. Prepulse inhibition of the acoustic startle reflex and P50 gating in aging and alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*. 2020;59. doi:10.1016/j.arr.2020.101028

18. Hoffman HS, Wible BL. Temporal Parameters in Startle Facilitation by Steady Background Signals. *J Acoust Soc Am*. 1969;45(1):7-12. doi:10.1121/1.1911377
19. Graham FK. The More or Less Startling Effects of Weak Prestimulation. *Psychophysiology*. 1975;12(3):238-248. doi:10.1111/j.1469-8986.1975.tb01284.x
20. Swerdlow NR, Geyer MA, Braff DL. Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: Current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;156(2-3):194-215. doi:10.1007/s002130100799
21. Ison JR, Hoffman HS. Reflex modification in the domain of startle: II. The anomalous history of a robust and ubiquitous phenomenon. *Psychol Bull*. 1983;94(1):3-17. doi:10.1037/0033-2909.94.1.3
22. Schwarzkopf SB, McCoy L, Smith DA, Boutros NN. Test-retest reliability of prepulse inhibition of the acoustic startle response. *Biol Psychiatry*. 1993;34(12):896-900. doi:10.1016/0006-3223(93)90059-M
23. Mansbach RS, Geyer MA. Parametric determinants in pre-stimulus modification of acoustic startle: interaction with ketamine. *Psychopharmacology (Berl)*. 1991;105(2):162-168. doi:10.1007/BF02244303
24. Dykman BM, Ison JR. Temporal integration of acoustic stimulation obtained in reflex inhibition in rats and humans. *J Comp Physiol Psychol*. 1979;93(5):939-945. doi:10.1037/h0077617
25. Wynn JK, Dawson ME, Schell AM. Discrete and continuous prepulses have differential effects on startle prepulse inhibition and skin conductance orienting. *Psychophysiology*. 2000;37(2):224-230.

26. Braff DL, Geyer MA, Light GA, et al. Impact of prepulse characteristics on the detection of sensorimotor gating deficits in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001;49(1-2):171-178. doi:10.1016/S0920-9964(00)00139-0
27. Lipp O v., Krinitzky SP. The effect of repeated prepulse and reflex stimulus presentations on startle prepulse inhibition. *Biol Psychol.* 1998;47(1):65-76. doi:10.1016/S0301-0511(97)00019-7
28. Blumenthal TD, Schicatano EJ, Chapman JG, Norris CM, Ergenzinger ER. Prepulse effects on magnitude estimation of startle-eliciting stimuli and startle responses. *Percept Psychophys.* 1996;58(1):73-80. doi:10.3758/BF03205477
29. Blumenthal TD, Gescheider GA. Modification of the Acoustic Startle Reflex by a Tactile Prepulse: The Effects of Stimulus Onset Asynchrony and Prepulse Intensity. *Psychophysiology.* 1987;24(3):320-327. doi:10.1111/j.1469-8986.1987.tb00302.x
30. Hoffman HS, Ison JR. Reflex modification in the domain of startle: I. Some empirical findings and their implications for how the nervous system processes sensory input. *Psychol Rev.* 1980;87(2):175-189. doi:10.1037/0033-295X.87.2.175
31. Braff DL, Geyer MA. Sensorimotor gating and schizophrenia human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47(2):181-188. doi:10.1001/archpsyc.1990.01810140081011
32. Breedh J, Comasco E, Hellgren C, Papadopoulos FC, Skalkidou A, Poromaa IS. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsiveness, startle response, and sensorimotor gating in late pregnancy. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;106:1-8. doi:10.1016/j.psyneuen.2019.03.008

33. Geyer MA. The family of sensorimotor gating disorders: Comorbidities or diagnostic overlaps? *Neurotox Res.* 2006;10(3-4):211-220.
doi:10.1007/BF03033358
34. Powell SB, Geyer MA. Developmental markers of psychiatric disorders as identified by sensorimotor gating. *Neurotox Res.* 2002;4(5-6):489-502.
doi:10.1080/10298420290030578
35. le Pen G, Moreau JL. Disruption of prepulse inhibition of startle reflex in a neurodevelopmental model of schizophrenia: Reversal by clozapine, olanzapine and risperidone but not by haloperidol. *Neuropsychopharmacology.* 2002;27(1):1-11. doi:10.1016/S0893-133X(01)00383-9
36. Arenas MC, Caballero-Reinaldo C, Navarro-Francés CI, Manzanedo C. Effects of cocaine on prepulse inhibition of the startle response. *Rev Neurol.* 2017;65(11):507-519. doi:10.33588/rn.6511.2017298
37. Saletti PG, Tomaz C. Cannabidiol effects on prepulse inhibition in nonhuman primates. *Rev Neurosci.* 2019;30(1):95-105. doi:10.1515/revneuro-2017-0101
38. Baschnagel JS, Hawk LW. The effects of nicotine on the attentional modification of the acoustic startle response in nonsmokers. *Psychopharmacology (Berl).* 2008;198(1):93-101. doi:10.1007/s00213-008-1094-y
39. Mao Z, Bo Q, Li W, Wang Z, Ma X, Wang C. Prepulse inhibition in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2019;19(1). doi:10.1186/s12888-019-2271-8
40. Abel K, Waikar M, Pedro B, Hemsley D, Geyer M. Repeated testing of prepulse inhibition and habituation of the startle reflex: A study in healthy human controls. *Journal of Psychopharmacology.* 1998;12(4):330-337.
doi:10.1177/026988119801200402

41. Cadenhead KS, Carasso BS, Swerdlow NR, Geyer MA, Braff DL. Prepulse inhibition and habituation of the startle response are stable neurobiological measures in a normal male population. *Biol Psychiatry*. 1999;45(3):360-364. doi:10.1016/S0006-3223(98)00294-7
42. Swerdlow NR, Braff DL, Taaid N, Geyer MA. Assessing the validity of an animal model of deficient sensorimotor gating in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(2):139-154. doi:10.1001/arch-psyc.1994.03950020063007
43. Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL, Swerdlow NR. Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: A decade in review. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;156(2-3):117-154. doi:10.1007/s002130100811
44. Swerdlow NR, Talledo J, Sutherland AN, Nagy D, Shoemaker JM. Antipsychotic effects on prepulse inhibition in normal "low gating" humans and rats. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(9):2011-2021. doi:10.1038/sj.npp.1301043
45. Talledo JA, Sutherland Owens AN, Schortinghuis T, Swerdlow NR. Amphetamine effects on startle gating in normal women and female rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;204(1):165-175. doi:10.1007/s00213-008-1446-7
46. BLUMENTHAL TD. Prepulse inhibition decreases as startle reactivity habituates. *Psychophysiology*. 1997;34(4):446-450. doi:10.1111/j.1469-8986.1997.tb02388.x
47. Koch M. The neurobiology of startle. *Prog Neurobiol*. 1999;59(2):107-128. doi:10.1016/S0301-0082(98)00098-7
48. Rohleder C, Wiedermann D, Neumaier B, et al. The functional networks of prepulse inhibition: Neuronal connectivity analysis based on fdg-pet in awake

and unrestrained rats. *Front Behav Neurosci*. 2016;10(JUL).
doi:10.3389/fnbeh.2016.00148

49. Rohleder C, Jung F, Mertgens H, et al. Neural correlates of sensorimotor gating: A metabolic positron emission tomography study in awake rats. *Front Behav Neurosci*. 2014;8(MAY). doi:10.3389/fnbeh.2014.00178
50. Ludewig K, Ludewig S, Seitz A, Obrist M, Geyer MA, Vollenweider FX. The acoustic startle reflex and its modulation: Effects of age and gender in humans. *Biol Psychol*. 2003;63(3):311-323. doi:10.1016/S0301-0511(03)00074-7
51. Kumari V. Sex differences and hormonal influences in human sensorimotor gating: Implications for schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci*. 2011;8:141-154. doi:10.1007/7854_2010_117
52. Swerdlow NR, Auerbach P, Monroe SM, Hartston H, Geyer MA, Braff DL. Men are more inhibited than women by weak prepulses. *Biol Psychiatry*. 1993;34(4):253-260. doi:10.1016/0006-3223(93)90079-S
53. Swerdlow NR, Geyer MA, Hartman PL, et al. Sex differences in sensorimotor gating of the human startle reflex: All smoke? *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;146(2):228-232. doi:10.1007/s002130051111
54. Aasen I, Kolli L, Kumari V. Sex effects in prepulse inhibition and facilitation of the acoustic startle response: Implications for pharmacological and treatment studies. *Journal of Psychopharmacology*. 2005;19(1):39-45.
doi:10.1177/0269881105048890
55. Kumari V, Aasen I, Papadopoulos A, et al. A comparison of prepulse inhibition in pre- and postmenopausal women and age-matched men. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(11):2610-2618.
doi:10.1038/sj.npp.1301670

56. Kumari V, Aasen I, Sharma T. Sex differences in prepulse inhibition deficits in chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004;69(2-3):219-235. doi:10.1016/j.schres.2003.09.010
57. Kumari V, Gray JA, Gupta P, Luscher S, Sharma T. Sex differences in prepulse inhibition of the acoustic startle response. *Pers Individ Dif.* 2003;35(4):733-742. doi:10.1016/S0191-8869(02)00266-0
58. Ellwanger J, Geyer MA, Braff DL. The relationship of age to prepulse inhibition and habituation of the acoustic startle response. In: *Biological Psychology*. Vol 62. Elsevier; 2003:175-195. doi:10.1016/S0301-0511(02)00126-6
59. Jovanovic T, Szilagy S, Chakravorty S, et al. Menstrual cycle phase effects on prepulse inhibition of acoustic startle. *Psychophysiology.* 2004;41(3):401-406. doi:10.1111/1469-8986.2004.00166.x
60. Swerdlow NR, Hartman PL, Auerbach PP. Changes in sensorimotor inhibition across the menstrual cycle: Implications for neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry.* 1997;41(4):452-460. doi:10.1016/S0006-3223(96)00065-0
61. Kohl S, Heekeren K, Klosterkötter J, Kuhn J. Prepulse inhibition in psychiatric disorders - Apart from schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2013;47(4):445-452. doi:10.1016/j.jpsychires.2012.11.018
62. Sichler ME, Löw MJ, Schleicher EM, Bayer TA, Bouter Y. Reduced Acoustic Startle Response and Prepulse Inhibition in the Tg4-42 Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Rep.* 2019;3(1):269-278. doi:10.3233/adr-190132
63. Kahn RS, Keefe RSE, JD H, et al. Schizophrenia Is a Cognitive Illness. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(10):1107. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.155
64. Hoenig K, Hochrein A, Quednow BB, Maier W, Wagner M. Impaired prepulse inhibition of acoustic startle in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry.* 2005;57(10):1153-1158. doi:10.1016/j.biopsych.2005.01.040

65. Perry W, Minassian A, Lopez B, Maron L, Lincoln A. Sensorimotor Gating Deficits in Adults with Autism. *Biol Psychiatry*. 2007;61(4):482-486. doi:10.1016/j.biopsych.2005.09.025
66. Grillon C, Morgan CA, Southwick SM, Davis M, Charney DS. Baseline startle amplitude and prepulse inhibition in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res*. 1996;64(3):169-178. doi:10.1016/S0165-1781(96)02942-3
67. Braff DL, Grillon C, Geyer MA. Gating and Habituation of the Startle Reflex in Schizophrenic Patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(3):206-215. doi:10.1001/archpsyc.1992.01820030038005
68. Swerdlow NR, Light GA, Thomas ML, et al. Deficient prepulse inhibition in schizophrenia in a multi-site cohort: Internal replication and extension. *Schizophr Res*. 2018;198:6-15. doi:10.1016/j.schres.2017.05.013
69. Braff DL, Swerdlow NR, Geyer MA. Symptom correlates of prepulse inhibition deficits in male schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*. 1999;156(4):596-602. doi:10.1176/ajp.156.4.596
70. Braff D, Stone C, Callaway E, Geyer M, Glick I, Bali L. Prestimulus Effects on Human Startle Reflex in Normals and Schizophrenics. *Psychophysiology*. 1978;15(4):339-343. doi:10.1111/j.1469-8986.1978.tb01390.x
71. Weike AI, Bauer U, Hamm AO. Effective neuroleptic medication removes prepulse inhibition deficits in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry*. 2000;47(1):61-70. doi:10.1016/S0006-3223(99)00229-2
72. Gottschalk LA, Haer JL, Bates DE. Effect of Sensory Overload on Psychological State: Changes in Social Alienation-Personal Disorganization and Cognitive-Intellectual Impairment. *Arch Gen Psychiatry*. 1972;27(4):451-457. doi:10.1001/archpsyc.1972.01750280019004

73. McGHIE A, CHAPMAN J. Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *British Journal of Medical Psychology*. 1961;34(2):103-116. doi:10.1111/j.2044-8341.1961.tb00936.x
74. Venables PH. The effect of auditory and visual stimulation on the skin potential response of schizophrenics. *Brain*. 1960;83(1):77-92. doi:10.1093/brain/83.1.77
75. Greenwood TA, Braff DL, Light GA, et al. Initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia: The Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(11):1242-1250. doi:10.1001/archpsyc.64.11.1242
76. Hasenkamp W, Epstein MP, Green A, et al. Heritability of acoustic startle magnitude, prepulse inhibition, and startle latency in schizophrenia and control families. *Psychiatry Res*. 2010;178(2):236-243. doi:10.1016/j.psychres.2009.11.012
77. Cadenhead KS, Swerdlow NR, Shafer KM, Diaz M, Braff DL. Modulation of the startle response and startle laterality in relatives of schizophrenic patients and in subjects with schizotypal personality disorder: Evidence of inhibitory deficits. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(10):1660-1668. doi:10.1176/appi.ajp.157.10.1660
78. Kumari V, Das M, Zachariah E, Ettinger U, Sharma T. Reduced prepulse inhibition in unaffected siblings of schizophrenia patients. *Psychophysiology*. 2005;42(5):588-594. doi:10.1111/j.1469-8986.2005.00346.x
79. Kumari V, Antonova E, Geyer MA. Prepulse inhibition and "psychosis-proneness" in healthy individuals: An fMRI study. *European Psychiatry*. 2008;23(4):274-280. doi:10.1016/j.eurpsy.2007.11.006

80. Kumari V, Toone B, Gray JA. Habituation and prepulse inhibition of the acoustic startle reflex: Effects of smoking status and psychosis-proneness. *Pers Individ Dif*. 1997;23(2):183-191. doi:10.1016/S0191-8869(97)00045-7
81. Evans LH, Gray NS, Snowden RJ. Prepulse inhibition of startle and its modulation by schizotypy and smoking. *Psychophysiology*. 2005;42(2):223-231. doi:10.1111/j.1469-8986.2005.00280.x
82. Quednow BB, Kühn KU, Mössner R, et al. Sensorimotor Gating of Schizophrenia Patients Is Influenced by 5-HT2A Receptor Polymorphisms. *Biol Psychiatry*. 2008;64(5):434-437. doi:10.1016/j.biopsych.2008.02.019
83. Quednow BB, Schmechtig A, Ettinger U, et al. Sensorimotor Gating Depends on Polymorphisms of the Serotonin-2A Receptor and Catechol-O-Methyltransferase, but Not on Neuregulin-1 Arg38Gln Genotype: A Replication Study. *Biol Psychiatry*. 2009;66(6):614-620. doi:10.1016/j.biopsych.2009.05.007
84. Roussos P, Giakoumaki SG, Bitsios P. The Dopamine D3 Receptor Ser9Gly Polymorphism Modulates Prepulse Inhibition of the Acoustic Startle Reflex. *Biol Psychiatry*. 2008;64(3):235-240. doi:10.1016/j.biopsych.2008.01.020
85. Roussos P, Giakoumaki SG, Rogdaki M, Pavlakis S, Frangou S, Bitsios P. Prepulse inhibition of the startle reflex depends on the catechol O-methyltransferase Val158Met gene polymorphism. *Psychol Med*. 2008;38(11):1651-1658. doi:10.1017/S0033291708002912
86. Petrovsky N, Quednow BB, Ettinger U, et al. Sensorimotor gating is associated with CHRNA3 polymorphisms in schizophrenia and healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(7):1429-1439. doi:10.1038/npp.2010.12
87. Schumacher J, Brähler E. Grundlagen der psychodiagnostischen Testverfahren. Published online 2004.

88. Kimberlin CL, Winterstein AG. Validity and reliability of measurement instruments used in research. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2008;65(23):2276-2284. doi:10.2146/ajhp070364
89. Heale R, Twycross A. Validity and reliability in quantitative studies. *Evid Based Nurs*. 2015;18(3):66-67. doi:10.1136/eb-2015-102129
90. Kamper SJ. Reliability and validity: Linking evidence to practice. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*. 2019;49(4):286-287. doi:10.2519/jospt.2019.0702
91. Downing SM. Reliability: On the reproducibility of assessment data. *Med Educ*. 2004;38(9):1006-1012. doi:10.1111/j.1365-2929.2004.01932.x
92. Cook DA, Beckman TJ. Current concepts in validity and reliability for psychometric instruments: Theory and application. *American Journal of Medicine*. 2006;119(2):166.e7-166.e16. doi:10.1016/j.amjmed.2005.10.036
93. Fewell Z. Statistical Evaluation of Measurement Errors: Design and Analysis of Reliability Studies. G Dunn. London: Arnold, 2004, pp. 224, £50.00 (HB), ISBN: 0-340-76070-2. *Int J Epidemiol*. 2005;34(2):499-499. doi:10.1093/ije/dyi051
94. Kottner J, Audigé L, Brorson S, et al. Guidelines for reporting reliability and agreement studies (GRRAS) were proposed. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(1):96-106. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.03.002
95. Mulsant BH, Kastango KB, Rosen J, Stone RA, Mazumdar S, Pollock BG. Interrater reliability in clinical trials of depressive disorders. *American Journal of Psychiatry*. 2002;159(9):1598-1600. doi:10.1176/appi.ajp.159.9.1598
96. Charter RA, Feldt LS. The importance of reliability as it relates to true score confidence intervals. *Measurement and Evaluation in Counseling and Development*. 2002;35(2):104-112. doi:10.1080/07481756.2002.12069053

97. Cicchetti D v. Guidelines, Criteria, and Rules of Thumb for Evaluating Normed and Standardized Assessment Instruments in Psychology. *Psychol Assess.* 1994;6(4):284-290. doi:10.1037/1040-3590.6.4.284
98. Kent PL. Working Memory: A Selective Review. *Appl Neuropsychol Child.* 2016;5(3):163-172. doi:10.1080/21622965.2016.1167491
99. Vuontela V, Steenari MR, Carlson S, Koivisto J, Fjällberg M, Aronen ET. Audiospatial and visuospatial working memory in 6-13 year old school children. *Learning and Memory.* 2003;10(1):74-81. doi:10.1101/lm.53503
100. Just MA, Carpenter PA. A capacity theory of comprehension: Individual differences in working memory. *Psychol Rev.* 1992;99(1):122-149. doi:10.1037/0033-295X.99.1.122
101. Chatham CH, Badre D. Multiple gates on working memory. *Curr Opin Behav Sci.* 2015;1:23-31. doi:10.1016/j.cobeha.2014.08.001
102. Miller EK, Lundqvist M, Bastos AM. Working Memory 2.0. *Neuron.* 2018;100(2):463-475. doi:10.1016/j.neuron.2018.09.023
103. Engle RW, Tuholski SW, Laughlin JE, Conway ARA. Working memory, short-term memory, and general fluid intelligence: A latent-variable approach. *J Exp Psychol Gen.* 1999;128(3):309-331. doi:10.1037//0096-3445.128.3.309
104. Goldman-Rakic PS. Cellular basis of working memory. *Neuron.* 1995;14(3):477-485. doi:10.1016/0896-6273(95)90304-6
105. Vogel EK, Machizawa MG. Neural activity predicts individual differences in visual working memory capacity. *Nature.* 2004;428(6984):748-751. doi:10.1038/nature02447

106. Garon N, Bryson SE, Smith IM. Executive Function in Preschoolers: A Review Using an Integrative Framework. *Psychol Bull.* 2008;134(1):31-60. doi:10.1037/0033-2909.134.1.31
107. Parasuraman R, Greenwood PM, Sunderland T. The apolipoprotein E gene, attention, and brain function. *Neuropsychology.* 2002;16(2):254-274. doi:10.1037/0894-4105.16.2.254
108. Baddeley A, Eysenck MW, Anderson MC. *Memory.* Second edi. Psychology Press; 2015.
109. Koziol LF, Budding DE. *Subcortical Structures and Cognition: Implications for Neuropsychological Assessment.* First Edit.; 2009.
110. Ashendorf L, Swenson R, Libon DJ. *The Boston Process Approach to Neuropsychological Assessment.* Oxford University Press; 2013.
111. Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. Neuropsychological assessment (5th ed.). *New York, NY: Oxford University Press.* Published online 2012.
112. Yang Z, Jutagir DR, Koyama MS, et al. Intrinsic brain indices of verbal working memory capacity in children and adolescents. *Dev Cogn Neurosci.* 2015;15:67-82. doi:10.1016/J.DCN.2015.07.007
113. Kirchner WK. Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *J Exp Psychol.* 1958;55(4):352-358. doi:10.1037/h0043688
114. Yapple Z, Arsalidou M. N-back Working Memory Task: Meta-analysis of Normative fMRI Studies With Children. *Child Dev.* 2018;89(6):2010-2022. doi:10.1111/cdev.13080
115. Braver TS, Cohen JD, Nystrom LE, Jonides J, Smith EE, Noll DC. A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage.* 1997;5(1):49-62. doi:10.1006/nimg.1996.0247

116. Cohen JD, Forman SD, Braver TS, Casey BJ, Servan-Schreiber D, Noll DC. Activation of the prefrontal cortex in a nonspatial working memory task with functional MRI. *Hum Brain Mapp.* 1994;1(4):293-304.
doi:10.1002/hbm.460010407
117. Callicott JH, Ramsey NF, Tallent K, et al. Functional magnetic resonance imaging brain mapping in psychiatry: Methodological issues illustrated in a study of working memory in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 1998;18(3):186-196. doi:10.1016/S0893-133X(97)00096-1
118. Leising K, Jacqmain J, Elliott C, et al. Sensory and working memory in a spatial change-detection task by pigeons and humans. *Behavioural Processes.* 2019;169. doi:10.1016/j.beproc.2019.103957
119. Phillips WA. On the distinction between sensory storage and short-term visual memory. *Percept Psychophys.* 1974;16(2):283-290.
doi:10.3758/BF03203943
120. Truppa V, de Simone DA, Piano Mortari E, de Lillo C. Effects of brief time delays on matching-to-sample abilities in capuchin monkeys (*Sapajus* spp.). *Behavioural Brain Research.* 2014;271:240-248.
doi:10.1016/j.bbr.2014.05.023
121. Christophel TB, Klink PC, Spitzer B, Roelfsema PR, Haynes JD. The Distributed Nature of Working Memory. *Trends Cogn Sci.* 2017;21(2):111-124.
doi:10.1016/j.tics.2016.12.007
122. Eriksson J, Vogel EK, Lansner A, Bergström F, Nyberg L. Neurocognitive Architecture of Working Memory. *Neuron.* 2015;88(1):33-46. doi:10.1016/j.neuron.2015.09.020
123. Cadenhead KS, Addington J, Cannon TD, et al. Between-site reliability of startle prepulse inhibition across two early psychosis consortia. *Neuroreport.* 2013;24(11):626-630. doi:10.1097/WNR.0b013e3283637845

124. Flaten MA. Test-retest reliability of the somatosensory blink reflex and its inhibition. *International Journal of Psychophysiology*. 2002;45(3):261-265. doi:10.1016/S0167-8760(02)00034-X
125. Hessel D, Berry-Kravis E, Cordeiro L, et al. Prepulse inhibition in fragile X syndrome: Feasibility, reliability, and implications for treatment. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2009;150B(4):545-553. doi:10.1002/ajmg.b.30858
126. Ludewig K, Geyer MA, Etzensberger M, Vollenweider FX. Stability of the acoustic startle reflex, prepulse inhibition, and habituation in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2002;55(1-2):129-137. doi:10.1016/S0920-9964(01)00198-0
127. Bitsios P, Giakoumaki SG. Relationship of prepulse inhibition of the startle reflex to attentional and executive mechanisms in man. Published online 2004. doi:10.1016/j.ijpsycho.2004.08.002
128. Bitsios P, Giakoumaki SG, Theou K, Frangou S. Increased prepulse inhibition of the acoustic startle response is associated with better strategy formation and execution times in healthy males. *Neuropsychologia*. 2006;44(12):2494-2499. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.04.001
129. Csomor PA, Stadler RR, Feldon J, Yee BK, Geyer MA, Vollenweider FX. Haloperidol differentially modulates prepulse inhibition and P50 suppression in healthy humans stratified for low and high gating levels. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(3):497-512. doi:10.1038/sj.npp.1301421
130. Holstein DH, Csomor PA, Geyer MA, et al. The effects of sertindole on sensory gating, sensorimotor gating, and cognition in healthy volunteers. *Journal of Psychopharmacology*. 2011;25(12):1600-1613. doi:10.1177/0269881111415734

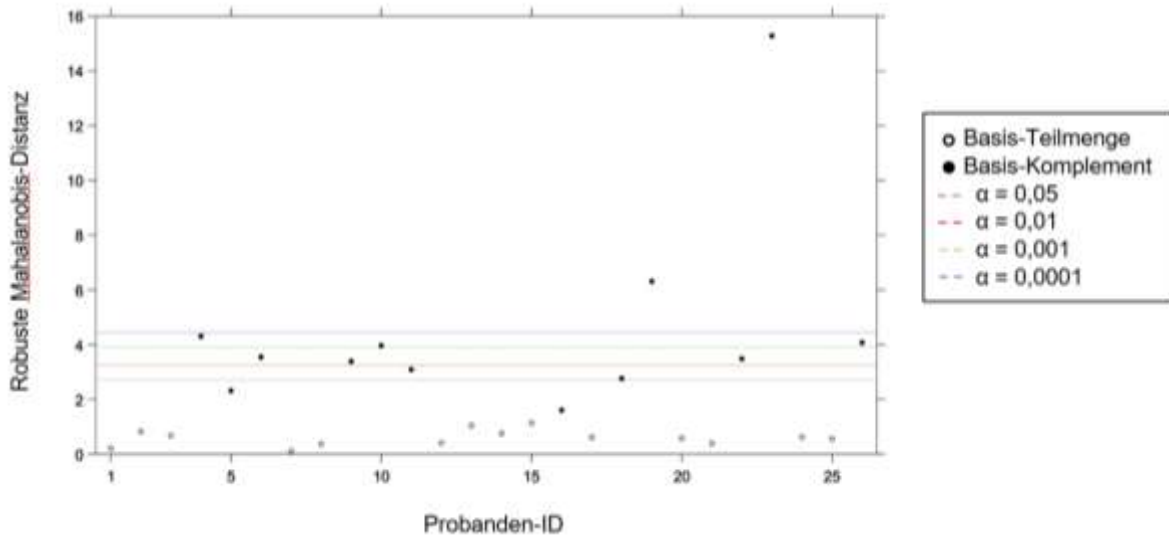
131. Singer P, Hauser J, Lopez LLI, et al. Prepulse inhibition predicts working memory performance whilst startle habituation predicts spatial reference memory retention in C57BL/6 mice. *Behavioural Brain Research*. 2013;242(1):166-177. doi:10.1016/j.bbr.2012.12.011
132. Peleg-Raibstein D, Philipp S, Feldon J, Yee BK. Individual difference in prepulse inhibition does not predict spatial learning and memory performance in C57BL/6 mice. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2015;15(4):878-888. doi:10.3758/s13415-015-0356-5
133. Oliveras I, Río-Álamos C, Cañete T, et al. Prepulse inhibition predicts spatial working memory performance in the inbred Roman high- and low-avoidance rats and in genetically heterogeneous NIH-HS rats: Relevance for studying pre-attentive and cognitive anomalies in schizophrenia. *Front Behav Neurosci*. 2015;9(AUGUST):213. doi:10.3389/fnbeh.2015.00213
134. Bak N, Mann J, Fagerlund B, Glenthøj BY, Jepsen JRM, Oranje B. Testing a decades' old assumption: Are individuals with lower sensory gating indeed more easily distracted? *Psychiatry Res*. 2017;255:387-393. doi:10.1016/j.psychres.2017.05.048
135. Yang NB, Tian Q, Fan Y, et al. Deficits of perceived spatial separation induced prepulse inhibition in patients with schizophrenia: Relationships to symptoms and neurocognition. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1). doi:10.1186/s12888-017-1276-4
136. Togay B, Çıkrıkçılı U, Bayraktaroglu Z, Uslu A, Noyan H, Üçok A. Lower prepulse inhibition in clinical high-risk groups but not in familial risk groups for psychosis compared with healthy controls. *Early Interv Psychiatry*. 2020;14(2):196-202. doi:10.1111/eip.12845
137. Hahn B, Robinson BM, Kaiser ST, et al. Failure of schizophrenia patients to overcome salient distractors during working memory encoding. *Biol Psychiatry*. Published online 2010. doi:10.1016/j.biopsych.2010.04.014

138. Scholes KE, Martin-Iverson MT. Relationships between prepulse inhibition and cognition are mediated by attentional processes. *Behavioural Brain Research*. 2009;205(2):456-467. doi:10.1016/j.bbr.2009.07.031
139. Barnes-Scheufler C v., Passow C, Rösler L, et al. Transdiagnostic comparison of visual working memory capacity in bipolar disorder and schizophrenia. *Int J Bipolar Disord*. 2021;9(1). doi:10.1186/s40345-020-00217-x
140. Freudenberg F, Althoff A, Reif A. Neuronal nitric oxide synthase (NOS1) and its adaptor, NOS1AP , as a genetic risk factors for psychiatric disorders. *Genes Brain Behav*. 2015;14(1):46-63. doi:10.1111/gbb.12193
141. Hadzimichalis NM, Previterra ML, Moreau MP, et al. NOS1AP protein levels are altered in BA46 and cerebellum of patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010;124(1-3):248-250. doi:10.1016/j.schres.2010.05.009
142. Candemir E, Kollert L, Weißflog L, et al. Interaction of NOS1AP with the NOS-I PDZ domain: Implications for schizophrenia-related alterations in dendritic morphology. *European Neuropsychopharmacology*. 2016;26(4):741-755. doi:10.1016/j.euroneuro.2016.01.008
143. Rozas AXP, Juncos-Rabadán O, González MSR. Processing speed, inhibitory control, and working memory: Three important factors to account for age-related cognitive decline. *Int J Aging Hum Dev*. 2008;66(2):115-130. doi:10.2190/AG.66.2.b
144. Hadi AS. Identifying Multiple Outliers in Multivariate Data. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. 1992;54(3):761-771. doi:10.1111/j.2517-6161.1992.tb01449.x
145. Schulz P, Schlotz W, Becker P. Trierer Inventar zum chronischen Stress. Published online 2004.

146. McHorney CA, Ware JE, Rachel Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care*. 1994;32(1):40-66. doi:10.1097/00005650-199401000-00004
147. Kuchenbecker J, Broschmann D. *Tafeln Zur Prüfung Des Farbensinnes / Farbensehens*. Thieme; 35. überarbeitete und erweiterte Edition (9. März 2016); 2016.
148. Wesemann W. Sehschärfebestimmung mit freiburger visustest, Bailey-Lovie-Tafel und Landoltring-Tafel. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2002;219(9):660-667. doi:10.1055/s-2002-35168
149. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9(1):97-113. doi:10.1016/0028-3932(71)90067-4
150. Ackenheil A, Stotz-Ingenlath M, Dietz-Bauer G, Vossen R. M.I.N.I. Mini International neuropsychiatric interview, German version 5.0.0 DSM-IV. *Psychiatrische Universitätsklinik München*. Published online 1999.
151. Lehrl S, Triebig G, Fischer B. Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurol Scand*. 1995;91(5):335-345. doi:10.1111/j.1600-0404.1995.tb07018.x
152. Callicott JH, Ramsey NF, Tallent K, et al. Functional magnetic resonance imaging brain mapping in psychiatry: methodological issues illustrated in a study of working memory in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1998;18(3):186-196. doi:10.1016/s0893-133x(97)00096-1
153. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: Uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull*. 1979;86(2):420-428. doi:10.1037/0033-2909.86.2.420

154. Noble S, Scheinost D, Constable RT. A decade of test-retest reliability of functional connectivity: A systematic review and meta-analysis. *Neuroimage*. 2019;203. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.116157
155. Swerdlow NR, Blumenthal TD, Sutherland AN, Weber E, Talledo JA. Effects of prepulse intensity, duration, and bandwidth on perceived intensity of startling acoustic stimuli.
156. Andrus AK, Marable BR, Dunbar GL, Reilly MP, Maurissen JPJ. Effects of intensity and type of prepulse stimulus on prepulse inhibition in scopolamine treated rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2007;87(4):481-488. doi:10.1016/J.PBB.2007.06.004
157. Quednow BB, Kühn KU, Beckmann K, Westheide J, Maier W, Wagner M. Attenuation of the prepulse inhibition of the acoustic startle response within and between sessions. *Biol Psychol*. 2006;71(3):256-263. doi:10.1016/j.biopsycho.2005.05.001
158. Carter JD, Bizzell J, Kim C, et al. Attention Deficits In Schizophrenia – Preliminary Evidence Of Dissociable Transient And Sustained Deficits. *Schizophr Res*. 2010;122(1-3):104. doi:10.1016/J.SCHRES.2010.03.019
159. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S. *Physiologie*. 9th ed. Thieme; 2019.

7 Anhang



Anhang 6.1. Bivariate Outlier Analyse der Schreckreiz- und PPI-Daten

8 Lebenslauf

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Michael M. Plichta, Professor für Experimentelle Psychiatrie an der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universitätsklinik Frankfurt am Main, für die Möglichkeit einer Dissertation und die Bereitstellung aller zur Durchführung des Projektes erforderlichen Ressourcen. Ich möchte mich des Weiteren für das Vertrauen und die großartige Unterstützung sowie für die sehr gute, konstruktive und stets freundliche Zusammenarbeit bedanken.

Ebenso möchte ich Dr. Florian Freudenberg für die Hilfe der Erstellung und Umsetzung der Thematik dieser Dissertation danken. Auch Dr. Heike Althen danke ich für die Betreuung während der gesamten Phase der Vorbereitung, Datenerhebung und Ausarbeitung.

Zusammen haben mir diese drei Personen Unterstützung und Anleitung gegeben, ohne die die Fertigstellung dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Ich möchte mich darüber hinaus bei Dr. Robert Bittner für die Hilfe bei der Erstellung der Change-Detection-Aufgabe und bei Maja Gaspar sowie Sascha Grabow für die gute Zusammenarbeit und Unterstützung bei der Durchführung der Experimente bedanken.

Ich habe mich gefreut, Teil eines wirklich tollen Teams gewesen zu sein und bin dankbar für die Möglichkeit, in der Forschungsgruppe von Prof. Dr. Michael M. Plichta mitgewirkt zu haben.

████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████
████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████
████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████
████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████

Allen diesen Personen sei an dieser Stelle mein tiefster Dank ausgesprochen, denn ohne sie wäre eine Realisierung dieser Dissertation nicht möglich gewesen.

10 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Test-Retest-Reliabilität der Präpulsinhibition (PPI) und PPI-Korrelation mit dem Arbeitsgedächtnis“

in der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Michael Plichta ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden (oder werden) in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Florian Freudenberg, Heike Althen, Kim Falk, Robert A. Bittner, Andreas Reif, Michael M. Plichta; Test-Retest reliability of prepulse inhibition (PPI) and PPI correlation with working memory; Research Square; 2021

Florian Freudenberg, Heike Althen, Kim Falk, Robert A. Bittner, Andreas Reif, Michael M. Plichta; Test-Retest reliability of prepulse inhibition (PPI) and PPI correlation with working memory; ResearchGate; 2021

Florian Freudenberg, Heike Althen, Kim Falk, Robert A. Bittner, Andreas Reif, Michael M. Plichta; Test-Retest reliability of prepulse inhibition (PPI) and PPI correlation with working memory; Acta Neuropsychiatrica; Band 34; Seite 344-353; 2022

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

*) im Falle des Nichtzutreffens entfernen