

Antrag auf Begutachtung eines Forschungsvorhabens am Menschen durch die Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin der Universität Marburg

A. Formales

1. Titel der Studie

Hooked on a feeling – Eine Pilotstudie zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Einflusses von Musikhören auf Stresserleben und -reduktion

2. Verantwortlicher Studienleiter in Marburg

Name, Titel: xxx
Klinik/ Institution: Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Philipps-Universität Marburg
Adresse: Rudolf-Bultmann-Straße 8, 35039 Marburg, Germany
Telefonnummer: xxx
Fax: xxx
Email: xxx

3. Sonstige Beteiligte am Marburger Prüfzentrum

xxx

4. Multizentrisches Projekt

Nein.

5. Auftraggeber

Keine.

6. Finanzierung

Das Projekt ist nicht über Drittmittel finanziert.

7. Prüfvertrag /Prüfarzthonorar

Es liegt kein Prüfvertrag vor. Es wird kein Honorar gezahlt.

8. Wurde die gleiche Sache/Studie schon einer Ethikkommission vorgelegt?

Nein.

B. Projektbeschreibung

9. Studienvorhaben

Forschungsfrage

In dieser Studie soll untersucht werden ob Musikhören einen positiven Einfluss auf Stresserleben und -reduktion im Vergleich zu einem akustischen Kontrollstimulus nimmt. Dabei sollen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) die neuronalen Korrelate der Interaktion von Stress und Musik ermittelt werden.

1. Gibt es einen Zusammenhang zwischen Musik und Stress?
2. Zeigt sich bei ProbandInnen eine Korrelation des Einflusses auf Stressparameter durch neuronale Muster von Musik, verglichen mit ProbandInnen, die einem akustischen Kontrollstimulus ausgesetzt sind?

Stand des Wissens

Musik und Stress sind omnipräsente Begleiter im Alltagsleben. Studien haben gezeigt, dass Musik oft mit einem expliziten Ziel gehört wird, wie z.B. zur Entspannung oder zur Aufheiterung (Linnemann, Strahler, & Nater, 2016). Wird Musik ausdrücklich zu einem bestimmten Zweck gehört, zeigen sich nicht nur psychologische Effekte, indem der Hörer Entspannung oder Erregung empfindet, sondern auch endokrine Auswirkungen: die Cortisolkonzentration spiegelt hier die entsprechenden Emotionen wider. Es kann davon ausgegangen werden, dass Musik im Alltag eine stressreduzierende Rolle spielt, da sie nachweislich einen Einfluss auf die Hypophysen-Adrenokortikale-Achse (HPA-Achse) hat. Khalfa und Kollegen fanden heraus, dass durch anschließendes Musikhören nach einem Stresstest die Cortisolkonzentration deutlich schneller sank, verglichen mit der Regeneration nach Stressexposition ohne Musik (Khalifa, Dalla Bella, Roy, Peretz, & Lupien, 2003). Klinische Studien zeigten, dass Musik, die Patienten vor oder während einer medizinischen Intervention (z.B. Operationen) angeboten wurde, das Cortisollevel und damit den Stress des Patienten im Gegensatz zu PatientInnen ohne vergleichbare Intervention reduzieren konnte (Koelsch et al., 2011). Um diese klinisch relevanten Aspekte genauer zu verstehen, ist es essentiell, die psychologischen und neuronalen Prozesse genauer darzustellen. So untersuchten Linnemann und Kollegen diese Zusammenhänge mehrfach in diversen Studien, die sowohl in Alltagssituationen als auch unter Laborbedingungen stattfanden. Sie stellten unter anderem fest, dass Musik im Alltag nur stressreduzierend wirkt, wenn sie explizit mit dem Ziel der Entspannung gehört wurde (Linnemann, Ditzen, Strahler, Doerr, & Nater, 2015). Unterschiede in den Ergebnissen ergaben sich dabei durch Variationen in Stressexposition und Zeitpunkt der Musikintervention (Thoma et al., 2013).

Da die neuronalen Korrelate der Interaktion von Musik und Stress sich insbesondere in emotionsverarbeitenden Arealen wie der Amygdala, dem Hypothalamus und dem präfrontalen Kortex überschneiden, scheint es angebracht, diese Zusammenhänge auf gegenseitige Einflussnahme zu untersuchen. Aus medizinisch-gesundheitlichen Aspekten heraus bieten die Ergebnisse, dass Musik Stresserleben und -reduktion beeinflussen kann, einen relevanten Ansatz für einen Transfer in die Klinik.

Studienbegründung

Bis jetzt wurde noch keine Studie durchgeführt, die sich mit der Bildgebung neuronaler Korrelate von Musik und Stress und deren gegenseitigen Einflüsse aufeinander beschäftigt. Wir wollen einen umfangreichen Einblick gewinnen, wie sich Musik auf Stresserleben und -reduktion auf neuronaler Ebene auswirkt. Hierfür werden wir mehrere Methoden verwenden: funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) sowie die Messung elektrophysiologischer (Hautleitfähigkeit, Herzfrequenz, respiratorische Sinusarrhythmie), biochemischer (Speichelcortisol und -Alpha-Amylase) und behavioraler (Fragebögen) Daten. In vergleichbaren Studien konnte gezeigt werden, dass sich Musikhören positiv auf die Regeneration nach Stressexposition auswirkt (Khalifa et al., 2003). Da ein Einfluss auf biochemischer Ebene nachgewiesen ist, ist eine neuronale Interaktion der Prozessierung von Musik und Stress ebenfalls wahrscheinlich.

Um die neuronalen Korrelate von Musik und Stress zu untersuchen, verwenden wir insgesamt zwei Aufgaben in verschiedener Ausprägung, die während der fMRT-Messung durchgeführt werden.

Während Aufgabe (a) dazu dient, eine Stressreaktion in den ProbandInnen zu evozieren, soll innerhalb von Aufgabe (b) Stress bewusst reduziert werden. Hierfür wird von den ProbandInnen in Aufgabe (a) der stressinduzierende Stresstest „ScanSTRESS“ (Akdeniz et al., 2014) durchgeführt, der mit arithmetischen und räumlichen Rotationsaufgaben sowie visuellem negativem Feedback arbeitet. Zu erwarten ist hier eine deutliche Stressreaktion in allen gemessenen Parametern. In Aufgabe (b) müssen die ProbandInnen keine Aufgabe bearbeiten. Diese Phase ist zur Stressreduktion gedacht. Den ProbandInnen wird entweder ein Musikstück vorgespielt oder ein akustischer Kontrollstimulus. Dieser Kontrollstimulus besteht aus „natural sounds“, genauer Wasserrauschen, die ebenfalls stressreduzierend wirken, wie genauer untersucht werden konnte (Alvarsson, Wiens, & Nilsson, 2010). Hier erwarten wir eine deutlich schnellere Stressreduktion in der Kohorte, in der Musik eingesetzt wird.

Die erhobenen Messungen dienen zudem als Vorstudie für eine angedachte klinische Studie. Wir wollen untersuchen, ob Musik in einem klinischen Setting, z.B. bei Operationen einen relevanten Effekt im Sinne einer günstigeren Regeneration des Patienten nach einer Behandlung hat oder eine Therapieergänzung bilden kann.

Musik in der Medizin wird immer besser verstanden. Es konnte bereits gezeigt werden, dass Musik bei PatientInnen vor oder während einer medizinischen Intervention (z.B. Operationen) das Cortisollevel und damit den Stress der PatientInnen im Gegensatz zu PatientInnen ohne vergleichbare Intervention reduzieren konnte (Koelsch et al., 2011). Daher ist es entscheidend, die psychologischen und neuronalen Prozesse genauer mittels fMRT darzustellen, um diese klinisch relevanten Aspekte genauer zu verstehen und Musik effektiv in der Behandlung einsetzen zu können.

10. Art der Fragestellung

Vorstudie

11. Studiendesign

Querschnittstudie

Es wird eine Querschnittstudie durchgeführt, hierfür werden ProbandInnen mit und ohne musikalischer Erfahrung befragt.

12. Zeitplan

Geplanter Studienbeginn: Januar 2018

Voraussichtliches Studienende: Oktober 2018

Versuchsplanung

13. Hypothesenprüfung

In dieser Studie gehen wir von der Hypothese aus, dass Musik signifikant stärker stressreduzierend als Kontrollstimuli („natural sounds“) wirkt. Zudem stellen wir die Hypothese auf, dass diese Stressreduktion mit einer neuronalen Interaktion korreliert, die wir bildgebend darstellen wollen. Hierzu werden ProbandInnen einem stressinduzierenden Test ausgesetzt und haben anschließend die Aufgabe, sich vom zuvor induzierten Stress mithilfe von Musik oder „natural sounds“ zu entspannen bzw. selbigen zu reduzieren. Daraufhin erfolgt erneut der stressinduzierende Test in abgeänderter Form, um anschließend die vor und nach Musik bzw. „natural sounds“ gemessenen neuronalen Aktivierungsmuster vergleichen zu können. Der genaue Versuchsablauf ist in Punkt 19. „Darlegung und Angabe aller projektbedingten Handlung am Patienten oder Probanden“ dargelegt.

Folgende Erwartungen werden aufgrund des Wissenstands angenommen:

In der geplanten Studie erwarten wir, dass Musik und Stress auf dem Niveau der Amygdala, des Hypothalamus, des Nucleus accumbens und des präfrontalen Kortex interagieren sowie, dass die zusätzlich erfassten Werte entsprechende Korrelate auf ihren jeweiligen Ebenen von Stresserleben und –reduktion darstellen.

Es wurde bereits mit bildgebenden Verfahren dargestellt, dass Musikhören neben primär sensorischen Arealen, Effekte (z.B. Aktivierungen) in der Amygdala, dem Nucleus accumbens, dem Hypothalamus und dem orbitofrontalen Kortex zeigt. Diese Areale spielen auch eine wichtige Rolle bei der Emotions- und Stressregulation (Linnemann et al., 2016).

14. Hauptzielkriterien:

Nachdem in den schon vorhandenen Verhaltensexperimenten (s. Punkt 9 „Studienvorhaben“) Cortisol und Alphaamylaselevel sowie Herzrate und Hautleitfähigkeit untersucht wurden, wird zunächst die Replizierbarkeit dieser Werte im fMRT geprüft.

Aus fMRT-Sicht sind die neuronalen Korrelate des Einflusses von Musik auf Stresserleben und -reduktion die interessierende Zielgröße.

15. ProbandInnenzahl

Da für die Fallzahlberechnung in MRT-Studien keine Effektstärken sowie für das angedachte Projekt keine vergleichbaren Studien im MRT vorhanden sind, begründet sich die Stichprobengröße auf den verwendeten ProbandInnenzahlen der Studien von Nater et al. (2013) und Dedovic et al. (2005). Linnemann und Kollegen (2015) zeigten in einer vergleichbaren Stichprobe beispielsweise Effekte von Musikhören auf Cortisol- und Alpha-Amylase-Level auf. Gleiches gilt für Yu et al. (2013) welche innerhalb einer thematisch weit entfernten fMRT-Studie zu Stress signifikante Effekte im Stressnetzwerk des Gehirns aufzeigen konnten. Da sich der Aufbau der Messung der physiologischen und biochemischen Parameter der vorgestellten Studie am Aufbau dieser Studien orientiert, in denen 15 ProbandInnen pro Gruppe verwendet wurden, haben wir uns dazu entschieden 20 ProbandInnen zu nehmen. Dadurch sollen Messfehler und ProbandInnenausfälle ausgeglichen werden. Somit werden insgesamt 80 ProbandInnen in die Studie eingeschlossen.

Aus dem Studiendesign ergeben sich 4 verschiedene Gruppen. Zunächst werden die Probanden randomisiert auf die zwei unterschiedlichen akustischen Stimuli *Musik* und *natural sounds* aufgeteilt. Es entstehen somit zwei Hauptgruppen (Gruppe A und B). Die jeweiligen Hauptgruppen werden einer zweiten Teilung unterzogen (Gruppe A1, A2, B1, B2), die aus dem Ablauf der Stressinduktion resultiert. Wie in Punkt 19 genauer dargestellt werden zwei verschiedenen Stresstests zur Stressinduktion verwendet. Um Effekten in der Auswertung vorzubeugen sollen die zwei Stresstests pseudorandomisiert angeboten werden:

Gruppe A1: Stressinduktion – Musikintervention – Stressinduktion 2

Gruppe A2: Stressinduktion 2 – Musikintervention – Stressinduktion

Gruppe B1: Stressinduktion – natural sounds – Stressinduktion 2

Gruppe B2: Stressinduktion 2 – natural sounds - Stressinduktion

16. Besonders schutzbedürftige Personen

Keinen Einschluss von Minderjährigen und nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen.

17. Einschluss- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Alter zwischen 18 und 29 Jahren,
- Rechtshändigkeit (Edinburgh Händigkeitstest)
- Deutsch als Muttersprache
- normale oder korrigierte Sehstärke

Ausschlusskriterien

- Drogen- und Alkoholabusus
- neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen
- körperliche Erkrankungen, die nach Art und Schwere mit den geplanten Untersuchungen interferieren, Einfluss auf die zu untersuchenden Parameter haben können oder die ProbandInnen während des Untersuchungsablaufs gefährden könnten
- medizinische Kontraindikationen gegen die Durchführung einer fMRT-Untersuchung (z.B. Metallteile im Körper wie Implantate, Herzschrittmacher, Infusionspumpen, chirurgische Schrauben oder Platten nach Knochenbruch, Metallsplitter, Spirale bei Frauen, etc.)

- Lese – Rechtschreibschwäche
- Schwangerschaft
- Unfähigkeit, das Studienprotokoll einzuhalten

Der Ein- und Ausschluss in die fMRT-Untersuchung erfolgt unter Zuhilfenahme eines Zusatzfragebogens (siehe Anhang II.) der insbesondere die möglichen medizinischen Kontraindikationen gegen die Durchführung der fMRT-Untersuchung aufzeigt.

Als Einschlusskriterium wird außerdem ein Alter der ProbandInnen zwischen 18 und 29 Jahren festgelegt. Studien haben gezeigt, dass die funktionellen Aktivierungsmuster, gemessen mittels fMRT, in Abhängigkeit zum Alter der untersuchten ProbandInnen stehen und es für gewöhnlich zu einer Reduktion des BOLD-Signals bei älteren ProbandInnen kommt (z.B. Hesselmann, Zaro Weber, Wedekind, Krings, Schulte, Kugel, Krug, Klug & Lackner, 2001). Um potentielle Störvariablen auszuschließen, werden folglich nur ProbandInnen im Alter zwischen 18 und 29 Jahren in die hier beschriebene Studie aufgenommen.

18. Darlegung des statistischen Auswerteverfahrens

Die Auswertung der MRT-Daten erfolgt mit den Programmpaketen SPM12 und MURFI. Die biochemischen Daten werden mittels Immunoassays ausgewertet. Zusätzlich und für die elektrophysiologischen und behavioralen Daten werden Statistikpakete in Python und Matlab verwendet.

1. Zur Überprüfung des Transfers des Paradigmas in das fMRT-Setting werden die behavioralen, elektrophysiologischen und biochemischen Daten der ProbandInnen zwischen dem hier vorgestellten Projekt und vorangegangenen Studien ohne fMRT-Setting verglichen. Nur wenn die Ergebnisse zwischen vorangegangener Studien ohne fMRT (Linnemann und Kollegen 2015) und unseren Ergebnissen keinen signifikanten Unterschied aufweisen ist eine weitere Analyse der Daten und die Fortführung des Projektes sinnvoll. Hierzu werden die entsprechenden behavioralen, elektrophysiologischen und biochemischen Daten zunächst einzeln ausgewertet. Dafür wird die „area under the curve (AUC)“ berechnet, welche Veränderungen in biologischen Systemen über die Zeit hinweg erfasst, um so einen vergleichbaren Verlaufparameter zu ermitteln. Zur Bestimmung des Ausmaßes der Stressreaktion werden weiterhin für dieselben Variablen Maximal- (Werte nach Stressinduktion minus Basisrate vor Stressinduktion) und Erholungswerte (Basisrate nach Stressinduktion minus Werte nach Stressinduktion) erfasst. Die entsprechenden berechneten Werte AUC, Maximal- und Erholungswert für die elektrophysiologischen und biochemischen Daten sowie die behavioralen Daten werden anschließend mit den entsprechenden Daten früherer Studien verglichen und auf Interaktionen und Effektunterschiede untersucht. Um diese Daten mit den Daten früherer Studien vergleichen zu können, werden uns die Rohdaten von Nater et al. (2013) zur Verfügung gestellt. Diese sowie die im geplanten Projekt erworbenen Daten werden in einer ANCOVA verwendet um die Replizierbarkeit zu prüfen. Ziel hierbei ist es, zu untersuchen, inwieweit ein Transfer des beschriebenen Studienvorhabens in ein MRT-Setting möglich ist. Außerdem sollen durch den Vergleich der Stimulusbedingungen (Musikintervention vs „natural sounds“) unterschiedliche Ergebnisse erhalten werden, die die Hypothese stützen, dass Musik deutlich stressreduzierender im Vergleich zu „natural sounds“ wirkt.

2. Die Messung mittels fMRT erfasst Werte in Regionen, die zuvor näher spezifiziert wurden (s. Punkt 13 „Hypothesenprüfung“). Genauer sind dies Areale, welche in Verbindung mit der Entstehung und dem Erleben von Stress sowie dessen Reduktion stehen: Nucleus accumbens, Hypothalamus, präfrontaler Kortex (insbesondere der cinguläre Kortex) und Amygdala. Diese Areale werden hypothesengeleitet, basierend auf einer strukturellen bzw. anatomischen Aufnahme jedes/r ProbandIn, definiert.

Für jedes dieser Areale werden zwei Werte berechnet: Zeitverläufe der neuronalen Aktivierung während eines Paradigmas (Stressinduktion, Stressreduktion) und Gesamtveränderung der neuronalen Aktivierung über das jeweilige Paradigma hinweg. Anschließend findet ein Vergleich dieser Werte zwischen den Experimentalbedingungen Musik und „natural sounds“ statt.

Die Auswertung der funktionellen und der strukturellen Messdaten erfolgt dabei nach den anerkannten fachlichen Standards: Vorverarbeitung und Statistik mithilfe des Software-Pakets

Belastung und Risiko

19. Darlegung und Angabe aller projektbedingten Handlung am Patienten oder Probanden

Alle ProbandInnen werden einmalig das unten aufgelistete Verfahren durchlaufen, wobei dies stets in der hier dargelegten Reihenfolge stattfindet. Der Ablauf der fMRT-Messung gestaltet sich wie folgt: Gemäß dem Paradigma des stressinduzierenden Stresstests „ScanSTRESS“ werden die ProbandInnen diesen für ca. 11 Minuten bearbeiten. Anschließend folgt eine 10-minütige Phase der Stressreduktion, in der die ProbandInnen keinerlei praktische Aufgabe durchzuführen haben, sondern sich darauf konzentrieren sollen sich zu entspannen. Diese Stressreduktion wird gefolgt von einer weiteren Stressinduktion (ca. 11 Minuten), erneut anhand des „ScanSTRESS“, der jedoch leicht abgewandelt wird, damit kein Habituationseffekt entsteht. Eine Speichelcortisolentnahme findet einmal zu Beginn der Untersuchung außerhalb des MRT und im MRT jeweils nach den verschiedenen Phasen (Stressinduktion – Stressreduktion - Stressinduktion 2) statt. Die Entnahme benötigt jeweils ca. 2 Minuten, sodass eine Gesamtzeit von 8 Minuten dazukommt. Zu den Zeitpunkten der Speichelentnahme liegen die ProbandInnen weiterhin im MRT. Zeitgleich mit der Speichelentnahme findet auch die subjektive Stressevaluation mittels einer visuellen Analogskala (VAS) (siehe Anhang VI) statt. Die ProbandInnen werden also insgesamt ca. 50 Minuten im MRT verbringen. Des Weiteren finden vor und nach der Instruktion sowie nach jeder der zwei Stressinduktionen eine Evaluation des emotionalen Zustands mit Hilfe des *State-Trait-Angst-Inventar-State Version* (s. Punkt 19.1) statt. Mit einer Vor- und Nachbereitungszeit von ca. 20 Minuten ergibt sich eine Gesamtdauer von einer Stunde und 10 Minuten.

19.1 Vorbereitung

Am Vortag der Untersuchung erfolgt eine Aufklärung der ProbandInnen über den Ablauf und die Risiken der Untersuchung (siehe Anhang II.). Eine Einwilligung hinsichtlich der Studienteilnahme (Einwilligungserklärung, siehe Anhang II.) wird den ProbandInnen mitgegeben, um sie nach reiflicher Überlegung am Tag der Untersuchung mitzubringen und im Falle der Teilnahme die Einwilligung zu unterschreiben.

Im Anschluss werden die ProbandInnen auf ihre Eignung zur Teilnahme an der Studie getestet. Es wird eine Befragung der ProbandInnen durchgeführt, um sicher zu stellen, dass sich keine Metall-objekte im oder am Körper befinden bzw. Krankheiten vorliegen die ein Ausschlusskriterium für die Studie darstellen (siehe Anhang II.)

Damit sich die ProbandInnen während der funktionellen MRT Messung auf die dargebotenen Aufgaben konzentrieren, wird ihnen am Tag der Untersuchung erklärt, dass die besonders gewissenhafte und korrekte Lösung der Aufgaben essentiell für die anschließende Auswertbarkeit der gemessenen Daten ist. Ebenfalls wird kurz der Ablauf der Untersuchung gemäß der Aufklärung vom Vortag rekapituliert.

Weiterhin werden die ProbandInnen gebeten eine Anzahl von Fragebögen zu bearbeiten. Zum einen wird der *State-Trait-Angst-Inventar-State Version* (STAI-S; Laux, Glanzmann, Schaffner, & Spielberger, 1981; Spielberger, Gorsuch, & Lushene, 1970) (Anhang III), der mit Hilfe von jeweils 20 Items Ängstlichkeit als vorübergehender emotionalen Zustand (State) misst. Zur Erfassung akuter Veränderungen von Ängstlichkeit als ein Aspekt der psychologischen Stressreaktivität wird der STAI-State vor und nach der Instruktion sowie nach den beiden stressinduzierenden Tests eingesetzt. Für die Bearbeitung des Fragebogens müssen ca. 2 Minuten aufgewendet werden. Zum anderen sollen die ProbandInnen auf allgemeines Stressempfinden untersucht werden und hierzu den Fragebogen *12-item Screening Scale of the Trier Inventory for the Assessment of Chronic Stress*, *TICS-SSCS* (Schulz, Scholtz, Becker, 2004)(siehe Anhang IV.) ausfüllen. Der Test orientiert sich an dem *Trier Inventory for Chronic Stress* (TICS). TICS konzentriert sich auf folgende Aspekte von chronischem Stress: chronischer Zweifel, Überarbeitung, Überforderung am Arbeitsplatz, extremer sozialer Stress und fehlende soziale Beachtung. Zum Ausschluss von affekteingeschränkten Personen wird abschließend der *Beck Depression Inventory II* (Beck, Steer, Brown, 1996) (siehe

Anhang V.) eingesetzt. Dieser Test dient der Beurteilung einer Depression gemäß den Depressionskriterien nach DSM- IV. Für diese beiden Fragebögen sind insgesamt weitere sechs Minuten einzurechnen. Diese beiden Tests werden einmalig vor der MRT-Untersuchung durchgeführt.

19.2 Bildgebungsteil

Während des Bildgebungsteils liegt der/ die ProbandIn entspannt auf dem Untersuchungstisch im MRT. Der Kopf der ProbandInnen wird mit Schaumstoff rechts und links in der Kopfspule während der Untersuchung gepolstert um Bewegungsartefakte zu vermeiden und die Lautstärkebelastung für die ProbandInnen zu minimieren. Im Rahmen der MRT-Untersuchung werden die unten beschriebenen Paradigmen gemessen (siehe 19.2.1, 19.2.2).

Die verwendeten MRT-Sequenzen entsprechen den vom Hersteller empfohlenen Standard-Sequenzen. Neben den funktionellen Sequenzen wird eine anatomische, T1-gewichtete 3D-Aufnahme des Schädels akquiriert (ca. 5 Min).

Die sich anschließenden fMRT-Sequenzen dauern zusammen max. 40 Minuten, so dass sich, inkl. Lagerung der ProbandInnen und Beantwortung der VAS, des STAI und Entnahmen der Cortisolproben, eine Messzeit von max. 50 Minuten im MRT-Scanner pro Proband ergibt. Die Untersuchungen werden an einem 3 Tesla MR-Scanner (Siemens Magnetom Trio) am Fachbereich Medizin, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Marburg durchgeführt. Die ProbandInnen liegen während der Untersuchung bequem im MR-Scanner. Das Paradigma wird mittels Projektion über ein Projektor-Spiegel-System präsentiert. Eine Beobachtung der ProbandInnen im MRT ist über eine Kamera immer gewährleistet.

19.2.1 Strukturelles MRT

Zu Beginn des Experiments wird eine Localiser-Sequenz gemessen, woraufhin die strukturelle T1-gewichtete MRT-Messung folgt, diese Messungen dauern ca. 5 Minuten.

19.2.2 Funktionelles MRT

(a) Stressinduktion

Während der fMRT-Messungen wird ein Paradigma in einem Blockdesign präsentiert. Genauer besteht das Paradigma aus einer Aktivierungs- und Kontrollbedingung, welche in Blöcken alternieren. Jeder Block beginnt mit einer 5-sekündigen Instruktionsphase, in welcher die Art des nachfolgenden Blocks genannt wird. Anschließend folgt die jeweilige Aufgabe (Aktivierung oder Kontrolle) für 60 Sekunden. Insgesamt besteht das Paradigma aus 8 Blöcken (4 Aktivierungs- und 4 Kontrollblöcke) und hat somit eine Gesamtlänge von ca. 11 Minuten. In der Aktivierungsbedingung absolvieren die Probanden entweder eine arithmetische oder eine räumliche Rotationsaufgabe unter Zeitdruck, welcher mittels eines Countdown evoziert wird. Die Antworten der ProbandInnen werden mittels einer Tastatur erfasst und von zwei Beobachtern hinsichtlich Korrektheit und Zeit über die gesamte Messung hinweg evaluiert. Die Evaluation der Beobachter wird mittels Videoübertragung den ProbandInnen im MRT präsentiert und ist primär negativen Charakters. Zusammen soll dies zu einer erhöhten Stressinduktion beitragen (Akdeniz et al., 2014).

In der Kontrollbedingung besteht die Aufgabe der ProbandInnen darin, Figuren oder Zahlen zuzuordnen. Dabei werden die Beobachter auch mittels Videoübertragung präsentiert, agieren aber passiv und vollziehen keine Evaluation. Weiterhin besteht auch kein Zeitdruck. Ablauf und Zeit sind dabei identisch mit den Blöcken der Aktivierungsbedingung.

Das stressinduzierende Paradigma findet zweimal statt: einmal zu Beginn der fMRT-Untersuchung und einmal nach fMRT-Teil (b): Musik-/ Entspannungsphase, Stressreduktion. Innerhalb der zweiten Durchführung der Stressinduktion wird eine andere Variante des Stresstests genutzt um Habituationseffekte zu vermeiden.

(b) Musik-/ Entspannungsphase, Stressreduktion

Innerhalb des zweiten fMRT-Paradigmas, der Stressreduktion, sollen sich die ProbandInnen aktiv entspannen bzw. den zuvor erlebten Stress reduzieren. Es erfolgt keine weitere Instruktion und es besteht keine weitere Aufgabe. Neben dieser initialen Anleitung wird ihnen während der 10-minütigen Dauer des Paradigmas ein Musikstück oder ein auditorischer Kontrollstimulus mittels fMRT-

kompatiblen Kopfhörern präsentiert. Der auditorische Kontrollstimulus ist über Probanden hinweg identisch („natural sounds“). Gleiches gilt für den Musikstimulus. Selbiger wurde gemäß der früheren Studien zu Musik und Stress von Nater et al. (2013, zit. nach Thoma et al., 2013) ausgewählt, um bei den Studienergebnissen eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen. Es wird das Musikstück 'Miserere' von Allegri (CD Gimell 454 939-2) verwendet. Dieser Teil findet einmalig zwischen den Phasen der Stressinduktion statt.

19.3 Messung behavioraler, elektrophysiologischer und biochemischer Daten

Die elektrophysiologischen Daten, Hautleitfähigkeit, Herzfrequenz und respiratorische Sinusarrhythmie, werden parallel zur fMRT-Messung fortlaufend erhoben, um die entsprechenden kardiorespiratorischen und elektrodermalen Parameter zeitgetreu aufzuzeichnen. Dazu werden die ProbandInnen mit MRT-kompatiblen elektrophysiologischen Messgeräten (EKG, Pulsoxymeter sowie Elektroden zur Messung der Hautleitfähigkeit) ausgestattet, die während der gesamten Zeit, während die ProbandInnen im MRT liegen, Werte ableiten.

Zu den unter Punkt 19 genau beschriebenen vier Zeitpunkten findet eine Sputumsgewinnung, mittels einer Watterolle statt, welche den ProbandInnen innerhalb von Pausen der fMRT-Messung im MRT gereicht wird. Dabei wird die Watterolle von den ProbandInnen für eine Minute vorsichtig gekaut und danach in einem Plastikröhrchen platziert. Die Proben werden anschließend bei einer Temperatur von -20 C° bis zum Zeitpunkt der biochemischen Analyse gelagert. Freies Speichelkortisol und Alpha-Amylase werden mittels eines kommerziell erhältlichen ELISA und einer enzym-kinetischen Methode mit Reagenzien von Roche (Roche, Mannheim) ermittelt, wobei alle Proben von einem/einer ProbandIn innerhalb eines Durchgangs analysiert werden, um die Errorvarianz bedingt durch die Ungenauigkeit des Intraassays zu verringern. Während der Sputumsgewinnung findet außerdem jeweils die Erhebung der subjektiven Stressempfindens statt. Selbige beinhalten das subjektive Stressempfinden und werden mittels einer visuellen Skala, genauer *Visuelle Analogskalen* (VAS), erfasst (siehe Anhang VI): Anhand von zwei Items werden Stress und Müdigkeit bewertet. Die Skalen dienen der Messung der subjektiven Wahrnehmung des Stressors. Für die Bearbeitung des Fragebogens muss ca. 1 Minute aufgewendet werden. Da die ProbandInnen die Watterolle zur Speichelgewinnung ebenfalls für eine Minute im Mund behalten müssen, bietet es sich an, dass sie während der Probenabgabe, also während sie die Watterolle im Mund haben, die Angaben zum subjektiven Stressempfinden mit einem Stift auf die visuelle Analogskala einzeichnen. Anschließend erfolgt die Messung der Ängstlichkeit als emotionaler Zustand mittels des STAI-S.

19.4 Nachbereitung

Im Anschluss an die Messung im MRT werden die ProbandInnen aus dem MRT und über das stress-induzierende Paradigma aufgeklärt.

20. Abbruchkriterien

Die ProbandInnen können jederzeit und ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden bzw. jeden Teil der Untersuchung (einschließlich MRT-Messung) abbrechen. Während der MRT-Untersuchung haben die ProbandInnen durch Betätigung eines Notfallknopfes jederzeit die Möglichkeit das Experiment zu beenden. Zusätzlich wird, wenn möglich (z.B. in kleinen Messpausen), die ProbandInnen immer wieder gefragt, wie sie sich fühlen, um Zwischenfällen vorzugreifen.

21. Welche Art der Dokumentation ist vorgesehen?

Die Fragebögen sind im Anhang enthalten. Die darauffolgende Dokumentation erfolgt elektronisch und anonymisiert.

22. Wie viele Studien werden in Ihrer Klinik/Abteilung an gleichen Patientengruppen der gleichen Indikation durchgeführt; Angabe der Anzahl konkurrierender Studien/Projekte
Keine.

23. Rekrutierung

Dauer der Rekrutierung: November 2017 – August 2018
Rekrutierungsort: Marburg

Rekrutierungsverfahren: Email an den Studenten- und Mitarbeiterverteiler der Philipps-Universität Marburg (siehe Anhang VIII.), Aushänge an der Philipps Universität Marburg (siehe Anhang VII.)

24. Aufwandsentschädigung für Patienten/Probanden

Die ProbandInnen erhalten eine Aufwandsentschädigung in Form von Versuchspersonenstunden oder werden mit 10€ / Stunde entlohnt. Da die Studie sich auf 1h10min Gesamtdauer (MRT-Zeit: 50min, Vor/Nachbereitung: 20min) beläuft, rechnen wir mit einer Aufwandsentschädigung von ca. 12,00€. Zusätzlich können die ProbandInnen wählen ob sie stattdessen, als Aufwandsentschädigung, eine CD mit ihren strukturellen Daten erhalten wollen.

C. Aufklärung und Zustimmung

25. Aufklärungsblatt, Einwilligungserklärung

Die ProbandInnen werden ausführlich mittels einer schriftlichen Probandeninformation (Anhang I.) über den Sinn der Untersuchung und die Risiken der Teilnahme vom Studienleiter aufgeklärt. Vor Beginn der Untersuchung muss jede/r ProbandIn eine schriftliche Zustimmung erteilen. In der Probandeninformation wird darauf hingewiesen, dass es sich bei der Studie um eine Forschungsstudie handelt und somit keine neuroradiologische Befundung der MR-Bilder im Sinne einer klinisch orientierten Diagnostik stattfindet. Dennoch wird darauf eingegangen, dass es vorkommen kann, dass in den MR-Bildern Signalauffälligkeiten entdeckt werden, die eine mögliche klinische Relevanz haben („Zufallsbefund“). Es wird klargestellt, dass, falls sich bei der Untersuchung Anhaltspunkte für einen Zufallsbefund ergeben, die Versuchsleiter die ProbandInnen persönlich darüber informieren und eine neuroradiologische Diagnostik empfehlen.

26. Wer informiert/ wer klärt auf?

Die Aufklärung über die Studie wird vom Studienleiter durchgeführt. Der Studienleiter unterzeichnet das Einwilligungsformular nach der Unterzeichnung durch die ProbandInnen. Der aufklärende Studienleiter wird sicherstellen, dass der Inhalt des Informationsblattes von den ProbandInnen vollständig verstanden wird. Das Original der unterzeichneten Einwilligung bleibt beim Untersucher, eine Kopie erhält der/die ProbandIn.

D. Datenschutz

27. Datensammlung

Die Daten werden anonymisiert, wodurch keine Zuordnung der Identität der Probanden ohne Schlüsselliste erfolgen kann. Dazu werden die Probanden gebeten 5 Zahlen ihrer Wahl von 0 bis 100 mit zwei frei gewählten Großbuchstaben zu kombinieren (***** XX).

28. Speicherung und Übermittlung

Alle in den Computer eingegebenen Daten sind nur anhand der ProbandInnen-Nummer identifizierbar, so dass sichergestellt wird, dass die Identität der ProbandInnen nicht zuzuordnen bleibt. Die Verbindung zwischen Messdaten und ProbandInnenidentität kann nur mit einer Schlüsselliste hergestellt werden. Diese wird getrennt von den Messdaten aufbewahrt und zwei Jahre nach Abschluss der Untersuchung gelöscht. Die ProbandInnen werden schriftlich darüber informiert, dass die Daten in einem Computer gespeichert und analysiert werden und dass die vertrauliche Behandlung entsprechend der Datenrechtslage gewahrt bleibt.

29. Information des Hausarztes/ behandelnden Arztes (Schweigepflichtenbindung)

Keine.

Referenzen

- Alvarsson, J. J., Wiens, S., & Nilsson, M. E. (2010). Stress recovery during exposure to nature sound and environmental noise. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 7(3), 1036–1046. <https://doi.org/10.3390/ijerph7031036>
- Akdeniz, C., Tost, H., Streit, F., Haddad, L., Wüst, S., Schäfer, A., ... Meyer-Lindenberg, A. (2014). Neuroimaging Evidence for a Role of Neural Social Stress Processing in Ethnic Minority-Associated Environmental Risk. *JAMA Psychiatry*, 71(6), 1–9. <http://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.35>
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). Beck depression inventory-II. San Antonio, 78(2), 490-8.
- Hinds, O., Ghosh, S., Thompson, T. W., Yoo, J. J., Whitfield-Gabrieli, S., Triantafyllou, C., & Gabrieli, J. D. E. (2011). Computing moment-to-moment BOLD activation for real-time neurofeedback. *NeuroImage*, 54(1), 361–368. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.060>
- Khalfa, S., Dalla Bella, S., Roy, M., Peretz, I., & Lupien, S. J. (2003). Effects of Relaxing Music on Salivary Cortisol Level after Psychological Stress. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 999(December), 374–376. <http://doi.org/10.1196/annals.1284.045>
- Koelsch, S. (2011). Toward a neural basis of music perception - a review and updated model. *Frontiers in Psychology*, 2(JUN), 1–20. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00110>
- Koelsch, S., Fuernmetz, J., Sack, U., Bauer, K., Hohenadel, M., Wiegel, M., ... Heinke, W. (2011). Effects of music listening on cortisol levels and propofol consumption during spinal anesthesia. *Frontiers in Psychology*, 2(APR), 1–9. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00058>
- Lederbogen, F., Kirsch, P., Haddad, L., Streit, F., Tost, H., Schuch, P., ... Meyer-Lindenberg, A. (2011). City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans. *Nature*, 474(7352), 498–501. <http://doi.org/10.1038/nature10190>
- Linnemann, A., Ditzen, B., Strahler, J., Doerr, J. M., & Nater, U. M. (2015). Music listening as a means of stress reduction in daily life. *Psychoneuroendocrinology*, 60, 82–90. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.06.008>
- Linnemann, A., Strahler, J., & Nater, U. M. (2016). The stress-reducing effect of music listening varies depending on the social context. *Psychoneuroendocrinology*, 72, 97–105. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.06.003>
- Schulz, P., Scholtz, W., Becker, P. Trier inventory for the assessment of chronic stress (in German) Goettingen Hogrefe 2004.
- Thoma, M. V., La Marca, R., Brönnimann, R., Finkel, L., Ehlert, U., & Nater, U. M. (2013). The Effect of Music on the Human Stress Response. *PLoS ONE*, 8(8), 1–12. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0070156>
- Yu, H., Chen, X., Liu, J., & Zhou, X. (2013). Gum Chewing Inhibits the Sensory Processing and the Propagation of Stress-Related Information in a Brain Network. *PLoS ONE*, 8(4), 2–9.

<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0057111>