

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

A. Formales

1. Titel der Studie

The networks they are a-changin' – Eine Pilotstudie zur Feststellung von unterschiedlichen Konnektivitäten im auditorischen Netzwerk bei der Verarbeitung von Sprache, Gesang und Musik im Vergleich zwischen Musikern und Linkshändern gegenüber rechtshändigen nicht-Musikern

2. Verantwortlicher Studienleiter in Marburg

Name, Titel: XXXX
Klinik/ Institution: Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Philipps-Universität Marburg
Adresse: XXXX
Telefonnummer: XXXX
Fax: XXXX
Email: XXXX

3. Sonstige Beteiligte am Marburger Prüfzentrum

XXXX

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

9.1 Forschungsfrage

Die folgende Studie soll neuronale Konnektivitätsunterschiede bei der Verarbeitung von Sprache, Gesang und Musik in Arealen des primären und sekundären auditorischen Kortex untersuchen. Bezogen darauf soll der Einfluss von Händigkeit (Rechts- gegenüber Linkshändern) und musikalischem Training (Musiker gegenüber nicht-Musikern) auf inter- und intrahemisphärische Konnektivitäten betrachtet werden. Hierzu werden Daten durch kombinierte Messung von funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) und Elektroenzephalographie (EEG) unter den folgenden Fragestellungen erhoben:

1. Wie verändert der zunehmende Grad an Musikalität, der durch die präsentierten Stimuli von Sprache zu Musik manipuliert wird, die Konnektivität zwischen Arealen des auditorischen Kortex?
2. Weisen Linkshänder bzw. Musiker andere Modelle der Konnektivität als Rechtshänder bzw. nicht-Musiker auf?

9.2 Stand des Wissens

Die Kernareale des auditorischen Kortex umfassen den primären auditorischen Kortex (PAC), welcher anatomisch betrachtet dem Heschel'schen Gyrus (HG) entspricht (Da Costa et al., 2011), sowie daran angrenzend innerhalb des superioren temporalen Gyrus (STG) das Planum Temporale (posteriorer STG) und Planum Polare (anteriorer STG) (Zatorre, 2002). Während innerhalb des PAC eine tonotopische Abbildung auditorischer Stimuli in ihren Frequenzspektren erfolgt (Humphries, Liebenthal, & Binder, 2010), reagieren die benachbarten sekundären Areale auf Modulationen spektrotemporaler Eigenschaften der Stimuli (Norman-Haignere, Kanwisher, & McDermott, 2015). Studien der letzten Jahre haben darüber hinaus vielfach gezeigt, dass die kortikale Prozessierung von Sprache und Musik teilweise in unterschiedlichen neuronalen Korrelaten des nicht-primären auditorischen Kortex stattfindet. So konnten unter anderem Rogalsky und Kollegen (2011) mittels fMRT nachweisen, dass gesprochene Sätze vermehrt ventrolaterale Areale und im Gegensatz dazu Melodien eher dorsomediale Bereiche des STG aktivieren. Auch in aktivierten Überlappungsbereichen von Sprache und Musik konnten mit Hilfe von detaillierteren Multivoxel-Pattern-Analysen (MVPA) unterscheidbare Aktivierungsmuster für beide Stimuli sichtbar gemacht werden (Norman-Haignere et al., 2015; Rogalsky et al., 2011). Ebenso wurden hemisphärische Lateralisierungseffekte berichtet, welche vermuten lassen, dass die Verarbeitung von Sprache eher linkslateralisiert ist, während die Prozessierung von Musik zu einem größeren Anteil innerhalb der rechten Hemisphäre stattfindet (Josse & Tzourio-Mazoyer, 2004; Tervaniemi, 2006).

Ein Faktor, der die neuronale Aktivierung bei der Verarbeitung von Sprache und Musik beeinflusst, ist musikalisches Training. Angulo-Perkins et al. (2014) stellten fest, dass sich Aktivierungsmuster bei Musikern im Vergleich mit nicht-Musikern dahingehend unterscheiden, als dass das musiksensitive Gebiet des Planum Polare (PP) bei Musikern häufiger bilateral aktiviert war. Zudem zeigten sprachsensitivere Areale hin zum Planum Temporale (PT) auch bei der Verarbeitung musikalischer Stimuli eine Aktivierung. Folglich erscheint es naheliegend, dass bei Musikern die übliche Unterscheidbarkeit der Aktivierungsmuster bei der Verarbeitung von Sprache und Musik im auditorischen Kortex geringer ausfällt und dass musikalische Stimuli vermehrt wie sprachliche Reize prozessiert werden.

9.3 Studienbegründung

Die Unterschiede zwischen Sprache und Musik lassen sich auf ihre spektrotemporalen Eigenschaften zurückführen. Die Verarbeitung von Gesprochenem als eine sich schnell ändernde

Abfolge von Breitbandtönen erfordert eine hohe temporale Auflösung, wohingegen die langsameren und feineren Frequenzänderungen der tonalen Muster von Musik eine gute spektrale Auflösung verlangen (Zatorre, Belin, & Penhune, 2002). Betrachtet man Gesang als Reiz, welcher anteilig spektrotemporale Eigenschaften sowohl von Musik, als auch von Sprache enthält, so kann eine Stimulusabfolge von Sprache über Gesang hin zu Musik einen über die Stimuli zunehmenden Grad an Musikalität definieren.

Unseres Wissens nach wurden bisher vor allem neuronale Aktivierungsunterschiede zwischen Sprache und Musik diskutiert. Weniger Augenmerk wurde auf Veränderungen der Konnektivität zwischen den Regionen des auditorischen Kortex gelegt. Der über die verwendeten Stimuli erzeugte Grad an Musikalität, welcher letztlich Veränderungen der beiden zugrundeliegenden spektralen und temporalen Modalitäten widerspiegelt, sollte entsprechend messbare exzitatorische/inhibitorische neuronale Konnektivitätsänderungen hervorrufen.

Eine gesamtheitliche Betrachtung von Konnektivitäten innerhalb und zwischen den bilateralen auditorischen Kortizes würde auch einen Beitrag zu vorgeschlagenen und immer noch gegensätzlich diskutierten Lateralisierungseffekten bei Sprache und Musik leisten. So werden beispielsweise unterschiedliche Lateralisierungsschwerpunkte bei spektraler und temporaler Auflösung erwähnt und folglich in Zusammenhang gebracht mit hemisphärischen Dominanzen bei der Verarbeitung von Musik und Sprache (Scott & McGettigan, 2013; Zatorre et al., 2002).

Musikalisches Training verändert Aktivierungsmuster bei der Verarbeitung von Musik und Sprache. Auch hier wurde jedoch noch kein Schwerpunkt auf die Erforschung neuronaler Konnektivitätsmuster gelegt, welche diese Studie zu beantworten versucht. Ebenso werden in kognitionswissenschaftlichen Studien häufig linkshändige ProbandInnen ausgeschlossen, da in vielen Bereichen gezeigt werden konnte, dass bei Linkshändern die neuronale Prozessierung sensorischen Inputs von der beobachteten rechtshändigen Norm abweicht (siehe z.B. Pujol, Deus, Losilla, & Capdevila, 1999). Diese zu den Daten hinzukommende Varianz soll oft vermieden werden. Allerdings wird mittlerweile vermehrt auf den wichtigen informativen Mehrwert der Inklusion von Linkshändern zum Verständnis von Hirnfunktionen hingewiesen, vor allem was Lateralisierungsstudien betrifft (Willems, Der Haegen, Fisher, & Francks, 2014). Da wir uns in dieser Studie für Lateralisierungseffekte interessieren, erscheint die Erweiterung der Fragestellung um eine linkshändige ProbandInnengruppe sinnvoll.

Die in der Studie angestrebte kombinierte Messung mittels EEG und fMRT kann als fortschrittlich angesehen werden, da die untersuchten neuronalen Prozesse sowohl in hoher zeitlicher (EEG) als auch räumlicher (MRT) Auflösung gemessen werden. Eine Kombination vereint folglich die Vorteile beider Messmethoden und kann bezogen auf den räumlich-zeitlichen Informationsaustausch neuronaler Korrelate validere Aussagen treffen.

Darüber hinaus können sich aus derartigen grundlagenwissenschaftlichen Forschungsergebnissen auch klinische Anwendungsmöglichkeiten ergeben, wie beispielsweise im Bereich der Verbesserung von Cochlea-Implantaten oder der Therapie von Hörstörungen oder Autismus-Spektrum-Störungen. Ebenso leisten sie einen Beitrag zum besseren Verständnis bestimmter psychiatrischer Erkrankungen.

10. Art der Fragestellung

Grundlagenwissenschaftliche Pilotstudie mit gesunden ProbandInnen

11. Studiendesign

Experimentelle Studie mit pseudorandomisierten und ausbalancierten Bedingungen sowie zeitlichen Abfolgen

12. Zeitplan

Geplanter Studienbeginn: März 2018

Voraussichtliches Studienende: Februar 2019

Versuchsplanung

13. Hypothesenprüfung

Unsere erste Hypothese ist, dass sich bei der Verarbeitung von Sprache, Gesang und Musik veränderte neuronale Konnektivitäten zwischen Arealen des primären und sekundären auditorischen Kortex beobachten lassen. Aufbauend auf der Beantwortung der ersten Fragestellung nimmt unsere zweite Hypothese an, dass Linkshänder und Musiker andere Modelle der Konnektivität sowohl intra- als auch interhemisphärisch zeigen als die rechtshändige Normgruppe ohne musikalisches Training. Es werden hierzu insgesamt 3 ProbandInnengruppen rekrutiert, die sich hinsichtlich der Händigkeit (Links- vs. Rechtshänder) und musikalischem Training (Musiker vs. nicht-Musiker) unterscheiden.

Die verwendeten Stimuli sind der Studie von Angulo-Perkins et al. (2014) entnommen. Um semantische Aspekte sowie Geschlechts-Bias auszuschließen, wurden Sätze/Gesänge in verschiedenen Sprachen aufgezeichnet und ausgeglichen von Frauen wie Männern gesprochen/gesungen. Ebenso handelt es sich bei den Melodien um Ausschnitte neuer Kompositionen, gespielt auf verschiedenen Instrumenten, um Bekanntheit auszuschließen.

Für die Hypothesenprüfung interessierende Areale sind der HG, das PP und PT, da es sich hierbei um die auditorischen Kerngebiete handelt, in denen die unimodale kortikale Prozessierung auditorischer Stimuli jenseits höherer, komplexerer Kortexareale stattfindet. Außerdem werden diese Gebiete in der Literatur in Bezug auf Unterschiede bei der Verarbeitung von Musik und Sprache vielfach berichtet (s. Abschnitt 9.2). Bilateral betrachtet ergeben sich insgesamt 6 Regionen, welche während des Hörens der genannten Stimuli mittels fMRT gescannt werden sollen und zwischen denen im Folgenden hypothesengeleitet Konnektivitätsmodelle aufgestellt werden. Mit Hilfe des Analysewerkzeugs des "dynamic causal modelling" (DCM) nach Friston et al. (Friston, Harrison, & Penny, 2003) werden sogenannte Gewinnermodelle ermittelt, welche am besten die in den 3 ProbandInnengruppen aufgenommenen Daten erklären. Die gefundenen Konnektivitäten werden daraufhin verglichen (rechtshändige Musiker vs. rechtshändige nicht-Musiker, bzw. linkshändige nicht-Musiker vs. rechtshändige nicht-Musiker) und geprüft, ob Linkshänder, bzw. Musiker andere Konnektivitätsmodelle gegenüber der Normgruppe aufweisen.

14. Hauptzielkriterien

Mit der ersten Fragestellung der Studie sollen bezogen auf die Stimuli (Sprache, Gesang, Musik) grundlegende Konnektivitäten im auditorischen Kortex untersucht werden. Die darauf aufbauende zweite Forschungsfrage soll dahingehend einen wichtigen informativen Mehrwert zu inter- und intrahemisphärischen Konnektivitätsunterschieden bringen. Um die Konsistenz der Befunde über mehrere Methoden sowie deren Validität zu sichern, ist die kombinierte Verwendung von EEG und fMRT vorgesehen. Für die räumliche Analyse der Regionen, die für die Hypothesen von Interesse sind (HG, PP, PT), dienen die fMRT-Daten. Dagegen ist im EEG eine präzise zeitliche Bestimmung der Abfolge verschiedener Stadien der Stimulusverarbeitung möglich. Eine kombinierte

Auswertung der EEG- und fMRT-Daten erlaubt schließlich, die Methoden sich gegenseitig informieren zu lassen. Die gemeinsame Analyse der Datenquellen führt auf diese Art zu einer verbesserten Varianzaufklärung der Daten oder deckt unberücksichtigte Varianzanteile auf, die erst durch die kombinierte Auswertung erkannt werden.

15. ProbandInnenzahl

Bei fMRT-Studien werden keine Effektstärken angegeben, weshalb die Begründung der ProbandInnenzahl aus der Literatur erfolgt. Um signifikante Ergebnisse bei Konnektivitätsänderungen im auditorischen Kortex zu erhalten, streben wir eine Stichprobengröße von 20-30 ProbandInnen für jede der 3 ProbandInnengruppen an. Da noch keine direkten Vergleichsstudien zu Konnektivitätsanalysen im auditorischen Kortex existieren, orientieren wir uns an den Studien, die sich mit Aktivierungsunterschieden bei der Verarbeitung von Musik und Sprache unter Verwendung von fMRT-Daten beschäftigt haben. So waren beispielsweise bei den Studien von Abrams (2011) und Rogalsky (2011) 20 ProbandInnen ausreichend, um signifikante Ergebnisse zu erhalten. Angulo-Perkins und Kollegen (2014), welche neuronale Aktivierungsunterschiede zwischen Musikern und nicht-Musikern untersuchten, rekrutierten jeweils für die Musikergruppe 28 und für die nicht-Musikergruppe 25 ProbandInnen.

Letztlich sollen demnach mindestens 60 ProbandInnen für das Projekt rekrutiert werden, in jeder der drei Kohorten jeweils 20, um diese aussagekräftig vergleichen zu können. Die Rekrutierung erfolgt über Aushänge und den E-Mailverteiler der Uni Marburg (siehe Anhang I).

16. Besonders schutzbedürftige Personen

Kein Einschluss von Minderjährigen und nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen.

17. Einschluss- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Alter zwischen 18 und 29 Jahren. 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 et al., 2001).
- normales Hörvermögen

Ausschlusskriterien

- Drogen- und Alkoholabusus
- diagnostizierte Sprachentwicklungsstörung, Leserechtschreibschwäche
- 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, Hörgeräte, Herzschrittmacher, Infusionspumpen, chirurgische Schrauben oder Platten nach Knochenbruch, Metallsplitter, Spirale bei Frauen, etc.)
- Schwangerschaft
- Unfähigkeit, das Studienprotokoll einzuhalten

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

18. Darlegung des statistischen Auswerteverfahrens

Es werden Daten aus 2 Modalitäten erhoben, zum einen BOLD-Antworten mittels fMRT, zum anderen ereigniskorrelierte Potentiale über das EEG.

EEG-Analyse

Die EEG-Daten werden durch das auf der Programmiersprache Python basierende open source Software-Paket MNE ("minimum-norm current estimates" für MEG/EEG, s. z.B. Gramfort et al., 2014) vorverarbeitet und analysiert. Vor der statistischen Analyse findet eine Datenvorverarbeitung statt. Hierbei werden die Daten von Gradientenartefakten, welche durch die Magnetfelder im Scanner entstehen, sowie von im Signal sichtbaren physiologischen Parametern wie Bewegung, Herzschlag und Atmung (kardioballistische Artefakte) bereinigt. Ebenso wird die Signalqualität durch Bandpassfilterung und Rereferenzierung optimiert.

Die kombinierte Anwendung von EEG und MRT erlaubt die Berechnung von Konnektivitäten zwischen ausgewählten Hirnarealen basierend auf der gemessenen Aktivität im EEG und den daraus geschätzten Spannungsquellen im Gehirn (inverse solution). Bei einer solchen source space connectivity Analyse (z.B. Barzegaran & Knyazeva, 2017) werden zunächst die Quellen eines ereigniskorrelierten Potentials im EEG gestützt durch strukturelle MRT Daten errechnet, um dann im gemeinsamen Raum der Spannungsquellen (source space) die Stärke der Verbindungen zwischen den Arealen zu prüfen.

MRT-Analyse

Die Vorverarbeitung der MRT-Daten erfolgt mit einer Vorverarbeitungspipeline in Python. Elemente der Programme AFNI, FSL, FreeSurfer, ANTs und SPM12 werden hierbei für die üblichen Vorverarbeitungsschritte (Normalisierung, Coregistrierung, etc.) von MRT-Daten angewendet.

Anschließend werden gemessene Voxelaktivierungen mit Hilfe des in SPM12 enthaltenen allgemeinen linearen Modells (general linear modelling, GLM) dargestellt. Die Hirnaktivität (BOLD-Antwort) innerhalb der für die Fragestellung interessierenden Areale (PP, PT, HG) wird unter den verschiedenen stimulusabhängigen Bedingungen (Gesprochenes, Gesang, Musik) betrachtet. Bezogen auf die zeitlichen Aktivierungsänderungen der untersuchten Areale werden für die anschließenden Konnektivitätsanalysen Zeitserien extrahiert.

Mit Hilfe des DCM-Analysewerkzeugs nach Friston et al. (2003) können hypothesengeleitete Konnektivitätsmodelle aufgestellt werden, die das zeitliche Zusammenspiel von neuronalen Systemen abbilden sollen. Aus einem Modellraum, der mehrere mögliche Modelle umfasst, wird das Modell ermittelt, welches die zeitlichen Aktivierungsänderungen in den Regionen am besten widerspiegelt. Dazu fließen die extrahierten Zeitserien in eine auf bayes'scher Statistik basierenden Modellschätzung ein.

Bezogen auf die Forschungsfrage wird aus den gemessenen Daten für jede Bedingung (Sprache, Gesang, Musik) ein sogenanntes Gewinnermodell ermittelt. Für diese Gewinnermodelle werden anschließend Kopplungsparameter analysiert, die als Zeitkonstante Auskunft darüber geben, wie schnell Informationen aus einer Region in die andere transferiert werden. Für diese Kopplungsparameter lassen sich weiter Unterschiede zwischen den verschiedenen Probandengruppen (rechtshändige nicht-Musiker, linkshändige nicht-Musiker, rechtshändige Musiker) mittels ANOVA-Testung bestimmen.

Belastung und Risiko

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

Vorbereitung

Einen Tag vor Durchführung des Experiments erfolgt eine Aufklärung der ProbandInnen über den Ablauf und die Risiken der Untersuchung. Die schriftliche Einwilligung hinsichtlich der Studienteilnahme (Einwilligungserklärung, siehe Anhang I) erfolgt dann am Tag der Untersuchung, nachdem der/die ProbandIn genügend Bedenkzeit hatte.

Im Anschluss werden die ProbandInnen auf ihre Eignung zur Teilnahme an der Studie getestet. Es wird eine Befragung der ProbandInnen durchgeführt, um sicherzustellen, dass sich keine Metallobjekte im Körper befinden oder andere Krankheiten vorliegen, die ein Ausschlusskriterium für die Studie darstellen (siehe Anhang I).

Durchführung

Als Erstes wird die Versuchsperson gebeten, ihre Kleidung gegen einen Kittel zu tauschen, um Verunreinigungen durch das Gel an den Elektroden zu vermeiden. Daraufhin wird die MRT-kompatible EEG-Kappe angelegt (32-Kanalsystem). Jede der Auflagestellen der Elektroden wird mit einem speziellen Gel versehen, das klinisch getestet ist und dessen Nutzung auf der Haut als unbedenklich gilt. Dieser Schritt dient der Reduktion elektrischer Widerstände und der Optimierung der Ableitung elektrischer Signale am Schädel. Zusätzlich zu 31 EEG-Elektroden wird am Rücken eine weitere Elektrode angebracht, die zur Aufnahme eines Elektrokardiogramms (EKG) genutzt wird. Auch an dieser Elektrode wird Gel aufgetragen. Auf Wunsch kann die Anbringung der EKG-Elektrode von einer/einem gleichgeschlechtlichen Versuchsleiter/in durchgeführt werden. Anschließend begibt sich die Versuchsperson in den MRT-Raum und wird von entsprechend berechtigten KlinikumsmitarbeiterInnen in den Scanner gefahren.

Während des Bildgebungsverfahrens liegt der/die ProbandIn entspannt auf dem Untersuchungstisch im MRT. Der Kopf des/der ProbandIn liegt mitsamt aufgesetzter EEG-Kappe während der Untersuchung links und rechts mit Schaumstoff gepolstert in einer Kopfspule, um Bewegungsartefakte zu vermeiden und die Lautstärkebelastung für die ProbandInnen zu minimieren. Die verwendeten MRT-Sequenzen entsprechen den vom Hersteller empfohlenen Standard-Sequenzen. Neben der funktionellen Sequenz wird eine anatomische, T1-gewichtete 3D-Aufnahme des Schädels akquiriert (ca. 5 Min). Die sich anschließenden fMRT-Sequenzen dauern zusammen ca. 30 Minuten, sodass sich, inklusive Lagerung der ProbandInnen, eine Messzeit von max. 45 Minuten im MRT-Scanner pro ProbandIn ergibt. Die Untersuchungen werden an einem 3 Tesla MR-Scanner am Fachbereich Medizin, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Philipps-Universität Marburg durchgeführt. Das Paradigma wird mittels Projektion über ein Projektor-Spiegel-System und mittels fMRT-kompatiblen Kopfhörern präsentiert. Eine Beobachtung der ProbandInnen im MRT ist über eine Kamera immer gewährleistet. Ebenso ist eine Lautsprecheranlage installiert, welche es ermöglicht, zwischen den Sequenzen den Zustand der ProbandInnen abzufragen.

Strukturelles MRT

Zu Beginn des Experiments wird eine Localiser-Sequenz (ca. 1 Min.) gemessen, worauf dann die strukturelle, T1-gewichtete MRT-Messung folgt. Diese beiden Aufnahmen dauern zusammen ca. 6 Minuten.

Funktionelles MRT

Während der fMRT-Messung wird den ProbandInnen auf dem Projektor-Spiegel-System ein Fixationskreuz präsentiert. Zeitgleich werden die auditorischen Stimuli über fMRT-kompatible Kopfhörer vermittelt. Es handelt sich hierbei um insgesamt 180 unterschiedliche Stimuli bestehend

aus 60 gesprochenen Sätzen und Ausschnitten von jeweils 60 neuartigen Gesängen, bzw. Melodien. Es werden immer nacheinander 5 Stimuli gleicher Kategorie präsentiert. Mit Präsentationsdauer (1,5 sek. pro Stimulus) und Interstimulusintervallen (ISI; insgesamt 2,5 sek.) dauert ein Block somit 10 Sekunden. Nach pseudorandomisierter Präsentation aller 180 Stimuli und jeweils 5-6 sekundigen Pausen zwischen den Blöcken (Regeneration des BOLD-Signals) beträgt die Dauer eines Runs ca. 9 Minuten und 30 Sekunden. Es werden insgesamt 3 Runs gefahren. Die Daten des ersten Runs werden für die Validierung der Regionen von Interesse verwendet, aus den beiden anderen Runs werden Daten für die Konnektivitätsanalysen akquiriert. Mit Pausen zwischen den Runs beträgt die Messzeit der funktionellen Sequenzen ca. 30 Minuten. In diesem Zeitraum haben die ProbandInnen keine aktiven Aufgaben zu erfüllen, sondern sollen lediglich passiv das Fixationskreuz betrachten.

Nachbereitung

Im Vorfeld wurden 3 verschiedene ProbandInnengruppen (Rechtshänder mit und ohne musikalischem Training; Linkshänder ohne musikalisches Training) rekrutiert. Zur genaueren Validierung des Status jedes/jeder ProbandIn sollen abschließend zwei Fragebögen ausgefüllt werden. Zum einen ermittelt ein Screeningbogen sprachlich (Muttersprache/gelernte Fremdsprachen) wie musikalisch (Grad an musikalischem Training) relevante Aspekte. Zum anderen bestimmt ein separater Fragebogen die Händigkeit der ProbandInnen, um deren Grad an Linkshändigkeit zu erfassen (siehe Anhang I).

Des Weiteren soll eine Bewertung der gehörten Stimuli deren Familiarität testen (siehe Anhang I). Zuletzt erfolgt mit den ProbandInnen ein musikalischer Hörtest (MET, nach Wallentin, Nielsen, Friis-Olivarius, Vuust, & Vuust, 2010; siehe Anhang II) und ein Test zum Ausschluss von Amusie (*Montreal Battery of Evaluation of Amusia*, MBEA nach Peretz, Champod, & Hyde, 2003; siehe Anhang II). Für Fragebögen und Tests müssen zusammen ca. 70 Minuten aufgewendet werden.

Insgesamt (mit Vorbereitung, Messung, Fragebögen und Tests) wird das Projekt somit ca. 2 Stunden und 40 Minuten dauern, was vor allem auf eine längere Anbringungsdauer des EEG-Systems zurückzuführen ist.

Sicherheit und mögliche Nebenwirkungen

Sowohl bei EEG als auch MRT handelt es sich um Messverfahren, welche im klinischen Alltag routinemäßig genutzt werden. Es gibt bisher keine Befunde über aufgetretene Nebenwirkungen. Es sind keine Risiken der Verfahren bekannt, sofern die Ausschlusskriterien beachtet werden (Verwendung eines MRT-kompatiblen EEG-Systems, keine Untersuchung von ProbandInnen mit metallischen Implantaten etc. im MRT). Das verwendete MRT-kompatible EEG-System ist ein zugelassenes Produkt der Firma Brain Products GmbH (BrainAmp MR, für weitere Details siehe <http://www.brainproducts.com/productdetails.php?id=5>; zuletzt besucht am 06.02.18), welches alle aktuellen Sicherheitsstandards erfüllt und umfassend an MRT-Scannern der Firma Siemens, wie er in Marburg steht, getestet wurde. Aus diesem Grund wird bei einer kombinierten Messung von keinem erhöhten Risiko ausgegangen.

20. Abbruchkriterien

Die ProbandInnen können jederzeit und ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden bzw. jeden Teil der Untersuchung (einschließlich MRT-Messung) abbrechen. Den ProbandInnen wird mitgeteilt, dass ein Abbruch der Studie keinerlei negative Folgen für sie mit sich trägt. Während der MRT-Untersuchung haben die ProbandInnen durch Betätigung eines Notfallknopfes jederzeit die Möglichkeit, das Experiment zu beenden. Zusätzlich werden die ProbandInnen, wenn möglich (z.B. in Messpausen), immer wieder gefragt, wie sie sich fühlen, um Zwischenfällen vorzubeugen.

21. Welche Art der Dokumentation ist vorgesehen?

Die Dokumentation aller erhobenen Daten erfolgt elektronisch und ist pseudonymisiert, sodass sie nur mit einer separat vom Versuchsleiter aufbewahrten Schlüsselliste aufgelöst werden kann. Genauer zum Pseudonymisierungsprozess und der weiteren Verwendung der Daten wird in Punkt D. Datenschutz dieses Antrags erläutert.

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

Es werden keine Patienten eingeschlossen.

23. Rekrutierung

Dauer der Rekrutierung: März 2018 - Juni 2018

Rekrutierungsort: Universitäre Einrichtungen in Marburg.

Rekrutierungsverfahren: E-Mail an den Studenten- und Mitarbeiterverteiler der Philipps-Universität Marburg, Aushänge an der Philipps-Universität Marburg (siehe Anhang I).

24. Aufwandsentschädigung für Patienten/Probanden

Die ProbandInnen erhalten eine Aufwandsentschädigung in Form von Versuchspersonenstunden oder 10€ pro Stunde. Somit erhalten die ProbandInnen insgesamt 25€ oder 2,5 Versuchspersonenstunden. Außerdem können die ProbandInnen zusätzlich eine CD mit ihren strukturellen MRT-Daten erhalten.

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, bzw. eine klinische Befundung der EEG-Daten im Sinne einer klinisch orientierten Diagnostik stattfindet. Dennoch wird darauf eingegangen, dass es vorkommen kann, dass in den MR-Bildern und den EEG-Daten 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 über die Vergabe von ProbandInnencodes pseudonymisiert, wodurch keine Zuordnung der Identität der ProbandInnen ohne Schlüsselliste erfolgen kann.

Um nach den Richtlinien guter wissenschaftlicher Praxis offene und reproduzierbare Forschung zu ermöglichen, sollen die erhobenen Daten nach Beendigung der Projekts auf den etablierten Open-Science-Plattformen [openfmri](https://openfmri.org/) (<https://openfmri.org/>) und [github](https://github.com/) (<https://github.com/>) anderen Forschungsgruppen in der Neurowissenschaft zur Verfügung gestellt werden. Dazu wird ein sogenanntes Defacing vorgenommen, bei welchem die Gesichter und damit die Erkennungsmerkmale der ProbandInnen aus den fMRT-Daten entfernt werden. Damit ist eine Zuordnung der Daten zu den einzelnen ProbandInnen durch Gesicht oder Zähne nicht mehr möglich. Die ProbandInnen erhalten dazu separates Informationsmaterial, welches standardmäßig in der offenen Forschung verwendet wird (*Open Brain Consent Documentation*, siehe Anhang I) und können selbst entscheiden, ob sie dieser Verwendung ihrer Daten zustimmen oder nicht. Ein Nicht-Zustimmen bedeutet keinen Ausschluss von der Studie und zieht keine Nachteile für die ProbandInnen mit sich.

28. Speicherung und Übermittlung

Alle in den Computer eingegebenen Daten sind nur anhand des ProbandInnencodes identifizierbar, sodass sichergestellt wird, dass die Identität der ProbandInnen pseudonymisiert bleibt.

Für diesen Pseudonymisierungscode werden die ProbandInnen gebeten, eine zufällige, sechsstellige, ganzzahlige Zahlenfolge mit möglichen Ziffern von 0 bis 9 zu nennen, sowie den Anfangs- und Endbuchstaben ihrer Geburtsstadt in Großbuchstaben anzugeben (z.B 340692 MN). Die Verbindung zwischen Messdaten und der Identität der ProbandInnen kann dann 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 gewährt bleibt.

29. Information des Hausarztes/ behandelnden Arztes (Schweigepflichtentbindung)

Keine.

30. Unterschrift

Marburg, der

Datum, Unterschrift des Projektleiters

Referenzen

- Abrams, D. A., Bhatara, A., Ryali, S., Balaban, E., Levitin, D. J., & Menon, V. (2011). Decoding temporal structure in music and speech relies on shared brain resources but elicits different fine-scale spatial patterns. *Cerebral Cortex*, 21(7), 1507–1518. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq198>
- Angulo-Perkins, A., Aubé, W., Peretz, I., Barrios, F. A., Armony, J. L., & Concha, L. (2014). Music listening engages specific cortical regions within the temporal lobes: Differences between musicians and non-musicians. *Cortex*, 59, 126–137. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.07.013>
- Barzegaran, E., & Knyazeva, M. G. (2017). Functional connectivity analysis in EEG source space: The choice of method. *PLoS ONE*, 12(7), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181105>
- Da Costa, S., van der Zwaag, W., Marques, J. P., Frackowiak, R. S. J., Clarke, S., & Saenz, M. (2011). Human Primary Auditory Cortex Follows the Shape of Heschl's Gyrus. *Journal of Neuroscience*, 31(40), 14067–14075. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2000-11.2011>
- Friston, K. J., Harrison, L., & Penny, W. (2003). Dynamic causal modelling. *NeuroImage*, 19(4), 1273–1302. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00202-7](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00202-7)
- Gramfort, A., Luessi, M., Larson, E., Engemann, D. A., Strohmeier, D., Brodbeck, C., ... Hämäläinen, M. S. (2014). MNE software for processing MEG and EEG data. *NeuroImage*, 86, 446–460. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.10.027>
- Hesselmann, V., Zaro Weber, O., Wedekind, C., Krings, T., Schulte, O., Kugel, H., ... Lackner, K. J. (2001). Age related signal decrease in functional magnetic resonance imaging during motor stimulation in humans. *Neuroscience Letters*, 308(3), 141–144. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(01\)01920-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(01)01920-6)
- Humphries, C., Liebenthal, E., & Binder, J. R. (2010). Tonotopic organization of human auditory cortex. *NeuroImage*, 50(3), 1202–1211. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.01.046>
- Josse, G., & Tzourio-Mazoyer, N. (2004). Hemispheric specialization for language. *Brain Research Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2003.10.001>
- Norman-Haignere, S., Kanwisher, N. G., & McDermott, J. H. (2015). Distinct Cortical Pathways for Music and Speech Revealed by Hypothesis-Free Voxel Decomposition. *Neuron*, 88(6), 1281–1296. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.11.035>
- Peretz, I., Champod, A. S., & Hyde, K. (2003). Varieties of Musical Disorders: The Montreal Battery of Evaluation of Amusia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 999, 58–75. <https://doi.org/10.1196/annals.1284.006>
- Pujol, J., Deus, J., Losilla, J. M., & Capdevila, A. (1999). Cerebral lateralization of language in normal left-handed people studied by functional MRI. *Neurology*, 52(5), 1038–1038. <https://doi.org/10.1212/WNL.52.5.1038>

- Rogalsky, C., Rong, F., Saberi, K., & Hickok, G. (2011). Functional Anatomy of Language and Music Perception: Temporal and Structural Factors Investigated Using Functional Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Neuroscience*, 31(10), 3843–3852. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4515-10.2011>
- Scott, S. K., & McGettigan, C. (2013). Do temporal processes underlie left hemisphere dominance in speech perception? *Brain and Language*, 127(1), 36–45. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2013.07.006>
- Tervaniemi, M. (2006). From Air Oscillations to Music and Speech: Functional Magnetic Resonance Imaging Evidence for Fine-Tuned Neural Networks in Audition. *Journal of Neuroscience*, 26(34), 8647–8652. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0995-06.2006>
- Wallentin, M., Nielsen, A. H., Friis-Olivarius, M., Vuust, C., & Vuust, P. (2010). The Musical Ear Test, a new reliable test for measuring musical competence. *Learning and Individual Differences*, 20(3), 188–196. <https://doi.org/10.1016/j.lindif.2010.02.004>
- Willems, R. M., Der Haegen, L. Van, Fisher, S. E., & Francks, C. (2014). On the other hand: Including left-handers in cognitive neuroscience and neurogenetics. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(3), 193–201. <https://doi.org/10.1038/nrn3679>
- Zatorre, R. J., Belin, P., & Penhune, V. B. (2002). Structure and function of auditory cortex: music and speech. *Trends in Cognitive Sciences*, 6(1), 37–46. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01816-7](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01816-7)
- Zatorre, R. J. (2002). Auditory Cortex, *Encyclopedia of the Human Brain* (p. 289-301). Elsevier. <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/auditory-cortex>