

Exploring the Future of Science

Student perspectives



— PREFACE EXECUTIVE BOARD

Dear open science enthusiasts, intrepid researchers, authors and reviewers, course participants, supporters and critics, team members and alumni,

Dear readers,

What if ...

Who has not asked this question? It is a question that takes established knowledge and pushes the boundaries into the unknown. It starts with what is and dares to imagine what could be. It's the origin of audacious questions.

Two years ago, we asked ourselves What if students were part of advancing and shaping science from early on in their careers?
– the Student Network for Open Science was born.

We regard the student space that we operate in as the privilege of having the freedom to turn if's into answers, rather than letting questions fade away.

As students, we are the future of science! We are the ones who will be shaping the research agenda of tomorrow, and it is our passion and dedication that will drive the progress of science in the years to come.

Two years later, we have collected hundreds of if-questions. You will find some of the corresponding answers in this first issue. What if we involve students in peer review? (published peer reviews) What if we provide students with the ideas they need to rethink scientific publishing to be more transparent, fair, and interdisciplinary? (Open Science position paper)

What if we share our data and codes to make research reproducible? (open data & code paper) What if we do not only take information from published papers, but learn from them? (R courses for published papers) ...

Great ideas for the future of scientific publishing as the core of collaborative science have been existing for a while. We want to acknowledge all the great minds and projects that supported us along the way, as well as those we joined on the road to defining the future of science. We see ourselves as part of a global Open Science movement, one which will be considerably shaped by early career researchers.

We are excited about publishing as a means to distribute science, but even more so to communicate new ideas and learn together. Will you come along?

We hope that you will enjoy reading this first issue and that it will inspire you to explore the world and future of science – from a student perspective. We look forward to seeing your contributions in future issues.

Thank you for joining us on this exciting journey,

**Amelya, Dario, Felix,
and Anne**



© Berlin University Alliance

— PREFACE EDITORS-IN-CHIEF

Dear reader,

The publication of our first issue marks yet another milestone in our journey as the first student-led journal, think tank, and education platform in the health and life sciences. As the culmination of content made possible through our strong network of partners and mentors, we honor our community of student authors and reviewers who substantially contributed their articles, reviews, and recommendations. It is inspiring proof of principle that openly publishing student research is a goal worth striving to achieve.

This issue is crafted to explore the different facets of student research and highlights the challenges an Open Science journal encounters. Furthermore, we emphasize our continuous effort to prove why we need Open Science and showcase our fellowship program as a tool to spread this mission and spark initiative among other students.

You will find editorials written and curated by our NOS-Team alongside original research articles from our community of early career researchers. In addition to research publications, this issue contains accounts of first-hand experiences and perspectives from students and scientists.

Hear our contributors' opinions in quotes and engage with the mission of our partner journals within the framework of Berlin Exchange. Explore our milestones and gain insight into the day-to-day business of running a student journal in the health professions. Find out how we drive our mission forward by developing a large amount of scientific educational resources from review courses to online stats tutorial programs, and how we turn education into action when introducing you to our Journal Club or traveling the "statosphere".

As editorial team, we are particularly proud to present original research on oncology, ethics in medicine, translational clinical research, and the integration of applications and data science into medicine.

In the end, the success of our initiative is owed to our excellent team of ambitious students, without whom we could never have begun to fulfill our mission. Join us in appreciating all those who have contributed to launching the platform and publishing house of the Student Network for Open Science.

We hope you enjoy reading through this very first issue of NOS and invite you to continue engaging with us on our journey.

**Niklas Rutsch
and Fatih Yalcin**

REBRANDING

Moving towards interprofessional Open Science work for health - becoming the Student Network for Open Science.

With the publishing of our first issue, we are excited to announce that Berlin Exchange Medicine (BEM) is now the Student Network for Open Science (NOS).

Our new branding emphasizes the essential nature of our organization: a network that brings students and early career researchers from various disciplines and German-speaking areas together, united by our common drive to make Open Science work.

We share a commitment to advancing our academic system such that it improves the health of all in a way that is more effective, transparent, and just.

Over the last years, our initiative has grown across many dimensions. As our team of people dedicated to the principles of Open Science has expanded, so too have our educational offerings. From peer review experiences to publishing opportunities and Open Science advocacy, we challenge the tradition of unidirectional, siloed scientific publishing. We believe that publishing is more than the mass production of papers that are made available online. It is a powerful process that shapes what evidence is, who gets to read and understand it, and, ultimately, who is part of 'academia'.

Publishing should be a critical, communal process – a network process.

Welcome to the Student Network for Open Science!



© Student Network for Open Science

Table of Contents










Categories

NOS 

Editorial 

Article 

Mission Statement	14
Student Network for Open Science	
Milestones	22
Student Network for Open Science	
Berlin Exchange Partner	24
Student Network for Open Science	
Teaching and Learning with NOS	28
Student Network for Open Science	
Peer Review at NOS	32
Student Network for Open Science	
Why We Need Open Science	36
Editorial	
Inferential Statistics I	42
Editorial	
Key Take-Aways from Peer Review Fellowship	46
Editorial	
A Beginner's Guide To Case Reports	50
Editorial	
Erfahrungsberichte	54
Editorial	
EP1: Machine learning	60
Editorial	
Introduction Section 1	66
Student Network for Open Science	

Wahnsinn und Gesellschaft von Michel Foucault Article		68
Philosophical Perspectives on Psychiatry Editorial		76
The Thai Trial Controversy Editorial		80
Introduction Section 2 Student Network for Open Science		86
Usage of anti- NPM1 antibodies for diagnostics and research of acute myeloid leukemia: a systematic review Article		88
Introduction Section 3 Student Network for Open Science		98
Evaluation der Überlegenheit von hochintensivem Intervalltraining (HIIT) im Vergleich zu moderatintensivem kontinuierlichem Training (MICT) in Bezug auf psychisch relevante Biomarker: ein systematisches Review Article		100
Folgen körperlicher Inaktivität in der pädiatrischen Onkologie/Hämatologie - Auswirkungen auf Exekutivfunktionen Article		110
Introduction Section 4 Student Network for Open Science		122

Mindfulness-based mobile apps can serve as a stress-prevention measure for the general population	124
Article	
The Team	134
Student Network for Open Science	

Online Version

This issue brings together the best of the articles already published on our journal website. Since NOS functions primarily as an online platform, we have decided to make the entire content of this issue available online. In this companion online version, all articles and papers are also available bilingually, as we strive to reduce barriers to both submission and access to scholarly work. The online version will be updated on an ongoing basis.



Check online:
s-nos.org/ausgabe-1-online



Mission Statement

NOS – Ausgabe #1
Deutsch

Zwischen politischem Druck, der Gefahr medialer Überinterpretation einzelner Studien, wissenschaftlichem Replikationsunvermögen, und teils prekären Arbeitsbedingungen - es gilt, Wissenschaft weiter- und neuzudenken!

Wer einsteigen will, macht Forschung zu Beginn meist unbezahlt und nicht selten ohne eine strukturierte Einführung oder engmaschig Begleitung – Orientierung bietet nur der kritisierte Status Quo.

Eine gewinn- und gewinnerorientierte Publikationsindustrie produziert jedes Jahr eine zunehmende Zahl an Artikeln, von denen nur ein Bruchteil gelesen wird. Einige befürchten sogar, dass ein Großteil der publizierten Ergebnisse falsch ist (Ioannidis, 2005). Wo der akademische Aufstieg oder die Festanstellung von Publikationen und Positivergebnissen abhängig sind, werden junge Forschende zu unfreiwilligen Spielbällen eines hinkenden Systems.

Am Ende sind alle zufrieden und das System hat einmal mehr gewonnen?! Studierende haben den Dokortitel, Arbeitsgruppenleiter*innen mehr Verhandlungsgrundlage für das Einwerben von Forschungsmitteln, etablierte Journale höhere Gewinne und die (Wissenschafts-)Welt mehr vermeintliche Evidenz (wenn sie darauf zugreifen kann).

- Eine kurze Geschichte der Wissenschaft!

Studierende sind die Wissenschaftler*innen und Wissenschaftsnutzer*innen von morgen und können mit ihrem studentischen Idealismus Grenzen und Realitäten verschieben. Sie haben den Freiraum und die gedankliche Flexibilität, kreativ, kritisch und vor allem anders zu denken und Ideen auszuprobieren, die im kompetitiven Wissenschaftssystem kaum Platz finden. Wer aus eigener Erfahrung weiß, dass Wissenschaft anders sein kann und sollte, wird den wissenschaftlichen Erkenntnisprozess von Beginn an mit anderen Augen sehen und ein eigenes kritisches Wissenschaftsideal entwickeln.

Mit NOS, dem ersten studentisch kuratierten Open Science Journal, Aus- und Weiterbildungsnetzwerk und studentischen Think Tank in den Lebens- und Gesundheitswissenschaften, bauen wir genau dafür die Infrastruktur.

Dabei ist NOS auf vier Ebenen aktiv, um nachhaltig zu einer transparenteren, faireren, inklusiveren und damit besseren Wissenschaft von morgen beizutragen:

1. Gut begleitete und kritische Publikations- und Reviewerfahrungen für Studierende

Wir wollen die Black Box rund um das wissenschaftliche Publizieren und das Peer-Review für Studierende öffnen! Wir sind überzeugt, dass erste Publikationserfahrungen gut begleitet und ohne Druck bereits frühzeitig im Studium gemacht werden sollten und strukturiertes Feedback durch Peers integraler Bestandteil des Einstiegs in die Wissenschaft sein sollte. Durch unsere Publikationsinfrastruktur wollen wir einen neuen Zugang zu Wissenschaft schaffen: Der erste Eindruck von Wissenschaft sollte kein unfaires, monetarisierendes Gegeneinander beeinflusst durch die Reichweite und Bekanntheit der jeweiligen Heimatinstitution sein. Und der erste Eindruck sollte nicht sein, dass in der Angst um die eigene wissenschaftliche Existenz Signifikanzen gefunden werden, wo keine sind, nur damit publiziert werden kann. In unserem Verständnis ist Publizieren ein Miteinander von Autor*innen, Journal und Reviewer*innen im Streben nach sauberer, reproduzierbarer und reflektierter wissenschaftlicher Erkenntnis.

Daher verbinden wir in unserem Journal Open Science-Grundsätze und innovative Elemente des Peer-Reviews mit einer engmaschigen Begleitung der studentischen Autor*innen durch unser Editorial Team. Wir schaffen niederschwellige, facettenreiche Publikationsmöglichkeiten und ermutigen interessierte Studierende zur Präregistrierung (Preregistration), um ihre Forschungsideen bereits frühzeitig einem kritischen Review auszusetzen.

Hinter unseren Review-Strukturen steht ein neues Verständnis des Peer-Reviews: Um die wissenschaftliche Diskussion eines Artikels so früh wie möglich für alle zu öffnen, veröffentlichen wir eingereichte Arbeiten di-

rekt als Preprint. Im Rahmen eines sog. Open Peer-Reviews stellen wir die Entwicklung eines Artikels im Zuge des Reviewprozesses transparent dar, die ausgebildeten, studentischen Gutachter*innen werden namentlich erwähnt und wir ermöglichen das zeitlich unbegrenzte Feedback durch alle Mitglieder der Wissenschaftscommunity auf unserer Website (Public-Review).

2. Ausbildung Studierender im kritischen Lesen und Bewerten wissenschaftlicher Publikationen

Peer-Review ist neben dem Publizieren eine der wichtigsten Aufgaben Forschender, rückt aber aufgrund fehlender Wertschätzung und Zeitnot häufig in den Hintergrund, hat ein hohes Bias-Potential und wird den interdisziplinären Herausforderungen unserer Zeit nur unzureichend gerecht.

Grundsätze von Scientific Literacy, Open Science und Peer-Review werden bislang selten strukturiert gelehrt, sodass viele junge Forschende kaum auf diese verantwortungsvolle Aufgabe vorbereitet sind. Mit unserem breiten Aus- und Weiterbildungsangebot setzen wir genau hier an. Wir vermitteln Studierenden das Handwerkszeug, um wissenschaftliche Artikel strukturiert zu bewerten, konstruktives und faires Feedback zu formulieren und über NOS hinaus gute wissenschaftliche Praxis einzufordern. Durch unsere Kursangebote können die studentischen Reviewenden von Beginn hands-on trainieren, damit "Wissenschaft von der anderen Seite" kennenlernen und aktiv in den Wissenschaftsdiskurs eintauchen.

3. Förderung der kritischen Reflektion unseres Wissenschaftssystems

Studierende haben wertvolle Ideen! - Und das gilt nicht nur für ihre eigene Forschung oder

das Reviewen.

Im Gründungsprozess durften wir immer wieder erleben, wie wertvoll die Impulse Studierender für das bestehende Publikationssystem sind. Von digitalen Lösungen, um Peer-Review effizienter und transparenter zu gestalten, über die Integration der Forschung in die curriculare Lehre, bis hin zu Open Science: Idealismus und die Motivation, etwas zu verändern, bewegen Studierende dazu, bestehende Strukturen zu hinterfragen.

Wir geben ihnen die grundlegenden Kenntnisse und Fähigkeiten dazu und schaffen mit dem Think Tank, unserem eigenen studentischen Think Tank, einen Experimentierraum, um das wissenschaftliche Publikationssystem auf einer Metaebene zu reflektieren, zu diskutieren und zu verbessern. Dadurch evaluieren und verbessern wir die Strukturen unseres Journals kontinuierlich, während Studierende gleichzeitig aktiv die Wissenschaft aus einer Metaebene kennenlernen und bottom-up mitformen können.

4. Interdisziplinäre Lösungen für komplexe Herausforderungen

Wir leben in einer Zeit, in der Herausforderungen nicht mehr in Silos zu lösen sind, sondern vernetztes, disziplinübergreifendes Denken und Forschen erfordern. NOS ist Gründungsmitglied von Berlin Exchange, einer Plattform für studentische Journale verschiedener Disziplinen. Wir teilen nicht nur Ressourcen und Expertise, sondern widmen uns auch gemeinsam der Frage, wie wir Interdisziplinarität im Publizieren, im Peer-Review und in der Kommunikation von Wissenschaft gestalten und nutzen können.

All das hilft am Ende nicht nur den Studierenden und der Wissenschaftsgemeinschaft, sondern denkt die Gesellschaft mit!

Um tatsächlich auf Basis gesicherter wissenschaftlicher Erkenntnisse, also „evidenzbasiert“, handeln, therapieren, beraten oder informieren zu können, müssen werdende Expert*innen Evidenz kritisch bewerten, einord-

nen und für Laien verständlich erklären können!

Das sind zentrale Schritte, damit wieder faktenbasierter diskutiert und entschieden werden kann und Gesellschaft und Wissenschaft wieder näher zueinanderfinden.

Lasst uns gemeinsam, generations- und disziplinübergreifend das wissenschaftliche Publikationssystem mit kleinen Schritten, bottom-up transparenter, inklusiver, fairer und dadurch belastbarer, objektiver und effizienter gestalten.

Let's engage students in research!

Ioannidis JP. Why most published research findings are false [published correction appears in PLoS Med. 2022 Aug 25;19(8):e1004085]. PLoS Med. 2005;2(8):e124. doi:10.1371/journal.pmed.0020124



© Charité Berlin | Wiebke Peit



Mission Statement

NOS – Issue #1
English

Amidst political pressure, over-interpretation of individual studies by the media, the inability to replicate scientific findings, and sometimes precarious working conditions, it is essential to rethink science!

Those who want to enter the sciences-having only the frequently criticized status quo as orientation on how science should be conducted-often begin their research unpaid and without a structured introduction or close supervision.

Yet, a huge, profit-oriented publication industry produces an increasing number of articles every year, only a fraction of which are read. The problem extends beyond merely an abundance of unread publications, however, as some express concerns that a large proportion of published results are spurious (Ioannidis, 2005). When academic advancement or tenure depend on positive results and their publication, young researchers inadvertently become pawns of a broken system.

Despite these evident flaws, everyone appears content to allow the system to be perpetuated in its current form: students obtain their PhDs, principal investigators gain a stronger basis for negotiating research funding, established journals increase their profits, and the (scientific) world benefits from supposedly reliable evidence (if they can access it).

- A brief history of science!

Students are the researchers and scientists of tomorrow who can push boundaries and challenge these realities with their ideas and perspectives. They have the freedom and flexibility to think creatively, critically, and, above all, the will to try out new ideas that hardly find a place elsewhere in the competitive academic system.

Those with first-hand experience of how science can and should be different will perceive the process of scientific discovery differently from the very beginning and develop their own critical ideal of science. With the Student Network for Open Science (NOS), the first student-run open science journal, education and training platform, and student think tank in the life and health sciences, we are establishing

the infrastructure to do just that.

NOS is actively contributing to a more open, equitable, inclusive, and thus better science of the future on four levels:

1. Providing critical, well-supervised publication and review opportunities for students.

We want to break open the black box of scientific publishing and peer review for students! We are convinced that first publication experiences should be well guided and free of pressure, and that they should be made at an early stage of students' scientific journeys, with structured feedback by peers as an integral part of their entry into science. Students' first impression of science should neither be of an unfair, monetized competition, where success is highly dependent on the prestige and funding of the respective home institution, nor one that pushes young researchers to find significance where there is none, just so their hard work can be published. Through our publication infrastructure, we want to provide a new gateway into science: as we see it, publishing is a cooperation of authors, journal, and reviewers in the pursuit of clean, reproducible, and reflective scientific knowledge.

Therefore, our journal combines open science principles and innovative elements of peer review while providing close supervision of student authors by our editorial team. We offer low-threshold, multi-faceted publication opportunities and encourage interested students to preregister in order to have their research ideas critically reviewed at an early stage.

Behind our review structures stands a new understanding of peer review: in order to open the scientific discussion to everyone as early as possible, we publish submitted papers directly as preprints. We provide transparent presentation of the development of an article over the course of the review process in the framework of an open peer review. Furthermore, we identify our trained student-reviewers by name and allow open feedback by all

members of the scientific community on our website (public review).

2. Training students to critically read and evaluate scientific publications

Peer review is one of the most important tasks of researchers, which unfortunately, due to a lack of appreciation and time constraints, often drifts into the background. Current review processes are prone to several biases and do not adequately meet the interdisciplinary challenges of our time.

Principles of scientific literacy, open science, and peer review are rarely taught in a structured manner, leaving many young researchers unprepared for the honorable task of peer review. We address this issue with our broad range of training and continuing education programs, providing students with the tools to evaluate scientific articles in a structured manner and helping them to formulate fair and constructive feedback. By this we hope to promote good scientific practice beyond NOS. Through our courses, student reviewers can train hands-on from the beginning, getting to know ‘science from the other side’ and actively immersing themselves in the scientific discourse.

3. Students have valuable ideas! - And this is not only true for their own research or reviewing.

We have experienced how valuable students’ impulses are for restructuring the existing publication system. From digital solutions, making peer review more efficient and transparent, to the integration of scientific literacy into curricular teaching, to open science: idealism and the motivation to make a difference are what moves students to question existing publishing structures. We give them the basic knowledge and skills

to do so, and with the Think Tank, our own think tank, we create an experimental space to reflect, discuss, and improve the scientific publication system. This allows us to continuously evaluate and improve the structure of our journal, while at the same time giving students the ability to actively learn about science from a meta-perspective and help shape it bottom-up.

4. Interdisciplinary solutions to complex challenges

We live in a time where challenges can no longer be solved in silos, but require networked, cross-disciplinary thinking and research. NOS is a founding member of Berlin Exchange, a platform for student journals from different academic disciplines. Our cooperation is not limited to sharing resources and expertise, but also includes efforts to jointly address the question of how we can shape and use interdisciplinarity in publishing, peer review, and communication of science.

In the end, all of this not only helps students and the scientific community, but also benefits society as a whole!

In order to be able to act, treat, advise, or inform on the basis of reliable scientific findings (i.e. “evidence-based”), future experts must be able to critically evaluate evidence and explain it in a way that is understandable for those outside of the scientific bubble!

These are critical steps towards ensuring discussions and decisions can be based on a reliable, factual foundation, which enables the gap between the broader society and the scientific community to be bridged.

Let’s work together, across generations and disciplines, to make scientific publishing more transparent, inclusive, fair, reliable, objective, and efficient in small, bottom-up steps.

Let’s engage students in research!

Ioannidis JP. Why most published research findings are false [published correction appears in PLoS Med. 2022 Aug 25;19(8):e1004085]. PLoS Med. 2005;2(8):e124. doi:10.1371/journal.pmed.0020124

Milestones

This is the story of an exciting vision, a wonderful team and many inspiring challenges. A lot has happened since NOS was founded in October 2020.



-
- January**
2022

 - First online publications on our journal website on PubPub
 - First broad media coverage in Frankfurter Allgemeine Zeitung and Deutschlandfunk
 - April**
2022

 - Foundation of the BEM-Tank as our in-house student-run think tank
 - May**
2022

 - Publication of first online preprint
 - Second Peer Review Crash Course
 - June**
2022

 - First Peer Review Fellowship
 - August –**
October
2022

 - Participation in
 - Open Science Festival 2022
 - Z2X Festival of ZEIT Online
 - Oxford/Berlin Summer School on Open Research
 - Co-organization of 7th Conference on Student Research by the Berlin University Alliance
 - December**
2022

 - Third Peer Review Crash Course
 - January**
2023

 - Participation in Academic Publishing in Europe Conference
 - May**
2023

 - First Educational Journal Club
 - Fourth Peer Review Crash Course
 - June**
2023

 - Participation in
 - Open Science Festival 2023
 - Lange Nacht der Wissenschaften Berlin
 - August**
2023

 - Publication of first special issue “Exploring the Future of Science - Student perspectives”
 - November**
2023

 - Rebranding to Student Network for Open Science



Berlin Exchange Partner

Introduction

We are not alone in our strive for student-led scientific publishing. Together with anwesenheitsnotiz (Humanities) and PolisReflects (International Relations), we founded Berlin Exchange (BE) as a transdisciplinary network of student journals. We all strongly believe that students hold great potential to proactively shape future science with innovative ideas.

We are excited about our partners' work and give them the chance to present their focus here. The floor is yours, anwesenheitsnotiz and PolisReflects!

anwesenheitsnotiz



What topics do you care about as a journal?

Most generally, we are a journal for the humanities and cultural sciences. Our range of topics reaches from art and literature analyses to ethnographic observations and philosophical argumentations. However, we favour originality over disciplinary rigour and support approaches that go beyond established academic writing. Thus, if your studies allowed you to produce a piece of writing about quantum physics or the soil conditions in the Black Forest (that is linguistically accessible to a layperson audience), leave us a note!

Why is student research important to you?

It is a common belief that student research is the immature version of professional research, research that is methodologically not equally waterproof or is not as well and profoundly written and therefore not relevant within the big scientific scope. However, especially not yet standardised lines of thoughts by students that are still zigzagging between methods and groups of themes can freshen up debates and reveal innovative perspectives.

Giving student research a platform means encouraging students to deal with topics of their interest more enthusiastically – as it will be presented to an audience that counts more than two people (your supervisor and your sympathising flatmate) – and more critically – as it will be subject to a thorough editing process before being published.

How does peer review work in your field/in your journal?

All papers that are submitted to us until a given date are read by all editorial team members. After discussing and evaluating each paper we select 5 to 7 of them that we would like to publish in the next edition. Every paper is edited and supervised by one or two team members. The authors have to be willing to work through an intense editing process in which the line of argument, the use of terms and language in general is reviewed and refined. As the papers often stem from theme-specific backgrounds we ourselves are not confident with, we reach out to experts in the field who confirm the quality of the paper and sometimes point out parts to be altered or recommend additional literature that should be taken into consideration.

This process is far more exhaustive than typical peer review processes of professional journals or collective volumes in which critical comments often are given only once and anonymously. In its intensity, however, it is a good opportunity to practice incorporating critique and polishing a piece of sound thought.

Why interdisciplinary publishing?

We would like to support a scientific spirit that includes being willing to and being able to think outside the disciplinary box. Acknowledging different perspectives on the same topic not only does greater justice to the world's complexity, but also reminds us of being aware of and humble in the use of one's own technical terms and methods. In some contexts, it even might be relevant to develop a shared but still scientifically meaningful language to be able to work on scientifically approachable problems together.

Your key take-away from 1.5 years Berlin Exchange?

On the one hand, Berlin Exchange enables us to live the mentioned interdisciplinarity to an even greater extent; in addition to our own diverse backgrounds, we gain insights into the student realms of the medical and political sciences. On the other hand, connecting with other journals means connecting with peers regarding the technical level of team dynamics and work processes. Exchanging ideas and sharing resources by creating a way that fruitfully interlaces our differences and commonalities has been very inspiring!

PolisReflects



What topics do you care about as a journal?

We care about topics sometimes neglected in the discipline of International Relations, for

instance in our first edition, "Unheard Crises". Everything international and political directly affecting our lives and the lives of other young people is of interest to us, such as digitalisation, the crises of modern democracies and feminist perspectives on international politics. By featuring these topics, we hope to fill gaps and ensure student perspectives on these issues are being heard.

Why is student research important to you?

Student research is often primarily a means to an end - an academic degree. That is why many promising student papers end up collecting dust instead of being published. These papers, however, can be extremely valuable, since young academics can compensate a lack of experience with intellectual openness, fresh ideas and a strong connection to contemporary questions. Early publishing experience helps students to gain confidence in their research and makes it easier for them to forge an academic career.

How does peer review work in your field/ your journal?

We have gathered a multifaceted pool of reviewers with different specialisations, which helps us to match the right texts with the right reviewers. They review the submission, determining whether the paper's content, methodology, or line of argumentation needs to be improved. We send the commented text back to the author who sends us an improved version, which then again is assessed by the reviewer. Our Editorial Board makes sure that any criticism maintains a constructive and positive tone, acting as the mediator between author and reviewer, considering motivation, time, and energy of both parties.

Why interdisciplinary publishing?

Interdisciplinarity is intrinsic to the subject of International Relations, and perspectives from areas such as sociology, history or psychology can enlighten our understanding of inter-


national politics. Globalisation does not only connect societies but also fields of research, as different academic disciplines can influence each other positively in their endeavour. In the end, important questions as to how we want to organise societies impacted by globalisation and cooperate internationally in the present and future are not only interesting for political scientists, but to academics of various backgrounds and geographical contexts.

Your key take-away from 1.5 years Berlin Exchange?

The joint organisation and participation in workshops has been a great way to gather knowledge as a group, apply the other journals' input in our journal, and engage in dialogue afterwards. Sharing knowledge, resources, and goals as a network is a great way to increase the impact and outreach of our journal and to develop strategies as a collective at the same time.



© Freie Universität Berlin | Bernd Wannemacher



Teaching and Learning with NOS

Improving Scientific Understanding through Educational Formats

Amelya Keles, Magnus von Piechowski
Student Network for Open Science

Learning through action!

NOS is not just another student journal! We offer students the opportunity to be part of the scientific publishing process and to exchange ideas with one another. Thereby, we teach skills for a deeper scientific understanding and better handling of scientific publications (scientific literacy). We believe that these competencies are the foundation of an evidence-based healthcare system and should, therefore, be taught as early as possible. For this reason, we developed the following free course offerings for interested students who would like to further their education in scientific reviewing and practice.

Peer Review Crash Course

Research is more than just publishing papers! Good scientists are also critical and constructive reviewers. We believe that with the right preparation and support, students can provide valuable feedback and contribute to the quality assurance and improvement of scientific publications. In collaboration with Peerpectives and PRereview, we have developed a Peer Review Crash Course for life-science students that provides approximately 20 students per semester with the opportunity to develop an understanding of peer review and gain hands-on reviewing experience. In four online live sessions, we, along with experts, teach the basics of peer review, provide a concise introduction to current and future publication and review systems, and encourage critical reflection. The course begins with a three-hour introductory event, followed by an interactive journal club where the group reviews a preprint together. In a subsequent six-hour workshop, topics such as the principles of Open Science and the critical statistical analysis and visualization of results are addressed. After these three sessions, each participant applies their knowledge by writing a first review and receives individual feedback from our editors, giving the students the opportunity to ask further questions.

But this is just the beginning of the review training at NOS!

Writing constructive peer reviews and developing scientific skills requires practice. To solidify their knowledge, students review submitted articles at NOS as certified reviewers upon successfully completing the course.

This innovative concept offers students the opportunity to learn peer review while also providing those who submit their work to us with valuable feedback from motivated peers.

Fellowship

To delve even deeper into scientific peer review, our fellowship is aimed at students who have already gained experience in the publication process as authors or reviewers, or have attended our Peer Review Crash Course.

Through exciting talks and interactive seminars, participants can examine and reflect on the publication process from various perspectives to enhance skills in both research and scientific discussion.

Our Reviewer Fellowship Program serves to deepen essential skills for the role of a peer reviewer and raise awareness of the responsibilities of this position. Additionally, it aims to further develop competencies for the critical evaluation of scientific work and inspires students to actively participate in scientific discourse, thereby, improving the quality of biomedical research long term.

Our Fellowship Program consists of 6 live online events over a total period of approximately 3 months. For each event, we invite external speakers to address various topics, from Open Science to peer review. Our participants not only learn about peer review, but can also network, gather inspiration, and discuss their questions with peers and experts.

“Educational Journal Club” - JCed -

Comprehensive evaluation of scientific publications requires a deep understanding of and experience with the methods used in a

manuscript. To draw the attention of interested students to the critical assessment of the methodology and study designs widely used in biomedical research, we established our Educational journal Clubs (JCed).

Our JCeds combine teaching the methodology with a collaborative, methods-focused review of a preprint. This joint review is published and made available online. Prior knowledge (e.g., through completing our Peer Review Crash Course) may be helpful, but it is not required.

In two online live sessions, students from various disciplines learn about the essential aspects of reviewing a specific method or study design. In an interactive lecture, an expert guides participants through the fundamental aspects necessary for reviewing the specific method. Afterward, participants receive a checklist summarizing the essential points and a template to aid them in applying their newly acquired knowledge while reviewing the preprint.

Two weeks later, the participants present their critique in a 90- to 120-minute journal club and engage in a discussion of the methodology. They also have the opportunity to write a complete review on the given preprint and publish it on PreReview or on our PubPub journal page. By publishing our reviews online, we make sure our results are openly available for the preprint authors and interested students that might encounter a similar method.

Participating in a JCed enables students to write a well-informed and targeted review on a specific method. Each semester, there will be various JCeds focusing on a broad selection of scientific methods.



© Student Network for Open Science | Dario von Wedel



NOS summer party



Peer Review at NOS

Niklas Rutsch
Student Network for Open Science

Critical discussion and review are indispensable in achieving the highest reliability of research results. At NOS, we aim to teach students the fundamentals of scientific reviewing and manuscript writing, while sensitizing them to weaknesses of the current publication system.

To implement this, we challenged ourselves to build the review process that is closest to our vision of an Open Science student journal and supports students on the way to their first publication:

1. Pre-Registration

Students who want to get the most out of publishing in our journal can submit their ideas for publication at a very early stage. This pre-registration will improve the transparency and quality of research while student-authors receive important feedback on their planned project early on.

2. Pre-Print Publication

After an editorial review, every submitted manuscript will be published as a preprint if it fits the scope of our journal and meets our submission and publication guidelines.

3. Review

We aim to develop every submitted manuscript to the best possible version by an open, transparent, and educated peer reviewing process. Using our journal platform, reviews are published alongside the pre-print and final versions of the article. Each manuscript is reviewed by

a) two or more student reviewers that have completed our Peer Review Crash Course or our Peer Review Fellowship and

b) anyone from the research community who would like to comment on the article on our platform.

Our reviewing Crash Course, Fellowship and Educational Journal Clubs connect the basics of scientific publishing with hands-on practice and show that peer reviewing is a fun and teachable skill.

4. Publication

Our journal is organized in sections (Medical Humanities, Basic Research, Clinical and translational Research, Statistics) to ensure that our student editors meet the demands of the broad range of topics submitted to NOS. When a manuscript has passed the reviewing process, we hold open editorial meetings to discuss the final publication following a structured protocol. Finally, we regard the final product as a joint product by authors, reviewers, and our editorial team.

The NOS journal platform

is our online powerhouse created in cooperation with our partners at PubPub.org. Here, pre-print publications are presented to readers and reviewers. The platform is designed to incorporate both the publication of preprints, their respective reviews and curated articles alongside editorials and production series.

Communication with our Think Tank, authors, reviewers, senior advisors and the research community guide us in optimizing our own reviewing process.



I'm deeply impressed by the work of the [NOS] team. Not only do they provide students with valuable opportunities to publish their research projects, but they also promote innovative new ways of organizing scientific publishing, taking advantage of state-of-the-art open science developments. [NOS] offers a great example of what I hope the future of scientific publishing will look like!



Ludo Waltman

Professor of Quantitative Science studies, Universiteit Leiden

Why We Need Open Science

Editorial

Published
Mar 04, 2023

Clara Weber

Lübeck University, Student
Network for Open Science

Open Research by Default

A position paper from a student perspective on how Open Science can become the default for student papers (term papers, bachelor / master theses)

Open Science is not a new concept anymore!

And yet, we are not seeing widespread adaptation in the scientific community. We are convinced, that to make Open Science the true standard for research, a change of perspective is needed and we need to build an Open Science environment „from the bottom to the top“!

We have identified three core domains, through which the necessary changes should be introduced into curricula. Those are strengthening research based learning, living Open Science in all university domains and creating a platform to share and exchange student research.

We believe these ideas are universally applicable for all universities with a strong research focus, but we see the Berlin University Alliance in a unique position to pave the way and become a role model within the Open Science movement.

In accordance with the vision behind the Berlin University Alliance, these ideas can be implemented on multiple levels at the same time. Not all of the suggested changes will be easy or without controversy, but by translating the Open Science principles into concrete changes in curriculae, the Berlin University Alliance can not just shape the experiences of future researchers, but also how a knowledge- and research-based society tackles the challenges of the future.

The Open Science movement is gaining momentum in German and international academia. An increasing number of academic journals, universities as well as funding institutions are implementing Open Science pol-

icies and strengthening their commitment to more transparency, accessibility and reproducibility in research. As Editor for Data and Statistics and Open Science representative at NOS, I want to give an introduction to the idea of Open Science, explain how essential Open Science is in solving great flaws in scientific practice, and how we at NOS live by the Open Science principles and integrate them in our initiative.

Science is not perfect

To understand the background of Open Science practices, it is helpful to observe the discrepancy between the why and how of scientific research.

Why do we pursue research? Generally, science intends to use and identify reliable methods, to build and organize knowledge about the world, ultimately advancing society and technology. However, as disciplines become evermore specialized and scientific literature has grown exponentially in the past decades (Bornmann, Haunschild and Mutz, 2021), working on projects as a single researcher, laboratory, or even institution becomes unfeasible. Collaboration between research groups and sharing data, outcomes, methods, and knowledge appears to be obligatory. Additionally, the internet has given researchers an easily and universally accessible tool to make this cooperation technologically possible and to disseminate knowledge to a global community.

However, how we are pursuing research does not seem to follow these developments and subsequent imperatives to collaborate. Since funding for scientific research is distributed in very competitive processes, and positions in academia are scarce and almost always temporarily restricted, researchers are pressured to create a lot of output. The currency in academia is publications: the more, the better, and the higher the Journal Impact Factor, the more prestigious your research (Link, 2015). This has led to a culture of “publish or perish”, in which quality, originality and reliability of research is often compromised (Neill, 2008; Fanelli, 2010).

The discrepancy between the why and how of science has led to multiple problems. Besides focusing on overarching questions and problems within their respective fields that can best be answered by collaboration, researchers need to accommodate for the requirements of their own career path. Ultimately, this means that non-collaborative behaviour is promoted; e.g., not sharing one's data or respective methods to not allow the community to reproduce and profit from one's results — in other words: keeping the details for oneself to take the most profit from it. This makes research outcomes harder to replicate and therefore less reliable, which ultimately led to the so-called reproducibility crisis: it has surfaced that a large percentage of studies cannot be reproduced — respective studies in psychology and cancer suggest that only 10 to 40% of results (Begley and Ellis, 2012; Open Science Collaboration, 2015) are robust in replication (Baker, 2016). The potential danger that inconsistent evidence poses, especially in the medical field, underlines the necessity for better documented workflows and resource sharing.

Additionally, profit-oriented journals play a role in the growing inaccessibility of science. Many articles are hidden behind a paywall, making them accessible only for university members with the budget for cost-expensive subscriptions. Authors have to pay processing charges before publication, taking the financial responsibility of open access publishing on their shoulders (Burchardt, 2014). Simultaneously, it is them who provide peer review for journals, therefore contributing to the quality control of the articles and helping journals in a crucial step of scientific publishing — without any financial compensation. The current practice of peer review has been criticized extensively in the last year, as flaws in its reliability, transparency and quality have surfaced. This criticism has catalyzed the emergence of NOS and has been discussed in more detail in another article (Leuner, 2022).

The current COVID-19 pandemic has turned the spotlight on the apparatus behind scientific publishing (Else, 2020; Sloane and Zimmerman, 2021). As the situation evolved quickly and global cooperation was crucial to prevent further spreading of the new virus, the

time-expensive process behind peer reviewed publishing that often takes several months or even years seemed inappropriate to the urgency of recent developments (“Open Access während der COVID-19 Pandemie”, n.d.). Additionally, keeping crucial scientific knowledge that is relevant to health care providers and public health authorities behind paywalls raised concerns about current infrastructures and prioritizing publishing profits over the dissemination of potentially life-saving information.

In summary, members of the scientific community are navigating a gap between the current practices in science and a greater idea of integrity and scientific progress. Depending on the respective field, this gap might be wide or narrow, but it surely does exist in all specialties. Open Science is the counter movement to the divergence of the why and how in science. It entails six core principles (Kraker et al. 2011; “Was ist Open Science”, n.d.):

Open Data

All research data should be shared for other researchers to reproduce findings and use them for other studies. Not only should data be shared, but also in a meaningful way: Rather than hiding information in supplementary tables or unordered files, data should be provided adherent to the FAIR principles. These claim that shared data should be Findable (e.g., via an Open Data repository), Accessible (metadata needs to be provided), Interoperable (accessible across different institutions), and Reusable (presented in a way that allows for re-use of data) (Wilkinson et al., 2016).

Open Source

All programs used should follow the standards of Open Source, which means that they are free to use and distribute. This ensures that results can be reproduced easily (Pearce, 2012). An example for an Open Source program is the programming language R, which has become standard in many disciplines to analyze and visualize data. Many statisticians and scientists distribute their code for specific projects or even software packages (R Core

Team, 2017).

Open Methodology

Strongly intertwined with the principle of Open Source, Open Methodology aims at the transparent, understandable and accessible publication of analysis code and protocols to allow for a robust replication of studies (AG Open Science, n.d.).

Open Access

Research outcomes should be shared in a way that makes information accessible to all. First, this relates to the removal of paywalls via the publication in Open Access journals. There are different levels of Open Access, ranging from published preprints, over “green Open Access” which entails the publication of the accepted, peer reviewed manuscript after the respective journal’s embargo, to “golden Open Access”, referring to access to the article directly via the journal’s official outlets (Suber, 2004). As golden Open Access is the most reliable in terms of reporting corrections and retractions, as well as the closest to the Open Science principles, this is the desired solution. A core document for Open Access in the Open Science movement is the Budapest Declaration, which holds further insight and demands to Open Access publishing (Budapest Open Access Initiative, n.d.).

Open Peer Review

To increase transparency in the publication and review process, Open Peer Review aims to provide full transparency of the peer review amendments. This includes that reviewers and authors are aware of the other’s identity (Walsh et al., 2000), as well as the publication of the review letters after publication, and the possibility of a broader audience to participate in the peer review process (Ross-Hellauer, 2017).

Open Educational Resources

Knowledge or other resources that can be

used for educational purposes should be accessible in a way that allows to alter the resource accordingly and redistribute to respective audiences (Bell, n.d.).

By contributing to better reproducibility of research outcomes, Open Science has the potential to address the current replication crises in psychology and cancer research. Additionally, it is the foundation to build new infrastructure and frameworks that allow for better practices in scientific publishing.

In the past years, the Open Science community has build both international organizations such as the Center for Open Science (COS), the Open Science Framework (OSF), as well as numerous local Open Science initiatives to spread awareness and advance the idea of Open Science. Many funding organizations such as the Swiss National Fund (Swiss National Science Foundation, n.d.) or the Wellcome Trust (Wellcome Trust, n.d.) have set up their own Open Science branches and policies, demanding the publication of data and research outcomes in accordance to Open Science frameworks.

Open Science at Student Network for Open Science

NOS as initiative is committed to the idea and principles of Open Science. By allowing students to engage in scientific publishing during early stages in their career, we are providing a platform to navigate and understand science. Additionally, we want to share resources to facilitate putting the principles of Open Science into action. In our Peer Review Courses and future Fellowship Program, we offer structured education and further insight into the processes behind scientific publishing. Peer Review at NOS follows the idea of Open Peer Review, as information and reviews themselves are published, and we are inviting a broader community to comment on and engage in reviews. Within our journal, we have integrated Open Science into our submission guidelines, encouraging student researchers to make their data and analysis code publicly available.

An argument can be made that student research can contribute meaningfully to scientific literature. It is often in undergraduate research projects that replication studies are conducted. The reporting of these outcomes is crucial to deconstruct the replication crisis (Mlinarić, Horvat and Šupak Smolčić, 2017). As a student journal, we are giving students the tools and the infrastructure to make their outcomes accessible.

To conclude this introduction to Open Science, it is worth opening up the thread from the very beginning: Science is not perfect. By the ways that academia, publishing, and funding work, there is a growing discrepancy between science as it is and science as it should be. However, researchers are aware of this movement and by global collaboration and conversation, we can build more sustainable frameworks. At NOS, we are looking forward to using our platform in alignment with the idea and principles of Open Science, sharing our resources, and making Open Science accessible for student researchers.

References

AG Open Science. (n.d.). Offene Methodik (Open Methodology). <https://ag-openscience.de/open-methodology/>

Baker, Monya. 2016. "1,500 Scientists Lift the Lid on Reproducibility." *Nature* 533 (7604): 452–54. <https://doi.org/10.1038/533452a>.

Begley, C. Glenn, and Lee M. Ellis. 2012. "Raise Standards for Preclinical Cancer Research." *Nature* 483 (7391): 531–33. <https://doi.org/10.1038/483531a>.

Bell, S. (n.d.). Discover Open Educational Resources. <https://guides.temple.edu/OER>

Bornmann, Lutz, Robin Haunschild, and Rüdiger Mutz. 2021. "Growth Rates of Modern Science: A Latent Piecewise Growth Curve Approach to Model Publication Numbers from Established and New Literature Databases." *Humanities and Social Sciences Communications* 8 (1). <https://doi.org/10.1057/s41599-021-00903-w>.

Budapest Open Access Initiative. (n.d.). Read The Declaration. <https://www.budapestopenaccessinitiative.org/read/>

Burchardt, Jørgen. 2014. "Researchers Outside APC-Financed Open Access." *SAGE Open* 4 (4): 215824401455171. <https://doi.org/10.1177/2158244014551714>.

Else, Holly. 2020. "How a Torrent of COVID Science Changed Research Publishing — in Seven Charts." *Nature* 588 (7839): 553–53. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-03564-y>.

Fanelli, Daniele. 2010. "Do Pressures to Publish Increase Scientists' Bias? An Empirical Support from US States Data." Edited by Enrico Scalas. *PLoS ONE* 5 (4): e10271. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010271>.

Kraker, Peter, Derick Leony, Wolfgang Reinhardt, N.A. Gü, and nter Beham. 2011. "The Case for an Open Science in Technology Enhanced Learning." *International Journal of Technology Enhanced Learning* 3 (6): 643. <https://doi.org/10.1504/ijtel.2011.045454>.

Leuner, R. (2022). Peer Review - quo vadis? *Berlin Exchange Medicine*. <https://journal.medicine.berlinexchange.de/pub/imgsc50b>

Link, Jeanne M. 2015. "Publish or Perish...but Where? What Is the Value of Impact Factors?" *Nuclear Medicine and Biology* 42 (5): 426–27. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2015.01.004>.

Mlinarić, Ana, Martina Horvat, and Vesna Šupak Smolčić. 2017. "Dealing with the Positive Publication Bias: Why You Should Really Publish Your

Negative Results." *Biochemia Medica* 27 (3). <https://doi.org/10.11613/bm.2017.030201>.

Neill, Ushma S. 2008. "Publish or Perish, but at What Cost?" *Journal of Clinical Investigation* 118 (7): 2368–68. <https://doi.org/10.1172/jci36371>.

Open Access Network. (n.d.). Open Access während der COVID-19 Pandemie. (n.d.). <https://open-access.network/informieren/schwerpunktthemen/open-access-waehrend-der-covid-19-pandemie>

Open Science Collaboration. (2015). Estimating the reproducibility of psychological science. *Science*, 349(6251), aac4716. <https://doi.org/10.1126/science.aac4716>.

Pearce, Joshua M. 2012. "The Case for Open Source Appropriate Technology." *Environment, Development and Sustainability* 14 (3): 425–31. <https://doi.org/10.1007/s10668-012-9337-9>.

R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>.

Ross-Hellauer, Tony. 2017. "What Is Open Peer Review? A Systematic Review." *F1000Research* 6 (August): 588. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11369.2>.

Sloane, Philip D., and Sheryl Zimmerman. 2021. "The Impact of the COVID-19 Pandemic on Scientific Publishing." *Journal of the American Medical Directors Association* 22 (3): 484–88. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2021.01.073>.

Suber, P. (2004, December 29). A Very Brief Introduction to Open Access. https://dash.harvard.edu/bitstream/handle/1/4727454/suber_verybriefintro.htm?sequence=1&isAllowed=y

Swiss National Science Foundation. (n.d.). Open Science. (n.d.). <https://www.snf.ch/en/dah3uC2QX95tfPNd/topic/open-science>

Walsh, Elizabeth, Maeve Rooney, Louis Appleby, and Greg Wilkinson. 2000. "Open Peer Review: A Randomised Controlled Trial." *British Journal of Psychiatry* 176 (1): 47–51. <https://doi.org/10.1192/bjp.176.1.47>.

Wellcome Trust. (n.d.). Open Research. <https://wellcome.org/what-we-do/our-work/open-research>

Wilkinson, Mark D., Michel Dumontier, IJsbrand Jan Aalbersberg, Gabrielle Appleton, Myles Axton, Arie Baak, Niklas Blomberg, et al. 2016. "The FAIR Guiding Principles for Scientific Data Management and Stewardship." *Scientific Data* 3 (1). <https://doi.org/10.1038/sdata.2016.18>.

Was ist Open Science. (n.d.). [openscienceASAP. http://openscienceasap.org/open-science/](http://openscienceasap.org/open-science/)

Inferential Statistics I - Hypothesis Testing in the Basic Form of Conditional Probability / Bayes' Rule in R Absolute Beginner's Stat-o-Sphere

Editorial

Published
2022

Steffen Schwerdtfeger
Charité Berlin, Student Network
for Open Science

Our first “Stat-o-Sphere” tutorial focuses on the basics of statistical inference, which can be looked at as reflecting three steps of scientific inquiry. Nevertheless, you consider a Bayesian or frequentist approach to (conditional) probability, they both refer to the same formula. The classic frequentist p-value is also just a conditional probability and the only difference to the Bayesian approach is the prior assumptions that are made before gathering or encountering data (see further below). Below you see different ways to reflect on the steps of scientific inquiry within inferential statistics. In case you feel intimidated by mathematical symbols, you should never, as the definition of each formula is just the formula spoken out (see further below). A mere linguistic definition will just be confusing in the long run. Conditional probability is also really easy and intuitive to understand, so avoiding the math does not come with any benefits at all, on the contrary. You will also soon learn that most of the people working with stats have a very heuristic approach to it, which explains a lot of confusion around p-values and other concepts in statistics. Our goal is to change that and to show that everybody can be a statistician.

Step 1

Ms. Miranda, hypothesizing in her shelter — they say, she knows-it-owl. A hypothesis for itself can be considered prior (a priori), when the data to evaluate the hypothesis with is not given yet. *Original photo by Kevin Mueller.*



Step 2

Ms. Miranda, on the way to gather some data — wise enough to always challenge her beliefs. *Original photo by Alfred Kenneally.*



Step 3

Ms. Miranda has published her results gold open access, so her insights were spread fast in the community. Ms. Miranda was right with her hypothesis. This is not the case with every hypothesis we believe to be true, keep in mind. *Original photo by Ray Hennessy.*



I. Step	II. Step	III. Step
formulate hypothesis	gather / encounter data	update hypothesis / model
<i>Prior</i> $P(\theta)$	<i>Joint Probability</i> $P(\theta, data)$	<i>Posterior</i> $P(\theta data)$
past	present	future

The **prior** is the probability (p) of the (*hypo*) θ , regardless any *data*.

The **joint** is a logical overlapping/conjunction, spoken the probability of θ and (= “,”) *data*.

The **posterior** is the probability of the θ , given or under the condition or after (= “|”) *data* was observed.

The **classic p-value** in frequentist statistics is the same as the posterior conditional probability, just tilted, and is called the **likelihood** and is denote $p(data|\theta)$. The p-value also involves a t-test such that *data* refers to the difference in the means of, e.g., two groups. Multiplying the likelihood with the prior results in a joint probability:

$$p(data|\theta) * p(\theta) = p(data, \theta)$$

cal inference. Below you can find the formula for Bayes’ rule (which again concerns both frequentist and Bayesian approach).

An easy way to recall the formula for Bayes’ rule is by chanting it clockwise, starting with the posterior on the left (including a small break for the single probabilities $p(data)$ and $p(\theta)$):

theta-data | | data-theta | | theta – data

Further questions? See full tutorial for details!

$$P(\theta|data) = \frac{P(data | \theta)P(\theta)}{P(data)}$$

$$P(\theta|data) = \frac{P(data | \theta)P(\theta)}{P(data)}$$

$$P(\overline{\theta}|data) = \frac{P(data | \overline{\theta})P(\overline{\theta})}{P(data)}$$

Posterior probability, which includes both unweighted (uniform) and weighted prior

Maximum likelihood, given the special case of a uniform prior probability distribution

p – value in the common sense: the data given the null hypothesis – $\overline{\theta}$

Given a **uniform prior**, i.e., 50/50 for θ and “not- θ ” (denoted *the complement of θ*), the likelihood becomes equivalent to the posterior probability (*the complement of θ* is also referred to as the **null hypothesis**). As the posterior and the likelihood become equivalent, the conditions can be tilted without changing the results (so technically a p-value does not *only* refer to the likelihood). Looking at our three steps above, this circumstance can be looked at as being focused on the present moment only when doing statisti-

Key Take-Aways from Peer Review Fellowship

Editorial

**Published
2022**

Clara Weber¹

Thiemo Möllenkamp²

1. Lübeck University, Student Network for Open Science

2. Student Network for Open Science

At the Student Network for Open Science, we aim to rethink scientific publishing – both by giving students the possibility to publish their research, and by making our journal transparent and accessible to students and early career researchers. While students learn how to navigate the academic world better by stepping into the role of a reviewer or member of the editorial team at NOS, we are also discussing current publication practices critically. Our Peer Review Fellowship offers deeper insights into current practices of peer review and ongoing discussions about how to reshape scientific publishing. During the course of six sessions, we invited several experts on different aspects around peer review, covering the topics of criticism on peer review, possible alternatives, bias, Open Science, and the perspective of a former editor of an established journal. In this article, we want to reflect on the Fellowship Program, share our learnings, and spark your interest in future participation.

What is Peer Review – and how good is it, really?

Peer review is a common practice in scientific publishing today, in which a piece of research is evaluated by independent researchers upon submission to a scientific journal. This review usually suggests changes or additional analyses, and ultimately gives a recommendation whether to accept or deny publication. Therefore, peer review is often viewed as a quality control mechanism, as experts from the field are expected to assess the quality of an article. However, there is a growing number of anecdotes in which peer review failed to flag inaccuracies, leading to the dissemination of false information. Another aspect often criticized about peer review is its lengthy process that impedes fast and effective knowledge sharing, especially in situations when international scientific collaboration is crucial, such as the COVID-19 pandemic. Peer review in its current form is criticized for many other reasons, including the fact that reviewers do not get paid for their contribution. Potential conflicts of interest arise, as both original author and reviewer publish in the same field, thus

competing for funding and attention. Anecdotal reference from the scientific community, as well as some reviews, have shown that reviews often do not succeed in adding value to a scientific paper, and can even contain unprofessional comments that are inappropriate in the assessment of a scientific article. These inappropriate comments, they reflect a larger problem: Bias occurs on many levels in peer review, e.g., the name and institution of an author can tip a reviewer to be more in favor of publication, hence asking for lighter revisions in their review. In the Fellowship Program, we discussed the many aspects of bias and recognized how imperative it is to critically discuss predisposing factors in peer review.

What if...? Reimagining Peer Review

The extensive criticism on peer review raises the question of how peer review might look like in the future, and whether there are any alternative frameworks. The Open Science movement takes a prominent role in the criticism of today's publishing practices. As research questions grow more complex than ever and make collaboration imperative, the internet provides to chance to build a new network of open data, methodology and knowledge exchange. Open Science advocates for open access, methodology, source, educational resources and peer review, trying to build a more collaborative framework of knowledge dissemination. Key features of Open Peer Review include transparency about the publication process, i. e. reviews are to be published, allowing to retrace the steps that led to final publication of a research piece. Closely related to Open Science, we dedicated a fellowship session to possible future approaches to peer review. An initiative currently gaining momentum is Publish Your Reviews, that calls for reviewers to upload their submitted reviews on an online platform. This gives readers of the original preprint or finished manuscript the opportunity to have deeper insights into the evaluation process; additionally, it rewards the reviewers with an openly accessible and citable scientific contribution, and invites the broader community to an ongoing discussion

about both the article and the review.

In conversation with a former editor at Nature Communications, we reflected on how these new approaches can be introduced to the current publishing formats. With growing awareness of the imperfections of peer review, combined with dissatisfaction about academic publishing in general, the scientific community has begun a transformative process towards more open publishing structures: Pre-registration opportunities, extended methodology and code sharing, as well as open access availability of articles are three of the earliest achievements of the movement calling for more transparent publishing practices.

Join us in discussing the future of scientific publishing!

In six sessions, we discussed peer review from many different angles and got an elaborate image of current problems and future opportunities. The Peer Review Fellowship opened a valuable discussion about how we as future scientists want to approach peer review – both as scientists and contributors to the NOS journal. We are thankful for the meaningful input by our guest speakers Finn Lübber MSc from Lübeck University, Prof. Dr. Ludo Waltman from Leiden University, Prof. Dr. Lisa Roberts and Prof. Dr. Shannon Peters from Boston University, Dr. Lena Karvovskaya and Dr. Stephanie van de Sandt from Vrije Universiteit Amsterdam, and Dr. Christine Mieck from Charité Berlin. If you are interested in joining the next NOS Peer Review Fellowship, sign up for our newsletter to stay informed about the next application deadlines.



© Student Network for Open Science | Lucas Kahl



NOS summer party

A Beginner's Guide To Case Reports – The CARE Guidelines

Editorial

Published
Feb 24, 2022

Theresa Angles

Dresden University, Student
Network for Open Science

“First times” always come with challenges – and writing a case report is no exception. What (not) to include? How to structure the manuscript? Many questions may arise when entering the field of academic writing for the first time, especially as a – naturally inexperienced – student.

Fortunately, there are some great resources that may help to structure a case report, to include all necessary information, and to create a coherent and compelling narrative.

One of these resources might be the CARE (CAse REports) Guidelines. Created by an expert panel of 27 methodically selected international scientists and first published in *Global Advances In Health And Medicine* in 2013, the CARE Guidelines provide a comprehensive checklist, comprising 13 items that make up a model case report.

The group also provides additional resources around the process of writing and publishing a case report, including a step-by-step guide on the writing sequence.

You should check out the CARE Guidelines and additional resources here:
www.care-statement.org

The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development (Gagnier JJ, 2013)

CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document (Riley DS, 2017)

Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D. The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development. *Glob Adv Health Med.* 2013;2(5):38-43. doi:10.7453/gahmj.2013.008

Riley DS, Barber MS, Kienle GS, et al. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2017;89:218-235. doi:10.1016/j.jclinepi.2017.04.026



© Student Network for Open Science | Lucas Kahl

[NOS] ist aus meiner Sicht genau das richtige Open-Access-Format für Studierende der Medizin – transparent, offen, qualitätsgesichert durch Open Peer-Review, unabhängig. Nach so vielen Jahren der Open-Access-Bewegung ist es eine folgerichtige Entwicklung, dass Studierende ihre Publikationen Open Access publizieren und damit den Kulturwandel zu Open Science in der Wissenschaft vorantreiben. Die Studierenden von heute gestalten das Wissenschaftssystem von morgen.

Mich überzeugt an [NOS] ganz besonders die hohe Motivation des Teams und die sehr einladende, übersichtliche Website und Social-Media-Kommunikation. Ich wünsche euch ganz viel Erfolg und dass ihr Vorreiter und Vorbild für andere Projekte dieser Art werdet.



Elke Roesner

Head of Marketing,
ZB MED

Erfahrungsberichte

Editorial

**Published
2022**

Gawon Esther Song ¹

Fabio Boniolo ²

Eva Funk ³

Anneka Hennenfent

Karla Bosse-Plois

1. TU Dresden, Student Network for Open Science 2. Dana-Farber Cancer Institute and the Broad Institute of Harvard and MIT 3. Charité Berlin

Section I

Research experience during the Covid shutdown

By Gawon Esther Song

The advent of COVID-19 changed lives drastically. From businessmen to farmers, from students to daily wage workers, every life was impacted in inexplicable ways. I am an international Master's student of Biochemistry at TU Dresden sharing my research experience here.

Constant discussions with my father about science and the complex life around us shaped my interest in Biological Sciences. It instigated me to pursue biology as a major in high school and zoology during my Bachelor's. The final crucial year of my Bachelor's was immensely affected by the Corona outbreak. There was no allowance for practical hands-on courses in research labs for almost an entire year. This motivated me to work on an online project titled "Bioinformatics characterization of Albuminome in tumour progression".

I got experience in using a plethora of bioinformatic software, but my ultimate goal of performing wet-lab experiments was not fulfilled. Consequently, I got rejected from the labs I applied to due to a lack of research experience. Currently, I'm working in a biophysics lab to characterize and purify tumor fusion proteins. I am grateful for the opportunity of a postgraduation fellowship at the TU Dresden and after my Bachelor's I joined a lab where I'm currently gaining experience that I could not get my hands on during the Bachelor's.

The shift towards all-online courses had its own merits and demerits in my opinion. The online classes could not foster the interest of the students and the exams and tests merely became a formality. The wet-lab experience was denied to us budding researchers in this formative time of our careers which is always going to showcase in our CVs. At the same time, the pandemic made me appreciate the importance of technology in our daily lives and

research. It has brought my mind to combining my research with software and programming languages. The corona outbreak made the common mass appreciate the long-term undermined efforts of scientists and doctors.

Interview with Fabio Boniolo, PhD – computational biologist at the Dana-Farber Cancer Institute and the Broad Institute of Harvard and MIT

Could you briefly introduce yourself?

Hi! My name is Fabio Boniolo, I am 28 and I come from Italy. My background is in biomedical engineering and I have a PhD in computational biology and bioinformatics. Currently, I am a postdoctoral fellow in the department of Pediatric Oncology at Dana Farber Cancer Institute (Boston, US).

What are you working on as part of your research? What are you aiming for with that project?

My group focuses on the use of statistical and mathematical approaches to understand and characterize brain tumors in children. In my project, I am trying to better understand the mechanisms behind cancer initiation and progression in young patients. I do so by using new technologies that allow researchers to study single tumor cells at unprecedented resolution.

What makes your project attractive for you? What is your motivation to work in that field?

As it has happened multiple times throughout human history, recent technological developments and inventions (e.g., single cell technologies and the evolution of ML and AI) have paved the way to a new era of scientific discoveries in medicine and the life sciences. Being at the forefront of this transformation is incredibly exciting and motivating for me, as I rely on these emerging technologies to find concrete solutions that could impact the life of cancer patients worldwide.

What moved you to pursue a career as a postdoc?

While many factors played a role in my decision to pursue a postdoc, the main reason behind my choice was quite simple. I really enjoy doing research and I consider myself extremely lucky to get the chance to do this every day as a job. While science is definitely not the easiest career path, it can be incredibly rewarding. For example, it has given me the chance to travel the world and live in many different countries while meeting, and learning from, people from all walks of life.

What drew your attention to the Dana-Farber Cancer Institute? What brought you to Boston?

Dana Farber is a highly advanced cancer center where research and clinical work go hand-in-hand with the goal of advancing cancer care and treatment. Moreover, Dana Farber is perfectly inserted in the thriving Boston ecosystem, global epicenter for the biomedical and life sciences. This combination made Boston the perfect destination for me and motivated me in looking for a new position in the area after my doctoral training.

How did the Covid lockdown affect your work?

As in the case for many people across the world, the pandemic represented a turning point for myself and my career. On the one hand, being a computational scientist allowed me to keep on working on my projects throughout the pandemic. On the other, the multiple lockdowns heavily hindered the possibility of building a network of peers and exchanging ideas with other scientists working on problems similar to mine.

Did Covid changed the way how the broad society perceive research? How did it affect the role of scientific communication?

I think the Covid19-pandemic has been a crucial moment for the scientific community. Citizens have had the chance to get a glimpse of the scientific process and of how scientists go about learning and understanding an un-

known and complex phenomenon. Scientific communication, often neglected before the pandemic, has become an integrative section in any news outlet and many technical words have entered our everyday language. Importantly, I believe that scientists must now embrace their role, not limited to generating ideas within the walls of their laboratories but as active participants, and potential leaders, in the Public Square.

At what stage in your project schedule are you right now?

I would say I am still at the very beginning. I spent the past few months building the infrastructure necessary to deal with the complexity of my project. I am very excited for what is to come in the next few weeks and for all the patterns hidden in the data that are waiting to be uncovered.

Having a look at your professional perspective: Where do you see yourself in 5 years from now?

Career can be extremely fluid nowadays and it is difficult for me to see so far in the future. I would like to dedicate my next few years to generating new ideas and fostering scientific discoveries that can have a positive impact on my community and society as a whole. Two pillars are going to be the foundation of my future endeavors, diversity and interdisciplinarity. Stay tuned!

Section II

Faszination, Frust und alles dazwischen

Von Eva Funk

Als ich das erste Mal meinen Fuß in ein Labor, kein Schullabor, nein ein richtiges Forschungslabor, gesetzt habe, war ich fasziniert von absolut allem (sogar vom pH-Meter, welches sich später noch als einer meiner größten Feinde entpuppen sollte). Fast 1,5 Jahre später erscheint mir das alles wie das Normalste der Welt. Routine hat

sich eingeschlichen und irgendwie ist Wissenschaft mittlerweile auch nur ein Job mit Emails, Meetings, Papierkram (und komischen Arbeitszeiten).

Während ich mir am Anfang noch jeden meiner Handgriffe dreimal überlegt habe, höre ich jetzt entspannt Radio beim Pipettieren. 200 Euro für einen Antikörper? Mittlerweile ein Schnäppchen und kein Grund mehr sich schuldig zu fühlen bei der Bestellung. Nachdem ich als Medizinerin zunächst das Gefühl, ein Fremdkörper im Labor zu sein hatte, habe ich jetzt meinen Platz gefunden und die Skepsis besiegt.

Laborarbeit ist doch eine merkwürdige Angelegenheit. Man pipettiert den ganzen Tag verschiedene durchsichtige Flüssigkeiten zusammen und vielleicht entdeckt man irgendwann etwas, das das Leben (und die Krankheit) von tausenden Menschen ändern könnte.

Und wenn es nicht klappt? Tja, dann macht man weiter, man wiederholt, man troubleshootet. Manchmal sucht man die Schuld auch bei sich selbst. Habe ich einen Pipettierfehler gemacht? Habe ich das nicht richtig durchdacht? Habe ich einfach nicht hart genug gearbeitet? Bin ich hier überhaupt richtig?

Es heißt, man braucht eine hohe Frustrationsschwelle in der Wissenschaft, aber ich glaube man braucht vor allem ein hohes Maß an Resilienz - und gute KollegInnen.

Und dann gibt es wieder die Tage, an denen etwas klappt, an denen man etwas Neues lernt, man ein neues Projekt beginnt oder eine Bewerbung positiv zurückkommt und all der Frust und die Zweifel weichen der Faszination, der Vorfreude, einem Gefühl von „Ich bin hier genau richtig“. Und wenn Wissenschaft nur ein Job ist, dann ist ers, zumindest für mich, doch einer der besten, die ich mir vorstellen kann.

Eva ist Medizinstudierende im 7. Fachsemester an der Charité Universitätsmedizin Berlin. Im Rahmen ihrer experimentellen Doktorarbeit beschäftigt sie sich mit der 3D Visualisierung lymphatischer Gefäße der Niere mittels eines anti-LYVE1 Nanobody.

Becoming a researcher

By Aneka Hennenfent

My experience as a student researcher has been a roller coaster ride with all its thrills and fears. Starting in a new field with novel techniques is a challenge. In my case, I was in a new country with a new education system. The learning curve for me, like a good roller coaster, was very steep. The most difficult part for me, was finding a balance between being independent and confirming that I was doing tasks correctly. Asking questions is necessary, but too many questions can be disruptive. In a new field, there is a wealth of information to assimilate. After an adjustment period, the lab becomes less stressful and more exciting. As comfort with lab procedures grows, it is easier to focus on the finer considerations of experiments and results. But how can you progress from being timid to enjoying the ride? There is more to it than the theory you memorize, or the practice running experiments. It is the helpfulness and kindness of everyone in the lab. Research is a community of experienced, ingenious, individuals who can guide you along the way. It makes all the difference in your experience as a student researcher when your lab welcomes you into the group and you start to fit in as one of them. I was fortunate to find groups with working environments where I feel comfortable asking questions and I am supported along this daily adventure.

Challenges and opportunities in academia through COVID-19

By Karla Bosse-Plois

I'm currently doing my master's thesis working with intracellular symbionts of pathogenic parasites. Accordingly, I also studied during the COVID-19 pandemic and completed my bachelor's degree at the time of the first lockdown in March 2020. Although I was fortunately able to finalise my practical work in the laboratory beforehand, the impact was still evident. It was a mentally challenging time, not being able to cope with stress by meeting friends and family, but also not being able to celebrate another important milestone

of my education, nor being allowed to shake hands with my examiners after my defense. Nevertheless, the pandemic has made many things possible in science and academia that were previously unimaginable. Starting my master's, lectures were offered exclusively online, which allowed several fellow students to move back to their hometowns and save money. To compensate for absences during exams and practicals due to illness, alternative dates were offered, or entire courses were postponed, whereas in previous years the course would simply have had to be repeated the following year. On the other hand, many areas were neglected, such as networking or maintaining a healthy work-life balance, since you never leave your workplace and colleagues are missing to remind you to take breaks or stop working for the day. In my opinion, the pandemic has facilitated a discussion about many entrenched patterns of behaviour in academia, such as remote working and more flexible working hours, which many students and researchers can benefit from. For instance, this could allow the combination of career and family many scientists struggle with.

EP1: Machine learning – past its prime?

Editorial

Published
Jan 19, 2022

Peter Marquardt ¹
Till D. Best ²

1. RWTH Aachen
2. Charité Berlin

Quick & Dirty Definitions

In this (recurring) section of our column, you can find definitions that we deem to need clarification. Feel free to skip them for now and return here once you encounter them in the text!

- **Artificial intelligence (AI):** refers to either the field of study of, or artificial systems designed to make decisions. For most applications, this involves computers and machine learning but doesn't have to.
- **Narrow AI:** is every form of AI that is developed with a specific task in mind. Everything being labelled "AI" these days is narrow AI and can be interpreted as the continuation of automation that started with the industrial revolution.
- **Machine learning (ML):** is a branch of artificial intelligence centred around the idea of using data to iteratively train an algorithm rather than design the algorithm manually.
- **Data Science:** is the field of study of extracting knowledge from data. Tools include machine learning and statistics.

Main

Ten years ago, the newspapers were full of artificial intelligence (AI) and how it was quickly taking over work previously done by humans: Driving a car, understanding speech, or diagnosing disease. In only a few years, it seemed, AI was set to graduate from the tool that recommends what song to play next to autonomous driving. Before starting our dissertations in radiology almost three and four years ago, we were both warned that "radiologists will be replaced by AI in a few years".[1]

That in mind, today's perspective seems odd: Most of us have used digital assistants like Alexa and Siri but would still rather talk to a person in customer service than chat with a bot. Contrastingly, in mainstream journalism, AI can still seem like an all-powerful tool, and "AI-driven" is a popular marketing term for start-ups and researchers alike.

So why has Artificial Intelligence not replaced doctors yet?

Clinicians may unconsciously interact with AI many times throughout their workday: Modern dictation devices use speech-to-text AI to speed up writing reports. Automated image segmentation is used to "suppress" blood vessels in lung CT or to help radiation oncologists construct their target zone. More generally, these are tasks to enhance physicians' performance, speed, or ease. So why has AI not replaced doctors yet?

The first barrier isn't unique to AI, but to full automation: Any algorithm presents a chance for failure when an unforeseen scenario is encountered. Unlike humans, computer intelligence is limited to the specific task it is trained for and will therefore fail or underperform at anything remotely outside its scope. A human customer service phone operator could switch companies with little to no training where a chat bot cannot. We call this the difference between a general and a narrow (read: task-specific) AI: To date, no AI has come close to the general intelligence of humans.[2] Even worse, most AI algorithms will not realise when they are facing a task out of their scope – an x-ray diagnostic algorithm might give you a cancer diagnosis off your dog's photograph[3]. With the stakes involved in medicine, any involvement of AI will be limited to augmenting a physician's performance for the foreseeable future.[4]

The second barrier comes from the way AI is developed: Where conventional algorithms will be programmed to perform a set of pre-defined operations to arrive at an unknown answer, AI reverses this process: AI is provided with a set of inputs and their correct answers and will try to find the operations necessary to get there[5]. This training data, therefore, determines what the algorithm can and cannot do and presents the most crucial part in development. Unfortunately, well-curated data sets are laborious (read: expensive) to curate[6], and bad ones can not only decrease performance, but introduce bias[7].

Third, once AI algorithms are developed, they

need to be integrated into existing workflows. So, in addition to the data scientists developing the core algorithm, it needs traditional software engineers, system engineers and administrators to create a useful tool.

To get AI into clinical practice, clinicians need to be trained in AI: Some to actively drive the development of new algorithms; everyone to utilise them safely and effectively. Identifying problems suited for AI, curating data sets, developing algorithms, building the tools around it, and transitioning it into the clinical setting are all steps at which physician involvement is indispensable for success. It requires clinicians and non-clinicians to have a basic understanding of each other's work to communicate effectively. From a clinician's perspective, this comes with a vast number of useful transferable skills: Data analysis, workflow design, and coding, just to name a few.

Radiologists and physicians are here to stay – but so is AI.

The gap between the vast potential of AI-powered tools and their current use makes it easy to answer the question constantly on our mind: “Would we recommend students and aspiring researchers to pursue artificial intelligence and data science in their respective fields?”. And despite the pessimistic introduction, that answer is a resounding yes: Data science is extremely fun! It's a wonderful way to gain insight into familiar topics from a new, multidisciplinary perspective. It fosters creativity and skills applicable to not only other areas of research and development but also life in general. And while the hype on AI is calming down, it's still a discipline just starting to mature, with ample opportunities to shape the future of clinical practice. Radiologists and physicians are here to stay – but so is AI.

once you dig a little into the (mathematical) details of machine learning and/or AI. An AI algorithm designed to take a 512*512 black/white image and return a “true” or “false” will (in almost all cases) do so, regardless of whether it resembles the training data or not.

[4] For the drug approval agencies' attempt to catch up to AI, read <https://www.fda.gov/media/122535/download>, https://www.icmra.info/drupal/sites/default/files/2021-8/horizon_scanning_report_artificial_intelligence.pdf

[5] Technically, this is only true for supervised machine learning as well as some but not all forms of artificial intelligence.

[6] While seemingly a trivial statement, this cannot be stressed enough. Entering the world of Data Science, we both believed that the problem of data quality is per se solvable. This is not the case. The act of generating a (machine-readable) dataset entails loss of information. Thus, making every dataset “lower quality” than what it tries to map, the reality itself. This is not only true for datasets but also for language and much of human thinking, too. For example, the words that we use to describe colours (e.g., green, red, blue) are an essentially arbitrary categorisation of the energy spectrum of electromagnetic waves. And different cultures end up having very different colours depending on their needs. This concept is much better illustrated by Robert Sapolsky here: <https://youtu.be/NNnIGh9g-6fA?list=PL848F2368C90DDC3D&t=494>

[7] More on this in episode 3.

References

[1] While we don't think that's true – if it happens, we'll be part of the team replacing radiologists rather than the ones being replaced.

[2] Juergen Schmidhuber: Godel Machines, Meta-Learning, and LSTMs | Lex Fridman Podcast #11 and for the German-speaking audience: <https://www.zdf.de/gesellschaft/precht/precht-206.html>


[3] Contrary to what is often conveyed in public discourse, these errors are neither supernatural/mysterious nor incomprehensible. In fact, it is often relatively easy to understand on a conceptual level why these errors occur

Mit Berlin Exchange ist nicht nur eine Plattform entstanden, auf der exzellente Forschung von Studierenden sichtbar gemacht und in professionellen und innovativen Prozessen evaluiert und publiziert werden kann, sondern auch ein Netzwerk motivierter, engagierter und mutiger Individuen, die schon jetzt den Wissenschaftsbetrieb – im positiven Sinne – aufmischen. Inter- und transdisziplinäre Ansätze sind für diese Generation selbstverständlich, ebenso wie ein Bewusstsein für gesellschaftliche Dimensionen von Forschung und Lehre. Die Berlin University Alliance ist stolz diejenigen, die die Zukunft der Wissenschaft in allen Facetten darstellen, dabei unterstützen zu können.



Gerrit Rößler

Director, Expertise and
Knowledge Exchange Office¹

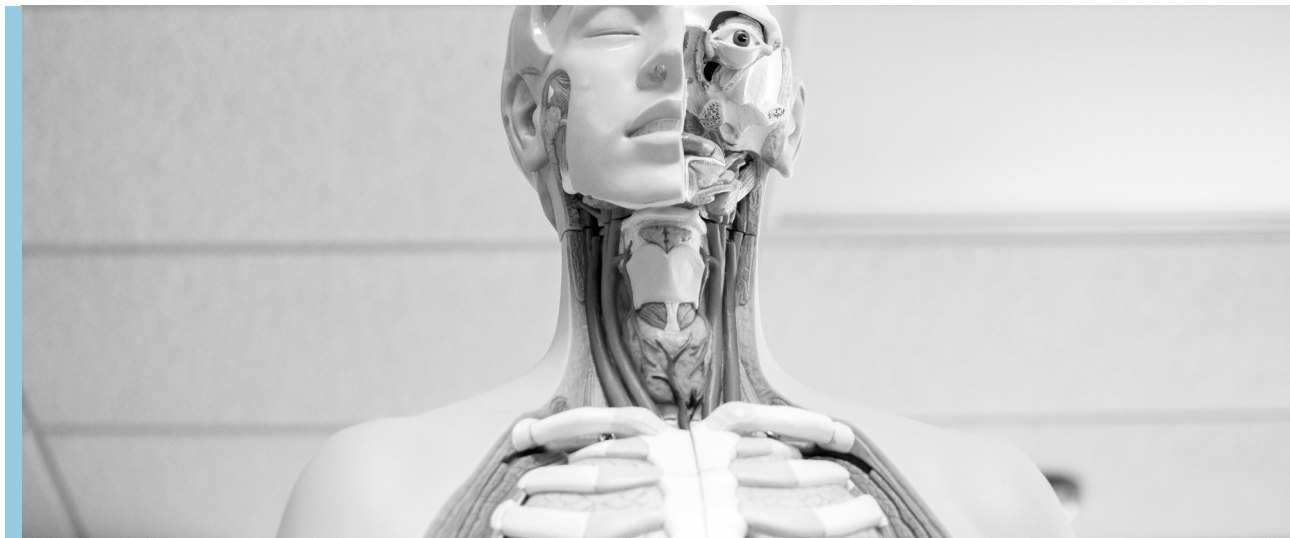


Introduction


Section 1 / Medical Humanities

Editorial Team
Student Network for Open Science

In the Medical Humanities Section, we aim to take up social discourses around the life sciences and offer them a platform in the form of philosophical essays, portraits, columns, debates, interviews, and much more. We cover everything of interest to prospective scientists outside their field of specialization - from inspiring topics such as portraits of successful scientists and foreign research fellowships to controversial issues such as the abortion debate or compulsory vaccination. We focus on socially relevant aspects of the life sciences from multiple perspectives and present them in line with the maxim “away from opinion-based research, towards research-based opinions”. We take to heart the criticism that the study of medicine excludes the social sciences too extensively and want to change this actively.



© Unsplash | Nhia Moua



[Buchrezension]
Wahnsinn und
Gesellschaft von Michel
Foucault (Routledge
2009)



Article

Published
Nov 22, 2022



Pascal Markus Lemmer
Charité Berlin

Foucault, Michel, 2009, *History of Madness*, New York und London, Routledge. Mit Vorwort von Ian Hecking und einer Einleitung von Jean Khalifa.

Rezension

Schon früh beschäftigte sich Foucault, der u.a. Psychologie studierte, mit psychischer Krankheit und der gesellschaftlichen und wissenschaftlichen Auseinandersetzung damit. Die vielleicht bedeutsamste Frucht, die diese Auseinandersetzung trug, war ein Teil seiner Dissertationsschrift(en), welche 1973 auf Deutsch unter dem Titel *Wahnsinn und Gesellschaft* veröffentlicht wurde. In ihr beschäftigt sich Foucault mit der Beziehung der beiden titelgebenden Entitäten zueinander, und wie sich das Phänomen des Wahnsinns zusammen mit der Gesellschaft, aus welchem es hervorgeht, in den letzten Jahrhunderten verändert hat. Foucault arbeitet auf ganz eigene Weise sehr nah an der Geschichte des Begriffes Wahnsinn und verschiedenen Perioden seiner Entwicklung. So teilt Foucault, wie auch in seinen späteren Werken, die Zeit zwischen dem Mittelalter und der Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts in die Perioden Renaissance, Klassik und Moderne, woraufhin er in diesem Werk das jeweils gesellschaftlich vorherrschende *Verhältnis* zum Wahnsinn untersucht.

In der **Renaissance** nahmen „die Irren“, wie sie teilweise im Buch genannt werden, eine Position am Rande der Welt und der Gesellschaft ein.

Ihr Wahnsinn ist charakterisiert durch den Grenzübertritt des sozialen sowie des kosmologischen Raumes. Das heißt, der schicksalhafte Lauf ihres Lebens wurde gesehen als ein Bild für den Lauf der Dinge als Ganzes. Die Tragik ihres Wahnsinns bettet sich nahtlos ein in das Weltbild schicksalhafter Notwendigkeiten, welches im Mittelalters und auch noch in der Renaissance vorherrschend war. Die Übertretungen bzw. jenes „Abwandern“, die ihr Leben zeichnen, sind vielleicht am eindringlichsten symbolisiert durch den Tropus und die tatsächliche historische Praxis des Narrenschiffs, auf welches Wahnsinnige ver-

bannt wurden und mit dessen Beschreibung Foucault sein Buch beginnt.

Letztlich will Foucault zeigen, dass sich laut damaliger Weltanschauung in der Figur des Narren die „mysteriösen Kräfte der kosmischen Tragödie“ zeigen. So hat der Wahnsinn in der Renaissance auch eine Art kritisches Potential: Er zeigt die Kluft zwischen dem, was Menschen vorgeben zu sein und was sie wirklich sind.

In der **Klassik** dagegen—auf die sich die Analyse mit dem Titel *Folie et Déraison. Histoire de la folie à l'âge Classique* fokussiert—wird das Verhältnis von Vernunft und Wahnsinn strikt gegensätzlich. Denn die Klassik sieht Wahnsinn (*folie*) als Unvernunft (*déraison*), d.h. die komplette Abwesenheit von Vernunft. Statt am Rande der Stadt toleriert oder auf dem Schiff an die Grenze der Welt geschickt zu werden, befindet sich der Irre in der Klassik eingeschlossen in den inzwischen verlassenen Leprosorien. Diese Orte außerhalb der Stadt, die während dem Mittelalter die Lep-rakranken beherbergten, werden in dieser Zeit genutzt, um den Gegensatz zwischen dem Innen der Vernunft und dem Außen der Unvernunft auch durch räumliche Distanz zur übrigen Gesellschaft zu zementieren. Jedoch insistiert Foucault, dass die klassische Perspektive auf den Wahnsinn noch keine medizinische ist, wie sie heute gängig ist: Wahnsinn stelle in erster Linie einen moralischen Defekt dar, und der Prozess einer möglichen Heilung müsse darum ebenso ein moralischer sein.

In der ungekürzten ersten Fassung illustriert Foucault dies mit einer Stelle aus den kartesischen *Meditationen*, in der das sprechende **Subjekt** seine eigene Vernunft befragt und mögliche Gründe sucht, warum diese eingeschränkt oder illusorisch sein könnte. Sinngemäß komme das kartesische Subjekt dort zu dem Schluss, dass es nicht nur nicht verrückt ist, sondern gar nichts mit Verrückten gemein haben könne, argumentiert Foucault. Diese radikale und nicht weiter begründete Abgrenzung des Verrücktsein von der Vernunft ist für ihn darum emblematisch für die klassische Konzeption des Wahnsinns.

Dies ändert sich in der **Moderne** mit der Ent-

stehung von spezialisierten psychiatrischen Krankenhäusern—damals noch oft Asyl genannt—um 1800 herum. Was teilweise als große Befreiung der Irren gefeiert wurde ist für Foucault nur das Erscheinen einer „neuen Trennung“.

Mit diesen Veränderungen einhergehend ist ein gewandeltes Bild derer, die diese Institution bewohnen: Sie stellen nicht mehr ein negatives Spiegelbild der Vernunft dar, sondern werden als ihrer eigenen Natur des Menschseins verfremdet verstanden. Diese Verfremdung ist bedingt durch das ‚Dispositiv‘ des Wahnsinns als Geisteskrankheit, also dessen positiven Charakterisierung als medizinisch-naturwissenschaftliches Phänomen und Problem, welches im Gegensatz zur Klassik vollständig geschieden von moralischen Aspekten auftritt. Weg fällt auch der Bezug des Wahnsinns zur kosmischen Wahrheit: Irre seien Menschen nicht aufgrund ihrer schicksalhaften Symbolhaftigkeit oder durch Abwesenheit der Universalie der Vernunft, sondern weil sie als Individuen eben wahnsinnig seien, d.h. ihr individuelles menschliches Sein, als wahnsinniges, ein von der normalen Menschlichkeit verfremdetes sei. Eine von Foucaults wichtigsten und vielleicht einflussreichsten Eingebungen war es, dass diese Entwicklung nur möglich war, da die Irren während der Klassik in den Leprosorien eingesperrt und damit dem sich formenden medizinischen Blick zugänglich gemacht wurden.

Die Hauptthese von Foucaults *Wahnsinn und Gesellschaft* könnte man so zusammenfassen: Wahnsinn ist nicht nur ein medizinisch-naturwissenschaftliches Phänomen und ein geschichtliches, sondern Wahnsinn als medizinisch-naturwissenschaftliches Phänomen ist ein geschichtliches.(1) Es gibt keine naturwissenschaftliche Wahrheit des Wahnsinns, die von ihrem geschichtlichen Kontext unabhängig ist. Darum ist auch der deutsche Titel *Wahnsinn und Gesellschaft* gut gewählt:

Denn dieser gesellschaftliche Kontext besteht für Foucault v.a. aus den vorherrschenden Diskursen, also das was er später *Episteme* oder historisches a priori nennen wird, und den dazu gehörenden gesellschaftlichen Praktik-

en (des Ausschlusses, der Verbannung, etc.).

Dabei darf nicht übersehen werden, dass dies eine doppelte Intervention ist: Foucault bricht sowohl mit vorherrschenden Konzeptionen des Wahnsinns als auch mit damals gängigen Methodologien der Geschichtsschreibung, insbesondere jenen, in denen ein gewisser Ausgang der Geschichte angenommen oder vorausgesetzt wird. Damit bricht Foucault mit dem vorherrschenden Geist in der (Philosophie der) Geschichte, die sich insbesondere auch Geschichtsmodelle wie Hegels und Marxens berufen um die geschichtliche Notwendigkeit oder Unausweichbarkeit—beispielsweise einer Revolution—zu behaupten und eventuell aus dieser Notwendigkeit die Rechtfertigung ihres Handelns ziehen. Foucault hingegen geht es nicht darum eine Geschichte zu schreiben über diejenigen die sowieso handeln und sprechen, sondern, wie er in seinem bekannten Ausspruch selbst sagt, geht es ihm darum, das „Schweigen“ des Wahnsinns zu untersuchen, also jene Phänomene zu Wort kommen zu lassen, die sonst marginalisiert werden. So hofft Foucault die Trennung von Wahnsinn und Vernunft bzw. Wahnsinn und Gesellschaft erklären und problematisieren zu können, statt sie einfach zu reproduzieren. Die historiographische Intervention liegt damit auf der Hand:

Es geht Foucault darum, diejenigen gesellschaftlichen Praktiken (wie z.B. des Ausschlusses der Irren) aufzudecken, die den analysierten *Diskursen* und (Wert-)Urteile zugrunde liegen, statt, wie sonst, diese Diskurse und Urteile perfiderweise als Berechtigung und Ursprung für eben jene Praktiken und die Trennung zwischen Irren und Nicht-Irren, Normalen und Aussätzigen zu sehen.

Viel an Foucaults Werk fasziniert: die detailreichen und literarisch ansprechenden Schilderungen und Aufarbeitungen des historischen Materials, das Infragestellen vieler scheinbarer Selbstverständlichkeiten über „die Irren“ und dadurch auch „uns“ als Gesellschaft, und die Überzeugtheit, mit der beides vorgetragen und miteinander verbunden wird. Foucaults Projekt ist ambitioniert: Er will nicht nur den gesellschaftlichen Blick auf psychische Krankheit verändern, sondern auch

das gesellschaftliche Selbstbild; nicht nur eine neue Geschichte erzählen, sondern die Methoden der Geschichtsschreibung verändern; nicht nur kritischen Gebrauch seiner Vernunft machen; sondern den Diskurs der Vernunft selbst kritisch beäugen. (Nicht umsonst wird sich Foucaults weiteres Oeuvre mit grundlegenden Konzepten wie der Sprache, dem Wissen, der Geschichtsschreibung und nichts weniger als der Frage nach der Wahrheit selbst beschäftigen.) Foucault macht sich nicht nur damit intellektuell außerordentlich angreifbar. Aber es ist gerade dieser Rundumschlag auf mehreren Ebenen, der sein Projekt auszeichnet und der sein Denken so revolutionär und in vielerlei Hinsicht fruchtbar macht.

Dazu gehören auch die Kontroversen, die dieses Werk hervorgerufen hat. Die bekannteste derer dürfte diejenige mit Derrida sein, der einst ein Schüler Foucaults war und der mit einem Vortrag 1963 eine längere Auseinandersetzung mit Foucaults Analyse des Wahnsinn losgetreten hat, die sich u.a. um drei zentrale Fragen drehte: i) die Deutung des oben erwähnten Ausschnittes aus den *Meditationen*; und den beiden übergeordneten und miteinander verbundenen Fragen ii) nach der (Un-)Möglichkeit einer Geschichtsschreibung wie Foucault sie versucht und iii) inwiefern Foucault selbst den Wahnsinn anders behandelt als die vor ihm.(2) Im Wesentlichen stellt Derrida Foucault die Gretchenfrage: "Lieber Foucault, wie halten Sie es denn mit Wahnsinn und Vernunft? Wirklich anders als diejenigen, die Sie kritisieren? Oder ist die ihrige Methode nicht offensichtlich nur ein neues Gefängnis für den Wahnsinns?", wenn erst einmal jene „transparente Folie [sheet]" sichtbar würde, die laut Derrida zwischen Foucaults Diskurs und dem Wahnsinn steckt.(3)

Der Schlaf der Vernunft gebiert Ungeheuer, von Francisco de Goya, 1799 aus den *Los Caprichos*, deut. "Launen, Einfälle" (Source). Hier findet sich das Bild des Wahnsinns als Abwesenheit von Vernunft wieder. Und ist es für einen Text wie Foucaults nicht doch notwendig anzunehmen, dass es ein gewisses Moment des Denkens gibt, welches nicht auf die von Foucault analysierten physischen und sprachlichen Handlungen reduzierbar ist, so wie Foucault laut Derrida vorgibt? Falls dies

so ist, und Wahnsinn mehr als die Summe der gesellschaftlichen Praktiken ist, welche ihn laut Foucault charakterisieren, wie kann Wahnsinn dann beschreiben werden nur anhand dieser geschichtlichen Phänomene?

Ungeachtet dieser teils noch immer diskutierten Fragen ist Foucaults Einfluss auf das Denken nach ihm schwer zu überschätzen. Mit seinem großen Einfluss einher geht aber leider nicht immer, dass er richtig oder gar auch nur plausibel interpretiert wurde und wird. Eine Schwierigkeit im Denken Foucaults ist, dass er in einer Art Radikalisierung des phänomenologischen Ansatzes die Diskurse, die er analysiert, nicht nur einfach sondern doppelt „klammert“. Damit meinen die Kommentatoren Rabinow & Dreyfus, dass er sich bewusst nicht darauf stützt, was den zu analysierenden Diskursen ihre Wahrheit verleiht, wie Phänomenolog:innen dies klassischerweise tun, sondern auch ihre Bedeutung hinterfragt. (4) Das heißt Foucault will in erster Linie nachvollziehen, wie Wahnsinn beschrieben wird und ist darum bemüht, strikt außerhalb der untersuchten Diskurse und den ihnen eigenen möglichen Sprech- bzw. Subjektposition zu bleiben. Deren Wahrheit oder Aussagekraft soll befragt werden, und nicht reproduziert oder vorausgesetzt werden.

Dies macht es erst einmal schwer, eine, wenn nicht die für viele wichtigste Frage in Bezug auf dieses Werk zu beantworten, die auch in der Auseinandersetzung mit Derrida verhandelt wird: Inwiefern kann man seitens Foucault von einer *Kritik* an Konzeptionen des Wahnsinns sprechen. Foucault hätte diese Frage wohl an verschiedenen Zeitpunkten seiner Entwicklung verschieden beantwortet

Aus der Perspektive des sich bis zur *Archäologie des Wissens* immer weiter radikalierenden Haltung Foucaults, auf der Suche nach Beschreibungen autonomer diskursiver Strukturen ohne Rekurs auf Wahrheit oder Bedeutung der zu untersuchenden Diskurse, mag sich die Idee einer Kritik im gängigen Wortsinne gänzlich verbieten. Dies bedeutet natürlich nicht, dass Foucault nicht kritisch ist, nur dass *Wahnsinn und Gesellschaft* keine Kritik im alltagssprachlichen Sinne ist. Um es etwas salopp zu sagen: Foucaults Ziel ist es,

einzelne Ansichten von Wahnsinn zu besprechen, sondern er möchte über die diskursiven Strukturen sprechen, die diese Ansichten hervorbringen, und analysieren, welche gesellschaftlichen Praktiken dem zugrunde liegen. Weil er aber eben damit die argumentative Ebene der Texte verlässt, kann er gemäß seiner eigenen beschreibenden „archäologischen“ Ansprüchen auf dieser Ebene keine Verbesserungsvorschläge oder (gar utopistische) Gegenentwürfe anbieten.

Foucault eigene Zurückhaltung hat leider andere Menschen nicht daran gehindert, selbiges doch zu tun – und wenn nicht im Namen Foucaults, so doch in der Überzeugung, durch Foucaults Schriften legitimierte Kritik zu äußern.⁽⁵⁾ Nichtsdestotrotz, und vielleicht gerade deshalb, entsagt Foucault im zweiten, 1972 veröffentlichten Vorwort explizit jener „Monarchie des Autors“, in welcher letztere:r allein über die ‚wahre‘ ‚Bedeutung‘ eines Textes bestimme.⁽⁶⁾ Was für manche eine grenzenlos postmoderne Geste des Relativismus sein mag, sollte meiner Meinung nach als eine Explikation eines sowieso sich vollziehenden Prozesses und Geste intellektuellen Demuts verstanden werden, die einen Möglichkeitsraum eröffnet, Diskurse in einer Tiefe zu hinterfragen, die sonst schwer zugänglich bleibt. Es mag sein, dass so manch krude oder verkürzte Interpretation von Foucaults Argumenten letztinstanzlich unwidersprochen bleibt. Foucault will ermutigen, seinen Impetus des Infragestellens „unseres“ Umgangs mit den Begriffen von Wahnsinn und Vernunft und deren praktische Konsequenzen aufzugreifen, auf seinen Nutzen und Nachteil für unser Leben abzuklopfen, und weiterzuführen, ohne gegen die Institution des Autors und dessen vermeintlichen Willen anschreiben zu müssen, wie so oft in der Geschichte der europäischen Philosophie geschehen ist.

Um diesem Impetus gerecht zu werden, hat Foucault selbst seine Positionen mehrfach, teils radikal, überarbeitet. Darum entstand eventuell auch der Eindruck, *Wahnsinn und Gesellschaft* werde auf gewisse Weise von Foucaults späterem Werk überholt und sei irrelevant, und damit vielleicht eher von historischem Interesse.

Dem würde ich entgegen halten, dass im vorliegenden Werk beide Methoden Foucaults – die Archäologie, auf die er sich erst versteifen wird, und die *Genealogie*, welche er entwickelt, um die der Archäologie inhärenten Probleme zu lösen – *in statu nascendi* zu beobachten sind und mehr oder weniger auf Augenhöhe ein gemeinsames Interesse verfolgen. Auch wenn dies „offen lassende“ Haltung hinter die praktisch-institutionelle, vernunfttheoretische und metaphysische (siehe Derrida-Streit) Relevanz zurücktreten mag, so ist *Wahnsinn und Gesellschaft* dennoch auch für die Erforschung und Weiterentwicklung von Foucaults Methode von großem Interesse.

Gerade letzteres hat sich auch als notwendig erwiesen, weit über die Grenzen von Foucaults eigenen Revisionen hinaus. Wie zum Beispiel aus feministischen Kreisen schon lange und zurecht moniert wird, ist eine große Schwachstelle in Foucaults Werk, dass seine Analysen nicht intersektionell sind, d.h. sie beziehen sich selten auf nicht-männliche, nicht-weiße, etc., Subjekte.⁽⁷⁾ Das männliche, weiße, europäische Subjekt wird damit regelmäßig und strukturell als universelles Subjekt (voraus) gesetzt. Dies gilt auch für eine Analyse der Psychiatrie, die darüber hinaus wenig bis gar nicht auf die durchaus vorhandenen und wichtigen Aspekte ihres Gebrauchs als Werkzeug der Kolonisierung eingeht.⁽⁸⁾ Glücklicherweise beginnt sich dies nun langsam zu ändern, insbesondere durch historische Analysen mit diesem Schwerpunkt (9,10,11) und konzeptuell durch einen Dialog (12,13,14) mit u.A. den Schriften des schwarzen Psychiaters und Philosophen of colour Frantz Fanons (15), welcher eine längst überfällige Auseinandersetzung mit dem Rassismus und Kolonialismus europäischen Denkens angestoßen hatte. Dieser Dialog lehrt allerdings auch, dass dies erst der Anfang einer intersektionalen und dekolonialen (und damit vollständigeren) Perspektive auf Psychiatrie sein wird, deren Geschichte langsam besprochen (16), aber im (Selbst-)Verständnis der Psychiatrie noch lange nicht ausreichend reflektiert wird. (17)

Für all diese Zwecke ist es allerdings notwendig, dass Interessierte sich ein vollständiges und unverfälschtes Bild vom Gesamt-Text

machen können. Aufgrund einer komplizierten Verlags- und Übersetzungsgeschichte ist dies für das nicht-französischsprachige Publikum erst seit 2009 der Fall. Der große Vorzug dieser 2009 veröffentlichten Version ist es, dass sie, anders als fast alle Versionen vor ihr, ob französischsprachig oder nicht, ungekürzt ist, und alle verschiedenen Vorworte enthält, sowie Foucaults Antworten auf Derridas Kritik. Auch die dt. Suhrkamp-Ausgabe ist leider „mit Einverständnis des Autors geringfügig gekürzt“ und beinhaltet nicht alle relevanten Texte.(18) Zum ersten Mal erschließt sich einem nicht-französischsprachigen Publikum so vollständig das gesamte textuelle Ereignis von *Wahnsinn und Gesellschaft*; liebevoll übersetzt und versehen mit einem Vorwort und einer Einleitung, die dem Text und seiner Bedeutung sowohl innerhalb als auch außerhalb der Debatten rundum Wahnsinn und Geschichtsschreibung absolut gerecht werden.

Michel Foucault Kurzbiographie

Michel Foucault (*1926) studierte an der École normale supérieure Philosophie und Psychologie, lehrte daraufhin einige Jahre und besuchte Krankenhäuser, u.a. um Arzt-Patient:innen-Beziehungen zu studieren. Danach promovierte er bei dem Wissenschaftshistoriker und -theoriker Georges Canguilhem, u.a. mit seiner Schrift zu *Wahnsinn & Gesellschaft*. Im Laufe seines Lebens sollte er noch einige weitere bedeutende Werke verfassen: Neben *Wahnsinn & Gesellschaft* sind dies die *Ordnung der Dinge*, die *Archäologie des Wissens*, *Überwachen & Strafen* und die mehrbändige *Geschichte der Sexualität*, in der es weniger um die Geschichte sexueller Akte geht, sondern um die Geschichte derjenigen Praktiken, und das Selbstverständnis mit der sie ausgeführt werden, durch welche sich das (europäische) Subjekt formt. Für die Medizin interessant ist auch seine Studie *Die Geburt der Klinik*, in welcher er die Entwicklung der Medizin als Wissenschaft und der Institution des (Lehr-)Krankenhauses Ende des 18. Jahrhunderts einführt.

Bei aller methodologischer Weiterentwicklung im Laufe seines Werks ist Foucault in seinen Studien immer bemüht, nachzuzeichnen, wieso scheinbar selbstverständliche oder natürliche Dinge und Begriffe so (geworden) sind, wie sie sind. Dieses Interesse zieht sich von seinen ersten Veröffentlichungen bis zum posthum erschienen vierten Band der *Geschichte der Sexualität*. Am nachhaltigsten ist Foucaults Einfluss auf das Denken unserer Zeit durch seine Theoreme zur *Macht*, zu deren Verwicklung mit *Wissen* und *Wissenschaft*, und durch den Begriff der Biopolitik, welchen er geprägt hat. Er hat des weiteren wichtige Beiträge zur Weiterentwicklung postmoderner und poststrukturalistischer Positionen rundum Themen wie *Objektivität*, *Humanismus* und *menschlicher Natur* geleistet, ohne sich je in eine dieser Kategorien einzuordnen.

Nach einigen Wanderjahren wurde Foucault an den höchsten und prestigeträchtigsten akademischen Lehrkörper in Frankreich berufen, das Collège de France. Dort konnte er eigenverantwortlich forschen, unter der Bedingung, jedes Jahr eine öffentliche Vorlesung zu geben. Diese waren eines der meist besuchtesten Anlässe des Pariser intellektuellen Lebens und bieten noch heute, bearbeitet und verlegt als Bücher, eine detaillierte Aufzeichnung seiner Einsichten und der Entwicklung seines Denkens zu verschiedenen Themen. Dort lehrte er, mit einigen Unterbrechungen, bis ans Ende seines Lebens.

Foucault verstarb 1984 im Zuge der AIDS-Pandemie.(19) Er betätigte sich in vielerlei Form auch politisch. So gründete er unter anderem eine einflussreiche Gruppe, die sich mit Haftbedingungen beschäftigt und äußerte zeitlebens (linke) Kritik an der kommunistischen Partei. Auch wenn Foucault, wie er selbst sagt, sein Leben lang „auf gewisse Weise versucht hat, intellektuelle Dinge zu tun, die schöne Männer beeindruckt“, so kann sein Werk doch schwerlich auf seine Homosexualität reduziert werden, welche er offen auslebte.(20) Ebenso wenig wird es Foucault und seinem Werk gerecht, sein Denken über die Psychiatrie und Psychopathologie auf seine eigenen psychologischen Schwierigkeiten zu beschränken. Foucault bleibt nicht nur wegen des Einflusses seines Denkens vollkommen

zurecht einer der bekanntesten und prägendsten Intellektuellen des 20. Jahrhunderts.

Edited and reviewed by Steffen Schwerdtfeger.

References

- (1) Ich danke meiner Freundin Frederica Brinkmann für diese Formulierung.
- (2) Siehe Jacques, D., & Alan, B. (1978). *Cogito and the History of Madness. Writing and Difference* (transl. A: Bass). University of Chicago Press.
- (3) Siehe James, S. (2011). Derrida, Foucault and "Madness, the Absence of an Œuvre". *Meta: Research in Hermeneutics, Phenomenology, and Practical Philosophy*, 3(2), 388.
- (4) Siehe Dreyfus, H. L., Rabinow, P., & Foucault, M. (1987). *Jenseits von Strukturalismus und Hermeneutik*. Beltz, 69-77.
- (5) Siehe Foucault, M. (2009). *History of Madness*. Routledge, xi.
- (6) Siehe Foucault, M. (2009). *History of Madness*. Routledge, xxxviii.
- (7) Siehe z.B. Armstrong, A. (nd.). *Michel Foucault: Feminism*. <https://iep.utm.edu/foucfem/#H2>; McNay, L. (1991). The Foucauldian body and the exclusion of experience. *Hypatia*, 6(3), 125-139.
- (8) Siehe für ein kritisches Review dieser Position: Penson, W. J. (2014). *Psy-science and the colonial relationship in the mental health field*. *Mental Health Review Journal*, 19(3), 176-184.
- (9) Swartz, S. (2010). The regulation of British colonial lunatic asylums and the origins of colonial psychiatry, 1860–1864. *History of Psychology*, 13(2), 160.
- (10) Sharma S. (2006). Psychiatry, colonialism and Indian civilization: A historical appraisal. *Indian Journal of Psychiatry*, 48(2), 109–112. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.31600>
- (11) Basu A. R. (2005). Historicizing Indian psychiatry. *Indian Journal of Psychiatry*, 47(2), 126–129. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.55963>
- (12) Siehe Dyson, E. (2020.) *The Psycho-Politics of Frantz Fanon and Michel Foucault: A Critical Dialogue*. [Master's thesis, University of Oxford, UK]. https://ora.ox.ac.uk/objects/uuid:8b36ad1d-f49b-4a8c-a7e1-ebb5e-1a4515c/download_file?safe_filename=1029030_MPhilThesis.pdf&type_of_work=Thesis
- (13) Taylor, C. (2010). Fanon, Foucault, and the politics of psychiatry. in: Nicholls, T. & Hoppe, E. (eds.) *Fanon and the Decolonization of Philosophy*. Rowman & Littlefield, 55-74.
- (14) Faramelli, A. (2017). The decolonised clinic: Fanon with Foucault. *London Journal of Critical Thought*, 1(2).
- (15) Für eine Einordnung dieser Begrifflichkeiten, siehe Ha (2009). „'People of Color' als Diversity-Ansatz in der antirassistischen Selbstbenennungs- und Identitätspolitik". <https://heimatkunde.boell.de/2009/11/01/people-color-als-diversity-ansatz-der-antirassistischen-selbstbenennungs-und>
- (16) Siehe z.b. McWhorter, L. (2009). *Racism and Sexual Oppression in Anglo-America: A Genealogy*. Indiana University Press; Hogarth, R. A. (2017). *Medicalizing Blackness: Making Racial Difference in the Atlantic World, 1780-1840*. University of North Carolina Press. Aufmerksam wurde ich auf diese Bücher durch Alok V. Menon: https://www.goodreads.com/author/show/19436850.Alok_Vaid_Menon
- (17) Ich bin meiner:m guten Freund:in Tirza zu großem Dank verpflichtet, der:die mich auf diese wichtigen Themen hingewiesen hat, diesen Absatz mit mir besprochen hat, und mich auf Alok V. Menons Arbeit dazu aufmerksam gemacht hat.
- (18) Foucault, M. (1973). *Wahnsinn und Gesellschaft*. Suhrkamp.
- (19) Womit auch noch einmal die Erinnerung ausgesprochen sei, dass die letzte globale Pandemie vor der Corona-Pandemie nicht die Spanische Grippe war, auch wenn dies in der Mehrheitsgesellschaft vielleicht nicht so wahrnehmbar war – von Pandemien, die vor allem nicht-westliche Länder betrafen, ganz zu schweigen.
- (20) Miller, J. (1993). *The Passion of Michel Foucault*. Simon & Schuster, 56. Übersetzung durch den:die Autor:in.

Anhang

Für den Anhang, siehe online:
[journal.medicine.berlinexchange.de/
pub/59d7y5ls](http://journal.medicine.berlinexchange.de/pub/59d7y5ls)



Philosophical Perspectives on Psychiatry



Editorial

Published
Nov 22, 2022



Julian Kutsche
Student Network for Open
Science

While questions about the human mind are as old as philosophy itself, a systematic approach to the dysfunctions and pathologies of it has just emerged since the last century. This editorial aims to give a short introduction into the field of philosophy of psychiatry and provide a rough map of fields and questions being investigated by philosophers of mind, psychiatry and life science theorists. It should enable the readers to engage in further reading exploring this interesting field of research.

When thinking about medicine and philosophy, a typical discipline that comes to mind is medical ethics. Should a patient be kept on life support under all circumstances? If not, why? Should there be a universal obligatory vaccination? Is it morally justified to fixate a patient? These are examples of questions we might approach by means of medical ethics.

However, there are other perspectives dealing with conceptual questions about health and disease as well. For many questions and realms within philosophy of mind, there are also corresponding research issues in philosophy of psychiatry. For instance, it is a question of debate whether and how we can offer causal explanations of the emergence of mental illness or what – from an ontological standpoint – mental illnesses even are. Every claim made in psychiatric articles, books, and also everyday clinical practice implies a range of underlying metaphysical and practical assumptions on the nature of the mental. We can talk about mental disorders as being – or exhibiting underlying – essences allowing us for offering explanations of pathological mechanisms and etiological modeling. However, the nature of mental disorders might not be equally understandable as, for instance, somatic pathologies like bone fracture or tumorous tissue change, where the pathological and therapeutical target is more or less biochemically and locally distinct. While some mental illnesses might have a clear underlying neurochemical anomaly in substrates that is causally relevant for the emergence of the mental illness, there are other cases in which neural dysfunction and psychological dysfunction may be both causally dependent on another factor or there are cases where the brain did what it was supposed to do (what this even is,

again, is a question that cannot be answered by relying on neurologic evidence alone) but the external circumstances or »pathological« stimuli made an individual develop mental health issues. Also, in terms of the individual contentual aspects of mental disorders such as depression or schizophrenia, accounting for the respective phenomenologies and existentialist dimensions of these conditions certainly plays another crucial role in understanding and treating particular patients.

Hence, there are at least more than one level of explanation in psychiatry. Some mental illnesses are investigated and explained in terms of molecular mechanisms in the brain, others in terms of behavioral means, and so on. While these fields more or less deal with the question of what mental disorders are, there are also other ways of engaging with conceptual issues in psychopathology. We can philosophically analyze the way we conceive mental health and how we should do. On the other hand, we can also analyze the way we scientifically approach mental illness and try to offer good conceptual foundations for psychopathological research in philosophy of science. I shall mention that all of the above-named fields are not fully separated from each other but might rather be seen as forming a nexus. What counts as good scientific practice is at least partly related to the concepts of psychopathology underlying our research questions. On the other hand, our concepts of mental health and illness, also at least partly, rely on the evidence we have gained so far. In order to ideally grasp and further our understanding of mental processes in normal and dysfunctional conditions, it is important not to dogmatically limit ourselves to one single level of explanation but practically evolve and adjust our concepts as new empirical evidence is attained, but also to keep in mind that the methods we apply to answer certain hypotheses are already influenced by the underlying (and maybe unquestioned) concepts we adopt from folk psychological thinking or everyday experience.

A good start to get an impression of existing literature in philosophical fields (not only in the psychiatric realm) is the Stanford Encyclopedia of Philosophy (SEP) (n.d.a), an online

encyclopedia edited by Edward N. Zalta and colleagues that is frequently updated and has each article written by an expert or team of experts in the respective field.

An alternative and equally reliable tool to getting started is the peer reviewed online journal *Philosophy Compass* (n.d.b) edited by Alexander Guerrero, which also offers a wide range of sections. In this last section, I will mention some good series of publication for further reading. Besides the general philosophy pages mentioned above, there are some book series particularly dedicated to the study of philosophy of psychiatry.

One example is the MIT Press series *Philosophical Psychopathology* (n.d.c) which adopts an interdisciplinary approach to the mental and its pathologies, being concerned with »conceptual, methodological, scientific, ethical, and social issues« related to mental health.

Another example of a book series that is dedicated to the interdisciplinary field of philosophy and psychiatry and entails a comprehensive range of books each dealing with different aspects of psychiatry, are the *International Perspectives in Philosophy and Psychiatry* (n.d.d), that are published at Oxford University Press.

There is also a journal uniquely dedicated to the field of philosophy of psychiatry, edited by John Z. Sadler and published by Johns Hopkins University Press in cooperation with the Association for the Advancement of Philosophy and Psychiatry (AAPP) (n.d.e).

With this short editorial, I hope to be able to offer a rough insight into the research questions of issue in the field of philosophy of psychiatry and provide a research starting point for everyone interested.

The Thai Trial Controversy

Article

Published
Nov 22, 2022

Gawon Esther Song
TU Dresden, Student Network for
Open Science

It's not very common for success to be diminished into disappointment so quickly, as was the case for the HIV vaccine clinical trial known as the Thai trial, or RV144. As part of the still on-going global search for a HIV/AIDS vaccine, the trial was conducted from 2003 to 2006 in Thailand. The significance of this trial was the combination of two vaccines, ALVAC-HIV and AIDSVAX, that had failed to provide enough efficacy on their own. Though the trial had an underwhelming efficacy of 31% it created optimism among some researchers as it had resulted in the highest level of protection until then. (Leavy, 2009; Butler, 2009; "RV 144", 2022; Walker, 2019) Yet the Thai trial faced much criticism, of which three aspects will be discussed in this article. The first aspect will deal with the flaws of the study, the second will go into depth on the results and the third will focus on the presentation of the data itself.

The trial, sponsored by the US Army and the Thai government, involved 16,402 participants aged 18 to 30, who were split into two groups: a control group and vaccine group. ALVAC-HIV was administered four times, followed by two booster shots with AIDSVAX B/E. (Butler, 2009) Afterwards, the volunteers were monitored for three years to measure the number of participants who then tested positive for HIV. 51 HIV infections were discovered among the vaccine group and among the control group, 74 were infected with HIV within the three years of monitoring from which the efficacy of 31% could be derived. (Leavy, 2009; Butler, 2009)

When the team of researchers first presented their results at the AIDS Vaccine Conference in Paris on October 20, 2009 and subsequently published them in the New England Journal of Medicine, it generated a myriad of responses among the health science community. One cause for disappointment was the difficulty in identifying exactly which immune responses provided protection, the so-called "correlates of protection". This aspect is vital in order to conduct further research with the aim of developing more specifically targeted vaccines in general. Equally difficult to determine was the mechanism behind the two vaccines combined. However, optimism was

also shared among scientists who saw this as a step closer to developing a vaccine that could potentially be approved by the FDA in the near future.

The statistical analysis of the results also faced criticism. The results were statistically categorized into three different infection rates. With an infection rate of 26 %, there were 20 fewer infections within the group that had received the vaccine than in the control group. This type of analysis is known as the ITT (intention to treat), which yielded no statistical significance. That is to say, the possibility that the results were "by chance" was at 8 % (p-value of 0.08), which was well above the generally accepted threshold of 5 %.(“RV 144”, 2022) The second analysis, "per protocol", which looked at the study in its best case scenario, excluded participants who had not followed the study instructions and had either missed shots or the appropriate timing. (Leavy, 2009) This also had no statistical significance and showed an efficacy of 26 %. This led to the reduction of the number of infections in the vaccine group from 56 to 51 in the last method of analysis, "modified intention to treat", which was the only form of analysis that provided enough statistical significance. All three analyses fell short of providing the required efficacy to deem the study a success. (Butler, 2009; "RV 144", 2022) Were this a vaccine trial for any other disease, it would have been declared an instant failure. Yet for a field that had seen little success the efficacy of 31 % was enough to become the highest level achieved until then and also became the basis for many more trials in the future. A quote from Dr. Fauci, director of the U.S. National Institute of Allergy and Infectious Disease, who commented on the controversies regarding the results, summed up the trial's contribution to the on-going development of an HIV/AIDS vaccine; "The good news is when you get any degree of efficacy, you can probe into the results and see if you can identify a correlate of immunity and increase efficacy in subsequent trials." (Walker, 2019).

The study had raised concerns even before the results were announced due to the amount of resources that were being invested in the study. These concerns seemed to

prove themselves to be justified when the disappointing results were presented. Were the results significant enough? Was it worth the investment of \$119 million? (Romeo, 2021)

The way the results of the trial were made public only raised more questions. The release of the efficacy results to the press before publishing the study in a peer reviewed scientific journal made room to question the reliability and quality of the results. This unusual step meant there was no process of having the study be reviewed by third-party experts to not only ensure quality but to provide credibility. Hence, many were skeptical about the true efficacy of the trial. Furthermore, there was the reproval that the three statistical analyses of the study, discussed previously in this article, had not been sufficiently explained. The study was accused of having cherry-picked its results for publication. To its defense, Dr. Fauci and the Thai Ministry of Health provided a response to the allegations. The Thai Ministry of Health felt it owed it to the Thai people to release the data to them first and Dr. Fauci believed that releasing all the results would have been too complex and would have only led to more confusion for the public. (Leavy, 2009)

Looking back on a study that began almost 20 years ago, the trial and the circumstances around it are still of great relevance today. In retrospect, transparency was a fundamental issue, a problem that has not been adequately addressed yet. The prerequisite for an objective and more accurate evaluation and interpretation of scientific findings was absent, and thus the concerns and doubts that undermined the trial's credibility were well-justified. However, by analysing the intention behind publishing results in such a way, it gives us the chance to reflect on several different potential reasons. Have we turned into a post-truth society where the atmosphere of the scientific community has become less accepting of honest results that lay out the reality and instead evolved into one that leans more towards success stories and instant attention that fulfills the expectations of its community?

On the other hand, one could argue that perhaps the personal ambition to stay relevant in the scientific community led to the misjudg-

ment of prematurely releasing only parts of the results. Has there been a shift in the purpose of science? What objectives do we or should we have when diving into the field of research? Perhaps the clash between accepting the results as is and wishful thinking also contributed to the outcomes of the trial.

The way the results themselves caused much controversy, we must ask ourselves, have we reached a point where research and its tangible results are the only determining factors of the importance of a study? If this were true, this would expose another aspect of the dangers thereof. It could, for example, lead to potential scientists selecting fields of research according to their expected success rate rather than the urgency or necessity of certain research topics.

Another aspect that could be investigated is whether an approach aimed to gain positive results in a short period of time lead to a rather hasty outcome. The high expectation or demand of a successful study or even a conflict of interest could be factors that support this statement. Considering the fact that the researchers of this Trial had deemed it unnecessary to go into the individual details of the study for various reasons, this may prove to be true. If so, what does this mean for the medical community? Is this heuristic approach an adequate method to handle data in certain cases?

Moreover, when dealing with issues such as putting an end to the HIV/AIDS epidemic, what moral responsibilities do researchers carry and do they have a moral obligation towards the people, i.e., potential patients? Must scientists carry the burden of creating hope and expectations, and if so, does this duty outweigh the obligation to transparency, as disappointing as the results may be? To what extent did the way of publishing the results affect the outcome and is there ever a justifiable reason for intentionally excluding results? Are such moral duties prerequisites for a successful study?

How independent are research groups when it comes to the process of presenting their results to the public? As mentioned, the Thai

Trial was heavily funded by the government of the United States and the logistics were only made possible due to the cooperation of the Thai government, both being entities that are entrusted with matters such as health and science. For governments to encourage such methods, it raises concerns about their insensitivity and attitude towards dealing with science.

Some may argue that the on-going vaccine development has still not come very far from the Thai Trial, though perhaps this is an example of a case where yielding no significant results may be just as essential. Among those who saw the trial as an opportunity, it gave them an impetus to pursue and conduct further trials based on the Thai trial, such as the HVTN-702 Trial conducted in South Africa in 2016. (Walker, 2019) As of 2022, an mRNA-based HIV vaccine, a type of vaccine which gained a great deal of attention during the pandemic, has also shown a promising future and it began its first human trial early this year.

References


- Butler, D. (2009). HIV vaccine trial under fire. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/news.2009.1035>
- Leavy, O. (2009). HIV vaccine results controversy. *Nature Reviews Immunology*, 9(11), 755–755. <https://doi.org/10.1038/nri2668>
- Romeo, J. (2021, May 8). RV144. The Largest HIV Vaccine Trial in History. <https://daily.jstor.org/rv144-the-largest-hiv-vaccine-trial-in-history/>
- RV 144. (2022, June 26). In Wikipedia. https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=RV_144&ol=did=1138856218
- Walker, M. (2019, December 2). The Moon Landing of HIV Vaccine Research. RC144, Ten Years Later. <https://www.medpagetoday.com/hiv/aids/hiv-aids/83656>

Using knowledge exchange early on provides early-career scientist with an unmatched opportunity to accelerate their research.



Marc Dewey

Heisenberg Professor of
Radiology¹



Introduction


Section 2 / Basic and Translational Sciences

Lara Behrmann, Ke Du
Student Network for Open Science

Analytical measurement methods, gene sequencing or applied cell experiments are only a few of a multitude of methods that form the foundation of the basic science papers published in this section. We value a detailed description of the individual methods to ensure the interpretation of the results and the reproducibility of the experiments as well as to promote the methodological competence of our readers. Furthermore, we aim to strengthen the link between knowledge-oriented basic research and patient care. Thus, translational work - “from bench to bedside and back” - will be published here as well.



© Unsplash | THAVIS 3D




[Preprint] Usage of anti-NPM1 antibodies for diagnostics and research of acute myeloid leukemia: a systematic review



Article

Published
Feb 26, 2023



Maximilian Zuleeg
Charité Berlin, Student Network
for Open Science

Abstract

Nucleophosmin (NPM1) is essential for the maintenance of a healthy cellular state. It is the most common mutation found in acute myeloid leukaemia (AML). This review systematically analyzes the current usage and potential of anti-NPM1 antibodies in diagnostics and research around AML. Inclusion and exclusion criteria were applied to an initial pool of 142 papers, which produced a total of 5 studies that were examined in detail. Anti-NPM1 antibodies have only successfully been used for diagnostic purposes within studies backed by standard means of detection, such as polymerase chain reaction (PCR). With further validation and increased specificity, however, anti-NPM1 antibodies have the potential to be an option for diagnostics and research. In a clinical context, anti-NPM1 antibodies may be used for rapid diagnostics at first diagnosis by integration into already existing immunophenotyping processes. Additionally, especially monoclonal antibodies with high sensitivity may be used for the diagnosis of minimal residual disease (MRD). In research, anti-NPM1 antibodies could be used as part of single-cell approaches to unveil the leukemic lineage and identify the cells of origin (leukemic stem cells) of AML. Studies such as that will be essential to the development of more personalized medicines against AML.

1 Introduction

1.1 NPM1 – Structure & Function

The NPM1 gene is located in chromosome 5q35 and constitutes of twelve exons. In its physiological form is a nucleo-cytoplasmic shuttle protein, which is mainly located in the nucleus (Borer et al. 1989). It plays an important role in several cellular processes, such as the biogenesis of ribosomes (Szebeni and Olson, 2008; Hingorani, Szebeni and Olson, 2000; Yu et al., 2006), the maintenance of genomic stability (Grisendi et al., 2005; Emanuela Colombo et al., 2005), the organization of nucleosomes (Okuwaki et al., 2001), and the duplication of centrosomes (Okuda et al., 2000). Additionally, different publications

show that NPM1 interacts with different tumor suppressors, such as Adenosine diphosphate-Ribosylation Factor (ARF) (Korgaonkar et al., 2005) and tumor protein p53 (Emanuela Colombo et al., 2002; Besten et al., 2005; E. Colombo, Alcalay and Pelicci, 2011). The subcellular localization of the protein is essential for its physiological function. The protein has different domains that ensure the right concentration of protein in different cell compartments by establishing a balance between import and export processes. However, mutations occurring in NPM1 lead to a permanent translocation of NPM1 into the cytoplasm, which is suggested to be a key driving force of leukemic pathogenesis (Bolli et al., 2007).

1.2 NPM1 mutations

All of the approximately 50 known NPM1 mutations are found in exon 12. Out of the mutations described type A is the most common one accounting for 75 – 80% of all NPM1 mutations (Alpermann et al., 2015). Types A, B, C, and D are caused by the insertion of four base pairs causing the loss of two tryptophan moieties at positions 288 and 290. In types E and F there is an insertion of nine base pairs, leading to the loss of the tryptophan moiety at position 290 (Falini et al., 2010). Both tryptophan moieties are essential parts of the nucleolar localization sequence (Falini et al., 2006). Additionally, a leucine-rich (“Nucleophosmin in Acute Myelogenous Leukemia”, 2005) nuclear export signal is created by the mutation, so that the protein is found in the cytoplasm at an unusually high rate (Falini et al., 2006). Further mutations causing aberrant cytoplasmic localization have recently been found in exons 5, 9, and 11 (Maria Paola Martelli et al., 2021). This shift to the cytoplasm disturbs the protein’s function as a shuttle protein, thereby disrupting its physiological functions, which is supposed to be a key factor in leukaemogenesis.

1.3 NPM1 and AML

Acute myeloid leukemia (AML) is a clonal neoplastic disorder that arises from malignant transformation of haematopoietic stem and progenitor cells. This leads to a maturation

arrest and aberrant proliferation of myeloid progenitor cells resulting in the accumulation of AML blast cells in the bone marrow. One of the most prevalent driver mutations of AML is a frameshift mutation in the NPM1 gene, which is present in approximately 30% of AML patients (Falini et al., 2005). Analysis of NPM1 mutated cells revealed a multilineage involvement of myeloid, monocytic, megakaryocytic, and erythroid cells (Pasqualucci et al., 2006). This suggests either that the pool of NPM1 mutated cells is fueled by a common myeloid progenitor or that the NPM1 mutation constitutes a growth advantage in proliferation of myeloid cells unlike in lymphoid cells (Martelli et al., 2007).

Over the last 40 years, the treatment of AML has largely been based on chemotherapy involving cytotoxic drugs like cytarabine and daunorubicin, as well as stem cell transplantation (Tallman et al., 2019). However, despite these intensive and toxic therapies, the majority of patients dies, with modest increases in 5-year overall survival in under 60-year-olds from 10% in the 1970s to around 40 – 45% in the 2000s, with complete remission occurring in 75 – 80% of patients following initial treatment (Rowe, 2019; Burnett et al., 2011), highlighting the need for more effective and selective drugs. In particular, for NPM1-mutated AML, there is a clear lack of development of more specific targeted therapies. This could be attributed to the fact that the precise mechanism of how NPM1 mutations drive AML pathogenesis and which cells lead to relapse remains largely unknown.

Although NPM1 mutated AML is generally chemotherapy-sensitive, still a high fraction of patients relapses, especially if they harbor co-mutations such as in FLT3 (Döhner et al., 2017). It is therefore of clinical and prognostic relevance if and which cells carry a mutated NPM1 gene. In order to improve patient outcomes, it is essential to find out which cells cause AML in the first place and which cells evade current therapy regimes to specifically target them.

1.4 Objective of this review

The goal of this review is to systematically review current knowledge and methods regarding diagnostics and research using anti-NPM1 antibodies. The core topics being covered are the different types of antibodies currently in use. This publication distinguishes polyclonal and monoclonal antibodies, specific to either just the mutated or wild type and mutated protein. Limitations will be discussed and potential new uses in diagnostics and research will be explored.

2 Methods

2.1 Literature search baseline characteristics

A thorough literature search involving AML and NPM1 was conducted at the beginning of the project. The literature review was performed between 15th of December 2021 and 18th of December 2021. All studies relevant to the topic up to the 18th of December 2021 went through the selection process. The search terms “NPM1”, “AML” and “antibody” constituted the baseline of the research. Later the search was expanded with the terms “flow cytometry” and “immunohistochemistry”. These preliminary searches resulted in 142 results.

2.2 Inclusion and exclusion criteria

The following criteria were applied for the review:

1. Only English and German publications were recognised.
2. A protocol for the use of the antibody is available.
3. The antibody is anti-human.
4. No reviews were included.
5. The antibody was used for flow cytometry and / or immunohistochemistry.
6. The full publication is available.

After these criteria were met, the publications' reliability and completeness were determined individually. Upon closer inspection, six fur-

ther publications were excluded due to incomplete or non-comprehensive protocols and clear conflict of interest.

3 Results

3.1 Output of the literature search

Initially, 142 results were found. Of these papers, 102 were related to flow cytometry, 30 were related to immunohistochemistry, and 10 to both. After application of inclusion and exclusion criteria, 11 potential studies were identified, which were then further examined. In summary, the literature search yielded 5 publications.

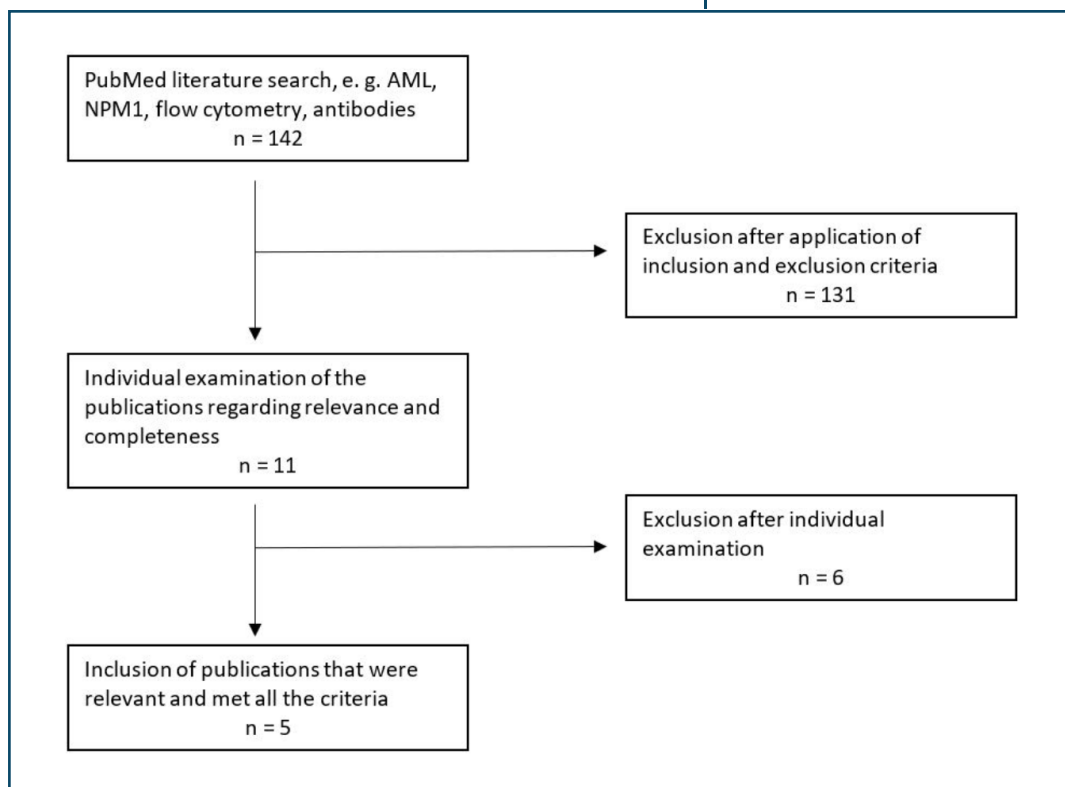


Figure 1: Flowchart of the selection of publications for this systematic review using the inclusion and exclusion criteria.

3.2 Methods of detection

NPM1 mutations are routinely detected by polymerase chain reaction (PCR). Further common means of detection are high-resolution fragment analysis, melting curve analysis,

and denaturing high-performance liquid chromatography (Falini, Sportoletti and Martelli, 2009). Additionally, NPM1 mutations with aberrant cytoplasmic localization coupled with fluorescent proteins were detected by immunohistochemistry (Tan et al., 2011). While PCR shows a higher sensitivity for mutant detection compared to applications using NPM1-specific antibodies the use of NPM1-specific antibodies allows spatial resolution and keeps cells intact so that further parameters may be examined (Lopez et al., 2021).

The NPM1 protein and / or its mutant form may be specifically labeled using antibodies. These antibodies are either conjugated with a fluorochrome themselves, or a secondary conjugated antibody will be added to them. The fluorochromes are then excited by a laser with a certain wavelength. They will then

emit light with a known wavelength itself which is then detected. This way, cells labeled by the antibody can be distinguished from other cells. Overall, the use of NPM1-specific antibodies in flow cytometry and immunohistochemistry can be divided into four possibilities: Polyclonal, as well as monoclonal, antibodies have been used by different groups. Of these antibodies, some were NPM1-mutant specific, while others

targeted the wild type as well as the mutated protein.

3.3 Monoclonal anti-NPM1 antibodies

Oelschlegel et al. have devised a protocol for the flow cytometric detection of NPM1 with aberrant cytoplasmic localization. They were testing five monoclonal antibodies, which de-

tected both the wild type and mutant form of the protein. The clone 5E3 antibody, directed at the C-terminus of NPM1, achieved the highest difference in mean fluorescence intensity (MFI) and was therefore chosen for all further experiments. Eleven out of 298 samples were discrepant from the PCR results (6 false positive and 5 false negative) (Oelschlaegel et al., 2010).

Furthermore, two groups have independently developed monoclonal antibodies specific to NPM1 mutants only, the results however, were inconsistent between the publications. Gruszka et al. produced an antibody (T26) specific to the mutated C-terminus of the most common mutations, consisting of 10 out of the at the time known 21 mutations, which made up 95% of all NPM1 mutations. It produced specific results in immunohistochemistry and flow cytometry applications, with a minimum percentage of blasts necessary for the mutation to be detected of 0,001% (Gruszka et al., 2010). Tan et al. reported that although monoclonal antibodies were produced and used in immunohistochemistry, they did cross-react with the wild type form of NPM1 (Tan et al., 2011).

3.4 Polyclonal anti-NPM1 antibodies

In 2015 Du Pisani and Shires were using a rabbit polyclonal antibody from Abcam, UK, which specifically binds to the mutated C-terminus of NPM1. A secondary conjugated goat anti-rabbit antibody was used for the detection of the bound primary antibody. NPM1-mutated and non-mutated cell lines, as well as patient samples, were reliably distinguished if they contained more than 10% NPM1-mutated cells. For the distinction between mutated and wild type NPM1, the normalized MFI (mean fluorescence intensity compared to the wild type negative control). An important economical finding of this study was the fact that the flow cytometric assay was ten times cheaper than a standard cytogenetic panel (Du Pisani and Shires, 2015).

Recently in 2020, El-Gamal et al. were using a polyclonal antibody from NOVUS Biologi-

cals since the antibody manufactured by Abcam is not commercially available anymore. In the published paper, NPM1-mutant and non-mutant AML were distinguished using two individual statistical methods: Samples were analyzed using the normalized mean fluorescence intensity and the percentage of cells expressing the NPM1 mutant. In both cases, cut-off values were established to distinguish the mutant from the wild type protein. The obtained results were compared to PCR. Both means of analysis produced discordant results in four out of 89 cases (percentage NPM1 mutant positive cells: 1 false negative, 3 false positive; normalized MFI: 4 false positive). The group proposed a cross-reaction of the antibody between wild type and mutant NPM1 as a reason for the false positive results (El-Gamal et al., 2020).

4 Discussion

4.1 Advantages and limitations of anti-NPM1 antibodies in diagnostics

NPM1 antibodies may in the future be used for a flow cytometric NPM1 mutational screening. AML blasts undergo immunophenotyping at first diagnosis. The protocols followed by the studies introduced in this review can easily be integrated into this process with just a few extra steps. No further training or specialized equipment and personnel is required. NPM1 mutational status may also be examined using the introduced antibodies in immunohistochemistry, which would however be more time-consuming. The monoclonal antibody raised by Gruszka et al. (2010) and the polyclonal antibody manufactured by Abcam (Tan et al., 2011) may be used at first diagnosis due to their high sensitivity. Du Pisani and Shires (2015) and El Gamal et al. (2020) did unfortunately not specify the minimum percentage of cells with NPM1 mutation needed for the mutation to be detected and therefore, further validation would be necessary.

Anti-NPM1 antibodies may also be used in follow-up examinations and the determina-

tion of minimal residual disease (MRD). The minimum percentage of mutated cells for the mutation to be detected using the assays introduced ranges over a wide range (0,001% to 10%). The commonly used MRD detection method in the case of AML with NPM1 mutation is real-time quantitative PCR. It detects the disease if 0,1 to 0,001% of the cells are mutated (Schuurhuis et al., 2018). The antibody introduced by Gruszka et al. (2010) may therefore be used in an MRD flow cytometric assay due to its high sensitivity, which lies within the range of sensitivity for commonly used MRD detection methods. The Abcam antibody used in the flow cytometric assay of Du Pisani and Shires (2015) should not be used since at least 10% of all cells analysed had to carry the NPM1 mutation in order for detection to occur. This is far above the mutant cell percentage present at MRD. Additionally, it is not yet clear whether cross-reaction occurs. The antibodies used by Tan et al. (2011) as well as Oelschlegel et al. (2010) should not be used either because they react with the wild type or mutated protein. The NOVUS Biologicals antibody used by El-Gamal et al. (2020) needs further validation since the minimum percentage of cells with NPM1 mutation needed for the mutation to be detected was not disclosed.

An important economic outcome of the studies examined is that the cost of a flow cytometric assay was reported to be ten times cheaper than a standard cytogenetic panel, thus providing a huge saving potential if performed on the large scale (Du Pisani and Shires, 2015).

4.2 Advantages and limitations of anti-NPM1 antibodies in research

Although knowledge about the role that NPM1 plays in the development of AML has recently been expanding, leading to more accurate prognosis and despite an increase in treatment options, the origin of the mutation amongst the cell lineage itself remains unknown. In order to continue to improve patient outcomes by personalizing therapy options to the individual AML entity, it is essential to

find the leukemic stem cells that cause AML at first diagnosis and relapse. Anti-NPM1 antibodies could be the key tool in unveiling the leukemic lineage for AML populations. They could be used to specifically mark leukemic cells, which could then be sorted using fluorescence-activated cell sorting (FACS). This enables scientists to target and analyze the leukemic cells specifically rather than all cells provided in a patient sample. Concentrated NPM1 mutated cell populations could then be further using single-cell techniques as Triana et al. (2021) have used at different time points such as first diagnosis, with MRD, and at relapse. For this purpose, very high sensitivities must be achieved. MFI and percentage of positive cells are irrelevant since each cell is analyzed individually rather than on a population level. New analysis protocols are therefore necessary. Cut-off values for each subpopulation of cells (e. g. blasts, leukemic stem cells, lymphocytes, macrophages, etc.) would have to be established to determine which cells are NPM1-mutated and which populations represent wild type populations.

5 Summary & conclusion

Anti-NPM1 antibodies have successfully been used in immunohistochemistry and flow cytometry to distinguish NPM1-mutant from NPM1-wild type AML. The reliability of the results of flow cytometric and immunohistochemistry analysis ranges from 100% concordant results in smaller study populations to approximately 95% in larger study populations compared to the current gold standard PCR. However, the findings suggest that the mutant-specific monoclonal and polyclonal antibodies may cross-react with the mutant and wild type NPM1. This is highlighted by T26 (Gruszka et al., 2010). This antibody provided the most promising results of all the antibodies introduced in this paper, yet it has not made the leap from the lab to being commercially available in more than ten years. The mutant-specific antibody manufactured by Abcam used by Du Pisani and Shires (2015) is not commercially available anymore. Considering all data included in this review it is safe to say, anti-NPM1 antibodies should only be used in diagnostics, such as AML rapid

diagnostics, within clinical trials backed by conventional reliable methods of detection such as PCR, since patient lives are directly affected by the results of these analyses. After optimization of staining protocols, however, anti-NPM1 antibodies may be the key for new advancements, especially in single-cell approaches, to unveil the cell lineage of AML. The distinction between NPM1-mutated and NPM1 wild type cells within the bone marrow and blood of each individual patient and the comparison of these cellular populations at different time points (first diagnosis, MRD, and relapse) allows further classification of cells on an individual patient basis. This may pave the way for personalized medicines to target the disease and cells remaining after conventional therapy more specifically.

References

Alpermann, T., S. Schnittger, C. Eder, F. Dicker, M. Meggendorfer, W. Kern, C. Schmid, et al. (2015). "Molecular Subtypes of NPM1 Mutations Have Different Clinical Profiles, Specific Patterns of Accompanying Molecular Mutations and Varying Outcomes in Intermediate Risk Acute Myeloid Leukemia." *Haematologica* 101 (2): e55–58. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.133819>.

Besten, W., Kuo, M-L., Williams, R.T., and Sherr, C.J. (2005). "Myeloid Leukemia-Associated Nucleophosmin Mutants Perturb P53-Dependent and Independent Activities of the Arf Tumor Suppressor Protein." *Cell Cycle* 4 (11): 1593–98. <https://doi.org/10.4161/cc.4.11.2174>.

Bolli, N., Nicoletti, I., De Marco, M. F., Bigerna, B., Pucciarini, A., Mannucci, R., ... & Falini, B. (2007). Born to be exported: COOH-terminal nuclear export signals of different strength ensure cytoplasmic accumulation of nucleophosmin leukemic mutants. *Cancer research*, 67(13), 6230-6237. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-07-0273>.

Borer, R.A., C.F. Lehner, H.M. Eppenberger, and E.A. Nigg. 1989. "Major Nucleolar Proteins Shuttle Between Nucleus and Cytoplasm." *Cell* 56 (3): 379–90. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(89\)90241-9](https://doi.org/10.1016/0092-8674(89)90241-9).

Burnett, A. K., Hills, R. K., Milligan, D., Kjeldsen, L., Kell, J., Russell, N. H., ... & Wheatley, K. (2011). Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *Journal of clinical oncology*, 29(4), 369-377. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.31.4310>.

Colombo, E., Alcalay, M., & Pelicci, P. G. (2011). Nucleophosmin and its complex network: a possible therapeutic target in hematological diseases. *Oncogene*, 30(23), 2595-2609. <https://doi.org/10.1038/onc.2010.646>.

Colombo, E., Bonetti, P., Lazzarini Denchi, E., Martinelli, P., Zamponi, R., Marine, J. C., ... & Pelicci, P. G. (2005). Nucleophosmin is required for DNA integrity and p19Arf protein stability. *Molecular and cellular biology*, 25(20), 8874-8886. <https://doi.org/10.1128/mcb.25.20.8874-8886.2005>.

Colombo, E., Marine, J. C., Danovi, D., Falini, B., & Pelicci, P. G. (2002). Nucleophosmin regulates the stability and transcriptional activity of p53. *Nature cell biology*, 4(7), 529-533. <https://doi.org/10.1038/ncb814>.

Döhner, H., Estey, E., Grimwade, D., Amadori, S., Appelbaum, F. R., Büchner, T., ... & Bloomfield, C. D. (2017). Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 129(4), 424-447. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196>.

Du Pisani, L. A., & Shires, K. (2015). Development of a flow cytometric method to detect the presence of mutated nucleophosmin 1 in acute myeloid leukemia. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, 8(3), 106-114. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2015.06.009>.

El-Gamal, R. A. E. R., Hashem, A. E. S., Habashy, D. M., Abou Elwafa, M. A. Z., & Boshnak, N. H. (2021). Flow cytometry in detection of Nucleophosmin 1 mutation in acute myeloid leukemia patients: A reproducible tertiary hospital experience. *International Journal of Laboratory Hematology*, 43(1), 68-75. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13317>.

Falini, B., Bolli, N., Shan, J., Martelli, M. P., Liso, A., Pucciarini, A., ... & Nicoletti, I. (2006). Both carboxy-terminus NES motif and mutated tryptophan (s) are crucial for aberrant nuclear export of nucleophosmin leu-

kemic mutants in NPMc+ AML. *Blood*, 107(11), 4514-4523. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-11-4745>.

Falini, B., Martelli, M. P., Pileri, S. A., & Mecucci, C. (2010). Molecular and alternative methods for diagnosis of acute myeloid leukemia with mutated NPM1: flexibility may help. *Haematologica*, 95(4), 529. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.017822>.

Falini, B., Mecucci, C., Tiacci, E., Alcalay, M., Rosati, R., Pasqualucci, L., ... & Martelli, M. F. (2005). Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *New England Journal of Medicine*, 352(3), 254-266. <https://doi.org/10.1056/nejmoa041974>.

Falini, B., Sportoletti, P., & Martelli, M. P. (2009). Acute myeloid leukemia with mutated NPM1: diagnosis, prognosis and therapeutic perspectives. *Current opinion in oncology*, 21(6), 573-581. <https://doi.org/10.1097/coo.0b013e3283313dfa>.

Grisendi, S., Bernardi, R., Rossi, M., Cheng, K., Khandker, L., Manova, K., & Pandolfi, P. P. (2005). Role of nucleophosmin in embryonic development and tumorigenesis. *Nature*, 437(7055), 147-153. <https://doi.org/10.1038/nature03915>.

Gruszka, A. M., Lavorgna, S., Consalvo, M. I., Ottone, T., Martinelli, C., Cinquanta, M., ... & Pelicci, P. G. (2010). A monoclonal antibody against mutated nucleophosmin 1 for the molecular diagnosis of acute myeloid leukemias. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 116(12), 2096-2102. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-266908>.

Hingorani, K., Szebeni, A., & Olson, M. O. (2000). Mapping the functional domains of nucleolar protein B23. *Journal of Biological Chemistry*, 275(32), 24451-24457. <https://doi.org/10.1074/jbc.m003278200>.

Korgaonkar, C., Hagen, J., Tompkins, V., Frazier, A. A., Allamargot, C., Quelle, F. W., & Quelle, D. E. (2005). Nucleophosmin (B23) targets ARF to nucleoli and inhibits its function. *Molecular and cellular biology*, 25(4), 1258-1271. <https://doi.org/10.1128/mcb.25.4.1258-1271.2005>.

Lopez, A., Patel, S., Geyer, J. T., Racchumi, J., Chadburn, A., Simonson, P., ... & Kluk, M. J. (2021). Comparison of multiple clinical testing modalities for assessment of NPM1-mutant AML. *Frontiers in Oncology*, 11, 701318. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.701318>.

Martelli, M. P., Manes, N., Pettirossi, V., Liso, A., Pacini, R., Mannucci, R., ... & Falini, B. (2008). Absence of nucleophosmin leukaemic mutants in B and T cells from AML with NPM1 mutations: implications for the cell of origin of NPMc+ AML. *Leukemia*, 22(1), 195-198. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404857>.

Martelli, M. P., Rossi, R., Venanzi, A., Meggendorfer, M., Perriello, V. M., Martino, G., ... & Falini, B. (2021). Novel NPM1 exon 5 mutations and gene fusions leading to aberrant cytoplasmic nucleophosmin in AML. *Blood*, 138(25), 2696-2701. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012732>. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012732>.

"Nucleophosmin in Acute Myelogenous Leukemia." (2005). *New England Journal of Medicine* 352 (17): 1819–20. <https://doi.org/10.1056/nejm200504283521719>.

Oelschlaegel, U., Koch, S., Mohr, B., Schaich, M., Falini, B., Ehninger, G., & Thiede, C. (2010). Rapid flow cytometric detection of aberrant cytoplasmic localization of nucleophosmin (NPMc) indicating mutant NPM1 gene in acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 24(10), 1813-1816. <https://doi.org/10.1038/leu.2010.178>.

Okuda, M., Horn, H. F., Tarapore, P., Tokuyama, Y., Smulian, A. G., Chan, P. K., ... & Fukasawa, K. (2000). Nucleophosmin/B23 is a target of CDK2/cyclin E in centrosome duplication. *Cell*, 103(1), 127-140. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)00093-3](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)00093-3).

Okuwaki, M., Matsumoto, K., Tsujimoto, M., & Nagata, K. (2001). Function of nucleophosmin/B23, a nucleolar acidic protein, as a histone chaperone. *FEBS letters*, 506(3), 272-276. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(01\)02939-8](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(01)02939-8).

Pasqualucci, L., Liso, A., Martelli, M. P., Bolli, N., Pacini, R., Tabarrini, A., ... & Falini, B. (2006). Mutated nucleophosmin detects clonal multilineage involvement in acute myeloid leukemia: Impact on WHO classification. *Blood*, 108(13), 4146-4155. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-06-026716>.

Rowe, J. M. (2019). Will new agents impact survival in AML?. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 32(4), 101094. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2019.101094>.

Schuurhuis, G. J., Heuser, M., Freeman, S., Béné, M. C., Buccisano, F., Cloos, J., ... & Ossenkoppele, G. J. (2018). Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 131(12), 1275-1291. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-801498>.

Szebeni, A., & Olson, M. O. (1999). Nucleolar protein B23 has molecular chaperone activities. *Protein Science*, 8(4), 905-912. <https://doi.org/10.1110/ps.8.4.905>.

Tallman, M. S., Wang, E. S., Altman, J. K., Appelbaum, F. R., Bhatt, V. R., Bixby, D., ... & Ogba, N. (2019). Acute myeloid leukemia, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 17(6), 721-749. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0028>.

Tan, S., Zhang, L., Zhong, X. M., Yang, Z. L., Zhao, L. Y., Gao, Y. J., ... & Wang, L. (2011). Monoclonal antibodies against nucleophosmin mutants: potentials for the detection of acute myeloid leukemia. *International Journal of Medical Sciences*, 8(4), 309. <https://doi.org/10.7150/ijms.8.309>.

Triana, S., Vonficht, D., Jopp-Saile, L., Raffel, S., Lutz, R., Leonce, D., ...

& Haas, S. (2021). Single-cell proteo-genomic reference maps of the hematopoietic system enable the purification and massive profiling of precisely defined cell states. *Nature immunology*, 22(12), 1577-1589. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01059-0>.

Yu, Y., Maggi Jr, L. B., Brady, S. N., Apicelli, A. J., Dai, M. S., Lu, H., & Weber, J. D. (2006). Nucleophosmin is essential for ribosomal protein L5 nuclear export. *Molecular and cellular biology*, 26(10), 3798-3809. <https://doi.org/10.1128/mcb.26.10.3798-3809.2006>.




© Unsplash | Anodé

Wissenschaftliches Publizieren ist unbedingt ein Thema für Studierende! Warum? Arbeitsergebnisse zu veröffentlichen, befördert den wissenschaftlichen Austausch und stärkt auch die Selbstwirksamkeit. Beides ist für Studierende enorm wichtig. [NOS] geht da richtig toll voran. Besonders überzeugt mich, dass [NOS] einen eigenen Peer-Review-Ansatz entwickelt und die Studierenden im Peer-Review mit ausbildet. Das ist ein großes Plus für die wissenschaftliche Community.



Anneke Meyer

Research Consultant,
Leibniz Universität Hannover



Introduction

Section 3 / Clinical Science


Theresa Angles
Student Network for Open Science

We believe patient-centered research and individual therapeutic approaches are fascinating. However, a well-functioning interdisciplinary therapeutic team is often crucial for a successful treatment and hospital stay. In the clinical section, we hope to highlight both, student and patient experiences directly from the clinic, as well as student-lead clinical research.



NOS sommer party

© Student Network for Open Science | Lucas Kahl



**[Preprint] Evaluation der
Überlegenheit von hochintensivem
Intervalltraining (HIIT) im
Vergleich zu moderatintensivem
kontinuierlichem Training (MICT)
in Bezug auf psychisch relevante
Biomarker: ein systematisches
Review**



Article

Preprint
May 07, 2022



Tim Aurich
Charité Berlin

Abstract

Hintergrund: Hochintensives Intervalltraining (HIIT) ist eine Art der körperlichen Aktivität, welche im Gegensatz zu moderatintensivem kontinuierlichem Training (MICT) hinsichtlich psychischer Erkrankungen effektiver zu wirken scheint. Bisher gibt es in der Literatur keine Publikationen, die die physiologischen Hintergründe dieser Überlegenheit klären. Die psychisch relevanten Biomarker Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) und Cortisol könnten hier eine entscheidende Rolle spielen.

Material und Methoden: Medizinische Fachdatenbanken wurden systematisch durchsucht. Es wurden klinische Studien an erwachsenen Proband:innen eingeschlossen, die die Auswirkungen von HIIT im Vergleich zu MICT auf basale BDNF- oder Cortisolspiegel verglichen haben. Die identifizierten Studien wurden nach festgelegten Kriterien untersucht und hinsichtlich ihrer Qualität bewertet.

Ergebnisse: Es konnten insgesamt zehn Studien in das Review eingeschlossen werden, acht davon waren randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs). HIIT erhöhte basale BDNF-Spiegel in 50% der eingeschlossenen Studien signifikant, MICT führte zu keiner signifikanten Änderung. Hinsichtlich der basalen Cortisolspiegel gab es zwischen HIIT und MICT keine signifikanten Unterschiede. Hauptlimitationen sind die heterogenen Studienpopulationen und Aspekte der Studienqualität. Die BDNF-Studien waren qualitativ hochwertiger.

Schlussfolgerungen: BDNF stellt im Gegensatz zu Cortisol möglicherweise einen Teil des Erklärungsansatzes für die Fragestellung dar. Es werden noch weitere, qualitativ hochwertige Studien gebraucht, die diesen Sachverhalt aufarbeiten.

1 Einleitung

1.1 Sportpsychiatrie

Die Sportpsychiatrie als Teilgebiet der Psychiatrie beschäftigt sich unter anderem mit der Behandlung von psychischen Erkrankungen mithilfe von körperlicher Aktivität und hat sich in den letzten Jahrzehnten als ein wichtiges Werkzeug für dessen Behandlung etabliert. Mittlerweile wird körperliche Aktivität bei fast allen psychischen Erkrankungen zusätzlich zur Psychotherapie und/oder Medikation empfohlen (Ströhle, 2018). Im Gegensatz zu anderen Therapieansätzen bietet körperliche Aktivität den entscheidenden Vorteil, dass sie einfach und preiswert auszuführen ist, Nebenwirkungen selten sind und Patient:innen oft auch eigenständig Sport treiben können (Gelenberg, Freeman and Markowitz, 2010; Schuch et al., 2016).

1.2 Biomarker bei der unipolaren Depression

In der Psychiatrie gibt es wenige objektivierbare Parameter, auf denen man Diagnose und Verlauf von Patient:innen stützen kann, weswegen es die physiologischen Hintergründe und potentielle Biomarker zu erforschen gilt (Andreazza et al., 2019). Die unipolare Depression (UD), mit einer Lebenszeitprävalenz von ca. 10-20%, stellt eine der relevantesten Erkrankungen in der Psychiatrie dar (Andrade et al., 2003). In der Literatur werden unter anderem die Biomarker BDNF und Cortisol mit der UD in Verbindung gebracht (Schmidt, Shelton and Duman, 2011).

BDNF ist ein Wachstumsfaktor für Nervenzellen. Seit einigen Jahren gibt es die sogenannte „Neurotrophin Theory of Depression“, welche niedrige Konzentrationen dieser Wachstumsfaktoren für die UD verantwortlich macht. Wenn BDNF-Spiegel in Individuen zunehmen, sollte dies demnach auch mit einer Verbesserung der klinischen Symptomatik einhergehen (Duman and Monteggia, 2006). Cortisol ist ein Glucocorticoid, welches u.a. für die Blutzucker-Homöostase verantwortlich ist und als das klassische „Stresshormon“ gilt. Es kommt bei der UD in der Regel zu erhöhten Cortisolspiegeln und einer Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, welche die Cortisolausschüttung reguliert. Dies wird schon seit Jahrzehnten

als ein wichtiger Teil der Pathophysiologie der Depression angesehen, sinkende Cortisolspiegel können somit ein Indiz für die Verbesserung der Symptomatik sein (Stetler and Miller, 2011).

1.3 HIIT und MICT bei psychiatrischen Erkrankungen

HIIT ist eine Trainingsform, bei der man 80-100% seiner maximalen Herzfrequenz (HR max.) erreicht. Diese Intensität wird jedoch nicht für den Rest des Trainings aufrechterhalten, sondern nur in einzelnen, festgelegten Intervallen erreicht, die von Ruhephasen getrennt sind, in denen die Herzfrequenz abnimmt (Gibala, Gillen and Percival, 2014). Im Gegensatz dazu gibt es auch noch MICT, welches die klassische Form von Ausdauertraining darstellt und auch in den meisten Leitlinien zu körperlicher Aktivität empfohlen wird. Hier ist die Intensität moderat, es wird ca. 70% der HR max. erreicht und es kommt zu einer kontinuierlichen Ausdauerleistung (Garber et al., 2011). Die durchschnittliche Intensität des gesamten Trainings bei HIIT und MICT unterscheidet sich kaum voneinander und die Protokolle führen bei gleichem Zeitrahmen normalerweise zu einem nahezu gleich hohem Kalorienverbrauch (Fu et al., 2013).

Die Ergebnisse von Meta-Analysen von Korman et al. (Korman et al., 2020) zur Effektivität von HIIT und MICT in Bezug auf schwere psychische Erkrankungen waren unter anderem, dass beide zu einer Verbesserung der psychischen Symptomatik führen, welches auch durch die Meta-Analyse von Martland et al. (2019) gestützt wird. Zudem verbessert HIIT die Symptomatik bei Patient:innen mit UD effektiver als MICT (Korman et al. 2020). Körperliche Aktivität hat einen bedeutsamen Einfluss auf die Konzentration von BDNF und Cortisol. Basale Cortisolspiegel werden verringert (Beserra et al., 2018), während basale BDNF-Werte durch körperliche Aktivität erhöht werden können (Dinoff et al., 2017).

1.4 Zielsetzung

Ein wichtiges Ziel der Forschung in der Psychi-

atrie ist das Untersuchen der physiologischen Komponente von psychischen Erkrankungen und deren Therapien. Ungeklärt bleibt vor allem der Einfluss einzelner Biomarker auf diese Prozesse (Duman and Monteggia, 2006; Stetler and Miller, 2011). Daher ist es wichtig zu klären, inwiefern die Überlegenheit von HIIT im Vergleich zu MICT hinsichtlich der Verbesserung der depressiven Symptomatik sich in den psychisch relevanten Biomarkern BDNF und Cortisol widerspiegelt. Dadurch soll die physiologische Komponente von Sportinterventionen besser verstanden werden und im Zuge dessen könnten Patient:innen hochspezifische, wirksame Therapien und Empfehlungen erhalten.

2 Material und Methoden

2.1 Suchstrategie

Die systematische Suche erfolgte in den medizinischen Fachdatenbanken MEDLINE (PubMed) und EMBASE (Ovid). Die Recherche fand im Zeitraum vom 8.6.2021 - 17.6.2021 statt. Gesucht wurde nach Studien, welche die Effekte von HIIT im Vergleich zu MICT auf die Biomarker Cortisol und/oder BDNF untersucht haben. Die Anfrage lautete für PubMed:

("High-Intensity Interval Training"[Mesh] OR high intensity interval training OR HIIT OR HIT) AND ("Brain-Derived Neurotrophic Factor"[Mesh] OR Brain derived neurotrophic factor OR BDNF OR "Hydrocortisone"[Mesh] OR cortisone OR cortisol)

Folgende Suchanfrage wurde für Ovid verwendet:

(exp high intensity interval training/ OR high intensity interval training OR HIIT OR HIT) AND (exp brain derived neurotrophic factor/ OR brain derived neurotrophic factor OR BDNF OR exp hydrocortisone/ OR cortisone OR cortisol).

2.2 Auswahlkriterien

Publikationen, welche vor dem Jahr 2000 pub-

lisiert wurden, wurden nicht berücksichtigt, um zu gewährleisten, dass möglichst aktuelle Ergebnisse einbezogen werden. Studien, die anstatt von HIIT nur Sprint-Intervalltraining untersuchten, wurden ausgeschlossen, da Sprint-Intervalltraining trotz der Ähnlichkeit zu HIIT grundsätzlich noch intensiver ist (Gibala, Gillen and Percival, 2014). Außerdem wurde darauf geachtet, dass nur Studien mit erwachsenen Menschen ab 18 Jahren berücksichtigt werden und in den Studien das Hauptaugenmerk auf Ausdauertraining gelegt wird. Aufgrund der kleinen Anzahl an Studien zu gesunden Proband:innen wurden alle Studien, unabhängig des Gesundheitszustands der Patient:innen, mit einbezogen. Es wurden keine Studien einbezogen, die nur die akuten Effekte von körperlicher Aktivität auf die Cortisolspiegel überprüfen. Das liegt daran, dass körperliche Aktivität in der Regel immer akut zu einer Erhöhung der Cortisolspiegel führt, sodass keine Aussagen über die langfristigen Basalwerte getroffen werden können (Chen et al., 2017). Bei BDNF hingegen wurden auch Studien mit einbezogen, die die akuten Effekte von körperlicher Aktivität untersuchten.

2.3 Datengewinnung

Die Daten wurden durch systematisches Lesen und Analysieren der Volltexte gewonnen. Um die Vergleichbarkeit der Studien zu erhöhen, wurde versucht, in den jeweiligen Publikationen ähnliche Messzeitpunkte für die Auswertung auszuwählen, da bei einigen Studien mehr als zwei Datenpunkte vorlagen. Dabei wurden das Aufwärmen und das „cool down“ nach dem Training nicht zur Trainingszeit dazugezählt und sind auch in den Angaben zur Dauer des Trainings nicht enthalten. Bei Studien, die die längerfristigen Auswirkungen von Training untersuchten, wurden nach Möglichkeit nur die Baseline- und die nächstliegenden Follow-Up Messwerte berücksichtigt.

In einigen Studien, u.a. von Boyne et al. (2019) gab es neben der HIIT- und MICT-Laufband-Gruppe weitere Gruppen, die andere Trainingsinterventionen wahrgenommen haben oder Teil der Kontrollgruppe waren. Diese wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt und in

den Tabellen nicht erwähnt.

2.4 Qualitätsprüfung

Bei der Qualitätsprüfung wurde v.a. auf folgende Kriterien geachtet: Baseline-Unterschiede zwischen den Gruppen, Verblindung und Randomisierung. Aufgrund der Interventionart war eine Verblindung nicht in allen Fällen möglich, unter anderem bei den Patient:innen der Interventionsgruppe und einigen Mitarbeiter:innen. Die Dropouts der verschiedenen Studien wurden auch anhand verschiedener Kriterien analysiert und bewertet. Dabei wurde darauf geachtet, ob die Dropouts dokumentiert wurden, wie das Verhältnis zwischen der HIIT- und MICT-Gruppe war und die Gründe für das Ausscheiden wurden aufgelistet. Die Tabellen zur Studienqualität sind als Ergänzung im Anhang dieser Publikation zu finden (Tab. 5 und 6).

3 Ergebnisse

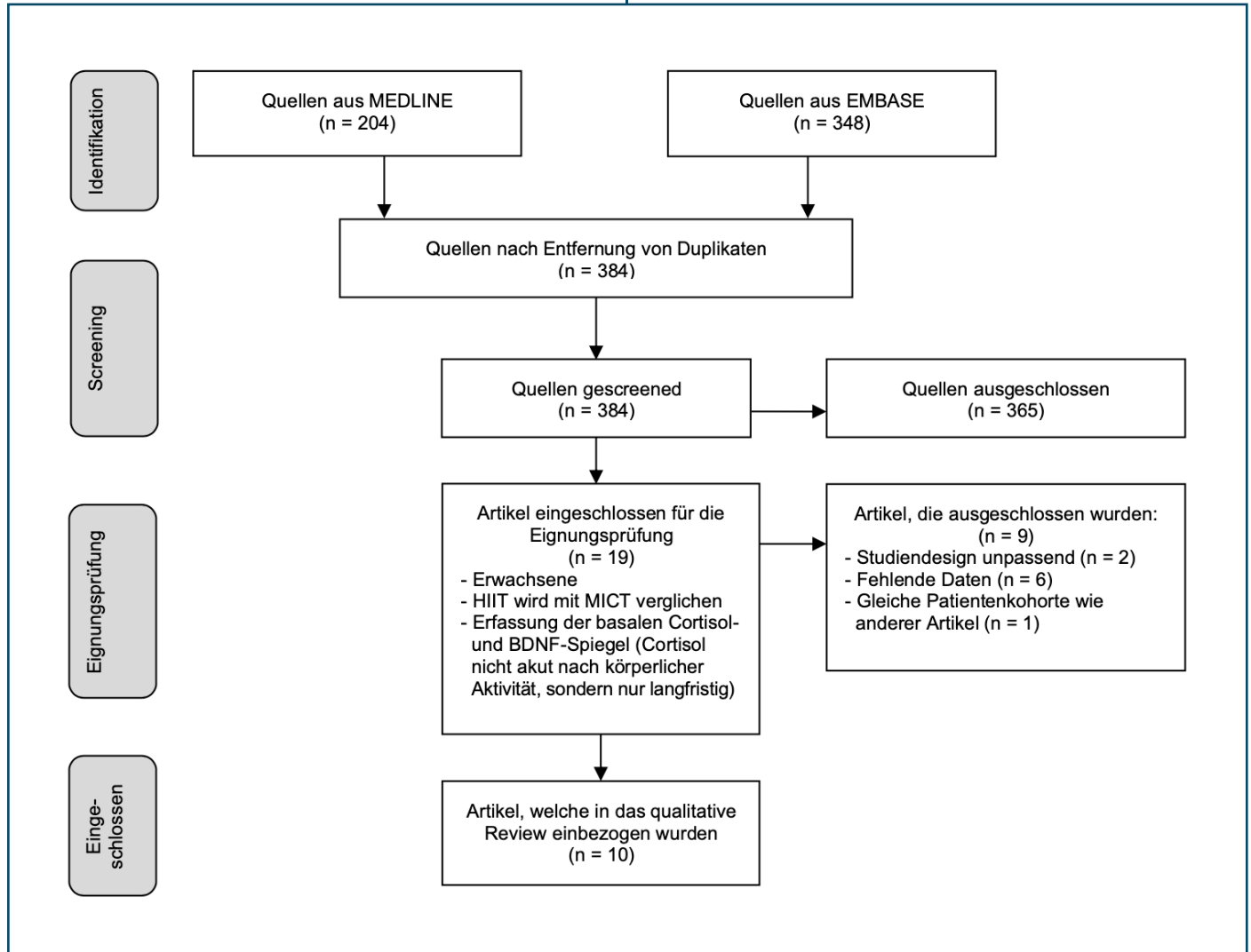
3.1 Suchergebnisse

Die Ergebnisse der systematischen Suche in den medizinischen Datenbanken MEDLINE und EMBASE sind in der Abb. 1 dargestellt. Nach der Entfernung von Duplikaten konnten 384 Studien für das erste Screening identifiziert werden. Es wurden die Abstracts aller Studien ausgewertet, wodurch 19 davon für den nächsten Schritt auffindig gemacht werden konnten. In der darauffolgenden Eignungsprüfung wurde der Volltext dieser Studien gelesen und neun wurden aufgrund der in Abb. 1 genannten Gründe aussortiert. Bei zwei dieser Studien konnte erst im Volltext identifiziert werden, dass das Studiendesign nicht zur Fragestellung des Reviews passt. Bei den Studien, die aufgrund von fehlenden Daten ausgeschlossen wurden, konnten die relevanten Werte für BDNF oder Cortisol aus den Volltexten nicht gewonnen werden, zum Beispiel weil die Werte graphisch dargestellt waren, es aber keine Auflistung der absoluten Zahlen gab. Insgesamt konnten zehn Studien in das Review einbezogen werden, darunter acht RCTs (Boyne et al., 2019; Hsu et al.,

2021; Kovacevic et al., 2020; O’Callaghan et al., 2019; Saucedo Marquez et al., 2015; Zimmer et al., 2017; Born, Zinner and Sperlich, 2017; Kong et al., 2016; Dote-Montero et al., 2021; Magalhães et al., 2020).

Unterschiede, u.a. in Bezug auf Intensität und Intervalllänge, die Dauer des Trainings und die einzelnen Sportinterventionen. In Bezug auf die Geschlechterverteilung und den Altersdurchschnitt wiesen die Studien eine Tendenz zu älteren, männlichen Probanden auf. Zudem gab es auch gravierende Unter-

Abb. 1: Suchverlauf



3.2 BDNF

In Bezug auf BDNF konnten insgesamt sechs Studien identifiziert werden. Es wurden dabei Interventionsstudien mit und ohne Crossover-Design einbezogen. Die Crossover-Studien zeigen die akuten Effekte des Trainings auf den BDNF-Spiegel im Blut, während die Interventionsstudien ohne Crossover-Design die langfristigen Auswirkungen untersuchten.

Die Studien wiesen allgemein einen ähnlichen Aufbau auf, welches durch die spezifischen Auswahlkriterien zustande kam (Tab. 1). Es gab allerdings auch wichtige methodische

schiede zwischen dem Gesundheitszustand der Patient:innen: einige sind gesund, jung und körperlich aktiv, während andere älter und gesundheitlich beeinträchtigt waren. Die Messung der BDNF-Werte erfolgte immer per Blutentnahme (BE).

Tabelle 1: Methodischer Aufbau der BDNF-Studien (siehe Anhang)

Die Studien erfüllen viele der angeführten Qualitätskriterien, fast alle wurden randomisiert und bei einigen konnte auch teilweise eine Verblindung erfolgen (Boyne, 2019; Hsu et al., 2021; O’Callaghan et al., 2019; Zimmer et al., 2017). Die Dropouts sind gut dokumentiert, es

gab keine auffälligen Unterschiede zwischen den Dropout-Raten der HIIT- und MICT-Gruppen.

HIIT ist MICT bei 3 dieser Studien signifikant überlegen (Tab. 2). Wenn man auch nicht-signifikante Trends betrachtet, zeigt sich dieser Trend in jeder Studie, mit der Ausnahme von der von O'Callaghan et al. (O'Callaghan et al., 2019). Somit liegt es nahe, dass HIIT akut und langfristig zu einer signifikanten Verbesserung der BDNF-Werte führt, wohingegen dies beim MICT nicht zu sehen ist.

Tabelle 2: Ergebnisse der BDNF-Studien (siehe Anhang)

3.3 Cortisol

Bei der Recherche konnten insgesamt 4 Studien identifiziert werden, die sich mit dem Biomarker Cortisol beschäftigt haben. Im Gegensatz zu den BDNF-Studien weisen die Cortisol-Studien starke Unterschiede untereinander auf, vor allem in Bezug auf Studienlänge, Trainingsaufbau und Sportart (Tab. 3). Zudem wurde die Messung von Cortisol in der Studie von Born et al. (2017) im Gegensatz zu den anderen Studien im Speichel vorgenommen. Kong et al. (2016) behandelten nur Frauen, Born et al. (2017) nur Männer, bei den restlichen sind die Geschlechter gleichmäßig verteilt.

Tabelle 3: Methodischer Aufbau der Cortisol-Studien (siehe Anhang)

Die Studien erfüllen nicht alle Qualitätskriterien und weisen im Vergleich zu den BDNF-Studien einige Mängel auf. Zwar sind 3 von 4 Studien RCTs, allerdings wurde nur in 50% der Fälle teilweise verblindet. Trotzdem die Studien teilweise RCTs sind, gibt es in 3 von 4 Studien signifikante Baseline-Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen (Born, Zinner and Sperlich, 2017; Dote-Montero et al., 2021; Magalhães et al., 2020). Die Dropouts wurden gut dokumentiert und weisen zwischen HIIT und MICT keine Unterschiede auf. Allerdings wurde bei der Studie von Born et al. (2017) keine Dropouts im Volltext erwähnt. In den HIIT- und MICT-Gruppen konnte jeweils

in 3 von 4 Studien eine Reduktion der basalen Cortisolspiegel erreicht werden (Tab. 4). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen wurde in keiner Studie als signifikant beschrieben. Diese Ergebnisse legen nahe, dass beide Interventionen allgemein eine Tendenz zu sinkenden Cortisolspiegeln erzeugen, untereinander aber keine Unterschiede vorliegen.

Tabelle 4: Ergebnisse der Cortisol-Studien (siehe Anhang)

4 Diskussion

4.1 Hauptergebnisse

Die Wirksamkeit von HIIT im Vergleich zu MICT wird bei der Betrachtung der BDNF-Studien nahegelegt, da sich in der Hälfte der Studien ein signifikanter Unterschied in Bezug auf BDNF im Blut zwischen den Gruppen zeigt. Die Ergebnisse der BDNF-Studien lassen sich vielleicht darauf zurückführen, dass im Vergleich zu den Cortisol-Studien allgemein mehr Studien mit einbezogen werden konnten, diese qualitativ hochwertiger waren und die Methodik nicht zu stark voneinander abwich.

Hinsichtlich der basalen Cortisolspiegel lassen sich anhand der Ergebnisse keine direkten Aussagen treffen. Es gab lediglich einen Trend, der zeigte, dass beide Interventionen zu einer Reduktion der basalen Cortisolspiegel führen. Ursache dafür könnte die niedrigere Aussagekraft und die teilweise deutlichen Qualitätsmängel der Cortisol-Studien sein. Andererseits könnte der Aufbau der Trainingsprotokolle auch eine Rolle spielen. Bei Dote-Montero et al. (2021) und Kong et al. (2016), in denen MICT zu einer stärkeren Reduktion der Cortisolspiegel führte, haben die Patient:innen in der MICT-Interventionsgruppe auch deutlich mehr und länger trainiert als in der HIIT-Gruppe. Bei der Studie von Magalhães et al. (2020), in der darauf geachtet wurde, dass die beiden Interventionen im Durchschnitt ähnlich intensiv verlaufen, führte die HIIT-Intervention zu einer stärkeren Reduktion der Werte. Das könnte darauf hindeuten, dass MICT in diesen Fällen aufgrund des Trainingsprogramms effektiver war als HIIT.

4.2 Stärken und Limitationen

Das Lesen und Analysieren der Literatur wurde nur durch eine Person durchgeführt, was potenziell zu Fehlern in den Ergebnissen geführt haben könnte. Die Anzahl an Studien zu der Fragestellung war begrenzt, weswegen sehr heterogene Studienpopulationen einbezogen werden mussten. Eine große Rolle könnte das Einbeziehen von Populationen unabhängig vom Gesundheitszustand spielen: zum Beispiel weisen Patient:innen mit Morbus Parkinson verminderte BDNF-Spiegel auf, welches die Vergleichbarkeit der einzelnen Studienpopulationen erschwert (Jiang et al., 2019). Hervorzuheben ist außerdem, dass die absolut gemessenen Werte von BDNF und Cortisol sich zwischen den einzelnen Studien stark voneinander unterschieden haben. Die Gründe hierfür sind unklar, ungenaue Messmethoden wurden jedoch schon in anderen Reviews als Störfaktor beschrieben (Knaepen et al., 2010). Dadurch können die Ergebnisse dieses Reviews nur eingeschränkt auf andere Populationen übertragen werden. In Tierversuchen wurde gezeigt, dass die Konzentration von BDNF im Gehirn bei Schlaganfällen nicht mit der Konzentration im Serum korreliert, welches implizieren könnte, dass man von der Serumkonzentration nicht auf die neuronalen Wirkungen schließen könnte (Béjot et al., 2011). Bis Forschungsergebnisse bei Menschen vorliegen und diese Messmethodik direkt infrage gestellt wird, stellt die Bestimmung von BDNF im Serum allerdings weiterhin die Standardmethode dar. In zwei der Studien fand keine Randomisierung statt, weswegen der potenzielle Selektionsbias dieser Studien genannt werden muss. Ein relevanter Attrition-Bias ist in diesem Review unwahrscheinlich, da die Dropouts gut dokumentiert wurden und es keine großen Unterschiede zwischen den HIIT- und MICT-Gruppen gab, trotz der fehlenden Werte in der Studie von Born et al. (2017).

Dieses Review ist das erste, welches die psychophysiologische Komponente von HIIT im Vergleich zu MICT untersucht. Es wurden mehrere Fachdatenbanken durchsucht und die Studien wurden spezifisch gewählt. Im Zuge der Recherche konnten aktuelle Studien identifiziert werden, die Älteste wurde 2015

publiziert. Die Aktualität der Daten unterstreicht die Aussagekraft dieses Reviews.

4.3 Offene Fragen und Forschungsmöglichkeiten

Es ist unklar, welche Rolle die Schwächen dieses Reviews spielen. Die Relevanz der in 4.1 besprochenen potenziellen Ursachen der Ergebnisse der Cortisol-Studien bleibt auch noch ungeklärt. Wichtig wäre es zu sehen, ob die Effekte, die man in diesem Review gesehen hat, sich auch bei Patient:innen mit psychischen Erkrankungen replizieren lassen. Leider gab es keine Studie, die diesen Sachverhalt untersucht hat. Auch gibt es sicherlich andere objektivierbare Biomarker mit psychischer Relevanz, die jedoch nicht in dieses Review mit einbezogen werden konnten. Bei den meisten Studien lag der Fokus auf dem Individuum und auf individuellen Trainingseinheiten, Training in Gruppen war die Ausnahme und wurde nicht spezifisch thematisiert. Gruppentraining scheint bei der Reduktion von Stress und der Verbesserung der Lebensqualität effektiver zu sein als Einzeltraining, weshalb dieser Aspekt in zukünftiger Forschung auch aufgegriffen werden sollte (Yorks, Frothingham, and Schuenke, 2017). Anhand von qualitativ hochwertigen RCTs, welche HIIT und MICT anhand von den relevanten Biomarkern vergleichen und gleichzeitig die Symptomatik von Patienten mit psychischen Erkrankungen erheben, könnten weitere bedeutende Erkenntnisse gewonnen werden.

4.4 Zusammenfassung

Die physiologische Komponente der Sportpsychiatrie bleibt weitestgehend ungeklärt. Das populäre HIIT hat sich in den letzten Jahren als eine vielversprechende Methode in diesem Feld gezeigt, jedoch ist noch offen, welche Prozesse hinter der Überlegenheit gegenüber MICT stecken. Dieses Review hat versucht herauszufinden, inwiefern HIIT und MICT sich in Bezug auf ihren Einfluss auf psychisch relevante Biomarker unterscheiden, als Biomarker wurden dafür BDNF und Cortisol ausgewählt. Im Hinblick auf BDNF scheint HIIT einen deutlich stärk-

eren Effekt zu erzeugen als MICT, bei Cortisol wurden bei den ausgewählten Studien keine klaren Trends festgestellt. BDNF könnte somit zumindest ein Teil des Erklärungsansatzes darstellen, warum Symptome der UD durch HIIT effektiver gelindert werden. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse wahrscheinlich maßgeblich durch die heterogenen Eigenschaften der Studien beeinflusst worden sind, weswegen die klinische Relevanz nicht überschätzt werden sollte. Demnach werden weitere, hochwertige Studien gebraucht, die diesen Sachverhalt beleuchten, um Patient:innen in Zukunft spezifische und effektive Therapieempfehlungen anbieten zu können.

References

Andrade, Laura, Jorge J. Caraveo-anduaga, Patricia Berglund, Rob V. Bijl, Ron De Graaf, Wilma Vollebergh, Eva Dragomirecka, et al. 2003. "The Epidemiology of Major Depressive Episodes: Results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys." *International Journal of Methods in Psychiatric Research* 12 (1): 3–21. <https://doi.org/10.1002/mpr.138>.

Andrezza, Ana C., Isabelle Laksono, Brisa S. Fernandes, Catherine Toben, Piotr Lewczuk, Peter Riederer, Sidney H. Kennedy, et al. 2019. "Guidelines for the Standardized Collection of Blood-Based Biomarkers in Psychiatry: Steps for Laboratory Validity – a Consensus of the Biomarkers Task Force from the WFSBP." *The World Journal of Biological Psychiatry* 20 (5): 340–51. <https://doi.org/10.1080/15622975.2019.1574024>.

Béjot, Yannick, Claude Mossiat, Maurice Giroud, Anne Prigent-Tessier, and Christine Marie. 2011. "Circulating and Brain BDNF Levels in Stroke Rats. Relevance to Clinical Studies." Edited by Jürgen Götz. *PLoS ONE* 6 (12): e29405. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029405>.

Beserra, Ana Heloisa Nascimento, Priscila Kameda, Andrea Camaz Deslandes, Felipe Barreto Schuch, Jerson Laks, and Helena Sales de Moraes. 2018. "Can Physical Exercise Modulate Cortisol Level in Subjects with Depression? A Systematic Review and Meta-Analysis." *Trends in Psychiatry and Psychotherapy* 40 (4): 360–68. <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2017-0155>.

Born, Dennis-Peter, Christoph Zinner, and Billy Sperlich. 2017. "The Mucosal Immune Function Is Not Compromised During a Period of High-Intensity Interval Training. Is It Time to Reconsider an Old Assumption?" *Frontiers in Physiology* 8 (July). <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00485>.

Boyne, Pierce, Colleen Meyrose, Jennifer Westover, Dustyn Whitesel, Kristal Hatter, Darcy S. Reisman, David Cunningham, et al. 2019. "Exercise Intensity Affects Acute Neurotrophic and Neurophysiological Responses Poststroke." *Journal of Applied Physiology* 126 (2): 431–43. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00594.2018>.

Chen, Chong, Shin Nakagawa, Yan An, Koki Ito, Yuji Kitaichi, and Ichiro Kusumi. 2017. "The Exercise-Glucocorticoid Paradox: How Exercise Is Beneficial to Cognition, Mood, and the Brain While Increasing Glucocorticoid Levels." *Frontiers in Neuroendocrinology* 44 (January): 83–102. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2016.12.001>.

Dinoff, Adam, Nathan Herrmann, Walter Swardfager, and Krista L. Lanctôt. 2017. "The Effect of Acute Exercise on Blood Concentrations of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Healthy Adults: A Meta-Analysis." Edited by John Foxe. *European Journal of Neuroscience* 46 (1): 1635–46. <https://doi.org/10.1111/ejn.13603>.

Dote-Montero, Manuel, Alejandro De-la-O, Lucas Jurado-Fasoli, Jonathan R. Ruiz, Manuel J. Castillo, and Francisco J. Amaro-Gahete. 2021. "The Effects of Three Types of Exercise Training on Steroid Hormones in Physically Inactive Middle-Aged Adults: A Randomized Controlled Trial." *European Journal of Applied Physiology* 121 (8): 2193–2206. <https://doi.org/10.1007/s00421-021-04692-7>.

Duman, Ronald S., and Lisa M. Monteggia. 2006. "A Neurotrophic Model for Stress-Related Mood Disorders." *Biological Psychiatry* 59 (12): 1116–27. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.02.013>.

Fu, Tieh-cheng, Chao-Hung Wang, Pay-Shin Lin, Chih-Chin Hsu, Wen-Jin Cherng, Shu-Chun Huang, Min-Hui Liu, Cheng-Lin Chiang, and Jong-Shyan Wang. 2013. "Aerobic Interval Training Improves Oxygen Uptake Efficiency by Enhancing Cerebral and Muscular Hemodynamics in Patients

with Heart Failure." *International Journal of Cardiology* 167 (1): 41–50. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.11.086>.

Garber, Carol Ewing, Bryan Blissmer, Michael R. Deschenes, Barry A. Franklin, Michael J. Lamonte, I-Min Lee, David C. Nieman, and David P. Swain. 2011. "Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults." *Medicine & Science in Sports & Exercise* 43 (7): 1334–59. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e318213febb>.

Gibala, Martin J., Jenna B. Gillen, and Michael E. Percival. 2014. "Physiological and Health-Related Adaptations to Low-Volume Interval Training: Influences of Nutrition and Sex." *Sports Medicine* 44 (S2): 127–37. <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0259-6>.

Hsu, Chih-Chin, Tieh-Cheng Fu, Shu-Chun Huang, Carl Pai-Chu Chen, and Jong-Shyan Wang. 2021. "Increased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor with High-Intensity Interval Training in Stroke Patients: A Randomized Controlled Trial." *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 64 (4): 101385. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2020.03.010>.

Jiang, Lina, Hainan Zhang, Chunyu Wang, Fengyu Ming, Xiaoliu Shi, and Mei Yang. 2019. "Serum Level of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 88 (January): 168–74. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.07.010>.

Knaepen, Kristel, Maaïke Goekint, Elsa Marie Heyman, and Romain Meeusen. 2010. "Neuroplasticity – Exercise-Induced Response of Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor." *Sports Medicine* 40 (9): 765–801. <https://doi.org/10.2165/11534530-000000000-00000>.

Kong, Zhaowei, Shengyan Sun, Min Liu, and Qingde Shi. 2016. "Short-Term High-Intensity Interval Training on Body Composition and Blood Glucose in Overweight and Obese Young Women." *Journal of Diabetes Research* 2016: 1–9. <https://doi.org/10.1155/2016/4073618>.

Korman, Nicole, Michael Armour, Justin Chapman, Simon Rosenbaum, Steve Kisely, Shuichi Suetani, Joseph Firth, and Dan Siskind. 2020. "High Intensity Interval Training (HIIT) for People with Severe Mental Illness: A Systematic Review & Meta-Analysis of Intervention Studies – Considering Diverse Approaches for Mental and Physical Recovery." *Psychiatry Research* 284 (February): 112601. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112601>.

Kovacevic, Ana, Barbara Fenesi, Emily Paolucci, and Jennifer J. Heisz. 2020. "The Effects of Aerobic Exercise Intensity on Memory in Older Adults." *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 45 (6): 591–600. <https://doi.org/10.1139/apnm-2019-0495>.

Magalhães, João P., Diana A. Santos, Inês R. Correia, Megan Hetherington-Rauth, Rogério Ribeiro, João F. Raposo, Andreia Matos, Manuel D. Bicho, and Luis B. Sardinha. 2020. "Impact of Combined Training with Different Exercise Intensities on Inflammatory and Lipid Markers in Type 2 Diabetes: A Secondary Analysis from a 1-Year Randomized Controlled Trial." *Cardiovascular Diabetology* 19 (1). <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01136-y>.

Martland, Rebecca, Valeria Mondelli, Fiona Gaughan, and Brendon Stubbs. 2019. "Can High-Intensity Interval Training Improve Physical and Mental Health Outcomes? A Meta-Review of 33 Systematic Reviews Across the Lifespan." *Journal of Sports Sciences* 38 (4): 430–69. <https://doi.org/10.1080/02640414.2019.1706829>.

O'Callaghan, Ailish, Marguerite Harvey, David Houghton, William K. Gray, Kathryn L. Weston, Lloyd L. Oates, Barbara Romano, and Richard W. Walker. 2019. "Comparing the Influence of Exercise Intensity on Brain-Derived Neurotrophic Factor Serum Levels in People with Parkinson's Disease: A Pilot Study." *Aging Clinical and Experimental Research* 32 (9): 1731–38. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01353-w>.

Saucedo Marquez, Cinthia Maria, Bart Vanaudenaerde, Thierry Troosters, and Nicole Wenderoth. 2015. "High-Intensity Interval Training Evokes Larger Serum BDNF Levels Compared with Intense Continuous Exercise." *Journal of Applied Physiology* 119 (12): 1363–73. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00126.2015>.

Schmidt, Heath D, Richard C Shelton, and Ronald S Duman. 2011. "Functional Biomarkers of Depression: Diagnosis, Treatment, and Pathophysiology." *Neuropsychopharmacology* 36 (12): 2375–94. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.151>.

Schuch, Felipe B., Davy Vancampfort, Justin Richards, Simon Rosenbaum, Philip B. Ward, and Brendon Stubbs. 2016. "Exercise as a Treatment for Depression: A Meta-Analysis Adjusting for Publication Bias." *Journal of Psychiatric Research* 77 (June): 42–51. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.02.023>.

Stetler, Cinnamon, and Gregory E. Miller. 2011. "Depression and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Activation: A Quantitative Summary of Four Decades of Research." *Psychosomatic Medicine* 73 (2): 114–26. <https://doi.org/10.1097/psy.0b013e31820ad12b>.

Ströhle, Andreas. 2018. "Sports Psychiatry: Mental Health and Mental Disorders in Athletes and Exercise Treatment of Mental Disorders." *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 269 (5): 485–98. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0891-5>.


Yorks, Dayna M., Christopher A. Frothingham, and Mark D. Schuenke. 2017. "Effects of Group Fitness Classes on Stress and Quality of Life of Medical Students." *Journal of Osteopathic Medicine* 117 (11): e17–25. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2017.140>.

Zimmer, Philipp, Wilhelm Bloch, Alexander Schenk, Max Oberste, Stefan

Riedel, Jan Kool, Dawn Langdon, Ulrik Dalgas, Jürg Kesselring, and Jens Bansi. 2017. "High-Intensity Interval Exercise Improves Cognitive Performance and Reduces Matrix Metalloproteinases-2 Serum Levels in Persons with Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial." *Multiple Sclerosis Journal* 24 (12): 1635–44. <https://doi.org/10.1177/1352458517728342>.

Anhang

Für den Anhang, siehe online:
[journal.medicine.berlinexchange.de/
pub/5tfvqurj/release/3](http://journal.medicine.berlinexchange.de/pub/5tfvqurj/release/3)



**[Preprint] Folgen
körperlicher Inaktivität
in der pädiatrischen
Onkologie/Hämatologie
- Auswirkungen auf
Exekutivfunktionen**



Article

Preprint
Jul 25, 2022



Luise Poser
Charité Berlin

Abstract

Einleitung: Die Entwicklung der Exekutivfunktionen (Arbeitsgedächtnis, Inhibition, kognitive Flexibilität) dauert bis in die Adoleszenz an und körperliche Aktivität kann diese fördern. Aktuelle Studien zeigten jedoch, dass pädiatrisch-onkologische Patient*innen überwiegend inaktiv sind. Diese systematische Übersichtsarbeit soll daher die Auswirkungen körperlicher Inaktivität auf Exekutivfunktionen in der pädiatrischen Onkologie/Hämatologie betrachten.

Methoden: Die Datenbank Pubmed wurde im Zeitraum Dezember 2020 bis März 2021 durchsucht. Eine manuelle Suche folgte im April 2021. Eingeschlossen wurden englische und deutsche Studien sowohl aus der pädiatrischen Onkologie als auch mit gesunden Studienteilnehmer*innen (0-18 Jahre), die körperliche Inaktivität/Sedentarisimus und Exekutivfunktionen untersuchten. Die Qualitätsbewertung erfolgte mithilfe des „NIH Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies“.

Ergebnisse: Zwei beobachtende Längsschnitt- und fünf beobachtende Querschnittstudien wurden eingeschlossen. Keine betrachtete pädiatrisch-onkologische Patient*innen. Das Durchschnittsalter betrug 9,5 Jahre (Altersspanne 4-15 Jahre). Überwiegend bestanden negative Assoziationen zwischen objektiv oder subjektiv gemessener körperlicher Inaktivität und Exekutivfunktionen. Zwei Studien zeigten dies konkret für Bildschirmkonsum (Fernseher, Computer). Nur eine prospektive Studie beobachtete positive Korrelationen.

Schlussfolgerung: Körperlich inaktive Verhaltensweisen könnten unterschiedliche Auswirkungen auf Exekutivfunktionen haben. Eine Reduktion des sitzenden Bildschirmkonsums sollte daher Teil einer präventiven Therapie in der pädiatrischen Onkologie/Hämatologie sein. Prospektive longitudinale Studien aus der pädiatrischen Onkologie/Hämatologie werden benötigt, um Zusammenhänge in dieser Population zu erhellen.

1. Einleitung

1.1 Körperliche Inaktivität im Kindes- und Jugendalter

Körperliche Inaktivität ist ein gesellschaftlich weit verbreitetes Phänomen mit diversen gesundheitlichen Folgen, zu denen unter anderem die Begünstigung von Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas, koronarer Herzkrankheit und Kolonkarzinom zählen (for Europe 2016). Selbst bei ausreichender körperlicher Aktivität kann es täglich zu langen Perioden der Inaktivität kommen. Daher sollte körperliche Inaktivität als eigenständiger gesundheitlicher Risikofaktor betrachtet werden und bezeichnet einen nicht ausreichenden Umfang moderater bis starker körperlicher Aktivität entsprechend (Sedentary Behaviour Research Network 2012). Vorangetrieben wird der Trend zu einem inaktiven Lebensstil schon im Kindesalter beispielsweise durch verlängerte Sitzzeiten in der Schule und die Verfügbarkeit digitaler Medien. Vor diesem Hintergrund wird in den nationalen Empfehlungen der Bundesrepublik Deutschland dazu geraten, dass Kinder und Säuglinge zwischen null und drei Jahren sich möglichst viel bewegen, während im Alter von vier bis sechs Jahren täglich 180 Minuten körperlicher Aktivität zu empfehlen sind. Kindern und Jugendlichen im Alter von sechs bis achtzehn Jahren wird zu 90 Minuten täglicher körperlicher Aktivität geraten (Pfeifer and Rütten 2017). Als körperliche Aktivität ist dabei jede Form der Bewegung zu verstehen (Pfeifer and Rütten 2017), wobei mittels Akzelerometermessungen wiederum moderate, intensive und sehr intensive körperliche Aktivität unterschieden werden kann (Teixeira et al. 2012). Für das Ausmaß körperlicher Inaktivität existieren im Gegensatz dazu keine klaren Richtlinien. Eine Reduktion des Sedentarisimus wird aber allgemein angeraten (Teixeira et al. 2012). Definiert werden kann der Sedentarisimus als Energieverbrauch von 1-1,5 MET (engl. metabolic equivalent of task) in einer sitzenden oder liegenden Position (Aue and Huber 2014). Eine im Jahr 2012 publizierte europäische Studie konnte dennoch zeigen, dass nur 4,6 % der Mädchen und 16,8 % der Jungen im Alter von zehn bis zwölf Jahren die Aktivitätsempfehlungen erreichten. Das Aus-

maß des Sedentarismus reichte dagegen von 447 Minuten täglich (niederländische Jungen) bis 526 Minuten pro Tag (griechische Mädchen) (Teixeira et al. 2012). Diese Daten zeigen neben dem beträchtlichen Ausmaß der Inaktivität mit etwa acht Stunden täglich auch die internationale Relevanz dieser Thematik. Bei der Untersuchung des außerschulischen Verhaltens zeigte sich im Vergleich zu anderen Tätigkeiten zudem, dass Jugendliche mit durchschnittlich 15 Jahren einen großen Teil des freien Nachmittages vor einem Bildschirm verbrachten (Jungen: 50 Minuten, Mädchen: 35 Minuten), wohingegen nur etwa 20 Minuten körperlicher Aktivität berichtet wurden (Atkin et al. 2008).

Die aufgeführten Studienergebnisse zeigen bereits eine starke Tendenz zur inaktiven Lebensweise bei gesunden Kindern. In der pädiatrischen Onkologie können beispielsweise Klinikaufenthalte, langwierige Therapien, deren unerwünschte Wirkungen und die Fürsorge des äußeren Umfelds zu einer weiteren Zunahme der Inaktivität führen (Söntgerath et al. 2019). Dies ist von besonderer Relevanz, da die aufgeführten negativen gesundheitlichen Folgen zusätzlich zu der onkologischen Grunderkrankung auftreten. Es konnte gezeigt werden, dass Patient*innen (5-18 Jahre) sowohl während des stationären Aufenthalts als auch in der Häuslichkeit signifikant weniger aktiv waren als eine gesunde Vergleichsgruppe (Winter et al. 2009). Eine weitere Studie zeigte, dass Patient*innen (3-12 Jahre) 90 % der Zeit sitzend verbrachten, wobei neben dem Schlafen auch Fernsehen und Computerspielen sehr verbreitet waren (Tan et al. 2013). Auch ein Jahr nach der Therapie eines Hirntumors verbrachten Patient*innen (6-18 Jahre) den größten Teil des Tages inaktiv (9.9 ± 1.1 h/d). Wenngleich der Unterschied zu einer gesunden Vergleichsgruppe hier nicht mehr signifikant war, betrug die zusätzliche Inaktivität 3,4 Stunden pro Woche (Walker et al. 2015).

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, welche Folgen die körperliche Inaktivität hat, wobei in diesem systematischen Review kognitive Fähigkeiten betrachtet worden sind.

1.2 Exekutivfunktionen und körperliche Aktivität

Als exekutive Funktionen werden in der Neuropsychologie verschiedene kognitive Fähigkeiten bezeichnet, die für zielgerichtetes Verhalten benötigt werden. Somit umfasst dieses Konstrukt höhere kognitive Prozesse, die über automatisierte Handlungsabläufe hinausgehen und eine Anpassung an komplexe Situationen ermöglichen (Cristofori, Cohen-Zimmerman, and Grafman 2019). Drei Basisprozesse sind zu unterscheiden: Inhibition präpotenter Impulse, Arbeitsgedächtnis und kognitive Flexibilität. Hierauf aufbauend existieren verschiedene höhere Exekutivfunktionen wie Planen, Problemlösung und logisches Denken (Diamond 2013). Die Exekutivfunktionen sind in jedem Lebensbereich relevant (Cristofori, Cohen-Zimmerman, and Grafman 2019), was anhand der Definitionen nach Diamond et al. (Diamond 2013) nachvollziehbar wird: Inhibition umfasst die Fähigkeiten, irrelevante Stimuli auszublenden, fokussiert zu bleiben und impulsive Verhaltensweisen ebenso wie unerwünschte Gedanken oder Emotionen zu unterdrücken. Das Arbeitsgedächtnis erlaubt es, Informationen aufrechtzuerhalten und mit diesen gleichzeitig zu arbeiten. Hierdurch wird zum Beispiel logisches Denken möglich. Kognitive Flexibilität ist notwendigerweise mit den erstgenannten Exekutivfunktionen verknüpft. Sie ist wesentlich für die Anpassung an sich verändernde Situationen, das Einnehmen unterschiedlicher Perspektiven und das Ändern von Gedankengängen. Die Exekutivfunktionen sind besonders in der Entwicklung von Kindern und Jugendlichen von großer Relevanz (van der Niet et al. 2015), was sich zum Beispiel anhand der positiven Assoziation zwischen exekutiven Funktionen und schulischer Leistung (Best, Miller, and Naglieri 2011) zeigen lässt.

Lokalisiert sind die Exekutivfunktionen im präfrontalen Kortex und die Entwicklung der dort lokalisierten neuronalen Schaltkreise dauert bis in die Adoleszenz an. Ein ähnlicher Reifungsprozess kann für Exekutivfunktionen beobachtet werden (Best, Miller, and Naglieri 2011) (Best 2010). So könnte sich erklären lassen, dass die noch nicht ausgereiften Exekutivfunktionen im jungen Alter durch äußere Einflüsse (beispielsweise ausgeprägte körperliche Aktivität) in ihrer Entwicklung moduliert werden können (Best 2010). Während hin-

sichtlich chronischer Aktivität inkonsistente Ergebnisse berichtet wurden, zeigten sich für akute körperliche Betätigung positive Effekte auf Exekutivfunktionen bei Kindern und Jugendlichen (Best 2010) (Verburch et al. 2013). Besonders günstige Auswirkungen schien dabei moderate Intensität (60 % der maximalen Herzfrequenz und der VO₂max) zu haben (Verburch et al. 2013). Eine Übersichtsarbeit konnte zeigen, dass akutes aerobes und zugleich kognitiv anspruchsvolles Training (beispielsweise koordinative Übungen und Gruppenspiele) positiv mit Exekutivfunktionen korrelierten (Best 2010). Neben den kognitiven Anforderungen wurden weitere mögliche Mechanismen diskutiert (Best 2010): Komplexe motorische Bewegung könnte unter anderem zu einer Aktivierung des präfrontalen Kortex zu führen und darüber auf die Exekutivfunktionen wirken. Auch eine erhöhte Konzentration an Wachstumsfaktoren wie BDNF (Brain-derived neurotrophic factor), damit verbundene Langzeitpotenzierung und Neurogenese im präfrontalen Kortex und Hippocampus ließen sich in Tiermodellen zeigen. In Menschen konnten gesteigerter zerebraler Blutfluss, Hochregulation von BDNF sowie Monoaminen (Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin) und auf funktioneller Ebene eine gesteigerte frontale Aktivierung nachgewiesen werden. Darüber hinaus zeigte eine Studie eine positive Assoziation zwischen körperlicher Aktivität und schulischer Leistung. Die Exekutivfunktionen wirkten hier wiederum als Mediator (van der Niet et al. 2014), woran sich erneut die Bedeutung dieser höheren kognitiven Fähigkeiten für Kinder und Jugendliche hervorheben lässt. Somit zeigt sich, dass die Folgen körperlicher Aktivität für Exekutivfunktionen bereits wiederholt untersucht und in Übersichtsarbeiten dargestellt wurden. Unter Beachtung der ausgeprägten Inaktivität besonders in der pädiatrischen Onkologie und der erläuterten Relevanz von Exekutivfunktionen stellt sich jedoch die Frage, welche Beziehungen in diesem Kontext bestehen. Die vorliegende Literaturarbeit soll daher die Auswirkungen körperlicher Inaktivität auf Exekutivfunktionen in der pädiatrischen Onkologie/Hämatologie betrachten.

2. Methoden

Unter Beachtung der Satzung der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis.

2.1 Literaturrecherche

Zur Identifizierung relevanter Studien wurde die elektronische Datenbank Pubmed im Zeitraum 1.12.2020 bis 31.3.2021 durchsucht. Es wurde eine strukturierte Suche mithilfe von Freitextbegriffen und standardisierten „Medical Subject Headings“ (MeSH) durchgeführt. Eingeschlossen wurden alle Studien, die vor April 2021 publiziert wurden. Die Suche in Pubmed, um Studien aus der pädiatrischen Onkologie zu identifizieren, lautete:

```
child [MeSH] OR child* [TIAB] OR adolescent [MeSH] OR adolescen* OR AYA [TIAB] OR pediater* [TIAB] OR paediatr* [TIAB] OR pediatric [MeSH] OR juvenil* [TIAB] OR infancy [TIAB] OR infan* AND neoplasms [MeSH] OR cancer OR cancer* [TIAB] OR oncolog* [TIAB] OR tumor* [TIAB] OR tumour* OR malignan* [TIAB] AND physical inactivity [TIAB] OR inactive lifestyle [TIAB] OR sedentary lifestyle [MeSH] OR sedentary time [TIAB] OR sedentary behavior [TIAB] OR lack of physical activity [TIAB] OR lack of exercise [TIAB] AND cognition [TIAB] OR cognitive manifestation [MeSH] OR cognitive function [MeSH] OR executive function [TIAB] OR executive control [MeSH].
```

Zusätzlich wurde folgende Suchstrategie für Studien mit einer gesunden Studienpopulation verwendet:

```
child [MeSH] OR child* [TIAB] OR adolescent [MeSH] OR adolescen* OR AYA [TIAB] OR pediater* [TIAB] OR paediatr* [TIAB] OR pediatric [MeSH] OR juvenil* [TIAB] OR infancy [TIAB] OR infan* AND physical inactivity [TIAB] OR inactive lifestyle [TIAB] OR sedentary lifestyle [MeSH] OR sedentary time [TIAB] OR sedentary behavior [TIAB] OR lack of physical activity [TIAB] OR lack of exercise [TIAB] AND executive functions [MeSH] OR executive function [TIAB] OR executive control [MeSH] OR cognition [TIAB] OR cognitive manifestation [MeSH] OR cognitive function [MeSH].
```

Die gefundenen Artikel wurden anhand vorab definierter Ein- und Ausschlusskriterien untersucht und die Ausschlussgründe do-

kumentiert. Alle nach Beurteilung der Volltexte ausgewählten Studien wurden in das Literaturverwaltungsprogramm EndNote importiert. Im April 2021 folgte eine manuelle Suche, indem die Literaturverzeichnisse der ausgewählten Studien auf bisher unberücksichtigte Veröffentlichungen untersucht wurden.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Artikel mussten im Volltext verfügbar sein und auf Deutsch oder Englisch vorliegen. Es bestand keine Einschränkung hinsichtlich des Studiendesigns. Die Studienpopulation sollte gesunde oder krebserkrankte Kinder und Jugendliche im Alter von null bis achtzehn Jahren umfassen. Ausgeschlossen wurden Studien, die sich auf Kinder mit anderen Vorerkrankungen oder adipöse Kinder spezialisierten. Diese Einschränkung der Studienpopulation sollte differenziertere Aussagen ermöglichen. Obligatorisch war die Erfassung von körperlicher Inaktivität zu mindestens einem Messzeitpunkt. Arbeiten, die Inaktivität als „Sedentarismus“ definierten, wurden gleichermaßen eingeschlossen. Wurde zusätzlich körperliche Aktivität untersucht, musste die Inaktivität zu mindestens gleichen Teilen betrachtet worden sein. Exekutive Funktionen mussten untersucht worden sein und die Methodik zur Beurteilung dieses Endpunkts detailliert beschrieben vorliegen. Arbeiten, die neben den Exekutivfunktionen weitere Endpunkte einschlossen, wurden berücksichtigt. Ausgeschlossen wurden Studien, die ausschließlich den Ersatz körperlicher Inaktivität durch Aktivität betrachteten. Unberücksichtigt blieben auch Studien, in denen nur die Dauer des Fernsehens betrachtet wurde. Es wurde angenommen, dass hier neben der körperlichen Inaktivität weitere Einflussfaktoren eine Rolle spielen, beispielsweise zusätzliche Nahrungsaufnahme während des Fernsehens. Außerdem kann nicht mit Sicherheit davon ausgegangen werden, dass alle Kinder während des Fernsehens inaktiv sind. Hieran anknüpfend wurden Artikel ausgeschlossen, die sich mit der Beziehung zwischen „Action Video Games“ und Exekutivfunktionen befassten. Auch hier könnten neben der körperlichen Inaktivität weitere Faktoren auf kognitive

Fähigkeiten Einfluss nehmen (beispielsweise konkreter Inhalt der Spiele, Interaktion mit Mitspielern).

2.3 Qualitätsbewertung

Die Qualität der Studien wurde mithilfe des „NIH Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies“ (n.d.) bewertet. Für jede der 14 Fragen gab es die Antwortmöglichkeiten „ja“, „nein“ und „andere“. Letztere galt für Fragen, die im Einzelfall nicht anwendbar oder nicht zu entscheiden waren. Jede Studie wurde einzeln untersucht und als „gut“, „mittelmäßig“ oder „schwach“ bewertet.

3. Ergebnisse

3.1 Suchergebnisse

Die Suche in Pubmed nach Studien aus der pädiatrischen Onkologie ergab acht Treffer. Diese beschäftigten sich jedoch nicht mit pädiatrisch-onkologischen Patient*innen. Die zweite Suchstrategie führte zu 207 Treffern. Nach Entfernung von Duplikaten beider Suchstrategien verblieben 207 Studien. Durch Screening der Titel und Abstracts konnten bereits 160 Studien ausgeschlossen werden. Die verbliebenen Studien wurden im Volltext gelesen. Ausschlussgründe umfassten: Ausschließliche Untersuchung von Aktivität (n = 18) oder Reduktion des Sitzens (n = 5), Endpunkt „Kognition“ ohne nähere Definition (n = 18), Einfluss der Exekutivfunktionen auf inaktive Verhaltensweisen (n = 4), Durchführung einer Zusammenhangsanalyse für Sedentarismus, Aktivität, Schlaf und kognitive Entwicklung (n = 1). Einige Studien wurden aus mehreren Gründen ausgeschlossen. Die manuelle Suche ergab keine zusätzlichen Arbeiten. Insgesamt erfüllten sieben Studien die Einschlusskriterien, die in diesem systematischen Review betrachtet worden sind. Abbildung 1 zeigt das Vorgehen der Literaturrecherche für beide Suchstrategien zusammen in einem PRISMA Flussdiagramm.

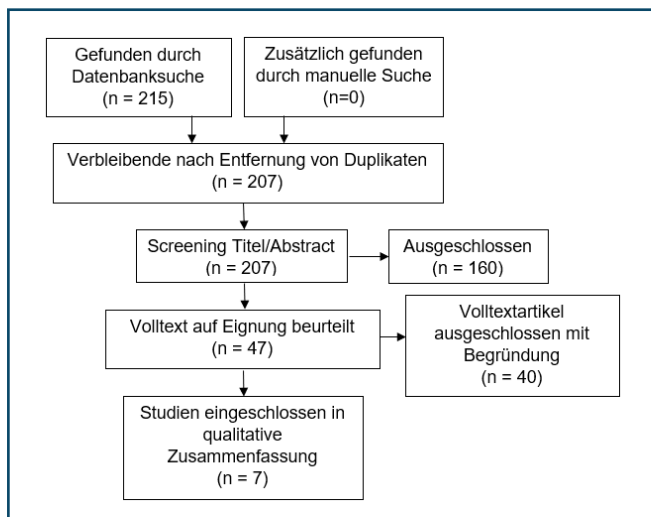


Abb. 1: Literatursauswahl

3.2 Studiencharakteristika

Die wichtigsten methodischen Charakteristika der eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 1 aufgeführt. Keine der Arbeiten beschäftigte sich mit krebserkrankten Kindern. Allerdings betrachtete die Studie von Mazzoli et al. (Mazzoli et al. 2019a) nicht ausschließlich gesunde Kinder, da 15 der 149 Teilnehmer*innen verschiedene Vorerkrankungen berichteten. Die Autor*innen wiesen allerdings darauf hin, dass diese die Ergebnisse nicht beeinflussten. Daher wurde die Studie in dieser Übersichtsarbeit berücksichtigt. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer*innen betrug 9,5 Jahre (Altersspanne 4-15 Jahre).

Bei fünf Studien handelte es sich um Querschnittstudien (van der Niet et al. 2015) (Mazzoli et al. 2019a) (Zeng et al. 2021) (Syväoja et al. 2014) (Riggs et al. 2012), während zwei Studien prospektive Längsschnittstudien darstellten (López-Vicente et al. 2017a) (Wickel 2017). Zu letzteren gehört die Studie von Wickel et al. (Wickel 2017), in der Daten zum Sedentarismus der Studienpopulation im Alter von neun und fünfzehn Jahren vorlagen. Exekutivfunktionen wurden bei denselben Kindern nur mit fünfzehn Jahren getestet. Im longitudinalen Design von López-Vicente et al. (López-Vicente et al. 2017b) wurde die Inaktivität in drei jüngeren Subkohorten mit vier Jahren registriert und das Arbeitsgedächtnis mit sieben Jahren geprüft. In der älteren Subkohorte fand die Datenerhebung analog mit sechs Jahren (Sedentarismus) und vierzehn Jahren (Arbeitsgedächtnis) statt.

Alle Studien stellten Beobachtungsstudien dar.

Die untersuchten Dimensionen der Exekutivfunktionen mit der zugehörigen Methodik variierten (siehe Tabelle 1). Anzumerken ist, dass einzig Wickel et al. (Wickel 2017) die fluide Intelligenz als Exekutivfunktion definierten sowie als Endpunkt verwendeten. Die Studie von Zeng et al. (Zeng et al. 2021) bildet eine Ausnahme, da hier explizit Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen erfasst und mit der Elternversion des „Behavior Rating Inventory of Executive Function“ (BRIEF) abgefragt wurden. Zwar verwendeten auch Riggs et al. (Riggs et al. 2012) den BRIEF, allerdings wurden die Scores hier so modifiziert, dass höhere Scores im Selbstbeurteilungsverfahren eine bessere exekutive Funktionsfähigkeit widerspiegelten. Die übrigen Studien nutzten objektive neuropsychologische Testverfahren. Während der „Tower of London“ jedoch in der Studie von van der Niet et al. (van der Niet et al. 2015) die Planungsfähigkeit prüfte, wandten Wickel et al. (Wickel 2017) ihn als Test für fluide Intelligenz an. Es sei erwähnt, dass Riggs et al. (Riggs et al. 2012) ihre Ergebnisse trotz des Querschnittsdesigns überwiegend im Kontext des Einflusses von Exekutivfunktionen auf Sedentarismus diskutierten. Da die Autor*innen aber dennoch die Möglichkeit des umgekehrten oder bidirektionalen Zusammenhangs nannten, wurde die Studie eingeschlossen.

Körperliche (In-)Aktivität wurde in drei Studien mit einem Akzelerometer registriert, den die Kinder für sieben aufeinanderfolgende Tage tragen sollten (van der Niet et al. 2015) (Syväoja et al. 2014) (López-Vicente et al. 2017b). Eine Arbeit verwendete Inclinometer. Diese mussten nur für zwei Schultage getragen werden (Mazzoli et al. 2019a). In vier Studien wurden Fragebögen für das Ausmaß der (In-)Aktivität genutzt (Zeng et al. 2021) (Syväoja et al. 2014) (Riggs et al. 2012) (López-Vicente et al. 2017a). Nur Syväoja et al. (Syväoja et al. 2014) verwendeten sowohl Akzelerometer als auch ein Fragebogenverfahren. Anzumerken ist auch, dass Mazzoli et al. (Mazzoli et al. 2019a) die Messungen auf den Schultag beschränkten, während drei Arbeiten (Zeng et al. 2021) (Riggs et al. 2012) (López-Vicente et al. 2017a) sich explizit auf den außerschulischen Sedentarismus fokussierten. Die anderen Stu-

dien gaben keine nähere Differenzierung an (van der Niet et al. 2015) (Syväoja et al. 2014) (Wickel 2017).

Tabelle 1: Methodischer Aufbau der Studien (siehe Anhang)

3.3 Qualitätsmerkmale

Fünf Studien wurden mit „gut“ bewertet (Mazzoli et al. 2019b) (Zeng et al. 2021) (Syväoja et al. 2014) (Riggs et al. 2012) (Wickel 2017), eine Studie wurde als „mittelmäßig“ (López-Vicente et al. 2017a) und eine Studie als „schwach“ (van der Niet et al. 2015) eingeschätzt. Auffallend war die sehr kleine Studienpopulation in zwei Arbeiten (van der Niet et al. 2015) (Syväoja et al. 2014). In der Studie von Zeng et al. (Zeng et al. 2021) stellte die große Anzahl der Teilnehmer*innen dagegen eine Stärke dar. Allerdings könnte hier aufgrund der geschichteten Zufallsstichprobe ein Selektionsbias vorgelegen haben. Gleiches gilt für eine weitere Studie, in der nur Teilnehmer*innen eines Programms zur Prävention von Übergewicht eingeschlossen wurden (Riggs et al. 2012). Möglicherweise war das Ausmaß der körperlichen Inaktivität hier aufgrund der Teilnahme in diesem Programm verändert. Auch in einer Längsschnittstudie ist ein Selektionsbias möglich, da knapp 50 % der Teilnehmer*innen aufgrund fehlender Daten vorzeitig verloren gingen (engl.: loss to follow-up) (López-Vicente et al. 2017a).

Nur in drei Arbeiten wurden die Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer*innen detailliert dargestellt (Mazzoli et al. 2019b) (Zeng et al. 2021) (Syväoja et al. 2014). In der Studie von López-Vicente et al. (López-Vicente et al. 2017a) lagen unterschiedliche Fragebögen zur Erfassung der körperlichen Inaktivität vor, weshalb die Antworten a posteriori aufeinander abgestimmt wurden.

Ergänzend zu den Bewertungskriterien aus der verwendeten Checkliste fiel auf, dass in zwei Studien Angaben zu möglichen Interessenskonflikten fehlten (van der Niet et al. 2015) (Riggs et al. 2012), während in einer Arbeit ein Interessenskonflikt benannt wurde (Mazzoli et al. 2019a).

3.4 Studienergebnisse

Die Ergebnisse der einzelnen Studien können Tabelle 2 entnommen werden. Nur van der Niet et al. (van der Niet et al. 2015) konnten eine negative Assoziation zwischen körperlicher Inaktivität und Inhibition zeigen ($r = -0.24$, $p < 0.05$). Zusätzlich wurden Planungsfähigkeit, Arbeitsgedächtnis und kognitive Flexibilität geprüft, wobei die Korrelationskoeffizienten hier zwar negative Werte annahmen, jedoch keine statistische Signifikanz erreichten. Auch eine weitere Studie konnte weder hinsichtlich des Arbeitsgedächtnisses noch der Fähigkeit, Antwortimpulse im „Go/No-Go task“ zu inhibieren, eine signifikante Korrelation beobachten (Mazzoli et al. 2019a). Im Gegensatz dazu fanden Syväoja et al. (Syväoja et al. 2014) im Fragebogenverfahren eine signifikant negative Korrelation zwischen Arbeitsgedächtnis und dem Sitzen bei Computer-/Videospiele (B = -0.179). Es bestand außerdem eine negative Beziehung zwischen sitzender Computernutzung (ausgenommen Computerspiele) und kognitiver Flexibilität (OR = 0.639). Die objektiven Messungen mit Akzelerometern führten aber auch hier nicht zu signifikanten Ergebnissen. Riggs et al. (Riggs et al. 2012) fragten außerschulisches Sitzen beim Fernsehen, bei Videospiele oder am Computer ab und erhielten ebenfalls eine signifikante negative Korrelation mit exekutiver Funktionsfähigkeit ($r = -0,21$). Eine Studie beobachtete nur bei Jungen der älteren Subkohorte signifikante Ergebnisse (López-Vicente et al. 2017a): Verglichen mit körperlich aktiven Jungen war die Leistung inaktiver Jungen der älteren Subkohorte im „2-back-Test“ signifikant schlechter (Reduktion der Antwortrichtigkeit: 5,07 %). Gemeinsam abgefragt wurden inaktive Spiele (z.B. Puzzeln, Puppenspiele) und andere inaktive Tätigkeiten (z.B. Lesen, Hausaufgaben, Computer-/Videospiele). Ausgenommen war das Fernsehen, welches separat erfragt wurde und keine Assoziation zeigte.

Die Studie von Zeng et al. (Zeng et al. 2021) stützt die genannten Ergebnisse. Körperlich inaktivere Kinder erhielten insgesamt höhere T-Scores im BRIEF, was für eine stärkere Beeinträchtigung der Exekutivfunktionen spricht. Es ließen sich vier Gruppen unterscheiden: Viel Sitzen und wenig Aktivität war mit dem höchsten T-Score assoziiert (48.23 ± 8.44),

darauf folgten viel Sitzen und viel Aktivität (47.10 ± 8.05), wenig Sitzen und wenig Aktivität (45.81 ± 7.78) sowie schließlich wenig Sitzen und viel Aktivität (44.41 ± 7.31) an. Dieses Ergebnis spiegelte sich nicht nur im Gesamtergebnis, sondern ebenso in den einzelnen Indices dieses Fragebogens wider (Verhaltensregulations-Index, Kognitiver Regulations-Index). Die erhobenen Scores unterschieden sich mit Ausnahme der Kategorie „Shift“ signifikant zwischen den Gruppen mit ausgeprägtem Sedentarismus und den weniger sitzenden Kindern. Außerdem fand sich eine vom Aktivitätsgrad unabhängige positive Korrelation zwischen Sedentarismus und den T-Scores aller Indices des BRIEFs ($p < 0.05$).

Den aufgeführten Studienergebnissen steht die Arbeit von Wickel et al. (Wickel 2017) gegenüber. Eine höhere fluide Intelligenz mit fünfzehn Jahren war mit verstärktem Sedentarismus mit neun Jahren assoziiert ($B = 0.031$). Bei Zunahme des Sitzens in diesem Zeitraum (9-15 Jahre) zeigte sich nicht nur eine höhere fluide Intelligenz ($B = 0.029$), sondern auch eine signifikante Verbesserung von Inhibition ($B = 0.003$) und Arbeitsgedächtnis ($B = 0.074$). Auch der Sedentarismus mit fünfzehn Jahren korrelierte signifikant positiv mit Inhibition ($B = 0.003$), Arbeitsgedächtnis ($B = 0.055$) und fluider Intelligenz ($B = 0.045$).

funktionen bei Kindern und Jugendlichen. Subjektive Verfahren (Fragebögen) zeigten dies konkret zwischen verschiedenen Formen der Computernutzung und Arbeitsgedächtnis/kognitiver Flexibilität (Syväoja et al. 2014) sowie zwischen Fernsehen, Videospielen, Computernutzung und Exekutivfunktionen (Riggs et al. 2012). Ein Ergebnis zeigte nur bei Jungen eine negative Korrelation mit dem Arbeitsgedächtnis (López-Vicente et al. 2017a). Demgegenüber fand eine prospektive Studie eine positive Korrelation von Exekutivfunktionen und Sedentarismus mit neun Jahren, fünfzehn Jahren und innerhalb der Zeitspanne (Wickel 2017).

Grundsätzlich muss bei der Interpretation der subjektiv und objektiv erhobenen Ergebnisse Folgendes bedacht werden: Akzelerometer registrieren „counts per minute“, wodurch anhand vorab definierter Grenzwerte die Inaktivität gemessen werden kann. Es kann aber nicht zwischen verschiedenen sitzenden Tätigkeiten unterschieden werden (van der

Studie	Charakteristika	Inhibition	Arbeitsgedächtnis	kognitive Flexibilität	Planungsfähigkeit	fluide Intelligenz	exekutive Funktionsbeeinträchtigung	exekutive Funktionsfähigkeit
van der Niet et al. (2015)	Akzelerometer	$r = -0.24; p < 0,05$	nicht signifikant	nicht signifikant	nicht signifikant	-	-	-
Syväoja et al. (2014)	Akzelerometer	-	keine Assoziation	keine Assoziation	-	-	-	-
	Video-/Computerspiele	-	$B = -0,179; p = 0,023$	-	-	-	-	-
	Computer (ohne Spielen)	-	-	OR = 0,639	-	-	-	-
Zeng et al. (2021)	Sedentarismus <2 h, Aktivität ≥ 60 min/d	-	-	-	-	-	T-Score = $44,41 \pm 7,31$	-
	Sedentarismus <2 h, Aktivität <60 min/d	-	-	-	-	-	T-Score = $45,81 \pm 7,78$	-
	Sedentarismus ≥ 2 h, Aktivität ≥ 60 min/d	-	-	-	-	-	T-Score = $47,10 \pm 8,05$	-
	Sedentarismus ≥ 2 h, Aktivität <60 min/d	-	-	-	-	-	T-Score = $48,23 \pm 8,44$	-
Mazzoli et al. (2019)	Inklinometer	nicht signifikant	nicht signifikant	-	-	-	-	-
Riggs et al. (2012)	Fernsehen, Videospiele, Computer	-	-	-	-	-	-	$r = -0,21p; < 0,001$
López-Vicente et al. (2017)	jüngere Subkohorten	-	keine Assoziation	-	-	-	-	-
	ältere Subkohorte: Jungen	-	2-back Antwortrichtigkeit = $-5,07; p = 0,032$ 2-back vs. 1-back Detektion = $-0,38; p = 0,037$	-	-	-	-	-
Wickel et al. (2017)	Sedentarismus (9 Jahre), Exekutivfunktionen (15 Jahre)	nicht signifikant	nicht signifikant	-	-	$B = 0,031; p \leq 0,001$	-	-
	Sedentarismus (9-15 Jahre), Exekutivfunktionen (15 Jahre)	$B = 0,003; p \leq 0,001$	$B = 0,074; p \leq 0,001$	-	-	$B = 0,029; p \leq 0,05$	-	-
	Sedentarismus, Exekutivfunktionen (15 Jahre)	$B = 0,003; p \leq 0,001$	$B = 0,055; p \leq 0,001$	-	-	$B = 0,045; p \leq 0,001$	-	-

Tabelle 2: Ergebnisse der Studien

4. Diskussion

4.1 Hauptergebnisse

Zusammenfassend beobachtete die Mehrheit der Studien eine negative Assoziation zwischen körperlicher Inaktivität und Exekutiv-

Niet et al. 2015), (Syväoja et al. 2014) (Wickel 2017). Mit Inklinometern ist es zusätzlich möglich, zwischen Sitzen und Stehen zu differenzieren (Mazzoli et al. 2019a). Fragebögen erlauben es dagegen, einzelne inaktive Verhaltensweisen gezielt zu erfassen. Eine Übersichtsarbeit zeigte bereits, dass diese sitzenden Tätigkeiten unterschiedlich mit kognitiver Entwicklung korrelieren (Carson et al. 2015). Die in den eingeschlossenen Studien beobachteten negativen Assoziationen

zwischen inaktiver Nutzung elektronischer Geräte und Exekutivfunktionen (Syväoja et al. 2014) (Wickel 2017) lassen vermuten, dass dies ebenfalls für Exekutivfunktionen gelten könnte. Objektive Messungen führten dagegen seltener zu signifikanten Ergebnissen. Dies könnten Hinweise sein, dass eine genauere Differenzierung inaktiver Tätigkeiten notwendig ist und konkret der Bildschirmkonsum während der inaktiven Zeit verantwortlich für die negativen Assoziationen ist.

Ergänzt werden diese Vermutungen durch das Studienergebnis hinsichtlich inaktiver Jungen (López-Vicente et al. 2017a). López-Vicente et al. (López-Vicente et al. 2017a) diskutierten unterschiedliche inaktive Tätigkeiten bei Jungen und Mädchen als Ursache, die hier nicht näher erläutert wurden. Verschiedene Arbeiten zeigten, dass Jungen mehr Fernsehen (López-Vicente et al. 2017a) und Computerspiele spielen (Atkin et al. 2008) (Syväoja et al. 2014) als Mädchen. Der inaktive Bildschirmmedienkonsum könnte auch in diesem Fall negativen Einfluss auf zielgerichtetes Verhalten der Jungen haben. Eine geschlechterspezifische Betrachtung erscheint daher sinnvoll.

Einschränkend muss aber bedacht werden, dass sich das Ergebnis von López-Vicente et al. (López-Vicente et al. 2017a) auf verschiedenes inaktives Verhalten bezog. Außerdem wurde das Fernsehen gesondert abgefragt und zeigte keine signifikanten Ergebnisse. Es wurde diskutiert, dass dies an fehlenden Angaben bezüglich des Fernsehprogramms liegen könne, welches ebenfalls Einfluss habe (López-Vicente et al. 2017a). Ein möglicher Mechanismus der vermuteten Beziehung zwischen Bildschirmkonsum während der inaktiven Zeit und Exekutivfunktionen könnte sein, dass hierdurch Zeit ersetzt wird, die auch für kognitiv anspruchsvolle Tätigkeiten genutzt werden könnte (Syväoja et al. 2014). Bezüglich solcher kognitiv fordernder inaktiver Verhaltensweisen muss die von Wickel et al. (Wickel 2017) beobachtete positive Assoziation zwischen Sedentarismus und Exekutivfunktionen genauer betrachtet werden. Die Autor*innen vermuteten, dass diese beispielsweise mit dem Erledigen von Hausaufgaben oder Lesen zusammenhängen könnten. Gleiches diskutierte eine andere Studie, die eine positive Korrelation zwischen objektiv

gemessener Inaktivität und Aufmerksamkeit fand (Syväoja et al. 2014). Für diese kognitiv fordernden Aktivitäten werde kontinuierliche Aufmerksamkeit benötigt (Syväoja et al. 2014). Möglicherweise sind hierfür außerdem Komponenten der Exekutivfunktionen notwendig, was die positive Korrelation erklären könnte. Überprüft werden sollte dies im Fragebogenverfahren. Gemeinsam ist allen Studien, dass die Notwendigkeit einer getrennten Betrachtung von Aktivität und Inaktivität deutlich wird. Zeng et al. (Zeng et al. 2021) folgerten entsprechend, dass langes Sitzen bei Kindern auch bei ausreichender körperlicher Aktivität zu exekutiven Dysfunktionen führen könne. Eine Beeinträchtigung exekutiver Funktionen im weiteren Sinne zeigten auch Mazzoli et al. (Mazzoli et al. 2019a) anhand einer positiven Assoziation zwischen Sedentarismus und Aufmerksamkeits-/Konzentrationsmangel, der in Konflikt mit Exekutivfunktionen stehe. Die Autor*innen argumentierten daher, dass lange Sitzzeiten in der Schule negativ auf Exekutivfunktionen wirken könnten. Dies wäre vor dem Hintergrund der angeführten Hypothese von Wickel et al. (Wickel 2017) aber verwunderlich, da besonders in der Schule von kognitiv fordernden sitzenden Tätigkeiten ausgegangen werden kann und diese wie erläutert positiv mit Exekutivfunktionen korrelieren könnten. Weitere Studien werden somit benötigt.

Allerdings lassen die in Querschnittstudien beobachteten Korrelationen keine Aussagen über die Richtung des Zusammenhangs zu, wie eine Arbeit erörterte (Riggs et al. 2012). Longitudinale Studien sind daher notwendig. Ziel dieser systematischen Literaturarbeit war es, die Folgen von Inaktivität für Exekutivfunktionen speziell in der pädiatrischen Onkologie herauszuarbeiten. Es sei auf die hier bestehende Lücke in der Forschung hingewiesen. Vermutet werden kann jedoch, dass die Auswirkungen auf Exekutivfunktionen in der pädiatrischen Onkologie aufgrund der hier verstärkten Inaktivität (siehe Einleitung) noch prägnanter sind. Einschränkend sollte aber bedacht werden, dass die bestehende Grunderkrankung der Patient*Innen, deren Komplikationen und Folgeerkrankungen sowie weitere Faktoren wie unerwünschte Arzneimittelwirkungen die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf diese Studienpopulation

einschränken könnten. Untersucht werden müsste außerdem für die einzelnen Erkrankungen, wie stark die Inaktivität jeweils ausgeprägt ist. Ebenso spielt es wahrscheinlich auch hier eine Rolle, welcher sitzenden oder liegenden Tätigkeit die Patient*innen konkret nachgehen. Eine negative Assoziation zwischen inaktiver Nutzung elektronischer Geräte und Exekutivfunktionen kann aber insbesondere bei Kindern, die krankheitsbedingt die Schule nicht besuchen, vermutet werden. Außerdem ist es vorstellbar, dass besonders Patient*innen mit Hirntumoren von einer Beeinträchtigung der Exekutivfunktionen betroffen sind. Es sollte geprüft werden, ob es sich bei diesen Erkrankungen um einen eigenständigen Risikofaktor handelt und ob körperliche Inaktivität die Beeinträchtigung der Exekutivfunktionen bei diesen Patient*innen zusätzlich verstärkt.

4.2 Limitationen

Die eingeschlossenen Studien waren sehr heterogen. So variierte das Alter der Studienteilnehmer*innen, was beim Vergleich der Studien berücksichtigt werden muss. Gleiches gilt für die erläuterten Unterschiede zwischen subjektiven und objektiven Verfahren zur Messung der Inaktivität. Außerdem besteht beim Einsatz von Fragebögen die Gefahr des Recall-Bias. Es sei darauf hingewiesen, dass der Zeitpunkt der Datenerhebung zwischen extrakurrikulär und innerschulisch variierte. Weil außerschulisch mehr Zeit zum Computerspielen oder Fernsehen bleibt, unterschied sich die Art der Inaktivität in den Studien.

Da die einzelnen Studien unterschiedliche Dimensionen der Exekutivfunktionen testeten, sind zu den einzelnen Aspekten nur wenige Ergebnisse vorhanden. Innerhalb der einzelnen Dimensionen gibt es ebenfalls Unterschiede: Syväoja et al. (Syväoja et al. 2014) fokussierten sich konkret auf das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis. Mazzoli et al. (Mazzoli et al. 2019a) prüften dagegen das phonologische Arbeitsgedächtnis und spezifisch die Inhibition von Antwortimpulsen. Inhibition wurde in den anderen Studien nicht näher differenziert. Ferner ist der BRIEF speziell zur Testung der Exekutivfunktionen von Kindern im Alltag konzipiert, was für computerbasierte Testver-

fahren genauer geprüft werden sollte (Wickel 2017). Die Vergleichbarkeit der Studien wird auch dadurch eingeschränkt, dass der „Tower of London“ zur Messung unterschiedlicher Exekutivfunktionen verwendet wurde (siehe Tabelle 1).

Da es sich bei den eingeschlossenen Studien überwiegend um Querschnittstudien handelte und die beiden Längsschnittstudien divergierende Ergebnisse zeigten, kann anhand der festgestellten Korrelationen nicht auf kausale Zusammenhänge geschlossen werden. Hinzu kommt, dass die Studienanzahl sehr begrenzt ist.

Eine methodische Stärke dieses systematischen Reviews ist die strukturierte Suche in der Datenbank Pubmed, wodurch ein Überblick über den aktuellen Forschungsstand gegeben werden konnte. Es wurden allerdings keine weiteren Datenbanken für die Literaturrecherche herangezogen und die Suche wurde nur von einer Person durchgeführt. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass relevante Artikel unberücksichtigt blieben. Auch noch unveröffentlichte Studien konnten nicht gefunden werden. Die Einschlusskriterien umfassten eine heterogene Studienpopulation (Kinder und Jugendliche von 0-18 Jahren), da sich Bewegungsdrang und inaktive Tätigkeiten in Abhängigkeit vom Alter unterscheiden können. Außerdem wurden keine Studien aus der pädiatrischen Onkologie gefunden, weshalb für diese Patient*innen lediglich Vermutungen auf Grundlage der gefundenen Ergebnisse angeführt wurden.

4.3 Schlussfolgerung

Insgesamt zeigte ein Großteil der Studien, dass eine Förderung körperlicher Aktivität alleine nicht ausreicht. Gleichmaßen muss eine Reduktion der inaktiven Bildschirmkonsumzeit schon früh angestrebt werden, um die kognitive Entwicklung zu begünstigen. Kognitiv anspruchsvolle inaktive Tätigkeiten scheinen dagegen fördernd zu wirken. Die Umsetzung entsprechender Maßnahmen könnte zu einer Förderung der Exekutivfunktionen mitsamt der schulischen Leistung beitragen. Besonders in der pädiatrischen Onkologie könnte ein solcher therapeutischer

Ansatz helfen, den Patient*innen die Wiedereingliederung in den Alltag zu erleichtern und einer Beeinträchtigung der kognitiven Entwicklung durch krankheitsbedingte Inaktivität entgegenzuwirken. Zusätzlich sollte die positive Assoziation zwischen akuter körperlicher Aktivität und Exekutivfunktionen durch Integration von Sport in den (stationären) Therapieplan genutzt werden. Zukünftige Arbeiten sollten darüber hinaus die uneinheitlichen Ergebnisse hinsichtlich chronischer Aktivität und Exekutivfunktionen aufarbeiten und dies besonders im Kontext der pädiatrischen Onkologie untersuchen.

Zukünftige Studien mit hohen Fallzahlen sollten daher Patient*innen aus der pädiatrischen Onkologie einschließen. Eine Differenzierung inaktiver Verhaltensweisen muss vorgenommen werden. Der konkrete Inhalt von Computerspielen sowie das Fernsehprogramm sind ebenfalls entscheidend. Wichtig ist daher eine Erfassung der Endpunkte mittels objektiver sowie subjektiver Verfahren. Ebenso müssen alle Dimensionen der Exekutivfunktionen getestet werden. Wünschenswert ist ein prospektives longitudinales Studiendesign, um kausale Zusammenhänge aufzeigen zu können. Auch eine Intervention würde hierzu beitragen. Potenzielle Störfaktoren (engl. Confounder) wie Geschlecht und Alter, Gewicht, sozioökonomischer Status der Familie (Zeng et al. 2021), ethnische Herkunft (Mazzoli et al. 2019a), und Intelligenzquotient (Zeng et al. 2021) wurden in dieser Übersichtarbeit identifiziert und sollten berücksichtigt werden. Einen weiteren Forschungsbereich stellen die Mechanismen der Beziehung zwischen Inaktivität und Exekutivfunktionen dar.

References

Atkin, Andrew J., Trish Gorely, Stuart J.H. Biddle, Simon J. Marshall, and Noel Cameron. 2008. "Critical Hours: Physical Activity and Sedentary Behavior of Adolescents After School." *Pediatric Exercise Science* 20 (4): 446–56. <https://doi.org/10.1123/pes.20.4.446>.

Aue, K, and G Huber. 2014. "Sitzende Lebensweise bei Kindern und Jugendlichen." *B&G Bewegungstherapie und Gesundheitssport* 30 (03): 104–8. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1373870>.

Best, John R. 2010. "Effects of Physical Activity on Children's Executive Function: Contributions of Experimental Research on Aerobic Exercise." *Developmental Review* 30 (4): 331–51. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2010.08.001>.

Best, John R., Patricia H. Miller, and Jack A. Naglieri. 2011. "Relations Between Executive Function and Academic Achievement from Ages 5 to 17 in a Large, Representative National Sample." *Learning and Individual Differences* 21 (4): 327–36. <https://doi.org/10.1016/j.lindif.2011.01.007>.

Carson, Valerie, Nicholas Kuzik, Stephen Hunter, Sandra A. Wiebe, John C. Spence, Alinda Friedman, Mark S. Tremblay, Linda G. Slater, and Trina

Hinkley. 2015. "Systematic Review of Sedentary Behavior and Cognitive Development in Early Childhood." *Preventive Medicine* 78 (September): 115–22. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2015.07.016>.

Cristofori, Irene, Shira Cohen-Zimmerman, and Jordan Grafman. 2019. "Executive Functions." In *The Frontal Lobes*, 197–219. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-804281-6.00011-2>.

Diamond, Adele. 2013. "Executive Functions." *Annual Review of Psychology* 64 (1): 135–68. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>.

Europe, World Health Organization. Regional Office for. 2016. *Physical Activity Strategy for the WHO European Region 2016–2025*. Publications. World Health Organization. Regional Office for Europe.

López-Vicente, Mónica, Judith Garcia-Aymerich, Jaume Torrent-Pallicer, Joan Forn, Jesús Ibarluzea, Nerea Lertxundi, Lúcia González, et al. 2017. "Are Early Physical Activity and Sedentary Behaviors Related to Working Memory at 7 and 14 Years of Age?" *The Journal of Pediatrics* 188 (September): 35–41.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.05.079>.

Mazzoli, Emiliano, Wei-Peng Teo, Jo Salmon, Caterina Pesce, Jason He, Tal Dotan Ben-Soussan, and Lisa M. Barnett. 2019. "Associations of Class-Time Sitting, Stepping and Sit-to-Stand Transitions with Cognitive Functions and Brain Activity in Children." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 16 (9): 1482. <https://doi.org/10.3390/ijerph16091482>.

Niet, Anneke G. van der, Esther Hartman, Joanne Smith, and Chris Visscher. 2014. "Modeling Relationships Between Physical Fitness, Executive Functioning, and Academic Achievement in Primary School Children." *Psychology of Sport and Exercise* 15 (4): 319–25. <https://doi.org/10.1016/j.psychsport.2014.02.010>.

Niet, Anneke G. van der, Joanne Smith, Erik J.A. Scherder, Jaap Oosterlaan, Esther Hartman, and Chris Visscher. 2015. "Associations Between Daily Physical Activity and Executive Functioning in Primary School-Aged Children." *Journal of Science and Medicine in Sport* 18 (6): 673–77. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2014.09.006>.

Pfeifer, Klaus, and Alfred Rütten. 2017. "Nationale Empfehlungen für Bewegung und Bewegungsförderung." *Das Gesundheitswesen* 79 (S 01): S2–3. <https://doi.org/10.1055/s-0042-123346>.

Riggs, Nathaniel R., Donna Spruijt-Metz, Chih-Ping Chou, and Mary Ann Pentz. 2012. "Relationships Between Executive Cognitive Function and Lifetime Substance Use and Obesity-Related Behaviors in Fourth Grade Youth." *Child Neuropsychology* 18 (1): 1–11. <https://doi.org/10.1080/09297049.2011.555759>.

Sedentary Behaviour Research Networ. 2012. "Letter to the Editor: Standardized Use of the Terms 'Sedentary' and 'Sedentary Behaviours'." *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 37 (3): 540–42. <https://doi.org/10.1139/h2012-024>.

Söntgerath, Regine, Luise Küpper, Markus Wulfstange, Florian Schepper, and Holger Christiansen. 2019. "Bewegungsförderung in der Pädiatrischen Onkologie – Strukturelle Voraussetzungen und Finanzierungsmöglichkeiten anhand des Leipziger Bewegungskonzepts." *Klinische Pädiatrie* 231 (03): 150–56. <https://doi.org/10.1055/a-0856-7495>.

Syväoja, Heidi J., Tuija H. Tammelin, Timo Ahonen, Anna Kankaanpää, and Marko T. Kantamäe. 2014. "The Associations of Objectively Measured Physical Activity and Sedentary Time with Cognitive Functions in School-Aged Children." Edited by Yoko Hoshi. *PLoS ONE* 9 (7): e103559. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103559>.

Tan, Sue Yee, Bee Koon Poh, Hui Xian Chong, Mohd Noor Ismail, Jamal Rahman, Abd Latiff Zarina, Abd Rahman Eni Juraida, et al. 2013. "Physical Activity of Pediatric Patients with Acute Leukemia Undergoing Induction or Consolidation Chemotherapy." *Leukemia Research* 37 (1): 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2012.09.005>.

Teixeira, Pedro J, Eliana V Carraça, David Markland, Marlene N Silva, and Richard M Ryan. 2012. "Exercise, Physical Activity, and Self-Determination Theory: A Systematic Review." *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 9 (1): 78. <https://doi.org/10.1186/1479-5868-9-78>.


Verburgh, Lot, Marsh Königs, Erik J A Scherder, and Jaap Oosterlaan. 2013. "Physical Exercise and Executive Functions in Preadolescent Children, Adolescents and Young Adults: A Meta-Analysis." *British Journal of Sports Medicine* 48 (12): 973–79. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2012-091441>.

Walker, Rachel G., Joyce Obeid, Thanh Nguyen, Hilde Ploeger, Nicole A. Proudfoot, Cecily Bos, Anthony K. Chan, et al. 2015. "Sedentary Time and Screen-Based Sedentary Behaviors of Children With a Chronic Disease." *Pediatric Exercise Science* 27 (2): 219–25. <https://doi.org/10.1123/pes.2014-0074>.

Wickel, Eric E. 2017. "Sedentary Time, Physical Activity, and Executive Function in a Longitudinal Study of Youth." *Journal of Physical Activity and Health* 14 (3): 222–28. <https://doi.org/10.1123/jpah.2016-0200>.

Winter, Corinna, Carsten Müller, Mirko Brandes, Anja Brinkmann, Christiane Hoffmann, Jendrik Hades, Georg Gosheger, Joachim Boos, and Dieter Rosenbaum. 2009. "Level of Activity in Children Undergoing Cancer Treatment." *Pediatric Blood & Cancer* 53 (3): 438–43. <https://doi.org/10.1002/pbc.22055>.

Zeng, Xia, Li Cai, Stephen Heung-sang Wong, Lijuan Lai, Yajie Lv, Weiqing Tan, Jin Jing, and Yajun Chen. 2021. "Association of Sedentary Time and Physical Activity With Executive Function Among Children." *Academic Pediatrics* 21 (1): 63–69. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2020.02.027>.

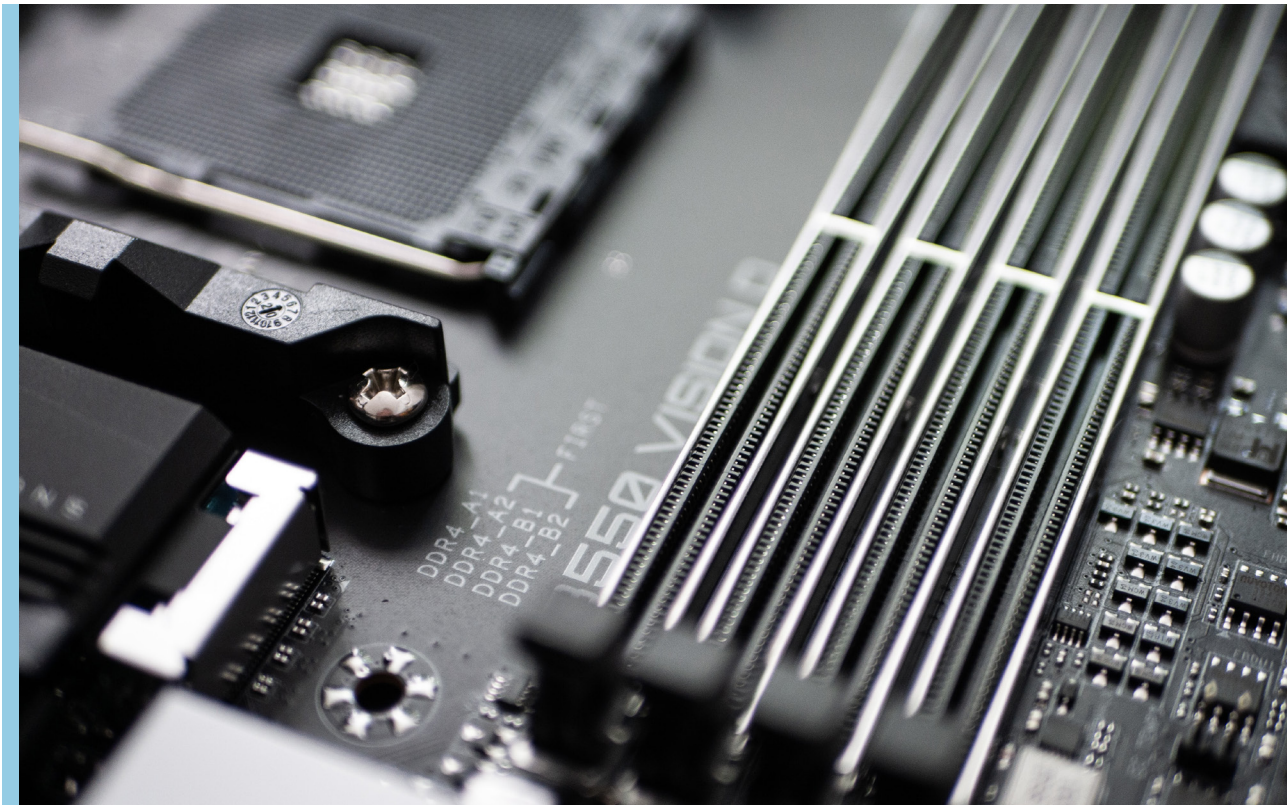


Introduction

Section 4 / Data and Statistics

Editorial Team
Student Network for Open Science

Data and its statistical analysis are the backbone of Evidence Based Medicine (EBM). More than ever, the quality of research depends on the quality of its data, from acquisition, pre-processing and analysis to publication. In this section, we want to support good data-based research and help authors to publish great quantitative discoveries in a reproducible and understandable way. We strive to take away some reservations that still surround statistics and underline that good data analysis is no witchcraft.



© Unsplash | Sven Finger

Mindfulness-based mobile apps can serve as a stress-prevention measure for the general population

Article

Preprint
Aug 10, 2022

Published:
Mar 08, 2023

Rico Schmitt

Charité Berlin, Student Network
for Open Science

Abstract

Purpose: Mobile applications have the advantage of possibly reaching all digitalized parts of society. They can be easily provided since their scalability does not depend on limited resources such as healthcare professionals. Their effect on the general population as part of an insurance-covered stress-prevention program has not yet been evaluated.

Methods: Users of the app “7Mind” who participated in a mindfulness-based stress management course (ABSM) answered questionnaires about their mental state. This survey-based, pre-post, single-arm design aimed to measure the user’s mindfulness and the overall effects on the participants. To collect parameters regarding mindfulness, the Freiburg Mindfulness Inventory was used.

Results: 559 paired and 9746 unpaired datasets were analyzed for pre-post differences. The Wilcoxon signed-rank test for paired groups and the Wilcoxon rank-sum test for unpaired groups returned significant improvements in mindfulness, perceived pain, and other variables.

Implications: The results show that meditation apps could play a role in improving mental health in the general population. However, the drop-out rates demand further investigation of reasons for non-adherence and a control group design. Additionally, future research needs to investigate whether certain social groups benefit less from digital mindfulness interventions than others.

1. Introduction

Mindfulness techniques have shown significant effects on healthy individuals (Khoury et al., 2015) and might positively affect patients suffering from chronic pain (Hilton et al., 2016a) and mental disorders (Goldberg et al., 2018). ‘Mindfulness’ generally describes the awareness of the present moment by observing and accepting unfolding emotions, experiences, thoughts, and sensations non-judgementally (Kabat-Zinn, 2003). Mobile phone applica-

tions can be easily provided since their scalability does not depend on limited resources such as healthcare professionals. They have the potential to reach all digitalised parts of society, also those who cannot attend in-person meditation sessions due to their physical limitations.

According to a recent meta-analysis of mindfulness meditation applications (Gál, Ștefan, and Cristea, 2021), many papers investigated the influence of app-based mindfulness-based stress reduction programs on specific groups of people such as students, employees, and patients with chronic diseases (e.g., cancer) in an intervention with more than approx. 100 participants. The general population was only investigated in a small number of studies/studies with small sample sizes. This primary prevention measure has exceptional potential compared to programs that only address particular groups for the mental and physical health of the general population. This study investigates whether digital mindfulness-based stress management training offered to the general population as a health insurance-covered prevention program can improve their mental health and life quality. Moreover, it is indicated to determine whether all social groups can benefit from such an application to the same degree.

The meditation app ‘7Mind’, which provided the content for the study, has been publicly available since 2015 and was subject to stress and mindfulness research before (Gál, Ștefan, and Cristea, 2021; Möltner, Leve, and Esch, 2017).

2. Methods

2.1 Study design

This was a prospective, survey-based, pre/post, single-arm, open-label study. It aimed to investigate whether an app-based intervention can change the Freiburg Mindfulness Inventory (FMI) score that measures mindfulness significantly within the general population as the target group.

2.2 Data collection

No usage data was collected within the smart-phone application for this study. A Customer Relationship Management system sent emails with links to the survey platform SurveyMonkey® to all participants after completing the first module (t_0) of the ABSM course. The second questionnaire was exclusively sent out after the final module — this marked t_1 . The questionnaires are deposited in the appendix (online only).

A user-created anonymous 4-digit identification code was used to match both datasets (at t_0 and t_1) and merge them. This connected dataset will be referred to as the merged dataset in this paper and in the R transcript (in the appendix). The data were collected by 7Mind® between 13.12.2021 and 26.05.2022. No later responses were considered for this study. Since the course was self-timed, users could start the course independently from the start and end of this data collection.

The course was available on Android and iOS devices. The participation required the installation of the 7Mind® app. Inclusion criteria were that participants were of age and knew German (to understand the course content and answer the questions). Every user who submitted the questionnaire was included in the study. No power calculation has been conducted.

All participants submitted the questionnaires voluntarily, agreed to their data procession, and could drop out of the study anytime. The users did not receive compensation for participation. The costs for the course (75€) were - depending on their specific insurance - refunded after completion, or they were covered in advance. This coverage was independent of participating in the study. All participants received access to the app's entire meditation library. The course encouraged users to deepen their practice with the additional content, but the additional practice did not affect the coverage by the insurance.

2.3 Intervention (Course content)

The course consisted of eight 45-minute-long audio modules. Each included lessons about stress, mindfulness exercises, and a mindful meditation session. The participants received a handout with a content summary after each session. They also had to pass a quiz about the module to continue. Following the guidelines of ZPP (the central German institution for prevention that certifies insurance-covered prevention programs), participants could only finish one module per week.

2.4 Ethical and privacy considerations

The participants were free to opt-out at any point in the study. No disadvantages have arisen from the discontinuation of participation. Personally identifiable data were not collected during the study. The course content was certified as a prevention course by ZPP and examined for potential adverse effects for its participants by this institution (course-ID: KU-ST-NAKHWV; 7Mind, 2022; 7Mind, 2022; GKV Spitzenverband, 2022).

Due to these circumstances, no ethics application was submitted to the Ethics Committee.

SurveyMonkey® is ISO 27001 certified, and its technology aligns with the GDPR (General Data Protection Regulation of the EU). Furthermore, SurveyMonkey® is EU US Privacy Shield certified (SurveyMonkey®, 2022).

2.5 Measures

The t_0 questionnaire assessed 42, and the t_1 questionnaire 46 variables. Thirty-six questions were asked at t_0 and t_1 for pre/post comparison and included the FMI and questions recommended by ZPP for evaluating prevention courses.(n.d.e) These questions mainly addressed stress and mental well-being and asked whether chronic pain affects the daily life of the participants. Other questions asked for socio-demographic data (at t_0 only) and a rating of the course's success (at t_1 only). No data about nationality or ethnicity were collected.

The German FMI short form was used to measure mindfulness. The original FMI short form (in English) is a 14-item assessment that can be used for participants with no experience in mindfulness meditations and was developed by Walach et al. in 2006 based on the FMI invented by Buchheld et al., 2001. The FMI measures the factors “presence” and “acceptance” (Kohls, Sauer, and Walach, 2009). Higher scores indicate higher mindfulness.

Following the FMI Rasch analysis results of an item response analysis that evaluated the homogeneity of the questionnaire, item 13 (“I am impatient with fellow human beings.”) was left out for improved internal consistency and construct validity. Sauer et al. concluded that the adjusted two-factorial FMI-13 has an acceptable approximation to Rasch requirements. (Sauer et al., 2011) The questionnaire for this study asked about patience with fellow human beings in addition (apart from the FMI score) to cover this subject too.

2.6 Analysis

The CSV file created by SurveyMonkey® was imported into Excel® at first to delete data not required for the study and to blind the variable titles for the analysis. This process was done by the author, who later analyzed the data. The raw data, the codes for unblinding, and the transcript of all R-operations can be found in the appendix.

The blinded variable ID consisted of a random 4-digit algorithm-generated code and two codes that provided necessary information about the scale level and applicable tests.

The explorative analysis was conducted twice. First, we examined participants’ data whose questionnaires could be linked based on their ID (paired samples in the merged dataset). Then, the analysis was repeated with all submitted data sets so that participants who submitted only one questionnaire or coincidentally generated the same ID as another participant could also be considered. The data of t_0 and t_1 in the latter analysis were handled as unpaired samples.

All statistical analyses for individual question pre/post comparisons were blinded. Unblinding was done before the FMI score calculation because the calculation required awareness of which parameters needed to be summed. The score was calculated for all participants with matched datasets in the first analysis and for all submitted questionnaires in the second analysis.

Since the FMI asks questions on a Likert scale, the means of analysis were limited to methods suitable for a discrete, ordinal measurement scale.

All variables with observations at t_0 and t_1 in the merged dataset were compared using the two-sided Wilcoxon signed-rank test for paired groups with continuity correction. The Null-Hypothesis was “ t_0 and t_1 are equal”.

The analysis of all submitted questionnaires (with no matched IDs between t_0 and t_1) was conducted using the two-sided Wilcoxon rank sum test (equivalent to the Mann-Whitney test) since the sample groups were unpaired.

For both analyses, Alpha was set to 0.05. To address the family-wise error, alpha was Bonferroni adjusted for variables involved in multiple tests.

Rstudio Version “2022.02.0+443 “Prairie Trillium” (R Core Team, 2021) with “psych”(Revelle, 2021) packages and “ggplot2” (Wickham, 2016) packages were used for the analysis. A filter pipeline was used to address duplicates (Schwerdtfeger, 2022). The R analysis code was transcribed and is attached in the appendix.

2.7 Methodological limitations

All users who responded to the invitation email participated in the study. The 4-digit code for identification was based on only three questions, which led to the possibility that the same code was created more than twice. This caused the inability to match the data of this person in the datasets. These cases had to be deleted in the tests for paired samples due to the ambiguity of the ID, which lowered the

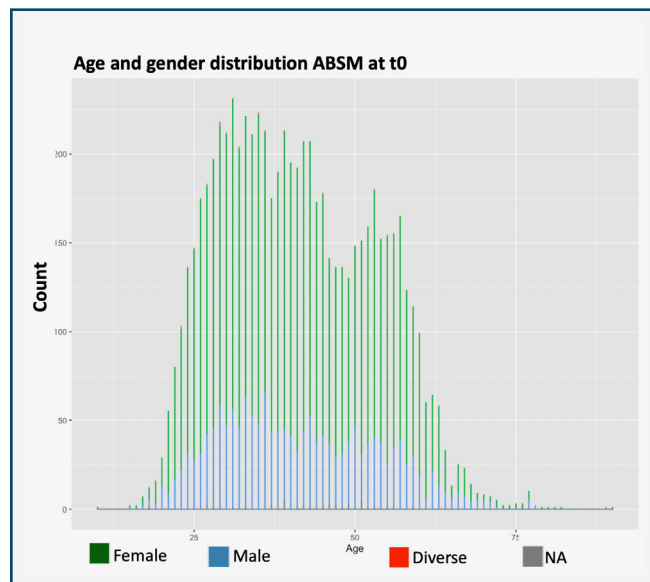
number of analyzed observations.

Furthermore, it was possible that participants did not provide their code correctly in the second questionnaire at t_1 , which made matching impossible. A control group was not part of the study due to the practical limitations of the study design. The absence of a control group does not allow a comparison between the intervention and no intervention.

3. Results

3.1 Participants

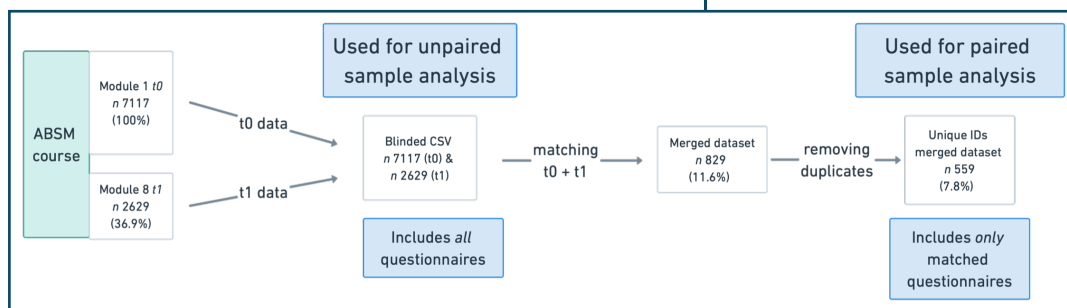
7117 participants submitted the first questionnaire. 2629 sent the second form too. 829 datasets were able to be matched in RStudio by the user-generated ID, which created the merged dataset. 270 of these matched IDs and their data had to be excluded from analysis for paired samples due to ambiguity in their ID (duplicates). The process of exclusion of datasets is depicted in graph 1. All questionnaires (also those excluded from the analysis for paired samples) were included in the analysis of unpaired samples.



Graph: 2 Age and gender distribution at t^0

82% of the participants have not participated in another health prevention course within the last 12 months. The course ratings at t_0 indicated high satisfaction at the end of the program for those who finished it. Bar charts and boxplots of all variables - including pre/post comparisons if applicable - are provided within the transcript in the appendix.

3.2 Dropout rates



Graph 1: Exclusion of datasets

The participants were predominantly female (76,7%) and highly educated (72,8%), which means they had at least a general qualification for university entrance. The average age was 41 ± 12 years. The age and gender distribution are depicted in graph 2.

The gender and educational level-specific non-completion rates were similar apart from participants with a degree lower than secondary school (see table 1). Since people

were not asked about gender and education at t_1 , the only comparison can be between t_0 and the merged file (that includes t_1 participants combined with the information they gave at t_0). It remains unknown how many participants of each gender and educational status submitted the second form whose data could not be matched.

Dropout comparison			
Count of	Questionnaires at beginning of	Questionnaires that could be combined for analysis	Percentage remaining
Total	7117	559	7.9%
Gender			
Women	5247	443	8.4%
Men	1637	113	6.9%
Diverse	14	0	0.0%
NA Gender	39	3	7.7%
Education			
Still at school	19	0	0.0%
No degree	2	0	0.0%
Lower secondary school degree	185	13	7.0%
Secondary school degree	1490	122	8.2%
General qualification for university entrance	5185	411	7.9%
Other educational level	89	2	2.2%
NA education	147	11	7.5%

Table 1: Dropouts between t^0 and t^1

3.3 FMI score

The study's primary aim was to determine whether an app-based intervention can change the FMI score significantly within a general population. There was a median shift of the FMI score from 28 at t_0 to 36 at t_1 in the analysis of the merged, paired dataset (table 2). The median shift of the FMI score in the unpaired dataset from 29 at t_0 to 35 at t_1 was similar (table 3).

The two-sided Wilcoxon signed-rank test for paired groups (merged dataset) returned a significant result that the location shift in the FMI is not equal to 0 ($p < 0,01$). The 95 per cent confidence interval lies between 6.5 and 7.5. The analysis of Cronbach Alpha returned 0.88 at t_0 and t_1 . The data is depicted in table 2.

The two-sided Wilcoxon signed-rank sum test for unpaired samples (all questionnaires dataset) returned a significant result that the location shift in the FMI is not equal to 0 ($p < 0,01$). The 95 per cent confidence interval lies between 6.9 and 7.0. The analysis of Cronbach Alpha returned 0.88 at t_0 and 0.87 at t_1 .

The data is available in table 3.

Table 2: FMI Scores of the paired samples (see appendix)

Table 3: FMI Scores of the unpaired samples (all questionnaires) (see appendix)

The violin plots depict the distribution of responses to individual FMI questions at t_0 and t_1 of the merged dataset with paired samples.

Table 4: Distribution of responses to individual FMI items at t_0 (see appendix)

Table 5: Distribution of responses to individual FMI items at t_1 (see appendix)

3.4 Secondary hypotheses testing

The participants rated their state of general health, pain level, and the degree of restriction by pain in daily life significantly lower after the course. All these variables improved significantly. The dataset also includes statements about improved stress management, and other related subjects that cannot be fully addressed here are provided in the appendix.

4. Discussion

4.1 Primary hypothesis

The primary study aim was to find out whether an app-based intervention can change the FMI score significantly within a general population. While the results seem to indicate a clear improvement, they should be interpreted with care due to the multiple limitations of the study design described in 2.7. **Methodological limitations.**

All statistical tests turned out to be significant, and all differences indicated improvements. Due to the large sample size, significant test results were to be expected even for small differences between the surveys and do not indicate clinical relevance. The median shifts between t_0 and t_1 were similar for the merged

dataset with matched IDs and the dataset that included all questionnaires (including participants that only submitted one answer form).

The results suggest that mindfulness-based stress management programs and meditation can also be taught via an app. The identified improvements of this prevention course will be followed up by sending out questionnaires after six months to examine the long-term effects. Future studies should investigate whether these improvements sustain over long-term periods.

Since the course was in German and only German public health insurance companies covered its costs, the author assumes that most participants lived in Germany, although no data about nationality or ethnicity was collected.

The dominant user group was female and highly educated. This user group might benefit the most, while males and less educated social classes might be reached less. These findings confirm other research concerning prevention measures in general and especially with users of meditation apps (Gál, Ştefan, and Cristea, 2021).

Since it remains unknown whether the group that has signed up for the course is representative of the general population, the gender- and education-specific dropout analysis (which indicates similar non-completion rates for all groups) does not address this issue. The concern appears rather to be how many lower educated people and males sign up than how many complete the program. Nevertheless, it might be that those who have signed up differ from the general population in other variables (such as spiritual interest or similar) that were not measured in this study. Future studies need to investigate the underlying reasons for user group homogeneity and strategies for the inclusion of all social groups.

This study does not provide data that explains the magnitude of the dropout rate. Although the absence of a (voluntarily submitted) t_1 -questionnaire is not equal to the program's termination, a noticeable non-completion rate is to be expected. The matching process be-

tween the datasets of t_0 and t_1 limits the information about those who dropped out. Future identification codes of the questionnaires need to consist of more digits to reduce the risk of duplicates. We do not have statistical confidence whether they are significantly different from those that remained. However, at least for women and men and for all educational levels above no degree, the remaining percentages did not vary more than two per cent.

Non-adherence is a common limitation of digital mental health interventions (Linardon and Fuller-Tyszkiewicz, 2020). It is reasonable to assume that those who had negative experiences during the program were less likely to finish it. On the other hand, participants' willingness to complete a program might be decreased in the absence of a severe urge to address one's condition (Jayawardene et al., 2017). Future studies need to investigate specifically why participants abort courses.

Since apps have no in-person contact via an instructor, negative experiences and confusion can be less addressed (although users could write emails to the provider in this case). The major advantage of mobile applications is that they are scalable, easily accessible, cheap for the public health system, and automatized. This turns against them in this context because no in-person advisor can approach occurring difficulties during the course.

The pre/post design for the paired samples comes with the virtue that no between-person variability played into the comparison of the groups. However, the absence of a placebo group combined with the open-label design does not control the Hawthorne effect (change of behaviour or response to questionnaires due to the awareness of being observed).

There were multiple approaches in mindfulness science to introduce a control group. Cognitive-behavioural therapies, massages, stress management, or stretching exercises were used in different studies to compare placebo probands with participants in meditation intervention groups (Hilton et al., 2016b). Such control measures come along with the limitation that they probably have their own effect on the examined variables. Zeidan et al. have

addressed this issue with so-called “Sham Meditations” (Zeidan et al., 2010). Sham meditations are based on breathing exercises and the propagation of the belief that participants would be meditating. Participants were not taught how to accept their sensations and thoughts to return to the present moment as in mindfulness exercises. Zeidan et al. have also shown on the fMRI that Sham meditation (along with placebo and book-listening control groups) activates different neural correlates than mindfulness meditation (Zeidan et al., 2015).

Future research on mindfulness prevention courses should be conducted. It would ideally have three control groups - one with people who receive instructions similar to the mentioned “Sham Meditation” and one with people who engage in an activity such as audiobook listening and a waiting list group that does not receive any intervention.

Moreover, there needs to be further research that measures biological markers of stress and its neural correlates instead of only relying on what the participants state.

4.2 Findings of pain reduction

The observed reduction of perceived pain after the mindfulness program is in line with other findings in that field (Eberth and Sedlmeier, 2012; Gu, Hou, and Fang, 2018). There might be neurophysiological explanations for this improvement (Jinich-Diamant et al., 2020). These mechanisms seem to be unique, non-opioidergic and work differently than placebo (Jinich-Diamant et al., 2020). May et al. used naloxone as an opioid antagonist to investigate whether endogenous opioids are responsible for meditation analgesia. The blockage of opioid receptors did even enhance meditations’ analgesic effects (May et al., 2018). The underlying mechanisms for meditation’s pain-relieving effects are still to be discovered. The fact that participants also stated in this study a reduction of pain underlines the need for further investigation that includes measurements of neurophysiological correlates for pain.

Conclusion

The analysis results of the intervention indicate an effect on participants that increases mindfulness. This possible mindfulness increase is represented by the FMI score improvement. The major caveats are the drop-outs of participants in the study, the absence of a control group, and the selective audience that is currently reached by programs comparable to the investigated mindfulness-based stress management course. Therefore, solutions need to be found to diversify the user group and measures to increase completion rates. Although the limitations of this study and the program need to be considered, application-based interventions appear to be beneficial for their users and need their established place in modern healthcare systems.

Data Availability Statement

All data used in this publication can be openly accessed via Rico Schmitt’s OSF repository. The R script for the statistical evaluation can also be found in the appendix below.

Note from the editors: In the near future, a tutorial in R on the statistical method that was used in this paper will be published in the NOS tutorial collection Stat-o-Sphere. We will also include an extra paragraph explicitly dedicated to this publication to educationally make use of open data publications within NOS.

Conflict of Interest

The corresponding author of the manuscript ensured disclosure of any conflict of interest during the creation of the manuscript. The guidelines of the Student Network for Open Science concerning conflicts of interest were taken into account.

Rico Schmitt has been employed by 7Mind® since 3/2022.

References

7Mind®. Stress, lass nach! Der 7Mind Stresspräventionskurs. www.7mind.de. Accessed October 21, 2022. <https://www.7mind.de/magazin/stress-stresspraeventionskurs-kurs-achtsamkeit-stresswaeltigung>

7Mind®. Wie kann ich 7Mind über die Krankenkasse nutzen? Published October 12, 2022. Accessed October 21, 2022. <https://7mind.zendesk.com/hc/de/articles/360020677013-Wie-kann-ich-7Mind-%C3%BCber-die-Krankenkasse-nutzen->

Buchheld N, Grossmann P, Walach H., 2001, Measuring mindfulness in insight meditation (Vipassana) and meditation-based psychotherapy: The development of the Freiburg Mindfulness Inventory (FMI). *Journal for meditation and meditation research.*;1(1):11-34.

Eberth, Juliane, and Peter Sedlmeier. 2012. "The Effects of Mindfulness Meditation: A Meta-Analysis." *Mindfulness* 3 (3): 174–89. <https://doi.org/10.1007/s12671-012-0101-x>.

Gál, Éva, Simona Ștefan, and Ioana A. Cristea. 2021. "The Efficacy of Mindfulness Meditation Apps in Enhancing Users' Well-Being and Mental Health Related Outcomes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *Journal of Affective Disorders* 279 (January): 131–42. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.134>.

GKV Spitzenverband. Leitfaden Prävention – Handlungsfelder und Kriterien nach § 20 Abs. 2 SGB V. www.gkv-spitzenverband.de. Published September 21, 1AD. Accessed October 21, 2022. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/praevention_selbsthilfe_beratung/praevention_leitfaden/2021_Leitfaden_Praevention_komplett_P210177_barrierefrei3.pdf

Goldberg, Simon B., Raymond P. Tucker, Preston A. Greene, Richard J. Davidson, Bruce E. Wampold, David J. Kearney, and Tracy L. Simpson. 2018. "Mindfulness-Based Interventions for Psychiatric Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Clinical Psychology Review* 59 (February): 52–60. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.10.011>.

Gu, Qiang, Jin-Chao Hou, and Xiang-Ming Fang. 2018. "Mindfulness Meditation for Primary Headache Pain." *Chinese Medical Journal* 131 (7): 829–38. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.228242>.

Hilton, Lara, Susanne Hempel, Brett A. Ewing, Eric Apaydin, Lea Xenakis, Sydne Newberry, Ben Colaiaico, et al. 2016a. "Mindfulness Meditation for Chronic Pain: Systematic Review and Meta-Analysis." *Annals of Behavioral Medicine* 51 (2): 199–213. <https://doi.org/10.1007/s12160-016-9844-2>.

— — —, et al. 2016b. "Mindfulness Meditation for Chronic Pain: Systematic Review and Meta-Analysis." *Annals of Behavioral Medicine* 51 (2): 199–213. <https://doi.org/10.1007/s12160-016-9844-2>.

Jayawardene, Wasantha P., David K. Lohrmann, Ryan G. Erbe, and Mohammad R. Torabi. 2017. "Effects of Preventive Online Mindfulness Interventions on Stress and Mindfulness: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *Preventive Medicine Reports* 5 (March): 150–59. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2016.11.013>.

Jinich-Diamant, Alex, Eric Garland, Jennifer Baumgartner, Nailea Gonzalez, Gabriel Riegner, Julia Birenbaum, Laura Case, and Fadel Zeidan. 2020. "Neurophysiological Mechanisms Supporting Mindfulness Meditation-Based Pain Relief: An Updated Review." *Current Pain and Headache Reports* 24 (10). <https://doi.org/10.1007/s11916-020-00890-8>.

Kabat-Zinn, Jon. 2003. "Mindfulness-Based Interventions in Context: Past, Present, and Future." *Clinical Psychology: Science and Practice* 10 (2): 144–56. <https://doi.org/10.1093/clipsy.bpg016>.

Khoury, Bassam, Manoj Sharma, Sarah E. Rush, and Claude Fournier. 2015. "Mindfulness-Based Stress Reduction for Healthy Individuals: A Meta-Analysis." *Journal of Psychosomatic Research* 78 (6): 519–28. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.03.009>.

Kohls, Niko, Sebastian Sauer, and Harald Walach. 2009. "Facets of Mindfulness – Results of an Online Study Investigating the Freiburg Mindfulness Inventory." *Personality and Individual Differences* 46 (2): 224–30. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2008.10.009>.

Linardon, Jake, and Matthew Fuller-Tyszkiewicz. 2020. "Attrition and Adherence in Smartphone-Delivered Interventions for Mental Health Problems: A Systematic and Meta-Analytic Review." *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 88 (1): 1–13. <https://doi.org/10.1037/ccp0000459>.

May, Lisa M., Peter Kosek, Fadel Zeidan, and Elliot T. Berkman. 2018. "Enhancement of Meditation Analgesia by Opioid Antagonist in Experienced Meditators." *Psychosomatic Medicine* 80 (9): 807–13. <https://doi.org/10.1097/psy.0000000000000580>.

Möltner, Hannah, Jonas Leve, and Tobias Esch. 2017. "Burnout-Prävention und mobile Achtsamkeit: Evaluation eines appbasierten Gesundheitsstrainings bei Berufstätigen." *Das Gesundheitswesen* 57 (03): 295–300. <https://doi.org/10.1055/s-0043-114004>.

R Core Team, 2021, R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

Revelle, W., 2021, psych: Procedures for Personality and Psychological Research, Northwestern University, Evanston, Illinois, USA, <https://CRAN.R-project.org/package=psych> Version = 2.1.9.

Sauer, Sebastian, Harald Walach, Martin Offenbächer, Siobhan Lynch, and Niko Kohls. 2011. "Measuring Mindfulness: A Rasch Analysis of the Freiburg Mindfulness Inventory." *Religions* 2 (4): 693–706. <https://doi.org/10.3390/rel2040693>.

Schwerdtfeger, S., 2022, Filtering-Duplicates. Accessed October 22, 2022. https://github.com/StSchwerdtfeger/Filtering-Duplicates/blob/main/Filtering_Duplicates_Function.R

SurveyMonkey®. SurveyMonkey and Privacy. www.surveymonkey.com. Accessed October 21, 2022. <https://www.surveymonkey.com/mp/privacy/>

Walach, Harald, Nina Buchheld, Valentin Buttenmüller, Norman Kleinknecht, and Stefan Schmidt. 2006. "Measuring Mindfulness—the Freiburg Mindfulness Inventory (FMI)." *Personality and Individual Differences* 40 (8): 1543–55. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2005.11.025>.

Wickham, H., 2016, ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. Springer-Verlag New York.

Zeidan, Fadel, Nichole M. Emerson, Suzan R. Farris, Jenna N. Ray, Youngkyoo Jung, John G. McHaffie, and Robert C. Coghill. 2015. "Mindfulness Meditation-Based Pain Relief Employs Different Neural Mechanisms Than Placebo and Sham Mindfulness Meditation-Induced Analgesia." *The Journal of Neuroscience* 35 (46): 15307–25. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2542-15.2015>.

Zeidan, Fadel, Susan K. Johnson, Nakia S. Gordon, and Paula Goolkasian. 2010. "Effects of Brief and Sham Mindfulness Meditation on Mood and Cardiovascular Variables." *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 16 (8): 867–73. <https://doi.org/10.1089/acm.2009.0321>.

Appendix

For the appendix, see online:
[journal.medicine.berlinexchange.de/
pub/psfkip6co/release/2](https://journal.medicine.berlinexchange.de/pub/psfkip6co/release/2)

The Team

Our nationwide team includes about 45 students from various backgrounds who share a fascination for the life sciences and the establishment of such a project.



**Niklas
Rutsch**
Editor-in-Chief



**Fatih
Yalcin**
Editor-in-Chief



**Anne
Neumann**
Vorstand



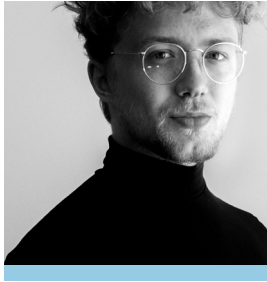
**Amelya
Keles**
Vorstand



**Dario
von Wedel**
Vorstand



**Felix
Hambitzer**
Vorstand



**Noel
Kronenberg**
Head of Strategy
& Design



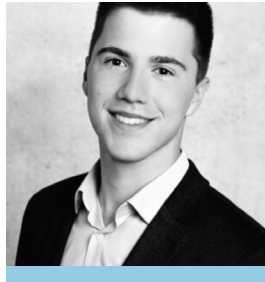
**Anna
Bärtele**
Public Relations



**Maggy
Kullick**
Public Relations



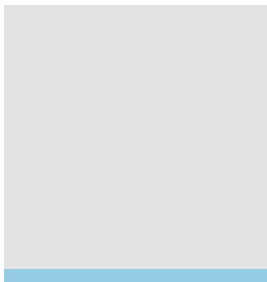
**Steffen
Schwerdtfeger**
Editorial Team
Section 1 & 4



**Bjarne
Dänekas**
Editorial Team
Section 1



**Esther
Song**
Editorial Team
Section 1



**Julian
Kutsche**
Editorial Team
Section 1



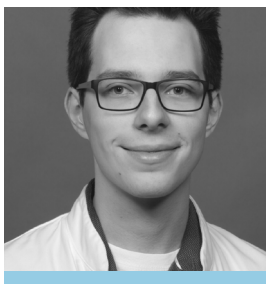
**Lara
Behrmann**
Editorial Team
Section 2



**Jonathan
Speh**
Editorial Team
Section 2



Theresa Angles
Editorial Team
Section 3



Philipp Suwalski
Editorial Team
Section 3



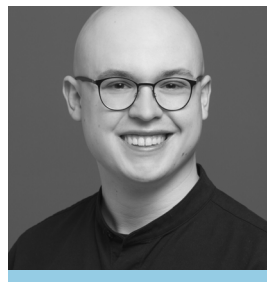
Christina Jaster
Editorial Team
Section 3



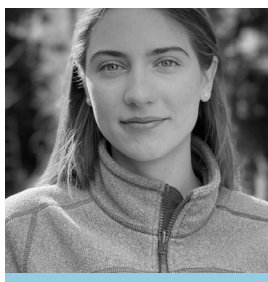
Julia Bueschges
Editorial Team
Section 3



Raphael Leuner
Editorial Team
Section 4¹



Rico Schmitt
Editorial Team
Section 4



Philippa Schunk
Editorial Team
Section 4



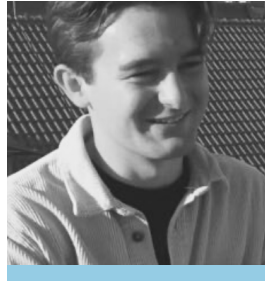
Clara Weber
Think Tank



Magnus von Piechowski
Educational
Team



**Eleni
Heynen**
Educational
Team



**Leon
Zitzelsberger**
Educational
Team



**Sarah
Schott**
Educational
Team



**Tanja
He**
Academic
Outreach



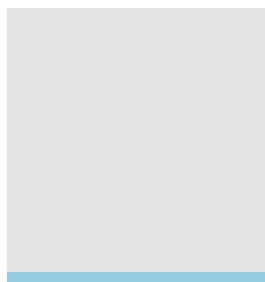
**Felix
Raschke**
Academic
Outreach



**Jonathan
Sauer**
Website



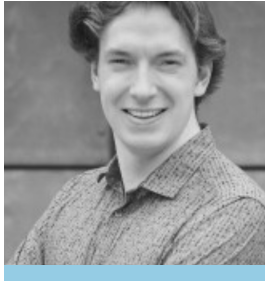
**Magdalena
Bolsinger**
Editorial Team



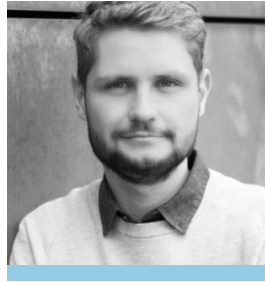
**Maximilian
Bullemer**
Alumnus



**Caroline
Knop**
Alumna



**Lucas
Kahl**
Alumnus



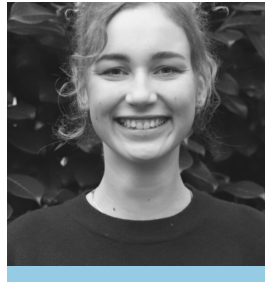
**Dustin
Winkler**
Alumnus



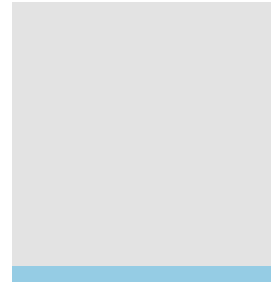
**Sophie
Hollerbach**
Alumna



**Max
Zilezinsk**
Alumnus



**Lea
Witzke**
Alumna



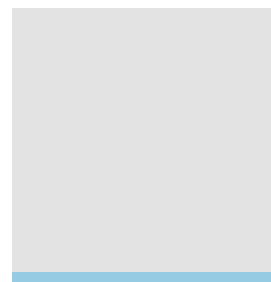
**Matthias
Niklasch**
Alumnus



**Ke
Du**
Alumna



**Lena
Bauer**
Alumna



**Daniela
Merz**
Alumna



**Luca
Wachtendorf**
Alumnus



**Cecile
Meier-Scherling**
Alumna



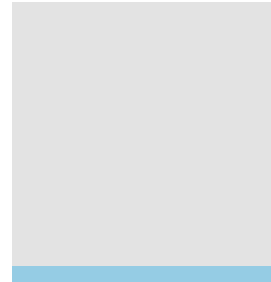
**Emily
Hoffmann**
Alumna



**Jonas
Stampka**
Alumnus



**Anna
Maas**
Alumna



**Anna
Ernst**
Alumna



**Moritz
Thiele**
Alumnus



**Thiemo
Möllenkamp**
Alumnus



**Sophia
Ehlers**
Alumna

SPECIAL THANKS

Berlin University Alliance

Sponsor – Since 2019, Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Technische Universität Berlin and Charité - Universitätsmedizin Berlin have formed the Berlin University Alliance. Within the Excellence Strategy, this is the only alliance to receive funding from the federal and state governments. Since the end of 2021, Berlin Exchange is the first external student project to receive institutional and financial support from the Berlin University Alliance. Thank you for the continued trust and support!

www.berlin-university-alliance.de



Noel Kronenberg

Design - Noel Kronenberg was the key figure in the design of this first special issue.

It is a great challenge to transform abstract ideas into concrete messages in order to make student research visible, understandable and attractive to our target audience. Noel has mastered this task, as this outstanding issue proves. Thank you very much!

Brendan Parent

Translation – Bilingualism is central in our quest to reduce barriers to both the submission of and access to scholarly work. Therefore, we have decided to make all the articles and papers we write available bilingually - always available online, and in some cases printed in this issue. Brendan Parent has helped us enormously with this. Thank you so much!

Marburger Bund

Sponsor – Special thanks to the Landesverband Berlin/Brandenburg of the Marburger Bund e.V., which financially supported the realization of this issue.

www.marburger-bund.de



Justus Neumann

Assistance – Justus Neumann was a great help in the transfer of content. Thank you very much!

CONTRIBUTORS

Autor*innen

Clara Weber
Steffen Schwerdtfeger
Thiemo Möllenkamp
Theresa Angles
Gawon Esther Song
Fabio Boniolo
Eva Funk
Anneka Hennenfent
Karla Bosse-Plois
Peter Marquardt
Till D. Best
Pascal Markus Lemmer
Julian Kutsche
Maximilian Zuleeg
Tim Aurich
Luise Poser
Rico Schmitt
Magnus von Piechowski
Lara Behrmann
Ke Du

Reviewer*innen

Laurens Zäschke
Vera v. Kopylow
Lea Krätzig
Melanie Mauch
Willi Schrader
Niclas Knappen
Lars Girbinger
Kerstin Rubarth

Design

Noel Kronenberg

Assistenz

Justus Neumann

Technische Infrastruktur

Raphael Leuner

Konzeption

Niklas Rutsch
Fatih Yalcin
Amelya Keles
Anne Neumann
Dario von Wedel
Felix Hambitzer

Schirmherrschaft

Prof. Marc Dewey

Übersetzung

Brendan Parent

Berlin Exchange Medicine e. V.

c/o Sekretariat von
Prof. Dr. med. Marc Dewey
(CCM, Luisenstraße 10)

Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
10117 Berlin

