

BMJ Open Heart rate vARiability and physical activity in inpatient treatMent of burnOut and DepressIon (HARMODI): protocol of a cross-sectional study with up to 8-week follow up

Wiebke Turner ^{1,2}, Annette Brühl,³ Heinz Böker,⁴ Beate Schulze,⁵ Katja Marschall,⁶ Roberto La Marca,² Michael Pfaff,⁷ Thomas Russmann,² Arno Schmidt-Trucksäss ¹

To cite: Turner W, Brühl A, Böker H, *et al.* Heart rate vARiability and physical activity in inpatient treatMent of burnOut and DepressIon (HARMODI): protocol of a cross-sectional study with up to 8-week follow up. *BMJ Open* 2024;**14**:e081299. doi:10.1136/bmjopen-2023-081299

► Prepublication history and additional supplemental material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-081299>).

Received 24 October 2023
Accepted 30 May 2024



© Author(s) (or their employer(s)) 2024. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Arno Schmidt-Trucksäss;
arno.schmidt-trucksass@unibas.ch

ABSTRACT

Introduction Chronic stress can cause an imbalance within the autonomic nervous system, thereby affecting cardiovascular and mental health. Physical activity (PA) may have a positive effect on the autonomic nervous system and stress-related disorders, such as depression and burnout. Heart rate variability (HRV) is a non-invasive marker of the autonomic nervous system. However, limited and inconsistent data exist on the exact relationship between HRV, PA and depression and burnout symptoms. The HARMODI study aims to explore whether HRV is a feasible marker of depression and burnout symptoms and aims to evaluate the role of PA in the treatment of stress-related disorders.

Methods and analyses This is an observational study with a cross-sectional up to 8 week follow-up study design. A total of 153 patients, undergoing psychiatric inpatient treatment with burnout syndrome (Z73) and depressive episode (F32 or F33) or adjustment disorder (F43.2), will be recruited. Data on depression and burnout symptoms, HRV recordings (24-hour, supine, standing and exercise stress test), cognitive function, cardiorespiratory fitness, cardiovascular health, balance and strength will be collected at baseline (T1) and after up to 8 weeks (T2). Continuous data on PA and Ecological Momentary Assessments of exhaustion, mood and tension will be monitored daily throughout inpatient treatment. Multiple regression models, adjusted for potential confounders, will assess the association between HRV as the primary outcome, PA and depression and burnout severity score.

Ethics and dissemination The protocol has been approved by Swiss Ethics Committee, Cantonal Ethics Committee Zürich. Results of HARMODI will be disseminated through peer-reviewed journals and conference presentations.

Trial registration number NCT05874856.

INTRODUCTION

Stress is a major problem in society; the total cost of work-related stress in the Western World has been estimated to be up

STRENGTHS AND LIMITATIONS OF THIS STUDY

- ⇒ This observational study aims to improve diagnosis and treatment of stress-related disorders by examining the role of heart rate variability under different recordings: 24-hour, supine, standing and exercise stress test.
- ⇒ While several studies have not investigated the role of physical activity in much detail, HARMODI study will monitor physical activity objectively throughout inpatient treatment.
- ⇒ Innovative methods, using smartphone-based Ecological Momentary Assessments of exhaustion, mood and tension, will assess symptom fluctuation throughout inpatient treatment.
- ⇒ This is an observational single-site study design that may limit generalisability and precludes causality.

to US\$187 billion per year.¹ Chronic stress can affect cardiovascular and mental health through an autonomic nervous system imbalance.² Generating knowledge about stress and its relationship with the autonomic nervous system is important for the diagnosis and treatment of stress-related disorders, such as depression and burnout. There is little published information on the treatment process of inpatients with stress-related disorders and international guidelines for the treatment of burnout have not been established yet.^{3–6}

A non-invasive marker of the autonomic nervous system is heart rate variability (HRV), assessing the differences in time intervals between consecutive heartbeats.⁷ HRV reflects the ability of the body's regulatory systems to adapt to psychological and environmental stress.⁸ Extensive research has shown that HRV is not only linked to cardiovascular health,^{9 10} but

also to cognitive performance,¹¹ emotion regulation¹² and social behaviour.¹³ Thus, numerous studies have observed lower HRV in persons with depression and burnout.^{14–17} To date, very few studies have investigated the association between HRV and severity of depression^{18–19} and burnout.^{15–20} However, other authors could not confirm an association between HRV and severity of depression.^{21–22} In addition, limited^{23–24} and inconsistent^{25–26} findings are available on the impact of inpatient treatment on HRV and the recovery of HRV in parallel with improved clinical symptoms. The existing literature lacks clarity regarding which type of HRV recording and which HRV parameter is applicable in displaying certain symptoms of depression and burnout. Whether HRV changes after inpatient treatment of stress-related disorders remains unclear.

Physical activity (PA) in itself can also positively impact HRV²⁷ and is essential in the treatment of burnout and depression. On the one hand, individuals with mental illness engage in less PA and exhibit more sedentary behaviour.²⁸ Cardiorespiratory fitness is associated with burnout^{29–30} and depression³¹ severity. Furthermore, patients with depression have a higher risk to develop cardiovascular diseases.^{32–36} On the other hand, PA can improve depression^{37–39} and burnout symptoms.⁴⁰ Individuals with depression⁴¹ and burnout⁴² also suffer from cognitive deficits and PA has shown promising effects on cognitive function in inpatient treatment for major depression.^{43–44} Nonetheless, little is known about the exact role of PA in inpatient treatment of stress-related disorders. Sports therapy is offered with varying scope as part of inpatient treatment of stress-related disorders.⁴⁵ Objective data on PA, cognitive function and physical fitness may show a potential association with HRV and symptoms of burnout and depression. New findings on HRV, PA, cognitive function, physical fitness and symptoms of burnout and depression will contribute to a deeper understanding of the role of sports therapy in inpatient treatment of stress-related disorders.

A growing body of research uses Ecological Momentary Assessments (EMA) to analyse symptom fluctuations and PA over time in real-time and real-life situations.⁴⁶ EMA is a research method to capture current state, feelings or behaviour of an individual with multiple assessments in their natural environment.⁴⁷ EMA complement retrospective self-report assessments that are frequently affected by recall bias.⁴⁸ Recently, EMA studies have demonstrated a link between PA and positive affect^{49–51} and between PA and emotional exhaustion.⁵² Nevertheless, our understanding of how symptoms may change over the treatment process is notably underdeveloped. To the best of our knowledge, no studies have examined EMA of psychological ratings and PA throughout inpatient treatment of stress-related disorders.

HARMODI study aims to give important insights into the tripart relationship between HRV, PA and symptoms of depression and burnout, to optimise treatment programmes and support public health policymaking.

The main research questions for our three research projects are:

Project 1

Is there an association between HRV and depression severity at admission (baseline)?

Project 2

Is there a difference between HRV, cardiorespiratory fitness, PA, cardiovascular health, cognitive function, strength and balance performance at baseline (T1) and after an up to 8 week inpatient treatment of depression and burnout (T2)? Is there a difference between responders and non-responders regarding baseline HRV, cardiorespiratory fitness, PA, sleep, cognitive function, strength, balance performance and cardiovascular health?

Project 3

How do EMAs of exhaustion, mood and tension change throughout the 8 week inpatient treatment? Is there an association between PA and EMA of exhaustion, mood and tension?

METHODS

Study design and setting

This is an observational study with a cross-sectional up to 8 week follow-up study design, divided into three research projects. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) recommendations⁵³ will be used to report the HARMODI protocol.

The HARMODI study started in February 2023 at the Clinica Holistica Engiadina and will be conducted presumably until October 2024. The Clinica Holistica Engiadina is an inpatient psychiatric clinic, specialised in the treatment of stress-related disorders, such as depressive, anxiety, psychosomatic and stress disorders as well as burnout syndrome, with approximately 400 patients annually. All study participants are undergoing a similar multimodal treatment. The multimodal treatment generally consists of the following therapies, adjusted as needed: psychotherapy, sports therapy, art and dance therapy, psychopharmacotherapy, physical medicine, physiotherapy and selected interventions from traditional Chinese medicine. A submaximal endurance test with lactate measurement and HRV recording are performed at the beginning and end of sports therapy. Sports therapy is based on an individual training plan for the medical training therapy, outdoor walking groups, Qi Gong, spinal gymnastics and relaxation exercises. Depending on indication, boxing, climbing or Escrima, a martial art originating from the Philippines, is prescribed. In addition, the clinic is located in a unique natural landscape that encourages patients to exercise independently in nature, that is, walking, hiking or cross-country skiing depending on season.

Study participants and recruitment

Patients referred to the psychiatric clinic will be screened for study participation. Inclusion criteria are as follows:

(1) diagnosis of depressive episode (F32 or F33), or adjustment disorder (F43.2) and burnout syndrome (Z73) without psychotic symptoms according to International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)-10, (2) German language skills,³ (3) smartphone ownership and⁴ (4) age 18–65 years. Exclusion criteria are adapted from the Guidelines for Reporting Articles on Psychiatry and Heart rate variability (GRAPH).⁵⁴ Exclusion criteria include, according to medical history, the following:

- Comorbid manifest psychiatric disorder, including post-traumatic stress disorder, anxiety disorder and panic disorder.
- Current treatment with antiarrhythmic drugs and tricyclic antidepressant medication.
- Factors precluding submaximal endurance test: history of cardiac diseases, such as myocardial infarction, stroke and unstable heart failure within the previous 6 months impairing exercise testing and training and heart failure (New York Heart Association functional classes III and IV).
- Factors severely affecting HRV parameters: type 1 and 2 diabetes mellitus with clinically proven cardiovascular autonomic neuropathy, chronic obstructive pulmonary disease Global Initiative for Obstructive Lung Disease stage $\geq$ III, ongoing cancer treatment, moderate to severe chronic kidney disease (estimated Glomerular Filtration Rate stage 3a (G3a) or worse (≤ 45 mL/min)), current eating disorders, such as anorexia nervosa and bulimia nervosa, excessive drug or alcohol abuse.

► Known pregnancy.

► Suicidal thoughts precluding informed consent.

Participant timeline and procedures

The investigator at site verbally presents the project to eligible patients 1 day after admission to the clinic. Interested patients have 1 day to consider study participation. Comorbid psychiatric exclusion criteria, suicidal thoughts, current eating disorders and drug or alcohol abuse will be screened with the German version of the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI). The MINI is a structured diagnostic interview developed for 17 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) and ICD-10 axis I psychiatric disorders that can be assessed within 15 min.⁵⁵ Participants will be enrolled in baseline procedures if all of the criteria are met. Figure 1 presents an overview of the enrolment procedure. HRV recordings will be scheduled 5 days after admission to ensure acclimatisation as the clinic is located at 1438 m above sea level. Study appointments take place at the same time of the day for both admission and discharge to eliminate the influence of circadian rhythm on HRV.⁵⁶ HRV measurement will be performed according to GRAPH⁵⁴ by experienced sport scientists. All study appointments will be integrated into the clinic schedule to ensure a smooth process.

Questionnaires

Questionnaires at T1

PA performed 1 week before admission will be assessed with the 5-item German version of the Simple Physical

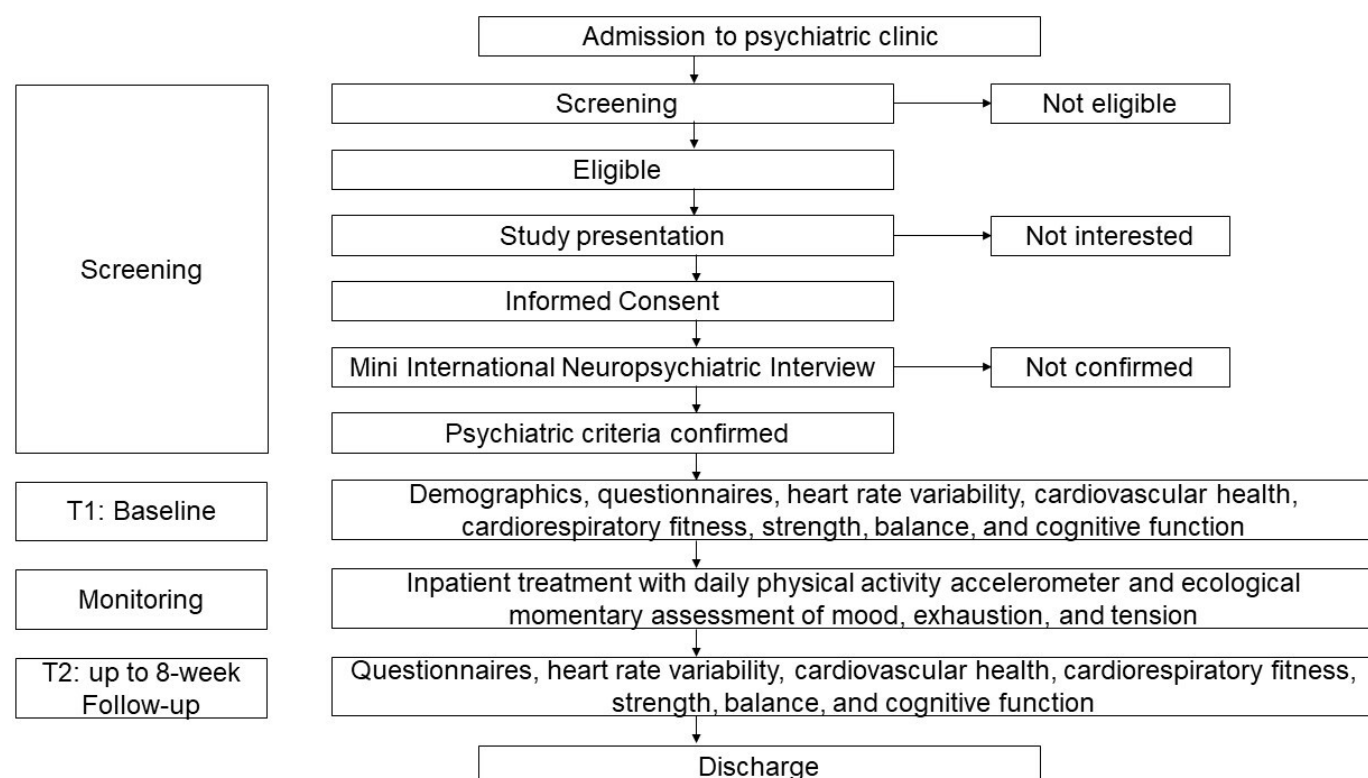


Figure 1 Study design and participant timeline.

Activity Questionnaire (SIMPAQ).⁵⁷ The SIMPAQ was developed to determine PA and sedentary behaviour in patients with mental illness.⁵⁸

Whether participants exercise to avoid feeling tense, will be self-rated with one item of the German version⁵⁹ of the Exercise Dependence Scale (EDS),⁶⁰ with a 6-point Likert scale, ranging from 1 (*never*) to 6 (*always*).⁵⁹ Participants will be asked whether they continue to exercise when feeling tired with one item of the German version⁶¹ of the Commitment to Exercise Scale (CES).⁶² Rating will be performed on a visual analogue scale (*never to always*).⁶¹

Using the 40-item Hamburger Burnout Inventory (HBI), severity of burnout symptoms will be self-rated on a 9-point Likert scale, ranging from 1 (*not at all*) to 9 (*totally true*), with higher scores indicating worse outcome.⁶³ In addition, the 14-item German version of the Shirom-Melamed-Burnout-Measure (SMBM)⁶⁴ will be used to distinguish between physical, cognitive and emotional symptom severity. The SMBM has a 7-point Likert scale, ranging from 1 (*never*) to 7 (*always*),⁶⁵ with higher scores representing worse outcome and greater exhaustion.

Questionnaires at T1 and T2

Depression severity will be self-rated with the German version of the⁶⁶ 21-item Beck Depression Inventory-II (BDI-II).⁶⁷ Participants will be asked to describe their depressive symptoms over the past 2 weeks on a 4-point Likert scale, ranging from 0 (*no presence of a symptom*) to 3 (*strong presence of a symptom*),⁶⁸ with higher scores indicating worse depression.

The German version of the 9-item short form^{69 70} of the original 21-item Maastricht Vital Exhaustion Questionnaire (MVEQ)⁷¹ will measure change of exhaustion symptoms. Participants will report whether they feel exhausted 0 (*no*), 1 (*uncertain*) and 2 (*yes*), with total scores 4–10 indicating mild, 11–14 substantial and 15–18 severe vital exhaustion.⁶⁹

Sleep quality will be evaluated with the German version of the 19-item Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).⁷² A total score >5 separates between good and poor sleep.⁷²

The German version of the 21-item Beck Anxiety Inventory (BAI) will assess anxiety symptoms during the last 7 days on a 4-point Likert scale ranging from 0 (*not at all*) to 3 (*severely*).⁷³ The BAI is a user-friendly, valid international used inventory, with total scores 0–7 indicating minimal anxiety, 8–15 mild, 16–25 moderate and 26–63 clinical anxiety.^{73 74}

The German version of the 53-item Brief Symptom Inventory (BSI) will be used to determine subjective symptoms during the past 7 days on a 5-point Likert scale, ranging from 0 (*not at all*) to 4 (*extremely*), with a higher total score indicating worse symptom severity.⁷⁵ The BSI is highly accepted and used worldwide.⁷⁶

The 14-item German version of the Snaith-Hamilton-Pleasure Scale (SHAPS-D) will be used to assess anhedonia on a 4-point Likert scale, ranging from 1 (*I fully agree*) to 4 (*I do not agree at all*),⁷⁷ with higher scores indicating greater anhedonia. The SHAPS is a valid

instrument to measure the experience of positive valence in depressed individuals.⁷⁸ Furthermore, current mood will be appraised before HRV supine recording with the 12-item short version of the Multidimensional Mood Questionnaire (MDMQ).⁷⁹ The MDMQ is a questionnaire with a 5-point Likert scale and three dimensions, with higher scores indicating a positive-toned pole, good mood, alertness, and calm state.⁸⁰

Heart rate variability and cardiovascular health

Supine and standing HRV

HRV will be recorded in supine and standing position between 7.00 and 9.00 am in a room where light and temperature are stable within the range of 20–22 °C. Participants will be instructed to refrain from intense training 24 hours before recording, fast since 10 pm the day before and abstain from tobacco intake 30 min before recording. Women will be interviewed on the date of their last period or menopausal state. After 10 min of acclimatisation, the 5 min supine recording will start, followed by the 6 min standing recording. Using the ECG device Faros 180 (Bittium Biosignals, Kuopio, Finland) and HRV-Scanner software V.3.05.29 (BioSign GmbH, Ottenhofen, Germany), HRV will be measured with a sampling rate of 1000 Hz. Details on HRV recording procedure are described in online supplemental appendix 1.

Cardiovascular health

Brachial systolic and diastolic blood pressure as well as pulse wave velocity measurements will be assessed after 15 min in supine position, three times at 1 min intervals, according to guidelines.^{81 82} Using a valid oscillometric cuff-based sphygmomanometer on the left arm (Custo screen 310, custo med GmbH, Ottobrunn, Germany),⁸³ cardiovascular health measurements will be carried out.

Åstrand-ryhming test HRV

Using Faros 180 ECG with a sampling rate of 1000 Hz, Åstrand-Ryhming test HRV will be recorded during and 6 min post Åstrand-Ryhming test. A chest strap (Polar T31, H10 sensor; Polar Electro Oy, Kempele, Finland) will display participant's heart rate on the mechanically braked bicycle ergometer (motion cycle 800 med; Proxomed Medizintechnik GmbH, Alzenau, Germany). Cardiorespiratory fitness will be tested with the single-stage Åstrand-Ryhming test,⁸⁴ a submaximal test to estimate maximal oxygen uptake ($\text{VO}_{2\text{max}}$) over 6 min with a gender-sensitive nomogram and age-correction factor.⁸⁵ The Åstrand-Ryhming test is safe, one of the most common used,⁸⁶ valid submaximal tests⁸⁷ and has previously been used in stress-related disorders.^{30 88} Participants will paddle with 60–70 rounds per minute at 25 watts for 3 min to warm-up. After warm-up, watts will be adjusted to keep participants' heart rate between 120 and 170 beats per minute (bpm) (age >40 years), respective 130–170 bpm (age <40 years). Heart rate and perceived exertion, based on Borg rating scale⁸⁹ will be documented every minute. After the Åstrand-Ryhming test, participants will be asked to

keep sitting on the bicycle for the 6min recovery period, without talking and paddling.

24-hour HRV

Using Faros 180 ECG, HRV will be recorded for 24 hours with a sampling rate of 500 Hz; 24-hour recording will start in the afternoon. Participants will be asked to report their sleep onset and time of awakening, defined as 'switching off light' respectively 'switching on light'. Sleep latency will be taken into consideration in HRV analyses; 30 min after the reported sleep onset time will be considered as sleep onset. The accelerometer data of the ECG will be inspected to verify inactivity.

HRV parameter processing

Analyses of HRV data preparation and parameter calculation will follow recommendations of the GRAPH.⁵⁴ Raw HRV data will be imported into Kubios HRV Scientific (V.4.0.1.) to prepare data for artefact correction. Kubios offers a QRS detection algorithm, based on the Pan-Tompkins algorithm, to detect the R-wave of the imported raw ECG data.^{90 91} ECG data will be analysed with automatic artefact correction,⁹² inspected visually and corrected manually if needed.⁹³ Supine and standing

HRV will be analysed in 5 min segments. Time (SDNN, RMSSD and pNN50), frequency (LF, LF(nu), HF, HF(nu) and total power) and non-linear parameters (DFA a1) will be calculated for supine and standing HRV.⁷ Exercise stress test HRV will be described as event (during Åstrand-Ryhming test) and postevent in 5 min segments.⁹³ Postevent HRV will be analysed with time (SDNN and RMSSD), frequency (LF, LF(nu), HF, HF(nu) and total power) and non-linear parameters (SD1, SD2, DFA a1).⁹⁴ Event HRV will be analysed with DFA a1;⁹⁵ 24-hour HRV will be analysed in 18-hour segment.⁷ Time domain parameters, such as SDNN, SDANN, RMSSD⁷ and pNN50, will be calculated in the 24-hour recording.^{96 97} Table 1 lists the planned HRV parameters.

Cognitive function

Cognitive function will be tested with THINC-Integrated Tool (THINC-it), a valid digitalised cognitive assessment battery that has already been utilised in depressed patients^{98 99} and has demonstrated sensitivity to change.¹⁰⁰ THINC-it consists of a self-rated questionnaire, the Perceived Deficits Questionnaire and variants of four cognitive tests: One-Back Test, Digit Symbol Substitution

Table 1 Summary of the planned HRV parameter and their physiological explanation^{7 93 129}

Parameter	Description	Physiological mechanism
Time		
SDNN	SD of all RR intervals in milliseconds	Reflects all cyclic components responsible for variability of heart rate
SDANN	SD of the averages of RR intervals in all 5 min segments of the entire recording in milliseconds	Long-term components of HRV, only applied in 24-hour recording
RMSSD	Root mean square of successive differences of RR intervals in milliseconds	Parasympathetic nervous system activity
pNN50	Percentage of successive normal sinus RR intervals more than 50 ms in %	Parasympathetic nervous system activity
Frequency		
HF	Power in high frequency: 0.15–0.40 Hz	Parasympathetic nervous system activity
HF (nu)	High frequency power in normalised units: $HF / (\text{total power} - VLF) \times 100$	Represent relative value of HF to the total power minus the VLF
LF	Power in low frequency: 0.04–0.15 Hz	Combination of parasympathetic, sympathetic and baroreflex activity
LF (nu)	Low frequency power in normalised units: $LF / (\text{total power} - VLF) \times 100$	Represent relative value of LF to the total power minus the VLF
Total power	Variance of RR intervals over the temporal segment <0.4 Hz	Overall HRV
Non-linear		
SD 1	SD in milliseconds, crosswise Poincaré plot	Quick and high frequent changes in HRV
SD 2	SD in milliseconds, lengthwise Poincaré plot	Long-term changes in HRV
DFA a1	Short-term scaling exponent alpha 1 of Detrended Fluctuation Analysis	Degree of fractal correlation properties, useful in exercise settings

DFA, detrended fluctuation analysis; HF, high frequency; HRV, heart rate variability; LF, low frequency; pNN, percentage of successive normal sinus RR intervals; RMSSD, root mean square of successive differences of RR intervals; SDANN, SD of the averages of RR intervals; SDNN, SD of all RR intervals; VLF, very low frequency.

Test, Trail Making Test-Part B and Choice Reaction Time Identification Task.⁹⁸

Balance and strength

In order to better characterise the determinants of PA, balance and strength tests will be conducted. Balance performance will be screened with the reliable and feasible One-Leg Standing test (OLS).¹⁰¹ The sport scientist will instruct participants to fold their hands behind the back, place the free foot on the knee of the standing leg and look at the wall marker. After 10s, participants will be asked to close their eyes and after another 10s, lay their head back. Time will be stopped, if the free foot loses contact with the standing leg, participants compensate an unstable stance with jumping, hands lose contact or eyes are open. The time in seconds for both legs until the stance cannot be maintained will be added.¹⁰¹

After the OLS, participants will perform the 10-time chair rise test¹⁰² from a chair with 45 cm height and 38 cm depth. The reciprocal of time needed to fully rise 10 times without using the upper extremities will be multiplied by 100. Consequently, good performance will be represented by high scores.¹⁰³

Hand grip strength will be tested with a handheld dynamometer (Jamar Smart Hand Dynamometer, Performance Health Supply, Cedarburg, USA) in a seated position, with shoulder adducted, elbow flexed at 90°, wrist position neutral and handle position 2.^{104 105} Participant's dominant hand will be tested and the best out of the three attempts,¹⁰⁶ with 60s rest in between,¹⁰⁷ will be chosen for analyses.

Physical activity

During up to 8week inpatient treatment, participants will be asked to wear a GENEActiv accelerometer (Activinsights, Kimbolton, UK) on their non-dominant wrist. GENEActiv is a valid tool to monitor sedentary behaviour,¹⁰⁸ PA¹⁰⁹ as well as sleep¹¹⁰ and has been used in depressed individuals before.⁵¹ Data sampling frequency will be set to 87.5 Hz; 14 hours per day of wear time compliance will be necessary for statistical analyses.¹¹¹ A form with technical specifications of the accelerometer will address possible privacy concerns of the participant.¹¹²

EMA of exhaustion, tension and mood

Participants will download a customised app, developed by PsyMate (ECS International BV, Maastricht, Netherlands) on their smartphone. PsyMate has been frequently used to study self-reported symptoms, such as fatigue,¹¹³ depression and mood.⁴⁸ Current mood,¹¹⁴ physical tiredness,⁷⁹ mental exhaustion and tension level^{115 116} will be rated on a 5-point Likert scale, ranging from 1 (*not at all*) to 5 (*completely*). Online supplemental appendix 2 describes the item wording in more detail. A prompt will remind the participants daily at eight pm to answer the questions. The app will be uninstalled, if daily rating is a burden for the participants. However, uninstalling the app does not qualify a participant as drop-out.

Outcomes

Primary endpoint will be HRV, expressed with the parameter root mean square of successive differences between normal heart beats (RMSSD) in milliseconds. Particular focus is the RMSSD, a robust parasympathetic nervous system parameter that is less influenced by breathing.^{8 93} Secondary outcomes will be questionnaire symptom severity scores, cardiorespiratory fitness, cognitive function, balance, hand grip, leg strength, cardiovascular health, daily exhaustion, mood and tension level, self-reported PA preadmission as well as objective measured PA and sleep during treatment. Table 2 provides an overview of every outcome measure with respective timeframe.

Sample size

Based on relevant literature on inpatients with stress-related disorders and HRV,^{18 24 25} correlation between RMSSD and BDI-II score at baseline (T1) was estimated with $r=-0.25$ (power 80%, two-sided $\alpha=0.05$). Simulations showed a need for 123 participants at T1 for cross-sectional analysis between RMSSD and BDI-II. Due to various HRV measurement procedures,^{23 117–119} literature does not provide suitable estimates for within subject differences in RMSSD at T1 and T2. However, HRV data from former patients at the Clinica Holistica Engiadina were used for estimation of within subject differences. Simulations showed a need for 135 participants for within subject differences in RMSSD at T1 and T2 (power 80%, two-sided $\alpha=0.05$, paired t-test, correlation between groups=0.4). Based on reported dropout rates,^{22 24 26} dropout rate was expected to be 13%. In conclusion, a total sample size of 153 participants will be planned for HARMODI.

Data management

Project data will be managed using REDCap electronic data capture tools hosted at the University of Basel, Switzerland^{120 121} and will be double-checked to avoid human error. Data, generated by the customised PsyMate app, will be securely and anonymously stored on a server provided by PsyMate, with adherence to the General Data Protection Regulation Rules. Personal information will only be accessible to authorised personnel who require the data to fulfil their duties within the scope of the research project. The principle investigator will be responsible for the secure storage of the identification list. Adverse events, that occur as a result of participation in the study, will be documented and if necessary, reported to the Ethics Committee. Missing data will not be imputed, but will be documented for respective reasons. In the event of a withdrawal of consent, data already collected will be included in the data analyses. HARMODI project is classified in risk category A according to Human Research Ordinance, Article 7. Thus, data monitoring will be limited to a yearly monitoring visit at site by the sponsor. Data on statistical code, such as GENEActiv R script or HRV Kubios settings, will be available from a Zenodo repository.

Table 2 Outcome measures with respective time point

Outcome	Method of measurement	T1	T2	T1-T2
Questionnaires				
Preadmission physical activity in average hours	Simple Physical Activity Questionnaire	X	–	–
Attitude towards exercise score	Exercise Dependence Scale	X	–	–
Attitude towards training score	Commitment to Exercise Scale	X	–	–
Burnout severity score*	Hamburger Burnout Inventory	X	–	–
Physical, cognitive and emotional exhaustion score	Shirom-Melamed-Burnout-Measure	X	–	–
Depression score*	Beck Depression Inventory II	X	X	–
Vital exhaustion score*	Maastricht Vital Exhaustion Questionnaire	X	X	–
Sleep Quality score*	Pittsburgh Sleep Quality Index	X	X	–
Anxiety score*	Beck Anxiety Inventory	X	X	–
Symptom severity score*	Brief Symptom Inventory	X	X	–
Anhedonia score	Snaith-Hamilton-Pleasure Scale	X	X	–
Pre-HRV recording: mood, alertness and calmness score	Multidimensional Mood Questionnaire	X	X	–
HRV, balance, strength and cardiorespiratory fitness				
RMSSD in milliseconds	Supine, standing, 24-hour and Åstrand-Ryhming HRV	X	X	–
Balance performance in seconds	One-Leg Standing test	X	X	–
Leg strength in seconds	10-time chair rise test	X	X	–
Hand grip strength in kilogram	Jamar Smart Hand Dynamometer	X	X	–
Cardiorespiratory fitness in VO_{2max} in millilitres/kilogram/minute	Åstrand-Ryhming test	X	X	–
Cognitive function				
Self-rated cognitive function score	THINC-it: abbreviated Perceived Deficits Questionnaire	X	X	–
Attention function in mean latency in milliseconds	THINC-it: Choice Reaction Time Identification Task	X	X	
Working memory in number of correct responses	THINC-it: One-Back test	X	X	
Ability to concentrate in number of correct responses	THINC-it: Digit Symbol Substitution Test	X	X	
Executive function in time in seconds	THINC-it: Trail Making Test-Part B	X	X	
Cardiovascular health				
Brachial systolic and diastolic blood pressure in millimetres of mercury	Sphygmomanometer	X	X	–
Central systolic and diastolic blood pressure in millimetres of mercury	Sphygmomanometer	X	X	
Pulse wave velocity in metres/second	Sphygmomanometer	X	X	
Daily monitoring				
Physical activity and sleep in average minutes per day	GENEActiv accelerometer	–	–	X
Exhaustion, tension and mood score	PsyMate app	–	–	X

*Part of clinical assessments routine.

HRV, heart rate variability; RMSSD, root mean square of successive differences between normal heart beats; T1, time point baseline; T2, time point up to 8-week follow-up; VO_{2max} , maximal oxygen uptake.

Statistical methods

Multiple regression analyses adjusted for potential confounders (age, sex, body mass index (BMI), PA level, blood pressure with intake of beta-adrenoreceptor

antagonists and average nicotine consumption) will examine the association between primary outcome (RMSSD) and symptom severity (total score of BDI-II questionnaire) at T1 and T2. Analyses will be performed,

respectively, for supine, standing, 24-hour and exercise stress test HRV.

Paired t-tests will be used to analyse changes between HRV, exhaustion symptoms, cardiorespiratory fitness, sleep, cognitive function, strength, balance and PA between T1 and T2. A Wilcoxon signed-rank test will be performed if data are not normally distributed. For a group comparison, responders will be defined as >50% BDI-II score reduction and non-responders as <50% BDI-II score reduction. Unpaired t-tests will be carried out to compare psychophysiological and behavioural parameters (HRV, cardiorespiratory fitness, self-reported and objectively measured PA, sleep, cognitive function, strength, balance and cardiovascular health) between responders and non-responders. T-tests will be corrected for multiple testing.^{122 123}

In the explorative analyses, multilevel vector autoregressive models will be computed to detect between-time and changes in PA, sleep and EMA of exhaustion, mood, and tension.

Statistical analyses will be performed using R, V.4.2.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Level of significance will be two-sided $\alpha=0.05$. Missing data will not be imputed. Drop-out rate was considered in the sample size calculation.

Patient and public involvement

Patients and the public were not involved in the design of the study.

ETHICS AND DISSEMINATION

Swiss Ethics Committee, Cantonal Ethics Committee Zürich, approved HARMODI protocol on 9 January 2023 (no. 2022-01871). Before recruitment, written informed consent (see online supplemental appendix 3) will be obtained by the investigator at site. Findings of HARMODI will be published in peer-reviewed journals, presented at conferences, described in local newspapers and posted on website of Clinica Holistica Engiadina.

DISCUSSION

HARMODI study will demonstrate whether HRV is a suitable diagnostic marker in the treatment of stress-related disorders. Monitoring HRV, physical and cognitive performance, PA and psychological symptoms will gain a better understanding of the treatment process of inpatients with stress-related disorders.

HARMODI study has an explorative and pragmatic design with the strength that findings can in future be directly implemented in the treatment of stress-related disorders. However, this cross-sectional single-site design has some limitations. It is important to bear in mind that study participants will be recruited from a psychiatric clinic, where a control group cannot be implemented. Therefore, causality is precluded and generalisability of study results are compromised. To overcome this obstacle,

we will compare outcome variables between responders and non-responders. Another limitation is the expected variability of the primary outcome, HRV. HRV parameters are influenced by age,¹²⁴ gender,¹²⁵ BMI,¹²⁶ PA level,²⁷ blood pressure,²¹ caffeine¹²⁷ and nicotine intake¹²⁸ and will be considered as covariates. Other confounders, in particular change of medication and different PA levels throughout inpatient treatment cannot be completely excluded, but will be monitored.

To the best of our knowledge, HARMODI is the first study combining follow-up data from (1) subjective psychological symptom ratings and (2) objective HRV recordings, cardiovascular health measurements, cognitive function tests and physical fitness assessments, with (3) daily objective PA data and subjective EMA of psychological symptoms throughout inpatient treatment. Results of HARMODI will provide valuable information on optimising treatment programmes for patients with stress-related disorders. These findings will strengthen the knowledge base on HRV as a health marker and demonstrate the role of PA in the treatment of stress-related disorders. In this regard, HARMODI project might underscore the importance of PA, as a cost-effective treatment option, for public decision-makers.

Author affiliations

¹Division of Sport and Exercise Medicine, Department of Sport, Exercise and Health, University of Basel, Basel, Switzerland

²Clinica Holistica Engiadina SA, Susch, Switzerland

³Department of Psychiatry, University Psychiatric Clinics Basel, Basel, Switzerland

⁴Department of Psychiatric Research, Psychiatric University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

⁵Schulze Resource Consulting, Genève, Switzerland

⁶Bewegung ist Leben, Klosters, Switzerland

⁷Medical Practice Seegarten, Zürich, Switzerland

Acknowledgements The authors are grateful to all study participants who, despite their exhaustion, will volunteer to participate in HARMODI study. Without their contribution, research would not be possible. We thank all involved clinic and study staff. We are grateful to those who shared their knowledge in implementing this project. We appreciate the support of PsyMate.

Contributors WT, AB, HB, BS, KM, RLM, MP, TR and AS-T contributed to the study concept and design. WT drafted the manuscript and is responsible for conducting the study on site. All authors have read and approved the final manuscript.

Funding This project is funded by the Clinica Holistica Engiadina (principle investigator: Dr MP up to 30 June 2023; Dr TR since 1 July 2023), Switzerland and by own resources of the Department of Sport, Exercise and Health, Division Sports and Exercise Medicine (Sponsor: Prof. AS-T) of the University Basel, Switzerland. Grant number: N/A.

Competing interests WT is funded through an industry-sponsored PhD by the Clinica Holistica Engiadina and represents the role of the investigator at site. Clinica Holistica Engiadina employed Dr MP (until 30 June 2023) and KM (until 1 January 2024). Clinica Holistica Engiadina also employs Dr TR (since 1 July 2023) and Dr RLM. Professor AS-T, Professor HB and Dr BS are members of the scientific advisory board of the Clinica Holistica Engiadina. Other conflicts of interest are not declared.

Patient and public involvement Patients and/or the public were not involved in the design, or conduct, or reporting or dissemination plans of this research.

Patient consent for publication Not applicable.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Supplemental material This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been

peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID iDs

Wibke Turner <http://orcid.org/0009-0003-1772-4646>

Arno Schmidt-Trucksäss <http://orcid.org/0000-0002-4662-3911>

REFERENCES

- Hassard J, Teoh KRH, Visockaite G, *et al.* The cost of work-related stress to society: a systematic review. *J Occup Health Psychol* 2018;23:1–17.
- O'Connor DB, Thayer JF, Vedhara K. Stress and health: a review of psychobiological processes. *Annu Rev Psychol* 2021;72:663–88.
- Kakiashvili T, Leszek J, Rutkowski K. The medical perspective on burnout. *Int J Occup Med Environ Health* 2013;26:401–12.
- Buckley L, Berta W, Cleverley K, *et al.* What is known about paediatric nurse burnout: a scoping review. *Hum Resour Health* 2020;18:9.
- Busireddy KR, Miller JA, Ellison K, *et al.* Efficacy of interventions to reduce resident physician burnout: a systematic review. *J Grad Med Educ* 2017;9:294–301.
- Wilczyńska D, Qi W, Jaenes JC, *et al.* Burnout and mental interventions among youth athletes: a systematic review and meta-analysis of the studies. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:10662.
- Marek M, Bigger JT, Camm AJ, *et al.* Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996;17:354–81.
- Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front Public Health* 2017;5:258.
- Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, *et al.* Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events: the Framingham heart study. *Circulation* 1996;94:2850–5.
- Huikuri HV, Stein PK. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Prog Cardiovasc Dis* 2013;56:153–9.
- Thayer JF, Hansen AL, Saus-Rose E, *et al.* Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health. *Ann Behav Med* 2009;37:141–53.
- Beauchaine TP, Thayer JF. Heart rate variability as a transdiagnostic biomarker of psychopathology. *Int J Psychophysiol* 2015;98:338–50.
- Porges SW. The Polyvagal perspective. *Biol Psychol* 2007;74:116–43.
- Koch C, Wilhelm M, Salzmann S, *et al.* A meta-analysis of heart rate variability in major depression. *Psychol Med* 2019;49:1948–57.
- Lennartsson AK, Jonsdottir I, Sjörs A. Low heart rate variability in patients with clinical burnout. *Int J Psychophysiol* 2016;110:171–8.
- Sgoifo A, Carnevali L, Alfonso M de los AP, *et al.* Autonomic dysfunction and heart rate variability in depression. *Stress* 2015;18:343–52.
- Koenig J, Kemp AH, Beauchaine TP, *et al.* Depression and resting state heart rate variability in children and adolescents — A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2016;46:136–50.
- Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, *et al.* Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2010;67:1067–74.
- Chen W, Zhong Q, Chen H, *et al.* Heart rate variability in children and adolescents with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2023;335:204–15.
- Traunmüller C, Steffitz R, Gaisbachgrabner K, *et al.* Psychophysiological concomitants of burnout: evidence for different subtypes. *J Psychosom Res* 2019;118:41–8.
- Sarlon J, Staniloiu A, Kordon A. Heart rate variability changes in patients with major depressive disorder: related to confounding factors, not to symptom severity? *Front Neurosci* 2021;15:675624.
- La Marca R, Pallich G, Holtforth M grosse, *et al.* Higher resting cardiovascular activity predicts larger decrease of depressive symptoms in inpatients treated for stress-related depression. *J Psychophysiol* 2022;36:254–66.
- Riffer F, Streibl L, Sprung M, *et al.* Changes and differences of heart rate variability of patients in a psychiatric rehabilitation clinic. *Neuropsychiatr* 2016;30:198–206.
- Tatschl JM, Hochfellner SM, Schwerdtfeger AR. Implementing mobile HRV Biofeedback as Adjunctive therapy during inpatient psychiatric rehabilitation facilitates recovery of depressive symptoms and enhances autonomic functioning short-term: a 1-year pre-post-intervention follow-up pilot study. *Front Neurosci* 2020;14:738.
- Neyer S, Witthöft M, Croy M, *et al.* Reduction of depressive symptoms during inpatient treatment is not associated with changes in heart rate variability. *PLoS One* 2021;16:e0248686.
- Orosz A, Federspiel A, Eckert A, *et al.* Exploring the effectiveness of a specialized therapy programme for burnout using subjective report and biomarkers of stress. *Clin Psychol Psychother* 2021;28:852–61.
- Besnier F, Labrunée M, Pathak A, *et al.* Exercise training-induced modification in autonomic nervous system: an update for cardiac patients. *Ann Phys Rehabil Med* 2017;60:27–35.
- Vancampfort D, Firth J, Schuch FB, *et al.* Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2017;16:308–15.
- De Moraes MG, Calais SL, Verardi CEL. The influence of physical fitness on the symptoms of burnout. *J Phys Educ Sport* 2019;19:945–51.
- Lindegård A, Wastensson G, Hadzibajramovic E, *et al.* Longitudinal associations between cardiorespiratory fitness and stress-related exhaustion, depression, anxiety and sleep disturbances. *BMC Public Health* 2019;19:1726.
- Herbsleb M, Schumann A, Lehmann L, *et al.* Cardio-respiratory fitness and autonomic function in patients with major depressive disorder. *Front Psychiatry* 2019;10:980.
- Correll CU, Solmi M, Veronese N, *et al.* Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry* 2017;16:163–80.
- Wu Q, Kling JM. Depression and the risk of myocardial infarction and coronary death: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2815.
- Gan Y, Gong Y, Tong X, *et al.* Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry* 2014;14:371.
- Carney RM, Freedland KE. Depression and coronary heart disease. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:145–55.
- Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, *et al.* Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J* 2014;35:1365–72.
- Zhao JL, Jiang WT, Wang X, *et al.* Exercise, brain plasticity, and depression. *CNS Neurosci Ther* 2020;26:885–95.
- Stubbs B, Vancampfort D, Hallgren M, *et al.* EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International organization of physical therapists in mental health (IOPTMH). *Eur Psychiatry* 2018;54:124–44.
- Cooney GM, Dwan K, Greig CA, *et al.* Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013.:CD004366.
- Naczenski LM, de Vries JD, van Hooff MLM, *et al.* Systematic review of the association between physical activity and burnout. *J Occup Health* 2017;59:477–94.
- Semkovska M, Quinlivan L, O'Grady T, *et al.* Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2019;6:851–61.
- Deligkaris P, Panagopoulou E, Montgomery AJ, *et al.* Job burnout and cognitive functioning: a systematic review. *Work Stress* 2014;28:107–23.
- Buschert V, Prochazka D, Bartl H, *et al.* Effects of physical activity on cognitive performance: a controlled clinical study in depressive patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2019;269:555–63.
- Imboden C, Gerber M, Beck J, *et al.* Aerobic exercise or stretching as add-on to inpatient treatment of depression: similar antidepressant effects on depressive symptoms and larger effects

- on working memory for aerobic exercise alone. *J Affect Disord* 2020;276:866–76.
- 45 Söllner W, Hertle C. Multimodale Behandlung von burnout. *PiD - Psychotherapie Im Dialog* 2018;19:38–43.
 - 46 Zapata-Lamana R, Lanza JF, Losilla JM, et al. mHealth technology for ecological momentary assessment in physical activity research: a systematic review. *PeerJ* 2020;8:e8848.
 - 47 Shiffman S, Stone AA, Hufford MR. Ecological momentary assessment. *Annu Rev Clin Psychol* 2008;4:1–32.
 - 48 Colombo D, Fernández-Alvarez J, Patané A, et al. Current state and future directions of technology-based ecological momentary assessment and intervention for major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Med* 2019;8:465.
 - 49 Stavrakakis N, Booij SH, Roest AM, et al. Temporal dynamics of physical activity and affect in depressed and nondepressed individuals. *Health Psychol* 2015;34S:1268–77.
 - 50 Kanning M, Schlicht W. Be active and become happy: an ecological momentary assessment of physical activity and mood. *J Sport Exerc Psychol* 2010;32:253–61.
 - 51 Difrancesco S, Lamers F, Riese H, et al. Sleep, circadian rhythm, and physical activity patterns in depressive and anxiety disorders: a 2-week ambulatory assessment study. *Depress Anxiety* 2019;36:975–86.
 - 52 Janurek J, Abdel Hadi S, Mojzisch A, et al. The association of the 24 hour distribution of time spent in physical activity, work, and sleep with emotional exhaustion. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:1927.
 - 53 Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2007;147:W163–94.
 - 54 Quintana DS, Alvares GA, Heathers JAJ. Guidelines for reporting articles on psychiatry and heart rate variability (GRAPH): recommendations to advance research communication. *Transl Psychiatry* 2016;6:e803.
 - 55 Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The mini-International neuropsychiatric interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 20:22–33.
 - 56 Sarlon J, Plaszczyk S, Engel S, et al. Electrophysiological parameters as biomarkers for psychiatry: intra-individual variability and influencing factors. *Int J Psychophysiol* 2018;123:42–7.
 - 57 Rosenbaum S, Ward PB, International Working Group. The simple physical activity questionnaire. *Lancet Psychiatry* 2016;3.
 - 58 Rosenbaum S, Morell R, Abdel-Baki A, et al. Assessing physical activity in people with mental illness: 23-country reliability and validity of the simple physical activity questionnaire (SIMPAQ). *BMC Psychiatry* 2020;20:108.
 - 59 Müller A, Claes L, Smits D, et al. Validation of the German version of the exercise dependence scale. *Eur J Psychol Assess* 2013;29:213–9.
 - 60 Downs DS, Hausenblas HA, Nigg CR. Factorial validity and psychometric examination of the exercise dependence scale-revised. *Meas Phys Educ Exerc Sci* 2004;8:183–201.
 - 61 Zeeck A, Schlegel S, Giel KE, et al. Validation of the German version of the commitment to exercise scale. *Psychopathology* 2017;50:146–56.
 - 62 Davis C, Brewer H, Ratusny D. Behavioral frequency and psychological commitment: necessary concepts in the study of excessive exercising. *J Behav Med* 1993;16:611–28.
 - 63 Burisch M. Überblick Über Das hamburger burnout-Inventar (HBI). in: Burisch M, editor. HBI - hamburger burnout-Inventar: manual. Berlin, Heidelberg Springer Berlin Heidelberg; 2020.1.
 - 64 Schilling R, Colledge F, Brand S, et al. Psychometric properties and convergent validity of the Shirom-Melamed burnout measure in two German-speaking samples of adult workers and police officers. *Front Psychiatry* 2019;10:536.
 - 65 Melamed S, Shirom A, Tokar S, et al. Burnout and risk of type 2 diabetes: a prospective study of apparently healthy employed persons. *Psychosom Med* 2006;68:863–9.
 - 66 Wang YP, Gorenstein C. Psychometric properties of the Beck depression inventory-II: a comprehensive review. *Braz J Psychiatry* 2013;35:416–31.
 - 67 Kühner C, Bürger C, Keller F, et al. Reliabilität und validität des revidierten beck-depressionsinventars (BDI-II). *Nervenarzt* 2007;78:651–6.
 - 68 Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the Beck depression inventory: twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review* 1988;8:77–100.
 - 69 Kopp MS, Falger PR, Appels A, et al. Depressive symptomatology and vital exhaustion are differentially related to behavioral risk factors for coronary artery disease. *Psychosom Med* 1998;60:752–8.
 - 70 Schnorpfeil P, Noll A, Wirtz P, et al. Assessment of exhaustion and related risk factors in employees in the manufacturing industry—a cross-sectional study. *Int Arch Occup Environ Health* 2002;75:535–40.
 - 71 Appels A, Höppener P, Mulder P. A questionnaire to assess premonitory symptoms of myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1987;17:15–24.
 - 72 Buysse DJ, Reynolds CF III, Monk TH, et al. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research* 1989;28:193–213.
 - 73 Beck AT, Epstein N, Brown G, et al. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988;56:893–7.
 - 74 Geissner E, Huetteroth A. Beck anxiety inventory German version - A reliable, valid, patient friendly instrument for measuring clinical anxiety. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2018;68:118–25.
 - 75 Derogatis LR, Melisaratos N. The brief symptom inventory: an introductory report. *Psychol Med* 1983;13:595–605.
 - 76 Prinz U, Nutzinger DO, Schulz H, et al. Comparative psychometric analyses of the SCL-90-R and its short versions in patients with affective disorders. *BMC Psychiatry* 2013;13:104.
 - 77 Franz M, Lemke M, Meyer T, et al. Deutsche version der Snaith-Hamilton-pleasure-scale (SHAPS-D). *Fortschr Neurol Psychiatr* 1998;66:407–13.
 - 78 Nakonezny PA, Morris DW, Greer TL, et al. Evaluation of Anhedonia with the Snaith-Hamilton pleasure scale (SHAPS) in adult outpatients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2015;65:124–30.
 - 79 Steyer R, Schwenkmezger P, Notz P, et al. Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen MDBF [Multidimensional mood questionnaire]. Göttingen, Germany Hogrefe; 1997.
 - 80 Hinz A, Daig I, Petrowski K, et al. Mood in the German population: norms of the multidimensional mood questionnaire MDBF. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2012;62:52–7.
 - 81 Stergiou GS, Palatini P, Parati G, et al. European society of hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2021;39:1293–302.
 - 82 Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012;30:445–8.
 - 83 Dörr M, Richter S, Eckert S, et al. Invasive validation of Antares, a new algorithm to calculate central blood pressure from Oscillometric upper arm pulse waves. *J Clin Med* 2019;8:1073.
 - 84 ÅSTRAND PO, RYHMING I. A Nomogram for calculation of aerobic capacity (physical fitness) from pulse rate during submaximal work. *J Appl Physiol* 1954;7:218–21.
 - 85 Åstrand I. Aerobic work capacity in men and women: with special reference to age. In: *Acta physiologica Scandinavica: Supplementum*. . Kung. Gymnastiska Centralinst. Department of Physiology, 1960: 169. 1–92.
 - 86 Noonan V, Dean E. Submaximal exercise testing: clinical application and interpretation. *Phys Ther* 2000;80:782–807.
 - 87 Nordgren B, Fridén C, Jansson E, et al. Criterion validation of two submaximal aerobic fitness tests, the self-monitoring Fox-walk test and the Åstrand cycle test in people with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:305.
 - 88 Rahman MS, Helgadóttir B, Hallgren M, et al. Cardiorespiratory fitness and response to exercise treatment in depression. *BJPsych Open* 2018;4:346–51.
 - 89 Borg G. Psychophysical scaling with applications in physical work and the perception of exertion. *Scand J Work Environ Health* 1990;16:55–8.
 - 90 Pan J, Tompkins WJ. A real-time QRS detection algorithm. *IEEE Trans Biomed Eng* 1985;32:230–6.
 - 91 Tarvainen MP, Niskanen J-P, Lipponen JA, et al. Heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed* 2014;113:210–20.
 - 92 Lipponen JA, Tarvainen MP. A robust algorithm for heart rate variability time series Artefact correction using novel beat classification. *J Med Eng Technol* 2019;43:173–81.
 - 93 Laborde S, Mosley E, Thayer JF. Heart rate variability and cardiac vagal tone in Psychophysiological research - recommendations for experiment planning, data analysis, and data reporting. *Front Psychol* 2017;8:213.
 - 94 Michael S, Graham KS, Davis GMO. Cardiac autonomic responses during exercise and post-exercise recovery using heart rate variability and systolic time intervals-A review. *Front Physiol* 2017;8:301.

- 95 Rogers B, Gronwald T. Fractal correlation properties of heart rate variability as a biomarker for intensity distribution and training prescription in endurance exercise: an update. *Front Physiol* 2022;13:879071.
- 96 Trimmel M. Relationship of heart rate variability (HRV) parameters including pNNxx with the subjective experience of stress, depression, well-being, and every-day trait moods (TRIM-T): a pilot study. *TOERGJ* 2015;8:32–7.
- 97 Leistedt SJ-J, Linkowski P, Lanquart J-P, et al. Decreased neuroautonomic complexity in men during an acute major depressive episode: analysis of heart rate dynamics. *Transl Psychiatry* 2011;1:e27.
- 98 McIntyre RS, Best MW, Bowie CR, et al. The THINC-integrated tool (THINC-it) screening assessment for cognitive dysfunction: validation in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2017;78:873–81.
- 99 Zhang W, Zhu N, Lai J, et al. Reliability and validity of THINC-it in evaluating cognitive function of patients with bipolar depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;16:2419–28.
- 100 McIntyre RS, Subramaniapillai M, Park C, et al. The THINC-it tool for cognitive assessment and measurement in major depressive disorder: sensitivity to change. *Front Psychiatry* 2020;11:546.
- 101 Wyss T, Marti B, Rossi S, et al. Assembling and verification of a fitness test battery for the recruitment of the Swiss army and nation-wide use. *Schweizerische Zeitschrift Für Sportmedizin Und Sporttraumatologie* 2007;55:126–31.
- 102 Csuka M, McCarty DJ. Simple method for measurement of lower extremity muscle strength. *Am J Med* 1985;78:77–81.
- 103 Kuh D, Bassey EJ, Butterworth S, et al. Postural control, and functional leg power in a representative cohort of British men and women: associations with physical activity, health status, and socioeconomic conditions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:224–31.
- 104 Trampisch US, Franke J, Jedamzik N, et al. Optimal Jamar Dynamometer handle position to assess maximal isometric hand grip strength in epidemiological studies. *J Hand Surg Am* 2012;37:2368–73.
- 105 Fess F. Grip strength. In: Casanova JS, ed. *Clinical assessment recommendations*. 1992: 41–5.
- 106 Ha Y-C, Hwang S-C, Song S-Y, et al. Hand grip strength measurement in different epidemiologic studies using various methods for diagnosis of Sarcopenia: a systematic review. *Eur Geriatr Med* 2018;9:277–88.
- 107 Watanabe T, Owashi K, Kanauchi Y, et al. The short-term reliability of grip strength measurement and the effects of posture and grip span. *J Hand Surg Am* 2005;30:603–9.
- 108 Pavey TG, Gomersall SR, Clark BK, et al. The validity of the GeneActiv wrist-worn accelerometer for measuring adult sedentary time in free living. *J Sci Med Sport* 2016;19:395–9.
- 109 Esliger DW, Rowlands AV, Hurst TL, et al. Validation of the GENEActiv accelerometer. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1085–93.
- 110 Jenkins CA, Tiley LCF, Lay I, et al. Comparing GeneActiv against Actiwatch-2 over seven nights using a common sleep scoring algorithm and device-specific wake thresholds. *Behav Sleep Med* 2022;20:369–79.
- 111 Herrmann SD, Barreira TV, Kang M, et al. How many hours are enough? Accelerometer wear time may provide bias in daily activity estimates. *J Phys Act Health* 2013;10:742–9.
- 112 Mattingly SM, Gregg JM, Audia P, et al. The Tesserae project. Extended Abstracts of the 2019 CHI Conference on Human Factors in Computing Systems; 2019:1–8.
- 113 Lenaert B, van Kampen N, van Heugten C, et al. Real-time measurement of post-stroke fatigue in daily life and its relationship with the retrospective fatigue severity scale. *Neuropsychol Rehabil* 2022;32:992–1006.
- 114 Bachmann A, Klebsattel C, Budde M, eds. How to use Smartphones for less obtrusive ambulatory mood assessment and mood recognition. In: Adjunct Proceedings of the 2015 ACM International Joint Conference on Pervasive and Ubiquitous Computing and Proceedings of the 2015 ACM International Symposium on Wearable Computers; 2015.
- 115 Fliege H, Rose M, Arck P, et al. Validierung des 'Perceived Stress Questionnaire' (PSQ) an einer Deutschen Stichprobe. [Validation of the "Perceived Stress Questionnaire" (PSQ) in a German sample]. *Diagnostica* 2001;47:142–52.
- 116 Levenstein S, Prantera C, Varvo V, et al. Development of the perceived stress questionnaire: a new tool for psychosomatic research. *J Psychosom Res* 1993;37:19–32.
- 117 Caldwell YT, Steffen PR. Adding HRV Biofeedback to psychotherapy increases heart rate variability and improves the treatment of major depressive disorder. *Int J Psychophysiol* 2018;131:96–101.
- 118 Kim W, Lim S-K, Chung E-J, et al. The effect of cognitive behavior therapy-based psychotherapy applied in a forest environment on physiological changes and remission of major depressive disorder. *Psychiatry Investig* 2009;6:245.
- 119 Prasko J, Latalova K, Diveky T, et al. Panic disorder, autonomic nervous system and dissociation—changes during therapy. *Neuro Endocrinol Lett* 2011;32:641–51.
- 120 Harris PA, Taylor R, Minor BL, et al. The REDCap consortium: building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform* 2019;95:103208.
- 121 Harris PA, Taylor R, Thielke R, et al. Research electronic data capture (REDCap)—A Metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research Informatics support. *J Biomed Inform* 2009;42:377–81.
- 122 Menyhart O, Weltz B, Györfy B. Multipletesting.com: a tool for life science researchers for multiple hypothesis testing correction. *PLoS One* 2021;16:e0245824.
- 123 Félix VB, Menezes AFB. Comparisons of ten corrections methods for T-test in multiple comparisons via Monte Carlo study. *Electron J Appl Stat Anal* 2018;11:74–91.
- 124 Voss A, Schroeder R, Heitmann A, et al. Short-term heart rate variability—Influence of gender and age in healthy subjects. *PLoS One* 2015;10:e0118308.
- 125 Koskinen T, Kähönen M, Jula A, et al. Short-term heart rate variability in healthy young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Auton Neurosci* 2009;145:81–8.
- 126 Strüven A, Holzapfel C, Stremmel C, et al. Obesity, nutrition and heart rate variability. *Int J Mol Sci* 2021;22:4215.
- 127 Koenig J, Jarczok MN, Kuhn W, et al. Impact of caffeine on heart rate variability: a systematic review. *J Caffeine Res* 2013;3:22–37.
- 128 Dinas PC, Koutedakis Y, Flouris AD. Effects of active and passive tobacco cigarette smoking on heart rate variability. *Int J Cardiol* 2013;163:109–15.
- 129 Gronwald T, Hoos O. Correlation properties of heart rate variability during endurance exercise: a systematic review. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2020;25:e12697.

APPENDIX 1

Supine and standing heart rate variability (HRV) as well as cardiovascular health

HRV recording procedure will be performed according to GRAPH (1). Prior to recording, the sport scientist will ask the participants to fill out the Multidimensional Mood Questionnaire (2). Afterwards, participants' body weight will be assessed with a body scale (Grundig, Neu-Isenburg, Germany) to the nearest of 0,1kg and participants' body height will be measured with a wall bodymeter (bodymeter seca 206, seca gmbh & co. kg, Hamburg, Germany). Participants will be asked whether they:

- ✓ refrained from intense training 24 hour before recording
- ✓ fasted since 10 pm
- ✓ abstained from tobacco intake 30 minutes before recording
- ✓ need to use the restroom before the recording
- ✓ switched off their mobile phones

Using two disposable ECG electrodes (Ambu Blue Sensor L-00-S/25, Ambu Sdn. Bhd., Penang, Malaysia), the two-lead one channel Faros 180 ECG (Bittium Biosignals Ltd., Kuopio, Finland) will be placed below the right clavicle and below the left 12 rib. Additionally, the oscillometric cuff-based sphygmomanometer (Custo screen 310, custo med GmbH, Ottobrunn, Germany) will be placed on the left arm, according to custo med's instructions. Thereafter, the sport scientist will explain the procedure of HRV and blood pressure recording. Participants will be informed to:

- breathe at a natural pace
- avoid movements
- keep their eyes open
- wear noise-cancelling headphones
- not talk
- look at the wall marker during the standing phase

The beginning of the recording won't be announced (1). During 10 minutes of acclimatization in a supine position, the signal quality of the electrocardiogram will be checked in the HRV software (HRV scanner software version 3.05.29, BioSign GmbH, Ottenhofen, Germany). Afterwards, the 5-minute supine rest recording will start with a followed orthostatic test, 6 minutes in standing position. Before standing, thus after 15 minutes of rest in supine position, pulse wave velocity and blood pressure measurements with the sphygmomanometer will be done three times at one-minute intervals, according to guidelines (3, 4). Breathing rates will not be paced (5); nevertheless, the emergence of sighs will be noted because of the fluctuation of respiratory length and depth during the onset of a sigh (6).

REFERENCES

1. Quintana DS, Alvares GA, Heathers JA. Guidelines for Reporting Articles on Psychiatry and Heart rate variability (GRAPH): recommendations to advance research communication. *Transl Psychiatry*. 2016;6:e803.
2. Hinz A, Daig I, Petrowski K, Brähler E. Mood in the German population: norms of the Multidimensional Mood Questionnaire MDBF. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2012;62(2):52-7.
3. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2021;39(7):1293-302.
4. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chwienicz P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445-8.
5. Bertsch K, Hagemann D, Naumann E, Schachinger H, Schulz A. Stability of heart rate variability indices reflecting parasympathetic activity. *Psychophysiology*. 2012;49(5):672-82.
6. Vlemincx E, Abelson JL, Lehrer PM, Davenport PW, Van Diest I, Van den Bergh O. Respiratory variability and sighing: a psychophysiological reset model. *Biol Psychol*. 2013;93(1):24-32.

APPENDIX 2

Ecological Momentary Assessments (EMA) of exhaustion, tension, and mood

The customized PsyMate app will be used to capture EMA of exhaustion, tension, and mood of inpatients for up to 8 weeks. EMA ratings will be securely stored on a server provided by PsyMate ([PsyMate™ – Insight into daily life](#)) and adheres to the General Data Protection Regulation Rules. Participants will download the customized app on their smartphone and respond on a 5-point Likert scale, ranging from 1 (*not at all*) to 5 (*completely*), how tired, mentally exhausted and tense they feel at the moment. The item “How tired do you feel at the moment?” is an adaptation of an item derived from the Multidimensional Mood Questionnaire (1). The two items “How mentally exhausted do you feel at the moment?” and “How tense do you feel at the moment?” are adapted from the German version (2) of the Perceived Stress Questionnaire (3). Similar items have been used in previous EMA studies (4, 5). Additionally, participants will be asked to rate their current mood on a 5-point symbolic scale, which demonstrated high usability (6). 5-point Likert scales demonstrated to be the most common used respond versions according to a review on momentary assessments of mood symptoms (7).

REFERENCES

1. Steyer R, Schwenkmezger P, Notz P, Eid M. Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen MDBF [Multidimensional mood questionnaire]. Göttingen, Germany: Hogrefe. 1997.
2. Fliege H, Rose M, Arck P, Levenstein S, Klapp BF. Validierung des “perceived stress questionnaire”(PSQ) an einer deutschen Stichprobe.[Validation of the “Perceived Stress Questionnaire”(PSQ) in a German sample.]. Diagnostica. 2001;47(3):142-52.
3. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Berto E, Luzi C, et al. Development of the perceived stress questionnaire: A new tool for psychosomatic research. J Psychosom Res. 1993;37(1):19-32.
4. Carson RL, Baumgartner JJ, Ota CL, Kuhn AP, Durr A. An Ecological Momentary Assessment of Burnout, Rejuvenation Strategies, Job Satisfaction, and Quitting Intentions in Childcare Teachers. Early Childhood Education Journal. 2017;45(6):801-8.
5. Schilling R, Herrmann C, Ludyga S, Colledge F, Brand S, Pühse U, et al. Does cardiorespiratory fitness buffer stress reactivity and stress recovery in police officers? A real-life study. Frontiers in psychiatry. 2020;11:594.
6. Bachmann A, Klebsattel C, Budde M, Riedel T, Beigl M, Reichert M, et al., editors. How to use smartphones for less obtrusive ambulatory mood assessment and mood recognition. Adjunct Proceedings of the 2015 ACM International Joint Conference on Pervasive and Ubiquitous Computing and Proceedings of the 2015 ACM International Symposium on Wearable Computers; 2015.
7. Hall M, Scherner PV, Kreidel Y, Rubel JA. A Systematic Review of Momentary Assessment Designs for Mood and Anxiety Symptoms. Front Psychol. 2021;12.

Clinica Holistica Engiadina SA
Plaz 40, 7542 Susch, Schweiz



Anfrage zur Teilnahme an medizinischer Forschung:

Herzratenvariabilität, Bewegung und Erschöpfung in der stationären Therapie von Stressfolgeerkrankungen

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr

Wir fragen Sie hiermit an, ob Sie bereit wären, an unserem Forschungsvorhaben mitzuwirken. Das Forschungsvorhaben richtet sich ausschließlich an Personen, die sich in der stationären Behandlung der Clinica Holistica Engiadina befinden. Ihre Teilnahme ist freiwillig. Alle Daten, die in diesem Forschungsprojekt erhoben werden, unterliegen strengen Datenschutzvorschriften. Das Forschungsprojekt wird von Professor Dr. Arno Schmidt-Trucksäss betreut und in der Clinica Holistica Engiadina durchgeführt. Bei Interesse informieren wir Sie gerne über die Ergebnisse aus diesem Forschungsprojekt. In Ihrem ersten Termin erklären wir Ihnen die wichtigsten Punkte und beantworten Ihre Fragen. Damit Sie sich bereits jetzt ein Bild machen können, hier das Wichtigste vorweg. Im Anschluss folgen dann weitere, detaillierte Informationen.

Warum führen wir dieses Forschungsvorhaben durch?

Für die Behandlung von Stressfolgeerkrankungen ist es wichtig zu wissen, wie stark erschöpft Betroffene sind. Wir möchten erstens herausfinden, ob die Herzratenvariabilität den Schweregrad bestimmter Symptome zeigt und zweitens, welchen Einfluss die Bewegung auf die Erschöpfung hat.

Was muss ich bei einer Teilnahme tun? – Was geschieht mit mir bei einer Teilnahme?

Sie haben innerhalb von bis zu 8 Wochen stationären Aufenthalt fünf Untersuchungen und wir bitten Sie folgendes im Rahmen der Studie zu tun:

- Teilnahme am Interview
- Messung von Herzratenvariabilität, Blutdruck und Gesundheit Ihrer Arterien (Pulswellengeschwindigkeit)
- Testung von Ausdauer, Kraft, Gleichgewicht und kognitiven Fähigkeiten
- Ausfüllen von zwei zusätzlichen kurzen Fragebögen
- Zweimaliges Tragen eines 24-Stunden Elektrokardiogrammes
- Tragen einer Fitnessuhr und tägliches Einschätzen Ihrer Erschöpfung, Stimmung und Anspannung über eine App auf Ihrem Smartphone während des Aufenthaltes.

Die **Studienteilnahme während Ihres bis zu 8 Wochen dauernden Aufenthaltes** bedarf einen Gesamtaufwand von **ca. 6 Stunden**.

Welcher Nutzen und welches Risiko sind damit verbunden?

Nutzen

- Informationen, über Ihre körperliche Fitness und Anpassungsfähigkeit an Stress.
- Mit Ihrer Teilnahme können wir neue Erkenntnisse gewinnen, die uns helfen, die Behandlung von Betroffenen zu verbessern.

Risiko

Die Teilnahme an den Untersuchungen stellt insgesamt eine geringe Belastung für Sie dar. Die Risiken sind als sehr gering einzuschätzen.

Mit Ihrer Unterschrift am Ende des Dokuments bezeugen Sie, dass Sie freiwillig teilnehmen und dass Sie die Inhalte des gesamten Dokuments verstanden haben.

Clinica Holistica Engiadina SA
Plaz 40, 7542 Susch, Schweiz



Detaillierte Information

1. Ziel und Auswahl

Unser Forschungsvorhaben bezeichnen wir in dieser Informationsschrift als *Forschungsprojekt*. Wenn Sie an diesem Forschungsprojekt teilnehmen, sind Sie eine *Teilnehmerin* bzw. ein *Teilnehmer*.

In diesem Forschungsprojekt wollen wir untersuchen, wie erschöpft Betroffene mit Stressfolgeerkrankungen sind und welche Veränderungen über den Verlauf der Therapie auftreten. Mit einem Elektrokardiogramm kann die Herzratenvariabilität gemessen werden. Die Herzratenvariabilität zeigt, wie flexibel der Körper auf Stress reagieren kann. Sie können sich die Herzratenvariabilität vorstellen wie eine Waage, die anzeigt, ob Stress und Erholung in einem ausgeglichenen Verhältnis stehen. Bewegung kann die Herzratenvariabilität beeinflussen. Wir wissen noch wenig darüber, wie genau die Herzratenvariabilität und Bewegung mit den Symptomen der Stressfolgeerkrankung zusammenhängen. Wir möchten erstens herausfinden, ob die Herzratenvariabilität ein geeignetes Messinstrument ist, um den Schweregrad der Symptome zu messen. Zweitens möchten wir analysieren, welchen Einfluss die Bewegung und der Schlaf auf die Erschöpfung haben. Drittens möchten wir untersuchen, wie sich die Symptome, Herzratenvariabilität, Bewegung, und der Schlaf über den Verlauf der stationären Behandlung verändern. Dadurch kann die Therapie von Stressfolgeerkrankungen langfristig optimiert werden.

Wir fragen Sie an, da alle Personen teilnehmen können, die aufgrund von Depressionen oder Anpassungsstörungen und Burnout in der Clinica Holistica Engiadina behandelt werden, zwischen 18 und 65 Jahre alt sind, ein Smartphone besitzen und gut Deutsch verstehen.

Wenn Sie eines oder mehrere nachfolgenden Kriterien erfüllen, können Sie **leider nicht** an der Studie teilnehmen:

- Vorhandensein von weiteren psychiatrischen Störungen, zum Beispiel: posttraumatische Belastungsstörung sowie Angst- und Panikstörung
- Aktuelle Einnahme von Antiarrhythmika-Medikamenten und trizyklische Antidepressiva
- Herz-Kreislaufkrankungen wie instabile Herzinsuffizienz, Herzinfarkt oder Schlaganfall innerhalb der letzten sechs Monate
- Diabetes mellitus Typ 1 und 2 mit klinisch geprüfter kardiovaskulärer autonomer Neuropathie, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, laufende Krebsbehandlung, mittelschwere bis schwere chronische Nierenerkrankung, aktuelle Essstörung, übermäßiger Drogen- oder Alkoholmissbrauch
- Bekannte Schwangerschaft

2. Allgemeine Informationen

Für das Forschungsprojekt werden 153 Patienten, die zur stationären Therapie in der Clinica Holistica Engiadina behandelt werden, gesucht. Das Forschungsprojekt wird von der Universität Basel unter der Leitung von Professor Dr. Arno Schmidt-Trucksäss betreut. Die Projekt-Leitung hat Chefarzt Dr. Thomas Russmann.

Wenn Sie an unserem Forschungsprojekt teilnehmen, erklären Sie sich dazu bereit während Ihres Aufenthaltes in der Clinica Holistica an insgesamt fünf Untersuchungen teilzunehmen. Die Untersuchungen finden in Ihrer ersten und letzten Therapie-Woche statt. In diesen beiden Wochen, möchten wir Sie außerdem bitten, zwei zusätzliche kurze Fragebögen auszufüllen und ein Elektrokardiogramm für die 24-Stunden Messung der Herzratenvariabilität zu tragen. Darüber hinaus erklären Sie sich dazu bereit, während des Spitalaufenthalts eine Fitnessuhr zu tragen und Ihre Erschöpfung, Stimmung und Anspannung täglich am Abend auf ihrem Smartphone einzuschätzen. Für unser Forschungsprojekt ist es notwendig, Ihre Krankenakte zu sichten. Dies dient dazu, den Krankheitsverlauf genau charakterisieren zu können. Daten, die als Teil der Routineerhebungen vor oder während des Aufenthaltes in der Clinica Holistica Engiadina erhoben werden (Fragebögen zu psychischen Symptomen, ärztliche und sportwissenschaftliche

Clinica Holistica Engiadina SA
Plaz 40, 7542 Susch, Schweiz



Untersuchungen mit Informationen zu Diagnosen, Body Maß Index, Medikation, Trainingsparameter), werden für das Forschungsprojekt verwendet.
Die Studienteilnahme während Ihres bis zu 8-wöchigen Aufenthaltes bedarf einen Gesamtaufwand von ca. 6 Stunden. Die Untersuchungstermine werden in ihren Plan integriert, sodass Sie Ihrer regulären Behandlung optimal nachgehen können.

Wir machen dieses Forschungsprojekt so, wie es die Gesetze in der Schweiz vorschreiben. Außerdem beachten wir alle international anerkannten Richtlinien. Die zuständige Ethikkommission hat das Forschungsprojekt geprüft und bewilligt.

3. Ablauf
Die erste Untersuchung findet einen Tag nach der Vorstellung des Forschungsprojektes statt. Bei dieser Untersuchung geben Sie freiwillig das Einverständnis zur Teilnahme. Danach nehmen Sie an einem Interview teil, bei dem geprüft wird, ob Sie an den Untersuchungen teilnehmen können. Wenn dies möglich ist, finden die weiteren Untersuchungen nach dem ersten Wochenende nach Ihrer Anreise statt. Damit möchten wir Ihnen genügend Zeit zum Ankommen in der Klinik geben. Der genaue Untersuchungsablauf inklusiver zeitlicher Aufwand in Minuten wird in der folgenden Tabelle erklärt:

Woche 1			
Tag	Untersuchung	Zeit	Inhalt
Freitag	Interview	45	Bevor das Interview beginnt, wird der Ablauf des Forschungsprojektes erklärt. Sie können Fragen zu dem Forschungsprojekt stellen und Ihre Einverständniserklärung geben. Danach werden Ihnen Fragen über psychiatrische Nebenerkrankungen gestellt. Dadurch möchten wir sichergehen, dass alle Kriterien für die Teilnahme erfüllt werden. Ausserdem befragen wir Sie nach Ihrer körperlichen Aktivität vor Ihrem Eintritt in die Klinik. Bitte bringen Sie ihr Smartphone mit, sodass die App für das tägliche Einschätzen der Erschöpfung, Stimmung und Anspannung gestartet werden kann. Sie erhalten ausserdem die Fitnessuhr und schriftliche Informationen zur Uhr.
Wochenende	Zwei Fragebögen: Burnout und Stimmung	15	Die zwei zusätzlichen Fragebögen können Sie online auf Ihrem Smartphone beantworten. Hierfür erhalten Sie einen QR-Code. Falls Sie die Fragebögen nicht auf Ihrem Smartphone ausfüllen möchten, können Sie die Fragebögen auch auf Papier ausfüllen. Sie haben das gesamte Wochenende dafür Zeit.
Dienstag Morgen	Morgen-Messung	45	Am Anfang der Untersuchung beantworten Sie 12 Fragen zu Ihrer aktuellen Stimmung. Danach erfolgt die Messung der Herzratenvariabilität und Gesundheit der Blutgefässe in Rückenlage für 15 Minuten. Die Gesundheit Ihrer Blutgefässe wird mittels Blutdruckmanschette gemessen. Das Elektrokardiogramm misst die Herzratenvariabilität. Nachdem Sie 15 Minuten ruhig gelegen haben, wird die Messung für 6 Minuten im Stehen beendet.
Dienstag Vormittag	Tests	60	Beim submaximalen Ausdauer-test messen wir Ihre Ausdauerleistungsfähigkeit und Herzratenvariabilität. Submaximal bedeutet, dass Sie nicht an Ihre Leistungsgrenze gehen müssen. Für den Test fahren Sie 6 Minuten auf einem Fahrradergometer mit einem Elektrokard-

Clinica Holistica Engiadina SA
Plaz 40, 7542 Susch, Schweiz



Tag	Untersuchung	Zeit	Inhalt
			diogramm auf einer gleichbleibenden Stufe, die Sie etwas anstrengen wird. Am Ende des Tests kann Ihre maximale Ausdauerleistungsfähigkeit berechnet werden. Für den Gleichgewichtstest messen wir wie lange Sie auf einem Bein stehen können, mit offenen und geschlossenen Augen. Ausserdem messen wir, wie schnell Sie 10-mal von einem Stuhl aufstehen können und wie stark Sie ein Handkraftmessgerät zusammen-drücken können. Die kognitiven Tests erledigen Sie an einem Computer. Getestet wird, wie gut Ihre Aufmerksamkeit, Erinnerung, Schnelligkeit und Ihr Gedächtnis funktionieren.
Dienstag Nachmit- tag	Start 24-Stunden Elektrokardio- gramm	10	Tragen eines leichten Elektrokardiogrammes, das mit drei Elektroden am Oberkörper befestigt ist. Hierfür wird ggf. die Brustbehaarung rasiert. Sie können den Tag wie gewohnt fortsetzen. Sie werden gebeten, Ihre Einschlaf- und Aufwachzeit zu dokumentieren. Nach 24 Stunden geben Sie das Elektrokardiogramm bei der Prüfperson ab.

Wochen 1-bis zu 8

24 Stunden an bis zu 52 Tagen	Messung des Schlafs und der Bewegung über eine Fitness-Uhr am Handgelenk. Sie tragen die Uhr wie ein gewöhnliches Armband und können an den Therapien wie gewohnt teilnehmen. Auf Ihrem Plan werden Sie einmal in der Woche daran erinnert, die Uhren für das Aufladen des Akkus bei der Prüfperson abzugeben.
1 Minute pro Tag an bis zu 52 Tagen	Tägliches Einschätzen Ihrer Erschöpfung, Stimmung und Anspannung über eine App auf Ihrem Smartphone. Die App erinnert Sie per Push-Benachrichtigung an das tägliche Ausfüllen am Abend.

Austrittswoche

Tag	Untersuchung	Zeit	Inhalt
Wochen- ende	Fragebogen zur Stimmung	7	Der Ablauf der Untersuchungen erfolgt wie in der ersten Woche. Dadurch können Ihre Werte mit dem Beginn der Therapie verglichen werden. Den Fragebogen zum Burnout füllen Sie nicht erneut aus, da sich die Fragen auf die Zeit vor der Therapie beziehen.
Montag Morgen	Morgen-Messung	45	
Montag Vormit- tag	Tests	60	
Montag Vormit- tag	Start 24-Stunden Elektrokardio- gramm	10	

Die Ergebnisse der Studie werden voraussichtlich 2024 erfolgen. Es kann sein, dass wir Sie von dem Forschungsprojekt vorzeitig ausschliessen müssen. Das kann zum Beispiel deshalb geschehen, weil Medikamente angesetzt wurden, die die Messung der Herzratenvariabilität beeinflussen können.

Clinica Holistica Engiadina SA
Plaz 40, 7542 Susch, Schweiz



4. Nutzen

Wenn Sie bei diesem Forschungsprojekt mitmachen, kann Ihnen das möglicherweise helfen Ihre Erschöpfung besser zu verstehen. Durch die Tests wissen Sie, ob sich Ihr Gleichgewicht, die Kraft- und Ausdauerleistungsfähigkeit sowie kognitiven Fähigkeiten verändert haben. Dies kann Ihnen helfen einzuschätzen, wie es nach der Therapie für Sie im Alltag weitergeht. Es kann aber auch sein, dass die Teilnahme keinen Nutzen mit sich bringt. Die Ergebnisse können wichtig sein für andere Personen, die dieselbe Krankheit haben. Mit Ihrer Teilnahme können wir die Behandlung von Betroffenen verbessern.

5. Freiwilligkeit und Pflichten

Sie nehmen freiwillig teil. Wenn Sie nicht an diesem Forschungsprojekt teilnehmen oder später Ihre Teilnahme zurückziehen wollen, müssen Sie dies nicht begründen. Ihre Behandlung ist unabhängig von Ihrem Entscheid gewährleistet.

Pflichten

Wenn Sie an diesem Forschungsprojekt teilnehmen, werden Sie gebeten die folgenden **Regeln** einzuhalten:

- Die Vorgaben und Anforderungen des Forschungsprojektes einzuhalten.
- Für die Untersuchung am Morgen nüchtern zu erscheinen. Führen Sie am Vortag und am Morgen vor der Morgen-Messung bitte kein intensives Training durch und nehmen sie die letzten Mahlzeiten um 22 Uhr ein. Verzichten Sie auf das Rauchen 30 Minuten vor der Untersuchung.
- Teilen Sie uns mit, falls es technische Probleme bei der 24-Stunden Messung mit dem Elektrokardiogramm, Nutzung der App über ihr Smartphone oder dem Tragen der Fitnessuhr geben sollte.
- Ihre Prüfperson über den Verlauf der Erkrankung zu informieren und neue Symptome, neue Beschwerden und Änderungen im Befinden zu melden.

6. Risiken und Belastungen

Durch das Forschungsprojekt sind Sie nur geringfügigen Risiken ausgesetzt. Alle Untersuchungen werden in einer sicheren und kontrollierten Umgebung von qualifizierten Fachpersonen durchgeführt. Das Beantworten von Fragen in dem Interview kann für manche Personen belastend sein. Wir sorgen für ein vertrauensvolles Interview und können bei Bedarf ein Kriseninterventionsgespräch organisieren. Der Ausdauerstest bringt Sie nicht an Ihre Leistungsgrenze. Nach dem Test werden sich die Beine sicherlich müde anfühlen. In seltenen Fällen können die Klebeelektroden des Elektrokardiogrammes die Haut irritieren. Die Klebeelektroden sind für die Messung der Herzratenvariabilität nötig. Das Tragen der Fitnessuhr wird Sie nicht einschränken und stellt kein Risiko dar. Dies gilt auch für die Untersuchung der kognitiven Fähigkeit und Gesundheit der Arterien. Das tägliche Einschätzen der Erschöpfung, Stimmung und Anspannung über die App dauert weniger als eine Minute. Das tägliche Einschätzen der Erschöpfung kann für manche Personen belastend sein. Trifft dies auf Sie zu, teilen Sie dies bitte der Prüfperson mit. Für Frauen, die schwanger werden können: Sollten Sie während des Forschungsprojekts schwanger werden, müssen Sie Ihre Projektleitung informieren und dürfen nicht weiter an dem Forschungsprojekt teilnehmen. Die Projektleitung wird mit Ihnen das weitere Vorgehen besprechen.

7. Alternativen

Wenn Sie nicht an diesem Forschungsprojekt teilnehmen möchten, hat dies keine Auswirkungen auf Ihre Behandlung.

8. Ergebnisse

Es gibt

1. individuelle Ergebnisse des Forschungsprojekts, die Sie direkt betreffen,
2. individuelle Ergebnisse des Forschungsprojekts, die zufällig entstehen (sogenannte Zufallsergebnisse)

Clinica Holistica Engiadina SA
Plaz 40, 7542 Susch, Schweiz



3. objektive End-Ergebnisse des gesamten Forschungsprojekts.

Zu 1: Die Prüfperson wird Sie im Verlauf des Projekts über alle für Sie persönlich wichtigen, neuen Ergebnisse und Erkenntnisse informieren. Sie werden mündlich und schriftlich informiert und können dann erneut entscheiden, ob Sie an dem Projekt weiter teilnehmen möchten.

Zu 2: Zufallsbefunde sind sogenannte „Begleit-Ergebnisse“, also Ergebnisse, nach denen man nicht explizit geforscht hat, sondern die zufällig gefunden werden. Bei Zufallsbefunden werden Sie informiert, wenn diese Befunde relevant für Ihre Gesundheit sind. Das bedeutet, dass solche Befunde Ihnen dann mitgeteilt werden, wenn man zufällig eine bislang nicht bekannte Erkrankung festgestellt hat oder eine noch nicht aufgetretene Erkrankung durch Vorbeugung verhindern kann. Wenn Sie darüber nicht informiert werden wollen (sog. Recht auf Nicht-Wissen), sprechen Sie bitte mit Ihrer Prüfperson.

Zu 3: Die Prüfperson kann Ihnen am Ende des Forschungsprojekts eine Zusammenfassung der Gesamtergebnisse zukommen lassen.

9. Vertraulichkeit von Daten

9.1. Datenverarbeitung und Verschlüsselung

Für dieses Forschungsprojekt werden Daten zu Ihrer Person und Gesundheit erfasst und bearbeitet, teilweise in automatisierter Form. Bei der Datenerhebung werden Ihre Daten verschlüsselt. Verschlüsselung bedeutet, dass alle Bezugsdaten, die Sie identifizieren könnten (Name, Geburtsdatum etc.), gelöscht und durch einen Code ersetzt werden. Personen, die keinen Zugang zu dieser Schlüssel-Liste haben, können keine Rückschlüsse auf Ihre Person ziehen. Die Schlüssel-Liste bleibt immer in der Clinica Holistica Engiadina. Nur sehr wenige Fachpersonen werden Ihre unverschlüsselten Daten sehen und zwar nur, um Aufgaben im Rahmen des Forschungsprojekts zu erfüllen. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht. Sie als teilnehmende Person haben das Recht auf Einsicht in Ihre Daten.

9.2. Datenschutz

Alle Vorgaben des Datenschutzes werden streng eingehalten. Es ist möglich, dass Ihre Daten in verschlüsselter Form, zum Beispiel für eine Publikation, übermittelt werden müssen und anderen Forschern zur Verfügung gestellt werden können. Wenn gesundheitsbezogene Daten vor Ort gelagert werden, handelt es sich um eine Datenbank für Forschungszwecke. Daten, die über die Psymate App über Ihre tägliche Erschöpfung, Stimmung und Anspannung gesammelt werden, werden verschlüsselt entsprechend der Bestimmungen der Allgemeinen Datenschutzverordnung auf einem sicheren Server in Belgien gespeichert. (ECS International B. V. Walburg 12, 6225 CM Amby-Maastricht, the Netherlands; PsyRed™ database; Datensicherung max. 5 Jahre). Der Sponsor ist dafür verantwortlich zu sorgen, dass im Ausland die gleichen Standards wie in der Schweiz eingehalten werden.

9.3. Datenschutz bei Weiterverwendung

Ihre Daten könnten für die Beantwortung von anderen Fragestellungen zu einem späteren Zeitpunkt wichtig sein und später an eine andere Datenbank in der Schweiz oder ins Ausland für noch nicht näher definierte Untersuchungen versandt und verwendet werden. Diese andere Datenbank muss die gleichen Standards einhalten wie die Datenbank zu diesem Projekt. Für diese Weiterverwendung bitten wir Sie, ganz am Ende dieses Dokuments eine weitere Einwilligungserklärung zu unterzeichnen. Diese zweite Einwilligung ist unabhängig von der Teilnahme an diesem Projekt.

9.4. Einsichtsrechte bei Kontrollen

Dieses Forschungsprojekt kann durch die zuständige Ethikkommission überprüft werden. Die Projektleitung muss dann Ihre Daten für solche Kontrollen offenlegen. Alle müssen absolute Vertraulichkeit wahren.

Clinica Holistica Engiadina SA
Platz 40, 7542 Susch, Schweiz



10. Rücktritt

Sie können jederzeit von dem Forschungsprojekt zurücktreten. Die bis dahin erhobenen Daten werden in diesem Fall allerdings noch verschlüsselt ausgewertet. Nach der Auswertung werden Ihre Daten anonymisiert. Die Schlüsselzuordnung wird vernichtet, so dass danach niemand mehr erfahren kann, dass die Daten ursprünglich von Ihnen stammten. Dies dient vorrangig dem Datenschutz.

11. Entschädigung

Wenn Sie bei diesem Forschungsprojekt mitmachen, bekommen Sie dafür ein kleines Geschenk als Dankeschön. Es entstehen Ihnen oder Ihrer Krankenkasse keine Kosten durch die Teilnahme.

12. Haftung

Die Clinica Holistica Engiadina hat das Forschungsprojekt veranlasst und ist für die Durchführung verantwortlich. Die Risiken für eine Studienteilnahme sind minimal. Falls Sie durch das Forschungsprojekt einen Schaden erleiden sollten, haftet die Clinica Holistica Engiadina, ausser für leichte und temporäre Schäden, die im Verlauf der Untersuchung nach wissenschaftlichem Wissen zu erwarten sind. Die Voraussetzungen und das Vorgehen sind gesetzlich geregelt. Falls Sie einen Schaden erlitten haben, wenden Sie sich bitte direkt bei der unten aufgeführten Prüfperson.

13. Finanzierung

Das Forschungsprojekt wird überwiegend von der Clinica Holistica Engiadina bezahlt. Darüber hinaus wird das Projekt durch das Department für Sport, Bewegung und Gesundheit der Universität Basel unterstützt.

14. Kontaktperson(en)

Sie dürfen jederzeit Fragen zur Projektteilnahme stellen. Auch bei Unsicherheiten, die während des Forschungsprojekts oder danach auftreten, wenden Sie sich bitte an:

Wiebke Turner
Prüfperson
Doktorandin an der Clinica Holistica Engiadina
Platz 40
CH-7542 Susch
Tel.: +41 81 300 26 75
wiebke.turner@clinica-holistica.ch

Dr. Thomas Russmann
Leiter des Forschungsprojektes
Ärztlicher Direktor und Chefarzt
Platz 40
CH-7542 Susch
Tel.: +41 81 300 20 37
Thomas.Russmann@clinica-holistica.ch
Prof. Dr. med. Arno Schmidt-Trucksäss
Sponsor
Departements Leiter, Ordinarius für Sportmedizin, Leiter Sportmedizin
Sport- und Bewegungsmedizin
Departement für Sport, Bewegung und Gesundheit, Universität Basel
Grosse Allee 6, CH-4052 Basel
Tel.: +41 61 207 47 40;
arno.schmidt-trucksass@unibas.ch

Bei medizinischen Notfällen während Ihres Aufenthaltes in der Clinica Holistica Engiadina können Sie sich an den Medizinischen Stützpunkt wenden.

Clinica Holistica Engiadina SA
Platz 40, 7542 Susch, Schweiz



Einwilligungserklärung

Schriftliche Einwilligungserklärung zur Teilnahme an einem Forschungsprojekt
Bitte lesen Sie dieses Formular sorgfältig durch. Bitte fragen Sie, wenn Sie etwas nicht verstehen oder wissen möchten. Für die Teilnahme ist Ihre schriftliche Einwilligung notwendig.

BASEC-Nummer (nach Einreichung):	2022-01871
Titel des Forschungsprojekts (wissenschaftlich und Laiensprache):	Herzratenvariabilität, Bewegung und Erschöpfung in der stationären Therapie von Stressfolgeerkrankungen
Verantwortliche Institution (Projektleitung mit Adresse):	Clinica Holistica Engiadina Platz 40 CH-7542 Susch
Ort der Durchführung:	Clinica Holistica Engiadina Platz 40 CH-7542 Susch
Leiterin/Leiter des Forschungsprojekts am Studienort: Name und Vorname in Druckbuchstaben:	Chefarzt Dr. Thomas Russmann
Teilnehmerin/Teilnehmer: Name und Vorname in Druckbuchstaben: Geburtsdatum:	

- Ich wurde von der unterzeichnenden Projektleitung mündlich und schriftlich über den Zweck, den Ablauf des Forschungsprojekts, über mögliche Vor- und Nachteile sowie über eventuelle Risiken informiert.
- Ich nehme an diesem Forschungsprojekt freiwillig teil und akzeptiere den Inhalt der zum oben genannten Forschungsprojekt abgegebenen schriftlichen Information. Ich hatte genügend Zeit, meine Entscheidung zu treffen.
- Meine Fragen im Zusammenhang mit der Teilnahme an diesem Forschungsprojekt sind mir beantwortet worden. Ich behalte die schriftliche Information und erhalte eine Kopie meiner schriftlichen Einwilligungserklärung.
- Ich bin einverstanden, dass die zuständigen Fachleute der Projektleitung und der für dieses Forschungsprojekt zuständigen Ethikkommission zu Prüf- und Kontrollzwecken in meine unverschlüsselten Daten Einsicht nehmen dürfen, jedoch unter strikter Einhaltung der Vertraulichkeit.
- Bei Ergebnissen oder Zufallsbefunden, die direkt meine Gesundheit betreffen, werde ich informiert. Wenn ich das nicht wünsche, informiere ich meine Prüfperson.
- Ich weiß, dass meine gesundheitsbezogenen und persönlichen Daten nur in verschlüsselter Form zu Forschungszwecken für dieses Forschungsprojekt weitergegeben werden können (auch ins Ausland). Der Sponsor gewährleistet, dass der Datenschutz nach Schweizer Standard eingehalten wird.
- Ich kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen von der Teilnahme zurücktreten. Meine weitere Behandlung ist unabhängig von der Teilnahme am Forschungsprojekt gewährleistet. Die bis dahin erhobenen Daten werden für die Auswertung des Forschungsprojekts noch verwendet.
- Die Institution Clinica Holistica Engiadina haftet für allfällige Schäden.
- Ich bin mir bewusst, dass die in der Informationsschrift genannten Pflichten einzuhalten sind. Im Interesse meiner Gesundheit kann mich die Projektleitung jederzeit ausschließen.

Clinica Holistica Engiadina SA
Plaz 40, 7542 Susch, Schweiz



Ort, Datum	Unterschrift Teilnehmerin/Teilnehmer
------------	--------------------------------------

Bestätigung der der Prüfperson: Hiermit bestätige ich, dass ich dieser Teilnehmerin/diesem Teilnehmer Wesen, Bedeutung und Tragweite des Forschungsprojekts erläutert habe. Ich versichere, alle im Zusammenhang mit diesem Forschungsprojekt stehenden Verpflichtungen gemäß in der Schweiz geltenden Rechts zu erfüllen. Sollte ich im Verlauf des Forschungsprojekts von Aspekten erfahren, welche die Bereitschaft der Teilnehmerin/des Teilnehmers an dem Forschungsprojekt beeinflussen könnten, werde ich sie/ihn umgehend darüber informieren.

Ort, Datum	Name und Vorname der Prüfperson in Druckbuchstaben Turner Wiebke Unterschrift der Prüfperson
------------	--

Clinica Holistica Engiadina SA
Plaz 40, 7542 Susch, Schweiz



Einwilligungserklärung für Weiterverwendung von Daten in verschlüsselter Form

BASEC-Nummer (nach Einreichung):	2022-01871
Titel des Forschungsprojekts (wissenschaftlich und Laiensprache):	Herzratenvariabilität, Bewegung und Erschöpfung in der stationären Therapie von Stressfolgeerkrankungen
Teilnehmerin/Teilnehmer: Name und Vorname in Druckbuchstaben: Geburtsdatum:	

Ich erlaube, dass meine verschlüsselten Daten aus diesem Forschungsprojekt für die medizinische Forschung weiterverwendet werden dürfen.

Ich habe verstanden, dass die Daten verschlüsselt sind und der Schlüssel sicher aufbewahrt wird. Die Daten können im In- und Ausland an andere Daten- und Biobanken zur Analyse gesendet werden, wenn diese dieselben Standards wie in der Schweiz einhalten. Alle rechtlichen Vorgaben zum Datenschutz werden eingehalten.

Ich entscheide freiwillig und kann diesen Entscheid zu jedem Zeitpunkt wieder zurücknehmen. Wenn ich zurücktrete, werden meine Daten anonymisiert. Ich informiere lediglich meine Projektleitung und muss diesen Entscheid nicht begründen.

Normalerweise werden alle Daten gesamthaft ausgewertet und die Ergebnisse zusammenfassend publiziert. Sollte sich ein für meine Gesundheit wichtiges Ergebnis ergeben, ist es möglich, dass ich kontaktiert werde. Wenn ich das nicht wünsche, teile ich es meiner Projektleitung mit.

Wenn Ergebnisse aus den Daten kommerzialisiert werden, habe ich keinen Anspruch auf Anteil an der kommerziellen Nutzung.

Ort, Datum	Unterschrift Teilnehmerin/Teilnehmer
------------	--------------------------------------

Bestätigung der Prüfperson: Hiermit bestätige ich, dass ich dieser Teilnehmerin/diesem Teilnehmerin Wesen, Bedeutung und Tragweite der Weiterverwendung Daten erläutert habe.

Ort, Datum	Name und Vorname der Prüfperson in Druckbuchstaben Turner Wiebke Unterschrift der Prüfperson
------------	--