

Aus der Klinik für Neurologie (Direktorin: Prof. Dr. med. Daniela Berg)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Auswirkungen von Apathie bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom auf quantitative
Bewegungsparameter im nicht-standardisierten häuslichen Umfeld**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Maren Kristin Heller

aus **Wilhelmshaven**

Kiel 2020

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Walter Maetzler, Klinik für Neurologie

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Pühler, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie

Tag der mündlichen Prüfung: 26.03.2021

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 30.11.2020

gez.: Prof. Dr. med. Robert Göder, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
1 EINLEITUNG	1
1.1 Das idiopathische Parkinsonsyndrom	1
1.1.1 Definition und Pathophysiologie	1
1.1.2 Motorische Symptome	2
1.1.3 Nicht-motorische Symptome	5
1.1.4 Aktuelle Methoden zur Verlaufsbeurteilung	8
1.1.5 Aktivität, Apathie und Lebensqualität bei IPS-Patienten	9
1.1.6 Geschlechtsspezifische Unterschiede bei IPS-Patienten	10
1.2 Bewegungsmessung mit Sensoren	10
1.2.1 Bewegungsmessungen im häuslichen Umfeld	11
1.2.2 Technischer Hintergrund von Bewegungssensoren	11
1.3 Fragestellung und Hypothesen	13
2 MATERIAL UND METHODEN	14
2.1 ABCPD-Studie	14
2.1.1 Studienaufbau	14
2.1.2 Ethik	14
2.1.3 Studienprobanden	14
2.1.4 Studienablauf	15
2.1.5 Apathie Assessment	17
2.1.6 Beck-Depressions-Inventar II	18
2.1.7 Messungen im häuslichen Umfeld	18
2.2 Inertial Measurement Units (IMUs)	19
2.3 Algorithmus für die Detektion von Drehungen	21
2.4 Statistische Auswertung	21

3	ERGEBNISSE	23
3.1	Demographische und klinische Daten	23
3.1.1	Vergleichende Darstellung der Datensätze des Drehverhaltens von weiblichen und männlichen IPS-Patienten	24
3.1.2	Lineare Regressionsanalyse zwischen Apathie und Bewegungsparametern von weiblichen und männlichen IPS-Patienten	26
4	DISKUSSION	30
4.1	Einschränkungen und Potential der Arbeit	36
4.2	Ausblick	38
5	ZUSAMMENFASSUNG	39
	TABELLENVERZEICHNIS	40
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	41
	LITERATURVERZEICHNIS	42
	ANHANG	52
	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	62
	DANKSAGUNG	63
	VERÖFFENTLICHUNGEN	64

Die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit in dieser Arbeit verzichtet. In der Regel wird die männliche Schreibweise verwendet. Diese gilt auch für Menschen mit weiblichem Geschlecht oder anderer Geschlechtszuordnung.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

β -Koeff	β -Koeffizient
ω	Winkelgeschwindigkeit
ω_{\max}	Maximale Winkelgeschwindigkeit
ABCPD	<i>Non-demented Patients with Parkinson's Disease with and without low Amyloid-beta1-42 in Cerebrospinal Fluid</i>
Abeta1-42	Amyloid-beta1-42
AES	<i>Apathy Evaluation Scale</i>
AES _p -S	Deutschsprachige Übersetzung der <i>Apathy Evaluation Scale</i>
AES-I	<i>Apathy Evaluation Scale</i> , Fremd- bzw. Informanteneinschätzung
AES-S	<i>Apathy Evaluation Scale</i> , Selbsteinschätzung
BDI-II	Zweite Version des Beck-Depressions-Inventars
ComOn	<i>Cognitive and Motor Interactions in the Older Population</i>
FES-I	Internationale Version der <i>Falls Efficacy Scale</i>
FMRT	Funktionelle Magnetresonanztomografie
FOG	<i>Freezing of Gait</i>
GPS	Globales Positionsbestimmungssystem
H&Y	Hoehn & Yahr
HRQL	<i>Health-Related Quality of Life</i>
ICF	<i>International Classification of Function, Disability and Health</i>
IMUs	<i>Inertial Measurement Units</i>
IPS	Idiopathische Parkinson-Syndrom
L-Dopa	Levodopa
MDS	<i>Movement Disorder Society</i>
MDS-UPDRS	<i>Movement Disorder Society revised Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
MMST	Mini-Mental-Status-Test
OFC	Orbitofrontalkortex
TUG	<i>Timed Up and Go</i>
UKBBS	<i>United Kingdom Brain Bank Society</i>
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
Q-Q-Diagramm	Quantil-Quantil-Diagramm
ZNS	Zentralnervensystem

1 EINLEITUNG

1.1 Das idiopathische Parkinsonsyndrom

Der Name des Parkinsonsyndroms geht auf den englischen Arzt James Parkinson zurück, welcher 1817 erstmalig die Symptome des heutigen Parkinsonsyndroms beschrieb. In der Monographie „*An Essay on the Shaking Palsy*“ - auf Deutsch: „eine Abhandlung über die Schüttellähmung“ wird die typische Symptomkonstellation: Verlangsamung, Verarmung und Zittern benannt. Hierbei vermutete er als Ursache eine Störung im oberen Teil des Rückenmarks. Seine Erkenntnisse stützte er auf nur sechs Patienten, darunter drei eigene (1).

Seitdem wächst das Interesse in der Wissenschaft und in der Bevölkerung an dieser Erkrankung, denn sie gehört zu den häufigsten Krankheiten des Nervensystems. Genauer gesagt ist das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Alzheimer-Krankheit (2). Krankheitsfälle vor dem 50. Lebensjahr sind selten, während die Inzidenzen mit dem Alter stetig zunehmen. Eine Metaanalyse publiziert im Jahr 2014 berechnete eine Prävalenz zwischen dem 40. und dem 49. Lebensjahr von 0.04%, bei den über 60-Jährigen von 0.9% und bei den über 80-Jährigen von 1.9% (3). In Deutschland wird derzeit von circa 220000 erkrankten Menschen ausgegangen, dies entspricht 0.3% der Bevölkerung (4). Vorausgesagt wird, dass sich die Prävalenz bis 2030 in den 15 bevölkerungsreichsten Ländern verdoppeln wird (5).

1.1.1 Definition und Pathophysiologie

Das IPS ist eine chronische neurodegenerative Erkrankung, welche durch Veränderungen an einer Vielzahl von vor allem neuronalen Strukturen, allen voran in den Basalganglien, klinische Symptome zeigt. Vor allem der Verlust von melaninhaltigen Neuronen in der Substantia nigra führt zu einem Rückgang der Synthese des Dopamins (6) und damit zu relevanten Auswirkungen auf motorische und nicht-motorische Fähigkeiten der betroffenen Patienten. Dopamin ist ein Neurotransmitter des Zentralnervensystems (ZNS) und beeinflusst z.B. die Basalganglien-assoziierte Motorik.

Das IPS wurde bisher aufgrund von klinischen Symptomen, im engeren anhand der Kriterien der United Kingdom Brain Bank Society (UKBBS), diagnostiziert. Die Diagnose eines IPS wurde gestellt, wenn folgende Kriterien vorlagen: Bradykinese und mindestens eines der folgenden Kardinalsymptome: Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität. Zudem wurde auf Symptome überprüft, die eher für ein

atypisches Parkinsonsyndrom sprechen könnten. Folgende Hinweise sprechen für die Diagnose des IPS: unilateraler Beginn, persistierende Asymmetrien im Verlauf und gutes Ansprechen auf Levodopa (L-Dopa) (7).

Die aktuelle Lehrmeinung stützt sich auf neue diagnostische Kriterien der Movement Disorder Society (MDS). Sie hat diejenigen der UKBBS überarbeitet und damit die Diagnosesicherheit eines definitiven IPS erhöht (8). Sie wertet posturale Instabilität nicht mehr als Leitsymptom, da es meistens erst im späten Verlauf auftritt. Als Frühsymptom spricht es für alternative Diagnosen, wie zum Beispiel für ein atypisches Parkinsonsyndrom (8,9). Eine definitive Diagnose kann jedoch immer noch erst über eine pathologische Obduktion gesichert werden (11).

Abgesehen von den zuvor beschriebenen motorischen Kardinalsymptomen, kennzeichnen einige weitere motorische und nicht-motorische Symptome das IPS. Besonders das Bewusstsein für das Vorhandensein von alltagsrelevanten nicht-motorischen Symptomen, wie etwa der Apathie, steigt zunehmend (12).

1.1.2 Motorische Symptome

1.1.2.1 *Bradykinese*

Die Bradykinese ist das Hauptsymptom des IPS. Der Begriff ist letztendlich nicht klar definiert, beschreibt aber meist die Verlangsamung der Willkürmotorik, den Verlust der Amplitude und das Auftreten von Pausen während repetitiven Bewegungen (z.B. Pro- und Supination, „Glühbirne eindrehen“). In der Literatur werden auch häufig die Begriffe Akinese und Hypokinese verwendet, die beide typischerweise beim IPS auftreten. Die Akinese beschreibt meist die Hemmung des Bewegungsstarts und die Hypokinese die reduzierten Bewegungsamplituden per se. Eine Form der Hypokinese ist die Mikrographie, bei der eine Abnahme der Amplitude und eine erhöhte Variabilität der Handschrift sichtbar ist (13).

Bereits im Jahr 1925 wurde die Kardinalsymptomatik des IPS als Bewegungsarmut (heute am ehesten als Hypokinese zu verstehen) beschrieben (14). Dabei kommt es beispielsweise zu einem verringerten Gestikulieren, einer Tendenz stillzustehen und einer Abnahme der Blinzelfrequenz (15).

1.1.2.2 Tremor

Ein Tremor wird definiert als oszillierende Bewegungsstörung, bei der unwillkürliche Kontraktionen antagonistischer Muskelgruppen zu einem Muskelzittern führen. Bei circa 70% der IPS-Patienten ist bei Erkrankungsbeginn ein Ruhetremor sichtbar (16). Die Zitterbewegung ist typischerweise zuerst unilateral mit einer Frequenz von 4 bis 7 Hz und nimmt bei mentaler Anstrengung und psychischer Belastung und Stress zu (11). Sie befindet sich meist an den distalen Extremitäten. An den Händen wird sie vor allem als Supinations- und Pronationstremor beschrieben. Dabei kann sie jedoch ebenso an den Lippen, am Kinn, an den Beinen und am Kiefer auftreten (16).

1.1.2.3 Rigor

Ein Rigor ist definiert als Widerstandserhöhung während passiver Bewegungen der Extremitäten. Es gehört zu den hypokinetischen Bewegungsstörungen, bei dem ein erhöhter Ruhetonus der Muskeln samt ihrer Gegenspieler auffällig ist (15). Diese Koaktivierung lässt die Betroffenen von einer erhöhten Steifigkeit und funktionellen Beschwerden berichten (17). Klinisch kann eine verringerte Dehnung und das sogenannte „Zahnradphänomen“, ein ruckartiges Nachgeben der Muskulatur bei passiver Bewegung, beobachtet werden. Das Froment-Manöver ist ein klinisch diagnostischer Test, bei dem der Rigor verstärkt wird. Der Patient wird hierbei aufgefordert eine Willkürbewegung der kontralateralen Seite auszuführen (14,16). Ein Rigor kann zudem mit Haltungsdeformitäten und Schmerzen assoziiert sein: Es treten gehäuft Nackensteifigkeit und abnorme Flexionshaltungen auf, welche sich meist als Spätsymptom bemerkbar machen (16).

1.1.2.4 Posturale, Gang- und Gleichgewichtsstörung

Posturale (i.e. Haltungs-), Gang- und Gleichgewichtsstörungen treten ebenfalls sehr häufig im Rahmen eines IPS auf. Sie verringern die Mobilität und Unabhängigkeit (18), erschweren die Bewältigung des Alltags, führen zu Stürzen und erhöhen die Mortalität (19).

Der typische Gang eines (schon etwas fortgeschrittenen) IPS-Patienten zeigt sich langsam und oft schlurfend mit kleinen Schritten mit einer erhöhten Variabilität (20). Die Schrittlänge ist verkürzt und die Frequenz der Schritte erhöht. Die Ganghypokinese resultiert aus dem Defizit, Schrittlängen mit Hilfe von Kontrollmechanismen regulieren zu können (21). Die Doppelstützphase (*double limb support*)

ist proportional zum Gangzyklus verlängert (18). Hierbei wird die Zeit gemessen, in der sich beide Füße am Boden befinden. Der Oberkörper nimmt während des Stehens und Gehens oft eine nach vorne gebeugte Haltung ein, bei der eine Flexion von Nacken, Rumpf und Schulter sichtbar ist. Zudem ist oft ein asymmetrischer verminderter Armschwung zu beobachten (21,22).

Die Gleichgewichtsstörung ist ein motorisches Symptom, welches sich meist erst im Verlauf der Erkrankung zeigt und signifikant das Sturzrisiko der Patienten erhöht. Im Rahmen der klinischen Testung kann eine Retropulsionstendenz z.B. mit dem Pull-Test ermittelt werden. Bei diesem werden die Schultern des Patienten unerwartet nach vorne oder hinten gestoßen und die Ausgleichsbewegung beurteilt (16). Im Alltag treten Gleichgewichtsstörungen vor allem im Rahmen von Transitionen (also Aufstehen, Hinsetzen, siehe auch unten), aber auch bei Richtungsänderungen während des Gehens auf. Richtungsänderungen sind ein wichtiger Bestandteil der Mobilität. Eine physiologische Drehung erfordert eine komplexe Koordination der Extremitäten (24). Schwierigkeiten beim Drehen werden von circa 52–62% der IPS-Patienten berichtet (25). Die typischen Drehungen eines IPS-Erkrankten werden mit verringerter Geschwindigkeit und erhöhten Schrittzahl ausgeführt. Der Abstand zwischen den Füßen (*base of support*) ist während der Körperdrehung verkleinert. Es resultiert eine verringerte Stabilität. Zudem ist die Drehqualität von IPS-Patienten richtungsabhängig. Je nach der Richtung der Drehung unterscheiden sich die Anzahl der Schritte und die Drehgeschwindigkeit (24). Physiologisch kommt es bei einer Drehung zu einer Verlagerung von Segmenten in kranialer zu kaudaler Abfolge. Hierbei dreht sich zuerst der Schultergürtel, dann der Rumpf und zum Schluss die Hüfte. Bei einer typischen Drehung des IPS bleibt dagegen der Nacken und Rumpf tendenziell starr, sie wird daher auch oft als en bloc Drehung bezeichnet (26).

Ein Spätsymptom des IPS sind Blockaden während des Gehens. Diese werden auch als Freezing of Gait (FOG) bezeichnet. Sie treten gehäuft während Drehungen auf (27) und sind plötzliche Bewegungsakinesen (oder insuffiziente Bewegungsmuster), die weitere Bewegungen nach vorne verhindern (28). Eine definitive Ursache von FOG ist derzeit nicht bekannt, es dürften Einschränkungen von zentralen Regelkreisen eine Rolle spielen (29).

Stürze ereignen sich bei IPS-Patienten sehr häufig. Circa 61% der IPS-Patienten stürzen mindestens einmal pro Jahr (30). Diese Stürze ereignen sich meist während Drehungen und während des Gehens (31). Zusätzlich haben IPS-Patienten ein erhöhtes Risiko, bei Stürzen schwerwiegende Folgen zu erleiden, da die protektiven Haltungsreflexe durch die Erkrankung beeinträchtigt sind (32). Stürze während Drehungen sind besonders gefährlich, da sie häufiger z.B. zu Hüftfrakturen führen (31).

Transfers, wie das Hinsetzen aus einer stehenden oder das Hinstellen aus einer sitzenden Position, führen zu einer besonderen Herausforderung für IPS-Patienten. Knapp 80% berichten von Schwierigkeiten bei derartigen Bewegungen. Die mangelnde posturale Stabilität dürfte dabei eine relevante Rolle spielen (33).

1.1.3 Nicht-motorische Symptome

Häufig treten beim IPS eine Vielzahl von nicht-motorischen Symptomen auf (31,32), die durchaus auch schon vor den motorischen Symptomen bestehen können und für die Patienten eine starke Belastung darstellen. Zu den häufigsten neuropsychiatrischen Symptomen gehören: Apathie, Depressionen und Angst (15). Der genaue Mechanismus der Entstehung dieser Symptome ist bisher nicht vollständig geklärt. Man geht davon aus, dass eine Degeneration der Neurone außerhalb der Substantia nigra diese Symptome auslösen und weitere Transmittersysteme, z.B. jene die Noradrenalin und Acetylcholin enthalten, zumindest mitbeteiligt sind (35).

1.1.3.1 Apathie

Apathie ist ein sehr häufiges nicht-motorisches Symptom des IPS. In der Literatur wird die Prävalenz des Auftretens beim IPS zwischen 17 und 40% angegeben (36). Die Apathie bezeichnet eine verringerte Motivation in zielgerichtetem Verhalten, einen Mangel an Interesse und eine emotionale Gleichgültigkeit (15). Die Patienten zeigen typischerweise eine verringerte Initiative, sowie geminderte Anstrengung und reduzierte Ausdauer. Es manifestiert sich häufig einen Mangel an Spontaneität und einen frühen Rückzug aus Aktivitäten. Dabei sinkt die Sorge um die eigene Gesundheit und auch die Neugierde an neuen Erfahrungen und anderen Individuen (37).

Familienmitglieder von Erkrankten verstehen die Symptome der Apathie häufig als „Faulheit“ oder „trotziges Verhalten“. Die Betreuung von apathischen Patienten kann für die Betreuer belastend sein und ineffektiv wirken (37). Die Apathie wird oft mit der Depression verwechselt, die sich jedoch therapeutisch und prognostisch unterscheidet. Daher ist eine entsprechende Abgrenzung von Bedeutung. Etwa die Hälfte der Patienten mit Symptomen der Apathie leiden *nicht* an einer begleitenden Depression oder kognitiven Einschränkungen. Manche Symptome sprechen eher für eine Apathie und helfen bei der Differenzierung. Dazu gehören: geringes Interesse für neue Aktivitäten und

die Partizipation an Aktivitäten nur durch Unterstützung anderer sowie fehlender oder geringer Leidensdruck (36).

Die Ausprägung einer Apathie kann mit Hilfe der hierfür entwickelten *Apathy Evaluation Scale* (AES) gemessen werden (38). Sie eignet sich als Screening-Methode und die deutsche Übersetzung wurde bei dieser Arbeit angewandt (siehe Abschnitt 2.1.5).

Therapeutisch können individuelle Tagespläne mit abwechslungsreichen Aktivitäten und Gruppenerfahrungen eine Bereicherung für Patienten mit Apathie darstellen. Zudem kann die Familie als zusätzliche therapeutische Ressource fungieren, da die Patienten von der zielgerichteten Herangehensweise profitieren können (37). Im Jahr 2019 wurden die neusten Erkenntnisse für die medikamentöse Behandlung von Symptomen der Apathie veröffentlicht (39). Sie sprechen dem Acetylcholinesterasehemmer Rivastigmin einen Effekt zu. Der Dopaminagonist Piribedil ist wahrscheinlich ebenfalls effektiv. Bei einer Dosierung bis zu 300 mg/Tag konnte nach zwölf Wochen eine Reduktion der Apathie von 35% nachgewiesen werden (36). Die Teilnehmerzahlen waren der Studien waren jedoch bisher nicht groß genug, um Aussagen in klinischen Behandlungsleitlinien treffen zu können (39).

1.1.3.1.1 Zusammenhang zwischen Apathie und motorischen Symptomen

Mehrere Studien fanden einen Zusammenhang zwischen Apathie und der Ausprägung von motorischen Beeinträchtigungen. Die Ausprägung der motorischen Symptome wurde hierbei mittels des *Movement Disorder Society revised Unified Parkinson Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS, siehe Abschnitt 1.1.4) beurteilt. IPS-Patienten mit Apathie-Symptomen erzielten dabei einen höheren (schlechteren) Score. Diese Ergebnis zeigte sich auch nach Ausschluss von Patienten mit schweren depressiven Symptomen (40). Es wird daher von einer parallelen Entwicklung der pathologischen Vorgänge, die zur Ausbildung von Apathie und motorischen Symptomen im Gehirn führen, ausgegangen (41). Dafür sprechen auch aktuelle Ergebnisse aus der Alzheimer-Forschung, wo ein signifikanter Zusammenhang zwischen Apathie und verminderter motorischer Aktivität und schwereren Basalganglien-assozierten Zeichen gefunden wurde (38,39,40).

1.1.3.2 Depression und Angst

Depression und Angst gehören zu den häufigen nicht-motorischen Symptomen des IPS und treten oftmals begleitend mit Apathie auf (35).

Die Prävalenz der Depression beim IPS liegt bei circa 20–35% (36). Die Depression ist durch Schuldgefühle, Mangel an Selbstwertgefühl, Traurigkeit, Interessenverlust und Ermüdung charakterisiert (32,41). Für die klinische Diagnose müssen die Symptome an den meisten Tagen für mindestens zwei Jahre auftreten (37). Als Therapie eignen sich vermutlich die kognitive Verhaltens- oder Psychotherapie und Dopaminagonisten, wie Ropinirol und Pramipexol (32,33).

Die Prävalenz von Angstsymptomen beim IPS liegt bei circa 60% und damit höher als bei altersgematchten Personen ohne IPS (36). Sie kann sich als generelle Angststörung, Panikattacke oder einfache oder soziale Phobie präsentieren (37). Pharmakologisch können Benzodiazepine und Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer Angstsymptome lindern (35).

Beurteilt werden Depressionen und Angst durch neuropsychologische Testverfahren, wie beispielsweise der zweiten Version des Beck-Depressions-Inventars (BDI-II) und des Beck-Angst-Inventar (36). Diese sind Selbsteinschätzungsfragebögen, die die Schwere einer Depression bzw. einer Angststörung erfassen (siehe 2.1.6).

1.1.3.3 Kognitive Einschränkungen

Demenz tritt bei circa 40% der Patienten mit IPS auf. Dies entspricht einer 6-fach erhöhten Prävalenz im Vergleich zu gleichaltrigen Probanden ohne IPS-Erkrankung (32,41). Als Frühsymptom können sich exekutive Funktionsstörungen manifestieren (34). Diese beinhalten Störungen bei der Planung und Organisation von zielgerichtetem Verhalten, eine Beeinträchtigung der visuell-räumlichen Fähigkeiten und des Gedächtnisses (44). Risikofaktoren sind vorrangig ein hohes Lebensalter, eine lange Krankheitsdauer und ein hoher Schweregrad der (motorischen) Symptome (31,33).

1.1.3.4 Weitere nicht-motorische Symptome

Zu weiteren nicht-motorischen Symptomen gehören Einschränkungen im Bereich des autonomen Nervensystems. Dazu gehören orthostatische Hypotension, gastrointestinale Beschwerden, Harnkontrollstörungen und Hyperhidrosis (31,42). Sie sind wahrscheinlich durch die Funktionsstörung

von Kernen im Hirnstamm, wie dem Nucleus dorsalis nervi vagi und dem Nucleus ambiguus, verursacht (44).

Sensorische Symptome treten beim IPS ebenfalls gehäuft auf. Olfaktorische Funktionsstörungen werden von etwa 90% der Patienten berichtet und können bereits in Prodromalphasen der IPS detektiert werden (44). Zudem werden von IPS-Patienten gehäuft chronische Schmerzen und visuelle Dysfunktionen wahrgenommen (32,42).

1.1.4 Aktuelle Methoden zur Verlaufsbeurteilung

Die Einteilung des Schweregrads des IPS erfolgt häufig anhand der Stadien I bis V nach Hoehn & Yahr (H&Y) (46) (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Hoehn & Yahr-Stadien¹

Stadien	Beschreibung
I	Nur einseitige Symptome meist mit minimaler oder fehlender funktioneller Behinderung
II	Bilaterale Symptome ohne Beteiligung einer Gleichgewichtsstörung
III	Leichte bis mittlere funktionelle Behinderung, zusätzlich Einschränkung posturaler Reflexe (pathologischer Pull- Test), körperlich noch selbstständig
IV	Schwer behindernde Erkrankung, Möglichkeit ohne fremde Hilfe zu gehen und zu stehen
V	Ohne fremde Hilfe an Rollstuhl gebunden oder bettlägerig

Die Verlaufsbeurteilung erfolgt derzeit häufig durch den bereits oben erwähnten MDS-UPDRS (47), welcher auch nicht-motorische Symptome erfasst. Er ist weltweit die meist genutzte Skala zur Erfassung von IPS-assoziierten Symptomen. Er gliedert sich in vier Teilbereiche: Der erste Teilbereich umfasst eine Befragung zu kognitiven Funktionen, Verhalten und Stimmung. Im zweiten wird nach der Bewältigung von verschiedenen Aktivitäten des täglichen Lebens gefragt.

¹ Quelle: (46)

Der dritte Teil umfasst eine klinische motorische Untersuchung, die genaue Instruktionen beinhaltet. Der Untersucher beobachtet die Sprache, den Gesichtsausdruck, die Haltung und den Gang. Zudem wird der Erkrankte aufgefordert verschiedene willkürliche Feinbewegungen und rasch abwechselnde Bewegungsabläufe auszuführen. Hierbei handelt es sich zum Beispiel um rasches Tippen des Zeigefingers auf den Daumen und Pronations- und Supinationsbewegungen der Hände. Der vierte Abschnitt beinhaltet eine Befragung bezüglich Komplikationen während der Behandlung der Erkrankung. Die Fragen (*Items*) werden mit einer Punktzahl von 0 bis 4 bewertet und sind mit klinischen Bezeichnungen verknüpft. Dabei entspricht der Punktwert 0 keiner, 1 einer angedeutet vorhandenen, 2 einer leicht ausgeprägten, 3 einer mäßig ausgeprägten und 4 einer schwer ausgeprägten Beeinträchtigung der jeweiligen Funktion. Insgesamt beinhaltet der MDS-UPDRS 65 *Items* (43,44,45).

1.1.5 Aktivität, Apathie und Lebensqualität bei IPS-Patienten

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health-related quality of life*, HRQL) spielt in der aktuellen medizinischen Entwicklung eine Schlüsselrolle bei der Behandlung von Patienten, so auch bei IPS-Patienten (50). Sie beeinflusst therapeutische Entscheidungen und ist immer wieder ein primärer Endpunkt in klinischen Studien (51). Daher ist es von großer Bedeutung, Faktoren zu identifizieren die die Lebensqualität beeinflussen.

Die *World Health Organization* (WHO) hat 2001 ein Modell entwickelt, die internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (*International Classification of Function, Disability and Health*, *ICF-Modell*), welches das biopsychosoziale Krankheitsmodell als Grundlage hat. Ein Review von 2016 überprüfte die Einflussfaktoren auf HRQL bei der IPS-Erkrankung. Es zeigte sich dabei dass die HRQL vorrangig mit Aktivität, Behinderungen der Mobilität und Partizipation assoziiert ist (51). Auch Apathie zeigte sich in diesem systematischen Review als relevant HRQL-einschränkend.

Apathie und Stimmungseinschränkungen hatten in einer Studie von 2011 (50) den größten negativen Einfluss auf die HRQL von IPS-Patienten. Sie führten zu signifikant verringerter Lebensqualität im Vergleich zu Patienten ohne derartige nicht-motorische Symptome. Auch in einer Meta-Analyse, die die Assoziation von IPS-Symptomen mit HRQL untersuchte, zeigte sich Apathie als ein relevanter Faktor (52).

1.1.6 Geschlechtsspezifische Unterschiede bei IPS-Patienten

Das IPS wird circa 1.5 bis 2 mal so häufig bei Männern diagnostiziert und tritt in der Regel etwa zwei Jahre früher als bei Frauen auf (53). Es bestehen geschlechtsspezifische Unterschiede des IPS (54). Im Vergleich zu Männern zeigen weibliche IPS-Patienten eine stärkere Ausprägung von Bradykinese, Dyskinesien (55) und posturaler Instabilität. Frauen sind auch stärker in den alltäglichen Aktivitäten eingeschränkt (56), berichten häufiger von FOG (57), Tremor (53) und Schmerzen im Nacken und im unteren Rücken (58). Bei der Evaluation von HRQL zeigen die Frauen durchschnittlich niedrigere Werte und zudem eine höhere Prävalenz von Depressionen. Männliche IPS-Patienten dagegen berichten häufiger von Steifigkeit (56) und schätzen subjektiv ihre Initiative geringer ein (59).

1.2 Bewegungsmessung mit Sensoren

Die körperliche Funktion von älteren Patienten ist ein wichtiger Vorhersagefaktor für HRQL, zukünftige Stürze, körperliche Unabhängigkeit und den allgemeinen Gesundheitsstatus (60). Etwa 50% der IPS-Patienten (61) haben vor allem aufgrund ihrer Medikation nach mehrjähriger Erkrankung eine große, zeitliche Fluktuation ihrer Mobilität, inklusive ihres Ganges und ihrer Balance. Die motorischen Fluktuationen werden bisher im klinischen Alltag durch Interviews oder aber durch Fragebögen erfasst (62), in denen die Patienten nach der Einschätzung ihrer körperlichen Funktionen befragt werden. Interviews nach Selbsteinschätzung sind allerdings häufig mit Wahrnehmungs- und Erinnerungsverzerrungen vergesellschaftet. Die Einschätzung des Schweregrads der Erkrankung und das therapeutische Ansprechen werden in der Klinik durch standardisierte Beurteilungsskalen erfasst (63), welche jedoch ebenfalls durch subjektive Einschätzungen beeinflusst werden.

Technische Systeme, wie 3D Kameras, Kraftmessplatten und instrumentierte Einrichtungen, die zum Beispiel automatisch Fußabdrücke detektieren, liefern objektive (bzw. objektivere) Daten (als klinische Daten) und werden bereits unter standardisierten Bedingungen eingesetzt (64). Die Testergebnisse können sich jedoch durch unterschiedliche Alltagsgestaltung von Patienten relevant unterscheiden (siehe Abschnitt 1.2.1). Systeme, die Symptome zuverlässig und unter nicht-standardisierten Bedingungen messen können, sind besonders für IPS-Patienten wertvoll (65). Mit der Entwicklung von kostengünstigen Sensorsystemen, die z.B. Accelerometer und Gyroskopen beinhalten (z.B. häufig in Smartphones und Fitnessuhren routinemäßig eingebaut) und Globales Positionsbestimmungssystem (GPS) sind Bewegungsmessungen auch außerhalb von standardisierten Bedingungen ermöglicht worden. Diese werden bereits bei internistischen und orthopädischen Patienten eingesetzt (56,60).

Tragbare Bewegungssensoren können Positionsänderungen von Personen über längere Zeiträume aufzeichnen (64). Gemessen werden dabei Bewegungsparameter, wie zum Beispiel Schrittlänge, Schrittgeschwindigkeit, Stand- und Schwungphasen von Schritten wie auch Gangvariabilität (60).

Die Anwendbarkeit, Nützlichkeit, Zuverlässigkeit und die Validität von Bewegungssensorsystemen bei IPS-Patienten konnte bereits in mehreren Studien bestätigt werden. So konnte zum Beispiel ein einzelner Sensor auf Gruppenniveau IPS-Patienten mit Dyskinesien von IPS-Patienten ohne Dyskinesien trennen, und dies im klinischen wie auch häuslichen Umfeld (66).

Sensoren messen objektiv, kontinuierlich und unobtrusiv Bewegungen und die Mobilität. Die Messungen sind dabei weitgehend frei von subjektiven Verzerrungen und sensitiv für selbst geringe und zeitliche Veränderungen (63). Daher eignen sich derartige Sensoren auch sehr gut für die Detektion von Drehbewegungen, wie sie für diese Arbeit relevant sind.

1.2.1 Bewegungsmessungen im häuslichen Umfeld

Zurzeit finden Messungen von IPS-Patienten fast ausschließlich in standardisierten Bedingungen statt (67). Die Nachteile dabei sind, dass Probanden auf externe Zurufe des Untersuchers reagieren, Bewegungen isoliert ausgeführt werden und diese keinem bestimmten Zweck dienen. Die Messungen geben auch eher einen Eindruck von der Leistung die eine Person erreichen kann (*capacity measure*). Die Messung im häuslichen Umfeld misst eher die „alltägliche, aktuelle Funktion“ (*performance measure*) (60). Interessant ist dabei, dass die altersbedingte Abnahme der maximalen Leistungsfähigkeit nicht zwangsläufig Veränderungen der aktuellen Funktion hervorrufen muss (60). Standardisierte Tests spiegeln also nicht zwingend die Mobilität im häuslichen Umfeld wieder.

Die Nutzung neuer Technologie ermöglicht somit die Gewinnung von Daten von „unbeobachteten“ Patienten im Alltag. Dabei spielen Bedienerfreundlichkeit, Schulung über den Umgang mit den Sensoren und Unauffälligkeit (*unobtrusiveness*) eine wichtige Rolle, um eine hohe Akzeptanz der Patienten und valide Testergebnisse zu erhalten (63,64).

1.2.2 Technischer Hintergrund von Bewegungssensoren

Mit Hilfe von Bewegungssensoren sind objektive und detaillierte, quantitative Aussagen über die Bewegungen von IPS-Patienten möglich. Hierzu eignen sich Inertiale Messeinheiten (*Inertial Measurement Units*, IMUs). Diese bestehen meist aus einer Kombination von

Beschleunigungssensoren (Accelerometer) und Gyroskopen (siehe Abbildung 1 und weiter unten) auch oft auch begleitet von Magnetometern. Sie finden vor allem Verwendung in Flugzeugen, Maschinen und, wie bereits erwähnt, in Smartphones (65,66).

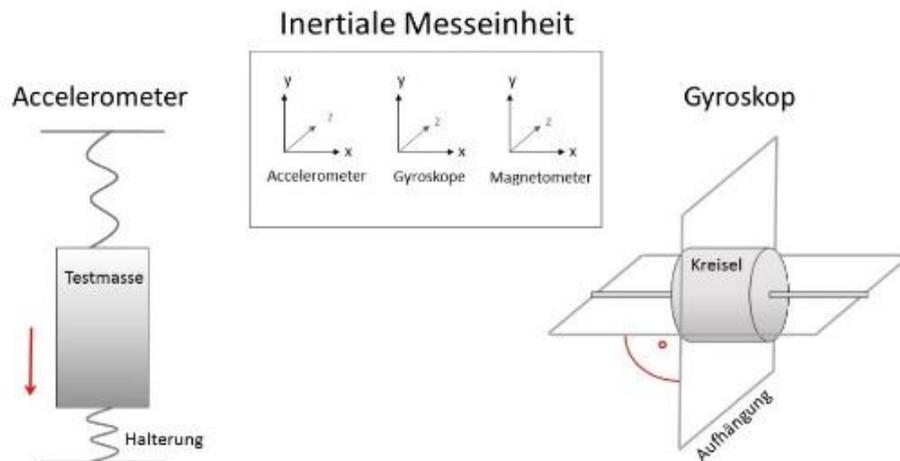


Abbildung 1: schematische Darstellung von Inertialen Messeinheiten, Accelerometern und Gyroskopen²

Die für diese Arbeit angewandten Algorithmen verrechneten die Daten eines 3D Accelerometers und eines 3D Gyroskops innerhalb einer Sensoreinheit. Accelerometer sind Sensoren, die Veränderungen der Linearbeschleunigung erfassen. Beschleunigung bezeichnet die zeitliche Änderung der Geschwindigkeit und wird mit Hilfe einer Testmasse im Sensor erfasst. Die Testmasse ist mit elastischen Halterungen befestigt. Bei Bewegung wirkt eine Trägheitskraft auf die konstante Masse, es erfolgt eine Verformung der Halterung. Die Auslenkung der Testmasse ist dabei proportional zur Beschleunigung (siehe Abbildung 1).

Gyroskope registrieren Drehbewegungen. Sie bestehen aus einem rotierenden Kreisel und zwei beweglichen Aufhängungen. Aufgrund der Drehimpulserhaltung behält der Kreisel seine Orientierung auch gegenüber Lageveränderungen bei. Die Aufhängungen hingegen verändern ihre Orientierung, sodass Winkeländerungen entstehen. Die zeitliche Änderung dieser entspricht der Messung von Winkelgeschwindigkeiten (ω) (siehe Abbildung 1) (65,66).

² Intern erstellte Abbildung

1.3 Fragestellung und Hypothesen

Wesentliche Merkmale des IPS sind motorische Symptome, wie Tremor, Rigor und Bradykinese und eine Mehrzahl von nicht-motorischen Symptomen, wobei die Apathie hinsichtlich Häufigkeit und Lebensqualitätseinschränkung eine wesentliche und bis dato wenig untersuchte Rolle spielt. Apathie wirkt sich direkt auf den Grad der Behinderung, auf die Pflegelast und auf Langzeitfolgen aus (71).

Aufgrund des in der Literatur erwähnten Zusammenhanges zwischen motorischen Symptomen und Apathie beim IPS ist das Ziel dieser Arbeit, den Zusammenhang zwischen Apathie und der Qualität des Drehverhaltens von IPS Patienten unter Alltagsbedingungen detaillierter zu untersuchen. Das Drehverhalten wurde für diese Arbeit gewählt, da gerade bei dieser Bewegung häufig Stürze auftreten und die Bewegung sehr oft im Alltag durchgeführt wird (72). Die Differenzierung zwischen weiblichen und männlichen IPS-Patienten erfolgt aufgrund von geschlechtsspezifischen Unterschieden im Krankheitsverlauf (siehe 1.1.6). Folgende Hypothesen werden untersucht:

Hypothese 1: Weibliche IPS-Patienten und männliche IPS-Patienten unterscheiden sich in ihrem Drehverhalten.

Hypothese 2: Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen Apathie und einzelnen quantitativen Bewegungsparametern des Drehverhaltens bei IPS Patienten, der sich bei weiblichen und männlichen IPS-Patienten unterscheidet.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 ABCPD-Studie

2.1.1 Studienaufbau

Die am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführte ABCPD-Studie (Nicht-demente Parkinsonpatienten mit niedrigem und normalem Amyloid-beta1-42 Wert im Liquor) wurde 2015 gestartet und gliedert sich in einen Querschnitts- und einen Longitudinalabschnitt. Sie untersucht motorische und kognitive Fähigkeiten bei IPS-Patienten. Der zuerst durchgeführte Querschnittsabschnitt untersuchte 700 Studienprobanden und teilte 100 IPS-Patienten aus diesem Pool basierend auf dem Liquor-chemisch definierten Verdacht auf Vorliegen von zerebraler Amyloid-beta-Pathologie (73) in zwei Kohorten à 50 Patienten in entsprechend negativ oder positiv für die darauffolgende prospektive Longitudinalstudie ein. Letztere Kohorten wurden dann longitudinal über 24 Monate beobachtet und deren kognitive und motorische Fähigkeiten getestet. Im Rahmen dieser Tests wurden Fragebögen zu Apathie ausgefüllt und bei insgesamt 39 Probanden Messungen im häuslichen Umfeld (siehe 2.1.5 und 2.1.7) durchgeführt.

2.1.2 Ethik

Die Ethik-Kommission des Universitätsklinikums in Tübingen hat die ABCPD-Studie mit der Projekt-Nummer: 686/2013BO1 beraten. Es wurden alle ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki befolgt (74). Alle Probanden haben vor den Assessments eine schriftliche Einwilligung unterschrieben.

2.1.3 Studienprobanden

Es wurden 700 IPS-Patienten aus der Ambulanz, der neurologischen Abteilung des Universitätsklinikums in Tübingen und durch Kontakte von praktizierenden Neurologen im Raum Tübingen und Stuttgart rekrutiert. Einschlusskriterien waren ein diagnostiziertes IPS laut der Kriterien der UKBBS (7), ein Alter zwischen 50 und 85 Jahren und eine ausreichende Handlungsfähigkeit und Selbstständigkeit des Patienten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer diagnostizierten Demenz, Hinweise auf eine Alkohol-, Drogen-, oder Medikamentenabhängigkeit und weitere

neurodegenerative Erkrankungen und sämtliche Kontraindikationen, die die Kommunikationsfähigkeiten beeinflussen und die Durchführung der Studie erschweren.

2.1.4 Studienablauf

Für den Querschnittsanteil wurden zunächst die Ein- bzw. Ausschlusskriterien überprüft. Eine Demenz wurde durch eine detaillierte neuropsychologische Untersuchung ausgeschlossen und es erfolgte ein medizinisches Anamnesegespräch und Untersuchungen auf motorische und nicht-motorische Beeinträchtigungen (75). Der Mini-Mental-Status-Test (MMST) ist als Screening-Instrument für kognitive Defizite für den klinischen Alltag entwickelt worden und wurde bei den Studienprobanden als globales kognitives Screening verwendet. Dieser Test beinhaltet neun Aufgabenkomplexe, bei denen der Proband sowohl Fragen beantworten, als auch einfache Tätigkeiten ausführen soll. Dabei werden in einem Interview die Orientierung, die Merkfähigkeit, die Aufmerksamkeit und das Rechnen getestet. Jede erfolgreich ausgeführte Aufgabe wird mit einem Punkt bewertet und am Ende werden die Punkte aufsummiert. Die Skala des Testes reicht von 0 bis 30 Punkten. Das Ergebnis von 30 Punkten bildet den Höchstwert und steht für eine uneingeschränkte kognitive Funktion, während das Ergebnis von 0 Punkten für eine schwerstmöglich geschädigte Funktion steht. Ergebnisse von 20 bis 25 Punkten sprechen für eine leichte, 10 bis 19 Punkten für eine mittelschwere und 0 bis 9 Punkte für eine schwere Demenz (76). Die internationale Version der *Falls Efficacy Scale* (FES-I) eruiert die Angst vor Stürzen und wurde als Selbsteinschätzungsfragebogen zur Prävention vor Stürzen entwickelt. Dieser wurde von den Studienprobanden der Studie ausgefüllt und besteht aus 16 *Items*, die die Angst vor Stürzen bei bestimmten Aktivitäten befragen. Dabei wird ein Punkt für keinerlei Bedenken, zwei Punkte für einige Bedenken, drei Punkte für ziemliche Bedenken und vier Punkte für sehr große Bedenken vergeben. Die Punkte der *Items* werden dabei summiert und sprechen bei einem hohen Ergebnis für eine ausgeprägte Angst zu stürzen (77).

Außerdem erfolgten bei jedem Studienprobanden eine Liquorpunktion und eine Blutabnahme. Im Liquor erfolgte eine Bestimmung des neurodegenerativen Markers Amyloid-beta1-42 (Abeta1-42) und eine Standardanalyse mit der Bestimmung von Zellanzahl, Protein- und Glukosewerten. Ziel der Studie war es zu überprüfen, ob eine stärkere Progression von kognitiven und motorischen Einschränkungen bei IPS-Patienten mit pathologischen Abeta1-42 Werten im Liquor auftreten. Dabei wurden alle Werte <600 pg/ml des Abeta1-42 Markers als positives (pathologisches) Testergebnis und >600 pg/ml als negatives Testergebnis definiert (78). Diese Fragestellung steht in dieser Arbeit im Hintergrund.

Die circa 18 Monate später durchgeführte Baseline-Untersuchung der Longitudinalstudien – darauf bezieht sich diese Arbeit – schloss 50 Studienprobanden mit positiven Abeta1-42 Testergebnissen und 50 weitere mit negativen Testergebnissen als Vergleichskohorte ein. Es wurden auch nach 12 und nach 24 Monaten Follow-up Visiten durch (nicht relevant für diese Arbeit). Im Rahmen der Baseline-Untersuchung wurde eine ausführliche neuropsychologische Untersuchung durchgeführt. Es schloss sich eine quantitative motorische Untersuchung in der Klinik mittels Mobility Lab® (APDM, Portland, USA) an. Dabei wurden die Patienten angewiesen, standardisierte Bewegungsabläufe auszuführen, während Sie das Sensorsystem trugen. Bei den vorgegebenen Bewegungsabläufen handelte es sich zum Beispiel um den *Timed Up and Go*-Test (TUG) (79). Bei diesem wird die Zeit gemessen, die ein Proband dafür braucht von einem Stuhl aufzustehen, drei Meter zu gehen, sich umzudrehen, zurückzugehen und sich wieder auf den Stuhl zu setzen. Der Stuhl hat dabei eine Sitzhöhe von 46 cm und Standardarmlehnen. Der Proband nimmt zunächst eine komfortable Sitzhaltung ein, bei der der Rücken angelehnt ist und die Arme auf den Lehnen ruhen. Auf das Einsatzzeichen des Untersuchers wird der Test begonnen und dann die Zeit des Tests gestoppt (80).

Nicht-motorische Symptome wurden durch Fragebögen mit Bewertungsskalen erhoben. Dabei lag der Schwerpunkt auf krankheitsspezifischen Symptomen, wie Apathie, Depressionen und autonomen Funktionsstörungen sowie Schmerzen und Schlafqualität. Eine weitere Messung war die Bioimpedanzanalyse, die Aufschluss der Körperzusammensetzungen gab.

Daran anschließend folgte die häusliche Untersuchung. Hierbei verwendeten die Patienten das Bewegungsmess-System RehaGait® (Hasomed, Magdeburg). Details sind im Unterpunkt: 2.1.7 näher beschrieben.

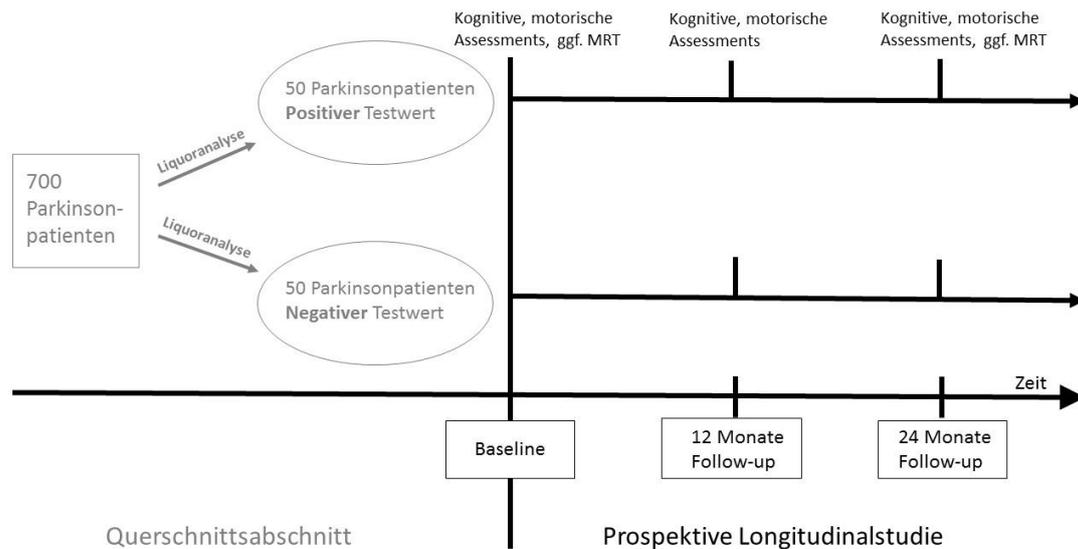


Abbildung 2: schematischer Ablauf der ABCPD-Studie. In dieser Arbeit werden Daten von der Baseline-Untersuchung verwendet. „Negativer Testwert“ und „positiver Testwert“ stehen für niedrige und hohe Amyloid-beta1-42 Werte im Nervenwasser. Dieser Marker ist hinweisend für zerebrale parenchymale Amyloid-beta1-42 Pathologien.

2.1.5 Apathie Assessment

Der Apathie Score wurde mit Hilfe eines Selbsteinschätzungsfragebogens während der Baseline-Untersuchung ermittelt. Dabei handelt es sich um die deutsche Übersetzung einer validierten Apathieskala: die *Apathy Evaluation Scale* (AES). Diese wurde 1991 von Robert S. Marin entwickelt, ist symptomunabhängig und eignet sich zur Untersuchung unterschiedlicher Krankheitsbilder (38). Ursprünglich wurde aus 100 *Items* die 18-*Items*-Skala entwickelt, die vorerst an 123 ambulanten Patienten mit verschiedenen Krankheitsbildern, wie Apoplex, Depressionen und an physiologischen älteren Patienten zwischen 53 und 85 Jahren getestet wurde (81). Drei Versionen des AES sind erhältlich: Selbsteinschätzung (*self-rated*, AES-S), Fremdeinschätzung (*informant*, AES-I) und Experteninterview.

Während der ABCPD-Studie erhielten die Studienprobanden die deutsche Übersetzung des AES-S (AES_D-S) (siehe Abbildung 3), welche laut U. Lücken mit dem Original in weiten Teilen psychometrisch vergleichbar ist (82). Der AES_D-S beinhaltet 18 *Items* welcher Motivation, Interesse, Eigeninitiative und das Krankheitsverständnis ansprechen. Jede Frage lässt sich mit den Antwortmöglichkeiten: „trifft gar nicht zu“, „trifft etwas zu“, „trifft ziemlich zu“ und „trifft sehr zu“ beantworten, während Punktwerte von 1 bis 4 vergeben werden. 18 Punkte sind dabei die niedrigste zu erreichende Punktzahl und 72 die höchste. Ein hoher Wert spricht hierbei für eine ausgeprägte Apathie.

		trifft gar nicht zu	trifft etwas zu	trifft ziemlich zu	trifft sehr zu
1.	Er/Sie interessiert sich für Dinge.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Er/Sie erledigt Dinge während des Tages.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Es ist ihm/ihr wichtig, Dinge selbst zu beginnen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Er/Sie ist daran interessiert, neue Erfahrungen zu machen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Er/Sie ist am Lernen neuer Dinge interessiert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*6.	Er/Sie gibt sich bei allem wenig Mühe.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Er/Sie begegnet dem Leben mit Vitalität.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Eine Tätigkeit bis zum Ende durchzuführen ist ihm/ihr wichtig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	Er/Sie verbringt Zeit damit Dinge zu tun, die ihn/sie interessieren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*10.	Jemand muss ihm/ihr sagen, was er/sie täglich tun soll.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*11.	Er/Sie ist weniger besorgt über seine/ihre Probleme als er/sie sein sollte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.	Er/Sie hat Freunde.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.	Das Zusammenkommen mit Freunden ist ihm/ihr wichtig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.	Wenn etwas Gutes passiert, ist er/sie begeistert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.	Er/Sie hat ein genaues Verständnis seiner/ihrer Probleme.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.	Während des Tages Dinge zu erledigen ist ihm/ihr wichtig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.	Er/Sie hat Eigeninitiative.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18.	Er/Sie hat Motivation.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Abbildung 3: Apathy Evaluation Scale, deutschsprachige Version; Instruktionen: Bitte kreuzen Sie jeweils die Antwort an, die Ihre Gedanken, Gefühle und Verhaltensweisen während der letzten vier Wochen am besten beschreibt³.

2.1.6 Beck-Depressions-Inventar II

Das Beck-Depressions-Inventar II („der“ BDI-II) ist die neueste Version eines Selbstbeurteilungsinstrumentes zur Einschätzung des Schweregrads einer depressiven Verstimmung (83). Er beinhaltet 21 *Items*, die verschiedene Themen, wie zum Beispiel Traurigkeit, Versagensgefühle, Verlust an Freude, Schuldgefühle, Suizidgedanken und Unruhe erfragen. Hierzu trifft der Proband Aussagen bezüglich seines Empfindens während der letzten zwei Wochen. Jeder Aussage ist ein Skalenwert von 0 bis 3 zugeordnet (80,81). Die Summe aller Aussagen wird zur Einschätzung der depressiven Verstimmung verwendet. Das Ergebnis von 0 bis 8 Punkte spricht für keine, 9 bis 13 Punkte für eine minimale, 14 bis 19 Punkte für eine leichte, 20 bis 28 Punkte für eine mittelschwere und 29 bis 63 Punkte für eine schwere depressive Verstimmung (86). Klinische und nicht-klinische Studien bestätigen eine gute Validität und Reliabilität des BDI-II. Die interne Konsistenz wird im Bereich von 0.84–0.94 angegeben, während die Retestreliabilität nach einer Woche 0.93 beträgt (87).

2.1.7 Messungen im häuslichen Umfeld

Mit Hilfe der Messungen im häuslichen Umfeld wurde die Bewegung von IPS-Patienten im vertrauten häuslichen Umfeld untersucht. Die Patienten wurden nach ihrem Klinikaufenthalt mit dem Umgang mit vier tragbaren Sensoren des RehaGait Systems und einer Software für den Computer zur Datenspeicherung und dem Ladevorgang vertraut gemacht. Es wurde dann eine 14-tägige

³ Quelle: (82)

Bewegungsmessung durchgeführt, mit jeweils einem Sensor am unteren Rücken, am Handgelenk und am Knöchel der jeweilig stärker betroffenen Körperseite (siehe auch unten). Nachts trugen die Studienteilnehmer einen Sensor am unteren Rücken. Geladen wurden die Sensoren täglich, sofern sie nicht in Benutzung waren. Beschleunigungs-, und Winkelgeschwindigkeitssensoren zeichneten dabei jegliche Bewegung auf.

Gleichzeitig führten die Patienten ein Tagebuch über ihre täglichen Aktivitäten. Dieses Tagebuch hatte zunächst ein relativ offenes Layout, in dem nur eine grobe Vorgabe der Einteilung des Tages in 6–8 Uhr, 8–12 Uhr, 12–18 Uhr, abends und nachts gemacht wurde. Zudem berichteten sie über ihre zeitliche Medikamenteneinnahme, teilten ihre Tage in gute und schlechte ein und hatten einen Bereich für weitere Kommentare. Die Studienprobanden wurden darum gebeten möglichst genaue Zeitangaben und genaue Beschreibungen der Aktivität zu notieren. Für eine größere internationale Vergleichbarkeit wurde ab März 2017 das Layout des Tagebuchs für alle folgenden Messungen im häuslichen Umfeld standardisiert (siehe Anhang, Abbildung 8-13). Dieses teilte den Tag nach Mahlzeiten, Nutzung von Transportmitteln, Ruhe-Aktivitäten und Aktivitäten im Haus, rund ums Haus und in weiterer Umgebung ein.

Die tägliche Routine begann mit einer zeitlichen Synchronisierung, um eine Übereinstimmung von genauen Daten und Uhrzeiten zu gewährleisten. Nachdem die Probanden die Sensoren abends ablegten, wurden die Rohdaten der Sensoren durch die Software von Hasomed auf den Computer übertragen. Um eine valide Datenerhebung zu sichern, wurde jede Woche Rücksprache mit den Studienteilnehmern gehalten. Dabei hatten sie während des Messzeitraums die Möglichkeit bei Fragen, Softwareproblemen oder sonstigen Anliegen per Telefonhotline das Studienpersonal zu kontaktieren.

2.2 Inertial Measurement Units (IMUs)

Bei den verwendeten IMUs der Messungen im häuslichen Umfeld handelt es sich um Inertialsensoren des RehaGait Systems (Hasomed GmbH, Magdeburg, Deutschland). Dieses beinhaltet drei mobile IMUs mit einer Größe von jeweils 6.0 cm x 5.0 cm x 3.5 cm, welche mit Hilfe von elastischen Gurten/Bändern am unteren Rücken auf Höhe der Lendenwirbelkörper drei bzw. vier, am Handgelenk wie eine Uhr und lateral etwas oberhalb des Sprunggelenks befestigt wurden (siehe Abbildung 4).



Abbildung 4: Inertial Measurement Units (IMUs) für Bewegungsmessungen im häuslichen Umfeld von Hasomed⁴

Wie oben bereits erwähnt, enthält jeder dieser Sensoren einen 3D Accelerometer und ein 3D Gyroskop. Diese zeichnen Bewegungen in insgesamt sechs Freiheitsgraden auf (drei translatorische und drei rotatorische). Die Accelerometer haben eine Messspanne von ± 4 g, die Gyroskope von ± 700 °/s und messen mit einer Frequenz von 500 Hz (88). Zusätzlich können Daten auf dem Sensorsystem gespeichert werden. Es erhielt jeder Studienproband einen Nacht- und drei Tagessensoren, einen Laptop inklusive Ladekabel und eine Ladestation für die Sensoren, welche einen USB-Port, ein USB Kabel für den Port und die Sensoren und ein USB Kabel für den Port und für den Computer beinhaltet (siehe Abbildung 5).



1 = Laptop, 2 = Ladekabel für den Laptop, 3 - 5 = Tagsensoren, 6 = Nachtsensor, 7 = USB Port und Ladekabel für die Sensoren, 8 = USB Kabel zwischen Laptop und dem USB Port, 9 = Ladekabel für den USB Port

Abbildung 5: RehaGait System inklusive Laptop und USB-Kabel für die Datenübertragung⁵

⁴ Quelle: „SENSE-PARK“, <http://SENSE-PARK.eu/index.php>; 08.01.2019; 13:05 Uhr

⁵ Intern erstellte Abbildung

2.3 Algorithmus für die Detektion von Drehungen

Der für diese Arbeit benutzte Algorithmus wurde von Minh H. Pham entwickelt, von den neurogeriatrischen Arbeitsgruppe in Tübingen und dann Kiel validiert und in *Frontiers in Neurology* publiziert (72). Er detektiert die Drehungen der Studienprobanden, indem er die Messdaten des Sensors am unteren Rücken auswertet.

Der Algorithmus für die Detektion von Drehungen bietet die Möglichkeit, die Qualität der Drehungen der IPS-Patienten im häuslichen Umfeld zu beurteilen. Er berechnet verschiedene quantitative Merkmale der einzelnen Drehungen. Die Studie zur Entwicklung und Validierung fand in einem nicht-standardisierten Umfeld statt. In diesem Datensatz wurden mehrere Schwellenwerte für den Winkel festgelegt, ab dem die Bewegung als Drehung einzustufen ist. Hierfür wurden verschiedene Winkel von 45° bis 110° getestet und die Detektion mit dem Goldstandard verglichen.

Aufgrund dieser Ergebnisse eignet sich der Algorithmus auch für die valide Detektion von Drehbewegungen im häuslichen Umfeld. Folgende Parameter konnten hierbei berechnet werden: die Anzahl der Drehungen, der Drehwinkel [°], die Drehdauer [s], die durchschnittliche Drehgeschwindigkeit ω [°/s], die ω_{\max} (maximale Winkelgeschwindigkeit) [°/s] und die Drehgeschwindigkeit ω am Anfang, Ende und in der Mitte der Drehung [°/s].

Eine Drehung wurde hierbei definiert als Bewegung um die eigene Achse, die innerhalb von höchstens 10 Sekunden abgeschlossen war. Zudem musste sie einen Winkel von $\geq 90^\circ$ erreichen. Das Anheben des in die Drehung einleitenden Fußes bestimmte den Beginn, während das Aufsetzen der Ferse des letzten Schrittes das Ende der Drehbewegung festlegte.

2.4 Statistische Auswertung

Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit waren die Rohdaten der Messungen im häuslichen Umfeld von 39 IPS-Patienten verfügbar (89). Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm JMP® Version 14.0.0. Ausreißer wurden nach der Methode der robusten Anpassung nach Huber entfernt. Hierbei wurde als Tuning-Konstante $k = 1,28$ festgelegt. Diese entspricht etwa dem 0.9-Quantil der Standardnormalverteilung und ist der meistverwendete Wert (90). Alle Parameter wurden auf Normalverteilung getestet. Die normalverteilten Daten wurden mittels Student's T-Test und nicht-normalverteilte Daten mittels Wilcoxon Signed Rank Test analysiert. Ein p-Wert < 0.05 wurde in dieser explorativen Analyse als signifikant definiert. Für die Bewegungsparameter wurden Perzentilen anstatt

der Mittelwerte berechnet. Sie geben einen höheren Aufschluss über irreguläre Bewegungsepisoden während des Tages (91).

Die Untersuchung nach Linearität und den Ausschluss von Heteroskedastizität wurde mittels Streudiagrammen bestimmt. Die Rangkorrelationsanalyse nach Spearman berechnete die Korrelationen zwischen den einzelnen Einflussgrößen. Die lineare Regressionsanalyse erfolgte nach der Methode der kleinsten Quadrate. Die statistischen Schritte sind im Rahmen der Ergebnisdarstellung soweit zum Verständnis notwendig (nochmals) detailliert beschrieben.

3 ERGEBNISSE

3.1 Demographische und klinische Daten

Von den eingeschlossenen 39 IPS-Patienten waren 10 weiblich und 29 männlich. Die durchschnittliche Messzeit umfasste 12 volle Tage pro Studienteilnehmer. Insgesamt wurden 502957 Drehungen detektiert. Das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten betrug 69 Jahre, der männlichen 65 Jahre. Der durchschnittliche AES der beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant. Die weiblichen Patienten erlangten einen durchschnittlichen Wert von 27 und die männlichen von 29. Zudem unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant beim MDS-UPDRS III, H&Y, MMST und BDI-II Score. Außerdem zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der durchschnittlichen Anzahl der Drehungen. Diese lag bei den weiblichen Probanden bei 1111 Drehungen pro Tag und bei den männlichen bei 800 Drehungen pro Tag (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Demographische und klinische Daten der Messungen im häuslichen Umfeld

	Weiblich	Männlich	p-Wert
N (%)	10 (26)	29 (74)	-
Alter [Jahre]	69 ± 7	65 ± 8	0.12
AES (18-72)	27 ± 9	29 ± 8	0.56
MDS-UPDRS III (0-56)	24 ± 9	25 ± 10	0.83
H&Y (1-5)	2.0 ± 0.6	2.0 ± 0.5	0.89
MMST (0-30)	28 ± 2	28 ± 2	0.17
FES-I (16-64)	21 ± 7	20 ± 5	0.61
BDI-II (0-63)	7 ± 7	10 ± 7	0.18
Messtage	12 ± 3	11 ± 2	0.57
Messzeit [volle Tage]	13 ± 1	12 ± 3	0.88
Drehungen/Tag	1111 ± 468	800 ± 332	0.08

Angegeben sind die Mittelwerte ± Standardabweichungen. Für die statistische Analyse wurde bei normalverteilten Grundgesamtheiten der Student's T-Test, bei nicht normalverteilten Grundgesamtheiten der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet (kursiv gedruckt). Ein p-Wert <0.05 wurde als signifikant definiert. AES: Apathy Evaluation Scale; BDI-II: zweite Version des Beck-Depressions-Inventars; FES-I: Internationale Version der Falls Efficacy Scale; H&Y: Hoehn & Yahr; MDS-UPDRS III: dritter Teil der Movement Disorder Society revised version of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale; Messtage: Anzahl der Tage mit Sensormessungen; MMST: Mini-Mental-Status-Test; N: Anzahl Probanden.

3.1.1 Vergleichende Darstellung der Datensätze des Drehverhaltens von weiblichen und männlichen IPS-Patienten

Weibliche und männliche IPS-Patienten zeigen geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der Symptome der IPS-Erkrankung (siehe Abschnitt 1.1.6). Daher könnten sie möglicherweise auch ein unterschiedliches Drehverhalten besitzen. Diese These wird durch eine vergleichende Darstellung der Bewegungsparameter der weiblichen und männlichen IPS-Patienten überprüft. Angegeben sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen des 25., 50. und 75. Perzentils der Bewegungsparameter der IPS Patienten.

Die Perzentilen wurden mittels Signifikanztests verglichen. Es zeigte sich signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern beim 25. Perzentil ($p=0.02$) und beim 50. Perzentil ($p=0.04$) der Drehgeschwindigkeit am Ende der Drehungen. Das durchschnittliche 25. Perzentil der Drehgeschwindigkeit am Ende der Drehung der weiblichen IPS-Patienten lag bei $8^\circ/s$ und bei den männlichen Patienten bei $6^\circ/s$. Das durchschnittliche 50. Perzentil der Drehgeschwindigkeit am Ende der Drehung der weiblichen IPS-Patienten lag bei $16^\circ/s$ und bei den männliche IPS-Patienten bei $13^\circ/s$. Die weiteren Bewegungsparameter der Drehungen unterschieden sich in den beiden Gruppen nicht signifikant (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Ergebnisse der verschiedenen Perzentilen der Drehbewegungsmessungen und Signifikanztest zur Prüfung von Unterschieden im Drehverhalten bei weiblichen und männlichen IPS-Patienten

	Weiblich	Männlich	p-Wert
25. Perzentil			
Drehwinkel [°]	90 (3)	91 (2)	0.60
Drehdauer [s]	1.6 (0.4)	1.8 (0.3)	0.13
ω [°/s]	37 (5.92)	33 (4)	0.08
ω_{\max} [°/s]	98 (15)	88 (10)	0.08
ω am Anfang der Drehung [°/s]	6 (2)	4 (1)	0.07
ω am Ende der Drehung [°/s]	8 (2)	6 (1)	0.02
ω in der Mitte der Drehung [°/s]	28 (4)	26 (3)	0.12
50. Perzentil			
Drehwinkel [°]	117 (6)	119 (4)	0.31
Drehdauer [s]	2.3 (0.5)	2.6 (0.3)	0.10
ω [°/s]	50 (10)	44 (5)	0.08
ω_{\max} [°/s]	137 (25)	122 (16)	0.10
ω am Anfang der Drehung [°/s]	12 (4)	10 (3)	0.16
ω am Ende der Drehung [°/s]	16 (3)	13 (3)	0.04
ω in der Mitte der Drehung [°/s]	54 (9)	48 (6)	0.08
75. Perzentil			
Drehwinkel [°]	152 (7)	155 (4)	0.27
Drehdauer [s]	3.3 (0.6)	2.6 (0.5)	0.07
ω [°/s]	74 (19)	62 (8)	0.09
ω_{\max} [°/s]	223 (53)	193 (36)	0.12
ω am Anfang der Drehung [°/s]	25 (7)	22 (4)	0.28
ω am Ende der Drehung [°/s]	29 (7)	25 (5)	0.11
ω in der Mitte der Drehung [°/s]	93 (21)	80 (10)	0.08

Angegeben sind die Werte des 25., 50. und 75. Perzentils \pm Standardabweichungen. Für die statistische Analyse wurde bei normalverteilten Grundgesamtheiten der Student's T-Test, bei nicht normalverteilten Grundgesamtheiten der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet (kursiv gedruckt). Ein p Wert <0.05 wurde als signifikant definiert. ω : Winkelgeschwindigkeit; ω_{\max} : maximale Winkelgeschwindigkeit.

3.1.2 Lineare Regressionsanalyse zwischen Apathie und Bewegungsparametern von weiblichen und männlichen IPS-Patienten

Zuvor wurde gezeigt, dass sich weibliche und männliche IPS-Patienten in bestimmten Aspekten der Drehgeschwindigkeit unterscheiden. Daher wurde zur weiteren Berechnung eine Trennung nach Geschlecht vorgenommen. Es wurden mit Hilfe einer linearen Regressionsanalyse die Auswirkungen von Apathie auf die Anzahl der Drehungen pro Tag und der Bewegungsparameter, aufgliedert in die einzelnen Perzentilen, untersucht. Für die Durchführung der Regressionsanalyse wurden zunächst folgende Voraussetzungen überprüft.

Die abhängigen sowie unabhängigen Variablen (Apathie Score, Alter, MDS-UPDRS III und BDI-II) sind intervallskaliert. Damit ist die erste Voraussetzung überprüft und bestätigt. Als nächstes wurde die Annahme der Linearität des Zusammenhangs zwischen dem Apathie Score und allen einzelnen Bewegungsparametern auf Linearität, wie in der Abbildung 6, nach Augenschein untersucht.

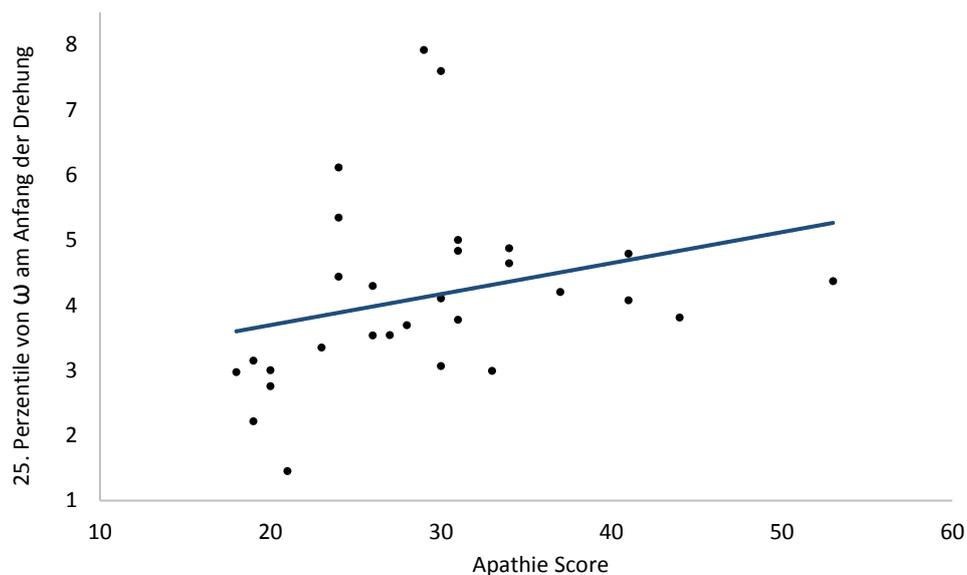


Abbildung 6: Beziehung zwischen dem Apathie Score und dem 25. Perzentil von ω am Anfang der Drehung von den männlichen IPS-Patienten

Mögliche Multikollinearitäten zwischen den Einflussgrößen der linearen Regressionen: AES, Alter, MDS-UPDRS III und BDI-II wurden überprüft. Dafür wurde eine Rangkorrelationsanalyse nach Spearman berechnet (siehe Tabelle 4). Bei den weiblichen IPS-Patienten zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den verschiedenen Einflussgrößen der linearen Regressionen.

Bei den männlichen IPS-Patienten kam es zu signifikanten Korrelationen zwischen dem MDS-UPDRS III und dem AES, dem BDI-II und dem AES und dem BDI-II und dem MDS-UPDRS III Score. Die Korrelationskoeffizienten ρ lagen dabei bei 0.45, bei 0.47 und bei 0.60.

Tabelle 4: Spearman-Korrelationen zwischen den Einflussgrößen der linearen Regression

Variable	mit Variable	Weiblich		Männlich	
		Spearman r	p-Wert	Spearman r	p-Wert
Alter	AES	0.19	0.60	- 0.003	0.99
MDS-UPDRS III	AES	0.52	0.12	0.45	0.01
MDS-UPDRS III	Alter	- 0.32	0.37	- 0.17	0.37
BDI-II	AES	0.51	0.13	0.47	0.01
BDI-II	Alter	- 0.18	0.62	- 0.29	0.13
BDI-II	MDS-UPDRS III	0.01	0.99	0.60	0.001

Angegeben sind die Spearman-Korrelationskoeffizienten und die dazugehörigen p-Werte von den weiblichen und männlichen IPS-Patienten. Ein p Wert <0.05 wurde als signifikant definiert. AES: Apathy Evaluation Score; BDI-II: zweite Version des Beck-Depressions-Inventars; MDS-UPDRS III: dritter Teil der Movement Disorder Society revised version of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

Die Normalverteilung der Residuen wurde ebenso getestet. Die Perzentilen der Bewegungsparameter waren bis auf wenige Ausnahmen normalverteilt. Ein Beispiel für eine normalverteilte Ausprägung der abhängigen Variable: Median der Drehgeschwindigkeit am Ende der Drehung ist in Abbildung 7 mittels eines Quantil-Quantil-Diagramms (Q-Q-Diagramm) gezeigt.

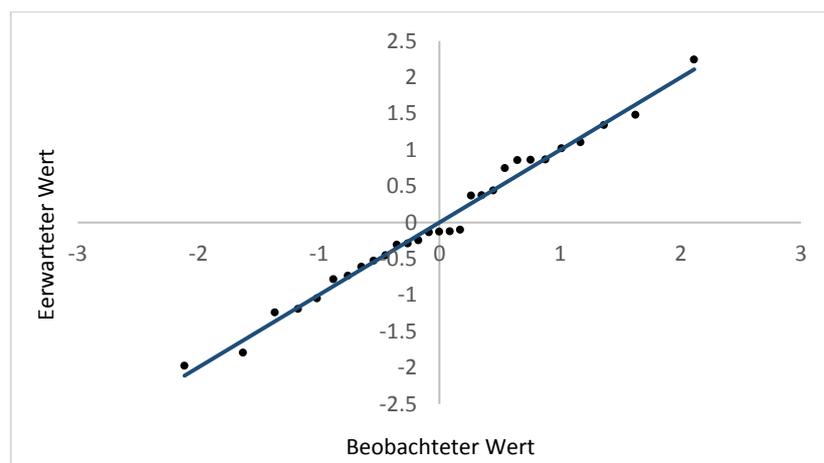


Abbildung 7: Q-Q-Diagramm für den Median der mittleren Drehgeschwindigkeit ω am Ende der Drehung von den männlichen IPS-Patienten

Zudem konnte keine Heteroskedastizität festgestellt werden. Erkannt wurde dies durch einzelne Streudiagramme der Residuen bzw. der Perzentilen der Bewegungsparameter.

Nachdem alle Voraussetzungen untersucht waren, wurden mehrere lineare Regressionen nach der Methode der kleinsten Quadrate berechnet. Als Zielgrößen dienten die verschiedenen Bewegungsparameter. Zusätzlich zum AES wurden weitere Einflussvariablen untersucht. Hierbei handelte es sich um das Alter, den MDS-UPDRS III und den BDI-II Score. Die vollständigen Regressionsanalysen finden sich in der Tabelle 6 im Anhang. Bis auf wenige Ausnahmen hatten die Einflussvariablen: Alter, MDS-UPDRS III und BDI-II keinen signifikanten Einfluss auf die Perzentilen der Bewegungsparameter.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die b-Gewichte (b), die β -Koeffizienten (β -Koeff) und die p-Werte für die Einflussgröße Apathie der linearen Regressionen. Die β -Koeff wurden mittels folgender Formel berechnet:

$$\beta - \text{Koeffizient} = b - \text{Gewicht} \cdot \frac{S_x}{S_y} \text{ } ^6$$

S_x = Standardabweichung der unabhängigen Variable

S_y = Standardabweichung der abhängigen Variable

Es zeigt sich dabei, dass der AES in keinem Fall einen signifikanten Einfluss auf die Anzahl der Drehungen pro Tag und die einzelnen Perzentilen der Bewegungsparameter hat (siehe Tabelle 5).

⁶ Quelle: „Regressionsparameter“, <https://de.wikipedia.org/wiki/Regressionsparameter>; 11.04.2019; 13:11 Uhr

Tabelle 5: Lineare Regressionsanalyse der unabhängigen Variable Apathie auf verschiedene Zielgrößen

	Weiblich			Männlich		
	b	β -Koeff	p-Wert	b	β -Koeff	p-Wert
Anzahl Drehungen/ Tag	25.10	0.49	0.53	37.14	0.26	0.24
25. Perzentil						
Drehwinkel [°]	0.12	0.42	0.38	- 0.03	- 0.12	0.57
Drehdauer [s]	0.01	0.21	0.75	- 0.01	- 0.31	0.26
ω [°/s]	0.12	0.19	0.80	0.18	0.37	0.10
ω_{\max} [°/s]	0.34	0.21	0.74	0.26	0.22	0.36
ω am Anfang der Drehung [°/s]	- 0.08	- 0.34	0.59	0.07	0.41	0.08
ω am Ende der Drehung [°/s]	- 0.07	- 0.33	0.58	0.06	0.40	0.09
ω in der Mitte der Drehung [°/s]	0.09	0.23	0.77	0.16	0.44	0.06
50. Perzentil						
Drehwinkel [°]	0.39	0.64	0.21	- 0.08	- 0.17	0.48
Drehdauer [s]	0.01	0.18	0.85	- 0.02	- 0.47	0.11
ω [°/s]	0.04	0.04	0.95	0.22	0.34	0.14
ω_{\max} [°/s]	0.12	0.04	0.94	0.15	0.08	0.74
ω am Anfang der Drehung [°/s]	- 0.14	- 0.34	0.61	0.13	0.40	0.10
ω am Ende der Drehung [°/s]	- 0.16	- 0.44	0.49	0.09	0.30	0.21
ω in der Mitte der Drehung [°/s]	0.23	0.23	0.72	0.26	0.38	0.09
75. Perzentil						
Drehwinkel [°]	0.46	0.59	0.28	- 0.05	- 0.11	0.63
Drehdauer [s]	0.003	0.04	0.95	- 0.02	- 0.34	0.10
ω [°/s]	- 0.35	- 0.17	0.76	0.19	0.19	0.43
ω_{\max} [°/s]	- 1.61	- 0.28	0.63	- 0.41	- 0.09	0.70
ω am Anfang der Drehung [°/s]	- 0.33	- 0.44	0.49	0.17	0.26	0.26
ω am Ende der Drehung [°/s]	- 0.39	- 0.54	0.36	0.10	0.16	0.50
ω in der Mitte der Drehung [°/s]	0.06	0.03	0.96	0.30	0.25	0.29

Als Zielgrößen dienten die Anzahl der Drehungen/Tag und die verschiedene Perzentilen der Bewegungsparameter von weiblichen und von männlichen IPS-Patienten; im Modell wurden weitere Kovariablen: Alter, MDS-UPDRS III und BDI-II berücksichtigt. Angegeben sind die b-Gewichte, die β -Koeffizienten und die p-Werte der unabhängigen Variabel AES der linearen Regressionen. ω : Winkelgeschwindigkeit; ω_{\max} : maximale Winkelgeschwindigkeit; AES: Apathy Evaluation Score; BDI-II: zweite Version des Beck-Depressions-Inventars; MDS-UPDRS III: dritter Teil der Movement Disorder Society-revidierte Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

4 DISKUSSION

Das IPS ist eine neurodegenerative Erkrankung, bei der Patienten unter motorischen wie auch nicht-motorischen Symptomen leiden. Sie tritt gehäuft bei Männern auf und unterscheidet sich in ihrer Ausprägung der Symptome geschlechtsspezifisch. Die Diagnose wird derzeit anhand des klinischen Bildes der Bewegungsstörungen: Bradykinese, Rigor und Tremor gestellt. Beurteilt werden diese Symptome meist aufgrund der Anamneseerhebung, oder mit Hilfe von klinischer Untersuchung (qualitativ, im besten Fall semiquantitativ) und anhand von Antwortskalen. Als objektiven Messmethoden eignen sich Sensorsysteme und dafür entwickelte Algorithmen. Sie bestimmen verschiedene Bewegungsparameter objektiv und mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung. Unter standardisierten Bedingungen (d.h. im klinischen Umfeld und in Ganglaboren) finden sie bereits häufig Anwendung und Daten werden vereinzelt auch schon in die klinische Diagnostik und Behandlung mit aufgenommen. Messungen unter nicht-standardisierten Bedingungen im häuslichen Umfeld sind möglicherweise noch interessanter und durch diese Technik möglich geworden: Sie ermöglichen eine Datenerhebung im Alltag über einen längeren Zeitraum und zwar genau dort, wo die Alltagsrelevanz von Krankheit (und deren Einschränkungen) besteht. Diese Messungen und Datenanwendungen sind in der klinischen Routine noch nicht etabliert. Diese Arbeit stellt, nach Einschätzung der Autorin das erste Mal in dieser Form, Ergebnisse von einem großen Datensatz aus genau diesem Bereich vor, und zwar von einer spezifischen Bewegungssequenz: der körperlichen Drehung im Rahmen von Mobilität und Alltagsbewegung, in Assoziation mit Apathie-Symptomen.

In den letzten Jahren beschäftigte sich die Forschung vermehrt mit nicht-motorischen Symptomen der IPS-Erkrankung. Dabei zeigte sich Apathie als relevant HRQL-einschränkend. Darüber hinaus wurden Zusammenhänge zwischen Apathie und einzelnen motorischen Symptomen vermutet. So vermuteten Pedersen *et al.* (2009) eine parallele Entwicklung von Apathie und motorischen Symptomen aufgrund des Untergangs von (Teilen von) Hirnregionen, die sich für diese Symptome zuständig zeichnen: Veränderungen im Bereich des Locus caeruleus kommen als Ursache für Apathie in Betracht und würden gleichzeitig motorischen Symptomen vorausgehen (37,38). Auch die Ergebnisse von Czernecki *et al.* (2002) sprechen für einen Zusammenhang von Apathie und motorischen Symptomen beim IPS: sie fanden signifikante Unterschiede von Apathie Scores während On- und Off-Phasen (92).

Aufgrund dieser Ausgangssituation zielte die Fragestellung der vorliegenden Arbeit auf die Untersuchung der Auswirkungen von Apathie auf die Drehbewegungen von IPS-Patienten. Aufgrund von bekannten geschlechtsspezifischen Unterschieden von motorischen Ausprägungen bei der IPS-Erkrankung wurden zunächst die Bewegungsparameter zwischen weiblichen und männlichen

IPS-Patienten verglichen. Im zweiten Schritt, aufgrund von tatsächlich nachweisbaren geschlechtsspezifischen Unterschieden im Drehverhalten, folgte die Berechnung der Auswirkungen von Apathie auf das Drehverhalten geschlechtsspezifisch.

Um Bewegungen von Patienten zu vergleichen, verwendeten Studien bisher häufig Mittelwerte von Bewegungsparametern. Diese geben jedoch möglicherweise wenig Aufschluss über die Ausführung der Drehungen über den gesamten Tag. Gerade bei besonders vielen Datenpunkten ist der Einfluss von Abweichungen im Tagesverlauf auf den Mittelwert vergleichsweise gering. Rispens *et al.* (2015) vermuteten, dass sich die Qualität der Mobilität situationsabhängig unterscheidet. Bewegungen mit geringer Qualität zeigten eine höhere Variabilität, geringere Stabilität und geringere Symmetrie. Diese Situationen könnten mehr Informationen über das Sturzrisiko und tagesabhängige Schwankungen geben. Daher berechneten Rispens *et al.* (2015) zusätzlich zum Mittelwert verschiedene Perzentilen, um Extremwerte von Bewegungen zu beurteilen. Die Extremwerte trafen im Vergleich zu den Mittelwerten eine bessere Vorhersage über die Wahrscheinlichkeit des Auftretens zukünftiger Stürze (91). Ähnliche Ergebnisse zeigten Zhang *et al.* (2015), die durch einen Sensor am unteren Rücken die maximale Leistung der Patienten im Aufstehtest maßen und die Ergebnisse mit denen von klinischen Tests verglichen. Dabei zeigte das 25. Perzentil die größte Vergleichbarkeit (93). Die Beurteilung von Mobilität durch Extremwerte scheint somit besonders aufschlussreich zu sein. Die vorliegende Arbeit verwendete daher für die Überprüfung der folgenden Hypothesen statt der Mittelwerte die Perzentilen der Bewegungsparameter. Im Engeren beschäftigte sich die Arbeit mit den beiden bereits genannten Hypothesen: 1. Weibliche IPS-Patienten und männliche IPS-Patienten unterscheiden sich in ihrem Drehverhalten und 2. Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen Apathie und einzelnen quantitativen Bewegungsparametern bei IPS Patienten, der sich bei weiblichen und männlichen IPS-Patienten unterscheidet, welche nun im Detail diskutiert werden.

Diese erste Hypothese konnte zwar bestätigt werden, es zeigten sich aber (überraschend) wenige der Parameter signifikant unterschiedlich. Es beschränkt sich auf das 25. und 50. Perzentil der Drehgeschwindigkeit am Ende der Drehung. Dies bedeutet, dass in Situationen in denen sich IPS-Patienten langsam drehen, weibliche durchschnittlich eine höhere Drehgeschwindigkeit am Ende der Drehung im Vergleich zu männlichen IPS-Patienten zeigen. Ein Grund für die erhöhten Drehgeschwindigkeiten bei den weiblichen IPS-Patienten könnte die bessere Routine bei Drehungen sein. Sie drehen möglicherweise häufiger am Tag und sind damit trainierter diese auszuführen. Obwohl der Unterschied nicht signifikant war ($p=0.08$), so war doch ein deutlicher Unterschied in diesem Parameter zwischen den Geschlechtern zu beobachten: Die weiblichen IPS-Patienten drehten sich

durchschnittlich circa 1100x pro Tag, während sich die männlichen IPS-Patienten nur 800x pro Tag drehen.

Abel *et al.* (2001) betonten unterschiedliche Verhaltensmuster bei weiblichen und männlichen älteren Patienten bezüglich der körperlichen Betätigung. Ältere Männer scheinen sich häufiger an Sport und körperliche Fitness zu beteiligen, während ältere Frauen offensichtlich vermehrt gehen und Fahrrad fahren (94). Abweichende Verhaltensmuster zwischen älteren Männern und Frauen könnten eine Erklärung für die erhöhte Anzahl der Drehungen von weiblichen IPS-Patienten liefern. Möglicherweise entstehen die häufigen Drehungen durch Tätigkeiten die traditionell laut South *et al.* (1994) eher zu „weiblichen Aufgaben“ zählen und viele Richtungsänderungen erfordern. Zu diesen gehörten beispielsweise die Bewältigung des Haushalts und das Einkaufen von Lebensmitteln (95). Auch wenn sich die Rolle der Frau zunehmend ändert, könnten dennoch etablierte Verhaltensweisen bei unseren älteren Patienten unsere Ergebnisse erklären. Laut Lee (2005) verrichten ältere Frauen mehr Aktivitäten im Haushalt im Vergleich zu älteren Männern (96). Die Studie von Dholakia (2014) untersuchte die Auswirkungen der gesellschaftlichen Veränderungen der letzten Jahre auf das Einkaufen. Dabei stellte sie fest, auch wenn Männer eine zunehmende Rolle im Haushalt spielen, ist das Einkaufen besonders von Lebensmitteln weiterhin vom weiblichen Geschlecht geprägt (97).

Auch könnte die Anwesenheit im Haus über längere Zeiträume, was bei weiblichen IPS-Patienten anzunehmen ist, eine erhöhte Anzahl von Drehungen pro Tag hervorrufen. In der Wohnung oder im Haus ist meist wenig Platz, sodass die Ausführung vieler Drehungen bei mobilen Personen unausweichlich wird. Die verstärkte Wahrnehmung von persönlichen Einschränkungen bei weiblichen älteren Patienten ist möglicherweise ein Grund viel Zeit zuhause zu verbringen. Laut Lieberman *et al.* (1998) hinderten Begleiterkrankungen weibliche im Vergleich zu männlichen Patienten mit koronarer Herzkrankheit vermehrt an der Teilnahme an einem kardiologischen Rehabilitationsprogramm (98). In der Querschnittsstudie von Brownson *et al.* (2001) wurden Probanden zu ihrer körperlichen Aktivität befragt. Dabei berichteten die weiblichen im Vergleich zu den männlichen verstärkt von persönlichen Faktoren, wie Müdigkeit, zu wenig Zeit und Motivation, die sie vor körperlicher Betätigung abhielten (99).

Ein weiterer Grund für einen häufigen Aufenthalt zu Hause bei weiblichen IPS-Patienten ist gegebenenfalls vermehrte Einsamkeit. Laut Shankar *et al.* (2011) leiden Frauen vermehrt unter Isolation und Einsamkeit (100). Ähnliche Ergebnisse ermittelten Dahlberg *et al.* (2014): Das Risiko für Einsamkeit für ältere weibliche Personen ist höher vor allem da sie durchschnittlich länger leben und dazu tendieren ältere Partner zu heiraten (101). Soziale Kontakte hingegen führen dazu das Zuhause häufiger zu verlassen.

Die beschriebenen Aspekte könnten gegebenenfalls relevant für zukünftige Therapieempfehlungen sein. Jede Drehung besonders bei IPS-Patienten birgt ein gewisses Sturzpotential. Auch sollte gerade bei weiblichen IPS-Patienten mit häufigen Drehungen auf eine gute medikamentöse Einstellung und physiotherapeutische Anleitung geachtet werden. Dies ist insofern relevant als Butler *et al.* (2009) nachweisen konnten, dass die posturale Stabilität, die Leistung eine vorgegebene Gangstrecke zu absolvieren, das wiederholte Hinsetzen und Treppensteigen, von den älteren weiblichen jeweils schlechter waren als bei den älteren männlichen Probanden (102). Zudem sollten möglicherweise (außerhäusliche) Aktivitäten bei weiblichen IPS-Patienten vermehrt gefördert werden.

Unsere Ergebnisse, dass weibliche IPS-Patienten im Alltag häufiger drehen als männliche (wenn auch nicht signifikant) und dass das Drehverhalten sich (wenn auch geringgradig) zwischen den Geschlechtern unterscheidet, sollte in nachfolgenden Studien überprüft werden. Unsere Daten stehen nämlich, zumindest teilweise, in Widerspruch mit einer Studie, in der sich die weiblichen ältere Probanden *weniger aktiv* zeigten als die männlichen Probanden (96). Im Rahmen dieser zukünftigen Studien könnte auch untersucht werden, ob die Anzahl der Drehungen auch im Verhältnis zur generellen körperlichen Aktivität steht.

Auch Unterschiede in der IPS-assoziierten Pathophysiologie im ZNS könnten zu erhöhten bzw. verringerten Drehgeschwindigkeiten bei IPS-Patienten führen. Acolla *et al.* (2007) und Martinez-Martin *et al.* (2012) beschrieben eine erhöhte Inzidenz und einen erhöhten Schweregrad der Dyskinesien bei weiblichen IPS-Patienten (51,100). Laut Baba *et al.* (2005) präsentieren weibliche IPS-Patienten vermehrt und verstärkt posturale Instabilität und medikamentös induzierte Dyskinesien, während bei männlichen Patienten verstärkte Steifigkeit gefunden wurde (56). Dyskinesien könnten die Drehgeschwindigkeiten beeinflusst haben und Steifigkeiten diese verringert haben. Allerdings spricht der in der Studie erhobene MDS-UPDRS III gegen diese These. Dieser lag bei den weiblichen IPS-Patienten durchschnittlich bei 24 ± 9 und bei den männlichen IPS-Patienten durchschnittlich bei 25 ± 10 . Die Motorik scheint somit zwischen den Gruppen durchaus vergleichbar zu sein. Leider liegen in der Studie keine detaillierten Daten zu Dyskinesie vor.

Eine weitere Ursache, die Drehgeschwindigkeiten beeinflusst haben könnte, ist die Angst vor Stürzen. Die Ergebnisse von Haertner *et al.* (2018) zeigten zu dieser These passende Ergebnisse: IPS-Patienten mit Angst vor Stürzen benötigten länger für einzelne Drehungen und besaßen eine durchschnittlich *erniedrigte* Drehgeschwindigkeit unter standardisierten Bedingungen (89). Ebenso berichteten Ayoubi *et al.* (2015) ein Auftreten von erhöhter Gangvariabilität bei älteren Patienten mit Sturzangst (104). Jonasson *et al.* (2018) beschrieben vermehrte Gangschwierigkeiten, Imbalance und FOG bei IPS-Patienten als Resultat ihrer Sturzangst (105).

Im Widerspruch dazu stehen allerdings die innerhäuslich erhobenen Daten von Haertner *et al.* (2018). Dabei wurden *erhöhte* Drehgeschwindigkeiten bei erhöhter Sturzangst gemessen (89). Laut Kader *et al.* (2016) scheinen IPS-Patienten Aktivitäten, die sie als risikoreich einstufen, eher zu meiden. Zu diesen gehörte beispielsweise Ausgehen, wenn es glatt/rutschig ist (106). Außerdem könnten ängstliche Patienten dazu tendiert haben, Aktivitäten nur in den Stunden mit guter Beweglichkeit auszuführen. Dementsprechend wurden möglicherweise vermehrt schnellere Drehungen aufgezeichnet.

Die Ausprägung der Sturzangst der in dieser Studie untersuchten IPS-Patienten (FES-I: 21 ± 7 Punkte bei weiblichen und 20 ± 5 Punkte bei den männlichen IPS-Patienten) spricht allerdings gegen einen relevanten Einfluss dieses Parameters auf die hier vorgestellten Daten.

Unterschiedliche Drehgeschwindigkeiten sind eventuell auch durch verschiedene Ausprägungen von depressiven Symptomen bedingt. Die männlichen IPS-Patienten erzielten einen (allerdings nicht signifikant unterschiedlichen) durchschnittlichen BDI-II Score von 10 ± 7 und die weiblichen einen durchschnittlichen BDI-II Score von 7 ± 7 , und es wäre theoretisch vorstellbar, dass die etwas höhere aktuelle Depressivität bei männlichen Patienten einen Einfluss auf die Drehdynamik haben könnte.

Bisher gibt es keine Evidenz zu Zusammenhängen zwischen Geschwindigkeiten während Drehungen und Depressionen bei IPS-Patienten. Jedoch vermuteten Lord *et al.* (2013) einen Einfluss von Depressionen auf Gangstörungen. IPS-Patienten mit depressiven Symptomen zeigten eine durchschnittlich langsamere Schrittgeschwindigkeit (107). Diese Hypothese wird teilweise von einer Studie von Sanders *et al.* (2012) gestützt, die ältere weibliche und männliche Probanden untersuchten. Langsame Schrittgeschwindigkeiten korrelierten mit depressiven Symptomen bei älteren weiblichen Probanden. Diese Korrelation wurden dagegen nicht bei älteren männlichen Probanden gefunden (108). Darüber hinaus, und unabhängig von den hier vorgestellten Ergebnissen, könnte auch ein Einfluss von depressiven Symptomen auf die Anzahl der Drehungen pro Tag bestehen. Dafür sprechen die Ergebnisse von Goodwin *et al.* (2003) und McMahon *et al.* (2017), in denen Korrelationen zwischen depressiven Symptomen und geringeren physischen Aktivitäten beschrieben sind (106,107).

Zusammenfassend zeigt sich das Drehverhalten zwischen weiblichen und männlichen IPS-Patienten in diesem großen Datensatz mit >10 volle Tage Messzeit pro Patient sehr ähnlich; einzig die Endgeschwindigkeiten der langsamen Drehungen während des Tages waren bei Frauen höher als bei Männern. Eine definitive Erklärung kann diese Arbeit aufgrund des Studiendesigns und der bisher bestehenden (wenigen) Literatur nicht liefern, und weitere Studien sind notwendig um die Relevanz

der Beobachtung auch hinsichtlich individueller Beratung und medikamentöser und nicht-medikamentöser Einstellung abschätzen zu können.

Die zweite Hypothese konnte anhand der Messergebnisse nicht bestätigt werden. Es konnten keine signifikanten Zusammenhänge gefunden werden. Zu dem Thema Auswirkungen von Apathie auf die Qualität von Drehungen liegen zum jetzigen Forschungsstand noch keine weiteren Ergebnisse vor.

Der Zusammenhang zwischen Apathie und Motorik wurde jedoch schon mehrfach untersucht. Starkstein *et al.* (1992) beschrieben, dass kognitive Funktionsstörungen mit motorischen Funktionsverlusten assoziiert sein könnten. Sie fanden jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Apathie und Akinesie oder Apathie und Rigor (111). Skidmore *et al.* (2013) untersuchten Zusammenhänge zwischen AES und Resultaten aus funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT). IPS-Patienten mit ausgeprägter Apathie besaßen eine erhöhte Aktivität des rechten Orbitofrontalkortex (OFC) und zusätzlich eine verringerten Aktivität im motorischen Kortex (112). Diese Aktivitätsmuster könnten für einen direkten Einfluss von Apathie auf motorische Komponenten sprechen und zumindest teilweise Motivationslinderung und Aktivitätsmeidung erklären. Andere Studien überprüften Zusammenhänge zwischen Apathie und der Leistungsfähigkeit im alltäglichen Leben bei Alzheimer-Patienten. Dabei zeigten mehrere Studien ähnliche Ergebnissen: Laut Starkstein *et al.* (2001) haben apathische Alzheimer-Patienten schwerere Einschränkungen in Aktivitäten des alltäglichen Lebens. Sie haben zudem stärker ausgeprägte Basalganglien-assoziierte motorische Symptome (43). Landes *et al.* (2001) beschrieben, dass Alzheimer-Patienten mit Apathie Bewegungen weniger wahrscheinlich ausführen, wenn sie nicht wissen wie viele Schritte notwendig sind um ihr Ziel zu erreichen (113).

Laut dem aktuellen Forschungsstand könnten somit Zusammenhänge zwischen Apathie und Motorik bestehen, die auf pathophysiologisch ähnlichen/interagierenden Mechanismen beruhen.

Möglicherweise führen apathische Patienten insgesamt weniger Bewegungen aus, was sich in unseren Daten hinsichtlich der Häufigkeit von Drehungen pro Tag jedoch nicht bestätigt. Dabei ist kritisch zu betrachten, dass die Messungen der Drehungen pro Tag zwischen den IPS-Patienten möglicherweise nicht vergleichbar sind. Es könnten mehrere Einflussfaktoren, wie zum Beispiel die unterschiedlichen Jahreszeiten der Messzeitpunkte, die Häufigkeit der Drehungen beeinflusst haben. Außerdem könnten Korrelationen zwischen dem MDS-UPDRS III, dem AES und dem BDI-II zu einer ungenauen Schätzung der Koeffizienten und der p-Werte geführt haben. Diesbezüglich wären weitere Analysen notwendig, um eine valide Aussage darüber zu treffen.

Aufgrund der hier erhobenen Daten scheint sich Apathie quantitativ nicht signifikant auf Bewegungsparameter auszuwirken. Aufschlussreich an dieser Stelle könnte die Auswertung der Sensorrohdaten mithilfe weiterer Algorithmen sein, die Schrittzahl und die Schrittqualität sowohl bei Drehungen wie auch beim Geradeausgehen, und auch die Häufigkeit und Qualität von Transfers detektieren und damit Aussagen über die Gesamtzahl der Bewegungen ermöglichen. Weitere interessante Parameter könnten Variabilität und Fußabstand sein (60,99,109).

Möglicherweise gibt es auch Einflüsse von Apathie auf die Qualität der Motorik, die sich aus unterschiedlichen Gründen in der vorliegenden Arbeit als nicht signifikant gezeigt haben: Apathie bezeichnet das Fehlen von Eigeninitiative, Interesse und Partizipation bei alltäglichen Aktivitäten (112). Diese Eigenschaften von apathischen IPS-Patienten könnte zum Beispiel dazu geführt haben, dass sie ihre Bewegungen fast ausschließlich in Begleitung durchführen. Es gibt viele Anhaltspunkte dafür, dass sich das Verhalten von begleiteten/beobachteten Patienten von unbeobachteten unterscheidet. Beispielsweise strengen sich Probanden unter Supervision vermehrt an und zeigen dadurch eine verbesserte Leistung (115). Auch könnte der hier vorgestellte Effekt dazu geführt haben, dass an sich wenig bewegungsaktive IPS-Patienten dadurch in unseren Daten aktiv erscheinen, weil Begleitpersonen sie „bewegt“ haben aktiv zu sein.

Zusammenfassend konnte der große Datensatz zu Drehverhalten bei IPS-Patienten im häuslichen Umfeld, und dessen Assoziation zu Ausprägung von apathischen Symptomen keine relevante Assoziation zwischen diesen Domänen zeigen. Der Befund ist einerseits überraschend, andererseits aber auch erfreulich. Apathische IPS-Patienten scheinen damit gegenüber nicht-apatihischen Patienten die Drehbewegung ähnlich gut auszuführen, und damit zum Beispiel in dieser Hinsicht keinem erhöhten Sturzrisiko ausgesetzt zu sein. Es sind sicherlich weitere Studien notwendig, um sowohl die Granularität des hier analysierten Datensatzes weiter zu erhöhen (z.B. Auflösung nach Tageszeit), als auch weitere alltagsrelevante Bewegungen in sich (z.B. Gehen, Transfers) und in Kombination zu analysieren, und damit letztendlich ein detaillierteres Bild zu der gestellten Fragestellung erstellen zu können.

4.1 Einschränkungen und Potential der Arbeit

Zu den Einschränkungen dieser Arbeit könnte die relative geringe Teilnehmerzahl zählen. Besonders die Zahl von weiblichen Teilnehmerinnen ist vergleichsweise klein. Das IPS kommt häufiger bei Männern als bei Frauen vor, wodurch der Einschluss von männlichen IPS-Patienten per se etwas

einfacher ist. Es ist jedoch anzumerken, dass eine beachtlich hohe Anzahl an Messdaten pro Teilnehmer erhoben wurde und die Perzentilen der Bewegungsparameter der einzelnen IPS-Patienten besonders genau berechnet werden konnten. Insgesamt basiert die Auswertung der Messdaten auf circa 10800 Drehungen pro Patient.

Die Datengewinnung von „unbeobachteten“ Patienten bei den Messungen unter nicht-standardisierten Bedingungen bietet einerseits viel Potential, führt aber andererseits zu weiteren Einschränkungen dieser Arbeit. So könnten sich Fehler bei der Bedienung der Sensoren ereignet haben, die insgesamt zu Verzerrungen der Messergebnisse führten. Die Bewegungssensoren wurden eventuell nicht ganz korrekt platziert oder vertauscht. Auch könnte die Datenspeicherung und der Ladevorgang zu Qualitätseinschränkungen geführt haben. Die IPS-Patienten haben die Sensoren zu unterschiedlichen Zeiten getragen, je nachdem wie Sie sie am besten in ihren Alltag integrieren konnten. Sie wurden zu verschiedenen Jahreszeiten getragen. Diese externen Einflüsse könnten sich ebenso auf das Verhalten bzw. das Drehverhalten ausgewirkt haben. Die Zeiten der gemessenen Drehungen wurden mit den Aufzeichnungen der Tagebücher verglichen, um Drehungen während besonderer Aktivitäten, wie z.B. während des Fahrradfahrens, auszuschließen. Jedoch kann die Beeinflussung der Daten durch besondere Aktivitäten nicht gänzlich ausgeschlossen werden, da nicht jede Aktivität mit genauen Zeitangaben in den Tagebüchern festgehalten wurde.

Zudem war die Apathie der IPS-Patienten eventuell zu gering ausgeprägt, um Einflüsse dieser auf Bewegungen messen zu können. Die Apathie der Patienten wurde anhand des AES-S bestimmt, welcher von 18–72 Punkten reicht. Bei den weiblichen Patienten wurde ein durchschnittlicher Wert von 27 Punkten und bei den männlichen von durchschnittlich 29 Punkten erreicht. Glenn *et al.* (2002) ermittelten eine Punktgrenze des AES-S, mit dem Patienten in apathische und nicht-apathische Patienten eingeteilt werden konnten. Der AES-S wurde dabei mit Gutachten von Klinikern verglichen. Obwohl keine valide Grenze gefunden werden konnte, wurde die höchste Sensitivität und Spezifität für eine milde Apathie bei einer Grenze >41 Punkten erreicht (116). Nur 5 der hier eingeschlossenen Patienten erreichten einen Punktwert im AES-S von >41 Punkten. Vermutlich ist es schwierig, apathische Patienten in Studien einzuschließen. Es ist anzunehmen, dass insbesondere apathische Patienten wenig Motivation zur Teilnahme an Studien zeigen.

Eine weitere Einschränkung der Aussagekraft der hier vorgestellten Daten stellt der geringe Schweregrad der Erkrankung der IPS-Patienten dar. Der Schweregrad wurde anhand der Hoehn & Yahr Stadien ermittelt, welche sich in die Stadien I bis V gliedert. Durchschnittlich lag der Score bei II. Dies spricht für eine bilaterale Beteiligung ohne (relevante) Gleichgewichtsstörung. Möglicherweise sind

Auswirkungen von Apathie auf Bewegungen erst zu sehen/messen, sobald die Erkrankung sehr weit fortgeschritten ist und weniger Ressourcen zum Gleichgewichtsausgleich zur Verfügung stehen.

4.2 Ausblick

Steigende Prävalenzen des IPS verdeutlichen die Bedeutsamkeit der Diagnostik und der Therapie der Erkrankung. Dabei kann die Nutzung von technischen Systemen zu objektiveren und genaueren Einschätzungen führen und zugleich den Arbeitsaufwand von medizinischem Personal möglicherweise verringern. Sensorsysteme könnten zukünftig individuelles Feedback an Patienten, Ärzte und Therapeuten geben. Besonders interessant scheinen derartige technische Entwicklungen für die IPS-Erkrankung zu sein, die von einer Vielzahl von verschiedenen motorischen Beeinträchtigungen gekennzeichnet ist: Die Sensorsysteme können insbesondere motorische Symptome bereits sehr gut messen.

Apathie ist bei IPS-Patienten ein häufiges nicht-motorisches Symptom. Betreuer und Familienmitglieder empfinden die Zusammenarbeit mit apathischen Patienten besonders belastend.

Es gibt einige Indizien, dass Zusammenhänge zwischen Apathie und motorische Beeinträchtigungen bei Patienten mit Bewegungserkrankungen bestehen, welche bisher jedoch noch nicht ausreichend verstanden sind. Diese Arbeit liefert erste Daten wie auch ein Rahmenkonzept für die weitere detaillierte Untersuchung dieses Zusammenhangs, auch wenn die hier vorgestellten Ergebnisse primär „negativ“ sind. Der Datensatz ist aktuell weiter am Wachsen, und es werden weitere und verbesserte Algorithmen sowohl in der Arbeitsgruppe als auch in anderen Arbeitsgruppen entwickelt. Zurzeit wird an der Entwicklung und Verbesserung des Algorithmus für die Detektion von Schritten unter nicht-standardisierten Bedingungen gearbeitet. Sobald diese abgeschlossen ist, sollte der Einfluss von Apathie auf die Schritte der IPS-Patienten untersucht werden. Das Gleiche gilt für die Transfers der IPS-Patienten. Diese ausführliche Auswertung von verschiedenen Bewegungen von weiteren Patienten könnte das Verständnis zu Einflüssen von Apathie auf Bewegungen vertiefen.

Aufbauend auf diese Ergebnisse können (vorrangig nicht-medikamentöse; Physio-) Therapien und Hilfsmittelverordnungen gezielter verordnet bzw. durchgeführt werden. Auch können diese Daten die Relevanz von Apathie beim IPS den Patienten, Angehörigen und dem professionellen Team bewusster machen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) ist eine häufige, neurodegenerative Erkrankung, gekennzeichnet durch den Untergang von neuronalen Strukturen im Zentralnervensystem. Im klinischen Alltag wird die Erkrankung bisher anhand der motorischen Symptome, wie Bradykinese und Tremor, diagnostiziert und therapiert, obwohl nicht motorische Symptome, wie Apathie, die Lebensqualität der Patienten ebenfalls signifikant einschränken. Besonders gefährlich beim IPS sind Richtungsänderungen während des Gehens, welche ein hohes Sturzrisiko darstellen. Im Vergleich zeigen weibliche Patienten eine stärkere Ausprägung von Bradykinese, Dyskinesien und posturaler Instabilität, während männliche Patienten vermehrt von Steifigkeiten berichten. Korrelationen zwischen motorischen und nicht-motorischen Symptomen liegen bisher nur geringfügig vor. Es wird vermutet, dass sich Apathie und motorische Symptome gleichzeitig durch pathologische Vorgänge im Zentralnervensystem ausbilden. Das Ziel dieser Arbeit war, geschlechtsspezifische Unterschiede im Drehverhalten zu analysieren und Auswirkungen von Apathie auf Drehungen zu untersuchen.

Hierfür füllten im Zuge der ABCPD-Studie 39 Parkinsonpatienten einen Fragebogen zur Erfassung der Apathie aus, und trugen dann im häuslichen Umfeld durchschnittlich >10 Tage (i.e., je 24 Stunden) lang Bewegungssensoren am Körper. Ein validierter Algorithmus detektierte einzelne Drehungen und berechnete quantitative Bewegungsparameter.

Die Auswertung zeigte ein ähnliches Drehverhalten der weiblichen und männlichen IPS-Patienten, lediglich die Endgeschwindigkeit während der langsamen Drehungen war bei den weiblichen Parkinsonpatienten höher. Eine Assoziation zwischen Ausprägung von Apathie und Qualität der Drehungen konnte nicht gezeigt werden. Apathische IPS-Patienten scheinen damit Drehungen ähnlich gut auszuführen, wie nicht-apathische.

Um die Beobachtungen dieser Arbeit zu verifizieren sind weitere Studien nötig. Mögliche Einflüsse von Apathie auf Motorik und nicht-motorischen Symptomen müssen weiter untersucht werden. Der hier vorgestellte Datensatz wird im Verlauf der nächsten Jahre weiter vergrößert und es werden bald weitere Algorithmen zur Analyse der Bewegungssensor-basierten Daten Verfügung stehen. Damit können zum Beispiel auch Schritte/Gehverhalten und Transfers während des Tages im Detail untersucht werden. Das Verständnis von Auswirkungen der Apathie auf die Motorik könnte letztendlich zu gezielteren Therapien und Hilfsmittelverordnungen führen, die Akzeptanz der Betreuer der Erkrankung/ Symptomen erhöhen und damit die Unterstützung von IPS-Patienten erleichtern.

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Hoehn & Yahr-Stadien	8
Tabelle 2: Demographische und klinische Daten der Messungen im häuslichen Umfeld	23
Tabelle 3: Ergebnisse der verschiedenen Perzentilen der Drehbewegungsmessungen und Signifikanztest zur Prüfung von Unterschieden im Drehverhalten bei weiblichen und männlichen IPS- Patienten	25
Tabelle 4: Spearman-Korrelationen zwischen den Einflussgrößen der linearen Regression	27
Tabelle 5: Lineare Regressionsanalyse der unabhängigen Variable Apathie auf verschiedene Zielgrößen.....	29
Tabelle 6: Lineare Regressionsanalysen nach der Methode der kleinsten Quadrate. Als Zielgrößen dienen die verschiedenen Perzentilen der Bewegungsparameter	58

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: schematische Darstellung von Inertialen Messeinheiten, Accelerometern und Gyroskopen	12
Abbildung 2: schematischer Ablauf der ABCPD-Studie. In dieser Arbeit werden Daten von der Baseline-Untersuchung verwendet. „Negativer Testwert“ und „positiver Testwert“ stehen für niedrige und hohe Amyloid-beta1-42 Werte im Nervenwasser. Dieser Marker ist hinweisend für zerebrale parenchymale Amyloid-beta1-42 Pathologien.	17
Abbildung 3: Apathy Evaluation Scale, deutschsprachige Version; Instruktionen: Bitte kreuzen Sie jeweils die Antwort an, die Ihre Gedanken, Gefühle und Verhaltensweisen während der letzten vier Wochen am besten beschreibt.	18
Abbildung 4: Inertial Measurement Units (IMUs) für Bewegungsmessungen im häuslichen Umfeld von Hasomed.....	20
Abbildung 5: RehaGait System inklusive Laptop und USB-Kabel für die Datenübertragung.....	20
Abbildung 6: Beziehung zwischen dem Apathie Score und dem 25. Perzentil von ω am Anfang der Drehung von den männlichen IPS-Patienten	26
Abbildung 7: Q-Q-Diagramm für den Median der mittleren Drehgeschwindigkeit ω am Ende der Drehung von den männlichen IPS-Patienten	27
Abbildung 8: Layout des Tagebuchs der ABCPD-Studie, Eintragungen der Aktivitäten im Haus.....	52
Abbildung 9: Layout des Tagebuchs der ABCPD-Studie, Eintragungen der Aktivitäten rund ums Haus	53
Abbildung 10: Layout des Tagebuchs der ABCPD-Studie, Eintragungen der Aktivitäten in weiterer Umgebung	54
Abbildung 11: Layout des Tagebuchs der ABCPD-Studie, Eintragungen der Nutzung von Transportmitteln	55
Abbildung 12: Layout des Tagebuchs der ABCPD-Studie, Eintragungen der Ruhe-Aktivitäten.....	56
Abbildung 13: Layout des Tagebuchs der ABCPD-Studie, Eintragungen der Mahlzeiten, der Snacks und das Zeitfenster, in denen die Sensoren getragen und nicht getragen wurden.....	57

LITERATURVERZEICHNIS

1. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy (Originally published in 1817). *J Neuropsychiatr.* 2002;14(2):223–36.
2. de Lau L, Breteler M. Epidemiology of Parkinson's disease. 2006;5:525–35.
3. Broen MPG, Narayan NE, Kuijff ML, Dissanayaka NNW, Leentjens AFG. Prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014;29(13):1583–90.
4. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21:718–79.
5. Savica R, Grossardt BR, Rocca WA, Bower JH. Parkinson disease with and without Dementia: A prevalence study and future projections. *Mov Disord.* 2018;0(0):1–7.
6. Lotharius J, Brundin P. Pathogenesis of parkinson's disease: Dopamine, vesicles and α -synuclein. *Nat Rev Neurosci.* 2002;3(12):932–42.
7. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55:181–4.
8. Postuma RB, Poewe W, Litvan I, Lewis S, Lang AE, Halliday G, et al. Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018;00(00):1–8.
9. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591–9.
10. Berg D, Lang AE, Postuma RB, Maetzler W, Deuschl G, Gasser T, et al. Changing the research criteria for the diagnosis of Parkinson's disease: Obstacles and opportunities. *Lancet Neurol.* 2013;12(5):514–24.
11. Baumann CR. Epidemiology, diagnosis and differential diagnosis in Parkinson's disease tremor. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18:S90–2.
12. Maetzler W, Liepelt I, Berg D. Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers. *Lancet Neurol.* 2009;8(12):1158–71.
13. Krack P, Wenzelburger R, Deuschl G. Klinische Pathophysiologie motorischer Störungen: Akinese und Bradykinese. *Klin Neurophysiol.* 1999;30(02):58–68.
14. Wilson SAK. Disorders of motility and tone. *Lancet.* 1925;206:1–10, 53–62, 169–78.

15. Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol*. 2009;8(12):1128–39.
16. Jankovic J. Parkinson's disease clinical features and diagnosis. *J Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:368–76.
17. Baradaran N, Tan SN, Liu A, Ashoori A, Palmer SJ, Wang ZJ, et al. Parkinson's disease rigidity: Relation to brain connectivity and motor performance. *Front Neurol*. 2013;4(67):1–9.
18. Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ. The pathogenesis of gait hypokinesia in parkinson's disease. *Brain*. 1994;117(5):1169–81.
19. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Marco Inzitari, MD P, et al. Gait Speed and Survival in Older Adults. *Jama*. 2011;305(1):50–8.
20. Katzel LI, Ivey FM, Sorkin JD, MacKo RF, Smith B, Shulman LM. Impaired economy of gait and decreased six-minute walk distance in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2012;(1):1–6.
21. Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson ' s disease. *Brain*. 1994;117:1169–81.
22. Hass CJ, Malczak P, Nocera J, Stegemöller EL, Shukala A, Malaty I, et al. Quantitative normative Gait data in a large cohort of ambulatory persons with parkinson's disease. *PLoS One*. 2012;7(8):2–5.
23. Stack E, Ashburn A. Dysfunctional turning in Parkinson ' s disease. *Disabil Rehabil*. 2008;30(16):1222–9.
24. Mellone S, Mancini M, King LA, Horak FB, Chiari L. The quality of turning in Parkinson's disease: A compensatory strategy to prevent postural instability? *J Neuroeng Rehabil*. 2016;13(1):1–9.
25. Hong M, Perlmutter J, Earhart G. A Kinematic and Electromyographic Analysis of Turning in People With Parkinson Disease. *Neurorehabil Neural Repair*. 2009;23(2):166–76.
26. Yang WC, Hsu WL, Wu RM, Lu TW, Lin KH. Motion analysis of axial rotation and gait stability during turning in people with Parkinson's disease. *Gait Posture*. 2016;44:83–8.
27. Stack EL, Ashburn AM, Jupp KE. Strategies used by people with Parkinson ' s disease who report difficulty turning. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006;12:87–92.
28. Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. Falls and freezing of Gait in Parkinson's disease: A

- review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord*. 2004;19(8):871–84.
29. Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, Hallett M, Horak FB, Nieuwboer A. Freezing of gait: Moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *Lancet Neurol*. 2011;10(8):734–44.
 30. Fasano A, Canning CG, Hausdorff JM, Lord S, Rochester L. Falls in Parkinson ' s Disease : A Complex and Evolving Picture. *Mov Disord*. 2017;32(11):1524–36.
 31. El-gohary M, Pearson S, Mcnames J, Mancini M, Horak F, Mellone S, et al. Continuous Monitoring of Turning in Patients with Movement Disability. 2014;14:356–69.
 32. Morris ME, Huxham F, McGinley J, Dodd K, Iansek R. The biomechanics and motor control of gait in Parkinson disease. *Clin Biomech*. 2001;16(6):459–70.
 33. Duncan RP, Leddy AL, Earhart GM. Five times sit-to-stand test performance in Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;92(9):1431–6.
 34. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2016;1–7.
 35. Rana AQ, Ahmed US, Chaudry ZM, Vasan S. Parkinson's disease: A review of non-motor symptoms. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(5):549–62.
 36. Han JW, Ahn YD, Kim WS, Shin CM, Jeong SJ, Song YS, et al. Psychiatric Manifestation in Patients with Parkinson's Disease. *J Korean Med Sci*. 2018;33(47):1–17.
 37. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(15):2175–86.
 38. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res*. 1991;38:143–62.
 39. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Lloret SP, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord*. 2019;(December 2018):1–19.
 40. Pedersen KF, Alves G, Brønnick K, Aarsland D, Tysnes OB, Larsen JP. Apathy in drug-naïve patients with incident Parkinson's disease: The Norwegian ParkWest study. *J Neurol*. 2010;257(2):217–23.
 41. Pedersen KF, Larsen JP, Alves G, Aarsland D. Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: A community-based study. *Park Relat Disord*. 2009;15(4):295–9.
 42. Starkstein SE, Migliorelli R, Manes F, Tesón A, Petracca G, Chemerinski E, et al. The prevalence

- and clinical correlates of apathy and irritability in Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 1995;2(6):540–6.
43. Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E, Kremer J. Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 2001;158(6):872–7.
 44. Chaudhuri RK, Healy DG, Anthony SH V. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2006;5:235–45.
 45. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*. 2009;8(5):464–74.
 46. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427–42.
 47. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008;23(15):2129–70.
 48. Goetz CC. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and Recommendations. *Mov Disord*. 2003;18(7):738–50.
 49. Martinez-martin P, Rodriguez-blazquez, Carmen Alvarez-sanchez M, Arakaki T, Bergareche-Yarza A, Chade A, Garretto N, et al. Expanded and independent validation of the Movement Disorder Society – Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS). *J Neurol*. 2013;260:228–36.
 50. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(3):399–406.
 51. Uem JMT Van, Marinus J, Canning C, Lummele R Van, Dodel R, Liepelt-scarfone I, et al. Health-Related Quality of Life in patients with Parkinson's disease — A systematic review based on the ICF model. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;61:26–34.
 52. Uema van J, Marinusd J, Canningg C, Lummele van R, Dodelc R, Liepelt-Scarfonea I, et al. Health-related quality of life in patients with Parkinson's disease - a systematic review based on the ICF model. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;61:26–34.
 53. Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, Oyen WJG, Leenders KL, Eshuis S, et al. Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(8):819–24.

54. Miller IN, Cronin-Golomb A. Gender differences in Parkinson's disease: Clinical characteristics and cognition. *Mov Disord.* 2010;25(16):2695–703.
55. Accolla E, Caputo E, Cogiamanian F, Tamma F, Mrakic-Sposta S, Marceglia S, et al. Gender differences in patients with Parkinson's disease treated with subthalamic deep brain stimulation. *Mov Disord.* 2007;22(8):1150–6.
56. Baba Y, Putzke JD, Whaley NR, Wszolek ZK, Uitti RJ. Gender and the Parkinson's disease phenotype. *J Neurol.* 2005;252(10):1201–5.
57. Davidsdottir S, Wagenaar R, Young D, Cronin-Golomb A. Impact of optic flow perception and egocentric coordinates on veering in Parkinson's disease. *Brain.* 2008;131(11):2882–93.
58. Scott B, Borgman A, Engler H, Johnels B, Aquilonius SM. Gender differences in Parkinson's disease symptom profile. *Acta Neurol Scand.* 2000;102(1):37–43.
59. Davidsdottir S, Cronin-Golomb A, Lee A. Visual and spatial symptoms in Parkinson's disease. *Vision Res.* 2005;45(10):1285–96.
60. Giannouli E, Bock O, Mellone S, Zijlstra W. Mobility in Old Age: Capacity Is Not Performance. *Biomed Res Int.* 2016;1–8.
61. Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Brain.* 2000;123(11):2297–305.
62. Vizcarra JA, Maetzler W, Marsili L, Zavala L, Lang AE, Martinez-martin P, et al. The Parkinson's Disease e-Diary : Developing a Clinical and Research Tool for the Digital Age. 2019;(February):1–6.
63. Maetzler W, Rochester L. Body-Worn Sensors — the Brave New World of Clinical Measurement ? *Mov Disord.* 2015;30(9):1203–5.
64. Hobert MA, Maetzler W, Aminian K, Chiari L. Technical and clinical view on ambulatory assessment in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2014;130(3):1–9.
65. Patel S, Chen BR, Buckley T, Rednic R, McClure D, Tarsy D, et al. Home monitoring of patients with Parkinson's disease via wearable technology and a web-based application. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010;02139:4411–4.
66. Ramsperger R, Meckler S, Heger T, Uem J Van, Hucker S, Braatz U, et al. Continuous Leg Dyskinesia Assessment in Parkinson's Disease - Clinical Validity and Ecological Effect. *Park Relat Disord.* 2016;

67. Ferreira JJ, Godinho C, Santos AT, Domingos J, Abreu D, Lobo R, et al. Quantitative home-based assessment of Parkinson's symptoms: The SENSE-PARK feasibility and usability study. *BMC Neurol*. 2015;15(89):1–7.
68. Cancela J, Pastorino M, Arredondo MT, Nikita KS, Villagra F, Pastor MA. Feasibility study of a wearable system based on a wireless body area network for gait assessment in Parkinson's disease patients. *Sensors (Switzerland)*. 2014;14(3):4618–33.
69. Woodman OJ. An introduction to inertial navigation. 2007;696:1-37.
70. Grewal MS, Andrews AP, Bartone CG. Introduction. In: *Global navigation satellite systems, inertial navigation, and integration*. 2003;1–34.
71. Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson ' s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:636–43.
72. Pham MH, Elshehabi M, Haertner L, Heger T, Hobert MA, Faber GS, et al. Algorithm for turning detection and analysis validated under home-like conditions in patients with Parkinson's disease and older adults using a 6 degree-of-freedom inertial measurement unit at the lower back. *Front Neurol*. 2017;8:1–8.
73. Lerche S, Wurster I, Röben B, Machetanz G, Zimmermann M, Bernhard F, et al. Parkinson ' s disease : evolution of cognitive impairment and CSF A β 1 – 42 profiles in a prospective longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;0:1–6.
74. Li SJ, Wu YY, Li W, Wang SJ, Fan YM. Declaration of Helsinki. *Bull World Health Organ*. 2001;79(4):373–4.
75. Becker S, Bäumer A, Maetzler W, Nussbaum S, Timmers M, Van Nueten L, et al. Assessment of cognitive-driven activity of daily living impairment in non-demented Parkinson's patients. *J Neuropsychol*. 2018;1–14.
76. Dickinson H. Standardized Mini-Mental State Examination. *Can Fam Physician*. 2001;47(10):2018–23.
77. Dias N, Kempen GIJM, Todd CJ, Beyer N, Freiberger E, Piot-Ziegler C, et al. Die Deutsche version der Falls Efficacy Scale-International Version (FES-I). *Z Gerontol Geriatr*. 2006;39(4):297–300.
78. Palmqvist S, Zetterberg H, Blennow K, Vestberg S, Andreasson U, Brooks DJ, et al. Accuracy of brain amyloid detection in clinical practice using cerebrospinal fluid β -Amyloid 42: A cross-validation study against amyloid positron emission tomography. *JAMA Neurol*.

- 2014;71(10):1282–9.
79. Hobert MA, Niebler R, Meyer SI, Brockmann K, Becker C, Huber H, et al. Poor trail making test performance is directly associated with altered dual task prioritization in the elderly - baseline results from the trend study. *PLoS One*. 2011;6(11):1–6.
 80. Podsiadlo D, Richardson S. The Timed “Up & Go”: A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. 1991;142–8.
 81. Resnick B, Zimmerman SI, Magaziner J, Adelman A. Use of the Apathy Evaluation Scale as a measure of motivation in elderly people. *Rehabil Nurs*. 1998;23(3):141–7.
 82. Lueken U, Seidl U, Schwarz M, Völker L, Naumann D, Mattes K, et al. Die apathy evaluation scale: Erste ergebnisse zu den psychometrischen eigenschaften einer Deutschsprachigen übersetzung der skala. *Fortschritte der Neurol Psychiatr*. 2006;74:1–9.
 83. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Beck Depression Inventory - Second Edition. In: *Mental Measurements Yearbook*. The Psychological Corporation, 555 Academic Court, San Antonio, TX 78204-2498; 1996:1–38.
 84. Barkmann C, Schulte-Markwort M, Brähler E. BDI-II. In: *Klinisch-psychiatrische Ratingskalen für das Kindes- und Jugendalter*. 2011:75–8.
 85. Besier T, Goldbeck L, Keller F. Psychometrische Gütekriterien des Beck – Depressions – Inventars II (BDI – II) bei jugendpsychiatrischen Patienten. *Psychother Psych Med*. 2008;58:63–8.
 86. Gierk B, Wahl I. Depressionsfragebögen für den alltäglichen klinisches Einsatz. In: *Psychotherapie im Dialog - Diagnostik und Evaluation*. Georg Thieme Verlag; 2012. p. 36–8.
 87. Kühner C, Bürger C, Keller F, Hautzinger M. Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressions-inventars (BDI-II). *Nervenarzt*. 2007;78:651–6.
 88. Donath L, Faude O, Lichtenstein E, Nuesch C, Mündermann A. Validity and reliability of a portable gait analysis system for measuring spatiotemporal gait characteristics: Comparison to an instrumented treadmill. *J Neuroeng Rehabil*. 2016;13(1):1–9.
 89. Haertner L, Elshehabi M, Zaunbrecher L, Pham MH, Maetzler C, Uem JMT Van, et al. Effect of Fear of Falling on Turning Performance in Parkinson ' s Disease in the Lab and at Home. 2018;10(78):1–8.
 90. Hartung J, Elpelt B, Klösener K-H. *Statistik: Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik*.

München/Wien: Oldenbourg Verlag; 2002:869–872

91. Rispens SM, van Schooten KS, Pijnappels M, Daffertshofer A, Beek PJ, van Dieën JH. Do Extreme Values of Daily-Life Gait Characteristics Provide More Information About Fall Risk Than Median Values? *JMIR Res Protoc*. 2015;4(1):1–9.
92. Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, Pochon JB, Levy R, Dubois B. Motivation , reward , and Parkinson ' s disease : influence of dopatherapy. *Neuropsychologia*. 2002;40:2257–67.
93. Zhang W, Regterschot RH, Geraedts H, Baldus H, Zijlstra W. Chair Rise Peak Power in Daily Life Measured With a Pendant Sensor Associates With Mobility, Limitation in Activities, and Frailty in Old People. *IEEE J Biomed Heal Informatics*. 2015;1–8.
94. Abel T, Graf N, Niemann S. Gender bias in the assessment of physical activity in population studies. *Soz Praventivmed*. 2001;46(4):268–72.
95. South S, Spitze G. Housework in Marital and Nonmarital Households. 1994;59(3):327–47.
96. Lee Y-S. Gender Differences in Physical Activity and Walking Among Older Adults. *J Women Aging*. 2005;17(1–2):55–70.
97. Dholakia RR. Going shopping: key determinants of shopping behaviours and motivations. *Int J Retail Distrib Manag*. 2014;27(4):154–65.
98. Lieberman L, Meana M, Stewart D. Cardiac rehabilitation: gender differences in factors influencing participation. *J women's Heal*. 1998;7(6):717–23.
99. Brownson RC, Baker EA, Housemann RA, Brennan LK, Bacak SJ. Environmental and Policy Determinants of Physical Activity in the United States. *Am J Public Health*. 2001;91(12):1995–2003.
100. Shankar A, McMunn A, Banks J, Steptoe A. Loneliness, Social Isolation, and Behavioral and Biological Health Indicators in Older Adults. *Heal Psychol*. 2011;30(4):377–85.
101. Dahlberg L, Andersson L, McKee KJ, Lennartsson C. Predictors of loneliness among older women and men in Sweden: A national longitudinal study. *Aging Ment Heal*. 2014;1–8.
102. Butler AA, Menant JC, Tiedemann AC, Lord SR. Age and gender differences in seven tests of functional mobility. *J Neuroeng Rehabil*. 2009;6(31):1–9.
103. Martinez-Martin P, Falup Pecurariu C, Odin P, van Hilten JJ, Antonini A, Rojo-Abuin J, et al. Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J*

- Neurol. 2012;259(8):1639–47.
104. Ayoubi F, Launay CP, Annweiler C, Beauchet O. Fear of Falling and Gait Variability in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(1):14–9.
 105. Jonasson SB, Nilsson MH, Lexell J, Carlsson G. Experiences of fear of falling in persons with Parkinson's disease - A qualitative study. *BMC Geriatr.* 2018;18(1):1–10.
 106. Kader M, Iwarsson S, Odin P, Nilsson MH. Fall-related activity avoidance in relation to a history of falls or near falls, fear of falling and disease severity in people with Parkinson's disease. *BMC Neurol.* 2016;16(1):1–8.
 107. Lord S, Galna B, Coleman S, Burn D, Rochester L. Mild depressive symptoms are associated with gait impairment in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28(5):634–9.
 108. Sanders JB, Bremmer MA, Deeg DJH, Beekman ATF. Do depressive symptoms and gait speed impairment predict each other's incidence? A 16-year prospective study in the community. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(9):1–7.
 109. Goodwin RD. Association between physical activity and mental disorders among adults in the United States. *Prev Med (Baltim).* 2003;36(6):698–703.
 110. McMahon EM, Corcoran P, O'Regan G, Keeley H, Cannon M, Carli V, et al. Physical activity in European adolescents and associations with anxiety, depression and well-being. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2017;26(1):111–22.
 111. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson G. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1992;4(2):134–9.
 112. Skidmore FM, Yang M, Baxter L, von Deneen K, Collingwood J, He G, et al. Apathy, depression, and motor symptoms have distinct and separable resting activity patterns in idiopathic Parkinson disease. *Neuroimage.* 2013;81:484–95.
 113. Landes AM, Sperry SD, Strauss ME, Geldmacher DS. Apathy in Alzheimer's Disease. *JAGS.* 2001;49(12):1700–7.
 114. König N, Singh NB, von Beckerath J, Janke L, Taylor WR. Is gait variability reliable? An assessment of spatio-temporal parameters of gait variability during continuous overground walking. *Gait Posture.* 2014;39(1):615–7.
 115. Weiss A, Sharifi S, Plotnik M, Van Vugt JPP, Giladi N, Hausdorff JM. Toward automated, at-home

- assessment of mobility among patients with Parkinson disease, using a body-worn accelerometer. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011;25(9):810–8.
116. Glenn MB, Burke DT, O’Neil-Pirozzi T, Goldstein R, Jacob L, Kettell J. Cutoff score on the apathy evaluation scale in subjects with traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2002;16(6):509–16.
117. Geritz J, Maetzold S, Steffen M, Pilotto A, Corrà MF, Moscovich M, et al. Motor, cognitive and mobility deficits in 1000 geriatric patients: protocol of a quantitative observational study before and after routine clinical geriatric treatment – The ComOn-Study. *BMC Geriatr*. Akzeptiert.
118. Pham MH, Warmerdam E, Elshehabi M, Schlenstedt C, Bergeest LM, Heller M, et al. Validation of a lower back “wearable”-based sit-to-stand and stand-to-sit algorithm for patients with Parkinson’s disease and older adults in a home-like environment. *Front Neurol*. 2018;9:1–11.

ANHANG



Nicht-demente Parkinsonpatienten mit niedrigem und normalem Amyloid-beta 1-42 Wert im Liquor Longitudinal

Pat ID BL _ _ _ _

Visite 3

Aktivitäten Tag 1 Datum: _____

Aktivität	Beschreibung	Intensität	Zeitfenster	Symptome während der Aktivität
AKTIVITÄTEN IM HAUS				
<input type="checkbox"/> Haushalt <input type="checkbox"/> Kochen <input type="checkbox"/> Handwerkliche Tätigkeit <input type="checkbox"/> Computer <input type="checkbox"/> Fernsehen <input type="checkbox"/> Sonstige:		<input type="checkbox"/> Leicht <input type="checkbox"/> Mäßig <input type="checkbox"/> Schwer	Von: Bis:	<input type="checkbox"/> Tremor <input type="checkbox"/> Freezing <input type="checkbox"/> Hypokinesie/Verlangsamung <input type="checkbox"/> Steifheit <input type="checkbox"/> Schmerzen <input type="checkbox"/> Sonstige:
Kommentar:				
<input type="checkbox"/> Haushalt <input type="checkbox"/> Kochen <input type="checkbox"/> Handwerkliche Tätigkeit <input type="checkbox"/> Computer <input type="checkbox"/> Fernsehen <input type="checkbox"/> Sonstige:		<input type="checkbox"/> Leicht <input type="checkbox"/> Mäßig <input type="checkbox"/> Schwer	Von: Bis:	<input type="checkbox"/> Tremor <input type="checkbox"/> Freezing <input type="checkbox"/> Hypokinesie/Verlangsamung <input type="checkbox"/> Steifheit <input type="checkbox"/> Schmerzen <input type="checkbox"/> Sonstige:
Kommentar:				
<input type="checkbox"/> Haushalt <input type="checkbox"/> Kochen <input type="checkbox"/> Handwerkliche Tätigkeit <input type="checkbox"/> Computer <input type="checkbox"/> Fernsehen <input type="checkbox"/> Sonstige:		<input type="checkbox"/> Leicht <input type="checkbox"/> Mäßig <input type="checkbox"/> Schwer	Von: Bis:	<input type="checkbox"/> Tremor <input type="checkbox"/> Freezing <input type="checkbox"/> Hypokinesie/Verlangsamung <input type="checkbox"/> Steifheit <input type="checkbox"/> Schmerzen <input type="checkbox"/> Sonstige:
Kommentar:				

Abbildung 8: Layout des Tagebuchs der ABCPD-Studie, Eintragungen der Aktivitäten im Haus

Aktivität	Beschreibung	Intensität	Zeitfenster	Symptome während der Aktivität
AKTIVITÄTEN RUND UMS HAUS				
<input type="checkbox"/> Gartenarbeit <input type="checkbox"/> Handwerkliche Tätigkeit <input type="checkbox"/> Sonstige:		<input type="checkbox"/> Leicht <input type="checkbox"/> Mäßig <input type="checkbox"/> Schwer	Von: Bis:	<input type="checkbox"/> Tremor <input type="checkbox"/> Freezing <input type="checkbox"/> Hypokinesie/ Verlangsamung <input type="checkbox"/> Steifheit <input type="checkbox"/> Schmerzen <input type="checkbox"/> Sonstige:
Kommentar:				
<input type="checkbox"/> Gartenarbeit <input type="checkbox"/> Handwerkliche Tätigkeit <input type="checkbox"/> Sonstige:		<input type="checkbox"/> Leicht <input type="checkbox"/> Mäßig <input type="checkbox"/> Schwer	Von: Bis:	<input type="checkbox"/> Tremor <input type="checkbox"/> Freezing <input type="checkbox"/> Hypokinesie/ Verlangsamung <input type="checkbox"/> Steifheit <input type="checkbox"/> Schmerzen <input type="checkbox"/> Sonstige:
Kommentar:				
<input type="checkbox"/> Gartenarbeit <input type="checkbox"/> Handwerkliche Tätigkeit <input type="checkbox"/> Sonstige:		<input type="checkbox"/> Leicht <input type="checkbox"/> Mäßig <input type="checkbox"/> Schwer	Von: Bis:	<input type="checkbox"/> Tremor <input type="checkbox"/> Freezing <input type="checkbox"/> Hypokinesie/ Verlangsamung <input type="checkbox"/> Steifheit <input type="checkbox"/> Schmerzen <input type="checkbox"/> Sonstige:
Kommentar:				

Abbildung 9: Layout des Tagebuchs der ABCPD-Studie, Eintragungen der Aktivitäten rund ums Haus

Aktivität	Beschreibung	Intensität	Zeitfenster	Symptome während der Aktivität
AKTIVITÄTEN IN WEITERER UMGEBUNG				
<input type="checkbox"/> Einkaufen <input type="checkbox"/> Spazieren gehen <input type="checkbox"/> Sport <input type="checkbox"/> Freunde/Familie besuchen <input type="checkbox"/> Fahrrad fahren <input type="checkbox"/> Sonstige:		<input type="checkbox"/> Leicht <input type="checkbox"/> Mäßig <input type="checkbox"/> Schwer	Von: Bis:	<input type="checkbox"/> Tremor <input type="checkbox"/> Freezing <input type="checkbox"/> Hypokinesie/ Verlangsamung <input type="checkbox"/> Steifheit <input type="checkbox"/> Schmerzen <input type="checkbox"/> Sonstige:
Kommentar:				
<input type="checkbox"/> Einkaufen <input type="checkbox"/> Spazieren gehen <input type="checkbox"/> Sport <input type="checkbox"/> Freunde/Familie besuchen <input type="checkbox"/> Fahrrad fahren <input type="checkbox"/> Sonstige:		<input type="checkbox"/> Leicht <input type="checkbox"/> Mäßig <input type="checkbox"/> Schwer	Von: Bis:	<input type="checkbox"/> Tremor <input type="checkbox"/> Freezing <input type="checkbox"/> Hypokinesie/ Verlangsamung <input type="checkbox"/> Steifheit <input type="checkbox"/> Schmerzen <input type="checkbox"/> Sonstige:
Kommentar:				
<input type="checkbox"/> Einkaufen <input type="checkbox"/> Spazieren gehen <input type="checkbox"/> Sport <input type="checkbox"/> Freunde/Familie besuchen <input type="checkbox"/> Fahrrad fahren <input type="checkbox"/> Sonstige:		<input type="checkbox"/> Leicht <input type="checkbox"/> Mäßig <input type="checkbox"/> Schwer	Von: Bis:	<input type="checkbox"/> Tremor <input type="checkbox"/> Freezing <input type="checkbox"/> Hypokinesie/ Verlangsamung <input type="checkbox"/> Steifheit <input type="checkbox"/> Schmerzen <input type="checkbox"/> Sonstige:
Kommentar:				

Abbildung 10: Layout des Tagebuchs der ABCPD-Studie, Eintragungen der Aktivitäten in weiterer Umgebung

Aktivität	Beschreibung	Intensität	Zeitfenster	Symptome während der Aktivität
NUTZUNG VON TRANSPORTMITTELN				
<input type="checkbox"/> Auto, Fahrer <input type="checkbox"/> Auto, Beifahrer <input type="checkbox"/> Bus <input type="checkbox"/> Motorrad/Roller <input type="checkbox"/> Zug <input type="checkbox"/> Sonstige:		<input type="checkbox"/> Leicht <input type="checkbox"/> Mäßig <input type="checkbox"/> Schwer	Von: Bis:	<input type="checkbox"/> Tremor <input type="checkbox"/> Freezing <input type="checkbox"/> Hypokinesie/ Verlangsamung <input type="checkbox"/> Steifheit <input type="checkbox"/> Schmerzen <input type="checkbox"/> Sonstige:
Kommentar:				
<input type="checkbox"/> Auto, Fahrer <input type="checkbox"/> Auto, Beifahrer <input type="checkbox"/> Bus <input type="checkbox"/> Motorrad/Roller <input type="checkbox"/> Zug <input type="checkbox"/> Sonstige:		<input type="checkbox"/> Leicht <input type="checkbox"/> Mäßig <input type="checkbox"/> Schwer	Von: Bis:	<input type="checkbox"/> Tremor <input type="checkbox"/> Freezing <input type="checkbox"/> Hypokinesie/ Verlangsamung <input type="checkbox"/> Steifheit <input type="checkbox"/> Schmerzen <input type="checkbox"/> Sonstige:
Kommentar:				
<input type="checkbox"/> Auto, Fahrer <input type="checkbox"/> Auto, Beifahrer <input type="checkbox"/> Bus <input type="checkbox"/> Motorrad/Roller <input type="checkbox"/> Zug <input type="checkbox"/> Sonstige:		<input type="checkbox"/> Leicht <input type="checkbox"/> Mäßig <input type="checkbox"/> Schwer	Von: Bis:	<input type="checkbox"/> Tremor <input type="checkbox"/> Freezing <input type="checkbox"/> Hypokinesie/ Verlangsamung <input type="checkbox"/> Steifheit <input type="checkbox"/> Schmerzen <input type="checkbox"/> Sonstige:
Kommentar:				

Abbildung 11: Layout des Tagebuchs der ABCPD-Studie, Eintragungen der Nutzung von Transportmitteln

Aktivität	Beschreibung	Zeitfenster	Symptome während der Aktivität
RUHE-AKTIVITÄTEN			
<input type="checkbox"/> Schlafen am Tag <input type="checkbox"/> Ausruhen <input type="checkbox"/> Schlafen nachts <input type="checkbox"/> Sonstige:		Von: Bis:	<input type="checkbox"/> Tremor <input type="checkbox"/> Freezing <input type="checkbox"/> Hypokinesie/ Verlangsamung <input type="checkbox"/> Steifheit <input type="checkbox"/> Schmerzen <input type="checkbox"/> Sonstige:
Kommentar:			
<input type="checkbox"/> Schlafen am Tag <input type="checkbox"/> Ausruhen <input type="checkbox"/> Schlafen nachts <input type="checkbox"/> Sonstige:		Von: Bis:	<input type="checkbox"/> Tremor <input type="checkbox"/> Freezing <input type="checkbox"/> Hypokinesie/ Verlangsamung <input type="checkbox"/> Steifheit <input type="checkbox"/> Schmerzen <input type="checkbox"/> Sonstige:
Kommentar:			
<input type="checkbox"/> Schlafen am Tag <input type="checkbox"/> Ausruhen <input type="checkbox"/> Schlafen nachts <input type="checkbox"/> Sonstige:		Von: Bis:	<input type="checkbox"/> Tremor <input type="checkbox"/> Freezing <input type="checkbox"/> Hypokinesie/ Verlangsamung <input type="checkbox"/> Steifheit <input type="checkbox"/> Schmerzen <input type="checkbox"/> Sonstige:
Kommentar:			

Abbildung 12: Layout des Tagebuchs der ABCPD-Studie, Eintragungen der Ruhe-Aktivitäten

MAHLZEITEN					
Frühstück		Mittagessen		Abendessen	
Von:		Von:		Von:	
Bis:		Bis:		Bis:	

SNACKS					
Von:	Von:	Von:	Von:	Von:	Von:
Bis:	Bis:	Bis:	Bis:	Bis:	Bis:

ZEITFENSTER, IN DENEN SIE DIE SENSOREN GETRAGEN HABEN					
Von:	Von:	Von:	Von:	Von:	Von:
Bis:	Bis:	Bis:	Bis:	Bis:	Bis:

Unerwünschte Ereignisse durch das Tragen der Sensoren

Grund	Zeitfenster
SENSOREN NICHT GETRAGEN	
	Von:
	Bis:

Abbildung 13: Layout des Tagebuchs der ABCPD-Studie, Eintragungen der Mahlzeiten, der Snacks und das Zeitfenster, in denen die Sensoren getragen und nicht getragen wurden

Tabelle 6: Lineare Regressionsanalysen nach der Methode der kleinsten Quadrate. Als Zielgrößen dienen die verschiedenen Perzentilen der Bewegungsparameter

	Weiblich		Männlich	
	b-Gewicht	p-Wert	b-Gewicht	p-Wert
<i>Anzahl der Drehungen/Tag</i>				
Achsenabschnitt	3332.84	0.18	5096.31	0.02
AES (18-72)	25.10	0.54	37.14	0.24
Alter [Jahre]	-33.38	0.33	-63.11	0.03
MDS-UPDRS III (0-56)	-22.25	0.42	-22.34	0.55
BDI-II (0-63)	-6.40	0.87	-33.57	0.21
25. Perzentil				
<i>Drehwinkel [°]</i>				
Achsenabschnitt	106.80	<.0001	91.67	<.0001
AES (18-72)	0.12	0.38	-0.03	0.57
Alter [Jahre]	-0.23	0.07	-0.01	0.90
MDS-UPDRS III (0-56)	-0.09	0.36	0.03	0.56
BDI-II (0-63)	-0.32	0.06	-0.05	0.52
<i>Drehdauer [s]</i>				
Achsenabschnitt	3.93	0.05	1.40	0.01
AES (18-72)	0.01	0.75	-0.01	0.26
Alter [Jahre]	-0.03	0.23	0.01	0.32
MDS-UPDRS III (0-56)	-0.01	0.58	0.01	0.24
BDI-II (0-63)	-0.04	0.20	0.00	0.92
<i>ω [°/s]</i>				
Achsenabschnitt	27.55	0.31	42.19	<.0001
AES (18-72)	0.12	0.80	0.18	0.10
Alter [Jahre]	0.08	0.82	-0.16	0.11
MDS-UPDRS III (0-56)	-0.10	0.74	-0.15	0.10
BDI-II (0-63)	0.36	0.46	-0.03	0.80
<i>ω_{max} [°/s]</i>				
Achsenabschnitt	57.50	0.35	114.62	<.0001
AES (18-72)	0.34	0.74	0.26	0.36
Alter [Jahre]	0.36	0.68	-0.42	0.11
MDS-UPDRS III (0-56)	-0.06	0.93	-0.26	0.26
BDI-II (0-63)	1.01	0.37	-0.03	0.93
<i>ω am Anfang der Drehung [°/s]</i>				
Achsenabschnitt	-2.71	0.75	4.83	0.06
AES (18-72)	-0.08	0.59	0.07	0.08
Alter [Jahre]	0.11	0.40	-0.03	0.41
MDS-UPDRS III (0-56)	0.05	0.62	-0.02	0.46
BDI-II (0-63)	0.24	0.16	-0.02	0.64

ω am Ende der Drehung [$^{\circ}/s$]

Achsenabschnitt	-0.69	0.92	8.34	0.001
AES (18-72)	-0.07	0.58	0.06	0.09
Alter [Jahre]	0.10	0.35	-0.05	0.11
MDS-UPDRS III (0-56)	0.08	0.41	-0.01	0.63
BDI-II (0-63)	0.21	0.16	-0.03	0.47

ω in der Mitte der Drehung [$^{\circ}/s$]

Achsenabschnitt	28.79	0.14	31.35	<.0001
AES (18-72)	0.09	0.77	0.16	0.06
Alter [Jahre]	-0.02	0.93	-0.11	0.15
MDS-UPDRS III (0-56)	-0.10	0.63	-0.09	0.20
BDI-II (0-63)	0.15	0.63	-0.05	0.64

50. Perzentil

Drehwinkel [$^{\circ}$]

Achsenabschnitt	157.77	0.00	120.89	<.0001
AES (18-72)	0.39	0.21	-0.08	0.48
Alter [Jahre]	-0.59	0.049	0.00	0.98
MDS-UPDRS III (0-56)	-0.23	0.26	0.04	0.66
BDI-II (0-63)	-0.73	0.048	-0.07	0.62

Drehdauer [s]

Achsenabschnitt	4.70	0.05	2.02	0.003
AES (18-72)	0.01	0.85	-0.02	0.11
Alter [Jahre]	-0.03	0.31	0.01	0.20
MDS-UPDRS III (0-56)	-0.01	0.75	0.01	0.13
BDI-II (0-63)	-0.05	0.20	0.00	0.96

ω [$^{\circ}/s$]

Achsenabschnitt	25.66	0.49	57.98	<.0001
AES (18-72)	0.04	0.95	0.22	0.14
Alter [Jahre]	0.26	0.62	-0.23	0.08
MDS-UPDRS III (0-56)	-0.06	0.89	-0.19	0.13
BDI-II (0-63)	0.89	0.22	-0.03	0.85

ω_{max} [$^{\circ}/s$]

Achsenabschnitt	33.96	0.71	160.60	<.0001
AES (18-72)	0.12	0.94	0.15	0.74
Alter [Jahre]	1.12	0.42	-0.54	0.21
MDS-UPDRS III (0-56)	0.26	0.82	-0.30	0.45
BDI-II (0-63)	2.15	0.23	-0.05	0.93

ω am Anfang der Drehung [$^{\circ}/s$]

Achsenabschnitt	-4.01	0.79	15.09	0.003
-----------------	-------	------	-------	-------

	AES (18-72)	-0.14	0.61	0.13	0.10
	Alter [Jahre]	0.20	0.36	-0.11	0.11
	MDS-UPDRS III (0-56)	0.11	0.54	-0.03	0.62
	BDI-II (0-63)	0.41	0.17	-0.06	0.53
<i>ω am Ende der Drehung [$^{\circ}/s$]</i>					
	Achsenabschnitt	-1.06	0.93	19.00	0.0002
	AES (18-72)	-0.16	0.49	0.09	0.21
	Alter [Jahre]	0.21	0.27	-0.13	0.048
	MDS-UPDRS III (0-56)	0.14	0.37	0.01	0.87
	BDI-II (0-63)	0.38	0.14	-0.06	0.45
<i>ω in der Mitte der Drehung [$^{\circ}/s$]</i>					
	Achsenabschnitt	41.78	0.28	60.84	<.0001
	AES (18-72)	0.23	0.72	0.26	0.09
	Alter [Jahre]	0.07	0.88	-0.23	0.11
	MDS-UPDRS III (0-56)	-0.17	0.69	-0.21	0.11
	BDI-II (0-63)	0.62	0.36	-0.07	0.71
75. Perzentil					
<i>Drehwinkel [$^{\circ}$]</i>					
	Achsenabschnitt	206.56	0.00	159.57	<.0001
	AES (18-72)	0.46	0.28	-0.05	0.63
	Alter [Jahre]	-0.77	0.06	-0.03	0.76
	MDS-UPDRS III (0-56)	-0.31	0.29	-0.03	0.71
	BDI-II (0-63)	-0.83	0.09	-0.02	0.88
<i>Drehdauer [s]</i>					
	Achsenabschnitt	6.00	0.06	2.82	0.002
	AES (18-72)	0.00	0.95	-0.02	0.10
	Alter [Jahre]	-0.03	0.38	0.02	0.17
	MDS-UPDRS III (0-56)	0.00	0.93	0.02	0.12
	BDI-II (0-63)	-0.05	0.30	0.00	0.98
<i>ω [$^{\circ}/s$]</i>					
	Achsenabschnitt	-9.16	0.89	81.81	<.0001
	AES (18-72)	-0.35	0.76	0.19	0.43
	Alter [Jahre]	1.03	0.30	-0.29	0.19
	MDS-UPDRS III (0-56)	0.26	0.74	-0.24	0.23
	BDI-II (0-63)	2.04	0.13	-0.03	0.92
<i>ω_{max} [$^{\circ}/s$]</i>					
	Achsenabschnitt	-66.95	0.72	246.62	0.001
	AES (18-72)	-1.61	0.63	-0.41	0.70
	Alter [Jahre]	3.61	0.22	-0.53	0.59
	MDS-UPDRS III (0-56)	1.72	0.45	-0.28	0.75

	BDI-II (0-63)	5.57	0.14	-0.03	0.98
<i>ω am Anfang der Drehung [°/s]</i>					
	Achsenabschnitt	-13.32	0.62	37.67	0.001
	AES (18-72)	-0.33	0.49	0.17	0.26
	Alter [Jahre]	0.51	0.22	-0.28	0.05
	MDS-UPDRS III (0-56)	0.26	0.43	-0.05	0.71
	BDI-II (0-63)	0.74	0.16	-0.11	0.54
<i>ω am Ende der Drehung [°/s]</i>					
	Achsenabschnitt	-13.28	0.57	41.26	0.0001
	AES (18-72)	-0.39	0.36	0.10	0.50
	Alter [Jahre]	0.57	0.14	-0.29	0.03
	MDS-UPDRS III (0-56)	0.31	0.29	0.01	0.96
	BDI-II (0-63)	0.78	0.11	-0.09	0.60
<i>ω in der Mitte der Drehung [°/s]</i>					
	Achsenabschnitt	17.06	0.81	104.34	<.0001
	AES (18-72)	0.06	0.96	0.30	0.29
	Alter [Jahre]	0.82	0.44	-0.37	0.16
	MDS-UPDRS III (0-56)	0.11	0.89	-0.33	0.17
	BDI-II (0-63)	2.03	0.15	-0.05	0.89

Angegeben sind die B-Gewichte und die p-Werte der unabhängigen Variablen AES, Alter, MDS-UPDRS III und BDI-II der linearen Regressionen. Ein p-Wert <0.05 wurde als signifikanter Unterschied definiert. AES: Apathy Evaluation Scale; BDI-II: zweite Version des Beck-Depressions-Inventars; MDS-UPDRS III: dritter Teil der Movement Disorder Society-revidierten Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL

Die Promovendin beteiligte sich vor der Anfertigung dieser Dissertation an der damals neu aufgebauten ComOn-Studie (Ethik-No. 427/17), welche sich ebenso wie die ABCPD-Studie mit Mobilitätsmessungen von älteren Patienten im standardisierten und im häuslichen Umfeld beschäftigt. Die Promovendin half an der Organisation des Aufbaus der Studie, nahm an wöchentlichen Besprechungen teil und realisierte die ersten Testläufe. Mit einem Umfang von circa 500 Stunden führte sie Bewegungsmessungen und neuropsychologische Testungen durch. Außerdem eignete sie sich Kenntnisse über verschiedene Sensorsysteme und Fragebögen, wie die Apathy Evaluation Scale, zur Ermittlung des Apathie Scores an. Von der ComOn-Studie ist vor kurzem das Studienprotokoll, mit der Promovendin als Co-Autorin, im *BMC Geriatrics* akzeptiert worden (117).

Gleichzeitig analysierte sie circa 200 Stunden lang Tagebucheinträge der Home Assessments der ABCPD-Studie aus Tübingen, führte die beiden unterschiedlichen Tagebuchversionen zusammen, überführte sie in ein standardisiertes Format (Excel-Tabelle) und verglich die Rohdaten der Drehungen der Parkinsonpatienten mit den Aufzeichnungen der Sensoren.

Daraus entstand das Paper „*Validation of a lower back “wearable”-based sit-to-stand and stand-to-sit algorithm for patients with Parkinson’s disease and older adults in a home-like environment*“ (118) mit der Promovendin als Co-Autorin.

Mit dem Wissen folgte die selbstständige Entwicklung der Arbeitshypothese aus den Daten der ABCPD-Studie. Die Drehungen der Parkinsonpatienten wurden selbstständig statistisch ausgewertet und unter Aufsicht von Morad Elshehabi und Dr. Walter Maetzler interpretiert. Eine selbstständige Literaturrecherche und Implementierung dieser folgte für die Anfertigung dieser Dissertation.

Die Promovendin versichert hiermit, das gesamte Manuskript selbstständig erfasst zu haben und keine weiteren Quellen als die angegebenen verwendet zu haben.

unterzeichnet von

Maren Kristin Heller (Promovendin)

DANKSAGUNG

Zum Gelingen meiner Arbeit hat eine Vielzahl von Personen beigetragen, denen ich dafür herzlich danken möchte. Nicht alle können hier namentlich erwähnt werden.

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Walter Maetzler für die herzliche und engagierte Betreuung danken. Er hat sich stets Zeit für jegliche Fragestellungen genommen. Dabei haben mich seine kreativen und strukturierten Überlegungen besonders beeindruckt. Sowohl in wissenschaftlichen als auch medizinischen Aspekten habe ich viel von ihm gelernt. Dafür möchte ich mich herzlich bedanken.

Zudem gilt mein Dank meinem Betreuer Morad Elshehabi, der sich besonders mühevoll und geduldig um mich gekümmert hat. Ohne die zahlreichen Anregungen, Hilfestellungen und die nette Arbeitsatmosphäre wäre die Fertigstellung meiner Arbeit nicht zeitnah möglich gewesen. Ich bedanke mich zudem für die gesamte Zeit, die er in die Durchsicht meiner Doktorarbeit gesteckt hat.

Außerdem möchte ich der gesamten neurogeriatrischen Arbeitsgruppe in Kiel und Tübingen für die liebevolle Aufnahme in die Forschungsgruppe danken. Dabei gilt mein Dank besonders Corina Maetzler, Johanna Geritz, Sara Maetzold, Clint Hansen, Minh Hoang Pham und Susanne Nussbaum. Es hat mir sehr viel Spaß bereitet Teil dessen zu sein und gemeinsam die Multicenter Studie ComOn als neues Projekt aufzubauen.

Ganz besonders möchte ich an dieser Stelle allen Probanden der ABCPD- und der ComOn-Studie danken. Ohne die Mitarbeit der Probanden wäre keines der beiden Forschungsprojekte möglich gewesen. Da ich viel mit Parkinson-Erkrankten zusammenarbeiten durfte, lernte ich über die Schwierigkeiten im Alltag und möchte mich daher ganz herzlich bei allen Teilnehmenden bedanken.

VERÖFFENTLICHUNGEN

Pham MH, Warmerdam E, Elshehabi M, Schlenstedt C, Bergeest LM, Heller M, et al. Validation of a lower back “wearable”-based sit-to-stand and stand-to-sit algorithm for patients with Parkinson’s disease and older adults in a home-like environment. *Front Neurol.* 2018;9:1–11.

Geritz J, Maetzold S, Steffen M, Pilotto A, Corrà MF, Moscovich M, et al. Motor, cognitive and mobility deficits in 1000 geriatric patients: protocol of a quantitative observational study before and after routine clinical geriatric treatment – The ComOn-Study. *BMC Geriatr.* Akzeptiert.