

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie II
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. T. Becker

Apathie bei gerontopsychiatrischen und geriatrischen
Patienten.
Eine Vergleichs- und Verlaufsstudie mittels Aktigraphie

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin,
Dr. med.,
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Britta Walther
aus
Kehl / Rhein

2010

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth
1.Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Becker
2.Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thorsten Nikolaus
Tag der Promotion: 14.07.2011

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung	1
1.1 Apathie – Definition und Hintergrund	1
1.2 Aktigraphie	2
1.3 Ziel der Untersuchung	3
2. Material und Methodik	4
2.1 Ablauf der Untersuchung	4
2.2 Ein – und Ausschlusskriterien	5
2.3 Patientenrekrutierung	5
2.4 Einwilligung, Aufklärung und Vorlage bei der Ethik-Kommission	6
2.5 Neuropsychologische Untersuchung	6
2.5.1 AES d – Apathy Evaluation-Scale – deutsche Version	6
2.5.2 Beck Depression Inventory – BDI [1]	8
2.5.3 DemTect [12]	9
2.5.4 Trail-Making-Test [30]	9
2.5.5 WHOQOL-OLD [37]	10
2.5.6 Barthel-Index [9]	11
2.6 Untersuchung mittels Aktigraphie	11
2.6.1 Geräte	11
2.6.2 Analyse der Daten	12
2.7 Statistik	14
3. Ergebnisse	15
4. Diskussion	24
5. Zusammenfassung	29
6. Literaturverzeichnis	31
7. Lebenslauf	36

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of Variance (Univariate Varianzanalyse)
Ach	Acetylcholin
ADLs	Activities of Daily Living
AES	Apathy Evaluation Scale
BDI	Beck Depression Inventory
DAT	Demenz vom Alzheimer-Typ
DA	Daytime Activity, Tagesaktivität
DemTect	Demenz Detektion Test
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
FTD	Frontotemporale Demenz
GDS	Geriatric Depression Scale
MCI	Mild Cognitive Impairment
MXD	Mixed Dementia
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NINDS-AIREN	National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences
NMDA	N-Methy-D-Aspartat
NPI	Neuropsychiatric Inventory
PSG	Polysomnographie
TMT A/B	Trail-Making-Test A/B
VD	Vaskuläre Demenz
WHOQOL-OLD	World Health Organization Quality of Life Group -Old
WHOQOL-BREF	World Health Organization Quality of Life Group-Bref

1. Einleitung

1.1 Apathie – Definition und Hintergrund

Apathie ist ein häufiges Syndrom psychiatrischer, neurologischer und anderer Erkrankungen, das mit Verlust emotionaler Empfindlichkeit und affektiver Verflachung, der gleichzeitigen Abnahme kognitiver und emotionaler Begleiterscheinungen zielgerichteten Handelns [21] und fehlender Antwort auf Stimuli im Sinne selbst-initiiertes Aktivität [44] einhergeht. Eine allgemeingültige Definition fehlt bisher, in der DSM IV [2] wird Apathie als Veränderung der Persönlichkeit im Rahmen von vier Erkrankungen beschrieben, nicht jedoch als eigenständige Krankheitsentität, in der ICD-10 wird Apathie als Teilsymptom im Rahmen verschiedener, meist organisch bedingter Erkrankungen beschrieben.

Einem Vorschlag von Starkstein et al. zufolge sollte zur Diagnosestellung eines apathischen Syndroms das Hauptsymptom Motivationsverlust mindestens vier Wochen bestehen, wobei zusätzlich zwei der drei Symptome verringertes zielgerichtetes Verhalten, reduzierte Kritikfähigkeit und/oder flache Affektivität vorhanden sein sollten [31]. Apathie-ähnliche Symptome, wie Depressivität, etc. sollten ausgeschlossen werden.

Obwohl es Überschneidungen der Apathie mit depressiven Syndromen gibt [39, 40], kann Apathie als eigenständiges Syndrom konzeptualisiert werden.

Apathie ist das häufigste nicht-kognitive Syndrom bei Patienten mit Mild cognitive impairment (MCI) [33] und Patienten mit Alzheimer Demenz (DAT) [6] [9] [25, 37]. Apathie betrifft 50 bis 70% der Betroffenen in den frühen Stadien der Demenz und 80 bis 90% in den späteren Stadien. Zum Vergleich zeigen signifikant mehr Patienten mit einem leichten kognitiven Defizit, das sich zu einer Alzheimer Demenz (AD) entwickelt, Symptome einer Apathie als Patienten mit einem leichten kognitiven Defizit, die keine Demenz entwickeln [33]. In Neuroimaging-Studien fanden sich eine reduzierte Perfusion und verminderter Glukose-Metabolismus des mediofrontalen Kortex bei Demenz-Patienten mit Apathie [16, 26]. Neuropsychologische Testverfahren fanden Zusammenhänge zwischen Defiziten in exekutiven Funktionen und Apathie [24]. Apathie hat einen negativen Einfluss auf

die Krankheitsprogression, die soziale Interaktionsfähigkeit und die Lebensqualität und ist ein wichtiger Faktor für Krankheitsverlauf, Behandlungsverlauf und –kosten, da Apathie der Grund für eine frühe Heimunterbringung [4] sein kann.

Trotz der erheblichen klinisch-praktischen Bedeutung der Apathie bleibt die Diagnose in der Praxis schwierig. Die gebräuchlichsten Verfahren zur Erfassung der Apathie sind eine Subskala des Neuropsychiatric Inventory (NPI) [7] und, spezifisch zur Erfassung der Apathie, die Apathy Evaluation Scale (AES) [22] / AESD [19] sowie The Apathy Inventory [32]. Schwierigkeiten bei der Erfassung der Apathie durch diese Verfahren sind in einer proportional zum Schweregrad der Demenz stehenden Anosognosie der Patienten und somit verminderten Validität zumindest der Selbstrating-Skalen zu sehen. Ein weiteres Problem stellt die Fremdbeurteilung der Symptomatik durch Betreuungspersonen und damit zusammenhängende Verzerrungen dar. Ein objektives und vom Untersucher unabhängiges Verfahren zur Erfassung der Apathie fehlt bisher, könnte jedoch durch die ambulante Aktigraphie möglich sein.

1.2 Aktigraphie

Aktigraphie ist die Messung und Aufzeichnung selbstinitiiertter Bewegung mittels eines am Körper getragenen Akzelerometers. Bisher wurde die Methode hauptsächlich in Interventionsstudien zur Schlaf- Wach- Rhythmik oder bei Insomnien ergänzend zur Polysomnographie (PSG) eingesetzt, in den letzten Jahren jedoch auch im Rahmen von Studien zu Essstörungen, Depressionen [14, 49], Hyperaktivität [8] oder Bewegungsstörungen [46]. In Studien mit an Demenz erkrankten Patienten wurde bisher ebenfalls ein Augenmerk auf die Schlaf-Wach-Rhythmik [1, 5, 10, 36] oder nicht-kognitive Symptome wie Agitation [28] gerichtet, Apathie als das häufigste nicht-kognitive Symptom wurde bisher jedoch lediglich bei Patienten mit Schädelverletzungen [27] mit dieser Methode erfasst.

Ein Vorteil der Methode ist neben der Untersucherunabhängigkeit die Erfassung der Daten im üblichen Tagesverlauf in der für den Patienten gewohnten Umgebung.

1.3 Ziel der Untersuchung

Ziel der Studie ist, Aktigraphie bei Patienten mit MCI und Demenz als objektive Methode zur Erfassung des häufigsten nicht- kognitiven Symptoms, der Apathie zu evaluieren und somit ein vom Untersucher unabhängiges Instrument zu etablieren. Hierzu sollen die mittels Aktigraphen erhobenen Daten der Tagesaktivitäten, mit den gemessenen Punktwerten in der AES, aber auch dem Alter und dem MMST mittels statistischer Verfahren korreliert werden. Angenommen wird, dass ein hoher Punktwert in der AES mit einer aktigraphisch gemessenen verringerten Tagesaktivität einhergeht. Die Hypothese wird anhand 3 Gruppen überprüft. Aktigraphie könnte somit u.a. zur Früherkennung einer beginnenden Alzheimerdemenz (AD) bei Patienten mit MCI eingesetzt werden.

2 Material und Methodik

2.1 Ablauf der Untersuchung

Die Studie wurde als prospektive Untersuchungsreihe angelegt, bei welcher in einem parallelen Versuchsaufbau ambulante Patienten mit MCI, Demenz (DAT, vaskuläre (VD) oder gemischte Formen (MXD) und gesunde geriatrische Kontrollpersonen freiwillig nach festgelegtem Standardprotokoll mittels neuropsychologischer Untersuchung und im Anschluss daran durch Messung der Bewegungsaktivität (Bewegung des Armes pro Zeiteinheit) mittels eines Aktigraphen über fünf Tage untersucht wurden. Die aktimetrischen Daten wurden nach etablierten Protokollen durch manuelle Untersuchung der Datenqualität und automatischer Berechnung der Tag-Nacht-Aktivität ausgewertet [17].

Ein relevantes Apathiesyndrom wurde bei Patienten mit Demenz und MCI nach klinischen Gesichtspunkten und mittels Erhebung der AES_D [19] erhoben, wobei ein Wert über 18 Punkte zur Diagnose einer Apathie erreicht werden musste.

Die Bewegungsaktivität der Patienten mit Apathie und einem relevanten kognitiven Defizit wurde in einem weiteren Schritt mit den Ergebnissen der AES korreliert.

In der neuropsychologischen Untersuchung wurden außer der AES_D [19] der DemTect [12] zur Erfassung des Schweregrades der kognitiven Beeinträchtigung, der Trail-Making-Test (TMT), Teil A und B zur Erfassung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit und der geteilten Aufmerksamkeit [28], das Beck Depression Inventory (BDI) [3] zum Ausschluss eines depressiven Syndroms, der Fragebogen der WHO zur Lebensqualität (WHOQOL-Old) [42] zur Erfassung eventueller Einflüsse derselben und das geriatrische Assessment mittels Functional Impairment (Barthel-Index) [20] erhoben.

Mittels einer ausführlichen Krankheits- und Medikamentenanamnese wurden Erkrankungen mit intermittierenden Bewegungsstörungen und die aktuelle Medikation, die einen Einfluss auf die Beweglichkeit haben könnte (z.B. Antipsychotika), ermittelt.

Die Patienten und Probanden wurden gebeten, außergewöhnliche Aktivitäten stichpunktartig in einem Tagebuch fest zu halten.

2.2 Ein – und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden einwilligungsfähige Patienten mit einem Alter > 60 Jahre, bei welchen in der neuropsychologischen Testung ein MCI gemäß den modifizierten Petersenkriterien [48] oder eine Demenz nach NINCDS-ADRDA- [23] oder NINDS-AIREN-Kriterien [35] festgestellt wurden, sowie freiwillige Probanden ohne kognitives Defizit.

Ausschlusskriterien waren eine komorbide depressive Störung, Pharmakotherapie mit Antipsychotika, NMDA-Rezeptoragonisten oder Acetylcholinesterase-Inhibitoren, Erkrankungen mit Bewegungsstörungen wie Morbus Parkinson oder Immobilitätssyndrom. Patienten mit schwerer Hypakusis oder Amaurose wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Tabelle 1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">▪ Alter > 60 Jahre	<ul style="list-style-type: none">▪ Depressive Episode
<ul style="list-style-type: none">▪ MCI gem. modifizierten Petersenkriterien	<ul style="list-style-type: none">▪ Pharmakotherapie mit<ul style="list-style-type: none">- Ach-Inhibitoren- NMDA-Rezeptor-Antagonisten- hochpotenten Antipsychotika
<ul style="list-style-type: none">▪ Demenz gem. NINCDS-ADRDA-Kriterien	<ul style="list-style-type: none">▪ Erkrankungen mit Bewegungsstörungen
<ul style="list-style-type: none">▪ Demenz gem. NINDS-AIREN-Kriterien	<ul style="list-style-type: none">▪ Immobilitätssyndrom
	<ul style="list-style-type: none">▪ Schwere Beeinträchtigung des<ul style="list-style-type: none">- Hörens- Sehens

2.3 Patientenrekrutierung

Die Patienten wurden fortlaufend im Zeitraum von 01.04.2007 bis 31.12.2008 aus einem gemischten geriatrischen Kollektiv rekrutiert, wobei sich dieses aus ambulanten Patienten der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie II der Universität Ulm am Bezirkskrankenhaus Günzburg, ambulanten Patienten der Bethesda Geriatrischen Klinik Ulm und Patienten der Seniorenheime St.-Anna-Stift, Alten- und Pflegeheim in Ulm, des Ernst-Ott-Seniorenzentrums in Ichenhausen und

des Heilig-Geist-Stifts in Dillingen zusammensetzte. Die gesunden freiwilligen Kontrollpersonen wurden aus dem Umfeld der Studienmitarbeiter rekrutiert.

Die Zuteilung zu einer der Gruppen erfolgte (nach schriftlicher Einwilligung) nach Durchführung der neuropsychologischen Testung mittels Ein- und Ausschlusskriterien sowie nach der klinischen Diagnose eines MCI nach den modifizierten Petersen-Kriterien [48], einer Demenz nach den NINCDS-ADRDA-Kriterien, oder einer vaskulären Demenz nach den NINDS-AIREN-Kriterien.

2.4 Einwilligung, Aufklärung und Vorlage bei der Ethik-Kommission

Das Studiendesign, Ziel und Zweck der geplanten Untersuchung, sowie Patienten – und Probandenaufklärungsbögen (siehe Anhang) wurden vor Beginn der Studie der Ethik-Kommission der Universität Ulm vorgelegt (Antragsnr.50/07) und mit einem positiven Votum beschieden.

Die Patientenaufklärung erfolgte mündlich und schriftlich durch einen Arzt. Die Patienten hatten ausreichend Gelegenheit, Fragen zu stellen und wurden auf die Möglichkeit hingewiesen, die Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen abzubrechen. Außerdem erhielten die Patienten einen Informationsbogen (siehe Anhang). Die Patienten unterschrieben anschließend eine Einwilligungserklärung (siehe Anhang).

2.5 Neuropsychologische Untersuchung

Die neuropsychologische Untersuchung setzt sich aus verschiedenen, meist wenige Minuten dauernden, etablierten neuropsychologischen Tests zusammen und erfüllt den Zweck der Erfassung eines relevanten apathischen Syndroms, der kognitiven Beeinträchtigung der Einzelpersonen, der Erhärtung der Diagnose eines MCI oder einer Demenz und des Ausschlusses einer relevanten depressiven Episode, da es bei Einzelsymptomen der Apathie zu Überschneidungen mit depressiven Syndromen kommen kann.

2.5.1 AES d – Apathy Evaluation-Scale – deutsche Version

Das Instrument eignet sich zur Erfassung von Apathiesymptomatik bei verschiedenen Krankheitsbildern und ist psychometrisch vergleichbar mit dem englischsprachigen Original [19].

Die Skala liegt in drei Versionen, der AES-C (Experteninterview), AES-S (Selbsteinschätzung) und AES-I (Informanteneinschätzung) vor, was die Nutzung komplementärer Informationsquellen ermöglicht. In unserer Untersuchung wurde die AES-C angewendet.

Das Instrument besteht aus 18 Items, durch die Verhaltens-, kognitive und emotionale/ volitionale Aspekte zielgerichteten Handelns erfragt werden.

Jedes Item wird auf einer 4–Punkte–Likert-Skala mittels der Kategorie „ trifft gar nicht zu“, „trifft etwas zu“ , „trifft ziemlich zu“ und „trifft sehr zu“, beantwortet, wobei gemäß dem Original (Marin et al.1991) die Kategorien in Punktwerten von null bis drei kodiert wurden. Höhere Werte indizieren hierbei eine höhere Apathieausprägung. Ein apathisches Syndrom liegt bereits bei einem Punktwert >18 vor.

		Trifft gar nicht	etwas	ziemlich	sehr zu
1	Er/Sie interessiert sich für Dinge				
2	Er/Sie erledigt Dinge während des Tages				
3	Es ist ihm/ihr wichtig, Dinge selbst zu beginnen				
4	Er/Sie ist daran interessiert, neue Erfahrungen zu machen				
5	Er/Sie ist am Lernen neuer Dinge interessiert.				
6	Er/Sie gibt sich bei allem wenig Mühe				
7	Er/Sie begegnet dem Leben mit Vitalität				
8	Eine Tätigkeit bis zum Ende durchzuhalten ist ihm/ihr wichtig				
9	Er/Sie verbringt Zeit damit Dinge zu tun, die ihm/ihr wichtig sind				
10	Jemand muss ihm/ihr sagen, was er/sie täglich tun soll				
11	Er/Sie ist weniger besorgt über seine/ihre Probleme als er/sie sein sollte				
12	Er/Sie hat Freunde.				
13	Das Zusammenkommen mit Freunden ist ihm/ihr wichtig				

14	Wenn etwas Gutes passiert, ist er/sie begeistert				
15	Er/Sie hat ein genaues Verständnis seiner/ihrer Probleme				
16	Während des Tages dinge zu erledigen ist ihm/ihr wichtig				
17	Er/Sie hat Eigeninitiative				
18	Er/Sie hat Motivation				

Abbildung 1 : AES_D Lueken et al. 2006

2.5.2 Beck Depression Inventory – BDI [1]

Das BDI ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung des Schweregrades einer Depression. Obwohl speziell für Anwendung bei Patienten mit depressiven Störungen konzipiert, wird das Instrument häufig zur Quantifizierung depressiver Verstimmungen bei anderen klinischen Populationen eingesetzt.

Der BDI besteht aus 21 Items, die sich auf folgende Symptome beziehen:

Tabelle 2 Items des BDI. Aus Internationale Skalen für Psychiatrie. Collegium Internationale Psychiatriae; 5. Auflage 2005, S. 217-232

A) Traurige Stimmung	L) Sozialer Rückzug/ Isolierung
B) Pessimismus/ Mutlosigkeit	M) Entschlussunfähigkeit
C) Persönliches Versagen	N) Negatives Körperbild
D) Unzufriedenheit/ Genussfähigkeit	O) Arbeitsunfähigkeit
E) Schuldgefühle	P) Schlafqualität
F) Strafbedürfnis	Q) Ermüdbarkeit
G) Selbsthass	R) Appetitverlust
H) Selbstanklagen	S) Gewichtsverlust
I) Selbstmordimpuls	T) Hypochondrie
J) Weinen	U) Libidoverlust
K) Reizbarkeit	

Die Schweregradeinstufung der Symptome wird durch jeweils vier Ich-Aussagen gewonnen, von „nicht vorhanden“ bis „starke Ausprägung“, welche mit einem

Punktwert von 0 (nicht vorhanden) bis 3 (starke Ausprägung) kodiert werden und sich auf das Befinden des Patienten der letzten Woche einschließlich des Untersuchungstages beziehen. Der Summenwert über alle 21 Items ergibt 0-63 (21x3) Punkte und zeigt somit den Schweregrad der depressiven Symptomatik an. Patienten mit einer stärkeren Sehbehinderung oder ausgeprägter Apathie wurde der Fragebogen mündlich vorgetragen. Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie war ein Punktwert >11, somit das Vorliegen eines klinisch relevanten depressiven Syndroms.

2.5.3 DemTect [12]

Der DemTect ist ein Screeninginstrument zur Erfassung kognitiver Störungen. Er enthält insgesamt 5 Untertests, die verbales Gedächtnis, kognitive Flexibilität, Wortflüssigkeit, Arbeitsgedächtnis und mittelfristige Gedächtnisleistungen prüfen. Der Test wird als Befragung des Patienten durch den Interviewer durchgeführt. Die Auswertung erfolgt getrennt für Patienten über oder unter dem 60. Lebensjahr.

Mit jedem Untertest erhält man einen Summenscore, der addiert wird und so auf das Vorliegen einer Demenz hinweisen kann. Hierbei liegt bei einem Punktwert <8 Punkten eine Demenz vor, 9 -12 Punkte weisen auf eine leichte kognitive Störung hin und ein Punktwert >13 Punkte entspricht einer altersentsprechenden kognitiven Leistung.

Der Test ist ein ähnlich dem MMST gängiges Screeninginstrument und wurde hier eingesetzt, da es Hinweise für eine höhere Sensitivität bei der Erkennung leichter kognitiver Störungen gibt.

2.5.4 Trail-Making-Test [30]

Teil A kann zur Erfassung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit genutzt werden und ist dem Zahlen-Verbindungstest sehr ähnlich. Auf einem Blatt sind in randomisierter Anordnung Kreise mit Zahlen von 1-25 gedruckt, welche möglichst schnell durch den Patienten mit einem Bleistift in aufsteigender Reihenfolge verbunden werden sollen.

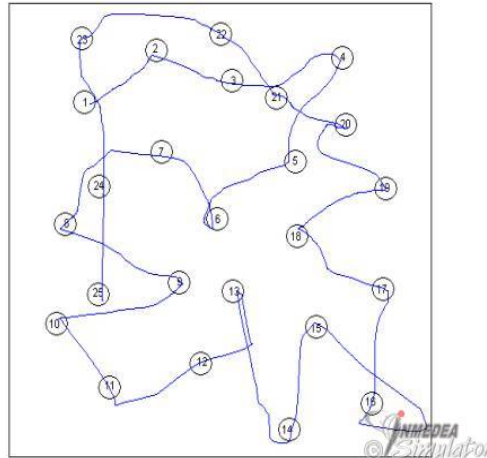


Abbildung 2: Beispiel eines Trail-Making-Test

Teil B dient zur Erfassung der Aufmerksamkeitsteilung. 13 Kreise enthalten Zahlen von 1-13, zwölf Kreise enthalten Buchstaben von A-L. Der Patient hat die Aufgabe, die Kreise in alternierender Reihenfolge (1-A, 2-B, 3-C, etc.) so zügig wie möglich zu verbinden.

2.5.5 WHOQOL-OLD [37]

Der Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität im Alter ist ein international standardisiertes Diagnoseinstrument, das in Kombination mit dem WHO-QOL-BREF oder WHOQOL-100 als Zusatzmodul zur Erfassung der Lebensqualität bei älteren Menschen eingesetzt wird. Die hier zur Anwendung gebrachte Version besteht aus 24 Items, die in 6 Facetten eingeteilt werden und auf die Themen Sinnesfunktionen, Autonomie, Aktivitäten, Partizipation, Tod und Sterben und Intimität eingehen. Die Antwortkategorien sind u.a. in 5-stufigen Intensitätsskalen und Bewertungsskalen den Fragetexten angepasst.

Das zugrunde liegende multidimensionale Konzept erlaubt hierbei eine differenzierte Beurteilung der Lebensqualität bei Menschen im Alter von über 60 Jahren.

2.5.6 Barthel-Index [9]

Der Barthel-Index gilt als gebräuchlichstes Verfahren zur systematischen Erfassung grundlegender Alltagsfunktionen. Hierbei werden zehn unterschiedliche Tätigkeitsbereiche von einem Arzt oder einer Pflegeperson erfasst und mit Punkten (0–5–10) bewertet. Ein erreichter Gesamtpunktwert von 100 gibt an, dass der betroffene Mensch in der Lage ist, die untersuchten Aktivitäten auszuführen, womit von einem zumindest ausreichenden psychomotorischen Status und einer gewissen Autonomie bei der Verrichtung der Activities of Daily Living (ADLs) auszugehen ist.

Trotz des verbreiteten Einsatzes des Instruments ist sein Aussagewert begrenzt, da komplexe Handlungsabläufe wie z.B. Einkaufen, Haushaltsführung oder Behördengänge nicht erfasst werden und somit nur in Teilaspekten eine Aussage über die Selbständigkeit des Patienten getroffen werden kann.

2.6 Untersuchung mittels Aktigraphie

2.6.1 Geräte

Es wurde das Gerät Actiwatch Mini der Firma Cambridge Neurotechnology Ltd. verwendet.

Die Actiwatch ist ein am Handgelenk getragenes Gerät, das einen kleinen uniaxialen Akzelerometer enthält, der ein Signal produziert, wenn der Träger eine physische Bewegung ausführt. Das Signal wird 32 Mal pro Sekunde gemessen und verarbeitet, um die digitale Integration der Anzahl und Dauer der Bewegungen zu sichern. Die Daten werden dann in der Actiwatch in einem Speicher zum Download und zur weiteren Analyse gespeichert. Das Gerät nimmt alle Bewegungen über 0,05 g auf, desweiteren werden in einer Filterfunktion alle Messungen außerhalb von 3-11 Hz ausgeschlossen.

Das Gerät wurde für fünf Tage am Handgelenk der nicht-dominanten Hand getragen. Die Aktivitätsdaten werden in über 10 Sekunden-Epochen akkumuliert und gespeichert.



Abbildung 3: Actiwatch und Schnittstelle mit dem PC

2.6.2 Analyse der Daten

Die Auswertung der Daten erfolgte mit der Software Actiwatch-Sleep-Analysis der Firma Cambridge Neurotechnology Ltd. Die erhobenen Daten wurden mittels eines Lesegerätes und serieller Schnittstelle auf einen PC überspielt.

Die Bewegung wird softwaregestützt in sogenannten Aktogrammen dargestellt.

Ebenfalls findet eine Schlaf-Wach-Analyse durch die Software statt, die mittels manueller Durchsicht der Aktogramme, aber auch der Tagebücher reevaluiert wurde.

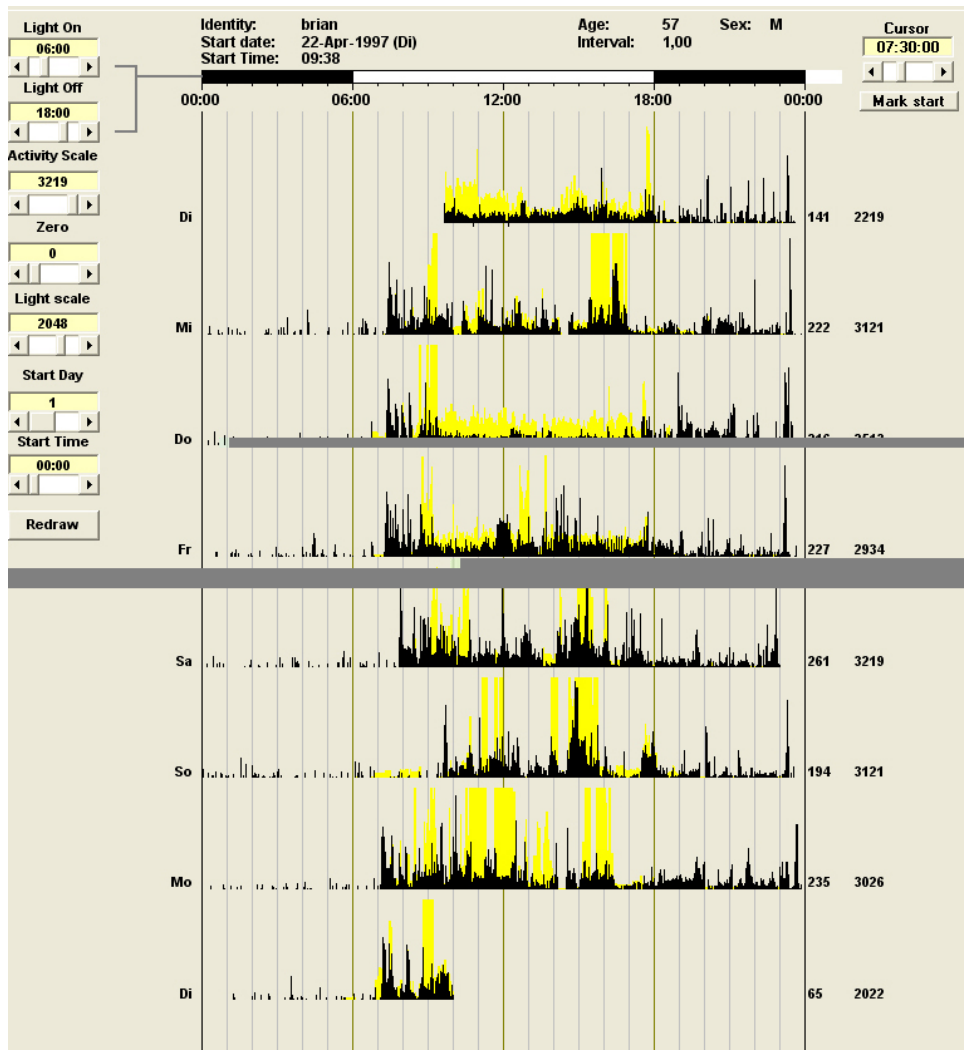


Abbildung 4: Actogramm, aus Activity and Sleepanalysis Software der Fa.Cambridge Neurotechnology. Darstellung der Schlaf/Wach-Aktivität

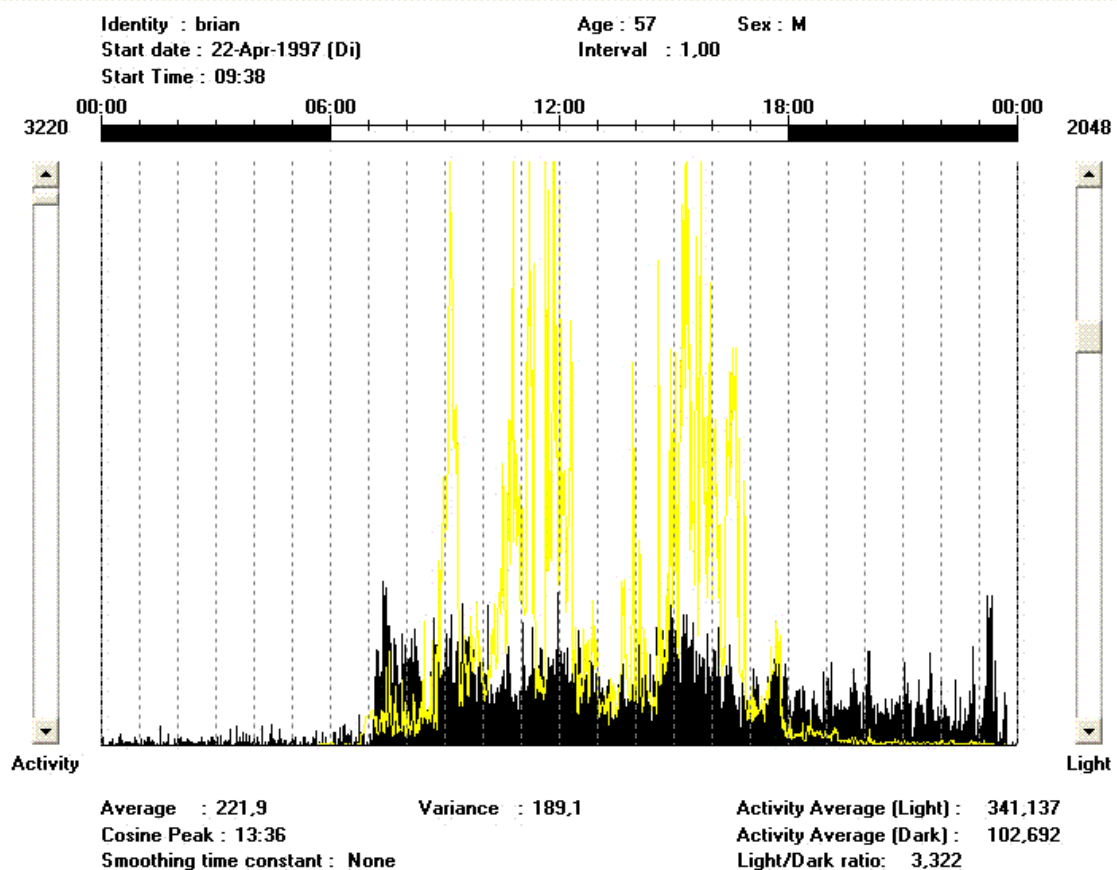


Abbildung 5: Actogramm aus Activity and Sleepanalysis Software der Fa.Cambridge Neurotechnology. Darstellung der Bewegung in Abhängigkeit der Licht/ Dunkelphasen

2.7 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS 12.0.1. für Windows. Als Verfahren kam die univariate Varianzanalyse zur Anwendung, da hier Unterschiede zwischen mehreren Gruppen dargestellt werden sollten. Die Gruppen der Patienten mit MCI, Demenz und gesunde Probanden sollen hinsichtlich der erhobenen Punktwerte in der AES, zunächst verglichen und diese dann zur Überprüfung der Hypothese mit den erhobenen Daten der aktigraphisch gemessenen Tagesaktivität korreliert werden. Als statistisches Verfahren wurde hierbei die Korrelation nach Spearmens Rho verwendet. Darüberhinaus wurden mittels univariater Varianzanalysen einzelne Faktoren, wie Alter, DemTect-Punktwert, Punktwert in der WHO-QOL-Old in ihren Effekten auf die einzelnen Gruppen und die aktigraphisch gemessene Tagesaktivität überprüft. Das Signifikanzniveau wurde bei einem Wert von $p < 0,05$ angenommen.

3 Ergebnisse

Eingeschlossen wurden insgesamt 80 Patienten, wobei 2 Patienten aufgrund einer fehlerhaften Messung des Aktimeters und somit ungenügender Datenmenge um die Tagesaktivität zu ersehen, und 2 weitere Patienten aufgrund einer ernsthaften Tag-Nachtrhythmik-Störung ausgeschlossen wurden.

Tabelle 3: Demographische und klinische Daten der Studienteilnehmer

	Kontrollen	MCI (+Apathie/- Apathie)	Demenz (+Apathie/- Apathie)
Alter (MD/SD)	78±7	79±4/86±4	80±2/82±4
Anzahl	23	21	32
Neurologische Diagnose	n/a	n/a	24 DAT, 5 VD, 2 MXD, 1 FTD
AES_D-C (MD/SD)	n/a	14,9±2,02/29,4±7.06	16.08±1.38/32.43±5.83
DemTect(MD/SD)	16.15±1.84	9.57±0.68	5.87±1.34

AES_D-C evaluierte deutsche Übersetzung der *Apathy Evaluation Scale – Experteninterview*
 DAT=Demenz vom Alzheimerstyp; DemTect=Demenz-Detection-Test; FTD=Frontotemporale
 Demenz; MCI= Mild Cognitive Impairment, leichte kognitive Beeinträchtigung; MXD=mixed
 dementia, gemischte Demenz; MD= Mittelwert, n/a=not applicable or not assessed, nicht
 angegeben; SD=standard deviation, Standardabweichung; VD=vaskuläre Demenz.

Es wurden 32 Patienten mit Demenz, Alzheimerdemenz (DAT), vaskuläre Demenz(VD), gemischte Demenz (MXD), ein Patient mit frontotemporaler Demenz(FTD)), 21 Patienten mit MCI und 23 gesunde Probanden untersucht. Das Alter der Studienteilnehmer war in der MCI und Demenzgruppe mit 79±4 bzw. 86±4 Jahren und 80±2 bzw. 82±4 etwas höher, als das der gesunden Kontrollpersonen mit 78±7Jahren. Bei den gesunden wurde Apathie mittels der AES_D nicht erfasst, die Patienten mit MCI und Apathie zeigten einen im Durchschnitt höheren Apathiescore in der AES (29,4±7.06) als die MCI-Patienten ohne Apathie(14,9±2,02). Die DemTect-Punktwerte korrelieren mit dem Schweregrad der kognitiven Einschränkung. Gesunde zeigen mit 16.15±1.84 einen altersentsprechenden Wert, Patienten mit MCI mit 9.57±0.68 einen einer deutlichen kognitiven Einschränkung entsprechenden Wert und die Patientengruppe mit

Demenz zeigt mit einem Punktwert von 5.87 ± 1.34 Werte, die einer erheblichen kognitiven Einschränkung entsprechen

Tabelle 4: Ergebnisse der ANOVA für die Einflüsse von Apathie, Alter und Barthel Index auf die Tagesaktivität

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	3516,523(a)	5	703,305	3,464	,010
Konstanter Term	230,047	1	230,047	1,133	,293
age	76,440	1	76,440	,377	,542
Barthel_t1	270,427	1	270,427	1,332	,254
group_t1	527,569	1	527,569	2,599	,114
apathy_t1	943,316	1	943,316	4,646	,036
group_t1 * apathy_t1	442,485	1	442,485	2,180	,147
Fehler	9338,830	46	203,018		
Gesamt	107954,449	52			
Korrigierte Gesamtvariation	12855,352	51			

Abhängige Variable: DA_t1; a R-Quadrat = ,274 (korrigiertes R-Quadrat = ,195)

apathy t1 = alle untersuchten Patienten mit Apathie DA = Daytime Activity, Tagesaktivität, df= degrees of freedom, Freiheitsgrade, group t1 = alle untersuchten Patienten,;F= F-Wert, t1-Zeitpunkt der Messung

Es kann kein Unterschied zwischen den Gruppen gesehen werden, d.h. es liegt kein Interaktionseffekt vor $F(1, 46)=2,6$, $p=0.11$. Die Tagesaktivität wird von der Apathie aber nicht von Alter oder Functional Impairment (Barthel Index) beeinflusst.

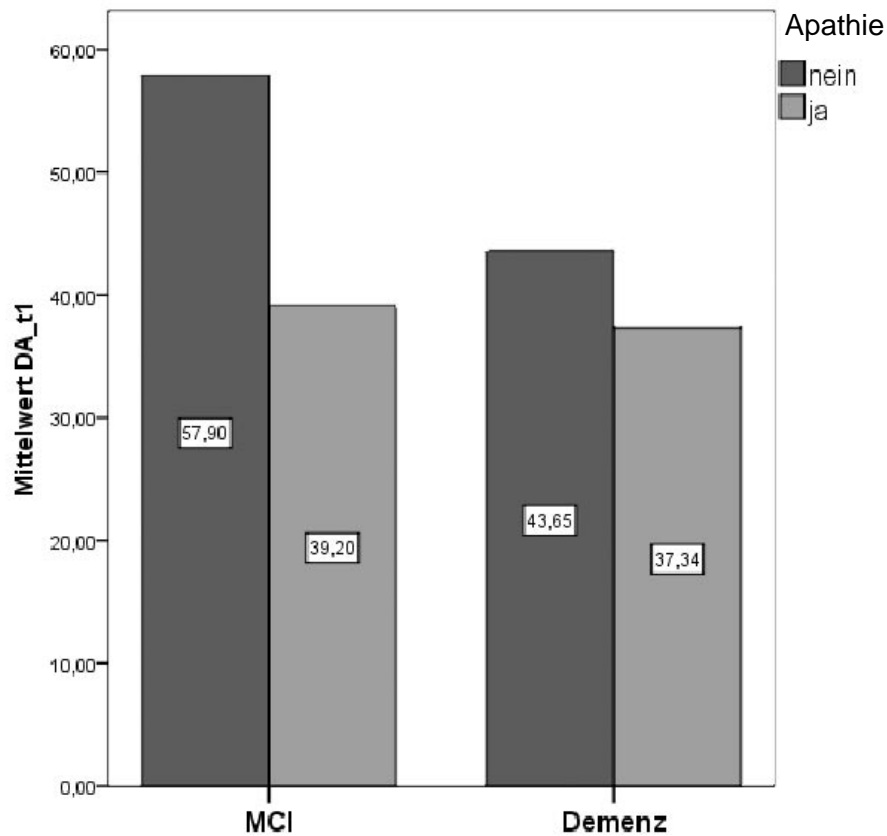


Abb. 6: Diagramm Tagesaktivität in Activity Counts, DA_t1 (y-Achse) dargestellt für Patienten mit und ohne Apathie für die Gruppe MCI und Demenz

DA_t1= Daytime Activity, Tagesaktivität, MCI= Mild cognitive Impairment, leichte cognitive Beeinträchtigung

Apathie reduziert bei Patienten mit MCI die Tagesaktivität deutlicher, als bei Patienten mit Demenz. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist jedoch nicht signifikant, was mit der geringen Fallzahl zusammenhängen kann.

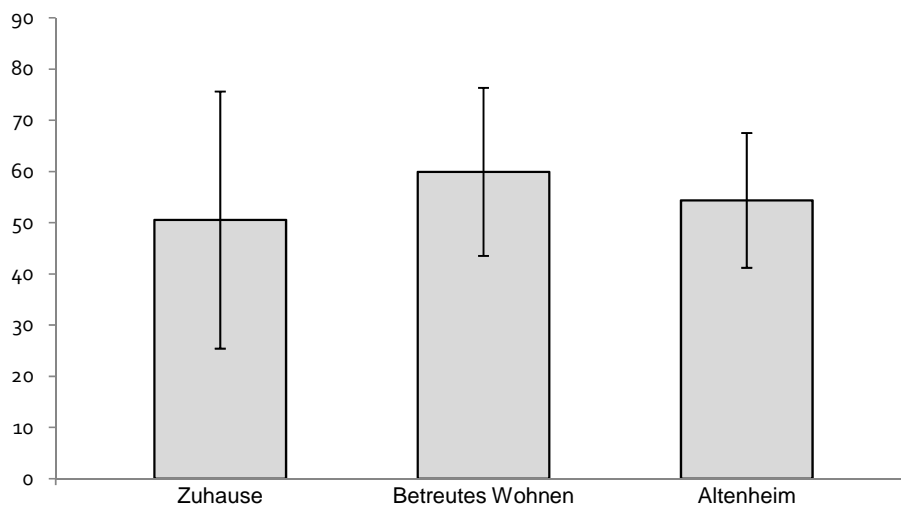


Abbildung 7: Diagramm Tagesaktivität in Activity Counts (y-Achse) und Wohnform bei kognitiv gesunden (x-Achse)

Das Diagramm zeigt die aktigraphisch gemessene Tagesaktivität, gemessen in Activity Counts für unterschiedliche Wohnformen bei gesunden Probanden. Die Tagesaktivität bei den Probanden, die zuhause leben ist am niedrigsten, verglichen mit denen, die im Seniorenheim oder betreuten Wohnen leben.

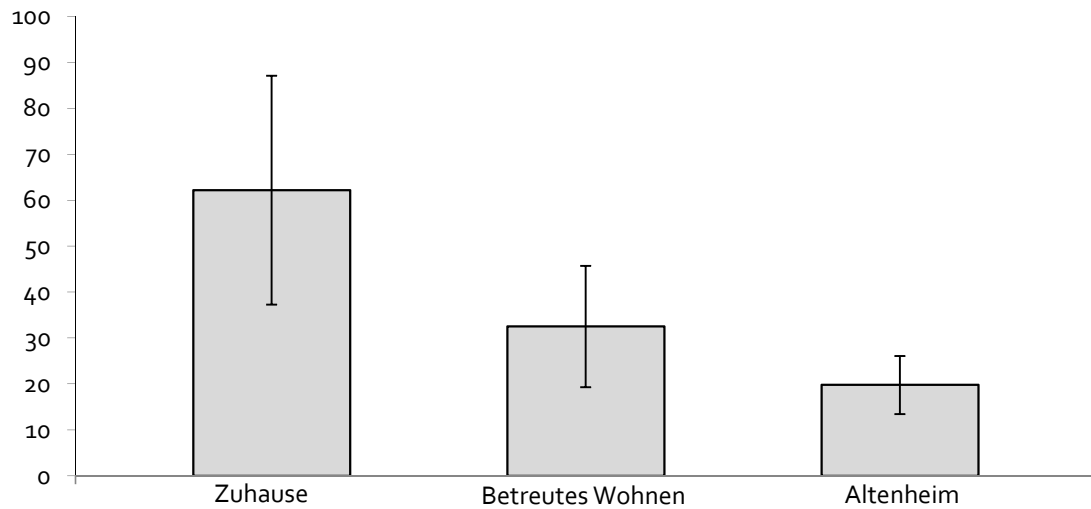


Abbildung 8: Diagramm Tagesaktivität in Acticounts (y-Achse) abhängig von Wohnform bei dementen Patienten (x-Achse)

Bei den kognitiv eingeschränkten Patienten verhält sich die Tagesaktivität umgekehrt. Sie ist bei den zuhause lebenden höher als bei den im betreuten Wohnen oder im Heim lebenden.

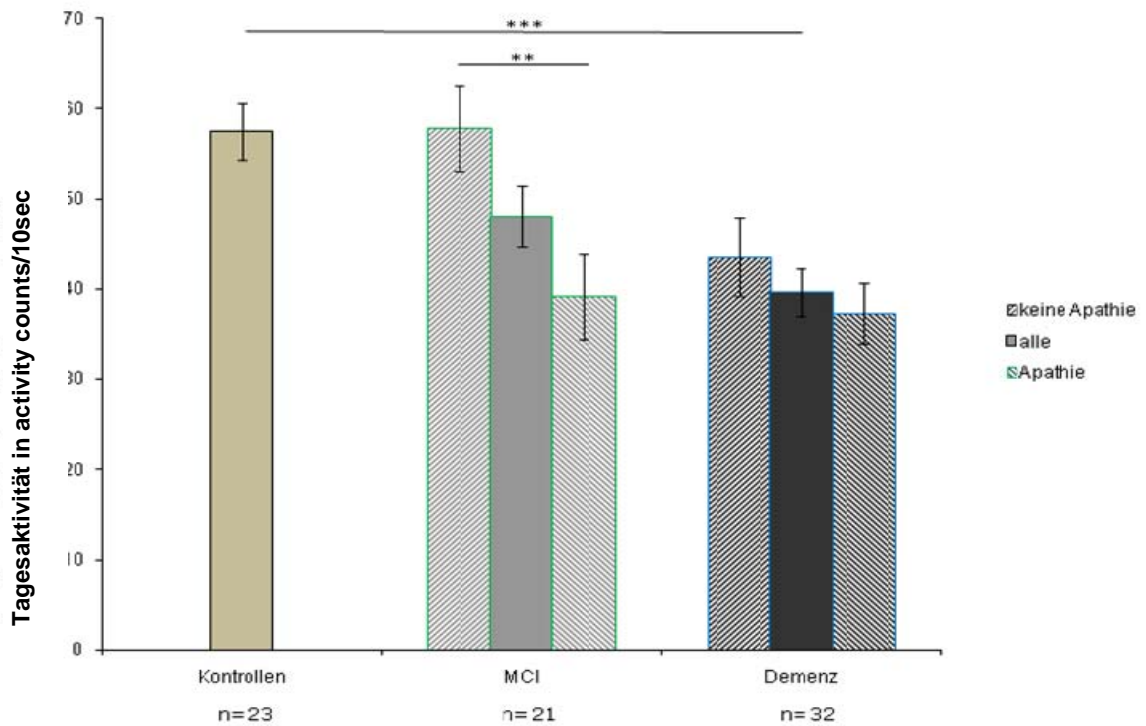


Abbildung 9: Durchschnittliche Tagesaktivität gemessen in Activity counts pro 10 Sekunden bei gesunden Kontrollen, Patienten mit MCI und Demenz mit und ohne signifikante Apathiesymptome

MCI= Mild cognitive impairment

Abbildung 9 zeigt die Tagesaktivität (y-Achse) gemessen als "Activity counts" pro 10-Sekunden-Epoche vergleichend für alle untersuchten Gruppen. Die Gesunden Kontrollpersonen zeigen hierbei die höchste Tagesaktivität, Patienten mit Demenz und Apathie die geringste. MCI und Demenz reduzieren die Tagesaktivität, Demenz mehr als MCI.

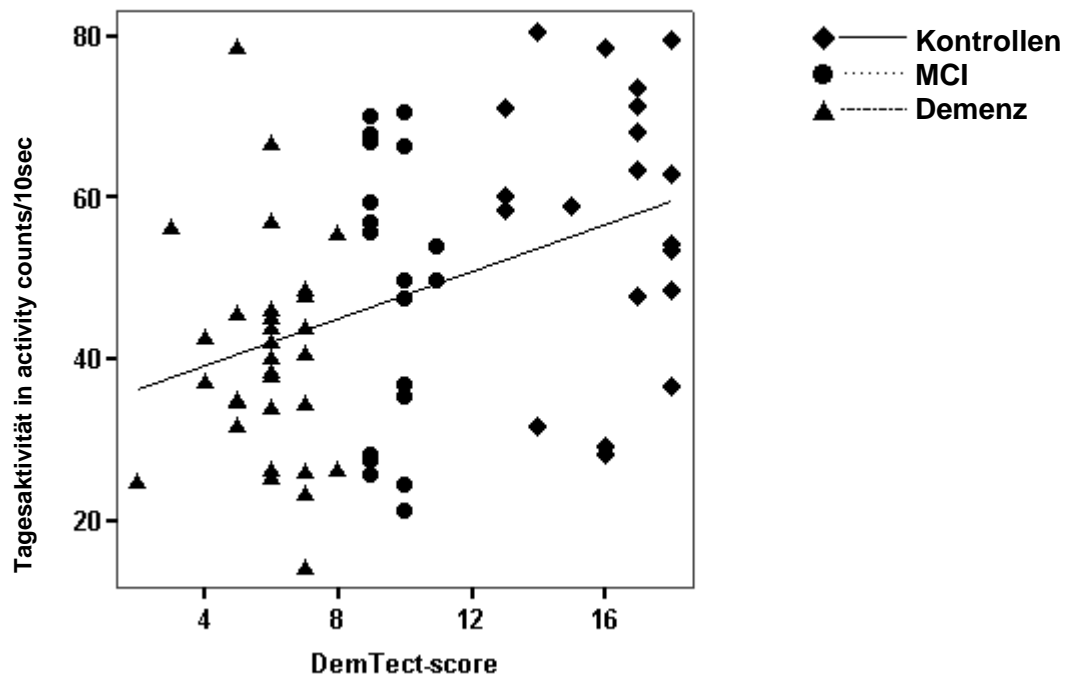


Abbildung 10: Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen dem DemTect-Punktwert und der Tagesaktivität in „activity counts“ ($r = -.366$, $p < 0.01$, zweiseitig).

DemTect= Demenz Detection Test; MCI Mild cognitive Impairment

Der DemTect-Punktwert korreliert positiv mit der Tagesaktivität (Abbildung) Je höher der DemTect-Punktwert ist, desto höher wird die Tagesaktivität gemessen.

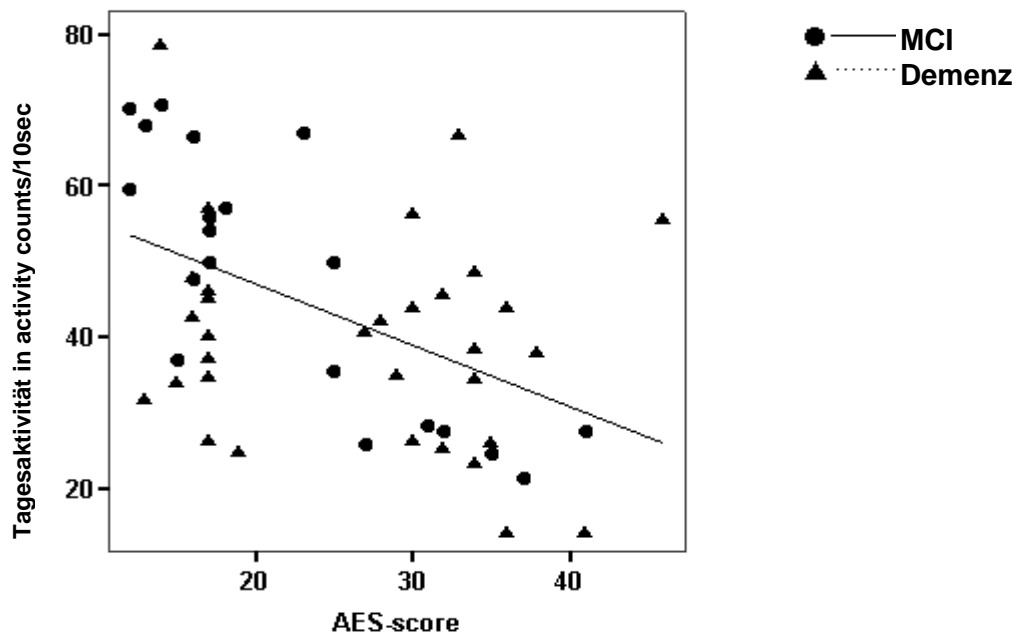


Abbildung 11: Das Punktdiagramm zeigt die Korrelation zwischen Apathie (gemessen in AES_p-Score) und Tagesaktivität ($r = -.50$, $p < 0.01$, zweiseitig).

AESD= Apathy Evaluation Scale, deutsche Version, MCI Mild cognitive Impairment

In beiden Teilnehmergruppen mit MCI und Demenz reduziert das Vorhandensein von Apathie unabhängig von der Schwere der kognitiven Beeinträchtigung die Tagesaktivität. Der AES-Punktwert korreliert mit der Tagesaktivität Spearman-Rho=-.500(**), Signifikanzlevel 0,01 (zweiseitig) (Abbildung).

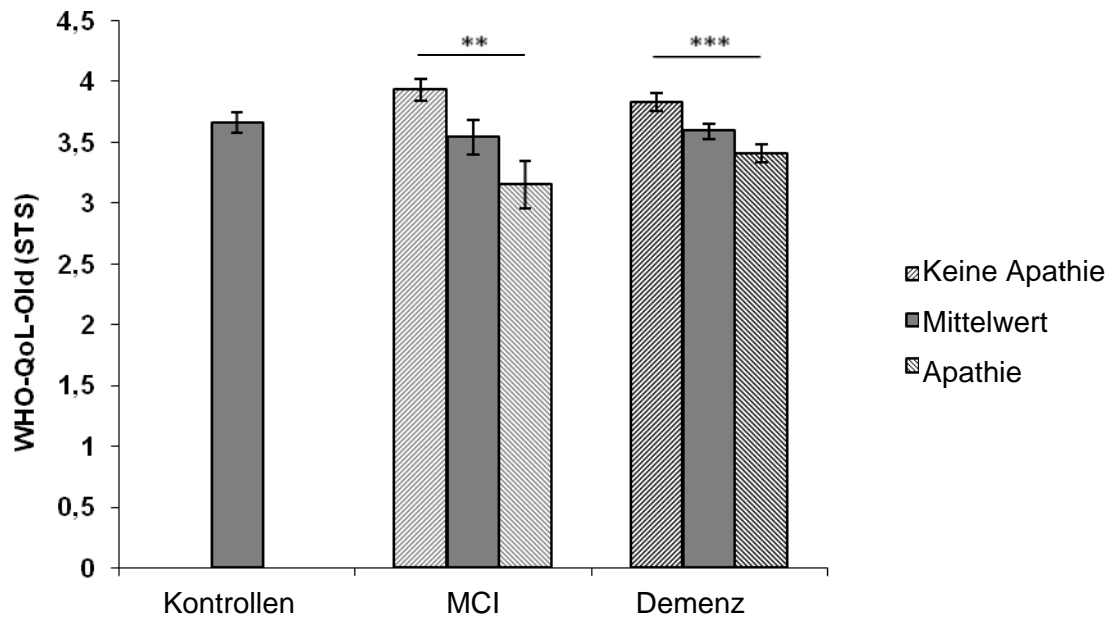


Abbildung 12: Darstellung der Ergebnisse des WHO-QoL-Old-Fragebogens für alle Studiengruppen

MCI= Mild cognitive Impairment, WHO-QoL-Old(STS)=Fragebogen der World-Health-Organization Quality of Life Group-Old,STS-Subtest

Hohe Apathie-Scores in der AES sind mit niedrigeren Werten bei der Lebensqualität (WHO-QoL-Old) assoziiert (Abbildung). Die Gruppe der Patienten mit MCI und Apathie zeigt die niedrigsten Werte im WHO-QoL-Old-Fragebogen, MCI-Patienten ohne Apathie die höchsten Werte. Patienten mit Demenz ohne Apathie haben einen höheren Punktwert, als Gesunde.

4 Diskussion

Die Untersuchung konnte zeigen, dass ambulante Aktigraphie eine untersucherunabhängige Methode zur Erfassung von Bewegungsaktivität bei Personen mit kognitiven Einschränkung im Sinne eines MCI oder einer Demenz und Apathie ist. Die Korrelation zwischen gemessenen Aktigraphiedaten (in Daytime Activity) und dem Punktwert der AES zeigt, dass ambulante Aktigraphie geeignet ist, Vorhandensein und Ausmaß eines klinisch relevanten Apathiesyndroms zu erfassen.

Bereits in mehrere Studien konnte eine reduzierte Tagesaktivität bei Patienten mit DAT und frontotemporaler Demenz nachgewiesen werden [29, 47], diese Studie zeigt jedoch erstmals einen Effekt von Apathie auf die Tagesaktivität bei Patienten mit MCI, gemessen mit Aktigraphie.

Als eines der häufigsten nicht-kognitiven Symptome bei Patienten mit MCI oder Demenzen [5,8,20,31] hat die Diagnose der Apathie eine erhebliche klinisch praktische Bedeutung, geeignete diagnostische Hilfen liegen jedoch lediglich in Form strukturierter Interviews oder als Selbstrating-Skalen wie bei der Unterform des NPI und der AES oder des Apathy Inventory vor und es bestehen Zweifel, ob das Syndrom durch diese Methoden in seiner Ausprägung vollständig abgebildet werden kann, zumal eine erhebliche Störvariable eine mit zunehmender kognitiver Einschränkung bestehende Anosognosie [13] oder aber die Fremdbeurteilung durch häufig emotional stark involvierte Betreuungspersonen sein kann.

Befunde, dass der Schweregrad der kognitiven Einschränkung im Rahmen einer Demenz positiv mit dem Vorliegen eines apathischen Syndroms korreliert ist, sind bereits bekannt [52] und konnten auch in dieser Untersuchung anhand der Korrelation mit dem Punktwert des DemTect bestätigt werden. Für das MCI lagen solche Ergebnisse jedoch bisher nicht vor und konnten hier erstmals gezeigt werden. Ein negativer Effekt von höherem Alter auf die Tageaktivität konnte ebenfalls, wie bereits von Huang et. al [11] beschrieben, reproduziert werden, wobei in dieser Untersuchung das Alter, als Kovariate in die statistische Berechnung einbezogen, keine Veränderung des Ergebnisses im Hinblick auf die Korrelation von Apathie mit Tagesaktivität bewirkte. Die Gründe für Veränderungen

der Tagesaktivität bei älteren gesunden Personen sind sicherlich multifaktoriell anzunehmen und werden derzeit eher deskriptiv mit einer erhöhten Anzahl von Naps, d.h. „Nickerchen“ am Tage sowie einer reduzierten Nachtschlafzeit und -effizienz erklärt [10].

Van Someren et al. beschrieben einen Zusammenhang von Institutionalisierung mit Schlaf-Wachrhythmikveränderungen bei Demenzkranken [45]. Wie erwartet, zeigte sich eine je nach Wohnform unterschiedlich hohe Tagesaktivität bei Patienten mit Demenz. Die Patienten, die in Heimen lebten zeigten eine deutlich geringere Tagesaktivität, als die Patienten, die zuhause lebten. Die Ergebnisse waren für die kognitiv gesunde Gruppe jedoch nicht reproduzierbar, hier zeigten diejenigen, die in betreuten Einrichtungen lebten, ein höheres Aktivitätsniveau am Tage, was mit einer vermutlich höheren Nutzung der therapeutischen Angebote zusammenhängt.

Auffällig ist in der vorliegenden Untersuchung eine Korrelation erhöhter Punktwerte in der AES_D mit einem niedrigeren Punktwert im WHO-QoL-Old-Fragebogen, so dass angenommen werden muss, dass ein klinisch relevantes Apathiesyndrom mit geringerer Lebensqualität assoziiert ist. Yeager et al. [51] fanden heraus, dass Demenzpatienten mit Apathie, jedoch einer guten kognitiven Funktion eine geringere Lebensqualität angeben als Demenzpatienten mit Apathie und schlechter kognitiver Funktion, was die Autoren durch eine möglicherweise bei Vorliegen einer besseren Kognition noch vorhandenen Introspektionsfähigkeit erklären.

Generell wurde die Frage nach Lebensqualitätserhebung bei Demenzpatienten vielfach diskutiert und muss sicherlich kritisch bewertet werden. Die WHO definiert Lebensqualität als "...die individuelle Wahrnehmung der eigenen Lebenssituation im Kontext der jeweiligen Kultur und des jeweiligen Wertesystems und in Bezug auf die eigenen Ziele, Erwartungen, Beurteilungsmaßstäbe und Interessen", was die intellektuelle Befähigung zu komplexen Bewertungsvorgängen impliziert. Im Rahmen einer dementiellen Entwicklung gehen solche Fähigkeiten verloren,

weshalb diskutiert werden muss, ob es gelingen kann, valide und reliable Aussagen über subjektive Lebensqualität bei Patienten mit Demenz zu erhalten.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Lebensqualität mit der WHO-QOL-Old [38], einer interkulturellen Selbstbeurteilungsskala erfasst, die insbesondere auf die im höheren Lebensalter veränderten Belange ausgerichtet ist. Diese ist geeignet, die Lebensqualität sowohl gesunder Kontrollen als auch dementer Patienten gemeinsam abzubilden. Kritisch zu hinterfragen ist hier die Validität der gemessenen Ergebnisse bei fortgeschritten dementen Patienten, da die oben aufgeführten kognitiven Einschränkungen bestehen. Der Einsatz eines spezifischen Instruments für diese Gruppe, wie z.B. der QOL-AD [18] oder der DEMQOL [38], die jeweils auch eine Fremdbeurteilung durch die pflegende Person hinzuziehen, oder aber eine an Stadien der kognitiven Einschränkung angepasste Erhebung der Lebensqualität, wie von Roick et al.[34] empfohlen würde eventuell validere Ergebnisse messen, zu Lasten jedoch der Vergleichbarkeit innerhalb der Gruppen. Auf der anderen Seite gibt es Hinweise, dass zumindest Patienten mit einer leichten bis moderaten Demenz in der Lage sind, ihre subjektive Lebensqualität reliabel anzugeben [43]. Letztlich besteht trotz der Entwicklung verschiedenster demenzspezifischer Instrumente in den letzten Jahren noch erheblicher Forschungsbedarf.

Um die Problematik der Überschneidung der Konzepte von Apathie und Depression bei Demenz zu minimieren, wurden Patienten mit einer manifesten Depression, gemessen mit dem BDI, von einer Teilnahme ausgeschlossen. Beide Syndrome kommen im Rahmen einer Demenz als akzessorische Symptomatik gehäuft vor [50] und dürften zumindest aktigraphisch kaum zu unterscheiden sein. Die motorische Gesamtaktivität hängt unter anderem wesentlich von internen (Antrieb, Affekte) und externen (Umgebung, soziale Zeitgeber) Stimuli ab, was bereits die Korrelation der Tagesaktivität mit der Wohnform beispielhaft zeigen konnte. Apathie ist unter anderem definiert als ein Mangel an Motivation oder zielgerichtetem Handeln, was ebenfalls Teil der depressiven Symptomatik sein kann. Da es sich bei dem BDI um ein Selbstrating-Instrument handelt, muss vor dem Hintergrund der kognitiven Beeinträchtigung und des möglichen Vorliegens einer Anosognosie erneut die Frage nach der Validität der gemessenen Ergebnisse

in dieser Studie gestellt werden. Eine mögliche Störvariable könnte in der nicht validen Beurteilung fortgeschritten kognitiv beeinträchtigter Patienten vorliegen. Der Einsatz einer Depressionsskala speziell für ältere Menschen, wie z.B. der Geriatric Depression-Scale (GDS), hätte womöglich durch den Ausschluss somatischer Fragen zur Depression sowie die einfache Antwortauswahl eine höhere Validität erbracht und somit eine genauere Trennung zwischen dem Vorliegen einer relevanten Depression und einem apathischen Syndrom ermöglicht.

Die Aktigraphie ist als Standardmethode zur Aufzeichnung und Analyse spontaner motorischer Aktivität bei Gesunden und verschiedenen psychiatrischen und neurologischen Störungen bezüglich Reliabilität und Validität gut untersucht [41]. Internationale Standards zur Vergleichbarkeit von Aktigraphiedaten gibt es jedoch nicht und es sind einige Geräte auf dem Markt, die sich hinsichtlich Laufzeiten, Sensitivität, Filter, Aufnahmemodus, etc. deutlich unterscheiden, wie Lemke et al. [15] beschrieben. Es werden hauptsächlich grobmotorische Parameter wie Lokomotion und Reich- und Greifbewegungen erfasst, feinmotorische Bewegungen sind dahingegen nur sehr schwer abzubilden, was, wenn man Tätigkeiten wie Handarbeiten oder Schreifarbeiten bedenkt zu einer verzerrten Darstellung bzw. falsch positiven Diagnose eines relevanten apathischen Syndroms anhand aktigraphischer Daten führen kann. Das Führen eines Aktivitätentagebuches scheint daher während einer aktigraphischen Aufzeichnung sinnvoll. In unserer Studie war der Rücklauf der Aktivitätentagebücher jedoch sehr gering, so dass wir auf eine Auswertung verzichteten.

Darüberhinaus scheint die Methode der quantifizierten Messung selbstintentionierter Bewegung im Hinblick auf Apathieerkennung bei Personen mit Bewegungsstörungen oder sedierender bzw. antipsychotischer Pharmakotherapie nicht geeignet. Antipsychotische Pharmaka können zum einen durch sedierende Effekte zu einer apathieähnlichen Symptomatik führen, zum anderen durch unerwünschte Wirkungen Bewegungsstörungen im Sinne eines Parkinsonsyndroms herbeiführen. Ein hypokinetisch rigides Syndrom könnte somit als apathisches Syndrom missinterpretiert werden

Ein weiterer Gegenstand der Diskussion sollte die Platzierung des Aktigraphen am Körper der Probanden sein. In der vorliegenden Studie wurden die Geräte am

nicht-dominanten Handgelenk getragen, es gibt jedoch auch Hinweise, dass eine Platzierung am dominanten Handgelenk oder aber am Körper sinnvoll ist [15]. Aufgrund der bei älteren Patienten häufig eingeschränkten Mobilität entschieden wir uns gegen ein Anbringen an den Fußgelenken.

Keiner der Probanden brach während der Aufzeichnungsdauer über fünf Tage die Untersuchung ab, was die geringe Beeinträchtigung der Methode zur Erfassung von Apathie unterstreicht.

Die Untersuchung konnte zeigen, dass ein klinisch relevantes apathisches Syndrom mittels Aktigraphie anhand der ermittelten Veränderungen der Tagesaktivität mit einem Aktigraphen ermittelt werden kann. Gegenstand weiterer Studien sollte eine genauere Analyse der Tagesaktivität und evtl. spezifische Veränderungen oder die Suche nach spezifischen Mustern der Tagesaktivität sein.

5 Zusammenfassung

Apathie ist eines der häufigsten neuropsychiatrischen Symptome und Komplikation bei Demenz und Mild Cognitive Impairment (MCI). Die vorliegende Studie untersucht die Korrelation zwischen einer validierten Skala zur Erhebung eines apathischen Syndroms, der Apathie Evaluations-Skala (AES) und aktigraphischen Messungen der Tagesaktivität. Ziel der Untersuchung ist, ambulante Aktigraphie als Methode zur Erfassung von motorischen Defiziten als Korrelat eines apathischen Syndroms bei Patienten mit MCI und Demenz zu validieren.

Es wurden 80 Patienten rekrutiert, 31 Patienten mit Demenz (Alzheimer-Demenz (DAT), gemischte Demenz (MXD) und frontotemporaler Demenz (FTD), 21 Patienten mit MCI und 23 geriatrische Kontrollpersonen ohne evidenten kognitiven Defizit.

Eine neuropsychologische Testung mittels Dementia-Detection-Test (DemTect), Trailmaking-Test, Selbst- und Fremdbeurteilungsinstrumente zur Lebensqualität mit dem Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität der World-Health-Organization Quality of Life Group –Old (WHO-QOL-Old), dem Beck Depression Inventory (BDI) und der AES sowie dem Barthelindex wurden erhoben. Die Tagesaktivität wurde über 5 Tage nach einem standardisierten Protokoll mittels eines am Handgelenk getragenen Aktigraphen gemessen und standardisiert sowie softwaregestützt ausgewertet. Die Patienten wurden während der Messung angehalten, Aktivitäten und Schlafzeiten in einem Tagebuch festzuhalten.

Die vorliegende Untersuchung konnte zeigen, dass Aktigraphie eine untersucherunabhängige Methode zur Erfassung eines Apathiesyndroms bei Patienten mit MCI und Demenz sein kann. Die Methode ist geeignet, Vorhandensein und Ausmaß eines apathischen Syndroms abzubilden, wie die Korrelation mit der AES zeigt. Der Schweregrad der kognitiven Einschränkung im Rahmen einer Demenz korreliert positiv mit dem Vorliegen eines apathischen Syndroms, was in dieser Untersuchung auch erstmals bei Patienten mit MCI gezeigt werden konnte. Darüberhinaus konnten Befunde einer verringerten Lebensqualität im Zusammenhang mit Apathie reevaluiert werden. Schwierig bleibt weiterhin die Differenzierung zwischen Apathie und Depression, da beide Konzepte sich in der Symptomatologie überschneiden. Zu einer besseren Quantifizierung und

Qualifizierung apathischer aber auch depressiver Syndrome könnten jedoch genauere Analysen des Tagesaktivitätsmusters oder des Nachtschlafs beitragen.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Alessi CA, Martin JL, Webber AP, Cynthia KE, Harker JO, Josephson KR. Randomized, controlled trial of a nonpharmacological intervention to improve abnormal sleep/wake patterns in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:803-10 (2005)
- [2] American Psychiatric Association (Hrsg.). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th Edition. DSM-IV. Washington D. C. 1994 ed. American Psychiatric Association (Hrsg.) (1994)
- [3] Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4:561-71 (1961)
- [4] Beerli MS, Werner P, Davidson M, Noy S. The cost of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in community dwelling Alzheimer's disease patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 17:403-8 (2002)
- [5] Bruck D, Kennedy GA, Cooper A, Apel S. Diurnal actigraphy and stimulant efficacy in narcolepsy. *Hum Psychopharmacol* 20:105-13 (2005)
- [6] Clarke DE, van Reekum R, Simard M, Streiner DL, Conn D, Cohen T, et al. Apathy in dementia: clinical and sociodemographic correlates. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 20:337-47 (2008)
- [7] Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 44:2308-14 (1994)
- [8] Dane AV, Schachar RJ, Tannock R. Does actigraphy differentiate ADHD subtypes in a clinical research setting? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39:752-60 (2000)
- [9] Geda YE, Roberts RO, Knopman DS, Petersen RC, Christianson TJ, Pankratz VS, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: population-based study. *Arch Gen Psychiatry* 65:1193-8 (2008)
- [10] Hatfield CF, Herbert J, van Someren EJ, Hodges JR, Hastings MH. Disrupted daily activity/rest cycles in relation to daily cortisol rhythms of home-dwelling patients with early Alzheimer's dementia. *Brain* 127:1061-74 (2004)
- [11] Huang YL, Liu RY, Wang QS, Van Someren EJ, Xu H, Zhou JN. Age-associated difference in circadian sleep-wake and rest-activity rhythms. *Physiol Behav* 76:597-603 (2002)

- [12] Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M, et al. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 19:136-43 (2004)
- [13] Kashiwa Y, Kitabayashi Y, Narumoto J, Nakamura K, Ueda H, Fukui K. Anosognosia in Alzheimer's disease: association with patient characteristics, psychiatric symptoms and cognitive deficits. *Psychiatry Clin Neurosci* 59:697-704 (2005)
- [14] Lemke MR, Puhl P, Broderick A. Motor activity and perception of sleep in depressed patients. *J Psychiatr Res* 33:215-24 (1999)
- [15] Lemke MR, Mieth B, Pleuse S, Spath C. [Motor behavior in depression: applications and limitations of actigraphic analyses]. *Psychiatr Prax* 28:219-25 (2001)
- [16] Levy ML, Miller BL, Cummings JL, Fairbanks LA, Craig A. Alzheimer disease and frontotemporal dementias. Behavioral distinctions. *Arch Neurol* 53:687-90 (1996)
- [17] Littner M, Kushida CA, Anderson WM, Bailey D, Berry RB, Davila DG, et al. Practice parameters for the role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms: an update for 2002;26:337-41 (2003)
- [18] Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM, Teri L. Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment. *Psychosom Med* 64:510-9 (2002)
- [19] Lueken U, Seidl U, Schwarz M, Volker L, Naumann D, Mattes K, et al. Psychometric properties of a German version of the Apathy Evaluation Scale. *Fortschr Neurol Psychiatr* 74:714-22 (2006)
- [20] Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J* 14:61-5 (1965)
- [21] Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 3:243-54 (1991)
- [22] Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res* 38:143-62 (1991)
- [23] McKhann G. DDFMKRPDSE. Clinical diagnosis of Alzheimers disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimers Disease. *Neurology* 34:939-44 (1984)
- [24] McPherson S, Fairbanks L, Tiken S, Cummings JL, Back-Madruga C. Apathy and executive function in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 8:373-81 (2002)

- [25] Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 46:130-5 (1996)
- [26] Mosconi L, Perani D, Sorbi S, Herholz K, Nacmias B, Holthoff V, et al. MCI conversion to dementia and the APOE genotype: a prediction study with FDG-PET. *Neurology* 63:2332-40 (2004)
- [27] Muller U, Czymmek J, Thone-Otto A, Von Cramon DY. Reduced daytime activity in patients with acquired brain damage and apathy: a study with ambulatory actigraphy. *Brain Inj* 2006;20:157-60 (2006).
- [28] Nagels G, Engelborghs S, Vloeberghs E, Van Dam D, Pickut BA, De Deyn PP. Actigraphic measurement of agitated behaviour in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 21:388-93 (2006)
- [29] Paavilainen P, Korhonen I, Lotjonen J, Cluitmans L, Jylha M, Sarela A, et al. Circadian activity rhythm in demented and non-demented nursing-home residents measured by telemetric actigraphy. *J Sleep Res* 14:61-8 (2005)
- [30] Reitan RM. The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Consult Psychol* 19:393-4 (1955)
- [31] Robert P, Onyike CU, Leentjens AF, Dujardin K, Aalten P, Starkstein S, et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *Eur Psychiatry* 24:98-104 (2009)
- [32] Robert PH, Clairet S, Benoit M, Koutaich J, Bertogliati C, Tible O, et al. The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 17:1099-105 (2002)
- [33] Robert PH, Berr C, Volteau M, Bertogliati C, Benoit M, Mahieux F, et al. Neuropsychological performance in mild cognitive impairment with and without apathy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 21:192-7 (2006)
- [34] Roick C, Hinz A, Gertz HJ. [Is quality of life in dementia patients validly estimable?]. *Psychiatr Prax* 34:108-16 (2007)
- [35] Roman GC, Tatemitchi TK, ERkinjuntti T, Cummings JL, Masedeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JMBrun A, Hofman A et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 43:250-60 (1993)
- [36] Samus QM, Rosenblatt A, Steele C, Baker A, Harper M, Brandt J, et al. The association of neuropsychiatric symptoms and environment with quality of life in assisted living residents with dementia. *Gerontologist* 45 Spec No 1:19-26 (2005)
- [37] Saz P, Lopez-Anton R, Dewey ME, Ventura T, Martin A, Marcos G, et al. Prevalence and implications of psychopathological non-cognitive symptoms in dementia. *Acta Psychiatr Scand* 119:107-16 (2009)

- [38] Smith SC, Lamping DL, Banerjee S, Harwood R, Foley B, Smith P, et al. Measurement of health-related quality of life for people with dementia: development of a new instrument (DEMQOL) and an evaluation of current methodology. *Health Technol Assess* 9:1-iv (2005)
- [39] Starkstein SE, Ingram L, Garau ML, Mizrahi R. On the overlap between apathy and depression in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:1070-4 (2005)
- [40] Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:8-11 (2006)
- [41] Teicher MH. Actigraphy and motion analysis: new tools for psychiatry. *Harv Rev Psychiatry* 3:18-35 (1995)
- [42] The WHOQOL-OLD-Group. The World Health Organization Quality of Life Assessment(WHOQOL):Development and general psychometricproperties. *Sci Med*46:1569-85 (1998)
- [43] Trigg R, Jones RW, Skevington SM. Can people with mild to moderate dementia provide reliable answers about their quality of life? *Age Ageing* 36:663-9 (2007)
- [44] van Reekum R, Stuss DT, Ostrander L. Apathy: why care? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 17:7-19 (2005)
- [45] van Someren EJ, Hagebeuk EE, Lijzenga C, Scheltens P, de Rooij SE, Jonker C, et al. Circadian rest-activity rhythm disturbances in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 40:259-70 (1996)
- [46] van Someren EJ. Actigraphic monitoring of movement and rest-activity rhythms in aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *IEEE Trans Rehabil Eng* 5:394-8 (1997)
- [47] Volicer L, Harper DG, Manning BC, Goldstein R, Satlin A. Sundowning and circadian rhythms in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 158:704-11 (2001)
- [48] Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 256:240-6 (2004)
- [49] Winkler D, Pjrek E, Praschak-Rieder N, Willeit M, Pezawas L, Konstantinidis A, et al. Actigraphy in patients with seasonal affective disorder and healthy control subjects treated with light therapy. *Biol Psychiatry* 58:331-6 (2005)
- [50] Wragg RE, Jeste DV. Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 146:577-87 (1998)

- [51] Yeager CA, Hyer L. Apathy in dementia: relations with depression, functional competence, and quality of life. *Psychol Rep* 102:718-22 (2008)
- [52] Zuidema SU, de Jonghe JF, Verhey FR, Koopmans RT. Predictors of neuropsychiatric symptoms in nursing home patients: influence of gender and dementia severity. *Int J Geriatr Psychiatry* 24:1079-86 (2009).

7 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde an dieser Stelle aus Gründen des Datenschutz entfernt.