

**Quantitative Verfahren zur Erfassung
von kognitiv assoziierten Alltagsbeeinträchtigungen
bei Morbus Parkinson**

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Eberhard Karls Universität Tübingen

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von

Patricia Sulzer

aus Ochsenhausen

Tübingen

2020

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Eberhard Karls Universität Tübingen.

Tag der mündlichen Qualifikation:

19.05.2020

Dekan:

Prof. Dr. Wolfgang Rosenstiel

1. Berichterstatter:

PD Dr. Inga Liepelt-Scarfone

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Jennifer Svaldi

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	6
Abstract	7
Liste der Publikationen für die Dissertation	8
1. Einleitung	9
1.1. Morbus Parkinson	9
1.2. Morbus Parkinson und Kognition.....	11
1.3. Aktivitäten des täglichen Lebens	13
1.4. Physisches Verhalten	19
2. Zielsetzung	22
3. Ergebnisse und Diskussion	26
3.1. Teil 1: Evaluation leistungsbasierter Tests bei Parkinson-Patienten	26
3.1.1. <i>Kann der E-ADL Alltagsbeeinträchtigungen bei PDD- und PD-MCI-Patienten detektieren?</i>	26
3.1.2. <i>Kann der ETAM frühe iADL-Beeinträchtigungen bei PD-MCI-Patienten detektieren?</i>	27
3.1.3. <i>Klinischer Mehrwert des E-ADL und ETAM im Parkinson-Bereich</i>	29
3.1.4. <i>Prüfung der testpsychologischen Gütekriterien und der Testökonomie des E-ADL und ETAM im Parkinson-Bereich</i>	35
3.1.5. <i>Limitationen und Ausblick für zukünftige Forschungsstudien</i>	39
3.1.6. <i>Schlussfolgerung</i>	41

3.2.	Teil 2: Beitrag durch Bewegungsmessungen im häuslichen Umfeld	41
3.2.1.	<i>Erhöhtes sedentäres Verhalten bei PDD-Patienten.....</i>	42
3.2.2.	<i>Sedentäres Verhalten als Prädiktor für negative gesundheitliche Auswirkungen.....</i>	43
3.2.3.	<i>Limitationen und Ausblick für zukünftige Forschungsstudien.....</i>	46
3.2.4.	<i>Schlussfolgerung</i>	47
3.3.	Allgemeine Schlussfolgerung	47
4.	Literaturverzeichnis.....	49
5.	Danksagung	64
6.	Anhang.....	65

Abkürzungsverzeichnis

ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens
bADL	grundlegende Aktivitäten des täglichen Lebens
BDI.....	Beck-Depressions-Inventar
E-ADL.....	Erlangen Test of Activities of Daily Living
ETAM	Erlangen Test of ADL in Mild Dementia or Mild Cognitive Impairment
FAQ.....	Functional Activities Questionnaire
iADL	instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens
MCI.....	leichte kognitive Einschränkungen
MDS	Movement Disorder Society
MMST	Mini-Mental Status Test
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MOT.....	Multiple Object Test
OR	Odds Ratio
PANDA.....	Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment
PDD.....	Parkinsondemenz
PD-MCI.....	Parkinson-Erkrankung mit leichten kognitiven Einschränkungen
PD-NC.....	Parkinson-Erkrankung ohne kognitive Einschränkungen
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
UKPDBB	United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank
UPDRS-III	Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III
UPSA	University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment

Zusammenfassung

Die Kernmerkmale für die Diagnose einer Parkinsondemenz (PDD) sind offensichtliche Probleme in der selbstständigen Bewältigung des Alltags und die progrediente kognitive Leistungsabnahme. Die Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) müssen für eine PDD-Diagnose primär durch kognitive Dysfunktionen verursacht sein. Aufgrund der Parkinson-spezifischen motorischen Symptome ist die Differenzierung kognitiver und motorischer Anteile an der ADL-Dysfunktion für Patienten und deren Angehörigen eine Herausforderung. Oftmals sind deren Angaben subjektiv und beeinflusst von Störfaktoren wie beispielsweise die Motorik oder die depressive Stimmung. Daher sind valide Messinstrumente zur Erfassung der ADL-Funktion erforderlich. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es verschiedene leistungsbasierte Tests und physische Verhaltensparameter, gemessen im häuslichen Umfeld, bei Parkinson-Patienten zu evaluieren; diese könnten einen Beitrag zur Objektivierung kognitiv assoziierter Alltagseinschränkungen im Prodromal- und symptomatischen Stadium der PDD leisten. Im ersten Teil konnte gezeigt werden, dass sowohl der *“Erlangen Test of Activities of Daily Living”* (E-ADL) als auch der *„Erlangen Test of Activities of Daily Living with Mild Dementia or Mild Cognitive Impairment“* (ETAM) reliable, leistungsbasierte Tests sind, die ADL-Dysfunktionen bei Parkinson-Patienten messen. Der E-ADL zeigte sich besonders sensitiv für grundlegendere ADL-Einschränkungen bei PDD-Patienten (Sensitivität: 67%, Spezifität: 77%); allerdings konnten ADL-Dysfunktionen bei Parkinson-Patienten mit leichten kognitiven Einschränkungen (PD-MCI) nicht detektiert werden. In einer weiteren Studie dieser Dissertation konnte belegt werden, dass der ETAM bei fast einem Drittel aller PD-MCI-Patienten (29.2%) leichte instrumentelle ADL-Beeinträchtigungen identifizieren kann. Die Gesamttestleistung im E-ADL und ETAM war statistisch bedeutsam mit der kognitiven Funktion korreliert, während die motorische Symptomausprägung nur einen geringen Einfluss auf die Testleistung hatte. Insgesamt sprechen die Ergebnisse dafür, dass der E-ADL und ETAM objektive Verfahren sind, um kognitiv assoziierte ADL-Einschränkungen bei Parkinson-Patienten in der klinischen Routine zu messen. Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde das sedentäre Verhalten (Liegen und Sitzen) im häuslichen Umfeld anhand von Akzelerometern als indirektes Maß für die ADL-Funktion bei Parkinson-Patienten untersucht. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass PDD-Patienten ein erhöhtes sedentäres Verhalten zeigen im Vergleich zu nicht-dementen Parkinson-Patienten. Des Weiteren wurde im Rahmen einer Langzeitstudie herausgefunden, dass sedentäres Verhalten im Verlauf negative Auswirkungen auf die Gesundheit und Mortalität zu haben scheint. Dieser Effekt wurde besonders deutlich in der Kombination mit kognitiven Einschränkungen. Zusammenfassend scheint das sedentäre Verhalten deutlich mit den kognitiven Fähigkeiten der Parkinson-Patienten assoziiert zu sein und den daraus resultierenden gesundheitlichen Verschlechterungen. Insgesamt deuten die Ergebnisse der Dissertation darauf hin, dass quantitative Verfahren einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung des Verständnisses bezüglich kognitiv assoziierter ADL-Beeinträchtigungen bei Parkinson-Patienten leisten können.

Abstract

The core characteristics of Parkinson's disease dementia (PDD) are obvious difficulties in managing activities of daily living (ADL) in addition to progressive cognitive deterioration. For a valid PDD diagnosis, these ADL dysfunctions should mainly be caused by cognitive decline. However, motor symptoms specific to Parkinson's disease might also influence ADL functioning and are often difficult to differentiate from cognitive-related ADL impairment. As patient- and informant-based statements and questionnaires can also be affected by confounders such as mood and motor symptoms, objective measures for ADL function are needed. Aim of this thesis was to evaluate whether performance-based tests and physical behavior parameters (measured in a home-based environment) can objectify cognitive-based ADL function in Parkinson's patients in the prodromal and symptomatic state of PDD. In the first part of the dissertation, it was shown that the „*Erlangen Test of Activities of Daily Living*” (E-ADL) and the „*Erlangen Test of Activities of Daily Living with Mild Dementia or Mild Cognitive Impairment*“ (ETAM) are reliable performance-based tests for ADL dysfunctions in Parkinson's patients. The E-ADL was especially sensitive for ADL difficulties in PDD patients (sensitivity: 67%, specificity: 77%) but not in Parkinson's patients with mild cognitive impairment (PD-MCI). In a further study, it was shown that the ETAM was able to single out one third of all PD-MCI patients (29.2%) with early instrumental ADL dysfunctions. For both test performances, high associations with cognitive functions were revealed, while motor symptoms only had a minor impact. Overall, these results indicate that both performance-based tests are objective measures that could quantify cognitive-based ADL function in the daily clinical routine in Parkinson's disease. In the second part of the thesis, it was investigated whether sedentary behavior (sitting and lying, recorded using accelerometers) in a domestic environment indirectly measures ADL function in Parkinson's patients. The analysis revealed that PDD patients showed significantly longer mean bout lengths of sedentary behavior than non-demented patients. In an additional longitudinal study, it was found that increased sedentary behavior might affect Parkinson's patients' health adversely. Moreover, the combination of cognitive impairment and increased sedentary behavior negatively influences patients' well-being and mortality. Overall, increased sedentary behavior seems to be connected to cognitive deterioration and declining health in Parkinson's patients. In conclusion, the results of this dissertation indicate that quantitative methods can make an important contribution to improving the understanding of cognitively associated ADL impairment in Parkinson's disease.

Liste der Publikationen für die Dissertation

A) Akzeptierte Publikationen

Assessment of cognitive-driven performance-based activities of daily living dysfunction in Parkinson's Disease

P. Sulzer, A. Bäumer, H. G. Hoang, S. Becker, H. D. Lönneker, E. Graessel & I. Liepelt-Scarfone

Veröffentlicht vom "Journal of the International Neuropsychological Society", 2019

Home-based physical behavior in late stage Parkinson's disease dementia: Differences between cognitive subtypes

B. Cerff, W. Maetzler, P. Sulzer, M. Kampmeyer, J. Prinzen, M. A. Hobert, D. Blum, R. van Lummel, S. Del Din, S. Gräber, D. Berg & I. Liepelt-Scarfone

Veröffentlicht vom Journal "Neurodegenerative Diseases", 2017

B) Eingereichte Manuskripte

A time-economic screening tool for activities of daily living function in Parkinson's disease dementia

P. Sulzer, L. Liebig, I. Csoti, E. Graessel, I. Wurster, D. Berg & I. Liepelt-Scarfone

Eingereicht beim "Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology", 2020

Cognitive impairment and sedentary behavior predict sickness and mortality in a prospective longitudinal Parkinson's disease study

P. Sulzer, S. Gräber, E. Schaeffer, R. van Lummel, D. Berg, W. Maetzler & I. Liepelt-Scarfone

"Under Review" beim Journal "Parkinsonism and Related Disorders", 2020

1. Einleitung

Die Lebenserwartung in Europa ist seit Mitte des 20. Jahrhunderts stetig gestiegen und es wird prognostiziert, dass dieser Trend auch zukünftig weiter anhält (Grundy & Murphy, 2018). Dies hat unter anderem zur Konsequenz, dass auch die Prävalenzraten von Erkrankungen, die mit einem höheren Alter assoziiert sind, steigen. Von der Parkinson-Erkrankung sind circa 1% aller über 60-jährigen betroffen (de Lau & Breteler, 2006; De Rijk et al., 1997). Obwohl die Parkinson-Erkrankung sich primär durch das Auftreten motorischer Symptome auszeichnet (Jankovic, 2008), sind nicht-motorische Symptome im Krankheitsverlauf ebenfalls relevant, da sie die Lebensqualität der Patienten negativ beeinflussen (Martinez-Martin, Rodriguez-Blazquez, Kurtis, Chaudhuri, & Group, 2011). Hierzu zählt insbesondere das Auftreten kognitiver Einschränkungen; circa 80% der Patienten entwickeln im Verlauf der Parkinson-Erkrankung mindestens leichte bis hin zu schwersten kognitiven Einschränkungen im Rahmen einer Parkinsondemenz (*Parkinson's disease dementia*, PDD) (Aarsland, Andersen, Larsen, & Lolk, 2003; Hely, Reid, Adena, Halliday, & Morris, 2008). Das differentialdiagnostische Kernmerkmal der PDD-Patienten ist eine elementare Beeinträchtigung der Alltagsfunktion, die auf den Verlust der kognitiven Leistungsfähigkeit zurückzuführen sind (Emre et al., 2007). Da bei der Parkinson-Erkrankung allerdings auch motorische Einschränkungen Einfluss auf die Alltagskompetenz nehmen, ist eine valide Erfassung dieser Funktion essenziell für eine akkurate Diagnosestellung der PDD. In der klinischen Routine werden Alltagsbeeinträchtigungen zumeist anhand der subjektiven Einschätzung der Patienten selbst oder deren Angehörigen erhoben. Allerdings sind deren Aussagen nicht gänzlich unbeeinflusst durch die motorische Symptomausprägung der Patienten und anderen Einflussfaktoren (Benge & Balsis, 2016; Shulman et al., 2006). Aufgrund dieser potentiellen Störfaktoren ist es das Ziel der vorliegenden Dissertation quantitative Verfahren zur Erfassung von Alltagseinschränkungen bei der Parkinson-Erkrankung zu evaluieren und deren Objektivität und Anwendbarkeit für den klinischen Alltag zu prüfen.

1.1. Morbus Parkinson

Die Parkinson-Erkrankung, auch Morbus Parkinson genannt, ist weltweit die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Alzheimer Demenz (Aarsland & Kurz, 2010) und die häufigste Bewegungserkrankung (Tysnes & Storstein, 2017). Die

generelle Prävalenzrate liegt bei 0.3%; da das Vorkommen der Parkinson-Erkrankung aber mit dem Alter ansteigt, liegt die Prävalenzrate bei den über 60-jährigen bereits bei 1% und in der höchsten Altersgruppe bei 4% (de Lau & Breteler, 2006). Etwa 1 bis 2 pro 1000 Personen der Bevölkerung sind von dieser Erkrankung betroffen (von Campenhausen et al., 2005). Die Parkinson-Erkrankung beeinflusst den motorischen Bewegungsablauf negativ (Jankovic, 2008). Die voranschreitende Degeneration der dopaminergen Neuronen in den Basalganglien, insbesondere der Substantia Nigra, und das Vorkommen von Lewy-Körperchen verursacht ein Ungleichgewicht im dopaminergen Neurotransmittersystem, welches wiederum negative Auswirkungen auf den motorischen Regelkreis hat (Berg et al., 2014; McCann, Stevens, Cartwright, & Halliday, 2014). Bis heute wird die Parkinson-Diagnose über das Auftreten der charakteristischen motorischen Symptome klinisch gestellt. In den aktuellsten Kriterien zur Parkinson-Diagnose der *Movement Disorder Society* (MDS) wird ein zweistufiges Vorgehen empfohlen (Postuma et al., 2015). In einem ersten Schritt wird das Vorliegen der Kardinalsymptome der Parkinson-Erkrankung begutachtet. Dies ist die Bradykinese (Verlangsamung der Bewegungen) in Kombination mit dem Ruhetremor (4-6 Hertz) und/oder der Muskelrigidität (erhöhter Muskeltonus). In einem zweiten Schritt wird geprüft, ob die Parkinson-Symptome nicht anderen Pathologien zuzuschreiben sind. Dies wird anhand folgender Richtlinien festgestellt: (1) die Abwesenheit von absoluten Ausschlusskriterien, (2) das Vorliegen mindestens zweier Kriterien, welche für die Diagnose einer Parkinson-Erkrankung sprechen und (3) die Abwesenheit von Charakteristiken, die nicht mit dem natürlichen Krankheitsverlauf einer Parkinson-Erkrankung vereinbar sind (Warnhinweise, sogenannte „red flags“). Die Diagnosestellung in den hier verwendeten Publikationen entspricht den, zum Zeitpunkt des Beginns der Doktorarbeit, aktuellen, aber nun mehr überarbeiteten Richtlinien der *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* (UKPDBB) (Hughes, Daniel, Kilford, & Lees, 1992). Für eine Parkinson-Diagnose nach den UKPDBB-Kriterien muss eine Bradykinese plus mindestens eines der folgenden Symptome vorliegen: Muskelrigidität und/oder Ruhetremor. Diese motorischen Symptome dürfen nicht durch andere Erkrankungen erklärbar sein und sollten durch eine Behandlung mit Levodopa gemindert werden können. Außerdem ist ein unilateraler Symptombeginn auszeichnend für die Diagnose einer idiopathischen Parkinson-Erkrankung.

In Bezug auf den allgemeinen motorischen Verlauf der Erkrankung entwickelt sich häufig auch eine posturale Instabilität bei den Parkinson-Patienten, die eine gebeugte Haltung und eine Gangstörung verursachen kann (Erro et al., 2019; Thenganatt & Jankovic, 2014). Eine Folge der voranschreitenden Gangstörung ist eine erhöhte Sturzgefahr und

mögliches „*Freezing*“ (Einfrieren während der Gangbewegung) (Bloem, Hausdorff, Visser, & Giladi, 2004; Giladi & Nieuwboer, 2008; Walton et al., 2015).

Da es sich bei der Parkinson-Erkrankung nicht um eine reine Bewegungsstörung handelt, sondern um eine multisystematische Erkrankung, treten neben den motorischen Symptomen bei den meisten Patienten auch nicht-motorische Symptome auf (Kim et al., 2013; Pfeiffer, 2016). Mindestens ein nicht-motorisches Symptom kann bei nahezu allen Parkinson-Patienten erfasst werden (Kim et al., 2013; Krishnan, Sarma, Sarma, & Kishore, 2011; Witjas et al., 2002). Obwohl nicht-motorische Symptome auch bei Personen ohne Parkinson-Diagnose als normaler Alterungsprozess vorkommen können, zeigen die Parkinson-Patienten im Vergleich eine größere Anzahl dieser Symptome (Krishnan et al., 2011). Des Weiteren gibt es Belege dafür, dass nicht-motorische Symptome bereits in einer prodromalen Phase der Parkinson-Erkrankung auftreten können (Pellicano et al., 2007; Schapira, Chaudhuri, & Jenner, 2017; Sveinbjornsdottir, 2016). Die nicht-motorischen Symptome umfassen eine Vielfalt von kognitiven, neuropsychiatrischen und sensorischen Störungen sowie Schlafstörungen, gastrointestinale und autonome Symptome (Lee & Koh, 2015; Pfeiffer, 2016). Die Erfassung dieser Symptome ist insbesondere wichtig, da diese die Lebensqualität der Parkinson-Patienten negativ beeinflussen (Martinez-Martin et al., 2011). Insbesondere kognitive Einschränkungen beeinträchtigen das Wohlbefinden der betroffenen Parkinson-Patienten (Kadastik-Eerme et al., 2016; Martinez-Martin et al., 2011; Schrag, Jahanshahi, & Quinn, 2000) und erhöhen die Wahrscheinlichkeit der Patienten in einem Pflegeheim untergebracht zu werden. Das Vorliegen kognitiver Dysfunktionen hat einen negativen Einfluss auf die Lebenserwartung der Patienten, insbesondere, wenn diese so schwerwiegend sind, dass die Diagnose einer PDD gestellt werden kann (Hughes, Ross, Mindham, & Spokes, 2004; Larsson, Torisson, & Londos, 2018). Gleichzeitig wird auch die Belastung der pflegenden Angehörigen durch die kognitiven Defizite des Parkinson-Patienten deutlich erhöht (Aarsland, Larsen, Karlsen, Lim, & Tandberg, 1999; Aarsland, Larsen, Tandberg, & Laake, 2000; de Lau, Verbaan, Marinus, & van Hilten, 2014).

1.2. Morbus Parkinson und Kognition

Das Ausmaß der kognitiven Einschränkungen kann bei der Parkinson-Erkrankung von leichten (*Parkinson's disease with mild cognitive impairment*, PD-MCI) bis hin zu schwersten Beeinträchtigungen im Rahmen einer PDD reichen. Bei der Erstdiagnose der

Parkinson-Erkrankung zeigen bereits zwischen 24% und 36% der neudiagnostizierten Parkinson-Patienten kognitive Einschränkungen (Foltynie, Brayne, Robbins, & Barker, 2004; Muslimović, Post, Speelman, & Schmand, 2005; Pfeiffer, Løkkegaard, Zoetmulder, Friberg, & Werdelin, 2014). Bei circa einem Viertel aller Parkinson-Patienten ohne Demenz sind Parkinson-spezifische kognitive Dysfunktionen nachweisbar (Aarsland et al., 2010). Beeinträchtigungen der Exekutivfunktionen werden häufig in vorangegangenen Forschungsstudien berichtet, insbesondere auch in frühen Phasen der Erkrankung (Dirnberger & Jahanshahi, 2013; Muslimović et al., 2005; Weintraub et al., 2015). Durch exekutive Dysfunktionen scheinen speziell auch die Fähigkeiten des Planens, Problemlösens, Arbeitsgedächtnisses und Aufgabenwechsels, sowie der verbalen Wortflüssigkeit betroffen zu sein (Dimitrov, Grafman, Soares, & Clark, 1999; Dirnberger & Jahanshahi, 2013; Farina et al., 2000; Muslimović et al., 2005). Im Erkrankungsverlauf können allerdings auch Probleme mit dem Gedächtnis, der Aufmerksamkeit und den visuell-räumlichen Funktionen auftreten (Cooper, Sagar, Jordan, Harvey, & Sullivan, 1991; Kensinger, Shearer, Locascio, Growdon, & Corkin, 2003; Levy et al., 2002; Litvan et al., 2011; Palavra, Naismith, & Lewis, 2013; Weintraub et al., 2015).

Das relative Risiko eines Parkinson-Erkrankten eine Demenz zu entwickeln ist sechsmal höher als das der Normalbevölkerung (Aarsland et al., 2001; Hobson & Meara, 2004; Marder, Tang, Cote, Stern, & Mayeux, 1995). Die Punktprävalenz der PDD wird auf 25% bis 30% geschätzt (Aarsland et al., 2003). Nach den Kriterien der MDS (Emre et al., 2007) ist eine PDD-Diagnose dann zu vergeben, wenn (1) eine Parkinson-Diagnose besteht, (2) die Parkinson-Diagnose bereits vor dem Auftreten der Demenz gestellt wurde, (3) die Parkinson-Erkrankung im Zusammenhang mit einer globalen kognitiven Verschlechterung steht, (4) die kognitiven Einschränkungen in mehr als einer kognitiven Domäne auftreten und (5) die kognitiven Defizite ein solches Ausmaß annehmen, dass sie negative Auswirkungen auf die Alltagskompetenzen der Erkrankten haben.

Verschiedene Faktoren, wie das Alter, männliches Geschlecht, hohe Parkinson-bedingte motorische Beeinträchtigungen, Halluzinationen oder die Rapid-Eye-Movement-Schlaf-Verhaltensstörung, begünstigen das Risiko der Parkinson-Patienten eine PDD zu entwickeln (Xu, Yang, & Shang, 2016). Der aktuell bedeutendste Risikofaktor stellt aber die PD-MCI-Diagnose dar (Aarsland & Kurz, 2010; Janvin, Larsen, Aarsland, & Hugdahl, 2006; Williams-Gray, Foltynie, Brayne, Robbins, & Barker, 2007). Nach den Level-II Kriterien der MDS (Litvan et al., 2011) wird die PD-MCI-Diagnose dann vergeben, wenn Einschränkungen in mindestens zwei neuropsychologischen Tests der kognitiven Domänen

Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, visuell-räumliche Funktionen oder Sprache nachweisbar sind. Die MDS empfiehlt jede Domäne anhand zweier neuropsychologischer Tests zu untersuchen. Die Alltagskompetenz sollte durch die kognitiven Defizite allerdings nicht substantiell beeinträchtigt sein.

Trotz des erhöhten Risikos mit einer PD-MCI-Diagnose zu einer PDD zu konvertieren, verschlechtern sich die kognitiven Defizite der PD-MCI-Patienten im Verlauf nicht zwangsläufig aus klinischer Sicht. In einer Verlaufsstudie von fünf Jahren zeigten Pedersen, Larsen, Tysnes, und Alves (2017), dass 44% der Patienten, die bei der Eingangsuntersuchung eine PD-MCI-Diagnose hatten, zur PDD konvertierten, während 28% am Ende der Studie ein altersentsprechendes, als unauffällig zu beurteilendes Kognitionsprofil aufwiesen. Lawson et al. (2017) berichteten, dass sich die Kognition von PD-MCI-Patienten im Verlauf von drei Jahren bei 33% verschlechterte und bei 27% auf einem stabilen PD-MCI-Level blieb. Bei 14% wurde eine Verbesserung der Testleistung verzeichnet, so dass keine PD-MCI-Diagnose mehr gestellt werden konnte. Insgesamt entwickelten 8% der PD-MCI-Patienten eine PDD. Welches charakteristische Profil diejenigen PD-MCI-Patienten aufweisen, die eine PDD entwickeln, ist noch nicht gänzlich erforscht. Es konnte bereits gezeigt werden, dass die Kombination aus bestimmten Biomarkern und verschiedenen klinischen Komponenten eine kognitive Verschlechterung von Parkinson-Patienten prädiktieren kann (Anang et al., 2017; Liu et al., 2017; Schrag, Siddiqui, Anastasiou, Weintraub, & Schott, 2017). Die Identifizierung von Frühmarkern für eine PDD-Konversion ist essenziell, um frühzeitig mit einer Therapie bei den Risiko-Patienten zu beginnen.

1.3. Aktivitäten des täglichen Lebens

Die alltäglichen Aufgaben einer erwachsenen Person, die zur eigenständigen Selbstversorgung notwendig sind, werden als Aktivitäten des täglichen Lebens (*activities of daily living*, ADL) bezeichnet. Häufig wird die ADL-Funktion auch als Maß der Alltagskompetenz und Pflegebedürftigkeit genutzt (Andel, Hyer, & Slack, 2007; Toot, Swinson, Devine, Challis, & Orrell, 2017). In der Literatur wird zwischen zwei Arten der ADL-Funktion unterschieden, der grundlegenden (*basic*, bADL) und instrumentellen ADL-Funktion (iADL) (Lawton & Brody, 1969). Als bADL-Funktion werden Aktivitäten bezeichnet, die für die körperliche Selbstversorgung erforderlich sind, wie beispielsweise

die Körperhygiene oder die Nahrungsaufnahme. Die iADL-Funktion umschreibt Aktivitäten mit komplexeren Abläufen, wie die Essenszubereitung, der Umgang mit Finanzen, die Medikamenteneinnahme oder die Haushaltsführung.

Zur Rechtfertigung einer Demenzdiagnose, insbesondere der Alzheimer-Erkrankung, sollten Einschränkungen in der ADL-Funktion durch den Verlust der kognitiven Leistungen hervorgerufen sein (Dias, Andrade, Duarte, Santos, & Lebrão, 2015; Diem et al., 2017; Martyr & Clare, 2012; Rodríguez-Bailón, Montoro-Membila, Garcia-Morán, Arnedo-Montoro, & Funes Molina, 2015; Tekin, Fairbanks, O'Connor, Rosenberg, & Cummings, 2001). Bei der Alzheimer-Erkrankung scheinen insbesondere Veränderungen in den Exekutivfunktionen (Marshall et al., 2011; Martyr & Clare, 2012; Razani et al., 2007; Vaughan & Giovanello, 2010) und dem Gedächtnis (Mansbach, MacDougall, & Rosenzweig, 2012; Tomaszewski Farias et al., 2009; Woods, Weinborn, Velnoweth, Rooney, & Bucks, 2012) ursächlich für das Auftreten von Alltagsbeeinträchtigungen zu sein. Visuell-räumliche Dysfunktionen können ebenfalls einen nachteiligen Einfluss auf die ADL-Funktion nehmen (Glosser et al., 2002).

Einschränkungen in der iADL-Funktion treten nicht zwangsläufig erst im Stadium einer ausgeprägten neurodegenerativen Demenz auf, sondern auch bereits zum Teil bei Personen mit leichten kognitiven Einschränkungen (*mild cognitive impairment*, MCI) oder einer leichten demenziellen Entwicklung (Aretouli & Brandt, 2010; Burton, Strauss, Bunce, Hunter, & Hultsch, 2009; Pernecky et al., 2006; Reppermund et al., 2013; Teng, Becker, Woo, Cummings, & Lu, 2010). Da der Erhalt der bADL-Funktion ein kritischer Faktor zu sein scheint, um zwischen MCI und einer Demenz zu unterscheiden (Lee, Jang, & Chang, 2019), stellen frühzeitige iADL-Beeinträchtigungen möglicherweise einen entscheidenden Risikofaktor für eine zukünftige demenzielle Entwicklung dar. Luck et al. (2012) fanden heraus, dass Personen mit leichten kognitiven Einschränkungen und zusätzlichen Beeinträchtigungen der iADL-Funktion ein erhöhtes Risiko aufweisen, eine Demenz zu entwickeln. Dieses Ergebnis wird gestützt durch andere Studienbefunde, die ebenfalls iADL-Einschränkungen und das Inzidenzrisiko einer Demenz in Zusammenhang bringen konnten (Barberger-Gateau, Fabrigoule, Rouch, Letenneur, & Dartigues, 1999; Fauth et al., 2013; Nygård, 2003).

Wie bei der Alzheimer-Erkrankung hängen auch bei der Parkinson-Erkrankung die ADL-Dysfunktionen mit kognitiven Defiziten zusammen (Sabbagh et al., 2007). Dieses Ergebnis wurde noch weiter bestätigt durch Rosenthal et al. (2010), die sowohl in einer

Kohorte mit PDD-Patienten als auch bei nicht-dementen Parkinson-Patienten Assoziationen zwischen der Kognition und der ADL-Funktion aufzeigten. Analog zu den oben berichteten Befunden im Alzheimer-Bereich scheinen auch bei Parkinson-Patienten die Einschränkungen der ADL-Fähigkeiten mit dem Gedächtnis (Fellows & Schmitter-Edgecombe, 2019; Ramanan & Kumar, 2013) und den Exekutivfunktionen (Cahn et al., 1998; Kudlicka, Hindle, Spencer, & Clare, 2018) zusammenzuhängen. Zusätzlich wurden allerdings auch Korrelationen zu Defiziten der Aufmerksamkeit (Becker et al., 2018; Bronnick et al., 2006) und den visuell-räumlichen Fähigkeiten (Maeshima, Itakura, Nakagawa, Nakai, & Komai, 1997) gefunden.

Vergleiche der ADL-Funktion zwischen nicht-dementen oder neu diagnostizierten Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollpersonen zeigten, dass Parkinson-Patienten signifikant mehr Einschränkungen in der ADL-Funktion aufweisen als gesunde Kontrollpersonen (Hariz & Forsgren, 2011; Tison, Barberger-Gateau, Dubroca, Henry, & Dartigues, 1997). Allerdings wird in diesen Studien nicht unterschieden, ob die ADL-Einschränkungen motorischer oder kognitiver Natur sind. Bei der Untersuchung von Parkinson-Patienten ohne kognitive Störungen (PD-NC) und PD-MCI-Patienten, konnten Pirogovsky et al. (2014) nachweisen, dass PD-MCI-Patienten mehr Probleme in der Handhabung von Medikamenten aufweisen als PD-NC-Patienten. Diesen Befund, dass Einschränkungen der iADL-Funktion bereits in einer Subgruppe von PD-MCI-Patienten vorkommen, stützen auch weitere Studien mit verschiedenen Parkinson-Kohorten (Glönnegger et al., 2016; Holden et al., 2018; Martin et al., 2013).

Wie bereits in den vorangehenden Abschnitten erwähnt, sind im Parkinson-Bereich Einschränkungen der ADL-Funktion wichtig für die Differentialdiagnose von PD-MCI und PDD (Emre et al., 2007). Daher könnten frühe Defizite der iADL-Funktion auch bei Parkinson-Patienten, ähnlich wie bei der Alzheimer-Erkrankung, möglicherweise ein Risikofaktor für den weiteren Verlauf der kognitiven Defizite oder der PDD-Inzidenz sein. Allerdings scheint es bislang noch keine Langzeitstudien zu geben, welche den Zusammenhang zwischen frühen iADL-Beeinträchtigungen bei Parkinson-Patienten und deren Risiko eine PDD zu entwickeln untersuchen.

Da Parkinson-Patienten durch motorische Symptome oftmals eingeschränkt sind, sind auch die alltäglichen Aufgaben möglicherweise durch die Motorik beeinträchtigt (Cahn et al., 1998). Es ist oftmals schwer zu unterscheiden, ob die ADL-Dysfunktion den motorischen Einschränkungen oder kognitiver Überforderung zuzuordnen ist (Benge & Balsis, 2016;

Cheon, Park, & Kim, 2015; Sabbagh et al., 2007). Daher stellt die objektive Erfassung der ADL-Funktion eine besondere Herausforderung bei Parkinson-Patienten dar. Im klinischen Alltag wird die ADL-Funktion zumeist anhand eines geleiteten Interviews oder durch Fragebögen erhoben. Obwohl deren Anwendung zeitökonomisch ist und sie einfach in der Durchführung sind, bergen sie dennoch gewisse Nachteile. Shulman et al. (2006) fanden eine Diskrepanz zwischen subjektiven und objektiven Einschätzungen der ADL-Fähigkeiten; Parkinson-Patienten unterschätzten ihre Alltagsbeeinträchtigungen in vier von fünf Aufgaben, die iADL und bADL-Fähigkeiten testeten. Neben den motorischen Faktoren, nimmt auch eine depressive Stimmung nachweislich negativen Einfluss auf die Selbsteinschätzung der ADL-Funktion (Kempen, Steverink, Ormel, & Deeg, 1996). Verschiedene Studien konnten die Annahme stützen, dass eine Fremdeinschätzung der ADL-Funktion durch Informanten valider ist als die der Patienten selbst. Deck et al. (2019) fanden heraus, dass die Diskrepanz in der Beurteilung der ADL-Funktion zwischen den Parkinson-Patienten und deren Informanten zunahm, umso ausgeprägter die kognitiven Einschränkungen bei den Parkinson-Patienten waren. In diesen Fällen war die ADL-Einschätzung der Informanten akkurater als die der Parkinson-Patienten. Auch Bengtsson und Balsis (2016) konnten zeigen, dass Aussagen der Informanten bezüglich der Ursache der ADL-Dysfunktion (kognitiv oder motorisch assoziiert) der Parkinson-Patienten mit den klinischen Messungen übereinstimmten. Trotz dieser vielversprechenden Ergebnisse kann nicht generell garantiert werden, dass die Beurteilung der ADL-Funktion der Informanten der Parkinson-Patienten immer verlässlich ist. Angehörige leiden oftmals unter den Belastungen der Pflege des Parkinson-Patienten und dem daraus resultierenden Stress (Argüelles, Loewenstein, Eisdorfer, & Argüelles, 2001; Martínez-Martín et al., 2007; Schrag, Hovris, Morley, Quinn, & Jahanshahi, 2006). Daher ist es wichtig noch andere objektive Verfahren zur Messung der kognitiv assoziierten Alltagsfunktion heranzuziehen, welche diese Störfaktoren ausschließen, um eine valide Diagnosestellung erster ADL-Dysfunktionen zu gewährleisten.

Ein mögliches quantitatives Maß zur Erfassung der ADL-Funktion insbesondere im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung sind leistungsbasierte Tests (Loewenstein et al., 2001; Moore, Palmer, Patterson, & Jeste, 2007). Durch ihre Objektivität sind diese möglicherweise der Selbsteinschätzung der ADL-Funktion vorzuziehen (Goldberg, Harvey, Devanand, Keefe, & Gomar, 2020; Kempen et al., 1996; Loewenstein et al., 2001; Moore et al., 2007). Auch in Parkinson-Studien werden mittlerweile immer häufiger leistungsbasierte Tests implementiert (Deck et al., 2019; Holden et al., 2018; Pirogovsky et al., 2014). Neben einer

hohen diagnostischen Testgüte sollten diese Tests für die Anwendung in der klinischen Routine allerdings auch in der Durchführung und Auswertung möglichst einfach sein und wenig Zeit beanspruchen. Diese Kriterien erfüllen aber nur die wenigsten leistungsbasierten Tests, die bislang in der Parkinson-Forschung genutzt wurden. Sie sind oftmals zeitintensiv in der Durchführung (Brennan et al., 2016; Holden et al., 2018; Martin et al., 2013; Pirogovsky et al., 2013; Roll, Giovannetti, Libon, & Eppig, 2019; Shulman et al., 2006) und/oder mit einem hohen Materialaufwand verbunden, da sie in einem häuslichen Umfeld durchgeführt werden müssen (Fellows & Schmitter-Edgecombe, 2019; Foster, 2014) (siehe Tabelle 1 für Details). Außerdem ist aufgrund fehlender Validierungsstudien nicht gänzlich geklärt inwiefern die Parkinson-spezifische motorische Symptomausprägung Einfluss auf die Testleistung nimmt (Beyle et al., 2018; Foster, 2014; Higginson, Lanni, Sigvardt, & Disbrow, 2013) oder es wurden signifikante Korrelationen mit der Motorik identifiziert (Holden et al., 2018). Allein der „*Pill Questionnaire*“ erscheint aus Tabelle 1 eine plausible Wahl zu sein (Christ et al., 2013). Allerdings ist der Test durch seine Aufgabenstellung auch direkt eine Gedächtnis-Aufgabe (der Patient wird gebeten aus dem Gedächtnis alles über die Einnahme seiner Parkinson-Medikamente zu nennen) und verlangt keine Demonstration der direkt beobachtbaren ADL-Funktion oder eine Transferleistung. Daher scheint es bislang noch keinen leistungsbasierten Test zu geben, der für die Anwendung in der klinischen Routine der Parkinson-Erkrankung geeignet wäre.

In der Demenz-Forschung, mit insbesondere Alzheimer-Erkrankten, gibt es zwei deutschsprachige leistungsbasierte Tests, die den eben beschriebenen Kriterien entsprechen: (1) der „*Erlangen Test of Activities of Daily*“ (E-ADL) (Graessel et al., 2009), mit welchem grundlegendere bADL-Aufgaben getestet werden und (2) der „*Erlangen Test of Activities of Daily Living with Mild Dementia or Mild Cognitive Impairment*“ (ETAM) (Luttenberger, Reppermund, Schmiedeberg-Sohn, Book, & Graessel, 2016; Schmiedeberg-Sohn, Graessel, & Luttenberger, 2015), welcher die iADL-Funktion beurteilt. Ihre Anwendbarkeit im Parkinson-Bereich ist aber noch ungeklärt. Mit einer Durchführungszeit zwischen acht und 20 Minuten sind diese beiden Tests wenig zeitaufwendig und könnten auch aufgrund des überschaubaren Materialaufwands im klinischen Umfeld angewendet werden.

Graessel et al. (2009) konnten eine gute Reliabilität des E-ADL bei Patienten mit nicht näher bezeichneten Demenzen nachweisen, anhand des Cronbach's alpha zwischen 0.68 und 0.77 und einer Retest-Reliabilität von $r_s = .73$ für den Gesamtwert des Tests. Außerdem konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen niedrigen E-ADL-Gesamtwerten und der

Tabelle 1

Übersicht über leistungsbasierte Tests, die bereits bei Parkinson-Kohorten angewandt wurden

Leistungsbasierter Test	Anwendung in der Parkinson-Forschung	Besonderheiten in der Durchführung	Dauer in Minuten
Direct Assessment of Functional Status (DAFS)	Brennan et al. (2016) Deck et al. (2019)*	-	30-35
Timed Instrumental Activities of Daily Living scale (TIADL)	Higginson et al. (2013)	Jede Aufgabe hat ein Zeitlimit	unbekannt
Six Activities Task	Fellows und Schmitter-Edgecombe (2019)*	Aufgaben müssen in einem häuslichen Setting durchgeführt werden	unbekannt
Performance Assessment of Self-Care Skills (PASS)	Foster (2014)	Aufgaben müssen in einem häuslichen Setting durchgeführt werden	17
University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA)	Holden et al. (2018)*	-	30
Pill Questionnaire	Christ et al. (2013) Lee et al. (2014) Martinez-Martin (2013)	Eigener Parkinson-Medikamenten-Plan muss erinnert werden	5-8
Naturalistic Action Test (NAT)	Roll et al. (2019)*	Auswertung anhand aufsummierter Aufgaben-Testwerte und Fehlerwerte	30
Financial capacity instrument (FCI)	Martin et al. (2013)	nur eine ADL-Domäne wird getestet	50
Medication Management Ability Assessment (MMAA)	Pirogovsky et al. (2013)	nur eine ADL-Domäne wird getestet	min. 60
Multiple Object Test (MOT)	Beyle et al. (2018)* Glönnegger et al. (2016)	Testauswertung anhand der Fehlerqualität und -anzahl	8

**Diese Publikationen waren zu Beginn der Doktorarbeit noch nicht veröffentlicht.*

Ausprägung der Demenz (gemessen anhand der „*Global Detoriation Scale*“) gefunden werden, sowie mit den niedrigen Messwerten des globalen kognitiven Status (Minimental Status Test, MMST) (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) (Graessel et al., 2009). Im Gegensatz zur Anwendung bei einer moderaten Demenz und einer Demenz im fortgeschrittenen Stadium ist der E-ADL allerdings nur bedingt sensitiv für die Anwendung bei Patienten mit einer leichten Demenz, da sich in dieser Gruppe sehr hohe Werte im Schwierigkeitsindex ($.83 \leq P \leq .91$) und eine geringe Differenzierungsstärke ($-.05 \leq r \leq .37$) der einzelnen Aufgaben herausstellten (Luttenberger, Schmiedeberg, & Gräßel, 2012). Der ETAM wurde daher entwickelt, um die iADL-Funktion von Personen in einem frühen Demenzstadium oder mit leichten kognitiven Einschränkungen besser erfassen zu können. Die Studienergebnisse in einer Kohorte mit MCI-Patienten und Patienten mit einer leichten Demenz belegen, dass der ETAM-Gesamtwert signifikant mit einem Messinstrument für den globalen kognitiven Status ($r = .46$) korreliert (Luttenberger et al., 2016; Schmiedeberg-Sohn et al., 2015). Außerdem konnten Book, Luttenberger, Stemmler, Meyer, und Graessel (2018) zeigen, dass Personen mit MCI und Personen mit leichter bis moderater Demenz signifikant unterschiedliche Gesamtwerte im ETAM aufweisen. Aufgrund der guten psychometrischen Testwerte und geringen Durchführungszeit ist anzunehmen, dass sowohl der E-ADL als auch der ETAM eine hohe Akzeptanz zur Anwendung bei Parkinson-Patienten in der klinischen Routine finden könnten.

Eine weitere quantitative Methode, um die ADL-Funktion indirekt zu erfassen, ist die Messung des physischen Verhaltens durch Bewegungssensoren (Chen et al., 2016; Dunlop et al., 2015). In welchem Zusammenhang das physische Verhalten und die Parkinson-Erkrankung stehen wird im folgenden Abschnitt erörtert.

1.4. Physisches Verhalten

Ein aktives physisches Verhalten hat nachweislich einen positiven Effekt auf den allgemeinen Gesundheitsstatus einer Person (Larson & Wang, 2004). Dieser Effekt betrifft auch die Kognition; es konnte gezeigt werden, dass jegliche Art physischer Aktivität den Erhalt kognitiver Fähigkeiten bei nicht-dementen älteren Personen unterstützt (Sofi et al., 2011). In Bezug auf die ADL-Funktion wurde herausgefunden, dass ein körperlich aktives Verhalten und Aerobic-Übungen oder Krafttraining das Auftreten von Alltagsbeeinträchtigungen bei älteren Personen reduzieren können (Eggermont & Scherder, 2006;

Penninx et al., 2001). Auch bei der Parkinson-Erkrankung ist aktives Verhalten mit einem benignem Krankheitsverlauf assoziiert (Ahlskog, 2011). Ein aktiver Lebensstil und spezifische körperliche Trainings können einen positiven Effekt auf die Kognition, ADL-Funktion, Mobilität, Stimmung und Lebensqualität von Parkinson-Patienten nehmen (Altmann et al., 2016; Borriore, Tranchita, Sansone, & Parisi, 2014; da Silva et al., 2018; Loprinzi, Danzl, Ulanowski, & Paydo, 2018; Song et al., 2017; Teixeira-Machado et al., 2015; Terashi, Mitoma, Yoneyama, & Aizawa, 2017; Terashi, Taguchi, Ueta, Mitoma, & Aizawa, 2019).

Unter sedentärem Verhalten wird physisches Verhalten verstanden, welches mit einem geringen Energieverbrauch verbunden ist, dies ist beispielsweise im Sitzen und Liegen der Fall (Tremblay et al., 2017). Generell besteht ein Zusammenhang zwischen sedentärem Verhalten und verschiedenen Gesundheitsrisiken; so sind das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen, Übergewicht und Diabetes mit einem erhöhten sedentären Verhalten assoziiert, auch unabhängig von aktivem physischem Verhalten (de Rezende, Rey-López, Matsudo, & do Carmo Luiz, 2014; Ford & Caspersen, 2012; Grøntved & Hu, 2011; Meyer et al., 2008; Thorp, Owen, Neuhaus, & Dunstan, 2011; Wilmot et al., 2012). Die Wechselwirkung zwischen sedentärem Verhalten und Kognition ist aktuell noch nicht vollständig geklärt. Während einige Studien negative Auswirkungen durch erhöhtes sedentäres Verhalten auf die globalen kognitiven Fähigkeiten beschreiben (Falck, Davis, & Liu-Ambrose, 2017; Falck, Landry, et al., 2017), konnte dieser Effekt in anderen Studien nicht bestätigt werden (Leung et al., 2017). Einige Ergebnisse weisen sogar einen positiven Einfluss von sedentärem Verhalten auf (Vance, Wadley, Ball, Roenker, & Rizzo, 2005). Rosenberg et al. (2015) fanden heraus, dass selbstberichtetes sedentäres Verhalten mit einer besseren Leistung im *Trail Making Test A* zusammenhängt. Des Weiteren konnten in einigen Studien Assoziationen zwischen der Zeit, die im sedentären Verhalten verbracht wird, und der ADL-Beeinträchtigung festgestellt werden, unabhängig vom aktiven Verhalten (Chen et al., 2016; Dunlop et al., 2015). Letztendlich erhöht vermehrtes sedentäres Verhalten auch das Mortalitätsrisiko von Personen im mittleren und höheren Alter (Bayán-Bravo et al., 2019; Diaz et al., 2017).

Erste Studien mit Parkinson-Patienten geben ebenfalls Hinweise darauf, dass sedentäres Verhalten ein wichtiger diagnostischer und prognostischer Marker zur Erfassung kognitiver Einschränkungen sein könnte. Grundsätzlich scheint sich das sedentäre Verhalten zwischen Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollpersonen zu unterscheiden. Chastin et al. (2010) konnten beweisen, dass das sedentäre Verhalten von Parkinson-Patienten weniger

häufig unterbrochen wird. Das bedeutet, dass die Anzahl der im Sitzen oder Liegen verbrachten Perioden der Parkinson-Patienten zwar geringer, jedoch jede Periode zeitlich länger war als die der Kontrollpersonen. Die absoluten Anteile des sedentären Verhaltens an der gemessenen Gesamtzeit der beiden Gruppen waren allerdings vergleichbar. Außerdem nimmt vermehrtes sedentäres Verhalten bei Parkinson-Patienten einen negativen Einfluss auf die ADL-Funktion (Terashi et al., 2017) als auch auf andere Aspekte der Lebensqualität, unter anderem der selbstwahrgenommenen Mobilität und der kognitiven Fähigkeiten (Ellingson, Zaman, & Stegemöller, 2019). Aktuell ist der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von sedentärem Verhalten und der Schwere der kognitiven Störungen und deren Verlauf noch ungeklärt.

Um einen objektiven Eindruck über das physische Verhalten von Patienten im gewohnten häuslichen Umfeld zu erhalten, werden in der Forschung immer häufiger sogenannte Akzelerometer (am Körper getragene Bewegungssensoren) genutzt, da die Selbsteinschätzungen anhand von Fragebögen häufig weniger reliabel sind (Helmerhorst, Brage, Warren, Besson, & Ekelund, 2012; Prince et al., 2008). Diese Geräte ermöglichen es einerseits das physische Verhalten selbst zu erfassen (z.B., aktives Verhalten: Gehen, Stehen und sedentäres Verhalten: Sitzen, Liegen) aber auch die Intensität, die Häufigkeit und das Andauern des Verhaltens, sowie den dabei entstandenen Energieverbrauch (Godinho et al., 2016). Die Erfassung des physischen Verhaltens in der häuslichen Umgebung bietet im Vergleich zur Laborsituation den Vorteil einer möglichst realitätsnahen Einschätzung des Verhaltens (Fisher, Hammerla, Rochester, Andras, & Walker, 2016; Plasqui & Westerterp, 2007). Auch wenn die Akzelerometer im Moment nur wenig Anwendung im klinischen Alltag finden, haben sie ein großes Potential mehr diagnostisch relevante Informationen über den Zusammenhang zwischen physischem Verhalten und der ADL-Funktion der Parkinson-Patienten zu liefern (Terashi et al., 2017). Außerdem schreitet die Technologie der Akzelerometer so rasant voran, dass zukünftige und möglicherweise auch bereits verfügbare Geräte in der klinischen Routine angewendet werden können (Maetzler, Domingos, Srulijes, Ferreira, & Bloem, 2013).

2. Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit werden zwei quantitative Verfahren zur Erfassung von ADL-Einschränkungen bei Morbus Parkinson kritisch evaluiert. Im ersten Abschnitt der Arbeit („*Teil 1: Evaluation leistungsbasierter Tests bei Parkinson-Patienten*“) wurde die diagnostische Güte des E-ADL für ADL-Einschränkungen bei PDD und PD-MCI-Patienten untersucht. Der ETAM wurde herangezogen, um des Weiteren zu testen, ob dieser leistungsbasierte Test sensitiv für frühe iADL-Einschränkungen im PDD-Prodromalstadium bei PD-MCI-Patienten ist. Für beide Tests wurden Assoziationen mit kognitiven und motorischen Variablen begutachtet, um einschätzen zu können, ob die ADL-Leistung kognitiv assoziiert und unabhängig von motorischen Einflüssen ist. Dies ist für den klinischen Mehrwert der ADL-Tests wichtig, da ADL-Einschränkungen als Diagnosekriterium für die PDD auf kognitive Defizite zurückzuführen sein müssen (Emre et al., 2007). Abschließend wurden die Gütekriterien und die Testökonomie des E-ADL und ETAM kritisch betrachtet.

Der zweite Abschnitt („*Teil 2: Beitrag durch Bewegungsmessungen im häuslichen Umfeld*“) beschäftigt sich mit Akzelerometer-Messungen des physischen Verhaltens im häuslichen Umfeld. Da aktuelle Studien darauf hinweisen, dass sedentäres Verhalten indirekt ein Maß für die ADL-Funktion sein kann (Chen et al., 2016; Dunlop et al., 2015), wurde in einer dritten Studie der Zusammenhang zwischen dem kognitiven Status und dem physischen Verhalten von Parkinson-Patienten untersucht. Abschließend wurde in einer Langzeitstudie analysiert, ob das physische Verhalten der Parkinson-Patienten Auswirkungen auf deren Gesundheit hat.

Zusammenfassend wurden für diese Dissertation vier Publikationen herangezogen, deren methodisches Vorgehen im Folgenden kurz beschrieben wird:

Teil 1: Evaluation leistungsbasierter Tests bei Parkinson-Patienten

Publikation 1

Ziel der ersten Publikation war es den leistungsbasierten E-ADL erstmals in einer Parkinson-Kohorte zu validieren und seine diagnostische Güte für ADL-Einschränkungen bei PDD und PD-MCI-Patienten zu prüfen. Der E-ADL beinhaltet die folgenden fünf Aufgaben, welche die bADL-Funktion testen sollen: (1) „*Pouring a drink*“ - der Proband

soll ein Glas mit einem Getränk aus einer Flasche befüllen, (2) „*Cutting a piece of bread*“ – der Proband wird gebeten, eine Scheibe Brot mit Margarine zu beschmieren und dieses mit einem Messer in zwei Hälften zu schneiden, (3) „*Opening a lock*“ – der Proband wird instruiert, ein Vorhängeschloss an einem kleinen Schränkchen mit Hilfe eines Schlüssels zu öffnen und den Inhalt aus dem Schränkchen zu entnehmen, (4) „*Washing hands*“ – der Proband soll seine Hände mit Seife in einer Wasserschale waschen und anschließend die Hände mit einem Handtuch trocknen, (5) „*Tying a bow*“ – der Proband wird gebeten, mit den Enden eines Geschenkbandes eine Schleife zu binden.

In dieser Querschnittsstudie wurden 106 Parkinson-Patienten untersucht (PDD = 21, PD-MCI = 45, PD-NC = 40). Zusätzlich zum E-ADL wurden eine ausführliche neuropsychologische Testbatterie und ein Test zur Einschätzung der Parkinson-spezifischen motorischen Symptomausprägung durchgeführt. Des Weiteren wurden Skalen und Tests für die ADL-Funktion, die depressive Stimmung und andere neuropsychiatrische Störungen erhoben. Anhand dieser Publikation wurden folgende Fragen in der vorliegenden Dissertation behandelt:

- Welche diagnostische Güte hat der E-ADL für Alltagsbeeinträchtigungen bei PDD und PD-MCI-Patienten?
- Welchen klinischen Mehrwert hat der E-ADL als ADL-Messinstrument?
- Erfüllt der E-ADL testpsychologische Gütekriterien?

Publikation 2

In der zweiten Publikation sollte die Sensitivität des ETAM, frühe iADL-Einschränkungen bei PD-MCI-Patienten zu identifizieren, geprüft werden. Der ETAM umfasst die folgenden sechs komplexeren iADL-Aufgaben: (1) „*Medication indication*“ – der Proband soll anhand eines Medikamentenplans verschiedene Medikamente in eine Tagesmedikamentenbox füllen, (2) „*Making tea*“ – der Proband wird gebeten, sich eine Tasse Tee mit Hilfe eines Wasserkochers zuzubereiten, (3) „*Traffic situations*“ – der Proband bekommt sechs unabhängige Bilder von Verkehrssituationen vorgelegt mit der Aufgabe, eine darunter stehende Frage zu dieser Situation zu beantworten, (4) „*Alarm clock*“ – der Proband wird instruiert, die Uhrzeit auf einem analogen Wecker abzulesen und die Uhrzeit auf einen bestimmten Zeitpunkt einzustellen, (5) „*Finances*“ – der Proband soll aus einem Angebot von Waren bestimmte Artikel auswählen und deren Kostensumme aus

einem Münzhaufen entnehmen, (6) „Phone call“ – der Proband soll aus einer Telefonliste eine bestimmte Nummer wählen und die Sprechstundenzeiten einer Arztpraxis notieren.

Im Rahmen dieser Querschnittsstudie wurden 21 PD-NC-Patienten, 24 PD-MCI-Patienten und zusätzlich 18 gesunde Kontrollpersonen untersucht. Außer dem ETAM wurden eine ausführliche neuropsychologische Testbatterie und verschiedene Skalen zur ADL-Funktion und depressiven Stimmung erhoben. Die motorische Symptomausprägung wurde ebenfalls getestet. Mit Hilfe dieser Publikation wurden folgende Fragen in dieser Dissertation beantwortet:

- Welche diagnostische Güte hat der ETAM für frühe iADL-Einschränkungen bei PD-MCI-Patienten?
- Welchen klinischen Mehrwert hat der ETAM als ADL-Messinstrument?
- Erfüllt der ETAM testpsychologische Gütekriterien?

Teil 2: Beitrag durch Bewegungsmessungen im häuslichen Umfeld

Publikation 3

Ziel dieser Publikation war es das physische Verhalten von Parkinson-Patienten zu beobachten und Zusammenhänge mit dem kognitiven Status zu untersuchen. In der Querschnittsanalyse wurden 48 Datensätze von Parkinson-Patienten ausgewertet. Alle Patienten trugen Akzelerometer über einen Zeitraum von drei Tagen, die das physische Verhalten der Patienten im häuslichen Umfeld aufzeichneten. Als aktives Verhalten wurde das Stehen, Gehen und langsame Gangbewegungen zusammengefasst. Liegen und Sitzen wurden als sedentäres Verhalten klassifiziert. Für das jeweilige physische Verhalten wurden folgende Parameter berechnet: (1) die durchschnittliche Länge einer Zeitperiode, die in einem Verhalten verbracht wird („*Mean Bout Length*“), (2) die Anzahl der Verhaltensperioden und (3) der prozentuale Anteil des jeweiligen Verhaltens. Neben demographischen Daten wurde der kognitive Status erhoben, die Ausprägung der motorischen Parkinson-Symptome und die depressive Stimmung. Für die vorliegende Dissertation wurde folgende Fragestellung untersucht:

- Unterscheiden sich die Parkinson-Patienten mit unterschiedlichem kognitivem Status (PD-NC, PD-MCI und PDD) in ihrem physischen Verhalten?

Publikation 4

Da ein Studienabbruch häufig mit kognitiver und gesundheitlicher Verschlechterung einhergeht, wurden in dieser Publikation die Gründe und der Zeitpunkt für einen Studienabbruch von Parkinson-Patienten in einer sechsjährigen Langzeituntersuchung beobachtet. Ziel dieser Analyse war es, mögliche Prädiktoren für einen gesundheitsbedingten Studienabbruch zu identifizieren. Im Falle eines Studienabbruchs wurde dokumentiert, weshalb Patienten nicht mehr teilnehmen wollten oder konnten. Die Studienabbrecher wurden in die folgenden zwei Kategorien eingeteilt: (1) Studienabbruch aus gesundheitlichen Gründen (verschlechterter Gesundheitszustand oder verstorben) oder (2) Studienabbruch aus anderen Gründen (Gründe wurden nicht weiter spezifiziert und konnte nicht mit gesundheitlichen Defiziten in Verbindung gebracht werden). Für die Analyse wurden 45 Datensätze eingeschlossen, die auf den Daten der dritten Publikation beruhen. Als mögliche Prädiktorvariablen für einen gesundheitsbedingten Studienabbruch wurden die bei der ersten Studienvsiste erfassten Parameter zum physischen Verhalten, der Kognition, Motorik und depressiven Stimmung herangezogen. Aus den Ergebnissen der *Publikation 4* wurde folgende Fragestellung für die Dissertation behandelt:

- Beeinflusst das sedentäre Verhalten im Verlauf den gesundheitlichen Status und die Sterblichkeit der Parkinson-Patienten?

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1. Teil 1: Evaluation leistungsbasierter Tests bei Parkinson-Patienten

Leistungsbasierte Tests sind eine objektive Möglichkeit die ADL-Funktion bei Personen mit Demenz und psychiatrischen Erkrankungen zu testen (Moore et al., 2007). Um die Anwendbarkeit von leistungsbasierten Tests für den Parkinson-Bereich zu prüfen, wurden zwei erprobte Tests aus der Demenz-Forschung in Parkinson-Kohorten validiert.

3.1.1. Kann der E-ADL Alltagsbeeinträchtigungen bei PDD- und PD-MCI-Patienten detektieren?

Bei der Validierung des E-ADL in der *Publikation 1* konnte festgestellt werden, dass PDD-Patienten signifikant geringere Testwerte im E-ADL-Gesamtwert (Wald $\chi^2(1) = 3.97$, $p = .046$) und bei der Aufgabe „Opening a lock“ (Wald $\chi^2(1) = 9.33$, $p = .002$) zeigten als PD-NC-Patienten. Eine Unterscheidung von PD-MCI und PD-NC-Patienten war anhand des E-ADL nicht möglich (Wald $\chi^2(1) = 0.36$, $p = .55$). Daher wurden diese Gruppen für die Receiver-Operating-Characteristics (ROC) Analyse zusammengefasst. Die „Area under the curve“ ergab einen Wert von 0.78. Bei einer optimalen Klassifikator-Schwelle von 28 Punkten (von 30 erreichbaren) lag die Sensitivität des E-ADL bei 67% eine PDD-Diagnose korrekt zu detektieren und die Spezifität bei 77%. Der positive und negative Likelihoodquotient lag bei 2.91 und 0.43. Außerdem konnten in einer Regressionsanalyse zwei Prädiktoren für eine PDD-Diagnose identifiziert werden: die Ausprägung der motorischen Symptomatik und der E-ADL.

Aufgrund dieser Ergebnisse ist anzunehmen, dass der E-ADL zu einem großen Anteil die ADL-Einschränkungen von PDD-Patienten erfassen kann. Dabei scheint insbesondere die Aufgabe „Opening a lock“ eine sensitive Aufgabe zu sein. Hier erreichten PDD-Patienten signifikant geringere Werte als die der PD-NC-Gruppe. Des Weiteren konnte anhand der ROC-Analyse bestätigt werden, dass der E-ADL bei einem Gesamtwert von 28 und weniger Punkten 67% aller PDD-Fälle korrekt identifiziert. Die diagnostische Genauigkeit des E-ADL ist vergleichbar mit einem anderen leistungsbasierten Test, dem „Multiple Object Test“ (MOT, Sensitivität: 69%, Spezifität: 81%) (Glönnegger et al., 2016).

Im Vergleich zum „*University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment*“ (UPSA) war der E-ADL allerdings in der Genauigkeit unterlegen (Sensitivität 80%, Spezifität: 81%) (Holden et al., 2018). Dies könnte unter anderem daran liegen, dass der E-ADL die grundlegendere bADL-Funktion testet (Graessel et al., 2009), während der UPSA die komplexere iADL-Funktion prüft, die bereits in frühen Stadien der dementiellen Entwicklung betroffen sein können (Pirogovsky et al., 2013). Da zusätzlich in der Regressionsanalyse der E-ADL ein signifikanter Prädiktor war, ist anzunehmen, dass er ein wertvolles, unterstützendes Messinstrument sein kann, um eine PDD-Diagnose zu bestätigen. Trotzdem ist zu erwähnen, dass der E-ADL sich scheinbar nicht als alleiniges Diagnoseinstrument eignet, um ADL-Einschränkungen im Rahmen einer PDD-Diagnosestellung zu detektieren; in der PDD-Gruppe erzielten einzelne Patienten auch einen unauffälligen Wert im E-ADL. Daher sollten noch zusätzliche ADL-Messinstrumente herangezogen werden, um die PDD-Diagnose-Sensitivität im klinischen Alltag zu erhöhen.

In Bezug auf ADL-Einschränkungen bei PD-MCI-Patienten, erwies sich der E-ADL in den vorliegenden Analysen als wenig sensitiv, da sich die PD-MCI-Patienten im E-ADL nicht von den PD-NC-Patienten unterschieden. Dies mag unter anderem daran liegen, dass es sich bei den Aufgaben primär um bADL-Aufgaben handelt. Deskriptiv betrachtet erlangten PD-MCI-Patienten allerdings zwischen 22 und 30 Punkten (Median = 29) im E-ADL und lagen somit auch teilweise unterhalb des errechneten Cut-offs für eine PDD-Diagnose. Auch wenn dies nur wenige Patienten betraf, sind diese Werte doch auffällig. Wie diese geringen Gesamtwerte bei manchen PD-MCI-Patienten zustande kommen, ist anhand der vorliegenden Analysen allerdings nicht zu erklären. Möglicherweise könnten aber motorische Einflüsse hier eine Rolle spielen. Inwiefern die Parkinson-spezifischen motorischen Symptome die Interpretation des E-ADL beeinflussen wird in dem *Abschnitt 3.1.3.* genauer beleuchtet.

3.1.2. Kann der ETAM frühe iADL-Beeinträchtigungen bei PD-MCI-Patienten detektieren?

In der zweiten Publikation war es anhand des ETAM möglich eine Gruppe von PD-MCI-Patienten (29.2%) zu identifizieren, die frühe iADL-Einschränkungen zeigen. Insgesamt erzielte die PD-MCI-Gruppe (Median = 28, Spannweite = 15-30) signifikant geringere ETAM-Gesamtwerte als die PD-NC-Gruppe (30, 27-30; $p = .002$). In den

einzelnen Aufgaben zeigte sich diese verringerte ADL-Leistung der PD-MCI-Patienten in den Aufgaben „*Medication indication*“, „*Finances*“ und „*Phone call*“. Auch die Item-Schwierigkeit bestätigte, dass diese drei Aufgaben und zusätzlich die „*Traffic situations*“ Aufgabe schwerer zu lösen waren ($P_i \leq 97.88$) als die Aufgaben „*Making tea*“ und „*Alarm clock*“. Diese wurden von über 99% aller untersuchten Personen fehlerfrei gelöst.

Aus vorangegangenen Forschungsstudien ist bekannt, dass iADL-Einschränkungen bereits bei PD-MCI-Patienten vorkommen können (Becker et al., 2018; Pirogovsky et al., 2014). Die hier präsentierten Ergebnisse sprechen dafür, dass es auch anhand des ETAM möglich ist eine Subgruppe von PD-MCI-Patienten zu identifizieren, die bereits frühe iADL-Einschränkungen zeigen. Auch der prozentuale Anteil der PD-MCI-Patienten mit ADL-Defiziten von circa einem Drittel geht einher mit früheren Studienbefunden (Becker et al., 2018; Glonnegger et al., 2016). In Bezug auf den ETAM scheinen für die Detektion von PD-MCI-Patienten mit iADL-Defiziten aber nur bestimmte Aufgaben relevant zu sein. Aufgaben, welche die Medikamenten-Vorbereitung und den Umgang mit Finanzen testeten, zeigten sich auch bereits in den Studien von Pirogovsky et al. (2013) und Martin et al. (2013) als besonders sensibel iADL-Einschränkungen bei PD-MCI-Patienten zu identifizieren. Im Gegensatz hierzu erscheinen die Aufgaben „*Making tea*“ und „*Alarm clock*“ keinen Beitrag zur Identifikation von iADL-Defiziten bei PD-MCI zu leisten und konnten von nahezu allen Probanden gelöst werden. Möglicherweise sind diese Aufgaben nicht komplex genug, um frühe iADL-Beeinträchtigungen zu detektieren. Im Vergleich zu den vorliegenden Ergebnissen wurden in der Validierungsstudie mit Demenz-Patienten und insbesondere der Alzheimer-Erkrankung Item-Schwierigkeitswerte für diese beiden Aufgaben berechnet, die darauf hinweisen, dass diese Aufgaben schwerer zu lösen waren (Luttenberger et al., 2016). Diese Diskrepanz könnte daraus entstehen, dass bei der Studie von Luttenberger et al. (2016) Personen mit MCI und leichter Demenz eingeschlossen wurden, während sich die vorliegende Studie nur auf PD-MCI bezieht. Daher könnte man annehmen, dass kognitiv schwerer eingeschränkte Personen mit einer leichten Demenz mehr Schwierigkeiten haben als Personen, die lediglich leichte Einschränkung der kognitiven Funktionen aufweisen. Ob diese beiden Aufgaben auch bei Parkinson-Patienten mit einer dementiellen Entwicklung sensitiver für iADL-Einschränkungen sein könnten, müsste anhand einer größeren Parkinson-Kohorte geprüft werden, die ebenfalls PDD-Patienten einschließt.

Welche prognostischen Aussagen frühe iADL-Einschränkungen für den weiteren klinischen und insbesondere dem kognitiven Verlauf der betroffenen PD-MCI-Patienten zulassen, ist bislang noch nicht erforscht. Da das Auftreten von ADL-Beeinträchtigungen

das differentialdiagnostische Hauptmerkmal einer PDD-Diagnose ist (Emre et al., 2007), könnte man allerdings annehmen, dass diejenigen PD-MCI-Patienten mit iADL-Defiziten ein erhöhtes Risiko haben im Verlauf eine PDD zu entwickeln. Diese Annahme wird gestützt durch Studien aus der MCI-Forschung im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung (Di Carlo et al., 2007; Peres et al., 2006; Pérès et al., 2008). Luck et al. (2011) fanden heraus, dass MCI-Patienten mit Einschränkungen in der iADL-Funktion mit einer höheren Demenz-Konversionsrate assoziiert sind und eine geringere Wahrscheinlichkeit besteht, dass diese Personen im Verlauf wieder altersentsprechende unauffällige Testwerte erreichen. Insbesondere Schwierigkeiten im Umgang mit Finanzen zeigten sich als stärkster Prädiktor für zukünftige kognitive Leistungsverschlechterung und die Demenz-Inzidenz (Pérès et al., 2008). Auch die Aufgabe „Finances“ des ETAM wurde in der *Publikation 2* als sensitiv für frühe iADL-Einschränkungen bei Parkinson-Patienten beurteilt. Ob allerdings auch die hier identifizierten PD-MCI-Patienten tatsächlich ein erhöhtes Risiko für eine PDD haben, muss in zukünftigen Verlaufsstudien noch nachgewiesen werden.

3.1.3. Klinischer Mehrwert des E-ADL und ETAM im Parkinson-Bereich

In der klinischen Routine werden kognitiv assoziierte ADL-Einschränkungen als differentialdiagnostisches Hauptmerkmal zwischen PD-MCI und PDD empfohlen (Dubois et al., 2007; Emre et al., 2007). Daher sollten motorische Einflüsse auf die ADL-Fähigkeit der Parkinson-Patienten genau kontrolliert werden, um keine Fehldiagnosen zu stellen. Häufig werden im klinischen Alltag zur Erfassung der ADL-Funktion Interviews und Fragebögen genutzt, deren Interpretation aber oftmals schwierig ist aufgrund von Korrelationen mit motorischen Symptomausprägungen (Rasovska & Rektorova, 2011) oder subjektiver Überschätzung der Fähigkeiten (Benge & Balsis, 2016; Shulman et al., 2006). Da für die Durchführung von leistungsbasierten Aufgaben, die Patienten aufgefordert werden alltägliche Dinge in einer Testsituation vorzuführen, können auch hier motorische Einschränkungen der Parkinson-Patienten möglicherweise Auswirkungen auf die Durchführung haben. Im Folgenden wird für den E-ADL und ETAM diskutiert, inwieweit die Studienergebnisse belegen, dass die Testleistungen tatsächlich auf kognitive Defizite zurückzuführen sind und inwiefern Parkinson-spezifische motorische Einschränkungen potentiellen Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse nehmen.

In der *Publikation 1* konnten für den E-ADL signifikante Assoziationen mit zwei Tests, die den globalen kognitiven Status messen, gefunden werden (MMST: $r_s = .44$, „*Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment*“, PANDA, Kalbe et al., 2008: $r_s = .38$). In Bezug auf die einzelnen kognitiven Domänen wurden signifikante Zusammenhänge zwischen dem E-ADL-Gesamtwert und neuropsychologischen Tests, welche die Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit, Gedächtnis und visuell-räumlichen Funktionen untersuchen, identifiziert ($.21 \leq r_s \leq .49$). Bezogen auf motorische Einflüsse korrelierte das E-ADL-Gesamtergebnis und die Aufgaben „*Washing hands*“ und „*Tying a bow*“ signifikant mit dem „*Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III*“ (UPDRS-III, erfasst die Parkinson-spezifische motorische Symptomausprägung) ($-.40 \leq r_s \leq -.23$). Zusätzlich wurde die Stichprobe anhand des UPDRS-III in Quartile unterteilt; die Patienten im ersten Quartil zeigten geringe motorische Funktionseinschränkungen und die im vierten die stärksten. Die Verteilung der Parkinson-Patienten mit einem normalen und auffälligen E-ADL-Testwert (Cut-off: 28) über die Quartile zeigte, dass deskriptiv mehr Patienten einen auffälligen E-ADL-Gesamtwert aufwiesen, die eine stärkere Symptomausprägung hatten (Quartil 1 = 17.86%, Quartil 2 = 11.54%, Quartil 3 = 57.69%, Quartil 4 = 42.31%). In einem weiteren Schritt wurde der MMST-Gesamtwerte zwischen den Parkinson-Patienten mit einer normalen und einer auffälligen E-ADL-Testleistung in den einzelnen UPDRS-III-Quartilen verglichen. Die kognitive Leistung der Patienten mit einem auffälligen E-ADL-Gesamtwert war signifikant schlechter als die der Patienten mit einem normalen E-ADL-Gesamtwert in den Quartilen 3 ($p = .02$) und 4 ($p = .002$). Bei weniger motorisch eingeschränkten Patienten (Quartil 1 und 2) konnte diesbezüglich kein statistisch bedeutsamer Unterschied gefunden werden. Anhand von Korrelationskoeffizienten konnte zusätzlich bestätigt werden, dass bei Patienten mit einer hohen Symptomausprägung die E-ADL-Testleistung mit der kognitiven Funktion assoziiert war (Quartil 3: $r_s = .49$, Quartil 4: $r_s = .64$). In den Gruppen mit einer geringeren motorischen Einschränkung wurden keine signifikanten Assoziationen identifiziert.

Die berichteten Ergebnisse geben Hinweise dafür, dass die E-ADL-Testleistung mit dem allgemeinen kognitiven Status zusammenhängt. Dies wird durch die Befunde der Original-Validierungsstudie von Graessel et al. (2009) bestätigt, die ebenfalls signifikante Assoziationen zwischen dem E-ADL und der Kognition aufzeigten. Die hier berichteten Korrelationen zwischen den E-ADL-Testwerten und den kognitiven Domänen Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit, Gedächtnis und visuell-räumlichen Funktionen, gehen einher mit anderen Studienergebnissen, die ebenfalls die ADL-Fähigkeit mit diesen

Funktionen in Zusammenhang brachten (Becker et al., 2018; Fellows & Schmitter-Edgecombe, 2019; Kudlicka et al., 2018; Maeshima et al., 1997). Daher ist anzunehmen, dass die ADL-Einschränkungen, gemessen durch den E-ADL, zu einem großen Anteil durch den kognitiven Einschränkungsgrad zu erklären sind.

Aufgrund der Assoziationen zwischen der motorischen Symptomausprägung und der E-ADL-Testleistung kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass auch Parkinson-spezifische motorische Symptome auf das Testergebnis Auswirkungen haben. Da die Aufgabe „*Tying a bow*“ auch feinmotorische Fähigkeiten erfordert, ist eine Korrelation mit der Motorik nachvollziehbar, denn Parkinson-Patienten sind bereits früh mit feinmotorischen Problemen konfrontiert (Iakovakis et al., 2018; Teulings, Contreras-Vidal, Stelmach, & Adler, 1997). Allerdings erklärt die Feinmotorik nicht die Problematik in der Aufgabe „*Washing hands*“. Um besser zu verstehen, ob auch bei motorisch stärker eingeschränkten Patienten das E-ADL-Gesamtergebnis mit der Kognition zusammenhängt, wurden die Patienten anhand der UPDRS-III-Quartile in unterschiedliche Gruppen des motorischen Schweregrads eingeteilt. Da auch Patienten mit schwereren motorischen Einschränkung (Quartile 3 und 4) einen normalen E-ADL-Gesamtwert erreichen konnten, ist anzunehmen, dass der E-ADL nicht zwangsläufig von der Schwere der Symptomausprägung beeinflusst ist. Außerdem wurde bei den Gruppen mit motorisch stärker betroffenen Patienten gezeigt, dass diejenigen Patienten mit einem auffälligen E-ADL-Gesamtwert auch signifikant geringere Werte im MMST erreichten als Patienten mit einem normalen E-ADL-Gesamtwert. Dies stärkt die Annahme, dass eine schlechtere E-ADL-Testleistung eher durch kognitive Einschränkungen zu erklären ist als durch motorische Defizite. Dies bekräftigend wurden auch bedeutsame Assoziationen des E-ADL-Gesamtwert und der kognitiven Leistung in den Quartilen 3 und 4 gefunden. Daher kann geschlussfolgert werden, dass, obwohl ein motorischer Einfluss bei Parkinson-Patienten nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann, eine schlechtere E-ADL-Leistung dennoch primär durch kognitive Defizite zu erklären ist.

In der *Publikation 2* konnte gezeigt werden, dass der ETAM-Gesamtwert und bestimmte Aufgaben mit dem globalen kognitiven Status der Parkinson-Patienten, gemessen anhand des „*Montreal Cognitive Assessment*“ (MoCA) (Nasreddine et al., 2005), signifikant korrelierten ($.32 \leq r_s \leq .48$). Für die Aufgaben „*Making tea*“, „*Traffic situations*“ und „*Alarm clock*“ wurden keine signifikanten Korrelationen gefunden ($r_s \leq .17$). Da die Verkehrsaufgabe aus sechs unabhängigen Teilaufgaben bestand, wurden diese ebenfalls einzeln mit dem MoCA-Gesamtwert korreliert. Die Korrelation von drei Teil-Aufgaben war

signifikant, während die anderen drei keinen statistischen Zusammenhang mit dem MoCA aufwiesen. Auf domänenspezifischer Ebene der Kognition wurden Assoziationen zwischen dem ETAM-Gesamtwert und den exekutiven und visuell-räumlichen Funktionen sowie der Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistung gefunden ($.36 \leq r_s \leq .57$). Die ETAM-Aufgaben korrelierten ebenfalls signifikant mit einzelnen kognitiven Domänen, mit Ausnahme der Aufgaben „*Making tea*“ und „*Alarm clock*“. Die kognitive Domäne Sprache war weder mit dem ETAM-Gesamtwert noch mit den einzelnen Aufgaben assoziiert ($r_s \leq .23$). Beim Vergleich des kognitiven Profils der PD-MCI-Patienten mit und ohne iADL-Einschränkungen wurden signifikant geringere kognitive Leistungen in der Domäne Aufmerksamkeit für die PD-MCI-Patienten mit iADL-Defiziten gefunden ($p = .04$, Effektstärke $d = -1.11$). Zusätzlich wurde eine mittlere Effektstärke ($d = -.74$) in den Tests berechnet, die den Domänenscore für die Gedächtnisleistung bildeten. Insgesamt erzielten PD-MCI-Patienten signifikant geringere Testwerte im ETAM als PD-NC-Patienten (Median = 28, Spannweite = 15-30 versus 30, 27-30, $p = .002$), was ebenfalls darauf hindeutet, dass die kognitiven Einschränkungen der PD-MCI-Patienten Einfluss auf die ETAM-Leistung nehmen. Ein Vergleich der ETAM-Testwerte der PD-NC-Patienten mit denen einer Gruppe gesunder Kontrollpersonen ergab keinen signifikanten Gruppen-Unterschied (30, 27-30 versus 29, 27-30, $p = .28$). Dementsprechend scheint die Leistung im ETAM unabhängig von den motorischen Symptomen einer Parkinson-Erkrankung zu sein. Diese Annahme wird weiter gestützt durch die Ergebnisse, dass größtenteils keine signifikanten Assoziationen zwischen der Ausprägung der Parkinson-spezifischen motorischen Symptome (gemessen mit dem UPDRS-III) und dem ETAM-Gesamtwert und den einzelnen ETAM-Aufgaben detektiert werden konnten ($-.15 \leq r_s \leq .17$). Allein die Aufgabe „*Phone call*“ bildete hier eine Ausnahme ($r_s = -.37$).

Die beschriebenen Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Testleistung im ETAM mit der kognitiven Funktion der Parkinson-Patienten bedeutsam zusammenhängt. Dies geht einher mit den Resultaten aus der ETAM-Validierungsstudie mit Demenz-Patienten ohne Parkinson-Erkrankung von Book et al. (2018) und anderen vorangegangenen Studien, die ebenfalls Assoziationen zwischen kognitiven Fähigkeiten und der ADL-Funktion detektieren konnten (Becker et al., 2018; Fellows & Schmitter-Edgecombe, 2019; Kudlicka et al., 2018; Maeshima et al., 1997). Das erfolgreiche Lösen der ETAM-Aufgaben verlangt offenbar intakte Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit, visuell-räumliche Funktionen und Gedächtnisleistungen. Alle Aufgaben waren mit mindestens einer dieser kognitiven Domänen korreliert, mit Ausnahme der Aufgaben „*Making tea*“ und „*Alarm clock*“. Dies

könnte dadurch erklärt werden, dass diese beiden Aufgaben für PD-MCI-Patienten zu einfach zu lösen sind und leichte kognitive Einschränkungen nur geringe Auswirkungen auf die Durchführung haben (vergleiche *Abschnitt 3.1.2.* für Details). Des Weiteren scheint die Domäne Aufmerksamkeit eine besondere Rolle bei frühen iADL-Beeinträchtigungen zu spielen. In einem Gruppenvergleich zwischen PD-MCI-Patienten mit iADL-Einschränkungen und PD-MCI-Patienten ohne iADL-Einschränkungen (Cut-off: 27) unterschied sich insbesondere die Leistung in der Aufmerksamkeit der beiden Gruppen. PD-MCI-Patienten mit iADL-Einschränkung verzeichneten signifikant schlechtere Werte in Tests, die die Aufmerksamkeit messen, als PD-MCI-Patienten mit einer normalen iADL-Funktion. Dieses Ergebnis wird gestützt durch andere Befunde aus der Parkinson-Forschung, die einen Zusammenhang zwischen der Aufmerksamkeit und der ADL-Funktion zeigten (Becker et al., 2018; Bronnick et al., 2006). Zusätzlich wurde in der vorgelegten Arbeit mit einer mittleren Effektstärke das Gedächtnis als möglicher Einflussfaktor auf die iADL-Fähigkeit bei PD-MCI-Patienten identifiziert. Bezüglich dieses Effektes gibt es bereits veröffentlichte Parkinson-Studien, welche die hier vorliegenden Ergebnisse eines Zusammenhangs zwischen der Gedächtnisleistung und ADL-Funktion ebenfalls stützen (Fellows & Schmitter-Edgecombe, 2019; Pirogovsky, Woods, Filoteo, & Gilbert, 2012). Da die Instruktionen für die ETAM-Aufgaben dem Patienten durchgehend schriftlich vorlagen, kann bei diesem Effekt ausgeschlossen werden, dass die ETAM-Leistung aufgrund des Vergessens der Aufgabenstellung beeinflusst wurde. Obwohl Exekutivfunktionen frühzeitig bei Parkinson-Patienten auftreten können (Dirnberger & Jahanshahi, 2013; Weintraub et al., 2015), konnten in der vorliegenden Publikation keine Unterschiede zwischen PD-MCI-Patienten mit iADL-Einschränkungen und PD-MCI-Patienten mit normaler iADL-Funktion in dieser kognitiven Domäne gefunden werden. Dies steht im Gegensatz zu Studien die Exekutivfunktionen als Prädiktor für die iADL-Funktion bei Alzheimer-Patienten postulieren (Marshall et al., 2011; Martyr & Clare, 2012) und anderen Studienbefunden aus der Parkinson-Forschung, die einen Zusammenhang zwischen ADL-Einschränkungen und der Leistung in den Exekutivfunktionen fanden (Cahn et al., 1998; Higginson et al., 2013). Um diese Diskrepanz zwischen den hier vorliegenden Ergebnissen und früheren Befunden zu erklären, sollten weitere Untersuchungen durchgeführt werden. Folgestudien sollten sich dabei insbesondere das Ziel setzen, die Assoziationen zwischen domänenspezifischen kognitiven Einschränkungen und der ADL-Funktion im Krankheitsverlauf zu untersuchen. Hierbei sollte ebenfalls berücksichtigt werden, welche kognitiven Funktionen für iADL-Aufgaben bei der Parkinson-Erkrankung im Fokus stehen und welche kognitiven

Fähigkeiten Einfluss auf die bADL-Funktion nehmen. Dieses Verständnis könnte hilfreich sein, Verschlechterungen in der iADL-Funktion zu prädiktieren und somit diejenigen Parkinson-Patienten zu identifizieren, die ein erhöhtes PDD-Risiko haben.

Um mögliche motorische Einflüsse aufgrund des Schweregrades der Parkinson-Erkrankung auf die ETAM-Testleistung zu identifizieren, wurden zusätzlich Korrelationskoeffizienten zwischen dem ETAM und dem UPDRS-III kalkuliert. Hier konnten keine signifikanten Zusammenhänge zu dem Gesamtergebnis und den einzelnen Aufgaben nachgewiesen werden. Nur bei der Aufgabe „*Phone call*“ war nicht auszuschließen, dass die motorische Symptomausprägung der Parkinson-Patienten möglicherweise negative Auswirkungen auf die Aufgabenleistung hatte. Erschwerend kommt bei dieser Aufgabe hinzu, dass unterschiedliche Telefon-Modelle verwendet wurden, um den geforderten Anruf zu tätigen. Es ist anzunehmen, dass Parkinson-Patienten insbesondere bei kleineren Wahltasten Probleme hatten, die Nummer auf Anhieb korrekt zu wählen, da bei der Parkinson-Erkrankung oftmals auch in frühen Erkrankungsstadien die Feinmotorik deutlich beeinträchtigt sein kann (Iakovakis et al., 2018; Teulings et al., 1997). Aufgrund der hier dargestellten Befunde, dass keine Gruppenunterschiede zwischen den gesunden Kontrollpersonen und PD-NC-Patienten in der ETAM-Testleistung bestanden, ist allerdings anzunehmen, dass Parkinson-assoziierte motorische Einschränkungen per se nicht zu einer erhöhten Fehlerrate bei der Bearbeitung des ETAM führen. Obwohl die Gesamtheit der Ergebnisse auf einen sehr geringen Einfluss durch motorische Symptome auf die ETAM-Leistung hindeuten, sollte dennoch kritisch betrachtet werden, dass in dieser Studie nur PD-NC und PD-MCI eingeschlossen wurden. Somit befand sich ein Großteil der Patienten in einem frühen Stadium der Parkinson-Erkrankung, in der normalerweise auch die motorische Beeinträchtigung noch gering ist (Jankovic & Kapadia, 2001; Sveinbjornsdottir, 2016). Weitere Studien sind notwendig, um den Einfluss schwererer motorischer Funktionseinschränkungen bei Parkinson-Patienten auf die ETAM-Testleistung in Kohorten mit heterogenen Krankheitsstadien zu prüfen. In Bezug auf die hier dargestellten Resultate konnte allerdings bestätigt werden, dass die ETAM-Testleistung mit den kognitiven Fähigkeiten der Parkinson-Patienten assoziiert ist und die motorische Symptomausprägung die Testleistung nicht oder nur geringfügig beeinflussen.

Bislang wurde nur bei wenigen leistungsbasierten Tests, die in Parkinson-Studien angewandt wurden, der Einfluss durch den Schweregrad der motorischen Defizite geprüft. Daher ist es schwer zu schussfolgern, ob leistungsbasierte Tests insgesamt anfällig für motorische Defizite sind. Der UPSA wurde offiziell für die Anwendbarkeit bei Parkinson-

Patienten validiert (Holden et al., 2018) und ähnlich wie der ETAM testet er die iADL-Funktion. Hier wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem UPSA-Gesamtergebnis und dem UPDRS-III gefunden. Im Vergleich dazu scheint der ETAM resistenter für motorische Einflüsse auf die Bearbeitung der Testaufgaben zu sein als der UPSA. Allerdings kann man diese beiden Forschungsstudien nicht gänzlich vergleichen, da die Kohorten sich hinsichtlich der kognitiven Symptomausprägung unterscheiden. Während in der *Publikation 2* nur eine Untersuchung von PD-NC und PD-MCI-Patienten erfolgte, wurden in der UPSA-Validierung von Holden et al. (2018) zusätzlich PDD-Patienten eingeschlossen. Aktuell muss noch geprüft werden, inwieweit sich der Zusammenhang zwischen motorischer Symptomausprägung und der ETAM-Gesamtleistung durch den Einschluss von Patienten mit PDD im Frühstadium ändert.

Zusammenfassend sprechen die hier dargestellten Resultate bezüglich des E-ADL und ETAM dafür, dass beide einen Mehrwert für die Erfassung der ADL-Funktion im klinischen Alltag bei der Parkinson-Erkrankung haben. Beide leistungsorientierten Tests erfassen valide die kognitiv assoziierte ADL-Funktion, ohne dass Parkinson-spezifische motorische Dysfunktionen deutliche Auswirkungen auf die Testleistung haben. Dies ist ein wichtiger Vorteil gegenüber Fragebögen und Interviews, anhand derer kognitive und motorische Ursachen der ADL-Beeinträchtigungen oftmals nicht auseinandergehalten werden können (Rasovska & Rektorova, 2011).

3.1.4. Prüfung der testpsychologischen Gütekriterien und der Testökonomie des E-ADL und ETAM im Parkinson-Bereich

Um weitergehend die Anwendbarkeit des E-ADL und ETAM bei Parkinson-Patienten in der klinischen Routine zu prüfen, werden in diesem Abschnitt noch weitere testpsychologische Gütekriterien sowie die Testökonomie evaluiert.

Gütekriterien des E-ADL bei Morbus Parkinson

Die Interrater-Reliabilität des E-ADL erwies sich als moderat bis hoch ($.52 \leq r_s \leq .86$). Die interne Konsistenz lag bei einem Cronbach's alpha von 0.31, was auf eine Heterogenität der Testaufgaben einer Skala hinweist. Die Werte der Item-Trennschärfe waren nicht signifikant ($.10 \leq r_{it} \leq .24$). Bei allen Aufgaben des E-ADL lag die Item-Schwierigkeit bei

über 90%, hierbei war die Aufgabe „*Pouring a drink*“ die am einfachsten zu lösende Aufgabe ($p_m = 97.67\%$) und die „*Tying a bow*“ die schwierigste ($p_m = 90.30\%$). Um die Konstruktvalidität zu erfassen, wurde der E-ADL mit verschiedenen konvergenten Variablen korreliert. Alle Messinstrumente für die ADL-Funktion waren signifikant mit dem E-ADL-Gesamtwert assoziiert ($-.36 \leq r_s \leq .51$), wobei der MOT, ein weiterer leistungsbasierter Test, am stärksten mit dem E-ADL-Gesamtwert assoziiert war. Die diskriminante Variable „Beck-Depressions-Inventar (BDI)“ (Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961), welche das Ausmaß der depressiven Symptomatik erfasst, korrelierte wider Erwarten signifikant mit dem E-ADL-Gesamtwert ($r_s = -.34$). Hingegen war der Testwert des „Neuropsychiatrischen Inventars“ (Cummings et al., 1994) nicht mit der Leistung im E-ADL assoziiert ($r_s = -.07$).

Insgesamt erscheint der E-ADL ein reliables Messinstrument für ADL-Defizite bei Parkinson-Patienten zu sein. Die Beurteilung durch unterschiedliche Rater stimmt zu einem moderaten bis hohen Level überein, was für eine eindeutige und einfache Auswertung des Tests spricht. Bezüglich der Item-Schwierigkeit ist anzunehmen, dass alle Aufgaben des E-ADL leicht lösbar sind. Jedoch konnte keine Aufgabe des E-ADL von allen Parkinson-Patienten gelöst werden. Die geringfügigen Korrelationen aller Aufgaben mit dem E-ADL-Gesamtwert sind dahingehend zu interpretieren, dass alle Aufgaben gleichermaßen Anteil am Gesamtergebnis haben und keine der Aufgaben unbrauchbar oder redundant ist.

Ob der E-ADL tatsächlich die ADL-Funktion der Parkinson-Patienten misst, wurde anhand verschiedener ADL-Tests und Fragebögen bestätigt. Unabhängig von der Art der ADL-Erhebung (leistungsbasiert, Patienten- oder Angehörigen-Angaben) wiesen alle Testwerte signifikante Assoziationen mit dem E-ADL-Gesamtwert auf. In einem Review-Artikel konnte auch bereits zuvor gezeigt werden, dass leistungsbasierte Tests die ADL-Funktion abbilden (Moore et al., 2007). In der vorliegenden Studie konnte der höchste Korrelationskoeffizient mit dem anderen leistungsbasierten Test aufgezeigt werden. Da sowohl im E-ADL als auch im MOT mehrstufige Handlungssequenzen von ADL-Aufgaben gefordert sind, war dieser bedeutsame Zusammenhang zu erwarten. Ein weiterer wichtiger Punkt zur Prüfung der Validität der leistungsbasierten ADL-Tests ist die Frage möglicher Einflüsse durch depressive Symptomatik der Patienten. Die Depression ist eines der häufigsten nicht-motorischen Symptome der Parkinson-Erkrankung (Larsen, Dalen, Pedersen, & Tysnes, 2017; Reijnders, Ehrt, Weber, Aarsland, & Leentjens, 2008) und circa 35% aller Parkinson-Patienten zeigen depressive Symptome (Aarsland, Pålhlagen, Ballard, Ehrt, & Svenningsson, 2012). Da eine Depression nachweislich negativen Einfluss auf die

kognitive Leistung nimmt (Ahern & Semkovska, 2017; Lee, Hermens, Porter, & Redoblado-Hodge, 2012) und sich damit auch potentiell indirekt auf die ADL-Funktion auswirken kann, sollten leistungsbasierte Tests auch auf ihre Assoziationen mit der depressiven Stimmung geprüft werden. In der hier berichteten Analyse des E-ADL wurden bedeutsame Korrelationen zwischen dem E-ADL-Gesamtwert und der Aufgabe „*Tying a bow*“ sowie dem BDI gefunden. Diese Ergebnisse stützen teilweise Vorbefunde von Graessel et al. (2009). Sie beschrieben einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem E-ADL-Gesamtwert und der depressiven Stimmung bei Demenz-Patienten mit größtenteils einer Alzheimer-Erkrankung. Dieser Effekt konnte hingegen nicht auf der Ebene einzelner Aufgaben bestätigt werden. Auch bereits frühere Studie konnten die depressive Stimmung der Parkinson Patienten und die ADL-Funktion in Beziehung miteinander bringen (Cahn et al., 1996; Lawrence, Gasson, Kane, Bucks, & Loftus, 2014; Starkstein, Preziosi, Bolduc, & Robinson, 1990). Insgesamt kann somit nicht gänzlich ausgeschlossen werden, dass die Stimmung Einfluss auf die Leistung im E-ADL nimmt. Andere neuropsychiatrische Störungen beeinflussen das Ergebnis im E-ADL hingegen nicht, da kein signifikanter Zusammenhang zwischen der E-ADL-Testleistung und dem Neuropsychiatrischen Inventar gefunden wurde. Auch die Kognition und Motorik sollte bei der Prüfung der Validität erwähnt werden. Wie im *Abschnitt 3.1.3.* detailliert beschrieben, ist die E-ADL-Testleistung nur geringfügig abhängig von der motorischen Einschränkung der Parkinson-Patienten, während, wie erwartet, die E-ADL-Leistung mit kognitiven Funktionen assoziiert war.

Aufgrund der beschriebenen Ergebnisse lässt sich schlussfolgern, dass der E-ADL ein valides Messinstrument für die ADL-Funktion bei der Parkinson-Erkrankung ist. Er wird nur geringfügig durch divergente Variablen, die häufig auch im Rahmen der Parkinson-Erkrankung vorkommen, beeinflusst.

Gütekriterien des ETAM bei Morbus Parkinson

Die Interrater-Reliabilität des ETAM-Gesamtwerts und der einzelnen Aufgaben waren mit $r = .70 - .96$ und Cramer's $V = .81 - 1.00$ als hoch einzuschätzen. Die Item-Trennschärfe aller Aufgaben war statistisch signifikant, mit Ausnahme der Aufgabe „*Making tea*“, welche keine Auswirkung auf den Gesamtwert hatte. Die interne Konsistenz des ETAM lag bei einem Cronbach's alpha von 0.65 in einem grenzwertigen Bereich (Tavakol & Dennick, 2011). Bezüglich der Konstruktvalidität wurde der ETAM mit verschiedenen ADL-Messinstrumenten korreliert. Es wurden schwache bis starke Korrelationen mit dem

selbstbeurteilten „*Functional Activities Questionnaire*“ (FAQ) (Pfeffer, Kurosaki, Harrah Jr, Chance, & Filos, 1982) aufgezeigt ($-.71 \leq r_s \leq -.40$); die fremdbeurteilten Fragebögen FAQ und Bayer-ADL (Hindmarch, Lehfeld, de Jongh, & Erzigkeit, 1998) korrelierten hingegen nur geringfügig mit den Testwerten der einzelnen ETAM-Aufgaben (siehe *Publikation 2*, „*Table 3*“ für Details). Es konnten keine Assoziationen zwischen der diskriminanten Variable BDI-II (Beck, Steer, & Brown, 1996) als Maß für die Ausprägung der depressiven Stimmung und dem ETAM-Gesamtwert und den einzelnen Aufgaben bei Parkinson-Patienten belegt werden.

Wie bereits in der Validierungsstudie aus dem Demenz-Bereich, die vorrangig Patienten mit einer Alzheimer-Erkrankung untersuchte, gezeigt wurde (Luttenberger et al., 2016), konnte auch in der Anwendung im Parkinson-Bereich eine hohe Interrater-Reliabilität für den ETAM gefunden werden; dies spricht für eine eindeutige und leichte Auswertung des ETAM. Zusätzlich wurde allerdings entdeckt, dass nur die Leistung bei bestimmten Aufgaben des ETAM Einfluss auf den Gesamtwert nehmen. Insbesondere die Aufgabe „*Tea making*“ scheint wenig zum Gesamtergebnis des ETAM beizutragen. Das könnte daran liegen, dass diese Aufgabe von beinahe allen Parkinson-Patienten gelöst wurde (vergleiche *Abschnitt 3.1.2.*) und diese Aufgabe nicht sensitiv ist, um frühe iADL-Dysfunktionen zu detektieren. Mit Ausnahme der Aufgabe „*Tea making*“ scheint der ETAM allerdings ein reliables Testinstrument zu sein.

Aufgrund der bedeutsamen Assoziationen zwischen dem ETAM-Gesamtwert und der selbstbeurteilten FAQ ist anzunehmen, dass der ETAM tatsächlich die ADL-Funktion der Parkinson-Patienten erfasst. Allerdings ist in der Analyse der Konstruktvalidität auch auffällig, dass die vom Informanten eingeschätzte ADL-Einschätzung nur geringfügig mit der ETAM-Testleistung assoziiert ist. Dies könnte darauf hindeuten, dass die Wahrnehmung der Informanten bezüglich frühen iADL-Einschränkungen weniger valide ist als die der Patienten selbst. Dieses Ergebnis wird gestützt durch Befunde, die ebenfalls Diskrepanzen zwischen selbst- und fremdbeurteilten ADL-Fragebögen zeigen konnten (Benge & Balsis, 2016; Shulman et al., 2006). Bezüglich der diskriminanten Variablen wurde auch beim ETAM der Einfluss durch die depressive Symptomatik betrachtet. Die hier beschriebenen Ergebnisse bestätigen die Befunde aus der Validierungsstudie bei Demenz-Patienten ohne Parkinson-Erkrankung (Luttenberger et al., 2016), dass kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der ETAM-Testleistung und der depressiven Stimmung besteht. Die Resultate stehen im Kontrast zu anderen Studien die Assoziationen zwischen der iADL-Funktion und der depressiven Symptomatik bei Parkinson-Patienten fanden (Cahn et al.,

1998; Lawrence et al., 2014; Starkstein et al., 1990). Wie bereits im *Abschnitt 3.1.3.* diskutiert, waren der Gesamtwert und Aufgaben des ETAM von der motorischen Symptomausprägung unabhängig mit Ausnahme der Aufgabe „*Phone call*“. Weiterhin wurde gezeigt, dass der ETAM mit der kognitiven Leistung assoziiert ist (vergleiche *Abschnitt 3.1.3.*).

Insgesamt zeigte sich der ETAM als valides Testinstrument, welches fast gänzlich unbeeinflusst ist von diskriminanten Variablen und die ADL-Funktion erfassen kann, die größtenteils wie erwartet durch kognitive Fähigkeiten zu erklären ist.

Testökonomie des E-ADL und ETAM

Aufgrund der zuvor beschriebenen Reliabilität und Validität des E-ADL und ETAM ist anzunehmen, dass beide leistungsbasierten Tests das Potential haben im klinischen Alltag Anwendung zu finden. Ein bestechender Vorteil des E-ADL und ETAM gegenüber anderen leistungsbasierten Tests liegt insbesondere in der kurzen Durchführungszeit (E-ADL: ca. 8 Minuten, ETAM ca. 15 bis 20 Minuten). Diesbezüglich sind sie den meisten leistungsbasierten Tests überlegen, bei denen mit einer Durchführungszeit von über 30 Minuten zu rechnen ist (Deck et al., 2019; Glonnegger et al., 2016; Holden et al., 2018; Martin et al., 2013; Pirogovsky et al., 2013; Roll et al., 2019). Außerdem hält sich der Umfang des Testmaterials des E-ADL und ETAM in Grenzen. Beide Tests können flexibel außerhalb des häuslichen Umfelds angewandt werden in Gegensatz zu anderen Tests die in einem häuslichen Setting durchgeführt werden müssen (Fellows & Schmitter-Edgecombe, 2019; Foster, 2014) (vergleiche Tabelle 1 aus *Abschnitt 1.3.* für Details). Aus diesen Gründen ist anzunehmen, dass der E-ADL und ETAM testökonomisch betrachtet in der klinischen Routine umsetzbar sein könnten.

3.1.5. Limitationen und Ausblick für zukünftige Forschungsstudien

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse aus der ersten und zweiten Publikation zur Evaluierung leistungsbasierter Tests bei Parkinson-Patienten, sind gewisse Limitationen der Studien zu beachten.

In Bezug auf die Analyse der Testgüte wurden bei beiden Tests keine Untersuchung der Retest-Reliabilität vorgenommen. In der Validierungsstudie mit unter anderem Alzheimer-Erkrankten von Graessel et al. (2009) konnte eine hohe Retest-Reliabilität des E-ADL gefunden werden. Daher könnte man annehmen, dass dies auch bei der Anwendung bei Parkinson-Patienten der Fall sein könnte. Allerdings sollte diese Annahme in zukünftigen Studien bestätigt werden. Dies gilt insbesondere für den ETAM, dessen Retest-Reliabilität noch gänzlich unbekannt ist, auch im Bereich der Alzheimer-Erkrankung.

Da in der *Publikation 1* der E-ADL von einem großen Anteil der Parkinson-Patienten vollständig gelöst wurde, könnte es sich hier auch um einen Deckeneffekt handeln. Weitere Studien mit größeren Stichproben sind notwendig, um einen solchen Effekt auszuschließen.

Da der Zusammenhang zwischen dem E-ADL und der motorischen Symptomausprägung in der *Publikation 1* nicht gänzlich ausgeschlossen werden konnte, sollten weitere Untersuchungen stattfinden, um diesbezüglich Klarheit zu schaffen. Eine Möglichkeit wäre der direkte Vergleich der E-ADL-Leistung von Parkinson-Patienten und einer Kontrollgruppe. Bei einer solchen Untersuchung sollten aber insbesondere auch PDD-Patienten und Personen mit anderen Demenzen verglichen werden, um den motorischen Einfluss auf die E-ADL-Testleistung besser zu verstehen.

In der *Publikation 2* ist als methodische Limitation anzumerken, dass, wie in *Abschnitt 3.1.3.* bereits erwähnt, unterschiedliche Telefon-Modelle für die ETAM-Aufgabe „*Phone call*“ verwendet wurden. Dies hatte möglicherweise den Effekt, dass die Testsituation bei kleineren Wahltasten für Patienten erschwert war und dadurch der motorische Einfluss unbeabsichtigt erhöht wurde. In Folgestudien sollte darauf geachtet werden, dass nur ein Telefon-Modell mit möglichst großen Wahltasten verwendet wird, um die Testsituation für alle Patienten gleich zu gestalten. Dadurch wäre es vielleicht auch möglich die Auswirkungen der motorischen Symptomausprägung auf die „*Phone call*“ Aufgabe zu erklären und diese zu minimieren.

Außerdem wurden in der *Publikation 2* wie bereits erwähnt nur nicht-demente Patienten jedoch keine PDD-Patienten eingeschlossen. Folglich können keine Aussagen darüber getroffen werden, ob die Interpretation der Ergebnisse im ETAM auch bei schwerer motorisch betroffenen Parkinson-Patienten valide ist. Daher sollte in zukünftigen Studien mit dem ETAM erwogen werden Parkinson-Patienten mit schwereren motorischen und kognitiven Defiziten zu untersuchen. Zusätzlich ist zu beachten, dass es sich hier um eine kleine Fallzahl von Parkinson-Patienten ($n = 45$) handelte. Auch wenn die ETAM-

Ergebnisse vielversprechend sind, sollten diese Erkenntnisse in weiteren Studien mit größeren Kohorten überprüft werden.

Des Weiteren konnte in der zweiten Publikation festgestellt werden, dass zwei Aufgaben („*Making tea*“ und „*Alarm clock*“) im ETAM von der untersuchten Kohorte zu einfach zu lösen waren, um frühe iADL-Einschränkungen sensitiv zu detektieren. Der ETAM könnte daher möglicherweise um diese Aufgaben gekürzt werden und somit noch zeitökonomischer gemacht werden. Allerdings müsste eine gekürzte Version des ETAM erneut in einer unabhängigen Patienten-Kohorte validiert werden.

3.1.6. Schlussfolgerung

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass beide hier validierten leistungsbasierten Tests vielversprechende Eigenschaften aufweisen, um in der klinischen Routine wichtige Informationen über die bADL und iADL-Funktion der Parkinson-Patienten zu liefern. Bei bereits deutlich vorangeschrittenen kognitiven Einschränkungen könnte der E-ADL wegweisende differentialdiagnostische Hinweise zur Unterscheidung von PD-MCI und PDD geben. Im Gegensatz hierzu scheint der ETAM besonders sensitiv für frühe Einschränkungen der iADL-Funktion zu sein und kann möglicherweise eine Risikogruppe für eine zukünftige demenzielle Entwicklung eingrenzen. Zusätzlich konnte für beide Tests gezeigt werden, dass sie zum größten Teil unabhängig von motorischen Parkinson-Symptomen sind und die Testleistung nachweislich mit kognitiven Funktionen assoziiert ist. Diese Objektivität ist ein großer Vorteil gegenüber subjektiven Fragebögen, die im klinischen Alltag bevorzugt genutzt werden.

3.2. Teil 2: Beitrag durch Bewegungsmessungen im häuslichen Umfeld

In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass anhand sedentärem Verhalten indirekt die ADL-Funktion von älteren Personen gemessen werden kann (Chen et al., 2016; Dunlop et al., 2015). In der dritten und vierten Publikation wurde das physische Verhalten von Parkinson-Patienten anhand von Akzelerometern im häuslichen Umfeld erfasst.

3.2.1. Erhöhtes sedentäres Verhalten bei PDD-Patienten

Basierend auf den Daten der dritten Publikation konnte gezeigt werden, dass physische Verhaltensparameter, gemessen im häuslichen Umfeld, zwischen verschiedenen kognitiven Parkinson-Subgruppen (PD-NC, PD-MCI und PDD) differenzieren. Im Vergleich zu den nicht-dementen Parkinson-Patienten konnte ein deutlich verändertes Profil des sedentären Verhaltens bei PDD-Patienten belegt werden. Dies äußerte sich durch eine längere durchschnittliche Dauer der sedentären Perioden (PD-MCI: $p = .02$, Odds ratio (OR) = 0.14; PD-NC: $p = .02$, OR = 0.1), bei einer gleichzeitig verringerten Anzahl der sedentären Perioden (PD-MCI: $p = .01$, OR = 8.9; PD-NC: $p = .01$, OR = 10.3). Insbesondere traten diese Gruppenunterschiede für den Verhaltensparameter „Sitzen“ auf. Die durchschnittliche Länge der Sitzperioden waren signifikant länger bei den PDD-Patienten im Vergleich zu den nicht-dementen Parkinson-Patienten (PD-MCI: $p = .04$, OR = 0.2; PD-NC: $p = .03$, OR = 0.1). Auch die Anzahl der Sitzperioden der PDD-Patienten war signifikant verringert (PD-MCI: $p = .01$, OR = 8.5; PD-NC: $p = .02$, OR = 9.6). Bildlich gesprochen bedeutet dies, dass PDD-Patienten weniger häufig das Verhalten „Sitzen“ unterbrechen als nicht-demente Parkinson-Patienten und dadurch lange Zeitperioden im Sitzen verbrachten. Dabei scheint dieses Verhalten unabhängig von anderen physischen Verhalten zu sein, da sich hier nur geringe Zusammenhänge zwischen den Parametern des Verhalten „Sitzen“ und den anderen physischen Verhaltens-Parametern zeigten. Diese Ergebnisse werden gestützt durch eine Studie von van Alphen et al. (2016), die Hinweise dafür fanden, dass Patienten mit unterschiedlichsten Demenz-Diagnosen die meiste Zeit des Tages in sedentärem Verhalten verbrachten. Obwohl in dieser Studie auch zwei PDD-Patienten eingeschlossen wurden, erlaubt die Fallzahl der Patienten pro Demenz-Gruppe unterschiedlicher Ätiologien (Alzheimer-Patienten: $n = 71$, andere Demenzen: $2 \leq n \leq 18$) keine validen Rückschlüsse auf Profilunterschiede im sedentären Verhalten zwischen PDD-Patienten und anderen Demenz-Patienten. Im Allgemeinen scheint eine Demenz-Diagnose aber mit einem erhöhtem sedentären Verhalten zusammenzuhängen (van Alphen et al., 2016), was durch die hier präsentierten Ergebnisse auch im Parkinson-Bereich bestätigt wurde. Außerdem konnten Chastin et al. (2010) zeigen, dass bereits nicht-demente Parkinson-Patienten in einem späteren Erkrankungsstadium durchschnittlich längere sedentäre Perioden als gesunde Kontrollpersonen in einem vergleichbaren Alter aufweisen. Diese Befunde bestärken die Annahme, dass sedentäres Verhalten bei Parkinson-Patienten eine entscheidende Rolle spielen könnte, insbesondere als Risikofaktor für eine PDD.

Des Weiteren zeigten Chen et al. (2016), dass ein geringerer Anteil sedentären Verhaltens an der gemessenen Gesamtzeit (24 Stunden) und häufigere Unterbrechungen dieses Verhaltens das Risiko von iADL-Einschränkungen verringert. Da in der *Publikation 3* zusätzlich kein Maß für ADL-Einschränkungen angewandt wurde, kann die Annahme, dass das sedentäre Verhalten mit ADL-Einschränkungen der PDD-Patienten assoziiert ist, nicht vollständig verifiziert werden. In der vorliegenden Arbeit tendiert deskriptiv eine Subgruppe der PDD-Patienten dazu deutlich längere durchschnittliche Zeitperioden im sedentären Verhalten und Sitzen aufzuweisen. Der andere Anteil der PDD-Patienten hingegen erzielte deskriptiv vergleichbare Werte zu den PD-MCI und PD-NC-Patienten. Inwiefern dieser scheinbare Unterschied im Verhalten innerhalb der PDD-Gruppe der Schwere der ADL-Einschränkungen entspricht, oder ob dieser andere Gründe hat, ist in dieser Studie nicht nachvollziehbar. Für zukünftige Studien wäre es daher besonders interessant, zusätzliche ADL-Parameter sowie demographische und klinische Daten zu vergleichen, um diese vermeintlichen Subgruppen besser zu verstehen.

Außerdem konnten die Ergebnisse aus der *Publikation 3* zeigen, dass ein verringertes aktives Verhalten zumindest teilweise mit kognitiven Einschränkungen assoziiert ist. Unabhängig vom kognitiven Status der Parkinson-Patienten waren neuropsychologische Tests zur Erfassung visuell-räumlicher Fähigkeiten, Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen mit verschiedenen Verhaltensparametern korreliert. Diese Resultate stützen die Ergebnisse anderer Studien, die ergaben, dass eine bessere kognitive Leistung mit einem aktiveren Verhalten assoziiert ist (Mandolesi et al., 2018; Terashi et al., 2019; Zhu et al., 2017). Die präsentierten Studienresultate in *Publikation 3* konnten keine Zusammenhänge von Aufgaben zum Gedächtnis und der Sprache mit dem physischen Verhalten zeigen. Dies steht im Kontrast zu Vorstudien, welche Assoziationen zwischen dem aktivem physischen Verhalten und dem Gedächtnis berichteten (Duzel et al., 2016; Hayes et al., 2015).

3.2.2. Sedentäres Verhalten als Prädiktor für negative gesundheitliche Auswirkungen

Die Erkenntnis, dass sedentäres Verhalten mit einem verschlechterten kognitiven Status bei Parkinson-Patienten in Beziehung steht, wirft Fragen bezüglich der Prognose des weiteren gesundheitlichen Verlaufs dieser Patientengruppe auf. Dass kognitive Defizite mit

einem verschlechterten Gesundheitsstatus assoziiert sind, konnte bereits in früheren Studien gezeigt werden (Duncan et al., 2014). In der *Publikation 4* wurde daher untersucht, ob physisches Verhalten neben bereits bekannten Faktoren, wie beispielsweise kognitiven Einschränkungen, ein unabhängiger Prädiktor für gesundheitsbedingten Studienabbruch und Mortalität sein könnte. Klinische Langzeitstudien sind häufig mit dem Problem konfrontiert, dass Patienten mit verschlechtertem Gesundheitsstatus oder schweren kognitiven Einschränkungen, insbesondere Demenz, nicht mehr aktiv an klinischen Verlaufsuntersuchungen teilnehmen können (Burke et al., 2019; Chatfield, Brayne, & Matthews, 2005); dabei wird in Studien oftmals allerdings nicht differenziert aus welchen Gründen die Probanden die Studien abbrechen. In der vorliegenden Langzeituntersuchung wurde der Studienabbruch aus gesundheitlichen Gründen und Mortalität als bedeutsame Verschlechterung des Gesundheitsstatus definiert.

In einer binär logistischen Regression wurde der kognitive Status, beurteilt anhand des PANDA, als bedeutsamer Prädiktor für einen gesundheitsbedingten Studienabbruch der Parkinson-Patienten identifiziert. Sowohl die sedentären (Sitzen, Liegen) und aktiven (Stehen, Gehen und langsame Gangbewegungen) Verhaltensparameter als auch die motorische Symptomausprägung und die depressive Stimmung wurden bei dieser Analyse nicht signifikant (siehe *Publikation 4*, „*Supplementary Table 2*“ für Details). Diese Ergebnisse sind kohärent mit anderen Studien, die Kognition als Prädiktor für einen Studienabbruch identifizieren konnten, sowohl bei Parkinson-Patienten (Levin, Katzen, Klein, & Llabre, 2000) als auch bei anderen Personengruppen (Beishuizen et al., 2017; Burke et al., 2019; Chatfield et al., 2005; Van Beijsterveldt et al., 2002). Außerdem konnte festgestellt werden, dass signifikant mehr Parkinson-Patienten mit einem verringerten Aktivitäts-Level die Studie aus gesundheitlichen Gründen abbrechen als Patienten mit einem höheren Aktivitäts-Level ($\chi^2 = 8.10$, $p = .04$). Diese Ergebnisse werden auch durch die Überlebenszeitanalyse gestützt. Die Wahrscheinlichkeit für Parkinson-Patienten mit einem erhöhten sedentären Verhalten (*Mean Bout Length* > Median) aufgrund von gesundheitlichen Umständen die Studie abzubrechen, war signifikant höher als bei Patienten mit durchschnittlich kürzeren sedentären Perioden ($p = .02$). Ein entsprechender Vergleich der Drop-out-Rate zwischen Parkinson-Patienten, die mehr oder weniger aktives Verhalten maßen (Cut-off: Median der *Mean Bout Length*), zeigte hingegen keine signifikanten Unterschied in der Wahrscheinlichkeit die Studie aus gesundheitlichen Gründen abzubrechen. Daher ist anzunehmen, dass lange Perioden von sedentärem Verhalten ein unabhängiges Gesundheitsrisiko darstellen. Die Studiendaten aus *Publikation 4* belegen

erstmalig, dass das sedentäre Verhalten von Parkinson-Patienten in Zusammenhang steht mit einem Risiko einer zukünftigen gesundheitlichen Verschlechterung und Mortalität. Bei älteren Personen ohne Parkinson-Diagnose konnte ebenfalls eine Assoziation zwischen sedentärem Verhalten und erhöhter Mortalität nachgewiesen werden (Bayán-Bravo et al., 2019; Koster et al., 2012; Wanigatunga et al., 2019). Insbesondere lange Perioden des sedentären Verhaltens, die nicht unterbrochen werden, scheinen das Risiko der Sterblichkeit bedeutsam zu erhöhen (Diaz et al., 2017).

Zusätzlich deuten die in *Publikation 4* dargestellten Ergebnisse darauf hin, dass die Kombination von kognitiven Einschränkungen und erhöhtem sedentärem Verhalten negative Konsequenzen für die Gesundheit hat. Sofern Parkinson-Patienten eine kognitive Störung (PANDA < 18) und ein erhöhtes sedentäres Verhalten (*Mean Bout Length* > Median) zeigten, nahmen diese zukünftig häufiger aus gesundheitlichen Gründen nicht mehr an den Verlaufsuntersuchungen teil ($\chi^2 = 6.58, p = 0.04$) (vergleiche „*Figure 2*“ in der *Publikation 4*). Wenn die Annahme stimmt, dass sedentäres Verhalten indirekt die ADL-Funktion misst (Chen et al., 2016; Dunlop et al., 2015), bedeutet dies für die hier vorliegenden Resultate, dass Parkinson-Patienten mit kognitiven Einschränkungen und potentiell erhöhten ADL-Defiziten ein größeres Risiko haben schneller zu versterben oder dass sich der gesundheitliche Zustand schneller verschlechtert. Dass Einschränkungen in der ADL-Funktion ein Prädiktor für die Mortalität sein können, wurde bereits in verschiedenen Studien gezeigt (Beltran, Cuadrado, Martin, Carbajal, & Moreiras, 2001; Millán-Calenti et al., 2010; Nakazawa, Nakamura, Kitamura, & Yoshizawa, 2012). Auch in der vorliegenden Publikation beendeten die meisten PDD-Patienten die Studienteilnahme aufgrund gesundheitlicher Verschlechterung oder verstarben ($p < .001$). Dies geht einher mit anderen Studienbefunden, die zeigten, dass eine verminderte Kognitionsleistung und eine PDD-Diagnose das Risiko der gesundheitsbedingten Unterbringung in einem Pflegeheim und der Mortalität erhöht (Hughes et al., 2004; Xu, Gong, Man, & Fan, 2014; Xu et al., 2016). Diese Erkenntnisse deuten darauf hin, dass erhöhtes sedentäres Verhalten auch bei Parkinson-Patienten ernstgenommen werden sollte für die Prognose des weiteren gesundheitlichen Verlaufs, insbesondere dann, wenn kognitive Dysfunktionen ebenfalls manifest und nachweisbar sind.

3.2.3. Limitationen und Ausblick für zukünftige Forschungsstudien

Als erste Limitation der *Publikationen 3 und 4* ist die kleine Stichprobenzahl zu nennen. In der Gruppe der PDD-Patienten konnten lediglich Daten von elf bzw. neun Personen analysiert werden. Auch wenn die Ergebnisse der beiden Studien trotz der kleinen Fallzahlen statistisch hinreichend belegen, dass sedentäres Verhalten auch bei Parkinson-Patienten ein Risikofaktor für die Gesundheit sein kann, sollten diese Erkenntnisse trotzdem in größeren Kohorten revalidiert werden.

Ferner konnte im Verlauf der Langzeitstudie bei drei Patienten die Parkinson-Diagnose nicht länger bestätigt werden, welche dann aus der Datenanalyse in der *Publikation 4* ausgeschlossen wurden. Da die Differentialdiagnosen zum Zeitpunkt der Ergebnisanalysen in der *Publikation 3* nicht bekannt und nicht absehbar waren, sind die Daten dieser Studienpatienten in den Analysen enthalten.

Des Weiteren wurde in der *Publikation 3* der direkte Zusammenhang zwischen der Ausprägung des sedentären Verhaltens und den ADL-Defiziten nicht untersucht. Da sich in der Kohorte zeigte, dass nicht alle PDD-Patienten ein stärker ausgeprägtes sedentäres Verhalten aufwiesen, erscheint der direkte Rückschluss von sedentärem Verhalten zu ADL-Defiziten noch nicht gänzlich erklärt. Dies ist insbesondere anzumerken, da aus diagnostischer Sicht alle PDD-Patienten bedeutsame ADL-Einschränkung zeigen müssten (Emre et al., 2007; Poewe et al., 2008). In zukünftigen Studien sollten zusätzliche ADL-Messinstrumente genutzt werden, um die Assoziation zwischen sedentärem Verhalten und ADL-Einschränkungen bei Parkinson-Patienten zu untersuchen.

Obwohl einige Studien und die hier beschriebenen Ergebnisse darauf hindeuten, dass ein erhöhtes sedentäres Verhalten möglicherweise mit kognitiven Einschränkungen einhergeht, sollte auch bedacht werden, dass sedentäres Verhalten nicht per se negative Konsequenzen für die Kognition haben muss (Copeland et al., 2017). Während dem sedentären Verhalten kann auch Aktivitäten nachgegangen werden, welche die Kognition fördern. Es sollte eventuell in zukünftigen Studien auch erfasst werden, welchen geistigen Aktivitäten die Parkinson-Patienten beispielsweise während dem Sitzen nachgehen, um die Konsequenzen des sedentären Verhaltens besser zu verstehen.

3.2.4. Schlussfolgerung

In der dritten Publikation konnten neue Erkenntnisse über das physische Verhalten von PDD-Patienten gewonnen werden. PDD-Patienten verbrachten, im Vergleich zu PD-MCI und kognitiv uneingeschränkten Patienten, signifikant mehr Zeit mit sedentärem Verhalten. Dies wurde insbesondere für das Verhalten „Sitzen“ deutlich, was bedeutet, dass die PDD-Patienten weniger häufig aus ihren Sitzperioden in aktives physisches Verhalten wechselten.

Im Langzeitverlauf konnte gezeigt werden, dass erhöhtes sedentäres Verhalten im häuslichen Umfeld bei Parkinson-Patienten vermehrt zu negativen gesundheitlichen Konsequenzen und einer erhöhten Sterblichkeit innerhalb von sechs Jahren führt. Auch wenn der vorrangige Prädiktor hierbei das Auftreten kognitiver Störungen war, so konnten auch längere sedentäre Verhaltensperioden ebenfalls einen Studienabbruch aus gesundheitlichen Gründen oder Tod vorhersagen. Es sind weitere Studien notwendig, um die Mechanismen des sedentären Verhaltens bei Parkinson-Patienten allgemein und insbesondere bei PDD-Patienten besser zu verstehen.

3.3. Allgemeine Schlussfolgerung

Zusammenfassend wurden in dieser Dissertation zwei quantitative Verfahren zur Erfassung der kognitiv-assoziierten ADL-Funktion kritisch betrachtet. Im ersten Abschnitt zeigten sich die hier validierten leistungsbasierten Tests als vielversprechende Messinstrumente einerseits frühe iADL-Einschränkungen zu detektieren (ETAM) und andererseits die Diagnosestellung einer PDD zu verbessern (E-ADL). Dabei scheint die Ausführung der ETAM und E-ADL-Aufgaben wenig beeinflusst zu sein von Parkinson-bedingten motorischen Symptomen. Diese Unterscheidung zwischen motorisch und kognitiv assoziierten ADL-Defiziten ist für den klinischen Alltag besonders relevant, da diese für eine PDD-Diagnose primär auf kognitiven Einschränkungen beruhen sollte.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde das sedentäre Verhalten, gemessen mit Akzelerometern, im häuslichen Umfeld als indirektes Maß für die ADL-Funktion bei Parkinson-Patienten untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass sedentäres Verhalten bei PDD-Patienten im Vergleich zu nicht-dementen Parkinson-Patienten stark erhöht war. Außerdem scheint das sedentäre Verhalten im Verlauf negative Auswirkungen auf die

Gesundheit zu haben, insbesondere in Kombination mit kognitiven Einschränkungen. Ob das sedentäre Verhalten auch bei Parkinson-Patienten indirekt die ADL-Funktion widerspiegelt, sollte allerdings mit Vorsicht betrachtet werden. Zukünftige Forschungsstudien sollten die Assoziation zwischen der kognitiven Funktion und dem sedentären Verhalten bei Parkinson-Patienten in größeren Kohorten genauer betrachten und zu objektivierbaren Alltagseinschränkungen in Beziehung setzen.

4. Literaturverzeichnis

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J., Lolk, A., Nielsen, H., & Kragh-Sørensen, P. J. N. (2001). Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *56*(6), 730-736. doi:10.1212/WNL.56.6.730
- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., & Lolk, A. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Archives of Neurology*, *60*(3), 387-392. doi:10.1001/archneur.60.3.387
- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., . . . Allcock, L. J. N. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *75*(12), 1062-1069. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f39d0e
- Aarsland, D., & Kurz, M. W. (2010). The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *289*(1-2), 18-22. doi:10.1016/j.jns.2009.08.034
- Aarsland, D., Larsen, J., Karlsen, K., Lim, N., & Tandberg, E. (1999). Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *14*(10), 866-874. doi:10.1002/(SICI)1099-1166(199910)14:10<866::AID-GPS38>3.0.CO;2-Z
- Aarsland, D., Larsen, J. P., Tandberg, E., & Laake, K. (2000). Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *48*(8), 938-942. doi:10.1111/j.1532-5415.2000.tb06891.x
- Aarsland, D., Pålhlagen, S., Ballard, C. G., Ehrt, U., & Svenningsson, P. (2012). Depression in Parkinson disease—epidemiology, mechanisms and management. *Nature Reviews Neurology*, *8*(1), 35. doi:10.1038/nrneurol.2011.189
- Ahern, E., & Semkovska, M. (2017). Cognitive functioning in the first-episode of major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology*, *31*(1), 52. doi:10.1037/neu0000319
- Ahlskog, J. E. (2011). Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? *Neurology*, *77*(3), 288-294. doi:10.1212/WNL.0b013e318225ab66
- Altmann, L. J., Stegemöller, E., Hazamy, A. A., Wilson, J. P., Bowers, D., Okun, M. S., & Hass, C. J. (2016). Aerobic exercise improves mood, cognition, and language function in parkinson's disease: results of a controlled study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *22*(9), 878-889. doi:10.1017/S135561771600076X
- Anang, J., Nomura, T., Romenets, S. R., Nakashima, K., Gagnon, J.-F., & Postuma, R. B. (2017). Dementia predictors in Parkinson disease: a validation study. *Journal of Parkinson's disease*, *7*(1), 159-162. doi:10.3233/JPD-160925
- Andel, R., Hyer, K., & Slack, A. (2007). Risk factors for nursing home placement in older adults with and without dementia. *Journal of Aging and Health*, *19*(2), 213-228. doi:10.1177/0898264307299359
- Aretouli, E., & Brandt, J. (2010). Everyday functioning in mild cognitive impairment and its relationship with executive cognition. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*, *25*(3), 224-233. doi:10.1002/gps.2325
- Argüelles, S., Loewenstein, D. A., Eisdorfer, C., & Argüelles, T. (2001). Caregivers' judgments of the functional abilities of the Alzheimer's disease patient: impact of caregivers' depression and perceived burden. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, *14*(2), 91-98. doi:10.1177/089198870101400209

- Barberger-Gateau, P., Fabrigoule, C., Rouch, I., Letenneur, L., & Dartigues, J.-F. (1999). Neuropsychological correlates of self-reported performance in instrumental activities of daily living and prediction of dementia. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences*, *54*(5), P293-P303. doi:10.1093/geronb/54B.5.P293
- Bayán-Bravo, A., Pérez-Tasigchana, R. F., López-García, E., Martínez-Gómez, D., Rodríguez-Artalejo, F., & Guallar-Castillón, P. (2019). The association of major patterns of physical activity, sedentary behavior and sleeping with mortality in older adults. *Journal of sports sciences*, *37*(4), 424-433. doi:10.1080/02640414.2018.1504617
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). Beck depression inventory-II. *San Antonio*, *78*(2), 490-498.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry*, *4*(6), 561-571. doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
- Becker, S., Bäumer, A., Maetzler, W., Nussbaum, S., Timmers, M., Van Nueten, L., . . . Brockmann, K. (2018). Assessment of cognitive-driven activity of daily living impairment in non-demented Parkinson's patients. *Journal of neuropsychology*. doi:10.1111/jnp.12173
- Beishuizen, C. R., Coley, N., Moll van Charante, E. P., van Gool, W. A., Richard, E., & Andrieu, S. (2017). Determinants of dropout and nonadherence in a dementia prevention randomized controlled trial: The prevention of dementia by intensive vascular care trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, *65*(7), 1505-1513. doi:10.1111/jgs.14834
- Beltran, B., Cuadrado, C., Martin, M., Carbajal, A., & Moreiras, O. (2001). Activities of daily living in the Spanish elderly. Association with mortality. *The journal of nutrition, health & aging*, *5*(4), 259-260.
- Benge, J. F., & Balsis, S. (2016). Informant perceptions of the cause of activities of daily living difficulties in Parkinson's disease. *The Clinical Neuropsychologist*, *30*(1), 82-94. doi:10.1080/13854046.2015.1136690
- Berg, D., Postuma, R. B., Bloem, B., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., . . . Lang, A. E. (2014). Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Movement disorders*, *29*(4), 454-462. doi:10.1002/mds.25844
- Beyle, A., Glonnegger, H., Cerff, B., Gräber, S., Berg, D., & Liepelt-Scarfone, I. (2018). The Multiple Object Test as a performance-based tool to assess the decline of ADL function in Parkinson's disease. *PloS one*, *13*(8), e0200990. doi:10.3233/JAD-160173
- Bloem, B. R., Hausdorff, J. M., Visser, J. E., & Giladi, N. (2004). Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, *19*(8), 871-884. doi:10.1002/mds.20115
- Book, S., Luttenberger, K., Stemmler, M., Meyer, S., & Graessel, E. (2018). The Erlangen test of activities of daily living in persons with mild dementia or mild cognitive impairment (ETAM)—an extended validation. *BMC Psychiatry*, *18*(1), 308. doi:10.1186/s12888-018-1886-5
- Borrione, P., Tranchita, E., Sansone, P., & Parisi, A. (2014). Effects of physical activity in Parkinson's disease: A new tool for rehabilitation. *World Journal of Methodology*, *4*(3), 133. doi:10.5662/wjm.v4.i3.133
- Brennan, L., Siderowf, A., Rubright, J. D., Rick, J., Dahodwala, N., Duda, J. E., . . . Rennert, L. (2016). The Penn Parkinson's Daily Activities Questionnaire-15:

- Psychometric properties of a brief assessment of cognitive instrumental activities of daily living in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 25, 21-26. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.02.020
- Bronnick, K., Ehrst, U., Emre, M., De Deyn, P. P., Wesnes, K., Tekin, S., & Aarsland, D. (2006). Attentional deficits affect activities of daily living in dementia-associated with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(10), 1136-1142. doi:10.1136/jnnp.2006.093146
- Burke, S. L., Hu, T., Naseh, M., Fava, N. M., O'Driscoll, J., Alvarez, D., . . . Duara, R. (2019). Factors influencing attrition in 35 Alzheimer's Disease Centers across the USA: a longitudinal examination of the National Alzheimer's Coordinating Center's Uniform Data Set. *Aging Clinical and Experimental Research*, 31(9), 1283-1297. doi:10.1093/geroni/igy023.2035
- Burton, C. L., Strauss, E., Bunce, D., Hunter, M. A., & Hultsch, D. F. (2009). Functional abilities in older adults with mild cognitive impairment. *Gerontology*, 55(5), 570-581. doi:10.1159/000228918
- Cahn, D. A., Malloy, P. F., Salloway, S., Rogg, J., Gillard, E., Kohn, R., . . . Westlake, R. (1996). Subcortical hyperintensities on MRI and activities of daily living in geriatric depression. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 8(4), 404-411. doi:10.1176/jnp.8.4.404
- Cahn, D. A., Sullivan, E. V., Shear, P. K., Pfefferbaum, A., Heit, G., & Silverberg, G. (1998). Differential contributions of cognitive and motor component processes to physical and instrumental activities of daily living in Parkinson's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 13(7), 575-583. doi:10.1093/arclin/13.7.575
- Chastin, S. F., Baker, K., Jones, D., Burn, D., Granat, M. H., & Rochester, L. (2010). The pattern of habitual sedentary behavior is different in advanced Parkinson's disease. *Movement disorders*, 25(13), 2114-2120. doi:10.1002/mds.23146
- Chatfield, M. D., Brayne, C. E., & Matthews, F. E. (2005). A systematic literature review of attrition between waves in longitudinal studies in the elderly shows a consistent pattern of dropout between differing studies. *Journal of Clinical Epidemiology*, 58(1), 13-19. doi:10.1016/j.jclinepi.2004.05.006
- Chen, T., Narazaki, K., Haeuchi, Y., Chen, S., Honda, T., & Kumagai, S. (2016). Associations of sedentary time and breaks in sedentary time with disability in instrumental activities of daily living in community-dwelling older adults. *Journal of Physical Activity and Health*, 13(3), 303-309. doi:10.1123/jpah.2015-0090
- Cheon, S.-M., Park, K. W., & Kim, J. W. (2015). Identification of daily activity impairments in the diagnosis of Parkinson disease dementia. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 28(4), 220-228. doi:10.1097/WNN.0000000000000081
- Christ, J. B., Berger, M. F., Riedl, E., Prakash, D., Csoti, I., Molt, W., . . . Liepelt-Scarfone, I. (2013). How precise are activities of daily living scales for the diagnosis of Parkinson's disease dementia? A pilot study. *Parkinsonism and Related Disorders*, 19(3), 371-374. doi:10.1016/j.parkreldis.2012.11.004
- Cooper, J. A., Sagar, H. J., Jordan, N., Harvey, N. S., & Sullivan, E. V. J. (1991). Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain*, 114(5), 2095-2122. doi:10.1093/brain/114.5.2095
- Copeland, J. L., Ashe, M. C., Biddle, S. J., Brown, W. J., Buman, M. P., Chastin, S., . . . Oka, K. (2017). Sedentary time in older adults: a critical review of measurement, associations with health, and interventions. *Br J Sports Med*, 51(21), 1539-1539. doi:10.1136/bjsports-2016-097210
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of

- psychopathology in dementia. *Neurology*, 44(12), 2308-2308.
doi:10.1212/WNL.44.12.2308
- da Silva, F. C., da Rosa Iop, R., de Oliveira, L. C., Boll, A. M., de Alvarenga, J. G. S., Gutierrez Filho, P. J. B., . . . da Silva, R. (2018). Effects of physical exercise programs on cognitive function in Parkinson's disease patients: A systematic review of randomized controlled trials of the last 10 years. *PloS one*, 13(2), e0193113. doi:10.1371/journal.pone.0193113
- de Lau, L. M., & Breteler, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 5(6), 525-535. doi:10.1016/S1474-4422(06)70471-9
- de Lau, L. M., Verbaan, D., Marinus, J., & van Hilten, J. J. (2014). Survival in Parkinson's disease. Relation with motor and non-motor features. *Parkinsonism & related disorders*, 20(6), 613-616. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.02.030
- de Rezende, L. F. M., Rey-López, J. P., Matsudo, V. K. R., & do Carmo Luiz, O. (2014). Sedentary behavior and health outcomes among older adults: a systematic review. *BMC Public Health*, 14(1), 333. doi:10.1186/1471-2458-14-333
- De Rijk, M. d., Tzourio, C., Breteler, M., Dartigues, J., Amaducci, L., Lopez-Pousa, S., . . . Rocca, W. A. (1997). Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 62(1), 10-15. doi:10.1136/jnnp.62.1.10
- Deck, B. L., Xie, S. X., Choi, G., Rick, J., Siderowf, A., Rudovsky, S., . . . Dahodwala, N. (2019). Cognitive Functional Abilities in Parkinson's Disease: Agreement Between Patients and Informants. *Movement Disorders Clinical Practice*, 6(6), 440-445. doi:10.1002/mdc3.12781
- Di Carlo, A., Lamassa, M., Baldereschi, M., Inzitari, M., Scafato, E., Farchi, G., & Inzitari, D. (2007). CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology*, 68(22), 1909-1916. doi:10.1212/01.wnl.0000263132.99055.0d
- Dias, E. G., Andrade, F. B. d., Duarte, Y. A. d. O., Santos, J. L. F., & Lebrão, M. L. (2015). Advanced activities of daily living and incidence of cognitive decline in the elderly: the SABE Study. *Cadernos de saude publica*, 31(8), 1623-1635. doi:10.1590/0102-311X00125014
- Diaz, K. M., Howard, V. J., Hutto, B., Colabianchi, N., Vena, J. E., Safford, M. M., . . . Hooker, S. P. (2017). Patterns of sedentary behavior and mortality in US middle-aged and older adults: a national cohort study. *Annals of internal medicine*, 167(7), 465-475. doi:10.7326/M17-0212
- Diem, S. J., Lui, L.-Y., Langsetmo, L., Taylor, B., Cawthon, P. M., Cauley, J. A., . . . (SOF), S. o. O. F. (2017). Effects of mobility and cognition on maintenance of independence and survival among women in late life. *The Journals of Gerontology: Series A*, 73(9), 1251-1257. doi:10.1093/gerona/glx209
- Dimitrov, M., Grafman, J., Soares, A. H. R., & Clark, K. (1999). Concept formation and concept shifting in frontal lesion and Parkinson's disease patients assessed with the California Card Sorting Test. *Neuropsychology*, 13(1), 135. doi:10.1037/0894-4105.13.1.135
- Dirnberger, G., & Jahanshahi, M. (2013). Executive dysfunction in Parkinson's disease: A review. *Journal of neuropsychology*, 7(2), 193-224. doi:10.1111/jnp.12028
- Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R. G., Broe, G. A., . . . Gauthier, S. (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Movement Disorders*, 22(16), 2314-2324. doi:10.1002/mds.21844

- Duncan, G. W., Khoo, T. K., Yarnall, A. J., O'Brien, J. T., Coleman, S. Y., Brooks, D. J., . . . Burn, D. J. (2014). Health-related quality of life in early Parkinson's disease: The impact of nonmotor symptoms. *Movement disorders*, 29(2), 195-202. doi:doi.org/10.1002/mds.25664
- Dunlop, D. D., Song, J., Arntson, E. K., Semanik, P. A., Lee, J., Chang, R. W., & Hootman, J. M. (2015). Sedentary time in US older adults associated with disability in activities of daily living independent of physical activity. *Journal of Physical Activity and Health*, 12(1), 93-101. doi:10.1123/jpah.2013-0311
- Eggermont, L. H., & Scherder, E. J. (2006). Physical activity and behaviour in dementia: a review of the literature and implications for psychosocial intervention in primary care. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 5(3), 411-428. doi:10.1177/1471301206067115
- Ellingson, L. D., Zaman, A., & Stegemöller, E. L. (2019). Sedentary Behavior and Quality of Life in Individuals With Parkinson's Disease. *Neurorehabilitation and neural repair*, 1545968319856893. doi:10.1177/1545968319856893
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., . . . Gauthier, S. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement disorders*, 22(12), 1689-1707. doi:10.1002/mds.21507
- Erro, R., Picillo, M., Amboni, M., Savastano, R., Scannapieco, S., Cuoco, S., . . . Barone, P. (2019). Comparing postural instability and gait disorder and akinetic-rigid subtyping of Parkinson disease and their stability over time. *European Journal of Neurology*, 26(9), 1212-1218. doi:10.1111/ene.13968
- Falck, R. S., Davis, J. C., & Liu-Ambrose, T. (2017). What is the association between sedentary behaviour and cognitive function? A systematic review. *British Journal of Sports Medicine*, 51(10), 800-811. doi:10.1136/bjsports-2015-095551
- Falck, R. S., Landry, G. J., Best, J. R., Davis, J. C., Chiu, B. K., & Liu-Ambrose, T. (2017). Cross-sectional relationships of physical activity and sedentary behavior with cognitive function in older adults with probable mild cognitive impairment. *Physical therapy*, 97(10), 975-984. doi:10.1093/ptj/pzx074
- Farina, E., Gattellaro, G., Pomati, S., Magni, E., Perretti, A., Cannata, A., . . . Mariani, C. (2000). Researching a differential impairment of frontal functions and explicit memory in early Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 7(3), 259-267. doi:10.1046/j.1468-1331.2000.00066.x
- Fauth, E. B., Schwartz, S., Tschanz, J. T., Østbye, T., Corcoran, C., & Norton, M. C. J. (2013). Baseline disability in activities of daily living predicts dementia risk even after controlling for baseline global cognitive ability and depressive symptoms. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(6), 597-606. doi:10.1002/gps.3865
- Fellows, R. P., & Schmitter-Edgecombe, M. (2019). Multimethod assessment of everyday functioning and memory abilities in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 33(2), 169. doi:10.1037/neu0000505
- Fisher, J. M., Hammerla, N. Y., Rochester, L., Andras, P., & Walker, R. W. (2016). Body-worn sensors in Parkinson's disease: Evaluating their acceptability to patients. *Telemedicine and e-Health*, 22(1), 63-69. doi:10.1089/tmj.2015.0026
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Foltynie, T., Brayne, C. E., Robbins, T. W., & Barker, R. A. J. B. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *127(3)*, 550-560.

- Ford, E. S., & Caspersen, C. J. (2012). Sedentary behaviour and cardiovascular disease: a review of prospective studies. *International Journal of Epidemiology*, *41*(5), 1338-1353. doi:10.1093/ije/dys078
- Foster, E. R. (2014). Instrumental activities of daily living performance among people with Parkinson's disease without dementia. *American Journal of Occupational Therapy*, *68*(3), 353-362. doi:10.5014/ajot.2014.010330
- Giladi, N., & Nieuwboer, A. (2008). Understanding and treating freezing of gait in parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, *23*(S2), S423-S425. doi:10.1002/mds.21927
- Glönnegger, H., Beyle, A., Cerff, B., Gräber, S., Csoti, I., Berg, D., & Liepelt-Scarfone, I. (2016). The Multiple Object Test as a Performance Based Tool to Assess Cognitive Driven Activity of Daily Living Function in Parkinson's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *53*(4), 1475-1484. doi:10.3233/JAD-160173
- Glosser, G., Gallo, J., Duda, N., de Vries, J. J., Clark, C. M., & Grossman, M. (2002). Visual perceptual functions predict instrumental activities of daily living in patients with dementia. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *15*(3), 198-206.
- Godinho, C., Domingos, J., Cunha, G., Santos, A. T., Fernandes, R. M., Abreu, D., . . . Duffen, J. (2016). A systematic review of the characteristics and validity of monitoring technologies to assess Parkinson's disease. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, *13*(1), 24. doi:10.1186/s12984-016-0136-7
- Goldberg, T., Harvey, P., Devanand, D., Keefe, R., & Gomar, J. J. (2020). Development of an UPSA Short Form for Use in Longitudinal Studies in the Early Alzheimer's Disease Spectrum. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 1-5. doi:10.14283/jpad.2019.51
- Graessel, E., Viegas, R., Stemmer, R., Kuchly, B., Kornhuber, J., & Donath, C. (2009). The Erlangen Test of Activities of Daily Living: first results on reliability and validity of a short performance test to measure fundamental activities of daily living in dementia patients. *International Psychogeriatrics*, *21*(1), 103-112. doi:10.1017/S1041610208007710
- Grøntved, A., & Hu, F. B. (2011). Television viewing and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a meta-analysis. *Jama*, *305*(23), 2448-2455. doi:10.1001/jama.2011.812
- Grundy, E. M., & Murphy, M. (2018). Population aging in Europe. In J.-P. Michel, B. L. Beattie, F.C. Martin & J. D. Walston (Hersg.), *Oxford Textbook of Geriatric Medicine* (3. Aufl.)(S.11-17).Oxford: Oxford University Press.
- Hariz, G. M., & Forsgren, L. (2011). Activities of daily living and quality of life in persons with newly diagnosed Parkinson's disease according to subtype of disease, and in comparison to healthy controls. *Acta Neurologica Scandinavica*, *123*(1), 20-27. doi:10.1111/j.1600-0404.2010.01344.x
- Helmerhorst, H. H. J., Brage, S., Warren, J., Besson, H., & Ekelund, U. (2012). A systematic review of reliability and objective criterion-related validity of physical activity questionnaires. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, *9*(1), 103. doi:10.1186/1479-5868-9-103
- Hely, M. A., Reid, W. G., Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement disorders*, *23*(6), 837-844. doi:10.1002/mds.21956
- Higginson, C. I., Lanni, K., Sigvardt, K. A., & Disbrow, E. A. (2013). The contribution of trail making to the prediction of performance-based instrumental activities of daily living in Parkinson's disease without dementia. *Journal of clinical and*

- experimental neuropsychology*, 35(5), 530-539.
doi:10.1080/13803395.2013.798397
- Hindmarch, I., Leffeld, H., de Jongh, P., & Erzigkeit, H. (1998). The Bayer activities of daily living scale (B-ADL). *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 9(Suppl. 2), 20-26. doi:10.1159/000051195
- Hobson, P., & Meara, J. J. M. D. (2004). Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *19(9)*, 1043-1049.
- Holden, S. K., Medina, L. D., Hoyt, B., Sillau, S. H., Berman, B. D., Goldman, J. G., . . . Kluger, B. M. (2018). Validation of a performance-based assessment of cognitive functional ability in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 33(11), 1760-1768. doi:10.1002/mds.27487
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 55(3), 181-184. doi:10.1136/jnnp.55.3.181
- Hughes, T., Ross, H., Mindham, R., & Spokes, E. (2004). Mortality in Parkinson's disease and its association with dementia and depression. *Acta Neurologica Scandinavica*, 110(2), 118-123. doi:10.1111/j.1600-0404.2004.00292.x
- Iakovakis, D., Hadjidimitriou, S., Charisis, V., Bostantzopoulou, S., Katsarou, Z., & Hadjileontiadis, L. J. (2018). Touchscreen typing-pattern analysis for detecting fine motor skills decline in early-stage Parkinson's disease. *Scientific reports*, 8(1), 7663. doi:10.1038/s41598-018-25999-0
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *%J Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 79(4), 368-376. doi:10.1136/jnnp.2007.131045
- Jankovic, J., & Kapadia, A. S. (2001). Functional decline in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 58(10), 1611-1615. doi:10.1001/archneur.58.10.1611
- Janvin, C. C., Larsen, J. P., Aarsland, D., & Hugdahl, K. (2006). Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 21(9), 1343-1349. doi:10.1002/mds.20974
- Kadastik-Eerme, L., Muldmaa, M., Lilles, S., Rosenthal, M., Taba, N., & Taba, P. (2016). Nonmotor features in Parkinson's disease: what are the most important associated factors? *Parkinson's Disease, 2016*. doi:10.1155/2016/4370674
- Kalbe, E., Calabrese, P., Kohn, N., Hilker, R., Riedel, O., Wittchen, H.-U., . . . Kessler, J. (2008). Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism and Related Disorders*, 14(2), 93-101. doi:10.1016/j.parkreldis.2007.06.008
- Kempen, G. I., Steverink, N., Ormel, J., & Deeg, D. J. (1996). The assessment of ADL among frail elderly in an interview survey: self-report versus performance-based tests and determinants of discrepancies. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 51(5), P254-P260. doi:10.1093/geronb/51b.5.p254
- Kensinger, E. A., Shearer, D. K., Locascio, J. J., Growdon, J. H., & Corkin, S. (2003). Working memory in mild Alzheimer's disease and early Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 17(2), 230. doi: 10.1037/0894-4105.17.2.230
- Kim, H.-S., Cheon, S.-M., Seo, J.-W., Ryu, H.-J., Park, K.-W., & Kim, J. W. (2013). Nonmotor symptoms more closely related to Parkinson's disease: comparison with normal elderly. *Journal of the Neurological Sciences*, 324(1-2), 70-73. doi:10.1016/j.jns.2012.10.004

- Koster, A., Caserotti, P., Patel, K. V., Matthews, C. E., Berrigan, D., Van Domelen, D. R., . . . Harris, T. B. (2012). Association of sedentary time with mortality independent of moderate to vigorous physical activity. *PloS one*, 7(6), e37696. doi:10.1371/journal.pone.0037696
- Krishnan, S., Sarma, G., Sarma, S., & Kishore, A. (2011). Do nonmotor symptoms in Parkinson's disease differ from normal aging? *Movement disorders*, 26(11), 2110-2113. doi:10.1002/mds.23826
- Kudlicka, A., Hindle, J. V., Spencer, L. E., & Clare, L. (2018). Everyday functioning of people with Parkinson's disease and impairments in executive function: a qualitative investigation. *Disability and Rehabilitation*, 40(20), 2351-2363. doi:10.1080/09638288.2017.1334240
- Larsen, J. P., Dalen, I., Pedersen, K. F., & Tysnes, O.-B. (2017). The natural history of depressive symptoms in patients with incident Parkinson's disease: a prospective cohort study. *Journal of Neurology*, 264(12), 2401-2408. doi:10.1007/s00415-017-8638-1
- Larson, E. B., & Wang, L. (2004). Exercise, aging, and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 18(2), 54-56. doi:10.1097/01.wad.0000126615.70030.70
- Larsson, V., Torisson, G., & Londos, E. (2018). Relative survival in patients with dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *PloS one*, 13(8). doi:10.1371/journal.pone.0202044
- Lawrence, B. J., Gasson, N., Kane, R., Bucks, R. S., & Loftus, A. M. (2014). Activities of daily living, depression, and quality of life in Parkinson's disease. *PloS one*, 9(7). doi:10.1371/journal.pone.0102294
- Lawson, R. A., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Breen, D. P., Khoo, T. K., Williams-Gray, C. H., . . . Burn, D. J. (2017). Stability of mild cognitive impairment in newly diagnosed Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 88(8), 648-652. doi:10.1136/jnnp-2016-315099
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The gerontologist*, 9(3_Part_1), 179-186.
- Lee, H. M., & Koh, S.-B. (2015). Many faces of Parkinson's disease: non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Journal of movement disorders*, 8(2), 92. doi:10.14802/jmd.15003
- Lee, M.-T., Jang, Y., & Chang, W.-Y. (2019). How do impairments in cognitive functions affect activities of daily living functions in older adults? *PloS one*, 14(6), e0218112. doi:10.1371/journal.pone.0218112
- Lee, R. S. C., Hermens, D. F., Porter, M. A., & Redoblado-Hodge, M. A. (2012). A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode major depressive disorder. *Journal of affective disorders*, 140(2), 113-124. doi:10.1016/j.jad.2011.10.023
- Lee, W.-J., Chang, Y.-Y., Lin, J.-J., Sung, Y.-F., Li, J.-Y., Wang, S.-J., . . . Tsai, C.-H. (2014). Comparison of activities of daily living impairments in Parkinson's disease patients as defined by the Pill Questionnaire and assessments by neurologists. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85(9), 969-973. doi:10.1136/jnnp-2013-306381
- Leung, P.-M., Ejupi, A., van Schooten, K. S., Aziz, O., Feldman, F., Mackey, D. C., . . . Robinovitch, S. N. (2017). Association between sedentary behaviour and physical, cognitive, and psychosocial status among older adults in assisted living. *BioMed research international*, 2017. doi:10.1155/2017/9160504
- Levin, B. E., Katzen, H. L., Klein, B., & Llabre, M. L. (2000). Cognitive decline affects subject attrition in longitudinal research. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 22(5), 580-586. doi:10.1076/1380-3395(200010)22:5;1-9;FT580

- Levy, G., Jacobs, D. M., Tang, M. X., Côté, L. J., Louis, E. D., Alfaró, B., . . . Marder, K. (2002). Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 17(6), 1221-1226. doi:10.1002/mds.10280
- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., . . . Weintraub, D. (2011). MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Movement disorders*, 26(10), 1814-1824. doi:10.1002/mds.23823
- Liu, G., Locascio, J. J., Corvol, J.-C., Boot, B., Liao, Z., Page, K., . . . Trisini-Lipsanopoulos, A. (2017). Prediction of cognition in Parkinson's disease with a clinical-genetic score: a longitudinal analysis of nine cohorts. *The Lancet Neurology*, 16(8), 620-629. doi:10.1016/S1474-4422(17)30122-9
- Loewenstein, D. A., Argüelles, S., Bravo, M., Freeman, R. Q., Argüelles, T., Acevedo, A., & Eisdorfer, C. (2001). Caregivers' judgments of the functional abilities of the Alzheimer's disease patient: a comparison of proxy reports and objective measures. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 56(2), P78-P84. doi:10.1093/geronb/56.2.P78
- Loprinzi, P. D., Danzl, M. M., Ulanowski, E., & Paydo, C. (2018). A pilot study evaluating the association between physical activity and cognition among individuals with Parkinson's disease. *Disability and Health Journal*, 11(1), 165-168. doi:10.1016/j.dhjo.2017.05.004
- Luck, T., Luppá, M., Angermeyer, M., Villringer, A., König, H.-H., & Riedel-Heller, S. (2011). Impact of impairment in instrumental activities of daily living and mild cognitive impairment on time to incident dementia: results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged. *Psychological Medicine*, 41(5), 1087-1097. doi:10.1017/S003329171000142X
- Luck, T., Luppá, M., Wiese, B., Maier, W., van den Bussche, H., Eisele, M., . . . Pentzek, M. (2012). Prediction of incident dementia: impact of impairment in instrumental activities of daily living and mild cognitive impairment—results from the German study on ageing, cognition, and dementia in primary care patients. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(11), 943-954. doi:10.1097/JGP.0b013e31825c09bc
- Luttenberger, K., Reppermund, S., Schmiedeberg-Sohn, A., Book, S., & Graessel, E. (2016). Validation of the Erlangen test of activities of daily living in persons with mild dementia or mild cognitive impairment (ETAM). *BMC Geriatrics*, 16(1), 111. doi:10.1186/s12877-016-0271-9
- Luttenberger, K., Schmiedeberg, A., & Gräbel, E. (2012). Activities of daily living in dementia: revalidation of the E-ADL test and suggestions for further development. *BMC Psychiatry*, 12(1), 208. doi:10.1186/1471-244X-12-208
- Maeshima, S., Itakura, T., Nakagawa, M., Nakai, K., & Komai, N. (1997). Visuospatial impairment and activities of daily living in patients with Parkinson's disease: a quantitative assessment of the cube-copying task. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 76(5), 383-388. doi:10.1097/00002060-199709000-00007
- Maetzler, W., Domingos, J., Sruļijes, K., Ferreira, J. J., & Bloem, B. R. (2013). Quantitative wearable sensors for objective assessment of Parkinson's disease. *Movement disorders*, 28(12), 1628-1637. doi:10.1002/mds.25628
- Mansbach, W. E., MacDougall, E. E., & Rosenzweig, A. S. (2012). The Brief Cognitive Assessment Tool (BCAT): A new test emphasizing contextual memory, executive functions, attentional capacity, and the prediction of instrumental activities of daily

- living. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 34(2), 183-194. doi:10.1080/13803395.2011.630649
- Marder, K., Tang, M., Cote, L. J., Stern, Y., & Mayeux, R. P. (1995). The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease.
- Marshall, G. A., Rentz, D. M., Frey, M. T., Locascio, J. J., Johnson, K. A., Sperling, R. A., & Initiative, A. s. D. N. (2011). Executive function and instrumental activities of daily living in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 300-308. doi:10.1016/j.jalz.2010.04.005
- Martin, R. C., Triebel, K. L., Kennedy, R. E., Nicholas, A. P., Watts, R. L., Stover, N. P., . . . Marson, D. C. (2013). Impaired financial abilities in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism and Related Disorders*, 19(11), 986-990. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.06.017
- Martinez-Martin, P. (2013). Dementia in Parkinson's disease: usefulness of the pill questionnaire. *Movement disorders*, 28(13), 1832-1837. doi:10.1002/mds.25649
- Martínez-Martín, P., Forjaz, M. J., Frades-Payo, B., Rusinol, A. B., Fernández-García, J. M., Benito-León, J., . . . Catalán, M. J. (2007). Caregiver burden in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 22(7), 924-931. doi:10.1002/mds.21355
- Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., Kurtis, M. M., Chaudhuri, K. R., & Group, N. V. (2011). The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Movement disorders*, 26(3), 399-406. doi:10.1002/mds.23462
- Martyr, A., & Clare, L. (2012). Executive function and activities of daily living in Alzheimer's disease: a correlational meta-analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 33(2-3), 189-203. doi:10.1159/000338233
- McCann, H., Stevens, C. H., Cartwright, H., & Halliday, G. M. (2014). α -Synucleinopathy phenotypes. *Parkinsonism & related disorders*, 20, S62-S67. doi:10.1016/S1353-8020(13)70017-8
- Meyer, A.-M., Evenson, K. R., Couper, D. J., Stevens, J., Pereria, M. A., & Heiss, G. (2008). Television, physical activity, diet, and body weight status: the ARIC cohort. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 5(1), 68. doi:10.1186/1479-5868-5-68
- Millán-Calenti, J. C., Tubío, J., Pita-Fernández, S., González-Abraldes, I., Lorenzo, T., Fernández-Arruty, T., & Maseda, A. (2010). Prevalence of functional disability in activities of daily living (ADL), instrumental activities of daily living (IADL) and associated factors, as predictors of morbidity and mortality. *Archives of gerontology and geriatrics*, 50(3), 306-310. doi:10.1016/j.archger.2009.04.017
- Moore, D. J., Palmer, B. W., Patterson, T. L., & Jeste, D. V. (2007). A review of performance-based measures of functional living skills. *Journal of psychiatric research*, 41(1-2), 97-118. doi:10.1016/j.jpsychires.2005.10.008
- Muslimović, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 65(8), 1239-1245. doi:10.1212/01.wnl.0000180516.69442.95
- Nakazawa, A., Nakamura, K., Kitamura, K., & Yoshizawa, Y. (2012). Association between activities of daily living and mortality among institutionalized elderly adults in Japan. *Journal of epidemiology*, 22(6), 501-507. doi:10.2188/jea.JE20110153
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., . . . Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x

- Nygård, L. (2003). Instrumental activities of daily living: a stepping-stone towards Alzheimer's disease diagnosis in subjects with mild cognitive impairment? *Acta Neurologica Scandinavica*, *107*, 42-46. doi:10.1034/j.1600-0404.107.s179.8.x
- Palavra, N. C., Naismith, S. L., & Lewis, S. J. (2013). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a review of current concepts. *Neurology Research International*, *2013*. doi:10.1155/2013/576091
- Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Tysnes, O.-B., & Alves, G. (2017). Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease: a 5-year population-based study. *Neurology*, *88*(8), 767-774. doi:10.1212/WNL.0000000000003634
- Pellicano, C., Benincasa, D., Pisani, V., Buttarelli, F. R., Giovannelli, M., & Pontieri, F. E. (2007). Prodromal non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Neuropsychiatric disease and treatment*, *3*(1), 145. doi:10.2147/ndt.2007.3.1.145
- Penninx, B. W., Messier, S. P., Rejeski, W. J., Williamson, J. D., DiBari, M., Cavazzini, C., . . . Pahor, M. (2001). Physical exercise and the prevention of disability in activities of daily living in older persons with osteoarthritis. *Archives of Internal Medicine*, *161*(19), 2309-2316. doi:10.1001/archinte.161.19.2309
- Peres, K., Chrysostome, V., Fabrigoule, C., Orgogozo, J., Dartigues, J., & Barberger-Gateau, P. (2006). Restriction in complex activities of daily living in MCI: impact on outcome. *Neurology*, *67*(3), 461-466. doi:10.1212/01.wnl.0000228228.70065.f1
- Pérès, K., Helmer, C., Amieva, H., Orgogozo, J. M., Rouch, I., Dartigues, J. F., & Barberger-Gateau, P. (2008). Natural history of decline in instrumental activities of daily living performance over the 10 years preceding the clinical diagnosis of dementia: a prospective population-based study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *56*(1), 37-44. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01499.x
- Pernecky, R., Pohl, C., Sorg, C., Hartmann, J., Tomic, N., Grimmer, T., . . . Kurz, A. (2006). Impairment of activities of daily living requiring memory or complex reasoning as part of the MCI syndrome. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *21*(2), 158-162. doi:10.1002/gps.1444
- Pfeffer, R. I., Kurosaki, T. T., Harrah Jr, C., Chance, J. M., & Filios, S. (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journal of gerontology*, *37*(3), 323-329. doi:10.1093/geronj/37.3.323
- Pfeiffer, H. C. V., Løkkegaard, A., Zoetmulder, M., Friberg, L., & Werdelin, L. (2014). Cognitive impairment in early-stage non-demented Parkinson's disease patients. *Acta Neurologica Scandinavica*, *129*(5), 307-318. doi:10.1111/ane.12189
- Pfeiffer, R. F. (2016). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, *22*, S119-S122. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.09.004
- Pirogovsky, E., Martinez-Hannon, M., Schiehser, D. M., Lessig, S. L., Song, D. D., Litvan, I., & Filoteo, J. V. (2013). Predictors of performance-based measures of instrumental activities of daily living in nondemented patients with Parkinson's disease. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *35*(9), 926-933. doi:10.1080/13803395.2013.838940
- Pirogovsky, E., Schiehser, D. M., Obtera, K. M., Burke, M. M., Lessig, S. L., Song, D. D., . . . Filoteo, J. V. (2014). Instrumental activities of daily living are impaired in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, *28*(2), 229. doi:10.1037/neu0000045
- Pirogovsky, E., Woods, S. P., Filoteo, J. V., & Gilbert, P. E. (2012). Prospective memory deficits are associated with poorer everyday functioning in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *18*(6), 986-995. doi:10.1017/S1355617712000781

- Plasqui, G., & Westerterp, K. R. (2007). Physical activity assessment with accelerometers: an evaluation against doubly labeled water. *Obesity, 15*(10), 2371-2379. doi:10.1038/oby.2007.281
- Poewe, W., Gauthier, S., Aarsland, D., Leverenz, J., Barone, P., Weintraub, D., . . . Dubois, B. (2008). Diagnosis and management of Parkinson's disease dementia. *International journal of clinical practice, 62*(10), 1581-1587. doi:10.1111/j.1742-1241.2008.01869.x
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., . . . Lang, A. E. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders, 30*(12), 1591-1601. doi:10.1002/mds.26424
- Prince, S. A., Adamo, K. B., Hamel, M. E., Hardt, J., Gorber, S. C., & Tremblay, M. (2008). A comparison of direct versus self-report measures for assessing physical activity in adults: a systematic review. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity, 5*(1), 56. doi:0.1186/1479-5868-5-56
- Ramanan, S., & Kumar, D. (2013). Prospective memory in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society, 19*(10), 1109-1118. doi:10.1017/S1355617713001045
- Rasovska, H., & Rektorova, I. (2011). Instrumental activities of daily living in Parkinson's disease dementia as compared with Alzheimer's disease: relationship to motor disability and cognitive deficits: a pilot study. *Journal of the Neurological Sciences, 310*(1-2), 279-282. doi:10.1016/j.jns.2011.07.048
- Razani, J., Casas, R., Wong, J. T., Lu, P., Alessi, C., & Josephson, K. (2007). Relationship between executive functioning and activities of daily living in patients with relatively mild dementia. *Applied Neuropsychology, 14*(3), 208-214. doi:10.1080/09084280701509125
- Reijnders, J. S., Ehrt, U., Weber, W. E., Aarsland, D., & Leentjens, A. F. (2008). A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Movement disorders, 23*(2), 183-189. doi:10.1002/mds.21803
- Reppermund, S., Brodaty, H., Crawford, J., Kochan, N., Draper, B., Slavin, M., . . . Sachdev, P. (2013). Impairment in instrumental activities of daily living with high cognitive demand is an early marker of mild cognitive impairment: the Sydney Memory and Ageing Study. *Psychological Medicine, 43*(11), 2437-2445. doi:10.1017/S003329171200308X
- Rodríguez-Bailón, M., Montoro-Membila, N., Garcia-Morán, T., Arnedo-Montoro, M. L., & Funes Molina, M. J. (2015). Preliminary cognitive scale of basic and instrumental activities of daily living for dementia and mild cognitive impairment. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology, 37*(4), 339-353. doi:10.1080/13803395.2015.1013022
- Roll, E. E., Giovannetti, T., Libon, D. J., & Eppig, J. (2019). Everyday task knowledge and everyday function in dementia. *Journal of neuropsychology, 13*(1), 96-120. doi:10.1111/jnp.12135
- Rosenberg, D. E., Bellettiere, J., Gardiner, P. A., Villarreal, V. N., Crist, K., & Kerr, J. (2015). Independent associations between sedentary behaviors and mental, cognitive, physical, and functional health among older adults in retirement communities. *Journals of Gerontology. Series A, Biomedical Sciences and Medical Sciences, 71*(1), 78-83. doi:10.1093/gerona/glv103
- Rosenthal, E., Brennan, L., Xie, S., Hurtig, H., Milber, J., Weintraub, D., . . . Siderowf, A. (2010). Association between cognition and function in patients with Parkinson disease with and without dementia. *Movement disorders, 25*(9), 1170-1176. doi:10.1002/mds.23073

- Sabbagh, M. N., Lahti, T., Connor, D., Caviness, J. N., Shill, H., Vedders, L., . . . Evidente, V. (2007). Functional ability correlates with cognitive impairment in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24(5), 327-334. doi:10.1159/000108340
- Schapira, A. H., Chaudhuri, K. R., & Jenner, P. (2017). Non-motor features of Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(7), 435. doi:10.1038/nrn.2017.62
- Schmiedeberg-Sohn, A., Graessel, E., & Luttenberger, K. (2015). A direct performance test for assessing activities of daily living in patients with Mild Degenerative Dementia: the Development of the ETAM and preliminary results. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 5(1), 74-84. doi:10.1159/000369550
- Schrag, A., Hovris, A., Morley, D., Quinn, N., & Jahanshahi, M. (2006). Caregiver-burden in Parkinson's disease is closely associated with psychiatric symptoms, falls, and disability. *Parkinsonism and Related Disorders*, 12(1), 35-41. doi:10.1016/j.parkreldis.2005.06.011
- Schrag, A., Jahanshahi, M., & Quinn, N. (2000). What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 69(3), 308-312. doi:10.1136/jnnp.69.3.308
- Schrag, A., Siddiqui, U. F., Anastasiou, Z., Weintraub, D., & Schott, J. M. (2017). Clinical variables and biomarkers in prediction of cognitive impairment in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: a cohort study. *The Lancet Neurology*, 16(1), 66-75. doi:10.1016/S1474-4422(16)30328-3
- Shulman, L. M., Pretzer-Aboff, I., Anderson, K. E., Stevenson, R., Vaughan, C. G., Gruber-Baldini, A. L., . . . Weiner, W. J. (2006). Subjective report versus objective measurement of activities of daily living in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 21(6), 794-799. doi:10.1002/mds.20803
- Sofi, F., Valecchi, D., Bacci, D., Abbate, R., Gensini, G. F., Casini, A., & Macchi, C. (2011). Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Journal of internal medicine*, 269(1), 107-117. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02281.x
- Song, R., Grabowska, W., Park, M., Osypiuk, K., Vergara-Diaz, G., Bonato, P., . . . Macklin, E. (2017). The impact of Tai Chi and Qigong mind-body exercises on motor and non-motor function and quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism and Related Disorders*, 41, 3-13. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.05.019
- Starkstein, S. E., Preziosi, T. J., Bolduc, P. L., & Robinson, R. G. (1990). Depression in Parkinson's disease. *Journal of Nervous and Mental Disease*. doi:10.1097/00005053-199001000-00005
- Sveinbjornsdottir, S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry*, 139, 318-324. doi:10.1111/jnc.13691
- Tavakol, M., & Dennick, R. (2011). Making sense of Cronbach's alpha. *International journal of medical education*, 2, 53. doi:10.5116/ijme.4dfb.8dfd
- Teixeira-Machado, L., Araújo, F. M., Cunha, F. A., Menezes, M., Menezes, T., & Melo DeSantana, J. (2015). Feldenkrais method-based exercise improves quality of life in individuals with Parkinson's disease: a controlled, randomized clinical trial. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 21(1), 8-14. doi:10.1016/j.jpain.2015.01.471
- Tekin, S., Fairbanks, L. A., O'Connor, S., Rosenberg, S., & Cummings, J. L. (2001). Activities of daily living in Alzheimer's disease: neuropsychiatric, cognitive, and medical illness influences. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 9(1), 81-86. doi:10.1097/00019442-200102000-00013

- Teng, E., Becker, B. W., Woo, E., Cummings, J. L., & Lu, P. H. (2010). Subtle deficits in instrumental activities of daily living in subtypes of mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *30*(3), 189-197. doi:10.1159/000313540
- Terashi, H., Mitoma, H., Yoneyama, M., & Aizawa, H. (2017). Relationship between amount of daily movement measured by a triaxial accelerometer and motor symptoms in patients with Parkinson's disease. *Applied Sciences*, *7*(5), 486. doi:10.3390/app7050486
- Terashi, H., Taguchi, T., Ueta, Y., Mitoma, H., & Aizawa, H. (2019). Association of daily physical activity with cognition and mood disorders in treatment-naive patients with early-stage Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 1-8. doi:10.1007/s00702-019-02085-x
- Teulings, H.-L., Contreras-Vidal, J. L., Stelmach, G. E., & Adler, C. H. (1997). Parkinsonism reduces coordination of fingers, wrist, and arm in fine motor control. *Experimental neurology*, *146*(1), 159-170. doi:10.1006/exnr.1997.6507
- Thenganatt, M. A., & Jankovic, J. (2014). Parkinson disease subtypes. *JAMA neurology*, *71*(4), 499-504. doi:10.1001/jamaneurol.2013.6233
- Thorp, A. A., Owen, N., Neuhaus, M., & Dunstan, D. W. (2011). Sedentary behaviors and subsequent health outcomes in adults: a systematic review of longitudinal studies, 1996–2011. *American Journal of Preventive Medicine*, *41*(2), 207-215. doi:10.1016/j.amepre.2011.05.004
- Tison, F., Barberger-Gateau, P., Dubroca, B., Henry, P., & Dartigues, J. F. (1997). Dependency in parkinson's disease: A population-based survey in nondemented elderly subjects. *Movement disorders*, *12*(6), 910-915. doi:doi.org/10.1002/mds.870120612
- Tomaszewski Farias, S., Cahn-Weiner, D. A., Harvey, D. J., Reed, B. R., Mungas, D., Kramer, J. H., & Chui, H. (2009). Longitudinal changes in memory and executive functioning are associated with longitudinal change in instrumental activities of daily living in older adults. *The Clinical Neuropsychologist*, *23*(3), 446-461. doi:10.1080/13854040802360558
- Toot, S., Swinson, T., Devine, M., Challis, D., & Orrell, M. (2017). Causes of nursing home placement for older people with dementia: a systematic review and meta-analysis. *International Psychogeriatrics*, *29*(2), 195-208. doi:10.1017/S1041610216001654
- Tremblay, M. S., Aubert, S., Barnes, J. D., Saunders, T. J., Carson, V., Latimer-Cheung, A. E., . . . Chinapaw, M. J. (2017). Sedentary behavior research network (SBRN)—terminology consensus project process and outcome. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, *14*(1), 75. doi:10.1186/s12966-017-0525-8
- Tysnes, O.-B., & Storstein, A. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, *124*(8), 901-905. doi:10.1007/s00702-017-1686-y
- van Alphen, H. J., Volkers, K. M., Blankevoort, C. G., Scherder, E. J., Hortobágyi, T., & van Heuvelen, M. J. (2016). Older adults with dementia are sedentary for most of the day. *PloS one*, *11*(3), e0152457. doi:10.1371/journal.pone.0152457
- Van Beijsterveldt, C., Van Boxtel, M., Bosma, H., Houx, P., Buntinx, F., & Jolles, J. (2002). Predictors of attrition in a longitudinal cognitive aging study:: The Maastricht Aging Study (MAAS). *Journal of Clinical Epidemiology*, *55*(3), 216-223. doi:10.1016/S0895-4356(01)00473-5
- Vance, D. E., Wadley, V. G., Ball, K. K., Roenker, D. L., & Rizzo, M. (2005). The effects of physical activity and sedentary behavior on cognitive health in older adults.

- Journal of aging and physical activity*, 13(3), 294-313. doi:10.1097/01376517-200808000-00008
- Vaughan, L., & Giovanello, K. (2010). Executive function in daily life: Age-related influences of executive processes on instrumental activities of daily living. *Psychology and aging*, 25(2), 343. doi:10.1037/a0017729
- von Campenhausen, S., Bornschein, B., Wick, R., Bötzel, K., Sampaio, C., Poewe, W., . . . Dodel, R. (2005). Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology*, 15(4), 473-490. doi:10.1016/j.euroneuro.2005.04.007
- Walton, C. C., Shine, J. M., Hall, J. M., O'Callaghan, C., Mowszowski, L., Gilat, M., . . . Lewis, S. J. (2015). The major impact of freezing of gait on quality of life in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 262(1), 108-115. doi:10.1007/s00415-014-7524-3
- Wanigatunga, A. A., Di, J., Zipunnikov, V., Urbaneck, J. K., Kuo, P.-L., Simonsick, E. M., . . . Schrack, J. A. (2019). Association of Total Daily Physical Activity and Fragmented Physical Activity With Mortality in Older Adults. *JAMA network open*, 2(10), e1912352-e1912352. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.12352
- Weintraub, D., Simuni, T., Caspell-Garcia, C., Coffey, C., Lasch, S., Siderowf, A., . . . Chahine, L. M. (2015). Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. *Movement disorders*, 30(7), 919-927. doi:10.1002/mds.26170
- Williams-Gray, C., Foltynie, T., Brayne, C., Robbins, T., & Barker, R. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, 130(7), 1787-1798. doi:10.1093/brain/awm111
- Wilmot, E. G., Edwardson, C. L., Achana, F. A., Davies, M. J., Gorely, T., Gray, L. J., . . . Biddle, S. J. (2012). Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 55(11), 2895-2905. doi:10.1007/s00125-013-2842-z
- Witjas, T., Kaphan, E., Azulay, J., Blin, O., Ceccaldi, M., Pouget, J., . . . Chérif, A. A. (2002). Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology*, 59(3), 408-413. doi:10.1212/WNL.59.3.408
- Woods, S. P., Weinborn, M., Velnoweth, A., Rooney, A., & Bucks, R. S. (2012). Memory for intentions is uniquely associated with instrumental activities of daily living in healthy older adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(1), 134-138. doi:10.1017/S1355617711001263
- Xu, J., Gong, D., Man, C., & Fan, Y. (2014). Parkinson's disease and risk of mortality: meta-analysis and systematic review. *Acta Neurologica Scandinavica*, 129(2), 71-79. doi:10.1111/ane.12201
- Xu, Y., Yang, J., & Shang, H. (2016). Meta-analysis of risk factors for Parkinson's disease dementia. *Translational neurodegeneration*, 5(1), 11. doi:10.1186/s40035-016-0058-0

5. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich zuerst bei allen Studienteilnehmern bedanken, die mich durch ihr motiviertes Mitwirken an den Forschungsstudien bei meiner Doktorarbeit unterstützt haben. Herzlichen Dank!

Mein besonderer Dank gilt auch meiner Betreuerin PD Dr. Inga Liepelt-Scarfone ohne deren konstruktive Anregungen und Unterstützung der Abschluss dieser Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

Außerdem möchte ich Frau Prof. Dr. Jennifer Svaldi danken für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Einen herzlichen Dank möchte ich auch meinen Kolleginnen aussprechen, die mich auf diesem Weg begleitet haben und mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen!

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinen Freunden und meiner Familie bedanken für die guten Zusprüche, die Schultern zum Anlehnen, die offenen Ohren und weil sie einfach immer für mich da sind!

6. Anhang

Publikation 1:

A time-economic screening tool for activities of daily living function in Parkinson's disease dementia

P. Sulzer, L. Liebig, I. Csoti, E. Graessel, I. Wurster, D. Berg & I. Liepelt-Scarfone

Publikation 2:

Assessment of cognitive-driven performance-based activities of daily living dysfunction in Parkinson's Disease

P. Sulzer, A. Bäumer, H. G. Hoang, S. Becker, H. D. Lönneker, E. Graessel & I. Liepelt-Scarfone

Publikation 3:

Home-based physical behavior in late stage Parkinson's disease dementia: Differences between cognitive subtypes

B. Cerff, W. Maetzler, P. Sulzer, M. Kampmeyer, J. Prinzen, M. A. Hobert, D. Blum, R. van Lummel, S. Del Din, S. Gräber, D. Berg & I. Liepelt-Scarfone

Publikation 4:

Cognitive impairment and sedentary behavior predict sickness and mortality in a prospective longitudinal Parkinson's disease study

P. Sulzer, S. Gräber, E. Schaeffer, R. van Lummel, D. Berg, W. Maetzler & I. Liepelt-Scarfone

A time-economic Screening Tool for Activities of daily living Function in Parkinson's Disease Dementia

Patricia Sulzer ^{a,b°}, Luise Liebig ^{a,b°}, Ilona Csoti ^c, Elmar Graessel ^d, Isabel Wurster ^{a,b},
Daniela Berg ^e, and Inga Liepelt-Scarfone ^{a,b*}

^aDepartment of Neurodegenerative Diseases, Hertie Institute for Clinical Brain Research, Tübingen, Germany; ^bGerman Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Tübingen, Germany; ^cDepartment of Neurology, Gertrudis Hospital, Leun-Biskirchen, Germany; ^dDepartment for Psychiatry and Psychotherapy, Center for Health Services Research in Medicine, University Clinic Erlangen, Germany; ^eDepartment of Neurology, Christian-Albrechts-University of Kiel, Germany

*Corresponding author:

Inga Liepelt-Scarfone
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tuebingen
inga.liepelt@uni-tuebingen.de

°These authors contributed equally to this work

Abstract

Instruction: In Parkinson's disease (PD), activities of daily living (ADL) impairment is crucial for diagnosis of dementia (PDD). Performance-based tests are promising tools to discriminate between different levels of cognitive impairment in PD, however the value of those tests for diagnosis of PDD is only sparsely investigated. Therefore, we evaluated the novel Erlangen Test of Activities of Daily Living (E-ADL), a time-economic performance-based ADL test, in PD.

Method: In this cross-sectional study, 40 PD patients with normal cognition (PD-NC), 45 patients with mild cognitive impairment (PD-MCI) and 21 patients with PDD were assessed with a comprehensive ADL and cognitive test battery.

Results: Interrater reliability ($r_s=.86$) indicated high consistency of the standardized E-ADL scoring system between raters. The E-ADL correlated significantly with other tests of ADL function ($p<.01$), highest with an alternative performance-based ADL test ($r_s=.51$), and lowest with self-ratings and a physician rated scale. The E-ADL was also associated with cognitive impairment ($p<.01$), but also with motor impairment and mood. A stepwise regression model verified, that the E-ADL ($p=.006$) was an independent predictor of PDD (88.7% accuracy), in addition to motor impairment explaining 49.6% of variance. ROC curve analysis of the E-ADL revealed an area under the curve of 0.78, a specificity of 77%, and a sensitivity of 67% for diagnosis PDD.

Conclusions: The standardized, easy and quick to administer E-ADL showed acceptable levels of reliability, and validity in PD and might therefore be a suitable test to support diagnosis of PDD in the clinical daily routine.

Keywords: Parkinson's disease; performance-based assessment; cognition; dementia; activities of daily living

Introduction

In addition to the characteristic motor symptoms of Parkinson's disease (PD), a variety of non-motor symptoms - particularly cognitive decline - contribute to PD patients' well-being and quality of life (Chen & Tsai, 2010). In this context, cognitive decline is an important predictor of increasing dependency in daily life (Bjornestad, Tysnes, Larsen, & Alves, 2016; Macleod & Counsell, 2016). While about 33% of patients experience mild cognitive impairment (PD-MCI) at the time of PD diagnosis (Santangelo et al., 2015), between 78% and 83% develop Parkinson's disease dementia (PDD) within the disease course (Aarsland, Andersen, Larsen, & Lolk, 2003; Hely, Reid, Adena, Halliday, & Morris, 2008).

Activities of daily living (ADL) are multistep activities which are necessary parts of everyday life. ADL functions are generally classified as either basic or instrumental ADL (Law, 1993). Basic ADL include fundamental tasks of independent living, such as body hygiene, getting dressed, and ingestion. In contrast, instrumental ADL are those that require people to interact with their environment. Those tasks include complex functions, such as handling finances, using public transport, or going shopping. In contrast to PD-MCI and as a core feature of the disease state, PDD patients' ADL are substantially affected, which lowers their health-related quality of life and leads to an increased risk of nursing home placement and mortality (Bjornestad, Pedersen, Tysnes, & Alves, 2017). To justify PDD diagnosis, ADL impairment must be primarily caused by cognitive and not by motor disabilities (Emre et al., 2007). Since PDD unavoidably leads to patients' dependency on caregivers, it is essential to develop diagnostic tools for the valid and early diagnosis of PDD. However, objective cognition-related ADL assessments are difficult to conduct, since motor function often interferes with ratings (Rosenthal et al., 2010). Moreover, traditionally ADL instruments are questionnaires, which are self- or caregiver-reported. Although these scales are quick and economical to apply, they are limited in their objectivity. Questionnaire results have shown that PDD patients rated their ADL abilities as less impaired than did their caregivers (Christ et al., 2013). Emotional factors may also influence responses (Kempen, Steverink, Ormel, & Deeg, 1996). It is difficult to assess ADL through self-reported questionnaires when some PD patients may not be fully aware of their deficits (Leritz, Loftis, Crucian, Friedman, & Bowers, 2004; Shulman et al., 2006), this might be especially true for PDD patients.

Performance-based tests - in which patients' ADL performance on a selected number of hands-on tasks is evaluated by trained investigators - represent an effective alternative to questionnaires (Moore, Palmer, Patterson, & Jeste, 2007). Few performance-based tests are currently available to assess cognitive related ADL function in PD. First results indicate that they can distinguish between the performances of different cognitive PD subtypes (Giovannetti et al., 2012; Glonnegger et al., 2016; Holden et al., 2018; Pirogovsky et al., 2014). However, most of these tests show severe limitations for the application of cognitive-driven ADL assessments in the daily clinical routine.

They are either time consuming (Giovannetti et al., 2012), focus solely on single aspects of ADL impairment (Martin et al., 2013), or are at least partly affected by motor function (Higginson, Lanni, Sigvardt, & Disbrow, 2013). Moreover, the diagnostic value for PDD and its early stages are not well investigated. To support diagnosis of PDD in the clinical daily routine an easy to administer performance-based test is needed, economic in time and costs.

The E-ADL is a performance-based test that has the potential to be implemented in clinical daily routine as it is quick to administer and is standardized in evaluation. It was originally designed and validated to assess cognitive-driven ADL impairment in Alzheimer's disease (AD), and found to be able to differentiate between moderate and severe dementia (Graessel et al., 2009; Luttenberger, Schmiedeberg, & Gräbel, 2012). The purpose of the current project was to evaluate whether the E-ADL is able to assess ADL function associated with cognitive impairment in PD. We hypothesize that the E-ADL is an independent predictor of the cognitive status especially PDD, and therefore has a high impact on the valid diagnosis of PDD in the clinical setting.

Material and Methods

Patients

For this cross-sectional study, 106 patients with idiopathic PD were either consecutively recruited or participated in a previous study in a follow-up session and additionally performed the ADL measurements. Inclusion criteria were: PD diagnosed according to the United Kingdom Brain Bank criteria (Hughes, Daniel, Kilford, & Lees, 1992); age above 50 years; and a score ≥ 18 points on the Mini-Mental State Examination (MMSE, (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975)). The MMSE cut-off for study inclusion was recommended by the local ethical committee to ensure patients' ability to give informed consent and to perform the comprehensive neuropsychological test battery. Patients with other neurological diseases affecting the central nervous system, those who had undergone deep brain stimulation, and those with a history of drug or alcohol abuse were excluded from participation. The study was approved by the ethics committee of the University of Tübingen (no. 121/2009BO2) and was performed according to the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. All participants were able to and gave written informed consent for study participation.

Cognitive Assessment and Diagnosis

A comprehensive neuropsychological test battery was applied to determine patients' cognitive status (see S1 Table for details). According to test results, patients were classified as PD with no cognitive impairment (PD-NC), PD-MCI, or PDD. PD-MCI was diagnosed as recommended by the Level-II consensus guidelines (Litvan et al., 2012), at least two neuropsychological subtests were carried out

within each cognitive domain. A test performance below 1.5 standard deviations of the population mean, according to the handbooks, was set as a cut-off for cognitive impairment. PD-MCI was diagnosed if a patient scored below the cut-off in at least two tests within one domain or across multiple domains, while ADL function was determined not to substantially affect the patient's daily life. Diagnosis of PDD was based on (i) neuropsychological test results with impairment in at least two domains and (ii) significant ADL impairment assessed by a neuropsychologist/physician in a personalized interview as recommended by Emre et al. (2007).

Measures

Erlangen Test of Activities of Daily Living (E-ADL)

The E-ADL is a performance-based assessment to evaluate patients' abilities in their everyday activities (Graessel et al., 2009). The test consists of five tasks relevant for daily living: (1) pouring a drink; (2) cutting a piece of bread; (3) opening a little cupboard; (4) washing hands; and (5) tying a bow. Only objects essential to achieve the specific task were presented to the patients. For each task, standardized instructions were given; for example, for "pouring a drink", the instructions were: "Mr/Mrs..., please open the bottle and fill the glass to the mark." Performance was evaluated in terms of the completion of all sequences necessary to fulfill the action, with a maximal item score of six and a total possible score of 30 points. For detailed information about the E-ADL application and scoring see Luttenberger et al. (2012).

Other ADL measures

Convergent validity was evaluated by comparing the E-ADL with additional ADL assessments:

- Multiple Objects Test (MOT, (Glönnegger et al., 2016)) is an assessment similar to the E-ADL as it is also a performance-based test. On the basis of five error categories, the total number of errors over five tasks is counted.
- Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part II (UPDRS-II), administered and rated by residents of the local university hospital, evaluates basic ADL and motor aspects of functions of daily living, such as eating and getting dressed.
- Schwab & England Activities of Daily Living (S&E) scale (Schwab, England, Poskanzer, & Young, 1969) measures the percentage of daily living independence in PD patients as determined by an experienced neurologist.
- Lawton Instrumental Activities of Daily Living scale (Lawton-IADL, (Lawton & Brody, 1970)), both self- and caregiver-rated, provides information about independence in daily life.

Measures of motor dysfunction, global cognition, and behavioral disturbance

To assess to what extent the E-ADL assess motor, cognitive and behavioral symptoms, the following tests were applied:

- UPDRS-III, including the Hoehn & Yahr Scale score, conducted by residents of the local university hospital to evaluate severity of motor dysfunction.
- Mini-Mental State Examination (MMSE, (Folstein et al., 1975)), a screening tool to assess global cognitive state.
- Beck Depression Inventory (BDI, (Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961)), to register patients' self-reported signs of depression.
- Neuropsychiatric Inventory (NPI), a questionnaire conducted as an interview with the patient's caregiver (usually a close family member), to assess behavioral domains associated with dementia (e.g. hallucinations, agitation) (Cummings et al., 1994).

Study procedure

All assessments were conducted in one day and all patients were in the ON stage during the administration. After providing informed consent, patients' demographic data, medical history, and medication (specified by the levodopa equivalent dose, LEDD) were recorded. Subsequently, the UPDRS-II and III, the Hoehn & Yahr Scale, and the S&E scale were administered prior to or shortly after the cognitive assessment by a neurologist experienced in the PD field. They were blinded to the cognitive diagnosis. The neuropsychological test battery, the E-ADL, and the MOT were conducted by trained clinicians and supervised by a neuropsychologist experienced in the field of movement disorders. Rating of the E-ADL was performed by three independent raters who split the sample among themselves; additionally, a separate rater evaluated the E-ADL of all participants. All raters were also blinded to the cognitive diagnosis. The NPI, Lawton-IADL and BDI were assessed at the end of the visit.

Statistical procedure

All statistical analyses were carried out using IBM SPSS Statistics Version 23. Confidence intervals of the correlations were calculated on the Psychometrica website (<https://www.psychometrica.de/korrelation.html>). Non-parametric statistical analyses were used. Demographic and clinical characteristics of study groups (PD-NC, PD-MCI and PDD) were compared with the Kruskal-Wallis or the Chi-squared test as appropriate. Negative and positive correlation coefficients were interpreted as follows: $0 \leq r_s \leq 0.29$, negligible correlation; $0.30 \leq r_s \leq 0.49$, low association; $0.50 \leq r_s \leq 0.69$, moderate correlation; $0.70 \leq r_s \leq 0.89$, high correlation; $r_s \geq 0.90$ very high correlation (Mukaka, 2012). Cohen's f was used to calculate effect sizes with the following interpretation: $|f| \leq 0.10$, small effect; $|f| \leq 0.25$, medium effect; $|f| \geq 0.40$, large effect (Cohen, 1988).

For assessment of reliability, inter-rater reliability (r_s), item-total correlations (correlation between an individual item and the E-ADL total score, r_{it}) and inter-item correlation were calculated by use of the intraclass correlation and Spearman's rank correlation. The item difficulty score provides information about the median achieved score in relation to the possible score. As the E-ADL is a multi-staged assessment, item difficulty for multi-staged items (p_m) was calculated according to the following formula:

$$p_m = \frac{\text{achieved item score}}{\text{max. possible item score}} \times 100$$

The mean score was preferred to the median for this analysis, since the median score would not have portrayed subtle differences between items. The internal consistency of the E-ADL scale was evaluated using Cronbach's alpha (α) coefficient to further analyze reliability of the E-ADL.

To determine convergent and discriminant validity, all items and the E-ADL total score were correlated (Spearman's rank correlation) with the assessments mentioned above. We hypothesized moderate to high correlations between the E-ADL total score and the performance-based MOT and low to moderate correlations associations between the E-ADL total score and other ADL assessments and the MMSE. Negligible correlations were expected between motor and behavioral measures. Criterion validity was evaluated with an ordinal regression analysis (logit), with the E-ADL total scores or individual item scores as dependent variables. As the independent variable, the cognitive group (PD-NC, PD-MCI & PDD) was included as a dummy variable, with the PD-NC group as reference group. Age, disease duration, UPDRS-III score, and BDI score were considered as covariates. Furthermore, a Receiver Operating Characteristic (ROC) curve was applied to determine the cut-off score for the E-ADL which distinguishes non-demented patients (PD-NC & PD-MCI) from those with PDD with optimized sensitivity and specificity. Additionally, positive and negative Likelihood Ratios were calculated.

A stepwise binary regression was conducted to identify the predictive value of the E-ADL score in term of cognitive outcome (demented vs. non-demented), among other PD-related characteristics. In addition to the E-ADL total score, age, UPDRS-III score, and BDI score were also included as variables.

To evaluate whether motor impairment influences E-ADL performance, patients were subdivided post-hoc into quartiles using the UPDRS-III scores (median 28, range: 7-55). The first quartile represents the lowest UPDRS-III scores and the fourth the highest scores. For patients with high UPDRS-III values (UPDRS-III quartile 3 and 4), MMSE total scores of patients with normal and abnormal E-ADL performance, according to the cut-off in the ROC analysis, were compared. In addition, Spearman's rank correlation coefficients were calculated to analyze the association between the E-ADL and MMSE total score within each UPDRS-III quartile.

Results

Demographic and clinical characteristics of study sample.

Median age of the 106 PD patients was 71 (54-89, 61.3% males) years with a median disease duration of six (1–22) years. According to their neuropsychological profile, the total sample was divided into 40 (37.7%) patients with PD-NC, 45 (42.5%) with PD-MCI, and 21 (19.8%) with PDD. Characteristics of the total cohort as well as study subgroups are listed in Table 1.

Item characteristics

Inter-rater reliability (IRR)

IRR was highest for the E-ADL total score ($r_s=.86$, CI: .79-.91), although single test items between raters were also moderately-to-highly correlated (see Table 2).

Internal consistency

Cronbach's α for the E-ADL total score was .31, suggesting heterogeneity among test items. To further evaluate the internal consistency of the E-ADL, individual test items were correlated with one another. The highest correlation was found between the items "tying a bow" and "pouring a drink" ($r_s=.22$, CI: .03-.39). The lowest correlations were detected between the items "opening a lock" and "pouring a drink"/ "cutting a piece of bread" (both $r_s=-.02$, CI: -.21-.17). The median correlation for all items was 0.10.

Item-total correlation

All item-total correlations fell below .30 (Table 2), indicating only a minimal overlap of one individual item with the rest of the test. The highest correlation was found between the item "tying a bow" and the total of all other items ($r_{it} = .24$, CI: .05-.41).

Item difficulty

Calculating item difficulty (p_m) showed that most patients scored high on all tested items ($p_m=94.7\%$). While "pouring a drink" was the item with the lowest difficulty (mean achieved score was 97.7%), "tying a bow" was the most difficult item to reach the full score. However, the mean achieved score of this item fell 9.7% below the possible maximum score, indicating that the item was generally feasible and easy to perform for most patients.

Associations of the EADL to motor, mood, cognitive, and other ADL measurements

Tests assessing mood and ADL function correlated significantly with the E-ADL total score (see Table 3 for details), with the highest correlation found between the performance-based test MOT and E-ADL ($r_s=.51$; $p<.01$). Analyses revealed a positive correlation with the MMSE score ($r_s=.44$; CI:

.27-.58, Table 3), suggesting that a higher cognitive status was associated with better ADL function. In S2 Table further correlations with the E-ADL and neuropsychological tests are displayed. More severe motor impairment (UPDRS-III, $r_s=-.40$) and depressive symptoms ($r_s=-.34$) were also found to be significantly related to lower test performance on the E-ADL.

Diagnostic value of the E-ADL for cognitive impairment in PD

Ordinal regression analysis revealed lower E-ADL total scores in the PDD group (Odds: .29; 95% CI: .09-.98) compared to the PD-NC group (Wald $\chi^2(1)=3.97$; 95% CI: -2.44--0.02, $p=.046$), but performance of PD-MCI and PD-NC patients did not differ significantly (Wald $\chi^2(1)=0.36$, 95% CI: -1.10-0.59, $p=.55$). When single items were considered, the PDD group had lower values (Odds: .06; 95% CI: .01-.35) than patients classified as PD-NC (Wald $\chi^2(1)=9.33$, 95% CI: -4.76- -1.04, $p=.002$) on only one item, "opening a lock".

As E-ADL performance of PD-NC and PD-MCI patients could not be distinguished, both groups were pooled for further analysis and tested against the PDD group. The ROC analysis revealed an E-ADL total score of 28 (area under the curve .78; 95% CI: .66-.90, $p<.001$) as a cut-off for PDD, with a sensitivity of 67% and a specificity of 77%. Positive and negative Likelihood ratios were 2.91 and 0.43, respectively. The stepwise binary logistic regression analysis revealed a high classification accuracy of PDD (88.7%) among the PD group. Both the E-ADL ($p=.006$) and UPDRS-III ($p<.001$) score were independent predictors of PDD status, explaining 49.6% (Nagelkerke R^2 , Cohen's $f = 0.99$) of variance. Age at investigation ($p=.06$) and BDI ($p=.76$) score were not associated significantly with PDD diagnosis.

Post-hoc analysis

When dividing the sample by UPDRS-III quartiles, patients with higher UPDRS-III scores, represented by quartile three (median: 31.5, range: 29-36) and four (43, 38-55), had a tendency for longer disease durations (Kruskal-Wallis test: $p=.002$). This was most prominent when comparing the first and the second quartiles to the fourth individually (Mann-Whitney test $p\leq.002$). In total, 17.86% ($n=5$) of patients in the first quartile had an abnormal E-ADL score, 11.54% ($n=3$) in the second, 57.69% ($n=15$) in the third, and 42.31% ($n=11$) in the fourth quartile. Between-group comparisons of PD patients with a normal and abnormal E-ADL (score ≤ 28) performance differed significantly in the MMSE in both the third ($p=.02$) and fourth UPDRS-III quartiles ($p=.002$), with lower cognitive function in those patients with lower E-ADL scores. Correlations between the E-ADL and MMSE confirmed significant associations between ADL and cognition in patients with severe motor performance (UPDRS-III quartile three: $r_s=.49$; quartile four: $r_s=.64$).

Discussion

ADL function worsens over the course of PD, reflecting both motor and non-motor impairment (Rosenthal et al., 2010). Although performance-based tests provide an objective evaluation of patients' ADL function indicative of dementia (Moore et al., 2007), to date, only a few of these tests have been validated in PD. Unfortunately, they are often uneconomical in time and material, or are insufficiently sensitive for PDD diagnosis (Giovannetti et al., 2012; Martin et al., 2013; van Eimeren, 2014). However, results from these performance-based tests support their benefit for future clinical use, as most are able to distinguish between different stages of cognitive impairment in PD (Giovannetti et al., 2012; Glonnegger et al., 2016; Holden et al., 2018; Pirogovsky et al., 2014). The standardized E-ADL takes an average of eight minutes to complete (Graessel et al., 2009) and is easy to administer. Thus, we evaluated the objectivity, reliability, and validity of the E-ADL for the assessment of ADL function related to cognitive impairment and dementia in a large PD sample. We assumed that the E-ADL would demonstrate sufficient validity to distinguish PDD from non-demented PD patients. Our results indicate that the test is well-suited for diagnosis of PDD, but items are too easy to assess ADL impairment associated with mild cognitive impairment, a putative prodromal stage of dementia in PD.

High inter-rater reliability indicated good objectivity of the total score and sub-items of the E-ADL in our sample. Therefore, it can now be stated that E-ADL ratings showed a high consistency between different raters (Graessel et al., 2009; Luttenberger et al., 2012). The internal consistency of the E-ADL suggests that all five items measure different aspects of ADL function with little overlap.

Item-total correlations, assessed as part of the reliability analysis, revealed low values around 0.20; the item "tying a bow" reached the highest discrimination accuracy with a score of 0.24. Therefore, our results are not consistent with reports by Luttenberger et al. (2012), who identified moderate score values of around 0.50 for most items in AD patients. In their study, the sample consisted of patients with mild, moderate, and severe dementia while the current study investigated PD patients with no cognitive impairment, PD-MCI, and early stage PDD. We may have revealed higher item-total correlation coefficients in our study due to the fact that PD patients with milder cognitive deficits were included into the analysis.

This can be supported when considering the item difficulties, which were all above 90% in the current study, indicating that most patients scored full points on all items and thus, items were too easy to perform. The item "tying a bow" was the most difficult item, and also the item found to best correspond with the E-ADL total score (highest item-total correlation). Luttenberger et al. (2012) also reported relatively low item difficulty for their sample of patients with mild cognitive impairment (MCI) and AD. Although the easiest and most difficult items were the same for both studies, overall scores were lower in the AD cohort.

Association to motor, mood, cognitive, and other ADL measurements

Spearman's rho correlation coefficient revealed that the E-ADL is associated in a moderate range ($0.36 \leq r_s \leq 0.51$) with all other four ADL assessments applied, but highest with the MOT a more time-consuming performance-based ADL test. This result seems unsurprising given that both tests are performance-based and contained overlapping items.

Furthermore, significant correlations were detected between the UPDRS-III and BDI score and the E-ADL. In contrast to AD patients, whose E-ADL results can mainly be ascribed to their cognitive loss (Luttenberger et al., 2012), E-ADL scores of PD patients seem to at least partially reflect motor performance as well. On the other hand, the logistic regression model verified that both motor severity and ADL impairment predicted status of PDD independently in our sample, showing that the EADL is a useful tool to further increase diagnostic accuracy in the clinical daily routine. Worsening of cognition and likelihood of PDD are especially increased in late stages of the disease course (Hely et al., 2008), where Parkinsonian symptoms are fully developed. Postural instability and gait disorder motor type both increase the risk of developing PDD (Alves, Larsen, Emre, Wentzel-Larsen, & Aarsland, 2006). Therefore, it is possible that the association of motor impairment and the E-ADL is caused by cognitive status, especially by coinciding severe motor and cognitive impairment in patients with PDD. In the post-hoc analysis, we were able to show that even patients with more severe motor symptoms (quartiles three and four) were unimpaired in the E-ADL, verifying that the E-ADL is not necessarily prone to motor symptoms. In patients with more severe motor impairment, those scoring below the E-ADL cut-off had lower cognitive function, assessed by the MMSE. This supports our assumption that cognitive decline, rather than the motor impairment, leads to lowered E-ADL values. These findings are further affirmed by the significant correlations between the E-ADL and MMSE in the third and fourth UPDRS-III quartiles. When comparing disease durations between the UPDRS-III quartiles, we found significantly longer durations for the fourth quartile with the most severe motor impairment. Therefore, we conclude that the likelihood of both cognitive worsening and more severe motor impairment is modulated by patients' disease duration, indirectly affecting the association between motor performance and the E-ADL score. Even if we cannot completely rule out that E-ADL performance is not affected by motor function, our data argues for a primary influence of cognition on E-ADL function.

ADL impairment caused by cognitive deterioration is the most important diagnostic key feature for differentiating between PD-MCI and PDD (Emre et al., 2007). Thus far, associations between ADL function and attention (Bronnick et al., 2006), visual memory (Uc et al., 2005), and executive functioning (Cahn et al., 1998) have been reported. We confirmed significant correlations between the E-ADL and the MMSE as a measure for global cognitive status and a range of other neuropsychological tests (for details see S2 Table).

Diagnostic accuracy of the E-ADL

Moreover, the E-ADL score is able to discriminate between PDD and non-demented patients with a sensitivity of 67% and a specificity of 77%. As expected, E-ADL performances of PD-NC and PD-MCI patients were comparable, as there is per definition no severe impairment of ADL in patients with PD-MCI. Thus, the E-ADL supports the classification of this group of individuals.

In recent studies, Glonnegger et al. (2016) found comparable values for diagnostic accuracy of the MOT for PDD in a heterogeneous PD sample (sensitivity 69%, specificity 81%), and Holden et al. (2018) were able to discriminate with the UCSD Performance-Based Skills Assessment (UPSA) with an even higher sensitivity (80%) and specificity (89%) compared to the E-ADL. However, these tests are either rather time consuming or include a more comprehensive error analysis which makes evaluation more complex. As the E-ADL only takes about 8 to 10 minutes and is standardized in evaluation, it seems to be more feasible for daily clinical routine compared to other performance-based tests.

Limitations

With a median of 29 of the E-ADL total score for the entire sample, it is clear that most patients were able to complete the E-ADL without any problems, which might be an indicator for a ceiling effect. As the E-ADL only assesses basic ADL functions, it is likely that mild dementia cannot be detected with this test which would require more difficult tasks. Therefore, we cannot recommend the E-ADL for the diagnosis of instrumental ADL dysfunction in the prodromal stage of dementia. Studies have shown that some PD-MCI patients already show instrumental ADL (Pirogovsky et al., 2014), which cannot be detected with the E-ADL. As most PD-MCI and PD-NC patients scored high in this test, we conclude that the E-ADL is not sensitive for the detection of first signs of ADL impairment associated with PD-MCI but provides a valuable diagnostic tool for PDD.

Although every investigator was trained and supervised by an experienced neuropsychologist, we are unable to exclude influences by varying investigators. Also, differing visit times could have influenced results. It is also important to mention that three individual raters split the sample among themselves, while one further rater evaluated all samples. We cannot exclude that the three differing raters followed one consensus in evaluating the E-ADL and this might have influenced IRR. Furthermore, there was no assessment and analyses of a retest reliability, therefore, we cannot be sure whether the E-ADL performance and ratings are reproducible. Even though these are limitations in the methodical approach for a validation, they indicate that the E-ADL will have the potential to produce stable ratings in the clinical setting.

Conclusions

The E-ADL provides good objectivity and validity for the diagnosis of PDD and has therefore a high potential to increase diagnostic accuracy for PDD in a clinical setting. However, the E-ADL might not be able to predict cognitive decline before PDD. For clinical use the test could be shortened as the item “pouring a drink” was too easy for most subjects and we assume that discriminatory power of the E-ADL might arise with a shorter version. This assumption and the current results should be re-validated in a larger longitudinal PD cohort, including a higher number of patients with PDD at different dementia stages.

Acknowledgments

We would like to thank all of our patients for their contribution to this effort. We would also like to acknowledge the help of all further investigators involved in this study.

No special funding was obtained.

Disclosure of interest

No potential conflict of interest was reported by the authors.

References

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., & Lolk, A. J. A. o. n. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *60*(3), 387-392.
- Alves, G., Larsen, J. P., Emre, M., Wentzel-Larsen, T., & Aarsland, D. (2006). Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders, 21*(8), 1123-1130. doi:10.1002/mds.20897
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry, 4*(6), 561-571. doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
- Bjornestad, A., Pedersen, K. F., Tysnes, O.-B., & Alves, G. (2017). Clinical milestones in Parkinson's disease: A 7-year population-based incident cohort study. *Parkinsonism & related disorders*. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.05.025
- Bjornestad, A., Tysnes, O.-B., Larsen, J. P., & Alves, G. (2016). Loss of independence in early Parkinson disease A 5-year population-based incident cohort study. *Neurology, 87*(15), 1599-1606. doi:10.1212/WNL.0000000000003213
- Bronnick, K., Ehr, U., Emre, M., De Deyn, P. P., Wesnes, K., Tekin, S., & Aarsland, D. (2006). Attentional deficits affect activities of daily living in dementia-associated with Parkinson's

- disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(10), 1136-1142. doi:10.1136/jnnp.2006.093146
- Cahn, D. A., Sullivan, E. V., Shear, P. K., Pfefferbaum, A., Heit, G., & Silverberg, G. (1998). Differential contributions of cognitive and motor component processes to physical and instrumental activities of daily living in Parkinson's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 13(7), 575-583. doi:10.1093/arclin/13.7.575
- Chen, S.-Y., & Tsai, S.-T. (2010). The epidemiology of Parkinson's disease. *Tzu Chi Medical Journal*, 22(2), 73-81. doi:10.1016/S1016-3190(10)60044-4
- Christ, J. B., Berger, M. F., Riedl, E., Prakash, D., Csoti, I., Molt, W., . . . Liepelt-Scarfone, I. (2013). How precise are activities of daily living scales for the diagnosis of Parkinson's disease dementia? A pilot study. *Parkinsonism & related disorders*, 19(3), 371-374. doi:10.1016/j.parkreldis.2012.11.004
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. (2nd). New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers, Hillsdale.
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44(12), 2308-2308. doi:10.1212/WNL.44.12.2308
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., . . . Gauthier, S. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(12), 1689-1707. doi:10.1002/mds.21507
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Giovannetti, T., Britnell, P., Brennan, L., Siderowf, A., Grossman, M., Libon, D. J., . . . Seidel, G. A. (2012). Everyday action impairment in Parkinson's disease dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(05), 787-798. doi:10.1017/S135561771200046X
- Glönnegger, H., Beyle, A., Cerff, B., Gräber, S., Csoti, I., Berg, D., & Liepelt-Scarfone, I. (2016). The Multiple Object Test as a Performance Based Tool to Assess Cognitive Driven Activity of Daily Living Function in Parkinson's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 53(4), 1475-1484. doi:10.3233/JAD-160173
- Graessel, E., Viegas, R., Stemmer, R., Küchly, B., Kornhuber, J., & Donath, C. (2009). The Erlangen Test of Activities of Daily Living: first results on reliability and validity of a short performance test to measure fundamental activities of daily living in dementia patients. *International Psychogeriatrics*, 21(1), 103-112. doi:10.1017/S1041610208007710
- Hely, M. A., Reid, W. G., Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. J. M. d. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *23(6)*, 837-844.
- Higginson, C. I., Lanni, K., Sigvardt, K. A., & Disbrow, E. A. (2013). The contribution of trail making to the prediction of performance-based instrumental activities of daily living in Parkinson's disease without dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 35(5), 530-539. doi:10.1080/13803395.2013.798397
- Holden, S. K., Medina, L. D., Hoyt, B., Sillau, S. H., Berman, B. D., Goldman, J. G., . . . Kluger, B. M. (2018). Validation of a performance-based assessment of cognitive functional ability in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. doi:10.1002/mds.27487
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 55(3), 181-184. doi:10.1136/jnnp.55.3.181
- Kempen, G. I., Steverink, N., Ormel, J., & Deeg, D. J. (1996). The assessment of ADL among frail elderly in an interview survey: self-report versus performance-based tests and determinants of discrepancies. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 51(5), P254-P260. doi:10.1093/geronb/51B.5.P254
- Law, M. (1993). Evaluating activities of daily living: directions for the future. *American Journal of Occupational Therapy*, 47(3), 233-237.
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1970). Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Nursing Research*, 19(3), 278.

- Leritz, E., Loftis, C., Crucian, G., Friedman, W., & Bowers, D. (2004). Self-awareness of deficits in Parkinson disease. *Clin Neuropsychol*, *18*(3), 352-361. doi:10.1080/1385404049052412
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., . . . Williams-Gray, C. H. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement disorders*, *27*(3), 349-356. doi:10.1002/mds.24893
- Luttenberger, K., Schmiedeberg, A., & Gräbel, E. (2012). Activities of daily living in dementia: revalidation of the E-ADL test and suggestions for further development. *BMC Psychiatry*, *12*(1), 208. doi:10.1186/1471-244X-12-208
- Macleod, A. D., & Counsell, C. E. (2016). Predictors of functional dependency in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *31*(10), 1482-1488. doi:10.1002/mds.26751
- Martin, R. C., Triebel, K. L., Kennedy, R. E., Nicholas, A. P., Watts, R. L., Stover, N. P., . . . Marson, D. C. (2013). Impaired financial abilities in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism & related disorders*, *19*(11), 986-990. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.06.017
- Moore, D. J., Palmer, B. W., Patterson, T. L., & Jeste, D. V. (2007). A review of performance-based measures of functional living skills. *Journal of psychiatric research*, *41*(1-2), 97-118. doi:10.1016/j.jpsychires.2005.10.008
- Mukaka, M. M. (2012). A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Medical Journal*, *24*(3), 69-71.
- Pirogovsky, E., Schiehser, D. M., Obtera, K. M., Burke, M. M., Lessig, S. L., Song, D. D., . . . Filoteo, J. V. (2014). Instrumental activities of daily living are impaired in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, *28*(2), 229. doi:10.1037/neu0000045
- Rosenthal, E., Brennan, L., Xie, S., Hurtig, H., Milber, J., Weintraub, D., . . . Siderowf, A. (2010). Association between cognition and function in patients with Parkinson disease with and without dementia. *Movement Disorders*, *25*(9), 1170-1176. doi:10.1002/mds.23073
- Santangelo, G., Vitale, C., Picillo, M., Moccia, M., Cuoco, S., Longo, K., . . . Pellecchia, M. T. (2015). Mild cognitive impairment in newly diagnosed Parkinson's disease: a longitudinal prospective study. *Parkinsonism & related disorders*, *21*(10), 1219-1226. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.08.024
- Schwab, R. S., England, A. C., Poskanzer, D. C., & Young, R. R. (1969). Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *Jama*, *208*(7), 1168-1170.
- Shulman, L. M., Pretzer-Aboff, I., Anderson, K. E., Stevenson, R., Vaughan, C. G., Gruber-Baldini, A. L., . . . Weiner, W. J. (2006). Subjective report versus objective measurement of activities of daily living in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *21*(6), 794-799. doi:10.1002/mds.20803
- Uc, E., Rizzo, M., Anderson, S., Qian, S., Rodnitzky, R., & Dawson, J. (2005). Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology*, *65*(12), 1907-1913. doi:10.1212/01.wnl.0000191565.11065.11
- van Eimeren, T. (2014). Is the Pill Questionnaire useless? Your move, MDS Task Force. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *85*(9), 949. doi:10.1136/jnnp-2013-307040

Table 1

Demographic and clinical characteristics of study groups

Variable	Total sample	PD-NC	PD-MCI	PDD	<i>p</i> -value
Number (%)	106 (100)	40 (37.7)	45 (42.5)	21 (19.8)	-
Male gender (%) ^a	61.3	57.5	55.6	81.0	.12
Age (years)	71 (54–89)	70 (57–82)	70 (54–89)	73 (65–87)	.007**
Education (years)	12 (6–21)	12 (8–19)	12 (8–21)	11 (6–20)	.07
Disease duration (years)	6 (1–22)	5 (1–17)	8 (1–19)	11 (3–22)	.025*
LEDD	663 (100–2743)	630 (100–1880)	620 (100–2743)	710 (230–2020)	.42
Hoehn & Yahr (%) ^a					
1	7.5	15	4.4	0	
2	50.9	62.5	53.3	23.8	<.001**
3	29.2	20	35.6	33.3	
4	12.3	2.5	6.7	42.9	
UPDRS-III	28 (7–55)	23 (7–48)	27 (11–54)	41 (15–55)	<.001**
BDI	9 (0–39)	6 (0–24)	9 (0–30)	13 (3–39)	.002**
E-ADL	29 (20–30)	30 (25–30)	29 (22–30)	27 (20–30)	<.001**

If not otherwise indicated, values are presented as median and range (minimum-maximum). Comparison between all groups (PD-NC, PD-MCI & PDD) was performed with Kruskal-Wallis test or Chi-square test (^a) as appropriate. PD-NC: Parkinson's disease without cognitive impairment; PD-MCI: Parkinson's disease with mild cognitive impairment; PDD: Parkinson's disease with dementia; LEDD: Levodopa equivalent daily dose; UPDRS-III: Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III; BDI: Beck Depression Inventory. * $p < 0.05$. ** $p < 0.01$.

Table 2

Inter-rater reliability, item-total correlations and item difficulty of the E-ADL

E-ADL score	Inter-rater reliability r_s (95% CI)	Item-total correlations r_{it} (95% CI)	Item difficulty
E-ADL Total	.86* (.79 - .91)	-	94.70
-Pouring a drink	.79* (.70 - .86)	.19 (-.00 - .37)	97.67
-Cutting a piece of bread	.59* (.40 - .72)	.14 (-.05 - .32)	94.50
-Opening a lock	.52* (.35 - .65)	.10 (-.09 - .29)	95.33
-Washing hands	.55* (.39 - .68)	.18 (-.01 - .36)	95.67
-Tying a bow	.81* (.72 - .87)	.24 (.05 - .41)	90.33

CI = Confidence interval; E-ADL = Erlangen Test of Activities of Daily Living.

* Correlation coefficients with $p < 0.001$.

Table 3

Convergent validity between E-ADL and other activities of daily living assessments and discriminant validity between E-ADL and cognitive, motor, and behavioral scales

E-ADL score	MOT	UPDRS-II	Schwab & England	Lawton-IADL		MMSE	UPDRS-III	NPI	BDI
	Performance-based	Investigator-rated	Self-rated	Self-rated	Caregiver-rated	Investigator-rated	Investigator-rated	Caregiver-rated	Self-rated
E-ADL total	.51** (.35 - .64)	-.36** (-.52 - -.18)	.45** (.28 - .59)	.39** (.22 - .54)	.42** (.25 - .57)	.44** (.27 - .58)	-.40** (-.55 - -.23)	-.07 (-.26 - .12)	-.34** (-.50 - -.16)
-Pouring a drink	.36** (.18 - .52)	-.07 (-.26 - .12)	.12 (-.07 - .30)	.05 (-.14 - .24)	.11 (-.08 - .30)	.18 (-.01 - .36)	-.04 (-.23 - .15)	-.10 (-.29 - .09)	-.16 (-.34 - .03)
-Cutting a piece of bread	.16 (-.03 - .34)	-.27** (-.44 - -.08)	.14 (-.05 - .32)	.21* (.02 - .39)	.23* (.04 - .40)	.07 (-.12 - .26)	-.13 (-.31 - .06)	.02 (-.17 - .21)	-.04 (-.23 - .15)
-Opening a lock	.29** (.11 - .46)	-.10 (-.29 - .09)	.20* (.01 - .38)	.10 (-.09 - .29)	.13 (-.06 - .31)	.17 (-.02 - .35)	-.17 (-.35 - .02)	.01 (-.182 - .20)	-.15 (-.33 - .04)
-Washing hands	.33** (.15 - .49)	-.20 (-.38 - -.01)	.22* (.03 - .39)	.19 (.00 - .37)	.21* (.02 - .39)	.21* (.02 - .39)	-.23* (-.40 - -.04)	-.13 (-.31 - .06)	-.19 (-.37 - .00)
-Tying a bow	.27** (.08 - .44)	-.30** (-.46 - -.12)	.40** (.22 - .55)	.32** (.14 - .48)	.32** (.14 - .48)	.44** (.27 - .58)	-.36** (-.52 - -.18)	-.05 (-.24 - .14)	-.26* (-.43 - -.07)

E-ADL = Erlangen Test of Activities of Daily Living; MOT: Multiple Object Test; UPDRS-II: Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part II; Schwab & England: Schwab & England Activities of Daily Living Scale; Lawton-IADL: Lawton Instrumental Activities of Daily Living scale; MMSE: Mini-Mental State Examination; UPDRS-III: Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III; NPI: Neuropsychiatric Inventory; BDI: Beck's Depression Inventory.

* Correlation coefficients (95% confidence interval) with $p < 0.05$. ** Correlation coefficients with $p < 0.01$

S1 Table. Neuropsychological assessment applied for assignment of cognitive groups.

Assessments	Cognitive domains	Missing values	PD-NC	PD-MCI	PDD	<i>p</i> -value	<i>p</i> -value	<i>p</i> -value
		PD-NC/PD-MCI/PDD	<i>n</i> = 40	<i>n</i> = 45	<i>n</i> = 21	PD-NC vs. PD-MCI	PD-NC vs. PDD	PD-MCI vs PDD
<i>Tower of London Test</i>	Executive function	0/0/4	49 [4-99]	46 [0-100]	12 [0-42]	.63	<.001	<.001
<i>Consortium for the Registry for Alzheimer's Disease</i>								
- Verbal fluency*	Psychomotor speed	0/0/0	34 [3-88]	27 [3-90]	13 [0-50]	.50	.08	.15
- Boston Naming test*	Psychomotor speed	0/0/0	64 [7-92]	34 [0-92]	4 [0-95]	.099	.017	.15
- Word-list memory*	Memory	0/0/0	51 [1-98]	18 [0-97]	3 [0-50]	<.001	<.001	.09
- Word-list recall*	Memory	0/0/0	54 [7-97]	27 [1-99]	12 [0-66]	.007	.003	.20
- Word-list recognition*	Memory	0/0/0	74.5 [8-86]	62 [0-90]	10 [0-92]	.004	<.001	<.001
- Word-list intrusion*	Memory	0/0/0	56 [3-82]	24 [0-82]	4 [0-84]	.28	.36	.84
- Praxis*	Praxis	0/0/0	19.5 [0-90]	13 [0-90]	1 [0-86]	.19	.07	.30
- Praxis-Delay*	Praxis	0/0/0	50 [0-99]	12 [0-97]	2 [0-90]	.019	.026	.46
Trail Making Test, part A*	Psychomotor speed	0/0/0	64 [1-97]	27 [0-100]	1 [0-58]	<.001	<.001	.20
Trail Making Test, part B*	Executive function	0/0/0	77.5 [7-100]	31 [0-99]	0 [0-84]	.001	<.001	.016
<i>Wechsler Memory Scale Revised</i>								
- Digit Span forward	Executive function	0/0/0	76 [15-99]	53 [2-95]	28 [5-95]	.013	.001	.042
- Digit Span backward*	Executive function	0/0/0	60 [9-94]	27 [2-85]	13 [2-78]	<.001	<.001	.015
- Logical Memory I*	Memory	0/0/2	58.5 [3-98]	5 [0-98]	3 [1-65]	<.001	<.001	.81
- Logical Memory II*	Memory	0/0/2	48.5 [4-99]	9 [0-92]	5 [0-68]	<.001	<.001	.98
<i>Visual Object and Space Perception Battery</i>								
- Object decision*	Praxis	0/0/1	47.6 [7-100]	38.1 [0-91]	11.9 [2-72]	.004	.005	.32
<i>Nuernberger-Alters-Inventar</i>								
- Figure Test*	Executive function	0/0/1	65 [14-95]	56 [5-95]	17 [0-82]	.11	<.001	<.001
- Berlin Apraxia Test*	Executive function	0/0/2	37 [24-42]	33 [26-43]	30 [17-37]	.001	<.001	.009
<i>Testbattery of Attention</i>								
- Alertness without cue, Median RT*	Attention	2/9/5	22.5 [2-62]	12 [0-69]	2.5 [0-50]	.024	.015	.27
- Alertness with cue, Median RT*	Attention	2/9/4	22.5 [2-69]	7 [0-73]	8 [0-99]	.002	.008	.48
- Go-Nogo, Median RT*	Attention	0/0/2	66 [0-99]	27 [2-99]	10 [0-86]	.01	.01	.33
<i>Mini Mental State Examination</i>	Global cognition	0/0/0	29 [24-30]	27 [22-30]	24 [15-29]	.014	<.001	<.001

Values are given as median and range [Min-Max]. Median group performances are given in relation to the standardized values provided by the test manuals with lower values indicating poorer test performances. Only for the Berlin Apraxia Test and the Mini Mental State Examination raw data are presented. RT: Reaction time; PD-NC: Parkinson's disease patients with normal cognition; PD-MCI: Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment; PDD: Parkinson's disease patients with dementia. P-values were calculated using a dummy linear regression model. Age, disease duration, BDI, UPDRS-III score were applied as confounding variables.

* indicates tests which were used for classification of patients' cognitive status. The neuropsychological assessment was part of a former study. There is a partial overlap of participants in the former (*n*=60) and this study (*n*=46). However for this study, ADL measurements were assessed for all patients for the first time.

S2 Table. Neuropsychological assessments correlated with the E-ADL.

Assessments	Cognitive domains	n	E-ADL					Total score
			Pouring a drink	Cutting a piece of bread	Opening a lock	Washing hands	Tying a bow	
<i>Tower of London Test</i> [°]	Executive function	102	.06	.05	.07	.21*	.23*	.26**
<i>Consortium for the Registry for Alzheimer's Disease</i>								
- Verbal fluency (<i>z value</i>) [°]	Psychomotor speed	106	.25**	.09	.16	.21*	.23*	.31**
- Boston Naming test (<i>z value</i>) [°]	Psychomotor speed	106	.11	.01	.22*	.17	.13	.23*
- Word-list memory (<i>z value</i>) [°]	Memory	106	-.05	.04	.23*	.09	.18	.19
- Word-list recall (<i>z value</i>) [°]	Memory	106	-.02	.07	.13	.07	.08	.15
- Word-list recognition (<i>z value</i>) [°]	Memory	106	-.07	-.07	.12	-.01	.03	.03
- Word-list intrusion (<i>z value</i>) [°]	Memory	106	-.28**	-.13	.13	.18	-.29**	-.12
- Praxis (<i>z value</i>) [°]	Praxis	106	.10	.01	.33**	.20*	.19	.34*
- Praxis-Delay (<i>z value</i>) [°]	Praxis	106	.14	-.003	.33**	.13	.32**	.35**
Trail Making Test, part A (<i>z value</i>) [°]	Psychomotor speed	106	.19	.23*	.26**	.27**	.31**	.49**
Trail Making Test, part B (<i>z value</i>) [°]	Executive function	106	.11	.12	.23*	.26**	.34**	.42**
Trail Making Test, B/A (<i>z value</i>)	Executive function	88	.04	-.03	-.04	.05	.15	.03
<i>Wechsler Memory Scale Revised</i>								
- Digit Span forward (<i>percentile</i>)	Executive function	106	.13	.04	.16	.14	.17	.18
- Digit Span backward (<i>percentile</i>) [°]	Executive function	106	.01	.13	.10	.12	.13	.18
- Logical Memory I (<i>percentile</i>) [°]	Memory	104	.01	.15	.14	-.03	.21*	.21*
- Logical Memory II (<i>percentile</i>) [°]	Memory	104	.10	.18	.12	-.01	.28**	.31**
<i>Visual Object and Space Perception Battery</i>								
- Object decision (<i>percentile</i>) [°]	Praxis	105	.13	-.07	.22*	-.02	.32**	.25*
<i>Nuernberger-Alters-Inventar</i>								
- Figure Test (<i>percentile</i>) [°]	Executive function	105	.02	-.28	.17	.21*	.27**	.22*
- Berlin Apraxia Test (<i>raw value</i>) [°]	Executive function	104	.07	.14	.17	.12	.31**	.311**
<i>Testbattery of Attention</i>								
- Alertness without cue, Median RT (<i>percentile</i>) [°]	Attention	80	.11	.09	.08	-.07	.19	.11
- Alertness with cue, Median RT (<i>percentile</i>) [°]	Attention	81	-.31	.12	-.11	-.07	.04	.02
- Go-Nogo, Median RT (<i>percentile</i>) [°]	Attention	104	.01	.01	.25*	.13	.24*	.25*
<i>PANDA (raw value)</i>	Global cognition	103	.05	-.01	.38**	.16	.33**	.38**

Spearman rank correlations. E-ADL: Erlangen Test of Activities of Daily Living; RT: Reaction time. [°] indicates tests which were used for classification of patients' cognitive status. The neuropsychological assessment was part of a former study. There is a partial overlap of participants in the former ($n=60$) and this study ($n=46$). However for this study, ADL measurements were assessed for all patients for the first time.

* Correlation coefficients with $p<0.05$. ** Correlation coefficients with $p<0.01$.

Reprinted by permission from:

Cambridge University Press, Journal of the International Neuropsychological Society

Assessment of Cognitive-Driven Performance-Based Activities of Daily Living
Dysfunction in Parkinson's Disease

Patricia Sulzer, Alena Bäumer, Huong Giang Hoang, Sara Becker, Hannah Dorothea
Lönneker, Elmar Graessel & Inga Liepelt-Scarfone, 2019

**Assessment of cognitive-driven performance-based activities of daily living
dysfunction in Parkinson's Disease**

Patricia Sulzer^{a,b}, Alena Bäumer^{a,b}, Huong Giang Hoang^{a,b}, Sara Becker^{a,b}, Hannah Dorothea
Lönneker^{a,b}, Elmar Graessel^c & Inga Liepelt-Scarfone^{a,b*}

^aHertie Institute for Clinical Brain Research, Department of Neurodegenerative Diseases, University of
Tübingen, Tübingen, Germany

^bGerman Centre for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Tübingen, Germany

^cCenter for Health Services Research in Medicine, Department for Psychiatry and Psychotherapy,
University Clinic Erlangen, Germany

**Corresponding author:*

PD Dr. Inga Liepelt-Scarfone

Hoppe-Seyler-Str. 3

D-72076 Tübingen, Germany

Tel: +4970712980424

Fax: +497071294490

E-mail: inga.liepelt@uni-tuebingen.de

Word count:

Abstract: 247

Manuscript: 5091

Abstract

Objective: Parkinson's disease (PD) patients with mild cognitive impairment (PD-MCI) have an increased risk of developing dementia (PDD). As activities of daily living (ADL) impairment is mandatory for the diagnosis of PDD, assessing early signs of instrumental ADL (iADL) dysfunction, especially in PD-MCI, is essential. In PD, self- and caregiver-reported iADL performance is often confounded by motor dysfunction and mood. Objective and time-efficient performance-based measurements are needed to screen for cognitive-related iADL dysfunction. We evaluated the Erlangen Test of Activities of Daily Living in Mild Dementia and Mild Cognitive Impairment (ETAM) in PD and determined its value for characterizing a subgroup of PD-MCI patients with mild performance-based iADL impairment.

Methods: Twenty-one cognitively normal PD patients (PD-NC), 24 PD-MCI patients, and 18 healthy controls (HC) were analyzed. Assessments included the ETAM, a comprehensive neuropsychological test battery, iADL, mood, and motor measurements.

Results: PD-MCI patients scored significantly lower on the ETAM total score compared to PD-NC patients ($p=.002$), whereas HC and PD-NC patients did not statistically differ. No HC scored lower than 27 points (diagnostic cut-off for mild iADL impairment); only PD-MCI patients scored below this cut-off (29.2%) suggesting the ETAM is able to characterize a PD-MCI subgroup with early iADL impairment. PD-MCI patients below the cut-off were more impaired in the attention domain ($p=.04$).

Conclusions: The ETAM is a potentially valuable clinical assessment, able to detect first signs of iADL dysfunction in PD-MCI. Further studies in larger cohorts are needed to evaluate the prognostic ability for predicting PDD.

Keywords: Cognitive dysfunction, Neuropsychology, Attention, Cognition, Disease Progression, Neuropsychological Tests

Introduction

The risk of developing dementia in Parkinson's disease (PD) is six-fold higher than in the general population. About 80% of PD patients are diagnosed with PD dementia (PDD) within the disease course, especially in late stages of PD (Aarsland and Kurz 2010). PDD is often related to loss of quality of life, nursing home placement, caregiver burden, and mortality (Aarsland, Larsen, Tandberg, & Laake, 2000; de Lau, Verbaan, Marinus, & van Hilten, 2014; Leroi, McDonald, Pantula, & Harbishettar, 2012). Therefore, a valid assessment of first signs of PDD is crucial for an early intervention. About 27% of non-demented PD patients already show signs of mild cognitive impairment (PD-MCI) (Litvan et al., 2011) and PD-MCI diagnosis characterizes a potential transitional stage towards PDD. However, the progression of cognitive impairment within a short time is difficult to predict, as PD-MCI is a very heterogeneous phenomenon. As a result, the identification of a risk group among patients with PD-MCI based on the individual cognitive performance is difficult. This is especially important as not all PD-MCI patients' cognitive status worsens within a short time period. Pedersen, Larsen, Tysnes, and Alves (2017) showed that, over the course of five years, 44% of PD-MCI patients develop PDD, and 27% regress to a normal, age-appropriate cognitive function. In a time period of three years, Lawson et al. (2017) found that 27% of PD-MCI patients were cognitively stable, 33% declined, 14% improved, and 8% developed PDD. A main characteristic of PDD is difficulty in handling activities of daily living (ADL) primarily caused by cognitive worsening. ADL function is usually categorized into two subtypes: (1) basic ADL (bADL) describe ADL function necessary for self-care, such as body hygiene, dressing, and self-feeding; (2) instrumental ADL (iADL) concern more complex, challenging tasks which are not fundamental for self-care but make it possible to live independently. This includes tasks such as managing finances, preparing meals, shopping, and medication intake. In PD, Pirogovsky et al. (2014) showed that some PD-MCI patients already show difficulties in instrumental ADL, while basic ADL function is sustained. One main challenge in identifying ADL dysfunction in PD is to differentiate whether difficulties in ADL, both instrumental and basic, are caused by cognitive impairment or by motor dysfunctions (Cheon, Park, & Kim, 2015).

In clinical practice, iADL function is often quantified with standardized interviews or through questionnaires completed either by the patients themselves, their relatives, or caregivers. Even though assessing iADL function with questionnaires is easy and time-economical, there are some downsides to this method. PD patients tend to underestimate their disabilities (Shulman et al., 2006) and their reports are often influenced by mood and motor dysfunctions (Kempen, Steverink, Ormel, & Deeg, 1996). Therefore, performance-based tests can be an unbiased objective alternative to assess iADL function in PD, even in the clinical daily routine. A range of performance-based tests already exist and some of them have been used in PD cohorts. However, they are either time consuming in either assessment and/or scoring [Direct Assessment of Functional Status (Brennan et al., 2016; Deck

et al., 2019); Older Americans Resources and Services scale (Shulman et al., 2006); Naturalistic Action Test (Roll, Giovannetti, Libon, & Eppig, 2019); Financial capacity instrument, FCI (Martin et al., 2013); Medication Management Ability Assessment (Pirogovsky et al., 2013); Multiple Object Test, MOT (Beyle et al., 2018; Glonnegger et al., 2016)], need extraordinary materials [Six activities task, (Fellows & Schmitter-Edgecombe, 2019)], are assessed in a domestic environment [Performance Assessment of Self-Care Skills, (Foster, 2014)], correlate with PD-related motor symptoms [University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment, UPSA (Holden et al., 2018)], or motor influences on the performance-based test have not been examined in PD studies yet [Timed Instrumental Activities of Daily Living scale (Higginson, Lanni, Sigvardt, & Disbrow, 2013)]. In Alzheimer's disease research, a performance-based test for mild cognitive impairment and early dementia was recently developed: the Erlangen Test of Activities of Daily Living in Persons with Mild Dementia and Mild Cognitive Impairment (ETAM). It is easy and fast to administer, and provides good reliability and validity for iADL impairment related to cognitive dysfunction, even when administered in social centers and nursing homes (Luttenberger, Reppermund, Schmiedeberg-Sohn, Book, & Graessel, 2016; Schmiedeberg-Sohn, Graessel, & Luttenberger, 2015). The aim of this study was to adapt and evaluate the ability of the ETAM for the identification of early cognitive-driven iADL impairment in PD. We hypothesized that PD-MCI patients show in average a lower test performance on the ETAM than PD patients with normal cognition (PD-NC). In contrast, performance of PD-NC patients should not differ from healthy controls (HC), to verify that the ETAM is not affected by PD-related motor impairment. In a post-hoc analysis, we explored whether the ETAM is a sensitive measure for assessment of cognitive-driven iADL impairment in patients with PD-MCI. We expected that PD-MCI patients with low performance in the ETAM would have more severe cognitive impairment, which might be an indication for a potential subgroup at higher risk for PDD.

Methods

Participants

In this study, 45 patients with idiopathic PD according to the United Kingdom Brain Bank criteria (Hughes, Daniel, Kilford, & Lees, 1992) and 22 HC were recruited. All PD patients were recruited from the neurology outpatient clinic of the University Hospital in Tübingen. HC were not statistically different in age, sex, and educational level to PD patients (see Table 1) and were either relatives of the patients or other volunteers. The inclusion criteria for all study participants were: older than 50 years of age, ability to understand and communicate with the investigator, and give written informed consent. Participants with neurological diseases other than PD, history of brain surgery including deep brain stimulation, current diagnosis of major depression and acute psychosis, as well as a history

of drug abuse (except for nicotine) were excluded. Furthermore, four participants of the HC group were excluded based on their neuropsychological test profile which was indicative of mild cognitive impairment (at least two tests equal or below -1.5 standard values of the population mean in cognitive tests applied, see below for details). The study was approved by the local Ethics Committee of the medical faculty, University of Tübingen (251/2017BO2). All participants gave written consent for study participation. All study procedures were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Group classification

Classification of PD-MCI was made according to Movement Disorder Society Level-II criteria, referring to test performance on tests mentioned below (Litvan et al., 2012). A standard deviation (SD) of -1.5 or lower than the population mean in at least two tests either in one or two domains (executive function, attention, language, memory, or visuospatial function) was required for the PD-MCI diagnosis. For PD patients, the pill questionnaire was conducted to screen for ADL problems indicative of PDD (Christ et al., 2013; Martinez-Martin, 2013). Only those patients with normal performance on the pill questionnaire, and whose informants did not report impairment in everyday functioning were included in the study.

Assessments

Demographics and motor performance

Demographic characteristics of participants and medication status were assessed. To rate the severity of PD-related motor symptoms, the Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III (UPDRS-III) and the Hoehn & Yahr Stage (H&Y) were applied. Levodopa equivalent daily dose (LEDD) was also determined (Tomlinson et al., 2010).

Erlangen Test of Activities of Daily Living in Mild Dementia and Mild Cognitive Impairment

The ETAM is a performance-based test, originally developed to detect difficulties in iADL in early stage dementia or MCI (Luttenberger et al., 2016; Schmiedeberg-Sohn et al., 2015). It contains six subtests assessed in the following order: preparing medication (6 points), making a cup of tea (3 points), evaluating traffic situations (6 points, containing six individual and independent tasks), reading and changing the time on an alarm clock (3 points), handling finances (6 points) and making

a phone call (6 points). A maximum total score of 30 is obtainable; implementation of the test takes approximately 15 minutes. In agreement with the development team of the ETAM, the following test materials were adapted to facilitate usage by PD patients with more severe motor symptoms: (1) blister packaging replaced by little medication jars, and (2) alarm clock with a bigger adjustment knob.

Instructions for each task were standardized and provided verbally and additionally in written form throughout the task, to minimize load on memory function. The instruction of the item ‘medication indication’ was to sort the daily dose of three pills out of medication jars into a pill organizer according to an unfamiliar, written medication plan. The correct number of pills at each requested time of intake was scored. For ‘tea making’, an electric kettle, a bottle of water, a cup and a selection of tea bags in a box were displayed in front of the participant with the instruction to boil water for one cup and prepare the tea. The third item contained six individual and independent traffic situations, presented as pictures. Participants were asked to answer a specific question for each traffic situation and give reasons for their answers. In the ‘alarm clock’ task, participants were handed a fixed alarm clock with a clock-face and instructed to read the current time (10:30h) and set a specific time (13:45h) by using the adjustment knob. In the item ‘finances’, a shopping situation was simulated where participants had to (1) identify target items, (2) select the best offer out of different price options, (3) calculate the total price of all target items on a shopping list, and (4) pick out the exact change due from a pile of coins that included distractors. In the ‘phone call’ task, participants were provided with a phone, a list with telephone numbers, a pen, and a sheet of paper with the assignment to call a fake doctors’ answering machine and write down the regular consultation-hours for one specific day (Tuesday).

Ratings were performed according to a rating system provided by the development team. The ETAM was conducted by a trained psychologist and rated by two independent raters based on a video.

Scales to assess activities of daily living function

Participants’ iADL function was also assessed using the Pfeffer Functional Activities Questionnaire (FAQ)(Pfeffer, Kurosaki, Harrah Jr, Chance, & Filos, 1982) and the Bayer-Activities of Daily Living scale (B-ADL)(Hindmarch, Lehfeld, de Jongh, & Erzigkeit, 1998). Both scales were completed by an informant. In addition, participants’ self-perceived iADL function was assessed with the FAQ.

Assessment of cognitive function

Besides the assessment of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA)(Nasreddine et al., 2005), a comprehensive neuropsychological test battery was applied. To assess memory performance in the

California Verbal Learning Test (CVLT)(Niemann, Sturm, Thöne-Otto, & Willmes, 2008), and the Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF)(Osterrieth, 1944; Rey, 1941) were used. Attention and working memory was tested with the d2-Revision (Brickenkamp, Schmidt-Atzert, & Liepmann, 2010), and Letter-Number-Sequencing of the Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (WIE, Wechsler adult intelligence scale)(von Aster, Neubauer, & Horn, 2006). The ROCF Copy and the Benton Line Orientation (Benton, Hamsher, Varney, & Spreen, 1983) were applied to examine visuospatial function. Executive function was assessed with the Regensburger word fluency test (RWT)(Aschenbrenner, Tucha, & Lange, 2000) including semantic, and phonematic fluency as well as the Modified Wisconsin Card Sorting Test (MWCST)(Nelson, 1976). Finally, language was tested with the auditory speech comprehension subtest of the Aphasie-Check-List (ACL)(Kalbe, 2002), and the 15-item version of the Boston Naming Test (BNT)(Mack, Freed, Williams, & Henderson, 1992). For more details, see Supplementary Table 1.

For all tests, standard scores (z -scores) provided in the test handbooks were included into data analysis, except for the ACL where a value below 17 (out of 18) marks impairment (Kalbe, 2002). Cognitive domain scores were provided through the mean of the z -values of the assigned neuropsychological tests.

Non-motor symptom assessment

The Beck-Depression-Inventory II (BDI-II) was applied to screen for occurrence and severity of depressive symptoms (Beck, Steer, & Brown, 1996), with a total score of 20 and above indicating signs of major depression.

Statistical analysis

Data was collected and managed using REDCap electronic data capture (Harris et al., 2009) hosted at the Hertie Institute for Clinical Brain Research; analyses were performed with the statistical program IBM SPSS (Version 25, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Results of the Shapiro-Wilk test showed that only age, age at onset, disease duration, and UPDRS-III scores were normally distributed. Between-group comparisons refer to either parameters of the HC vs. PD-NC (motor influence on ETAM performance) or PD-NC vs. PD-MCI (cognitive influence on ETAM performance) groups. The Mann-Whitney- U test and Chi Square test were applied when appropriate; for parametric data, t -tests were performed. Inter-rater reliability (IRR) of the ETAM was calculated by using the intraclass correlation coefficient (r) except for the items ‘tea making’ and ‘alarm clock’ where Cramer’s V was used due to low variability of item scores. To further evaluate reliability, item discrimination using Spearman’s rank correlation (r_s) and item difficulty (P_i) according to Woodcock

and Dahl (1971) were analyzed. Cronbach's alpha was used to determine internal consistency of the ETAM.

Construct validity in the PD cohort was evaluated with Spearman's rank correlation. ETAM total and single items were correlated to other iADL questionnaires, cognitive measurements, motor, and depression scores. Furthermore, analyses of the individual tasks of the 'traffic situation' item were conducted with the Pearson's bivariate correlation coefficient. Negative and positive correlation coefficients were interpreted as follows: $0 \leq r \leq .29$, negligible correlation; $.30 \leq r \leq .49$, weak correlation; $.50 \leq r \leq .69$, moderate correlation; $.70 \leq r \leq .89$, strong correlation (Hinkle, Wiersma, & Jurs, 1988).

Explorative post-hoc comparisons pertain to the cognitive subgroup performance of PD-MCI patients with and without mild iADL dysfunction in the ETAM (total score < 27 points as cut-off, see results section). Cohen's *d* was used to calculate effect sizes with the following interpretation: $|d| < 0.2$, no effect; $|d| < 0.5$, small effect; $|d| < 0.8$, medium effect; $|d| \geq 0.8$, large effect (Cohen, 1988).

Results

Demographic and clinical data of the three groups are displayed in Table 1. As expected, PD-NC patients had higher scores on motor related scales ($p < .001$) but also higher values on the BDI-II indicating more depressive symptoms compared to the HC group. Comparing the PD-MCI and PD-NC group, only the MoCA was statistically different, verifying more pronounced cognitive dysfunctions in the PD-MCI group ($p = .001$). In the PD-MCI group, one person had impairments in a single domain (4.35 %), while all others were classified as multidomain PD-MCI (95.65 %). Group differences in neuropsychological test performances between the PD-NC and PD-MCI group are reported in Supplementary Table 1.

Reliability

A strong IRR for the ETAM total score and single items ($r = .79 - .96$, $V = 0.81 - 1.00$) were found (for more details see Table 2). Analysis of item-total correlation revealed three items (traffic situations, finances, and phone call) with a high influence ($r_s = .62 - .66$) on the ETAM total score, while the items 'medication indication', 'making tea', and 'alarm clock' showed little overlap. Internal consistency of the ETAM was borderline high ($\alpha = .65$). Difficulty scores were high for all items ($P_i \geq 91.27$), indicating that they are all able to be performed by PD patients.

Associations between ETAM scores and iADL, cognition, motor symptoms, and mood

Results of the correlation analysis between the ETAM scores and clinical variables are displayed in Table 3 and 4. Significant correlations between some ETAM items and the self-rated FAQ ($-.40 \leq r \leq -.44$) were revealed, the item 'medication indication' was highly correlated ($r = -.71$) with the self-rated FAQ score, whereas the item 'alarm clock' showed a negligible correlation ($r = -.21$). As an informant-based measure, the FAQ correlated significantly with the item 'alarm clock' to a weak extent. The B-ADL correlations with the ETAM total and item scores were not significant ($r \leq -.28$, $p > .05$), except for the items 'alarm clock' and 'phone call' ($r = -.32$ and $-.44$, respectively). The associations between the ETAM and MoCA scores were also significant ($.32 \leq r \leq .39$), except for the items 'making tea', 'traffic situations', and 'alarm clock' ($p > .05$). Subsequent analyses of the individual tasks of the 'traffic situations' item showed negligible correlations for three tasks (1, 5 & 6; $-.001 \leq r \leq .11$; $p \geq .41$), while the other three tasks correlated significantly with the MoCA (2, 3 & 4; $.29 \leq r \leq .39$; $p \leq .02$).

As part of the construct validity, associations between the ETAM and cognitive assessments revealed that ETAM performance was associated with the global cognitive status as well as memory, attention, executive, and visuospatial function ($.36 \leq r \leq .57$; see Table 4 for details). No association of the ETAM scores to performance on neuropsychological tests assessing language could be identified. The BDI-II was not significantly linked to the ETAM performance, and the UPDRS-III only correlated significantly with the ETAM item 'phone call' ($r = -.37$).

ETAM performance of study groups

Comparing the ETAM performances, HC and PD-NC group did not differ significantly on either single item level (see Figure 1) or the total score (Median = 29, range = 27 – 30 vs. 30, 27 – 30, $p = .28$, $d = 0.35$). In contrast, a significantly lower test performance of the PD-MCI group (28, 15 - 30) compared to the PD-NC group was shown in the ETAM total score ($p = .002$, $d = 1.03$). On the single item level, PD-MCI patients scored lower on the following tasks: 'medication indication' ($p = .03$, $d = 0.36$), 'finances' ($p = .05$, $d = 0.44$), and 'phone call' ($p = .03$, $d = 0.61$). Performance on 'making tea', 'traffic situations', and 'alarm clock' items did not statistically differ between PD-NC and PD-MCI patients. For distribution of ETAM item scores between groups see Figure 1.

An ETAM cut-off of 27 was chosen based on the lowest achieved ETAM total score in the HC group. No PD-NC patients scored below the cut-off, but 29.2% of patients in the PD-MCI group scored below and 70.8% above the defined cut-off ($X^2 = 7.25$, $p = .007$).

Post-hoc comparison of PD-MCI subgroups

Comparing the characterization of PD-MCI subgroups (ETAM total score above and below the cut-off), we found a significant difference in the cognitive domain attention ($p = .04$). All other domains did not distinguish significantly between the PD-MCI subgroups, however for the domains memory and executive function PD-MCI patients with mild iADL dysfunction had lower median scores than PD-MCI without iADL dysfunction. The comparisons of the mean z -scores of the PD-MCI patients with and without mild iADL dysfunction are displayed in Figure 2. Cohen's d was large for the domain attention ($d = -1.11$, 95 % confidence interval (CI) = $-2.04 - -0.18$); all other domains showed small effects sizes ($d < 0.5$) except for memory which had a medium effect size of $d = -0.74$ (95% CI = $-1.69 - 0.22$). BDI-II, UPDRS-III, gender, age, age at onset, disease duration, and education did not differ between subgroups ($p > 0.05$). Descriptively, PD-MCI patients with mild iADL dysfunction took longer (time in seconds) to finish the ETAM than those without, however this difference was not statistically significant (Median = 1230 (range = 660 - 1800) vs. 900 (540 - 2280), $p = .19$).

Discussion

Assessing cognitive-driven iADL dysfunction in PD is challenging as motor symptoms often influence ratings on questionnaires and performance-based tests. We evaluated the ETAM to determine whether it is a suitable performance-based test for assessing iADL function in PD, independent of PD-related motor symptoms.

Reliability and item-validity of the ETAM

Strong IRR correlations and high Cramer's V values indicate that the ETAM is easily evaluated with minimal discrepancy between raters, which was also found in the original validation study (Luttenberger et al., 2016). Furthermore, we found that the ETAM items correlate significantly with the total score, except for the item 'tea making'. Hence, we assume that most of the ETAM items contribute to the final outcome of the test as they correlated significantly with the total score; only the item 'tea making' does not have additional benefit for the whole test performance or influence the main outcome of the ETAM. Still we cannot rule out the possibility that these results might be different in a larger cohort. Two items showed high item difficulty values ($P_i > 99\%$) indicating that they are too easy to capture any iADL dysfunction in our sample. In general, item difficulty of the ETAM was low, indicating that only 8% of all patients make mistakes on at least one item of the test. This imbalance and heterogeneity of the ETAM items is also supported by the borderline Cronbach's α (0.65) score. These findings indicate that the ETAM includes reliable items and is easy

to administer. To further shorten the test and for that reason make it even more applicable in clinical daily routine, the items ‘tea making’ and ‘alarm clock’ could be cut out as they have little effect on the ETAM outcome. These iADL tasks seem to be too easy to identify early iADL dysfunction in PD and might represent more basic ADL functions that are usually preserved until mild dementia. However, this is a first study to test the feasibility of the ETAM in the PD field. Shortening the ETAM should only be considered when these findings have been confirmed in larger and heterogenic PD samples, which also include patients with early stage PDD. As the ETAM was designed for detection of early cognitive-driven iADL impairment, the efficiency and discriminant ability in PDD patients needs further exploration. In our non-demented PD sample, the ETAM took about 15 minutes to assess. With a shortened version, it would be possible to make it even more time-efficient and easier to apply in clinical environment.

Associations between ETAM scores and iADL, cognition, motor symptoms, and mood

One of the main challenges in performance-based testing in PD is that motor symptoms are often unintentionally represented in the results. Holden et al. (2018) showed that the UPSA correlates with cognition; however, they also found correlations with the UPDRS-III indicating that this performance-based test might be partly affected by motor symptoms in PD. In our study, the UPDRS-III was not significantly correlated with the ETAM total and item scores, except for the item ‘phone call’, where motor symptoms most likely affected patients’ ability to press the buttons while dialing. However, no group differences between HC and PD-NC patients in the ETAM total and item scores could be verified in our sample. Therefore, we assume that motor symptoms seem to have a minimal influence on the iADL dysfunction assessed using the ETAM. As one of our main aims was to show that the ETAM performance is cognitive-driven, our results confirm significant associations of the ETAM outcome with the MoCA. Specifically, significant correlations were found for the items ‘medication indication’ and ‘finances’ confirming a cognitive relation between these ETAM items and cognitive performance. ‘Tea making’ and ‘alarm clock’ did not show any correlations with the MoCA, nor did the item ‘traffic situations’. However, when examining the individual tasks of the latter item, we found that three tasks were not associated with the MoCA, while the other three correlated significantly with the MoCA. It seems that the uncorrelated tasks do not contribute to the ‘traffic situations’ outcome, as almost all participants were able to solve them independent of their cognitive performance. Therefore, it might also be possible to shorten the ‘traffic situations’ item, making the ETAM even more time-economical; however, this finding first has to be confirmed by further revalidation studies with a larger cohort.

The MoCA was the only independent cognitive assessment not used for the Level-II diagnosis of PD-MCI, which is based on the results of a comprehensive neuropsychological test battery (for details see methods section ‘Assessment of cognitive function’). Correlation analyses between the ETAM and domain specific z-scores showed that each cognitive function was also associated to the

ETAM, except for the domain language. This further underlines our findings that the performance in the ETAM is dependent on cognitive functions and its tasks require attention, memory, executive, and visuospatial functions. These results are consistent with other studies (Becker et al., 2018; Bronnick et al., 2006; Cahn et al., 1998; Higginson et al., 2013; Maeshima, Itakura, Nakagawa, Nakai, & Komai, 1997; Pirogovsky, Woods, Filoteo, & Gilbert, 2012). Regarding the individual items, only ‘tea making’ and ‘alarm clock’ are not related to cognitive dysfunction, further indicating that these items are not cognitively demanding enough to detect early signs of iADL impairment. Based on our data, we assume that the ETAM is able to identify cognitive-driven iADL dysfunction without significant motor interference in PD.

In addition, the ETAM performance is unbiased by the severity of depressive symptoms. However, with regard to other iADL measurements, the ETAM total score correlates significantly with the self-rated FAQ, confirming iADL dysfunction reported by patients themselves. The low association between informant-rated iADL measurements and the ETAM scores might indicate a differing perception of patients’ iADL function between the patients themselves and their informants or caregivers. It is possible that early signs of cognitive-related ADL dysfunction are not as easily identified by informants compared to the patients or that it is more difficult for informants to differentiate motor-related from cognitive-related ADL impairment. Other studies have shown that patients’ and informants’ perception is not always accurate (Benge & Balsis, 2016; Shulman et al., 2006). Our results indicate the ETAM might be more sensitive for assessing early iADL impairment and superior to informant-based iADL questionnaires, where caregivers and informants cannot differentiate cognitive from motor influences on iADL in PD.

ETAM sensitivity for iADL impairment associated to PD-MCI

Concerning diagnostic value, PD-NC patients and HC did not differ significantly in the ETAM, further underlining that this performance-based test is not prone to PD-related motor symptoms. In contrast, PD-MCI patients scored significantly lower on the ETAM than PD-NC patients, indicating that some PD-MCI patients already show iADL dysfunction to a certain degree. PD-MCI patients’ ETAM score ranged from 15 to 30, presenting a heterogeneous test performance. While most PD-MCI patients scored on the same level as PD-NC patients and HC, 29.2% scored significantly lower in the ETAM. Other studies showed that about 30% of PD-MCI patients are already impaired in iADL function (Becker et al., 2018; Glonnegger et al., 2016); therefore the ETAM has a similar detection rate. However, it is an objective iADL test with a standardized scoring system, which can be easily applied in the clinical daily routine. Previous studies with performance-based tests also identified PD-MCI patients with some impairment in iADL function [50% with the FCI (Martin et al., 2013), 30% with the MOT (Glonnegger et al., 2016)]. Nevertheless, studies were not able to

verify if those patients differ in their cognitive performance from PD-MCI patients without iADL impairment. As cognitive performance was lower in PD-MCI patients with an ETAM total score below 27, we argue that the ETAM is a valuable performance-based test to identify cognitive-driven iADL impairment in a subgroup of PD-MCI patients we assume are at a higher risk for PDD development. Especially, as iADL dysfunction has been associated with decline in attention, memory, executive, and visuospatial function (Bronnick et al., 2006; Cahn et al., 1998; Fellows & Schmitter-Edgecombe, 2019; Higginson et al., 2013; Maeshima et al., 1997; Pirogovsky et al., 2012). These cognitive domains also showed high associations to the ETAM scores in our study. Other studies have demonstrated that about one-third of PD-MCI patients at least decline cognitively (Lawson et al., 2017) or even develop PDD (Pedersen, Larsen, Tysnes, & Alves, 2013), which corresponds to our subgroup size and might strengthen the assumption of a greater risk for PDD. However, this hypothesis needs to be confirmed in longitudinal studies.

Looking further into clinical characteristics of the PD-MCI patients with mild iADL dysfunctions, we found an increased deficit in neuropsychological tests concerning attention compared to the PD-MCI patients without iADL dysfunction. We suggest that mild iADL impairment is closely associated with attention deficits. This finding is supported by other studies linking attentional deficits with iADL (Becker et al., 2018; Bronnick et al., 2006). Other cognitive domains did not differ between the PD-MCI patients with a lowered and those with a high ETAM total score. Still, we cannot rule out that memory also plays a role in iADL dysfunction. We found a medium effect size for the comparison of the z-scores and, in the whole PD cohort, a significant correlation between the memory domain and the ETAM total score. To avoid a high load of memory performance on the ETAM instruction, it was provided in written form during each task. Therefore, we conclude that both domains are associated to iADL function in PD. Moreover, demographic characteristics, motor, and depressive symptoms were also comparable between groups; hence, we can only ascribe the ETAM differences to the attentional and possibly memory deficits. However, we are aware that sample size in this study is rather small and higher sample sizes are needed to confirm our findings.

Limitations

Even though these results are promising for the practicability of the ETAM in assessing mild iADL impairment, the study design shows some limitations. It is not known whether the ETAM is more suitable for detecting mild iADL dysfunction in PD-MCI patients than other performance-based tests, as we did not apply other tests in this study. Another limitation is that measurements were not always assessed by the same neuropsychologist and we cannot preclude investigator bias. Longitudinal studies are needed to further investigate the prognostic value of the ETAM for PDD.

Conclusion

These results confirm the ETAM is a beneficial performance-based test for iADL, as it is economical in time, easy to administer, and independent of PD-related motor symptoms. However, it is debatable whether all items of the ETAM are needed to identify early signs of iADL dysfunction and we propose a shortened version of the ETAM.

Using the ETAM, we were also able to detect a subgroup of PD-MCI patients who already showed mild iADL impairment and we assume that these patients might have a higher risk to develop PDD, which needs to be confirmed in further studies. As this subgroup showed greater cognitive deficits concerning attention, it is possible that early dysfunction in iADL tasks are related to attentional difficulties.

Acknowledgements

None of the authors have any conflict of interest to disclose.

No special project funding was received.

References

- Aarsland, D., Larsen, J. P., Tandberg, E., & Laake, K. (2000). Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *48*(8), 938-942. doi:10.1111/j.1532-5415.2000.tb06891.x
- Aschenbrenner, S., Tucha, O., & Lange, K. W. (2000). *Regensburger Wortflüssigkeits-Test: RWT: Hogrefe*, Verlag für Psychologie.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). Beck depression inventory-II. *San Antonio*, *78*(2), 490-498.
- Becker, S., Bäumer, A., Maetzler, W., Nussbaum, S., Timmers, M., Van Nueten, L., . . . Brockmann, K. (2018). Assessment of cognitive-driven activity of daily living impairment in non-demented Parkinson's patients. *Journal of neuropsychology*. doi:10.1111/jnp.12173
- Benge, J. F., & Balsis, S. (2016). Informant perceptions of the cause of activities of daily living difficulties in Parkinson's disease. *The Clinical Neuropsychologist*, *30*(1), 82-94. doi:10.1080/13854046.2015.1136690
- Benton, A. L., Hamsher, K., Varney, N. R., & Spreen, O. (1983). *Judgment of line orientation*: Oxford University Press New York.
- Beyle, A., Glonnegger, H., Cerff, B., Gräber, S., Berg, D., & Liepelt-Scarfone, I. (2018). The Multiple Object Test as a performance-based tool to assess the decline of ADL function in Parkinson's disease. *PLoS one*, *13*(8), e0200990.
- Brennan, L., Siderowf, A., Rubright, J. D., Rick, J., Dahodwala, N., Duda, J. E., . . . Rennert, L. (2016). The Penn Parkinson's Daily Activities Questionnaire-15: Psychometric properties of a brief assessment of cognitive instrumental activities of daily living in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, *25*, 21-26.

- Brickenkamp, R., Schmidt-Atzert, L., & Liepmann, D. (2010). d2-R: Test d2–Revision. *Göttingen: Hogrefe*.
- Bronnick, K., Ehrt, U., Emre, M., De Deyn, P. P., Wesnes, K., Tekin, S., & Aarsland, D. (2006). Attentional deficits affect activities of daily living in dementia-associated with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *77*(10), 1136-1142. doi:10.1136/jnnp.2006.093146
- Cahn, D. A., Sullivan, E. V., Shear, P. K., Pfefferbaum, A., Heit, G., & Silverberg, G. (1998). Differential contributions of cognitive and motor component processes to physical and instrumental activities of daily living in Parkinson's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *13*(7), 575-583.
- Cheon, S.-M., Park, K. W., & Kim, J. W. (2015). Identification of daily activity impairments in the diagnosis of Parkinson disease dementia. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *28*(4), 220-228. doi:10.1097/WNN.0000000000000081
- Christ, J. B., Berger, M. F., Riedl, E., Prakash, D., Csoti, I., Molt, W., . . . Liepelt-Scarfone, I. (2013). How precise are activities of daily living scales for the diagnosis of Parkinson's disease dementia? A pilot study. *Parkinsonism & related disorders*, *19*(3), 371-374.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. (2nd). *New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers, Hillsdale*.
- de Lau, L. M., Verbaan, D., Marinus, J., & van Hilten, J. J. (2014). Survival in Parkinson's disease. Relation with motor and non-motor features. *Parkinsonism & related disorders*, *20*(6), 613-616. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.02.030
- Deck, B. L., Xie, S. X., Choi, G., Rick, J., Siderowf, A., Rudovsky, S., . . . Dahodwala, N. (2019). Cognitive Functional Abilities in Parkinson's Disease: Agreement Between Patients and Informants. *Movement Disorders Clinical Practice*, *6*(6), 440-445.
- Fellows, R. P., & Schmitter-Edgecombe, M. (2019). Multimethod assessment of everyday functioning and memory abilities in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *33*(2), 169.
- Foster, E. R. (2014). Instrumental activities of daily living performance among people with Parkinson's disease without dementia. *American Journal of Occupational Therapy*, *68*(3), 353-362. doi:10.5014/ajot.2014.010330
- Glönnegger, H., Beyle, A., Cerff, B., Gräber, S., Csoti, I., Berg, D., & Liepelt-Scarfone, I. (2016). The Multiple Object Test as a Performance Based Tool to Assess Cognitive Driven Activity of Daily Living Function in Parkinson's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *53*(4), 1475-1484. doi:10.3233/JAD-160173
- Harris, P. A., Taylor, R., Thielke, R., Payne, J., Gonzalez, N., & Conde, J. G. (2009). Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*, *42*(2), 377-381. doi:10.1016/j.jbi.2008.08.010
- Higginson, C. I., Lanni, K., Sigvardt, K. A., & Disbrow, E. A. (2013). The contribution of trail making to the prediction of performance-based instrumental activities of daily living in Parkinson's disease without dementia. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *35*(5), 530-539. doi:10.1080/13803395.2013.798397
- Hindmarch, I., Leffeld, H., de Jongh, P., & Erzigkeit, H. (1998). The Bayer activities of daily living scale (B-ADL). *Dementia and geriatric cognitive disorders*, *9*(Suppl. 2), 20-26. doi:10.1159/000051195
- Hinkle, D. E., Wiersma, W., & Jurs, S. G. (1988). *Applied statistics for the behavioral sciences*.
- Holden, S. K., Medina, L. D., Hoyt, B., Sillau, S. H., Berman, B. D., Goldman, J. G., . . . Kluger, B. M. (2018). Validation of a performance-based assessment of cognitive functional ability in Parkinson's disease. *Movement disorders*. doi:10.1002/mds.27487
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *55*(3), 181-184.
- Kalbe, E. (2002). *Aphasie-Check-Liste (ACL): Protokollheft, Testheft, Lösungsfolien, Vorlagen, Manual: ProLog, Therapie-und Lernmittel*.
- Kempen, G. I., Steverink, N., Ormel, J., & Deeg, D. J. (1996). The assessment of ADL among frail elderly in an interview survey: self-report versus performance-based tests and determinants

- of discrepancies. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 51(5), P254-P260. doi:10.1093/geronb/51B.5.P254
- Lawson, R. A., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Breen, D. P., Khoo, T. K., Williams-Gray, C. H., . . . Burn, D. J. (2017). Stability of mild cognitive impairment in newly diagnosed Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 88(8), 648-652. doi:10.1136/jnnp-2016-315099
- Leroi, I., McDonald, K., Pantula, H., & Harbishettar, V. (2012). Cognitive impairment in Parkinson disease: impact on quality of life, disability, and caregiver burden. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 25(4), 208-214.
- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., . . . Weintraub, D. (2011). MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Critical review of PD-MCI. *Movement disorders*, 26(10), 1814-1824. doi:10.1002/mds.23823
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., . . . Williams-Gray, C. H. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement disorders*, 27(3), 349-356. doi:10.1002/mds.24893
- Luttenberger, K., Reppermund, S., Schmiedeberg-Sohn, A., Book, S., & Graessel, E. (2016). Validation of the Erlangen test of activities of daily living in persons with mild dementia or mild cognitive impairment (ETAM). *BMC geriatrics*, 16(1), 111. doi:10.1186/1471-244X-12-208
- Mack, W. J., Freed, D. M., Williams, B. W., & Henderson, V. W. (1992). Boston Naming Test: shortened versions for use in Alzheimer's disease. *Journal of gerontology*, 47(3), P154-P158. doi:10.1093/geronj/47.3.P154
- Maeshima, S., Itakura, T., Nakagawa, M., Nakai, K., & Komai, N. (1997). VISUOSPATIAL IMPAIRMENT AND ACTIVITIES OF DAILY LIVING IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE: A Quantitative Assessment of the Cube-Copying Task1. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 76(5), 383-388.
- Martin, R. C., Triebel, K. L., Kennedy, R. E., Nicholas, A. P., Watts, R. L., Stover, N. P., . . . Marson, D. C. (2013). Impaired financial abilities in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism & related disorders*, 19(11), 986-990.
- Martinez-Martin, P. (2013). Dementia in Parkinson's disease: usefulness of the pill questionnaire. *Movement disorders*, 28(13), 1832-1837.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., . . . Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Nelson, H. E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*, 12(4), 313-324. doi:10.1016/S0010-9452(76)80035-4
- Niemann, H., Sturm, W., Thöne-Otto, A., & Willmes, K. (2008). CVLT–California verbal learning test–Deutsche adaptation. *Göttingen: Hogrefe*.
- Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe; contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Archives de psychologie*.
- Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Tysnes, O.-B., & Alves, G. (2013). Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA neurology*, 70(5), 580-586. doi:10.1001/jamaneurol.2013.2110
- Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Tysnes, O.-B., & Alves, G. (2017). Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease: a 5-year population-based study. *Neurology*, 88(8), 767-774.
- Pfeffer, R., Kurosaki, T., Harrah Jr, C., Chance, J., & Filos, S. (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journal of gerontology*, 37(3), 323-329. doi:10.1093/geronj/37.3.323
- Pirogovsky, E., Martinez-Hannon, M., Schiehser, D. M., Lessig, S. L., Song, D. D., Litvan, I., & Filoteo, J. V. (2013). Predictors of performance-based measures of instrumental activities of daily living in nondemented patients with Parkinson's disease. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 35(9), 926-933.

- Pirogovsky, E., Schiehser, D. M., Obtera, K. M., Burke, M. M., Lessig, S. L., Song, D. D., . . . Filoteo, J. V. (2014). Instrumental activities of daily living are impaired in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychology, 28*(2), 229. doi:10.1037/neu0000045
- Pirogovsky, E., Woods, S. P., Filoteo, J. V., & Gilbert, P. E. (2012). Prospective memory deficits are associated with poorer everyday functioning in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society, 18*(6), 986-995.
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique.(Les problems.). *Archives de psychologie*.
- Roll, E. E., Giovannetti, T., Libon, D. J., & Eppig, J. (2019). Everyday task knowledge and everyday function in dementia. *Journal of neuropsychology, 13*(1), 96-120.
- Schmiedeberg-Sohn, A., Graessel, E., & Luttenberger, K. (2015). A direct performance test for assessing activities of daily living in patients with Mild Degenerative Dementia: the Development of the ETAM and preliminary results. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra, 5*(1), 74-84. doi:10.1159/000369550
- Shulman, L. M., Pretzer-Aboff, I., Anderson, K. E., Stevenson, R., Vaughan, C. G., Gruber-Baldini, A. L., . . . Weiner, W. J. (2006). Subjective report versus objective measurement of activities of daily living in Parkinson's disease. *Movement disorders, 21*(6), 794-799.
- Tomlinson, C. L., Stowe, R., Patel, S., Rick, C., Gray, R., & Clarke, C. E. (2010). Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Movement disorders, 25*(15), 2649-2653.
- von Aster, M., Neubauer, A., & Horn, R. v. (2006). *Wechsler Intelligenztest für Erwachsene: WIE; Übersetzung und Adaption der WAIS-III*: Harcourt Test Services.
- Woodcock, R. W., & Dahl, M. N. (1971). A Common Scale for the Measurement Of Person Ability and Test Item Difficulty. *AGS Paper, 10*(Circle Pines), MN: American Guidance Service.

Table 1

Demographic and clinical data

Variable	HC	PD-NC	PD-MCI	HC vs. PD-NC <i>p</i>	PD-NC vs. PD-MCI <i>p</i>
Number	18	21	24		
Male <i>n</i> (%)	9 (50.00)	12 (57.14)	18 (75.00)	.45	.21
Age <i>Mean</i> (<i>SD</i>)	60.73 (8.34)	65.3 (7.91)	69.4 (8.23)	.09	.10
Education Years	13 (11-20)	13 (10-20)	12 (8-18)	.55	.39
Age at Onset <i>Mean</i> (<i>SD</i>)	-	56.97(8.56)	59.12 (7.53)	-	.31
Disease Duration Years <i>Mean</i> (<i>SD</i>)	-	6.52 (3.85)	7.77 (8.23)	-	.31
BDI-II Score	1 (0-10)	6 (2-18)	6 (1-19)	<.001*	.89
MoCA	27 (25-30)	29 (23-30)	25 (15-30)	.07	.001*
UPDRS-III <i>Mean</i> (<i>SD</i>)	2.28 (2.11)	23.62 (10.59)	28.46 (8.96)	<.001*	.10
LEDD	-	573 (20-2287)	723.75 (10-1970)	-	.87
Hoehn & Yahr <i>n</i> (%)				<.001*	.16
0	18 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)		
1	0 (0.00)	2 (9.52)	0 (0.00)		
2	0 (0.00)	18 (85.71)	20 (83.33)		
3	0 (0.00)	1 (4.76)	4 (16.77)		

Note. If not otherwise indicated, values are given as Median (range). SD = standard deviation; UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III; BDI-II = Beck Depression Inventory II; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; ETAM = Erlangen Test of Activities of Daily Living in Mild Dementia and Mild Cognitive Impairment; HC = healthy controls; PD-NC = Parkinson's disease with normal cognition; PD-MCI = Parkinson's disease with mild cognitive impairment.

* $p < .01$.

Table 2

Interrater reliability, item-total correlation and item difficulty

Variable	Inter-rater reliability <i>r</i> / Cramer's <i>V</i>	Item-total correlation <i>r_s</i>	Item difficulty <i>P_i</i>
ETAM total score	.96**	-	-
- Medication indication	.84**	.39**	97.88
- Making tea [°]	1.00	.21	99.47
- Traffic situations	.88**	.62**	91.80
- Alarm clock [°]	0.81	.30*	99.47
- Finances	.96**	.64**	92.06
- Phone call	.88**	.66**	91.27

Note. ETAM = Erlangen Test of Activities of Daily Living in Mild Dementia and Mild Cognitive Impairment.

[°] Inter-rater reliability was calculated with Cramer's *V*.

* $p < 0.05$. ** $p < 0.01$.

Table 3

Construct validity between the ETAM and cognitive, motor, mood, and other activities of daily living measurements in the Parkinson's disease group

Variable	FAQ	FAQ	B-ADL	MoCA	UPDRS-III	BDI-II
	<i>n</i> = 25	<i>n</i> = 24	<i>n</i> = 39	<i>n</i> = 45	<i>n</i> = 45	<i>n</i> = 45
	<i>Self-rated</i>	<i>Caregiver-rated</i>				<i>Self-rated</i>
ETAM total score	-.44*	-.16	-.28	.48**	-.15	.02
- Medication indication	-.71**	-.16	.01	.32*	.06	.003
- Making tea	-.44*	-.40	-.17	.15	.17	.16
- Traffic situations	-.31	.17	.07	.17	-.04	.04
- Alarm clock	-.26	-.48*	-.32*	-.05	-.01	.19
- Finances	-.42*	-.35	-.28	.39**	-.07	-.03
- Phone call	-.40*	-.10	-.44**	.33*	-.37*	.003

Note. Spearman rho correlation was applied. ETAM = Erlangen Test of Activities of Daily Living in Mild Dementia and Mild Cognitive Impairment; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III; BDI-II = Beck Depression Inventory II; FAQ = Pfeffer Functional Activities Questionnaire; B-ADL = Bayer-Activities of Daily Living Scale.

* $p < 0.05$. ** $p < 0.01$.

Table 4

Spearman's rank correlation coefficients between the ETAM total score and items and cognitive domains in the Parkinson's disease group

Variable	Memory	Attention	Executive function	Visuospatial function	Language	Total
ETAM total score	.57**	.40**	.36*	.39**	.13	.54**
- Medication indication	.38*	.38**	.42**	.18	.23	.40**
- Making tea	.20	.17	.22	.09	.22	.25
- Traffic situations	.30*	.08	.04	.23	.01	.18
- Alarm clock	.20	.22	.08	-.03	.02	.15
- Finances	.47**	.52**	.25	.31*	.08	.41**
- Phone call	.38*	.22	.28	.23	.02	.40**

Note. ETAM = Erlangen Test of Activities of Daily Living in Mild Dementia and Mild Cognitive Impairment.
* $p < 0.05$. ** $p < 0.01$.

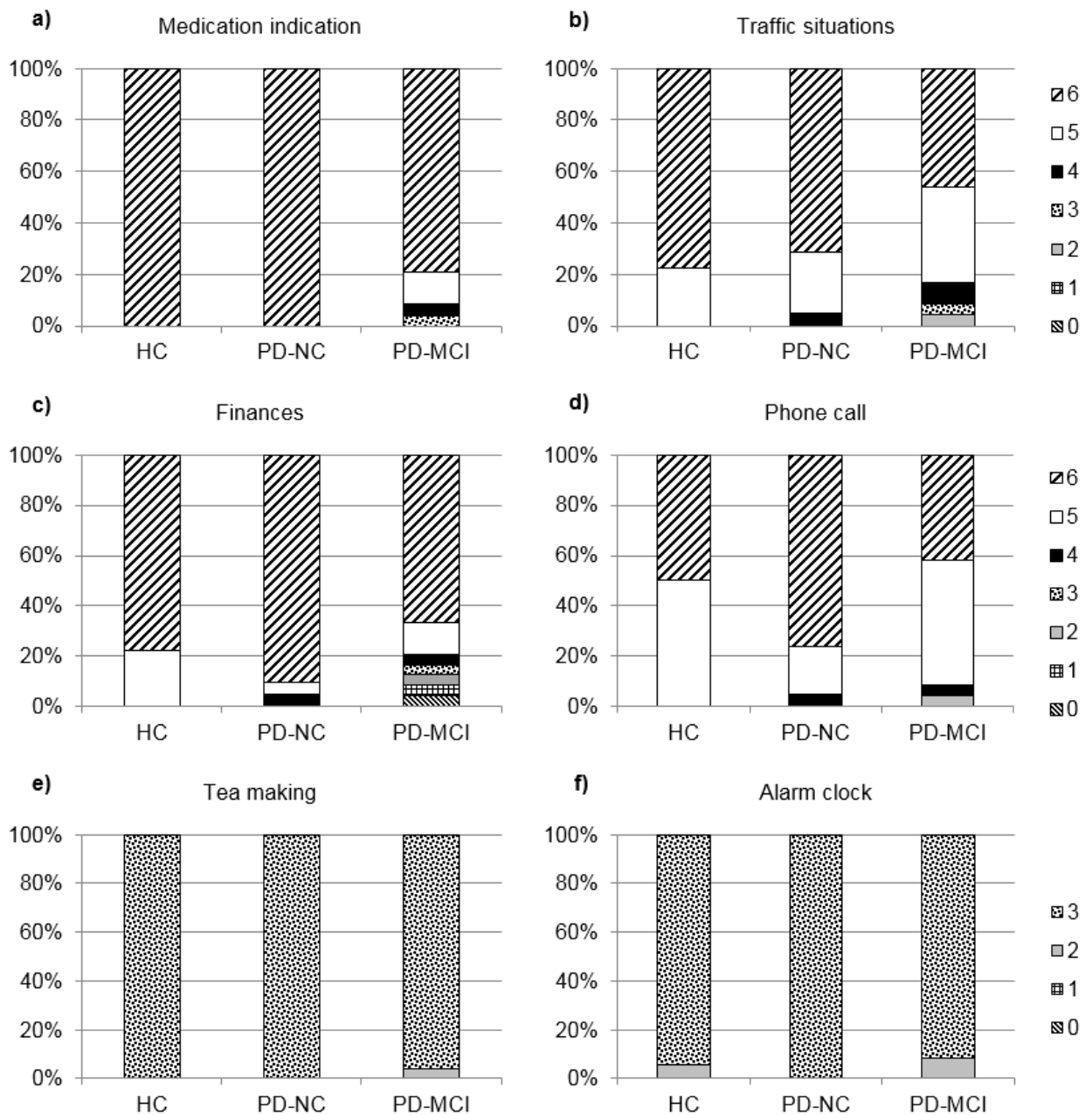


Figure 1. Stacked bars showing frequency distribution of obtained scores for each ETAM item for all participant groups. In items a) to d) a maximum score of 6 points and in items e) and f) a maximum score of 3 points was attainable.

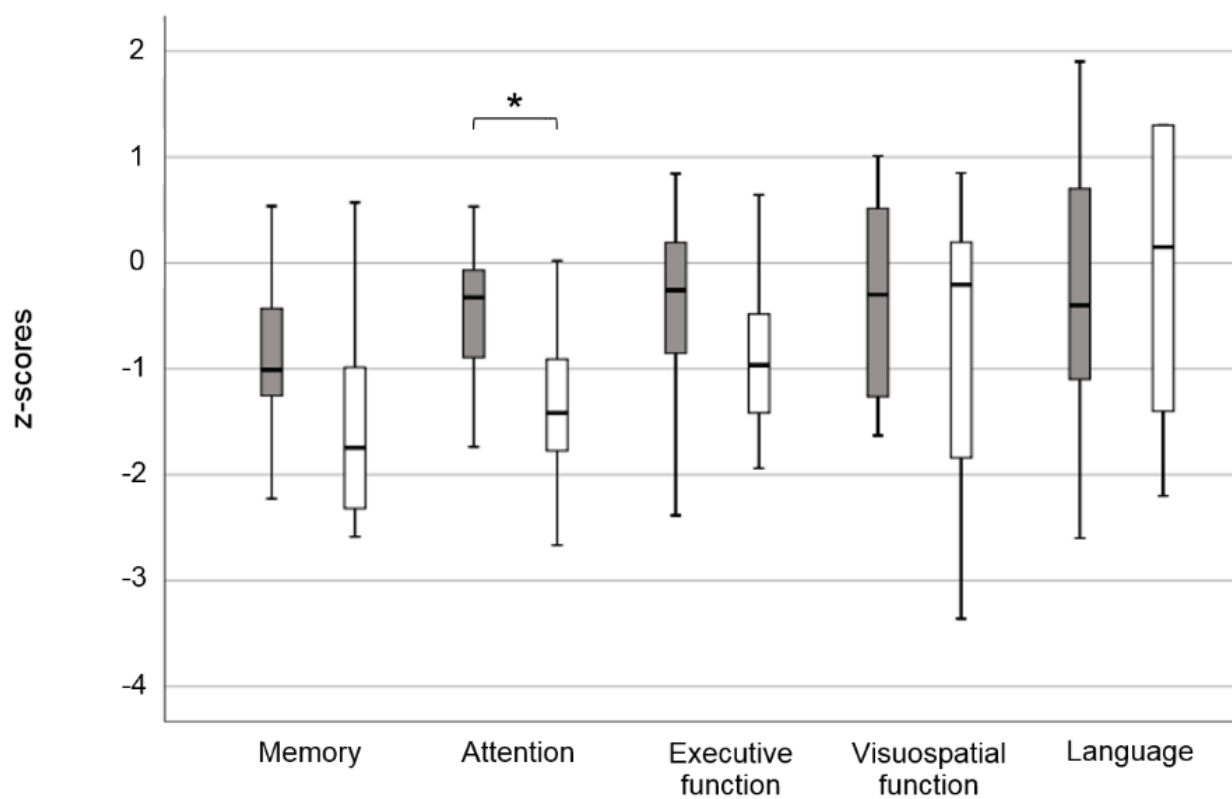


Figure 2. Clustered boxplots for all cognitive domains for Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment above (grey) and below (white) the ETAM cut-off of 27.

* $p < .05$.

Supplementary Table 1

Comparison of neuropsychological tests between cognitive groups in Parkinson's disease cohort

Variable	PD-NC	PD-MCI	<i>p</i>
Memory			
CVLT learning	0.05 (-3.00 – 2.32)	-1.65 (-3.00 – 1.10)	.001**
CVLT delayed recall	-0.42 (-3.00 – 1.40)	-1.29 (-3.00 – 0.77)	.01*
ROCFT delayed recall	0.97 (-0.83 – 3.15)	-0.09 (-1.92 – 1.57)	<.001**
Attention			
d2-R error percentage	0.30 (-2.33 – 1.48)	-0.06 (-3.00 – 1.65)	.12
d2-R concentration performance	-0.92 (-1.89 – 0.41)	-1.65 (-3.00 – 0.31)	.003**
Letter-Number-Sequencing	0.67 (-0.33 – 1.67)	0.00 (-2.00 – 1.33)	.009**
Executive function			
RWT letters	0.70 (-0.36 – 2.05)	0.18 (-2.33 – 2.06)	.11
RWT animals	1.28 (-0.56 – 2.33)	-0.12 (-2.33 – 2.05)	.001**
MWCST	-0.30 (-1.20 – 1.10)	-1.55 (-3.20 – 0.80)	<.001**
Visuospatial function			
ROCFT copy	1.04 (-2.12 – 1.91)	0.76 (-4.5 – 1.61)	.03*
Benton Line Orientation	0.04 (-2.27 – 1.36)	-1.35 (-3.08 – 1.26)	.006**
Language			
Boston Naming Test	0.60 (-0.80 – 1.50)	-0.40 (-2.6-1.9)	.03*
auditory speech comprehension [°] , <i>raw score</i>	18 (17-18)	18 (12-18)	.03*

Note. If not otherwise indicated, values are given as Median (range) for *z*-scores. CVLT = California Verbal Learning Test; ROCFT = Rey-Osterrieth Complex Figure; d2-R = d2-Revision; RWT = Regensburger word fluency test; MWCST = Modified Wisconsin Card Sorting Test.

[°] This test was not included in the calculation of the domain score as no *z*-scores were computable. Impairment was determined based on the test manual: 17-18 no impairment, 15-16 mild impairment, 13-14 moderate impairment, 0-12 strong impairment.

* *p* < .05.

** *p* < .01.

Copyright © 2017 Karger Publishers, Basel, Switzerland.

Neurodegenerative Diseases

Home-based physical behavior in late stage Parkinson's disease dementia: Differences between cognitive subtypes

B. Cerff, W. Maetzler, P. Sulzer, M. Kampmeyer, J. Prinzen, M. A. Hobert, D. Blum, R. van Lummel, S. Del Din, S. Gräber, D. Berg & I. Liepelt-Scarfone, 2017

Home-Based Physical Behavior in Late Stage Parkinson Disease Dementia: Differences between Cognitive Subtypes

Bernhard Cerff^{a, b} Walter Maetzler^{b, d} Patricia Sulzer^{a, b} Malte Kampmeyer^{a, b}
Jos Prinzen^e Markus A. Hobert^{b, d} Dominik Blum^{a–c} Rob van Lummel^e
Silvia Del Din^f Susanne Gräber^{a, b} Daniela Berg^{b, d} Inga Liepelt-Scarfone^{a, b}

^aGerman Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), ^bDepartment of Neurodegenerative Diseases, Hertie Institute for Clinical Brain Research, and ^cDepartment of Nuclear Medicine and Clinical Molecular Imaging, University of Tübingen, Tübingen, and ^dDepartment of Neurology, Christian Albrecht University, Kiel, Germany; ^eMcRoberts BV, The Hague, The Netherlands; ^fInstitute of Neuroscience/Newcastle University Institute for Ageing, Clinical Ageing Research Unit, Campus for Ageing and Vitality, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK

Keywords

Parkinson disease · Dementia · Physical activity · Activities of daily living · Cognition · Accelerometer · Sedentary behavior

Abstract

Background: For the early diagnosis of Parkinson disease dementia (PDD), objective home-based tools are needed to quantify even mild stages of dysfunction of the activities of daily living (ADL). **Objectives:** In this pilot study, home-based physical behavior was assessed to examine whether it is possible to distinguish mild cognitive impairment (PD-MCI) from PDD. **Methods:** Fifty-five patients with mild to severe Parkinson disease (PD) participated in this cross-sectional study. Based on comprehensive neuropsychological testing, PD patients were classified as cognitively nonimpaired (PD-NC), PD-MCI or PDD. For physical behavior assessments, patients wore the accelerometer DynaPort[®] (McRoberts) for 3 days. Ordinal logistic regression models with continuous Y

were applied to correct results for motor impairment and depressive symptoms. **Results:** After excluding 7 patients due to insufficient wearing time, 48 patients with a mean of 2 recorded days were analyzed (17 PD-NC, 22 PD-MCI, 9 PDD). ADL-impaired PDD patients showed fewer sedentary bouts than non-ADL-impaired PD-MCI ($p = 0.01$, odds ratio [OR] = 8.9, 95% confidence interval [CI] = 1.8–45.2) and PD-NC ($p = 0.01$, OR = 10.3, CI = 1.6–67.3) patients, as well as a longer sedentary bout length (PD-NC: $p = 0.02$, OR = 0.1, CI = 0.02–0.65; PD-MCI: $p = 0.02$, OR = 0.14, CI = 0.03–0.69). These differences were mainly caused by fewer (PD-NC: $p = 0.02$, OR = 9.6, CI = 1.5–62.4; PD-MCI: $p = 0.01$, OR = 8.5, CI = 1.5–37.3) but longer sitting bouts (PD-NC: $p = 0.03$, OR = 0.12, CI = 0.02–0.80; PD-MCI: $p = 0.04$, OR = 0.19, CI = 0.04–0.93). Tests assessing executive function, visuoconstruction and attention correlated significantly with specific activity parameters ($p \geq 0.3$; $p < 0.05$). **Conclusion:** Objective assessment of physical behavior, in particular the detection of sedentary bouts, is a promising contributor to the discrimination between PD-MCI and PDD.

© 2017 S. Karger AG, Basel

Background

Dementia is common in Parkinson disease (PD) [1, 2], and objective tools allowing for the assessment of activities of daily living (ADL) function, and thereby an early diagnosis of Parkinson disease dementia (PDD), are needed, especially as effective therapeutic options are available [3].

With the development of wearable and relatively unobtrusive sensor systems in recent years, it has become feasible to assess the home-based physical behavior of PD patients over longer time periods [4], and thus indirectly monitor ADL function [5, 6]. Since ADL function is essential for the discrimination of PDD from mild cognitive impairment (PD-MCI) patients [7, 8], its unbiased assessment is of the utmost importance.

It is known that both dementia and PD are associated with reduced physical activity, which can be seen even years before the diagnosis can be made [9–12], yet there are few studies that investigate advanced disease stages. Those few studies indicate that late stage PD patients show longer bouts of sedentary behavior [13], and that energy expenditure is related to cognition [14]. However, these studies excluded patients with more advanced cognitive impairment [13, 14]. To the best of our knowledge, no study is currently available that has objectively assessed comprehensive physical behavior parameters of PD patients with advanced cognitive impairment or PDD.

The aim of this pilot study was to test whether objectively assessed physical behavior parameters could contribute to the discrimination of cognitive subtypes of PD, especially between PDD and PD-MCI.

Methods

Participants

A total of 55 PD patients were investigated within the frame of the DEMPARK/LANDSCAPE study [15]. Diagnosis of PD was made according to the adapted United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank Criteria. Inclusion criteria were: age between 45 and 80 years, German as a first language, and adequate or corrected hearing/visual abilities. The following exclusion criteria were applied: history of other neurological diseases affecting the central nervous system, onset of dementia within 1 year after PD diagnosis, prior surgery due to PD, and a Mini-Mental State Examination (MMSE) [16] score <18 points (a required cutoff, as only individuals with the capacity to give informed consent could be included).

The study was approved by the local ethical committee. All participants gave their written informed consent.

Cognitive and Motor Examination

Each individual underwent a clinical assessment that included the Unified Parkinson Disease Rating Scale part III (UPDRS-III)

[17] and the Hoehn and Yahr staging scores [18]. Demographical data and medication intake were also assessed. Intake of dopaminergics is expressed as the levodopa equivalent daily dose [19]. All participants underwent a comprehensive neuropsychological assessment that included the MMSE, the Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment [20], and the Geriatric Depression Scale (GDS) [21], among others. Details are provided in Table 1 and in the online supplementary Table 1 (for all online suppl. material, see www.karger.com/doi/10.1159/000460251).

Three groups were classified according to the criteria listed below: noncognitively impaired (PD-NC), for patients not meeting criteria of other cognitive subtypes, PD-MCI, and PDD.

PD-MCI was diagnosed when the following criteria were met: (i) 1 or more test scores ≥ 1.5 standard deviations below published group normative values of healthy control subjects in at least 1 of the following cognitive domains: attention, executive functions, visuospatial function, memory, or language ability; (ii) no significant impairment of ADL reported by either the patient or the proxy; (iii) no other primary explanations for cognitive impairment or PD-associated symptoms that could significantly influence cognitive testing.

Diagnostic criteria for PDD followed the level II recommendation of the MDS Task Force for probable PDD [7]: (i) at least 1 score ≥ 1.5 standard deviations below published group normative values of healthy control subjects in at least 2 of the aforementioned 5 cognitive domains; (ii) impairment of ADL and cognitive decline with insidious onset and slow progression reported by either the patient or the proxy. Details about the neuropsychological assessment are provided in the online supplementary Table 1.

Objective Physical Behavior Assessment and Parameters

All participants were asked to wear the triaxial accelerometer DynaPort Minimod[®] sensor (McRoberts, the Netherlands; dimensions: 64 × 62 × 13 mm) on their lower back for 3 consecutive days. Data were collected with a sample frequency of 100 Hz and a resolution of 1 milli *g*-force and then stored on a secure digital memory card inside the device [22]. Participants were asked to keep a logbook during the measurement. The following time periods were documented: taking the device off (for water-associated tasks), sleeping, out-of-house activities, and special occasions. The logbook was used for plausibility analysis in the case of irregular measurements. Raw data were analyzed with algorithms provided by McRoberts.

These algorithms differentiated the following behaviors: lying, sitting, standing, walking, and shuffling (defined as an activity in upright position performed with a locomotion-specific intensity, but without a locomotion-specific horizontal acceleration signal) [23, 24]. Behaviors were also combined for better interpretation: (i) sedentary combines lying and sitting; (ii) activity combines standing, shuffling, and walking. Moreover, steps taken during shuffling as well as during walking were identified. Time in which the sensor was not worn by the participant was detected (not-wearing time). Various parameters were identified and calculated, according to the criteria listed in the following sections.

Volume

Volume was defined by (i) the amount of total time spent in each behavior (e.g., lying time), normalized as a percentage of 24 h; (ii) the total number of steps per day; (iii) the total amount of time spent in each intensity level (defined using the threshold

Table 1. Characterization of the study sample

	PD-NC (<i>n</i> = 17)	PD-MCI (<i>n</i> = 22)	PDD (<i>n</i> = 9)	<i>p</i> value
Age, years	71 (44/80)	68 (57/78)	72 (67/75)	0.18
Male gender, <i>n</i>	10 (59%)	17 (77%)	9 (100%)	0.09
Age of onset, years	64 (43/72)	61 (43/71)	65 (55/69)	0.43
Disease duration, years	6 (1/13)	6 (1/20)	6 (5/18)	0.11
Hoehn and Yahr stage, <i>n</i>				
1	6 (35%)	3 (14%)	–	
2	10 (59%)	13 (59%)	3 (33%)	
3	1 (6%)	4 (18%)	3 (33%)	0.03
4	–	2 (9%)	2 (22%)	
5	–	–	1 (11%)	
UPDRS-III score	20 (11/58)	24 (10/62)	36 (14/56)	0.01
LEDD	620 (160/2,420)	763 (210/2,378)	496 (100/1,139)	0.16
GDS	2 (0/6)	5 (0/10)	8 (3/15)	0.001

Results are expressed as medians with minimum/maximum in parentheses (or percentages as indicated). GDS, Geriatric Depression Scale; LEDD, levodopa equivalence daily dose; PDD, Parkinson disease dementia; PD-MCI, Parkinson disease with mild cognitive impairment; PD-NC, Parkinson disease with no cognitive impairment; UPDRS-III, Unified Parkinson Disease Rating Scale part III. *p* values <0.05 are given in italics.

on metabolic equivalent of task category, MET), normalized as a percentage of 24 h: sedentary activity, ≤ 1.5 METs; light activity, between 1.5 and 3 METs; moderate activity, between 3 and 6 METs; vigorous activity, ≥ 6 METs.

Pattern

Patterns were defined according to (i) total number of bouts per day for each behavior (e.g., number of lying bouts); (ii) mean bout length for each behavior per day (e.g., mean lying bout length), where a bout, similar to other studies [13, 25], is defined as any period of time spent in a certain behavior.

Intensity

Intensity, as the mean vector magnitude of dynamic acceleration per day for each behavior (e.g., lying intensity) or in total (total movement intensity), was detected and expressed relative to gravitational acceleration by the unit g (m/s^2).

Energy Expenditure

Energy expenditure was calculated using an algorithm based on a validation study with indirect calorimetry [26] and demographic characteristics of the participants. The following energy expenditure parameters were calculated: (i) activity-related energy expenditure per day; (ii) total energy expenditure per day; (iii) physical activity level per day, as the relative energy expenditure to basal metabolic rate; (iv) physical activity ratio (PAR), as the relative energy expenditure to basal metabolic rate for each behavior (e.g., PAR of lying).

Data Processing

Criteria for data processing were as follows: days with less than 24 h recorded or with a relative wearing time <80% of 24 h were

excluded. Since no imputation [27] was applied, all results exclude the not-wearing time.

Statistical Analysis

Values are reported as medians and ranges. For demographical and clinical variables, the Kruskal-Wallis test or χ^2 statistics were used. To adjust the physical behavior parameter outcomes for motor disability and depressive symptoms, ordinal logistic regression models for continuous *Y* [28] were applied. Each physical behavior parameter was chosen as the dependent variable, whereas group membership (coded as dummy variable) and covariates were included as independent variables, to correct for the confounders GDS and the UPDRS-III score (see Table 1 for details). The odds ratio (OR) with its confidence interval of 95% (CI) was used for effect size estimation. The Spearman ρ -coefficient was applied for correlation analysis. An α -level below 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using SPSS Statistics 22 (IBM, 2011).

Results

Seven subjects were excluded from the analysis. Of these, 3 were excluded due to uncompleted recorded days (2 PD-NC, 1 PDD) and 4 due to daily wearing time <80% (2 PD-NC, 1 PD-MCI, 1 PDD). After exclusion of incomplete recorded days, recordings with a mean of 2 complete days (range 1–4) of 48 PD patients (PD-NC, *n* = 17, 35%; PD-MCI, *n* = 22, 46%; PDD, *n* = 9, 19%) were analyzed.

The UPDRS-III and the GDS scores differed significantly between the cognitive subtypes (PD-NC < PD-MCI < PDD, Table 1). The ordinal logistic regression model was therefore corrected for these confounders. The registered not-wearing time (median = 4, range 0–280 min) did not differ significantly between the cognitive subgroups.

Physical Behavior Outcomes

In both PD-NC and PD-MCI groups, the largest proportion of the day was spent lying (PD-NC: 37%, PD-MCI: 42%), followed by sitting (PD-NC: 36%, PD-MCI: 34%), standing (both 14%), walking (PD-NC: 5%, PD-MCI: 4%), shuffling (PD-NC: 2%, PD-MCI: 1%), and not-wearing (<1%). In the PDD group, the most frequent behavior was sitting (42%), followed by lying (40%) (Fig. 1).

Descriptively, median values for active physical behavior were relatively low in the PDD group, but no significant difference in relation to the other cognitive groups

was found ($p > 0.05$, Fig. 2; Table 2). The median activity time was 9% in the PDD group, compared to 21% in both PD-MCI and PD-NC groups ($p > 0.05$, Table 2). In contrast, median sedentary time was 89% for PDD, 78% for PD-MCI, and 75% for PD-NC ($p > 0.05$, Fig. 2).

Walking time was 1.8% in PDD, 3.9% in PD-MCI ($p = 0.67$, OR = 1.40, CI = 0.30–6.46), and 5.2% in the PD-NC group ($p = 0.44$, OR = 2.01, CI = 0.34–12.03). Patients with PDD had a median number of 2,362 steps, patients with PD-MCI 4,742 steps ($p = 0.72$, OR = 1.33, CI = 0.29–6.11), and patients with PD-NC 5,778 steps ($p = 0.48$, OR = 1.91, CI = 0.32–11.42, Fig. 2).

The PDD group had a tendency to show low values. However, differences in intensity and energy expenditure parameters were not statistically significant between the groups ($p > 0.05$, Table 2). Similarly, time spent in different MET categories was comparable between the study groups ($p > 0.05$, Table 2).

The groups deviated in the pattern of sedentary behavior (Fig. 3). The parameter mean sedentary bout length

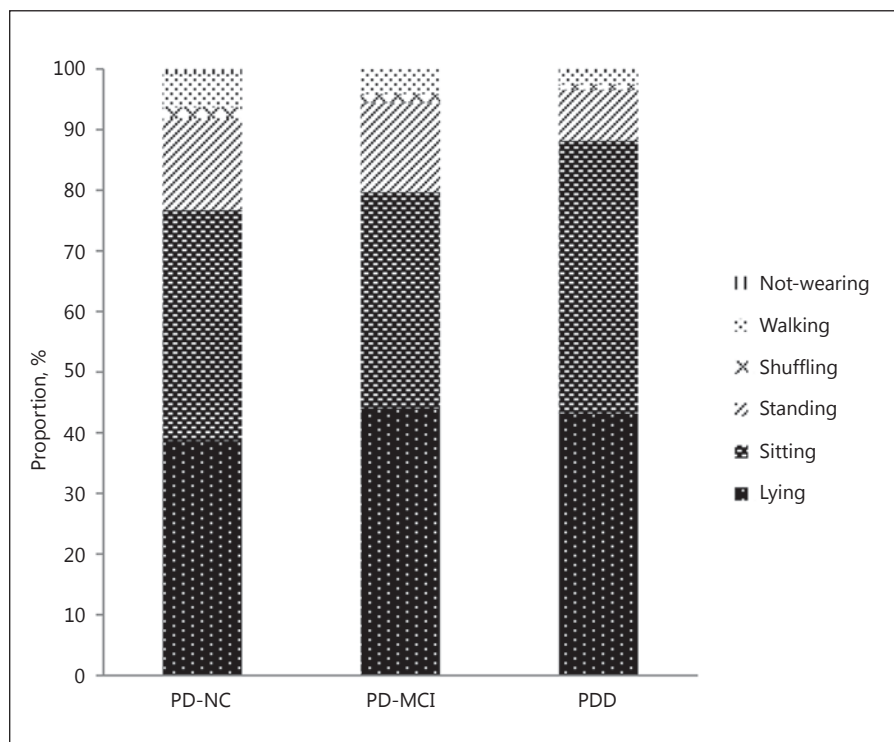
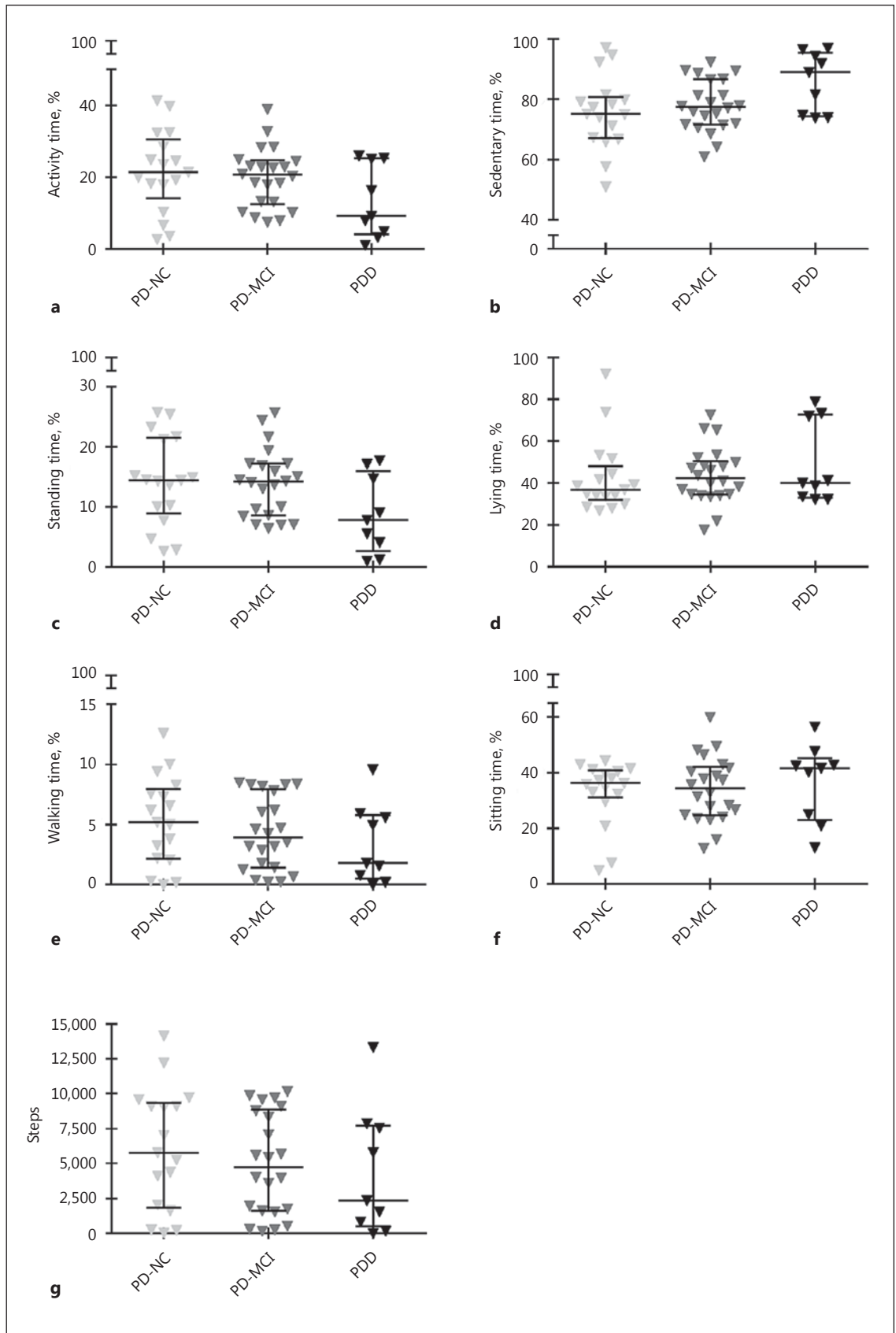


Fig. 1. Overview of total time spent in different behaviors for the 3 study groups: PD-NC, Parkinson disease with no cognitive impairment; PD-MCI, Parkinson disease with mild cognitive impairment; PDD, Parkinson disease dementia. Values were calculated using the ratio of each median with all summed medians of the study group.

Fig. 2. a–g Comparisons of physical behavior parameters between the 3 study groups: PD-NC, Parkinson disease with no cognitive impairment; PD-MCI, Parkinson disease with mild cognitive im-

pairment; PDD, Parkinson disease dementia. Data are presented as medians and interquartile ranges. **a, c, e, g** Active physical behavior. **b, d, f** Sedentary physical behavior.

(For figure see next page.)



2

Table 2. Group comparisons adjusted for depression (GDS) and motor impairment (UPDRS-III) scores

	Median (min./max.)		PD-NC vs. PDD		PD-MCI vs. PDD	
	PD-ND	PD-MCI	PDD	p value	OR	95% CI
Activity time, % (time spent in activity; standing, shuffling, walking)	0.21 (0.03/0.41)	0.21 (0.08/0.39)	0.09 (0.01/0.26)	0.22	3.05	0.50/18.53
Activity intensity, g (mean intensity of activity)	0.08 (0.03/0.13)	0.07 (0.03/0.11)	0.07 (0.03/0.13)	0.89	1.13	0.19/6.72
PAR of activity (relative EE to BMR of activity)	2.29 (1.35/3.13)	2.16 (1.43/2.87)	2.20 (1.39/3.08)	0.79	1.27	0.21/7.54
Number of activity bouts (number of activity periods = bouts)	1,555 (58/6,385)	1,470 (364/5,011)	859 (49/2,329)	0.32	2.48	0.41/14.90
Mean activity bout length, s (mean bout length for performed activity bouts)	8.50 (0/41.24)	11.03 (6.06/23.91)	12.02 (7.22/19.84)	0.48	0.53	0.09/3.16
Sedentary time, % (time spent with sedentary behavior; lying and sitting)	0.75 (0.51/0.97)	0.78 (0.61/0.92)	0.89 (0.74/0.97)	0.10	0.21	0.03/1.33
Sedentary intensity, g (mean intensity of sedentary behavior)	0.01 (0.01/0.04)	0.01 (0.01/0.04)	0.01 (0/0.04)	0.60	1.60	0.27/9.53
PAR of sedentary behavior (relative EE to BMR of sedentary behavior)	1.18 (1.14/1.66)	1.21 (1.12/1.58)	1.17 (1.13/1.64)	0.77	1.30	0.22/7.74
Number of sedentary bouts (number of sedentary periods = bouts)	134 (63/219)	129 (43/711)	97 (22/159)	0.01	10.30	1.58/67.25
Mean sedentary bout length, s (mean bout length for performed sedentary bouts)	506 (208/1,344)	515 (83/1,441)	727 (402/3,869)	0.02	0.10	0.02/0.65
Steps, <i>n</i> /day (number of steps performed per day)	5,778 (43/14,164)	4,742 (167/10,181)	2,362 (15/13,346)	0.48	1.91	0.32/11.42
Total movement intensity, g (mean intensity of overall physical behavior)	0.03 (0.02/0.06)	0.03 (0.01/0.06)	0.03 (0.006/0.04)	0.76	1.32	0.22/7.82
Sedentary activity, % (time spent with intensity levels of ≤1.5 METs)	0.83 (0.60/0.93)	0.84 (0.67/0.96)	0.89 (0.56/0.98)	0.63	0.64	0.11/3.84
Light activity, % (time spent with intensity levels of 1.6–3.0 METs)	0.08 (0.02/0.33)	0.06 (0.02/0.24)	0.05 (0/0.41)	0.72	1.38	0.23/8.19
Moderate activity, % (time spent with intensity levels of 3.0–6.0 METs)	0.07 (0.02/0.15)	0.06 (0.01/0.13)	0.02 (0.0/0.07)	0.31	2.52	0.42/15.17
Vigorous activity, % (time spent with intensity levels of ≥6.0 METs)	0.0008 (0/0.03)	0.0007 (0/0.03)	0.0001 (0/0.04)	0.86	0.86	0.14/5.08
AEE, MJ/day (estimated EE during active behavior)	832 (514/1,477)	775 (202/1,081)	664 (314/1,205)	0.71	1.41	0.24/8.39
TEE, MJ/day (estimated total EE)	2,621 (1,898/3,500)	2,572 (1,127/3,182)	2,306 (1,899/3,186)	0.68	0.69	0.12/4.11
PAL (relative EE to BMR of all behaviors)	1.47 (1.32/1.90)	1.48 (1.22/1.80)	1.44 (1.19/1.67)	0.75	1.33	0.22/7.91

AEE, activity-related energy expenditure; BMR, basal metabolic rate; CI, confidence interval; EE, energy expenditure; GDS, Geriatric Depression Scale; MET, mean equivalent of task; OR, odds ratio; PAL, physical activity level; PAR, physical activity ratio; PDD, Parkinson disease dementia; PD-MCI, Parkinson disease with mild cognitive impairment; PD-NC, Parkinson disease with no cognitive impairment; TEE, total energy expenditure; UPDRS-III, Unified Parkinson Disease Rating Scale part III; *p* values <0.05 are given in italics.

was significantly longer in PDD (727 s) than in both PD-MCI (515 s, $p = 0.02$, OR = 0.14, CI = 0.03–0.69) and PD-NC patients (506 s, $p = 0.02$, OR = 0.1, CI = 0.02–0.65; Fig. 3d). Moreover, the PDD group had a reduced number of sedentary bouts (97) compared to the PD-MCI (129, $p = 0.01$, OR = 8.9, CI = 1.8–45.2) and PD-NC groups (134, $p = 0.01$, OR = 10.3, CI = 1.6–67.3; Fig. 3c). These differences were mainly caused by fewer but longer bouts of sitting behavior in the PDD group ($p < 0.05$; Fig. 3e, f).

Correlation of Sitting Parameters with Parameters of Other Behaviors

An increase in sitting time correlated significantly with a longer lying time ($\rho = 0.55$, $p < 0.01$, see online suppl. Fig. 1), but not with the “time” parameter of other behaviors ($\rho \leq 0.19$, $p > 0.05$). A higher sitting intensity correlated with a higher sedentary intensity ($\rho = 0.84$, $p < 0.01$) and a higher standing intensity ($\rho = 0.36$, $p < 0.05$), but not with the “intensity” parameter of other behaviors ($\rho \leq 0.19$, $p > 0.05$). An increase in the number of sitting bouts correlated with a higher number of bouts of all other behaviors ($\rho \geq 0.65$, $p < 0.01$), except for the number of lying bouts ($\rho = -0.13$, $p > 0.05$). An increase in mean sitting bout length was associated with a higher “mean bout length” of both sedentary behavior and shuffling behavior ($\rho \geq 0.39$, $p < 0.01$), but not with a higher “mean bout length” of other behaviors ($\rho \leq 0.14$, $p > 0.05$).

For the behaviors standing, shuffling, walking, and activity, higher values of the registered “time,” “intensity,” and “number of bouts” parameters correlated significantly with each other ($\rho = 0.34$ to $\rho = 1$, $p < 0.05$). Standing mean bout length only correlated with mean walking bout length ($\rho = -0.31$, $p < 0.05$) and mean activity bout length ($\rho = 0.87$, $p < 0.01$; see online suppl. Fig. 1).

Correlation of Physical Behavior Outcomes and Cognitive Tests

Lower scores of cognitive tests assessing visuoconstruction (e.g., the praxis subtest of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease, as well as the mental rotation and spatial sense subtests of the Leistungsprüfungssystem 50+) were associated ($p < 0.05$) with the following physical behavior parameters (see online suppl. Table 1 for details): less moderate activity ($\rho = 0.31$ –0.47), less light activity ($\rho = 0.30$), fewer steps ($\rho = 0.32$), lower total movement intensity ($\rho = 0.35$), lower number of activity bouts ($\rho = 0.31$), longer mean activity bout length ($\rho = -0.30$), more sedentary activity ($\rho = -0.36$), and lower number of sedentary bouts ($\rho = 0.32$). More impaired

attention performance, represented by at least 1 of the Stroop test subscores, word naming or color naming, correlated significantly with longer mean activity bout length ($\rho = -0.34$), less moderate activity ($\rho = 0.34$), lower total movement intensity ($\rho = 0.30$ –0.34), and more sedentary activity ($\rho = -0.33$; see online suppl. Table 1). Decreased performance on the Trail making test A/B, assessing executive function, was associated with less moderate activity ($\rho = 0.31$) and a lower number of activity bouts ($\rho = 0.30$). Reduced phonematic verbal fluency correlated with shorter sedentary time ($\rho = 0.30$). Worse memory performance (e.g., word list recall) was associated with higher activity intensity ($\rho = -0.31$) and a higher number of steps ($\rho = -0.30$).

Discussion

In this pilot study, PDD patients showed a tendency for low median values of active and intensive physical behavior parameters and high median values for sedentary parameters. These differences were not significant in the statistical model applied to adjust for depressive symptoms and motor impairment. However, statistically significant differences with relatively high effect sizes were observed in the pattern of sedentary physical behavior: PDD patients had fewer but longer sedentary bouts than both participants with PD-NC and PD-MCI.

The dominant role of sedentary behavior is further supported by 2 interesting observations of this study. First, unlike the other cognitive subgroups, the most frequent behavior of the PDD group was sitting. Second, the results of the correlation analysis showed that most of the sitting behavior parameters were poorly associated with the parameters of other behaviors. These results could indicate a special role of sedentary, especially sitting, parameters among all physical behavior parameters assessed in our study.

To the best of our knowledge, this is the first study to explore the physical behavior profile of cognitive subtypes in PD. Dontje et al. [14] reported that 586 PD patients showed a relevant but weak correlation between MMSE score and energy expenditure using actigraphy. Though our study did not reproduce this finding with statistical significance, descriptive values support their findings. The lack of statistical power could be due to the relatively small PDD cohort or its relatively large heterogeneity.

Our findings do however support the reports of Chastin et al. [13], who showed that late stage PD patients had

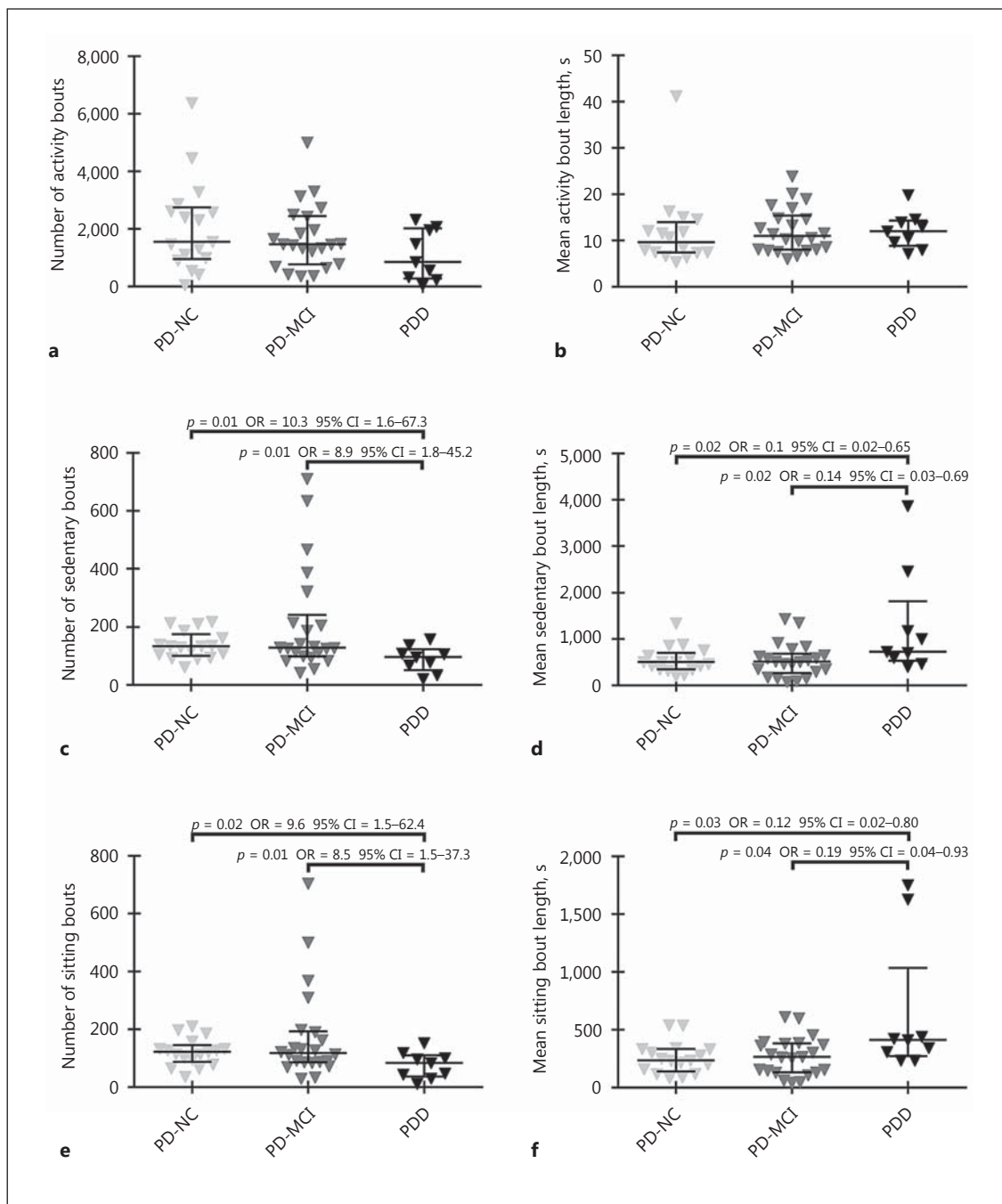


Fig. 3. a–f Comparisons of the physical behavior pattern between study groups. PD-NC, Parkinson disease with no cognitive impairment; PD-MCI, Parkinson disease with mild cognitive impairment; PDD, Parkinson disease dementia. Data are presented as medians and interquartile ranges. Statistically significant differences adjusted for depression (GDS) and motor impairment (UPDRS-III) scores are presented with brackets, odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI), and p values.

longer sedentary bout lengths. Moreover, Chen et al. [5] compared ADL scores, assessed by the Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology Index of Competence, with accelerometer data of 1,634 older adults. They found a relevant association between ADL disability and greater volume of sedentary behavior, as well as a lower number of sedentary bouts. Taking our findings and the results of the aforementioned studies into account, the hypothesis that alterations in the sedentary physical behavior pattern, specifically fewer but longer sedentary bouts, could be associated with ADL impairment in PD seems possible.

In accordance with previous study results [29–34], our data confirmed that less active physical behavior correlated with lower scores on tests assessing visuoconstruction, attention, and executive functions, but not verbal fluency, memory, and language performance. This indicates that the physical behavior profile can, at least partly, reflect cognitive worsening associated with the domains mentioned above. Linking memory function with physical behavior is controversial, as only 1 study so far has identified a significant correlation [31]. Therefore, more studies are needed to investigate the relation between cognition and physical behavior in older adults and in dementia patients.

Limitations of this study were: first, sample size and heterogeneity of the PDD group limited the generalization of our results; second, no statistical correction for multiple testing was applied. To reduce the influence of these limitations, we used nonparametric testing.

As can be seen in the scatter dot plots, there may be subgroups that specifically drive group differences. Further analysis of these outliers revealed a very heterogenic picture of both participants with only a few extreme values (≤ 4 parameters: 56% of participants) and participants with several extreme values (≥ 4 parameters: 23% of participants). The latter group could be further categorized into participants with very active physical behavior (10%), participants with very sedentary behavior (8%), and participants with very few bouts (4%). Therefore, the exclusion of outliers with an arbitrary cutoff value bears a high risk of excluding patients with heavier disease burden. Moreover, several other studies have reported a considerable heterogeneity in advanced disease stages of both PD [14] and dementia [35–37].

Third, a complete separation between motor impact and cognitive/ADL dysfunction impact on physical behavior is currently not possible. However, we did reduce possible confounding effects by statistically correcting for the UPDRS-III motor score.

It should also be noted that due to current options of sensor technology and data analysis techniques, the presented output parameters cannot serve as absolute descriptions of daily physical behavior, but rather enable the comparison of group performances.

Strengths of our study are the inclusion and successful assessment of patients with later disease stages, as well as the use of modern, wearable technology, which allowed us to evaluate a comprehensive and detailed range of physical behavior outcomes.

Results of this pilot study indicate that there are associations between the sedentary physical behavior pattern and ADL impairment in PDD. This helps in identifying promising parameters that have the potential to improve the differentiation of PDD from both PD-NC and PD-MCI. To consolidate our findings, further studies with larger samples, especially larger PDD groups, are needed. Our results support the potential of objective physical behavior assessment in further understanding, screening, diagnosing, predicting, and monitoring cognitive impairment in PD.

Acknowledgments

We thank all participants of our study. For this study, part of the data was generated within the DEMPARK/LANDSCAPE study. The DEMPARK study is being funded by an unrestricted grant from Novartis and a grant from the International Parkinson Fonds (Deutschland) gGmbH (IPD). The LANDSCAPE study is part of the Competence Network Degenerative Dementias (KNDD), which was funded by the German Federal Ministry of Education and Research (project No. 01GI1008C). We would also like to thank Lynn Rochester and Sara Becker for their helpful comments during the preparation of our manuscript.

Disclosure Statement

Rob C. van Lummel is a PhD student at the Faculty of Human Movement Sciences (Vrije Universiteit Amsterdam) and the owner of McRoberts. Jos Prinzen is an employee of McRoberts. This company is the manufacturer of the DynaPort.

Funding Sources

The accelerometry assessment applied in this study received no special funding.

References

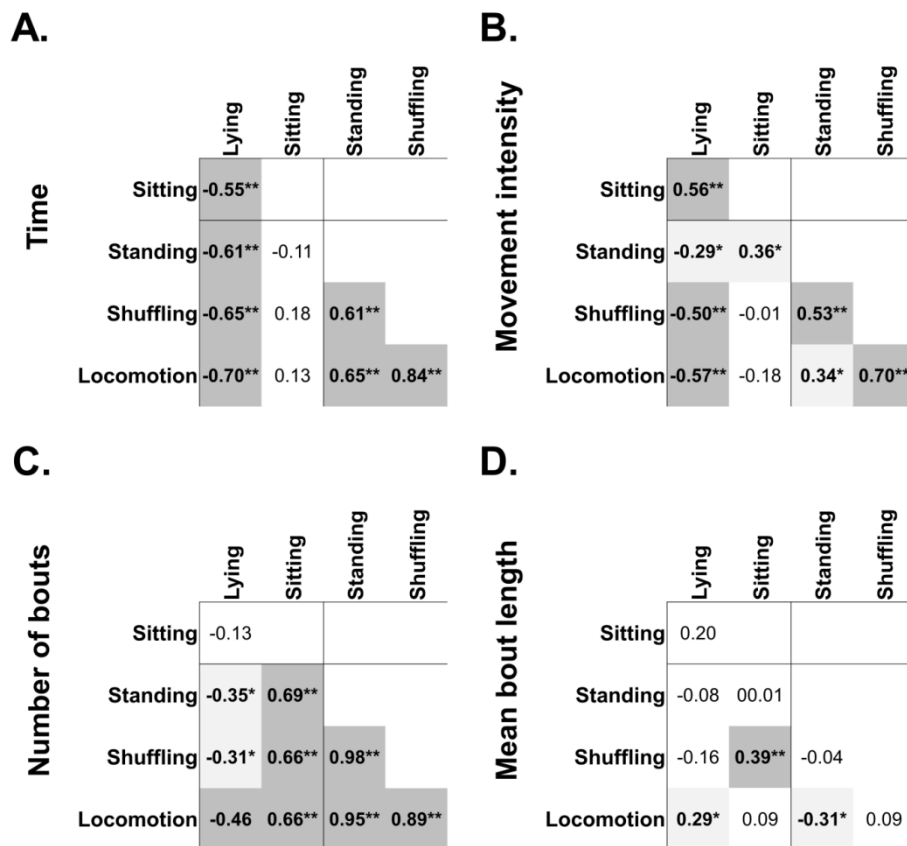
- 1 Aarsland D, Zaccari J, Brayne C: A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:1255–1263.
- 2 Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL: The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008;23:837–844.
- 3 Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al: Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2509–2518.
- 4 Maetzler W, Rochester L: Body-worn sensors – the brave new world of clinical measurement? *Mov Disord* 2015;30:1203–1205.
- 5 Chen T, Narazaki K, Haeuchi Y, Chen S, Honda T, Kumagai S: Associations of sedentary time and breaks in sedentary time with disability in instrumental activities of daily living in community-dwelling older adults. *J Phys Act Health* 2016;13:303–309.
- 6 Dunlop DD, Song J, Arnston EK, Semanik PA, Lee J, Chang RW, et al: Sedentary time in US older adults associated with disability in activities of daily living independent of physical activity. *J Phys Act Health* 2015;12:93–101.
- 7 Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al: Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1689–1707.
- 8 Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al: Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 2012;27:349–356.
- 9 Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, Petersen RC: Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clin Proc* 2011;86:876–884.
- 10 Keus SJH, Bloem BR, Hendriks EJM, Bredero-Cohen AB, Munneke M; Practice Recommendations Development Group: Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Mov Disord* 2007;22:451–460.
- 11 Kwakkel G, de Goede CJT, van Wegen EEH: Impact of physical therapy for Parkinson's disease: a critical review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13(suppl 3):478–487.
- 12 Sofi F, Valecchi D, Bacci D, Abbate R, Gensini GF, Casini A, et al: Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2011;269:107–117.
- 13 Chastin SFM, Baker K, Jones D, Burn D, Granat MH, Rochester L: The pattern of habitual sedentary behavior is different in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:2114–2120.
- 14 Dontje ML, de Greef MH, Speelman AD, van Nimwegen M, Krijnen WP, Stolk RP, et al: Quantifying daily physical activity and determinants in sedentary patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:878–882.
- 15 Balzer-Geldsetzer M, da Costa AFSB, Kronenbürger M, Schulz JB, Röske S, Spottke A, et al: Parkinson's disease and dementia: a longitudinal study (DEMPARK). *Neuroepidemiology* 2011;37:168–176.
- 16 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Minimal state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–198.
- 17 Fahn S, Elton R: Unified rating scale for Parkinson's disease; in Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M (eds): *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park, Macmillan, 1987, pp 153–163.
- 18 Hoehn MM, Yahr MD: Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427–442.
- 19 Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE: Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:2649–2653.
- 20 Kalbe E, Calabrese P, Kohn N, Hilker R, Riedel O, Wittchen H-U, et al: Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:93–101.
- 21 Yesavage JA, Sheikh JI: Geriatric Depression Scale (GDS). *Clin Gerontol* 1986;5:165–173.
- 22 Van Hees VT, Sloopmaker SM, De Groot G, Van Mechelen W, Van Lummel RC: Reproducibility of a triaxial seismic accelerometer (DynaPort). *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:810–817.
- 23 Dijkstra B, Kamsma YP, Zijlstra W: Detection of gait and postures using a miniaturized triaxial accelerometer-based system: accuracy in patients with mild to moderate Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91:1272–1277.
- 24 Dijkstra B, Zijlstra W, Scherder E, Kamsma Y: Detection of walking periods and number of steps in older adults and patients with Parkinson's disease: accuracy of a pedometer and an accelerometer-based method. *Age Ageing* 2008;37:436–441.
- 25 Lord S, Godfrey A, Galna B, Mhiripiri D, Burn D, Rochester L: Ambulatory activity in incident Parkinson's: more than meets the eye? *J Neurol* 2013;260:2964–2972.
- 26 Van Hees VT, van Lummel RC, Westerterp KR: Estimating activity-related energy expenditure under sedentary conditions using a triaxial seismic accelerometer. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:1287–1292.
- 27 Catellier DJ, Hannan PJ, Murray DM, et al: Imputation of missing data when measuring physical activity by accelerometry. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37(suppl):555–562.
- 28 Harrell FE Jr: *Regression Models for Continuous Y and Case Study in Ordinal Regression*. Regression Modeling Strategies. Cham, Springer International Publishing, 2015, pp 359–387.
- 29 Barnes DE, Blackwell T, Stone KL, Goldman SE, Hillier T, Yaffe K, et al: Cognition in older women: the importance of daytime movement. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1658–1664.
- 30 Brown BM, Peiffer JJ, Sohrabi HR, Mondal A, Gupta VB, Rainey-Smith SR, et al: Intense physical activity is associated with cognitive performance in the elderly. *Transl Psychiatry* 2012;2:e191.
- 31 Buchman AS, Wilson RS, Bennett DA: Total daily activity is associated with cognition in older persons. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:697–701.
- 32 Doi T, Makizako H, Shimada H, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, et al: Objectively measured physical activity, brain atrophy, and white matter lesions in older adults with mild cognitive impairment. *Exp Gerontol* 2015;62:1–6.
- 33 Makizako H, Liu-Ambrose T, Shimada H, Doi T, Park H, Tsutsumimoto K, et al: Moderate-intensity physical activity, hippocampal volume, and memory in older adults with mild cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;70:480–486.
- 34 Wilbur J, Marquez DX, Fogg L, Wilson RS, Staffileno BA, Hoyem RL, et al: The relationship between physical activity and cognition in older Latinos. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2012;67:525–534.
- 35 Fleiner T, Haussermann P, Mellone S, Zijlstra W: Sensor-based assessment of mobility-related behavior in dementia: feasibility and relevance in a hospital context. *Int Psychogeriatr* 2016;28:1687–1694.
- 36 Harper DG, Stopa EG, McKee AC, et al: Differential circadian rhythm disturbances in men with Alzheimer disease and frontotemporal degeneration. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:353–360.
- 37 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* 2006;21:388–393.

Suppl. table 1. Correlations between selected neuropsychological tests and physical behavior parameters

Test	Function	Activity	Activity	Number of	Mean	Sedentary	Sedentary	Number of	Mean	Steps	Total	Sedentary	Light	Moderate	Vigorous
		time	intensity	activity	activity	time	intensity	sedentary	sedentary	movement	activity	activity	activity	activity	activity
				bouts	bout			bouts	bout		intensity				
					length				length						
MMSE	Global cognition	-.07	.13	.09	-.17	.09	.09	.04	-.02	.08	.21	-.20	.11	.19	.15
WMS-R: Digit Span forward [#]	Working memory	.16	.17	.16	-.11	-.10	-.09	.20	-.19	.26	-.05	.14	-.20	.18	.20
WMS-R: Digit Span backward [#]	Working memory	-.06	.06	.01	-.10	.07	-.01	.07	-.05	.05	-.11	.11	-.07	-.06	-.02
CERAD: Word-list recall [#]	Verbal memory	-.15	-.31*	-.22	.14	.07	.15	-.18	.14	-.30*	-.05	-.07	.13	-.17	-.26
CERAD: Semantic fluency [#]	Word generation	.13	.01	.16	-.15	-.09	.20	.22	-.22	.05	.22	-.25	.22	.24	-.05
CERAD: Phonematic fluency [#]	Word generation	-.26	-.20	-.20	-.01	.30*	.15	-.25	.26	-.24	.01	-.12	.20	-.09	-.14
Trail Making Test: Part A [#]	Psychomotor speed	-.22	.05	-.10	.01	.27	.15	-.20	.23	-.11	.12	-.18	.25	-.08	-.07
Trail Making Test: Part B [#]	Psychomotor speed/Set shifting	.10	.23	.18	-.19	.00	.02	-.08	.08	.16	.23	-.14	.08	.29	.09
Trail Making Test: A/B [#]	Set shifting	.29	.23	.30*	-.28	-.19	-.14	-.02	-.03	.26	.09	.07	-.16	.31*	.08
CERAD: Praxis [#]	Visuo-construction	.20	.27	.23	-.15	-.13	-.30*	.32*	-.29	.25	-.12	.22	-.27	.20	.13
LPS 50+ 7: Mental Rotation [#]	Visuo-construction	.28	.29	.31*	-.19	-.22	-.08	.09	-.13	.32*	.26	-.17	.02	.47**	.29
LPS 50+ 9: Spatial Sense [#]	Visuo-construction	.13	.18	.21	-.30*	-.02	.23	.11	-.10	.20	.35*	-.36*	.30*	.31*	.14
Stroop: Word naming	Directed attention	.11	.24	.24	-.34*	-.03	.12	.11	-.13	.16	.30*	-.24	.17	.34*	.06
Stroop: Color naming	Directed attention	.18	.24	.28	-.34*	-.12	.21	.19	-.23	.16	.34*	-.33*	.26	.34*	.07
Stroop: Interference condition	Inhibition	.02	.17	.15	-.20	.04	.16	.06	-.07	.06	.24	-.22	.18	.23	.03

**correlation level of significance $P < .01$; *correlation level of significance $P < .05$; PANDA, Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment ; MMSE, Minimental State Examination; CERAD, Consortium for the Registry for Alzheimer's Disease (CERAD); BTA, Brief test of attention; WMS, Wechsler Memory Scale Revised; mWCST, Modified Card Sorting Test; LPS 50+, intelligence scale Leistungsprüfsystem for subjects between 50 and 90 years of age; [#]Data referred to standardized scores (e.g. z-scores or percentile rank scores, indicating the patient's relative position in the norm group with a range between 0 and 100) of healthy German control subjects as published in the manuals. Data are corrected either for age or for age and education (CERAD, TMT, mWCST).

Suppl. fig. 1. Correlations between physical behavior parameters.



Spearman's coefficient for the parameter outcomes of Time (A), Movement Intensity (B), Number of Bouts (C) and Mean Bout length (D) between different behaviors over all study groups. **correlation level of significance $P < 0.01$, *correlation level of significance $P < 0.05$.

**Cognitive impairment and sedentary behavior predict sickness and mortality in a
prospective longitudinal Parkinson's disease study**

Patricia Sulzer ^{a,b}, Susanne Gräber ^b, Eva Schaeffer ^c, Rob van Lummel ^d, Daniela Berg ^c,
Walter Maetzler ^c & Inga Liepelt-Scarfone ^{a,b}

^a German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Otfried-Müller-Str. 23, 72076
Tübingen, Germany

^b Hertie Institute for Clinical Brain Research, Department of Neurodegenerative Diseases,
University of Tübingen, Otfried-Müller-Str. 27, 72076 Tübingen, Germany

^c Department of Neurology, Christian-Albrechts-University of Kiel, Arnold-Heller-Str. 3, 24105
Kiel, Germany

^d McRoberts B.V., Raamweg 43, 2596 Den Haag, Netherlands

Corresponding author:

PD Dr. Inga Liepelt-Scarfone
Hoppe-Seyler-Str. 3
D-72076 Tübingen, Germany
Tel: +4970712980424
Fax: +497071294490
E-mail: inga.liepelt@uni-tuebingen.de

Keywords: accelerometer, Parkinson's disease, cognition, disease progression, attrition,
physical behavior, sedentary behavior

Abstract

Introduction: In Parkinson's disease (PD), the high burden of motor and non-motor symptoms, such as cognitive impairment or falls, is associated with rapid disease progression and mortality. This is often reflected by an increased drop-out rate of PD patients in longitudinal studies. Active physical behavior can impact the disease course beneficially and has an overall positive effect on health. Contrarily, sedentary behavior is associated with cognitive impairment in PD. The aim of this study was to investigate whether different types of physical behavior assessed in the home environment and cognitive impairment can predict reduced health and mortality in PD defined by study drop-out due to sickness and death.

Methods: Data of 45 PD patients, longitudinally assessed, were analyzed. Of those, 20 patients completed six yearly visits, 16 dropped out due to sickness or death, and nine for other reasons. All patients wore a mobile device to assess physical behavior and completed cognitive testing.

Results: Logistic regression revealed global cognition was the primary predictor for health-related drop-out in varying models ($p \leq .04$). In the survival analysis, cognitive impairment ($p = .005$) and longer sedentary mean bout length ($p = .02$) were associated with drop-out due to sickness and death. The occurrence of sickness and death was highest in patients with both impaired cognition and longer sedentary bouts.

Conclusions: Cognition was the primary predictor for study drop-out due to sickness and death. However, it seems that sedentary behavior might also have a negative influence on PD patients' health, especially those with cognitive impairment.

Introduction

In Parkinson's disease (PD), increased disease duration and symptom progression are associated with a higher likelihood of the occurrence of symptom milestones impacting patients' health-related quality of life and mortality risk [1, 2]. Longitudinal studies monitoring PD patients' symptom progression over longer periods are often confronted with the problem of attrition (i.e. loss to follow-up), especially of those patients who are in a more advanced disease stage and show higher symptom burdens. However, there are manifold reasons for attrition in longitudinal studies. In studies including older people of the general population, age, cognition, health status, depression, and difficulties with activities of daily living (ADL) were associated with drop-out from further study participation [3, 4]. Cognitive dysfunctions are highly prevalent in PD; especially in late disease stages, up to 83% develop PD dementia (PDD) [5]. Furthermore, cognitive impairment and PDD are strongly associated with patients' quality of life, nursing home placement, and mortality [2, 6], all health factors and possible reasons why patients may discontinue study participation. Levin, Katzen, Klein and Llabre [7] found that cognitive impairment predicts study drop-out of PD patients in longitudinal studies. Therefore, assessing reasons why patients drop-out could be helpful to understand disease progression and to further identify predictors that are connected to health-related attrition in PD studies.

Active physical behavior might be a potential predictor for disease progression and health-related study drop-out in advanced disease stages in PD. Regular physical activity has positive effects on overall health status [8]. In PD, physical activity is also associated with a beneficial impact on the disease course [9] and improvement of cognitive function [10]. Furthermore, specific exercises are able to enhance mobility, mood, cognition, and quality of life of PD patients [11]. A change in activity patterns was already found in mild PD stages, as PD patients were significantly less active than healthy controls, and therefore cannot simply be explained by disease severity [12]. These findings argue for the importance of active physical behavior to maintain health status through the disease. How physical behavior influences disease progression and health-related study attrition is barely investigated to the best of our knowledge.

In clinical daily routine, physical activity including different profiles of behavior (e.g. lying, sitting, walking) is often assessed with interviews and questionnaires and therefore might be influenced by patients' perceptions [13]. Promising tools to objectively measure physical behavior in a domestic environment over longer time periods are mobile health technologies

[14]. Furthermore, it was shown that mobile health technologies reflect daily living activity and provide complementary information to lab- and clinic-based measures [15]

Aim of this longitudinal observational study was to test the impact of cognitive impairment and physical behavior, assessed in a domestic environment, to predict reduced health and mortality in PD.

Methods

Participants

Patients meeting criteria for PD diagnosis according to the United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank Criteria, aged between 45 and 80 years, speaking German as their first language, and with adequate or corrected visual and hearing abilities, were included in the study. A history of neurological diseases different from PD, the onset of dementia within one year after PD diagnosis (in the case of PDD), prior PD-related surgery, and a Mini-Mental State Examination score <18 points led to exclusion from the study. In total, data of 52 PD patients taking part in the DEMPARK/LANDSCAPE study [16] were collected.

For the present data analysis, seven data sets were excluded due to insufficient data registration of the mobile devices (less than 24hr recording time per day or a relative wearing time below 80% of 24hr).

After baseline assessment (T0), patients were seen every 12 months for 4.3 years (± 1.7 , standard deviation, SD). In this analysis, a maximum of six follow-up assessments were conducted (T1-T6). All patients were contacted yearly via telephone and invited to the follow-up sessions. In case the patients were not able or willing to come to the follow-up, reasons were documented. Patients lost to follow-up were either classified as patients dropping out (1) due to health-related problems (too sick to continue participation or deceased), or (2) for other reasons.

All patients gave written informed consent. The study was approved by the local ethics committee (121/2009BO2).

Assessments

At each visit, demographic and clinical data (including levodopa equivalent daily dose [17]) were collected. Motor symptoms were assessed with the Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III (UPDRS-III) and Hoehn & Yahr Stage by an experienced physician. The Geriatric Depression Scale (GDS) was used to evaluate the severity of depressive symptoms. A score of ≥ 5 points was indicative of the presence of depressive symptoms. Global cognitive status was assessed with the Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA). PD patients scoring < 18 points were classified as cognitive impaired.

To classify patients' cognitive status, a comprehensive neuropsychological test battery (Supplementary Table 1) was conducted. With at least one test score ≤ 1.5 SD of the norms according to the published handbooks, a cognitive domain was classified as impaired. Criteria for PD with mild cognitive impairment (PD-MCI) were i) impairment in at least one cognitive domain (attention, executive function, visuospatial function, memory, or language) in terms of a significant decline, ii) no other symptoms affect primarily cognitive dysfunction according to a clinical rating of the examiner, and iii) instrumental ADL were not significantly impaired, as reported by patients themselves or their relatives. PDD diagnosis was carried out according to the Level-II recommendations of the Movement Disorder Society Task Force: i) impairment in at least two cognitive domains, ii) cognitive decline with insidious onset and slow progression, and iii) impairment in instrumental ADL, both reported by patients themselves and their relatives. Patients not meeting any of these criteria were classified as PD with normal cognition (PD-NC).

Physical Behavior Assessment

The DynaPort Minimod® (McRoberts B.V., Netherlands) [18] was used to assess physical behavior in a domestic environment. Patients were asked to wear it over a period of 72hr at baseline. The size of the triaxial accelerometer is 64x62x13 mm and its sample frequency is set at 100 Hertz. Collected data was stored on a secure digital memory card. During activities with water exposure, patients were asked to take the device off, but not during night's sleep. Patients were further asked to keep a structured diary that was provided by the study team to note phases of, e.g., sleeping, in- and outdoor activities, and times not wearing the device. Raw data were analyzed using validated algorithms provided by McRoberts B.V. [18]. The following physical behaviors were extracted: lying, sitting, standing, shuffling, and walking.

Lying and sitting periods were combined and defined as sedentary behavior. Comparably, standing, shuffling, and walking periods were combined and defined as active behavior.

For all days with 24hr registration and a wearing time of >80%, the mean variables for the following parameters were calculated for sedentary and active behavior per patient: i) time spent in behavior in seconds, ii) amount of behavior bouts, with a bout being a time period spent continuously in a particular behavior, and iii) mean bout length (time spent in behavior divided by amount of behavior bouts). Moreover, the total energy expenditure (TEE) and the number of steps was extracted.

Statistical Analysis

The analysis was performed with IBM SPSS version 25 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Alpha-level was set at 0.05 and assumption of normally distributed data was tested with the Shapiro-Wilk test. Descriptive reports refer to non-parametric test statistics. Group comparisons between patients who completed the study, who dropped out due to health-related issues, and who dropped out for other reasons were analyzed with the Chi-Square-Test, Mann-Whitney-*U*-Test, and *t*-test as appropriate.

In the total sample, we applied a binary logistic regression model to identify possible predictors for event drop-out due to sickness and death versus study completion and drop-out for other reasons. Baseline scores of the variables PANDA, steps, and TEE were included continuously in all regression models, with UPDRS-III and GDS as covariates. Alternating variables were mean bout length (model 1), amount (model 2), and percentage (model 3) of sedentary and active behavior. Furthermore, these three models were repeated excluding the PANDA score, resulting in a total number of six models.

Kaplan-Meier curves and log-rank tests were applied for the variables PANDA, GDS, and mean bout length of sedentary and active behavior, comparing patients who completed the study and dropped out either due to sickness and death or for other reasons.

Results

Demographic and clinical data of the total sample and characteristics of the patient groups that (1) completed all follow-up sessions, (2) dropped out for other reasons, and (3) dropped out due to sickness and death are displayed in Table 1. A comparison of the drop-out group

“other reasons” and patients completing the study revealed no significant differences. The drop-out group “sickness/death” had significantly higher depressive and motor symptoms and lower cognitive abilities than patients who completed the study. Descriptively, no PDD patient completed the study. Ten patients with baseline diagnoses of PDD dropped out of the study due to sickness and death compared to only one PDD patient who dropped out for other reasons ($p < .001$). In total, six patients developed PDD during the study period, four of them completed the study, and two dropped out due to sickness and death.

Results of the logistic regression analysis indicate that the PANDA is the only significant predictor of whether a patient drops out due to sickness and death compared to those who completed the study or dropped out for other reasons. This is true for all regression models including the PANDA, alternating in the physical behavior parameters mean bout length, amount, and percentage of sedentary and active behavior (model fit: $p < .03$; regression coefficient $B = -0.19$ to -0.18 , $p < .04$; Supplementary Table 2). When excluding the PANDA from regression analyses, no predictor could be identified, except in the model including the number of bouts spent in sedentary and active behavior (model fit: $p = .01$). Here, the GDS predicted future drop-out due sickness and death ($B = 0.29$, $p = .05$).

Figure 1 shows the percentages of patients of each study group with activity levels expressed as quartiles defined in the total baseline cohort. When comparing physical behavior parameters between groups, more PD patients who dropped out due to sickness and death had lower activity levels than those completing the study ($\chi^2 = 8.10$, $p = .04$). Additionally, the number of PD patients dropping out for other reasons with high activity levels in the parameter TEE was higher compared to patients completing the study ($\chi^2 = 9.78$, $p = .02$).

In a post-hoc comparison, patients with either an impaired or normal PANDA score and low or high mean bout length of sedentary behavior (dichotomized at median) were layered. Our results indicate that PD patients with impaired cognition and longer mean bout lengths of sedentary behavior were more likely to drop out due to sickness and death than patients with a normal PANDA score and higher activity levels (represented by lower levels of sedentary behavior; $\chi^2 = 6.58$, $p = .04$; Figure 2). The sample size of cognitive impaired patient groups with high ($n = 10$) and low ($n = 6$) sedentary behavior was small. Descriptively, 66.7% of PD patients with cognitive impairment and long mean sedentary bout lengths dropped out due to sickness and death during the study compared to 50.0% of patients with cognitive impairment and shorter mean bout lengths of sedentary behavior.

Kaplan-Meier analysis revealed that the adjusted probability to drop out from study participation due to sickness and death was higher (i) for PD patients with an impaired PANDA performance compared to normal PANDA performance ($p=.005$) and (ii) for PD patients with longer mean bout lengths of sedentary behavior, compared to those with shorter mean bout lengths ($p=.02$, Figure 3). By the end of the study, 69.2% ($n=9$) of patients with an impaired and 27.2% ($n=6$) with a normal PANDA score dropped out from study participation due to sickness and death. Comparably, 66.7% ($n=12$) of patients with mean bout lengths of sedentary behavior above the median and 22.2% ($n=4$) equal to or below the median dropped out of study participation. Probabilities of drop-out were not significantly affected by mean bout length of active behavior or depressive symptoms ($p=.56$ and $.15$, respectively). A comparison of adjusted probabilities to drop out due to other reasons was not significantly influenced by the PANDA, GDS, and mean bout length of sedentary and active behavior.

Discussion

Aim of this study was to analyze whether cognition and objectively assessed physical activity, expressed as active and sedentary behavior, are associated with a higher likelihood for a health-related study drop-out within six years in PD. In our analysis, the main predictor for study attrition due to sickness and death was cognitive impairment detected by the PANDA. This was consistently true for all regression models performed. By the end of the study about 70% of PD patients with a PANDA score <18 points at baseline dropped out to sickness and death compared to 27% of patients with normal cognition. Our data thus support previous studies in non-PD [3, 4] and PD cohorts [10] reporting increased likelihoods to drop out from longitudinal studies due to impaired cognition. In contrast to these studies, in our analysis attrition reasons were specified as health-related (sickness and death) or other mainly organizational or motivational reasons. Out of all PDD patients, most dropped out due to sickness and death; only one PDD patient reported other reasons for study drop-out. This finding is in line with studies showing that PDD patients are at a higher risk of mortality and nursing home placement [2, 6]. Our results suggest that impaired cognition is the primary driver for future study drop-out due to sickness and death.

Our data further indicate that other clinical parameters add valuable information to predict drop-out due to a lowered health status and mortality, especially when combined with cognitive impairment. After excluding the PANDA from the regression models, the only

significant predictor was the severity of depression assessed with the GDS. However, this effect seems to be weak, as it was found in only one model including the amount of active and sedentary bouts as well as variables TEE, steps, and UPDRS-III. Still there are other studies identifying depression as predictor for attrition in non-PD cohorts [3, 19]. As PD is also associated with the occurrence of depressive symptoms [20], it suggests that depression might also predict health-related attrition. However, as the inclusion of different physical parameters into the regression model had a high impact on the selection of the predictor, we further explored the association between physical behavior and attrition. We observed different activity levels of physical behavior across patients who completed the entire study, dropped out for other reasons or dropped out due to sickness and death. Here an effect was revealed that we are unable to explain yet: patients with other reasons to drop out featured higher activity levels in the TEE parameter. Furthermore, patients dropping out due to sickness and death more often showed lower activity levels at the baseline, reflected by longer mean bout lengths of sedentary behavior than patients who completed the study participation. Several studies also linked sedentary behavior with physical and mental health [21] as well as mortality [22], supporting our assumption that increased sedentary behavior could be linked to health-related drop-out. Our finding that PD patients with longer mean bout lengths of sedentary behavior are at a higher risk to drop out due to sickness and death identified in survival analysis supports this hypothesis. There are various studies investigating associations between cognition and sedentary behavior outside of PD research. Some studies found that sedentary behavior is associated with low cognitive function [23, 24], while other studies reported no associations [25] or even positive effects on cognition [26]. To the best of our knowledge, the effects of sedentary behavior on cognition in PD is scarcely explored. Some studies suggest that the pattern of sedentary behavior of PD patients differs from healthy controls and may be able to differentiate between different cognitive PD subtypes [27, 28]. Even though PD patients spend the same amount of time in sedentary behavior, the bouts are smaller in number but longer compared to healthy controls [27]. Ellingson, Zaman and Stegemöller [29] showed that objectively measured sedentary behavior is associated with subjective cognitive processing and decreased quality of life. Cerff, Maetzler, Sulzer, Kampmeyer, Prinzen, Hobert, Blum, van Lummel, Del Din, Graeber, Berg and Liepelt-Scarfone [28] analyzed the physical behaviors of differing cognitive subtypes with mobile health technology and found a distinct dominant sedentary behavior of PDD patients, compared to PD-MCI and PD-NC patients and those with normal cognition. Based on previous and the current data, we suggest that even though sedentary

behavior is not a primary predictor for attrition, it might be interesting to monitor sedentary behavior in PD patients with cognitive impairment. As sedentary behavior has been shown to be associated with ADL function [30], our findings might indicate that cognitively impaired PD patients with increased ADL dysfunction are more likely to drop out from longitudinal studies because of health issues and are at a higher risk of mortality. Interestingly, Burke, Hu, Naseh, Fava, O'Driscoll, Alvarez, Cottler and Duara [3] showed that difficulties in ADL can predict attrition in a non-PD cohort. Further research in larger PD cohorts should be conducted to better understand the interaction between cognitive performance, ADL dysfunction and sedentary behavior.

This study faces some limitations. Sedentary behavior may not be inefficient per se [13], and this study did not investigate this aspect in more detail. In future longitudinal studies, it might be helpful to gather information more specifically about what was done during sedentary behavior to further understand relations between predictors and attrition reasons. Additionally, it must be considered that our study sample is rather small and therefore the results should be looked at with caution. Still, we are confident that these findings potentially contribute to a better understanding of cognition, sedentary behavior, and health-related attrition.

In summary, we found that cognitive performance at baseline is the most relevant predictor for attrition due to sickness and death in PD. Longer mean bout lengths of sedentary behavior might also indicate an increased likelihood of future health-related drop-out. Cognition and physical activity are important influences for patients' well-being and health, supporting the need for effective early intervention.

Acknowledgments

Funding

This project was part of the DEMPARK/LANDSCAPE study. The DEMPARK study is being funded by an unrestricted grant from Novartis and a grant from the International Parkinson Fonds (Deutschland) gGmbH (IPD). The LANDSCAPE study is part of the Competence Network Degenerative Dementias (KNDD), which was funded by the German Federal Ministry of Education and Research (project No. 01GI1008C).

Conflicts of interest

Rob van Lummel is with McRoberts B.V., the company that provided the mobile device and physical activity parameters. None of the authors have any conflicts of interest to declare.

References

- [1] S.-E. Soh, M.E. Morris, J.L. McGinley, Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review, *Parkinsonism Relat. Disord.* 17(1) (2011) 1-9.
- [2] A. Bjornestad, K.F. Pedersen, O.-B. Tysnes, G. Alves, Clinical milestones in Parkinson's disease: a 7-year population-based incident cohort study, *Parkinsonism Relat. Disord.* 42 (2017) 28-33.
- [3] S.L. Burke, T. Hu, M. Naseh, N.M. Fava, J. O'Driscoll, D. Alvarez, L.B. Cottler, R. Duara, Factors influencing attrition in 35 Alzheimer's Disease Centers across the USA: a longitudinal examination of the National Alzheimer's Coordinating Center's Uniform Data Set, *Aging Clin. Exp. Res.* 31(9) (2019) 1283-1297.
- [4] M.D. Chatfield, C.E. Brayne, F.E. Matthews, A systematic literature review of attrition between waves in longitudinal studies in the elderly shows a consistent pattern of dropout between differing studies, *J. Clin. Epidemiol.* 58(1) (2005) 13-19.
- [5] M.A. Hely, W.G. Reid, M.A. Adena, G.M. Halliday, J.G. Morris, The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years, *Mov. Disord.* 23(6) (2008) 837-844.
- [6] J. Xu, D. Gong, C. Man, Y. Fan, Parkinson's disease and risk of mortality: meta-analysis and systematic review, *Acta Neurol. Scandinavia* 129(2) (2014) 71-79.
- [7] B.E. Levin, H.L. Katzen, B. Klein, M.L. Llabre, Cognitive decline affects subject attrition in longitudinal research, *J Clin Exp Neuropsychol* 22(5) (2000) 580-586.
- [8] E.B. Larson, L. Wang, Exercise, aging, and Alzheimer disease, *Alzheimer. Dis. Ass. Disord.* 18 (2004) 54-56.
- [9] J.E. Ahlskog, Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease?, *Neurol.* 77(3) (2011) 288-294.
- [10] P.D. Loprinzi, M.M. Danzl, E. Ulanowski, C. Paydo, A pilot study evaluating the association between physical activity and cognition among individuals with Parkinson's disease, *Disabil. Health J.* 11(1) (2018) 165-168.
- [11] M. Lauzé, J.-F. Daneault, C. Duval, The effects of physical activity in Parkinson's disease: a review, *J. Parkinson. Dis.* 6(4) (2016) 685-698.
- [12] S. Lord, A. Godfrey, B. Galna, D. Mhiripiri, D. Burn, L. Rochester, Ambulatory activity in incident Parkinson's: more than meets the eye?, *J. Neurol.* 260(12) (2013) 2964-2972.
- [13] J.L. Copeland, M.C. Ashe, S.J. Biddle, W.J. Brown, M.P. Buman, S. Chastin, P.A. Gardiner, S. Inoue, B.J. Jefferis, K. Oka, Sedentary time in older adults: a critical review of measurement, associations with health, and interventions, *Br. J. Sport. Med.* 51(21) (2017) 1539-1539.
- [14] W. Maetzler, J. Domingos, K. Srulijes, J.J. Ferreira, B.R. Bloem, Quantitative wearable sensors for objective assessment of Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 28(12) (2013) 1628-1637.
- [15] C. Godinho, J. Domingos, G. Cunha, A.T. Santos, R.M. Fernandes, D. Abreu, N. Gonçalves, H. Matthews, T. Isaacs, J. Duffen, A systematic review of the characteristics and validity of monitoring technologies to assess Parkinson's disease, *J. Neuroeng. Rehabil.* 13(1) (2016) 24.

- [16] M. Balzer-Geldsetzer, A.S.F.B. Da Costa, M. Kronenbürger, J.B. Schulz, S. Röske, A. Spottke, U. Wüllner, T. Klockgether, A. Storch, C. Schneider, Parkinson's disease and dementia: a longitudinal study (DEMPARK), *Neuroepidemiol.* 37(3-4) (2011) 168-176.
- [17] C.L. Tomlinson, R. Stowe, S. Patel, C. Rick, R. Gray, C.E. Clarke, Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 25(15) (2010) 2649-2653.
- [18] V.T. Van Hees, S.M. Slootmaker, G. De Groot, W. Van Mechelen, R.C. Van Lummel, Reproducibility of a triaxial seismic accelerometer (DynaPort), *Med. Sci. Sport. Exerc.* 41(4) (2009) 810-817.
- [19] C.R. Beishuizen, N. Coley, E.P. Moll van Charante, W.A. van Gool, E. Richard, S. Andrieu, Determinants of dropout and nonadherence in a dementia prevention randomized controlled trial: The prevention of dementia by intensive vascular care trial, *J. Am. Geriatr. Soc.* 65(7) (2017) 1505-1513.
- [20] J.S. Reijnders, U. Ehrt, W.E. Weber, D. Aarsland, A.F. Leentjens, A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 23(2) (2008) 183-189.
- [21] S.J. Marshall, E. Ramirez, Reducing sedentary behavior: a new paradigm in physical activity promotion, *Am. J. Lifestyle Med.* 5(6) (2011) 518-530.
- [22] A.A. Wanigatunga, J. Di, V. Zipunnikov, J.K. Urbanek, P.-L. Kuo, E.M. Simonsick, L. Ferrucci, J.A. Schrack, Association of Total Daily Physical Activity and Fragmented Physical Activity With Mortality in Older Adults, *JAMA Netw. Open* 2(10) (2019) e1912352-e1912352.
- [23] R.S. Falck, J.C. Davis, T. Liu-Ambrose, What is the association between sedentary behaviour and cognitive function? A systematic review, *Br. J. Sport. Med.* 51(10) (2017) 800-811.
- [24] R.S. Falck, G.J. Landry, J.R. Best, J.C. Davis, B.K. Chiu, T. Liu-Ambrose, Cross-sectional relationships of physical activity and sedentary behavior with cognitive function in older adults with probable mild cognitive impairment, *Phys. Ther.* 97(10) (2017) 975-984.
- [25] P.-M. Leung, A. Ejupi, K.S. van Schooten, O. Aziz, F. Feldman, D.C. Mackey, M.C. Ashe, S.N. Robinovitch, Association between sedentary behaviour and physical, cognitive, and psychosocial status among older adults in assisted living, *BioMed Res. Int.* 2017 (2017).
- [26] D.E. Rosenberg, J. Bellettiere, P.A. Gardiner, V.N. Villarreal, K. Crist, J. Kerr, Independent associations between sedentary behaviors and mental, cognitive, physical, and functional health among older adults in retirement communities, *J Gerontol. Ser. A, Biomed. Sci. Med. Sci.* 71(1) (2015) 78-83.
- [27] S.F. Chastin, K. Baker, D. Jones, D. Burn, M.H. Granat, L. Rochester, The pattern of habitual sedentary behavior is different in advanced Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 25(13) (2010) 2114-2120.
- [28] B. Cerff, W. Maetzler, P. Sulzer, M. Kampmeyer, J. Prinzen, M.A. Hobert, D. Blum, R. van Lummel, S. Del Din, S. Graeber, D. Berg, I. Liepelt-Scarfone, Home-based physical behavior in late stage Parkinson disease dementia: differences between cognitive subtypes, *Neurodegener. Dis.* 17(4-5) (2017) 135-144.
- [29] L.D. Ellingson, A. Zaman, E.L. Stegemöller, Sedentary Behavior and Quality of Life in Individuals With Parkinson's Disease, *Neurorehabil. Neural Repair* (2019) 1545968319856893.
- [30] T. Chen, K. Narazaki, Y. Haeuchi, S. Chen, T. Honda, S. Kumagai, Associations of sedentary time and breaks in sedentary time with disability in instrumental activities of daily living in community-dwelling older adults, *J. Phys. Act. Health* 13(3) (2016) 303-309.

Table 1

Demographic and clinical data

Variables	Total sample <i>n</i> = 45	Study completed <i>n</i> = 20	Drop-outs		completed vs. all drop-outs <i>p</i>	completed vs. drop- out: other reasons <i>p</i>	completed vs. drop- out: sickness/death <i>p</i>
			other reasons <i>n</i> = 9	sickness/death <i>n</i> = 16			
Gender Male, n (%)	35 (77.78)	13 (65)	8 (88.89)	14 (87.5)	0.07	0.18	0.12
Age, Years	71 (44-80)	67.5 (44-80)	72 (53-78)	72 (63-78)	0.07	0.21	0.10
Education, Years	13 (0-20)	13 (8-20)	13 (10-18)	12.5 (0-19)	0.66	0.80	0.42
Age at Onset, Years	63 (43-72)	60 (43-72)	65 (46-72)	65.5 (43-72)	0.20	0.23	0.34
Disease Duration, Years	6 (1-20)	6(1-13)	6 (5-11)	6(2-20)	0.11	0.22	0.15
GDS score	3.5 (0-15)	2.5 (0-10)	1 (0-9)	5 (1-15)	0.15	0.69	0.02*
MMSE score	28 (23-30)	28.5 (25-30)	29 (28-30)	27 (23-30)	0.11	0.48	0.006**
PANDA score	21 (5-30)	26 (13-30)	25 (14-29)	16 (5-30)	0.009**	0.43	0.002**
PANDA score at last visit	21 (1-30)	25 (10-30)	22 (8-28)	11 (1-27)	0.01*	0.31	0.005**
UPDRS-III score	24 (11-62)	19 (11-58)	20 (11-36)	33.5 (14-62)	0.11	0.81	0.02*
Last UPDRS-III score	31 (12-56)	28 (12-48)	29 (12-45)	39 (19-56)	0.11	0.80	0.009**
LEDD	692 (100-2420)	763 (160-2420)	620 (225-2378.18)	560.74 (100-1597.5)	0.09	0.22	0.13
BMI	26.39 (4.05)	26.88 (3.79)	27.89 (4.64)	25.19 (3.94)	0.68	0.46	0.26
Hoehn & Yahr Stage, n (%)					0.13	0.72	0.01*
1	7 (15.56)	4 (20.00)	3 (33.33)	0 (0.00)			
2	25 (55.56)	14 (70.00)	5 (55.56)	6 (37.5)			
3	8 (17.78)	2 (10.00)	1 (11.11)	5 (31.25)			
4	4 (8.89)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (25.0)			
5	1 (2.22)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (6.25)			
Cognitive status at T0, n (%)					0.002**	0.31	<0.001**
PD-NC	16 (35.56)	11 (55.00)	4 (44.44)	1 (6.25)			
PD-MCI	18 (88.89)	9 (45.00)	4 (44.44)	5 (31.25)			
PDD	11 (24.44)	0 (0.00)	1 (11.11)	10 (62.5)			
Cognitive status at last visit, n (%)					0.08	0.50	0.003**
PD-NC	6 (13.33)	3 (15.00)	3 (33.33)	0 (0.00)			
PD-MCI	22 (48.89)	13 (65.00)	5 (55.56)	4 (25.0)			
PDD	17 (37.78)	4 (20.00)	1 (11.11)	12 (75.0)			

Values are given as median (range). GDS = Geriatric Depression Scale, LEDD = Levodopa Equivalent Daily Dose, MMSE = Mini-Mental State Examination, PANDA = Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment, PDD = Parkinson's Disease Dementia, PD-MCI = Parkinson's Disease with Mild Cognitive Impairment, PD-NC = Parkinson's Disease with Normal Cognition, UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III.

* $p < .05$.

** $p < .01$.

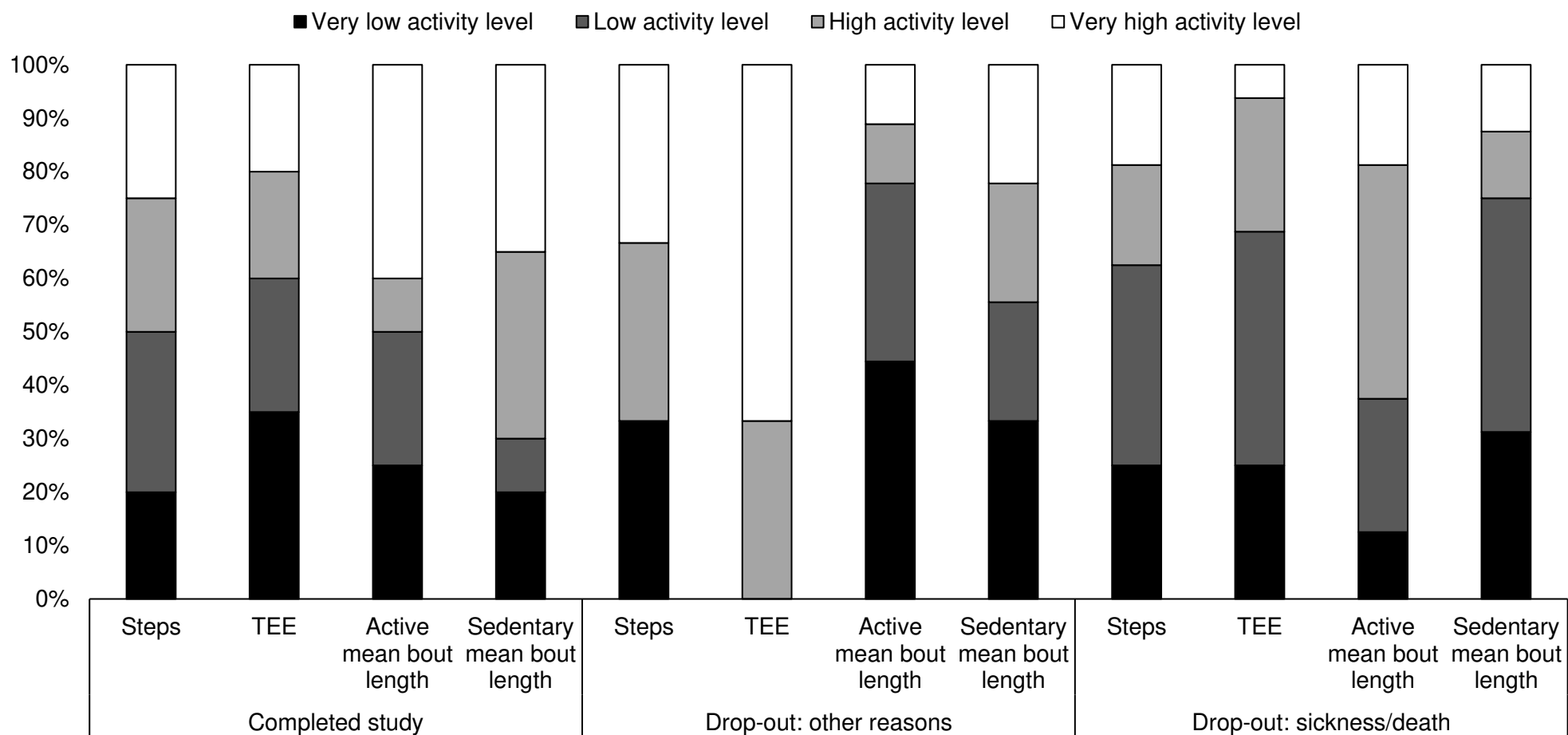


Figure 1. Stacked bars display the percentage of activity levels (divided by quartiles) of the physical behavior parameter steps, total energy expenditure (TEE), and mean bout length of active and sedentary behavior of PD patients either completing or dropping out of study participation for other reasons or due to sickness and death.

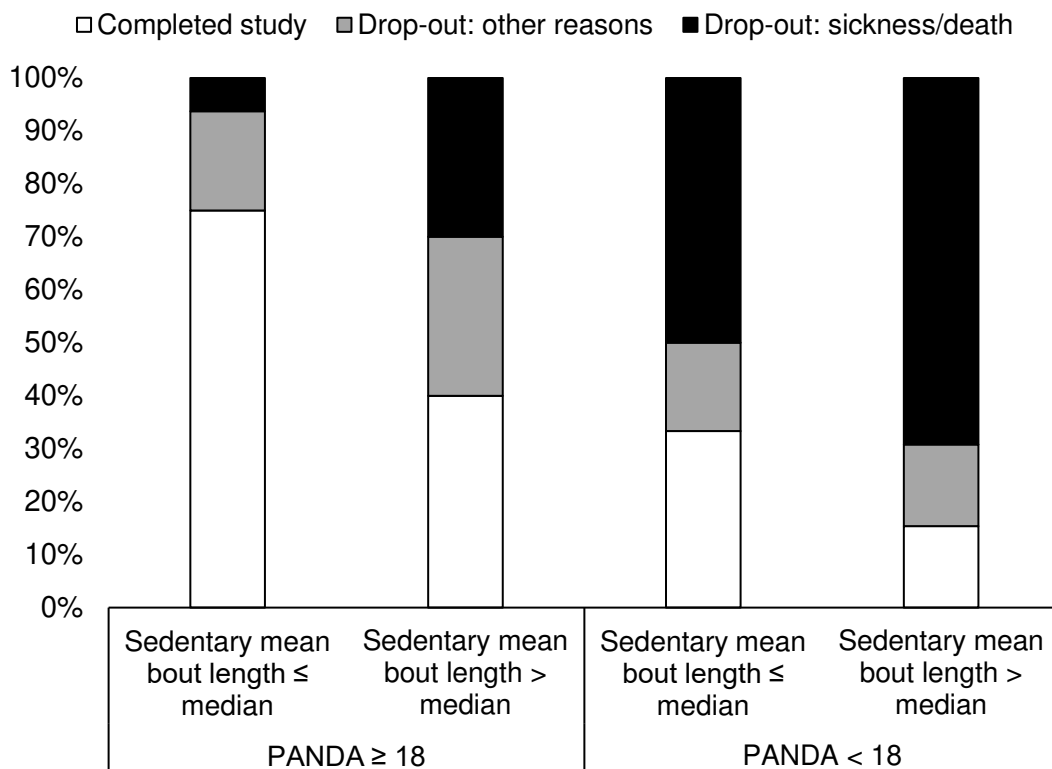


Figure 2. Stacked bars for the percentage of PD patients who completed or dropped out from study participation in a double-layered fashion with either a normal or impaired PANDA performance combined with either a mean bout length of sedentary behavior above or below the median.

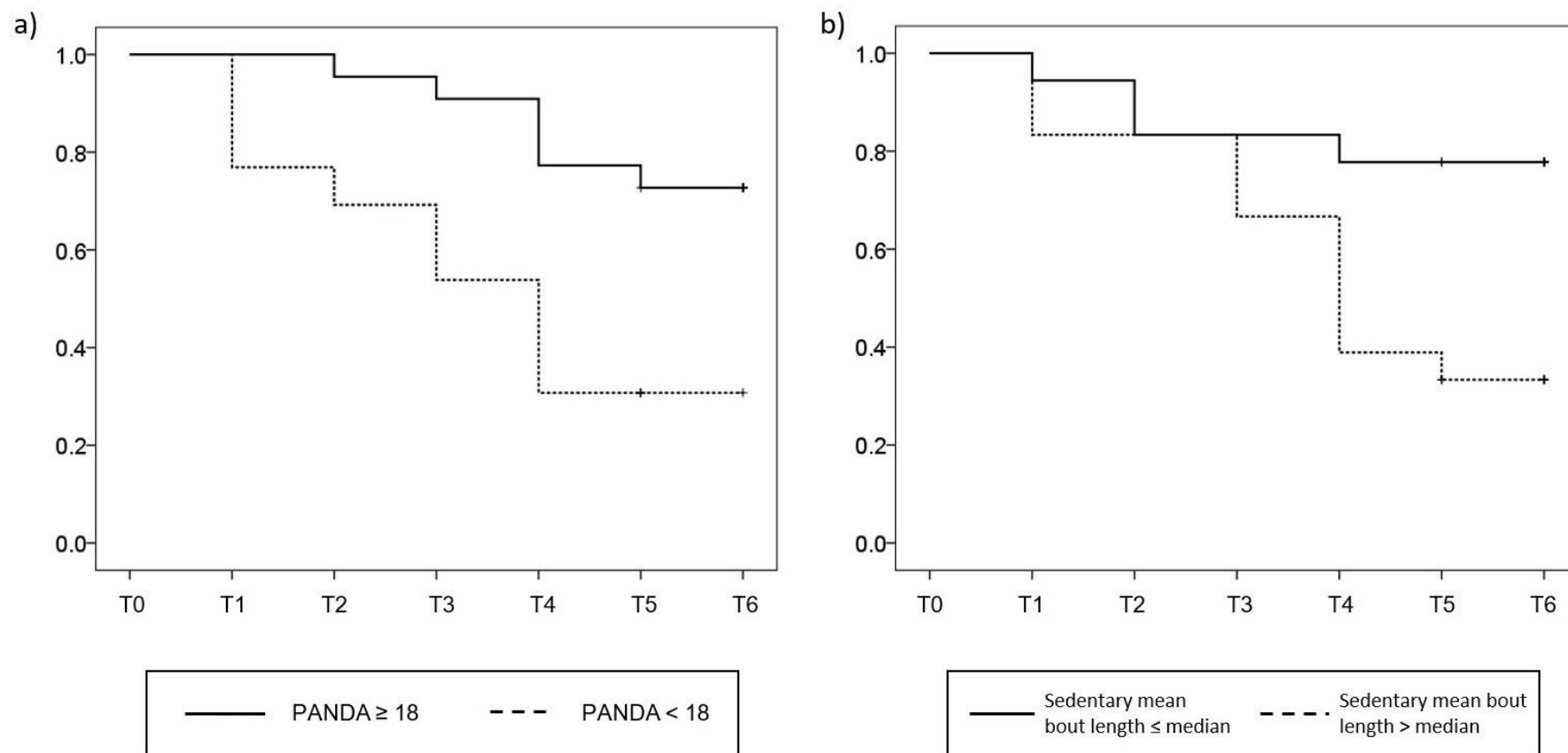


Figure 3. Kaplan-Meier survival curves for PD patients with a) cognitive impairment and normal cognition and b) high and low values of sedentary behavior. Censored observations are indicated by a vertical dash.

Supplementary Table 1

Overview of neuropsychological tests and corresponding cognitive domains

Assessments	Cognitive domains
<i>Tower of London Test</i>	Executive function
<i>Consortium for the Registry for Alzheimer's Disease</i>	
- Verbal fluency (<i>z value</i>)	Psychomotor speed
- Boston Naming test (<i>z value</i>)	Psychomotor speed
- Word-list memory (<i>z value</i>)	Memory
- Word-list recall (<i>z value</i>)	Memory
- Word-list recognition (<i>z value</i>)	Memory
- Word-list intrusion (<i>z value</i>)	Memory
- Praxis (<i>z value</i>)	Praxis
- Praxis-Delay (<i>z value</i>)	Praxis
Trail Making Test, part A (<i>z value</i>)	Psychomotor speed
Trail Making Test, part B (<i>z value</i>)	Executive function
Trail Making Test, B/A (<i>z value</i>)	Executive function
<i>Wechsler Memory Scale Revised</i>	
- Digit Span forward (<i>percentile</i>)	Executive function
- Digit Span backward (<i>percentile</i>)	Executive function
- Logical Memory I (<i>percentile</i>)	Memory
- Logical Memory II (<i>percentile</i>)	Memory
<i>Visual Object and Space Perception Battery</i>	
- Object decision (<i>percentile</i>)	Praxis
<i>Nuernberger-Alters-Inventar</i>	
- Figure Test (<i>percentile</i>)	Executive function
- Berlin Apraxia Test (<i>raw value</i>)	Executive function
<i>Testbattery of Attention</i>	
- Alertness without cue, Median RT (<i>percentile</i>)	Attention
- Alertness with cue, Median RT (<i>percentile</i>)	Attention
- Go-Nogo, Median RT (<i>percentile</i>)	Attention

Supplementary Table 2

Logistic regression analyses on PD patients who dropped out from study participation due to sickness and death for the total study sample

Model	Alternating variables	Variables	Model fit	Nagelkerkes	Regression	Wald's	<i>p</i>
			<i>p</i>	<i>R</i> ²	coefficient	χ^2	
1	Sedentary mean bout length		0.03*	0.44	0.00	0.11	0.68
		Active mean bout length			0.04	0.17	0.74
	TEE	-0.00			1.03	0.26	
	Steps	0.00			0.22	0.64	
	PANDA	-0.19			4.64	0.03*	
	UPDRS-III	0.04			0.97	0.33	
	GDS	0.04			0.11	0.74	
2	Amount of sedentary bouts	(constant)	0.01*	0.55	4.38	1.23	0.27
		Amount of active bouts			-0.01	0.80	0.17
	TEE	-0.00			1.91	0.37	
	Steps	-0.00			1.97	0.16	
	PANDA	0.00			2.67	0.10	
	UPDRS-III	-0.19			4.17	0.04*	
	GDS	0.02			0.21	0.65	
3	Percentage of sedentary behavior	(constant)	0.02*	0.47	7.72	2.71	0.10
		Percentage of active behavior			12.12	0.98	0.76
	TEE	4.03			0.10	0.32	
	Steps	-0.00			2.96	0.09	
	PANDA	0.00			1.27	0.26	
	UPDRS-III	-0.18			4.34	0.04*	
	GDS	0.02			0.25	0.62	
(constant)	0.08	0.31	0.58				
		-3.63	0.10	0.75			

GDS = Geriatric Depression Scale, PANDA = Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment, PD = Parkinson's disease, TEE = total energy expenditure, UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III.

* *p* < .05.