

Langzeitmonitoring symptomnaher Verhaltensparameter bei Patienten mit Bipolaren Erkrankungen

Erste Ergebnisse einer Pilotstudie und Ausblick

Mühlbauer, Esther¹; Ebner-Priemer, Ulrich²; Hill, Holger²; Bauer, Michael¹; Ritter, Philipp¹; Severus, Emanuel¹

¹Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Deutschland; ²Karlsruher Institut für Technologie, Deutschland

Hintergrund Bipolare Störungen

- schwere psychische Erkrankung mit chronischem, interindividuell unterschiedlichem Verlauf Judd et al., 2003
- Auswirkungen des Krankheitsverlaufs auf individueller Ebene (psychosoziales Funktionsniveau¹, Lebensqualität²) sowie auf gesamtgesellschaftlicher Ebene (primäre und sekundäre ökonomische Kosten³) ¹Simon et al., 2007; ²Gutiérrez-Rojas, 2008; ³Dilsaver, 2011; Miller et al., 2014)
- günstigerer Krankheitsverlauf bei Interventionen, welche Strategien zur Frühwarnzeichenerkennung einbeziehen Morriss et al., 2007



zuverlässige Frühwarnzeichenerkennung essentiell für Prävention neuer Krankheitsepisoden

ABER:

- Verzerrungen durch subjektive, retrospektive Einschätzung
- Trennung Symptom vs. normale Schwankung schwierig...
- professionelle Fremdbeurteilung gerade ambulant in großen Abständen

Hintergrund Ambulantes Assessment

- eHealth bzw. Mobile Health in individueller Behandlung und Umgang mit Erkrankungen immer wichtiger
 - Autonomie des Patienten
 - Kostenreduktion
- ambulantes Smartphone-basiertes Assessment bei BD bietet
 - größere Objektivität der Daten, weniger bias
 - Nähe zum Erleben und Verhalten des Patienten im Alltag (real-time und real-life)
 - verbesserte Compliance bei langfristigem Einsatz von Mood Charting? (89,92% Antwortrate für unsere Stimmungstagebücher)
- Gewinnung neuer Erkenntnisse zum Verlauf Bipolarer Erkrankungen und Erschließung neuer Möglichkeiten für die Therapieoptimierung mittels Smartphonetechnologie

Hintergrund state of the art

MONARCA

Faurholt-Jepsen et al., 2015

Untersuchung der Korrelation zwischen objektiven Smartphonedaten und klinisch gerateter depressiver und manischer Symptomatik

MONOSENSE

Faurholt-Jepsen et al., 2014

Reduktion depressiver/manischer Symptomatik sowie Anzahl Krankheitsepisoden durch Feedbackschleife einer App

PSYCHE

Valenza et al., 2014

Stimmungserkennung basierend auf tragbarem personalisiertem Monitoringsystem unter Verwendung von ANS-Biosignalen

SIMPLE

Hidalgo-Mazzei et al., 2015

Entwicklung und Validierung einer App zum Monitoring bipolarer Symptomatik inkl. Psychoedukation

Hintergrund state of the art

MONARCA

Faurholt-Jepsen et al., 2015

MONitoring, treAtment and pRediCtion of bipolAr disorder episodes

App erfasst bei n = 61 bipolaren Patienten

- **subjektive Daten** (abendliches Rating) wie Stimmung, Aktivität, Schlafdauer, Medikation, ...
- **objektive Daten** kontinuierlich über 6 Monate: Anruflänge/Tag, soziale Aktivität (Anzahl Anrufe + SMS), körperliche Aktivität über Beschleunigungssensor, ...

Korrelation zwischen Smartphonedaten und klinischen Ratings depressiver und manischer Symptomatik auf Depressions- und Manieskalen (HDRS-17, YMRS)

signifikante Korrelationen:

- **Länge eingehender** (17.15*) und **ausgehender Anrufe** pro Tag (26.33**) mit **HDRS-17**
- **Anzahl** (0.06**) und **Länge** (30.38*) **eingehender Anrufe** pro Tag mit **YMRS**
- **Anzahl** (0.15**) und **Länge** (24.97†) **ausgehender Anrufe** pro Tag mit **YMRS**
- **Anzahl ausgehender SMS** 0.24* pro Tag mit **YMRS**
- **Subjektive Stimmung** 0.39** bzw. **Aktivität** 0.05** mit **YMRS**
- **Subjektive Stimmung** -0.06** bzw. **Aktivität** -0.04** mit **HDRS-17**

**p < 0.01; *p < 0.05; †p < 0.1

Hintergrund state of the art

MONOSENDO

Faurholt-Jepsen et al., 2014

Smartphonebasierte Software erfasst **subjektive und objektiv gewonnene Verhaltensdaten** (vgl. MONARCA)

z.B. Telefonnutzung (display an/aus), soziale Aktivität (Anrufe/SMS, Anzahl, Länge), körperliche Aktivität (Schritte) und Bewegung (GPS)

- RCT mit und ohne **Feedbackschleife** zwischen Patient und Behandler
- KG nutzt Smartphone ohne App wie gewohnt (objektive Daten werden trotzdem erfasst)
- verschiedene **abgestufte Interventionen** in Experimentalgruppe bei Veränderung bedeutsamer Parameter **bei vorab festgelegten Ereignissen**

Reduktion depressiver/manischer Symptomatik sowie Verringerung der Anzahl von Krankheitsepisoden durch eine Feedbackschleife einer App möglich?

Ziel n = 258 über 9 Monate

Outcomevariablen: HDRS-17, YMRS, Hospitalisierung in Tagen, psychosoziales Funktionsniveau

Fragestellung

Welche verhaltensorientierten Parameter stehen bei Patienten mit Bipolaren Erkrankungen mit (hypo-)manischen und depressiven Episoden in Beziehung bzw. können diese Episoden vorhersagen?

- körperliche Bewegung/Aktivität
- Schlaf
- Kommunikationsmuster/-verhalten



- (1) **Differenzierung zwischen euthymen, (hypo)manischen und depressiven Episoden?**
 - verbesserte Diagnostik
- (2) **Vorhersage neuer Krankheitsepisoden mittels objektiver Frühwarnzeichen-Erfassung?**
 - Grundlage für frühzeitigere Prävention

Design & Methode

Smartphone Daten

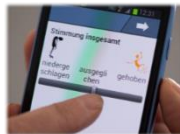
täglich

MovisensXS App

- **Anrufe:** Anzahl, Dauer, Anzahl Kontakte
- **SMS:** Anzahl, Länge, Anzahl Kontakte
- **Telefonnutzung:** Display on/off, Datenverkehr
- **Aktivität:** Geschwindigkeit im \emptyset , Schritte, zurückgelegte Strecke, Bewegungsklassen

Elektronisches Tagebuch

- Stimmung
- Schlaf
- Medikation



Sensor Daten

täglich

Aktigraphen

- 3D-Beschleunigung der Bewegung



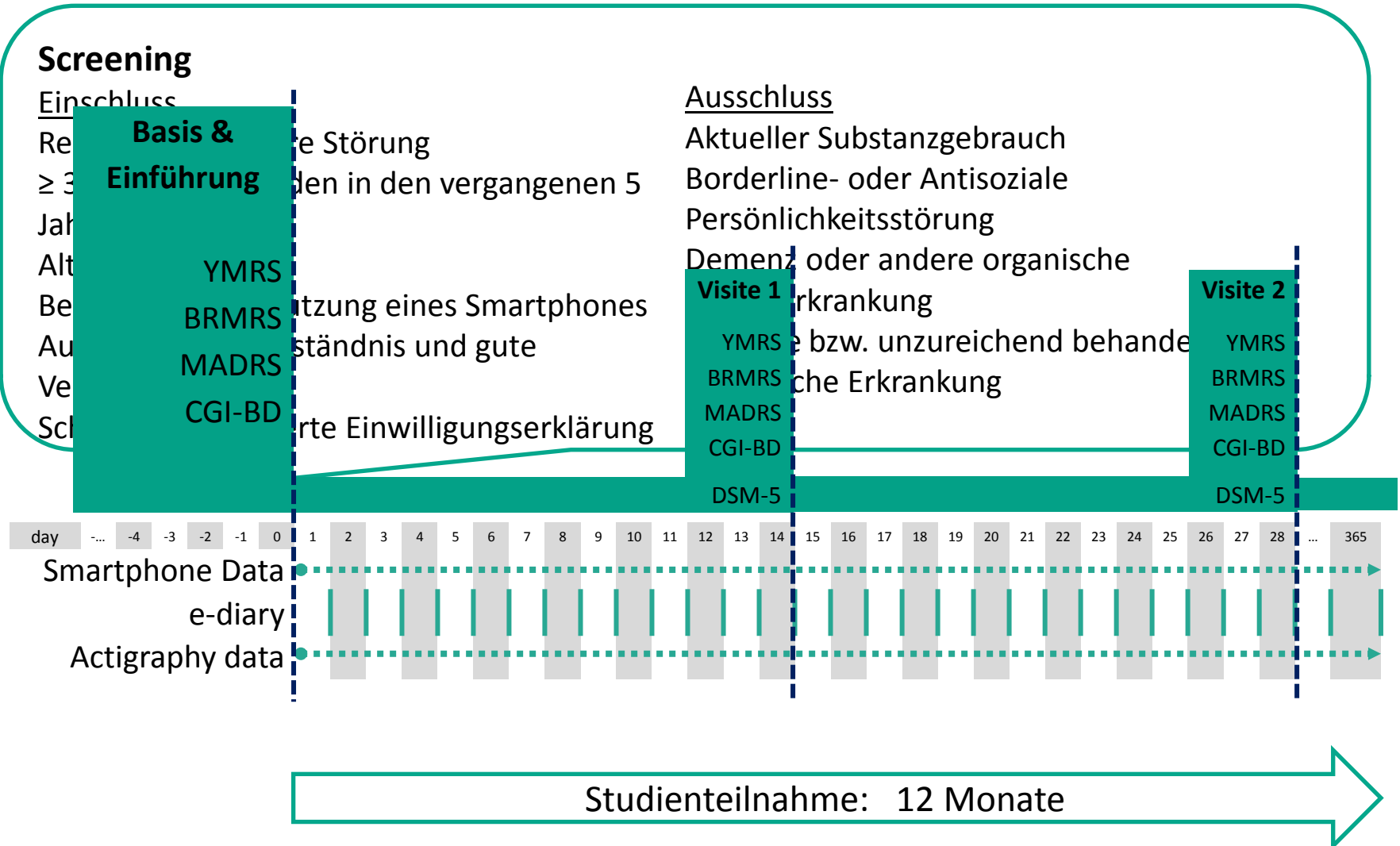
Psychopathologisches Interview

14-tägig

Psychiatrisches Rating

- **YMRS** Young Mania Rating Scale
- **BRMRS** Bech-Rafaelsen Mania Rating Scale
- **MADRS** Montgomery Asberg Depression Scale
- **CGI-BP** Clinical Global Impressions – Bipolar Version
- **DSM-5** Kriterien für depressive und (hypo)manische Episoden

Design & Methode



Pilotstudie: Stichprobe

n = 30

Geschlecht 17♀, 13♂

Alter m = 44.10 (SD = 11.71, range 25 - 70)

Diagnose Bipolar-I 17, Bipolar-II 13

Krankheitsepisoden Lebensverlauf

- depressiv: m = 7.00 (SD = 5.53, range 2 – 30)
- (hypo)manisch: m = 5.60 (SD = 4.69, range 1 – 23)
- Hospitalisierungen: m = 3.53 (SD = 3.65, range 0 – 15)

Smartphone Daten: ca. 10.000 Tage

Aktigraphen Daten: ca. 3500 Tage

Pilotstudie: Auswertung

| Person | Messzeitpunkt |
|--------|---------------|
| 1 | 1 |
| 1 | 2 |
| 1 | ... |
| 1 | 365 |
| 2 | 1 |
| 2 | 2 |
| 2 | ... |
| 2 | 365 |
| ... | ... |
| 30 | 1 |
| 30 | 2 |
| 30 | ... |
| 30 | 365 |

Multilevel Analyse

- für hierarchisch strukturierte Daten
 - Tage (Level 1) in Personen (Level 2) genestet
- Beziehungen zwischen Fällen können modelliert werden und Beobachtungen müssen nicht unabhängig sein (wie bei üblichen Regressionsmodellen)
 - 365 Messzeitpunkte einer Person sind höchstwahrscheinlich nicht voneinander unabhängig
- robust bezüglich Missing Data
- Generalized Linear Mixed Models aufgrund der Datenstruktur
 - Zielvariable muss nicht normalverteilt sein

Pilotstudie: statistische Auswertung

Kriterium: psychopathologischer Zustand, operationalisiert über YMRS, BRMRS, MADRS (kontinuierlich) bzw. über DSM-5 Kriterien (kategorial)

Prädiktoren: Schlaf, Kommunikation, Bewegung, Aktivität

Fixierte Effekte

Schlaf: h_wach, h_does, SchlafVarianz, CentrSchlaf, CentrImBett, Zeit_aufgestanden

Telefon: N_Phone, NPhoneOut, NPhoneIn, NPhoneOutNot, NPhoneInMissed, NKontakte, DauerPhone_s

SMS: N_SMS, NSMSout, NSMSin, NKontakte_A, LaengeSMS_char

Aktivität: DisplayOn_n, DisplayOn_Dauer_s, Inaktivität_min, Rxmobile

Bewegung: Steps_phone, Weg_korrkm, Weg_langsamkm, Minuten_aktiv, Weg_schnellkm, mean_speed_korrkmh, speed_langsamkmh, speed_schnellkmh, MovAcclntmg

Stimmung: auf einer Skala von 0 – 100 (0 = sehr niedergeschlagen, 100 = sehr euphorisch)

Pilotstudie: vorläufige Ergebnisse

dimensionale Ratings

Prädiktion YMRS

| | Koeffizient | SE | KI 95% | Sig. |
|------------------------|-------------|------|---------------|-------|
| YMRS | | | | |
| Stimmung | .008 | .002 | .005 - .011 | <.001 |
| Stunden wach | .050 | .012 | .026 - .073 | <.001 |
| Stunden geschlafen | -.041 | .013 | -.065 - -.016 | .001 |
| Schlafvarianz | -.022 | .010 | -.042 - -.003 | .026 |
| Verpasste Anrufe | .034 | .013 | .008 - .060 | .011 |
| Schrittzähler | .003 | .001 | .001 - .005 | <.001 |
| Display on (Dauer) | .001 | .001 | .000 - .001 | <.001 |
| Inaktivität Smartphone | -.088 | .020 | -.127 - -.048 | <.001 |

YMRS = Young Mania Rating Scale • SE: Standardfehler • KI: Konfidenzintervall • n = 30

Pilotstudie: vorläufige Ergebnisse

dimensionale Ratings

Prädiktion **BRMRS**

| | Koeffizient | SE | KI 95% | Sig. |
|-------------------------|-------------|------|---------------|-------|
| BRMRS | | | | |
| Stimmung | .008 | .001 | .006 - .011 | <.001 |
| Stunden wach | .031 | .009 | .013 - .049 | .001 |
| Stunden geschlafen | -.035 | .010 | -.054 - -.016 | <.001 |
| Schlafvarianz | -.015 | .008 | -.030 - .000 | .044 |
| Telefonate insgesamt | .010 | .003 | .003 - .016 | .004 |
| ausgehende Telefonate | .016 | .007 | .003 - .029 | .016 |
| verpasste Anrufe | .022 | .010 | .001 - .042 | .037 |
| Anzahl Gesprächspartner | .019 | .008 | .002 - .035 | .025 |
| Schrittzähler | .003 | .001 | .001 - .004 | <.001 |
| Display on (Häufigkeit) | .002 | .001 | .000 - .003 | .023 |
| Inaktivität Smartphone | -.081 | .016 | -.112 - -.051 | <.001 |

BRMRS = Bech Rafaelsen Mania Rating Scale • SE: Standardfehler • KI: Konfidenzintervall • n = 30

Pilotstudie: vorläufige Ergebnisse

dimensionale Ratings

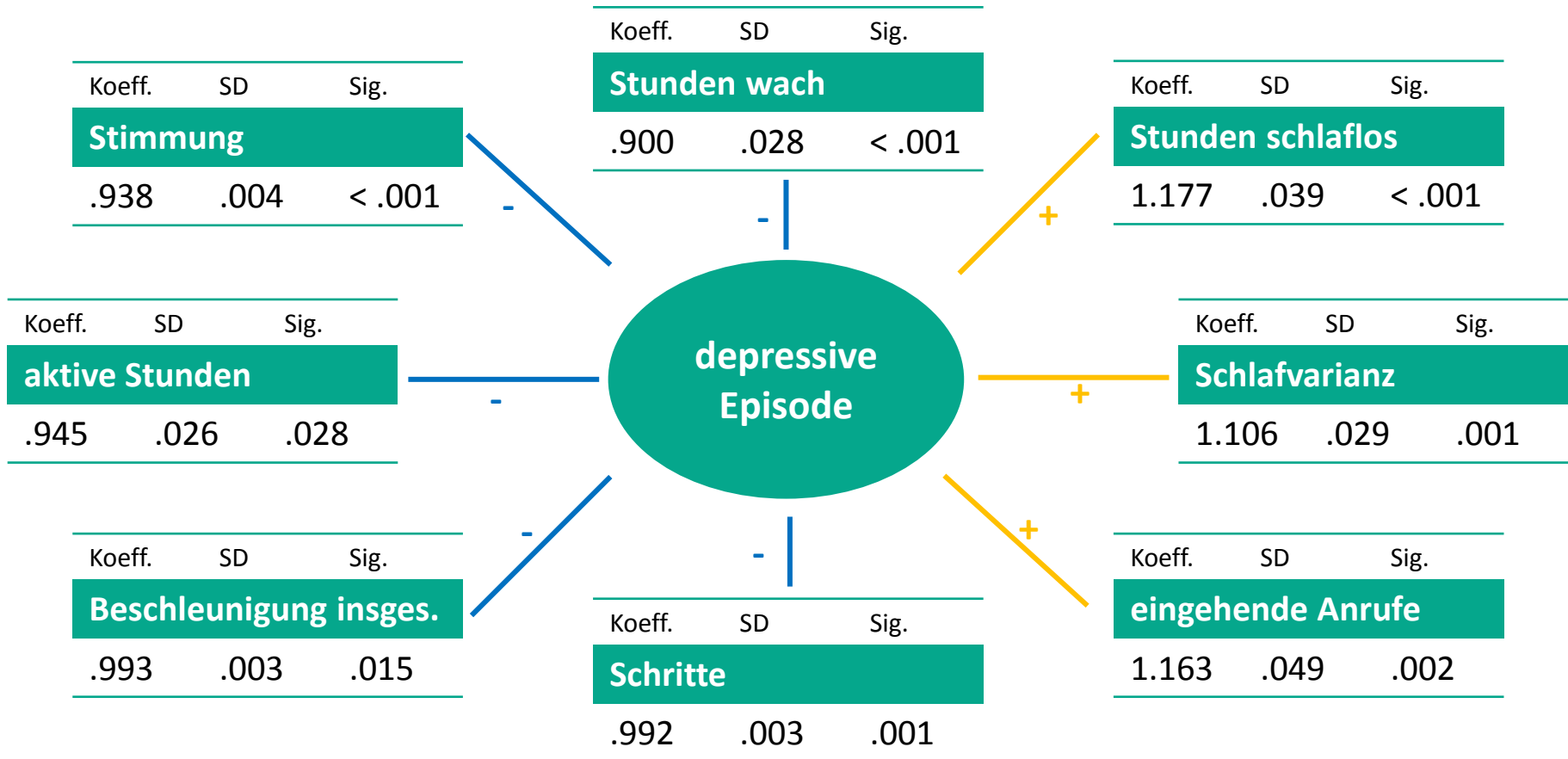
Prädiktion **MADRS**

| | Koeffizient | SE | KI 95% | Sig. |
|------------------------|-------------|------|---------------|-------|
| MADRS | | | | |
| Stimmung | -.028 | .002 | -.031 - -.024 | <.001 |
| Stunden schlaflos | .103 | .026 | .052 - .155 | <.001 |
| Aufwachzeit | -.031 | .015 | -.059 - -.002 | .036 |
| SMS gesamt | .014 | .007 | .001 - .028 | .040 |
| ausgehende SMS | .030 | .014 | .002 - .058 | .036 |
| Schrittzähler | -.003 | .001 | -.005 - -.001 | .009 |
| Inaktivität Smartphone | .062 | .024 | .014 - .110 | .011 |

MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale • SE: Standardfehler • KI: Konfidenzintervall • n = 30

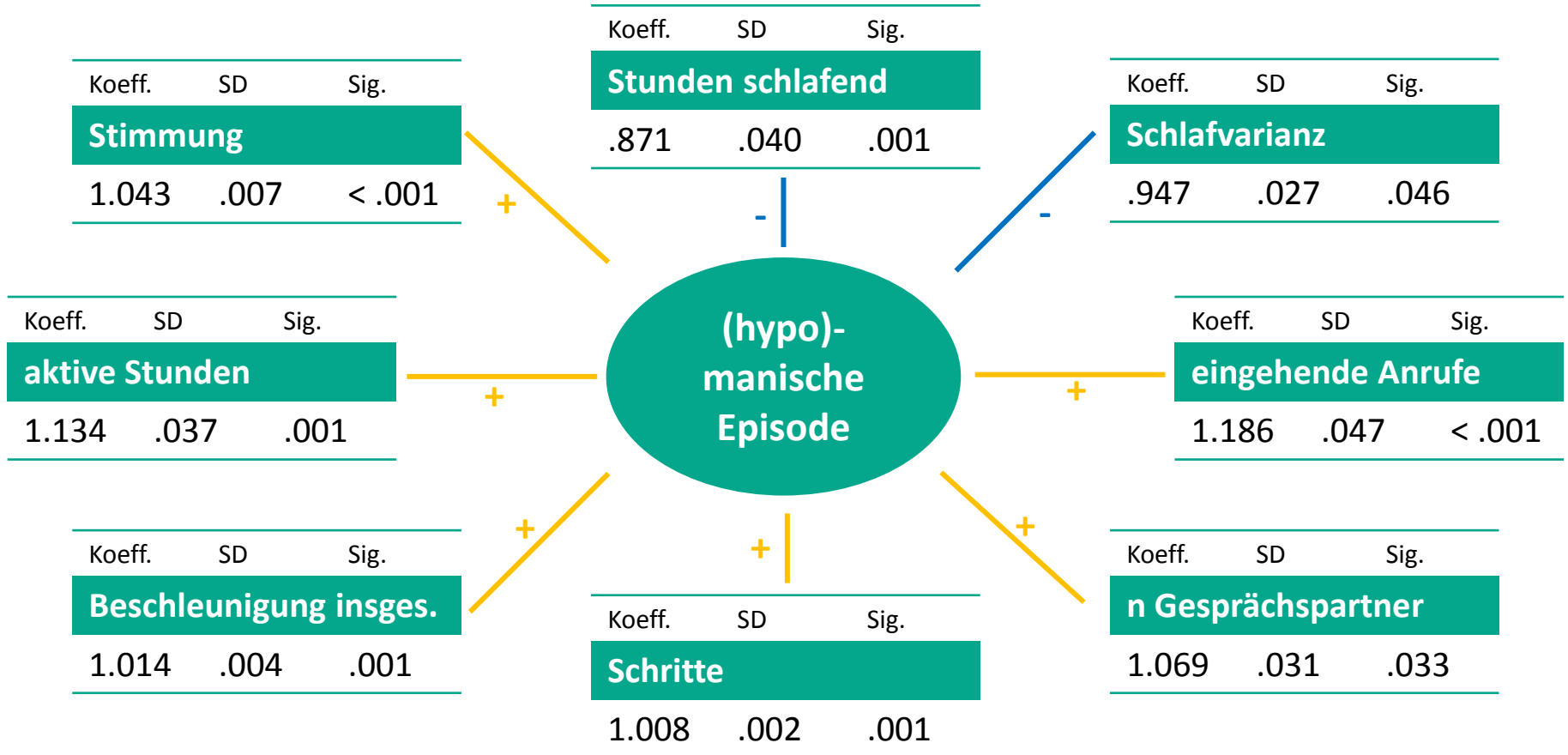
Pilotstudie: vorläufige Ergebnisse

kategoriale Ratings



Pilotstudie: vorläufige Ergebnisse

kategoriale Ratings



Zusammenfassung

- Selbstrating Stimmung scheinbar exzellenter Prädiktor für klinisch erfasste Psychopathologie
 - Nutzen von Stimmungstagebüchern und Feedback an den Behandler
- Zusammenhänge Wach-/Schlafzeiten mit manischer Symptomatik, Vorhersage depressiver Symptomatik v.a. durch Schlaflosigkeit/-probleme und Früherwachen
- Anrufparameter hängen mehr mit manischen, SMS Parameter mehr mit depressiven Symptomen zusammen

Differenzierung manischer/depressiver Symptomatik durch

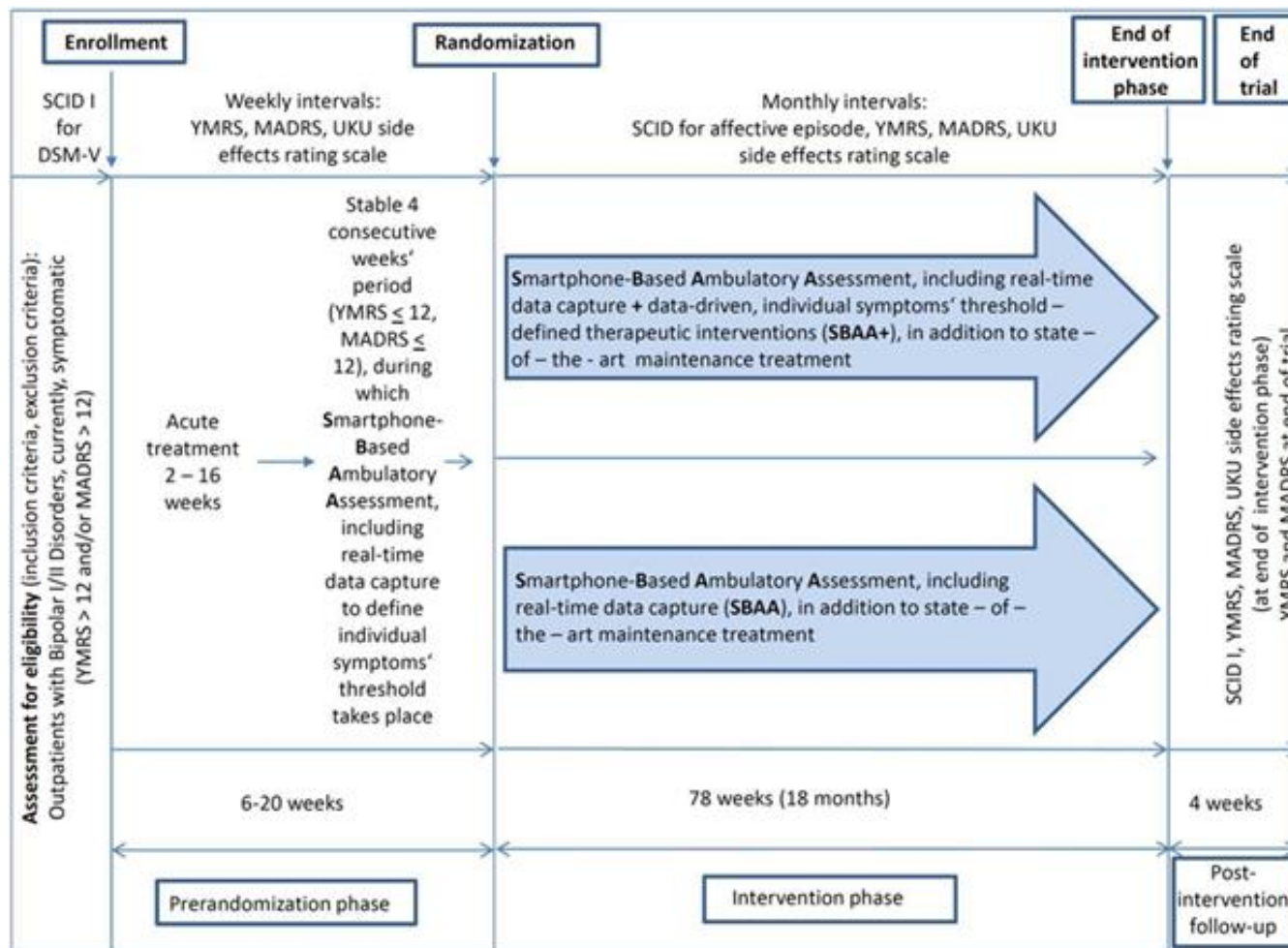
- Anzahl erfasster Schritte
- generelle Nutzung bzw. Aktivität des Smartphones
- generelle Aktivität der Person

Diskussion

- **Telefonie:** keine Audio-Records / Stimme und Art der Kommunikation werden nicht erfasst, problematisch bezüglich Datenschutz und Ethik interessant wären Redeanteil des Probanden und Geschwindigkeit der Sprache...
- **Messaging:** keine Information über Gebrauch spezifischer „social apps“ wie WhatsApp, Facebook Messenger, etc. aufgrund technischer Limitierungen
- **kategoriale Fremdratings (Episode ja/nein) und dimensionale Fremdratings auf den Ratingskalen** leider nicht auf Tagesebene
Episodenbeginn oft nur retrospektiv mit Probanden erfassbar

Ausblick BipoLife

Effekte einer automatisierten Feedback-Schleife an den Behandler bei Überschreiten eines definierten Schwellenwertes bezüglich der Zeit bis zum Auftreten einer neuen Krankheitsepisode



Fragen?

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!

Literatur

- Dilsaver SC. 2011. An estimate of the minimum economic burden of bipolar I and II disorders in the United States: 2009. *J Affect Disord* 129(1-3):79-83.
- Faurholt-Jepsen M, Vinberg M, Frost M, Christensen EM, Bardram JE, Kessing LV. 2015. Smartphone data as an electronic biomarker of illness activity in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 17: 715-728.
- Faurholt-Jepsen M, Vinberg M, Frost M, Christensen EM, Bardram J, Kessing LV. 2014. Daily electronic monitoring of subjective and objective measures of illness activity in bipolar disorder using smartphones – the MONARCA II trial protocol: a randomized controlled single-blind parallel-group trial. *BMC Psychiatry* 14: 309.
- Gutiérrez-Rojas L, Gurpequi M, Ayuso-Mateos JL, Gutiérrez-Ariza JA, Ruiz-Vequilla M, Jurado D. 2008. Quality of life in bipolar disorder patients: a comparison with a general population sample. *Bipolar Disord* 10(5):625-634.
- Hidalgo-Mazzei D, Mateu A, Reinares M, Undurraga J, del Mar Bonnin C, Sanchez-Moreno J, Vieta E, Colom F. 2015. Self-monitoring and psychoeducation in bipolar patients with a smart-phone application (SIMPLe) project: design, development and studies protocols. *BMC Psychiatry* 15: 52.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Maser J, Rice JA, Solomon DA, Keller MB. 2003. The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and II: a clinical spectrum or distinct disorders? *J Affect Disord* 73(1-2): 19-32.
- Miller S, Dell'Osso B, Ketter TA. 2014. The prevalence and burden of bipolar depression. *J Affect Disord* 169:3-11.
- Morriss R, Faizal MA, Jones AP, Williamson PR, Bolton CA, McCarthy JP. 2007. Interventions for helping people recognise early signs of recurrence in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD004854. DOI: 10.1002/14651858.CD004854.pub2.
- Simon GE, Bauer MS, Ludman EJ, Operskalski BH, Unützer J. 2007. Disability in people with bipolar disorder: specific effects of mania and depression. *J Clin Psychiatry* 68(8):1237-1245.
- Valenza G, Nardelli M, Lanata A, Gentili C, Bertschy G, Paradiso R, Scilingo EP. 2014. Wearable monitoring for mood recognition in bipolar disorder based on history-dependent long-term heart rate variability analysis. *IEEE J Biomed Health Inform* 18(5): 1625-1635.