

Untersuchung der visuellen  
Verarbeitungskapazität bei Patienten  
mit idiopathischer  
REM-Schlaf-Verhaltensstörung auf  
der Basis der "Theorie der visuellen  
Aufmerksamkeit" (TVA)

**Dissertation**

**zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Julia Winkler**

**geboren am 19.02.1990 in Hildburghausen**

**Gutachter:**

**1. Prof. Dr. phil. Kathrin Finke, Jena**

**2. PD Dr. phil. Peter Bublak, Jena**

**3. Prof. Dr. med. Geert Mayer, Schwalmstadt-Treysa**

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.05.2021**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>1</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Zusammenfassung .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Einleitung .....</b>	<b>3</b>
2.1. Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung .....	5
2.1.1. Definition .....	5
2.1.2. Demografie und Epidemiologie .....	5
2.1.3. Klinisches Bild .....	6
2.1.4. Diagnostische und polysomnografische Kriterien .....	7
2.1.6. Differentialdiagnosen .....	9
2.1.7. Therapie.....	9
2.1.8. Symptomatische versus idiopathische RBD.....	10
2.2. „Idiopathische“ RBD als frühes Symptom einer Synucleinopathie .....	10
2.2.1. Pathophysiologische Mechanismen der RBD .....	11
2.2.1.1. Regulatoren des REM-Schlafes in Hirnstamm und Zwischenhirn.....	11
2.2.1.2 Das Braak-Modell der Synucleinopathien.....	12
2.2.2 Biomarker einer Synucleinopathie bei Patienten mit iRBD.....	14
2.3. Anzeichen kortikaler Störungen bei iRBD.....	15
2.3.1. Probleme des Braak-Modells .....	15
2.3.2. Visuo-kognitive Defizite als potentielle Biomarker eines kortikalen Abbaus .....	16
2.4. Die „Theorie der visuellen Aufmerksamkeit“ (TVA).....	17
2.4.1. Grundannahmen der TVA .....	17
2.4.2. „Neural Theory of Visual Attention“ (NTVA) .....	22
2.4.3. TVA-basierte Studien an Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen.....	22
<b>3. Fragestellungen und Ziele der Arbeit.....</b>	<b>25</b>
<b>4. Methoden.....</b>	<b>27</b>
4.1. Stichprobe .....	27
4.1.1. Stichprobe für die neuropsychologische Testung .....	28
4.1.1.1. Patienten mit idiopathischer REM-Schlaf-Verhaltensstörung .....	28
4.1.1.2. Gesunde Kontrollpersonen .....	29
4.1.1.3. Vergleich der demografischen Daten beider Gruppen .....	29
4.2. Generelles kognitives Leistungsvermögen.....	30
4.2.1. Addenbrooke' s Cognitive Examination-Revised Deutsche Version .....	30
4.2.2. LPS50+-Subtest 3.....	30

4.2.3. Farbe-Wort-Test (Stroop-Test).....	31
4.4. Untersuchung der visuo-kognitiven Fähigkeiten .....	35
4.4.1. Prüfung der Simultanerfassung .....	35
4.4.1.1. LPS50+-Subtest 10.....	35
4.4.1.2. LPS50+-Subtest 11.....	35
4.4.1.3. LPS50+-Subtest 12.....	36
4.4.2. Prüfung der Gesichtererkennung (Cambridge Face Memory Test) .....	36
4.5. Weitere Biomarker der Neurodegeneration .....	37
4.5.1. Prüfung der Olfaktion.....	37
4.5.2. Prüfung der Motorik.....	38
4.5.2.1. Timed Up and Go-Test.....	38
4.5.2.2. Alternate Tap-Test (TAP) .....	38
4.6. Durchführung der neuropsychologischen Untersuchung .....	38
4.7. Datenanalyse .....	39
<b>5. Ergebnisse .....</b>	<b>41</b>
5.1. Generelles kognitives Leistungsvermögen.....	41
5.1.1. Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) .....	41
5.1.2. LPS50+-Subtest 3.....	42
5.1.3. Farbe-Wort-Test (Stroop-Test).....	42
5.2. TVA-basierte Bestimmung der visuellen Verarbeitungskapazität .....	43
5.2.1. Visuelle Wahrnehmungsschwelle: Parameter $t_0$ .....	43
5.2.2. Visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit: Parameter C.....	44
5.2.3. Kapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses: Parameter K .....	45
5.3. Untersuchung der visuo-kognitiven Fähigkeiten .....	46
5.3.1. Prüfung der Simultanerfassung .....	46
5.3.1.1. LPS50+-Subtest 10.....	46
5.3.1.2. LPS50+-Subtest 11.....	46
5.3.1.3. LPS50+-Subtest 12.....	47
5.3.2. Prüfung der Gesichtererkennung (Cambridge Face Memory Test) .....	47
5.4. Weitere Biomarker der Neurodegeneration .....	48
5.4.1. Prüfung der Olfaktion.....	48
5.4.2. Prüfung der Motorik.....	48
5.4.2.1. Timed Up and Go-Test.....	49
5.4.2.2. Alternate Tap-Test.....	49
5.5. Zusammenhänge zwischen visueller Verarbeitungskapazität , genereller kognitiver Leistungsfähigkeit, visuo-kognitiven Fähigkeiten und weiteren Biomarkern.....	50
5.5.1. Zusammenhänge mit genereller kognitiver Leistungsfähigkeit .....	50

5.5.2. Zusammenhänge mit visuo-kognitiven Fähigkeiten .....	51
5.5.3. Zusammenhänge mit weiteren Biomarkern.....	53
<b>6. Diskussion.....</b>	<b>55</b>
6.1. Methodenkritik.....	55
6.1.1. Stichprobe.....	55
6.1.2. Untersuchungsbedingungen .....	56
6.1.3. Generelles kognitives Leistungsvermögen.....	56
6.1.4. TVA- basierte Bestimmung der visuellen Verarbeitungskapazität .....	57
6.1.5. Untersuchung der visuo-kognitiven Fähigkeiten.....	58
6.2. Zusammenfassung der Ergebnisse .....	59
6.3. Generelles kognitives Leistungsvermögen.....	59
6.4. Visuelle Verarbeitungskapazität bei iRBD-Patienten .....	60
6.5. Visuelle Verarbeitungskapazität und visuo-kognitive Leistungen bei iRBD-Patienten .....	61
6.6. Zusammenhänge zwischen visueller Verarbeitungskapazität und anderen Markern der Neurodegeneration .....	62
6.7. Visuelle Verarbeitungskapazität als möglicher Prädiktor einer dementiellen Entwicklung bei iRBD-Patienten .....	63
<b>7. Schlussfolgerungen .....</b>	<b>65</b>
<b>8. Literatur- und Quellenverzeichnis.....</b>	<b>66</b>
<b>9. Anhang.....</b>	<b>78</b>
Demografische Daten der Stichprobe zur Prüfung der Olfaktion .....	78
Demografische Daten der Stichprobe zur Prüfung der Motorik .....	78
Addenbrooke' s Cognitive Examination-Revised .....	79
LPS50+-Subtest 3.....	86
LPS50+-Subtest 10.....	86
LPS50+-Subtest 11.....	88
LPS50+- Subtest 12.....	89
Abbildungsverzeichnis .....	90
Tabellenverzeichnis.....	91
Danksagung.....	92
Ehrenwörtliche Erklärung .....	93

## **Abkürzungsverzeichnis**

AASM	American Academy of Sleep Medicine
Abb.	Abbildung
ACE-R	Addenbrooke's Cognitive Examination- Revised
$\beta$	Entscheidungstendenz
C	Visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit
CAG	Cytosin-Adenin-Guanin Triplett
CFMT	Cambridge Face Memory Test
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyografie
FWT	Farbe-Wort-Test
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
iRBD	Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder
K	Kapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses
LPS50+	Leistungsprüfsystem für 50- 90- jährige
M	Mittelwert
Mb.	Morbus
MCI	Mild Cognitive Impairment
Md	Median
MIBG	Metaiodbenzylguanidin
MMSE	Mini-Mental State Examination
MSA	Multisystematrophie
$\eta$	sensorische Evidenz
NAI	Nürnberger-Alters-Inventar
Ncl.	Nucleus
NTVA	Neural Theory of Visual Attention
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
$\pi$	Relevanzwert
PSG	Polysomnografie

r	Pearson-Produkt-Moment-Korrelation
R	Menge aller Wahrnehmungskategorien
R <sup>2</sup>	quadrierte Korrelation
RAVLT	Raven Auditory Verbal Learning Test
RBD	REM Sleep Behavior Disorder
REM	Rapid Eye Movement
ROCT	Rey- Osterrieth Complex Figure Test
S	Menge aller Elemente im visuellen Feld
SD	Standardabweichung
SLD	Nucleus sublaterodorsalis
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
t <sub>0</sub>	Visuelle Wahrnehmungsschwelle
Tab.	Tabelle
TAP	Alternate Tap-Test
TUG	Timed Up and Go-Test
TVA	Theory of Visual Attention
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
VSTM	Visual Short Term Memory
w	Aufmerksamkeitsgewicht

## **1. Zusammenfassung**

In einer alternden Bevölkerung gewinnen neurodegenerative Erkrankungen zunehmend an Bedeutung. Um in Zukunft neuroprotektive Therapien anzuwenden zu können, ist eine frühe Diagnose vor der irreversiblen Zerstörung eines Großteils der Neurone essentiell. Die idiopathische REM-Schlafverhaltensstörung (iRBD) ist ein typisches Symptom der Prodromalphase einer neurodegenerativen Erkrankung vom Formenkreis der Synucleinopathien, wie bspw. Mb. Parkinson oder Demenz mit Lewy-Körperchen (Schenck et al. 2013). Dabei kann die iRBD der manifesten Synucleinopathie Jahrzehnte vorausgehen (Schenck et al. 2013). Bei iRBD-Patienten lassen sich passend hierzu diverse Biomarker eines neurodegenerativen Prozesses nachweisen (Postuma et al. 2019). Visuo-kognitive Defizite sind ein typisches Symptom der Synucleinopathien (Walker et al. 2015) und wurden auch bei iRBD-Patienten gezeigt (Ferini-Strambi et al. 2004, Massicotte-Marquez et al. 2008, Terzaghi et al. 2008). Visuo-kognitiven Defiziten, insbesondere Defiziten der Simultanerfassung, kann eine Reduktion der visuellen Verarbeitungskapazität zugrunde liegen, die mittels der TVA-basierten Erhebung des Ganzberichtes erfasst werden kann (Finke et al. 2007, Neitzel et al. 2016, Ruiz-Rizzo et al. 2017). Simultanerfassung bezeichnet in dieser Arbeit die Fähigkeit, mehrere visuelle Reize gleichzeitig zu erfassen.

Ziel dieser Arbeit war es, herauszufinden, ob bei iRBD-Patienten eine Reduktion der visuellen Verarbeitungskapazität vorliegt und inwieweit diese in Zusammenhang mit dem generellen kognitiven Leistungsvermögen, Problemen bei der visuellen Simultanerfassung und anderen Biomarkern der Neurodegeneration bei iRBD (in diesem Fall Olfaktion und Motorik) steht.

Es wurde eine Gruppe von iRBD-Patienten (n=22) mit einer gesunden Kontrollgruppe (n=20) in einer offenen Querschnittsstudie verglichen. Zur Untersuchung der visuellen Verarbeitungskapazität wurden mittels des TVA-basierten Ganzberichtsverfahrens drei Parameter erhoben: die visuelle Wahrnehmungsschwelle  $t_0$ , die visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit C und die Kapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses K. Daneben erfolgten Tests zur Beurteilung des allgemeinen kognitiven Status und der visuo-kognitiven Fähigkeiten mit besonderem Augenmerk auf die Simultanerfassung. Für einen Teil der Probanden lagen außerdem die Daten einer Riechprüfung und zweier motorischer Tests vor.



Bei iRBD-Patienten war in Übereinstimmung mit dem aktuellen Forschungsstand eine Reduktion des generellen kognitiven Leistungsvermögens festzustellen. Es fand sich eine reduzierte visuelle Wahrnehmungsschwelle  $t_0$  im Vergleich zu Gesunden, die visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$  und die Kapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses  $K$  waren im Vergleich zu Gesunden nicht beeinträchtigt. IRBD-Patienten schnitten signifikant schlechter in einem Tests zur visuellen Simultanerfassung ab, bei dem inkomplette Objekte erkannt werden sollten. Die Ergebnisse dieses Tests korrelierten signifikant mit der visuellen Verarbeitungskapazität. Eine reduzierte visuelle Verarbeitungskapazität stand außerdem in Zusammenhang mit einem reduzierten Riechvermögen und einer verlangsamten Motorik.

Wir vermuten, dass eine erhöhte visuelle Wahrnehmungsschwelle bei iRBD-Patienten ein frühes Symptom der Neurodegeneration in posterioren kortikalen Hirnarealen sein könnte. Analog zu den Ergebnissen bei Patienten mit MCI im Rahmen einer Alzheimer-Erkrankung (Bublak et al. 2011) ist zu vermuten, dass es bei iRBD-Patienten, die eine Synucleinopathie entwickeln, zu einem Abbau der visuellen Verarbeitungskapazität kommt, der mit einer Erhöhung der visuellen Wahrnehmungsschwelle  $t_0$  beginnt. Im Verlauf einer Synucleinopathie würden wir dann analog zu MCI im Rahmen einer Alzheimer-Erkrankung und Alzheimer-Demenz eine Reduktion der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$  und der Kapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses  $K$  zu erwarten. Hierfür spricht, dass eine Reduktion der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$  in dieser Querschnittsstudie mit einer längeren Erkrankungsdauer, einem verminderten allgemeinen kognitiven Leistungsniveau und Störungen der Riechfunktion und der Motorik in Verbindung stand.

Da wir davon ausgehen, dass die erhöhte visuelle Wahrnehmungsschwelle  $t_0$  bei Patienten mit iRBD Ausdruck einer Neurodegeneration sein könnte, sollten diese Patienten in besonderem Maße nachbeobachtet werden. So könnten diejenigen, die eine manifeste Synucleinopathie entwickeln früh identifiziert werden und dementsprechend auch früher im Krankheitsverlauf eine Therapie erhalten. Unsere Erkenntnisse könnten die Basis für longitudinale Studien sein, um den tatsächlichen prognostischen Wert der Parameter  $t_0$ ,  $C$  und  $K$  für die Entwicklung einer manifesten Synucleinopathie zu ermitteln. Dies würde auch eine bessere Abgrenzung zu denjenigen iRBD-Patienten ermöglichen, bei denen es im Verlauf zu keiner Konversion zu einer neurodegenerativen Erkrankung kommt. In dieser Studie wurden bei iRBD-Patienten erstmals TVA-basiert Teilkomponenten der visuellen Verarbeitungskapazität untersucht. Dies ermöglicht eine präzisere, grundlegendere Beschreibung der visuo-kognitiven Defizite bei iRBD-Patienten als in bisherigen Tests.

## **2. Einleitung**

Der demografische Wandel in Deutschland bringt eine Vielzahl von Problemen mit sich. Vor allem die wachsende Zahl demenzkranker Menschen stellt unsere Gesellschaft vor eine große Herausforderung.

Die Pflege dementer Menschen, sei es durch die eigenen Angehörigen oder durch professionelle Kräfte, erfordert ein hohes Maß an Empathie, Kraft, Ausdauer und leider auch die Fähigkeit, Frustration zu bewältigen. Vor diesem Hintergrund erscheint es umso wichtiger, dass die Versorgung Demenzkranker gut organisiert ist und pflegende Angehörige sich ausreichend auf ihre schwere Aufgabe einstellen können. Eine frühzeitige Identifikation einer dementiellen Entwicklung, in einem Stadium, in dem die Patienten noch nicht auf substantielle Unterstützung angewiesen sind, sowie eine differentialdiagnostische Einordnung der zugrunde liegenden Demenzerkrankung sind dringend geboten. Zum einen, damit Patienten ihre persönlichen Angelegenheiten klären können, bevor die fortschreitende Erkrankung es ihnen unmöglich macht. Zum anderen ist die Chance, dass der Verlauf der Erkrankung durch neuroprotektive Therapien günstig beeinflusst werden kann, dann am größten, wenn sie bereits vor Eintreten einer manifesten Demenz angewandt werden.

Nach der Alzheimer-Demenz und der vaskulären Demenz zählen Lewy-Körper Demenzen (Demenz bei Mb. Parkinson und Demenz mit Lewy-Körperchen) zu den häufigsten Formen einer Demenz (Walker et al. 2015). Mb. Parkinson und Demenz mit Lewy-Körperchen gehören zu den sogenannten Synucleinopathien. Bei diesen Erkrankungen führt eine progrediente Einlagerung von fehlgefaltetem alpha-Synuclein in die Nervenzellen zu deren Zerstörung.

Die Erforschung der Prodromalphase der Synucleinopathien hat in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht. Es wurde gezeigt, dass bei einem Großteil der von einer Synucleinopathie betroffenen Patienten im Vorfeld eine als „idiopathisch“ klassifizierte REM-Schlaf-Verhaltensstörung auftritt (Schenck et al. 2013). Dabei kann die iRBD der manifesten Synucleinopathie mehrere Jahre, zum Teil sogar Jahrzehnte vorausgehen (Schenck et al. 2013). Patienten mit idiopathischer REM-Schlaf-Verhaltensstörung stellen somit eine Hochrisikogruppe für Synucleinopathien dar.

Bei Patienten mit iRBD finden sich bereits frühe Anzeichen einer Neurodegeneration, wie beispielsweise eine gestörte Riechfunktion, autonome und motorische Funktionsstörungen und kognitive Defizite (Postuma et al. 2019).

Kognitive Defizite bei iRBD-Patienten sind hier hervorzuheben, da sie als eigenständiger Risikofaktor für eine dementielle Entwicklung als führendes Symptom der beginnenden Synucleinopathie zu betrachten sind (Postuma et al. 2019).

Defizite der Aufmerksamkeit und der visuo-kognitiven Funktionen zählen zu den Kernsymptomen der Lewy-Körper-Demenzen (McKeith et al. 2005, Walker et al. 2015). Auch bei Patienten mit idiopathischer REM-Schlaf-Verhaltensstörung hat man derartige Beeinträchtigungen feststellen können (Ferini-Strambi et al. 2004, Massicotte-Marquez et al. 2008, Terzaghi et al. 2008).

Eine Methode, die sich besonders gut eignet, um visuelle Aufmerksamkeitsleistungen gut reproduzierbar und weitgehend unabhängig von anderen kognitiven und motorischen Funktionen zu messen, ist die TVA-basierte Erhebung des Ganzberichtes. Sie könnte somit geeignete kognitive Biomarker liefern und wird deshalb in dieser Studie bei Patienten mit idiopathischer REM-Schlaf-Verhaltensstörung angewandt.

## **2.1. Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung**

### **2.1.1. Definition**

Bei der erstmals von Schenck et al. (1986) als solche beschriebenen REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD für „REM Sleep Behavior Disorder“) handelt es sich um eine Parasomnie.

Der normale REM-Schlaf ist, neben den typischen schnellen Augenbewegungen, dem Vorhandensein von Alpha- und Theta-Wellen im EEG und lebhaften Träumen, auch gekennzeichnet durch eine elektromyografisch sichtbare, nahezu komplette muskuläre Atonie (Siegel 2010). Die zentralen Regulationsmechanismen für die REM-Schlaf-Atonie sind im Hirnstamm lokalisiert (Siegel 2010).

Definierend für die RBD ist die Aufhebung dieser muskulären Atonie. Dadurch wird abnormes Verhalten während des REM-Schlafes möglich, lebhaftere Träume können ausagiert werden (Mayer et al. 2015).

### **2.1.2. Demografie und Epidemiologie**

Die RBD betrifft in erster Linie ältere Menschen. Das mittlere Alter bei Symptombeginn liegt ungefähr bei 54 bis 62 Jahren (Olson et al. 2000, Wing et al. 2008, Ju et al. 2011, Boeve et al. 2013). Wenn die RBD im Kindesalter auftritt, dann meist in Verbindung mit Narkolepsie, Entwicklungsstörungen, strukturellen Hirnschäden oder Pharmakotherapie (Lloyd et al. 2012). Die RBD weist, ähnlich wie Mb. Parkinson und die Lewy-Körper-Demenz (Walker et al. 2015), eine deutliche männliche Prädominanz auf. Der Anteil der Männer liegt zwischen ca. 64 % und 88 % (Schenck et al. 1993, Olson et al. 2000, Wing et al. 2008, Lin et al. 2009, Ju et al. 2011, Zhou et al. 2014, Postuma et al. 2019).

Eine definitive Aussage zur Prävalenz der RBD in der Bevölkerung kann bisher nicht getroffen werden. Ohayon et al. (1997) führten an einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe von 4972 Personen zwischen 15 und 100 Jahren in Großbritannien eine Studie zu gewalttätigem Verhalten während des Schlafs durch. Sie schätzten eine RBD-Prävalenz von 0,5 % aus Angaben in Telefoninterviews (Ohayon et al. 1997). In zwei

epidemiologische Studien an über 60-jährigen lag die Prävalenz einer polysomnografisch gesicherten idiopathischen RBD bei 1,3 % (Kang et al. 2013) und 0,7 % (Pujol et al. 2017).

Postuma et al. (2012b) konnten Umweltfaktoren, die das Risiko für Mb. Parkinson erhöhen, wie landwirtschaftliche Tätigkeit, Pestizidexposition und Schädel-Hirn-Traumata auch als Risikofaktoren für RBD identifizieren. Außerdem ist die RBD laut Postuma et al. (2012b) vermehrt mit Rauchen und einem niedrigen Bildungsgrad assoziiert. Der Einfluss genetischer Faktoren auf die Entwicklung einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung erscheint ebenfalls möglich (Dauvilliers et al. 2013).

### **2.1.3. Klinisches Bild**

Das klinische Bild der Erkrankung ist vielfältig, dennoch kristallisieren sich, wie von Boeve (2010) zusammengefasst, drei Hauptmerkmale heraus: pathologische Lautäußerungen, pathologische Bewegungen bzw. Bewegungsabläufe und veränderte Traumhalte während des REM-Schlafes.

Lautäußerungen im REM-Schlaf wie z. B. Gurren oder Sprechen haben nicht immer Krankheitswert. Typisch für die REM-Schlaf-Verhaltensstörung ist, dass es sich meist um besonders laute Äußerungen wie Schreien oder Fluchen handelt (Boeve 2010).

Die im Rahmen der RBD auftretenden Bewegungen können in ihrer Ausprägung deutlich variieren. Es wurden kurze Zuckungen der Extremitäten, aber auch wesentlich komplexere Bewegungen, wie beispielsweise Schlagen, Treten, Laufbewegungen und Aufspringen aus dem Bett beobachtet (Schenck et al. 1993, Olson et al. 2000).

Die pathologischen Veränderungen in der Art zu träumen äußern sich bei RBD-Patienten dahingehend, dass die Träume vermehrt Aggression und Gewalt beinhalten oder „aktionsgeladener“ sind als bei Gesunden, unabhängig davon wie aggressiv die Patienten tagsüber sind (Fantini et al. 2005). Angriffe durch Personen oder Tiere sind beispielsweise zentrale Traumotive (Olson et al. 2000).

Die Bewegungen und Äußerungen während der RBD-Episoden spiegeln oft den Inhalt des aktuellen Traumes wider (Olson et al. 2000, Mayer et al. 2015).

Durch die REM-Schlaf-Verhaltensstörung können relevante physische Gesundheitsschäden eintreten. Patienten verletzen sich nicht selten selbst, indem sie zum Beispiel aus dem Bett fallen oder an Gegenstände im Schlafzimmer anschlagen (Olson et al. 2000). Auch Schlafpartner sind gefährdet, wenn die Patienten beispielsweise im Traum kämpfen und dabei unbewusst ihre Partner attackieren (Olson et al. 2000, Schenck et al. 2009). Das Verhalten während der RBD-Episoden kann mitunter sogar lebensgefährlich für Patienten und Schlafpartner sein (Schenck et al. 2009). Häufig müssen Patienten deshalb getrennt von ihren Partnern schlafen (Olson et al. 2000). RBD- Patienten erinnern sich meist an die Träume während der RBD-Episoden, an die Handlungen, die sie währenddessen ausführen, allerdings nicht (Olson et al. 2000). Die Patienten stellen ihre unangenehmen Träume unbewusst nach außen dar. Die Alpträume selbst, aber auch der Kontrollverlust, den sie dabei erleben, können Angst und Scham hervorrufen. Gegebenheiten wie Besuch im Haus, Krankenhausaufenthalte und Schlafen bei Bekannten oder in Hotels können so zum Problem werden.

#### **2.1.4. Diagnostische und polysomnografische Kriterien**

Die Diagnose der REM-Schlafverhaltensstörung erfolgte in dieser Studie gemäß den Kriterien der Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD II; AASM (2005)), die Folgendes beinhalten:

- A. Vorhandensein von REM-Schlaf ohne Atonie.
- B. Mindestens eines der folgenden trifft zu:
  - 1) Schlafbezogenes gesundheitsschädliches, potentiell gesundheitsschädliches oder störendes Verhalten in der Anamnese.
  - 2) Polysomnografisch dokumentiertes abnormales Verhalten im REM-Schlaf.
- C. Abwesenheit von epilepsietypischer Aktivität im EEG während des REM-Schlafes, außer wenn die REM-Schlaf-Verhaltensstörung klar von jeglicher konkurrierender REM-Schlaf-bezogenen Anfallserkrankung abgegrenzt werden kann.
- D. Die Schlafstörung ist nicht besser durch eine andere Erkrankung zu erklären.

Die Diagnose einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung ohne Polysomnografie wird nicht empfohlen (AASM 2005). Während der Polysomnografie werden, neben der

Videoüberwachung, unter anderem elektromyografische, elektrookulografische und elektroenzephalografische Ableitungen erfasst. Der physiologische REM-Schlaf ist an niedrigamplitudigen EEG-Wellen gemischter Frequenz, schnellen Augenbewegungen in der Elektrookulografie und einem niedrigen Tonus im Kinn-Elektromyogramm zu erkennen (Iber et al. 2007).

REM-Schlaf ohne Atonie ist gekennzeichnet durch den Nachweis einer übermäßigen, anhaltenden oder intermittierenden Erhöhung des EMG-Tonus (tonische Muskelaktivität) submental und/oder den Nachweis übermäßiger phasischer Muskelaktivität im EMG (submental oder an den Extremitäten) (AASM 2005).

Tonische Muskelaktivität während des REM- Schlafes liegt vor, wenn in „mindestens 50 % einer REM-Schlaf-Epoche eine höhere Kinn-EMG-Amplitude vorliegt als die kleinste Amplitude im Non-REM-Schlaf“ (Iber et al. 2007). Exzessive transiente Muskelaktivität liegt vor, wenn „in einer 30 s langen REM-Schlaf-Epoche, welche in 10 Mini-Epochen unterteilt wird, mindestens fünf der Mini-Epochen Ausschläge transienter Muskelaktivität aufweisen“ und „exzessive Bursts transienter Muskelaktivität 0,1-5 s lang sind und ihre Amplitude mindestens viermal höher ist als die der Hintergrund-EMG-Aktivität“(Iber et al. 2007).

Es ist darauf hinzuweisen, dass seit 2014 eine aktualisierte Version der Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD III) gültig ist (Mayer et al. 2015). Die Kriterien sind etwas modifiziert worden. REM-Schlaf ohne Atonie ist weiterhin ein Hauptkriterium, es werden zur Diagnose einer RBD nun wiederholte Episoden schlafbezogener Vokalisationen oder komplexer motorischer Entäußerungen gefordert, die entweder polysomnografisch belegt sind, oder durch das Ausagieren von Träumen dem REM-Schlaf auf ein Auftreten im REM-Schlaf schließen lassen (Mayer et al. 2015, Hogl und Stefani 2017). Die EMG-Ableitung während der Polysomnografie wird nicht nur von den Beinen, sondern auch von Armen empfohlen (Mayer et al. 2015, Hogl und Stefani 2017) und in die ICSD III wurden erstmals Normwerte integriert, die regeln, ab wann im REM-Schlaf nachgewiesene tonische oder phasische Muskelaktivität als RBD zu werten ist (Hogl und Stefani 2017).

### **2.1.6. Differentialdiagnosen**

Als Differentialdiagnosen einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung kommen sowohl andere Schlafstörungen wie beispielsweise obstruktive Schlafapnoe, Schlafwandeln, Albträume, nächtliche Halluzinationen und Schlafterror als auch andere Erkrankungen wie nächtliche epileptische Anfälle oder eine posttraumatische Belastungsstörung in Frage, die meist mittels der Polysomnografie von der REM-Schlafverhaltensstörung unterschieden werden können (Oertel et al. 2014).

### **2.1.7. Therapie**

RBD-Patienten wird generell empfohlen, eine sichere Schlafumgebung für sich und ihre Partner zu schaffen (Aurora et al. 2010). Die beiden geläufigsten Medikamente zur Therapie der RBD sind Clonazepam und Melatonin (Oertel et al. 2014).

Der positive Effekt von Clonazepam wurde schon in der ersten Studie zu RBD beobachtet (Schenck et al. 1986). Das Medikament führt bei einem Großteil der behandelten Patienten zu einem Rückgang der Symptomatik (Schenck und Mahowald 1990, Aurora et al. 2010, Oertel et al. 2014). Clonazepam hat einen polysomnografisch objektivierbaren Effekt auf die Ausführung komplexer Bewegungsmuster während des REM-Schlafes (Lapierre und Montplaisir 1992). Es ist allerdings nicht in der Lage, die physiologische muskuläre Atonie wiederherzustellen (Lapierre und Montplaisir 1992, Ferri et al. 2013). Die empfohlene Dosis liegt zwischen 0,25-2 mg Clonazepam zur Nacht (Aurora et al. 2010).

Melatonin führt zu einer signifikanten klinischen Besserung der RBD, bewirkt aber nur bei wenigen Patienten ein komplettes Verschwinden der Symptomatik (Kunz und Bes 1999, Kunz und Mahlberg 2010, McCarter et al. 2013). Es wird vermutet, dass Melatonin eine direktere Wirkung auf den für die RBD verantwortlichen Pathomechanismus hat, da sich mit Melatonin eine partielle Wiederherstellung der normalen muskulären Atonie während des REM-Schlafes erreichen lässt (Kunz und Bes 1999). Die effektive Dosis liegt bei 3-12,5 mg Melatonin zur Nacht (McGrane et al. 2015).



### **2.1.8. Symptomatische versus idiopathische RBD**

Eine RBD kann viele Ursachen haben. Sie kann beispielsweise durch Medikamente (insbesondere serotonerge Antidepressiva) (Winkelman und James 2004, Gagnon et al. 2006), Entzugssyndrome (Gagnon et al. 2006) sowie ischämische (Xi und Luning 2009), entzündliche oder neoplastische (McCarter et al. 2015) Hirnstammläsionen ausgelöst werden. Auch eine Assoziation mit Narkolepsie ist bekannt (Schenck und Mahowald 1992, Schenck et al. 1993, Frauscher et al. 2014).

Besonders häufig wird eine RBD im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen vom Formenkreis der Synucleinopathien beobachtet. Rund 30-50 % der Mb. Parkinson-Patienten (Sixel-Doring et al. 2011, Poryazova et al. 2013, Ylikoski et al. 2014) und etwa 50-80 % der Patienten mit Demenz mit Lewy-Körperchen (Boeve et al. 2007) leiden unter einer RBD. Bei Multisystematrophie zeigte sich sogar in 90-100 % der untersuchten Fälle eine RBD (Plazzi et al. 1997, Vetrugno et al. 2004). In den oben genannten Fällen spricht man von einer „symptomatischen“ REM-Schlaf-Verhaltensstörung.

Eine sogenannte „idiopathische“ RBD (iRBD) liegt dagegen dann vor, wenn zum Zeitpunkt der Diagnose keine anderen manifesten neurologischen Erkrankungen oder Hirnläsionen vorhanden sind, die die Symptomatik erklären (Boeve 2010).

## **2.2. „Idiopathische“ RBD als frühes Symptom einer Synucleinopathie**

Das Konzept der „idiopathischen“ RBD ist kritisch zu betrachten, da in longitudinalen Kohortenstudien nachgewiesen werden konnte, dass ein großer Teil vormals mit iRBD diagnostizierter Patienten im Verlauf eine manifeste Synucleinopathie entwickelt (Postuma et al. 2009, Schenck et al. 2013, Iranzo et al. 2014, Postuma et al. 2019).

Postuma et al. (2009) untersuchten beispielsweise 93 Patienten mit iRBD, bei 26 von ihnen manifestierte sich während der Nachbeobachtungszeit eine neurodegenerative Erkrankung. In einer von Schenck et al. (2013) untersuchten Population entwickelten 81 % der iRBD-Patienten eine neurodegenerative Erkrankung vom Formenkreis der Synucleinopathien, im Durchschnitt 14 Jahre nach Beginn der Schlafstörung. Iranzo et al. (2014) beobachteten 147

iRBD-Patienten, von denen 43 im Rahmen der Nachbeobachtungszeit an einer Synucleinopathie erkrankten. Die Autoren errechneten ein 10-Jahres-Risiko manifest zu erkranken von 75,7 %.

Die iRBD wird mittlerweile als relevantes Frühzeichen von Synucleinopathien betrachtet (Postuma et al. 2013, Postuma et al. 2019). Es wird deshalb vorgeschlagen, den Begriff „idiopathische“ durch beispielsweise „klinisch isolierte“ RBD zu ersetzen (Hogl et al. 2018).

Im Folgenden werden die pathophysiologischen Mechanismen der RBD zunächst erläutert und dann im Kontext eines von Braak et al. (2002) vorgeschlagenen Modells betrachtet, welches einen Erklärungsansatz für das frühe Auftreten einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung im Verlauf der Synucleinopathien bietet.

## **2.2.1. Pathophysiologische Mechanismen der RBD**

### ***2.2.1.1. Regulatoren des REM-Schlafes in Hirnstamm und Zwischenhirn***

Aus dem Tiermodell weiß man, dass für die Regulierung des normalen REM-Schlafes eine Region im Hirnstamm im Bereich des pontomesenzephalen Übergangs, die je nach untersuchter Spezies als Ncl. subcoeruleus oder Ncl. sublaterodorsalis (SLD) bezeichnet wird, von zentraler Bedeutung ist (Lu et al. 2006, Boeve et al. 2007, Luppri et al. 2013, Fraigne et al. 2015).

Der SLD fungiert als eine Art „Schalter“ (Lu et al. 2006) für den REM-Schlaf. Eine Population glutamaterger Neurone des SLD scheint ausschlaggebend für die muskuläre Atonie im REM-Schlaf zu sein (Krenzer et al. 2011, Fraigne et al. 2015). Sie aktiviert Interneurone, welche sich in der ventromedialen Medulla oblongata befinden (Luppri et al. 2013). Über glycin- und GABA-erge Transmission kommt es zu einer Hemmung der spinalen Vorderhornzellen und somit zum Tonusverlust der Skelettmuskulatur während des REM-Schlafes (Lu et al. 2006, Vetrivelan et al. 2009, Valencia Garcia et al. 2018).

Daneben wird der REM-Schlaf noch durch diverse andere Neuronenpopulationen und Transmittersysteme beeinflusst. Nach spinal projizierende, glutamaterge Neurone des SLD werden durch Acetylcholin aktiviert (Weng et al. 2014). REM-aktive cholinerge Neurone im pedunculopontinen und laterodorsalen Tegmentum fördern den Eintritt in den REM-Schlaf (Van Dort et al. 2015). Serotonerge und noradrenerge Einflüsse aus den dorsalen

Raphhekernen und dem Locus coeruleus haben eine den REM-Schlaf hemmende Funktion, GABA-erge REM-aktive Neurone, beispielsweise im dorsalen paragigantozellulären Nucleus in der Medulla oblongata, inhibieren die serotonergen und noradrenergen Zentren und fördern so wiederum den REM-Schlaf (Fraigne et al. 2015). Neurone des Hypothalamus begünstigen den REM-Schlaf indirekt durch Inhibition von Zentren, die den REM-Schlaf hemmen (Jego et al. 2013). Auch das basale Prosencephalon und der Thalamus scheinen eine Rolle in der Regulation des REM-Schlafes zu spielen (Boeve et al. 2007, Fraigne et al. 2015).

Als Ursache der RBD wird am ehesten eine Störung des zentralen, vom SLD und der ventromedialen Medulla oblongata gesteuerten Mechanismus angenommen (Lu et al. 2006, Boeve et al. 2007, Boeve 2010, McKenna und Peever 2017, Valencia Garcia et al. 2018). Läsionen des SLD bei Ratten führten zum Verlust der muskulären Atonie und ermöglichten Muskelzuckungen und z. T. komplexere Bewegungen während des REM-Schlafs (Lu et al. 2006). Durch genetische Inaktivierung der inhibitorischen Neurone der ventromedialen Medulla oblongata konnten bei Ratten ebenfalls ein Atonieverlust und abnormes Verhalten während des REM-Schlafs ausgelöst werden (Valencia Garcia et al. 2018).

Es existieren einige wenige Studien, in denen Läsionen im pontinen Tegmentum bei symptomatischer RBD nach einem Schlaganfall (Xi und Luning 2009), Tumoren (McCarter et al. 2015) oder entzündlichen Erkrankungen (Tippmann-Peikert et al. 2006, McCarter et al. 2015) bildgebend nachgewiesen werden konnten.

Als pathophysiologisches Korrelat der idiopathischen RBD wird eine Degeneration des REM-Schlaf-regulierenden Systems, in dessen Zentrum der SLD und die ventromediale Medulla oblongata stehen, angenommen (McKenna und Peever 2017, Valencia Garcia et al. 2018). So konnten bei Patienten mit initial idiopathischer RBD, die im Verlauf eine Synucleinopathie entwickelt hatten, in der Autopsie Lewy-Körper und Lewy-Neuriten im SLD und der ventromedialen Medulla oblongata nachgewiesen werden (Boeve et al. 2007, Iranzo et al. 2013).

### ***2.2.1.2 Das Braak-Modell der Synucleinopathien***

Braak et al. (2002) stellten ein Modell vor, welches das frühe Auftreten einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung im Rahmen des neurodegenerativen Prozesses bei Synucleinopathien erklären könnte. Grundlage des Modells sind histopathologische Untersuchungen der

Gehirne von Mb. Parkinson-Patienten. Patienten mit Demenz mit Lewy-Körperchen wurden nicht einbezogen. Braak et al. (2002) postulierten eine Ausbreitung der zerebralen Lewy-Körper-Pathologie von kaudal nach rostral. In Abb. 1 wird die aufsteigende Lewy-Körper-Pathologie schematisch dargestellt. Es wird zwischen einer präsymptomatischen Phase und einer symptomatischen Phase unterschieden. Erst wenn die pathologischen Veränderungen einen Grenzwert überschritten haben, manifestieren sie sich klinisch.

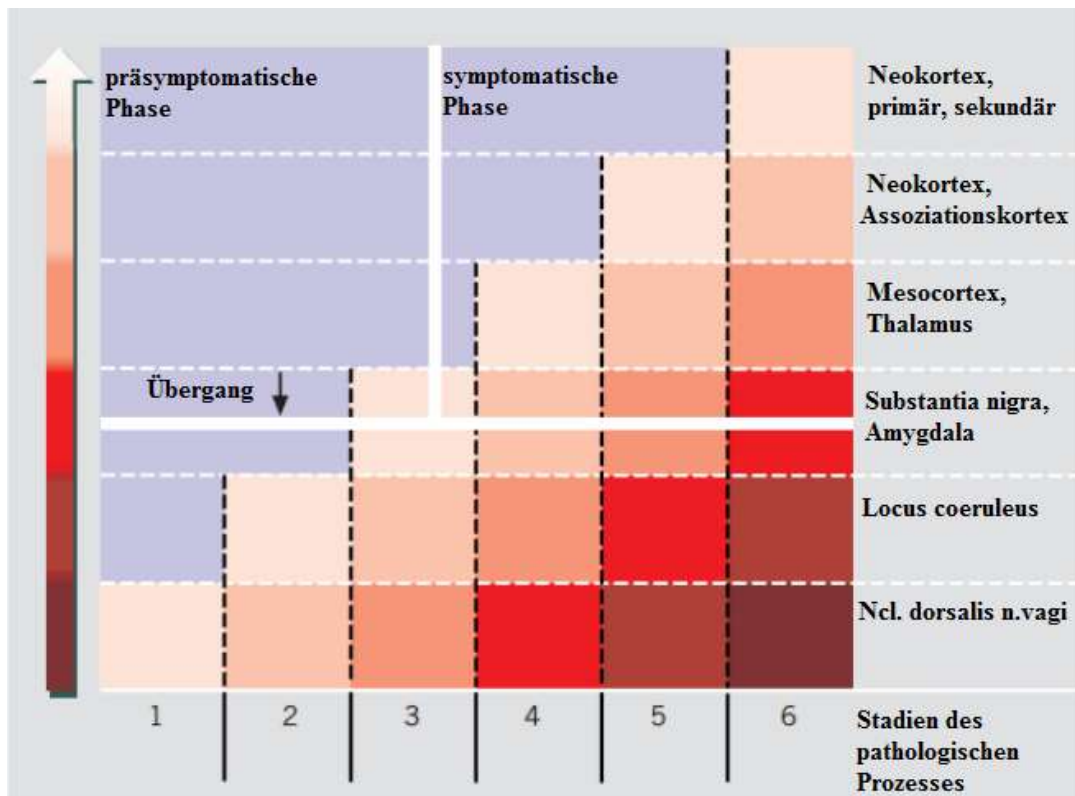


Abbildung 1 Schematische Darstellung der aufsteigenden Lewy-Körper-Pathologie (Braak et al. 2004)

Die zerebralen histopathologischen Veränderungen laut Braak et al. (2002) sind in den frühen Stadien der Mb. Parkinson-Erkrankung im Bulbus olfactorius und im Ncl. dorsalis nervi vagi nachweisbar, dann breiten sie sich im Hirnstamm nach rostral aus und erreichen schließlich das pontine Tegmentum, die REM-Schlaf-Verhaltensstörung manifestiert sich. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Ausweitung der Lewy-Körper-Pathologie auf das Prosencephalon und das Mesencephalon, insbesondere auf die Substantia nigra. Die typischen, durch die Degeneration der Substantia nigra bedingten, motorischen Parkinsonsymptome treten in Erscheinung. Laut dem Modell kommt es erst in einem späten Stadium zu einer kortikalen Beteiligung und einer damit verbundenen dementiellen Entwicklung (Braak et al. 2002, Braak et al. 2004).

In Übereinstimmung mit diesem Modell lassen sich bei iRBD-Patienten Veränderungen identifizieren, die auf eine Synucleinopathie hinweisen.

### **2.2.2 Biomarker einer Synucleinopathie bei Patienten mit iRBD**

Bei Patienten mit idiopathischer RBD findet sich beispielsweise passend zu einer Neurodegeneration im Bulbus olfactorius eine gestörte Olfaktion (Fantini et al. 2006, Miyamoto et al. 2010). Ein beeinträchtigtes Riechvermögen ist ein typischer Risikofaktor für Mb. Parkinson (Ross et al. 2008), der schon lange Einzug in den klinischen Alltag gefunden hat. Die iRBD-Patienten, bei denen sich ein vermindertes Riechvermögen nachweisen ließ, haben im Verlauf ein deutlich erhöhtes Risiko an Mb. Parkinson oder Demenz mit Lewy-Körperchen zu erkranken (Postuma et al. 2011, Postuma et al. 2019).

Bereits Jahre vor der Diagnose eines Mb. Parkinson oder einer Demenz mit Lewy-Körperchen konnten subklinische motorische Störungen, wie etwa Stand- und Gangunsicherheit, bei iRBD-Patienten gefunden werden (Postuma et al. 2012a, Chen et al. 2014). In einer kürzlich veröffentlichten multizentrische Studie hatte eine gestörte Motorik bei iRBD-Patienten einen besonders hohen prädiktiven Wert für die Entwicklung einer Synucleinopathie (Postuma et al. 2019).

Autonome Funktionsstörungen, wie Obstipation und Kreislaufdysregulation, sind ebenfalls häufige Symptome der Synucleinopathien und sind auch bei iRBD-Patienten nachweisbar (Postuma et al. 2006, Frauscher et al. 2012, Ferini-Strambi et al. 2014). Mittels Metaiodbenzylguanidin (MIBG)-Szintigrafie wies man Veränderungen der sympathischen myokardialen Innervation nach, die man auch bei Patienten mit Mb. Parkinson und Demenz mit Lewy-Körperchen findet (Miyamoto et al. 2008). Insbesondere Obstipation und erektile Dysfunktion scheinen einen prädiktiven Wert für die Konversion von der iRBD zu einer klinisch manifesten Synucleinopathie zu haben (Postuma et al. 2019).

Im transkraniellen Ultraschall zeigte sich bei iRBD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant häufiger eine Hyperechogenität der Substantia nigra (Unger et al. 2008, Stockner et al. 2009, Iwanami et al. 2010).

Daneben erbrachten diverse SPECT- und PET-gestützte Untersuchungen bei iRBD-Patienten Hinweise für eine gestörte nigrostriatale dopaminerge Innervation, die sich im Verlauf verschlechterte (Miyamoto und Miyamoto 2013).

## **2.3. Anzeichen kortikaler Störungen bei iRBD**

### **2.3.1. Probleme des Braak-Modells**

Laut dem Braak-Modell erreicht die Einschlusskörperchenpathologie den Kortex erst im Endstadium der Erkrankung, es zeigt sich dann das Vollbild einer Parkinsonerkrankung mit Demenz (Braak et al. 2002, Braak et al. 2004).

Bei der Demenz mit Lewy-Körperchen treten die dementiellen Syndrome allerdings häufig bereits vor oder gleichzeitig mit den motorischen Parkinson-Symptomen auf (Walker et al. 2015). Deshalb ist das Braak-Modell auf Patienten mit Demenz mit Lewy-Körperchen nicht anwendbar (Braak et al. 2002, Walker et al. 2015), wenngleich Demenz mit Lewy-Körperchen und Mb. Parkinson beide alpha-Synucleinopathien sind und klinisch nicht immer voneinander zu trennen sind (Berg et al. 2014).

Es scheint somit Unterschiede im Pathomechanismus zu geben, die dazu führen, dass einige Patienten bereits früh im Verlauf des neurodegenerativen Prozesses an einer Demenz erkranken, andere erst im Spätstadium (Berg et al. 2014). Daher ist es von hoher Relevanz nach Anzeichen für kortikale Störungen bei Patienten mit iRBD zu suchen. Solche Indikatoren könnten auf ein erhöhtes Demenz-Risiko hinweisen.

So wird beispielsweise eine generalisierte EEG-Verlangsamung bei iRBD-Patienten als Marker für eine frühe kortikale Beteiligung im neurodegenerativen Prozess diskutiert. Die EEG-Verlangsamung korreliert mit dem Vorliegen einer leichten kognitiven Beeinträchtigung („mild cognitive impairment“, MCI) (Sasai et al. 2013).

Tatsächlich liegen bei rund 50 % der iRBD-Patienten, anders als es laut dem Braak-Modell zu erwarten wäre, bereits kognitive Einbußen vor (Gagnon et al. 2009, Gagnon et al. 2012). Das Vorliegen einer leichten kognitiven Beeinträchtigung bei iRBD-Patienten erhöht deren Risiko, an einer Demenz mit Lewy-Körperchen zu erkranken (Postuma et al. 2012b, Terzaghi et al. 2013a, Postuma et al. 2019).

Von den iRBD-Patienten, die im Verlauf zuerst eine Demenz entwickelten, konnte bei 84,1 % bereits in der neuropsychologischen Erstuntersuchung eine leichte kognitive Beeinträchtigung nachgewiesen werden, während dies nur bei 25,9% der Patienten der Fall war, die zuerst ein motorisches Parkinson-Syndrom entwickelten.

Auch das Muster der kognitiven Beeinträchtigungen, die bei iRBD-Patienten gefunden wurden, ähnelt dem von Patienten mit Demenz mit Lewy-Körperchen (Walker et al. 2015).

Besonders visuo-konstruktive Fähigkeiten, das verbale Gedächtnis, die Aufmerksamkeit und die exekutiven Funktionen sind betroffen (Fantini et al. 2011, Terzaghi et al. 2013b, Genier Marchand et al. 2017).

Genier Marchand et al. (2017) untersuchten, welche Tests einen prognostischen Wert für eine sich entwickelnde Synucleinopathie haben. Sie beobachteten 76 iRBD-Patienten. Bei 34 von ihnen war nach im Mittel 3,6 Jahren eine neurodegenerative Erkrankung nachweisbar. Tests, die die Aufmerksamkeit, visuell-räumliche Fähigkeiten und die exekutiven Funktionen untersuchten (in dieser Studie der Rey Osterrieth Complex Figure Test (Kopie), der Stroop Farbe-Wort-Interferenztest und der Trail Making Test), waren die besten Prädiktoren einer Demenz (Genier Marchand et al. 2017).

Eine leichte kognitive Beeinträchtigung muss aber nicht zwingend Ausdruck eines neurodegenerativen Prozesses sein und kann im Verlauf stabil bleiben oder sich wieder bessern (Gauthier et al. 2006). Deshalb ist es von Interesse, spezifische neuropsychologische Marker für Lewy-Körper-Demenzen zu finden.

Mittels Single-Photon-Emissions-Computertomografie (SPECT) konnte bei iRBD-Patienten eine zerebrale Hypoperfusion posterior kortikal gezeigt werden, deren Muster dem bei Demenz mit Lewy-Körperchen ähnelt (Vendette et al. 2012). In Übereinstimmung mit einer möglichen Funktionsstörung in posterioren kortikalen Arealen sind insbesondere Defizite visuo-kognitiver Leistungen bei iRBD von Interesse.

### **2.3.2. Visuo-kognitive Defizite als potentielle Biomarker eines kortikalen Abbaus**

Visuo-kognitive Defizite zählen zu den Kernsymptomen der Lewy-Körper-Demenzen (Walker et al. 2015).

Marques et al. (2010) untersuchten iRBD-Patienten gezielt hinsichtlich visueller Defizite. Es fiel auf, dass bei iRBD insbesondere die perzeptive Komponente der visuellen Wahrnehmung beeinträchtigt war, während sich die sensorische Komponente und die visuelle Aufmerksamkeit als unbeeinträchtigt erwiesen. Die perzeptive Komponente wurde dabei durch einen Test erfasst, in dem die Probanden möglichst rasch inkomplett konturierte Objekte erkennen mussten. Die Autoren nahmen aufgrund dieses Ergebnisses an, dass iRBD eine Störung des ventralen visuellen Verarbeitungspfades vorliegt.

Plomhause et al. (2014) untersuchten die visuelle Wahrnehmung von iRBD-Patienten mittels einer computerbasierten Aufgabe, in der ebenfalls inkomplette Figuren erkannt werden mussten. Es wurde die Reaktionszeit gemessen. Die Reaktionszeit von gesunden Probanden verkürzte sich sowohl wenn ihnen eine identische Figur zum zweiten Mal gezeigt wurde als auch wenn die Konturen der Figur an anderer Stelle unterbrochen waren. Bei iRBD-Patienten verbesserte nur die erneute Präsentation einer identischen Figur die Reaktionszeit. Plomhause et al. (2014) schlussfolgerten deshalb, dass eine Störung der Erkennung des Objektes als Ganzes vorlag, deren anatomisches Korrelat möglicherweise im lateralen okzipitalen Komplex (Grill-Spector et al. 2001) lokalisiert sein könnte.

Zusätzlich fanden Plomhause et al. (2014) bei Patienten mit iRBD allgemein verlängerte Reaktionszeiten im Vergleich zu Gesunden in einer computerbasierten Untersuchung der visuellen Aufmerksamkeit.

Den in den beiden Studien verwendeten visuo-kognitiven Tests ist gemein, dass komplexe visuelle Stimuli erfasst werden müssen. Ein möglicher basaler Mechanismus, der Problemen bei der Erfassung dieser Stimuli zugrunde liegen könnte, ist die Reduktion der visuellen Verarbeitungskapazität. Es konnte nämlich bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung gezeigt werden, dass Problemen der Simultanerfassung (der gleichzeitigen Erfassung mehrerer visueller Reize), die auch zum Erkennen inkompletter Objekte notwendig ist, eine reduzierte visuelle Verarbeitungskapazität zugrunde liegen kann (Finke et al. 2007, Neitzel et al. 2016, Ruiz-Rizzo et al. 2017).

Eine Methode, um die visuelle Verarbeitungskapazität zu ermitteln, ist die Erhebung des Ganzberichtes, welche auf der „Theorie der visuellen Aufmerksamkeit“ (TVA) basiert.

## **2.4. Die „Theorie der visuellen Aufmerksamkeit“ (TVA)**

Die von Bundesen (1990) vorgestellte „Theorie der visuellen Aufmerksamkeit“ ist ein mathematisch formalisiertes Modell, auf dessen Basis verschiedene Komponenten der visuellen Aufmerksamkeit gemessen werden können.

### **2.4.1. Grundannahmen der TVA**

Grundlegend wird bei Bundesen (1990) davon ausgegangen, dass die attentionale Selektion eines visuellen Objektes gleichbedeutend ist mit seiner Identifikation und aus einer



Wahrnehmungskategorisierung resultiert. Eine solche Wahrnehmungskategorisierung kann mit „Objekt x gehört zu Kategorie i“ beschrieben werden. Bei Objekt x handelt es sich dabei um ein Objekt im visuellen Feld. Kategorie i ist eine Wahrnehmungskategorie wie z. B. die Farbe, die Form oder der Ort. Handelt es sich bei Objekt x z. B. um einen roten Kreis, so kann das Objekt sowohl der Farbkategorie „rot“, als auch der Formkategorie „Kreis“ zugeordnet werden. Ein Objekt x wird identifiziert und selektiert, wenn mindestens eine Kategorisierung von x im visuellen Kurzzeitgedächtnis (VSTM für „Visual Short-Term Memory“) abgelegt wird. Das visuelle Kurzzeitgedächtnis ist begrenzt, seine Kapazität K beträgt etwa  $4 \pm 1$  Elemente (Sperling 1960). Im VSTM steht ausreichend Speicherplatz für eine Kategorisierung des Objektes x zur Verfügung, wenn noch weniger als K Elemente im Speicher vorhanden sind oder wenn bereits eine weitere Kategorisierung von Objekt x vorhanden ist. Trifft dies nicht zu, wird Objekt x nicht kategorisiert (Bundesen 1990).

Die Elemente im visuellen Feld konkurrieren laut Bundesen (1990) um die Aufnahme in das visuelle Kurzzeitgedächtnis. Je schneller ein Element verarbeitet wird, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass es aufgenommen wird. Es handelt sich also um eine Art Wettbewerb oder Rennen, an dem die Objekte mit ihrer Verarbeitungsgeschwindigkeit  $v(x, i)$  teilnehmen. Die Verarbeitungsgeschwindigkeit  $v(x, i)$  lässt sich mit folgender Gleichung beschreiben:

Gleichung (1):

$$v(x, i) = \eta(x, i) \beta_i w_x / \sum_{z \in S} w_z$$

Wie hoch  $v(x, i)$  für ein einzelnes Objekt x ist, ist abhängig von der sensorischen Evidenz  $\eta(x, i)$ , dass x zu Kategorie i gehört, der Entscheidungstendenz  $\beta$  für die Kategorie i und dem Aufmerksamkeitsgewicht von x,  $w_x$ , im Verhältnis zu der Summe der Aufmerksamkeitsgewichte der anderen Objekte im visuellen Feld,

Der Ausdruck  $v(x, i)$  wird in der TVA als „die bedingte Wahrscheinlichkeitsdichte, dass die Kategorisierung zum Zeitpunkt t beendet ist, vorausgesetzt, dass sie nicht vor t beendet worden ist“ (Bundesen 1990) bezeichnet. S bezeichnet die Menge aller Elemente im visuellen Feld (Bundesen 1990).

Laut Bundesen (1990) ist jede Wahrnehmungskategorie i mit einer Vorlage i assoziiert. Diese Vorlage entspricht einer Langzeitgedächtnisrepräsentation der sensorischen

Eigenschaften der Mitglieder einer Kategorie. Die sensorische Evidenz  $\eta(x, i)$  beschreibt, wie stark die momentane Übereinstimmung von Objekt  $x$  zur Vorlage  $i$  ist. Sie hängt unter anderem von der Unterscheidbarkeit und der retinalen Position eines Objekts ab (Duncan et al. 1999). Bundesen (1990) nimmt auf Grundlage experimenteller Daten an, dass die  $\eta$ -Werte in einer frühen Phase der visuellen Verarbeitung parallel für alle vom Versuchsleiter definierten Elemente (Objekte) im visuellen Feld und für eine Zusammenstellung von Wahrnehmungskategorien berechnet werden. Die Entscheidungstendenz  $\beta_i$  beeinflusst die Zuordnung eines Elementes zur Kategorie  $i$ .  $\eta$  und  $\beta$  können zur sensorischen Effektivität zusammengefasst werden und bestimmen, wie gut ein Element verarbeitet wird, wenn es allein dargeboten wird und nicht mit anderen Elementen konkurrieren muss (Duncan et al. 1999).

Bei Bundesen (1990) ist die Berechnung von Aufmerksamkeitsgewichten nötig, wenn mehrere Elemente miteinander um die Aufnahme in das visuelle Kurzzeitgedächtnis konkurrieren. Die Aufmerksamkeitsgewichte leiten sich von Relevanzwerten ab. Jede Kategorie  $j$  besitzt einen Relevanzwert  $\pi_j$ , welcher angibt, wie wichtig es momentan ist, Aufmerksamkeit auf Elemente der Kategorie  $j$  zu richten. Für jedes Objekt im visuellen Feld lässt sich laut der TVA dessen Aufmerksamkeitsgewicht wie folgt berechnen:

Gleichung (2):

$$w_x = \sum_{j \in R} \eta(x, j) \pi_j$$

Hierbei ist  $R$  die Menge aller Wahrnehmungskategorien,  $\eta(x, i)$  die sensorische Evidenz, dass  $x$  zu  $j$  gehört und  $\pi_j$  der Relevanzwert der Kategorie  $j$ . Soll zum Beispiel unter grünen Objekten ein rotes Objekt gefunden werden, so steigt der Relevanzwert der Kategorie „rot“ im Vergleich zur Kategorie „grün“. Je besser das rote Objekt nun zur Vorlage der Kategorie „rot“ passt, desto stärker ist die sensorische Evidenz, dass das Objekt rot ist. Dem roten Objekt wird nun ein höheres Aufmerksamkeitsgewicht zugewiesen als einem grünen Objekt. Aufmerksamkeitsgewichte sind hierbei nicht als absolute Werte, sondern in Relation zueinander zu sehen. Die Gesamtheit der Aufmerksamkeitsgewichte addiert sich zu 1, wodurch das Prinzip der begrenzten Kapazität realisiert wird: Bekommt ein Objekt ein höheres Gewicht, stehen entsprechend geringere Gewichte für die übrigen Objekte im visuellen Feld zur Verfügung.

Laut Bundesen (1990) sind  $\eta$ ,  $\beta$  und  $\pi$  während der meisten Anwendungen experimenteller Paradigmen als konstant zu betrachten. Daraus wird geschlussfolgert, dass  $v(x, i)$  ebenfalls konstant ist. In diesem Fall sind die Verarbeitungsgeschwindigkeiten der Wahrnehmungskategorisierungen exponentiell verteilt und  $v(x, i)$  ist der Ratenparameter der Kategorisierung „ $x$  gehört zu  $i$ “. Summiert man die Verarbeitungsgeschwindigkeiten aller Objekte, so erhält man die gesamte Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$  (Bunesen 1990, Habekost und Starrfelt 2009). In Abb. 2 wird die Verarbeitung visueller Stimuli entsprechend der TVA veranschaulicht.

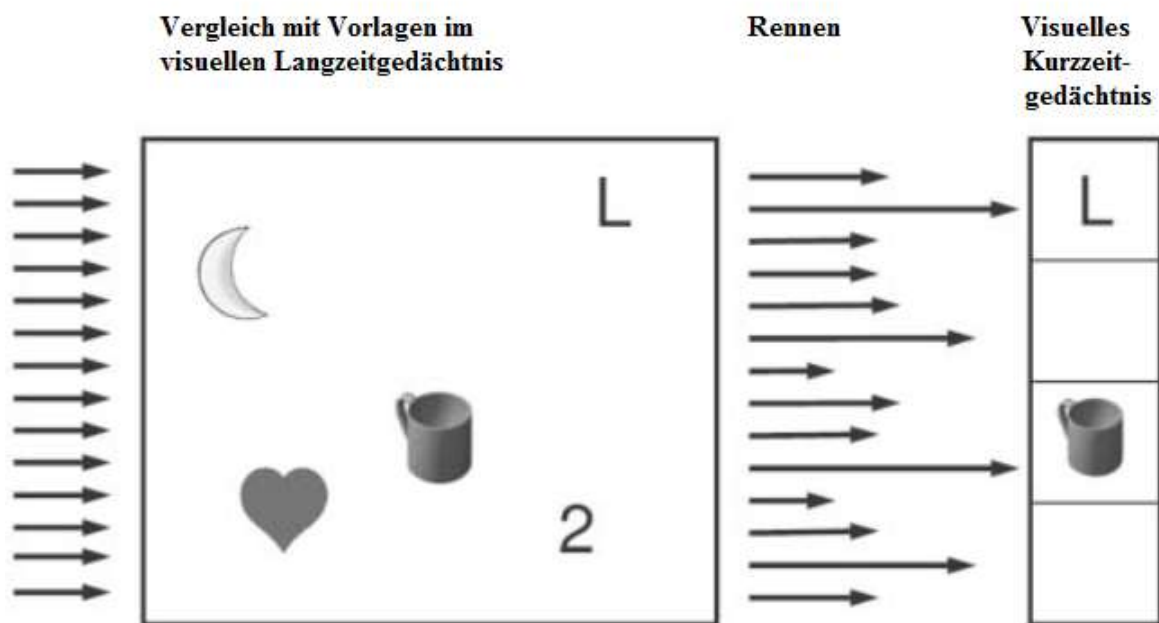


Abbildung 2 Schematische Darstellung der Verarbeitung visueller Reize auf Grundlage der TVA (Habekost und Starrfelt 2009).

**Anmerkungen zu Abb.2:** In der ersten unbewussten Phase der visuellen Verarbeitung werden die Objekte mit Vorlagen aus dem Langzeitgedächtnis verglichen. Je mehr Evidenz dafür vorliegt, dass ein Objekt wichtig ist und beachtet werden sollte, desto mehr Verarbeitungskapazität wird ihm zugewiesen und umso höher ist seine Verarbeitungsgeschwindigkeit im Rennen um einen Speicherung im visuellen Kurzzeitgedächtnis und die damit verbundene bewusste Wahrnehmung. Die Längen der Pfeile stehen jeweils für die Verarbeitungsgeschwindigkeiten  $v(x, i)$  der einzelnen Objekte. Die zusammengefasste Länge dieser Pfeile ergibt die gesamte visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit. Die Anzahl der Plätze im visuellen Kurzzeitgedächtnis entspricht seiner Kapazität  $K$  (Habekost und Starrfelt 2009).

Die Aufgabe der Aufmerksamkeitsselektion wird in der TVA laut Bundesen (1990) {Bundesen, 1990 #24} von zwei verschiedenen Mechanismen erfüllt: dem Selektieren von Elementen, genannt *Filtering*, und dem Selektieren von Kategorien, genannt *Pigeonholing*.

### *Filtering*

Filtering erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass Elemente, die zu einer bestimmten Wahrnehmungskategorie gehören, selektiert werden, ohne dabei die Kategorisierung der Elemente in eine bestimmte Kategorie zu beeinflussen. Dies wird durch erhöhte Aufmerksamkeitsgewichte der Zielobjekte im Verhältnis zu anderen Objekten realisiert. Beispielhaft soll die Farbe „blau“ die Zielkategorie sein. Damit blaue Objekte bevorzugt vor anderen Objekten im visuellen Feld verarbeitet werden, ist der Relevanzwert der Kategorie „blau“ im Vergleich zu Relevanzwerten anderer Kategorien erhöht. Die Aufmerksamkeitsgewichte blauer Objekte steigen folglich proportional zu deren sensorischer Evidenz  $\eta$ , zur Kategorie „blau“ zu gehören (siehe Gleichung 2). Ein erhöhtes Aufmerksamkeitsgewicht  $w$  führt wiederum zur Erhöhung der Verarbeitungsgeschwindigkeit  $v$  (siehe Gleichung 1) und somit zu einem Vorteil im Rennen um die Enkodierung des Objekts in das visuelle Kurzzeitgedächtnis.

### *Pigeonholing*

Während beim Filtering die Relevanzwerte entscheiden, welche Objekte selektiert werden, bestimmt beim Pigeonholing die Entscheidungstendenz  $\beta$ , wie die Objekte kategorisiert werden. Pigeonholing erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass eine bestimmte Kategorie ausgewählt wird, in die Objekte eingeordnet werden können, ohne dabei Einfluss darauf zu nehmen, ob ein Objekt dann tatsächlich dieser Kategorie zugeordnet wird. Um beispielsweise die Identität der Ziffern anstatt anderer Eigenschaften der Objekte (etwa Größe oder Lage) besser zu erkennen, seien die Entscheidungstendenzen  $\beta$  aller zehn Ziffernkategorien (0, 1, 2,...9) erhöht. Die Entscheidungstendenzen für andere Kategorien seien niedrig. Der Effekt ist der des Pigeonholings. Die Verarbeitungsgeschwindigkeiten  $v$  aller Kategorisierungen bezüglich der Identität der Ziffern steigen verglichen mit anderen Kategorisierungen (Bundesen 1990).

## **2.4.2. „Neural Theory of Visual Attention“ (NTVA)**

Die von Bundesen et al. (2005) vorgestellte „Neural Theory of Visual Attention“ (NTVA) bietet eine Interpretation der TVA auf neuronaler Ebene. Laut der TVA wird die visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit eines Objektes durch die Mechanismen Filtering und Pigeonholing bestimmt. Filtering wird laut der NTVA durch die Anzahl der kortikalen Neurone, die ein Objekt repräsentieren gewährleistet, während Pigeonholing durch die Anpassung der Feuerrate der Neurone erreicht wird. Je mehr Neurone ein Objekt verarbeiten und je aktiver sie sind, desto wahrscheinlicher ist es, dass das Objekt selektiert wird. Dabei ist die Selektion des Objektes sowohl von den „Erwartungen“ abhängig, also der Ähnlichkeit mit einer bereits bestehenden Repräsentation des Objektes im Gedächtnis, als auch von Eigenschaften des Objektes (z. B. Abgrenzbarkeit, Farbe). Die Gewichtung verschiedener Objekte im visuellen Feld wird laut der NTVA durch eine Neuzusammensetzung der rezeptiven Felder einzelner Neurone erreicht. Mit dem rezeptiven Feld ist in diesem Zusammenhang der Bereich des visuellen Feldes gemeint, der von einem kortikalen Neuron erfasst wird (Bundesen et al. 2005).

## **2.4.3. TVA-basierte Studien an Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen**

Die TVA-Parameter können mithilfe eines von Duncan et al. (1999) entwickelten Verfahrens, dem Ganzbericht, experimentell erhoben werden. Das Ganzberichtsverfahren wird im Methodenteil dieser Arbeit genauer erläutert.

Die TVA hat in dieser Form schon in diversen klinischen Studien Anwendung gefunden (Habekost und Starrfelt 2009, Habekost 2015).

Chorea-Huntington-Patienten beispielsweise, die meist lange vor Auftreten der typischen Chorea kognitive Störungen entwickeln, wurden mittels der TVA-basierten Erhebung des Ganzberichtes untersucht (Finke et al. 2006). Die visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit und auch die Kapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses waren im Vergleich zu Gesunden deutlich reduziert. Das Ausmaß der Reduktion korrelierte mit der Krankheitsdauer, aber nicht mit der Anzahl der CAG-Repeats oder dem Alter zu Beginn der Erkrankung. Die Autoren vermuteten deshalb, dass die Reduktion der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit und der Kapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses den

Progress der Erkrankung widerspiegeln. Dies ist gut vereinbar mit den Annahmen der NTVA, nach denen eine Reduktion dieser Parameter einen Verlust funktionsfähiger Neurone darstellt (Bundesen et al. 2005). Eine ähnlich starke Reduktion der visuellen Verarbeitungskapazität war zuvor bei Patienten mit visueller Simultanagnosie gezeigt worden (Duncan et al. 2003).

In einer zweiten Studie an Chorea-Huntington-Patienten wurden diese genauer hinsichtlich Problemen bei der Simultanerfassung untersucht. Die Patienten waren im Vergleich zu Gesunden wesentlich schlechter darin, in einer Darstellung mehrere überlappende Figuren zu erkennen, auch ohne dass ihnen hierzu ein zeitliches Limit gesetzt wurde. Diese Einbußen standen in Zusammenhang mit der Reduktion der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit, nicht aber mit der Kapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses (Finke et al. 2007).

Neitzel et al. (2016) wandten die Ganzberichtsuntersuchung und verschiedene Tests zur Erfassung von Simultanagnosie bei Patienten mit posteriorer kortikaler Atrophie an. Bei posteriorer kortikaler Atrophie handelt es sich um eine neurodegenerative Erkrankung, die mit visuellen Symptomen und insbesondere mit Simultanagnosie (der Unfähigkeit, verschiedene Objekte zur gleichen Zeit zu erfassen) einhergeht (Maia da Silva et al. 2017). Auch bei diesen Patienten korrelierte die Schwere der Simultanagnosie mit dem Ausmaß der Reduktion der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit. Die Autoren zeigten außerdem mittels Voxel-basierter Morphometrie (VBM) einen Zusammenhang zwischen einer Reduktion der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit und dem Ausmaß der Degeneration der weißen Hirnsubstanz im linken superioren Parietallappen (Neitzel et al. 2016).

Bublak et al. (2011) konnten mithilfe der TVA-basierten Ganzberichtsufgabe bei Alzheimer-Patienten eine Reduktion der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit und eine erhöhte visuelle Wahrnehmungsschwelle nachweisen. In dieser Studie wurden außerdem Patienten mit amnestischer leichter kognitiver Beeinträchtigung (in vielen Fällen eine Vorstufe der Alzheimer-Demenz) untersucht und mit Gesunden verglichen. Die Patienten mit amnestischer leichter kognitiver Beeinträchtigung wiesen keine nennenswerte Reduktion der Verarbeitungsgeschwindigkeit auf, jedoch eine signifikant erhöhte visuelle Wahrnehmungsschwelle. Die Autoren vermuteten, dass die Zunahme der visuellen Wahrnehmungsschwelle ein frühes Anzeichen eines neurodegenerativen Prozesses darstellt, in dessen Verlauf dann auch die visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit nachlässt. Ruiz-Rizzo et al. (2017) konnten bereits bei Patienten amnestischer leichter kognitiver Beeinträchtigung eine geringe Reduktion der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit im

Vergleich zu Gesunden nachweisen. Die Patienten wurden wie bei Finke et al. (2007) und Neitzel et al. (2016) mittels eines computerbasierten Tests auf Simultanagnosie untersucht. Sie schnitten hierbei schlechter ab als Gesunde. Ruiz-Rizzo et al. (2017) konnten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen reduzierter visueller Verarbeitungsgeschwindigkeit und Simultanagnosie herstellen. Die Autoren vermuten, dass eine reduzierte visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit die Ursache für Probleme bei komplexeren visuellen Aufgaben, wie etwa dem Rey-Osterrieth Complex Figure Test, sein könnte.

Eine verminderte visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit scheint insbesondere die Fähigkeit zur Simultanerfassung mehrerer visueller Reize zu beeinträchtigen (Duncan et al. 2003, Finke et al. 2007, Ruiz-Rizzo et al. 2017).

### **3. Fragestellungen und Ziele der Arbeit**

Störungen der visuo-kognitiven Fähigkeiten und der Aufmerksamkeit treten bei Patienten mit idiopathischer RBD häufig auf (Ferini-Strambi et al. 2004, Terzaghi et al. 2008, Marques et al. 2010, Fantini et al. 2011, Plomhause et al. 2014) und dienen insbesondere als Biomarker für eine dementielle Entwicklung (Genier Marchand et al. 2017).

Die TVA-basierte Untersuchung der visuellen Aufmerksamkeit macht eine systematische Untersuchung unterschiedlicher Komponenten der visuellen Verarbeitungskapazität möglich und hat sich in Studien an Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen bewährt (Finke et al. 2006, Finke et al. 2007, Bublak et al. 2011, Neitzel et al. 2016). Sie hat sich als sensitiver Marker für frühe kognitive Defizite erwiesen (Bublak et al. 2011, Ruiz-Rizzo et al. 2017). Frühe Marker einer Synucleinopathie könnten es ermöglichen, neuroprotektive Therapien vor einem substantiellen Verlust von funktionsfähigen Neuronen einzusetzen. Im Falle einer manifesten Erkrankung könnte frühzeitig die Diagnose gestellt und zu behandelt werden.

Deshalb wird die TVA-basierte Erhebung des Ganzberichtes hier, unseres Wissens nach erstmals, bei iRBD-Patienten eingesetzt. Basierend auf dem referierten Forschungsstand ergeben sich folgende Fragen: Gibt es Veränderungen der visuellen Verarbeitungskapazität bei iRBD-Patienten? Zeigen die Patienten Einbußen in visuo-kognitiven Aufgaben, speziell bei solchen, die Anforderungen an die Simultanerfassung stellen? Gibt es einen Zusammenhang zwischen Veränderungen der visuellen Verarbeitungskapazität und Leistungen der visuellen Simultanerfassung? Gibt es einen Zusammenhang zwischen Veränderungen der visuellen Verarbeitungskapazität und anderen Biomarkern der Neurodegeneration bei iRBD-Patienten?

Folgende Hypothesen werden dazu geprüft:

- 1) Patienten mit idiopathischer RBD weisen eine geringere visuelle Verarbeitungskapazität auf als gesunde Kontrollpersonen.
- 2) Patienten mit idiopathischer RBD zeigen schlechtere Leistungen in Aufgaben mit Anforderungen an die Simultanerfassung als gesunde Kontrollprobanden.
- 3) Es besteht ein Zusammenhang zwischen der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit und der Leistung der Simultanerfassung.



- 4) Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der visuellen Verarbeitungskapazität und anderen Biomarkern der Neurodegeneration bei iRBD-Patienten.

## **4. Methoden**

Die Daten dieser Arbeit wurden im Rahmen eines Projektes unter dem Titel „Marker für die Entwicklung einer Synuclein-assoziierten neurodegenerativen Erkrankung bei Patienten mit „idiopathischer“ REM-Schlaf-Verhaltensstörung“ unter der Leitung von Dr. med. Sven Rupprecht, Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Jena, erfasst. Im Folgenden sollen nun die Probanden und die Untersuchungsmethoden näher vorgestellt werden.

### **4.1. Stichprobe**

Es wurden zwei Gruppen untersucht. Die Patientengruppe bestand aus Personen mit idiopathischer RBD, welche im Schlaflabor der Universitätsklinik Jena in Betreuung waren und Interesse an einer Studienteilnahme bekundet hatten. Die Diagnose der REM-Schlaf-Verhaltensstörung wurde gemäß der Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (zum Zeitpunkt der Untersuchung ICSD II) gestellt (AASM 2005).

Es erfolgte eine standardisierte Video-Polysomnografie über zwei Nächte. Es wurden EEG, EOG, submentales EMG, oronasaler Luftfluss, thorako-abdominale Bewegungen und die Oxyhämoglobinsättigung aufgezeichnet. Die Schlafstadien wurden mittels manueller Durchsicht von 30 s-Epochen eingeteilt, Muskelaktivität wurde durch ein zusätzliches Oberflächen-EMG am M. tibialis anterior beidseits registriert.

Die gesunden Kontrollpersonen wurden mittels Auslage von Studieninformationsblättern, Anzeigen in der Tagespresse und persönlicher Nachfrage bei Personen, die bereits an einer Studie zu leichter kognitiver Beeinträchtigung als gesunde Kontrollpersonen teilgenommen hatten rekrutiert. Für beide Gruppen galten folgende Ausschlusskriterien:

- 1) Vorliegen von Mb. Parkinson, Lewy-Körper-Demenz oder einer andersartigen neurodegenerativen Erkrankung.
- 2) Relevante psychiatrische Erkrankung.
- 3) Alter < 55 Jahre.
- 4) Nicht normales oder nicht auf normal korrigiertes Sehvermögen.

Von den Personen, die sich zur Teilnahme an der Studie bereiterklärt hatten, mussten nach der Untersuchung drei Kontrollpersonen und ein iRBD-Patient von der Auswertung ausgenommen werden, da die Vorauswertung der Ganzberichtsdaten eine zu geringe Übereinstimmung mit dem TVA-Modell mit einer Varianzaufklärung von unter 80 % ergab. So verblieben 22 iRBD-Patienten und 20 gesunde Kontrollen zur weiteren Auswertung.

Die Daten der TVA-basierten Erhebung des Ganzberichtes und der begleitenden neuropsychologischen Testung liegen für diese 22 Patienten und 20 gesunden Personen vor. Zusätzlich zur neuropsychologischen Testung lagen Daten für andere Marker der Neurodegeneration (Olfaktion und Motorik) für einen Teil der Stichprobe vor, die durch die Studienleitung des Projekts „Marker für die Entwicklung einer Synuclein-assoziierten neurodegenerativen Erkrankung bei Patienten mit „idiopathischer“ REM-Schlaf-Verhaltensstörung“ zur Verfügung gestellt wurden. Für die Testung der Olfaktion lagen Daten für 15 der iRBD-Patienten und 15 der gesunden Kontrollpersonen vor. Die Ergebnisse der motorischen Tests waren für 13 iRBD-Patienten und 16 gesunde Kontrollen vorhanden. Im Anhang finden sich die demografischen Daten zu den jeweiligen Gruppen in tabellarischer Form.

#### **4.1.1. Stichprobe für die neuropsychologische Testung**

##### ***4.1.1.1. Patienten mit idiopathischer REM-Schlaf-Verhaltensstörung***

Die Patientengruppe setzte sich aus 17 Männern (77,3 %) und fünf Frauen (22,7 %) zusammen. Das mittlere Alter betrug  $M = 71,1$  Jahre ( $Md = 72$ ;  $SD = 4,9$ ; Range: 59-79). Sechs (27,2 %) Patienten hatten die Schule mit der 8. Klasse abgeschlossen (ehemalige Volksschule in der DDR), neun (40,9 %) mit der 10. Klasse (Mittlere Reife) und sieben (31,8 %) mit dem Abitur. In der Patientengruppe waren drei Linkshänder vertreten, die übrigen Patienten waren Rechtshänder. Die mittlere Erkrankungsdauer der Patienten lag bei acht Jahren ( $Md = 8$ ;  $SD = 6,2$ ; Range: 1-24). Im Mittel trat die Erkrankung im Alter von 62,8 Jahren ( $Md = 8$ ;  $SD = 6,2$ ; Range: 47-72) auf.

#### **4.1.1.2. Gesunde Kontrollpersonen**

Die Kontrollgruppe bestand aus 16 Männern (80 %) und vier Frauen (20 %). Das mittlere Alter war mit  $M=68,1$  Jahren ( $Md= 69,5$ ;  $SD=8,1$ ; Range: 54-85) etwas geringer als in der Patientengruppe. Drei (15 %) der Kontrollpersonen schlossen die Schule mit der 8. Klasse ab, fünf (25 %) Personen schlossen mit der 10. Klasse (Mittlere Reife) ab, zwölf (60 %) mit Abitur. In der Kontrollgruppe war eine Person Linkshänder, alle anderen waren Rechtshänder.

#### **4.1.1.3. Vergleich der demografischen Daten beider Gruppen**

Die demografischen Daten der beiden untersuchten Stichproben sind in Tab. 1 zusammengefasst.

Tabelle 1 Demografische Daten der untersuchten Gruppen.

	<b>iRBD (n = 22)</b>	<b>GK (n = 20)</b>	<b>P<math>\leq</math></b>
<b>Geschlecht (n)</b>			
<b>m : w</b>	17 : 5	16 : 4	0,83
<b>Alter (y, mean)</b>	71,1 (4,9)	68,1 (8,1)	0,15
<b>Erkrankungsdauer (y, mean)</b>	8 (6,2)	-	-
<b>Bildungsgrad (n)</b>			
<b>Volksschule/Mittlere Reife/Abitur</b>	6 / 9 / 7	3 / 5 / 12	0,19
<b>Händigkeit (n)</b>			
<b>rechts / links</b>	19 / 3	19 / 1	0,24

**Anmerkungen zu Tab. 1:** Standardabweichung in runden Klammern. iRBD: Gruppe der iRBD-Patienten. GK: Gruppe der gesunden Kontrollpersonen. P: p-Wert. Signifikanzniveau  $<0,05$ . m: männlich, w: weiblich, y: Jahre, mean: Mittelwert.

Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich Alter ( $t(30,8)= 1,48$ ;  $p= 0,15$ ), Geschlecht ( $\chi^2= 0,05$ ;  $p= 0,83$ ), Bildung ( $\chi^2= 3,37$ ;  $p= 0,19$ ) und Händigkeit ( $\chi^2= 3,83$ ;  $p= 0,24$ ).

## **4.2. Generelles kognitives Leistungsvermögen**

### **4.2.1. Addenbrooke' s Cognitive Examination-Revised Deutsche Version**

Zur Evaluation der allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit wurde der Test Addenbrooke' s Cognitive Examination-Revised (ACE-R) in der deutschen Version verwendet. Es handelt sich um einen kognitiven Screeningtest, der etwa 20 Minuten in Anspruch nimmt.

Der ACE-R beinhaltet die Mini-Mental State Examination (MMSE) und weitere, darüber hinausgehende Aufgaben. Es lassen sich maximal 100 Punkte erreichen, die wie folgt auf die kognitiven Teilbereiche aufgeteilt sind: Aufmerksamkeit und Orientierung (18 Punkte), Gedächtnis (26 Punkte), Flüssigkeit (14 Punkte), Sprache (26 Punkte) und visuell-räumliche Fähigkeiten (16 Punkte).

Der Test wurde von Alexopoulos et al. (2010) aus dem Englischen ins Deutsche übersetzt, kulturspezifisch angepasst und anschließend validiert. Der komplette deutsche Test ist im Anhang zu finden und wurde für diese Arbeit wie durch die Autoren beschrieben durchgeführt. Mit dem ACE-R lassen sich bereits leichte kognitive Beeinträchtigungen detektieren (Mioshi et al. 2006, Alexopoulos et al. 2010). Alexopoulos et al. (2010) empfehlen als Cut-Off-Werte für das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz 82/83 Punkte, für das Vorliegen einer leichten kognitiven Beeinträchtigung 86/87 Punkte.

### **4.2.2. LPS50+-Subtest 3**

Der Subtest 3 ist ein Papier-Bleistift-Verfahren und stammt aus dem Leistungsprüfsystem für 50- 90- jährige (LPS50+) (Sturm et al. 1993). Er misst induktives Denken in nonverbalen Zusammenhängen durch die Fähigkeit, logische Gesetzmäßigkeiten zu erkennen. Der Test besteht aus insgesamt 40 Zeilen, die in zwei Spalten angeordnet sind. Jede Zeile stellt eine Aufgabe dar und zeigt geometrische Figuren, die nach einer bestimmten Regel angeordnet sind. Eine der Figuren in der Reihe verletzt diese Regel und soll vom Probanden mit einem Stift herausgestrichen werden. Es werden fünf Minuten Bearbeitungszeit gewährt, um so viele Reihen wie möglich zu bearbeiten. Zur Durchführung wurden die standardisierten

Testinstruktionen verwendet, wie sie in der Handanleitung des LPS50+ (Sturm et al. 1993) zu finden sind.

### **4.2.3. Farbe-Wort-Test (Stroop-Test)**

Für diese Arbeit wurde der Farbe-Wort-Test aus dem Nürnberger Altersinventar (NAI) (Oswald und Fleischmann 1999) verwendet. Der Test misst eine exekutive Leistung, nämlich die Fähigkeit zur Inhibition einer dominanten Antworttendenz. Er wurde instruktionsgemäß durchgeführt. Beim Farbe-Wort-Test werden den Probanden drei Tafeln (I, II und III) im DIN A4-Querformat vorgelegt. Auf jeder Tafel finden sich 36 Stimuli (6x6).

Tafel I zeigt schwarz gedruckte Farbwörter (rot, grün, gelb, blau), die vom Probanden möglichst zügig Zeile für Zeile vorgelesen werden sollen. Tafel II zeigt farbige Balken (rot, grün, gelb, blau). Der Proband soll die Farbe der Balken nacheinander, Zeile für Zeile, so schnell wie möglich benennen. Tafel III realisiert die kritische Interferenzbedingung, in der Farbwörter in einer von der Wortbedeutung abweichenden Farbe gedruckt sind (z. B. das Wort „Rot“ in blauer Farbe). Der Proband soll so schnell wie möglich die Druckfarbe der Wörter benennen, ohne sich von der Wortbedeutung ablenken zu lassen. Gemessen wird die Zeitdifferenz zwischen Interferenzbedingung und der Bedingung „Farbe benennen“.

### 4.3. TVA-basierte Bestimmung der visuellen Verarbeitungskapazität

Duncan et al. (1999) entwickelten auf Grundlage der Arbeiten von Sperling (1960) und Von Wright (1968) das Ganzberichtsverfahren. Dieses macht eine experimentelle Erhebung der TVA-Parameter, und somit eine differenzierte Erfassung von Aufmerksamkeitsleistungen auf Grundlage der TVA, möglich.

Bei der Erhebung des Ganzberichtes werden den Probanden jeweils fünf Buchstaben für sehr kurze Zeit auf einem Bildschirm präsentiert. Die Probanden werden angehalten, so viele Buchstaben zu benennen wie möglich. An die empirischen Daten (Anzahl korrekt berichteter Buchstaben und jeweilige Präsentationszeit) wird nach dem mathematischen Modell der TVA eine exponentielle Wachstumskurve angepasst, die in Abb. 3 dargestellt ist. Mit einer Zunahme der Präsentationszeit steigt die Anzahl der korrekt berichteten Buchstaben an, bis sie sich der Asymptote, der maximalen Kapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses, nähert.

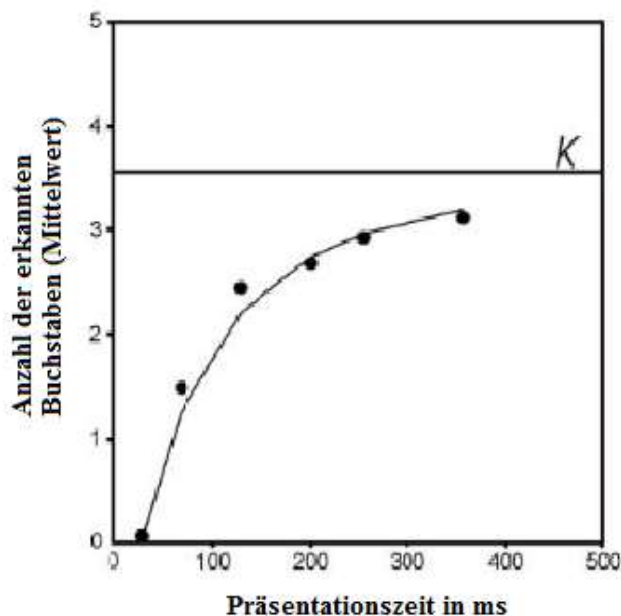


Abbildung 3 Typische Ganzberichtsfunction (Habekost und Starrfelt 2009)

Die Ganzberichtsfunction wird durch folgende Parameter definiert:

Die *visuelle Wahrnehmungsschwelle*  $t_0$  (Ursprung der Funktion auf der Abszisse), die *Verarbeitungsgeschwindigkeit*  $C$  (Steigung im Ursprung) und die *Kapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses*  $K$  (Asymptote) (Duncan et al. 1999, Habekost und Starrfelt 2009, Bublak et al. 2011).

Die *visuelle Wahrnehmungsschwelle*  $t_0$  entspricht der minimalen Präsentationszeit in Millisekunden, von der an eine bewusste Verarbeitung stattfindet.

Die *Verarbeitungsgeschwindigkeit*  $C$  gibt die Anzahl der Objekte pro Sekunde an, die verarbeitet werden können. Die *Kapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses*  $K$  gibt die Anzahl der Objekte an, die gleichzeitig im Bewusstsein gehalten werden können.

Der Ganzbericht wurde mit Hilfe eines Computerprogrammes durchgeführt, welches von J. Kummacher entwickelt wurde und schon in anderen TVA-basierten Studien Anwendung gefunden hat (Bublak et al. 2005, Finke et al. 2005, Finke et al. 2006, Bublak et al. 2011).

Den Probanden wurde zu Beginn jedes Durchgangs ein weißes zentrales Fixationskreuz auf schwarzem Hintergrund auf einem Computerbildschirm dargeboten.

Auf dieses Kreuz folgte die Präsentation der Stimuli in Form von fünf grünen oder fünf roten vertikal angeordneten Zielbuchstaben, die sich deutlich vom schwarzen Hintergrund abhoben. Die Buchstabenspalte konnte alle Buchstaben aus dem Alphabet außer C, D, G, I, O, Q, U und V beinhalten. Jeder Buchstabe war nur ein Mal in der Spalte vertreten.

Die Probanden wurden angewiesen, alle Buchstaben, die sie erkannt hatten verbal zu berichten, ohne dabei zu raten.

Die Buchstabenspalten wurden zufällig in der rechten oder linken Bildschirmhälfte angezeigt und es war den Probanden somit nicht möglich, durch Fixieren einer Bildschirmhälfte einen Vorteil zu erlangen. Die Buchstaben konnten in beliebiger Reihenfolge berichtet werden. Die Geschwindigkeit des Berichtes spielte keine Rolle. Der Untersucher gab die genannten Buchstaben mittels Tastatur ein und startete dann den nächsten Durchgang.

Die Darbietung der Zielbuchstaben wurde entweder durch Maskierung der Buchstaben oder durch einen schwarzen Bildschirm beendet. Maskierung bedeutet, dass die Buchstaben



direkt nach Ablauf der Präsentationszeit durch eine Figur (Viereck mit + und x ausgefüllt) abgedeckt wurden. So sollte ein visuelles Nachbild der Buchstaben gelöscht werden, welches der Versuchsperson mehr Zeit zur Reaktion verschafft. Die effektive Präsentationszeit war somit in unmaskierten Durchgängen in der Regel länger als in maskierten (Sperling 1960). Im Test wurden eine kurze, eine mittlere und eine lange Präsentationszeit genutzt.

Insgesamt ergaben sich also sechs mögliche effektive Präsentationszeiten, wodurch möglichst die gesamte Spannweite von der Wahrnehmungsschwelle  $t_0$  bis nahezu zur Leistungsobergrenze der Person erfasst werden (Habekost und Starrfelt 2009).

Aus den sechs möglichen Präsentationszeiten und den zwei möglichen Präsentationsorten (links und rechts) ergaben sich zwölf mögliche Testbedingungen.

Vor dem eigentlichen Ganzbericht wurde die Präsentationszeit auf der Grundlage eines Vortests eingestellt. Dabei wurde basierend auf den Ergebnissen vorangegangener Untersuchungen an älteren Probanden (Bublak et al. 2011) eine Präsentationszeit von 157 ms (maskiert) vorgegeben. Die Probanden sollten bei dieser Präsentationszeit in der Lage sein, mindestens einen Buchstaben sicher zu erkennen. Bei Erreichen dieses Kriteriums wurde diese Zeit als mittlere Darbietungszeit für die Untersuchung gewählt, flankiert von 86 ms als kurze und 300 ms als lange Darbietungszeit. Bei Probanden, die das Ausgangskriterium nicht erreichten (in diesem Fall 21 der iRBD-Patienten und 14 der gesunden Kontrollprobanden), wurden 157 ms als kurze Darbietungszeit gewählt, 300 ms als mittlere sowie 600 ms als lange Darbietungszeit. Die Präsentationszeiten wurden zwischen den beiden Gruppen verglichen, wobei sich kein signifikanter Unterschied bei allen drei Präsentationzeiten ergab ( $U= 185$ ;  $p \leq 0,22$ ). Diese Einstellung der Präsentationszeiten hat keinen Einfluss auf die Berechnung der eigentlichen TVA-Parameter. Dem Vortest folgte der eigentliche Ganzbericht mit 192 Durchgängen, die in vier Blöcke zu je 48 Durchgängen aufgeteilt waren. Die zwölf Testbedingungen wurden in zufälliger Reihenfolge und gleicher Häufigkeit präsentiert. Alle Probanden führten exakt den gleichen Test durch.

Die Schätzung der TVA-Parameter erfolgte im Anschluss durch einen von Kyllingsbaek (2006) entwickelten Algorithmus, der schon mehrfach in TVA-Studien genutzt wurde (Duncan et al. 1999, Bublak et al. 2005, Finke et al. 2005, Bublak et al. 2011).

## **4.4. Untersuchung der visuo-kognitiven Fähigkeiten**

### **4.4.1. Prüfung der Simultanerfassung**

#### ***4.4.1.1. LPS50+-Subtest 10***

Der Subtest 10 ist ebenfalls ein Papier-Bleistift-Verfahren und Bestandteil des Leistungsprüfsystems für 50- 90- jährige. Es wird die Form- und Gestalterfassung gemessen. Auf einer Din-A4-Seite sind 40 Zeilen auf drei Spalten aufgeteilt. Jede Zeile entspricht einer Aufgabe. Es wird eine komplexe geometrische Figur gezeigt, die aus mehreren einfacheren geometrischen Figuren zusammengesetzt ist. Es werden fünf einfache geometrische Figuren vorgegeben, von denen jeweils eine in gleicher Größe in die komplexere Figur integriert ist. Aufgabe des Probanden ist es, herauszufinden, welche der vorgegebenen Figuren in der komplexen Figur „versteckt“ ist und diese zu markieren. Die Bearbeitungszeit beträgt drei Minuten, der Proband soll so viele Zeilen wie möglich bearbeiten. Der Test wurde mithilfe von standardisierten Instruktionen durchgeführt, die in der Handleitung des LPS 50+ (Sturm et al. 1993) zu finden sind.

#### ***4.4.1.2. LPS50+-Subtest 11***

Der Subtest 11 stammt aus dem LPS50+ und wurde wie in der Handleitung beschrieben durchgeführt (Sturm et al. 1993). Der Subtest 11 misst die Fähigkeiten, inkomplett konturierte Figuren zu erfassen, der Figur eine Bedeutung zuzuordnen und diese zu benennen. Inkomplett gezeichnete Konturen zu einem Objekt zusammenzuführen, erfordert die Simultanerfassung der einzelnen Linien.

Es wird ein Blatt Papier vorgelegt, auf dem 40 unvollständig konturierte Figuren dargestellt sind. Es werden jeweils drei Figuren in einer Zeile gezeigt, aufgeteilt auf zwei Spalten. Die ersten beiden Figuren in der ersten Zeile sind nicht Bestandteil des Tests, sondern dienen zur Erklärung. Unter dem unvollständig konturierten Objekt stehen jeweils fünf Großbuchstaben. Der Proband soll das Objekt erkennen und den Anfangsbuchstaben des gezeigten Objektes markieren. Die vorgegebene Zeit, um möglichst viele Bilder zu bearbeiten, beträgt eine Minute (Sturm et al. 1993).

#### **4.4.1.3. LPS50+-Subtest 12**

Der Subtest 12 stammt aus dem LPS50+ und wurde wie in der Handleitung beschrieben durchgeführt (Sturm et al. 1993). Der Subtest 12 misst ebenso wie der Subtest 11 die Erfassung inkompletter Konturen. Allerdings werden hier statt Objekten Buchstaben präsentiert. Daneben werden die Lexie und in gewissem Maße auch die Orthografie geprüft.

Der Test besteht aus 40 inkomplett geschriebenen Worten, die untereinander in zwei Spalten stehen. In jedem Wort ist vom Probanden ein Rechtschreibfehler zu finden und herauszustreichen. Es sollen so viele Worte wie möglich bearbeitet werden. Die Zeitvorgabe beträgt zwei Minuten.

#### **4.4.2. Prüfung der Gesichtererkennung (Cambridge Face Memory Test)**

Zur Klärung der Frage, ob mögliche Probleme in Aufgaben zur Simultanerfassung mit einem generellen „Erkennungsproblem“ zu tun haben könnten, wurde zusätzlich der Cambridge Face Memory Test (CFMT) (Duchaine und Nakayama 2006) durchgeführt. Der CFMT ist ein computergestützter Test, der die Fähigkeit, Gesichter zu erkennen und zu erinnern, erfasst.

In diesem Test werden Gesichter junger Männer im Alter von 20-30 Jahren gezeigt, die unter gleichen Bedingungen fotografiert worden waren. Sechs Gesichter wurden als Zielgesichter ausgewählt und nur als solche verwendet, 46 andere Gesichter wurden als Distraktoren verwendet. Die Distraktoren konnten sich im Test wiederholen. So konnten die Probanden die Aufgabe nicht allein aufgrund der Unterscheidung nach bekannt und unbekannt lösen.

Der erste Teil des Tests entsprach im Aufbau und Ablauf dem Probedurchlauf. Den Probanden wurde nacheinander je ein Gesicht präsentiert, welches sie wie im Probelauf anschließend aus drei Gesichtern auswählen sollten. Es wurde immer das gleiche Bild des Zielgesichtes gezeigt, sodass die Probanden nur das Bild und nicht zwingend das Gesicht erkennen mussten. Es gab sechs Ziel-Gesichter, also auch sechs Durchgänge.

Im zweiten Teil des Tests wurden den Probanden die sechs bereits bekannten Gesichter gleichzeitig für 20 Sekunden gezeigt und die Probanden sollten sich diese einprägen. Anschließend folgten 30 Durchgänge, in denen je eines der sechs Zielgesichter und zwei

Distraktoren gleichzeitig gezeigt wurden. In diesem Durchgang wurden neue Bilder der Zielgesichter gezeigt, die sich in Haltung und/oder Beleuchtung vom bekannten Bild unterschieden. Die Probanden sollten wieder die Nummer des jeweiligen Ziel-Gesichtes berichten. Vor dem letzten Teil des Testes wurden die sechs Ziel-Gesichter erneut für 20 Sekunden dargeboten. Der letzte Durchgang glich dem zweiten Durchgang, nur wurde zu allen gezeigten Bildern ein Bildrauschen hinzugefügt, was den Schwierigkeitsgrad des Tests nochmals erhöhte.

## **4.5. Weitere Biomarker der Neurodegeneration**

### **4.5.1. Prüfung der Olfaktion**

Die Riechtestung erfolgte mit Hilfe der sogenannten „Sniffin' Sticks“ wie durch Daum et al. (2000) beschrieben. Es wurden ein Schwellentest, ein Diskriminationstest und ein Identifikationstest durchgeführt.

Bei der Schwellenmessung wurden jeweils drei Stifte dargeboten, von denen je einer in aufsteigender Konzentration n-Butanol enthielt. Der Proband sollte berichten, ab wann er einen Duftstoff wahrnimmt und welcher Stift diesen enthält. Die Konzentration wurde erhöht, bis der Proband zweimal korrekt antwortete, danach wurde sie wieder verringert, bis der Proband falsch antwortete. Hieraus wurde nach siebenmaliger Bestimmung der Wendepunkte der Schwellenwert berechnet.

Beim Diskriminationstest wurden ebenfalls drei Stifte präsentiert, von denen zwei den gleichen Duftstoff enthielten. Der Proband wurde aufgefordert, den abweichenden Duftstoff zu erkennen. Es wurden 16-mal je drei Stifte dargeboten, der Score errechnete sich aus der Summe der richtigen Antworten.

Die Identifikationsprüfung beinhaltete ein Set aus 16 Duftstoffen. Es wurden je vier Antwortmöglichkeiten vorgegeben, aus denen der Proband den Duftstoff auswählen sollte.

Die Ergebnisse der drei Tests wurden zum sogenannten SDI-Score von insgesamt 48 Punkten zusammengefasst. Es erfolgte die Einteilung in Normosmie (normales Riechvermögen;  $SDI > 30,3$ ), Hyposmie (vermindertes Riechvermögen;  $SDI < 30,3$  und  $> 15$ ) und Anosmie (aufgehobenes Riechvermögen;  $SDI < 15$ ) (Daum et al. 2000).

## **4.5.2. Prüfung der Motorik**

### ***4.5.2.1. Timed Up and Go-Test***

Beim Timed Up and Go-Test wurde die Zeit gemessen, die der Proband benötigte um von einem 50 cm hohen Stuhl aufzustehen, 6 m zu gehen, umzukehren und sich wieder auf den Stuhl zu setzen. Die Untersuchung erfolgte wie durch Macleod und Counsell (2010) beschrieben.

### ***4.5.2.2. Alternate Tap-Test (TAP)***

Beim Alternate Tap-Test sollte der Proband im Wechsel mit der dominanten Hand auf zwei Punkte im Abstand von 30 cm klopfen, gemessen wurde die Anzahl der Schläge in 30 s. Die Untersuchung erfolgte ebenfalls nach Macleod und Counsell (2010).

## **4.6. Durchführung der neuropsychologischen Untersuchung**

Alle Untersuchungen fanden von Februar 2011 bis September 2013 in einem Untersuchungsraum der Neurologischen Tagesklinik des Universitätsklinikums Jena statt.

Die Untersuchung begann mit einer kurzen Anamnese bezüglich Alter, Händigkeit, Schulbildung, Vorerkrankungen (mit besonderem Augenmerk auf neurologische und psychiatrische Vorerkrankungen), Medikamenteneinnahme und eventuellen subjektiven kognitiven Einschränkungen. Anschließend wurde der ACE-R durchgeführt. Danach wurden den Probanden nacheinander die Subtests 3, 10, 11 und 12 aus dem LPS50+ in Papierform vorgelegt. Nach Ablauf der vorgegebenen Zeit für den jeweiligen Test gaben die Probanden die Blätter an den Untersucher ab. Es folgte der Farbe-Wort-Test. Diese erste Phase dauerte etwa 40 Minuten.

Anschließend wurde der Raum abgedunkelt. Der Proband setzte sich vor einen Bildschirm in einem Beobachtungsabstand von ca. 50 cm. Die eingenommene Haltung sollte während der Untersuchungen am Computer beibehalten werden und wurde vom Untersucher gegebenenfalls auch im Verlauf korrigiert. Es folgte zunächst eine fünfminütige Vortestung

zur Ermittlung der individuellen Präsentationszeit für den Ganzbericht. Dann begann der eigentliche Ganzbericht mit 192 Durchgängen, die auf vier Blocks zu je 48 Durchgängen aufgeteilt waren. Der Test dauerte rund 20-30 Minuten, je nachdem wie viele Pausen die Probanden zwischen den einzelnen Blocks benötigten. Nach der Erhebung des Ganzberichtes wurde ein Teilbericht durchgeführt, dessen Ergebnisse nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind. Nach einer kurzen Pause wurde zum CFMT übergegangen. Dieser dauerte 15-25 Minuten, je nach Entscheidungsgeschwindigkeit der Testperson.

## **4.7. Datenanalyse**

Vor der eigentlichen statistischen Auswertung mussten aus den Rohdaten der Ganzberichtsuntersuchung die TVA-Parameter geschätzt werden. Hierzu wurde eine von Kyllingsbaek (2006) im Detail beschriebene Methode genutzt.

Es wurde für jeden Probanden eine Modelldatei angelegt, in der die Anzahl der Versuchsdurchgänge und die Grenzwerte für die TVA-Parameter festgelegt wurden. So sollte vermieden werden, dass „geratene“ richtige Nennungen von Buchstaben mit in die Berechnung der Parameter eingehen und diese verfälschen. Die Rohdatendatei musste zunächst umformatiert werden. Im Anschluss wurden mittels des Programms WinTVAfit (Kyllingsbaek 2006) Rohdaten und Modell zusammengeführt und die Parameter unter Zuhilfenahme des Bootstrapping-Verfahrens geschätzt.

Für jeden Probanden wurden die Pearson-Produkt-Moment-Korrelation  $r$ , die den Zusammenhang zwischen Modell und erhobenen Daten beschreibt, und die quadrierte Korrelation  $R^2$ , die die Varianzaufklärung der Rohdaten durch das TVA-Modell beschreibt, bestimmt. In der iRBD-Gruppe lag  $r$  bei  $M=0,96$  ( $SD=0,02$ ) und  $R^2$  bei  $M=0,92$  ( $SD=0,04$ ). In der Kontrollgruppe lag  $r$  ebenfalls bei  $M=0,96$  ( $SD=0,02$ ),  $R^2$  bei  $M=0,92$  ( $SD=0,04$ ). Damit sind die Korrelation zwischen Rohdaten und TVA-Modell sowie die Varianzaufklärung durch das TVA-Modell relativ hoch und bei beiden Gruppen identisch.

Die eigentliche statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS 21.0. Zur deskriptiven Analyse wurden jeweils der Mittelwert ( $M$ ) und die Standardabweichung ( $SD$ ) angegeben. Da es sich um kleine Stichproben handelt, wurde der Shapiro-Wilk-Test genutzt, um die Normalverteilung der Daten zu prüfen. War dieser nicht signifikant ( $p > 0,05$ ), wurde

eine Normalverteilung angenommen. Bei normalverteilten stetigen Daten wurde der t-Test für unabhängige Stichproben zur interferenzstatistischen Analyse genutzt, bei nicht normalverteilten Daten der Mann-Whitney-U-Test. Die Varianzhomogenität wurde mittels Levene-Test überprüft, lag keine Varianzhomogenität vor, wurde die Welch-Korrektur des t-Tests verwendet. Zur Analyse binärer Daten wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p \leq 0,05$  festgelegt. Bei gerichteten Hypothesen wurde einseitig getestet. Fehlende Werte (LPS 3, 10, 11, 12 bei zwei Kontrollpersonen, FWT bei einer Kontrollperson) wurden durch den Gruppenmittelwert ersetzt. Zur Beurteilung der Effektstärke statistisch signifikanter Ergebnisse wurde für den t-Test für unabhängige Stichproben der Parameter Cohen's d verwendet, Effekte ab  $d \geq 0,2$  wurden als kleiner Effekt, ab  $d \geq 0,5$  als mittlerer Effekt und ab  $d \geq 0,8$  als großer Effekt gewertet (Cohen 1988). Für den Mann-Whitney-U-Test wurde  $\eta^2$  als Effektmaß für nonparametrische Tests verwendet, Werte von  $\eta^2 \geq 0,01$  wurden als kleiner Effekt,  $\eta^2 \geq 0,06$  als mittlerer Effekt und  $\eta^2 \geq 0,14$  als großer Effekt interpretiert (Cohen 1988).

Aufgrund der von der TVA postulierten Unabhängigkeit der Parameter wurde keine alpha-Korrektur der Korrelationen durchgeführt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Generelles kognitives Leistungsvermögen

Die Ergebnisse der Tests zum allgemeinen kognitiven Status sind in Tab. 2 zusammengefasst.

*Tabelle 2 Ergebnisübersicht der Tests zum generellen kognitiven Leistungsvermögen*

	<b>iRBD (n =22)</b> <b>mean (SD)</b>	<b>GK (n = 20)</b> <b>mean (SD)</b>	<b>P≤</b>	<b>ES</b> $\eta^2$
<b>ACE-R</b>				
<b>Gesamtscore (n / 100)</b>	86,1 (9,7)	91,4 (5,6)	<b>0,03</b>	0,08
<b>MMSE (n / 30)</b>	27,9 (2,0)	29,0 (1,2)	<b>0,03</b>	0,08
<b>Aufmerksamkeit/Orientierung (n /18)</b>	17,1 (1,5)	17,8 (0,4)	<b>0,03</b>	0,06
<b>Gedächtnis (n / 26 )</b>	20,5 (4,3)	23,3 (3,0)	<b>0,01</b>	0,15
<b>Flüssigkeit (n / 14)</b>	9,4 (2,6)	9,9 (2,2)	0,26	-
<b>Sprache (n / 26)</b>	24,4 (2,2)	24,8 (1,7)	0,34	-
<b>Visuell-räumliche Fähigkeiten (n /16)</b>	14,9 (1,5)	15,6 (0,6)	0,11	-
<b>LPS50+- Subtest 3 (Logische Reihenfolgen) (n)</b>	20,1 (5,3)	19,5 (6,0)	0,36	-
<b>Farbe-Wort-Test Zeitdifferenz Interferenztafel-Farbe benennen (s)</b>	33,6 (29,3)	26,1 (15,1)	0,22	-

**Anmerkungen zu Tab. 2:** Signifikante Werte ( $p \leq 0,05$ ) sind fett gedruckt. iRBD: Gruppe der iRBD-Patienten. GK: Gruppe der gesunden Kontrollpersonen. P: p-Wert. mean: Mittelwert. SD: Standardabweichung. ACE-R: Addenbrookes's Cognitive Examination-Revised. LPS50+: Leistungsprüfsystem für 50- 90- Jährige. ES: Effektstärke.  $\eta^2$ : Eta<sup>2</sup>.

#### 5.1.1. Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R)

Im ACE-R erreichten die iRBD-Patienten einen signifikant niedrigeren Gesamtscore als die gesunden Kontrollpersonen ( $U = 147$ ;  $p = 0,03$ ). Die iRBD-Patienten schnitten außerdem signifikant schlechter im MMSE ( $U = 150$ ;  $p = 0,03$ ) sowie in den Bereichen Aufmerksamkeit und Orientierung ( $U = 158$ ;  $p = 0,03$ ) und Gedächtnis ( $U = 121,5$ ;  $p < 0,01$ ) ab. Der Effekt im



Bereich Gedächtnis ist als groß zu werten ( $\eta^2=0,15$ ). Der Vergleich des ACE-R-Gesamtscores, des MMSE und der Aufmerksamkeit und Orientierung zeigte sich eine mittlere Effektstärke.

Kein Gruppenunterschied zwischen iRBD-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe fand sich in den Bereichen Flüssigkeit ( $U=194$ ,  $p=0,26$ ), Sprache ( $U=204$ ,  $p=0,34$ ) und visuell-räumliche Fähigkeiten ( $U= 174$ ,  $p= 0,11$ ).

### **5.1.2. LPS50+-Subtest 3**

Die iRBD-Patienten erreichten hier im Schnitt  $M= 20,1$  Punkte ( $SD= 5,3$ ), die gesunden Kontrollpersonen  $M= 19,5$  Punkte ( $SD= 6,0$ ). Es bestand kein signifikanter Gruppenunterschied ( $T(49)= 0,38$ ;  $p=0,36$ ).

### **5.1.3. Farbe-Wort-Test (Stroop-Test)**

iRBD-Patienten benötigten für die Interferenztafel im Schnitt  $M= 33,6$  ms ( $SD= 29,3$ ) länger als für die Farbbenntafel, während gesunde Kontrollpersonen nur  $M= 26,1$  ms ( $SD= 15,1$ ) länger benötigten. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ließ sich nicht nachweisen ( $U= 179,5$ ;  $p=0,22$ ).

## 5.2. TVA-basierte Bestimmung der visuellen Verarbeitungskapazität

Für jeden Probanden wurden gesondert die Parameter für die visuelle Wahrnehmungsschwelle  $t_0$ , die visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$ , und die Kapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses  $K$  erhoben.

### 5.2.1. Visuelle Wahrnehmungsschwelle: Parameter $t_0$

Die Mittelwerte für den Parameter  $t_0$  sind einzeln für die beiden Gruppen in Abb. 4 dargestellt.

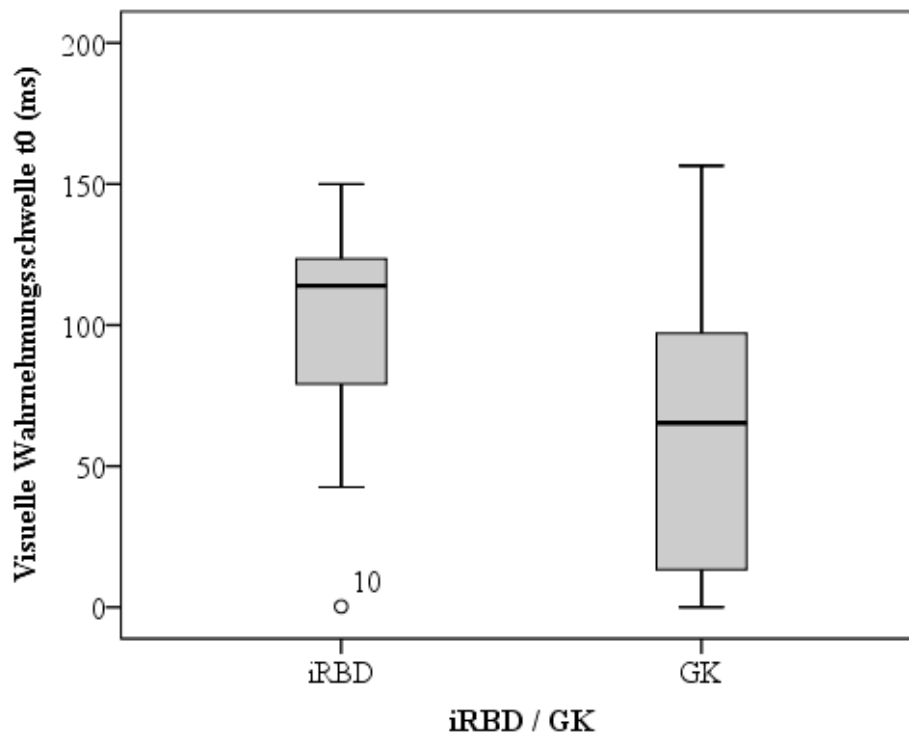


Abbildung 4 Boxplot zum Vergleich der Verteilung der Mittelwerte von Parameter  $t_0$  zwischen iRBD-Patienten und gesunden Kontrollprobanden

**Anmerkungen zu Abb. 4:** iRBD: Gruppe der iRBD-Patienten. GK: gesunde Kontrollprobanden.  $\circ$ : mäßiger Ausreißer.

Die Wahrnehmungsschwelle  $t_0$  lag in der iRBD-Gruppe bei  $M=100,2$  ms ( $SD= 36,1$ ), in der Kontrollgruppe bei  $M= 63,4$ ms ( $SD= 49$ ). Die Wahrnehmungsschwelle  $t_0$  der iRBD-

Patienten war im Vergleich zu gesunden Kontrollen somit signifikant erhöht ( $U= 126$ ;  $p<0,01$ ). Es handelt sich um einen mittleren Effekt an der Grenze zu einem großen Effekt ( $\eta^2= 0,13$ ).

### 5.2.2. Visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit: Parameter C

Die Mittelwerte für den Parameter C sind einzeln für die beiden Gruppen in Abb. 5 dargestellt.

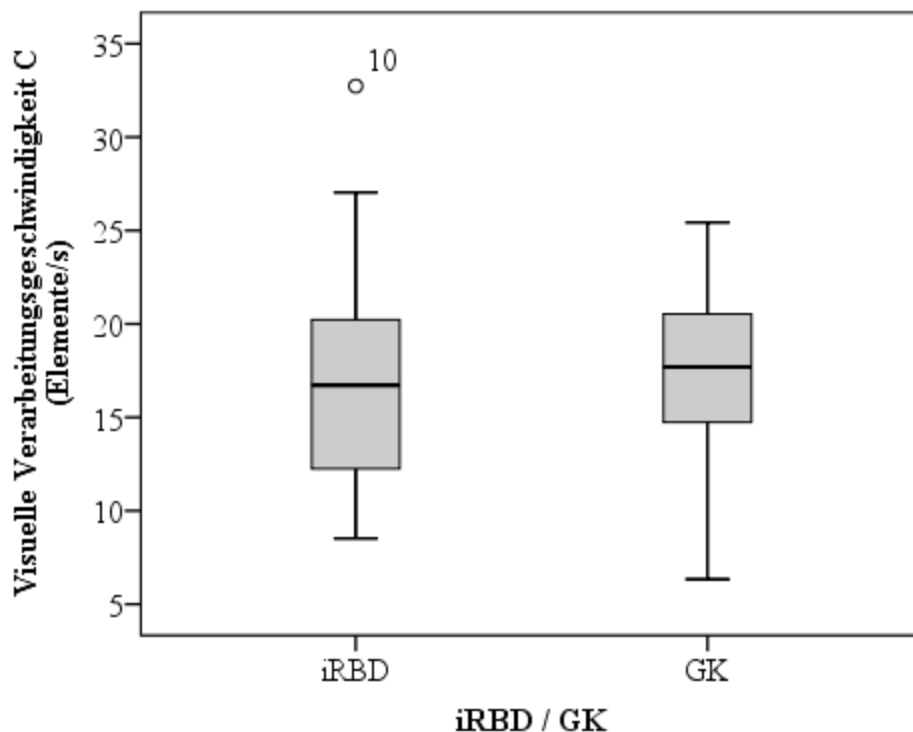


Abbildung 5 Boxplot zum Vergleich der Verteilung der Mittelwerte von Parameter C zwischen iRBD-Patienten und gesunden Kontrollprobanden

**Anmerkungen zu Abb. 5:** iRBD: Gruppe der iRBD-Patienten. GK: gesunde Kontrollprobanden. ○: mäßiger Ausreißer.

Die iRBD-Patienten hatten eine durchschnittliche Verarbeitungsgeschwindigkeit, repräsentiert durch die Ausprägung des Parameters C, von  $M= 17,45$  Elementen/s ( $SD= 6,35$ ). Die gesunden Kontrollen hatten eine mittlere Verarbeitungsgeschwindigkeit von  $M= 17,69$  Elementen/s ( $SD= 4,85$ ). Dieser Unterschied war nicht signifikant ( $t(40)= 0,13$ ;  $p=$

0,45). Damit war die Verarbeitungsgeschwindigkeit in beiden Gruppen vergleichbar ausgeprägt.

### 5.2.3. Kapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses: Parameter K

Die Mittelwerte für den Parameter K sind einzeln für beide Gruppen in Abb.6 dargestellt.

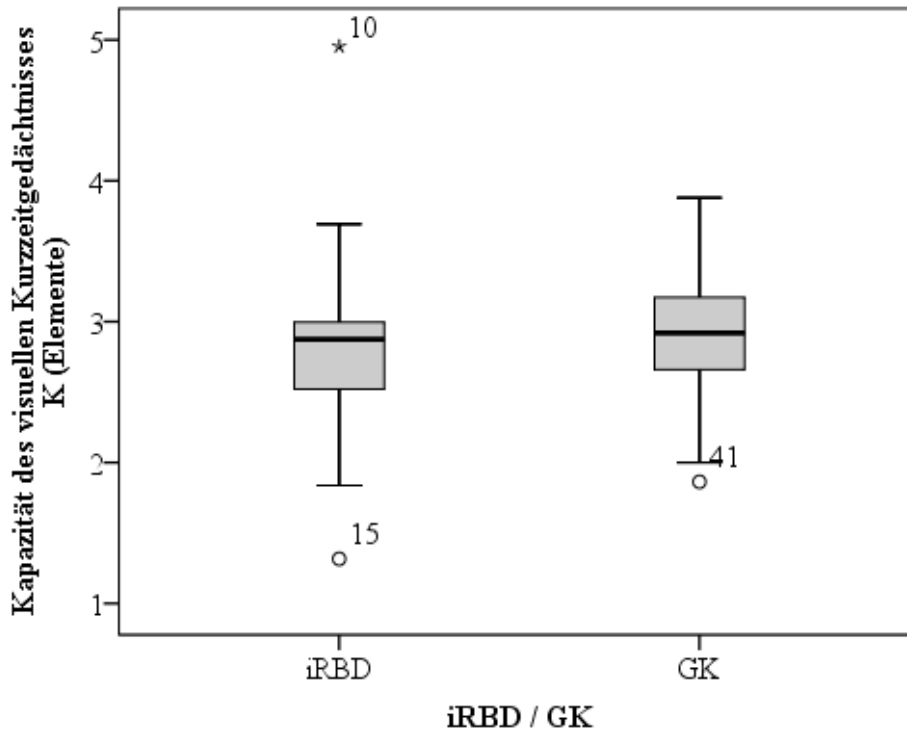


Abbildung 6 Boxplot zum Vergleich der Verteilung der Mittelwerte von Parameter K zwischen iRBD-Patienten und gesunden Kontrollprobanden

**Anmerkungen zu Abb. 6:** iRBD: Gruppe der iRBD-Patienten. GK: gesunde Kontrollprobanden. ◦: mäßiger Ausreißer. \*: extremer Ausreißer.

Die iRBD-Patienten hatten eine durchschnittliche Kapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses, repräsentiert durch die Ausprägung des Parameters K von  $M=2,79$  Elementen ( $SD=0,7$ ). Die gesunden Kontrollen hatten eine mittlere Kapazität von  $M=2,9$  Elementen ( $SD=0,5$ ). Damit war der Gruppenunterschied nicht signifikant ( $U=183$ ;  $p=0,18$ ) und es ist von einer vergleichbaren Kapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses in den beiden Gruppen auszugehen.

## 5.3. Untersuchung der visuo-kognitiven Fähigkeiten

### 5.3.1. Prüfung der Simultanerfassung

Die Ergebnisse der Tests zur Simultanerfassung sind in Tab.3 zusammenfassend dargestellt.

*Tabelle 3 Ergebnisübersicht der Tests zur Simultanerfassung*

	iRBD (n =22) mean (SD)	GK (n = 20) mean (SD)	P≤	ES η <sup>2</sup>
<b>LPS50+-Subtest 10 (Versteckte Figuren) (n)</b>	19,3 (7,5)	21,7 (5,7)	0,12	-
<b>LPS50+-Subtest 11 (Inkomplette Figuren) (n)</b>	13,3 (4,7)	16,6 (4,1)	<b>0,04</b>	0,11
<b>LPS50+-Subtest 12 (Inkomplette Wörter) (n)</b>	18,4 (7,0)	21,6 (6,6)	0,07	-

**Anmerkungen zu Tab. 3:** Signifikante Werte ( $p \leq 0,05$ ) sind fett gedruckt. iRBD: Gruppe der iRBD-Patienten. GK: Gruppe der gesunden Kontrollpersonen. P: p-Wert. mean: Mittelwert. SD: Standardabweichung. LPS50+: Leistungsprüfsystem für 50- 90- Jährige. ES: Effektstärke.  $\eta^2$ : Eta<sup>2</sup>.

#### 5.3.1.1. LPS50+-Subtest 10

Im Subtest 10 des LPS50+ erreichten die iRBD-Patienten  $M = 19,3$  Punkte ( $SD = 7,5$ ). Die Kontrollpersonen erreichten  $M = 21,7$  Punkte ( $SD = 5,7$ ). Damit bestand kein signifikanter Unterschied ( $T(40) = 1,20$ ;  $p = 0,12$ ) zwischen den Gruppen.

#### 5.3.1.2. LPS50+-Subtest 11

Im Subtest 11 erzielten die iRBD- Patienten  $M = 13,3$  Punkte ( $SD = 4,7$ ), die gesunden Kontrollen  $M = 16,6$  Punkte ( $SD = 4,1$ ). Die iRBD Patienten schnitten signifikant schlechter ab ( $U = 134$ ;  $p = 0,04$ ). Es ist also anzunehmen, dass iRBD-Patienten schlechter inkomplett konturierte Objekte erfassen konnten.

### 5.3.1.3. LPS50+-Subtest 12

Im Subtest 12 erreichten die iRBD-Patienten  $M= 18,4$  Punkte ( $SD=7,0$ ), die gesunden Kontrollen  $M= 21,6$  Punkte ( $SD=6,6$ ). Die Gruppen unterschieden sich hier tendenziell voneinander, wenngleich der Unterschied nicht signifikant war ( $T(40)= 1,56$ ;  $p=0,06$ ).

### 5.3.2. Prüfung der Gesichtererkennung (Cambridge Face Memory Test)

Die Ergebnisse des CFMT sind in Tab. 4 zusammenfassend dargestellt.

*Tabelle 4 Ergebnisse des Cambridge Face Memory Test*

	<b>iRBD (n =22)</b> mean (SD)	<b>GK (n = 20)</b> mean (SD)	<b>P≤</b>	<b>ES</b> $\eta^2$
<b>CFMT-Gesamtscore</b> (n / 72)	43,6 (10,4)	45,0 (9,8)	0,23	-
<b>CFMT-Probedurchlauf</b> (n / 18)	15,3 (2,6)	16,4 (2,4)	<b>0,05</b>	0,06
<b>CFMT-Durchgang</b> <b>ohne Bildrauschen (n /</b> <b>30)</b>	16,9 (5,8)	17,9 (5,0)	0,21	-
<b>CFMT-Durchgang</b> <b>mit Bildrauschen (n / 24)</b>	11,4 (3,9)	10,8 (3,6)	0,34	-

**Anmerkungen zu Tab. 4:** Signifikante Werte ( $p \leq 0,05$ ) sind fett gedruckt. iRBD: Gruppe der iRBD-Patienten. GK: Gruppe der gesunden Kontrollpersonen. P: p-Wert. mean: Mittelwert. SD: Standardabweichung. CFMT: Cambridge Face Memory Test. ES: Effektstärke.  $\eta^2$ : Eta<sup>2</sup>.

In der Gesamtauswertung des CFMT ergab sich kein signifikanter Gruppenunterschied ( $U= 189,5$ ;  $p= 0,22$ ). Es ist anzunehmen, dass die Fähigkeit, Gesichter zu erkennen, in beiden Gruppen vergleichbar ausgeprägt war. Allein im Probedurchlauf des CFMT schnitten die iRBD-Patienten signifikant schlechter ab ( $U= 156$ ;  $p < 0,05$ ). Es handelt sich um einen mittleren Effekt ( $\eta^2=0,06$ ). Im zweiten Teil des CFMT beim Identifizieren vorher gezeigter Gesichter ohne Bildrauschen gab es keinen signifikanten Gruppenunterschied ( $U=187,5$ ;  $p= 0,21$ ), im dritten Teil des CFMT mit Maskierung durch Bildrauschen gab es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $U= 203$ ;  $p= 0,33$ ).

## 5.4. Weitere Biomarker der Neurodegeneration

### 5.4.1. Prüfung der Olfaktion

Die Ergebnisse der Riechprüfung sind in Tab. 5 zusammengefasst.

*Tabelle 5 Ergebnis der Riechprüfung*

	iRBD (n = 15) mean (SD)	GK (n = 15) mean (SD)	P≤	ES d
<b>Olfaktion-Gesamtscore</b> (n / 48)	20,2 (8,1)	27,3 (6,7)	<b>0,01</b>	0,96

**Anmerkungen zu Tab. 5:** Signifikante Werte ( $p \leq 0,05$ ) sind fett gedruckt. iRBD: Gruppe der iRBD-Patienten. GK: Gruppe der gesunden Kontrollpersonen. P: p-Wert. mean: Mittelwert, SD: Standardabweichung, ES: Effektstärke. d: Cohen's d.

Die iRBD-Patienten schnitten in der Riechtestung signifikant schlechter ab ( $T = -2,63$ ;  $p \leq 0,01$ ). Es handelt sich um einen großen Effekt ( $d = 0,96$ ).

### 5.4.2. Prüfung der Motorik

Die Ergebnisse des Timed Up and Go-Tests und des Alternate Tap-Tests sind in Tab. 6 zusammengefasst.

*Tabelle 6 Ergebnisse der motorischen Tests*

	iRBD (n = 13) mean (SD)	GK (n = 16) mean (SD)	P≤	ES d
<b>TUG (s)</b>	8,1 (1,9)	6,9 (0,9)	<b>0,03</b>	0,78
<b>TAP (n / 30s)</b>	108,4 (24,6)	120,6 (18,2)	0,07	-

**Anmerkungen zu Tab. 6:** Signifikante Werte ( $p \leq 0,05$ ) sind fett gedruckt. iRBD: Gruppe der iRBD-Patienten. GK: Gruppe der gesunden Kontrollpersonen. P: p-Wert. mean: Mittelwert, SD: Standardabweichung, ES: Effektstärke. TUG: Timed Up and Go-Test, TAP: Alternate Tap-Test.

#### ***5.4.2.1. Timed Up and Go-Test***

Für den Timed Up and Go-Test benötigten die iRBD-Patienten durchschnittlich  $M= 8,1$  s ( $SD= 1,9$ ), die gesunden Kontrollen benötigten  $M= 6,9$  s ( $SD= 0,9$ ). Die gesunden Kontrollen waren signifikant schneller ( $T= 2,1$ ;  $p= 0,03$ ). Die Effektstärke ist als mittelgradig zu beurteilen ( $d= 0,78$ ).

#### ***5.4.2.2. Alternate Tap-Test***

Beim Alternate Tap-Test schafften die iRBD-Patienten durchschnittlich  $M= 108,4$  Taps in 30 s ( $SD= 24,6$ ), die gesunden Kontrollpersonen schafften  $M= 120,6$  Taps in 30 s ( $SD= 18,8$ ). Der Unterschied war nur tendenziell signifikant ( $T=-1,5$ ;  $p= 0,07$ ).



## 5.5. Zusammenhänge zwischen visueller Verarbeitungskapazität, genereller kognitiver Leistungsfähigkeit, visuo-kognitiven Fähigkeiten und weiteren Biomarkern

### 5.5.1. Zusammenhänge mit genereller kognitiver Leistungsfähigkeit

Die Zusammenhänge zwischen den TVA-Parametern, Alter, Erkrankungsdauer und Untersuchungen zum allgemeinen kognitiven Leistungsvermögen sind in Tab. 7 dargestellt.

*Tabelle 7 Korrelationen zwischen TVA-Parametern, Alter, Erkrankungsdauer und generellem kognitiven Leistungsvermögen*

	iRBD (n = 22)			GK (n = 20)		
	T <sub>0</sub>	C	K	T <sub>0</sub>	C	K
Alter	0,16	-0,35	0,26	<b>0,72**</b>	<b>-0,45*</b>	-0,11
Erkrankungsdauer	0,34	<b>-0,58**</b>	0,32	-	-	-
ACE-R-Gesamtscore	-0,18	<b>0,48*</b>	0,34	<b>0,48*</b>	<b>0,57**</b>	0,19
LPS50+-Subtest 3	-0,41	<b>0,64**</b>	<b>0,62**</b>	<b>-0,58*</b>	0,44	0,07
Farbe-Wort-Test	-0,09	-0,12	0,02	0,41	<b>-0,46*</b>	-0,05

**Anmerkungen zu Tab. 7:** Die Werte entsprechen den Korrelationskoeffizienten nach Pearson. Signifikante Korrelationen sind fett gedruckt. \*: signifikant mit  $p < 0,05$ , \*\*: signifikant mit  $p < 0,01$ . iRBD: Gruppe der iRBD-Patienten, GK: Gruppe der gesunden Kontrollpersonen. t<sub>0</sub>: visuelle Wahrnehmungsschwelle, C: visuelle Verarbeitungskapazität, K: Kapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses. ACE-R: Addenbrookes's Cognitive Examination-Revised.

Die TVA-Parameter korrelierten in der Gruppe der iRBD-Patienten nicht mit dem Alter der Patienten, während es bei den gesunden Kontrollen einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter und der visuellen Wahrnehmungsschwelle, repräsentiert durch den Parameter t<sub>0</sub>, und der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit, repräsentiert durch C, gab. Die visuelle Wahrnehmungsschwelle stieg in der Kontrollgruppe mit zunehmendem Alter an, die Verarbeitungskapazität nahm ab.

Bei den iRBD-Patienten korrelierte die Erkrankungsdauer negativ mit der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit C.

Der ACE-R-Gesamtscore korrelierte in beiden Gruppen mit der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit C. In der Kontrollgruppe bestand außerdem ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem ACE-R-Gesamtscore und der visuellen Wahrnehmungsschwelle  $t_0$ . Die Ergebnisse des Subtests 3 aus dem LPS50+ korrelierten bei den iRBD-Patienten deutlich mit den Parametern C und K. In der Kontrollgruppe fand sich im Gegensatz dazu ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem LPS50+-Subtest 3 und  $t_0$ . Zwischen dem Ergebnis des Farbe-Wort-Tests und den Parametern der visuellen Verarbeitungskapazität bestand bei den iRBD-Patienten kein Zusammenhang. Bei den gesunden Kontrollpersonen korrelierte das Ergebnis des Farbe-Wort-Tests mit der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit C. Je geringer die Zeitdifferenz zwischen der Interferenzbedingung und der Bedingung „Farben benennen“ war, desto höher war die visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit.

### 5.5.2. Zusammenhänge mit visuo-kognitiven Fähigkeiten

Die Zusammenhänge zwischen den Parametern der visuellen Verarbeitungskapazität und den Ergebnissen visuo-kognitiver Untersuchungen sind in Übersicht in Tab. 8 finden.

*Tabelle 8 Korrelationen zwischen TVA-Parametern und visuo-kognitiven Tests*

	iRBD (n = 22)			GK (n = 20)		
	T <sub>0</sub>	C	K	T <sub>0</sub>	C	K
LPS50+-Subtest 10	-0,37	<b>0,49*</b>	<b>0,50*</b>	-	<b>0,73**</b>	0,28
LPS50+-Subtest 11	<b>-0,49*</b>	<b>0,59**</b>	<b>0,51*</b>	<b>-0,66**</b>	<b>0,53*</b>	-0,41
LPS50+-Subtest 12	-0,30	<b>0,72**</b>	<b>0,68**</b>	-	<b>0,57*</b>	0,07
CFMT-Gesamtscore	0,04	0,22	0,16	-	<b>0,64**</b>	0,20

**Anmerkungen zu Tab. 8:** Die Werte entsprechen den Korrelationskoeffizienten nach Pearson. Signifikante Korrelationen sind fett gedruckt. \*: signifikant mit  $p < 0,05$ , \*\*: signifikant mit  $p < 0,01$ . iRBD: Gruppe der iRBD-Patienten, GK: Gruppe der gesunden Kontrollpersonen.  $t_0$ : visuelle Wahrnehmungsschwelle, C: visuelle Verarbeitungskapazität,

K: Kapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses. LPS-50+: Leistungsprüfsystem für 50-90-jährige, CFMT: Cambridge Face Memory Test.

Die im LPS50+-Subtest 10 geprüfte Fähigkeit, eine geometrische Figur innerhalb einer komplexeren geometrischen Figur zu erkennen, korrelierte bei iRBD-Patienten mit der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit C und der Kapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses K. Bei gesunden Kontrollen bestand ein Zusammenhang des LPS50+-Subtest 10 mit der visuellen Wahrnehmungsschwelle und der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit.

Die Fähigkeit inkomplett konturierte Objekte zu erfassen, die im LPS50+-Subtest 11 geprüft wurde, korrelierte in der iRBD-Gruppe signifikant mit allen Parametern der visuellen Verarbeitungskapazität, in der gesunden Kontrollgruppe bestand ein Zusammenhang mit den Parametern  $t_0$  und C.

In der iRBD-Gruppe bestand ein positiver Zusammenhang der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit C und der Kapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses K mit der im LPS50+-Subtest 12 untersuchten Fähigkeit, inkomplett konturierte Wörter zu erkennen. Bei den gesunden Kontrollpersonen bestand ein positiver Zusammenhang des LPS50+-Subtest 12 mit der visuellen Wahrnehmungsschwelle und der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit.

Die Fähigkeit Gesichter zu erkennen, und zu erinnern, wird durch den Gesamtscore des Cambridge Face Memory Tests repräsentiert und stand bei iRBD-Patienten nicht in Zusammenhang mit den Parametern  $t_0$ , C und K. Bei den gesunden Kontrollpersonen ließ sich ein positiver Zusammenhang mit der visuellen Wahrnehmungsschwelle  $t_0$  feststellen.

Es bestand ein Zusammenhang zwischen dem CFMT-Gesamtscore und  $t_0$  in der Kontrollgruppe, in der Gruppe der iRBD-Patienten bestanden keine Zusammenhänge von  $t_0$ , C und K mit dem CFMT-Gesamtscore.

### 5.5.3. Zusammenhänge mit weiteren Biomarkern

Die Zusammenhänge der visuellen Verarbeitungskapazität mit der Riechprüfung sind in Tab. 9 dargestellt.

*Tabelle 9 Korrelationen zwischen TVA-Parametern und Olfaktion*

	iRBD (n = 15)			GK (n = 15)		
	T <sub>0</sub>	C	K	T <sub>0</sub>	C	K
Olfaktion-Gesamtscore	0,22	<b>0,64*</b>	<b>0,55*</b>	0,47	<b>0,57*</b>	0,50

**Anmerkungen zu Tab. 9:** Die Werte entsprechen den Korrelationskoeffizienten nach Pearson. Signifikante Korrelationen sind fett gedruckt. \*: signifikant mit  $p < 0,05$ , \*\*: signifikant mit  $p < 0,01$ . iRBD: Gruppe der iRBD-Patienten, GK: Gruppe der gesunden Kontrollpersonen.

Das Riechvermögen stand bei den iRBD-Patienten in einem signifikanten Zusammenhang mit der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit C und der Kapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses K. Bei den gesunden Kontrollpersonen bestand lediglich ein Zusammenhang zwischen dem Riechvermögen und der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit C.

Die Zusammenhänge der visuellen Verarbeitungskapazität mit den motorischen Tests sind in Tab. 10 dargestellt.

*Tabelle 10 Korrelationen zwischen TVA-Parametern und Motorik*

	iRBD (n = 13)			GK (n = 16)		
	T <sub>0</sub>	C	K	T <sub>0</sub>	C	K
TUG	0,13	<b>-0,64*</b>	0,47	<b>0,56*</b>	-0,14	-0,08
TAP	0,06	<b>0,65*</b>	0,30	0,06	0,18	0,18

**Anmerkungen zu Tab. 10:** Die Werte entsprechen den Korrelationskoeffizienten nach Pearson. Signifikante Korrelationen sind fett gedruckt. \*: signifikant mit  $p < 0,05$ , \*\*: signifikant mit  $p < 0,01$ . iRBD: Gruppe der iRBD-Patienten, GK: Gruppe der gesunden Kontrollpersonen. TUG: Timed Up and Go-Test, TAP: Alternate Tap-Test.

Das Ergebnis des Timed Up and Go-Test korrelierte in der iRBD-Gruppe mit der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit C, in der Kontrollgruppe mit der visuellen Wahrnehmungsschwelle  $t_0$ .

Es bestand außerdem ein Zusammenhang zwischen dem Alternate Tap-Test und der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit C in der iRBD-Gruppe.

## **6. Diskussion**

### **6.1. Methodenkritik**

#### **6.1.1. Stichprobe**

Aufgrund der hohen Konversionsrate von iRBD zu einer Synucleinopathie und der langen Prodromalphase vor Eintritt einer manifesten Erkrankung handelt es sich bei iRBD-Patienten um eine Hochrisikogruppe, die sich gut zur Untersuchung früher Marker der Synucleinopathien eignet (Postuma et al. 2019). Die Diagnose der iRBD erfolgte polysomnografisch. Patienten mit manifesten neurodegenerativen Erkrankungen wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Vorteilhaft ist, dass es sich um eine kontrollierte, prospektive Studie handelte. Die Kontrollprobanden wurden nach Alter und Geschlecht gematcht. Die Geschlechterverteilung in dieser Studie, es wurden vorwiegend Männer untersucht, ist sehr gut vergleichbar mit anderen Studien an iRBD-Patienten (Marques et al. 2010, Plomhause et al. 2014, Genier Marchand et al. 2017, Postuma et al. 2019). Die Altersstruktur ist aus unserer Sicht ebenfalls vergleichbar mit anderen Studien, wenngleich die iRBD-Patienten in dieser Studie im Durchschnitt geringfügig älter waren als in anderen Untersuchungen (Marques et al. 2010, Plomhause et al. 2014, Genier Marchand et al. 2017, Postuma et al. 2019).

Trotz des noch vergleichbaren Bildungsniveaus der beiden Gruppen und der Abwesenheit von relevanten Vorerkrankungen in beiden Gruppen, kann es sein, dass die gesunden Kontrollen gebildeter und generell gesünder bzw. gesundheitsbewusster waren, was deren Interesse an der an der Studienteilnahme nahelegen könnte.

Ein limitierender Faktor ist sicherlich die geringe Stichprobengröße, die durch die niedrige Prävalenz der iRBD in der Bevölkerung zu erklären ist (Kang et al. 2013, Pujol et al. 2017). Aufgrund der geringen Stichprobengröße ist die Generalisierbarkeit der Ergebnisse immer eingeschränkt. Außerdem können weniger starke Effekte verborgen bleiben, da hier keine Signifikanz erreicht wurde. Beispielsweise bei LPS50+-Subtest 12 lag das Ergebnis nahe dem geforderten Signifikanzniveau. Die geringe Stichprobengröße ist jedoch nicht ungewöhnlich, andere Studien zu visuo-kognitiven Defiziten bei iRBD-Patienten hatten ähnlich kleine oder kleinere Stichproben genutzt (Marques et al. 2010, Terzaghi et al. 2013a, Plomhause et al. 2014).

Es handelte sich um eine Querschnittsstudie, sodass keine genaue Aussage zum prognostischen Wert der verwendeten Tests getroffen werden kann. Eine Nachbeobachtung der untersuchten iRBD-Patienten wäre wünschenswert.

Probanden mit relevanten psychiatrischen Erkrankungen wurden ausgeschlossen, um beispielsweise Antriebsstörungen im Rahmen einer Depression als Ursache für schlechtes Abschneiden in kognitiven Tests zu vermeiden. Außerdem wurde explizit ein normales bzw. auf normal korrigiertes Sehvermögen gefordert, das für die Erhebung des Ganzberichts am Computer zwingend notwendig ist. Manifeste psychische Erkrankungen waren zwar ein Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme, eine dezidierte Testung depressiver Symptome erfolgte jedoch nicht. Es ist deshalb nicht auszuschließen, dass bei den Probanden eine bisher nicht diagnostizierte Depression die Ergebnisse beeinflusst haben könnte. Ähnliches gilt für das Sehvermögen. Ein normales Sehvermögen, es erfolgte keine Prüfung des Sehvermögens vor der Untersuchung. Insbesondere eine Beeinflussung der visuellen Wahrnehmungsschwelle  $t_0$  wäre prinzipiell auch durch sensorische Defizite (Veränderung der Augen, des Sehnervs) möglich. Neben dem Ganzbericht könnten auch alle anderen Tests in dieser Studie negativ durch eine Sehbeeinträchtigung beeinflusst worden sein.

### **6.1.2. Untersuchungsbedingungen**

Die Untersuchungsbedingungen wurden so konstant wie möglich gehalten, die Untersuchung erfolgte immer im gleichen, abgedunkelten Raum. Untersuchungen sehr früh am Morgen und direkt nach dem Mittagessen wurden wie empfohlen (Habekost und Starrfelt 2009) nicht durchgeführt. Allerdings wurden einige Probanden vormittags und einige nachmittags untersucht, sodass ein Einfluss tageszeitlicher Schwankungen der Vigilanz nicht sicher auszuschließen ist.

### **6.1.3. Generelles kognitives Leistungsvermögen**

Für die Überprüfung des generellen kognitiven Leistungsniveaus wurden standardisierte Tests verwendet, die gemäß den jeweiligen Anleitungen erfolgten. Der ACE-R in der deutschen Version ist validiert für die Detektion einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (Alexopoulos et al. 2010). Der ACE-R eignet sich ebenfalls zur Unterscheidung von normaler Kognition und MCI bei Parkinson-Patienten (McColgan et al. 2012, Berankova et

al. 2015) und wurde deshalb als geeigneter kognitiver Screening-Test für iRBD-Patienten befunden.

Der LPS50+-Subtest 3 zum logischen Denken ist Teil des Leistungsprüfsystems für 50- 90-jährige und ein standardisierter, speziell für diese Altersgruppe validierter Test, wodurch er besonders für die in dieser Studie untersuchten älteren Probanden geeignet ist (Sturm et al. 1993). Gleiches gilt für den Farbe-Wort-Test, der aus dem Nürnberger-Alters-Inventar stammt und ebenfalls standardisiert und an ältere Patienten angepasst ist (Oswald und Fleischmann 1999).

#### **6.1.4. TVA- basierte Bestimmung der visuellen Verarbeitungskapazität**

Die TVA-basierte Erhebung des Ganzberichtes zeichnet sich, verglichen mit Papier-und-Bleistift-Tests zu visuo-kognitiven Fähigkeiten, durch ihre Unabhängigkeit von motorischen Funktionen aus, da die Buchstaben verbal berichtet werden und die Stimuli so kurz präsentiert werden, dass keine Augenbewegungen möglich sind. Außerdem wurden die erkannten Buchstaben ohne Zeitdruck genannt. Hierdurch ist die TVA-basierte Untersuchung besonders spezifisch für Prozesse im visuellen System (Habekost und Starrfelt 2009). Da beim Ganzberichtsverfahren Buchstaben verbal genannt werden müssen, ist die Untersuchung für Legastheniker und Aphasiker ungeeignet.

Die Spezifität der TVA-basierten Erhebung des Ganzberichts wird außerdem dadurch erhöht, dass die einzelnen Parameter voneinander unabhängig ermittelt werden (Habekost und Starrfelt 2009). Lediglich die Parameter C und K korrelieren signifikant miteinander (Finke et al. 2005). Es wird vermutet, dass die beiden Parameter mit der „generellen Effizienz der Informationsverarbeitung im Gehirn“ (Habekost und Starrfelt 2009) in Verbindung stehen.

Durch die Anpassung von der Präsentationszeiten im Vortest des Ganzberichtes lassen sich Unterschiede in der Steigerungsfähigkeit der Leistung besser abbilden und es wird eine höhere Aussagekraft der Parameterschätzung erreicht (Bublak et al. 2011). Im Idealfall wird nahe der Leistungsobergrenze der Probanden getestet, was eine Erfassung von sehr geringen, subklinischen Defiziten ermöglicht (Habekost und Starrfelt 2009).

Für die TVA-Parameter C und K wurde eine hohe Reliabilität gezeigt (Habekost und Starrfelt 2009). Die Anpassung der Präsentationszeiten mittels des Vortests erfolgte auf der Grundlage von Erfahrungen in vorausgegangenen Studien (Bublak et al. 2011), dennoch



könnte sie für einige Probanden zu tolerant gewesen sein, was die Reliabilität der Parameterschätzungen verringern würde.

Außerdem zeichnet sich die Erhebung der TVA-Parameter durch eine hohe Validität aus, da diese deutlich mit anderen klinischen Tests zu visueller Aufmerksamkeit korrelieren, die die gleichen Funktionen messen (Finke et al. 2005).

Für die Ganzberichtsuntersuchung ist es wichtig, dass der Proband den Bildschirm zentral fixiert (Habekost und Starrfelt 2009). Obwohl die Kopfhaltung durch den Untersucher kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert wurde, ist es nicht auszuschließen, dass hier kurze Fehlhaltungen unbemerkt blieben, zumal die Untersuchung mit 20-30 min relativ lange dauerte. Eventuell wäre eine Videoüberwachung oder Fixierung des Kopfes zu erwägen.

Generell ist die TVA-basierte Erhebung des Ganzberichtes als Routineuntersuchung aufgrund der langen Testdauer nicht praktikabel, sie kann jedoch bei speziellen Fragestellungen durchaus auch im klinischen Alltag erfolgen.

### **6.1.5. Untersuchung der visuo-kognitiven Fähigkeiten**

Die zur Untersuchung der visuo-kognitiven Fähigkeiten angewandten Subtests 10, 11 und 12 sind standardisierte Tests aus dem Leistungsprüfsystem für 50- 90- jährige. Vorteilhaft sind die einfache Durchführbarkeit der Tests und der geringe Zeitaufwand. Nachteilig ist hier, dass ein schlechtes Abschneiden in diesen Tests zwar auf eine gestörte Simultanerfassung visueller Reize hinweist, aber nicht spezifisch dafür ist. Die Tests stellen daneben beispielsweise Anforderungen an motorische Fähigkeiten (Arbeiten mit dem Stift), die Reaktionszeit, die Orthografie (LPS50+-Subtest 12) und die Fähigkeit Objekte zu benennen (LPS50+-Subtest 11). In früheren Studien wurde zur Prüfung der Simultanerfassung ein computerbasiertes Verfahren angewandt (Finke et al. 2007, Neitzel et al. 2016, Ruiz-Rizzo et al. 2017). Eine Untersuchung der iRBD-Patienten mit Hilfe des gleichen Verfahrens könnte spezifischer Defizite der Simultanerfassung abbilden würde die einen besseren Vergleich mit vorausgegangenen Studien erlauben.

Der Cambridge Face Memory Test ist ein Verfahren, das bisher nur für Patienten mit Prosopagnosie validiert ist (Duchaine und Nakayama 2006). Er wurde im Sinne eines explorativen Ansatzes ausgewählt, weil er misst neben dem Erkennen von Gesichtern auch generelle visuelle Erkennungsprobleme aufzeigen könnte und Ansprüche an visuelle Gedächtnisleistungen stellt (Duchaine und Nakayama 2006).

## **6.2. Zusammenfassung der Ergebnisse**

Bezüglich der visuellen Verarbeitungskapazität ergab die TVA-basierte Erhebung des Ganzberichtes eine erhöhte visuelle Wahrnehmungsschwelle bei iRBD- Patienten, während die visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit und die Kapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses unbeeinträchtigt blieben.

Bei iRBD-Patienten fanden sich Hinweise auf eine verminderte Fähigkeit zur visuellen Simultanerfassung, die mit einer reduzierten visuellen Verarbeitungskapazität in der TVA-basierten Untersuchung in Zusammenhang stand. Es konnte gezeigt werden, dass eine reduzierte visuelle Verarbeitungskapazität mit einer gestörten Olfaktion und einer reduzierten Geschwindigkeit in motorischen Tests einhergeht. Die Hypothesen konnten somit bestätigt werden.

## **6.3. Generelles kognitives Leistungsvermögen**

Neun iRBD-Patienten (40,9 %) und drei gesunde Kontrollpersonen (15 %) zeigten unter Berücksichtigung der von Alexopoulos et al. (2010) vorgeschlagenen ACE-R-Kriterien (ACE-R-Gesamtscore < 87 Punkte) eine klinisch relevante kognitive Beeinträchtigung.

Andere Studien hatten ebenfalls eine erhöhte Prävalenz kognitiver Beeinträchtigungen bei iRBD nachweisen können (Gagnon et al. 2009, Gagnon et al. 2012).

Ein signifikanter Unterschied fand sich in den Untertests des ACE-R zu Aufmerksamkeit und Orientierung und Gedächtnis. Die Untertests zur Flüssigkeit, sprachlichen Fähigkeiten und visuell-räumlichen Fähigkeiten unterschieden sich nicht signifikant. Ebenfalls fand sich kein Gruppenunterschied in Maßen des allgemeinen kognitiven Leistungsvermögens, dem LPS50+-Subtest 3 (als Maß für induktives Denken) und dem Farbe-Wort-Test (als Maß für exekutive Funktionen). Dieses Ergebnis bestätigt das Vorliegen einer amnestischen MCI in der hier untersuchten iRBD-Patientengruppe.

Einschränkungen der Gedächtnisleistungen, insbesondere verbal vermittelter Inhalte, konnten bereits in anderen Studien gezeigt werden (Terzaghi et al. 2008, Gagnon et al. 2009, Marques et al. 2010, Fantini et al. 2011). In drei der Studien wurden der Digit-Span-Test und der Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) zur Beurteilung des Gedächtnisses verwendet (Terzaghi et al. 2008, Gagnon et al. 2009, Fantini et al. 2011), Marques et al.

(2010) wandten einen französischen Test an, bei dem ähnlich wie im RAVLT eine Wortliste gelernt werden sollte.

Genier Marchand et al. (2017) konnten entgegen dem Ergebnis der vorliegenden Studie bei ihren Probanden zunächst keine Defizite des verbalen Gedächtnisses feststellen. In der Nachbeobachtungsphase fanden sie jedoch heraus, dass diejenigen iRBD-Patienten, die als Erstsymptom der Neurodegeneration eine Demenz entwickelten, schlechter im RAVLT abgeschnitten hatten als diejenigen die gesund blieben oder zuerst ein motorisches Parkinson-Syndrom entwickelten. Somit scheint ein beeinträchtigtes verbales Gedächtnis einen prädiktiven Wert für neurodegenerative Erkrankungen zu haben. Jüngst konnte gezeigt werden, dass Einschränkungen des verbalen Gedächtnisses bei Patienten mit iRBD und leichter kognitiver Beeinträchtigung mit einer Ausdünnung des parietalen und occipitalen Kortex einhergehen (Rahayel et al. 2018).

## **6.4. Visuelle Verarbeitungskapazität bei iRBD-Patienten**

Die vorliegende Studie fand eine erhöhte visuelle Wahrnehmungsschwelle  $t_0$  bei iRBD-Patienten. Die visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$  und die Kapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses  $K$  waren im Vergleich zu Gesunden nicht verändert. Hier zeigt sich eine bemerkenswerte Parallelität zu einer früheren TVA-basierten Untersuchung an Patienten mit einer neurodegenerativen Erkrankung. Eine Erhöhung der Wahrnehmungsschwelle wurde bereits bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (amnestischer MCI) nachgewiesen, bei denen der Verdacht auf eine sich entwickelnde Alzheimer-Demenz bestand (Bublak et al., 2011). Auch bei diesen Patienten bestand im Stadium einer amnestischen MCI ein isoliertes Defizit in Parameter  $t_0$ , während die Parameter  $C$  und  $K$  erst bei Patienten im Demenz-Stadium verändert waren.

Die visuelle Wahrnehmungsschwelle  $t_0$  beschreibt die minimale Zeit in Millisekunden, die ein Stimulus präsentiert werden muss, um vom Probanden bewusst registriert zu werden. Bezogen auf die TVA handelt es sich bei der Erhöhung der Schwelle um eine Störung in der ersten Phase der visuellen Verarbeitung, in der die sensorischen Evidenzwerte  $\eta$  der Objekte berechnet werden, indem sie mit „Vorlagen“ im Langzeitgedächtnis verglichen werden (Bundesen 1990). Diese „Vorlagen“ lassen sich als kortikale „Musterdetektoren“ verstehen (Bublak et al. 2011), die durch eine neurodegenerative Erkrankung bereits in frühen Phasen geschwächt werden könnten. Die erhöhte visuelle Wahrnehmungsschwelle wurde daher von

den Autoren als möglicher Hinweis auf eine kortikale Störung in der frühen klinischen Phase der Alzheimer-Krankheit interpretiert. In ähnlicher Weise könnte sich daher auch bei den iRBD-Patienten durch die Erhöhung der visuellen Wahrnehmungsschwelle eine kortikale Störung in posterioren Gehirnarealen andeuten. Tatsächlich fanden Rahayel et al. (2018), dass Störungen der visuellen Wahrnehmung bei iRBD-Patienten mit einer kortikalen Ausdünnung frontal, temporal parietal und okzipital assoziiert sind. Eine erhöhte visuelle Wahrnehmungsschwelle bei iRBD-Patienten könnte somit Ausdruck einer Atrophie des posterioren Kortex sein.

## **6.5. Visuelle Verarbeitungskapazität und visuo-kognitive Leistungen bei iRBD-Patienten**

Beim Erkennen inkompletter Objektzeichnungen (LPS50+-Subtest 11) erzielten die iRBD-Patienten deutlich schlechtere Ergebnisse als Gesunde. Auch beim Erkennen unvollständig gedruckter Wörter (LPS50+-Subtest 12) und beim Identifizieren von Objekten in überlappenden Anordnungen (LPS50+-Subtest 10) schnitten die Patienten numerisch schwächer ab, ohne dass der Unterschied zur Kontrollgruppe in diesen Fällen statistische Signifikanz erreichte.

Dieses Ergebnis deckt sich mit denen der Forschungsgruppen um Marques et al. (2010) und Plomhause et al. (2014), die ebenfalls Probleme beim Erkennen inkompletter Objekte nachgewiesen hatten. Diese Autoren nahmen an, dass bei iRBD-Patienten eine Störung der perceptiven Komponente der visuellen Wahrnehmung vorliegt. Das bedeutet, dass nicht das Erkennen der Linien selbst, sondern eine spätere Phase der visuellen Wahrnehmung, in der die Gesamtheit der Linien einem bestimmten Objekt zugeordnet wird, gestört ist. Die Autoren hatten eine Schädigung des temporo-okzipitalen visuellen Verarbeitungspfades, und hier insbesondere des lateralen okzipitalen Komplexes, als mögliches anatomisches Korrelat dieser visuellen Wahrnehmungsstörung vorgeschlagen.

Unsere Ergebnisse erlauben eine präzisere Beschreibung des Defizits. Die Erkennung unvollständiger Objekte aus deren Teilkomponenten erfordert die Fähigkeit zur simultanen Erfassung dieser Teilkomponenten, welche mit der verfügbaren visuellen Verarbeitungskapazität in Zusammenhang steht. Dies wird durch die substantiellen Korrelationen zwischen den TVA-basierten Parametern der visuellen Verarbeitungskapazität und der Leistung beim Erkennen unvollständiger Objekte belegt.

Ähnliche Zusammenhänge wurden in einer Reihe früherer TVA-basierter Studien gefunden. So fanden mehrere Studien einen Zusammenhang zwischen einer Reduktion der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit C und Symptomen einer Simultanagnosie (Duncan et al. 2003, Finke et al. 2007, Neitzel et al. 2016, Ruiz-Rizzo et al. 2017).

Ruiz-Rizzo et al. (2017) konnten einen solchen Zusammenhang für Patienten mit amnestischer MCI zeigen. In unserer Studie an iRBD-Patienten, bei denen ebenfalls eine amnestische MCI vorlag, zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen allen Komponenten der Verarbeitungskapazität – also nicht ausschließlich der Verarbeitungsgeschwindigkeit – und der Fähigkeit, unvollständige Figuren zu erkennen. Ein Zusammenhang dieser Leistung mit dem Parameter K (Kapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses) ist aufgrund der in dieser Patientengruppe relativ hohen Korrelation zwischen den Parametern C und K erklärbar. Ein Zusammenhang mit der Wahrnehmungsschwelle, der in den anderen Studien nicht berichtet wurde, liegt dagegen nicht ohne weiteres auf der Hand. Vermutlich muss man hier berücksichtigen, dass – anders als eine Bedingung mit einander überlappenden Objekten – das Erkennen unvollständiger Objekte aus Teilkomponenten in stärkerem Maße basale perzeptuelle Prozesse der Gruppierung involviert (Roelfsema 2006), wofür die visuelle Wahrnehmungsschwelle ein sensitiver Indikator sein könnte.

## **6.6. Zusammenhänge zwischen visueller Verarbeitungskapazität und anderen Markern der Neurodegeneration**

In der Gruppe der iRBD-Patienten zeigte sich eine starke Korrelation v.a. zwischen einer Reduktion der Verarbeitungsgeschwindigkeit C und einem reduzierten Riechvermögen und reduzierten motorischen Testleistungen. Ein Zusammenhang zwischen der visuellen Wahrnehmungsschwelle  $t_0$  und anderen Markern der Neurodegeneration fand sich nicht. Eine verminderte Kapazität des visuellen Kurzzeitspeichers K korrelierte lediglich mit einem reduzierten Riechvermögen, nicht aber mit motorischen Tests.

Es bestand außerdem ein ausgeprägter positiver Zusammenhang der Verarbeitungsgeschwindigkeit C mit der generellen kognitiven Leistungsfähigkeit (ACE-R) und einer längeren Erkrankungsdauer. Daher liegt die Vermutung nahe, dass die Verarbeitungsgeschwindigkeit C das Ausmaß der Neurodegeneration reflektiert.

Hier besteht eine Übereinstimmung mit anderen TVA-basierten Untersuchungen an Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen, die einen Zusammenhang zwischen Verarbeitungsgeschwindigkeit und Krankheitsdauer bzw. dem Schweregrad der Erkrankung bei Patienten mit einer Huntington-Erkrankung (Finke et al., 2006) und einer Alzheimer-Erkrankung (Bublak et al., 2011) gefunden haben.

Eine mögliche Ursache für den Zusammenhang zwischen gestörter Olfaktion und reduzierter Verarbeitungsgeschwindigkeit bei iRBD-Patienten könnte eine anatomische Nähe zwischen dem Riechhirn und dem Nucleus basalis im Bereich des basalen Vorderhirns sein. Es ist bekannt, dass die visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit durch die Wirkung von Acetylcholin moduliert wird (Hutchison et al. 2001, Bublak et al. 2011). Der Nucleus basalis ist einer der wesentlichen Ursprungskerne für die cholinergen Projektionen in den Kortex. Bei Mb. Parkinson- Patienten konnte gezeigt werden, dass eine gestörte Identifikation von Gerüchen mit einer verminderten cholinergen Innervation des limbischen Archikortex einhergeht (Bohnen et al. 2010). Es ist außerdem bekannt, dass das Ausmaß der cholinergen Denervierung bei Parkinson-Patienten mit dem Auftreten kognitiver Defizite korreliert (Bohnen et al. 2003, Hilker et al. 2005).

Laut dem Braak-Schema kommt es früh im Verlauf der Synucleinopathien zu einer Schädigung des basalen Vorderhirns, welches sowohl Teile des Riechhirns als auch den cholinergen Nucleus basalis beinhaltet (Braak et al. 2002). Eine Schädigung der cholinergen Vorderhirnstrukturen könnte zu Defiziten der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit führen, da cholinerge Projektionen des basalen Vorderhirns in den Kortex die Verarbeitung sensorischer Eindrücke erleichtern können (Zaborszky et al. 2018).

## **6.7. Visuelle Verarbeitungskapazität als möglicher Prädiktor einer dementiellen Entwicklung bei iRBD-Patienten**

In der vorliegenden TVA-basierten Studie wurde bei iRBD-Patienten eine erhöhte visuelle Wahrnehmungsschwelle identifiziert. Ein vergleichbares Ergebnis wurde, wie bereits erwähnt, in einer früheren Studie an Patienten mit amnestischer MCI und wahrscheinlicher Alzheimer-Erkrankung gefunden. Dort fand sich im Stadium der Demenz eine verringerte Verarbeitungsgeschwindigkeit. Die Geschwindigkeit war mit der Krankheitsdauer assoziiert. Dieser Zusammenhang findet sich ebenso in der vorliegenden Studie bei den iRBD-Patienten. Überdies ist die visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit mit Markern der

Neurodegeneration (Olfaktion und Motorik) assoziiert. Daher lässt sich schlussfolgern, dass es auch im Falle der iRBD-Patienten einen stufenweisen Abbau der visuellen Verarbeitungskapazität geben könnte, der mit einer Erhöhung der Wahrnehmungsschwelle im Stadium der MCI beginnt und sich im Stadium der Demenz auf eine Reduktion von visueller Verarbeitungsgeschwindigkeit und visueller Kurzzeitgedächtnis-Kapazität ausweitet.

Während im Falle der Alzheimer-Demenz dem neurodegenerativen Abbau eine pathologische Akkumulation von Amyloid zugrunde liegt, handelt es sich bei iRBD wahrscheinlich um eine beginnende Synucleinopathie wie Mb. Parkinson oder Demenz mit Lewy-Körperchen.

Bei Demenz mit Lewy-Körperchen konnten eine Hypoperfusion, ein reduzierter Glukosemetabolismus im Bereich des okzipitalen Kortex und eine Veränderung der parieto-okzipitalen weißen Substanz nachgewiesen werden (Walker et al. 2015). Es konnte außerdem eine Atrophie des Kortex parietal, okzipital, frontal, insulär, zingulär und temporal gezeigt werden (Blanc et al. 2015). Jüngst fanden Rahayel et al. (2018) ein ähnliches Atrophiemuster bei Patienten mit iRBD und leichter kognitiver Beeinträchtigung, allerdings ohne eine ausgeprägte Beteiligung des parietalen und okzipitalen Kortex. Die Autoren vermuteten, dass eine Ausweitung auf den parietalen und okzipitalen Kortex die Entwicklung hin zu einer Demenz mit Lewy-Körperchen andeutet, zumal eine Schädigung in diesen Regionen mit kognitiven Defiziten und anderen Markern der Neurodegeneration (Riechstörung, Farbsehstörung, autonome Dysfunktion) korrelierte.

Eine erhöhte visuelle Wahrnehmungsschwelle bei iRBD-Patienten im Stadium der MCI könnte daher Ausdruck einer beginnenden Atrophie visueller Kortexareale sein und die Transformation zu einer Demenz mit Lewy-Körperchen ankündigen.

## **7. Schlussfolgerungen**

Eine frühe Diagnose und differentialdiagnostische Einordnung neurodegenerativer Erkrankungen, insbesondere derer, die mit einer Demenz einhergehen, ist für die Entwicklung neuroprotektiver Therapien von großer Bedeutung. Sobald eine irreversible Schädigung der Neurone eingetreten ist, kann nur noch eine symptomatische Behandlung erfolgen.

Bei Patienten mit idiopathischer RBD, einer Hochrisikogruppe für die Entwicklung einer Synucleinopathie, konnten eine reduzierte visuelle Wahrnehmungsschwelle und eine gestörte visuelle Simultanerfassung nachgewiesen werden, die Ausdruck einer beginnenden Degeneration insbesondere posteriorer kortikaler Hirnareale sein könnten.

Der in der vorliegenden Studie gefundene Zusammenhang einer reduzierten visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit mit einer längeren Erkrankungsdauer, allgemeinen kognitiven Defiziten und anderen Biomarkern einer Synucleinopathie lässt vermuten, dass bei iRBD-Patienten analog zu Patienten mit MCI und Alzheimer-Demenz, ein Abbau der visuellen Verarbeitungskapazität stattfindet, der die Neurodegeneration im Rahmen einer Synucleinopathie abbildet. Die TVA-basierte Untersuchung der visuellen Verarbeitungskapazität könnte in folgenden Studien dazu beitragen, diejenigen iRBD-Patienten die im Verlauf manifest erkranken rascher zu identifizieren.

Longitudinale Studien wären wünschenswert, um zu prüfen, ob bei iRBD-Patienten im Krankheitsverlauf, analog zu MCI und Alzheimer, zu einer erhöhten visuellen Wahrnehmungsschwelle im Sinne eines stadienhaften Abbaus eine Reduktion der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit hinzutritt. Zudem könnten so Aussagen über den prognostischen Wert der in dieser Studie verwendeten Untersuchungen, insbesondere der TVA-basierten Erhebung des Ganzberichtes, getroffen werden.

Die TVA-basierte Untersuchung von iRBD-Patienten hinsichtlich visueller Aufmerksamkeitsleistungen erlaubt erstmals eine besonders spezifische und weitgehend unabhängige Erfassung visuo-kognitiver Defizite bei iRBD-Patienten und kann aufgrund der relativ standardisierten Prozedur nun als Grundlage für weitere Studien dienen.



## **8. Literatur- und Quellenverzeichnis**

- AASM. 2005. International classification of sleep disorders: Diagnostic and Coding Manual. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine.
- Alexopoulos P, Ebert A, Richter-Schmidinger T, Schöll E, Natale B, Aguilar CA, Gourzis P, Weih M, Pernecky R, Diehl-Schmid J, Kneib T, Förstl H, Kurz A, Danek A, Kornhuber J. 2010. Validation of the German Revised Addenbrooke's Cognitive Examination for Detecting Mild Cognitive Impairment, Mild Dementia in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 29 (5):448-456.
- Aurora RN, Zak RS, Maganti RK, Auerbach SH, Casey KR, Chowdhuri S, Karippot A, Ramar K, Kristo DA, Morgenthaler TI. 2010. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *J Clin Sleep Med*, 6 (1):85-95.
- Berankova D, Janousova E, Mrackova M, Eliasova I, Kostalova M, Skutilova S, Rektorova I. 2015. Addenbrooke's Cognitive Examination and Individual Domain Cut-Off Scores for Discriminating between Different Cognitive Subtypes of Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis*, 2015:579417.
- Berg D, Postuma RB, Bloem B, Chan P, Dubois B, Gasser T, Goetz CG, Halliday GM, Hardy J, Lang AE, Litvan I, Marek K, Obeso J, Oertel W, Olanow CW, Poewe W, Stern M, Deuschl G. 2014. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 29 (4):454-462.
- Blanc F, Colloby SJ, Philippi N, de Petigny X, Jung B, Demuynck C, Phillipps C, Anthony P, Thomas A, Bing F, Lamy J, Martin-Hunyadi C, O'Brien JT, Cretin B, McKeith I, Arispach JP, Taylor JP. 2015. Cortical Thickness in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease: A Comparison of Prodromal and Dementia Stages. *PLoS One*, 10 (6):e0127396.
- Boeve BF. 2010. REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann N Y Acad Sci*, 1184:15-54.
- Boeve BF, Silber MH, Saper CB, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE, Benarroch EE, Ahlskog JE, Smith GE, Caselli RC, Tippman-Peikert M, Olson EJ, Lin SC, Young T, Wszolek Z, Schenck CH, Mahowald MW, Castillo PR, Del Tredici K, Braak H.

2007. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain*, 130 (Pt 11):2770-2788.
- Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lin SC, Benarroch EE, Schmeichel AM, Ahlskog JE, Caselli RJ, Jacobson S, Sabbagh M, Adler C, Woodruff B, Beach TG, Iranzo A, Gelpi E, Santamaria J, Tolosa E, Singer C, Mash DC, Luca C, Arnulf I, Duyckaerts C, Schenck CH, Mahowald MW, Dauvilliers Y, Graff-Radford NR, Wszolek ZK, Parisi JE, Dugger B, Murray ME, Dickson DW. 2013. Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Med*, 14 (8):754-762.
- Bohnen NI, Muller ML, Kotagal V, Koeppe RA, Kilbourn MA, Albin RL, Frey KA. 2010. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain*, 133 (Pt 6):1747-1754.
- Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanco LS, Lopresti B, Koeppe RA, Davis JG, Mathis CA, Moore RY, DeKosky ST. 2003. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol*, 60 (12):1745-1748.
- Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. 2004. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*, 318 (1):121-134.
- Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rub U. 2002. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol*, 249 Suppl 3:III/1-5.
- Bublak P, Finke K, Krummenacher J, Preger R, Kyllingsbaek S, Muller HJ, Schneider WX. 2005. Usability of a theory of visual attention (TVA) for parameter-based measurement of attention II: evidence from two patients with frontal or parietal damage. *J Int Neuropsychol Soc*, 11 (7):843-854.
- Bublak P, Redel P, Sorg C, Kurz A, Forstl H, Muller HJ, Schneider WX, Finke K. 2011. Staged decline of visual processing capacity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 32 (7):1219-1230.
- Bundesen C. 1990. A theory of visual attention. *Psychol Rev*, 97 (4):523-547.
- Bundesen C, Habekost T, Kyllingsbaek S. 2005. A neural theory of visual attention: bridging cognition and neurophysiology. *Psychol Rev*, 112 (2):291-328.

- Chen TZ, Xu GJ, Zhou GA, Wang JR, Chan P, Du YF. 2014. Postural sway in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a potential marker of prodromal Parkinson's disease. *Brain Res*, 1559:26-32.
- Cohen J. 1988. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2 Aufl. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates.
- Daum RF, Sekinger B, Kopal G, Lang CJ. 2000. [Olfactory testing with "sniffin' sticks" for clinical diagnosis of Parkinson disease]. *Nervenarzt*, 71 (8):643-650.
- Dauvilliers Y, Postuma RB, Ferini-Strambi L, Arnulf I, Hogl B, Manni R, Miyamoto T, Oertel W, Fantini ML, Puligheddu M, Jennum P, Sonka K, Zucconi M, Leu-Semenescu S, Frauscher B, Terzaghi M, Miyamoto M, Unger M, Desautels A, Wolfson C, Pelletier A, Montplaisir J. 2013. Family history of idiopathic REM behavior disorder: a multicenter case-control study. *Neurology*, 80 (24):2233-2235.
- Duchaine B, Nakayama K. 2006. The Cambridge Face Memory Test: Results for neurologically intact individuals and an investigation of its validity using inverted face stimuli and prosopagnosic participants. *Neuropsychologia*, 44 (4):576-585.
- Duncan J, Bundesen C, Olson A, Humphreys G, Chavda S, Shibuya H. 1999. Systematic analysis of deficits in visual attention. *J Exp Psychol Gen*, 128 (4):450-478.
- Duncan J, Bundesen C, Olson A, Humphreys G, Ward R, Kyllingsbaek S, van Raamsdonk M, Rorden C, Chavda S. 2003. Attentional functions in dorsal and ventral simultanagnosia. *Cogn Neuropsychol*, 20 (8):675-701.
- Fantini ML, Corona A, Clerici S, Ferini-Strambi L. 2005. Aggressive dream content without daytime aggressiveness in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 65 (7):1010-1015.
- Fantini ML, Postuma RB, Montplaisir J, Ferini-Strambi L. 2006. Olfactory deficit in idiopathic rapid eye movements sleep behavior disorder. *Brain Res Bull*, 70 (4-6):386-390.
- Fantini ML, Farini E, Ortelli P, Zucconi M, Manconi M, Cappa S, Ferini-Strambi L. 2011. Longitudinal study of cognitive function in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 34 (5):619-625.
- Ferini-Strambi L, Di Gioia MR, Castronovo V, Oldani A, Zucconi M, Cappa SF. 2004. Neuropsychological assessment in idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD): does the idiopathic form of RBD really exist? *Neurology*, 62 (1):41-45.

- Ferini-Strambi L, Oertel W, Dauvilliers Y, Postuma RB, Marelli S, Iranzo A, Arnulf I, Birgit H, Manni R, Miyamoto T, Fantini ML, Puligheddu M, Jennum P, Sonka K, Santamaria J, Zucconi M, Rancoita PM, Leu-Semenescu S, Frauscher B, Terzaghi M, Miyamoto M, Unger M, Stiasny-Kolster K, Desautels A, Wolfson C, Pelletier A, Montplaisir J. 2014. Autonomic symptoms in idiopathic REM behavior disorder: a multicentre case-control study. *J Neurol*, 261 (6):1112-1118.
- Ferri R, Marelli S, Ferini-Strambi L, Oldani A, Colli F, Schenck CH, Zucconi M. 2013. An observational clinical and video-polysomnographic study of the effects of clonazepam in REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 14 (1):24-29.
- Finke K, Bublak P, Dose M, Muller HJ, Schneider WX. 2006. Parameter-based assessment of spatial and non-spatial attentional deficits in Huntington's disease. *Brain*, 129 (Pt 5):1137-1151.
- Finke K, Bublak P, Krummenacher J, Kyllingsbaek S, Muller HJ, Schneider WX. 2005. Usability of a theory of visual attention (TVA) for parameter-based measurement of attention I: evidence from normal subjects. *J Int Neuropsychol Soc*, 11 (7):832-842.
- Finke K, Schneider WX, Redel P, Dose M, Kerkhoff G, Muller HJ, Bublak P. 2007. The capacity of attention and simultaneous perception of objects: a group study of Huntington's disease patients. *Neuropsychologia*, 45 (14):3272-3284.
- Fraigne JJ, Torontali ZA, Snow MB, Peever JH. 2015. REM Sleep at its Core - Circuits, Neurotransmitters, and Pathophysiology. *Front Neurol*, 6:123.
- Frauscher B, Nomura T, Duerr S, Ehrmann L, Gschliesser V, Wenning GK, Wolf E, Inoue Y, Hogl B, Poewe W. 2012. Investigation of autonomic function in idiopathic REM sleep behavior disorder. *J Neurol*, 259 (6):1056-1061.
- Frauscher B, Jennum P, Ju YE, Postuma RB, Arnulf I, Cohen De Cock V, Dauvilliers Y, Fantini ML, Ferini-Strambi L, Gabelia D, Iranzo A, Leu-Semenescu S, Mitterling T, Miyamoto M, Miyamoto T, Montplaisir JY, Oertel W, Pelletier A, Prunetti P, Puligheddu M, Santamaria J, Sonka K, Unger M, Wolfson C, Zucconi M, Terzaghi M, Hogl B, Mayer G, Manni R. 2014. Comorbidity and medication in REM sleep behavior disorder: a multicenter case-control study. *Neurology*, 82 (12):1076-1079.
- Gagnon J-F, Postuma RB, Mazza S, Doyon J, Montplaisir J. 2006. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *The Lancet Neurology*, 5 (5):424-432.

- Gagnon JF, Bertrand JA, Genier Marchand D. 2012. Cognition in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Front Neurol*, 3:82.
- Gagnon JF, Vendette M, Postuma RB, Desjardins C, Massicotte-Marquez J, Panisset M, Montplaisir J. 2009. Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 66 (1):39-47.
- Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, Belleville S, Brodaty H, Bennett D, Chertkow H, Cummings JL, de Leon M, Feldman H, Ganguli M, Hampel H, Scheltens P, Tierney MC, Whitehouse P, Winblad B. 2006. Mild cognitive impairment. *Lancet*, 367 (9518):1262-1270.
- Genier Marchand D, Montplaisir J, Postuma RB, Rahayel S, Gagnon JF. 2017. Detecting the Cognitive Prodrome of Dementia with Lewy Bodies: A Prospective Study of REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*, 40 (1).
- Grill-Spector K, Kourtzi Z, Kanwisher N. 2001. The lateral occipital complex and its role in object recognition. *Vision Res*, 41 (10-11):1409-1422.
- Habekost T. 2015. Clinical TVA-based studies: a general review. *Front Psychol*, 6:290.
- Habekost T, Starrfelt R. 2009. Visual attention capacity: A review of TVA-based patient studies. *Scandinavian Journal of Psychology*, 50 (1):23-32.
- Hilker R, Thomas AV, Klein JC, Weisenbach S, Kalbe E, Burghaus L, Jacobs AH, Herholz K, Heiss WD. 2005. Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology*, 65 (11):1716-1722.
- Hogl B, Stefani A. 2017. REM sleep behavior disorder (RBD): Update on diagnosis and treatment. *Somnologie (Berl)*, 21 (Suppl 1):1-8.
- Hogl B, Stefani A, Videnovic A. 2018. Idiopathic REM sleep behaviour disorder and neurodegeneration - an update. *Nat Rev Neurol*, 14 (1):40-55.
- Hutchison CW, Nathan PJ, Mrazek L, Stough C. 2001. Cholinergic modulation of speed of early information processing: the effect of donepezil on inspection time. *Psychopharmacology (Berl)*, 155 (4):440-442.
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF, Medicine ftAAoS. 2007. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine.
- Iranzo A, Fernandez-Arcos A, Tolosa E, Serradell M, Molinuevo JL, Valldeoriola F, Gelpi E, Vilaseca I, Sanchez-Valle R, Llado A, Gaig C, Santamaria J. 2014.

- Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One*, 9 (2):e89741.
- Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, Molinuevo JL, Valldeoriola F, Serradell M, Sanchez-Valle R, Vilaseca I, Lomena F, Vilas D, Llado A, Gaig C, Santamaria J. 2013. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *Lancet Neurol*, 12 (5):443-453.
- Jego S, Glasgow SD, Herrera CG, Ekstrand M, Reed SJ, Boyce R, Friedman J, Burdakov D, Adamantidis AR. 2013. Optogenetic identification of a rapid-eye-movement (REM) sleep modulatory circuit in the hypothalamus. *Nat Neurosci*, 16 (11):1637-1643.
- Ju YE, Larson-Prior L, Duntley S. 2011. Changing demographics in REM sleep behavior disorder: possible effect of autoimmunity and antidepressants. *Sleep Med*, 12 (3):278-283.
- Kang SH, Yoon IY, Lee SD, Han JW, Kim TH, Kim KW. 2013. REM sleep behavior disorder in the Korean elderly population: prevalence and clinical characteristics. *Sleep*, 36 (8):1147-1152.
- Krenzer M, Anaclet C, Vetrivelan R, Wang N, Vong L, Lowell BB, Fuller PM, Lu J. 2011. Brainstem and Spinal Cord Circuitry Regulating REM Sleep and Muscle Atonia. *PLoS One*, 6 (10).
- Kunz D, Bes F. 1999. Melatonin as a therapy in REM sleep behavior disorder patients: an open-labeled pilot study on the possible influence of melatonin on REM-sleep regulation. *Mov Disord*, 14 (3):507-511.
- Kunz D, Mahlberg R. 2010. A two-part, double-blind, placebo-controlled trial of exogenous melatonin in REM sleep behaviour disorder. *J Sleep Res*, 19 (4):591-596.
- Kyllingsbaek S. 2006. Modeling visual attention. *Behav Res Methods*, 38 (1):123-133.
- Lapierre O, Montplaisir J. 1992. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology*, 42 (7):1371-1374.
- Lin FC, Lai CL, Huang P, Liu CK, Hsu CY. 2009. The rapid-eye-movement sleep behavior disorder in Chinese-Taiwanese patients. *Psychiatry Clin Neurosci*, 63 (4):557-562.
- Lloyd R, Tippmann-Peikert M, Slocumb N, Kotagal S. 2012. Characteristics of REM sleep behavior disorder in childhood. *J Clin Sleep Med*, 8 (2):127-131.
- Lu J, Sherman D, Devor M, Saper CB. 2006. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature*, 441 (7093):589-594.

- Luppi PH, Clement O, Valencia Garcia S, Brischoux F, Fort P. 2013. New aspects in the pathophysiology of rapid eye movement sleep behavior disorder: the potential role of glutamate, gamma-aminobutyric acid, and glycine. *Sleep Med*, 14 (8):714-718.
- Macleod AD, Counsell CE. 2010. Timed tests of motor function in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 16 (7):442-446.
- Maia da Silva MN, Millington RS, Bridge H, James-Galton M, Plant GT. 2017. Visual Dysfunction in Posterior Cortical Atrophy. *Front Neurol*, 8:389.
- Marques A, Dujardin K, Boucart M, Pins D, Delliaux M, Defebvre L, Derambure P, Monaca C. 2010. REM sleep behaviour disorder and visuoperceptive dysfunction: a disorder of the ventral visual stream? *J Neurol*, 257 (3):383-391.
- Massicotte-Marquez J, Decary A, Gagnon JF, Vendette M, Mathieu A, Postuma RB, Carrier J, Montplaisir J. 2008. Executive dysfunction and memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 70 (15):1250-1257.
- Mayer G, Rodenbeck A, Geisler P, Schulz H. 2015. Internationale Klassifikation der Schlafstörungen: Übersicht über die Änderungen in der ICSID-3. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*.
- McCarter SJ, Tippmann-Peikert M, Sandness DJ, Flanagan EP, Kantarci K, Boeve BF, Silber MH, St Louis EK. 2015. Neuroimaging-evident lesional pathology associated with REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 16 (12):1502-1510.
- McCarter SJ, Boswell CL, St Louis EK, Dueffert LG, Slocumb N, Boeve BF, Silber MH, Olson EJ, Tippmann-Peikert M. 2013. Treatment outcomes in REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 14 (3):237-242.
- McColgan P, Evans JR, Breen DP, Mason SL, Barker RA, Williams-Gray CH. 2012. Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 27 (9):1173-1177.
- McGrane IR, Leung JG, St Louis EK, Boeve BF. 2015. Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder: a critical review of evidence. *Sleep Med*, 16 (1):19-26.
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz

- JB, Trojanowski JQ, Yamada M. 2005. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 65 (12):1863-1872.
- McKenna D, Peever J. 2017. Degeneration of rapid eye movement sleep circuitry underlies rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord*, 32 (5):636-644.
- Miyamoto T, Miyamoto M, Suzuki K, Nishibayashi M, Iwanami M, Hirata K. 2008. 123I-MIBG cardiac scintigraphy provides clues to the underlying neurodegenerative disorder in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 31 (5):717-723.
- Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, Hirata K, Kobayashi M, Nakamura M, Inoue Y. 2010. Olfactory dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 11 (5):458-461.
- Neitzel J, Ortner M, Haupt M, Redel P, Grimmer T, Yakushev I, Drzezga A, Bublak P, Preul C, Sorg C, Finke K. 2016. Neuro-cognitive mechanisms of simultanagnosia in patients with posterior cortical atrophy. *Brain*, 139 (Pt 12):3267-3280.
- Oertel WH, Depboylu C, Krenzer M, Vadasz D, Ries V, Sixel-Doring F, Mayer G. 2014. [REM sleep behavior disorder as a prodromal stage of alpha-synucleinopathies: symptoms, epidemiology, pathophysiology, diagnosis and therapy]. *Nervenarzt*, 85 (1):19-25.
- Ohayon MM, Caulet M, Priest RG. 1997. Violent behavior during sleep. *J Clin Psychiatry*, 58 (8):369-376; quiz 377.
- Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. 2000. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain*, 123 ( Pt 2):331-339.
- Oswald WD, Fleischmann UM. 1999. Nürnberger-Alters-Inventar : (NAI) ; NAI-Testmanual und -Textband Göttingen: Hogrefe, Verl. für Psychologie.
- Plazzi G, Corsini R, Provini F, Pierangeli G, Martinelli P, Montagna P, Lugaresi E, Cortelli P. 1997. REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology*, 48 (4):1094-1097.
- Plomhause L, Dujardin K, Boucart M, Herlin V, Defebvre L, Derambure P, Monaca Charley C. 2014. Impaired visual perception in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neuropsychology*, 28 (3):388-393.
- Poryazova R, Oberholzer M, Baumann CR, Bassetti CL. 2013. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a questionnaire-based survey. *J Clin Sleep Med*, 9 (1):55-59a.



- Postuma RB, Gagnon JF, Montplaisir J. 2013. Rapid eye movement sleep behavior disorder as a biomarker for neurodegeneration: the past 10 years. *Sleep Med*, 14 (8):763-767.
- Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. 2006. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 66 (6):845-851.
- Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Desjardins C, Montplaisir JY. 2011. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol*, 69 (5):811-818.
- Postuma RB, Lang AE, Gagnon JF, Pelletier A, Montplaisir JY. 2012a. How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain*, 135 (Pt 6):1860-1870.
- Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. 2009. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 72 (15):1296-1300.
- Postuma RB, Bertrand JA, Montplaisir J, Desjardins C, Vendette M, Rios Romenets S, Panisset M, Gagnon JF. 2012b. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord*, 27 (6):720-726.
- Postuma RB, Iranzo A, Hu M, Hogl B, Boeve BF, Manni R, Oertel WH, Arnulf I, Ferini-Strambi L, Puligheddu M, Antelmi E, Cochen De Cock V, Arnaldi D, Mollenhauer B, Videnovic A, Sonka K, Jung KY, Kunz D, Dauvilliers Y, Provini F, Lewis SJ, Buskova J, Pavlova M, Heidebreder A, Montplaisir JY, Santamaria J, Barber TR, Stefani A, St Louis EK, Terzaghi M, Janzen A, Leu-Semenescu S, Plazzi G, Nobili F, Sixel-Doering F, Dusek P, Bes F, Cortelli P, Ehgoetz Martens K, Gagnon JF, Gaig C, Zucconi M, Trenkwalder C, Gan-Or Z, Lo C, Rolinski M, Mahlkecht P, Holzkecht E, Boeve AR, Teigen LN, Toscano G, Mayer G, Morbelli S, Dawson B, Pelletier A. 2019. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain*, 142 (3):744-759.
- Pujol M, Pujol J, Alonso T, Fuentes A, Pallerola M, Freixenet J, Barbe F, Salamero M, Santamaria J, Iranzo A. 2017. Idiopathic REM sleep behavior disorder in the elderly Spanish community: a primary care center study with a two-stage design using video-polysomnography. *Sleep Med*, 40:116-121.

- Rahayel S, Postuma RB, Montplaisir J, Genier Marchand D, Escudier F, Gaubert M, Bourgouin PA, Carrier J, Monchi O, Joubert S, Blanc F, Gagnon JF. 2018. Cortical and subcortical gray matter bases of cognitive deficits in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 90 (20):e1759-e1770.
- Roelfsema PR. 2006. Cortical algorithms for perceptual grouping. *Annu Rev Neurosci*, 29:203-227.
- Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, Launer L, White LR. 2008. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 63 (2):167-173.
- Ruiz-Rizzo AL, Bublak P, Redel P, Grimmer T, Muller HJ, Sorg C, Finke K. 2017. Simultaneous object perception deficits are related to reduced visual processing speed in amnesic mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 55:132-142.
- Sasai T, Matsuura M, Inoue Y. 2013. Electroencephalographic findings related with mild cognitive impairment in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep*, 36 (12):1893-1899.
- Schenck CH, Mahowald MW. 1990. Polysomnographic, neurologic, psychiatric, and clinical outcome report on 70 consecutive cases with REM sleep behavior disorder (RBD): sustained clonazepam efficacy in 89.5% of 57 treated patients. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 57 (Supplement):S-9-S-23.
- Schenck CH, Mahowald MW. 1992. Motor dyscontrol in narcolepsy: rapid-eye-movement (REM) sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. *Ann Neurol*, 32 (1):3-10.
- Schenck CH, Hurwitz TD, Mahowald MW. 1993. Symposium: Normal and abnormal REM sleep regulation: REM sleep behaviour disorder: an update on a series of 96 patients and a review of the world literature. *J Sleep Res*, 2 (4):224-231.
- Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. 2013. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med*, 14 (8):744-748.
- Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. 1986. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep*, 9 (2):293-308.

- Schenck CH, Lee SA, Bornemann MA, Mahowald MW. 2009. Potentially lethal behaviors associated with rapid eye movement sleep behavior disorder: review of the literature and forensic implications. *J Forensic Sci*, 54 (6):1475-1484.
- Siegel JM. 2010. REM Sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, Hrsg. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 5 Aufl. St. Louis: Elsevier Saunders, 92-111.
- Sixel-Doring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C. 2011. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology*, 77 (11):1048-1054.
- Sperling G. 1960. The information available in brief visual presentations. *Psychological Monographs*, 74 (498 Ganze Ausgabe):129.
- Sturm W, Willmes K, Horn W. 1993. *Leistungsprüfsystem für 50-90jährige (LPS50+)*. Göttingen: Hogerfe Verlag für Psychologie.
- Terzaghi M, Zucchella C, Rustioni V, Sinforiani E, Manni R. 2013a. Cognitive performances and mild cognitive impairment in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: results of a longitudinal follow-up study. *Sleep*, 36 (10):1527-1532.
- Terzaghi M, Sinforiani E, Zucchella C, Zambrelli E, Pasotti C, Rustioni V, Manni R. 2008. Cognitive performance in REM sleep behaviour disorder: a possible early marker of neurodegenerative disease? *Sleep Med*, 9 (4):343-351.
- Terzaghi M, Arnaldi D, Rizzetti MC, Minafra B, Cremascoli R, Rustioni V, Zangaglia R, Pasotti C, Sinforiani E, Pacchetti C, Manni R. 2013b. Analysis of video-polysomnographic sleep findings in dementia with Lewy bodies. *Mov Disord*, 28 (10):1416-1423.
- Tippmann-Peikert M, Boeve BF, Keegan BM. 2006. REM sleep behavior disorder initiated by acute brainstem multiple sclerosis. *Neurology*, 66 (8):1277-1279.
- Valencia Garcia S, Brischoux F, Clement O, Libourel PA, Arthaud S, Lazarus M, Luppi PH, Fort P. 2018. Ventromedial medulla inhibitory neuron inactivation induces REM sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. *Nat Commun*, 9 (1):504.
- Van Dort CJ, Zachs DP, Kenny JD, Zheng S, Goldblum RR, Gelwan NA, Ramos DM, Nolan MA, Wang K, Weng FJ, Lin Y, Wilson MA, Brown EN. 2015. Optogenetic activation of cholinergic neurons in the PPT or LDT induces REM sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112 (2):584-589.

- Vendette M, Montplaisir J, Gosselin N, Soucy JP, Postuma RB, Dang-Vu TT, Gagnon JF. 2012. Brain perfusion anomalies in rapid eye movement sleep behavior disorder with mild cognitive impairment. *Mov Disord*, 27 (10):1255-1261.
- Vetrivelan R, Fuller PM, Tong Q, Lu J. 2009. Medullary circuitry regulating rapid eye movement sleep and motor atonia. *J Neurosci*, 29 (29):9361-9369.
- Vetrugno R, Provini F, Cortelli P, Plazzi G, Lotti EM, Pierangeli G, Canali C, Montagna P. 2004. Sleep disorders in multiple system atrophy: a correlative video-polysomnographic study. *Sleep Med*, 5 (1):21-30.
- Von Wright JM. 1968. Selection in visual immediate memory. *Q J Exp Psychol*, 20 (1):62-68.
- Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. 2015. Lewy body dementias. *Lancet*, 386 (10004):1683-1697.
- Weng FJ, Williams RH, Hawryluk JM, Lu J, Scammell TE, Saper CB, Arrigoni E. 2014. Carbachol excites sublaterodorsal nucleus neurons projecting to the spinal cord. *J Physiol*, 592 (Pt 7):1601-1617.
- Wing YK, Lam SP, Li SX, Yu MW, Fong SY, Tsoh JM, Ho CK, Lam VK. 2008. REM sleep behaviour disorder in Hong Kong Chinese: clinical outcome and gender comparison. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79 (12):1415-1416.
- Winkelman JW, James L. 2004. Serotonergic antidepressants are associated with REM sleep without atonia. *Sleep*, 27 (2):317-321.
- Xi Z, Luning W. 2009. REM sleep behavior disorder in a patient with pontine stroke. *Sleep Med*, 10 (1):143-146.
- Ylikoski A, Martikainen K, Partinen M. 2014. Parasomnias and isolated sleep symptoms in Parkinson's disease: A questionnaire study on 661 patients. *J Neurol Sci*, 346 (1-2):204-208.
- Zaborszky L, Gombkoto P, Varsanyi P, Gielow MR, Poe G, Role LW, Ananth M, Rajebhosale P, Talmage DA, Hasselmo ME, Dannenberg H, Minces VH, Chiba AA. 2018. Specific Basal Forebrain-Cortical Cholinergic Circuits Coordinate Cognitive Operations. *J Neurosci*, 38 (44):9446-9458.
- Zhou J, Zhang J, Du L, Li Z, Li Y, Lei F, Wing YK, Kushida CA, Zhou D, Tang X. 2014. Characteristics of early- and late-onset rapid eye movement sleep behavior disorder in China: a case-control study. *Sleep Med*, 15 (6):654-660.

## 9. Anhang

### Demografische Daten der Stichprobe zur Prüfung der Olfaktion

*Tabelle 11 im Anhang. Demografische Daten der Stichprobe zur Prüfung der Olfaktion*

	<b>iRBD (n = 15)</b>	<b>GK (n = 15)</b>	<b>P≤</b>
<b>Geschlecht (n)</b>			
<b>m : w</b>	12 : 3	12 : 3	1
<b>Alter (y, mean)</b>	70,4 (5,2)	68,1 (8,1)	0,36
<b>Erkrankungsdauer (y, mean)</b>	8 (5,2)	-	-
<b>Bildungsgrad (n)</b>			
<b>Volksschule/Mittlere Reife/Abitur</b>	4 / 6 / 5	1 / 4 / 10	0,15
<b>Händigkeit (n)</b>			
<b>rechts / links</b>	12 / 3	14 / 1	0,22

**Anmerkungen zu Tab. 11:** Standardabweichung in runden Klammern. iRBD: Gruppe der iRBD-Patienten. GK: Gruppe der gesunden Kontrollpersonen. P: p-Wert. Signifikanzniveau <0,05. m: männlich, w: weiblich, y: Jahre, mean: Mittelwert.

### Demografische Daten der Stichprobe zur Prüfung der Motorik

*Tabelle 12 im Anhang. Demografische Daten der Stichprobe zur Prüfung der Motorik*

	<b>iRBD (n = 13)</b>	<b>GK (n = 16)</b>	<b>P≤</b>
<b>Geschlecht (n)</b>			
<b>m : w</b>	11 : 2	12 : 4	0,66
<b>Alter (y, mean)</b>	70,9 (4,3)	67,4 (8,3)	0,17
<b>Erkrankungsdauer (y, mean)</b>	8,4 (5,0)	-	-
<b>Bildungsgrad (n)</b>			
<b>Volksschule/Mittlere Reife/Abitur</b>	4 / 5 / 4	1 / 5 / 10	0,17
<b>Händigkeit (n)</b>			
<b>rechts / links</b>	10 / 3	15 / 1	0,09

**Anmerkungen zu Tab. 12:** Standardabweichung in runden Klammern. iRBD: Gruppe der iRBD-Patienten. GK: Gruppe der gesunden Kontrollpersonen. P: p-Wert. Signifikanzniveau <0,05. m: männlich, w: weiblich, y: Jahre, mean: Mittelwert.

# Addenbrooke' s Cognitive Examination-Revised

<b>ADDENBROOKE'S COGNITIVE EXAMINATION – ACE-R</b> <i>Deutsche Version 2007</i>						
Name:	Ausbildungsjahre:					
Geburtsdatum:	Datum der Untersuchung: __/__/__					
Aufnahme-Nummer:	Untersucher:					
<b>Orientierung</b>						
• Fragen Sie nach:	Wochentag	Datum	Monat	Jahr	Jahreszeit	[Score 0-5] <input type="text"/>
(Antwort notieren!)	_____	_____	_____	_____	_____	
• Fragen Sie nach:	Institution	Etage	Stadt	Bundesland	Staat	[Score 0-5] <input type="text"/>
	_____	_____	_____	_____	_____	<b>A + O</b>
<b>Kurzzeitgedächtnis und Enkodierung</b>						
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sagen Sie dem Patienten: <b>"Ich werde Ihnen jetzt drei Begriffe vorgeben und möchte Sie bitten, diese anschließend zu wiederholen"</b>. Sprechen Sie laut: <b>"Zitrone, Schlüssel, Ball"</b>. Anschließend fordern Sie den Probanden zur Wiedergabe auf.</li> <li>• Bewerten Sie nur beim ersten Versuch jede korrekte Antwort mit einem Punkt. Falls der Score &lt; 3 ist, wiederholen Sie alle drei Wörter, bis der Proband sie alle korrekt wiedergeben kann (max. dreimal).</li> <li>• Sagen Sie dem Patienten: <b>"Bitte merken Sie sich diese drei Wörter, ich werde Sie später nochmals danach fragen"</b>.</li> </ul>						[Score 0-3] <input type="text"/>
						<b>A + O</b>
<b>Aufmerksamkeit und Konzentration</b>						
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fordern Sie den Patienten auf: <b>"Ziehen Sie bitte 7 von 100 ab"</b>. Nachdem der Patient geantwortet hat, bitten Sie ihn: <b>"Rechnen Sie jetzt weiter, indem Sie immer 7 abziehen. Also: (genanntes Ergebnis) minus 7 ist gleich ... ?"</b></li> <li>• Bewerten Sie nur korrekte Rechnungen mit einem Punkt. Sollten Fehler auftreten, werden diese nicht korrigiert, sondern es wird für die folgende Rechnung wieder ein Punkt vergeben, falls korrekt 7 subtrahiert wurden (z.B. 93 – 84 – 77 – 70 – 63 wird mit 4 Punkten bewertet).</li> <li>• Wenn der Patient nicht von allein weiter rechnet wird die nächste Aufgabe gestellt: <b>"(zuletzt genanntes Ergebnis) minus 7 ist gleich ... ?"</b> Beenden Sie die Aufgabe nach 5 Subtraktionen (korrekt: 93 – 86 – 79 – 72 – 65)</li> <li>• Falls eine Gesamtpunktzahl von 5 nicht erreicht wurde, fordern Sie den Patienten auf: <b>"Buchstabieren Sie bitte das Wort RADIO"</b>. Danach fordern sie ihn auf: <b>"Jetzt buchstabieren Sie das Wort RADIO bitte rückwärts"</b>.</li> <li>• Die Anzahl der richtig platzierten Buchstaben („0-I-D-A-R“) ergibt den Punktwert.</li> <li>• Gewertet (und in die rechte Spalte eingetragen) wird nur der höhere Wert aus diesen zwei Teilaufgaben, d.h. entweder Subtraktionsaufgabe oder Buchstabieraufgabe...</li> </ul>						[Score 0-5] <input type="text"/>
						<b>A + O</b>
<b>Gedächtnis - Abruf</b>						
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragen Sie den Patienten: <b>"Welches sind die drei Wörter, die Sie sich vorher merken sollten?"</b>. Notieren Sie hier: _____</li> </ul>						[Score 0-3] <input type="text"/>
						<b>Gedächtnis</b>

Gedächtnis - Neugedächtnis			
<ul style="list-style-type: none"> <li>„Ich werde Ihnen einen Name und eine Adresse vorlesen und möchte Sie bitten, diese anschließend zu wiederholen. Wir werden das dreimal machen, so dass Sie den Namen und die Adresse lernen können. Später werde ich Sie nochmal danach fragen.“ Lesen Sie jetzt folgenden Namen und Adresse laut vor.</li> <li>Bewerten Sie jeden korrekt wiedergegebenen Bestandteil des <u>dritten Versuchs</u> mit einem Punkt</li> <li>Nach dem dritten Abruf sagen Sie dem Patienten: „<b>Bitte merken Sie sich diesen Namen und diese Adresse; ich werde später nochmal danach fragen</b>“.</li> </ul>			[Score 0 – 7] <input type="text"/>
<b>Gedächtnis</b>			
	1. Versuch	2. Versuch	3. Versuch
Martin Matzke Frauen-Straße 24 Spremberg Brandenburg	- - - - - - -	- - - - - - -	- - - - - - -

Gedächtnis - Semantisches Altgedächtnis	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wie heißt der jetzige Bundeskanzler? _____</li> <li>Wie heißt der vorherige Bundeskanzler? _____</li> <li>Wie heißt der jetzige Präsident der USA? _____</li> <li>Wie hieß der Präsident der USA, der ermordet wurde? _____</li> </ul>	[Score 0 – 4] <input type="text"/>
<b>Gedächtnis</b>	

Wortflüssigkeit - Buchstabe 'P' und Tiere				
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Buchstabe</b> Fordern Sie den Probanden auf: „Nennen Sie mir bitte so viele Wörter wie möglich, die mit „P“ anfangen. Namen und Städte sind hierbei nicht erlaubt. Sie haben eine Minute Zeit“.</li> <li>Schreiben Sie alle Antworten auf. Markieren Sie Fehler (Regelbrüche, z.B. Wörter, die nicht mit P beginnen, Namen oder Städte) und Wiederholungen. Zählen Sie nur korrekte einmalig genannte Wörter.</li> </ul>			[Score 0 – 7] <input type="text"/>	
			<b>Flüssigkeit</b>	
			>17	7
			14-17	6
			11-13	5
			8-10	4
			6-7	3
			4-5	2
			2-3	1
			<2	0
			Summe	korrigierter Score

<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Tiere</b> Fordern Sie den Patienten nun auf: „Jetzt nennen Sie mir bitte so viele Tiere wie Ihnen einfallen. Der Anfangsbuchstabe spielt dabei keine Rolle. Sie haben wieder eine Minute Zeit“.</li> <li>Schreiben Sie alle Antworten auf. Markieren Sie Fehler und Wiederholungen. Zählen Sie nur korrekte einmalige Nennungen.</li> </ul>			[Score 0 – 7] <input type="text"/>	
			<b>Flüssigkeit</b>	
			>21	7
			17-21	6
			14-16	5
			11-13	4
			9-10	3
			7-8	2
			5-6	1
			<5	0
			Summe	Korrigierter Score

<b>Sprache - Sprachverständnis</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeigen Sie dem Probanden die folgende Instruktion und sagen Sie ihm: „<b>Lesen Sie bitte, was auf diesem Blatt steht und führen Sie es aus</b>“.</li> </ul>	[Score 0-1] <input type="checkbox"/> Sprache

# Schließen Sie Ihre Augen

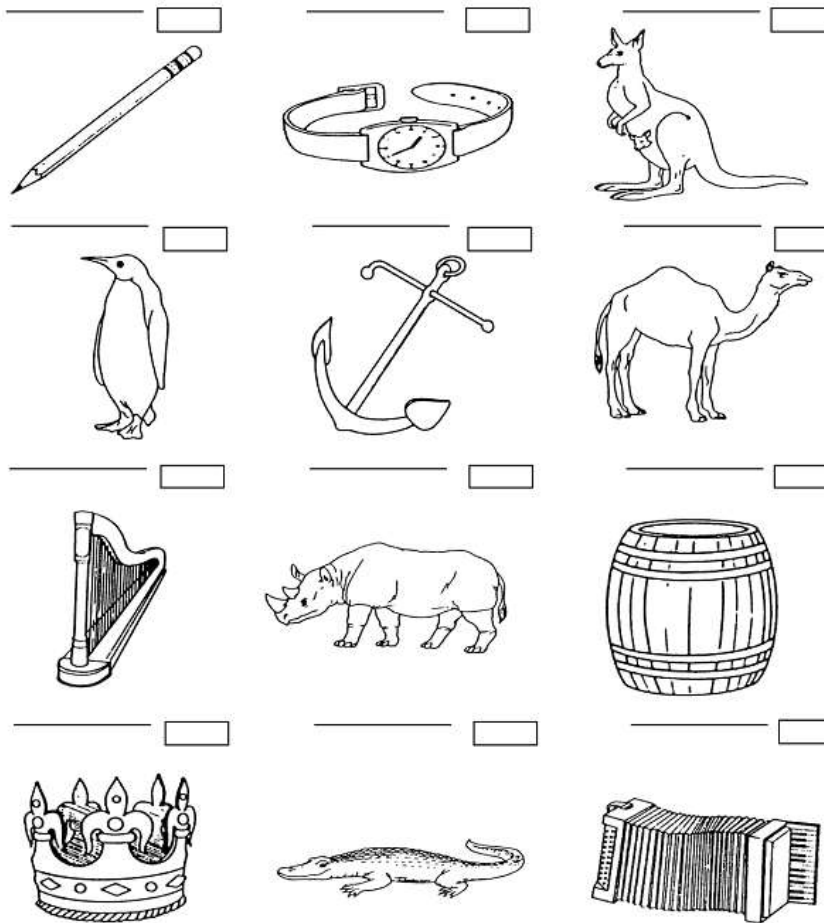
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sprachverständnis (3-Stufen): „<b>Ich werde Ihnen ein Blatt Papier geben. Nehmen Sie dieses Papier mit der rechten Hand entgegen, falten Sie es mit beiden Händen einmal in der Mitte und legen Sie es dann auf den Boden</b>“.</li> </ul>	[Score 0-3] <input type="checkbox"/> Sprache
<b>Sprache - Schreiben</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fordern Sie den Patienten auf: „<b>Schreiben Sie bitte einen vollständigen Satz auf dieses Blatt Papier</b>“. Falls der Patient zögert, schlagen Sie ihm ein mögliches Thema vor z. B. das Wetter oder eine Reise.</li> <li>• Geben Sie einen Punkt, wenn der Satz ein Subjekt und ein Verb hat und einen Sinn ergibt.</li> </ul>	[Score 0-1] <input type="checkbox"/> Sprache

<b>Sprache - Nachsprechen</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fordern Sie den Probanden auf: „<b>Wiederholen Sie bitte die folgenden Wörter</b>“: „<b>Hippopotamus</b>“; „<b>Exzentrizität</b>“; „<b>Unverhältnismäßigkeit</b>“; „<b>Verantwortungslosigkeit</b>“</li> <li>• Bewerten Sie den Versuch mit 2 Punkten, wenn alle Wörter korrekt wiederholt wurden, mit 1 Punkt, wenn 3 Wörter korrekt wiederholt wurden und mit 0 Punkten, wenn 2 Wörter oder weniger richtig wiederholt wurden.</li> </ul>	[Score 0-2] <input type="checkbox"/> Sprache
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fordern Sie den Probanden auf: „<b>Wiederholen Sie bitte die folgenden Wörter</b>“: „<b>oberhalb, außerhalb und unterhalb</b>“</li> </ul>	[Score 0-1] <input type="checkbox"/> Sprache
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fordern Sie den Probanden auf: „<b>Wiederholen Sie bitte die folgende Äußerung</b>“: <b>Bitte kein Wenn und Aber</b>“.</li> </ul>	[Score 0-1] <input type="checkbox"/>



**Sprache - Benennen**

- Zeigen dem Probanden die folgenden 10 Zeichnungen und fordern Sie ihn auf, die abgebildeten Gegenstände zu benennen



[Score 0-2]  
Bleistift +  
Armbanduhr

Sprache

[Score 0-10]

Sprache

**Sprache - Sprachverständnis**

- Fordern Sie den Patienten auf, die folgenden Bilder zu zeigen, indem Sie sagen:

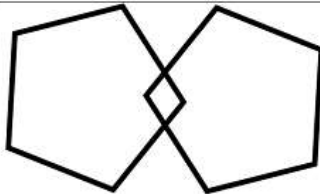
- Zeigen Sie etwas, was zur Monarchie gehört.
- Zeigen Sie ein Beuteltier.
- Zeigen Sie etwas aus der Antarktis.
- Zeigen Sie etwas mit Bezug zur Schifffahrt.

[Score 0-4]

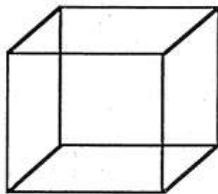
Sprache

<b>Sprache - Lesen</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>Sagen Sie dem Probanden: „Lesen Sie diese Wörter laut vor“ und zeigen Sie ihm die folgenden Wörter</li></ul>	[Score 0-1] <input type="text"/>
<b>Sicht Glas Floß Jeans Blamage</b>	
Geben Sie 1 Punkt, falls alle Wörter korrekt vorgelesen wurden	

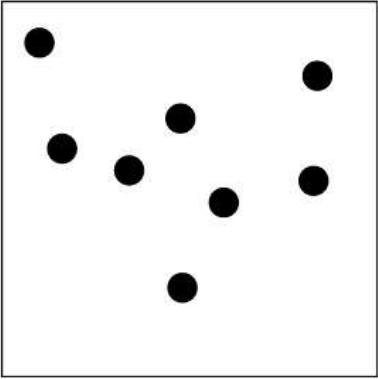
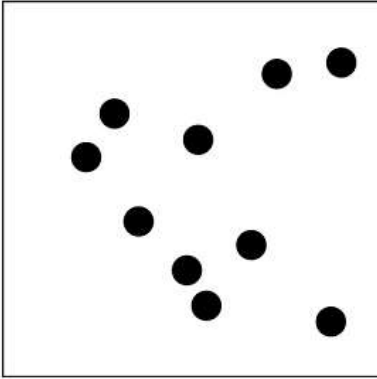
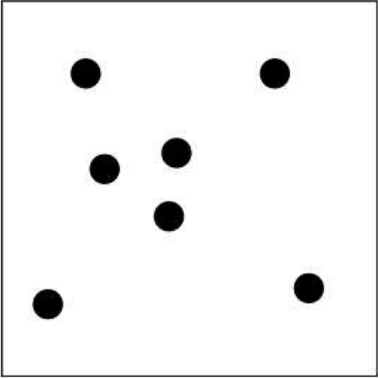
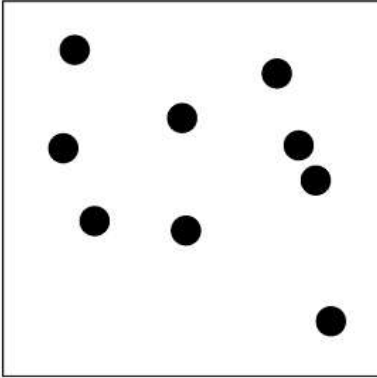
<b>Visuell-räumliche Fähigkeiten</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>Überlappende Fünfecke: Zeigen Sie dem Probanden die folgende Figur und bitten Sie ihn: „Zeichnen Sie diese Figur direkt daneben ab“.</li></ul>	[Score 0-1] <input type="text"/>
<b>Visuell-räumlich</b>	

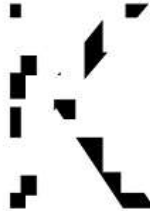


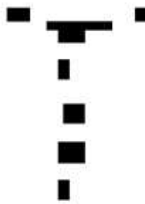


<ul style="list-style-type: none"><li>Würfel: Zeigen Sie dem Probanden die folgende Figur und bitten Sie ihn: „Bitte zeichnen Sie den Würfel direkt daneben ab“.</li></ul>	[Score 0-2] <input type="text"/>
<b>Visuell-räumlich</b>	



<ul style="list-style-type: none"><li>Uhrentest: <b>Bitte zeichnen Sie ein Uhrenziffernblatt mit allen Zahlen und Zeigern. Ihre Uhr soll die Uhrzeit „Zehn nach Fünf“ zeigen.</b></li><li>(Zeichnen eines korrekten Kreises: 1 Punkt; korrekte Ziffern: 2 Punkte, Einzeichnen der korrekten Uhrzeit: 2 Punkte)</li></ul>	[Score 0-5] <input type="text"/>
<b>Visuell-räumlich</b>	

Wahrnehmungsleistung	
<ul style="list-style-type: none"><li>Fordern Sie den Probanden auf: „Bitte zählen Sie die Punkte, ohne auf sie zu zeigen“.</li></ul>	[Score 0-4] <input type="text"/> Visuell-räumlich
<input type="text"/>	<input type="text"/>
	
<input type="text"/>	<input type="text"/>
	

Wahrnehmungsleistung	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fordern Sie den Probanden auf: „Können Sie die Buchstaben erkennen?“</li> </ul>	[Score 0-4] <input type="text"/>
Visuell-räumlich	
<input type="text"/>	<input type="text"/>
	
<input type="text"/>	<input type="text"/>
	

Gedächtnis - Abruf	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fordern Sie den Patienten auf: „Bitte erinnern Sie sich noch mal an den Namen und die Adresse, die Sie sich zu Beginn der Untersuchung eingeprägt haben. Was wissen Sie noch davon?“</li> </ul>	[Score 0-7] <input type="text"/>
Martin Matzke Frauen-Straße 24 Spremberg Brandenburg	- - - - - - -
Gedächtnis	

Gedächtnis - Wiedererkennen																										
<ul style="list-style-type: none"> <li>Falls alle Bestandteile korrekt abgerufen wurden, bewerten Sie die Wiedererkennungseistung mit 5 Punkten und lassen Sie diesen Untertest aus.</li> <li>Falls es dem Probanden nicht gelang, alle 7 Items zu nennen, markieren Sie zunächst die korrekt erinnerten Items (in der folgenden Tabelle fett) und bewerten diese ganz rechts in der Tabelle mit einem Punkt. Dann prüfen Sie die nicht (vollständig) erinnerten Items, indem Sie sagen: „Ich werde Ihnen ein bisschen helfen: War der Name X, Y oder Z?“ und so weiter. Jedes korrekt wiedererkannte Item wird in der rechten Spalte mit einem Punkt bewertet.</li> </ul>	[Score 0-5] <input type="text"/>																									
Gedächtnis																										
<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Martin Mester</td> <td><b>Martin Matzke</b></td> <td>Merten Matzke</td> <td></td> <td>abgerufen</td> </tr> <tr> <td><b>Frauen-Straße</b></td> <td>Keller-Straße</td> <td>Blumen-Straße</td> <td></td> <td>abgerufen</td> </tr> <tr> <td>42</td> <td>28</td> <td><b>24</b></td> <td></td> <td>abgerufen</td> </tr> <tr> <td><b>Spremberg</b></td> <td>Sneeberg</td> <td>Roethenberg</td> <td></td> <td>abgerufen</td> </tr> <tr> <td>Sachsen</td> <td><b>Brandenburg</b></td> <td>Bayern</td> <td></td> <td>abgerufen</td> </tr> </tbody> </table>	Martin Mester	<b>Martin Matzke</b>	Merten Matzke		abgerufen	<b>Frauen-Straße</b>	Keller-Straße	Blumen-Straße		abgerufen	42	28	<b>24</b>		abgerufen	<b>Spremberg</b>	Sneeberg	Roethenberg		abgerufen	Sachsen	<b>Brandenburg</b>	Bayern		abgerufen	
Martin Mester	<b>Martin Matzke</b>	Merten Matzke		abgerufen																						
<b>Frauen-Straße</b>	Keller-Straße	Blumen-Straße		abgerufen																						
42	28	<b>24</b>		abgerufen																						
<b>Spremberg</b>	Sneeberg	Roethenberg		abgerufen																						
Sachsen	<b>Brandenburg</b>	Bayern		abgerufen																						

<b>Gesamte erreichte Punktzahl:</b>	<b>MMSE</b>	/30
	<b>ACE-R</b>	/100
<b>Erreichte Punktzahl in den einzelnen Domänen:</b>	<b>Aufmerksamkeit und Orientierung</b>	/18
	<b>Gedächtnis</b>	/26
	<b>Flüssigkeit</b>	/14
	<b>Sprache</b>	/26
	<b>Visuell-räumliche Fähigkeiten</b>	/16

Abbildung 7 ACE-R

### LPS50+-Subtest 3

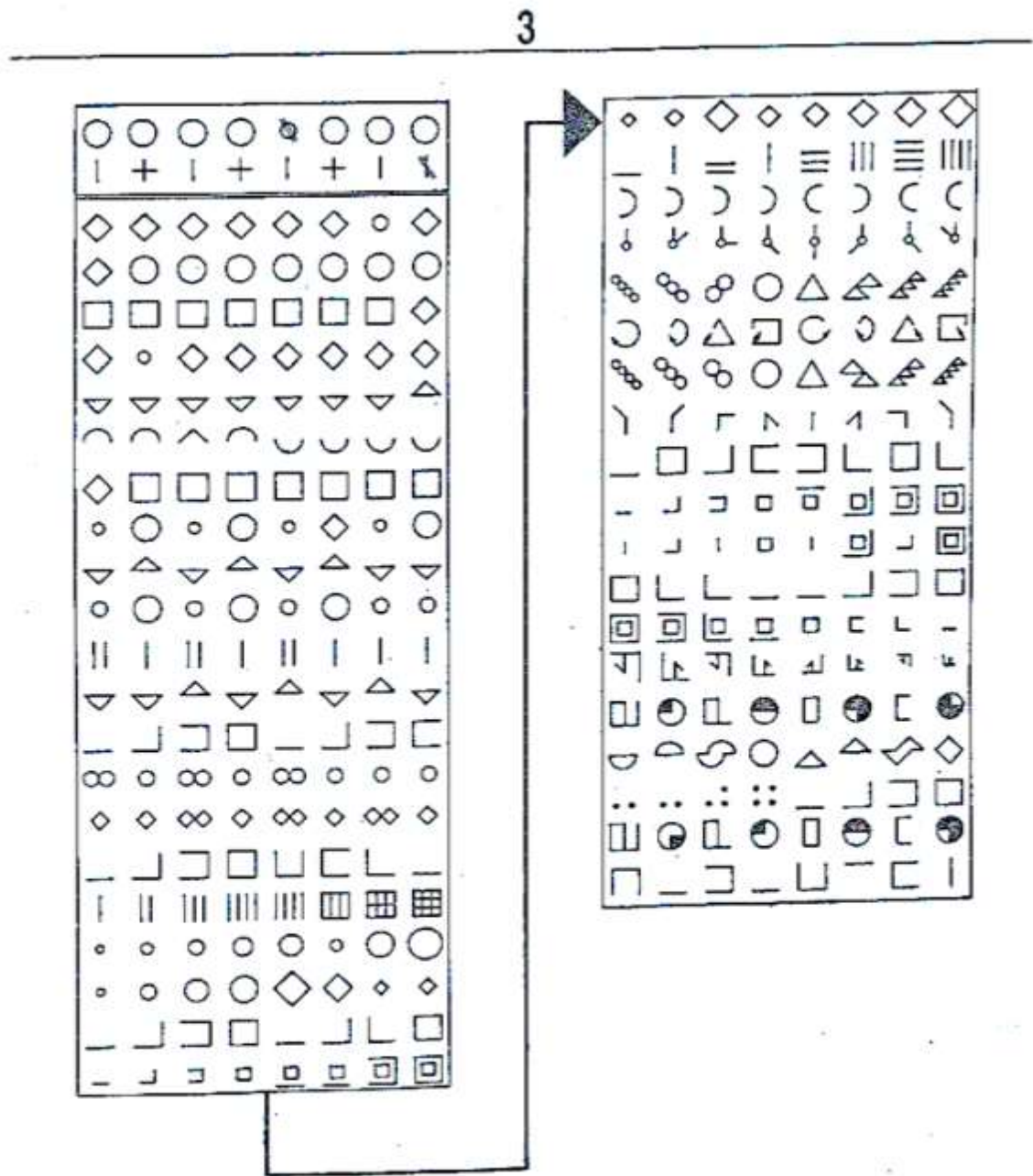


Abbildung 8 LPS50+-Subtest 3

### LPS50+-Subtest 10

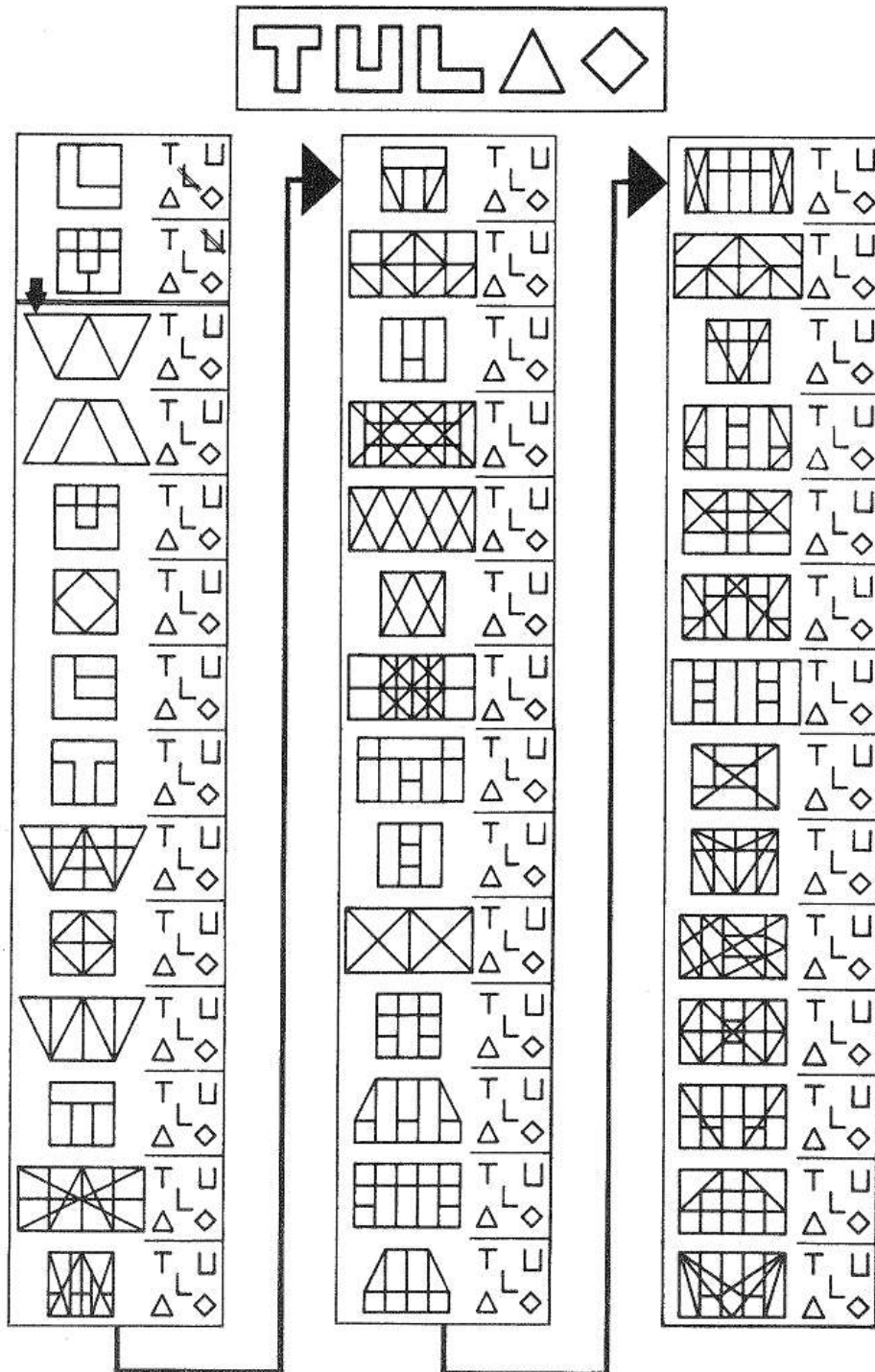


Abbildung 9 LPS50+-Subtest 10

LPS50+-Subtest 11

A

11

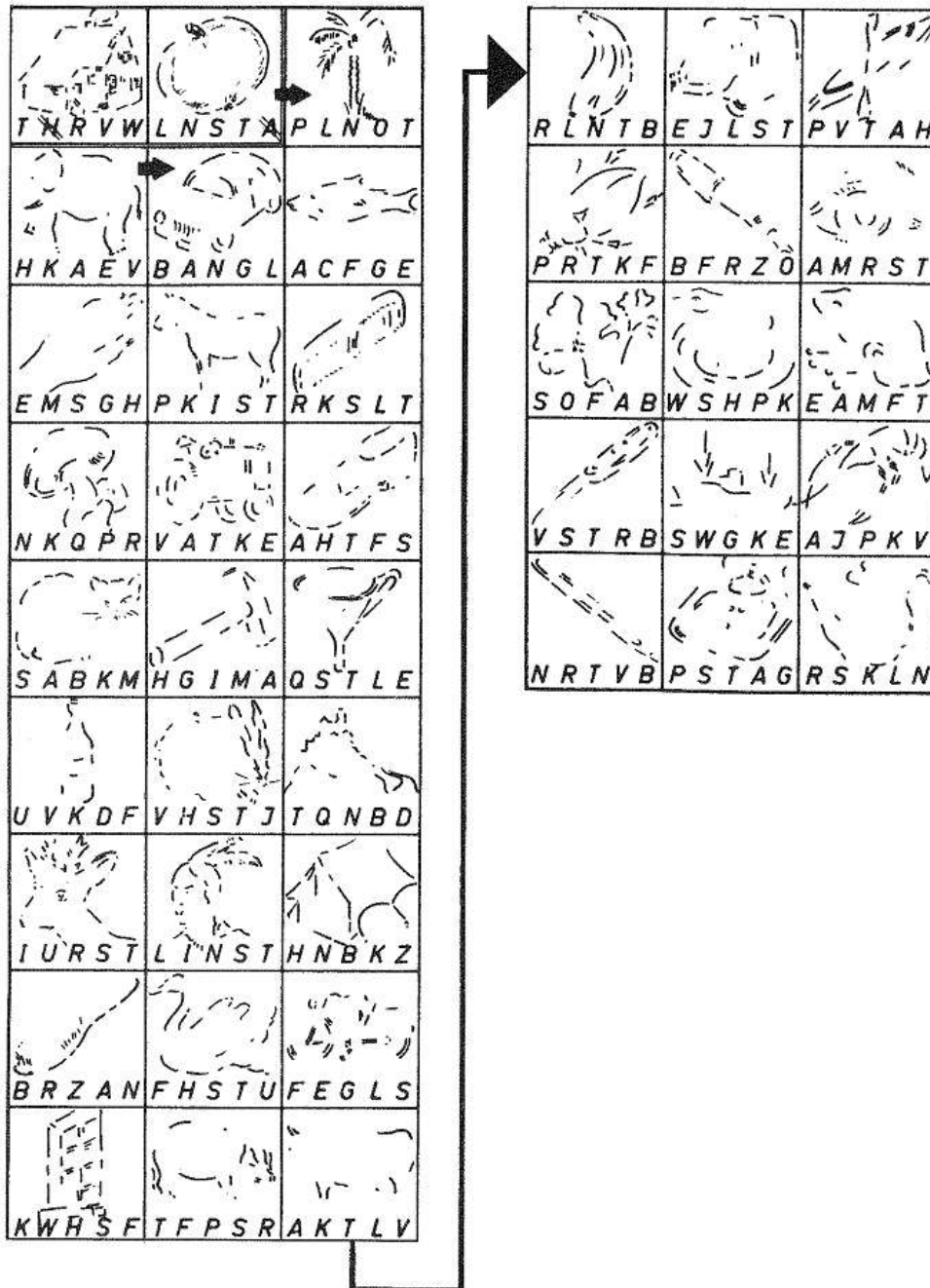


Abbildung 10 LPS50+-Subtest 11

## LPS50+- Subtest 12

A

12

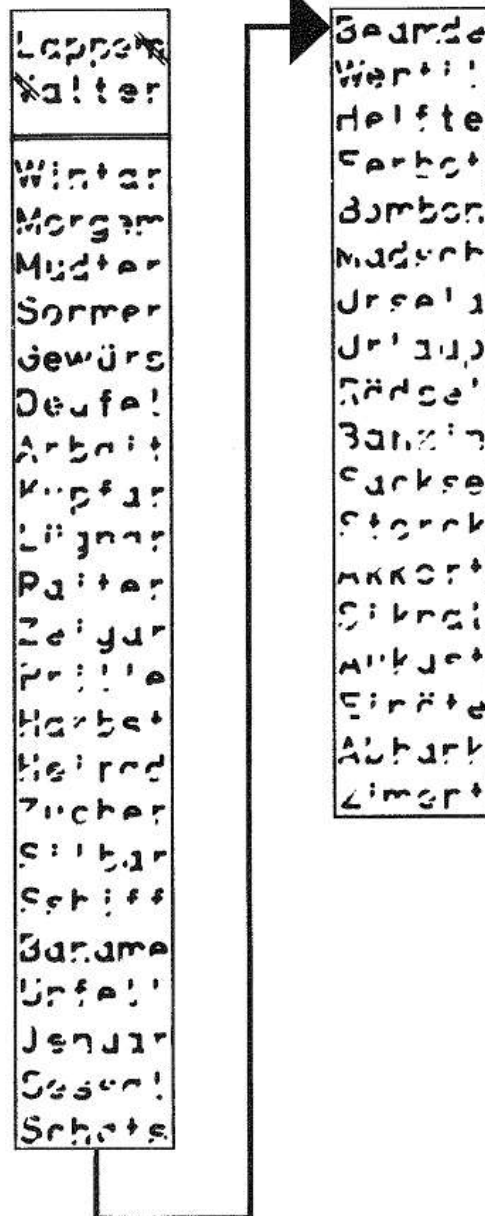


Abbildung 11 LPS50+-Subtest 12



## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 Schematische Darstellung der aufsteigenden Lewy-Körper-Pathologie (Braak et al. 2004) .....	13
Abbildung 2 Schematische Darstellung der Verarbeitung visueller Reize auf Grundlage der TVA (Habekost und Starrfelt 2009). .....	20
Abbildung 3 Typische Ganzberichtsfunction (Habekost und Starrfelt 2009).....	32
Abbildung 4 Boxplot zum Vergleich der Verteilung der Mittelwerte von Parameter to zwischen iRBD-Patienten und gesunden Kontrollprobanden .....	43
Abbildung 5 Boxplot zum Vergleich der Verteilung der Mittelwerte von Parameter C zwischen iRBD-Patienten und gesunden Kontrollprobanden .....	44
Abbildung 6 Boxplot zum Vergleich der Verteilung der Mittelwerte von Parameter K zwischen iRBD-Patienten und gesunden Kontrollprobanden .....	45
Abbildung 7 ACE-R.....	85
Abbildung 8 LPS50+-Subtest 3.....	86
Abbildung 9 LPS50+-Subtest 10.....	87
Abbildung 10 LPS50+-Subtest 11 .....	88
Abbildung 11 LPS50+-Subtest 12.....	89

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 Demografische Daten der untersuchten Gruppen.....	29
Tabelle 2 Ergebnisübersicht der Tests zum generellen kognitiven Leistungsvermögen ....	41
Tabelle 3 Ergebnisübersicht der Tests zur Simultanerfassung.....	46
Tabelle 4 Ergebnisse des Cambridge Face Memory Test .....	47
Tabelle 5 Ergebnis der Riechprüfung.....	48
Tabelle 6 Ergebnisse der motorischen Tests .....	48
Tabelle 7 Korrelationen zwischen TVA-Parametern, Alter, Erkrankungsdauer und generellem kognitiven Leistungsvermögen.....	50
Tabelle 8 Korrelationen zwischen TVA-Parametern und visuo-kognitiven Tests.....	51
Tabelle 9 Korrelationen zwischen TVA-Parametern und Olfaktion .....	53
Tabelle 10 Korrelationen zwischen TVA-Parametern und Motorik .....	53
Tabelle 11 im Anhang. Demografische Daten der Stichprobe zur Prüfung der Olfaktion .	78
Tabelle 12 im Anhang. Demografische Daten der Stichprobe zur Prüfung der Motorik....	78

## **Danksagung**

Zunächst bedanke ich mich bei Prof. Dr. med. Matthias Schwab für die Möglichkeit der Promotion an der Klinik für Neurologie und seine wissenschaftliche Betreuung.

Ganz besonderer Dank gilt PD Dr. phil. Peter Bublak, für seine umfassende wissenschaftliche und methodische Betreuung während der gesamten Bearbeitungsphase der Dissertation, seine konstruktiven Ratschläge, seine Geduld und seine stetige Motivation.

Auch danke ich Herrn Dr. med. Sven Rupprecht für die Koordination des Projekts „Marker für die Entwicklung einer Synuclein-assoziierten neurodegenerativen Erkrankung bei Patienten mit „idiopathischer“ REM-Schlafverhaltensstörung“, die Bereitstellung der Daten der Riechprüfung und der motorischen Tests und die angenehme Zusammenarbeit.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie, meinem Freund Marcel und meinen Freunden für ihre moralische Unterstützung, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich,

dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr PD Dr. phil. Peter Bublak,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Erfurt, 17.05.2021, Julia Winkler, Verfasserin