

Aus dem Institut für Medizinische Psychologie | Neuropsychologie und Gender Studies
der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. rer. nat. Elke Kalbe

Systematisches Review und Metaanalyse: Differenzierung von Patient*innen mit Morbus
Parkinson und leichten kognitiven Beeinträchtigungen und mit Parkinson-Demenz anhand visuo-
kognitiver Testverfahren

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Lukas Elmar Hendrik Boosfeld
aus Aachen

promoviert am

Dekan: Universitätsprofessor Dr. Gereon Fink

1. Gutachterin oder Gutachter:
2. Gutachterin oder Gutachter:
- (3. Gutachterin oder Gutachter:)

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Hannah Liebermann-Jordanidis, M.Sc. – Institut für Medizinische Psychologie | Neuropsychologie und Gender Studies der Uniklinik Köln

Herr Dr. Jeremy Franklin, M.Sc – Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln

Frau Dr. Mandy Roheger, M.Sc. – Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Greifswald

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 08.03.2022

Unterschrift:

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten wurden im Rahmen eines groß angelegten systematischen Reviews mit dem Titel „Visuo-cognitive impairment in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis“ im Institut für Medizinische Psychologie | Neuropsychologie und Gender Studies der Uniklinik Köln erhoben. Unter Anleitung der wissenschaftlichen Mitarbeiterin Frau Liebermann-Jordanidis wurden alle Arbeitsschritte (Titel- und Abstractscreening, Volltextscreening, Bias-Beurteilung und Datenextraktion) des systematischen Reviews von mir durchgeführt. Gemäß aktueller Leitlinien zur Erstellung systematischer Übersichtsarbeiten wurden alle Arbeitsschritte des systematischen Reviews zeitgleich und von mir unabhängig ebenfalls durch Frau Liebermann-Jordanidis ausgeführt, um das Risiko für Fehler zu minimieren. Die Metaanalysen wurden von Frau Liebermann-Jordanidis mit Unterstützung durch Frau Dr. Mandy Roheger gerechnet. Sämtliche für die Dissertationsschrift erforderliche Tabellen, Abbildungen und Forest Plots habe ich selber erstellt. Bei der Interpretation und Darstellung der Ergebnisse der Metaanalysen wurde ich einmalig von Herrn Dr. Jeremy Franklin beraten. Teile der Ergebnisse sollen publiziert werden, dabei werden die von mir erstellten Tabellen in adaptierter und überarbeiteter Form zum Einsatz kommen. Das Paper wurde in einem Peer-Reviewed Journal eingereicht und befindet sich aktuell im Reviewer-Prozess.

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei dem Team des Instituts für Medizinische Psychologie | Neuropsychologie und Gender Studies der Uniklinik Köln bedanken, das mich freundlich integriert hat. Für die jahrelange unermüdliche Unterstützung und gute Beratung in allen Phasen der Dissertation gilt mein Dank insbesondere meiner Betreuerin Frau Liebermann-Jordanidis, meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Kalbe und meiner Mentorin Frau Dr. Folkerts. Bei Herrn Dr. Jeremy Franklin möchte ich mich für die hilfreiche Beratung bezüglich einiger statistischer Fragen bedanken.

Außerdem möchte ich mich bei meinem Großvater Dr. Elmar Boosfeld für die finanzielle Unterstützung während meines Studiums bedanken sowie bei meinen Eltern für alles was sie für mich tun und getan haben. Bei meiner Freundin, meinen Geschwistern und meinen Freunden möchte ich mich auch bedanken: Ihr seid mir sehr wichtig!

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
1 Einleitung	9
1.1 Morbus Parkinson	9
1.1.1 Motorische Symptomatik	10
1.1.2 Nichtmotorische Symptomatik	11
1.1.2.1 Häufigkeit und Relevanz von nichtmotorischen Symptomen	11
1.1.2.2 Kognitive Beeinträchtigungen.....	12
1.2 Visuo-kognitive Fähigkeiten	16
1.2.1 Das Dreikomponenten-Modell der visuo-kognitiven Fähigkeiten	17
1.2.1.1 Visuo-perzeptive Fähigkeiten	18
1.2.1.2 Visuell-räumliche Fähigkeiten	19
1.2.1.3 Visuo-konstruktive Fähigkeiten	21
1.2.2 Visuo-kognitive Fähigkeiten bei gesunden älteren Erwachsenen und Patient*innen mit Morbus Parkinson.....	23
1.2.2.1 Visuo-perzeptive Fähigkeiten	24
1.2.2.2 Visuell-räumliche Fähigkeiten	24
1.2.2.3 Visuo-konstruktive Fähigkeiten	25
1.3 Fragestellungen und Ziele der Dissertation	26
2 Methodik	29
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	29
2.2 Systematische Literaturrecherche.....	30
2.3 Datenextraktion und Bias-Beurteilung.....	31
2.4 Datensynthese und statistische Analyse	33
3 Ergebnisse	36
3.1 Einschlussprozess der Studien.....	36
3.2 Populationscharakteristika der eingeschlossenen Studien.....	36
3.3 Bias-Beurteilung der eingeschlossenen Studien.....	48
3.4 Eingesetzte visuo-kognitive Testverfahren	51
3.4.1 Visuo-perzeptive Testverfahren	54
3.4.2 Visuell-räumliche Testverfahren	55
3.4.3 Visuo-konstruktive Testverfahren	55
3.5 Metaanalysen zur Differenzierung von Patient*innen mit Morbus Parkinson und leichten kognitiven Beeinträchtigungen und mit Parkinson-Demenz durch visuo-kognitive Testverfahren.....	64
3.5.1 Visuo-kognitive Testverfahren im Allgemeinen	64
3.5.2 Visuo-perzeptive Testverfahren	66
3.5.3 Visuell-räumliche Testverfahren	68

3.5.4	Visuo-konstruktive Testverfahren	69
4	Diskussion	75
4.1	Diskussion der Ergebnisse.....	75
4.1.1	Häufigkeit und Variabilität der eingesetzten visuo-kognitiven Testverfahren	75
4.1.2	Eignung der visuo-kognitiven Subdomänen und ihrer jeweils wichtigsten Testverfahren zur Differenzierung von Patient*innen mit Morbus Parkinson und leichten kognitiven Beeinträchtigungen und mit Parkinson-Demenz.....	82
4.2	Stärken und Limitationen	94
4.3	Implikationen für den klinischen Alltag.....	97
4.4	Fazit und Ausblick	98
5	Zusammenfassung	100
6	Literaturverzeichnis	101
7	Anhang	113
7.1	Anhangsverzeichnis	113
7.2	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	114
7.3	Anhang der Methodik.....	115
7.4	Anhang der Ergebnisse.....	132
	Lebenslauf.....	144

Abkürzungsverzeichnis

BFRT	Benton Facial Recognition Test
BVDT	Benton Visual Form Discrimination Test
BQSS	Boston Qualitative Scoring System
CAMCOG	Cambridge Cognitive Examination
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
CBTT	Corsi Block Tapping Test
CDT	Clock Drawing Test
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
DRS	Dementia Rating Scale
FMT	Figural Memory Test
HVOT	Hooper Visual Organization Test
JLOT	Judgement of Line Orientation Test
KI	Konfidenzintervall
MDS	Movement Disorder Society
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MMST	Mini Mental State Test
MS	Motorische Symptome
MRT	Mental Rotation Test
NMS	Nichtmotorische Symptome
PANDA	Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment
PD	Morbus Parkinson (Parkinson's Disease)
PD-D	PD mit Demenz (PD-Dementia)
PD-MCI	PD mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen (PD-Mild Cognitive Impairment)
PD-NC	PD mit normalen kognitiven Fähigkeiten (PD-Normal Cognition)
ROCF	Rey Osterrieth Complex Figure Test
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz
UKPDBB	United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank
UPDRS	United Parkinson's Disease Rating Scale
VOSP	Visual Object and Space Perception Battery

1 Einleitung

In Kapitel 1.1 liegt der Fokus nach einem Überblick über Morbus Parkinson (engl. Parkinson's Disease, PD) auf den kognitiven Beeinträchtigungen von Patient*innen mit PD und leichten kognitiven Beeinträchtigungen (engl. PD-Mild Cognitive Impairment, PD-MCI) beziehungsweise mit einer Demenz (engl. PD-Dementia, PD-D) sowie der besonderen Rolle visuo-kognitiver Beeinträchtigungen. In Kapitel 1.2 wird als Basis für die Dissertation eine literaturbasierte Definition visuo-kognitiver Fähigkeiten und visuo-kognitiver Subdomänen erarbeitet und mit klinischen Beispielen von Patient*innen mit PD untermauert, da die Nomenklatur und Definition visuo-kognitiver Fähigkeiten bisher uneinheitlich ist. Während einige Autoren den Begriff ‚visuell-räumliche Fähigkeiten‘ als Überbegriff für alle Ebenen der kognitiven Verarbeitung von visuellen Informationen verwenden (Litvan et al., 2012), grenzen andere visuell-räumliche Fähigkeiten etwa von visuo-konstruktiven Fähigkeiten ab (Emre et al., 2007). In dieser Arbeit wird der Einheitlichkeit halber daher stets der Überbegriff ‚visuo-kognitive Fähigkeiten‘ verwendet. In Kapitel 1.3 werden basierend auf den Kapiteln 1.1 und 1.2 die Ziele und Fragestellungen der Dissertation beschrieben.

1.1 Morbus Parkinson

PD ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung mit Inzidenzraten zwischen 8 und 18 pro 100.000 Personenjahren (A. Lee et al., 2016; Van Den Eeden et al., 2003). Die Prävalenz liegt in der Gesamtbevölkerung bei 0.3 % und in der Gruppe der über 80-Jährigen bei 3 % (A. Lee et al., 2016). Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 60 Jahren und die durchschnittliche Krankheitsdauer bis zum Tod bei 15 Jahren (Lees et al., 2009). Die Krankheit trägt häufig die Zusatzbezeichnung idiopathisch, da trotz mehrerer krankheitsauslösender und krankheitsmodifizierender Gene die Ätiologie von PD unklar ist (Kalia et al., 2015). Männer haben ein etwa doppelt so hohes Erkrankungsrisiko wie Frauen, die Studienlage ist aber nicht eindeutig (Georgiev et al., 2017).

Die Symptomatik der Krankheit ist sehr heterogen und umfasst sowohl motorische Symptome (engl. Motor Symptoms, MS) als auch nichtmotorische Symptome (engl. Non-Motor Symptoms, NMS), die in Anzahl und Ausprägungsgrad individuell stark variieren (Lewis et al., 2005) und geschlechtsabhängig sind (Liu et al., 2015). Die Variabilität der Symptome spiegelt sich in den diffusen neuropathologischen Veränderungen wider, die stadienweise nahezu das gesamte Gehirn betreffen (Braak et al., 2003). Ausgehend von den Hirnnervenkernen in der Medulla Oblongata sowie dem olfaktorischen System sind die degenerativen Prozesse sowie die Lewy-Körperchen und Lewy-

Neuriten im Krankheitsverlauf auch in der Pars Compacta der Substantia Nigra und schließlich ubiquitär in mesokortikalen und kortikalen Arealen nachweisbar (Braak et al., 2003).

1.1.1 Motorische Symptomatik

Die Kardinalsymptome von PD sind Bradykinese beziehungsweise Akinese, Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität (Kalia et al., 2015). Die MS sind bei der klinischen Diagnostik mit den weit anerkannten United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank-Kriterien (UKPDBB-Kriterien) entscheidend (Hughes et al., 1992). Zur Erfüllung der UKPDBB-Kriterien, die eine Sensitivität von etwa 82 % erreichen, müssen erstens Bradykinese und ein weiteres motorisches Kardinalsymptom vorliegen, zweitens dürfen keine Ausschlussgründe wie beispielsweise schwere Kopfverletzungen vorliegen und drittens müssen mindestens drei supportive Kriterien wie beispielsweise ein gutes Ansprechen der MS auf dopaminerge Medikation oder ein unilateraler Beginn der MS erfüllt sein (Hughes et al., 1992). Modifizierte klinische Kriterien, die ausschließlich auf MS beruhen (Gelb et al., 1999), haben sich bisher ebenso wie die Kriterien der Movement Disorder Society (MDS), die auch auf NMS beruhen (Postuma et al., 2015), nicht etabliert (Marsili et al., 2018). Es ist problematisch, dass die Diagnostik von PD hauptsächlich auf den MS basiert, da etwa 50 % der dopaminergen Neurone in der Substantia Nigra degenerieren müssen, ehe MS auftreten (Fearnley et al., 1991). Bis die degenerativen Prozesse die Substantia Nigra erreichen und die klinische Diagnose möglich wird, sind aber bereits andere Gehirnregionen betroffen, sodass vor der Erstdiagnose bereits zahlreiche unspezifische NMS auftreten können. Daher wird in der Forschung eine präklinische, eine prodromale und eine motorische Krankheitsphase abgegrenzt (M. B. Stern et al., 2012). In der präklinischen Phase sind trotz beginnender degenerativer Veränderungen noch keine Symptome vorhanden (M. B. Stern et al., 2012). In der prodromalen Phase, die bis zu 20 Jahre dauern kann, treten bereits unspezifische NMS auf (Kalia et al., 2015), anhand derer aktuell noch keine klinische Diagnose möglich ist. In der motorischen Krankheitsphase treten vermehrt MS auf, sodass erstmals eine klinische Diagnose entsprechend den UKPDBB-Kriterien möglich ist (Kalia et al., 2015).

Die MS sind auch für die zwei bekanntesten Stadieneinteilungen von PD elementar. Während der Krankheitsverlauf mit der Hoehn & Yahr Skala ausschließlich anhand der MS eingeteilt wird (Hoehn et al., 1967), sind bei der Beurteilung mit der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) der MDS auch NMS relevant (Goetz et al., 2008).

Für die MS stehen effektive symptomatische Therapieoptionen zur Verfügung, beispielsweise L-Dopa oder MAO-B Hemmer (Kalia et al., 2015), sodass die in den kommenden

Unterkapiteln thematisierten schwer behandelbaren NMS oft von zentralerer Bedeutung für die Lebensqualität der Patient*innen sind (Duncan et al., 2014).

1.1.2 Nichtmotorische Symptomatik

Die NMS von Patient*innen mit PD sind vielfältig. Typische NMS sind beispielsweise neuropsychiatrische Symptome wie Depressionen und Halluzinationen, Schlafprobleme wie REM-Schlafstörungen und Tagesschläfrigkeit, autonome und gastrointestinale Symptome wie Nykturie und Obstipation, Riechstörungen, visuelle Symptome und kognitive Beeinträchtigungen (Chaudhuri et al., 2006). Kognitive Beeinträchtigungen sind ein zentrales und facettenreiches NMS mit Einteilungsmöglichkeiten bis hin zur Demenz (Kehagia et al., 2010) und werden in einem separaten Unterkapitel thematisiert. Bei der systematischen Erfassung von NMS durch Anamnese und klinischer Beobachtung der Patient*innen mit PD können Fragebögen wie der erste Teil der UPDRS, die NMS-Questionnaire (Chaudhuri et al., 2006) oder die NMS-Scale (Chaudhuri et al., 2007) Anwendung finden. Der klinische Umgang mit NMS ist schwierig, da im Gegensatz zu den MS, für die vor allem ein dopaminerges Defizit verantwortlich ist, bei den NMS keine einheitliche Pathophysiologie und somit kein einheitliches Therapiekonzept vorliegt. So treten beispielsweise unter dopaminergem Therapie verstärkt visuelle Halluzinationen auf, während sich kognitive Beeinträchtigungen unter dopaminergem Therapie teilweise verbessern können (Kehagia et al., 2010).

1.1.2.1 Häufigkeit und Relevanz von nichtmotorischen Symptomen

Die Anzahl und die Art der NMS variieren stark. Bei 98.6 % der Patient*innen mit PD ist mindestens ein NMS nachweisbar (Barone et al., 2009), der Median liegt zwischen acht und 12 NMS pro Patient*in (Chaudhuri et al., 2006; Sauerbier et al., 2017). Auch in frühen Krankheitsstadien sind bereits durchschnittlich acht NMS pro Patient*in nachweisbar (Duncan et al., 2014). Die Anzahl und der Schweregrad der NMS korrelieren mit dem Krankheitsstadium (Chaudhuri et al., 2006).

Forschung zu NMS bei PD ist aus einigen Gründen wichtig. Erstens wird die Lebensqualität von Patient*innen mit PD und das Belastungslevel ihrer Angehörigen besonders stark durch neuropsychiatrische Symptome, kognitive Beeinträchtigungen und Schlafstörungen beansprucht (Barone et al., 2009; Duncan et al., 2014; Mosley et al., 2017). Zweitens überwiegen in fortgeschrittenen Krankheitsstadien NMS, da sie im Vergleich zu MS schlechter therapierbar sind (Hely et al., 2005). Drittens sind NMS für den Krankheitsverlauf prognostisch relevant. So sind Demenz und Halluzinationen Prädiktoren für die Unterbringung in einem Pflegeheim (Aarsland et

al., 2000). Und viertens sind NMS ein wichtiger Ansatzpunkt für eine frühere und zuverlässigere Diagnostik von PD. So basiert das von der MDS entwickelte Diagnoseverfahren für prodromales PD auf NMS, hierbei sind beispielsweise REM-Schlafstörungen zentral (Berg et al., 2015).

1.1.2.2 Kognitive Beeinträchtigungen

Kognitive Beeinträchtigungen bei Patient*innen mit PD sind individuell sehr variabel, können bei bis zu 36 % der neu diagnostizierten Patient*innen nachgewiesen werden (Foltynie et al., 2004; Muslimovic et al., 2005) und zählen zu den größten Sorgen der Patient*innen und ihrer Angehörigen (Goldman et al., 2018). Während die subjektiven und objektiven kognitiven Beeinträchtigungen die Selbstständigkeit der Patient*innen zunächst nur wenig beeinflussen und bei Erfüllung bestimmter Kriterien als PD-MCI bezeichnet werden (Litvan et al., 2012), entwickeln die meisten Patient*innen mit PD im Verlauf eine PD-D, die definitionsgemäß schwere Auswirkungen auf die Alltagsfähigkeit hat (Emre et al., 2007). Aufgrund der großen Bedeutung kognitiver Beeinträchtigungen bei Patient*innen mit PD wurden durch die MDS internationale Konsenskriterien zur Diagnostik von PD-MCI (Litvan et al., 2012) und PD-D (Emre et al., 2007) entwickelt. Als relevant für die Diagnose einer PD-MCI oder PD-D werden dabei besonders die fünf kognitiven Domänen Gedächtnis, Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, visuo-kognitive Fähigkeiten und Sprache angesehen (Emre et al., 2007; Litvan et al., 2012).

Nach den internationalen Konsenskriterien der MDS liegt eine PD-MCI vor, wenn neben der Diagnose von PD nach den UKPDBB-Kriterien sowohl subjektive als auch objektive kognitive Beeinträchtigungen vorliegen, andere Ursachen für kognitive Beeinträchtigungen ausgeschlossen wurden und die Alltagsaktivitäten und die Selbstständigkeit der Patient*innen wenig eingeschränkt sind (Litvan et al., 2012). Bei Patient*innen mit PD-MCI zeigt sich im Vergleich zu gesunden älteren Erwachsenen und Patient*innen mit PD ohne kognitive Beeinträchtigungen (engl. PD-Normal Cognition, PD-NC) allerdings bereits eine signifikant schlechtere Beurteilung der eigenen Alltagsfähigkeiten, die beispielsweise einkaufen, kochen und putzen, aber auch das Sortieren von Tabletten und das Sozialverhalten umfassen (Fellows et al., 2019). Für eine Diagnose von PD-MCI kann eine orientierende Level I- oder eine umfassendere Level II-Diagnostik durchgeführt werden. Für eine auffällige Level I-Diagnostik ist eine Beeinträchtigung bei einem für Patient*innen mit PD validierten globalen kognitiven Screeningverfahren oder ein auffälliges Ergebnis bei mindestens zwei Testverfahren, anhand derer einzelne der fünf relevanten kognitiven Domänen getestet werden können, erforderlich (Litvan et al., 2012). Für eine auffällige Level II-Diagnostik, welche mit einer höheren diagnostischen Sicherheit einhergeht, müssen mindestens zwei Testverfahren je relevanter

kognitiver Domäne durchgeführt werden und die Testergebnisse von mindestens zwei kognitiven Testverfahren einer Domäne oder verschiedener Domänen eine bis zwei Standardabweichungen unter der Altersnorm liegen (Litvan et al., 2012). Durchschnittlich 26.7 % (18.9 % bis 38.2 %) der Patient*innen mit PD haben PD-MCI, im Krankheitsverlauf nimmt die Prävalenz zu (Litvan et al., 2011). Je nach eingesetzten Definitionskriterien gibt es allerdings große Unterschiede bei den ermittelten Prävalenzen von PD-MCI (Dalrymple-Alford et al., 2011). Das zuverlässige Erkennen von Patient*innen mit PD-MCI ist nicht nur aufgrund der Relevanz für die Alltagsfähigkeiten der Patient*innen und ihre bestmöglichen Begleitung wichtig, sondern auch therapeutisch. So ist bekannt, dass Patient*innen mit PD ohne Demenz von nebenwirkungsarmen kognitiven Trainings profitieren können (Kalbe et al., 2016). Auch prognostisch ist das sichere Diagnostizieren einer PD-MCI zentral, da PD-MCI als wichtigster Risikofaktor für die Entwicklung einer PD-D gilt (Saredakis et al., 2019). Während das Risiko für eine PD-D bei Patient*innen mit PD-NC nach 4 Jahren bei 20 % liegt, entwickeln bis zu 62 % der Patient*innen mit PD-MCI innerhalb von 4 Jahren eine PD-D (Janvin et al., 2006). Es ist allerdings auch möglich, dass sich kognitive Beeinträchtigungen bei Patient*innen mit PD-MCI wieder verbessern (Santangelo et al., 2015; Saredakis et al., 2019).

Nach den Konsenskriterien der MDS kann eine PD-D diagnostiziert werden, wenn neben der Diagnose von PD nach den UKPDBB-Kriterien ein Demenz-Syndrom vorliegt (Emre et al., 2007). Letzteres ist definiert als eine progrediente Verschlechterung von mindestens zwei der fünf relevanten kognitiven Domänen auf ein Niveau unterhalb des ursprünglichen Funktionslevels, die zu einer starken Beeinträchtigung der Aktivitäten des alltäglichen Lebens und der Selbstständigkeit führt (Emre et al., 2007). Zur Diagnose einer PD-D ist das Vorliegen von Gedächtnisstörungen also nicht erforderlich. Es gibt auch Faktoren, welche die Diagnose einer PD-D unwahrscheinlich machen, beispielsweise organische Schäden des Gehirns, beziehungsweise welche die Diagnose ausschließen, beispielsweise eine schwere depressive Episode (Emre et al., 2007). Ein Ausschlussgrund liegt ebenfalls vor, wenn das Demenz-Syndrom innerhalb von 12 Monaten nach Auftreten der MS einsetzt. In diesem Fall liegt definitionsgemäß eine Demenz mit Lewy Bodies vor, die allerdings aufgrund einer überlappenden Pathophysiologie und Klinik zum selben Krankheitsspektrum wie eine PD-D gezählt werden kann (Jellinger et al., 2018). Nach 20 Krankheitsjahren kann bei bis zu 83 % der Patient*innen mit PD eine PD-D nachgewiesen werden (Hely et al., 2008). Die Beeinträchtigungen der Alltagsfähigkeiten sind bei Patient*innen mit PD-D signifikant stärker ausgeprägt als bei Patient*innen mit PD-MCI (Sulzer et al., 2020). Die Diagnose einer PD-D hat allerdings nicht nur aufgrund der Abnahme der Alltagsfähigkeiten eine entscheidende Bedeutung für die Patient*innen und ihre Angehörige. Eine PD-D geht oft mit neuropsychiatrischen Symptomen wie Depressivität und Angst einher (Emre et al., 2007), schränkt die Lebensqualität der Patient*innen

und ihrer Angehörigen stark ein (Duncan et al., 2014; Mosley et al., 2017), ist mit einer zweifach erhöhten Mortalität assoziiert (Levy et al., 2002), gilt als Prädiktor für die Unterbringung in einem Pflegeheim (Aarsland et al., 2000) und zählt insgesamt zu den größten Sorgen von Patient*innen mit PD und ihren Angehörigen (Goldman et al., 2018). Eine PD-D zuverlässig diagnostizieren zu können ist daher zentral um eine optimale Betreuung der Patient*innen und ihrer Angehörigen zu gewährleisten. Bei der Diagnostik von PD-D wird ebenso wie bei der Diagnostik von PD-MCI zwischen einer Level I- und einer umfassenderen Level II-Diagnostik differenziert und es gibt Empfehlungen für die entsprechend einzusetzenden Testverfahren (Dubois et al., 2007).

Für die kognitiven Beeinträchtigungen bei PD scheinen im Krankheitsverlauf nicht alle fünf relevanten Domänen eine gleichwertige Rolle zu spielen. Bei Patient*innen mit PD-MCI können zum Beispiel anhand einer Level II-Diagnostik verschiedene Typen kognitiver Beeinträchtigungen abgegrenzt werden. Dabei wird einerseits differenziert, ob eine oder mehrere Domänen betroffen sind und andererseits, ob Gedächtnisstörungen vorliegen oder nicht (Litvan et al., 2012). Von den daraus resultierenden vier PD-MCI Typen ist der Non-Amnesic Single-Domain Typ mit 39 bis 48 % am häufigsten und der Amnesic Multiple-Domain Typ mit 24 bis 36 % am zweithäufigsten (Goldman et al., 2012; Kalbe et al., 2016). Bei Patient*innen mit PD-MCI treten selten isolierte Gedächtnisstörungen auf und das Vorliegen von Multiple-Domain Typen ist mit höherem Alter assoziiert (Kalbe et al., 2016). Als die häufigsten nicht-amnestischen kognitiven Beeinträchtigungen bei Patient*innen mit PD-MCI werden je nach Studie entweder visuo-kognitive Beeinträchtigungen (Goldman et al., 2012), exekutive Beeinträchtigungen (Kalbe et al., 2016), oder Aufmerksamkeitsdefizite (Muslimovic et al., 2005) genannt. Sprachliche Beeinträchtigungen sind bei PD-MCI mit unter 8 % seltener (Goldman et al., 2012; Kalbe et al., 2016). Das initiale Überwiegen visuo-kognitiver und exekutiver Beeinträchtigungen sowie von Aufmerksamkeitsdefiziten wird als subkortikales Muster bezeichnet und ist kennzeichnend für neurodegenerative Erkrankungen, bei denen primär subkortikale Strukturen degenerieren (Beatty et al., 2003). Degenerieren hingegen primär kortikale Strukturen, beispielsweise beim Morbus Alzheimer, wird von einem kortikalen Muster gesprochen und es treten initial hauptsächlich Beeinträchtigungen des Gedächtnisses und der Sprache auf (Beatty et al., 2003). Besonders im Krankheitsverlauf überlappen die Muster aber (Emre et al., 2007). Die unterschiedliche Bedeutung der fünf kognitiven Domänen für Patient*innen mit PD lässt sich allerdings nicht nur aus der unterschiedlichen Häufigkeit ihrer Beeinträchtigung und der Pathophysiologie der Krankheit ableiten, sondern auch aus ihrer unterschiedlichen Bedeutung für die Prognose und Therapie der Krankheit. Beispielsweise gehen visuo-kognitive Beeinträchtigungen, Aufmerksamkeitsdefizite und Störungen der Wortflüssigkeit einer raschen Progredienz zu einer PD-D mit einer höheren Wahrscheinlichkeit voraus als exekutive Beeinträchtigungen (Kehagia et al.,

2013). Dass die Beeinträchtigungen auf unterschiedlichen zerebralen Pathologien beruhen könnten, wurde in der Dual-Syndrome Hypothesis zusammengefasst und zeigt sich auch darin, dass Beeinträchtigungen verschiedener Domänen von unterschiedlichen medikamentösen Behandlungen profitieren (Kehagia et al., 2010).

Während die cholinerge Therapie eher Effekte bei visuo-kognitiven Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen zeigt, profitieren exekutive Beeinträchtigungen eher von einer dopaminergen Therapie (Kehagia et al., 2013). Jeder Therapieansatz geht jedoch mit Nebenwirkungen einher. So geht eine Therapie mit dem Cholinesterasehemmer Rivastigmin mit Übelkeit und Erbrechen einher (Seppi et al., 2019), während eine dopaminerge Therapie impulsives Verhalten verstärkt und visuelle Halluzinationen verursachen kann (Kehagia et al., 2010). Für nebenwirkungsarme kognitive Trainings konnten in einer Übersichtsarbeit auf Basis weniger Studien bei Patient*innen mit PD ohne Demenz signifikante Verbesserungen der exekutiven Funktionen, der Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses nachgewiesen werden, nicht aber Verbesserungen der visuo-kognitiven Fähigkeiten (Kalbe et al., 2016). In einer anderen Arbeit werden nur bei den exekutiven Funktionen signifikante Verbesserungen durch kognitive Trainings beschrieben (Leung et al., 2015).

Ein großes Problem in der kognitiven Diagnostik bei Patient*innen mit PD stellt das uneinheitliche Vorgehen dar. Es gibt zwar eine Empfehlung der MDS zu den einzusetzenden Testverfahren in der kognitiven Diagnostik bei Patient*innen mit PD (Dubois et al., 2007; Litvan et al., 2012), in den Konsenskriterien zur Diagnostik von PD-MCI und PD-D wird aber lediglich die Mindestanzahl der pro Domäne einzusetzenden Testverfahren festgelegt (Emre et al., 2007; Litvan et al., 2012). Es bleibt offen, welche Versionen welcher Testverfahren eingesetzt werden und welche Testtrennwerte gelten. Dies führt unter anderem zu variablen Prävalenzen (Dalrymple-Alford et al., 2011) und zum Einsatz sehr unterschiedlicher neuropsychologischer Testverfahren (Roheger et al., 2018). Zur Erfassung der visuo-kognitiven Fähigkeiten bei Patient*innen mit PD kommen beispielsweise sowohl der JLOT (Judgement of Line Orientation Test), bei dem Linien in bestimmter Orientierung präsentiert und parallel orientierte Linien aus einer Vorlage identifiziert werden müssen (Benton et al., 1978), als auch der CDT (Clock Drawing Test), bei dem eine Uhr mit vorgegebener Uhrzeit frei gezeichnet werden muss (Sunderland et al., 1989), zum Einsatz. Das Anforderungsprofil der beiden als gleichwertig eingesetzten Aufgaben ist unterschiedlich, zum Beispiel weil zur Bearbeitung des CDT im Gegensatz zur Bearbeitung des JLOT graphomotorische Fertigkeiten erforderlich sind. Da PD ein spezifischer degenerativer Prozess unterliegt, die meisten eingesetzten Testverfahren aber aus der allgemeinen neuropsychologischen Diagnostik stammen, bleibt zudem offen, ob einige der eingesetzten Testverfahren besonders gut zur Untersuchung der jeweiligen Domänen bei Patient*innen mit PD geeignet sind. Es ist nämlich bekannt, dass spezifisch für PD

entwickelte Testverfahren besser zur globalen kognitiven Diagnostik bei Patient*innen mit PD geeignet sind als Testverfahren, die nicht spezifisch für Patient*innen mit PD entwickelt wurden. Zur globalen kognitiven Diagnostik bei Patient*innen mit PD werden beispielsweise der MMST (Mini Mental State Test) (Folstein et al., 1975), der MoCA (Montreal Cognitive Assessment) (Nasreddine et al., 2005) und der PANDA (Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment) (Kalbe et al., 2008) eingesetzt. Obwohl in allen Testverfahren vergleichbare kognitive Domänen erfasst werden, gibt es Unterschiede in ihrer Eignung. Der parkinsonspezifische PANDA, der neben den kognitiven Domänen auch depressive Symptome berücksichtigt, ist besser geeignet als der MMST (Gasser et al., 2016), möglicherweise da depressive Symptome ein häufiges NMS bei Patient*innen mit PD sind und mit signifikant schlechteren kognitiven Testergebnissen einhergehen (Starkstein et al., 1992). Ein weiteres Beispiel ist, dass eine parkinsonspezifische Umgewichtung von Subtests des MoCA, insbesondere zugunsten der visuo-kognitiven Fähigkeiten, die Sensitivität des MoCA für kognitive Beeinträchtigungen bei PD signifikant erhöht (Fengler et al., 2016).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das sichere Erkennen von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D von großer Relevanz ist. Zur Diagnostik werden standardisiert die fünf kognitiven Domänen Gedächtnis, Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, visuo-kognitive Fähigkeiten und Sprache erfasst, wobei der unter anderem der visuo-kognitiven Domäne eine besondere Rolle zuzukommen scheint. Aufgrund einer Vielzahl an verfügbaren neuropsychologischen Testverfahren erfolgt die Diagnostik visuo-kognitiver Beeinträchtigungen bei Patient*innen mit PD dennoch nicht einheitlich oder vergleichbar. Im folgenden Abschnitt des Theorieteils werden daher visuo-kognitive Fähigkeiten beschrieben und es wird ein Überblick über visuo-kognitive Fähigkeiten und Beeinträchtigungen bei gesunden älteren Erwachsenen und bei Patient*innen mit PD gegeben.

1.2 Visuo-kognitive Fähigkeiten

Visuo-kognitive Fähigkeiten sind der Überbegriff für alle Ebenen der kognitiven Verarbeitung von visuellen Informationen im Gehirn (Stuart et al., 2016) und nehmen bei der Interaktion von Individuen mit ihrer Umwelt eine wichtige Rolle ein (Trojano et al., 2008), beispielsweise beim Erkennen von Gesichtern, bei der Orientierung im Raum oder beim Lesen von Karten (Benton, 1985). In der wissenschaftlichen Literatur herrscht Einigkeit, dass die komplexen und vielseitigen visuo-kognitiven Fähigkeiten kein einheitliches Konstrukt sind und in visuo-kognitive Subdomänen eingeteilt werden können (De Renzi, 1982a, 1982b, 1982c; Hegarty et al., 2005; Lanca et al., 2003; Linn et al., 1985), bisher hat sich aber keine einheitliche Definition und Nomenklatur visuo-kognitiver Fähigkeiten, visuo-kognitiver Subdomänen und zugehöriger Testverfahren etabliert (Hegarty et al., 2005; Levin,

1990). Dies liegt unter anderem daran, dass einige visuo-kognitive Fähigkeiten aufgrund ihrer Komplexität in enger Beziehung zu weiteren kognitiven Fähigkeiten stehen, beispielsweise zu den exekutiven Funktionen (Ruffolo, 2004), welche als Überbegriff kognitive Fähigkeiten beschreiben, die zur Konzeptbildung, Planung, Durchführung und Anpassung von Handlungen bei neuen Situationen oder Fragestellungen benötigt werden (Dimberger et al., 2013). Die Erfassung visuo-kognitiver Fähigkeiten erfolgt meist durch neuropsychologische Testverfahren in Papierform (Hegarty et al., 2005), vermutlich unter anderem weil diese oft schnell und unkompliziert durchführbar und gut reproduzierbar sind (Lanca et al., 2003). Hierbei kommt eine große Bandbreite verschiedener Testverfahren zum Einsatz (Waterfall et al., 1995), von denen zudem teilweise viele unterschiedliche Testversionen existieren (Shulman, 2000). Die große Variabilität der als gleichwertig zur Erfassung visuo-kognitiver Fähigkeiten eingesetzten Testverfahren einerseits und die unklare Nomenklatur und Definition von visuo-kognitiven Testverfahren andererseits erschwert den systematischen Vergleich der Testverfahren in der Forschung. Der CDT etwa wird als visuo-kognitiver Test beschrieben (Tang et al., 2016), aber auch als visuo-konstruktiver Test (Ruffolo, 2004), als Test für die exekutiven Funktionen (Pilotto et al., 2016), als Gedächtnistest (Watson et al., 2013) oder als globales kognitives Screeningverfahren (Shulman, 2000). Für ein strukturiertes Vorgehen beim Vergleich und der Beschreibung visuo-kognitiver Fähigkeiten bei Patient*innen mit PD-MCI und PD-D im Rahmen der Dissertation ist aber eine einheitliche Definition, Nomenklatur und weitere Einteilung visuo-kognitiver Fähigkeiten nötig, welche nachfolgend hergeleitet wird.

1.2.1 Das Dreikomponenten-Modell der visuo-kognitiven Fähigkeiten

Grundlage für die Dissertation stellt ein Dreikomponenten-Modell dar, nach dem visuo-kognitive Fähigkeiten in die drei Subdomänen visuo-perzeptive Fähigkeiten, visuell-räumliche Fähigkeiten und visuo-konstruktive Fähigkeiten unterteilt werden können. Das Modell wurde nach ausführlicher Analyse wissenschaftlicher Literatur (Benton, 1985; De Renzi, 1982a, 1982b, 1982c; Lanca et al., 2003; Lezak, 1995a, 1995b; Li et al., 2014; Ruffolo, 2004; Trojano et al., 2008) und häufig eingesetzter neuropsychologischer visuo-kognitiver Testverfahren ausgewählt. In Abbildung 1 wird das literaturbasiert hergeleitete Dreikomponenten-Modell der visuo-kognitiven Fähigkeiten graphisch dargestellt. In der Abbildung grau unterlegt sind die visuo-kognitiven Fähigkeiten beziehungsweise Subdomänen. Die Breite des schwarzen Dreiecks symbolisiert den Bedarf weiterer kognitiver Fähigkeiten bei den jeweiligen visuo-kognitiven Subdomänen. Die schwarzen Pfeile stellen Abhängigkeiten zwischen den abgebildeten Komponenten dar. Die Dicke der schwarzen Pfeile ist eine subjektive Darstellung der Häufigkeit der Beschreibung dieser Abhängigkeiten in der

Literatur. Gestrichelte schwarze Pfeile stehen für eine mögliche Abhängigkeit. Beispielsweise wird in der Literatur häufig beschrieben, dass visuo-konstruktive Fähigkeiten von weiteren kognitiven Fähigkeiten abhängig sind (Ruffolo, 2004). In den nächsten drei Unterkapiteln werden die drei Subdomänen ausführlich beschrieben und es werden jeweils typische Testverfahren vorgestellt.

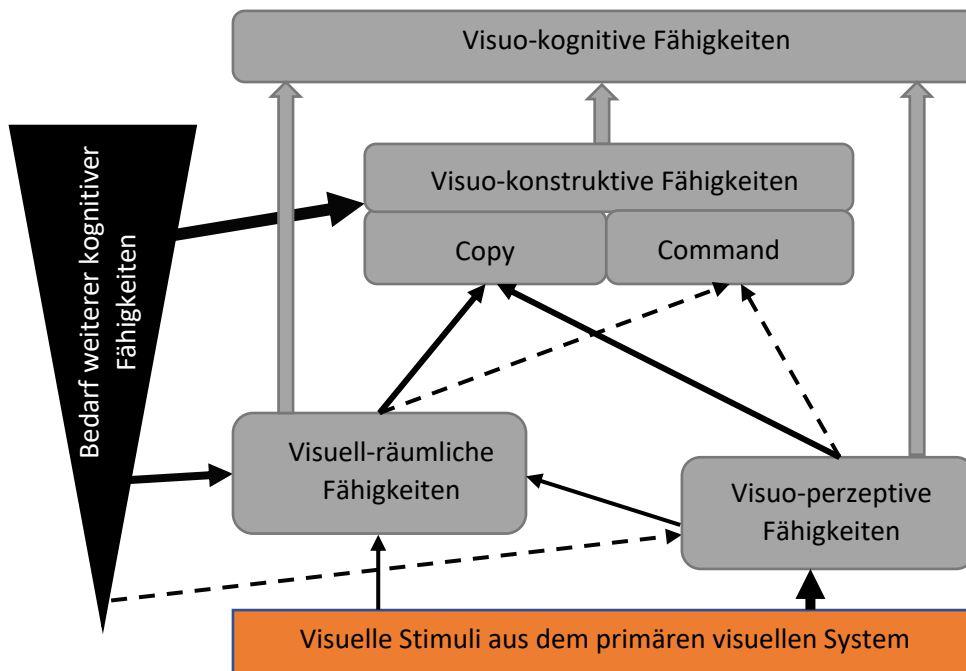


Abbildung 1: Dreikomponenten-Modell der visuo-kognitiven Fähigkeiten

1.2.1.1 Visuo-perzeptive Fähigkeiten

Visuo-Perzeption ist die Fähigkeit, visuelle Stimuli korrekt interpretieren und deuten zu können, also beispielsweise Objekte, Muster oder Gesichter identifizieren und differenzieren zu können und umfasst die basalsten visuo-kognitiven Fähigkeiten (Benton, 1985). Gemäß des literaturbasiert hergeleiteten Dreikomponenten-Modells ist ein typisches visuo-perzeptives Testverfahren der BFRT (Benton Facial Recognition Test), welcher von der MDS als visuo-perzeptives Testverfahren zur Diagnostik einer PD-D empfohlen wird (Dubois et al., 2007). Der BFRT verfügt über eine Langversion mit 54 erreichbaren Punkten und über eine Kurzversion mit 27 erreichbaren Punkten. Im Test müssen unbekannte Gesichter, deren gut beleuchteten frontalen Ansichten als Stimuli präsentiert werden, unter anderen Gesichtern wiedererkannt werden, die teilweise aus anderen Perspektiven und in anderen Lichtverhältnissen abgebildet werden (Lanca et al., 2003). Ein weiteres neuropsychologisches Testverfahren, das nach dem Dreikomponenten-Modell zur Erfassung visuo-perzeptiver Fähigkeiten geeignet ist, ist der BVDT (Benton Visual Form Discrimination Test). Der

BVDT hat eine Maximalpunktzahl von 32 Punkten und besteht aus 16 Items. Pro Item muss ein Muster, das aus zwei großen und einer kleinen geometrischen Figur besteht, in vier weiteren dargebotenen Mustern, von denen sich drei subtil vom gesuchten Muster unterscheiden, wiedererkannt werden (Campo et al., 2003). Visuo-perzeptive Prozesse wie das Erkennen von Gesichtern finden im visuellen Assoziationskortex statt und sind räumlich teilweise von anderen visuo-kognitiven Verarbeitungsprozessen abgrenzbar, wobei rechtshemisphärischen posterioren kortikalen Regionen eine besondere Bedeutung zuzukommen scheint (Tranel et al., 2009). Das klassische Modell eines ventralen okzipito-temporalen Verarbeitungspfades (Was-Pfad) für visuo-perzeptive Fähigkeiten (Ungerleider et al., 1994) konnte mit modernen bildgebenden Studien jedoch nur teilweise bestätigt werden (Garcia-Diaz et al., 2018; Tranel et al., 2009). Störungen der visuo-perzeptiven Fähigkeiten werden teilweise auch als Form der visuellen Agnosie bezeichnet und sollten als höhere visuelle Prozesse separat von Störungen des primären visuellen Systems betrachtet werden (Benton, 1985). Störungen des primären visuellen Systems verschlechtern die Ergebnisse bei visuo-perzeptiven Testverfahren aber signifikant, beispielsweise beim BFRT (Kempen et al., 1994). Bei auffälligen visuo-perzeptiven Testergebnissen sollte daher immer auch der ophthalmologische Status inklusive der Fähigkeiten des primären visuellen Systems wie Farbwahrnehmung und dreidimensionalem Sehen berücksichtigt werden (Lanca et al., 2003). Dies ist besonders bei PD relevant, da durch degenerative Veränderungen am visuellen System bei der Mehrzahl der Patient*innen mindestens ein visuelles Symptom wie Doppelbilder, verminderte Kontrast- oder Farbwahrnehmung oder visuelle Halluzinationen auftreten (Archibald et al., 2011; Weil et al., 2016).

1.2.1.2 Visuell-räumliche Fähigkeiten

Visuell-räumliche Fähigkeiten sind der Überbegriff für alle visuo-kognitiven Fähigkeiten, bei denen die räumliche Analyse und Verarbeitung von perzeptiven Stimuli oder Gedächtnisinhalten im Vordergrund steht, beispielsweise beim Abschätzen von Distanzen oder bei der mentalen Rotation von Objekten (Trojano et al., 2008). In der Forschung wird der Begriff ‚visuell-räumliche Fähigkeiten‘ häufig als Synonym für visuo-kognitive Fähigkeiten verwendet (Litvan et al., 2012; Roheger et al., 2018; Wallace et al., 2021). Zur weiteren Einteilung der breit definierten visuell-räumlichen Fähigkeiten kann zwischen einfacheren perzeptiven und komplexeren repräsentativen visuell-räumlichen Fähigkeiten unterschieden werden (Trojano et al., 2018). Bei den perzeptiven visuell-räumlichen Fähigkeiten steht dabei das Erkennen der räumlichen Beziehung des Stimulus zu anderen Stimuli und in Bezug auf den Beobachter im Vordergrund. Typische Aufgaben sind die Identifizierung von Punktpositionen und das Abschätzen der Länge und Orientierung von Linien (De

Renzi, 1982a). Im Alltag sind perzeptive visuell-räumliche Fähigkeiten beispielsweise relevant im Straßenverkehr, etwa beim Einschätzen von Abständen zu Ampeln (Stolwyk et al., 2006). Der JLOT ist das im klinischen Alltag am häufigsten eingesetzte visuell-räumliche Testverfahren (Trojano et al., 2008) und ist eher als perzeptiv einzuschätzen (Trojano et al., 2018). Beim JLOT, der auch von der MDS zur Erfassung kognitiver Beeinträchtigungen bei Patient*innen mit PD empfohlen wird (Dubois et al., 2007), muss die zweidimensionale Orientierung einer Linie richtig eingeschätzt und anschließend die parallel orientierte Linie in einem vorliegenden Muster identifiziert werden (Benton et al., 1978). Vom JLOT existieren verschiedene Kurzversionen mit 15 Items und einer Maximalpunktzahl von 15 Punkten sowie die originale Langversion mit 30 Items und 30 Punkten (Gullett et al., 2013). Neben den beschriebenen quantitativen Bewertungssystemen des JLOT gibt es auch ein qualitatives Bewertungssystem, durch das auch die Art der Fehler berücksichtigt werden kann (Ska et al., 1990). Bei den komplexeren repräsentativen visuell-räumlichen Fähigkeiten werden räumliche Informationen hingegen über die perzeptive Ebene hinaus verarbeitet, beispielsweise bei der mentalen Rotation von Objekten (Trojano et al., 2018). Ein Beispiel für ein eher repräsentatives visuell-räumliches Testverfahren ist der MRT (Mental Rotation Test), der 20 Items umfasst. Jedes Item besteht aus einer dreidimensionalen geometrischen Figur, die mental gedreht werden muss, um einer der vier als Antwortmöglichkeit gezeigten geometrischen Figuren zu entsprechen (Shepard et al., 1971). Auch Testbatterien mit perzeptiven und repräsentativen visuell-räumlichen Testverfahren wurden entwickelt, beispielsweise die Battery of Visuospatial Abilities, um möglichst viele Facetten visuell-räumlicher Beeinträchtigungen zu erfassen (Trojano et al., 2015). Aufgrund des fließend erscheinenden Übergangs zwischen perzeptiven und repräsentativen visuell-räumlichen Fähigkeiten wird in der Dissertation keine systematische Unterteilung vorgenommen. Über die neurobiologischen Korrelate von visuell-räumlichen Fähigkeiten besteht keine einheitliche Meinung. Das klassische Modell eines dorsalen okzipito-parietalen Verarbeitungspfades (Wo-Pfad) für visuell-räumliche Informationen (Ungerleider et al., 1994) mit herausragender Bedeutung der rechten Hemisphäre scheint zwar für den JLOT zuzutreffen (Tranel et al., 2009; Trojano et al., 2004), aber nicht für alle visuell-räumlichen Testverfahren (Trojano et al., 2004). Bekannt ist aber, dass visuell-räumliche Prozesse von weiteren Faktoren abhängig sind. So wird bei Patient*innen mit PD beispielsweise eine signifikante positive Korrelation von Ergebnissen beim JLOT und Ergebnissen bei visuo-perzeptiven Testverfahren wie dem BFRT und dem BVDT beschrieben (Garcia-Diaz et al., 2013) und für komplexere repräsentative visuell-räumliche Testverfahren wird eine Abhängigkeit von exekutiven Funktionen beschrieben (De Renzi, 1982b). Störungen des primären visuellen Systems scheinen bei visuell-räumlichen Testverfahren wie dem JLOT allerdings einen geringeren Einfluss zu haben als bei visuo-perzeptiven Testverfahren (Kempen et al., 1994).

1.2.1.3 Visuo-konstruktive Fähigkeiten

Nach dem Dreikomponenten-Modell sind visuo-konstruktive Fähigkeiten, welche zur räumlich korrekten Anordnung oder Zeichnung von Gegenständen oder Strukturen benötigt werden (Lanca et al., 2003; Ruffolo, 2004), die dritte abgrenzbare visuo-kognitive Subdomäne. Beispielsweise für die Alltagsleistung des Packens eines Koffers, für die visuo-kognitive Fähigkeiten erforderlich sind (Hegarty et al., 2005), könnten nach dieser Definition insbesondere visuo-konstruktive Fähigkeiten relevant sein. Bei typischen visuo-konstruktiven Testverfahren kann zwischen zwei Aufgabentypen differenziert werden. Entweder müssen Klötze oder Gegenstände manuell in spezifischen räumlichen Verhältnissen angeordnet werden oder es erfolgen graphomotorische Testverfahren in Papierform (Lezak, 1995b; Ruffolo, 2004). Da im klinischen Alltag aus praktischen Gründen meist graphomotorische visuo-konstruktive Aufgaben eingesetzt werden (Trojano et al., 2008), liegt in der Dissertation der weitere Fokus auf diesem Aufgabentyp. Bei graphomotorischen visuo-konstruktiven Testverfahren können ebenfalls zwei Aufgabentypen differenziert werden (Lezak, 1995b; Ruffolo, 2004). Entweder müssen präsentierte mehr oder weniger komplexe zweidimensionale geometrische Figuren durch die Proband*innen kopiert werden (engl. Copy, daher fortan Copy-Aufgaben), oder die Proband*innen müssen nach Aufforderung (engl. Command, daher fortan Command-Aufgaben) zuvor präsentierte zweidimensionale Figuren mit zeitlicher Latenz aus dem Gedächtnis nachzeichnen beziehungsweise zuvor nicht präsentierte Alltagsgegenstände, wie beispielsweise eine Uhr, aufzeichnen (Ruffolo, 2004). Ein sehr häufig eingesetztes visuo-konstruktives Testverfahren ist der ROCF (Rey Osterrieth Complex Figure Test), bei dem eine komplexe Figur zunächst als Copy-Aufgabe kopiert und dann als Command-Aufgabe nach 3 oder 30 Minuten ohne Vorankündigung erneut aus dem Gedächtnis aufgezeichnet werden muss (Osterrieth, 1944). Je nach Zeitpunkt des freien Zeichnens des ROCF wird von sofortiger Wiedergabe (engl. Immediate Recall) oder verzögerter Wiedergabe (engl. Delayed Recall) gesprochen (Lanca et al., 2003). Beim ROCF gibt es verschiedene Testversionen und Auswertungssysteme. Neben dem originalen quantitativen Bewertungssystem (Osterrieth, 1944) mit einer Maximalpunktzahl von 36 Punkten kommen auch qualitative Bewertungssysteme zum Einsatz, beispielsweise das BQSS (Boston Qualitative Scoring System) von Stern et al. (1994), mit dem nicht nur das Ergebnis, sondern auch die Herangehensweise der Proband*innen beim Aufzeichnen der Figur beurteilt werden kann (Scarpina et al., 2016). Der CDT ist eine Command-Aufgabe und ein weiteres sehr bekanntes visuo-konstruktives Testverfahren (Lanca et al., 2003). Die Aufgabe besteht darin, eine Uhr zu zeichnen und anschließend die Zeiger entsprechend einer mündlich vorgegebenen Uhrzeit einzutragen (Shulman, 2000). Für den Test gibt es über 20 verschiedene Versionen (Shanhu et al., 2019) mit Maximalpunktzahlen von 3 bis 20

Punkten und vielen Unterschieden, beispielsweise verschiedenen Uhrzeiten oder mehr oder weniger vorgezeichneten Uhren (Shulman, 2000). Auch wird je nach Auswertungsversion mehr oder weniger auf qualitative Aspekte beim Zeichnen geachtet. Das Kopieren von präsentierten Uhren wird auch als Copy-Aufgabe eingesetzt, beispielsweise beim CLOX2 (Royall et al., 1998). In der Dissertation wird fortan systematisch zwischen den Copy- und Command-Aufgaben der visuo-konstruktiven Subdomäne differenziert, da die Aufgaben ein verschiedenes kognitives Anforderungsprofil haben und gut abgrenzbar sind. Bei Command-Aufgaben sind beispielsweise sprachliche Fertigkeiten und das semantische Gedächtnis wichtiger als bei Copy-Aufgaben (Ruffolo, 2004). Dazu passt, dass bei Patient*innen mit Morbus Alzheimer, bei denen sprachliche Störungen und Gedächtnisdefizite im Vordergrund stehen (Beatty et al., 2003), Command-Aufgaben stärker beeinträchtigt sind als Copy-Aufgaben (Trojano et al., 2008). Insgesamt können visuo-konstruktive Fähigkeiten als die komplexeste visuo-kognitive Subdomäne beschrieben werden, da zu ihrer Bearbeitung neben den erforderlichen motorischen Fähigkeiten häufig weitere kognitive Fähigkeiten, wie beispielsweise exekutive Funktionen, relevant sind (Emre et al., 2007; Ruffolo, 2004). Auch konnte nachgewiesen werden, dass insbesondere komplexere repräsentative visuell-räumliche Fähigkeiten relevant für das Absolvieren von visuo-konstruktiven Testverfahren sind (Trojano et al., 2018). Die Komplexität und Multifaktorialität der visuo-konstruktiven Subdomäne spiegelt sich auch darin wider, dass bei der Absolvierung visuo-konstruktiver Testverfahren keine generelle Hemisphärenüberlegenheit beobachtet werden kann, sondern dass verschiedene Gehirnareale auf unterschiedliche Art und Weise relevant sind (Trojano et al., 2004). Entsprechend sind für visuo-konstruktive Beeinträchtigungen viele ursächliche Faktoren denkbar. Dies führt einerseits zu einer hohen Sensitivität visuo-konstruktiver Testverfahren für kognitive Beeinträchtigungen im Allgemeinen und zum häufigen Einsatz visuo-konstruktiver Aufgaben im Rahmen von globalen kognitiven Screeningverfahren (Folstein et al., 1975; Nasreddine et al., 2005; Shulman, 2000), aber andererseits auch zu einer erschwerten Abgrenzbarkeit visuo-konstruktiver Testverfahren von anderen kognitiven Testverfahren. Eine allgemeingültige Definition visuo-konstruktiver Fähigkeiten und zugehöriger Testverfahren ist daher schwierig. Insbesondere Command-Aufgaben entsprechend dem Dreikomponenten-Modell, beispielsweise der CDT und die Aufgabe Delayed Recall des ROCF, werden oft als exekutive Testverfahren oder Gedächtnistests eingesetzt (Hong et al., 2018; Pilotto et al., 2016). Manche Autoren verstehen auffällige Ergebnisse bei visuo-konstruktiven Testverfahren daher insgesamt eher als abklärungsbedürftiges neuropsychologisches Symptom und nicht als abgrenzbare Diagnose (De Renzi, 1982c).

1.2.2 Visuo-kognitive Fähigkeiten bei gesunden älteren Erwachsenen und Patient*innen mit Morbus Parkinson

Die Abnahme visuo-kognitiver Fähigkeiten beziehungsweise das schlechtere Abschneiden bei visuo-kognitiven Testverfahren ist nicht immer als pathologische Veränderung zu interpretieren, sondern gehört zum physiologischen Alterungsprozess (Techentin et al., 2014) und kann durch soziodemographische Faktoren wie Alter, Geschlecht und Bildung beeinflusst werden (Lezak, 1995a, 1995b). Bei Patient*innen mit PD kommt es jedoch häufig zur Verschlechterung visuo-kognitiver Testergebnisse, die über die Verschlechterung bei gesunden älteren Erwachsenen hinaus geht (Waterfall et al., 1995). Die visuo-kognitiven Beeinträchtigungen haben dabei für die Patient*innen eine hohe Alltagsrelevanz und wurden insbesondere im Bereich der Fahrtauglichkeit gut untersucht. So gilt beispielsweise die Copy-Aufgabe des ROCF bei Patient*innen mit PD als gutes Screening-Verfahren für riskantes Verhalten im Straßenverkehr (Amick et al., 2007) und für schlechte Ergebnisse im JLOT wird ein signifikanter Zusammenhang mit späterem Abbremsen vor Ampeln beschrieben (Stolwyk et al., 2006). Auch in anderen Bereichen zeigt sich allerdings die Alltagsrelevanz der Abnahme von visuo-kognitiven Testergebnissen bei Patient*innen mit PD. Beispielsweise wird beschrieben, dass schlechteres Abschneiden beim Kopieren von Quadern mit signifikant schlechteren Alltagsfähigkeiten im Bereich der Mobilität und der sozialen Kompetenzen einher geht (Maeshima et al., 1997) und dass bei Patient*innen mit PD eine signifikante Korrelation zwischen schlechteren Ergebnissen beim JLOT und einer stärkeren Ausprägung des Freezing of Gait besteht (Kelly et al., 2015). Dieses häufige MS von Patient*innen mit PD beschreibt ein unvorhersehbares und abruptes Einfrieren von Bewegungen, häufig im Rahmen von Drehbewegungen oder Engstellen, beispielsweise Türrahmen, was mit einer starken Abnahme der Lebensqualität einhergeht (Walton et al., 2015).

Obwohl bei der Erfassung visuo-kognitiver Fähigkeiten bei Patient*innen mit PD selten zwischen Patient*innen mit PD-NC, PD-MCI und PD-D differenziert wird, scheint eine isolierte Betrachtung dieser drei Gruppen sinnvoll, da mit Zunahme der kognitiven Beeinträchtigungen auch die visuo-kognitiven Fähigkeiten abnehmen. In den kommenden Unterkapiteln wird anhand von Beispielen beschrieben, welche soziodemographischen Faktoren Einfluss auf die Testergebnisse bei den jeweiligen visuo-kognitiven Subdomänen haben, welche Unterschiede zwischen gesunden älteren Erwachsenen und Patient*innen mit PD beobachtet werden können und inwiefern sich die jeweiligen Testergebnisse zwischen Patient*innen mit PD-NC, PD-MCI und PD-D unterscheiden.

1.2.2.1 Visuo-perzeptive Fähigkeiten

Testergebnisse bei Testverfahren, die nach dem Dreikomponenten-Modell als visuo-perzeptiv bezeichnet werden können, sind bei gesunden älteren Erwachsenen alters- und bildungsabhängig. Beispielsweise sind die Ergebnisse beim BVDT sowohl bei jüngeren Proband*innen als auch bei Proband*innen mit längerer Bildungsdauer signifikant besser (Campo et al., 2003). Dies trifft auch für den BFRT zu (Lezak, 1995a). Das Geschlecht der Proband*innen scheint hingegen keinen signifikanten Einfluss zu haben (Campo et al., 2003). In einer systematischen Übersichtsarbeit konnte zwar kein signifikanter Unterschied zwischen Patient*innen mit PD und gesunden älteren Erwachsenen bei Testverfahren nachgewiesen werden, die entsprechend dem Dreikomponenten-Modell als visuo-perzeptiv gelten, es wurde aber auch nicht zwischen Patient*innen mit PD-NC, PD-MCI und PD-D differenziert (Waterfall et al., 1995). Bei genauerer Beobachtung der kognitiven Subgruppen scheint es bei visuo-perzeptiven Testverfahren deutliche Unterschiede zwischen Patient*innen mit PD und gesunden älteren Erwachsenen zu geben. Während zum Beispiel keine Unterschiede zwischen den Testergebnissen bei BVDT und BFRT zwischen gesunden älteren Erwachsenen und Patient*innen mit PD-NC nachgewiesen werden konnten (Garcia-Diaz et al., 2018; Gomperts et al., 2012; Yilmaz et al., 2020), erzielen Patient*innen mit PD-MCI beim BFRT signifikant schlechtere Ergebnisse als gesunde ältere Erwachsene (Garcia-Diaz et al., 2018) und Patient*innen mit PD-D beim BVDT ebenfalls signifikant schlechtere Ergebnisse als gesunde ältere Erwachsene, aber auch als Patient*innen mit PD-NC (Gomperts et al., 2012). Die Leistungen bei visuo-perzeptiven Testverfahren scheinen bei Patient*innen mit PD also nicht generell beeinträchtigt zu sein, sondern erst im Krankheitsverlauf abzunehmen. Passend hierzu wird beschrieben, dass schlechtere Ergebnisse beim BVDT und BFRT mit einem stärkeren Grad der kortikalen Atrophie korrelieren (Garcia-Diaz et al., 2013), welche im Krankheitsverlauf zunimmt.

1.2.2.2 Visuell-räumliche Fähigkeiten

Bei der Battery of Visuospatial Abilities, deren Subtests nach dem Dreikomponenten-Modell als visuell-räumlich zu bezeichnen sind, zeigen sich bei gesunden älteren Erwachsenen signifikante Einflüsse der soziodemographischen Variablen Alter, Bildung und Geschlecht, die daher bei der Beurteilung der Testergebnisse berücksichtigt werden sollten (Trojano et al., 2015). Während ein geringeres Alter und eine längere Bildungsdauer der Proband*innen bei fast allen visuell-räumlichen Testverfahren mit signifikant besseren Ergebnissen einhergeht, hat das Geschlecht nur auf einzelne visuell-räumliche Testverfahren einen signifikanten Effekt (Trojano et al., 2015). Männer erzielen signifikant bessere Ergebnisse beim JLOT und bei mentalen Rotationsaufgaben (Trojano et al., 2015).

Der signifikante Einfluss der genannten soziodemographischen Variablen auf visuell-räumliche Testverfahren wurde auch bei Patient*innen mit PD beschrieben (Montse et al., 2001). Zwischen den Ergebnissen von Patient*innen mit PD und gesunden älteren Erwachsenen zeigen sich bei visuell-räumlichen Testverfahren sowohl in quantitativen als auch in qualitativen Auswertungssystemen Unterschiede. So wurde beschrieben, dass Patient*innen mit PD ohne Demenz signifikant weniger Punkte im JLOT erreichen als gesunde ältere Erwachsene und dabei bestimmte Fehlerarten beim JLOT signifikant häufiger machen, beispielsweise das falsche Erkennen horizontaler Linien (Montse et al., 2001). Auch bei anderen visuell-räumlichen Testverfahren, beispielsweise dem MRT, zeigen Patient*innen mit PD ohne Demenz signifikant schlechtere Leistungen als gesunde ältere Erwachsene (Crucian et al., 2003). Bei visuell-räumlichen Testverfahren kann also bereits bei Patient*innen mit PD ohne schwere kognitive Beeinträchtigungen und somit relativ früh im Krankheitsverlauf eine signifikante Abnahme der erzielten Ergebnisse im Vergleich zu gesunden älteren Erwachsenen beobachtet werden. Mit Zunahme der kognitiven Beeinträchtigungen zeigt sich eine weitere Abnahme der visuell-räumlichen Fähigkeiten von Patient*innen mit PD (Broeders et al., 2013). Beim JLOT erzielen Patient*innen mit PD-D beispielsweise deutlich schlechtere Ergebnisse als Patient*innen mit PD-MCI, die wiederum deutlich schlechtere Ergebnisse als Patient*innen mit PD-NC erzielen (Yilmaz et al., 2020).

1.2.2.3 Visuo-konstruktive Fähigkeiten

Bei Testverfahren, die nach dem Dreikomponenten-Modell als visuo-konstruktive Copy-Aufgaben bezeichnet werden können, beispielsweise bei der Copy-Aufgabe des ROCF, wurde bei gesunden älteren Erwachsenen eine signifikante Abnahme von Testergebnissen bei zunehmendem Alter beschrieben (Boone et al., 1993). Von der Bildung oder dem Geschlecht der Proband*innen scheinen die Testergebnisse aber nicht abhängig zu sein (Boone et al., 1993). Kognitiv nicht weiter differenzierte Patient*innen mit PD zeigen beim CLOX2 und auch bei der Copy-Aufgabe der ROCF signifikant schlechtere Ergebnisse als gesunde ältere Erwachsene (McKinlay et al., 2010). Beim Einsatz von qualitativen Auswertungssystemen zeigen sich ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen kognitiv nicht weiter differenzierten Patient*innen mit PD und gesunden älteren Erwachsenen (Scarpina et al., 2016). Auch bei den visuo-konstruktiven Copy-Aufgaben scheint aber eine differenzierte Betrachtung der Testleistungen von Patient*innen mit PD-NC, PD-MCI und PD-D sinnvoll zu sein, da die Ergebnisse bei Copy-Aufgaben mit Zunahme der kognitiven Beeinträchtigungen stark abnehmen. So zeigen Patient*innen mit PD-NC bei den Teilaufgaben Copy von CERAD und ROCF signifikant bessere Ergebnisse als Patient*innen mit PD-D (Gasser et al.,

2016; Shin et al., 2012), während bei der Copy-Aufgabe des ROCF kein signifikanter Unterschied zwischen gesunden älteren Erwachsenen und Patient*innen mit PD-NC oder zwischen Patient*innen mit PD-NC und PD-MCI beschrieben wurde (Shin et al., 2012).

Bei Testverfahren, die nach dem Dreikomponenten-Modell als visuo-konstruktive Command-Aufgaben bezeichnet werden können, sind die erzielten Testergebnisse abhängig vom Alter, nicht aber vom Geschlecht der Proband*innen (Boone et al., 1993; Shanhu et al., 2019). So zeigen sich sowohl beim CDT als auch bei den Teilaufgaben Command des ROCF bei gesunden älteren Erwachsenen signifikant schlechtere Testergebnisse bei höherem Alter (Boone et al., 1993; Shanhu et al., 2019). Beim CDT wird zudem beschrieben, dass Proband*innen mit längerer Bildungsdauer signifikant bessere Ergebnisse erzielen (Shanhu et al., 2019), bei den Command-Aufgaben des ROCF ist dies aber nicht der Fall (Boone et al., 1993). Zwischen kognitiv nicht weiter differenzierten Patient*innen mit PD ohne Demenz und gesunden älteren Erwachsenen wurde beim CDT ein signifikanter Unterschied beschrieben, nicht aber bei der Command-Aufgabe des ROCF (McKinlay et al., 2010). Andere Autor*innen beschrieben hingegen, dass bei der Command-Aufgabe des ROCF lediglich zwischen Patient*innen mit PD-NC und gesunden älteren Erwachsenen kein signifikanter Unterschied besteht, wohl aber zwischen gesunden älteren Erwachsenen und Patient*innen mit PD-MCI oder PD-D und auch zwischen Patient*innen mit PD-NC und Patient*innen mit PD-MCI oder PD-D (Shin et al., 2012). Auch bei den visuo-konstruktiven Command-Aufgaben scheint es also mit Zunahme der kognitiven Beeinträchtigungen im Krankheitsverlauf zu einer Abnahme der erzielten Testergebnisse zu kommen und dementsprechend scheint eine Differenzierung von Patient*innen mit PD-NC, PD-MCI und PD-D auch bei diesen Testverfahren sinnvoll zu sein.

1.3 Fragestellungen und Ziele der Dissertation

Kognitive Beeinträchtigungen gehören zu den wichtigsten Symptomen von Patient*innen mit PD. Wie in Teil 1.1.2.2 geschildert wird, zählt insbesondere das Auftreten einer PD-D zu den größten Sorgen bei Patient*innen mit PD und ihren Angehörigen (Goldman et al., 2018), geht mit einer signifikanten Abnahme der Alltagsfähigkeiten einher (Sulzer et al., 2020), schränkt die Lebensqualität der Betroffenen stark ein (Duncan et al., 2014), ist schlecht medikamentös behandelbar (Seppi et al., 2019) und ist Prädiktor für den weiteren Krankheitsverlauf (Aarsland et al., 2000; Levy et al., 2002). Das zuverlässige Erkennen von Patient*innen mit PD-D und ihre Abgrenzung von Patient*innen mit PD-MCI ist allerdings nicht nur entscheidend für eine adäquate Begleitung der Patient*innen mit PD-D und für die bestmögliche Lebensqualität der Betroffenen, sondern könnte auch dabei helfen, Patient*innen mit kognitiven Beeinträchtigungen zu identifizieren, die von einem therapeutischen

kognitiven Training profitieren würden. Bei Patient*innen mit PD-NC und PD-MCI konnte beispielsweise in einer Übersichtsarbeit auf Basis weniger Studien ein positiver Effekt von kognitivem Training angedeutet werden (Kalbe et al., 2016). Möglicherweise entwickeln Patient*innen mit PD, die in frühen Krankheitsstadien kognitives Training erhalten, seltener eine PD-D, da PD-MCI ein wichtiger Risikofaktor für eine PD-D ist (Saredakis et al., 2019),

Visuo-kognitive Beeinträchtigungen sind ein zentraler Aspekt kognitiver Beeinträchtigungen bei Patient*innen mit PD, da sie früh und häufig auftreten (Goldman et al., 2012), mit schwereren Krankheitsverläufen sowie dem Auftreten einer PD-D assoziiert sind (Kehagia et al., 2013) und eine hohe Alltagsrelevanz haben. Dementsprechend sind sie ein wichtiger Bestandteil in den diagnostischen Kriterien von PD-MCI und PD-D (Emre et al., 2007; Litvan et al., 2012). In der bisherigen Forschung zu visuo-kognitiven Fähigkeiten bei Patient*innen mit PD werden jedoch zwei Aspekte, die aus Teil 1.2 hervorgehen, zu selten systematisch berücksichtigt. Erstens sind visuo-kognitive Fähigkeiten kein einheitliches Konstrukt, sondern bestehen aus mehreren abgrenzbaren Teilfunktionen. In der bisherigen visuo-kognitiven Forschung bei Patient*innen mit PD werden jedoch häufig nur einzelne und zudem oft sehr unterschiedliche und in mehreren Versionen existierende Testverfahren als gleichwertig eingesetzt (Wallace et al., 2021; Waterfall et al., 1995), wobei die Auswahl der jeweiligen Testverfahren auch mangels wissenschaftlich unterbauter Empfehlungen zum Einsatz visuo-kognitiver Testverfahren bei Patient*innen mit PD eher willkürlich erscheint und daher einen systematischen Vergleich der Testverfahren erschwert. Zweitens sind die visuo-kognitiven Fähigkeiten von Patient*innen mit PD nicht verallgemeinerbar, da signifikante Unterschiede zwischen Patient*innen mit PD-NC, PD-MCI und PD-D bestehen. In der bisherigen Forschung werden aber selten separate Angaben zu den visuo-kognitiven Testergebnissen von Patient*innen mit PD-NC, PD-MCI und PD-D gemacht. Während die großen Unterschiede zwischen Patient*innen mit PD-NC und PD-MCI bei nicht weiter differenzierten visuo-kognitiven Testverfahren (Wallace et al., 2021) oder zwischen nicht weiter differenzierten Patient*innen mit PD und gesunden älteren Erwachsenen bei verschiedenen visuo-kognitiven Aufgabentypen (Waterfall et al., 1995) bereits in Übersichtsarbeiten erforscht wurden, gibt es bisher insbesondere zu den Unterschieden zwischen Patient*innen mit PD-MCI und PD-D bei visuo-kognitiven Testverfahren und Subdomänen kaum systematische Erkenntnisse, obwohl die Differenzierung dieser beiden Gruppen von Patient*innen aus den oben genannten klinischen Gründen von höchster Relevanz ist und obwohl dabei visuo-kognitive Beeinträchtigungen von zentraler Bedeutung sind.

Das Ziel der Arbeit ist es daher einerseits, einen systematischen Überblick über die bei Patient*innen mit PD-MCI und PD-D eingesetzten visuo-kognitiven Testverfahren zu gewinnen. Andererseits ist es das Ziel, die Eignung der verschiedenen Testverfahren bei der Differenzierung von

Patient*innen mit PD-MCI und PD-D zu beurteilen. Es sollen sowohl die am besten geeigneten visuo-kognitiven Testverfahren identifiziert werden, als auch beurteilt werden, ob bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D die Testverfahren einzelner Subdomänen des Dreikomponenten-Modells besonders gut geeignet sind. Die Ergebnisse der Arbeit sollen das Wissen zu visuo-kognitiven Fähigkeiten bei Patient*innen mit PD-MCI und PD-D erweitern und zu einer einheitlicheren und vergleichbareren Erfassung visuo-kognitiver Beeinträchtigungen von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D beitragen. Die Identifikation der am besten zwischen Patient*innen mit PD-MCI und PD-D differenzierenden visuo-kognitiven Testverfahren und visuo-kognitiven Subdomänen könnte außerdem zu einer Konkretisierung der diagnostischen Kriterien für PD-MCI und PD-D beitragen und dadurch ein zuverlässigeres Erkennen und Differenzieren der beiden Gruppen ermöglichen, was die Basis für die bestmögliche stadiengerechte Begleitung und die frühstmöglichen medikamentösen und kognitiven Behandlungskonzepte ist.

Die folgenden vier explorativen Fragestellungen leiten sich aus den Zielen der Dissertation ab. Es soll beantwortet werden (1) welche visuo-kognitiven Testverfahren bei Patient*innen mit PD-MCI und PD-D eingesetzt werden, (2) welche visuo-kognitiven Testverfahren dabei am häufigsten eingesetzt werden, (3) welche visuo-kognitive Subdomäne am besten zwischen den beiden Gruppen differenziert und (4) welche Testverfahren innerhalb der jeweiligen Subdomänen die größten Unterschiede zwischen den Patient*innen mit PD-MCI und PD-D zeigen.

Die Fragen werden gemäß den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin durch ein systematisches Review mit Metaanalyse beantwortet (Rosenberg et al., 1995). Im dritten Kapitel wird die Methodik bei der Durchführung des systematischen Reviews und den Metaanalysen geschildert. Im vierten Kapitel werden die Ergebnisse des Reviews und der Metaanalysen separat dargestellt. Im fünften Kapitel werden die Ergebnisse vor dem Hintergrund bisheriger Forschung diskutiert und es werden Stärken sowie Limitationen der Dissertation thematisiert.

2 Methodik

Die Dissertation wurde im Rahmen eines systematischen Reviews (fortan: Gesamt-Review) mit breiter definierten Forschungsfragen durchgeführt. Das Protokoll für das Gesamt-Review wurde unter der Nummer CRD42018088244 auf PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) registriert und hat den Titel „Visuo-cognitive impairment in Parkinson’s disease: a systematic review and meta-analysis“. Erst nach Durchführung aller Schritte des Gesamt-Reviews wurden die Studien identifiziert, die relevant zur Beantwortung der spezifischen Fragestellungen der Dissertation sind. Die Planung und Durchführung des Gesamt-Reviews und der Metaanalyse der Dissertation erfolgte in Anlehnung an die Empfehlungen des Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Lasserson et al., 2019).

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die zentralen Fragestellungen des Gesamt-Reviews lauten, (1) welche visuo-kognitiven Testverfahren bei Patient*innen mit PD eingesetzt werden, (2) welche visuo-kognitiven Domänen bei Patient*innen mit PD-NC, mit PD-MCI und PD-D beeinträchtigt sind und (3) welche visuo-kognitiven Testverfahren am besten geeignet sind um visuo-kognitive Beeinträchtigungen bei Patient*innen mit idiopathischem PD zu erfassen. Aus diesen Fragestellungen ergeben sich gemäß dem PICO-Schema die in Tabelle 1 präsentierten Einschlusskriterien des Gesamt-Reviews. Das PICO-Schema wird im Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions zur Herleitung der Suchstrategien und der Einschlusskriterien eines systematischen Reviews empfohlen (Thomas et al., 2019) und ist ein Akronym für Population (engl. population), Intervention (engl. intervention), Vergleich (engl. comparison) und Ergebnis (engl. outcome).

Tabelle 1: Einschlusskriterien gemäß dem PICO-Schema für das Gesamt-Review

PICO-Schema	Einschlusskriterien
Population (population, P)	• Patient*innen mit idiopathischem PD gemäß den UKPDBB-Kriterien • Patient*innen aller Altersgruppen • Patient*innen mit und ohne kognitive Beeinträchtigungen • $N \geq 50$
Intervention (intervention, I)	entfällt
Vergleich (comparison, C)	entfällt
Ergebnis (outcome, O)	• Mindestens ein visuo-kognitiver Test • Mindestens ein globales kognitives Screeningverfahren

Um eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu gewährleisten, wurden in das Gesamt-Review lediglich Studien mit mindestens 50 Patient*innen mit idiopathischem PD gemäß den UKPDBB-

Kriterien eingeschlossen, dabei wurde nicht auf das Alter der Patient*innen oder auf das Vorliegen von kognitiven Beeinträchtigungen geachtet (P). Um eingeschlossen werden zu können, musste in den Studien außerdem mindestens ein globales kognitives Screeningverfahren und ein visuo-kognitiver Test durchgeführt worden sein (O). Aufgrund der Fragestellungen des Projekts entfallen die Punkte Intervention (I) und Vergleich (C). Weitere Einschlusskriterien waren, dass der Volltext der jeweiligen Studie in englischer oder deutscher Sprache verfasst wurde und in einem Peer-Reviewed Journal veröffentlicht wurde. Grundsätzlich wurden alle randomisierten und nicht-randomisierten Studiendesigns für das systematische Review berücksichtigt, nicht aber Reviews, Metaanalysen oder Kommentare. Entsprechend lagen Ausschlussgründe vor, wenn die Population weniger als 50 Patient*innen mit PD umfasste, wenn die Diagnose von PD nicht nach den UKPDBB-Kriterien gestellt wurde, wenn kein visuo-kognitiver Test oder kein globales Screeningverfahren durchgeführt wurde, wenn der Volltext der jeweiligen Studie nicht oder nicht in englischer oder deutscher Sprache vorlag oder die Studie nicht in einem Peer-Reviewed Journal publiziert wurde.

Da der Fokus der Dissertation auf visuo-kognitiven Fähigkeiten bei Patient*innen mit PD-MCI und PD-D liegt, wurden die im Gesamt-Review identifizierten Studien in einem zweiten Schritt in das systematische Review der Dissertation ein- beziehungsweise ausgeschlossen. Um in das systematische Review der Dissertation eingeschlossen zu werden, mussten die Studienpopulationen sowohl Patient*innen mit PD-MCI als auch Patient*innen mit PD-D enthalten. Die Klassifikation von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D konnte dabei nach den Level I- oder den Level II-Kriterien der MDS (Emre et al., 2007; Litvan et al., 2012) oder nach vergleichbaren Kriterien erfolgen. Die Festlegung der Durchführung eines globalen kognitiven Screeningverfahrens als Einschlusskriterium erfolgte dabei, um eine Level I-Diagnostik der Patient*innen mit PD-MCI und PD-D gewährleisten zu können. Da für die Dissertation nur die Patient*innen mit PD-MCI und PD-D, nicht aber die Patient*innen mit PD-NC relevant sind, wurden im zweiten Schritt auch Populationen mit insgesamt weniger als 50 Patient*innen mit PD-MCI oder PD-D berücksichtigt.

2.2 Systematische Literaturrecherche

Da beim systematischen Durchsuchen einzelner Datenbanken, wie MEDLINE ^(via Ovid) (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>), lediglich 30–80 % der relevanten und verfügbaren Studien identifiziert werden (Dickersin et al., 1994), wurden neben MEDLINE drei weitere Datenbanken durchsucht. CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials; <http://www.cochranelibrary.com>) ist eine Datenbank ausschließlich für kontrollierte randomisierte oder klinische Studien, PsycINFO ^(via Ovid)

(<https://www.apa.org/pubs/databases/psycinfo/>) eine fachspezifische Datenbank der American Psychological Association und Web of Science (Science Citation Index; <https://mjl.clarivate.com/home>) eine interdisziplinäre Datenbank. Für alle Datenbanken wurden separate Suchstrategien entwickelt, in denen durch die Kombination von Schlagworten und Suchbegriffen mittels Boolescher Operatoren alle visuo-kognitiven Subdomänen berücksichtigt wurden. In allen Suchstrategien wurden die Begriffe „Parkinson’s disease“ oder „parkinson*“ mit mindestens einem der Begriffe „cogn*“, „neuropsych*“, „visual*“, „visuo*“, „spatial“, „spatio“, „orientation“, „percept*“, „mental rotation“, „nonverbal“, „non-verbal“, „constructive“ oder „intelligence“ kombiniert. In Anhang 7.3.1 finden sich die exakten Suchstrategien für die vier Datenbanken. Die Datenbanken wurden für den Zeitraum von Januar 2008 bis Juli 2018 durchsucht. Im Anschluss wurde eine Nachrecherche für den Zeitraum von Juli 2018 bis zum Mai 2020 durchgeführt. Die weitere Bearbeitung der bei der Literaturrecherche identifizierten Studien erfolgte mithilfe des Online-tools Covidence (<https://www.covidence.org/home>), welches ein Hilfsprogramm zur Durchführung systematischer Reviews ist. Im ersten Schritt, dem Titel- und Abstract-Screening, wurden die identifizierten Studien anhand ihrer Titel und Abstracts in das Volltext-Screening eingeschlossen oder aus dem Gesamt-Review ausgeschlossen. Jede Entscheidung wurde von zwei unabhängigen Reviewer*innen getroffen und Konflikte wurden mit einer dritten Person per Konsens gelöst. Im Zweifel wurden die Studien in das Volltext-Screening eingeschlossen. Im zweiten Schritt, dem Volltext-Screening, wurden die in das Volltext-Screening eingeschlossenen Studien mittels eines für das Projekt individuell erstellten Formulars, das Anhang 7.3.2 entnommen werden kann, in das Gesamt-Review ein- oder ausgeschlossen. Im dritten Schritt des Screenings erfolgte die Identifikation der Studien, in denen zwischen Patient*innen mit PD-MCI und PD-D differenziert wurde und die daher in das systematische Review eingeschlossen wurden. Auch der zweite und der dritte Schritt des Screenings wurden jeweils von zwei unabhängigen Reviewer*innen durchgeführt.

2.3 Datenextraktion und Bias-Beurteilung

Die Datenextraktion bei den in das systematische Review der Dissertation eingeschlossenen Studien wurde von zwei unabhängigen Reviewer*innen (HLJ, LB) mithilfe eines Datenextraktionsformulars durchgeführt, das individuell für das Projekt erstellt wurde und Anhang 7.3.3 entnommen werden kann. Zu extrahierende Daten waren die Anzahl und das Geschlecht, das Alter in Jahren, die Bildungsdauer in Monaten oder Jahren, die Krankheitsdauer in Monaten oder Jahren und das Krankheitsstadium der Patient*innen mit PD-MCI oder PD-D. Zur Erfassung des Krankheitsstadiums der Patient*innen wurden Daten zum Hoehn & Yahr Stadium sowie zur

UPDRS-III (motorischer Teil der UPDRS) extrahiert. Ebenfalls wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen aller durchgeführten globalen kognitiven Screeningverfahren und visuo-kognitiven Testverfahren für beide Gruppen extrahiert. Bei zwei Studien wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der kognitiven Testverfahren aus den angegebenen Daten selbstständig errechnet und auf eine Nachkommastelle gerundet (Almuqbel et al., 2016; Fengler, Roeske, et al., 2016). Bei Unklarheit über die Zugehörigkeit der Testverfahren zu den jeweiligen visuo-kognitiven Subdomänen erfolgte die Zuordnung durch ein Expertenteam des Instituts für Medizinische Psychologie | Neuropsychologie und Gender Studies der Uniklinik Köln auf Basis der unter 1.2 beschriebenen Definition der Subdomänen. Bei longitudinalen Studien wurden lediglich die Daten des ersten Assessments extrahiert, um eine Vergleichbarkeit mit Querschnittsstudien gewährleisten zu können. Bei fehlenden Daten wurden die entsprechenden Autor*innen gebeten, diese innerhalb von zwei Wochen per Mail zur Verfügung zu stellen. Falls im Rahmen der Datenextraktion deutlich wurde, dass mehrere der eingeschlossenen Studien auf einer einzelnen Population beruhten, wurden nur die Daten der Studie mit der größten Anzahl von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D extrahiert.

Die Bias-Beurteilung bei den eingeschlossenen Studien wurde ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewer*innen durchgeführt (HLJ, LB). Bias ist ein Überbegriff für alle Faktoren, welche das Ergebnis einer Studie systematisch verzerren können und daher bei der Zusammenfassung und Interpretation von wissenschaftlicher Literatur bestmöglich erfasst und berücksichtigt werden sollten (Boutron et al., 2019). Aufgrund der verschiedenen Studiendesigns der eingeschlossenen Studien erfolgte die Bias-Beurteilung anhand eines individuell für das Projekt erstellten Formulars, in dem mehrere Methoden zur Bias-Beurteilung von nicht-randomisierten Studien kombiniert wurden und das daher zur Beurteilung von Studien aller Studiendesigns geeignet ist. Das Bias-Beurteilungsformular findet sich in Anhang 7.3.4. und basiert auf dem ROBINS-I Tool for Assessing Risk of Bias in Non-Randomised Studies of Interventions der Cochrane Collaboration (Sterne et al., 2016), der Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for Case Control Studies (Wells et al., 2019) und der Down's and Black's Checklist for the Assessment of the Methodological Quality (Downs et al., 1998), was den Empfehlungen des Cochrane Handbook for Systematic Reviews entspricht (Sterne et al., 2019). Bei allen Studien wurden drei Arten von Bias bewertet. Für die Auswahl der Studienpopulation wurden maximal vier Punkte vergeben, je zwei für die Gruppe mit PD-MCI und zwei für die Gruppe mit PD-D. Punktabzüge gab es, wenn die Diagnose von PD-MCI oder PD-D nicht nach den Level II-Kriterien der MDS oder nach einer vergleichbaren elaborierten Level II-Diagnostik gestellt wurde oder Zweifel an der Repräsentativität der Studienpopulationen bestand. Als geringes Bias-Risiko wurden drei bis vier Punkte interpretiert, zwei Punkte als mittleres Risiko und kein bis ein Punkt als hohes Risiko. Für die Vergleichbarkeit der

Gruppen mit PD-MCI und PD-D wurden maximal zwei Punkte vergeben. Punktabzüge gab es, wenn signifikante Unterschiede bezüglich des Alters oder der Bildungsdauer zwischen den Gruppen mit PD-MCI und PD-D bestanden oder die Testung der Gruppen nicht identisch verlief. Ein geringes Bias-Risiko wurde bei zwei Punkten angenommen, ein mittleres bei einem Punkt und ein hohes bei keinem Punkt. Für die dritte beurteilte Bias-Art, die Darstellung der Methodik und der Ergebnisse, wurden maximal vier Punkte vergeben. Punktabzüge gab es, wenn die Ein- und Ausschlusskriterien nicht eindeutig angegeben waren, die zentralen Ergebnisse nicht klar definiert waren, die Ergebnisse nicht für alle Studienteilnehmer*innen vorhanden waren oder wenn Teilnehmer*innen die Studie ohne Angabe entsprechender Gründe verließen. Als geringes Bias-Risiko wurden drei bis vier Punkte interpretiert, zwei Punkte als mittleres Risiko und kein bis ein Punkt als hohes Risiko. Aus den drei Bias-Arten wurde die Gesamtqualität der Studie bestimmt und ebenfalls in die drei Kategorien hoch, mittel und niedrig eingeteilt. Die exakte Herangehensweise bei der Herleitung der Gesamtqualität einer Studie kann Anhang 7.3.5 entnommen werden.

2.4 Datensynthese und statistische Analyse

Für die Metaanalysen wurden alle Studien des systematischen Reviews berücksichtigt, bei denen für mindestens ein visuo-kognitives Testverfahren Ergebnisse in Form von Mittelwert und Standardabweichung vorlagen. Alle Metaanalysen wurden mit dem Programm RStudio (<https://www.r-project.org/>) gerechnet. In Anhang 7.3.6 findet sich ein verkürztes RStudio Skript zu den durchgeführten Analysen. Als Effektmaße wurden für alle dokumentierten Testverfahren standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD) mit 95 % Konfidenzintervallen (95 % KI) und p -Werten zwischen den Gruppen mit PD-MCI und PD-D gebildet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < .05$ festgelegt. Alle Berechnungen erfolgten auf Basis der jeweiligen Anzahl der Patient*innen mit PD-MCI beziehungsweise PD-D sowie der jeweils erreichten Testergebnisse in Form von Mittelwert und Standardabweichung. Dies entspricht den Empfehlungen des Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions für den Vergleich kontinuierlicher Daten, die die gleiche Zielgröße erfassen, aber mit unterschiedlichen Messverfahren bestimmt wurden (Higgins et al., 2019). Aufgrund der häufig kleinen Studienpopulationen wurden die SMD anhand der Methodik nach Hedges g ermittelt, in der Bias durch kleine Studienpopulationen bestmöglich berücksichtigt werden kann (Fritz et al., 2012). In der Arbeit werden die SMD daher als g angegeben. Die SMD und ihre 95 % KI wurden für jedes visuo-kognitive Testergebnis separat ermittelt, es wurden aber auch Gesamteffekte für die jeweiligen visuo-kognitiven Testverfahren und für die jeweiligen Subdomänen ermittelt. Die Metaanalysen wurden mit dem Random-Effects-Modell und Gewichtung nach inverser Varianz

gerechnet, da aufgrund der Variabilität der Studiendesigns und der Testverfahren mit heterogenen Studienergebnissen zu rechnen ist (Deeks et al., 2019). Entsprechend von Empfehlungen wurden Effekte von 0.2 bis unter 0.5 als klein, Effekte von 0.5 bis unter 0.8 als moderat und Effekte von über 0.8 als groß interpretiert (Cohen, 1988).

Fünf verschiedene Metaanalysen wurden durchgeführt, in denen Studien unabhängig ihrer Gesamtqualität berücksichtigt wurden. In einer Metaanalyse wurde anhand aller identifizierter Testverfahren der Gesamteffekt der visuo-kognitiven Domäne bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D errechnet sowie im Rahmen einer Subgruppenanalyse ein Vergleich der visuo-kognitiven Subdomänen durchgeführt. Des Weiteren wurde für alle Subdomänen jeweils eine separate Metaanalyse mit allen zugehörigen visuo-kognitiven Testverfahren durchgeführt, in dem die Gesamteffekte der jeweiligen Subdomänen bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D bestimmt wurden. Für die Copy- und Command-Aufgaben der visuo-konstruktiven Subdomäne wurden aufgrund ihrer guten Differenzierbarkeit und ihres unterschiedlichen kognitiven Anforderungsprofils separate Metaanalysen durchgeführt. Zur Beurteilung der einzelnen visuo-kognitiven Testverfahren wurden bei den Metaanalysen zu den Subdomänen Gesamteffekte für Testverfahren gebildet, die mehr als ein Mal eingesetzt wurden und es wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, in denen alle Testverfahren beziehungsweise alle Versionen von Testverfahren innerhalb einer visuo-kognitiven Subdomäne als Subgruppen berücksichtigt wurden. Für alle durchgeführten Subgruppenanalysen wurden p -Werte errechnet. Hierbei wurde $p < .05$ als Signifikanzniveau festgelegt. Es können allerdings auch Subgruppenanalysen ab $p < .10$ als signifikant bezeichnet werden (Richardson et al., 2019). Alle Metaanalysen wurden graphisch mit Forest Plots dargestellt.

Die geschilderten fünf Metaanalysen wurden zur Kontrolle in modifizierter Form wiederholt. Zum einen wurden alle Metaanalysen mit ausschließlich Studien von hoher Gesamtqualität wiederholt und zum anderen wurden multivariate Metaanalysen mit einer speziellen Methodik von RStudio durchgeführt. Mit der Methodik ist es möglich, Mehrfachberücksichtigungen einzelner Studienpopulationen in einer Metaanalyse auszugleichen. Eine Mehrfachberücksichtigung einzelner Studienpopulationen trat auf, wenn in einer Studie mehrere visuo-kognitive Testverfahren eingesetzt wurden. In solchen Fällen wurden alle dokumentierten Testverfahren in die Metaanalysen eingeschlossen, sodass die Zahl der eingeschlossenen Testergebnisse von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D in diesen Fällen über der eingeschlossenen Anzahl von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D liegt. Metaanalysen mit der speziellen RStudio Methodik wurden für alle vier visuo-kognitiven Aufgabentypen unabhängig der Gesamtqualität der Studie durchgeführt. Insgesamt wurden also 14

verschiedene Metaanalysen durchgeführt (fünf Metaanalysen mit allen Studien; fünf Metaanalysen mit nur hochqualitativen Studien; vier Metaanalysen mit spezieller Methodik und allen Studien).

Statistische Heterogenität soll in Metaanalysen beurteilt werden und zeigt sich durch über den Zufall hinausgehende Unterschiede zwischen Effekten verschiedener eingeschlossener Studien, die beispielsweise an verschiedenen Studiendesigns, einer unterschiedlichen Methodik oder an Unterschieden zwischen den Populationscharakteristika liegen können (Deeks et al., 2019). Zur Beurteilung der statistischen Heterogenität wurde entsprechend der Empfehlung des Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions der χ^2 Test mit Signifikanzniveau von $p < .05$ angewendet und das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt. Auch das Heterogenitätsmaß τ^2 (τ^2) wurde entsprechend der Methode von DerSimonian und Laird ermittelt (DerSimonian et al., 1986). Anhand des χ^2 Tests wird dabei die Nullhypothese der Homogenität aller eingeschlossenen Effekte geprüft, anhand des Heterogenitätsmaßes I^2 wird geschätzt, zu welchem Anteil die statistische Heterogenität für die unterschiedlichen Effekte der Studien verantwortlich ist und anhand des Heterogenitätsmaßes τ^2 kann geschätzt werden, wie groß die statistische Heterogenität innerhalb der eingeschlossenen Effekte einer Metaanalyse ist (Deeks et al., 2019). Entsprechend den Empfehlungen des Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions wurde I^2 wie folgt eingeschätzt: 0 bis 40 % nicht relevante/geringe statistische Heterogenität; 30 bis 60 % moderate statistische Heterogenität; 50 bis 90% wesentliche statistische Heterogenität; 75% bis 100% beträchtliche/starke statistische Heterogenität (Deeks et al., 2019).

Außerdem wurde für jeden der vier visuo-kognitiven Aufgabentypen sowie für die gesamte visuo-kognitive Domäne jeweils ein Funnel Plot erstellt, um mögliche Verzerrungen durch Studien mit kleinen Studienpopulationen oder Verzerrungen durch das Vorliegen von Publikationsbias erkennen zu können (Page et al., 2019). In den jeweiligen Funnel Plots wurde für jedes angegebene visuo-kognitive Testergebnis die ermittelte SMD gegen den Standardfehler aufgetragen. Studien, in denen die Ergebnisse mehrerer visuo-kognitiver Testverfahren angegeben wurden und die daher mehrfach in den Metaanalysen berücksichtigt wurden, sind dementsprechend auch in den jeweiligen Funnel Plots mehrfach repräsentiert.

3 Ergebnisse

3.1 Einschlussprozess der Studien

Abbildung 2 zeigt ein PRISMA-Flussdiagramm zum Einschlussprozess der Studien. Beim Durchsuchen der Datenbanken wurden insgesamt 36,280 Studien identifiziert, davon 15,304 über Web of Science, 10,910 über MEDLINE, 7,733 über PsycInfo und 2,333 über CENTRAL. Es wurden 12,944 Duplikate automatisch von Covidence erkannt, sodass 23,336 Studien in das Titel- und Abstract-Screening eingeschlossen wurden.

Im Titel- und Abstract-Screening wurden 19,163 Studien ausgeschlossen. Im Volltext-Screening wurden insgesamt 3,649 Studien ausgeschlossen, davon 1,368 weil kein visuo-kognitives Testverfahren eingesetzt wurde, 965 weil die Diagnose von PD nicht anhand der UKPDBB-Kriterien gestellt wurde, 689 weil die Patientenpopulation aus weniger als 50 Patient*innen mit PD bestand, 548 weil ein falscher Publikationstyp vorlag, 28 weil der Volltext nicht verfügbar war, 19 weil eine falsche Zielpopulation vorlag, 18 weil der Volltext nicht in englischer oder deutscher Sprache verfasst war, 11 weil kein globales kognitives Screeningverfahren durchgeführt wurde und drei weil die Publikation nicht in einem Peer-Reviewed Journal erfolgte. Insgesamt 524 Studien wurden in die Datenextraktion des Gesamtprojekts eingeschlossen. In 55 der Studien wurde zwischen Patient*innen mit PD-MCI und PD-D differenziert, dementsprechend wurden diese in die Datenextraktion der Dissertation eingeschlossen. Von den 55 Studien mussten 22 ausgeschlossen werden, da einige der Studien auf denselben Studienpopulationen mit denselben visuo-kognitiven Testverfahren beruhten. In diesen Fällen wurde stets die jeweilige Studie mit der größten Anzahl von Patient*innen mit PD-MCI beziehungsweise PD-D eingeschlossen. Letztendlich wurden 33 Studien in das systematische Review der Dissertation eingeschlossen, welche Tabelle 2 entnommen werden können. Von diesen 33 Studien konnten 19 Studien in den Metaanalysen berücksichtigt werden.

3.2 Populationscharakteristika der eingeschlossenen Studien

In das systematische Review der Dissertation wurden 33 Studien mit insgesamt 3,494 Patient*innen mit PD eingeschlossen, wovon 2,239 mit PD-MCI und 1,255 mit PD-D. Die Populationscharakteristika aller eingeschlossenen Studien werden in Tabelle 2 präsentiert. Alle Studien sind nicht-randomisierte Studien verschiedener Studientypen. Die eingeschlossenen Populationen sind sehr heterogen. Die Populationscharakteristika werden nachfolgend in Mittelwert und Standardabweichung angegeben.

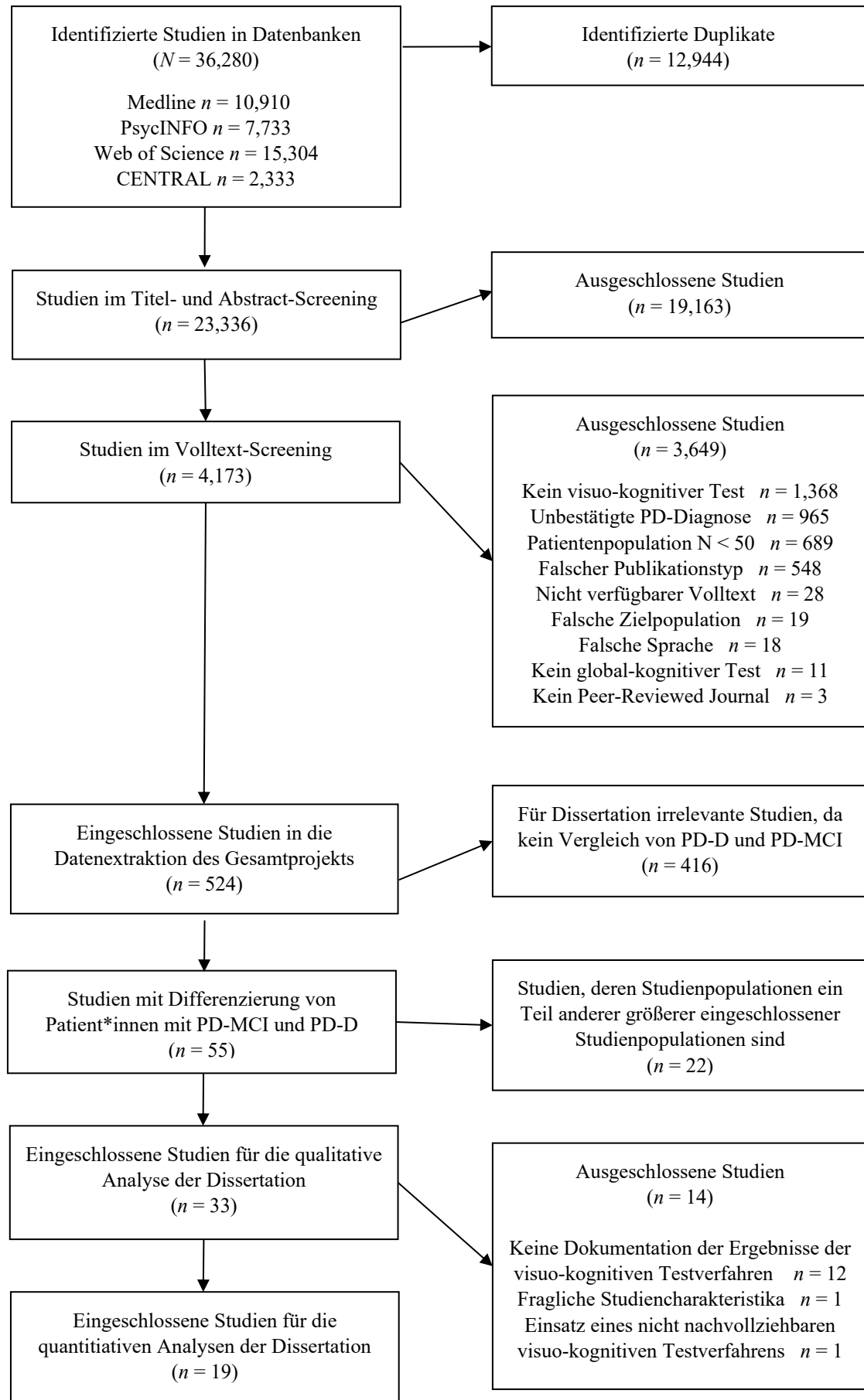


Abbildung 2: PRISMA-Flussdiagramm zum Einschlussprozess der Studien

In einer Studie sind die Populationscharakteristika so zweifelhaft, dass alle Daten bis auf die Anzahl und das Geschlecht der Patient*innen als nicht angegeben gewertet wurden (Almeida et al., 2017).

Die Gruppengrößen variieren für die Gruppen mit PD-MCI zwischen 12 (Weintraub et al., 2011) und 353 (Cholerton et al., 2018) und für die Gruppen mit PD-D zwischen neun (Yu et al., 2012) und 193 (Q. Wang et al., 2014) Patient*innen. In fünf Studien sind die Studienpopulation beider Gruppen jeweils größer als 50 (Cholerton et al., 2018; Fengler, Roeske, et al., 2016; Sanyal et al., 2014; Q. Wang et al., 2014; Wang et al., 2015). In den meisten Studien ist die Anzahl der Patient*innen mit PD-MCI höher als die Anzahl der Patient*innen mit PD-D. Lediglich in vier Studien ist die Gruppe mit PD-D größer als die Gruppe mit PD-MCI (Hobson et al., 2015; S. J. Lee et al., 2010; Pagonabarraga et al., 2008; Wang et al., 2015) und in einer sind die Gruppen gleich groß (Archibald et al., 2013).

In allen Studien bis auf vier wurde das Geschlechterverhältnis der Gruppen mit PD-MCI und PD-D angegeben (Allone et al., 2018; Karrasch et al., 2015; Pagonabarraga et al., 2008; Sanyal et al., 2014). Bei den Gruppen mit PD-MCI liegt der Anteil der Männer zwischen 31 (Biundo et al., 2014) und 83 Prozent (Lichter et al., 2018; Weintraub et al., 2011), wobei alle Studien bis auf sechs mehr Männer als Frauen mit PD-MCI umfassen (Biundo et al., 2014; Choi et al., 2012; S. J. Lee et al., 2010; Oh et al., 2016; Shin et al., 2012; Tang et al., 2016). Bei den Gruppen mit PD-D liegt der Anteil der Männer zwischen 16 (Biundo et al., 2014) und 91 Prozent (Cholerton et al., 2018), wobei alle Studien bis auf neun mehr Männer als Frauen mit PD-D umfassen (Almeida et al., 2017; Biundo et al., 2014; Hobson et al., 2015; S. J. Lee et al., 2010; Oh et al., 2016; Pagonabarraga et al., 2013; Pilotto et al., 2016; Shin et al., 2012; Wang et al., 2015).

Das mittlere Alter in Jahren liegt bei den Gruppen mit PD-MCI zwischen 59.2 (4.9) Jahren (Sanyal et al., 2014) und 75.7 (7.7) Jahren (Weintraub et al., 2011) und bei den Gruppen mit PD-D zwischen 61.4 (10.5) Jahren (Tang et al., 2016) und 78.7 (7.9) Jahren (Lichter et al., 2018). In allen Studien bis auf zwei ist das mittlere Alter der Gruppe mit PD-MCI geringer als bei der Gruppe mit PD-D (Tang et al., 2016; Weintraub et al., 2011). Bei zwei Studien wurden keine Angaben über das Alter der Patient*innen gemacht (Almeida et al., 2017; Q. Wang et al., 2014).

Die mittlere Bildungsdauer in Jahren liegt bei den Gruppen mit PD-MCI zwischen 6.8 (8.1) (Pilotto et al., 2016) und 16.4 (2.6) Jahren (Gomperts et al., 2012) und bei den Gruppen mit PD-D zwischen 5.4 (5.8) (Oh et al., 2016) und 16.3 (8.1) Jahren (Gomperts et al., 2012). In fünf Studien wurden keine Angaben zur Bildungsdauer gemacht (Almeida et al., 2017; Hobson et al., 2015; Leroi et al., 2012; Lichter et al., 2018; Sanyal et al., 2014). In allen Studien bis auf sechs hat die Gruppe mit PD-MCI eine längere Bildungsdauer als die Gruppe mit PD-D (Biundo et al., 2014; Fengler, Roeske, et al., 2016; Goldman et al., 2017; Hong et al., 2018; Tang et al., 2016; Yu et al., 2012).

Die mittlere Krankheitsdauer wurde meist in Jahren angegeben, bei vier Studien jedoch in Monaten (Choi et al., 2012; S. J. Lee et al., 2010; Leroi et al., 2012; Shin et al., 2012). Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Monatsangaben dieser vier Studien in Jahre umgerechnet. Die mittlere Krankheitsdauer der Gruppen mit PD-MCI liegt zwischen 1.3 (1.8) Jahren (S. J. Lee et al., 2010) und 13.4 (4.9) Jahren (Gonzalez-Redondo et al., 2012) und die mittlere Krankheitsdauer der Gruppen mit PD-D zwischen 2.4 (0.7) Jahren (Oh et al., 2016) und 14.0 (4.9) Jahren (Gonzalez-Redondo et al., 2012). In fünf Studien wurden keine Angaben zur Krankheitsdauer gemacht (Allone et al., 2018; Almeida et al., 2017; Gomperts et al., 2012; Pagonabarraga et al., 2008; Q. Wang et al., 2014).

In allen Studien bis auf drei (Allone et al., 2018; Almeida et al., 2017; Pagonabarraga et al., 2008) wurden die Krankheitsstadien der verschiedenen Gruppen anhand des Hoehn & Yahr Stadiums, der Punktzahl bei der UPDRS-III oder anhand beider Skalen angegeben. In 18 Studien wurden die Hoehn & Yahr Stadien als Mittelwert und Standardabweichung dokumentiert (Almuqbel et al., 2016; Biundo et al., 2014; Biundo et al., 2013; Fengler, Roeske, et al., 2016; Gasser et al., 2016; Gomperts et al., 2012; Gonzalez-Redondo et al., 2012; Hobson et al., 2015; Karrasch et al., 2015; S. J. Lee et al., 2010; Oh et al., 2016; Pagonabarraga et al., 2013; Sanyal et al., 2014; Sobreira et al., 2019; Stojkovic et al., 2018; Tang et al., 2016; Wang et al., 2015; Yu et al., 2012). Das mittlere Hoehn & Yahr Stadium liegt für die Gruppen mit PD-MCI zwischen 1.6 (0.5) (Yu et al., 2012) und 2.8 (0.7) (Gonzalez-Redondo et al., 2012) und für die Gruppen mit PD-D zwischen 2.0 (0.0) (Yu et al., 2012) und 3.7 (1.1) (Stojkovic et al., 2018). In vier Studien wurde das Hoehn & Yahr Stadium per Median und Spannweite dokumentiert (Cholerton et al., 2018; Goldman et al., 2017; Lichter et al., 2018; Weintraub et al., 2011) und in zwei durch Prozentzahlen (Kalbe et al., 2008; Q. Wang et al., 2014). In zwei Studien wurde das Hoehn & Yahr Stadium erhoben, aber nicht angegeben (Almeida et al., 2017; Pagonabarraga et al., 2008). Die Punktzahl bei der UPDRS-III wurde in 24 Studien angegeben (Almuqbel et al., 2016; Archibald et al., 2013; Biundo et al., 2014; Biundo et al., 2013; Choi et al., 2012; Cholerton et al., 2018; Fengler, Roeske, et al., 2016; Goldman et al., 2017; Gomperts et al., 2012; Gonzalez-Redondo et al., 2012; Hobson et al., 2015; Hong et al., 2018; Karrasch et al., 2015; S. J. Lee et al., 2010; Leroi et al., 2012; Lichter et al., 2018; Pagonabarraga et al., 2013; Pilotto et al., 2016; Shin et al., 2012; Sobreira et al., 2019; Stojkovic et al., 2018; Tang et al., 2016; Wang et al., 2015; Weintraub et al., 2011) und liegt bei den Gruppen mit PD-MCI zwischen 15.2 (8.9) (Sobreira et al., 2019) und 44.5 (12.0) Punkten (Stojkovic et al., 2018) sowie für die Gruppen mit PD-D zwischen 22.5 (12.7) (S. J. Lee et al., 2010) und 61.0 (10.5) Punkten (Stojkovic et al., 2018). In einer Studie wurde die UPDRS-III ohne Angabe einer Punktzahl eingesetzt (Oh et al., 2016).

Bei allen in das systematische Review eingeschlossenen Studien wurde mindestens ein globales kognitives Screeningverfahren eingesetzt. In fünf der Studien wurden allerdings zu keinem

einzigsten die Ergebnisse angegeben (Almeida et al., 2017; Biundo et al., 2014; Biundo et al., 2013; Gonzalez-Redondo et al., 2012; Yu et al., 2012). Der MMST wurde in 26 Studien eingesetzt (Allone et al., 2018; Almeida et al., 2017; Archibald et al., 2013; Biundo et al., 2014; Biundo et al., 2013; Choi et al., 2012; Fengler, Roeske, et al., 2016; Gasser et al., 2016; Goldman et al., 2017; Gomperts et al., 2012; Gonzalez-Redondo et al., 2012; Hobson et al., 2015; Hong et al., 2018; Kalbe et al., 2008; S. J. Lee et al., 2010; Leroi et al., 2012; Lichter et al., 2018; Oh et al., 2016; Pilotto et al., 2016; Sanyal et al., 2014; Shin et al., 2012; Stojkovic et al., 2018; Tang et al., 2016; Q. Wang et al., 2014; Wang et al., 2015; Yu et al., 2012). Bei sechs Studien wurden die Ergebnisse des MMST erhoben, aber nicht angegeben (Almeida et al., 2017; Biundo et al., 2014; Biundo et al., 2013; Gonzalez-Redondo et al., 2012; Sobreira et al., 2019; Yu et al., 2012). Die mittlere Punktzahlen beim MMST liegen für die Gruppen mit PD-MCI zwischen 19.3 (2.9) Punkten (Sanyal et al., 2014) und 28.4 (1.3) Punkten (Tang et al., 2016) und für die Gruppen mit PD-D zwischen 14.0 (6.4) Punkten (Stojkovic et al., 2018) und 24.8 (2.9) Punkten (Fengler, Roeske, et al., 2016). Der CDR (Clinical Dementia Rating) kam in 9 Studien zum Einsatz (Choi et al., 2012; Gomperts et al., 2012; Karrasch et al., 2015; S. J. Lee et al., 2010; Lichter et al., 2018; Oh et al., 2016; Pagonabarraga et al., 2013; Sanyal et al., 2014; Shin et al., 2012), der MoCA in acht Studien (Almeida et al., 2017; Almuqbel et al., 2016; Biundo et al., 2014; Cholerton et al., 2018; Hong et al., 2018; Stojkovic et al., 2018; Q. Wang et al., 2014; Wang et al., 2015), die DRS (Dementia Rating Scale) in fünf Studien (Archibald et al., 2013; Pagonabarraga et al., 2013; Pagonabarraga et al., 2008; Sobreira et al., 2019; Weintraub et al., 2011), der PANDA in drei Studien (Fengler, Roeske, et al., 2016; Gasser et al., 2016; Kalbe et al., 2008), der Test Sum of Boxes des CDR ebenfalls in drei Studien (Gomperts et al., 2012; S. J. Lee et al., 2010; Oh et al., 2016) und die Blessed Dementia Scale in zwei Studien (Gomperts et al., 2012; Gonzalez-Redondo et al., 2012). Die von den jeweiligen Gruppen bei den jeweiligen Testverfahren erreichten Ergebnisse können Tabelle 2 entnommen werden. Auch globale kognitive Testverfahren, die lediglich in einer einzelnen Studie eingesetzt wurden, können mitsamt der jeweils erreichten Testergebnisse Tabelle 2 entnommen werden. In allen Studien sind die Ergebnisse der Patient*innen mit PD-MCI im jeweiligen globalen kognitiven Testverfahren besser als die Ergebnisse der Patient*innen mit PD-D.

Tabelle 2: Populationscharakteristika der eingeschlossenen Studien

Studie	Charakteristika der Studienteilnehmer*innen mit PD-MCI oder PD-D							
	Autor (Jahr), Studien-design	Stichproben-größe <i>n</i> , (Frauen/Männer)	Alter in Jahren <i>M</i> (<i>SD</i>)	Bildung in Jahren <i>M</i> (<i>SD</i>)	Krankheits-dauer in Jahren <i>M</i> (<i>SD</i>)	Krankheitsstadium		Globale kognitive Testverfahren
						Hoehn & Yahr <i>M</i> (<i>SD</i>)	UPDRS-III <i>M</i> (<i>SD</i>)	MMST <i>M</i> (<i>SD</i>) Andere Tests <i>M</i> (<i>SD</i>)
<i>Allone et al. (2019)</i> , Querschnittstudie	PD-MCI	<i>n</i> = 39, (n.a.)	PD-MCI 68.26 (8.97)	PD-MCI 9.28 (4.35)				PD-MCI 24.9 (2.21)
	PD-D	<i>n</i> = 16, (n.a.)	PD-D 71.06 (6.47)	PD-D 6.50 (4.03)				PD-D 16.35 (2.05)
<i>Almeida et al. (2017)</i> , Querschnittstudie	PD-MCI	<i>n</i> = 40, (19/21)	PD-MCI & PD-D n.a.	PD-MCI & PD-D n.a.	PD-MCI & PD-D n.a.	PD-MCI & PD-D n.a.		PD-MCI & PD-D n.a. PD-MCI & PD-D MoCA n.a.
	PD-D	<i>n</i> = 24, (14/10)						
<i>Almuqbel et al. (2016)</i> , Longitudinale Kohortenstudie	PD-MCI	<i>n</i> = 33, (12/21)	PD-MCI 69.0 (7.0)	PD-MCI 13.0 (3.0)	PD-MCI 5.4 (6.4)	PD-MCI 2.2 (0.7)	PD-MCI 36.0 (15.0)	PD-MCI MoCA 23.0 (2.4)
	PD-D	<i>n</i> = 20, (3/17)	PD-D 73.0 (7.0)	PD-D 12.0 (2.0)	PD-D 9.7 (8.9)	PD-D 3.2 (0.8)	PD-D 58.0 (21.0)	PD-D MoCA 17.0 (3.7)
<i>Archibald et al. (2013)</i> , Querschnittstudie	PD-MCI	<i>n</i> = 22, (5/17)	PD-MCI 70.8 (7.1)	PD-MCI 12.0 (3.4)	PD-MCI 8.8 (5.4)		PD-MCI 25.6 (8.8)	PD-MCI 28.3 (1.6) PD-MCI DRS-2 7.6 (2.5)
	PD-D	<i>n</i> = 22, (3/19)	PD-D 72.3 (6.0)	PD-D 11.2 (3.0)	PD-D 11.6 (6.1)		PD-D 35.4 (14.7)	PD-D 24.5 (2.7) PD-D DRS-2 3.9 (1.7)
<i>Biundo et al. (2013)</i> , Querschnittstudie	PD-MCI	<i>n</i> = 34, (16/18)	PD-MCI 63.3 (9.5)	PD-MCI 9.5 (3.7)	PD-MCI 9.5 (4.1)	PD-MCI 2.6 (0.6)	PD-MCI 28.9 (11.4)	PD-MCI & PD-D n.a.
	PD-D	<i>n</i> = 15, (4/11)	PD-D 70.3 (7.6)	PD-D 9 (4.5)	PD-D 11.3 (3.6)	PD-D 2.8 (0.6)	PD-D 40 (13.9)	
<i>Biundo et al. (2014)</i> , Querschnittstudie	PD-MCI	<i>n</i> = 49, (34/15)	PD-MCI 66.6 (9.5)	PD-MCI 10.3 (4.9)	PD-MCI 9.14 (6)	PD-MCI 2.2 (0.3)	PD-MCI 21 (7.18)	PD-MCI & PD-D n.a. PD-MCI & PD-D MoCA n.a.
	PD-D	<i>n</i> = 19, (16/3)	PD-D 71.2 (8.3)	PD-D 10.9 (3.8)	PD-D 10.7 (4.6)	PD-D 2.8 (0.3)	PD-D 27.8 (10.5)	
<i>Choi et al. (2012)</i> , Querschnittstudie	PD-MCI	<i>n</i> = 35, (21/14)	PD-MCI 71.3 (4.6)	PD-MCI 8.3 (5.2)	PD-MCI 39.7 (55.7) Monate = 3.3 (4.6) Jahre		PD-MCI 22.7 (7.8)	PD-MCI 24.9 (2.7) PD-MCI CDR 0.5 (0.1)

Studie								
Charakteristika der Studienteilnehmer*innen mit PD-MCI oder PD-D								
Autor (Jahr), Studien- design	Stich- proben- größe <i>n</i> , (Frauen/ Männer)	Alter in Jahren <i>M</i> (<i>SD</i>)	Bildung in Jahren <i>M</i> (<i>SD</i>)	Krank- heits- dauer in Jahren <i>M</i> (<i>SD</i>)	Krankheitsstadium		Globale kognitive Testverfahren	
					Hoehn & Yahr <i>M</i> (<i>SD</i>)	UPDRS- III <i>M</i> (<i>SD</i>)	MMST <i>M</i> (<i>SD</i>)	Andere Tests <i>M</i> (<i>SD</i>)
	PD-D <i>n</i> = 29, (13/16)	PD-D 71.7 (5.3)	PD-D 7.8 (6.5)	PD-D 61.3 (37.1) Monate = 5.1 (3.1) Jahre		PD-D 33.2 (9.5)	PD-D 18.8 (4.5)	PD-D CDR 1.2 (0.5)
<i>Cholerton et al. (2018)</i> , Längs- schnitt- studie	PD-MCI <i>n</i> = 353, (95/258)	PD-MCI 67.6 (8.5)	PD-MCI 15.9 (2.5)	PD-MCI 8.8 (6.1)	PD-MCI Median = 2 Spannweite = 1-5	PD-MCI 27.0 (11.7)		PD-MCI MoCA 24.9 (2.3)
	PD-D <i>n</i> = 69, (6/63)	PD-D 70.2 (10.2)	PD-D 15.7 (2.6)	PD-D 12.0 (7.1)	PD-D Median = 2.5 Spannweite = 2-5	PD-D 37.1 (12.7)		PD-D MoCA 20.7 (4.1)
<i>Fengler et al. (2016)</i> , Multi- zentrische prospek- tive Studie	PD-MCI <i>n</i> = 292, (91/201)	PD-MCI 68.1 (7.3)	PD-MCI 10.3 (1.6)	PD-MCI 7.2 (5.4)	PD-MCI 2.3 (0.9)	PD-MCI 23.7 (11.9)	PD-MCI 28.0 (1.7)	PD-MCI PANDA 21.2 (5.1)
								CERAD total 74.8 (10.0)
	PD-D <i>n</i> = 97, (30/67)	PD-D 72.2 (5.3)	PD-D 12.4 (1.9)	PD-D 9.2 (6.5)	PD-D 2.9 (0.9)	PD-D 31.4 (13.9)	PD-D 24.8 (2.9)	PD-D PANDA 13.6 (5.4)
<i>Gasser et al. (2016)</i> , Quer- schnitt- studie	PD-MCI <i>n</i> = 20, (7/13)	PD-MCI 70.7 (9.3)	PD-MCI 12.0 (2.5)	PD-MCI 9.7 (6.7)	PD-MCI 2.4 (0.9)		PD-MCI 27.6 (1.6)	PD-MCI PANDA 18.6 (4.2)
								MMP 29.1 (2.3)
	PD-D <i>n</i> = 16, (7/8)	PD-D 76.1 (8.9)	PD-D 10.0 (2.2)	PD-D 6.8 (5.7)	PD-D 3.0 (1.1)		PD-D 22.9 (5.3)	PD-D PANDA 8.5 (4.1)
<i>Goldman et al. (2017)</i> , Kohorten- studie	PD-MCI <i>n</i> = 47, (13/34)	PD-MCI 74.0 (6.4)	PD-MCI 14.7 (3.4)	PD-MCI 9.9 (4.3)	PD-MCI Median = 2 Spannweite = 2-5	PD-MCI 37.57 (11.4)	PD-MCI 27.51 (1.6)	
	PD-D <i>n</i> = 25, (8/17)	PD-D 75.5 (6.8)	PD-D 15.2 (3.0)	PD-D 13.8 (5.1)	PD-D Median = 3 Spannweite = 2-5	PD-D 45.52 (13.9)	PD-D 21.0 (4.6)	

Studie								
Charakteristika der Studienteilnehmer*innen mit PD-MCI oder PD-D								
Autor (Jahr), Studien-design	Stichproben-größe <i>n</i> , (Frauen/Männer)	Alter in Jahren <i>M</i> (<i>SD</i>)	Bildung in Jahren <i>M</i> (<i>SD</i>)	Krankheits-dauer in Jahren <i>M</i> (<i>SD</i>)	Krankheitsstadium		Globale kognitive Testverfahren	
					Hoehn & Yahr <i>M</i> (<i>SD</i>)	UPDRS-III <i>M</i> (<i>SD</i>)	MMST <i>M</i> (<i>SD</i>)	Andere Tests <i>M</i> (<i>SD</i>)
<i>Gomperts et al. (2012)</i> , Querschnittstudie	PD-MCI <i>n</i> = 14, (3/11)	PD-MCI 69.4 (7.3)	PD-MCI 16.4 (2.6)		PD-MCI 2.7 (0.7)	PD-MCI 22.2 (10.7)	PD-MCI 26.2 (3.1)	PD-MCI CDR 0.4 (0.2)
								CDR – Sum of Boxes 1.5 (1.2)
								Blessed Dementia Scale 3.9 (2.2)
	PD-D <i>n</i> = 12, (2/10)	PD-D 71.7 (4.7)	PD-D 16.3 (2.7)		PD-D 2.9 (0.9)	PD-D 34.8 (14.5)	PD-D 22.8 (4.8)	PD-D CDR 1.2 (0.7)
								CDR – Sum of Boxes 6.9 (3.4)
<i>González-Redondo et al. (2012)</i> , Querschnittstudie	PD-MCI <i>n</i> = 46, (18/28)	PD-MCI Median = 72 IQR = 6	PD-MCI Median = 5 IQR = 5	PD-MCI 13.4 (4.9)	PD-MCI 2.84 (0.68)	PD-MCI 34.16 (11.07)	PD-MCI & PD-D n.a.	PD-MCI & PD-D Blessed Dementia Scale n.a.
	PD-D <i>n</i> = 26, (12/14)	PD-D Median = 74 IQR = 6	PD-D Median = 5.0 IQR = 0	PD-D 14 (4.9)	PD-D 3.6 (0.76)	PD-D 44.61 (11.14)		
<i>Hobson & Meara (2015)</i> , Longitudinale Kohortenstudie	PD-MCI <i>n</i> = 18 (6/12)	PD-MCI 74.8 (7.9)		PD-MCI 6.7 (4.7)	PD-MCI 2.9 (0.64)	PD-MCI 23.9 (10.2)	PD-MCI 25.7 (2.3)	PD-MCI CAMCOG 82.1 (4.0)
	PD-D <i>n</i> = 80, (42/38)	PD-D 77.6 (7.2)		PD-D 9.0 (8.1)	PD-D 3.2 (0.73)	PD-D 33.4 (10.6)	PD-D 19.7 (4.9)	PD-D CAMCOG 65.7 (13.5)
<i>Hong et al. (2018)</i> , Querschnittstudie	PD-MCI <i>n</i> = 71, (26/45)	PD-MCI 70.0 (8.7)	PD-MCI 12.8 (3.0)	PD-MCI 5.1 (4.8)		PD-MCI 27.6 (10.1)	PD-MCI 26.1 (2.1)	PD-MCI MoCA 22.1 (3.4)
	PD-D <i>n</i> = 31, (10/21)	PD-D 73.6 (7.2)	PD-D 13.3 (3.3)	PD-D 5.9 (4.9)		PD-D 32.6 (11.8)	PD-D 14.2 (4.3)	PD-D MoCA 20.2 (3.7)

Studie								
Charakteristika der Studienteilnehmer*innen mit PD-MCI oder PD-D								
Autor (Jahr), Studien-design	Stichproben-größe <i>n</i> , (Frauen/Männer)	Alter in Jahren <i>M</i> (<i>SD</i>)	Bildung in Jahren <i>M</i> (<i>SD</i>)	Krankheits-dauer in Jahren <i>M</i> (<i>SD</i>)	Krankheitsstadium		Globale kognitive Testverfahren	
					Hoehn & Yahr <i>M</i> (<i>SD</i>)	UPDRS-III <i>M</i> (<i>SD</i>)	MMST <i>M</i> (<i>SD</i>)	Andere Tests <i>M</i> (<i>SD</i>)
Kalbe et al. (2008), Querschnittstudie	PD-MCI <i>n</i> = 40, (15/25)	PD-MCI 70.2 (6.5)	PD-MCI 12.2 (2.3)	PD-MCI 10.7 (10.2)	PD-MCI I = 3% II = 19% III = 53% IV = 25% V = 0%		PD-MCI 27.0 (2.2)	PD-MCI & PD-D PANDA n.a.
	PD-D <i>n</i> = 38, (12/26)	PD-D 71.1 (7.9)	PD-D 11.9 (3.1)	PD-D 8.8 (5.7)	PD-D I = 3% II = 4% III = 33% IV = 47% V = 13%		PD-D 20.5 (5.9)	
Karrasch et al. (2015), Querschnittstudie	PD-MCI <i>n</i> = 49, (n.a.)	PD-MCI 63.4 (9.4)	PD-MCI 12.3 (3.4)	PD-MCI 5.8 (6.1)	PD-MCI 2.3 (0.7)	PD-MCI 22.9 (8.4)		PD-MCI CDR 0 (0)
	PD-D <i>n</i> = 25, (n.a.)	PD-D 68.8 (10.4)	PD-D 10.0 (3.5)	PD-D 10.2 (3.9)	PD-D 2.6 (1.1)	PD-D 26.8 (11.7)		PD-D CDR 1.36 (0.49)
Lee, S.-J. et al. (2010), Kohortenstudie	PD-MCI <i>n</i> = 25, (16/9)	PD-MCI 66.9 (8.3)	PD-MCI 10.3 (5.4)	PD-MCI 15.4 (21.2) Monate = 1.3 (1.8) Jahre	PD-MCI 2.0 (0.9)	PD-MCI 18.0 (14.9)	PD-MCI 27.0 (1.8)	PD-MCI CDR n.a.
	PD-D <i>n</i> = 35, (24/11)	PD-D 70.2 (7.0)	PD-D 6.1 (5.5)	PD-D 23.1 (20.4) Monate = 1.9 (1.7) Jahre	PD-D 2.2 (0.9)	PD-D 22.5 (12.7)	PD-D 19.7 (4.8)	PD-D CDR n.a.
Leroi et al. (2012), Querschnittstudie	PD-MCI <i>n</i> = 48, (14/34)	PD-MCI 68.63 (8.39)		PD-MCI 103.7 (79.8) Monate = 8.6 (6.6) Jahre		PD-MCI 31.26 (10.61)	PD-MCI 27.64 (1.90)	
	PD-D <i>n</i> = 25, (12/13)	PD-D 75.58 (7.47)		PD-D 86.9 (61.0) Monate = 7.2 (5.1) Jahre		PD-D 24.12 (9.89)	PD-D 19.36 (5.96)	
Lichter et al. (2018), Querschnittstudie	PD-MCI <i>n</i> = 66, (11/55)	PD-MCI 72.6 (9.5)		PD-MCI 9.2 (6.1)	PD-MCI Median = 2.5 Spannweite = 1-	PD-MCI 36.5 (11.1)	PD-MCI 27.0 (1.7)	PD-MCI & PD-D CDR n.a.

Studie								
Charakteristika der Studienteilnehmer*innen mit PD-MCI oder PD-D								
Autor (Jahr), Studien-design	Stichproben-größe <i>n</i> , (Frauen/Männer)	Alter in Jahren <i>M</i> (<i>SD</i>)	Bildung in Jahren <i>M</i> (<i>SD</i>)	Krankheits-dauer in Jahren <i>M</i> (<i>SD</i>)	Krankheitsstadium		Globale kognitive Testverfahren	
					Hoehn & Yahr <i>M</i> (<i>SD</i>)	UPDRS-III <i>M</i> (<i>SD</i>)	MMST <i>M</i> (<i>SD</i>)	Andere Tests <i>M</i> (<i>SD</i>)
	PD-D <i>n</i> = 32, (15/17)	PD-D 78.7 (7.9)		PD-D 12.5 (5.5)	PD-D Median = 4 Spannweite = 1-5	PD-D 44.7 (12.2)	PD-D 19.4 (4.8)	
<i>Oh et al. (2016), Kohorten-studie</i>	PD-MCI <i>n</i> = 76, (44/32)	PD-MCI 68.8 (6.6)	PD-MCI 9.3 (5.2)	PD-MCI 1.7 (1.6)	PD-MCI 1.7 (0.6)	PD-MCI & PD-D n.a.	PD-MCI 25.3 (3.8)	PD-MCI CDR 0.5 (0.2)
								CDR – Sum of Boxes 1.2 (1.0)
	PD-D <i>n</i> = 43, (35/8)	PD-D 76.3 (6.8)	PD-D 5.4 (5.8)	PD-D 2.4 (0.7)	PD-D 2.3 (0.7)		PD-D 16.4 (6.6)	PD-D CDR 1.1 (0.7)
								CDR – Sum of Boxes 5.7 (4.0)
Pagona-barraga et al. (2008), Quer-schnitt-studie	PD-MCI <i>n</i> = 30, (n.a.)	PD-MCI 70.0 (7.0)	PD-MCI 9.6 (5.0)	PD-MCI & PD-D n.a.	PD-MCI & PD-D n.a.	PD-MCI & PD-D n.a.		PD-MCI & PD-D DRS n.a.
	PD-D <i>n</i> = 32, (n.a.)	PD-D 77.7 (5.0)	PD-D 6.6 (4.0)					
Pagona-barraga et al. (2013), Quer-schnitt-studie	PD-MCI <i>n</i> = 26, (11/13)	PD-MCI 73.3 (7.0)	PD-MCI 9.2 (4.0)	PD-MCI 6.8 (4.0)	PD-MCI 2.0 (0.6)	PD-MCI 21.0 (9.0)		PD-MCI DRS 128.0 (8.0)
	PD-D <i>n</i> = 20, (10/10)	PD-D 76.9 (4.0)	PD-D 7.1 (4.0)	PD-D 9.6 (6.0)	PD-D 2.8 (0.7.0)	PD-D 29.0 (10.0)		CDR n.a.
								PD-D DRS 110.0 (17.0)
								CDR n.a.
<i>Pilotto et al. (2016), Kohorten-studie</i>	PD-MCI <i>n</i> = 111, (42/69)	PD-MCI 69.6 (8.1)	PD-MCI 6.8 (8.1)	PD-MCI 4.3 (4.1)		PD-MCI 20.3 (11.2)	PD-MCI 27.0 (2.0)	
	PD-D <i>n</i> = 33, (17/16)	PD-D 74.8 (4.7)	PD-D 5.9 (2.3)	PD-D 6.2 (6.1)		PD-D 25.5 (13.5)	PD-D 24.4 (3.7)	

Studie								
Charakteristika der Studienteilnehmer*innen mit PD-MCI oder PD-D								
Autor (Jahr), Studien- design	Stich- proben- größe <i>n</i> , (Frauen/ Männer)	Alter in Jahren <i>M (SD)</i>	Bildung in Jahren <i>M (SD)</i>	Krank- heits- dauer in Jahren <i>M (SD)</i>	Krankheitsstadium		Globale kognitive Testverfahren	
					Hoehn & Yahr <i>M (SD)</i>	UPDRS- III <i>M (SD)</i>	MMST <i>M (SD)</i>	Andere Tests <i>M (SD)</i>
Sanyal et al. (2014), Kohorten- studie	PD-MCI <i>n</i> = 90, (n.a.)	PD-MCI 59.19 (4.91)		PD-MCI 2.9 (4.6)	PD-MCI 2.64 (0.34)		PD-MCI 19.27 (2.92)	PD-MCI & PD-D SCOPA- Cog n.a.
	PD-D <i>n</i> = 68, (n.a.)	PD-D 61.52 (15.03)		PD-D 5.1 (6)	PD-D 3.61 (0.26)		PD-D 15.7 (3.18)	CDR n.a.
Shin et al. (2012), Fall- Kontroll- Studie	PD-MCI <i>n</i> = 87, (53/34)	PD-MCI 69.5 (6.9)	PD-MCI 8.3 (5.2)	PD-MCI 37.3 (36.8) Monate = 3.1 (3.1 Jahre)		PD-MCI 19.0 (9.3)	PD-MCI 25.7 (2.7)	PD-MCI CDR 0.5 (0.1)
	PD-D <i>n</i> = 40, (21/19)	PD-D 71.6 (6.0)	PD-D 7.8 (6.5)	PD-D 53.3 (32.2) Monate = 4.4 (2.7 Jahre)		PD-D 28.5 (10.8)	PD-D 18.6 (4.9)	PD-D CDR 1.2 (0.5)
Sobreira et al. (2019), Quer- schnitt- studie	PD-MCI <i>n</i> = 39, (18/21)	PD-MCI 60.9 (10.0)	PD-MCI 8.8 (5.4)	PD-MCI 9.3 (5.6)	PD-MCI 1.8 (0.5)	PD-MCI 15.2 (8.9)	PD-MCI & PD-D n.a.	PD-MCI DRS 126.1 (17.7)
	PD-D <i>n</i> = 11, (3/8)	PD-D 69.0 (9.6)	PD-D 5.8 (2.6)	PD-D 10.6 (4.7)	PD-D 2.2 (0.6)	PD-D 23.3 (13.6)		PD-D DRS 103.9 (17.4)
Stojkovic et al. (2018), Quer- schnitt- studie	PD-MCI <i>n</i> = 61, (22/39)	PD-MCI 65.62 (7.91)	PD-MCI 11.46 (2.75)	PD-MCI 8.96 (5.37)	PD-MCI 2.46 (0.83)	PD-MCI 44.52 (11.96)	PD-MCI 26.98 (1.58)	PD-MCI MoCA 24.54 (3.28)
								ACE-R 80.07 (7.12)
	PD-D <i>n</i> = 23, (10/13)	PD-D 70.61 (5.86)	PD-D 9.91 (4.08)	PD-D 11.96 (5.98)	PD-D 3.70 (1.14)	PD-D 61.00 (10.05)	PD-D 14.04 (6.37)	PD-D MoCA 11.30 (6.58)
Tang et al. (2016), Quer- schnitt- studie	PD-MCI <i>n</i> = 20, (10/10)	PD-MCI 61.9 (6.7)	PD-MCI 11.2 (3.6)	PD-MCI 5.7 (4.5)	PD-MCI 2.1 (1.1)	PD-MCI 30.0 (17.4)	PD-MCI 28.4 (1.3)	
	PD-D <i>n</i> = 10, (3/7)	PD-D 61.4 (10.5)	PD-D 11.5 (4.6)	PD-D 5.2 (3.9)	PD-D 2.5 (0.8)	PD-D 30.7 (11.9)	PD-D 23.2 (2.3)	ACE-R 39.00 (19.71)

Studie								
Charakteristika der Studienteilnehmer*innen mit PD-MCI oder PD-D								
Autor (Jahr), Studien-design	Stichproben-größe <i>n</i> , (Frauen/Männer)	Alter in Jahren <i>M</i> (<i>SD</i>)	Bildung in Jahren <i>M</i> (<i>SD</i>)	Krankheits-dauer in Jahren <i>M</i> (<i>SD</i>)	Krankheitsstadium		Globale kognitive Testverfahren	
					Hoehn & Yahr <i>M</i> (<i>SD</i>)	UPDRS-III <i>M</i> (<i>SD</i>)	MMST <i>M</i> (<i>SD</i>)	Andere Tests <i>M</i> (<i>SD</i>)
Wang et al. (2014), Querschnittsstudie	PD-MCI <i>n</i> = 206, (93/113)	PD-MCI & PD-D n.a.	PD-MCI 0-6 = 28.2% 7-12 = 48.5% ≥ 13 = 23.3%	PD-MCI & PD-D n.a.	PD-MCI I = 13.2% II = 61.6% ≥ III = 25.2%		PD-MCI 26.2 (2.5)	PD-MCI MoCA 20.0 (4.1)
	PD-D <i>n</i> = 193, (75/118)		PD-D 0-6 = 38.4% 7-12 = 43.5% ≥ 13 = 18.1%		PD-D I = 10.9% II = 51.8% ≥ III = 37.3%		PD-D 21.9 (5.3)	PD-D MoCA 14.7 (5.4)
Wang et al. (2015), Querschnittsstudie	PD-MCI <i>n</i> = 96, (45/51)	PD-MCI 62.48 (7.49)	PD-MCI 9.83 (3.66)	PD-MCI 5.10 (3.42)	PD-MCI 2.22 (0.85)	PD-MCI 27.43 (10.49)	PD-MCI 27.05 (1.76)	PD-MCI MoCA 23.00 (2.12)
	PD-D <i>n</i> = 106, (55/51)	PD-D 67.89 (7.02)	PD-D 8.78 (2.92)	PD-D 7.01 (3.72)	PD-D 2.92 (0.94)	PD-D 36.54 (12.28)	PD-D 21.00 (4.18)	PD-D MoCA 17.63 (3.61)
Weintraub et al. (2011), Querschnittsstudie	PD-MCI <i>n</i> = 12, (2/10)	PD-MCI 75.7 (7.7)	PD-MCI 15.2 (1.6)	PD-MCI 9.3 (6.6)	PD-MCI Median = 2 Spannweite = 2-3	PD-MCI 23.6 (11.1)		PD-MCI DRS-2 127.8 (3.5)
	PD-D <i>n</i> = 11 (4/7)	PD-D 73.1 (7.2)	PD-D 14.4 (2.7)	PD-D 9.0 (7.1)	PD-D Median = 3 Spannweite = 2.5-3	PD-D 29.5 (12.7)		PD-D DRS-2 108.5 (17.1)
Yu et al. (2012), Querschnittsstudie	PD-MCI <i>n</i> = 44, (19/25)	PD-MCI 62.18 (5.44)	PD-MCI 10.95 (4.78)	PD-MCI 4.41 (2.26)	PD-MCI 1.61 (0.49)		PD-MCI & PD-D n.a.	
	PD-D <i>n</i> = 9, (3/9)	PD-D 67.67 (7.6)	PD-D 11.89 (3.44)	PD-D 4.22 (2.39)	PD-D 2.0 (0.0)			

Anmerkungen. Kursiv geschriebene Studien entsprechen den in den Metaanalysen berücksichtigten Studien. Die Angabe von Nachkommastellen erfolgt entsprechend ihrer Angabe in den Studien. Leere Felder bedeuten, dass die Daten nicht erhoben wurden. Der Hinweis n.a. bedeutet, dass die Daten in den Studien erhoben, aber nicht angegeben wurden. Abkürzungen: IQR – Interquartilenabstand; MMST – Mini Mental State Test; MoCA – Montreal Cognitive Assessment; DRS – Dementia Rating Scale; CDR – Clinical Dementia Rating; PANDA – Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment; ACE-R – Addenbrooks Cognitive Examination-Revised; CERAD – Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease; CAMCOG – Cambridge Cognitive Examination; SCOPA-Cog – Scales for Outcomes in Parkinson’s Disease-Cognition.

3.3 Bias-Beurteilung der eingeschlossenen Studien

Die Bias-Beurteilung wurde, wie unter 2.3 beschrieben, mit einem standardisierten Formular durchgeführt, das in Anhang 7.3.4 aufgelistet ist. Die Ergebnisse der Bias-Beurteilung finden sich in Tabelle 3. Da keine der eingeschlossenen Studien randomisiert ist, muss grundsätzlich von einem höheren Risiko für Bias ausgegangen werden (McKenzie et al., 2019).

Vier der 33 Studien haben eine geringe Gesamtqualität (Allone et al., 2018; Almeida et al., 2017; Kalbe et al., 2008; Weintraub et al., 2011), 15 eine mittlere Gesamtqualität (Almuqbel et al., 2016; Biundo et al., 2013; Cholerton et al., 2018; Fengler, Roeske, et al., 2016; Gonzalez-Redondo et al., 2012; S. J. Lee et al., 2010; Leroi et al., 2012; Lichter et al., 2018; Oh et al., 2016; Pagonabarraga et al., 2008; Pilotto et al., 2016; Shin et al., 2012; Q. Wang et al., 2014; Wang et al., 2015; Yu et al., 2012) und 14 eine hohe Gesamtqualität (Archibald et al., 2013; Biundo et al., 2014; Choi et al., 2012; Gasser et al., 2016; Goldman et al., 2017; Gomperts et al., 2012; Hobson et al., 2015; Hong et al., 2018; Karrasch et al., 2015; Pagonabarraga et al., 2013; Sanyal et al., 2014; Sobreira et al., 2019; Stojkovic et al., 2018; Tang et al., 2016).

Die Methodik und die Ergebnisse wurden in allen Studien bis auf vier mit geringem Bias-Risiko dargestellt (Allone et al., 2018; Almeida et al., 2017; Kalbe et al., 2008; Weintraub et al., 2011). Die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen wurde bei zwei Studien als gering (Almeida et al., 2017; Lichter et al., 2018), bei 17 Studien als mittel (Allone et al., 2018; Almuqbel et al., 2016; Biundo et al., 2013; Cholerton et al., 2018; Fengler, Roeske, et al., 2016; Gonzalez-Redondo et al., 2012; Hong et al., 2018; S. J. Lee et al., 2010; Leroi et al., 2012; Oh et al., 2016; Pagonabarraga et al., 2008; Pilotto et al., 2016; Shin et al., 2012; Sobreira et al., 2019; Q. Wang et al., 2014; Wang et al., 2015; Yu et al., 2012) und bei 14 Studien als hoch eingeschätzt (Archibald et al., 2013; Biundo et al., 2014; Choi et al., 2012; Gasser et al., 2016; Goldman et al., 2017; Gomperts et al., 2012; Hobson et al., 2015; Kalbe et al., 2008; Karrasch et al., 2015; Pagonabarraga et al., 2013; Sanyal et al., 2014; Stojkovic et al., 2018; Tang et al., 2016; Weintraub et al., 2011). Da bei allen Studien die Daten für beide Gruppen mit der gleichen Methodik erhoben werden, wurden dementsprechend diesen 17 beziehungsweise 14 Studien ein mittleres beziehungsweise ein geringes Bias-Risiko bei der Vergleichbarkeit der Gruppen mit PD-MCI und PD-D zugeordnet. Das höchste Bias-Risiko haben die Studien bei der Auswahl der Studienpopulationen, da der Einschlussprozess der Patient*innen mit PD meist nicht nachvollziehbar dargestellt wurde und teilweise die Zuordnung zu den Gruppen mit PD-MCI oder PD-D nicht entsprechend den MDS-Kriterien erfolgt ist. Somit wurde in den entsprechenden Studien keine elaborierte Level II-Diagnostik zur Erfassung des kognitiven Status der Patient*innen durchgeführt. Acht der 33 in das systematische Review eingeschlossenen Studien haben ein hohes Bias-Risiko bei der

Auswahl der Studienpopulationen (Allone et al., 2018; Archibald et al., 2013; Gonzalez-Redondo et al., 2012; Hobson et al., 2015; Kalbe et al., 2008; Pagonabarraga et al., 2013; Sanyal et al., 2014; Weintraub et al., 2011), 18 ein mittleres (Almeida et al., 2017; Almuqbel et al., 2016; Biundo et al., 2013; Choi et al., 2012; Cholerton et al., 2018; Fengler, Roeske, et al., 2016; Karrasch et al., 2015; S. J. Lee et al., 2010; Leroi et al., 2012; Lichter et al., 2018; Oh et al., 2016; Pagonabarraga et al., 2008; Pilotto et al., 2016; Shin et al., 2012; Tang et al., 2016; Q. Wang et al., 2014; Wang et al., 2015; Yu et al., 2012) und sieben ein geringes Bias-Risiko bei der Auswahl der Studienpopulationen (Biundo et al., 2014; Gasser et al., 2016; Goldman et al., 2017; Gomperts et al., 2012; Hong et al., 2018; Sobreira et al., 2019; Stojkovic et al., 2018).

Generell ist beim Bias-Risiko der Studien zu beachten, dass in Studien mit hoher Gesamtqualität häufig wenige Patient*innen mit PD-MCI und PD-D eingeschlossen wurden. Alle fünf Studien, bei denen für alle drei erfassten Bias-Arten ein geringes Risiko vorliegt, haben Studienpopulationen von maximal 25 Patient*innen in der Gruppe mit PD-D (Biundo et al., 2014; Gasser et al., 2016; Goldman et al., 2017; Gomperts et al., 2012; Stojkovic et al., 2018). Von den neun Studien, deren Studienpopulation insgesamt mehr als 100 Patient*innen umfasst (Cholerton et al., 2018; Fengler, Roeske, et al., 2016; Hong et al., 2018; Oh et al., 2016; Pilotto et al., 2016; Sanyal et al., 2014; Shin et al., 2012; Q. Wang et al., 2014; Wang et al., 2015), erreicht lediglich eine Einzelne eine hohe Gesamtqualität erreicht (Hong et al., 2018).

Zwei der 19 Studien, die in die Metaanalyse eingeschlossen wurden, haben eine geringe Gesamtqualität (Allone et al., 2018; Weintraub et al., 2011), acht eine mittlere (Almuqbel et al., 2016; Cholerton et al., 2018; Fengler, Roeske, et al., 2016; Oh et al., 2016; Pilotto et al., 2016; Shin et al., 2012; Q. Wang et al., 2014; Wang et al., 2015) und neun eine hohe (Archibald et al., 2013; Choi et al., 2012; Gasser et al., 2016; Goldman et al., 2017; Gomperts et al., 2012; Hobson et al., 2015; Hong et al., 2018; Karrasch et al., 2015; Tang et al., 2016).

Tabelle 3: Bias-Beurteilung der eingeschlossenen Studien

Studie Autor (Jahr)	Auswahl der Stichprobe	Vergleichbarkeit der Gruppen	Darstellung der Methodik und der Ergebnisse	Gesamtqualität der Studie
<i>Allone et al. (2018)</i>				☹
Almeida et al. (2017)				☹
<i>Almuqbel et al. (2016)</i>				😊
<i>Archibald et al. (2013)</i>				😊
Biundo et al. (2013)				😊
Biundo et al. (2014)				😊
<i>Choi et al. (2012)</i>				😊
<i>Cholerton et al. (2018)</i>				😊
<i>Fengler et al. (2016)</i>				😊
<i>Gasser et al. (2016)</i>				😊
<i>Goldman et al. (2017)</i>				😊
<i>Gomperts et al. (2012)</i>				😊
González-Redondo et al. (2012)				😊
<i>Hobson & Meara (2015)</i>				😊
<i>Hong et al. (2018)</i>				😊
Kalbe et al. (2008)				☹
<i>Karrasch et al. (2015)</i>				😊
Lee, S.-J. et al. (2010)				😊
Leroi et al. (2012)				😊
Lichter et al. (2018)				😊
<i>Oh et al. (2016)</i>				😊
Pagonabarraga et al. (2008)				😊
Pagonabarraga et al. (2013)				😊
<i>Pilotto et al. (2016)</i>				😊
Sanyal et al. (2014)				😊
<i>Shin et al. (2012)</i>				😊
Sobreira et al. (2019)				😊
Stojkovic et al. (2018)				😊
<i>Tang et al. (2016)</i>				😊
<i>Wang et al. (2014)</i>				😊
<i>Wang et al. (2015)</i>				😊
<i>Weintraub et al. (2011)</i>				☹
Yu et al. (2012)				😊

Anmerkungen. Kursiv geschriebene Studien entsprechen den in den Metaanalysen berücksichtigten Studien. Rote Farbe zeigt eine geringe Qualität mit einem hohem Bias-Risiko der Studienergebnisse an. Gelbe Farbe zeigt eine mittlere Qualität mit einem mittleren Bias-Risiko an. Grüne Farbe zeigt eine hohe Qualität mit einem geringem Bias-Risiko an. Die Smileys stehen für eine hohe, mittlere oder geringe Gesamtqualität und sind mit entsprechender Farbe unterlegt.

3.4 Eingesetzte visuo-kognitive Testverfahren

Eine Übersicht über alle identifizierten Testverfahren und Versionen von Testverfahren sowie ihre jeweiligen Einsatzhäufigkeiten und ihre literaturbasierte Zuordnung zu den jeweiligen Subdomänen des Dreikomponenten-Modells findet sich in Tabelle 4. Eine Kurzbeschreibung der Testverfahren findet sich in Tabelle 5, in Anhang 7.4.1 werden die Testverfahren und alle Versionen ausführlich und mit Literaturangaben erklärt. Die Testergebnisse der Patient*innen in Form von Mittelwert und Standardabweichung können der Tabelle 6 entnommen werden und werden im Text nicht genannt, da sie nicht direkt verglichen werden können, sondern die Grundlage für die Metaanalysen sind, deren Ergebnisse in Kapitel 3.5 ausführlich dargestellt werden. Die Bezeichnungen der identifizierten visuo-kognitiven Testverfahren werden in dieser Arbeit nicht aus dem Englischen übersetzt, um Verwirrung durch möglicherweise uneindeutige Übersetzungen zu verhindern.

In den 33 Studien wurden insgesamt 21 visuo-kognitive Testverfahren eingesetzt, deren Teilaufgaben sich zum Teil auf mehrere visuo-kognitive Domänen erstrecken. Werden sämtliche erfasste Versionen und Auswertungssysteme aller identifizierten Testverfahren als separate Testverfahren betrachtet, können 46 Testverfahren differenziert werden. Bei allen Studien bis auf einer (Sanyal et al., 2014), bei der keine Informationen zum visuo-kognitiven Test und zum Auswertungssystem vorliegen, erreicht die Gruppe mit PD-MCI im jeweiligen visuo-kognitiven Testverfahren ein besseres Ergebnis als die Gruppe mit PD-D. In vier Studien wurden Testverfahren für alle drei visuo-kognitiven Subdomänen eingesetzt (Almuqbel et al., 2016; Biundo et al., 2014; Goldman et al., 2017; Stojkovic et al., 2018). Mit den verschiedenen Versionen des CDT, den verschiedenen Aufgabenteilen der ROCF, den verschiedenen Versionen des JLOT, dem MMST Subtest Copy Pentagons, den verschiedenen Aufgabenteilen des CERAD und der DRS 2 Teilaufgabe Construction gibt es insgesamt sechs Testverfahren, für die Ergebnisse von mindestens zwei Studienpopulationen vorliegen. In 12 Studien wurden für die Gruppen mit PD-MCI und PD-D keine Ergebnisse für die durchgeführten visuo-kognitiven Testverfahren angegeben (Biundo et al., 2014; Biundo et al., 2013; Gonzalez-Redondo et al., 2012; Kalbe et al., 2008; S. J. Lee et al., 2010; Leroi et al., 2012; Lichter et al., 2018; Pagonabarraga et al., 2013; Pagonabarraga et al., 2008; Sobreira et al., 2019; Stojkovic et al., 2018; Yu et al., 2012) und bei zwei Studien wurden die Ergebnisse teilweise angegeben (Almuqbel et al., 2016; Fengler, Roeske, et al., 2016). Wie in der Methodik beschrieben, konnten diese Daten auch durch Kontaktaufnahme mit den Autor*innen nicht ermittelt werden. Bei der Studie von Almeida et al. (2017) wurden die Ergebnisse bei den visuo-kognitiven Testverfahren aufgrund zweifelhafter Populationscharakteristika als nicht angegeben gewertet. In den nachfolgenden Unterkapiteln werden für alle Subdomänen die Einsatzhäufigkeiten der jeweiligen

Testverfahren beschrieben und es wird genannt, für wie viele der eingesetzten Testverfahren auch Ergebnisse angegeben wurden.

Tabelle 4: Identifizierte visuo-kognitive Testverfahren mit Angabe ihrer Einsatzhäufigkeit

Visuo-perzeptive Testverfahren (Anzahl Studien/Anzahl mit angegebenem Testergebnis)	Visuell-räumliche Testverfahren (Anzahl Studien/Anzahl mit angegebenem Testergebnis)	Visuo-konstruktive Testverfahren – Copy-Aufgaben (Anzahl Studien/Anzahl mit angegebenem Testergebnis)	Visuo-konstruktive Testverfahren – Command-Aufgaben (Anzahl Studien/Anzahl mit angegebenem Testergebnis)
ROCF – Recognition (3/2)	JLOT (6/5) Langversion (4/3) Kurzversionen (2/2)	ROCF – Copy (11/6)	CDT (17/9) Manos & Wu 1994 (2/2) Sunderland et al. 1989 (2/2) Goodglass & Kaplan 1983 (1/1) Shulman et al. 1993 (1/1) Rouleau et al. 1992 (1/1) Guo et al. 2008 (1/1) Freedman et al. 1994 (2/0) ACE-R-Subscale (1/0) PD-CRS Clock Draw (2/0) Nicht differenziert (4/1)
VOSP Battery – Subtest Fragmented Letters (2/1)	CBTT – forward (3/1)	MMST – Subtest Copy Pentagons (5/2)	ROCF – Delayed Recall (9/6) Immediate Recall (6/3) Nicht differenziert (1/0)
FMT – Figure Learning (1/1) Figure Recognition (1/1)	HVOT (1/0)	Copy Clock (4/2) Goodglass & Kaplan (1983) Copy clock (1/1) CLOX2 – Clock Copying (1/1) PD-CRS Copy Clock (2/0)	CERAD – Subtest Delayed Recall (2/2)
BVDT (1/1)	LPS – Subtest 7, Spatial Rotation (1/0) Subtest 9, Spatial Imagination (1/0)	CERAD – Subtest Copy Figures (3/3)	Constructional Praxis – Recall (1/1)
WMS-III – Subtest Visual Reproduction – Recognition (1/0)	PANDA – Subtest Spatial Imagery (1/0)	DRS-2 – Construction Subscale (2/2)	WMS-III – Subtest Visual Reproduction – Reproduction I & II (1/0)
CANTAB – Subtest Pattern Recognition Memory (1/0)		Block Design (2/1) WISC-R (1/1) WAIS-III (1/0) Constructional Praxis (1/1) CAMCOG – Praxis Subscale (1/1) Copy Designing (1/0) Massachusetts General Hospital of Boston – Copy Figures (1/0)	Massachusetts General Hospital of Boston – Recall Figures (1/0)

Anmerkungen. ROCF – Rey Osterrieth Complex Figure; BVDT – Benton Visual Form Discrimination Test; FMT – Figural Memory Test; VOSP – Visual Object and Space Perception; WMS-III – Wechsler Memory Scale III; JLOT – Benton Judgment of Line Orientation Test; CBTT – Corsi Block Tapping Test; HVOT – Hooper Visual Organization Test; LPS – Leistungsprüfsystem; PANDA – Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment; MMST – Mini Mental State Test; DRS-2 – Dementia Rating Scale-2; CDT – Clock Drawing Test; CANTAB – Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; CAMCOG – Cambridge Cognitive Examination; CERAD – Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease; WISC-R – Wechsler Intelligence Scale for Children – Revised; PD-CRS – Parkinson’s Disease-Cognitive Rating Scale; WAIS-III – Wechsler Adult Intelligence Scale

Tabelle 5: Kurze Beschreibung der identifizierten visuo-kognitiven Testverfahren

	Testverfahren	Beschreibung
Visuo-perzeptive Testverfahren	ROCF – Recognition	Bei der Teilaufgabe Recognition des ROCF müssen die Proband*innen eine komplexe geometrische Figur, die sie zuvor kopiert und im Anschluss mit und/oder ohne Zeitverzögerung aus dem Gedächtnis nachgezeichnet haben, aus mehreren präsentierten Figuren wiedererkennen.
	BVDT	Die Items des BVDT bestehen aus jeweils drei geometrischen Figuren, welche die Proband*innen aus mehreren präsentierten Figuren wiedererkennen müssen.
	FMT – Figure Learning & Figure Recognition	Der genaue Ablauf dieses Testverfahrens war nicht ermittelbar.
	WMS III – Subtest Visual Reproduction – Recognition	Die Proband*innen müssen ein präsentiertes geometrisches Muster aus mehreren Mustern wiedererkennen, das sie zuvor mit und/oder ohne Zeitverzögerung nachgezeichnet haben.
	VOSP – Subtest Fragmented Letters	Im Subtest müssen von den Proband*innen 20 fragmentierte und nur in Teilen abgedruckte Buchstaben erkannt werden. Die Fragmente der Buchstaben sind räumlich nicht versetzt.
	CANTAB – Subtest Pattern Recognition Memory	Den Proband*innen werden am Computer zunächst hintereinander 12 farbige Muster für je drei Sekunden gezeigt. Anschließend werden hintereinander in umgekehrter Reihenfolge 12 mal zwei farbige Muster präsentiert, aus denen jeweils das bereits im ersten Durchgang gezeigte Muster erkannt werden muss.
Visuell-räumliche Testverfahren	JLOT verschiedene Versionen	Der Test besteht aus bis zu 30 Items, die jeweils aus mehreren unterschiedlich ausgerichteten Linien sowie einer einzelnen Linie bestehen. Die parallel zur einzelnen Linie orientierte Linie muss jeweils erkannt werden.
	CBTT – forward	Nebeneinanderliegende Blöcke werden von den Tester*innen in einer bestimmten Reihenfolge mit ansteigender Schwierigkeit angezeigt. Anschließend müssen die Blöcke von den Proband*innen in der richtigen Reihenfolge erneut angezeigt werden.
	HVOT	Insgesamt 30 bekannte Alltagsobjekte, beispielsweise ein Hund oder eine Kerze, werden in fragmentierter und räumlich versetzter Form präsentiert und müssen erkannt werden.
	LPS – Subtest 7, Spatial Rotation Subtest 9, Spatial Imagination	Im Subtest 7 müssen rotierte und spiegelverkehrte Objekte (Buchstabe oder Zahl) aus Objekten erkannt werden, die nur rotiert sind. Im Subtest 9 muss für nur von einer Seite präsentierte dreidimensionale Figuren angegeben werden, wie viele Flächen die Figur insgesamt besitzt.
	PANDA – Subtest Spatial Imagery	Dreiecke mit Mustern aus zwei bis drei Punkten müssen mental zu einem Quadrat gespiegelt werden. Aus insgesamt vier Auswahlmöglichkeiten muss das durch das Spiegeln entstehende Quadrat erkannt werden.
Visuo-konstruktive Copy-Aufgaben	ROCF – Copy	Im Subtest Copy des ROCF müssen die Proband*innen eine komplexe geometrische Figur kopieren.
	MMST – Subtest Copy Pentagons	Im Subtest Copy Pentagons müssen zwei an einer Ecke überlappende Fünfecke kopiert werden.
	CERAD – Subtest Copy Figures	Im Subtest Copy Figures müssen vier geometrische Figuren zunehmender Komplexität (Kreis, Raute, überlappende Rechtecke und Würfel) kopiert werden.
	DRS-2 – Construction Subscale	Fünf geometrische Figuren (horizontale Linie, Kreis, Dreieck, Dreieck und Kreis, Kreis in Dreieck) müssen kopiert werden. Anschließend muss der eigene Name geschrieben werden.
	Constructional Praxis	Der genaue Ablauf dieses Testverfahrens war nicht ermittelbar.
	CAMCOG – Praxis Subscale	Einerseits müssen geometrische Figuren (Fünfeck, Spirale, dreidimensionales Haus und Uhr) kopiert werden, andererseits müssen bestimmte Handlungen ausgeführt werden, beispielsweise ein Blatt in einen Umschlag stecken oder Winken.
	Copy Clock verschiedene Versionen	Eine präsentierte Uhr muss kopiert werden. Je nach Version gibt es unterschiedliche Zeigerstellungen und Auswertungssysteme.
	Block Design verschiedene Versionen	Ein präsentiertes zweifarbiges Muster muss von den Proband*innen durch die richtige Anordnung von Blöcken mit Teilen dieses Musters zusammengesetzt beziehungsweise kopiert werden.
	Copy Designing	Der genaue Ablauf dieses Testverfahrens war nicht ermittelbar.
	Massachusetts General Hospital of Boston – Copy Figures	Der genaue Ablauf dieses Testverfahrens war nicht ermittelbar.

	Testverfahren	Beschreibung
Visuo-konstruktive Command-Aufgaben	CDT verschiedene Versionen	Die Proband*innen müssen nach Aufforderung eine Uhr zeichnen. Die Versionen unterscheiden sich vor allem darin (1) welche Zeigerstellungen eingetragen werden müssen, (2) inwieweit die zu zeichnende Uhr vorgezeichnet ist und (3) wie viele Punkte erreicht werden können und ob auch qualitative Aspekte in der Auswertung berücksichtigt werden.
	ROCF – Delayed Recall & Immediate Recall	Bei diesen Teilaufgaben des ROCF müssen die Proband*innen eine komplexe geometrische Figur, die sie zuvor bereits kopiert haben, mit und/oder ohne Zeitverzögerung aus dem Gedächtnis nachzeichnen.
	CERAD – Subtest Delayed Recall	Vier geometrische Figuren zunehmender Komplexität (Kreis, Raute, überlappende Rechtecke und Würfel), die zuvor bereits kopiert wurden, müssen nach 30 Minuten aus dem Gedächtnis nachgezeichnet werden.
	WMS III – Subtest Visual Reproduction – Reproduction I & II	Die Proband*innen müssen ein präsentiertes geometrisches Muster mit und/oder ohne Zeitverzögerung aus dem Gedächtnis nachzeichnen.
	Massachusetts General Hospital of Boston – Recall Figures	Der genaue Ablauf dieses Testverfahrens war nicht ermittelbar.
	Constructional Praxis – Recall	Der genaue Ablauf dieses Testverfahrens war nicht ermittelbar.

Anmerkungen. ROCF – Rey Osterrieth Complex Figure; BVD – Benton Visual Form Discrimination Test; FMT – Figural Memory Test; VOSP – Visual Object and Space Perception; WMS-III – Wechsler Memory Scale III; JLOT – Benton Judgment of Line Orientation Test; CBTT – Corsi Block Tapping Test; HVOT – Hooper Visual Organization Test; LPS – Leistungsprüfsystem; PANDA – Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment; MMST – Mini Mental State Test; DRS-2 – Dementia Rating Scale-2; CDT – Clock Drawing Test; CANTAB – Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; CAMCOG – Cambridge Cognitive Examination; CERAD – Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease

3.4.1 Visuo-perzeptive Testverfahren

Entsprechend dem Dreikomponenten-Modell wurden in neun der 33 Studien insgesamt sechs verschiedene visuo-perzeptive Testverfahren eingesetzt (Almuqbel et al., 2016; Biundo et al., 2014; Choi et al., 2012; Goldman et al., 2017; Gomperts et al., 2012; S. J. Lee et al., 2010; Shin et al., 2012; Stojkovic et al., 2018; Yu et al., 2012). Die Teilaufgabe Recognition des ROCF wurde in drei Studien eingesetzt (Choi et al., 2012; S. J. Lee et al., 2010; Shin et al., 2012), der Subtest Fragmented Letters der Visual Object and Space Perception (VOSP) Battery (Strauss et al., 2006d) in zwei Studien (Almuqbel et al., 2016; Biundo et al., 2014) und alle anderen Testverfahren, die Tabelle 4 entnommen werden können, in lediglich einer Studie.

In fünf Studien wurden Ergebnisse zu vier verschiedenen Testverfahren dokumentiert. In zwei Studien wurden Ergebnisse für die ROCF Teilaufgabe Recognition angegeben (Choi et al., 2012; Shin et al., 2012). In einer Studie wurde ein Ergebnis für den BVDT angegeben (Gomperts et al., 2012), in einer ein Ergebnis beim Subtest Fragmented Letters (Almuqbel et al., 2016) und in einer ein Ergebnis für die beiden Figural Memory Test (FMT) Teilaufgaben Figure Learning und Figure Recognition (Goldman et al., 2017). Alle Ergebnisse der Gruppen mit PD-MCI und PD-D bei den jeweiligen Testverfahren können Tabelle 5 entnommen werden.

3.4.2 Visuell-räumliche Testverfahren

In 11 der 33 Studien wurden entsprechend dem Dreikomponenten-Modell insgesamt fünf verschiedene visuell-räumliche Testverfahren eingesetzt (Almuqbel et al., 2016; Biundo et al., 2014; Biundo et al., 2013; Cholerton et al., 2018; Fengler, Roeske, et al., 2016; Gasser et al., 2016; Goldman et al., 2017; Kalbe et al., 2008; Pagonabarraga et al., 2008; Stojkovic et al., 2018; Wang et al., 2015). In insgesamt sechs Studien wurde der JLOT eingesetzt, davon vier Mal als Langversion (Almuqbel et al., 2016; Gasser et al., 2016; Pagonabarraga et al., 2008; Wang et al., 2015) und zwei Mal als undefinierte Kurzversion (Cholerton et al., 2018; Goldman et al., 2017). Drei Mal wurde der Corsi Block Tapping Test – forward (CBTT – forward) eingesetzt (Biundo et al., 2014; Biundo et al., 2013; Gasser et al., 2016). Die Testverfahren, die lediglich in einer einzelnen Studie eingesetzt wurden, können Tabelle 4 entnommen werden.

In fünf Studien wurden Ergebnisse für zwei verschiedene visuell-räumliche Testverfahren angegeben. In drei Studien wurden Punktzahlen für die Langversion des JLOT dargestellt (Almuqbel et al., 2016; Gasser et al., 2016; Wang et al., 2015) und in zwei Studien Punktzahlen für nicht weiter differenzierte Kurzversionen des JLOT, die daher separat betrachtet werden müssen (Cholerton et al., 2018; Goldman et al., 2017). Das Ergebnis für den CBTT – forward wurde ein Mal angegeben (Gasser et al., 2016). Alle Ergebnisse sind in Tabelle 6 angegeben.

3.4.3 Visuo-konstruktive Testverfahren

3.4.3.1 Copy-Aufgaben

Unter Anwendung des Dreikomponenten-Modells wurden in 27 der 33 Studien insgesamt 10 verschiedene Copy-Aufgaben eingesetzt (Almeida et al., 2017; Almuqbel et al., 2016; Archibald et al., 2013; Biundo et al., 2014; Biundo et al., 2013; Choi et al., 2012; Fengler, Roeske, et al., 2016; Gasser et al., 2016; Goldman et al., 2017; Gonzalez-Redondo et al., 2012; Hobson et al., 2015; Hong et al., 2018; Karrasch et al., 2015; S. J. Lee et al., 2010; Leroi et al., 2012; Lichter et al., 2018; Oh et al., 2016; Pagonabarraga et al., 2013; Pagonabarraga et al., 2008; Pilotto et al., 2016; Sanyal et al., 2014; Shin et al., 2012; Sobreira et al., 2019; Tang et al., 2016; Q. Wang et al., 2014; Weintraub et al., 2011; Yu et al., 2012). In 11 Studien wurde die Copy-Aufgabe des ROCF eingesetzt (Almuqbel et al., 2016; Biundo et al., 2014; Biundo et al., 2013; Choi et al., 2012; Hong et al., 2018; S. J. Lee et al., 2010; Oh et al., 2016; Pilotto et al., 2016; Shin et al., 2012; Sobreira et al., 2019; Tang et al., 2016), in fünf Studien der Subtest Copy Pentagons des MMST (Goldman et al., 2017; Leroi et al., 2012; Lichter

et al., 2018; Pilotto et al., 2016; Yu et al., 2012), in vier Studien verschiedene Versionen von Copy Clock Aufgaben (Goldman et al., 2017; Hong et al., 2018; Pagonabarraga et al., 2013; Pagonabarraga et al., 2008), in drei Studien der CERAD Subtest Copy Figures (Fengler, Roeske, et al., 2016; Gasser et al., 2016; Karrasch et al., 2015), in zwei Studien die Construction Subscale der DRS-2 (Archibald et al., 2013; Weintraub et al., 2011) und ebenfalls in zwei Studien verschiedene Versionen der Aufgabe Block Design (P. Wang et al., 2014; Yu et al., 2012). Alle anderen Testverfahren wurden nur ein Mal eingesetzt und können Tabelle 4 entnommen werden.

In 15 Studien wurden zu insgesamt acht verschiedenen Copy-Aufgaben Ergebnisse dokumentiert. Die Ergebnisse für die ROCF Teilaufgabe Copy wurden in sechs Studien angegeben (Choi et al., 2012; Hong et al., 2018; Oh et al., 2016; Pilotto et al., 2016; Shin et al., 2012; Tang et al., 2016), die Ergebnisse des CERAD Subtests Copy Figures in drei Studien (Fengler, Roeske, et al., 2016; Gasser et al., 2016; Karrasch et al., 2015) und die Ergebnisse für die DRS-2 Construction Subscale in zwei Studien (Archibald et al., 2013; Weintraub et al., 2011). Die Ergebnisse der MMST Teilaufgabe Copy Pentagons wurden ebenfalls in zwei Studien angegeben, allerdings ein Mal nach einer 6-Punkt-Auswertungsversion (Goldman et al., 2017) und ein Mal nach einer 1-Punkt-Auswertungsversion (Pilotto et al., 2016). Zu zwei verschiedenen Copy Clock Aufgaben wurden Ergebnisse dokumentiert, es liegt jeweils ein Ergebnis zur Version nach Goodglass & Kaplan (1983) (Goldman et al., 2017) und ein Ergebnis zum CLOX2 vor (Hong et al., 2018). Zu der CAMCOG Teilaufgabe Praxis (Hobson et al., 2015), der Constructional Praxis (Sanyal et al., 2014) und dem der Teilaufgabe Block Design des WISC-R (Q. Wang et al., 2014) wurde ebenfalls jeweils ein Ergebnis angegeben. Alle Ergebnisse können Tabelle 6 entnommen werden.

3.4.3.2 *Command-Aufgaben*

Nach dem Dreikomponenten-Modell wurden in 27 der 33 Studien insgesamt sechs verschiedene Command-Aufgaben eingesetzt (Allone et al., 2018; Almeida et al., 2017; Almuqbel et al., 2016; Archibald et al., 2013; Biundo et al., 2014; Biundo et al., 2013; Choi et al., 2012; Fengler, Roeske, et al., 2016; Gasser et al., 2016; Goldman et al., 2017; Gonzalez-Redondo et al., 2012; Hobson et al., 2015; Hong et al., 2018; Karrasch et al., 2015; S. J. Lee et al., 2010; Lichter et al., 2018; Oh et al., 2016; Pagonabarraga et al., 2013; Pagonabarraga et al., 2008; Pilotto et al., 2016; Sanyal et al., 2014; Shin et al., 2012; Sobreira et al., 2019; Stojkovic et al., 2018; Tang et al., 2016; Wang et al., 2015; Yu et al., 2012). Insgesamt wurden in 17 Studien mindestens neun verschiedene Versionen des CDT eingesetzt (Allone et al., 2018; Almeida et al., 2017; Archibald et al., 2013; Biundo et al., 2014; Biundo et al., 2013; Gasser et al., 2016; Goldman et al., 2017; Hobson et al., 2015; Hong et al., 2018;

Lichter et al., 2018; Pagonabarraga et al., 2013; Pagonabarraga et al., 2008; Pilotto et al., 2016; Sobreira et al., 2019; Stojkovic et al., 2018; Tang et al., 2016; Wang et al., 2015), in vier Studien wurde die Version des CDT nicht angegeben (Almeida et al., 2017; Lichter et al., 2018; Sobreira et al., 2019; Wang et al., 2015). In 11 Studien wurde die Recall-Aufgabe der ROCF eingesetzt, in fünf Studien kamen dabei sowohl die Version Immediate Recall als die Version Delayed Recall zum Einsatz (Almuqbel et al., 2016; Choi et al., 2012; S. J. Lee et al., 2010; Oh et al., 2016; Shin et al., 2012), in vier Studien nur die Version Delayed Recall (Biundo et al., 2014; Hong et al., 2018; Pilotto et al., 2016; Tang et al., 2016), in einer Studie nur die Version Immediate Recall (Biundo et al., 2013) und in einer Studie wurde keine Version angegeben (Sobreira et al., 2019). Der CERAD Subtest Delayed Recall wurde in zwei Studien eingesetzt (Fengler, Roeske, et al., 2016; Karrasch et al., 2015). Alle anderen Testverfahren wurden nur ein Mal eingesetzt und können Tabelle 4 entnommen werden.

In 15 Studien wurden Ergebnisse zu vier verschiedenen Command-Aufgaben dokumentiert. In neun Studien wurden Ergebnisse zu sechs verschiedenen Versionen des CDT angegeben. Die Versionen können in den Metaanalysen nicht zusammengefasst werden, da in der Durchführung und Bewertung der jeweiligen Versionen in unterschiedlichem Maße quantitative und qualitative Faktoren berücksichtigt werden und unterschiedliche Punktzahlen vergeben werden (Shulman, 2000). In zwei Studien wurde die Version nach Manos & Wu (1994) eingesetzt, bei der maximal 10 Punkte erreichbar sind (Gasser et al., 2016; Hong et al., 2018). Ebenfalls in zwei Studien wurde die CDT Version nach Sunderland et al. (1989) eingesetzt, bei der maximal 10 Punkte erreichbar sind (Hobson et al., 2015; Pilotto et al., 2016). Für alle weiteren Versionen des CDT liegen jeweils nur die Ergebnisse einer Studie vor. In der Studie von Allone et al. (2018) wurde die 10 Punkte Version nach Rouleau et al. (1992) eingesetzt, in der von Archibald et al. (2013) die 5 Punkte Version nach Shulman et al. (1993), in der von Goldman et al. (2017) die 12 Punkte Version nach Goodglass & Kaplan (1983) und in der von Tang et al. (2016) die 30 Punkte Version nach Guo et al. (2008). In einer Studie wurde das Ergebnis einer nicht weiter differenzierten Version des CDT angegeben (Wang et al., 2015). In sechs Studien wurden Ergebnisse für die ROCF Teilaufgabe Delayed Recall angegeben (Choi et al., 2012; Hong et al., 2018; Oh et al., 2016; Pilotto et al., 2016; Shin et al., 2012; Tang et al., 2016) und in drei Studien für die ROCF Teilaufgabe Immediate Recall (Choi et al., 2012; Oh et al., 2016; Shin et al., 2012). Für den CERAD Subtest Delayed Recall wurden in zwei Studien Ergebnisse angegeben (Fengler, Roeske, et al., 2016; Karrasch et al., 2015). Daten für die Constructional Praxis Teilaufgabe Recall wurden in einer Studie angegeben (Sanyal et al., 2014). Die jeweiligen Ergebnisse der Gruppen mit PD-MCI und PD-D können Tabelle 6 entnommen werden.

Tabelle 6: Ergebnisse der Patient*innen bei allen visuo-kognitiven Testverfahren

Studie Autor (Jahr)	Visuo-kognitive Domäne			
	Visuo-perzeptive Fähigkeiten <i>M (SD)</i>	Visuell-räumliche Fähigkeiten <i>M (SD)</i>	Visuo-konstruktive Fähigkeiten	
			Copy-Aufgaben <i>M (SD)</i>	Command-Aufgaben <i>M (SD)</i>
<i>Allone et al.</i> (2019)				PD-MCI CDT (Rouleau et al.) 6.33 (2.16)
				PD-D CDT (Rouleau et al.) 3.19 (2.14)
<i>Almeida et al.</i> (2017)			PD-MCI & PD-D Copy Designing n.a.	PD-MCI & PD-D CDT (Version unklar) n.a.
<i>Almuqbel et al.</i> (2016)	PD-MCI VOSP – Subtest Fragmented letters 18.9 (1.3)	PD-MCI JLOT (Langversion) 22.4 (4.3)	PD-MCI & PD-D ROCF – Copy n.a.	PD-MCI & PD-D ROCF – Immediate Recall n.a.
	PD-D VOSP – Subtest Fragmented letters 15.9 (4.9)	PD-D JLOT (Langversion) 17.8 (5.9)		ROCF – Delayed Recall n.a.
<i>Archibald et al.</i> (2013)			PD-MCI DRS-2 – Construction subscale 9.7 (0.9)	PD-MCI CDT (Shulman et al.) 4.2 (0.9)
			PD-D DRS-2 – Construction subscale 8.7 (2.3)	PD-D CDT (Shulman et al.) 2.9 (1.5)
<i>Biundo et al.</i> (2013)		PD-MCI & PD-D Corsi Block Tapping Test – forward n.a.	PD-MCI & PD-D ROCF – Copy n.a.	PD-MCI & PD-D CDT (Freedman et al.) n.a.
				ROCF – Immediate Recall n.a.
<i>Biundo et al.</i> (2014)	PD-MCI & PD-D VOSP – Subtest Fragmented Letters n.a.	PD-MCI & PD-D Corsi Block Tapping Test – forward n.a.	PD-MCI & PD-D ROCF – Copy n.a.	PD-MCI & PD-D CDT (Freedman et al.) n.a.
				ROCF – Delayed Recall n.a.
<i>Choi et al.</i> (2012)	PD-MCI ROCF – Recognition 17.9 (2.1)		PD-MCI ROCF – Copy 27.8 (9.3)	PD-MCI ROCF – Immediate Recall 8.6 (6.4)
				ROCF – Delayed Recall 9.2 (6.5)

Studie		Visuo-kognitive Domäne		
Autor (Jahr)	Visuo-perzeptive Fähigkeiten <i>M (SD)</i>	Visuell-räumliche Fähigkeiten <i>M (SD)</i>	Visuo-konstruktive Fähigkeiten	
			Copy-Aufgaben <i>M (SD)</i>	Command-Aufgaben <i>M (SD)</i>
<i>Cholerton et al. (2018)</i>	PD-D ROCF – Recognition 15.8 (2.8)		PD-D ROCF – Copy 14.5 (12.2)	PD-D ROCF – Immediate Recall 2.7 (3.2)
				ROCF – Delayed Recall 2.4 (3.1)
		PD-MCI JLOT (unklare Kurzversion) 12.1 (2.3)		
		PD-D JLOT (unklare Kurzversion) 10.5 (3.4)		
<i>Fengler et al. (2016)</i>		PD-MCI & PD-D LPS – Subtest 7 Spatial Rotation n.a.	PD-MCI CERAD – Subtest Copy Figures 9.8 (1.4)	PD-MCI CERAD – Subtest Delayed Recall 7.9 (2.5)
		LPS – Subtest 9 Spatial Imagination n.a.	PD-D CERAD – Subtest Copy Figures 7.9 (2.4)	PD-D CERAD – Subtest Delayed Recall 5.1 (3.2)
<i>Gasser et al. (2016)</i>		PD-MCI CBTT – forward 5.1 (0.8)	PD-MCI CERAD – Subtest Copy Figures 9.5 (1.6)	PD-MCI CDT (Manos & Wu) 8.3 (2.0)
		JLOT (Langversion) 20.7 (11.6)		
		PD-D CBTT – forward 4.3 (0.7)	PD-D CERAD – Subtest Copy Figures 7.6 (2.4)	PD-D CDT (Manos & Wu) 3.9 (3.6)
		JLOT (Langversion) 11.6 (7.9)		
<i>Goldman et al. (2017)</i>	PD-MCI FMT – Figure Learning 20.72 (2.05)	PD-MCI JLOT (unklare Kurzversion) 8.79 (3.23)	PD-MCI CDT – Copy Clock (Goodglass & Kaplan) 3.79 (1.21)	PD-MCI CDT (Goodglass & Kaplan) 3.34 (1.29)
	FMT – Figure Recognition 6.60 (1.25)		MMST – Subtest Copy Pentagons 5.06 (1.21)	

Studie	Visuo-kognitive Domäne			
	Visuo-perzeptive Fähigkeiten <i>M (SD)</i>	Visuell-räumliche Fähigkeiten <i>M (SD)</i>	Visuo-konstruktive Fähigkeiten	
Autor (Jahr)			Copy-Aufgaben <i>M (SD)</i>	Command-Aufgaben <i>M (SD)</i>
<i>Gomperts et al. (2012)</i>	PD-D FMT – Figure Learning 16.60 (3.32)	PD-D JLOT (unklare Kurzversion) 7.19 (3.76)	PD-D CDT – Copy Clock (Goodglass & Kaplan) 2.17 (1.43)	PD-D CDT (Goodglass & Kaplan) 1.54 (1.18)
	FMT – Figure Recognition 5.56 (1.45)		MMST – Subtest Copy Pentagons 3.33 (1.69)	
	PD-MCI BVD 27.6 (4.2)			
	PD-D BVD 22.9 (4.9)			
González-Redondo et al. (2012)			PD-MCI & PD-D Massachusetts General Hospital of Boston – Copy n.a.	PD-MCI & PD-D Massachusetts General Hospital of Boston – Recall n.a.
<i>Hobson & Meara (2015)</i>			PD-MCI CAMCOG – Praxis Subscale 7.8 (2.8)	PD-MCI CDT (Sunderland et al.) 6.7 (2.0)
			PD-D CAMCOG – Praxis Subscale 6.5 (2.6)	PD-D CDT (Sunderland et al.) 4.7 (2.7)
<i>Hong et al. (2018)</i>			PD-MCI CLOX2 – Clock Copying 13.4 (1.6)	PD-MCI CDT (Manos & Wu) 9.2 (1.0)
			ROCF – Copy 29.5 (5.5)	ROCF – Delayed Recall 9.8 (5.3)
			PD-D CLOX2 – Clock Copying 11.2 (3.4)	PD-D CDT (Manos & Wu) 7.3 (2.6)
			ROCF – Copy 18.7 (8.1)	ROCF – Delayed Recall 3.4 (3.2)
Kalbe et al. (2008)		PD-MCI & PD-D PANDA – Subtest Spatial Imagery n.a.		
<i>Karrasch et al. (2015)</i>			PD-MCI CERAD – Subtest Copy Figures 9.84 (1.45)	PD-MCI CERAD – Subtest Delayed Recall 9.08 (1.91)

Ergebnisse

Studie		Visuo-kognitive Domäne		
Autor (Jahr)	Visuo-perzeptive Fähigkeiten <i>M (SD)</i>	Visuell-räumliche Fähigkeiten <i>M (SD)</i>	Visuo-konstruktive Fähigkeiten	
			Copy-Aufgaben <i>M (SD)</i>	Command-Aufgaben <i>M (SD)</i>
			PD-D CERAD – Subtest Copy Figures 8.2 (2.1)	PD-D CERAD – Subtest Delayed Recall 6.32 (2.69)
Lee, S.-J. et al. (2010)	PD-MCI & PD-D ROCF – Recognition n.a.		PD-MCI & PD-D ROCF – Copy ROCF – Copy n.a.	PD-MCI & PD-D ROCF – Immediate Recall n.a. ROCF – Delayed Recall n.a.
Leroi et al. (2012)			PD-MCI & PD-D MMST – Subtest Copy Pentagons n.a.	
Lichter et al. (2018)			PD-MCI & PD-D MMST – Subtest Copy Pentagons n.a.	PD-MCI & PD-D CDT (unklare Version) n.a.
Oh et al. (2016)			PD-MCI ROCF – Copy 27.4 (6.6)	PD-MCI ROCF – Immediate Recall 8.4 (5.6) ROCF – Delayed Recall 8.7 (5.2)
			PD-D ROCF – Copy 15.2 (10.7)	PD-D ROCF – Immediate Recall 4.5 (6.0) ROCF – Delayed Recall 3.7 (5.5)
Pagonabarraga et al. (2008)		PD-MCI & PD-D JLOT (Langversion) n.a.	PD-MCI & PD-D PD-CRS – Subtest Copy Clock n.a.	PD-MCI & PD-D CDT (PD-CRS Subscale) n.a.
Pagonabarraga et al. (2013)			PD-MCI & PD-D PD-CRS – Subtest Copy Clock n.a.	PD-MCI & PD-D CDT (PD-CRS Subscale) n.a.
Pilotto et al. (2016)			PD-MCI MMST – Subtest Copy Pentagons 0.6 (0.5) ROCF – Copy 23.1 (7.6)	PD-MCI CDT (Sunderland et al.) 7.6 (2.1) ROCF – Delayed Recall 8.1 (5.3)

Studie		Visuo-kognitive Domäne		
Autor (Jahr)	Visuo-perzeptive Fähigkeiten <i>M (SD)</i>	Visuell-räumliche Fähigkeiten <i>M (SD)</i>	Visuo-konstruktive Fähigkeiten	
			Copy-Aufgaben <i>M (SD)</i>	Command-Aufgaben <i>M (SD)</i>
Sanyal et al. (2014)			PD-D MMST – Subtest Copy Pentagons 0.3 (0.4)	PD-D CDT (Sunderland et al.) 5.8 (2.5)
			ROCF – Copy 17.1 (8.5)	ROCF – Subtest Delayed Recall 4.3 (4.5)
			PD-MCI Constructional Praxis – Copy 2.65 (0.56)	PD-MCI Constructional Praxis – Recall 3.53 (1.28)
			PD-D Constructional Praxis 4.26 (0.45)	PD-D Constructional Praxis - Recall 5.43 (0.71)
Shin et al. (2012)	PD-MCI ROCF – Recognition 18.1 (2.0)		PD-MCI ROCF – Copy 28.4 (8.9)	PD-MCI ROCF – Immediate Recall 9.6 (6.6)
				ROCF – Delayed Recall 9.6 (5.9)
			PD-D ROCF – Copy 14.2 (12.2)	PD-D ROCF – Immediate Recall 2.9 (3.3)
				ROCF – Delayed Recall 2.9 (3.3)
Sobreira et al. (2019)			PD-MCI & PD-D ROCF – Copy n.a.	PD-MCI & PD-D CDT (unklare Version) n.a.
				ROCF – Subtest Recall (Version unklar) n.a.
Stojkovic et al. (2018)	PD-MCI & PD-D CANTAB – Subtest Pattern Recognition Memory n.a.	PD-MCI & PD-D HVOT n.a.		PD-MCI & PD-D CDT (ACE-R Subscale) n.a.
Tang et al. (2016)			PD-MCI ROCF – Copy 30.6 (5.6)	PD-MCI CDT (Guo et al.) 18.4 (6.7)
				ROCF – Delayed Recall 12.3 (5.9)
			PD-D ROCF – Copy 21.7 (13.4)	PD-D CDT (Guo et al.) 11.4 (8.6)

Ergebnisse

Studie	Visuo-kognitive Domäne			
	Visuo-perzeptive Fähigkeiten <i>M (SD)</i>	Visuell-räumliche Fähigkeiten <i>M (SD)</i>	Visuo-konstruktive Fähigkeiten	
Autor (Jahr)			Copy-Aufgaben <i>M (SD)</i>	Command-Aufgaben <i>M (SD)</i>
				ROCF – Delayed Recall 8.3 (7.2)
<i>Wang et al. (2014)</i>			PD-MCI WISC-R – Subtest Block Design 22.8 (10.9) PD-D WISC-R – Subtest Block Design 11.2 (10.0)	
<i>Wang et al. (2015)</i>		PD-MCI JLOT (Langversion) 14.44 (1.52) PD-D JLOT (Langversion) 12.65 (4.17)		PD-MCI CDT (unklare Version) 8.18 (1.12) PD-D CDT (unklare Version) 5.86 (1.78)
<i>Weintraub et al. (2011)</i>			PD-MCI DRS-2 – Construction Subscale 5.9 (0.3) PD-D DRS-2 – Construction Subscale 4.4 (2.2)	
Yu et al. (2012)	PD-MCI & PD-D WMS-III - Subtest Visual Reproduction - Recognition n.a.		PD-MCI & PD-D MMST – Subtest Copy Pentagons n.a. WAIS-III – Subtest Block Design n.a.	PD-MCI & PD-D WMS-III – Subtest Visual Reproduction – Reproduction I & II n.a.

Anmerkungen. Kursiv geschriebene Studien entsprechen den in den Metaanalysen berücksichtigten Studien. Die Angabe von Nachkommastellen erfolgt entsprechend ihrer Angabe durch die Studienautor*innen. Leere Felder bedeuten, dass keine entsprechenden Testverfahren durchgeführt wurden. Der Hinweis n.a. bedeutet, dass die Ergebnisse durchgeführter Testverfahren nicht angegeben wurden. ROCF – Rey Osterrieth Complex Figure; BVDT – Benton Visual Form Discrimination Test; FMT – Figural Memory Test; VOSP – Visual Object and Space Perception; WMS III – Wechsler Memory Scale III; JLOT – Benton Judgment of Line Orientation Test; CBTT – Corsi Block Tapping Test; HVOT – Hooper Visual Organization Test; LPS – Leistungsprüfsystem; PANDA – Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment; MMST – Mini Mental State Test; DRS 2 – Dementia Rating Scale 2; CDT – Clock Drawing Test; CANTAB – Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; CAMCOG – Cambridge Cognitive Examination; CERAD – Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease; WISC-R – Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised; PD-CRS – Parkinson’s Disease-Cognitive Rating Scale

3.5 Metaanalysen zur Differenzierung von Patient*innen mit Morbus Parkinson und leichten kognitiven Beeinträchtigungen und mit Parkinson-Demenz durch visuo-kognitive Testverfahren

Wie Kapitel 3.4 entnommen werden kann, wurden bei 12 Studien keine Testergebnisse für die durchgeführten visuo-kognitiven Testverfahren angegeben. Bei einer Studie wurden die Testergebnisse aufgrund fraglicher Populationscharakteristika als nicht angegeben gewertet (Almeida et al., 2017). Eine Studie konnte in den Metanalysen nicht berücksichtigt werden, da keine exakte Beschreibung des eingesetzten Testverfahren ermittelt werden konnte (Sanyal et al., 2014). Durch den Ausschluss der 14 Studien konnten insgesamt 19 Studien mit 13 der 21 im systematischen Review identifizierten verschiedenen visuo-kognitiven Testverfahren in den Metaanalysen berücksichtigt werden. Alle Effekte werden als SMD (g) mit 95 % KI angegeben.

3.5.1 Visuo-kognitive Testverfahren im Allgemeinen

Der Forest Plot zur Metaanalyse der gesamten visuo-kognitiven Domäne ist in Abbildung 3 dargestellt. Die Metaanalyse basiert auf 19 Studien mit 2,474 Patient*innen mit PD, wovon 1,599 mit PD-MCI und 875 mit PD-D, in denen insgesamt 49 Mal ein visuo-kognitives Testverfahren eingesetzt wurde. Der Gesamteffekt aller visuo-kognitiver Testverfahren bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D ist signifikant und groß ($g = 1.03$, 95 % KI [0.94, 1.12], $p < .001$). Die in der Metaanalyse festgestellte statistische Heterogenität ist signifikant ($I^2 = 46\%$, $\tau^2 = 0.04$, $p < .001$) und kann als moderat interpretiert werden (Deeks et al., 2019). Fünf Studienpopulationen wurden in der Metaanalyse einfach berücksichtigt (Allone et al., 2018; Cholerton et al., 2018; Gomperts et al., 2012; Wang et al., 2015; Weintraub et al., 2011), sechs doppelt (Almuqbel et al., 2016; Archibald et al., 2013; Fengler, Roeske, et al., 2016; Hobson et al., 2015; Karrasch et al., 2015; Wang et al., 2015), zwei dreifach (Oh et al., 2016; Tang et al., 2016), fünf vierfach (Choi et al., 2012; Gasser et al., 2016; Hong et al., 2018; Pilotto et al., 2016; Shin et al., 2012) und eine sechsfach (Goldman et al., 2017). Wie in der Methodik beschrieben wurden einzelne Studienpopulationen mehrfach berücksichtigt, wenn mehrere visuo-kognitive Testverfahren in den entsprechenden Studien eingesetzt wurden. Aufgrund der Mehrfachberücksichtigung einzelner Studienpopulationen wurden insgesamt 5,411 Testergebnisse von Patient*innen mit PD eingeschlossen, davon 3,508 von Patient*innen mit PD-MCI und 1,903 von Patient*innen mit PD-D. In der Metaanalyse zur gesamten visuo-kognitiven Domäne mit den neun Studien hoher Gesamtqualität (Archibald et al., 2013; Choi et al., 2012; Gasser et al., 2016; Goldman et al., 2017; Gomperts et al., 2012; Hobson et al., 2015; Hong et al., 2018; Karrasch et al., 2015; Tang et al., 2016)

Ergebnisse

zeigt sich eine signifikante und große SMD ($g = 1.10$, 95 % KI [0.99; 1.22], $p < .001$) mit geringer statistischer Heterogenität ($I^2 = 23$ %, $\tau^2 = 0.03$, $p = .133$). Die entsprechende Metaanalyse ist in Anhang 7.4.2 aufgeführt.

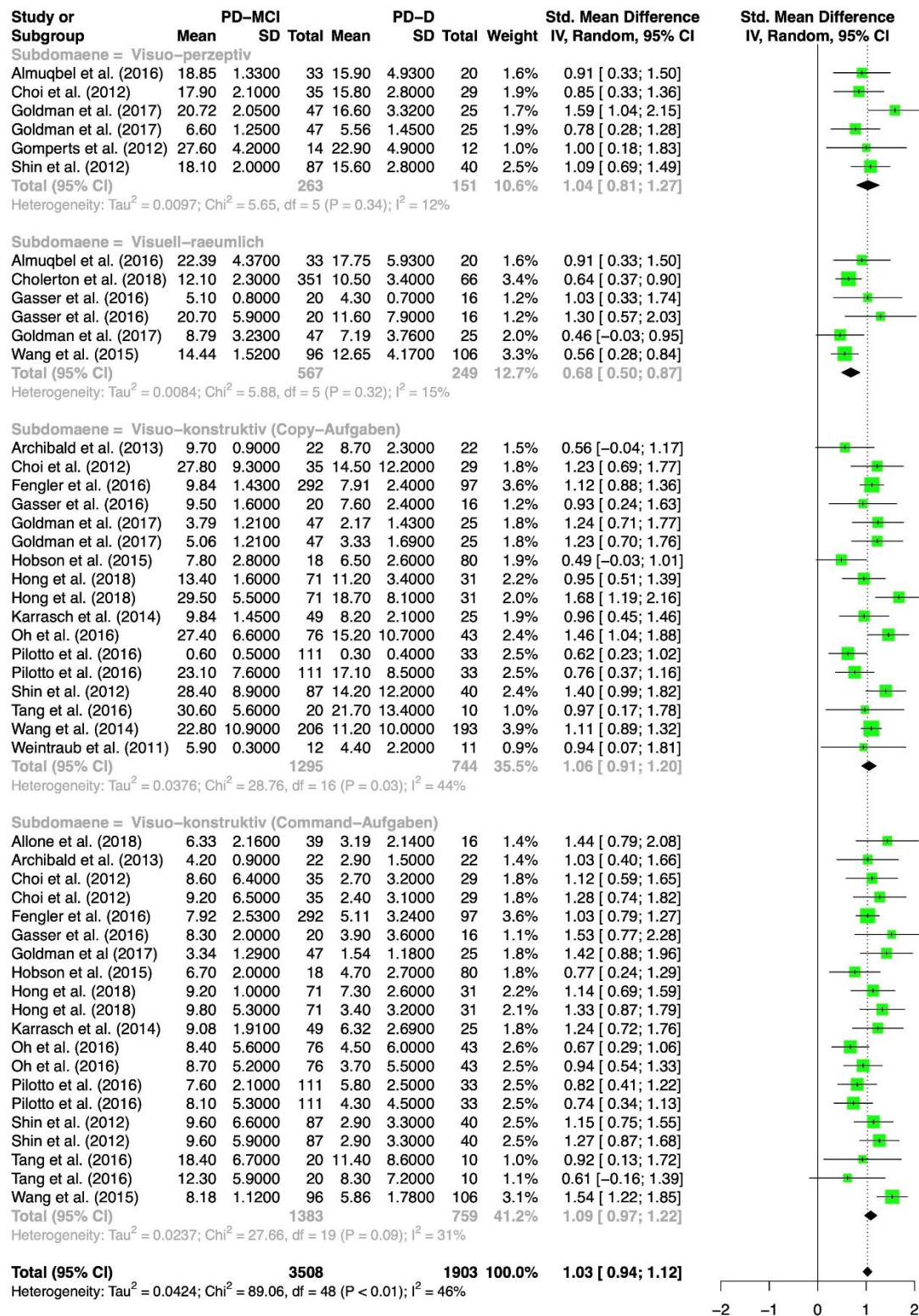


Abbildung 3: Forest Plot zur gesamten visuo-kognitiven Domäne mit Studien aller Qualitäten

Alle miteinander verglichenen Subgruppen zeigen einen signifikanten Effekt bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D. Die SMD aller visuo-perzeptiver Testverfahren ist groß ($g = 1.04$, 95 % KI [0.81, 1.27], $p < .001$), ebenso wie die SMD der Copy-Aufgaben ($g = 1.06$, 95 % KI [0.91, 1.20], $p < .001$) und die SMD der Command-Aufgaben ($g = 1.09$, 95 % KI [0.97, 1.22], $p < .001$). Der Effekt der visuell-räumlichen Testverfahren ($g = 0.68$, 95 % KI [0.50, 0.87], $p < .001$) ist moderat (Cohen, 1988). Das Konfidenzintervall des Effekts der visuell-räumlichen Aufgaben überlappt dabei nicht mit dem Konfidenzintervall des Effektes der Copy- beziehungsweise Command-Aufgaben. Die Subgruppenanalyse zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den vier Aufgabentypen bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D ($p = .003$). Die Heterogenität innerhalb der vier Subgruppen wird in den folgenden Absätzen thematisiert.

Der Funnel Plot zur gesamten visuo-kognitiven Domäne ist in Abbildung 4 dargestellt. Es zeigt eine ausgeglichene Verteilung der Testergebnisse ohne Hinweise auf Publikationsbias.

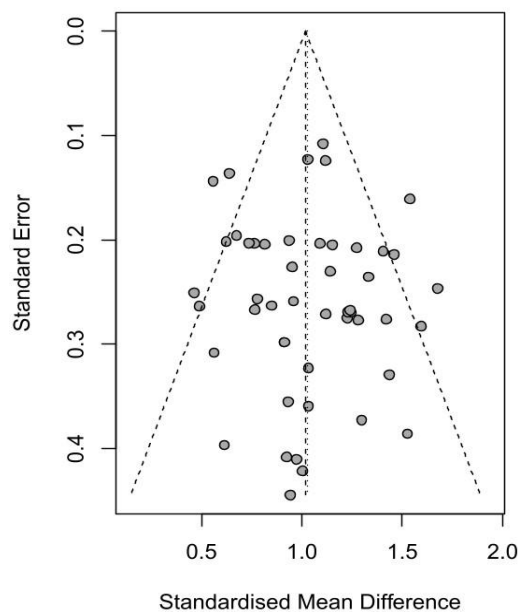


Abbildung 4: Funnel Plot zur gesamten visuo-kognitiven Domäne

3.5.2 Visuo-perzeptive Testverfahren

Der Forest Plot zur visuo-perzeptiven Subdomäne ist in Abbildung 5 dargestellt. Die Metaanalyse zur visuo-perzeptiven Subdomäne basiert auf fünf Studien mit insgesamt 216 Patient*innen mit PD-MCI und 126 Patient*innen mit PD-D, in denen sechs Mal ein visuo-perzeptives Testverfahren eingesetzt wurde. Insgesamt konnten vier verschiedenen Testverfahren in der Metaanalyse berücksichtigt werden, aufgrund der separaten Auswertung der Teilaufgaben des FMT liegen jedoch fünf

Subgruppen vor. Der Gesamteffekt visuo-perzeptiver Testverfahren bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D ist signifikant und groß ($g = 1.04$, 95 % KI [0.81, 1.27], $p < .001$). Die statistische Heterogenität ist gering ($I^2 = 12$ %, $\tau^2 = 0.01$, $p = .341$). Aufgrund der zweifachen Berücksichtigung einer Studienpopulation (Goldman et al., 2017) wurden insgesamt 263 Testergebnisse von Patient*innen mit PD-MCI sowie 151 Testergebnisse von Patient*innen mit PD-D eingeschlossen. Die visuo-perzeptive Metaanalyse mit populationskorrigierter Methodik ist in Anhang 7.4.3 dokumentiert und zeigt eine vergleichbare SMD der visuo-perzeptiven Subdomäne ($g = 1.04$, 95 % KI [0.81, 1.27], $p < .001$). Der Forest Plot zur Metaanalyse der drei Studien hoher Gesamtqualität (Choi et al., 2012; Goldman et al., 2017; Gomperts et al., 2012) zeigt einen großen Effekt ($g = 1.05$, 95 % KI [0.66, 1.44], $p < .001$) mit moderater Heterogenität ($I^2 = 45$ %, $\tau^2 = 0.07$, $p = .144$) und ist in Anhang 7.4.3 dargestellt.

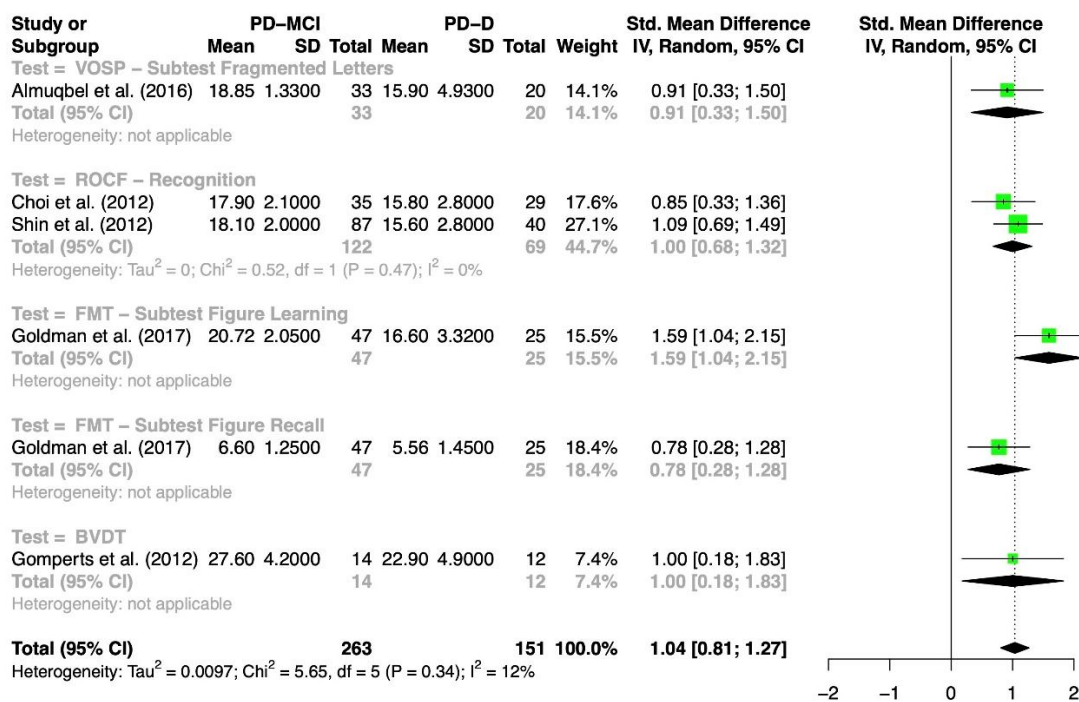


Abbildung 5: Forest Plot zur visuo-perzeptiven Subdomäne mit Studien aller Qualitäten

Die Teilaufgabe Recognition des ROCF ist der einzige Test, für den zwei Effekte in die Metaanalyse einfließen. Der Gesamteffekt der Teilaufgabe ist groß und signifikant ($g = 1.00$, 95 % KI [0.68, 1.32], $p < .001$) und es gibt keine Hinweise auf statistische Heterogenität ($I^2 = 0$ %, $\tau^2 = 0.00$, $p = .470$). Die Teilaufgabe Figure Learning des FMT zeigt einen großen und signifikanten Effekt ($g = 1.59$, 95 % KI [1.04, 2.14], $p < .001$), ebenso die FMT Teilaufgabe Figure Recall ($g = 0.78$, 95 % KI [0.28, 1.28], $p = .002$), der BVDVT ($g = 1.00$, 95 % KI [0.18, 1.83], $p = .017$) und der Subtest Fragmented Letters

der VOSP ($g = 0.91$, 95 % KI [0.33, 1.50], $p = .002$). In der Subgruppenanalyse gibt es keinen Hinweis auf einen signifikanten Unterschied zwischen den visuo-perzeptiven Testverfahren ($p = .274$). Bei der Metaanalyse und der Subgruppenanalyse zu den visuo-perzeptiven Testverfahren muss berücksichtigt werden, dass lediglich einzelne und zudem häufig nur kleine Studienpopulationen pro Testverfahren berücksichtigt werden konnten.

Der Funnel Plot zu den visuo-perzeptiven Ergebnissen zeigt Hinweise auf Publikationsbias und wird in Anhang 7.4.6 dargestellt. Aufgrund des Einschlusses von weniger als 10 Testergebnissen sollte der Funnel Plot allerdings vorsichtig interpretiert werden (Page et al., 2019).

3.5.3 Visuell-räumliche Testverfahren

Der Forest Plot zur visuell-räumlichen Subdomäne ist Metaanalyse in Abbildung 6 dargestellt. Die Metaanalyse zur visuell-räumlichen Subdomäne basiert auf fünf Studien mit insgesamt 547 Patient*innen mit PD-MCI und 233 Patient*innen mit PD-D, in denen sechs Mal ein visuell-räumliches Testverfahren eingesetzt wurde. Insgesamt konnten zwei verschiedenen Testverfahren in der Metaanalyse berücksichtigt werden, aufgrund der separaten Auswertung der Versionen des JLOT liegen jedoch vier Subgruppen vor. Der Gesamteffekt der Subdomäne ist moderat und signifikant ($g = 0.68$, 95 % KI [0.50, 0.87], $p < .001$). Die statistische Heterogenität ist gering ($I^2 = 15$ %, $\tau^2 = 0.01$, $p = .319$). Aufgrund der zweifachen Berücksichtigung einer Studienpopulation (Gasser et al., 2016) wurden insgesamt 567 Testergebnisse von Patient*innen mit PD-MCI sowie 249 Testergebnisse von Patient*innen mit PD-D eingeschlossen. Die Metaanalyse mit populationskorrigierter Methodik ist in Anhang 7.4.4 dokumentiert und zeigt einen vergleichbaren Gesamteffekt ($g = 0.67$, 95 % KI [0.50, 0.83], $p < .001$). Die Metaanalyse der zwei Studien mit visuell-räumlichen Testverfahren und hoher Gesamtqualität (Gasser et al., 2016; Goldman et al., 2017) zeigt einen großen und signifikanten Effekt ($g = 0.87$, 95 % KI [0.35, 1.39], $p = .001$) bei moderater statistischer Heterogenität ($I^2 = 50$ %, $\tau^2 = 0.11$, $p = .134$) und findet sich in Anhang 7.4.4.

Die Langversion des JLOT wurde in drei Studien eingesetzt und zeigt bei der Differenzierung von 149 Patient*innen mit PD-MCI und 142 Patient*innen mit PD-D einen großen und signifikanten Gesamteffekt ($g = 0.82$, 95 % KI [0.40, 1.24], $p = .001$) bei moderater statistischer Heterogenität ($I^2 = 51$ %, $\tau^2 = 0.07$, $p = .131$). Eine unspezifizierte Kurzversion des JLOT erreicht einen nicht signifikanten moderaten Effekt ($g = 0.46$, 95 % KI [-0.03, 0.95], $p = .065$), die andere unspezifizierte Kurzversion des JLOT einen signifikanten moderaten Effekt ($g = 0.64$, 95 % KI [0.37, 0.90], $p < .001$). Der CBTT – forward erreicht einen großen und signifikanten Effekt ($g = 1.04$, 95 % KI [0.33, 1.74], $p = .004$) bei einer Studienpopulation von insgesamt 36 Patient*innen. In der

Subgruppenanalyse zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Testverfahren beziehungsweise zwischen den Versionen der Testverfahren ($p = .524$). Bei der Metaanalyse zu den visuell-räumlichen Testverfahren muss berücksichtigt werden, dass die Subgruppenanalysen oft auf einzelnen Testergebnissen beruhen und dass hauptsächlich Daten zu Versionen des JLOT vorliegen.

Der Funnel Plot zu den visuell-räumlichen Aufgaben zeigt keine auffällige Verteilung der Studienergebnisse und wird in Anhang 7.4.6. präsentiert, sollte aber aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden (Page et al., 2019).

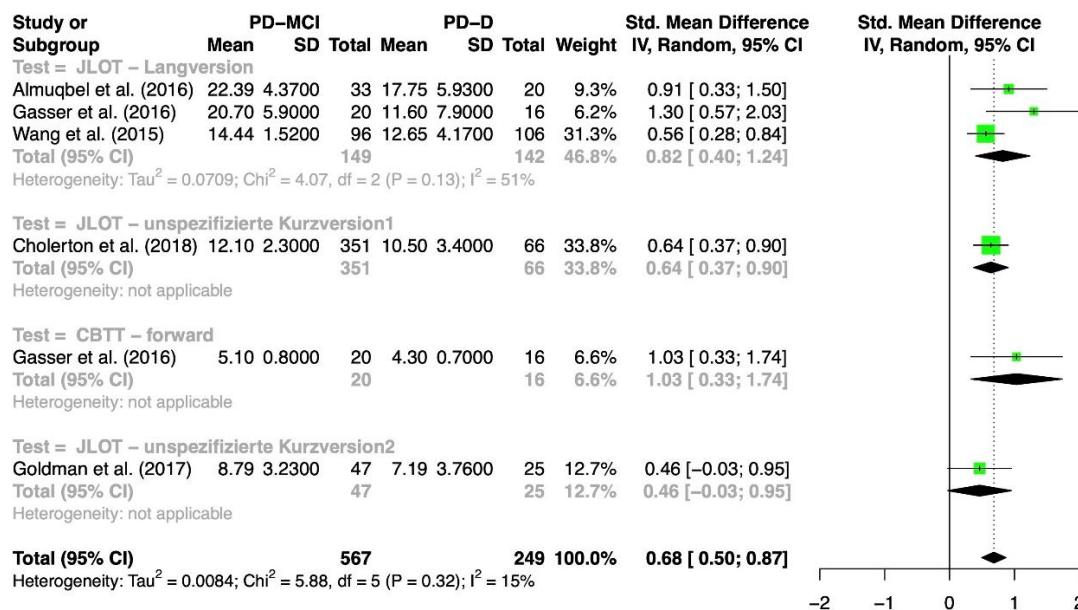


Abbildung 6: Forest Plot zur visuell-räumlichen Subdomäne mit Studien aller Qualitäten

3.5.4 Visuo-konstruktive Testverfahren

3.5.4.1 Copy-Aufgaben

Der Forest Plot zu den Copy-Aufgaben der visuo-konstruktiven Subdomäne ist in Abbildung 7 dargestellt. Die Metaanalyse basiert auf 14 Studien mit insgesamt 1,066 Patient*innen mit PD-MCI und 655 Patient*innen mit PD-D, in denen 17 Mal eine visuo-konstruktive Copy-Aufgabe eingesetzt wurde. Insgesamt konnten sieben verschiedene Copy-Aufgaben in der Metaanalyse berücksichtigt werden, aufgrund der separaten Auswertung aller Versionen und Teilaufgaben in der Subgruppenanalyse gibt es jedoch neun unterschiedliche Subgruppen.

Der Gesamteffekt der Copy-Aufgaben bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D ist groß und signifikant ($g = 1.06$, 95 % KI [0.91, 1.20], $p < .001$), es liegt eine

moderate und signifikante statistische Heterogenität vor ($I^2 = 44\%$, $\tau^2 = 0.04$, $p = .026$). Aufgrund der zweifachen Berücksichtigung dreier Studienpopulationen (Goldman et al., 2017; Hong et al., 2018; Pilotto et al., 2016) wurden insgesamt 1,295 Testergebnisse von Patient*innen mit PD-MCI und 744 Testergebnisse von Patient*innen mit PD-D eingeschlossen. Die populationskorrigierte Metaanalyse zu den Copy-Aufgaben findet sich in Anhang 7.4.5 und zeigt einen vergleichbaren Effekt ($g = 1.06$, 95 % KI [0.90, 1.22], $p < .001$). Die Metaanalyse mit den acht Studien hoher Gesamtqualität (Archibald et al., 2013; Choi et al., 2012; Gasser et al., 2016; Goldman et al., 2017; Hobson et al., 2015; Hong et al., 2018; Karrasch et al., 2015; Tang et al., 2016) findet sich in Anhang 7.4.5 und zeigt ebenfalls einen großen Effekt ($g = 1.04$, 95 % KI [0.81, 1.27], $p < .001$) der Copy-Aufgaben bei moderater statistischer Heterogenität ($I^2 = 41\%$, $\tau^2 = 0.05$, $p = .082$).

Sechs Studien mit insgesamt 400 Patient*innen mit PD-MCI und 186 Patient*innen mit PD-D zeigen einen großen und signifikanten Effekt der Teilaufgabe Copy des ROCF ($g = 1.27$, 95 % KI [0.98, 1.55], $p < .001$), wobei eine moderate statistische Heterogenität mit Tendenz zur Signifikanz besteht ($I^2 = 53\%$, $\tau^2 = 0.07$, $p = .059$). Werden nur die drei qualitativ hochwertigen Studien berücksichtigt (Choi et al., 2012; Hong et al., 2018; Tang et al., 2016), ist der Effekt bei geringer statistischer Heterogenität ($I^2 = 27\%$, $\tau^2 = 0.03$, $p = .255$) ebenfalls groß und signifikant ($g = 1.37$, 95 % KI [0.98, 1.76], $p < .001$). Der Gesamteffekt des Subtests Copy Figures des CERAD wurde anhand von drei Studien mit insgesamt 361 Patient*innen mit PD-MCI und 139 Patient*innen mit PD-D bestimmt und ist ohne Hinweise auf statistische Heterogenität ($I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0.00$, $p = .783$) groß und signifikant ($g = 1.07$, 95 % KI [0.87, 1.28], $p < .001$). Der Gesamteffekt des Subtests bei ausschließlicher Berücksichtigung hochqualitativer Studien ist ebenfalls groß und signifikant ($g = 0.95$, 95 % KI [0.54, 1.36], $p < .001$). Die Construction Subscale der DRS-2 wurde in zwei Studien eingesetzt und zeigt einen moderaten signifikanten Effekt ($g = 0.69$, 95 % KI [0.19, 1.18], $p = .006$) ohne Hinweise auf statistische Heterogenität ($I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0.00$, $p = .481$). Die Effekte aller anderen Copy-Aufgaben basieren auf einzelnen Studienpopulationen. Einen großen und signifikanten Effekt bei der Differenzierung von Gruppen mit PD-MCI und PD-D zeigt die Aufgabe Copy Clock ($g = 1.24$, 95 % KI [0.71, 1.77], $p < .001$), die Teilaufgabe Copy Pentagons des MMST mit einer 6-Punkt-Auswertungsversion ($g = 1.23$, 95 % KI [0.23, 1.02], $p < .001$), der CLOX2 ($g = 0.95$, 95 % KI [0.51, 1.39], $p < .001$) und der Subtest Block Design des WISC-R ($g = 1.11$, 95 % KI [0.89, 1.32], $p < .001$). Die übrigen Copy-Aufgaben zeigen moderate Effekte. Der Effekt der Teilaufgabe Copy Pentagons des MMST mit 1-Punkt-Auswertungsversion ist signifikant ($g = 0.62$, 95 % KI [0.23, 1.02], $p = .002$), der Effekt der Praxis Subscale des CAMCOG ist nicht signifikant ($g = 0.49$, 95 % KI [-0.03, 1.01], $p = .063$). In der Subgruppenanalyse zeigt sich eine Tendenz zu einem signifikanten Unterschied

Ergebnisse

zwischen den verschiedenen Copy-Aufgaben ($p = .066$). Das Ergebnis der Subgruppenanalyse sollte aber vorsichtig interpretiert werden, da viele Subgruppen auf einzelnen Studienpopulationen basieren.

Der Funnel Plot zu den Copy-Aufgaben zeigt eine ausgeglichene Verteilung der in der Metaanalyse berücksichtigten Testverfahren, somit besteht kein Hinweis auf Publikationsbias oder auf Effekte kleiner Studien. Der Funnel Plot wird in Anhang 7.4.6 präsentiert.

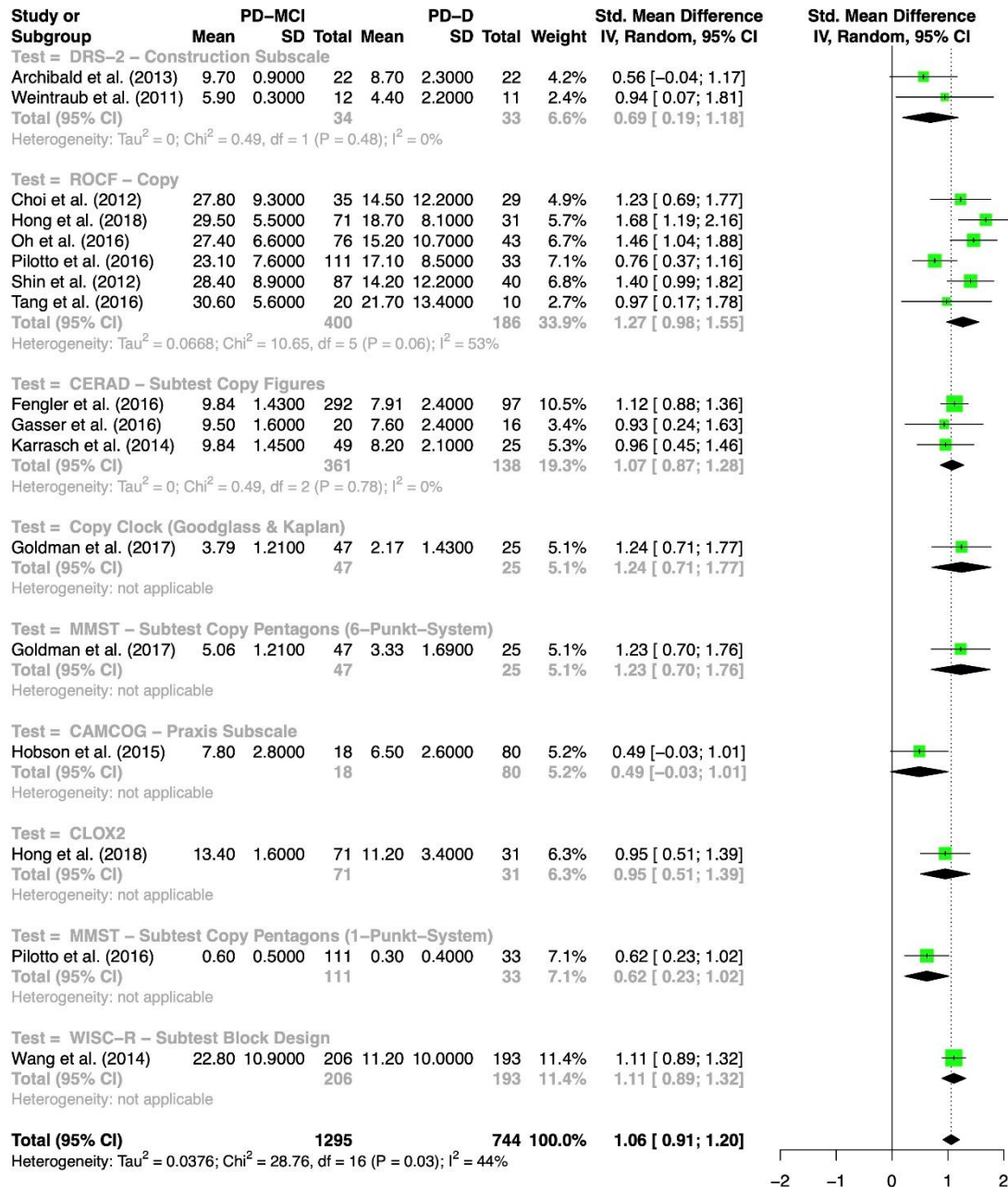


Abbildung 7: Forest Plot zu den Copy-Aufgaben mit Studien aller Qualitäten

3.5.4.2 Command-Aufgaben

Der Forest Plot zu den Command-Aufgaben der visuo-konstruktiven Subdomäne ist in Abbildung 8 dargestellt. Die Metaanalyse basiert auf 14 Studien mit insgesamt 1,054 Patient*innen mit PD-MCI und 604 Patient*innen mit PD-D, in denen 20 Mal eine visuo-konstruktive Command-Aufgabe eingesetzt wurde. Insgesamt konnten vier verschiedene Command-Aufgaben in der Metaanalyse berücksichtigt werden, aufgrund der separaten Auswertung aller Versionen und Teilaufgaben in der Subgruppenanalyse gibt es jedoch 10 unterschiedliche Subgruppen. Der Gesamteffekt für die Command-Aufgaben ist groß und signifikant ($g = 1.09$, 95 % KI [0.97, 1.22], $p < .001$), die Metaanalyse zeigt eine moderate statistische Heterogenität ($I^2 = 31\%$, $\tau^2 = 0.02$, $p = .092$). Aufgrund der zweifachen Berücksichtigung von fünf Studienpopulationen (Choi et al., 2012; Oh et al., 2016; Pilotto et al., 2016; Shin et al., 2012; Tang et al., 2016) wurden insgesamt 1,383 Testergebnisse von Patient*innen mit PD-MCI und 759 Testergebnisse von Patient*innen mit PD-D eingeschlossen. Die Metaanalyse mit populationskorrigierter Methodik zeigt einen vergleichbaren Effekt ($g = 1.11$, 95 % KI [0.96, 1.26], $p < .001$) und wird in Anhang 7.4.5 präsentiert. Die Metaanalyse mit den acht Studien hoher Gesamtqualität (Archibald et al., 2013; Choi et al., 2012; Gasser et al., 2016; Goldman et al., 2017; Hobson et al., 2015; Hong et al., 2018; Karrasch et al., 2015; Tang et al., 2016) findet sich in Anhang 7.4.5 und zeigt einen signifikanten und großen Effekt ($g = 1.15$, 95 % KI [0.98, 1.32], $p < .001$) ohne Hinweise auf statistische Heterogenität ($I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0.00$, $p = .706$).

Sechs Studien mit insgesamt 400 Patient*innen mit PD-MCI und 186 Patient*innen mit PD-D zeigen einen großen und signifikanten Effekt der Teilaufgabe Delayed Recall des ROCF ($g = 1.05$, 95 % KI [0.82, 1.28], $p < .001$), wobei eine moderate statistische Heterogenität vorliegt ($I^2 = 31\%$, $\tau^2 = 0.02$, $p = .206$). Auch die drei Studien mit hoher Gesamtqualität (Choi et al., 2012; Hong et al., 2018; Tang et al., 2016), zeigen bei geringer statistischer Heterogenität ($I^2 = 23\%$, $\tau^2 = 0.03$, $p = .274$) einen großen und signifikanten Effekt der Teilaufgabe Delayed Recall des ROCF ($g = 1.17$, 95 % KI [0.80, 1.54], $p < .001$). Bei der ROCF Teilaufgabe Immediate Recall ist der Gesamteffekt für insgesamt 198 Patient*innen mit PD-MCI beziehungsweise 112 Patient*innen mit PD-D bei moderater statistischer Heterogenität ($I^2 = 40\%$, $\tau^2 = 0.03$, $p = .187$) ebenfalls groß und signifikant ($g = 0.96$, 95 % KI [0.64, 1.29], $p < .001$). Der Subtest Recall Figures des CERAD wurde in zwei Studien mit insgesamt 341 Patient*innen mit PD-MCI und 122 Patient*innen mit PD-D eingesetzt und zeigt einen großen und signifikanten Gesamteffekt ($g = 1.07$, 95 % KI [0.85, 1.29], $p < .001$) ohne Hinweise auf statistische Heterogenität ($I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0.00$, $p = .473$). Die SMD der verschiedenen Versionen des CDT sind variabel ($g = 0.80$ bis $g = 1.54$). Bei der Version von Sunderland et al. (1989) liegen zwei Studienergebnisse vor, der Effekt ist signifikant und groß ($g = 0.80$, 95 % KI [0.48, 1.11], $p < .001$).

.001) und es gibt keine Hinweise auf statistische Heterogenität ($I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $p = .884$). Bei der Version nach Manos & Wu (1994) liegen ebenfalls zwei Studienergebnisse vor, auch hier liegt ein großer und signifikanter Effekt ($g = 1.24$, 95 % KI [0.86, 1.63], $p < .001$) sowie kein Hinweis auf statistische Heterogenität vor ($I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $p = .393$). Für alle weiteren Versionen liegen jeweils Ergebnisse einzelner Studien vor. Der ermittelte Effekt für eine unspezifizierte Version ist groß und signifikant ($g = 1.54$, 95 % KI [1.22, 1.85], $p < .001$), der Effekt für die Version von Goodglass & Kaplan (1983) ebenfalls ($g = 1.24$, 95 % KI [0.86, 1.63], $p < .001$), der Effekt für die Version von Guo et al. (2008) ebenfalls ($g = 1.24$, 95 % KI [0.86, 1.63], $p < .001$), der Effekt für die Version nach Rouleau et al. (1992) ebenfalls ($g = 1.24$, 95 % KI [0.86, 1.63], $p < .001$) und der Effekt für die Version nach Shulman et al. (1993) ebenfalls ($g = 1.24$, 95 % KI [0.86, 1.63], $p < .001$). Die Subgruppenanalyse zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen beziehungsweise Testverfahren, es gibt aber eine Tendenz zu einem signifikanten Unterschied ($p = .092$). Die Subgruppenanalyse sollte allerdings vorsichtig interpretiert werden, da die Effekte von fünf der Subgruppen auf einzelnen Populationen beruhen.

Der Funnel Plot zu den Command-Aufgaben zeigt eine ausgeglichene Verteilung der in der Metaanalyse berücksichtigten Testergebnisse, somit besteht kein Hinweis auf Publikationsbias oder auf Effekte kleiner Studien. Der Funnel Plot wird in Anhang 7.4.6 präsentiert.

Ergebnisse

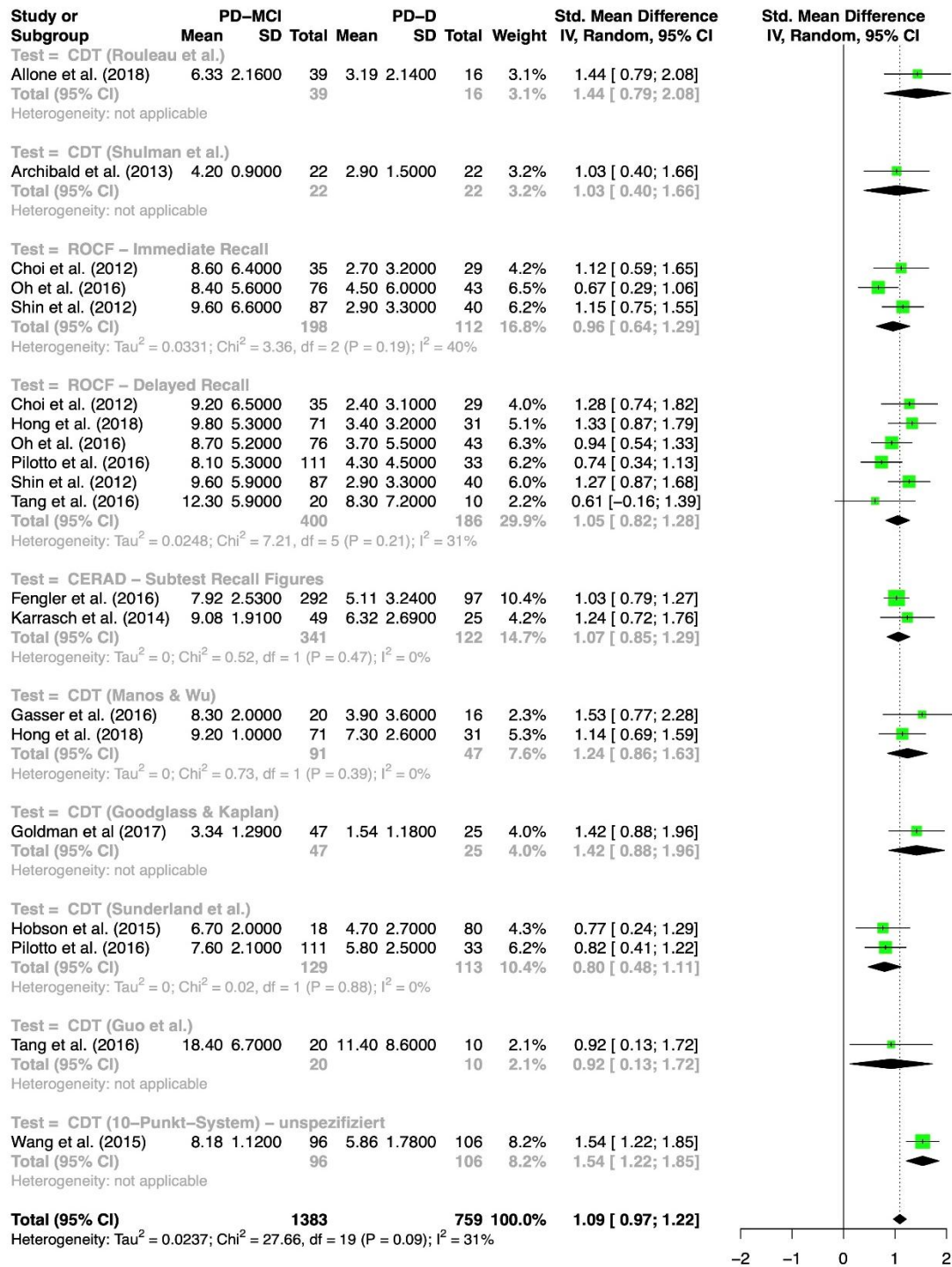


Abbildung 8: Forest Plot zu den Command-Aufgaben mit Studien aller Qualitäten

4 Diskussion

Die explorativen Fragestellungen der Arbeit lauten, (1) welche visuo-kognitiven Testverfahren bei der Diagnostik von Patient*innen mit PD-MCI und Patient*innen mit PD-D eingesetzt werden, (2) welche visuo-kognitiven Testverfahren am häufigsten eingesetzt werden, (3) welche visuo-kognitive Subdomäne am besten zwischen den beiden Gruppen differenziert und (4) welche die am besten zur Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D geeigneten Testverfahren innerhalb der jeweiligen visuo-kognitiven Subdomänen sind. Die Fragestellungen wurden mittels eines systematischen Reviews und Metaanalysen beantwortet. Zentrale Ergebnisse des systematischen Reviews sind, (1) dass die Erfassung visuo-kognitiver Beeinträchtigungen bei Patient*innen mit PD-MCI und PD-D mit sehr vielen verschiedenen Testverfahren erfolgt, (2) wobei am häufigsten visuo-konstruktive Testverfahren, insbesondere der ROCF oder der Versionen CDT, zum Einsatz kommen. Zentrale Ergebnisse der Metaanalysen sind, (3) dass die visuo-konstruktive Subdomäne besonders gut zur Differenzierung der Gruppen geeignet ist, wobei die Command-Aufgaben insgesamt einen geringradig größeren Effekt als die Copy-Aufgaben zeigen und (4) dass bei der visuo-konstruktiven Subdomäne insbesondere der ROCF und einige Versionen des CDT hervorstechen und bei der visuell-räumlichen Subdomäne am ehesten der JLOT, während bei der visuo-perzeptiven Subdomäne aufgrund einer zu geringen Datenmenge keine Festlegung auf ein am besten geeignetes Testverfahren erfolgen kann. Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte stets berücksichtigt werden, dass bisher keine einheitliche Definition visuo-kognitiver Fähigkeiten und Subdomänen existiert. Die Grundlage für diese Dissertation stellt das literaturbasiert hergeleitete Dreikomponenten-Modell visuo-kognitiver Fähigkeiten dar, das noch empirisch bestätigt werden muss.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

In Kapitel 4.1.1 liegt der Fokus auf den Ergebnissen des systematischen Reviews und den Fragen (1) und (2). In Kapitel 4.1.2 werden die Metaanalysen und die Fragen (3) und (4) diskutiert.

4.1.1 Häufigkeit und Variabilität der eingesetzten visuo-kognitiven Testverfahren

Eingesetzte visuo-kognitive Testverfahren und ihre Häufigkeit

Testverfahren, die lediglich ein Mal eingesetzt wurden, werden in diesem Kapitel nicht separat thematisiert. Visuo-konstruktive Testverfahren wurden mit Abstand am häufigsten bei Patient*innen mit PD-MCI und PD-D eingesetzt. So kamen bei den in das systematische Review eingeschlossenen

Studien entsprechend dem Dreikomponenten-Modell insgesamt 35 Mal visuo-konstruktive Command-Aufgaben und 28 Mal visuo-konstruktive Copy-Aufgaben, aber nur 13 Mal visuell-räumliche und 10 Mal visuo-perzeptive Testverfahren zum Einsatz. Waterfall & Crowe (1995) beschreiben in ihrem Review zu visuo-kognitiven Fähigkeiten bei kognitiv nicht weiter differenzierten Patient*innen mit PD ebenfalls, dass visuo-konstruktive Testverfahren entsprechend dem Dreikomponenten-Modell die am häufigsten eingesetzten visuo-kognitiven Testverfahren in Studien sind. Dies könnte daran liegen, dass visuo-konstruktive Testverfahren komplex und von vielen Faktoren abhängig sind (Ruffolo, 2004). So scheint die Absolvierung visuo-konstruktiver Testverfahren insbesondere stark von exekutiven Funktionen abhängig zu sein (Emre et al., 2007; Ruffolo, 2004), aber auch von visuell-räumlichen Fähigkeiten (Trojano et al., 2018) und motorischen Fähigkeiten (Ruffolo, 2004). Für visuo-konstruktive Command-Aufgaben wird darüber hinaus eine Abhängigkeit vom semantischen Gedächtnis und von sprachlichen Fähigkeiten beschrieben, da in der Regel Objekte nach mündlicher Aufforderung aus dem Gedächtnis aufgezeichnet werden müssen (Freedman et al., 1994; Ruffolo, 2004). Dies führt dazu, dass insbesondere visuo-konstruktive Command-Aufgaben bei Patient*innen mit PD-MCI und PD-D nicht nur zur visuo-kognitiven Diagnostik im Sinne des Dreikomponenten-Modells eingesetzt werden, sondern auch zur Erfassung der exekutiven Funktionen, des Gedächtnisses oder im Rahmen von globalen kognitiven Screeningverfahren. Dieser Zusammenhang wird am CDT besonders deutlich, der in verschiedenen Versionen in insgesamt 17 eingeschlossenen Studien zum Einsatz kommt und somit das am häufigsten eingesetzte visuo-konstruktive und visuo-kognitive Testverfahren ist, das im Rahmen der Dissertation identifiziert wurde. Ohne Angabe einer Version wird der CDT von der MDS als Testverfahren für die Level I-Diagnostik exekutiver Funktionen bei Patient*innen mit PD empfohlen (Dubois et al., 2007) und gilt als ideales kognitives Screeningverfahren, da er schnell und einfach durchführbar ist und sich durch eine hohe Sensitivität und Spezifität sowie durch eine hohe Interrater- sowie Retest-Reliabilität auszeichnet (Shulman, 2000). In den eingeschlossenen Studien kommt der CDT daher nicht nur zur Erfassung visuo-kognitiver Fähigkeiten zum Einsatz, sondern auch zur Erfassung der exekutiven Funktionen (Hobson et al., 2015; Hong et al., 2018; Pilotto et al., 2016) und als global-kognitiver Screening-Test (Allone et al., 2018; Gasser et al., 2016; Pagonabarraga et al., 2013; Pagonabarraga et al., 2008). Die variablen Einsatzgründe des CDT führen einerseits vermutlich zu einem häufigeren Einsatz des Testverfahrens, verdeutlichen aber auch, dass es bisher keine einheitliche Definition visuo-kognitiver Fähigkeiten gibt (Hegarty et al., 2005). Als zweites zentrales visuo-konstruktives Testverfahren kann der ROCF bezeichnet werden. Die Teilaufgabe Copy ist die mit Abstand am häufigsten eingesetzte Copy-Aufgabe und die Recall-Aufgaben des ROCF sind die

am zweithäufigsten eingesetzten Command-Aufgaben. Möglicherweise kommt auch der ROCF so häufig zum Einsatz, weil seine Teilaufgaben in Studien zur Erfassung verschiedener kognitiver Domänen eingesetzt werden. Während in allen in das systematische Review eingeschlossenen Studien Einigkeit darüber besteht, dass die Copy-Aufgabe des ROCF visuo-kognitive Fähigkeiten erfasst, wurden die Command-Aufgaben des ROCF, also die Teilaufgaben Immediate Recall und Delayed Recall, in allen eingeschlossenen Studien zur Erfassung des Gedächtnisses oder des visuellen Gedächtnisses eingesetzt (Choi et al., 2012; Hong et al., 2018; Oh et al., 2016; Pilotto et al., 2016; Shin et al., 2012; Tang et al., 2016). Als weitere regelmäßig eingesetzte visuo-konstruktive Testverfahren bei der Diagnostik von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D können anhand der Ergebnisse des systematischen Reviews auch die Command-Aufgabe Delayed Recall des CERAD sowie die Copy-Aufgaben Copy Pentagons des MMST, verschiedene Copy Clock Aufgaben sowie der Subtest Copy Figures des CERAD bezeichnet werden. Die letztgenannten Copy-Aufgaben vereint, dass im Vergleich zur komplexen geometrischen Figur des ROCF eher simple geometrische Figuren kopiert werden müssen, beispielsweise eine Uhr oder überlappende Fünfecke. Dass Copy-Aufgaben mit einfachen geometrischen Figuren in der visuo-kognitiven Diagnostik breite Akzeptanz gefunden haben, da sie die Testung multifaktorieller kognitiver Fähigkeiten auf eine unkomplizierte und schnelle Art und Weise ermöglichen, bestätigt sich also auch durch die Ergebnisse dieser Arbeit. Die breite Akzeptanz zeigt sich unter anderem darin, dass das Kopieren überlappender Fünfecke in Form der Teilaufgabe Copy Pentagons ein fester Bestandteil des MMST ist (Folstein et al., 1975) und dass die Teilaufgabe Copy Pentagons des MMST sowie die Aufgabe Copy Clock von der MDS für die Diagnose einer PD-D empfohlen werden (Dubois et al., 2007). Wahrscheinlich ist die Teilaufgabe Copy Pentagons des MMST sogar das am häufigsten in Studien eingesetzte visuo-kognitive Testverfahren bei Patient*innen mit PD-MCI und PD-D, da der MMST entsprechend den Ergebnissen der Dissertation als das am häufigsten eingesetzte globale kognitive Screeningverfahren bei Patient*innen mit PD-MCI und PD-D bezeichnet werden kann. In dieser Arbeit wurde die Teilaufgabe Copy Pentagons des MMST allerdings nur dann als visuo-kognitives Testverfahren erfasst, wenn nicht nur eine Gesamtpunktzahl für den MMST, sondern auch ein separates Ergebnis für den Subtest angegeben wurde. Interessant im Bereich der visuo-konstruktiven Testverfahren ist auch das Ergebnis zum Testverfahren Block Design, das von allen identifizierten visuo-kognitiven Testverfahren das einzige ist, das nicht graphomotorisch ist und in Papierform durchgeführt wird, sondern zusätzliche Testmaterialien benötigt. Während Block Design Aufgaben, bei denen ein präsentiertes Muster aus bedruckten Blöcken nachgebildet beziehungsweise kopiert werden muss, in lediglich zwei der in das systematische Review eingeschlossenen Studien eingesetzt wurden,

beschreiben andere Wissenschaftler*innen sie als die am häufigsten eingesetzten visuo-kognitiven Testverfahren bei Patient*innen mit PD (Waterfall et al., 1995). Das abweichende Ergebnis von Waterfall & Crowe (1995) liegt möglicherweise daran, dass der Fokus ihrer Arbeit nicht auf dem Vergleich von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D, sondern auf dem Vergleich von Patient*innen mit PD im Allgemeinen und gesunden älteren Erwachsenen lag. Ein weiterer Grund könnte aber auch darin liegen, dass ihr Ergebnis auf Studien von 1974 bis 1993 basiert, während die vorliegende Arbeit Studien von 2008 bis 2020 umfasst. Es ist denkbar, dass sich in den letzten zwei Jahrzehnten die Einsatzhäufigkeiten der in Studien verwendeten visuo-konstruktiven Testverfahren bei Patient*innen mit PD-MCI und PD-D zugunsten der Testverfahren in Papierform verändert haben. Mögliche Vorteile hiervon könnten darin liegen, dass neben einem Stift und einem ausgedruckten Arbeitsblatt kein weiteren Materialien benötigt werden und dass das einmalige Austeilen von Arbeitsblättern hygienischer ist als der wiederholte Einsatz von Testmaterialien bei verschiedenen Patient*innen. Visuell-räumliche und visuo-perzeptive Testverfahren gemäß des Dreikomponenten-Modells wurden im Vergleich zu den visuo-konstruktiven Testverfahren selten eingesetzt, vielleicht auch deshalb, weil sie im Vergleich zu diesen weniger stark auf weiteren kognitiven Fähigkeiten beruhen. Dass dies im Rahmen der kognitiven Level I-Diagnostik von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D, die in den vielen Studien durchgeführt wird und in der nicht die exakte Beurteilung der fünf relevanten kognitiven Domänen sondern eine allgemeine Beurteilung der kognitiven Fähigkeiten der Patient*innen im Vordergrund steht (Emre et al., 2007; Litvan et al., 2011), möglicherweise als Nachteil empfunden wird, könnte ein Grund für den selteneren Einsatz visuell-räumlicher und visuo-perzeptiver Testverfahren sein. In der visuell-räumlichen Subdomäne ist der JLOT das mit Abstand am häufigsten eingesetzte Testverfahren, es kamen sowohl die Langversion als auch zwei nicht weiter definierte Kurzversionen zum Einsatz. Auch in der visuo-kognitiven Diagnostik bei Patient*innen mit PD im Allgemeinen wurde der JLOT als ein häufig eingesetztes Testverfahren beschrieben (Waterfall et al., 1995). Dass der schnell durchführbare JLOT der Goldstandard in der visuell-räumlichen Diagnostik bei Patient*innen mit PD-MCI und PD-D zu sein scheint, zeigt sich auch darin, dass das Testverfahren zur Diagnostik einer PD-MCI und PD-D von der MDS empfohlen wird (Dubois et al., 2007; Litvan et al., 2012) und liegt möglicherweise daran, dass er aufgrund seiner einfachen Durchführbarkeit generell als das am häufigsten eingesetzte visuell-räumliche Testverfahren gilt (Trojano et al., 2008). Im Bereich der visuo-perzeptiven Subdomäne zeigte sich kein gehäufte Einsatz einzelner Testverfahren, lediglich der Subtest Fragmented Letters der VOSP und die Teilaufgabe Recognition des ROCF wurden häufiger als ein Mal eingesetzt. Da visuo-perzeptive Testverfahren, unter anderem die Teilaufgabe Fragmented Letters der VOSP, in den

Empfehlungen der MDS zur Diagnostik einer PD-D gleichwertig mit visuell-räumlichen und visuo-konstruktiven Testverfahren genannt werden (Dubois et al., 2007), wäre zur besseren Erforschung visuo-perzeptiver Fähigkeiten bei Patient*innen mit PD-MCI und PD-D in zukünftigen Studien ein häufigerer Einsatz dieser Testverfahren wünschenswert.

Variabilität der eingesetzten visuo-kognitiven Testverfahren

Insgesamt wurden 21 verschiedene visuo-kognitive Testverfahren identifiziert. Da sowohl zwischen den Teilaufgaben als auch zwischen den Versionen einzelner Testverfahren Unterschiede bestehen, beispielsweise zwischen den Teilaufgaben des ROCF oder zwischen den Versionen des CDT, wurden in den Metaanalysen dieser Dissertation für alle Versionen und Teilaufgaben separate Effekte berechnet, sodass insgesamt sogar von 46 verschiedenen Testverfahren gesprochen werden kann. Dieses Ergebnis verdeutlicht die große Variabilität in der neuropsychologischen Diagnostik von visuo-kognitiven Beeinträchtigungen bei Patient*innen mit PD-MCI und PD-D und deckt sich mit den Ergebnissen anderer Wissenschaftler*innen. So grenzten Waterfall & Crowe (1995) in einer Metaanalyse, in der Unterschiede bei visuo-kognitiven Fähigkeiten zwischen gesunden älteren Erwachsenen und kognitiv nicht weiter differenzierten Patient*innen mit PD untersucht wurden, 13 verschiedene visuo-kognitive Aufgabentypen mit insgesamt 115 verschiedenen Testverfahren voneinander ab. Obwohl einige der von ihnen genannten Testverfahren in dieser Dissertation nicht als visuo-kognitive Testverfahren berücksichtigt wurden, beispielsweise der Trail Making Test, der oft als exekutives Testverfahren eingesetzt wird (Higginson et al., 2011; Wallace et al., 2021), hätte also die Anzahl der in dieser Dissertation identifizierten visuo-kognitiven Testverfahren sogar noch höher ausfallen können. Beispiele für Testverfahren, die nach dem Dreikomponenten-Modell als visuo-kognitiv bezeichnet werden können, aber die nicht in eingeschlossenen Studien eingesetzt wurden, sind die Teilaufgaben der Battery for Visuospatial Abilities (Trojano et al., 2015). Die mit der großen Variabilität in der visuo-kognitiven Diagnostik bei Patient*innen mit PD-MCI und PD-D einhergehende Problematik, nämlich der erschwerte systematische Vergleich der Effekte der Testverfahren, zeigt sich auch an den durchgeführten Metaanalysen, deren Ergebnisse im folgenden Kapitel diskutiert werden. Aufgrund der großen Auswahl an Testverfahren liegen meist nur wenige Studienergebnisse pro Testverfahren vor, was zu größerer Unsicherheit über die wahren Effekte der jeweiligen Testverfahren beziehungsweise zu größeren KI der Effekte führt. Auch aufgrund der teilweise daher überlappenden KI der Effekte der verschiedenen visuo-kognitiven Testverfahren ist meist keine signifikante Überlegenheit beziehungsweise Unterlegenheit einzelner Testverfahren bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D erkennbar. Es ist daher

wahrscheinlich, dass bei der Auswahl von visuo-kognitiven Testverfahren in Studien aktuell praktische Gründe, wie zum Beispiel eine schnelle Durchführbarkeit der Testverfahren, und subjektive Ansichten der Wissenschaftler*innen eine große Rolle spielen. Auch bei den von der MDS empfohlenen visuo-kognitiven Testverfahren zur Diagnostik bei Patient*innen mit PD-D waren praktische Gründe und die Meinungen von Expert*innen oft ausschlaggebend (Dubois et al., 2007). Zusammenfassend lässt sich von einem Circulus vitiosus sprechen, da es die große Variabilität in der visuo-kognitiven Diagnostik bei Patient*innen mit PD-MCI und PD-D erschwert, verbindliche diagnostische Empfehlungen zu etablieren, deren Fehlen wiederum zur großen Variabilität in der Diagnostik beiträgt.

Weitere relevante Erkenntnisse aus den Ergebnissen des systematischen Reviews

Aus den Ergebnissen des systematischen Reviews wird deutlich, dass in aktuellen Studien mit Patient*innen mit PD-MCI und PD-D nicht immer berücksichtigt wird, dass visuo-kognitive Fähigkeiten entsprechend der Meinung vieler Wissenschaftler*innen ein heterogenes Konstrukt mit abgrenzbaren Unterfunktionen sind (Benton, 1985; Lanca et al., 2003; Lezak, 1995a, 1995b; Li et al., 2014; Trojano et al., 2008). Lediglich in vier der eingeschlossenen Studien wurden visuo-kognitive Testverfahren für alle drei Subdomänen und in neun Studien für zwei verschiedene Subdomänen entsprechend dem Dreikomponenten-Modell eingesetzt. Unabhängig davon, ob das in dieser Arbeit genutzte Dreikomponenten-Modell empirisch exakt bestätigt werden kann, wäre dementsprechend bei der Erfassung visuo-kognitiver Fähigkeiten bei Patient*innen mit PD-MCI und PD-D in zukünftiger Forschung der häufigere Einsatz verschiedener visuo-kognitiver Aufgabentypen wünschenswert. In den eingeschlossenen Studien wurden die visuo-kognitiven Fähigkeiten allerdings stets als Nebenoutcome im Rahmen einer kognitiven Level I- oder Level II-Diagnostik erfasst und waren nicht das primäre Outcome der Autor*innen, sodass insgesamt als positiv hervorzuheben ist, dass in den meisten Studien mehr als ein visuo-kognitives Testverfahren eingesetzt wurde.

Mit einem größeren Bewusstsein dafür, dass visuo-kognitive Fähigkeiten in Subdomänen eingeteilt werden können, würde vielleicht auch eine wünschenswerte einheitlichere Nomenklatur visuo-kognitiver Fähigkeiten einhergehen. Wie in der Einleitung thematisiert, dient aktuell häufig der Begriff ‚visuell-räumliche Fähigkeiten‘ als Überbegriff für alle Fähigkeiten, die nach dem Dreikomponenten-Modell als visuo-kognitiv bezeichnet werden und in drei Subdomänen unterteilt werden können. Dies ist beispielsweise auch an den Diagnosekriterien für PD-MCI (Litvan et al., 2012) und an einer Übersichtsarbeit zu kognitiven Beeinträchtigungen bei Patient*innen mit PD-NC und PD-MCI erkennbar. In dieser differenzieren Wallace et al. (2021) nicht zwischen den visuo-

kognitiven Testverfahren und fassen unter dem Überbegriff ‚visuell-räumliche Testverfahren‘ alle zusammen. Es muss aber berücksichtigt werden, dass nicht nur die visuo-kognitive Domäne, sondern mehrere kognitive Domänen untersucht werden (Wallace et al., 2021). Dennoch ist dies problematisch, da es einerseits zu einem Informationsverlust kommen könnte, wenn unterschiedliche Testverfahren zusammengefasst werden, und da andererseits von anderen Autor*innen die Nomenklatur visuo-kognitiver Fähigkeiten entsprechend dem Dreikomponenten-Modell genutzt wird, beispielsweise von Li et al. (2014). Somit kommt dem Begriff ‚visuell-räumliche Fähigkeiten‘ in verschiedenen Studien eine unterschiedliche Bedeutung zu. Dies führt zu Verwirrung und einem erschwerten Vergleich visuo-kognitiver Fähigkeiten. Obwohl – wie thematisiert – insbesondere bei einigen visuo-konstruktiven Testverfahren Uneinigkeit besteht, ob sie visuo-kognitive Testverfahren sind, wäre die Etablierung einer einheitlichen Nomenklatur und Definition visuo-kognitiver Fähigkeiten sinnvoll. Festzuhalten ist, dass bei Patient*innen mit PD-MCI oder PD-D visuell-räumliche Testverfahren im Sinne des Dreikomponenten-Modells aktuell nicht die am häufigsten eingesetzten visuo-kognitiven Testverfahren in Studien sind, obwohl der Begriff ‚visuell-räumliche Fähigkeiten‘ in vielen Studien als Überbegriff für alle visuo-kognitiven Fähigkeiten genutzt wird.

Eine weitere interessante Erkenntnis ist, dass keine qualitativen Auswertungssysteme eingesetzt wurden. Dies liegt gegebenenfalls daran, dass die Auswertung und Ergebnisdarstellung bei solchen Systemen, beispielsweise dem BQSS für den ROCF (R. A. Stern et al., 1994) oder einem System für den JLOT (Ska et al., 1990), komplizierter ist als bei quantitativen Auswertungssystemen. Während bei letzteren lediglich die Angabe einer studienübergreifend vergleichbaren und leicht interpretierbaren Gesamtpunktzahl erforderlich ist, müssen bei qualitativen Auswertungssystemen die Ergebnisse für verschiedene Teilbereiche separat dokumentiert werden. Beim BQSS werden etwa unter anderem für die Ordentlichkeit und die Fragmentierung separate Punktzahlen dokumentiert (Scarpina et al., 2016) und beim System von Ska et al. (1990) wird zwischen Interquadrantenfehlern, vertikalen und horizontalen Fehlern sowie Intraquadrantenfehlern differenziert. Die Interpretation der Ergebnisse setzt also ein genaues Verständnis der Definition und Bedeutung der Fehlerarten voraus, was für die Autor*innen und Leser*innen mit einem Mehraufwand verbunden ist. Der Einsatz qualitativer Auswertungssysteme bei Patient*innen mit PD-MCI und PD-D in zukünftiger Forschung könnte allerdings sinnvoll sein, da etwa anhand des BQSS besser zwischen Patient*innen mit PD und gesunden älteren Erwachsenen differenziert werden kann als anhand des quantitativen Bewertungssystems (Scarpina et al., 2016) und da Intra- und Interquadrantenfehler beim JLOT als prognostische Faktoren für eine PD-D gelten (Galtier et al., 2021).

4.1.2 Eignung der visuo-kognitiven Subdomänen und ihrer jeweils wichtigsten Testverfahren zur Differenzierung von Patient*innen mit Morbus Parkinson und leichten kognitiven Beeinträchtigungen und mit Parkinson-Demenz

Gesamteffekt der visuo-kognitiven Domäne und Vergleich der Subdomänen

Die Metaanalyse mit allen identifizierten visuo-kognitiven Testverfahren zeigt, dass visuo-kognitive Fähigkeiten mit Zunahme der kognitiven Beeinträchtigungen im Krankheitsverlauf von PD stark abnehmen und bei Patient*innen mit PD-D signifikant stärker beeinträchtigt sind als bei Patient*innen mit PD-MCI. Der Gesamteffekt aller visuo-kognitiver Testverfahren bei der Differenzierung der beiden Gruppen ist groß. Dass visuo-kognitive Fähigkeiten bei Patient*innen mit PD mit Zunahme der kognitiven Beeinträchtigungen abnehmen, wurde auch von Wallace et al. (2021) beschrieben, die in einer Metaanalyse einen großen Effekt visuo-kognitiver Testverfahren bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-NC und PD-MCI ermittelt haben. Insgesamt legen die Ergebnisse also nahe, dass es sinnvoll ist, dass visuo-kognitiven Testverfahren in der Diagnostik von PD-MCI und PD-D eine zentrale Rolle zukommt (Emre et al., 2007; Litvan et al., 2012). Die Metaanalyse zeigt auch, dass die eingeschlossenen visuo-kognitiven Testverfahren eine moderate und signifikante statistische Heterogenität aufweisen, also dass zwischen den jeweiligen Effekten Unterschiede bestehen, die über den Zufall hinaus gehen (Deeks et al., 2019). Eine Ursache hierfür liegt vermutlich in den variablen Studiendesigns und Studienqualitäten der eingeschlossenen Studien sowie in den großen Unterschieden zwischen den Populationscharakteristika der eingeschlossenen Gruppen mit PD-MCI und PD-D. Während beispielsweise in den meisten Studien deutlich mehr Männer als Frauen mit PD-MCI beziehungsweise PD-D eingeschlossen wurden, ist das Geschlechterverhältnis in anderen Studien ausgeglichen oder deutlich im Vorteil des weiblichen Geschlechts ausgeprägt. Auch bei den durchschnittlichen Altersdifferenzen zwischen den Gruppen mit PD-MCI und PD-D innerhalb einer Studie gibt es große Unterschiede. Beispielsweise sind die Patient*innen mit PD-MCI in der Studie von Weintraub et al. (2011) durchschnittlich zwei Jahre älter als die Patient*innen mit PD-D, während die Patient*innen mit PD-MCI in der Studie von Oh et al. (2016) durchschnittlich sieben Jahre jünger sind als die Patient*innen mit PD-D. Es ist bekannt, dass Faktoren wie das Geschlecht, das Alter und die Bildungsdauer die Ergebnisse von gesunden älteren Erwachsenen bei visuo-kognitiven Testverfahren beeinflussen können (Boone et al., 1993; Strauss et al., 2006d; Trojano et al., 2015). Dies wurde auch bei Patient*innen mit PD beschrieben (Hu et al., 2014; Montse et al., 2001). Ein weiterer Teil der statistischen Heterogenität könnte aber auch durch den in der Subgruppenanalyse nachgewiesenen signifikanten Unterschied zwischen den vier Subgruppen erklärt werden, die entsprechend den Subdomänen des Dreikomponenten-Modells

gebildet wurden, wobei die Copy- und Command-Aufgaben separat berücksichtigt wurden. Dass sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Effekten der Subgruppen bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D zeigt, könnte darauf hindeuten, dass die Testverfahren der jeweiligen Subgruppen unterschiedliche Aspekte visuo-kognitiver Fähigkeiten erfassen und steht somit in Einklang mit der Ansicht vieler Autor*innen, dass es sinnvoll ist, visuo-kognitive Fähigkeiten weiter einzuteilen (Benton, 1985; Lanca et al., 2003). Das Ergebnis der Metaanalyse legt dabei nahe, dass sich bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D vor allem ein Unterschied zwischen einerseits den visuell-räumlichen Aufgaben und andererseits den visuo-perzeptiven Aufgaben sowie der Copy- und Command-Aufgaben der visuo-konstruktiven Subdomäne zeigt. Während für die visuell-räumlichen Testverfahren ein mittlerer Gesamteffekt ermittelt wurde, liegen die großen Gesamteffekte der anderen drei Subgruppen eng beieinander.

Die Gesamteffekte der beiden visuo-konstruktiven Aufgabentypen zeigen allerdings kleinere KI als der Gesamteffekt der visuo-perzeptiven Testverfahren, da sie auf deutlich mehr Studien beruhen, sodass auf Basis der Ergebnisse die visuo-konstruktive Subdomäne als die am besten zur Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D geeignete visuo-kognitive Subdomäne bezeichnet werden kann. Hierbei zeigen die Command-Aufgaben einen geringgradig größeren Effekt als die Copy-Aufgaben, was im Diskussionsteil zur visuo-konstruktiven Subdomäne diskutiert wird. Der große Effekt visuo-konstruktiver Testverfahren könnte darauf beruhen, dass ihre Bearbeitung – wie bereits thematisiert – viele Ressourcen erfordert. So werden zur Bearbeitung visuo-konstruktiver Testverfahren insbesondere exekutive Funktionen, aber auch visuell-räumliche Fähigkeiten sowie graphomotorische Fähigkeiten benötigt (Ruffolo, 2004). Alle genannten kognitiven Fähigkeiten nehmen im Krankheitsverlauf ab (Roheger et al., 2018) und zeigen bei Patient*innen mit PD-D teilweise deutlich stärkere Einschränkungen als bei Patient*innen mit PD-MCI (Wang et al., 2015). Auch die graphomotorischen Fähigkeiten nehmen im Krankheitsverlauf ab und sind bei Patient*innen mit PD-D signifikant stärker beeinträchtigt (Tan et al., 2020). Dementsprechend gibt es mehrere parkinsontypische Beeinträchtigungen, die zum großen Unterschied zwischen visuo-konstruktiven Testergebnissen von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D beitragen könnten.

Auch visuo-perzeptive Fähigkeiten sind von Ressourcen abhängig, welche bei Patient*innen mit PD-D stärker beeinträchtigt sind als bei Patient*innen mit PD-MCI und die dementsprechend zum großen Effekt visuo-perzeptiver Testverfahren beitragen könnten. So wird beschrieben, dass visuelle Symptome zu schlechteren Ergebnissen bei visuo-perzeptiven Testverfahren wie dem BVDT führen (Kempen et al., 1994). Okuläre Pathologien und visuelle Symptome wie Doppelbilder nehmen im Krankheitsverlauf von PD typischerweise zu und treten besonders bei Patient*innen mit

PD-D häufig auf (Archibald et al., 2011). Auch visuelle Halluzinationen, die bei Patient*innen mit PD-D bis zu vier Mal häufiger auftreten als bei Patient*innen mit PD ohne Demenz (Archibald et al., 2011), gehen mit schlechteren visuo-perzeptiven Testergebnissen einher (Mosimann et al., 2004).

Ein Grund für den im Vergleich zu den anderen visuo-kognitiven Subdomänen geringeren Gesamteffekt der visuell-räumlichen Subdomäne bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D könnte darin liegen, dass diese vergleichsweise weniger stark von Ressourcen abhängig ist, die im Krankheitsverlauf von PD abnehmen. Der geringere Gesamteffekt visuell-räumlicher Testverfahren bedeutet allerdings nicht, dass die visuell-räumliche Subdomäne generell weniger gut zur visuo-kognitiven Diagnostik bei Patient*innen mit PD geeignet ist. Es könnte etwa sein, dass visuell-räumliche Fähigkeiten in frühen Krankheitsstadien von PD deutlich stärker abnehmen als in späten und daher nur der Unterschied zwischen Patient*innen mit PD-MCI und PD-D relativ gering ausfällt. So werden bei den erreichten Punktzahlen beim JLOT zwischen Gruppen mit PD-NC beziehungsweise PD-MCI deutlich größere Unterschiede beschrieben als zwischen Gruppen mit PD-MCI beziehungsweise PD-D (Wang et al., 2015). Bei der Interpretation der Metaanalyse sollte außerdem berücksichtigt werden, dass das Ergebnis zur visuell-räumlichen Subdomäne hauptsächlich auf Ergebnissen von Versionen des JLOT beruht. Dieser kann eher zu den einfacheren visuell-räumlichen Aufgaben gezählt werden und erfasst somit nicht die gesamte Breite der visuell-räumlichen Subdomäne (Trojano et al., 2018). Die statistische Aussagekraft der Metaanalyse ist allerdings insgesamt hoch, da sie auf einer großen Anzahl von Testergebnissen basiert, da sich der große Gesamteffekt in der Metaanalyse mit Studien hoher Gesamtqualität bestätigt und es keine Hinweise auf Publikationsbias oder Effekte kleiner Studien im Funnel Plot gibt.

Visuo-perzeptive Subdomäne

Die Metaanalyse zur visuo-perzeptiven Subdomäne zeigt einen großen und signifikanten Gesamteffekt bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D und bestätigt somit, dass visuo-perzeptive Fähigkeiten mit Zunahme der kognitiven Beeinträchtigungen bei PD abnehmen (Garcia-Diaz et al., 2018). Auch die Metaanalysen mit populationskorrigierter Methodik oder mit lediglich Studien hoher Qualität zeigen einen ähnlichen Gesamteffekt, sodass festgehalten werden kann, dass anhand visuo-perzeptiver Testverfahren gut zwischen den Gruppen differenziert werden kann. Die statistische Heterogenität zwischen den Testverfahren ist gering. Ein Grund hierfür könnte darin liegen, dass sie ein ähnlicheres Konstrukt erfassen als die visuo-kognitiven Testverfahren insgesamt. Letztendlich sollte der Gesamteffekt der visuo-perzeptiven Subdomäne allerdings sehr vorsichtig interpretiert werden, da er auf wenigen Studien beruht und zudem das Vorliegen von

Publikationsbias nicht sicher beurteilt werden kann, weil hierfür mindestens 10 Testergebnisse vorliegen sollten (Page et al., 2019). Für die verschiedenen visuo-perzeptiven Testverfahren wurden unterschiedliche Effekte ermittelt, die Subgruppenanalyse zeigt aber keinen signifikanten Unterschied zwischen den Testverfahren. Der Effekt der Teilaufgabe Recognition des ROCF basiert auf zwei Studienpopulationen und ist groß, die Teilaufgabe Figure Learning des FMT zeigt den größten Effekt aller visuo-perzeptiver Testverfahren, basiert aber wie die Effekte aller anderen Testverfahren lediglich auf einer einzelnen und kleinen Studienpopulation und muss daher vorsichtig interpretiert werden. Aus diesem Grund kann aus den Ergebnissen der Dissertation das am besten geeignete visuo-perzeptive Testverfahren bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D nicht abgeleitet werden. Unter Berücksichtigung des vielversprechenden Effektes visuo-perzeptiver Testverfahren bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D und der Empfehlung visuo-perzeptiver Testverfahren in der Diagnostik einer PD-D durch die MDS (Dubois et al., 2007) kann aber geschlussfolgert werden, dass visuo-perzeptiven Testverfahren in zukünftigen Studien bei der kognitiven Diagnostik von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D eine zentralere Bedeutung zukommen sollte. Hierdurch könnten auch mögliche Unterschiede zwischen den visuo-perzeptiven Testverfahren bei der Differenzierung der Gruppen besser untersucht werden.

Visuell-räumliche Subdomäne

Die Metaanalyse zur visuell-räumlichen Subdomäne zeigt einen mittleren und signifikanten Gesamteffekt bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D. Während der Gesamteffekt in der Metaanalyse mit populationskorrigierter Methodik ähnlich ist, ist der Gesamteffekt der Metaanalyse mit lediglich hochqualitativen Studien groß. Dies liegt aber an einer sehr kleinen Studienpopulation (Gasser et al., 2016) und sollte deswegen vorsichtig interpretiert werden, wie auch am großen KI der Metaanalyse mit qualitativ hochwertigen Studien zu erkennen ist. Ebenso wie bei der visuo-perzeptiven Metaanalyse sollte bei der Interpretation der Ergebnisse der visuell-räumlichen Metaanalyse berücksichtigt werden, dass sie auf wenigen Effekten beruht und eine Beurteilung des Risikos für Publikationsbias oder der Verzerrung durch kleine Studienpopulationen nicht möglich ist (Page et al., 2019). Die statistische Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Effekten ist gering, was darauf hindeuten könnte, dass die zusammengefassten visuell-räumlichen Testverfahren ein ähnliches Konstrukt erfassen. Entsprechend zeigt sich in der Subgruppenanalyse kein signifikanter Unterschied zwischen den visuell-räumlichen Subgruppen. Interessant sind vor allem die Ergebnisse zum JLOT, da die Metaanalyse hauptsächlich auf Versionen dieses Testverfahrens beruht. Die Langversion des JLOT mit 30 Punkten zeigt anhand dreier Studien

insgesamt einen großen Effekt, zwei nicht näher beschriebene Kurzversionen anhand jeweils einzelner Studien mittlere Effekte. Es könnte also auf Basis weniger Daten geschlussfolgert werden, dass die Langversion des JLOT das am besten geeignete visuell-räumliche Testverfahren zur Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D ist und tendenziell besser geeignet ist als die beiden nicht näher bezeichneten Kurzversionen. Hierfür sind mehrere Gründe denkbar. Erstens gibt es Hinweise darauf, dass die vielfältigen Kurzversionen des JLOT mit einer geringeren diagnostischen Genauigkeit einhergehen (Spencer et al., 2013). Und zweitens könnten Patient*innen mit PD-D größere Probleme mit der Langversion als mit der Kurzversion haben, da bei der Bearbeitung der Langversion Aufmerksamkeitsdefizite eine größere Rolle spielen könnten, die bei PD-D häufiger sind als bei PD-MCI (Dalrymple-Alford et al., 2011). Allerdings gibt es auch Studien, in denen eine ähnliche Eignung der Kurzversionen und der Langversion bei Patient*innen mit PD beschrieben wird (Gullett et al., 2013) und es ist diskutabel, ob auf Basis der Metaanalyse überhaupt von unterschiedlichen Effekten der Lang- und Kurzversionen gesprochen werden kann. In der Studie von Gasser et al. (2016), die zum besseren Gesamteffekt der Langversion maßgeblich beiträgt, liegt nämlich eine sehr kleine Studienpopulation mit sehr heterogenen Populationscharakteristika vor. So ist in der Gruppe mit PD-MCI der Anteil von Männern höher, die Bildungsdauer durchschnittlich zwei Jahre länger und das Alter durchschnittlich über 5 Jahre geringer als in der Gruppe mit PD-D (Gasser et al., 2016). Diese Unterschiede, die bei Patient*innen mit PD einen positiven Effekt auf die Leistungen im JLOT haben (Montse et al., 2001), könnten die bessere Leistung der Gruppe mit PD-MCI und dementsprechend den größeren Effekt erklären. Sollte sich in zukünftiger Forschung zeigen, dass es keinen relevanten Vorteil der Langversion bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D gibt, wäre der Einsatz von Kurzversionen zu bevorzugen, da diese aufgrund der kürzeren Bearbeitungsdauer besser in den klinischen Alltag integrierbar und angenehmer für die Proband*innen sind (Spencer et al., 2013). Insgesamt kann der JLOT jedoch als das beste visuell-räumliche Testverfahren zur Differenzierung zwischen Patient*innen mit PD-MCI und PD-D bezeichnet werden, was im Einklang mit der Empfehlung durch die MDS ist (Dubois et al., 2007). Unabhängig von der Geeignetheit der verschiedenen Versionen des JLOT bleibt interessant, ob Unterschiede in der Eignung einfacher perceptiver visuell-räumlicher Aufgaben und komplexer repräsentativer visuell-räumlicher Aufgaben bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D bestehen. Perceptive visuell-räumliche Aufgaben wie der JLOT sind in geringerem Maße von weiteren kognitiven Fähigkeiten abhängig als repräsentative Aufgaben, die beispielsweise auf exekutive Funktionen angewiesen sind (De Renzi, 1982b). Auch visuelle Symptome, welche die Ergebnisse visuo-perzeptiver Testverfahren beeinflussen können, beeinflussen den JLOT nicht

(Kempen et al., 1994). Möglicherweise zeigen also komplexere repräsentative visuell-räumliche Testverfahren im Vergleich zu den einfachen visuell-räumlichen Testverfahren größere Effekte bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D. Diese Theorie lässt sich aber nur anhand von mehr Testergebnissen von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D bei entsprechenden Testverfahren untersuchen. Das einzige eher als komplex anzusehende visuell-räumliche Testverfahren, das in die Metaanalyse eingeschlossen werden konnte, ist die Teilaufgabe forward des CBTT, der von anderen Wissenschaftler*innen auch als Aufmerksamkeitstest klassifiziert wird (Wallace et al., 2021). Allerdings ist der große Effekt der Teilaufgabe des CBTT vorsichtig zu interpretieren, da er auf einer kleinen Studienpopulation mit großen Unterschieden bei den Populationscharakteristika beruht (Gasser et al., 2016). In zukünftiger Forschung zu visuell-räumlichen Beeinträchtigungen bei Patient*innen mit PD-MCI und PD-D wären daher insbesondere auch Daten zu eher komplexen visuell-räumlichen Testverfahren interessant. Als weiteres mögliches Forschungsthema ist auch die Bedeutung von qualitativen Auswertungssystemen visuell-räumlicher Testverfahren bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D zu nennen.

Visuo-konstruktive Subdomäne

In den folgenden Absätzen werden die Metaanalysen zur visuo-konstruktiven Domäne gemeinsam diskutiert, da wichtige visuo-konstruktive Testverfahren sowohl Copy- als auch Command-Aufgaben umfassen. Für beide visuo-konstruktive Aufgabentypen konnte auf Basis von vielen Testergebnissen ein großer Gesamteffekt bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D ermittelt werden, der sich in den qualitäts- beziehungsweise populationskorrigierten Metaanalysen bestätigt. Sowohl bei der Metaanalyse zu den Copy-Aufgaben als auch bei der Metaanalyse zu den Command-Aufgaben liegt eine moderate statistische Heterogenität zwischen den Effekten vor, die allerdings nur bei den Copy-Aufgaben signifikant ist. Die Subgruppenanalysen zu beiden visuo-konstruktiven Aufgabentypen ergaben jeweils die Tendenz zu signifikanten Unterschieden zwischen den Subgruppen. Wird, wie bei der Interpretation von Subgruppenanalysen möglich (Richardson et al., 2019), ein Signifikanzniveau von $p < .10$ gewählt, könnte sogar von signifikanten Unterschieden gesprochen werden. Es gibt also Hinweise, dass die Copy- beziehungsweise Command-Aufgaben kein einheitliches Konstrukt sind und dass Teile der jeweils festgestellten Heterogenität durch Unterschiede zwischen den Testverfahren beziehungsweise ihren Versionen erklärt werden können. Die festgestellte statistische Heterogenität könnte aber auch in den großen Unterschieden zwischen den Studien und den Studienpopulationen begründet sein. Ebenso wie bei den Subgruppenanalysen zur visuo-perzeptiven und visuell-räumlichen Subdomäne ist zu berücksichtigen, dass die Mehrzahl

der Subgruppen aufgrund der großen Variabilität der eingesetzten Testverfahren auf einzelnen Testergebnissen beruhen und daher die Ergebnisse der Subgruppenanalysen vorsichtig interpretiert werden sollten (Jackson et al., 2017). Unabhängig von den Subgruppenanalysen kann jedoch festgehalten werden, dass zu beiden visuo-konstruktiven Aufgabentypen viele Studien berücksichtigt werden konnten. Visuo-konstruktive Testverfahren sind also die visuo-kognitiven Testverfahren, anhand derer aktuell statistisch am sichersten zwischen Patient*innen mit PD-MCI und PD-D differenziert werden kann. Dass auch Waterfall & Crowe (1995) in ihrem metaanalytischen Vergleich visuo-kognitiver Fähigkeiten von gesunden älteren Erwachsenen und von Patient*innen mit PD ohne kognitive Differenzierung nachgewiesen haben, dass visuo-konstruktive Testverfahren die größten Unterschiede zeigen, unterstreicht die Bedeutung visuo-konstruktiver Fähigkeiten bei der visuo-kognitiven Diagnostik bei Patient*innen mit PD. Diese Bedeutung zeigt sich auch klinisch, beispielsweise da visuo-konstruktive Beeinträchtigungen bei Patient*innen mit PD möglicherweise mit einem schwereren Krankheitsverlauf einhergehen (Kehagia et al., 2013), als prognostisch relevant für die Entwicklung einer PD-D gelten (Hobson et al., 2015), mit einem unterschiedlichen Medikationsbedarf einhergehen als andere kognitive Beeinträchtigungen (Kehagia et al., 2013) und bei einzelnen Patient*innen mit PD eine Korrelation von guten visuo-konstruktiven Testleistungen mit einer Rückbildung von PD-MCI zu PD-NC beschrieben wird (Santangelo et al., 2015).

Der ROCF ist sowohl bei den Copy- als bei den Command-Aufgaben eines der wichtigsten Testverfahren zur Differenzierung von Patient*innen von PD-MCI und PD-D. Die großen Gesamteffekte bei der Copy-Aufgabe und bei der Command-Aufgabe Delayed Recall beruhen jeweils auf sechs Testergebnissen und sind somit die statistisch aussagekräftigsten Effekte zu einzelnen visuo-kognitiven Testverfahren, die in der Dissertation ermittelt wurden. Besonders die Copy-Aufgabe des ROCF sticht dabei heraus und zeigt einen größeren Effekt als die Command-Aufgaben des ROCF bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D, sodass sie insgesamt als das am besten zur Differenzierung der Gruppen geeignete visuo-konstruktive Testverfahren bezeichnet werden kann, das im Rahmen der Dissertation identifiziert wurde. Unter Berücksichtigung der zugrundeliegenden großen Anzahl von Patient*innen kann die Copy-Aufgabe des ROCF auch domänenübergreifend als das am besten geeignete visuo-kognitive Testverfahren bezeichnet werden, auch wenn beispielsweise für vereinzelt eingesetzte Versionen des CDT größere Effekte ermittelt wurden. Mögliche Gründe für die verschiedenen Effekte der Teilaufgaben des ROCF könnten darin liegen, dass die Copy-Aufgabe des ROCF stark von exekutiven Funktionen abhängig zu sein scheint (Freeman et al., 2000), und dass die Command-Aufgaben von sprachlichen Fähigkeiten (Ruffolo, 2004) und vom Gedächtnis abhängig sind, weshalb sie häufig als

Gedächtnistest eingesetzt werden (Strauss et al., 2006c). Entsprechend der bei Patient*innen mit PD vorliegenden subkortikalen neuronalen Degeneration, welche besonders mit Defiziten der exekutiven Funktionen und der Aufmerksamkeit einhergeht und weniger mit Defiziten des Gedächtnisses oder der Sprache (Beatty et al., 2003), könnte die gute Eignung der Teilaufgabe Copy des ROCF direkt in der zugrundeliegenden krankheitsspezifischen Pathologie von PD begründet sein. Es ist also denkbar, dass den Copy-Aufgaben der visuo-konstruktiven Subdomäne generell eine besondere Rolle in der Diagnostik von kognitiven Beeinträchtigungen bei Patient*innen mit PD zukommt. Ein weiterer Hinweis hierfür ist die prognostische Relevanz von Copy-Aufgaben. So gelten Beeinträchtigungen bei der Teilaufgabe Copy Pentagons des MMST als möglicher Prädiktor für eine rasch progrediente Erkrankung und die Entwicklung einer PD-D (Kehagia et al., 2013). Da Ergebnisse der Copy- und Command-Aufgaben des ROCF altersabhängig sind und auch bei gesunden älteren Erwachsenen stark abnehmen (Boone et al., 1993), ist es aber problematisch, dass in der Metaanalyse aufgrund der wenigen Daten nicht berücksichtigt werden konnte, dass die Altersunterschiede zwischen den Gruppen mit PD-MCI und PD-D innerhalb der Studien mit Abständen zwischen 0.4 Jahren (Choi et al., 2012) und 7.5 Jahren (Oh et al., 2016) sehr variabel sind. Da die Teilaufgabe Delayed Recall bei denselben Studienpopulationen eingesetzt wurde wie die Teilaufgabe Copy, liegt die Ursache für den festgestellten Unterschied zwischen den Teilaufgaben des ROCF aber dennoch eher nicht in den Populationscharakteristika. Ob sich die Tatsache, dass die Copy-Aufgabe des ROCF besser zwischen Patient*innen mit PD-MCI und PD-D differenziert als die Command-Aufgaben des ROCF, generell auf die Eignung von visuo-konstruktiven Copy- und Command-Aufgaben bei der Differenzierung der beiden Gruppen übertragen lässt, ist aber insgesamt fraglich. Erstens lässt sich durch die Ergebnisse der Dissertation nämlich keine generelle Überlegenheit der Copy-Aufgaben gegenüber den Command-Aufgaben bei der Differenzierung von Patient*innen von PD-MCI und PD-D nachweisen. So ist der Gesamteffekt der Command-Aufgaben geringgradig größer als der der Copy-Aufgaben und beim CERAD, der ebenfalls sowohl über eine Command-Aufgabe als über eine Copy-Aufgabe verfügt, zeigt sich keine Überlegenheit der Copy-Aufgabe. Dies könnte an einem möglichen Unterschied zwischen einfachen und komplexen visuo-konstruktiven Aufgaben liegen, der noch diskutiert wird. Zweitens sind Command-Aufgaben wie der CDT ebenfalls stark von exekutiven Funktionen abhängig (Freedman et al., 1994), laut einigen Autor*innen insgesamt sogar stärker als Copy-Aufgaben (Ruffolo, 2004). Unabhängig möglicher ursächlicher Faktoren bleibt die Copy-Aufgabe des ROCF aber das am besten zwischen den Gruppen differenzierende visuo-konstruktive Testverfahren, das identifiziert wurde. Da auch die Command-Aufgaben des ROCF häufig eingesetzt wurden und große Effekte zeigen, ist überraschend, dass der ROCF in der Empfehlung der MDS zur

Diagnose einer PD-MCI oder PD-D bisher keine Berücksichtigung findet (Dubois et al., 2007; Litvan et al., 2012). Bei der Diskussion des ROCF ist zu beachten, dass lediglich Ergebnisse des quantitativen Auswertungssystems vorlagen. In zukünftiger Forschung könnte daher auch das BQSS von Interesse sein, das – wie bereits thematisiert – vielversprechende Ergebnisse bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD ohne kognitive Differenzierung und gesunden älteren Erwachsenen zeigt (Scarpina et al., 2016). Auch ist anzumerken, dass die Komplexität des ROCF und die durchschnittliche Bearbeitungszeit von 15 Minuten (Strauss et al., 2006c) trotz der ermittelten großen Effekte ein klinischer Nachteil des Testverfahrens ist, da bei Patient*innen mit PD-MCI oder PD-D Überforderung ausgelöst werden könnte und da in der Klinik häufig nur begrenzt Zeit verfügbar ist.

Bei den Command-Aufgaben ist der CDT ebenfalls eines der wichtigsten Testverfahren. Die identifizierten Versionen zeigen bei der Differenzierung von Patient*innen von PD-MCI und PD-D alle große Effekte, die jedoch sehr variabel sind. Beispielsweise überlappen die KI der Version nach Sunderland et al. (1989) und der in der Studie von Wang et al. (2015) eingesetzten unspezifizierten Version nicht. Die Tendenz zu einem signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen der Command-Aufgaben, welcher in der Subgruppenanalyse festgestellt wurde, ist somit am ehesten auf die Versionen des CDT zurückzuführen, da die anderen Subgruppen, also die Command-Aufgaben des ROCF und des CERAD, bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI beziehungsweise PD-D ähnliche Effekte zeigen. Die Effekte der Versionen des CDT sollten allerdings vorsichtig interpretiert werden, da die Effekte für die Versionen nach Rouleau et al. (1992), Shulman et al. (1993), Goodglass & Kaplan (1983) sowie Guo et al. (2008) jeweils auf einzelnen Studienpopulationen beruhen. Insgesamt ist aber naheliegend, dass Unterschiede zwischen den verschiedenen Versionen des CDT bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D bestehen könnten, da sie zwar hinsichtlich ihrer grundsätzlichen Eignung, kognitive Beeinträchtigungen aufzudecken, ähnlich einzuordnen sind, aber große Unterschiede bei der Durchführung und Auswertung bestehen (Shulman, 2000). Während beispielsweise bei der Version von Goodglass & Kaplan (1983) vier gedruckte Uhren ohne Zeiger ausgeteilt werden, in die nur noch die Zeiger entsprechend der vorgegebenen Uhrzeit eingetragen werden müssen, soll bei der Version von Sunderland et al. (1989) der Kreis mit allen Ziffern selbstständig gezeichnet werden und anschließend eine Uhrzeit eingetragen werden (Shulman, 2000). Bei der Version von Goodglass & Kaplan (1983) wird also nur die richtige Platzierung und das richtige Längenverhältnis der Zeiger abgefragt, während bei der Version von Sunderland et al. (1989) auch das Zeichnen der Uhr an sich erfasst wird (Shulman, 2000). Neben den Unterschieden bei der Ausführung und quantitativen Auswertung wird bei der Auswertung der verschiedenen Versionen ebenfalls unterschiedlich stark

auf qualitative Aspekte geachtet (Shulman, 2000), anhand derer insbesondere Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen beurteilt werden können. Da exekutive Beeinträchtigungen zu den wichtigsten kognitiven Defiziten bei Patient*innen mit PD gehören (Goldman et al., 2012), könnten Versionen des CDT mit Fokus auf exekutiven Funktionen zur Diagnostik bei Patient*innen mit PD besonders gut geeignet sein. Ob tatsächlich systematische Unterschiede in der Geeignetheit der verschiedenen Versionen bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D bestehen oder ob die in dieser Metaanalyse beobachteten Unterschiede vollständig durch die kleinen und heterogenen Studienpopulationen erklärt werden können, kann nur anhand weiterer Daten beurteilt werden. Beispielsweise geht höheres Alter und geringere Bildungsdauer bei Patient*innen mit PD mit schlechteren Ergebnissen beim CDT einher (Lolekha et al., 2021), sodass ein Ziel zukünftiger Forschung zur Rolle des CDT bei Patient*innen mit PD-MCI und PD-D die Berücksichtigung der Populationscharakteristika sein könnte. An den Versionen des CDT wird ein allgemeines Problem in der visuo-kognitiven Diagnostik bei Patient*innen mit PD deutlich: Obwohl ein Testverfahren grundsätzlich als geeignet bezeichnet werden kann (Lolekha et al., 2021), sind so viele ähnliche Testverfahren oder Versionen im Einsatz, dass für einen systematischen Vergleich zu wenig Daten zur Verfügung stehen. Letztendlich bleibt also unklar, welches Testverfahren zu bevorzugen ist.

Im Bereich der Copy-Aufgaben von Uhren konnte in der Metaanalyse jeweils anhand einzelner Studien für den CLOX2 beziehungsweise für die Teilaufgabe Copy Clock nach Goodglass & Kaplan (1983) jeweils ein großer Effekt gezeigt werden. Da Copy-Aufgaben von Uhren generell als gut geeignet für die Diagnostik bei Patient*innen mit PD gelten, wie sich auch an der Empfehlung der MDS zur Level II-Diagnostik einer PD-MCI und einer PD-D zeigt (Dubois et al., 2007; Litvan et al., 2012), könnte die Überprüfung der in dieser Arbeit ermittelten Effekte ein interessantes Ziel zukünftiger visuo-kognitiver Forschung bei Patient*innen mit PD-MCI und PD-D sein.

Ebenfalls große Effekte bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D zeigen die Copy-Aufgabe und die Command-Aufgabe des CERAD, zu denen Testergebnisse von großen Studienpopulationen vorliegen, sodass eine vergleichsweise hohe statistische Aussagekraft angenommen werden kann. Dieses Ergebnis lässt in Übereinstimmung mit anderen Autor*innen die Aussage zu, dass bei der Untersuchung von Patient*innen mit PD visuo-konstruktive Aufgaben ein wichtiger Bestandteil des CERAD sind. So konnte nachgewiesen werden, dass die diagnostische Genauigkeit des CERAD beim Erkennen von verschiedenen kognitiven Beeinträchtigungsgraden von Patient*innen mit PD zunimmt, wenn die visuo-konstruktive Command-Aufgabe berücksichtigt wird (Lillig et al., 2021). Zu diskutieren ist, warum im Gegensatz zum ROCF beim CERAD keine Überlegenheitstendenz der Copy-Aufgabe gegenüber der Command-Aufgabe bei der

Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D besteht, obwohl auch die Command-Aufgabe des CERAD in höherem Maße von Gedächtnisfunktionen abhängig ist als die Copy-Aufgabe und teilweise als Gedächtnistest eingesetzt wird (Camargo et al., 2018). Da das Gedächtnis bei Patient*innen mit PD seltener betroffen zu sein scheint als andere kognitive Domänen (Goldman et al., 2012), wäre entsprechend der Ergebnisse beim ROCF ein geringerer Effekt der Command-Aufgabe des CERAD im Vergleich zur Copy-Aufgabe des CERAD nachvollziehbar. Dass sich dieser Unterschied nicht zeigt, könnte daran liegen, dass das semantische Gedächtnis für das Abrufen einfacher geometrischen Figuren, wie dem Kreis, der Raute, dem Würfel und den überlappenden Rechtecken des CERAD, weniger relevant ist als für das Abrufen komplexer geometrischer Figuren wie der Figur des ROCF. Die untergeordnete Bedeutung des Gedächtnisses bei der visuo-konstruktiven Command-Aufgabe des CERAD wurde auch von Wissenschaftler*innen beschrieben, die nachweisen konnten, dass es zwischen Patient*innen mit PD-D und Patient*innen mit PD ohne Demenz keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Prozentsatz der bei der Command-Aufgabe richtig reproduzierten Details der in der Copy-Aufgabe kopierten Figuren gibt (Karrasch et al., 2013). Ein weiterer Grund für die ähnlichen Effekte der Copy- und Command-Aufgabe des CERAD beim Differenzieren von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D könnte darin liegen, dass das Kopieren einfacher geometrischer Figuren im Vergleich zum Kopieren komplexer geometrischer Figuren in geringerem Maße von exekutiven Funktionen abhängig zu sein scheint (Ruffolo, 2004). Ob generelle Unterschiede zwischen visuo-konstruktiven Testverfahren mit komplexen beziehungsweise einfachen geometrischen Figuren bestehen wurde bisher allerdings kaum erforscht und könnte eine wichtige Fragestellung für zukünftige Studien sein. Sollte eine Gleichwertigkeit einfacher und komplexer visuo-konstruktiver Testverfahren bei der Differenzierung der Gruppen nachgewiesen werden können, wären aber Aufgaben mit einfachen geometrischen Figuren im klinischen Einsatz zu bevorzugen, da sie mit einer kürzeren Bearbeitungszeit einhergehen und von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D als angenehmer empfunden werden könnten.

Abschließend werden einige selten eingesetzte Copy-Aufgaben diskutiert. Die Aufgabe Block Design des WISC-R zeigt einen großen Effekt und unterscheidet sich stark von den anderen beschriebenen Copy-Aufgaben, da keine Figuren nachgezeichnet werden müssen, sondern Blöcke entsprechend eines präsentierten Musters angeordnet werden sollen. Da letztendlich auch bei Block Design Aufgaben ein Muster kopiert werden muss, wurden sie dennoch zu den Copy-Aufgaben gezählt. Dass für das Anordnen von Blöcken im Vergleich zu graphomotorischen visuo-konstruktiven Aufgaben verstärkt exekutive Funktionen erforderlich sind (Ruffolo, 2004), könnte die Aufgaben besonders gut zur Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D geeignet

machen. Da nur ein Testergebnis einer Block Design Aufgabe vorlag, kann der Aufgabe bei der Differenzierung der Gruppen allerdings lediglich eine untergeordnete Rolle zugeordnet werden. Eine genauere Erforschung der Aufgaben bei Patient*innen mit PD-MCI und PD-D scheint jedoch sinnvoll, da der ermittelte große Effekt auf einer großen Population beruht und das Testverfahren insgesamt zu den am häufigsten eingesetzten visuo-kognitiven Testverfahren bei Patient*innen mit PD gehört (Waterfall et al., 1995). Die anderen selten eingesetzten Copy-Aufgaben, nämlich der Praxis Subscale des CAMCOG, der Construction Subscale der DRS-2 und zweier Versionen der Teilaufgabe Copy Pentagons des MMST gehören alle zu den Copy-Aufgaben mit eher als einfach einzuschätzenden geometrischen Figuren und zeigen bis auf die 6-Punkte-Auswertungsversion der Teilaufgabe Copy Pentagons mittlere Effekte. Da diese teilweise deutlich unter dem Gesamteffekt der Copy-Aufgaben liegen, könnten sie der Grund für den bei der Subgruppenanalyse festgestellten nahezu signifikanten Unterschied zwischen den Copy-Aufgaben sein und einen Teil der zwischen den Copy-Aufgaben festgestellten signifikanten moderaten statistischen Heterogenität erklären. Auch sind die mittleren Gesamteffekte der letztgenannten Copy-Aufgaben der Grund, dass der Gesamteffekt aller visuo-konstruktiver Copy-Aufgaben trotz des großen Gesamteffekts der Copy-Aufgabe des ROCF geringfügig kleiner ist als der Gesamteffekt aller visuo-konstruktiver Command-Aufgaben. Obwohl die ermittelten Effekte der letztgenannten Copy-Aufgaben meist auf einzelnen Studienpopulationen beruhen und daher vorsichtig interpretiert werden sollten, ist es ein interessantes Ergebnis, dass die in verschiedenen kognitiven Screeningverfahren eingesetzten einfachen visuo-konstruktiven Copy-Aufgaben unterschiedliche Effekte zeigen. Beispielsweise ist die 6-Punkte-Version der Teilaufgabe Copy Pentagons des MMST, anhand der auch Punkte für das teilweise richtige Kopieren der Fünfecke vergeben werden können (Bourke et al., 1995), scheinbar besser zur Differenzierung der Gruppen geeignet als die originale 1-Punkt-Version, bei der alle Zeichnungen, die nicht zwei fünfeckige und überlappende Strukturen zeigen, mit 0 Punkten bewertet werden. Dass die 6-Punkte-Version von Bourke et al. (1995) kognitive Veränderungen deutlich besser erfassen kann, wurde auch bei der Differenzierung von Patient*innen mit Morbus Alzheimer und gesunden älteren Erwachsenen nachgewiesen (Martinelli et al., 2018). Auch könnte aus den Ergebnissen der Dissertation abgeleitet werden, dass anhand der einfachen Figuren des CERAD besser zwischen Patient*innen mit PD-MCI und PD-D differenziert werden kann, als anhand der einfachen Figuren der DRS-2 oder des CAMCOG. Bei der Construction Subscale der DRS-2 und der Praxis Subscale des CAMCOG muss aber berücksichtigt werden, dass sie neben den einfachen geometrischen Figuren auch die Testung von Alltagsfähigkeiten umfassen, beispielsweise das Schreiben des eigenen Namens (Strauss et al., 2006a) beziehungsweise das Stecken eines Papierblattes in einen Umschlag

(Huppert et al., 1996). Obwohl bei Patient*innen mit PD-D signifikant stärkere Alltagsbeeinträchtigungen auftreten als bei Patient*innen mit PD-MCI (Sulzer et al., 2020), könnte also geschlossen werden, dass die Eignung kognitiver Screeningverfahren mit einfachen Copy-Aufgaben zur Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D durch die zusätzliche Testung der oben genannten Alltagsaktivitäten nicht verbessert, sondern eher verschlechtert wird. Letztendlich lassen sich definitive Aussagen zur Überlegenheit einzelner im Rahmen von kognitiven Screeningverfahren eingesetzter Copy-Aufgaben bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D allerdings nur anhand weiterer Daten treffen. Deshalb wäre es wünschenswert, wenn in zukünftiger Forschung nicht nur Gesamtergebnisse von kognitiven Screeningverfahren wie dem MMST, der DRS-2 und dem CERAD dokumentiert würden, sondern auch vermehrt die Darstellung der Ergebnisse der Teilaufgaben erfolgen würde. Einfache visuo-konstruktive Copy-Aufgaben sind aber nicht zuletzt wegen ihrer guten klinischen Handhabbarkeit von großer Bedeutung in der visuo-kognitiven Diagnostik von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D, wie auch die MDS Empfehlung der Teilaufgabe Copy Pentagons des MMST zur Diagnostik einer PD-D zeigt (Dubois et al., 2007).

4.2 Stärken und Limitationen

Die zentrale Stärke der Dissertation ist der erstmalige Versuch, die Eignung verschiedener visuo-kognitiver Subdomänen und Testverfahren bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D anhand eines systematischen Reviews und einer Metaanalyse zu beurteilen. In bisherigen Übersichtsarbeiten zu diesem Thema wurden nicht weiter differenzierte Patient*innen mit PD und gesunde ältere Erwachsene (Waterfall et al., 1995) oder Patient*innen mit PD-NC und PD-MCI verglichen, wobei teilweise nicht zwischen den visuo-kognitiven Testverfahren differenziert wurde (Wallace et al., 2021). Die Methodik orientiert sich dabei sowohl in der qualitativen als auch in der quantitativen Analyse eng an den Empfehlungen des Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Da mehrere Datenbanken mit breiten Suchstrategien durchsucht wurden und 36,260 Treffer mit weiten Einschlusskriterien gescreent wurden, kann zudem davon ausgegangen werden, dass ein großer Teil der verfügbaren wissenschaftlichen Literatur in dieser Arbeit identifiziert wurde. In der Arbeit wird allerdings die bereits bekannte Problematik der unklaren Definition und variablen Testung visuo-kognitiver Fähigkeiten (Freeman et al., 2000; Levin, 1990) auch bei Patient*innen mit PD-MCI und PD-D deutlich, welche den systematischen Vergleich der Testverfahren erschwert. Dies ist einerseits ein Teil der Ergebnisse, trägt aber auch zu wichtigen Limitationen bei.

Da es keine international anerkannte Definition visuo-kognitiver Fähigkeiten gibt, wurde für diese Arbeit literaturbasiert das Dreikomponenten-Modell erarbeitet. Die identifizierten

Testverfahren wurden im Anschluss von einem Expertenteam den jeweiligen visuo-kognitiven Subdomänen zugeordnet. Dass das Modell bisher empirisch nicht bestätigt wurde, ist eine zentrale Limitation der Arbeit, die bei der Interpretation der Ergebnisse stets berücksichtigt werden muss. Zwar kombiniert das Modell die Ansichten vieler Forscher*innen und auch ist die Zuordnung der meisten Testverfahren zu den jeweiligen Subdomänen begründbar (Benton, 1985; De Renzi, 1982a, 1982b, 1982c; Lanca et al., 2003; Lezak, 1995b; Ruffolo, 2004; Strauss et al., 2006d; Trojano et al., 2008; Trojano et al., 2018), allerdings bleibt insbesondere bei den komplexen Command-Aufgaben Diskussionsbedarf. Die Zusammenfassung ähnlicher Testverfahren ist aber wichtig, da häufig nur ein bis zwei Studien pro Version eines Testverfahrens identifiziert werden konnten, was mit Ausnahme der Versionen des ROCF die Aussagekraft der jeweiligen Effekte einschränkt (Jackson et al., 2017). Die Zuordnung der Testverfahren zu den Subdomänen sorgt beim Vergleich der Subdomänen für eine höhere statistische Aussagekraft, birgt aber auch das Risiko einer Verzerrung der Gesamteffekte der Subdomänen bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-D und PD-MCI. Die ermittelten Effekte zu den einzelnen Testverfahren sind jedoch nicht von dieser Limitation betroffen.

Eine weitere Limitation liegt darin, dass insbesondere bei der Metaanalyse über alle Subdomänen einige Studienpopulationen mehrfach berücksichtigt werden mussten, da mehrere visuo-kognitive Testverfahren bei ihnen eingesetzt wurden. Dass nur Daten von unabhängigen Studienpopulationen verrechnet werden dürfen, ist aufgrund möglicher verzerrter Effekte und falscher Einschätzung der statistischen Heterogenität aber eine Grundregel bei der Durchführung von Metaanalysen (Deeks et al., 2019). Die zur Korrektur durchgeführten multivariaten Metaanalysen zeigen allerdings sehr ähnliche Effekte wie die Metaanalysen mit gängiger Methodik.

Eine aus der Variabilität der eingesetzten Testverfahren resultierende Limitation besteht darin, dass die Populationscharakteristika nicht in den Subgruppenanalysen berücksichtigt werden konnten, da zu wenig Daten pro Testverfahren vorlagen. Die Differenzen zwischen den Populationscharakteristika der Gruppen mit PD-MCI und PD-D liegen zwar in einem erwartbaren Rahmen, da ein höheres Alter, eine kürzere Bildungsdauer, eine längere Krankheitsdauer und ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium bei Patient*innen mit PD-D häufig beobachtet werden können (Martinez-Martin et al., 2011; Santangelo et al., 2015), sind aber in den Studien unterschiedlich stark ausgeprägt. Da diese Variablen bei Patient*innen mit PD-D das Abschneiden bei visuo-kognitiven Testverfahren wie dem JLOT (Montse et al., 2001) oder dem CDT beeinflussen können (Lolekha et al., 2021), ist weitere Forschung erforderlich, um zumindest bei den am häufigsten eingesetzten visuo-kognitiven Testverfahren den Effekt der Populationscharakteristika bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D systematisch in Metaanalysen berücksichtigen zu können.

Auch ist zu thematisieren, dass lediglich nicht-randomisierte Studien mit verschiedenen Studiendesigns eingeschlossen wurden, was das Bias-Risiko erhöht (Reeves et al., 2019). Zudem gibt es große Unterschiede in den Größen der Studienpopulationen. Allerdings gibt es keine Hinweise auf Publikationsbias in den Funnel Plots und das Bias-Risiko durch kleine Studienpopulationen wurde durch die Effektbestimmung nach Hedges g verringert (Fritz et al., 2012). Auch wurde ein für alle eingeschlossenen Studiendesigns geeignetes Bias-Beurteilungsformular erstellt. Festzuhalten ist aber, dass es in vielen der eingeschlossenen Studien methodische Unsauberkeiten gibt. So wurden in 12 der 33 Studien Ergebnisse von durchgeführten visuo-kognitiven Testverfahren nicht dokumentiert oder nicht für die Gruppen mit PD-MCI und PD-D getrennt angegeben. Dies liegt vermutlich daran, dass die Durchführung visuo-kognitiver Testverfahren bei Patient*innen mit PD in keiner der eingeschlossenen Studien das primäre Outcome war, sondern meist im Rahmen der allgemeinen kognitiven Charakterisierung der Studienpopulation erfolgte und somit ein Nebenoutcome war. Vor diesem Hintergrund muss für zukünftige Studien auf die Bedeutung einer vollständigen Dokumentation aller Nebenoutcomes hingewiesen werden. Ein weiteres Beispiel für eine methodische Unsauberkeit ist, dass in 18 Studien das Hoehn & Yahr Stadium in Form von Mittelwert und Standardabweichung angegeben wurde, obwohl die Hoehn & Yahr Skala ordinalskaliert ist und somit die Angabe von Median und Spannweite notwendig ist (Goetz et al., 2004).

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Metaanalysen sollte ebenfalls berücksichtigt werden, dass in vielen Studien nicht die von der MDS empfohlene Level II-Diagnostik zur Definition der Gruppen mit PD-MCI und PD-D angewandt wurde (Emre et al., 2007; Litvan et al., 2011), sondern teilweise eine Level I-Diagnostik. Dies könnte die für die jeweiligen visuo-kognitiven Testverfahren ermittelten Effekte stark beeinflusst haben. Eine nach den genutzten Diagnosekriterien für PD-MCI und PD-D getrennte Auswertung der Testverfahren und der Subdomänen bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D ist daher ein interessantes Ziel zukünftiger Forschung.

Weitere Limitationen beruhen auf den Ein- und Ausschlusskriterien für das systematische Review. Einerseits wurden aufgrund der breit definierten Suchstrategie keine Studien von vor 2008 berücksichtigt, sodass relevante ältere Studien nicht berücksichtigt wurden. In 1995 wurden etwa Block Design Aufgaben als die am häufigsten eingesetzten visuo-kognitiven Testverfahren bei Patient*innen mit PD beschrieben (Waterfall et al., 1995), während sie in dieser Arbeit eine untergeordnete Rolle spielen. Andererseits wurden Studienpopulationen mit weniger als 50 Patient*innen mit PD im übergeordneten Gesamt-Review als Ausschlusskriterium definiert, da kleine Studienpopulationen wahre Effekte mit höherer Wahrscheinlichkeit verzerren und insbesondere bei Metaanalysen nach dem Random-Effects-Modell überproportional gewichtet werden (Deeks et al.,

2019). Dass trotzdem acht der in das systematischen Review der Dissertation eingeschlossenen Studien weniger als 50 Patient*innen mit PD-MCI und PD-D aufweisen, liegt daran, dass der Anteil der Patient*innen mit PD-NC innerhalb der jeweiligen Studien für die Dissertation nicht berücksichtigt wurde. Möglicherweise existieren allerdings noch weitere Studien mit weniger als 50 Patient*innen mit PD-MCI und PD-D, in denen ein visuo-kognitives Testverfahren eingesetzt wurde, die aber aufgrund einer Studienpopulation von insgesamt unter 50 Patient*innen mit PD nicht in das Gesamt-Review eingeschlossen wurden, sodass sie bei der anschließenden Identifizierung der für die Fragestellungen der Dissertation relevanten Studien nicht mehr berücksichtigt werden konnten.

4.3 Implikationen für den klinischen Alltag

Aus den Ergebnissen der Arbeit lassen sich Schlüsse für die Diagnostik visuo-kognitiver Beeinträchtigungen bei Patient*innen mit PD ziehen. Insgesamt konnte die Eignung der visuo-kognitiven Domäne zur Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D bestätigt werden, sodass sinnvoll ist, dass sie als relevante kognitive Domäne in der kognitiven Diagnostik bei Patient*innen mit PD-MCI und PD-D eingesetzt wird (Emre et al., 2007; Litvan et al., 2011).

Beim Einsatz visuo-kognitiver Testverfahren bei Patient*innen mit PD sollte unterschieden werden, ob entsprechend einer Level I-Diagnostik anhand schnell durchführbarer Testverfahren ein Überblick gewonnen werden soll, oder ob entsprechend einer Level II-Diagnostik eine detaillierte Erfassung visuo-kognitiver Fähigkeiten erwünscht ist. Entsprechend den Empfehlungen der MDS (Dubois et al., 2007) und der Ergebnisse der Dissertation bieten sich zur Level I-Diagnostik einfache Copy-Aufgaben an, die einen großen differenzierenden Effekt zwischen Patient*innen mit PD-MCI und PD-D zeigen und die bereits in bekannten kognitiven Screeningverfahren wie MMST, MoCA und CERAD Anwendung finden (Folstein et al., 1975; Morris et al., 1989; Nasreddine et al., 2005). Auch die Versionen des CDT, die oft als kognitive Screeningverfahren eingesetzt werden (Shulman, 2000), zeigen große Unterschiede zwischen Patient*innen mit PD-MCI und PD-D und sind schnell durchführbar sowie einfach auswertbar. Ist eine zeitintensivere, aber genauere Level II-Diagnostik visuo-kognitiver Fähigkeiten erwünscht, sollten anhand der Durchführung verschiedener visuo-kognitiver Testverfahren mehrere visuo-kognitive Subdomänen erfasst werden. Besonders große Unterschiede zwischen Patient*innen mit PD-MCI und PD-D zeigen dabei in dieser Arbeit komplexe visuo-konstruktive Copy-Aufgaben wie vom ROCF, während sich als visuell-räumliches Testverfahren der JLOT anbietet, der einen moderaten Effekt zeigt. Weitere möglicherweise relevante Testverfahren, deren großen Effekte bei der Differenzierung der Gruppen allerdings noch besser untersucht werden sollten, sind im visuo-konstruktiven Bereich insbesondere die Aufgabe

Block Design sowie im visuell-räumlichen Bereich der CBTT – forward und im visuo-perzeptiven Bereich die Teilaufgabe Recognition des ROCF. Bestätigt sich dieses Ergebnis in weiterer Forschung, könnte über eine Anpassung der von der MDS empfohlenen visuo-kognitiven Testverfahren zur Level II-Diagnostik einer PD-D diskutiert werden, in denen der ROCF bisher nicht aufgelistet ist (Dubois et al., 2007). Neben der Bedeutung für die allgemeine kognitive Diagnostik bei Patient*innen mit PD könnte eine Level II-Diagnostik visuo-kognitiver Fähigkeiten auch im Hinblick auf den Zusammenhang visuo-kognitiver Beeinträchtigungen mit schweren Krankheitsverläufen bei PD relevant sein, der insbesondere bei Copy-Aufgaben vermutet wird (Kehagia et al., 2013).

Dass in dieser Arbeit gezeigt werden konnte, dass bei visuo-konstruktiven und visuo-perzeptiven Testverfahren ein größerer Unterschied zwischen Patient*innen mit PD-MCI und PD-D besteht als bei visuell-räumlichen, könnte außerdem relevant sein bei der Entwicklung von kognitiven Interventionen, um kognitive Fähigkeiten bei Patient*innen mit PD frühestmöglich zu verbessern.

4.4 Fazit und Ausblick

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass beim ersten systematischen Review mit Metaanalysen zu visuo-kognitiven Beeinträchtigungen bei Patient*innen mit PD-MCI und PD-D wichtige Erkenntnisse gewonnen wurden. Es konnte gezeigt werden, dass viele verschiedene visuo-kognitive Testverfahren bei Patient*innen mit PD-MCI und PD-D eingesetzt werden, von denen teilweise mehrere Versionen existieren. Am häufigsten kommen visuo-konstruktive Copy- und Command-Aufgaben zum Einsatz, hierbei sind insbesondere die Versionen des CDT und die Teilaufgaben des ROCF zu nennen. Im visuell-räumlichen Bereich ist das häufigste Testverfahren der JLOT, im visuo-perzeptiven Bereich konnte keines ermittelt werden. Wichtig ist die Erkenntnis, dass nicht alle visuo-kognitiven Subdomänen beziehungsweise Testverfahren als gleichwertig bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D angesehen werden können, obwohl alle visuo-kognitiven Subdomänen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen. Krankheitsspezifische Pathologien machen also wahrscheinlich einen krankheitsspezifischen Einsatz visuo-kognitiver Testverfahren notwendig. Auf Basis der verfügbaren Daten erscheint die visuo-konstruktive Subdomäne, insbesondere die komplexe Copy-Aufgabe der ROCF, besonders geeignet für die Differenzierung der beiden Gruppen, während die visuell-räumliche Subdomäne beziehungsweise der JLOT bei der Differenzierung der Gruppen weniger geeignet erscheint. Auch die Command-Aufgaben des ROCF und die verschiedenen Versionen des CDT zeigen große Effekte bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D. Zu visuell-räumlichen und vor allem visuo-perzeptiven Testverfahren liegen wenig Daten vor. Die Ergebnisse sind wichtig für ein

besseres Verständnis visuo-kognitiver Beeinträchtigungen bei Patient*innen mit PD und könnten langfristig dazu beitragen, die diagnostischen Kriterien von PD-MCI und PD-D weiterzuentwickeln. Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte aber beachtet werden, dass die beobachtete statistische Heterogenität zwischen den Testverfahren in den jeweiligen Metaanalysen noch weiter untersucht werden sollte und dass die Effekte vieler Testverfahren auf einzelnen Studien beruhen.

Insbesondere um die Forschungsfragen (3) und (4) mit höherer statistischer Aussagekraft beantworten zu können und um dadurch die Etablierung eines Goldstandards in der visuo-kognitiven Diagnostik bei Patient*innen mit PD-MCI und PD-D zu ermöglichen, ist daher weitere Forschung erforderlich. Neben den spezifischen Forschungszielen mit Bezug auf einzelne Testverfahren, die im Rahmen der Diskussion bereits an den jeweiligen Stellen genannt wurden, könnten vor allem folgende übergeordnete Aspekte von Bedeutung sein, um Fortschritte in der visuo-kognitiven Forschung bei Patient*innen mit PD-MCI und PD-D zu erzielen. Erstens könnte die Festlegung einer einheitlichen Definition und Nomenklatur zu einer besseren studienübergreifenden Vergleichbarkeit visuo-kognitiver Fähigkeiten beitragen. Hierfür könnte beispielsweise versucht werden, das literaturbasierte Dreikomponenten-Modell empirisch zu bestätigen. Zweitens wäre es hilfreich, wenn in zukünftiger Forschung mit Patient*innen mit PD konsequent drauf geachtet würde, die Ergebnisse aller durchgeführten visuo-kognitiven Testverfahren vollständig und getrennt für die Gruppen mit PD-NC, PD-MCI und PD-D anzugeben. Ebenfalls wäre nützlich, wenn bei globalen kognitiven Testverfahren in Zukunft häufiger nicht nur ein Endergebnis, sondern auch Punktzahlen für die jeweiligen Subtests angegeben würden. Durch diese Maßnahmen könnten deutlich mehr Daten zu visuo-kognitiven Testergebnissen von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D generiert werden, die elementar sind, um in zukünftigen Übersichtsarbeiten Faktoren wie die Populationscharakteristika und die angewandten diagnostischen Kriterien für PD-MCI und PD-D berücksichtigen zu können. Drittens könnte eine longitudinale prospektive Studie mit Patient*innen mit PD-NC, PD-MCI und PD-D sinnvoll sein, in der die in dieser Arbeit identifizierten visuo-kognitiven Testverfahren, die am häufigsten eingesetzt wurden und die am besten zwischen Patient*innen mit PD-MCI und PD-D differenzieren, in regelmäßigen Abständen eingesetzt werden. Durch den prospektiven Charakter der Studie könnten beeinflussende Variablen wie die Populationscharakteristika kontrolliert werden. Auch könnten neue Erkenntnisse zur Eignung der jeweiligen Subdomänen und Testverfahren bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-NC, PD-MCI und PD-D gewonnen werden, mit denen unter anderem die Ergebnisse der Dissertation überprüft werden könnten. Durch den longitudinalen Charakter könnte darüber hinaus ermittelt werden, ob einigen visuo-kognitiven Testverfahren eine prognostische Relevanz für den Krankheitsverlauf und die Entwicklung einer PD-D zukommt.

5 Zusammenfassung

Einleitung: Visuo-kognitive Testverfahren sind ein zentraler Bestandteil in der kognitiven Diagnostik bei Patient*innen mit PD und scheinen auch für die Prognose einer PD-D relevant zu sein. Bisher wurde die Eignung der sehr unterschiedlichen und teilweise uneinheitlich definierten visuo-kognitiven Testverfahren zur Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D aber kaum untersucht. Die Fragestellungen der Arbeit lauten daher, (1) welche visuo-kognitiven Testverfahren bei Patient*innen mit PD-MCI und PD-D eingesetzt werden, (2) welche visuo-kognitiven Testverfahren dabei am häufigsten eingesetzt werden, (3) welche der drei visuo-kognitiven Subdomänen visuo-perzeptive Fähigkeiten, visuell-räumliche Fähigkeiten und visuo-konstruktive Fähigkeiten am besten zwischen den beiden Gruppen differenziert und (4) welche die am besten zur Differenzierung der Gruppen geeigneten Testverfahren innerhalb der Subdomänen sind.

Methodik: Die Fragestellungen wurden anhand eines systematischen Reviews und einer Metaanalyse beantwortet. Die Methodik orientiert sich am Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Die Datenbanken MEDLINE, PsycInfo, Web of Science und CENTRAL wurden für den Zeitraum von 2008 bis 2020 durchsucht. Alle Schritte des Reviews wurden unabhängig von zwei Reviewer*innen (HLJ, LB) durchgeführt. Die Metaanalysen wurden mit RStudio berechnet.

Ergebnisse: Es wurden 33 Studien eingeschlossen, in denen 21 visuo-kognitive Testverfahren in verschiedenen Versionen zum Einsatz kommen. Visuo-konstruktive Testverfahren werden am häufigsten eingesetzt, insbesondere Versionen des CDT und die Teilaufgaben des ROCF. Es wurden 19 Studien mit 13 Testverfahren in verschiedenen Versionen in den Metaanalysen berücksichtigt. Den größten Gesamteffekt bei der Differenzierung von Patient*innen mit PD-MCI und PD-D zeigen visuo-konstruktive Testverfahren, besonders die Teilaufgaben des ROCF sowie die Versionen des CDT, während visuell-räumliche Testverfahren, bei denen insbesondere der JLOT bedeutsam ist, einen moderaten Gesamteffekt zeigen. Bei der visuo-perzeptiven Subdomäne, die ebenfalls einen großen Gesamteffekt zeigt, liegen sehr wenig Daten zu den einzelnen Testverfahren vor.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse verbessern das Verständnis visuo-kognitiver Beeinträchtigungen bei Patient*innen mit PD-MCI und PD-D und könnten langfristig zu einem einheitlicheren Einsatz visuo-kognitiver Testverfahren in der Diagnostik von PD-MCI und PD-D beitragen. Die Ergebnisse sollten allerdings vorsichtig interpretiert werden, da zu den sehr variablen Testverfahren häufig nur Daten weniger und zudem kleiner und heterogener Studienpopulationen vorliegen.

6 Literaturverzeichnis

- Aarsland, D., Larsen, J. P., Tandberg, E., & Laake, K. (2000). Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *J Am Geriatr Soc*, 48(8), 938-942.
- Allone, C., Lo Buono, V., Corallo, F., Bonanno, L., Palmeri, R., Di Lorenzo, G., Marra, A., Bramanti, P., & Marino, S. (2018). Cognitive impairment in Parkinson's disease, Alzheimer's dementia, and vascular dementia: the role of the clock-drawing test. *Psychogeriatrics*, 18(2), 123-131.
- Almeida, K. J., de Macedo, L. P., Lemos de Melo Lobo Jofili Lopes, J., Bor-Seng-Shu, E., Campos-Sousa, R. N., & Barbosa, E. R. (2017). Modified Pfeffer Questionnaire for Functional Assessment in Parkinson Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 30(5), 261-266.
- Almuqbel, M., Melzer, T. R., Myall, D. J., MacAskill, M. R., Pitcher, T. L., Livingston, L., Wood, K. L., Keenan, R. J., Dalrymple-Alford, J. C., & Anderson, T. J. (2016). Metabolite ratios in the posterior cingulate cortex do not track cognitive decline in Parkinson's disease in a clinical setting. *Parkinsonism Relat Disord*, 22, 54-61.
- Amick, M. M., Grace, J., & Ott, B. R. (2007). Visual and cognitive predictors of driving safety in Parkinson's disease patients. *Arch Clin Neuropsychol*, 22(8), 957-967.
- Archibald, N. K., Clarke, M. P., Mosimann, U. P., & Burn, D. J. (2011). Visual symptoms in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Mov Disord*, 26(13), 2387-2395.
- Archibald, N. K., Hutton, S. B., Clarke, M. P., Mosimann, U. P., & Burn, D. J. (2013). Visual exploration in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Brain*, 136(3), 739-750.
- Barone, P., Antonini, A., Colosimo, C., Marconi, R., Morgante, L., Avarello, T. P., Bottacchi, E., Cannas, A., Ceravolo, G., Ceravolo, R., Cicarelli, G., Gaglio, R. M., Giglia, R. M., Iemolo, F., Manfredi, M., Meco, G., Nicoletti, A., Pederzoli, M., Petrone, A., Pisani, A., Pontieri, F. E., Quatrala, R., Ramat, S., Scala, R., Volpe, G., Zappulla, S., Bentivoglio, A. R., Stocchi, F., Trianni, G., & Dotto, P. D. (2009). The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 24(11), 1641-1649.
- Beatty, W. W., Ryder, K. A., Gontkovsky, S. T., Scott, J. G., McSwan, K. L., & Bharucha, K. J. (2003). Analyzing the subcortical dementia syndrome of Parkinson's disease using the RBANS. *Arch Clin Neuropsychol*, 18(5), 509-520.
- Benton, A. L. (1985). Chapter 8: Visuo-perceptual, Visuospatial & Visuoconstructive Disorders. In K. M. Heilman & E. Valenstein (Eds.), *Clinical Neuropsychology* (2nd ed., pp. 151-185). Oxford: Oxford University Press.
- Benton, A. L., Sivan, A. B., Hamsher, K. D., Varney, N. R., & Spreen, O. (1994). Visual Discrimination. In *Contributions to Neuropsychological Assessment* (2nd ed., pp. 65-72). New York: Oxford University Press.
- Benton, A. L., Varney, N. R., & Hamsher, K. D. (1978). Visuospatial judgment. A clinical test. *Arch Neurol*, 35(6), 364-367.
- Berch, D. B., Krikorian, R., & Huha, E. M. (1998). The Corsi block-tapping task: methodological and theoretical considerations. *Brain Cogn*, 38(3), 317-338.
- Berg, D., Postuma, R. B., Adler, C. H., Bloem, B. R., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C. G., Halliday, G., Joseph, L., Lang, A. E., Liepelt-Scarfone, I., Litvan, I., Marek, K., Obeso, J., Oertel, W., Olanow, C. W., Poewe, W., Stern, M., & Deuschl, G. (2015). MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*, 30(12), 1600-1611.

- Biundo, R., Weis, L., Facchini, S., Formento-Dojot, P., Vallelunga, A., Pilleri, M., & Antonini, A. (2014). Cognitive profiling of Parkinson disease patients with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism Relat Disord*, 20(4), 394-399.
- Biundo, R., Weis, L., Pilleri, M., Facchini, S., Formento-Dojot, P., Vallelunga, A., & Antonini, A. (2013). Diagnostic and screening power of neuropsychological testing in detecting mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 120(4), 627-633.
- Boone, K. B., Lesser, I. M., Hill-Gutierrez, E., Berman, N. G., & D'Elia, L. F. (1993). Rey-Osterrieth complex figure performance in healthy, older adults: Relationship to age, education, sex, and IQ. *Clin Neuropsychol*, 7(1), 22-28.
- Bourke, J., Castleden, C. M., Stephen, R., & Dennis, M. (1995). A comparison of clock and pentagon drawing in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 10(8), 703-705.
- Boutron, I., Page, M. J., Higgins, J. P. T., Altman, D. G., Lundh, A., & Hrobjartsson, A. (2019). Chapter 7: Considering bias and conflicts of interest among the included studies. In J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page, & V. A. Welch (Eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (2nd ed., pp. 177-204). Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 24(2), 197-211.
- Broeders, M., Velseboer, D. C., de Bie, R., Speelman, J. D., Muslimovic, D., Post, B., de Haan, R., & Schmand, B. (2013). Cognitive Change in Newly-Diagnosed Patients with Parkinson's Disease: A 5-Year Follow-up Study. *J Int Neuropsychol Soc*, 19(6), 695-708.
- Camargo, C. H. F., Bronzini, A., Tolentino, E. S., Medyk, C., & Schultz-Pereira, G. L. (2018). Can the CERAD neuropsychological battery be used to assess cognitive impairment in Parkinson's disease? *Arq Neuropsiquiatr*, 76(3), 145-149.
- Campo, P., & Morales, M. (2003). Reliability and normative data for the Benton Visual Form Discrimination Test. *Clin Neuropsychol*, 17(2), 220-225.
- Chaudhuri, K. R., Martinez-Martin, P., Brown, R. G., Sethi, K., Stocchi, F., Odin, P., Ondo, W., Abe, K., Macphee, G., Macmahon, D., Barone, P., Rabey, M., Forbes, A., Breen, K., Tluk, S., Naidu, Y., Olanow, W., Williams, A. J., Thomas, S., Rye, D., Tsuboi, Y., Hand, A., & Schapira, A. H. (2007). The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord*, 22(13), 1901-1911.
- Chaudhuri, K. R., Martinez-Martin, P., Schapira, A. H., Stocchi, F., Sethi, K., Odin, P., Brown, R. G., Koller, W., Barone, P., MacPhee, G., Kelly, L., Rabey, M., MacMahon, D., Thomas, S., Ondo, W., Rye, D., Forbes, A., Tluk, S., Dhawan, V., Bowron, A., Williams, A. J., & Olanow, C. W. (2006). International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord*, 21(7), 916-923.
- Choi, S. H., Jung, T. M., Lee, J. E., Lee, S. K., Sohn, Y. H., & Lee, P. H. (2012). Volumetric analysis of the substantia innominata in patients with Parkinson's disease according to cognitive status. *Neurobiol Aging*, 33(7), 1265-1272.
- Cholerton, B., Johnson, C. O., Fish, B., Quinn, J. F., Chung, K. A., Peterson-Hiller, A. L., Rosenthal, L. S., Dawson, T. M., Albert, M. S., Hu, S. C., Mata, I. F., Leverenz, J. B., Poston, K. L., Montine, T. J., Zabetian, C. P., & Edwards, K. L. (2018). Sex differences in progression to mild cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 50, 29-36.
- Cohen, J. (1988). Chapter 2: The t Test for Means. In *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed., pp. 17-74). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Crucian, G. P., Barrett, A. M., Burks, D. W., Riestra, A. R., Roth, H. L., Schwartz, R. L., Triggs, W. J., Bowers, D., Friedman, W., Greer, M., & Heilman, K. M. (2003). Mental object rotation in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 9(7), 1078-1087.

- Dalrymple-Alford, J. C., Livingston, L., MacAskill, M. R., Graham, C., Melzer, T. R., Porter, R. J., Watts, R., & Anderson, T. J. (2011). Characterizing mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 26(4), 629-636.
- De Renzi, E. (1982a). Chapter 5: Spatial perception and its deficit. In *Disorders of space exploration and cognition* (1st ed., pp. 138-171). Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- De Renzi, E. (1982b). Chapter 6: Disorders of spatial thought. In *Disorders of space exploration and cognition* (1st ed., pp. 172-196). Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- De Renzi, E. (1982c). Chapter 9: Constructional apraxia. In *Disorders of space exploration and cognition* (1st ed., pp. 237-254). Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- Deeks, J. J., Higgins, J. P. T., & Altman, D. G. (2019). Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page, & V. A. Welch (Eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (2nd ed., pp. 241-284). Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- DerSimonian, R., & Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*, 7(3), 177-188.
- Dickersin, K., Scherer, R., & Lefebvre, C. (1994). Identifying relevant studies for systematic reviews. *Bmj*, 309(6964), 1286-1291.
- Dimberger, G., & Jahanshahi, M. (2013). Executive dysfunction in Parkinson's disease: a review. *J Neuropsychol*, 7(2), 193-224.
- Downs, S. H., & Black, N. (1998). The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*, 52(6), 377-384.
- Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R. G., Broe, G. A., Dickson, D., Duyckaerts, C., Cummings, J., Gauthier, S., Korczyn, A., Lees, A., Levy, R., Litvan, I., Mizuno, Y., McKeith, I. G., Olanow, C. W., Poewe, W., Sampaio, C., Tolosa, E., & Emre, M. (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord*, 22(16), 2314-2324.
- Duncan, G. W., Khoo, T. K., Yarnall, A. J., O'Brien, J. T., Coleman, S. Y., Brooks, D. J., Barker, R. A., & Burn, D. J. (2014). Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms. *Mov Disord*, 29(2), 195-202.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., Broe, G. A., Cummings, J., Dickson, D. W., Gauthier, S., Goldman, J., Goetz, C., Korczyn, A., Lees, A., Levy, R., Litvan, I., McKeith, I., Olanow, W., Poewe, W., Quinn, N., Sampaio, C., Tolosa, E., & Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 22(12), 1689-1707.
- Fearnley, J. M., & Lees, A. J. (1991). Aging and Parkinson's Disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*, 114(5), 2283-2301.
- Fellows, R. P., & Schmitter-Edgecombe, M. (2019). Multimethod assessment of everyday functioning and memory abilities in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 33(2), 169-177.
- Fengler, S., Kessler, J., Timmermann, L., Zapf, A., Elben, S., Wojtecki, L., Tucha, O., & Kalbe, E. (2016). Screening for Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Improving the Diagnostic Utility of the MoCA through Subtest Weighting. *PLoS One*, 11(7), e0159318.
- Fengler, S., Roeske, S., Heber, I., Reetz, K., Schulz, J. B., Riedel, O., Wittchen, H. U., Storch, A., Linse, K., Baudrexel, S., Hilker, R., Mollenhauer, B., Witt, K., Schmidt, N., Balzer-Geldsetzer, M., Dams, J., Dodel, R., Graber, S., Pilotto, A., Petrelli, A., Funkele, S., Kassubek, J., & Kalbe, E. (2016). Verbal memory declines more in female patients with Parkinson's disease: the importance of gender-corrected normative data. *Psychol Med*, 46(11), 2275-2286.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12(3), 189-198.

- Foltynie, T., Brayne, C. E., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*, 127(3), 550-560.
- Freedman, M., Leach, L., Kaplan, E., Winocur, G., Shulman, K. I., & Delis, D. C. (1994). *Clock drawing: A neuropsychological analysis* (1st ed.). New York: Oxford University Press.
- Freeman, R. Q., Giovannetti, T., Lamar, M., Cloud, B. S., Stern, R. A., Kaplan, E., & Libon, D. J. (2000). Visuoconstructional problems in dementia: contribution of executive systems functions. *Neuropsychology*, 14(3), 415-426.
- Fritz, C. O., Morris, P. E., & Richler, J. J. (2012). Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation. *J Exp Psychol Gen*, 141(1), 2-18.
- Galtier, I., Nieto, A., Mata, M., Lorenzo, J. N., & Barroso, J. (2021). Analyses of Visuospatial and Visuo-perceptual Errors as Predictors of Dementia in Parkinson's Disease Patients with Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *J Int Neuropsychol Soc*, 27(7), 722-732.
- Garcia-Diaz, A. I., Segura, B., Baggio, H., & Junque, C. (2013). Visuospatial and visuo-perceptual impairment in relation to global atrophy in Parkinson's disease. *Anuario de Psicología*, 43(2), 147-158.
- Garcia-Diaz, A. I., Segura, B., Baggio, H. C., Marti, M. J., Valldeoriola, F., Compta, Y., Bargallo, N., Uribe, C., Campabadal, A., Abos, A., & Junque, C. (2018). Structural Brain Correlations of Visuospatial and Visuo-perceptual Tests in Parkinson's Disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 24(1), 33-44.
- Gasser, A. I., Calabrese, P., Kalbe, E., Kessler, J., & Rossier, P. (2016). Cognitive screening in Parkinson's disease: Comparison of the Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA) with 3 other short scales. *Rev Neurol*, 172(2), 138-145.
- Gelb, D. J., Oliver, E., & Gilman, S. (1999). Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol*, 56(1), 33-39.
- Georgiev, D., Hamberg, K., Hariz, M., Forsgren, L., & Hariz, G. M. (2017). Gender differences in Parkinson's disease: A clinical perspective. *Acta Neurol Scand*, 136(6), 570-584.
- Goetz, C. G., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G. T., Counsell, C., Giladi, N., Holloway, R. G., Moore, C. G., Wenning, G. K., Yahr, M. D., & Seidl, L. (2004). Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord*, 19(9), 1020-1028.
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M. B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A. E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P. A., Nyenhuis, D., Olanow, C. W., Rascol, O., Schrag, A., Teresi, J. A., van Hilten, J. J., & LaPelle, N. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*, 23(15), 2129-2170.
- Goldman, J. G., Bledsoe, I. O., Merkitich, D., Dinh, V., Bernard, B., & Stebbins, G. T. (2017). Corpus callosal atrophy and associations with cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 88(13), 1265-1272.
- Goldman, J. G., Vernaleo, B. A., Camicioli, R., Dahodwala, N., Dobkin, R. D., Ellis, T., Galvin, J. E., Marras, C., Edwards, J., Fields, J., Golden, R., Karlawish, J., Levin, B., Shulman, L., Smith, G., Tangney, C., Thomas, C. A., Tröster, A. I., Uc, E. Y., Cohan, N., Ellman, C., Ellman, M., Hoffman, C., Hoffman, S., & Simmonds, D. (2018). Cognitive impairment in Parkinson's disease: a report from a multidisciplinary symposium on unmet needs and future directions to maintain cognitive health. *NPJ Parkinson's disease*, 4, 19-19.
- Goldman, J. G., Weis, H., Stebbins, G., Bernard, B., & Goetz, C. G. (2012). Clinical differences among mild cognitive impairment subtypes in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 27(9), 1129-1136.

- Gomperts, S. N., Locascio, J. J., Marquie, M., Santarlasci, A. L., Rentz, D. M., Maye, J., Johnson, K. A., & Growdon, J. H. (2012). Brain amyloid and cognition in Lewy body diseases. *Mov Disord*, 27(8), 965-973.
- Gonzalez-Redondo, R., Toledo, J., Clavero, P., Lamet, I., Garcia-Garcia, D., Garcia-Eulate, R., Martinez-Lage, P., & Rodriguez-Oroz, M. C. (2012). The impact of silent vascular brain burden in cognitive impairment in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 19(8), 1100-1107.
- Goodglass, H., & Kaplan, E. (1983). *The Assessment of Aphasia and Related Disorders* (2nd ed.). Philadelphia: Lea & Febiger.
- Gullett, J. M., Price, C. C., Nguyen, P., Okun, M. S., Bauer, R. M., & Bowers, D. (2013). Reliability of Three Benton Judgment of Line Orientation Short Forms in Idiopathic Parkinson's Disease. *Clin Neuropsychol*, 27(7), 1167-1178.
- Guo, Q., Jianhui, F., Yuan, J., Zhao, Q., Cao, X., & Hong, Z. (2008). A study of validity of a new scoring system of clock drawing test. *Chin J Neurol*, 41(4), 234-237.
- Hegarty, M., & Waller, D. A. (2005). Chapter 4: Individual Differences in Spatial Abilities. In A. Miyake & P. Shah (Eds.), *The Cambridge Handbook of Visuospatial Thinking* (pp. 121-169). Cambridge: Cambridge University Press.
- Hely, M. A., Morris, J. G., Reid, W. G., & Trafficante, R. (2005). Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*, 20(2), 190-199.
- Hely, M. A., Reid, W. G., Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*, 23(6), 837-844.
- Higgins, J. P. T., Li, T., & Deeks, J. J. (2019). Chapter 6: Choosing effect measures and computing estimates of effect. In J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page, & V. A. Welch (Eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (2nd ed., pp. 143-176). Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- Higginson, C. I., Wheelock, V. L., Levine, D., Pappas, C. T., & Sigvardt, K. A. (2011). Predictors of HVOT performance in Parkinson's disease. *Appl Neuropsychol*, 18(3), 210-215.
- Hobson, P., & Meara, J. (2015). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease and its progression onto dementia: a 16-year outcome evaluation of the Denbighshire cohort. *Int J Geriatr Psychiatry*, 30(10), 1048-1055.
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17(5), 427-442.
- Hong, J. Y., Lee, Y., Sunwoo, M. K., Sohn, Y. H., & Lee, P. H. (2018). Subjective Cognitive Complaints and Objective Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *J Clin Neurol*, 14(1), 16-21.
- Hu, M. T., Szewczyk-Królikowski, K., Tomlinson, P., Nithi, K., Rolinski, M., Murray, C., Talbot, K., Ebmeier, K. P., Mackay, C. E., & Ben-Shlomo, Y. (2014). Predictors of cognitive impairment in an early stage Parkinson's disease cohort. *Mov Disord*, 29(3), 351-359.
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55(3), 181-184.
- Huppert, F., Jorm, A., Brayne, C., Girling, D., Barkley, C., Beardsall, L., & Paykel, E. (1996). Psychometric properties of the CAMCOG and its efficacy in the diagnosis of dementia. *Aging Neuropsychol Cogn*, 3(3), 201-214.
- Jackson, D., & Turner, R. (2017). Power analysis for random-effects meta-analysis. *Res Synth Methods*, 8(3), 290-302.
- Janvin, C. C., Larsen, J. P., Aarsland, D., & Hugdahl, K. (2006). Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord*, 21(9), 1343-1349.
- Jellinger, K. A., & Korczyn, A. D. (2018). Are dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia the same disease? *BMC medicine*, 16(1), 34-34.

- Kalbe, E., Calabrese, P., Kohn, N., Hilker, R., Riedel, O., Wittchen, H. U., Dodel, R., Otto, J., Ebersbach, G., & Kessler, J. (2008). Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism Relat Disord*, 14(2), 93-101.
- Kalbe, E., & Folkerts, A. K. (2016). Kognitives Training bei Parkinson-Patienten – eine neue Therapieoption? [Cognitive Training in Parkinson's Disease – A New Therapy Option?]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 84(01), 24-35.
- Kalbe, E., Rehberg, S. P., Heber, I., Kronenbuerger, M., Schulz, J. B., Storch, A., Linse, K., Schneider, C., Graber, S., Liepelt-Scarfone, I., Berg, D., Dams, J., Balzer-Geldsetzer, M., Hilker, R., Oberschmidt, C., Witt, K., Schmidt, N., Mollenhauer, B., Trenkwalder, C., Spottke, A., Roeske, S., Wittchen, H. U., Riedel, O., & Dodel, R. (2016). Subtypes of mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: evidence from the LANDSCAPE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 87(10), 1099-1105.
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *Lancet*, 386(9996), 896-912.
- Karrasch, M., Laatu, S., Ellfolk, U., Marttila, R., & Martikainen, K. (2015). Education-corrected CERAD identifies MCI and dementia in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*, 131(4), 219-224.
- Karrasch, M., Laatu, S., Martikainen, K., & Marttila, R. (2013). CERAD test performance and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*, 128(6), 409-413.
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 9(12), 1200-1213.
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2013). Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegener Dis*, 11(2), 79-92.
- Kelly, V. E., Johnson, C. O., McGough, E. L., Shumway-Cook, A., Horak, F. B., Chung, K. A., Espay, A. J., Revilla, F. J., Devoto, J., Wood-Siverio, C., Factor, S. A., Cholerton, B., Edwards, K. L., Peterson, A. L., Quinn, J. F., Montine, T. J., Zabetian, C. P., & Leverenz, J. B. (2015). Association of cognitive domains with postural instability/gait disturbance in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 21(7), 692-697.
- Kempen, J. H., Krichevsky, M., & Feldman, S. T. (1994). Effect of visual impairment on neuropsychological test performance. *J Clin Exp Neuropsychol*, 16(2), 223-231.
- Lanca, M., Jerskey, B. A., & O'Connor, M. G. (2003). Neuropsychologic assessment of visual disorders. *Neurol Clin*, 21(2), 387-416.
- Lasserson, T. J., Thomas, J., & Higgins, J. P. T. (2019). Chapter 1: Starting a review. In J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page, & V. A. Welch (Eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (2nd ed., pp. 3-12). Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- Lee, A., & Gilbert, R. M. (2016). Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurol Clin*, 34(4), 955-965.
- Lee, S. J., Kim, J. S., Yoo, J. Y., Song, I. U., Kim, B. S., Jung, S. L., Yang, D. W., Kim, Y. I., Jeong, D. S., & Lee, K. S. (2010). Influence of white matter hyperintensities on the cognition of patients with Parkinson disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 24(3), 227-233.
- Lees, A. J., Hardy, J., & Revesz, T. (2009). Parkinson's disease. *Lancet*, 373(9680), 2055-2066.
- Leroi, I., McDonald, K., Pantula, H., & Harbisetar, V. (2012). Cognitive impairment in Parkinson disease: impact on quality of life, disability, and caregiver burden. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 25(4), 208-214.
- Leung, I. H., Walton, C. C., Hallock, H., Lewis, S. J., Valenzuela, M., & Lampit, A. (2015). Cognitive training in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 85(21), 1843-1851.
- Levin, B. E. (1990). Spatial cognition in Parkinson disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 4(3), 161-170.

- Levy, G., Tang, M. X., Louis, E. D., Côté, L. J., Alfaró, B., Mejia, H., Stern, Y., & Marder, K. (2002). The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology*, 59(11), 1708-1713.
- Lewis, S. J., Foltynie, T., Blackwell, A. D., Robbins, T. W., Owen, A. M., & Barker, R. A. (2005). Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76(3), 343-348.
- Lezak, M. D. (1995a). Chapter 10: Perception. In *Neuropsychological assessment* (3rd ed., pp. 385-428). New York, NY, US: Oxford University Press.
- Lezak, M. D. (1995b). Chapter 14: Construction. In *Neuropsychological assessment* (3rd ed., pp. 559-601). New York, NY, US: Oxford University Press.
- Li, X., Rastogi, P., Gibbons, J. A., & Chaudhury, S. (2014). Visuo-cognitive skill deficits in Alzheimer's disease and Lewy body disease: A comparative analysis. *Ann Indian Acad Neurol*, 17(1), 12-18.
- Lichter, D. G., Benedict, R. H. B., & Hershey, L. A. (2018). Importance of Balance-Gait Disorder as a Risk Factor for Cognitive Impairment, Dementia and Related Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*, 8(4), 539-552.
- Lillig, R., Ophey, A., Schulz, J. B., Reetz, K., Wojtala, J., Storch, A., Liepelt-Scarfone, I., Becker, S., Berg, D., Balzer-Geldsetzer, M., Kassubek, J., Hilker-Roggendorf, R., Witt, K., Mollenhauer, B., Trenkwalder, C., Roeske, S., Wittchen, H. U., Riedel, O., Dodel, R., & Kalbe, E. (2021). A new CERAD total score with equally weighted z-scores and additional executive and non-amnesic "CERAD-Plus" tests enhances cognitive diagnosis in patients with Parkinson's disease: Evidence from the LANDSCAPE study. *Parkinsonism Relat Disord*, 90, 90-97.
- Linn, M. C., & Petersen, A. C. (1985). Emergence and Characterization of Sex Differences in Spatial Ability: A Meta-Analysis. *Child Development*, 56(6), 1479-1498.
- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., Rodriguez-Oroz, M. C., Troster, A. I., & Weintraub, D. (2011). MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord*, 26(10), 1814-1824.
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., Mollenhauer, B., Adler, C. H., Marder, K., Williams-Gray, C. H., Aarsland, D., Kulisevsky, J., Rodriguez-Oroz, M. C., Burn, D. J., Barker, R. A., & Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*, 27(3), 349-356.
- Liu, R., Umbach, D. M., Peddada, S. D., Xu, Z., Tröster, A. I., Huang, X., & Chen, H. (2015). Potential sex differences in nonmotor symptoms in early drug-naïve Parkinson disease. *Neurology*, 84(21), 2107-2115.
- Lolekha, P., Tangkanakul, C., Saengchatri, T., & Kulkeartprasert, P. (2021). The Six-item Clock-Drawing Scoring System: a rapid screening for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Psychogeriatrics*, 21(1), 24-31.
- Maeshima, S., Itakura, T., Nakagawa, M., Nakai, K., & Komai, N. (1997). Visuospatial impairment and activities of daily living in patients with Parkinson's disease: a quantitative assessment of the cube-copying task. *Am J Phys Med Rehabil*, 76(5), 383-388.
- Manos, P. J., & Wu, R. (1994). The ten point clock test: a quick screen and grading method for cognitive impairment in medical and surgical patients. *Int J Psychiatry Med*, 24(3), 229-244.
- Marsili, L., Rizzo, G., & Colosimo, C. (2018). Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease: From James Parkinson to the Concept of Prodromal Disease. *Front Neurol*, 9(156).
- Martinelli, J. E., Cecato, J. F., Martinelli, M. O., de Melo, B. A. R., & Aprahamian, I. (2018). Performance of the Pentagon Drawing test for the screening of older adults with Alzheimer's dementia. *Dement Neuropsychol*, 12(1), 54-60.

- Martinez-Martin, P., Falup-Pecurariu, C., Rodriguez-Blazquez, C., Serrano-Dueñas, M., Carod Artal, F. J., Rojo Abuin, J. M., & Aarsland, D. (2011). Dementia associated with Parkinson's disease: applying the Movement Disorder Society Task Force criteria. *Parkinsonism Relat Disord*, 17(8), 621-624.
- McKenzie, J. E., Brennan, S. E., Ryan, R. E., Thomson, H. J., Johnston, R. V., & Thomas, J. (2019). Chapter 3: Defining the criteria for including studies and how they will be grouped for the synthesis. In J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page, & V. A. Welch (Eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (2nd ed., pp. 33-66). Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- McKinlay, A., Grace, R. C., Dalrymple-Alford, J. C., & Roger, D. (2010). Characteristics of executive function impairment in Parkinson's disease patients without dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 16(2), 268-277.
- Mioshi, E., Dawson, K., Mitchell, J., Arnold, R., & Hodges, J. R. (2006). The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry*, 21(11), 1078-1085.
- Montse, A., Pere, V., Carme, J., Francesc, V., & Eduardo, T. (2001). Visuospatial deficits in Parkinson's disease assessed by judgment of line orientation test: error analyses and practice effects. *J Clin Exp Neuropsychol*, 23(5), 592-598.
- Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, G., Mellits, E. D., & Clark, C. (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 39(9), 1159-1165.
- Mosimann, U. P., Mather, G., Wesnes, K. A., O'Brien, J. T., Burn, D. J., & McKeith, I. G. (2004). Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 63(11), 2091-2096.
- Mosley, P. E., Moodie, R., & Dissanayaka, N. (2017). Caregiver Burden in Parkinson Disease: A Critical Review of Recent Literature. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 30(5), 235-252.
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 65(8), 1239-1245.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53(4), 695-699.
- Oh, Y. S., Kim, J. S., Park, H. E., Song, I. U., Park, J. W., Yang, D. W., Son, B. C., Lee, S. H., & Lee, K. S. (2016). Association between urine protein/creatinine ratio and cognitive dysfunction in Lewy body disorders. *J Neurol Sci*, 362, 258-262.
- Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe; contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Archives de Psychologie*, 30, 206-356.
- Page, M. J., Higgins, J. P. T., & Sterne, J. A. C. (2019). Chapter 13: Assessing risk of bias due to missing results in a synthesis. In J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page, & V. A. Welch (Eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (2nd ed., pp. 349-374). Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- Pagonabarraga, J., Corcuera-Solano, I., Vives-Gilabert, Y., Llebaria, G., Garcia-Sanchez, C., Pascual-Sedano, B., Delfino, M., Kulisevsky, J., & Gomez-Anson, B. (2013). Pattern of regional cortical thinning associated with cognitive deterioration in Parkinson's disease. *PLoS One*, 8(1), e54980.
- Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Llebaria, G., Garcia-Sanchez, C., Pascual-Sedano, B., & Gironell, A. (2008). Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23(7), 998-1005.
- Pilotto, A., Turrone, R., Liepelt-Scarfone, I., Bianchi, M., Poli, L., Borroni, B., Alberici, A., Premi, E., Formenti, A., Bigni, B., Cosseddu, M., Cottini, E., Berg, D., & Padovani, A. (2016).

- Vascular Risk Factors and Cognition in Parkinson's Disease. *J Alzheimers Dis*, 51(2), 563-570.
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 30(12), 1591-1601.
- Reeves, B. C., Deeks, J. J., Higgins, J. P. T., Shea, B., Tugwell, P., & Wells, G. A. (2019). Chapter 24: Including non-randomized studies on intervention effects. In J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page, & V. A. Welch (Eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (2nd ed., pp. 595-620). Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- Richardson, M., Garner, P., & Donegan, S. (2019). Interpretation of subgroup analyses in systematic reviews: A tutorial. *Clin Epidemiol Glob Health*, 7(2), 192-198.
- Roheger, M., Kalbe, E., & Liepelt-Scarfone, I. (2018). Progression of Cognitive Decline in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*, 8(2), 183-193.
- Rosenberg, W., & Donald, A. (1995). Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. *Bmj*, 310(6987), 1122-1126.
- Rouleau, I., Salmon, D. P., Butters, N., Kennedy, C., & McGuire, K. (1992). Quantitative and qualitative analyses of clock drawings in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain Cogn*, 18(1), 70-87.
- Royall, D. R., Cordes, J. A., & Polk, M. (1998). CLOX: an executive clock drawing task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 64(5), 588-594.
- Ruffolo, J. S. (2004). Visuoconstructional impairment: What are we assessing, and how are we assessing it? (Doctoral dissertation). https://digitalcommons.uri.edu/oa_diss/381 (Zuletzt abgerufen am 01.03.2022).
- Santangelo, G., Vitale, C., Picillo, M., Moccia, M., Cuoco, S., Longo, K., Pezzella, D., di Grazia, A., Erro, R., Pellecchia, M. T., Amboni, M., Trojano, L., & Barone, P. (2015). Mild Cognitive Impairment in newly diagnosed Parkinson's disease: A longitudinal prospective study. *Parkinsonism Relat Disord*, 21(10), 1219-1226.
- Sanyal, J., Banerjee, T. K., & Rao, V. R. (2014). Dementia and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease from India: a 7-year prospective study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 29(7), 630-636.
- Saredakis, D., Collins-Praino, L. E., Gutteridge, D. S., Stephan, B. C. M., & Keage, H. A. D. (2019). Conversion to MCI and dementia in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*, 65, 20-31.
- Sauerbier, A., Jitkrisadikul, O., Titova, N., Klingelhoef, L., Tsuboi, Y., Carr, H., Kumar, H., Banerjee, R., Erro, R., Bhidayasiri, R., Schrag, A., Zis, P., Lim, S. Y., Al-Hashel, J. Y., Kamel, W. A., Martinez-Martin, P., & Ray Chaudhuri, K. (2017). Non-Motor Symptoms Assessed by Non-Motor Symptoms Questionnaire and Non-Motor Symptoms Scale in Parkinson's Disease in Selected Asian Populations. *Neuroepidemiology*, 49(1-2), 1-17.
- Scarpina, F., Ambiel, E., Albani, G., Pradotto, L. G., & Mauro, A. (2016). Utility of Boston Qualitative Scoring System for Rey-Osterrieth Complex Figure: evidence from a Parkinson's Diseases sample. *Neurol Sci*, 37(10), 1603-1611.
- Seppi, K., Ray Chaudhuri, K., Coelho, M., Fox, S. H., Katzenschlager, R., Perez Lloret, S., Weintraub, D., & Sampaio, C. (2019). Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord*, 34(2), 180-198.
- Shanhu, X., Linhui, C., Xiaoqing, J., Jing, Y., Saizhu, X., Ying, X., Caixia, L., & Yu, J. (2019). Effects of age and education on clock-drawing performance by elderly adults in China. *Clin Neuropsychol*, 33(sup1), 96-105.
- Shepard, R. N., & Metzler, J. (1971). Mental rotation of three-dimensional objects. *Science*, 171(3972), 701-703.

- Shin, J., Choi, S., Lee, J. E., Lee, H. S., Sohn, Y. H., & Lee, P. H. (2012). Subcortical white matter hyperintensities within the cholinergic pathways of Parkinson's disease patients according to cognitive status. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83(3), 315-321.
- Shulman, K. I. (2000). Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry*, 15(6), 548-561.
- Shulman, K. I., Gold, D. P., Cohen, C. A., & Zuccherro, C. A. (1993). Clock-drawing and dementia in the community: A longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 8(6), 487-496.
- Ska, B., Poissant, A., & Joannette, Y. (1990). Line orientation judgment in normal elderly and subjects with dementia of Alzheimer's type. *J Clin Exp Neuropsychol*, 12(5), 695-702.
- Sobreira, E. S. T., Sobreira-Neto, M. A., Pena-Pereira, M. A., Chagas, M. H. N., Fernandes, R. M. F., Eckeli, A. L., & Tumas, V. (2019). Global cognitive performance is associated with sleep efficiency measured by polysomnography in patients with Parkinson's disease. *Psychiatry Clin Neurosci*, 73(5), 248-253.
- Spencer, R. J., Wendell, C. R., Giggey, P. P., Seliger, S. L., Katzel, L. I., & Waldstein, S. R. (2013). Judgment of Line Orientation: an examination of eight short forms. *J Clin Exp Neuropsychol* 35(2), 160-166.
- Starkstein, S. E., Mayberg, H. S., Leiguarda, R., Preziosi, T. J., & Robinson, R. G. (1992). A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55(5), 377-382.
- Stern, M. B., Lang, A., & Poewe, W. (2012). Toward a redefinition of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 27(1), 54-60.
- Stern, R. A., Singer, E. A., Duke, L. M., Singer, N. G., Morey, C. E., Daughtrey, E. W., & Kaplan, E. (1994). The Boston qualitative scoring system for the Rey-Osterrieth complex figure: Description and interrater reliability. *Clin Neuropsychol*, 8(3), 309-322.
- Sterne, J. A., Hernán, M. A., McAleenan, A., Reeves, B. C., & Higgins, J. P. T. (2019). Chapter 25: Assessing risk of bias in a non-randomized study. In J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page, & V. A. Welch (Eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (2nd ed., pp. 621-641). Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- Sterne, J. A., Hernan, M. A., Reeves, B. C., Savovic, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., Henry, D., Altman, D. G., Ansari, M. T., Boutron, I., Carpenter, J. R., Chan, A. W., Churchill, R., Deeks, J. J., Hrobjartsson, A., Kirkham, J., Juni, P., Loke, Y. K., Pigott, T. D., Ramsay, C. R., Regidor, D., Rothstein, H. R., Sandhu, L., Santaguida, P. L., Schunemann, H. J., Shea, B., Shrier, I., Tugwell, P., Turner, L., Valentine, J. C., Waddington, H., Waters, E., Wells, G. A., Whiting, P. F., & Higgins, J. P. T. (2016). ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *Bmj*, 355, i4919.
- Stojkovic, T., Stefanova, E., Soldatovic, I., Markovic, V., Stankovic, I., Petrovic, I., Agosta, F., Galantucci, S., Filippi, M., & Kostic, V. (2018). Exploring the relationship between motor impairment, vascular burden and cognition in Parkinson's disease. *J Neurol*, 265(6), 1320-1327.
- Stolwyk, R. J., Charlton, J. L., Triggs, T. J., Iansek, R., & Bradshaw, J. L. (2006). Neuropsychological function and driving ability in people with Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*, 28(6), 898-913.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006a). Chapter 6: General Cognitive Functioning, Neuropsychological Batteries, and Assessment of Premorbid Intelligence. In *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary* (3rd ed., pp. 98-362). New York: Oxford University Press.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006b). Chapter 8: Executive Functions. In *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary* (3rd ed., pp. 401-545). New York: Oxford University Press.

- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006c). Chapter 10: Memory. In *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary* (3rd ed., pp. 678-890). New York: Oxford University Press.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006d). Chapter 12: Visual Perception. In *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary* (3rd ed., pp. 963-1011). New York: Oxford University Press.
- Stuart, S., Lord, S., Hill, E., & Rochester, L. (2016). Gait in Parkinson's disease: A visuo-cognitive challenge. *Neurosci Biobehav Rev*, 62, 76-88.
- Sturm, W., Willmes, K., & Horn, W. (1993). *Leistungsprüfsystem für 50- bis 90-Jährige*: Hogrefe Testzentrale.
- Sulzer, P., Liebig, L., Csoti, I., Graessel, E., Wurster, I., Berg, D., & Liepelt-Scarfone, I. (2020). A time-efficient screening tool for activities of daily living functions in Parkinson's disease dementia. *J Clin Exp Neuropsychol*, 42(8), 867-879.
- Sunderland, T., Hill, J. L., Mellow, A. M., Lawlor, B. A., Gundersheimer, J., Newhouse, P. A., & Grafman, J. H. (1989). Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc*, 37(8), 725-729.
- Tan, S., Hong, C. T., Chen, J.-H., Chan, L., Chi, W.-C., Yen, C.-F., Liao, H.-F., Liou, T.-H., & Wu, D. (2020). Hand Fine Motor Skill Disability Correlates with Cognition in Patients with Moderate-to-Advanced Parkinson's Disease. *Brain sciences*, 10(6), 337.
- Tang, Y., Ge, J., Liu, F., Wu, P., Guo, S., Liu, Z., Wang, Y., Wang, Y., Ding, Z., Wu, J., Zuo, C., & Wang, J. (2016). Cerebral Metabolic Differences Associated with Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *PLoS One*, 11(4), e0152716.
- Techentin, C., Voyer, D., & Voyer, S. D. (2014). Spatial Abilities and Aging: A Meta-Analysis. *Experimental Aging Research*, 40(4), 395-425.
- Thomas, J., Kneale, D., McKenzie, J. E., Brennan, S. E., & Bhaumik, S. (2019). Chapter 2: Determining the scope of the review and the questions it will address. In J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page, & V. A. Welch (Eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (2nd ed., pp. 13-32). Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- Tranel, D., Vianna, E., Manzel, K., Damasio, H., & Grabowski, T. (2009). Neuroanatomical correlates of the Benton Facial Recognition Test and Judgment of Line Orientation Test. *J Clin Exp Neuropsychol* 31(2), 219-233.
- Trojano, L., & Conson, M. (2008). Chapter 19: Visuospatial and visuoconstructive deficits. In G. Goldenberg & B. Miller (Eds.), *Handb Clin Neurol* (Vol. 88, pp. 373-391). Amsterdam: Elsevier.
- Trojano, L., Fragassi, N. A., Chiacchio, L., Izzo, O., Izzo, G., Di Cesare, G., Cristinzio, C., & Grossi, D. (2004). Relationships between constructional and visuospatial abilities in normal subjects and in focal brain-damaged patients. *J Clin Exp Neuropsychol*, 26(8), 1103-1112.
- Trojano, L., Siciliano, M., Cristinzio, C., & Grossi, D. (2018). Exploring visuospatial abilities and their contribution to constructional abilities and nonverbal intelligence. *Appl Neuropsychol Adult*, 25(2), 166-173.
- Trojano, L., Siciliano, M., Pedone, R., Cristinzio, C., & Grossi, D. (2015). Italian normative data for the Battery for Visuospatial Abilities (TERADIC). *Neurol Sci*, 36(8), 1353-1361.
- Tulsky, D. S., Chiaravalloti, N. D., Palmer, B. W., & Chelune, G. J. (2003). Chapter 3: The Wechsler Memory Scale, Third Edition - A New Perspective. In D. S. Tulsky, D. H. Saklofske, R. K. Heaton, R. Bornstein, M. F. Ledbetter, G. J. Chelune, R. J. Ivnik, & A. Prifitera (Eds.), *Clinical Interpretation of the WAIS-III and WMS-III* (1st ed., pp. 93-139). San Diego: Academic Press.
- Ungerleider, L. G., & Haxby, J. V. (1994). 'What' and 'where' in the human brain. *Curr Opin Neurobiol*, 4(2), 157-165.

- Van Den Eeden, S. K., Tanner, C. M., Bernstein, A. L., Fross, R. D., Leimpeter, A., Bloch, D. A., & Nelson, L. M. (2003). Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol*, 157(11), 1015-1022.
- Wallace, E. R., Segerstrom, S. C., van Horne, C. G., Schmitt, F. A., & Koehl, L. M. (2021). Meta-Analysis of Cognition in Parkinson's Disease Mild Cognitive Impairment and Dementia Progression. *Neuropsychol Rev*.
- Walton, C. C., Shine, J. M., Hall, J. M., O'Callaghan, C., Mowszowski, L., Gilat, M., Szeto, J. Y., Naismith, S. L., & Lewis, S. J. (2015). The major impact of freezing of gait on quality of life in Parkinson's disease. *J Neurol*, 262(1), 108-115.
- Wang, P., Shi, L., Zhao, Q., Hong, Z., & Guo, Q. (2014). Longitudinal changes in clock drawing test (CDT) performance before and after cognitive decline. *PLoS One*, 9(5), e97873.
- Wang, Q., Zhang, Z., Li, L., Wen, H., & Xu, Q. (2014). Assessment of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Clin Intervent Aging*, 9, 275-281.
- Wang, Y. Q., Tang, B. S., Yan, X. X., Chen, Z. H., Xu, Q., Liu, Z. H., Li, K., Wang, K., & Guo, J. F. (2015). A neurophysiological profile in Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia in China. *J Clin Neurosci*, 22(6), 981-985.
- Waterfall, M. L., & Crowe, S. F. (1995). Meta-analytic comparison of the components of visual cognition in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 17(5), 759-772.
- Watson, G. S., Cholerton, B. A., Gross, R. G., Weintraub, D., Zabetian, C. P., Trojanowski, J. Q., Montine, T. J., Siderowf, A., & Leverenz, J. B. (2013). Neuropsychologic assessment in collaborative Parkinson's disease research: a proposal from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Morris K. Udall Centers of Excellence for Parkinson's Disease Research at the University of Pennsylvania and the University of Washington. *Alzheimers Dem*, 9(5), 609-614.
- Weil, R. S., Schrag, A. E., Warren, J. D., Crutch, S. J., Lees, A. J., & Morris, H. R. (2016). Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain*, 139(11), 2827-2843.
- Weintraub, D., Doshi, J., Koka, D., Davatzikos, C., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Wolk, D. A., Moberg, P. J., Xie, S. X., & Clark, C. M. (2011). Neurodegeneration across stages of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 68(12), 1562-1568.
- Wells, G. A., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V. A., Losos, M., & Tugwell, P. (2019). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm (Zuletzt abgerufen am 01.03.2022).
- Yılmaz, N. H., Çalışoğlu, P., Güntekin, B., & Hanoğlu, L. (2020). Correlation between alpha activity and neuropsychometric tests in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 738, 135346.
- Yu, R. L., Wu, R. M., Tai, C. H., Lin, C. H., Cheng, T. W., & Hua, M. S. (2012). Neuropsychological profile in patients with early stage of Parkinson's disease in Taiwan. *Parkinsonism Relat Disord*, 18(10), 1067-1072.

7 Anhang

7.1 Anhangsverzeichnis

7	Anhang	113
7.1	Anhangsverzeichnis	113
7.2	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	114
7.3	Anhang der Methodik.....	115
7.3.1	Suchstrategien für MEDLINE, PsycINFO, Web of Science und CENTRAL.....	115
7.3.2	Volltext-Screeningformular.....	120
7.3.3	Datenextraktionsformular	121
7.3.4	Bias-Beurteilungsformular	126
7.3.5	Herleitung der Gesamtqualität einer Studie.....	128
7.3.6	Skript für RStudio.....	129
7.4	Anhang der Ergebnisse.....	132
7.4.1	Ergänzende Angaben zu den eingesetzten visuo-kognitiven Testverfahren	132
7.4.2	Ergänzende Metaanalyse zur gesamten visuo-kognitiven Domäne	135
7.4.3	Ergänzende Metaanalysen zur visuo-perzeptiven Subdomäne.....	136
7.4.4	Ergänzende Metaanalysen zur visuell-räumlichen Subdomäne	137
7.4.5	Ergänzende Metaanalysen zur visuo-konstruktiven Subdomäne	138
7.4.6	Funnel Plots zu den visuo-kognitiven Subdomänen.....	142

7.2 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Einschlusskriterien gemäß dem PICO-Schema für das Gesamt-Review	29
Tabelle 2: Populationscharakteristika der eingeschlossenen Studien.....	41
Tabelle 3: Bias-Beurteilung der eingeschlossenen Studien.....	50
Tabelle 4: Identifizierte visuo-kognitive Testverfahren mit Angabe ihrer Einsatzhäufigkeit	52
Tabelle 5: Kurze Beschreibung der identifizierten visuo-kognitiven Testverfahren.....	53
Tabelle 6: Ergebnisse der Patient*innen bei allen visuo-kognitiven Testverfahren.....	58
Abbildung 1: Dreikomponenten-Modell der visuo-kognitiven Fähigkeiten.....	18
Abbildung 2: PRISMA-Flussdiagramm zum Einschlussprozess der Studien.....	37
Abbildung 3: Forest Plot zur gesamten visuo-kognitiven Domäne mit Studien aller Qualitäten .	65
Abbildung 4: Funnel Plot zur gesamten visuo-kognitiven Domäne	66
Abbildung 5: Forest Plot zur visuo-perzeptiven Subdomäne mit Studien aller Qualitäten	67
Abbildung 6: Forest Plot zur visuell-räumlichen Subdomäne mit Studien aller Qualitäten	69
Abbildung 7: Forest Plot zu den Copy-Aufgaben mit Studien aller Qualitäten.....	71
Abbildung 8: Forest Plot zu den Command-Aufgaben mit Studien aller Qualitäten.....	74

7.3 Anhang der Methodik

7.3.1 Suchstrategien für MEDLINE, PsycINFO, Web of Science und CENTRAL

MEDLINE via OVID

1. PARKINSON DISEASE/
2. parkinson*.mp.
3. 1 or 2
4. exp Orientation/
5. exp Spatial Behavior/
6. exp Perceptual Disorders/
7. exp Cognition Disorders/
8. exp Cognition/
9. exp Executive Function/
10. Spatial Memory/
11. exp Spatial Learning/
12. exp Depth Perception/
13. exp Form Perception/
14. exp Pattern Recognition, Physiological/
15. Perceptual Distortion/
16. Size Perception/
17. exp Space Perception/
18. exp Visual Perception/
19. Spatial Navigation/
20. exp Cognitive Science/
21. Neuropsychology/
22. exp Neuropsychological Tests/
23. exp Intelligence Tests/
24. Color Perception Tests/
25. Intelligence/
26. cogn*.mp.
27. neuropsych*.mp.
28. visual*.mp.
29. visuo*.mp.
30. spatial.mp.
31. spatio.mp.

32. orientation.mp.
33. percept*.mp.
34. mental rotation.mp.
35. nonverbal.mp.
36. non-verbal.mp.
37. constructive.mp.
38. intelligence.mp.
39. or/4-25
40. or/26-38
41. 39 or 40
42. 3 and 41
43. limit 42 to humans
44. limit 43 to last 10 years

PsycINFO via OVID

1. Parkinson's Disease/
2. Parkinson*.mp.
3. 1 or 2
4. exp cognition/
5. Cognitive Ability/
6. exp Executive Function/
7. Cognitive Impairment/
8. exp Perceptual Distortion/
9. exp Cognitive Science/
10. Cognitive Psychology/
11. Neuropsychology/
12. exp Cognitive Assessment/
13. exp Neuropsychological Assessment/
14. exp Spatial Ability/
15. Spatial Learning/
16. Spatial Memory/
17. exp Spatial Perception/
18. Spatial Imagery/
19. Mental Rotation/
20. exp Cognitive Maps/
21. exp Visual Memory/

22. Visual Attention/
23. Visual Perception/
24. Visual Search/
25. Color Perception/
26. "Pattern Recognition (Cognitive Process)"/
27. Perceptual Discrimination/
28. Visual Discrimination/
29. Figure Ground Discrimination/
30. Pattern Discrimination/
31. "Form and Shape Perception"/
32. Object Recognition/
33. Nonverbal Learning/
34. Intelligence/
35. exp Intelligence Measures/
36. cogn*.mp.
37. neuropsych*.mp.
38. visual*.mp.
39. visuo*.mp.
40. spatial.mp.
41. spatio.mp.
42. orientation.mp.
43. percept*.mp.
44. mental rotation.mp.
45. nonverbal.mp.
46. non-verbal.mp.
47. constructive.mp.
48. intelligence.mp.
49. or/4-35
50. or/36-48
51. 49 or 50
52. 3 and 51
53. limit 52 to human
54. limit 53 to last 10 years

Web of Science

1. **TOPIC:** (parkinson*)
Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years

Anhang

2. **TOPIC:** (cogn*)
Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years
3. **TOPIC:** (neuropsych*)
Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years
4. **TOPIC:** (visual*)
Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years
5. **TOPIC:** (visuo*)
Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years
6. **TOPIC:** (spatial)
Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years
7. **TOPIC:** (spatio)
Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years
8. **TOPIC:** (orientation)
Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years
9. **TOPIC:** (percept*)
Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years
10. **TOPIC:** ("mental rotation")
Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years
11. **TOPIC:** (nonverbal)
Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years
12. **TOPIC:** (non-verbal)
Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years
13. **TOPIC:** (constructive)
Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years
14. **TOPIC:** (intelligence)
Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years
15. #14 OR #13 OR #12 OR #11 OR #10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR
#4 OR #3 OR #2
Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years
16. #1 AND #15
Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years
17. #16
Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=2008-2018
18. (#17) AND **DOCUMENT TYPES:** (Article)
Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=2008-2018

CENTRAL

- #1 PARKINSON DISEASE/
- #2 parkinson*.mp.
- #3 1 or 2
- #4 exp Orientation/
- #5 exp Spatial Behavior/
- #6 exp Perceptual Disorders/
- #7 exp Cognition Disorders/
- #8 exp Cognition/
- #9 exp Executive Function/
- #10 Spatial Memory/
- #11 exp Spatial Learning/
- #12 exp Depth Perception/
- #13 exp Form Perception/
- #14 exp Pattern Recognition, Physiological/
- #15 Perceptual Distortion/
- #16 Size Perception/
- #17 exp Space Perception/
- #18 exp Visual Perception/
- #19 Spatial Navigation/
- #20 exp Cognitive Science/
- #21 Neuropsychology/
- #22 exp Neuropsychological Tests/
- #23 exp Intelligence Tests/
- #24 Color Perception Tests/
- #25 Intelligence/
- #26 cogn*.mp.
- #27 neuropsych*.mp.
- #28 visual*.mp.
- #29 visuo*.mp.
- #30 spatial.mp.
- #31 spatio.mp.
- #32 orientation.mp.
- #33 percept*.mp.
- #34 mental rotation.mp.
- #35 nonverbal.mp.

- #36 non-verbal.mp.
 #37 constructive.mp.
 #38 intelligence.mp.
 #39 or/4-25
 #40 or/26-38
 #41 39 or 40
 #42 3 and 41
 limit 42 to humans

7.3.2 Volltext-Screeningformular

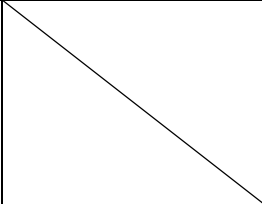
Inclusion		Inclusion criteria met?		Exclusion reason
		Yes	No	<i>If inclusion criterion is <u>not</u> met...</i>
Full text	Full text available?	☐	☐	Full text not available
Language	English or German?	☐	☐	Wrong language
Publication Type	Empirical human study (all study designs)?	☐	☐	Wrong publication type e.g. meta-analysis review, comment, animal study
Journal	Peer-reviewed journal? Check using UlrichsWeb (http://ulrichsweb.serialssolutions.com/)	☐	☐	Not a peer-reviewed journal
Population	Patients with <u>idiopathic</u> Parkinson's Disease?	☐	☐	Wrong target population
	Sample size ≥ 50 patients with PD?	☐	☐	Too small sample size
	PD diagnosis according to UK Brain Bank Criteria?	☐	☐	No confirmed PD-diagnosis
Outcome	Visuo-cognitive measure (test or sub-scale)?	☐	☐	No visuo-cognitive measure
	Measure of global cognitive status? e.g. MoCA, MMST	☐	☐	No global cognitive measure

7.3.3 Datenextraktionsformular

Study ID	Date Form Completed	Data extractor

I. General Study Information & Study Characteristics			
Author(s)			Publication Year
Study Title			
Journal			
Study language	☐ English ☐ German		
Study Design	<u>Experimental Designs</u> ☐ Randomized Controlled Trial (RCT) ☐ Non-Randomized Trial ☐ Other design (<i>specify</i>): <u>Observational Designs</u> ☐ Case-Control Study ☐ Cross-sectional Study ☐ Cohort Study ☐ Other design (<i>specify</i>):		

III. Results				
Group characteristics				
Group description	☐ PD – NC	☐ PD – MCI	☐ PD-D	☐ Healthy
Group size	$n =$	$n =$	$n =$	$n =$
Sex ratio ☐ n.a.	$\text{♀ \%} = \quad n =$ $\text{♂ \%} = \quad n =$	$\text{♀ \%} = \quad n =$ $\text{♂ \%} = \quad n =$	$\text{♀ \%} = \quad n =$ $\text{♂ \%} = \quad n =$	$\text{♀ \%} = \quad n =$ $\text{♂ \%} = \quad n =$
Age ☐ n.a.	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$
Education (specify unit) _____ _____ ☐ n.a.	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$
Disease severity ☐ n.a. ☐ Hoehn & Yahr	$n =$ $Median =$ $Range =$	$n =$ $Median =$ $Range =$	$n =$ $Median =$ $Range =$	
☐ UPDRS-III ☐ other 	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	

Duration of disease (specify unit) _____ ☐ n.a.	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	
If mean (M) or standard deviation (SD) are not available, extract • Standard error (SE) • Confidence Intervals (CI) • t-value				

Outcomes and Results				
1. Global Cognition – Tests				
☐ MoCA (Montreal Cognitive Assessment) = 0 ☐ PANDA (Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment) = 5 ☐ MMSE (Mini Mental Status Examination) = 1 ☐ DRS (Mattis Dementia Rating Scale) = 6 ☐ SCOPA-Cog (SCAlas for Outcomes in PARKinson's disease-COGnition) = 2 ☐ BLS-D (Blessed Dementia Rating Scale) = 7 ☐ ACE-R (Addenbrooke's Cognitive Examination) = 3 ☐ 3MS (The Modified Mini-Mental State) = 8 ☐ CAMCOG (Cambridge Cognition Examination) = 4 ☐ CDR (Clinical Dementia Rating Scale) = 9 ☐ Other: _____ = 10				
Global Cognition – Results (report mean/median & standard deviation/dispersion measure)				
	PD – NC	PD – MCI	PD-D	Healthy
1) Global Cognition _____	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$
2) Global Cognition _____	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$
3) Global Cognition _____	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$
4) Global Cognition _____	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$
2. Visuo-cognitive abilities				
2.1 Visuo-perceptual abilities – Tests				
☐ BFRT (Benton Facial Recognition Test) = 0 ☐ BVDT (Benton Visual Form Discrimination Test) = 1 ☐ BVMT-R – <u>Recognition Trial</u> (Brief Visuospatial Memory Test-Revised) = 2 ☐ CANTAB – Pattern Recognition Memory (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) = 3 ☐ Fragmented Letters = 4 ☐ ROCF – <u>Recognition</u> (Rey–Osterrieth Complex Figure) = 5 ☐ WAIS-III – Symbol Search (Wechsler Adult Intelligence Scale) = 6 ☐ WMS-III– Visual Reproduction – <u>Recognition</u> (Wechsler Memory Scale-III) = 7 ☐ Other: _____ = 8				
Visuo-perceptual abilities – Results				

	PD – NC	PD – MCI	PD-D	Healthy
1) VP _____	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$
2) VP _____	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$
3) VP _____	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$
4) VP _____	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$
5) VP _____	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$
2.2 Visuo-spatial abilities				
☐ CANTAB – Spatial Recognition Memory (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) = 0 ☐ Corsi Block Tapping Test – forward = 1 ☐ Corsi Block Tapping Test – backward = 2 ☐ Hooper Visual Organization Test = 3 ☐ JLOT (Benton Judgement Orientation Line) = 4 ☐ JLOT- short version (Benton Judgement Orientation Line) = 5 ☐ LPS, Subtest 7 “Spatial Rotation” (Leistungsprüfsystem) = 6 ☐ LPS, Subtest 9 “Spatial Imagination” (Leistungsprüfsystem) = 7 ☐ PANDA, Subtest “Spatial Imagery” (Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment) = 8 ☐ SCOPA-COG – Visuo-Spatial Subscale = 9 ☐ Other: _____ = 10				
Visuo-spatial abilities – Results				
	PD – NC	PD – MCI	PD-D	Healthy
1) VS _____	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$
2) VS _____	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$
3) VS _____	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$

4) VS _____	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$
5) VS _____	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$

2.3.1 Visuo-constructive abilities: Copy

☐ CAMCOG – Praxis Subscale (Copy Figures) (Cambridge Cognition Examination) = 0

☐ CERAD – Copy Figures (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) = 1

☐ CDT – Goodglass & Kaplan (1983) – Copy Clock (Clock Drawing Test) = 2

☐ CLOX2 – Clock Copying = 3

☐ DRS-2 Construction Subscale – Copy Figures (Mattis Dementia Rating Scale) = 4

☐ MoCA subtest – Cube copying (Montreal Cognitive Assessment) = 5

☐ MMSE subtest – Copy Pentagons = 6

☐ ROCF – Copy (Rey–Osterrieth Complex Figure) = 7

☐ WAIS-III – Mosaic Test (Wechsler Adult Intelligence Scale) = 8

☐ Other: _____ = 9

Visuo-constructive abilities: Copy – Results

	PD – NC	PD – MCI	PD-D	Healthy
1) VC-Cop _____	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$
2) VC-Cop _____	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$
3) VC-Cop _____	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$
4) VC-Cop _____	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$
5) VC-Cop _____	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$

2.3.2 Visuo-constructive abilities: Command

☐ BVMT-R – Immediate Recall/Draw Figures (Brief Visuospatial Memory Test-Revised) = 0

☐ BVMT-R – Delayed Recall/Draw Figures (Brief Visuospatial Memory Test-Revised) = 1

☐ CERAD – Delayed Recall/Draw Figures (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) = 2

☐ CDT – ACE-R subscale (Clock Drawing Test) = 3

☐ CDT – CERAD Finnish Version (Clock Drawing Test) = 4

☐ CDT – DRS-2 subscale (Clock Drawing Test) = 5

☐ CDT – Freedman (1994) – Free-Drawn Condition (Clock Drawing Test) = 6 ☐ CDT – Freedman (1994) – Predrawn Condition (Clock Drawing Test) = 7 ☐ CDT – Freedman (1994) – Examiner Drawn Condition (Clock Drawing Test) = 8 ☐ CDT – Guo et al. (2008) (Clock Drawing Test) = 9 ☐ CDT – Goodglass & Kaplan (1983) (Clock Drawing Test) = 10 ☐ CDT – Manos & Wu (1994) /Manos (1999) (Clock Drawing Test) = 11 ☐ CDT – Sunderland (1989) (Clock Drawing Test) = 12 ☐ CDT – Rouleau et al. (1992) (Clock Drawing Test) = 13 ☐ CLOX1 – Clock Drawing = 14 ☐ ROCF – <u>Short/Immediate Recall</u> (Rey–Osterrieth Complex Figure) = 15 ☐ ROCF – <u>Long/Delayed Recall</u> (Rey–Osterrieth Complex Figure) = 16 ☐ WMS-III– Visual Reproduction – <u>Immediate Recall/Draw Figures</u> (Wechsler Memory Scale-III) = 17 ☐ WMS-III– Visual Reproduction – <u>Delayed Recall/Draw Figures</u> (Wechsler Memory Scale-III) = 18 ☐ Other: _____ = 19				
Visuo-constructive abilities: Command				
	PD – NC	PD – MCI	PD-D	Healthy
1) VC-Com _____	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$
2) VC-Com _____	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$
3) VC-Com _____	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$
4) VC-Com _____	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$
5) VC-Com _____	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$	$n =$ $M =$ $SD =$

7.3.4 Bias-Beurteilungsformular

basierend auf:

Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for Case Control Studies (Wells et al., 2019)

Down's and Black's Checklist for the Assessment of the Methodological Quality both of Randomised and Non-Randomised Studies of Health Care Interventions (Downs et al., 1998)

ROBINS-I: A Tool for Assessing Risk of Bias in Non-Randomised Studies of Interventions (Sterne et al., 2016)

Sample Selection		
Is the definition of group 1 adequate? ☐ PD-NC ☐ PD-MCI ☐ PD-D ☐ HC		
a)	Yes, with objective and elaborated Level II diagnostic (including cognitive characterization according to MDS criteria: <i>Litvan et al. (2012) for PD-MCI, Emre et al. (2007) for PD-D or other criteria</i>)	1
b)	No, without objective and elaborated Level II diagnostic (without cognitive characterization according to MDS criteria or other criteria)	0
c)	No description/unable to determine	0
Representativeness of group 1		
a)	Consecutive or obviously representative series of cases (all eligible patients in a defined hospital, clinic or group of hospitals)	1
b)	Potential for selection biases or not stated	0
c)	No description/unable to determine	0
Is the definition of group 2 adequate? ☐ PD-NC ☐ PD-MCI ☐ PD-D ☐ HC		
a)	Yes, with objective and elaborated Level II diagnostic (including cognitive characterization according to MDS criteria: <i>Litvan et al. (2012) for PD-MCI, Emre et al. (2007) for PD-D or other criteria</i>)	1
b)	No, without objective and elaborated Level II diagnostic (without cognitive characterization according to MDS criteria or other criteria)	0
c)	No description/unable to determine	0
Representativeness of group 2		
a)	Consecutive or obviously representative series of cases (all eligible patients in a defined hospital, clinic or group of hospitals)	1
b)	Potential for selection biases or not stated	0
c)	No description/unable to determine	0
Total Score: Risk of Sample Selection- Bias		/4
Comparability of groups		
Comparability of group 1 and group 2 based on baseline differences		
a)	No significant baseline differences between groups in age, education	1
b)	Significant baseline differences between groups in age, education	0
c)	No description/unable to determine	0
Same method of data ascertainment for group 1 and group 2		

Were data collected using the same procedures?		
a)	Yes	1
b)	No	0
c)	No description/unable to determine	0
Total Score: Risk of Comparability- Bias		/2
Reporting		
Are the characteristics of the participants included in the study clearly described?		
a)	Yes <i>Inclusion and/or exclusion criteria</i>	1
b)	No	0
c)	No description/unable to determine	0
Were there any drop-outs?		
a)	No	1
b)	Yes	0
c)	Unable to determine	0
If yes, were drop-out rates reported with reasons?		
a)	Yes	1
b)	No	0
c)	Unable to determine	0
Were outcome data available for all, or nearly all, participants?		
a)	Yes <i>Availability of data from 95 % (or possibly 90 %) of the participants</i>	1
b)	No	0
c)	No description/unable to determine	0
Are the main outcomes to be measured clearly described in the Introduction or Methods section?		
a)	Yes	1
b)	No	0
c)	No description/unable to determine	0
Total Score: Risk of Reporting- Bias		/4

	Low Risk of Bias High Study Quality	Medium Risk of Bias Fair Study Quality	High Risk of Bias Poor Study Quality
Sample Selection	3 or 4 points ☐	2 points ☐	0 or 1 points ☐
Comparability	2 points ☐	1 point ☐	0 points ☐
Reporting	3 or 4 points ☐	2 points ☐	0 or 1 points ☐

7.3.5 Herleitung der Gesamtqualität einer Studie

Die Gesamtqualität einer Studie wurde als hoch eingestuft, wenn (1) die Qualitätsart „Darstellung der Methodik und der Ergebnisse“ unabhängig von der Bewertung der beiden anderen Qualitätsarten als gering eingestuft wurde oder (2) die Qualitätsart „Darstellung der Methodik und der Ergebnisse“ als mittel und eine andere Qualitätsart als gering eingestuft wurde.

Das Gesamtqualität einer Studie wurde als mittel eingestuft, wenn (1) zwei Qualitätsarten als mittel und eine als hoch eingestuft wurden, (2) zwei Qualitätsarten als mittel und die Qualitätsarten „Auswahl der Stichprobe“ oder „Vergleichbarkeit der Gruppen“ als gering eingestuft wurden, (3) die Qualitätsart „Darstellung der Methodik und der Ergebnisse“ als hoch und die beiden anderen als gering eingestuft wurden, (4) die Qualitätsart „Darstellung der Methodik und der Ergebnisse“ als hoch sowie eine weitere Qualitätsart als mittel und die andere Qualitätsart als gering eingestuft wurde oder (5) alle Qualitätsarten als mittel eingestuft wurden.

Das Gesamtrisiko einer Verzerrung wurde als gering eingestuft, wenn (1) die Qualitätsart „Darstellung der Methodik und der Ergebnisse“ als hoch und eine zweite Qualitätsart unabhängig von der Bewertung der dritten Qualitätsart als hoch eingestuft wurde oder (2) alle Qualitätsarten als risikoarm eingestuft wurden.

Gesamtqualität der Studie	Auswahl der Stichprobe	Vergleichbarkeit der Gruppen	Darstellung der Methodik und der Ergebnisse
GERING 			
MITTEL 			

HOCH 			

7.3.6 Skript für RStudio

Im nachfolgenden Skript werden die Rechenschritte bei RStudio stark gekürzt präsentiert. Für die ausführliche Version des Skripts mitsamt des Outputs kann der Autor unter lukas@boosfeld.de kontaktiert werden.

```
# Visuo-cognitive impairment in patients with Parkinson's disease
# Comparison 1: PD-MCI vs. PD-D

# Preparation:
# load relevant packages
library(meta)
install.packages("metacont")
library (metacont)

#####
##### ANALYSES OF ALL STUDIES #####
#####

##### TOTAL MODEL #####

# load data
library(readxl)
mtotal <- read_excel("C:/Users/Admin/Dropbox/Laibach-Projekt/Projekt Visuokonstruktion/Meta-Analyse
aktuell/Daten/Alle Studien/All Subdomains_PD-MCI vs PD-D.xlsx")

# create model
mtotal <- metacont(n.e, mean.e, sd.e, n.c, mean.c, sd.c, data = dall, studlab = study,
                  sm = "SMD", title = "Comparison PD-MCI vs. PD-D, outcome: all four domains", outclab =
"improvement all domains",
                  label.e = "PD-MCI", label.c = "PD-D", byvar = domain)
mtotal
```

Anhang

```
# generate a forest plot

forest(mttotal, layout = "RevMan5")

# generate a funnel plot
funnel(mttotal)

### Egger's test for hereogeneity, however, only possible in analysis without subgroups
metabias(mttotal, method = "linreg")

##### Visuo-Construction: Copy #####

# Read data set: Comparison PD-MCI vs. PD-D, Outcome: Visuo-constructive:Copy abilities

library(readxl)
d1 <- read_excel("C:/Users/Admin/Desktop/Visuo-Constructive Copy_PD-MCI vs PD-D.xlsx")

# create model 1, a random and a fixed effect meta-analysis

m1 <- metacont(n.e, mean.e, sd.e, n.c, mean.c, sd.c, data = d1, studlab = study,
              sm = "SMD", title = "Comparison PD-MCI vs. PD-D, outcome: visuo-constructive copy tasks",
              outclab = "Copy task",
              label.e = "PD-MCI", label.c = "PD-D", byvar = test)
m1

# generate a forest plot for model 1
forest(m1, layout = "RevMan5")

# generate a funnel plot
funnel(m1)

### Egger's test for hereogeneity, however, only possible in analysis without subgroups
metabias(m1, method = "linreg")

##### Visuo-Construction:Command #####

# load data
library(readxl)
dcommand <- read_excel("C:/Users/Admin/Dropbox/Laibach-Projekt/Projekt Visuokonstruktion/Meta-
Analyse aktuell/Daten/Alle Studien/Visuo-Constructive Command_PD-MCI vs PD-D.xlsx")

# create model
mcommand <- metacont(n.e, mean.e, sd.e, n.c, mean.c, sd.c, data = dcommand, studlab = study,
                    sm = "SMD", title = "Comparison PD-MCI vs. PD-D, outcome: Visuo-construction:Command",
                    outclab = "improvement all domains",
                    label.e = "PD-MCI", label.c = "PD-D", byvar = test)
mcommand

# generate a forest plot

forest(mcommand, layout = "RevMan5")
```

Anhang

```
# generate a funnel plot
funnel(mcommand)

### Egger's test for hereogeneity, however, only possible in analysis without subgroups
metabias(mcommand, method = "linreg")

##### Visuo-perception #####

# load data
dperc <- read_excel("C:/Users/Admin/Dropbox/Laibach-Projekt/Projekt Visuokonstruktion/Meta-Analyse
aktuell/Daten/Alle Studien/Visuo-Perceptual_PD-MCI vs PD-D.xlsx")

# create model
mperc <- metacont(n.e, mean.e, sd.e, n.c, mean.c, sd.c, data = dperc, studlab = study,
                 sm = "SMD", title = "Comparison PD-MCI vs. PD-D, outcome: Visuo-perception", outclab =
"improvement all domains",
                 label.e = "PD-MCI", label.c = "PD-D", byvar = test)
mperc

# generate a forest plot
forest(mperc, layout = "RevMan5")

# generate a funnel plot
funnel(mperc)

### Egger's test for hereogeneity, however, only possible in analysis without subgroups
metabias(mperc, method = "linreg")

##### Visuo-spatial abilities #####

# load data
dspatial <- read_excel("C:/Users/Admin/Dropbox/Laibach-Projekt/Projekt Visuokonstruktion/Meta-
Analyse aktuell/Daten/Alle Studien/Visuo-Spatial_PD-MCI vs PD-D.xlsx")

# create model
mspatial <- metacont(n.e, mean.e, sd.e, n.c, mean.c, sd.c, data = dspatial, studlab = study,
                    sm = "SMD", title = "Comparison PD-MCI vs. PD-D, outcome: Visuo-spatial", outclab =
"improvement all domains",
                    label.e = "PD-MCI", label.c = "PD-D", byvar = test)
mspatial

# generate a forest plot
forest(mspatial, layout = "RevMan5")

# generate a funnel plot
funnel(mspatial)

### Egger's test for hereogeneity, however, only possible in analysis without subgroups
metabias(mspatial, method = "linreg")
```

7.4 Anhang der Ergebnisse

7.4.1 Ergänzende Angaben zu den eingesetzten visuo-kognitiven Testverfahren

	Visuo-kognitives Testverfahren	Beschreibung	Quellen
Visuo-perzeptive Testverfahren	Rey-Osterrieth-Complex-Figure (ROCF) – Recognition	Beim ROCF muss eine komplexe und abstrakte geometrische Figur zunächst kopiert (Copy) und anschließend mit einer Zeitverzögerung von 3 und/oder 30 Minuten aus dem Gedächtnis aufgezeichnet werden (Immediate und Delayed Recall) und/oder als Ganzes oder in Teilen aus ähnlichen Figuren wiedererkannt (Recognition) werden. Im originalen quantitativen Auswertungssystem von Osterrieth (1944) wird die Figur in 18 zu beurteilende Strukturen eingeteilt, sodass in allen Aufgabenteilen jeweils maximal 18 Punkte erreichbar sind. Das Boston Qualitative Scoring System (BQSS) von Stern et al. (1994) ist ein bekanntes alternatives Auswertungssystem in dem auch die Art der Fehler und das Vorgehen der Proband*innen beurteilt werden kann.	(Osterrieth, 1944) (R. A. Stern et al., 1994)
	Benton Visual Form Discrimination Test (BVDT)	Der BVDT hat eine Maximalpunktzahl von 32 Punkten und besteht aus 16 Items. Pro Item muss ein Muster, das aus zwei großen und einer kleinen geometrischen Figur besteht, in vier weiteren dargebotenen Mustern, von denen sich drei subtil vom gesuchten Muster unterscheiden, wiedererkannt werden.	(Benton et al., 1994)
	Figural Memory Test (FMT) – Figure Learning & Figure Recognition	Der genaue Ablauf dieses Testverfahrens war nicht ermittelbar.	–
	Wechsler Memory Scale III (WMS III) – Subtest Visual Reproduction – Recognition	Bei der Teilaufgabe Recognition des Subtests Visual Reproduction der WMS III müssen 5 Muster, die zuvor präsentiert und aus dem Gedächtnis nachgezeichnet werden mussten (siehe WMS-III – Subtest Visual Reproduction – Reproduction I & II), aus jeweils sechs präsentierten Mustern erkannt werden.	(Tulsky et al., 2003)
	Visual Object and Space Perception Battery (VOSP) – Subtest Fragmented Letters	Die VOSP ist eine visuo-perzeptive Testbatterie. Im Subtest Fragmented Letters müssen 20 Buchstaben, von denen nur Anteile abgedruckt wurden, erkannt und benannt werden. Insgesamt sind 20 Punkte erreichbar.	(Strauss et al., 2006d)
	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) – Subtest Pattern Recognition Memory	Die Testbatterie CANTAB wird am Computer durchgeführt. Im Subtest Pattern Recognition Memory werden zunächst 12 farbige Muster für jeweils drei Sekunden hintereinander auf dem Bildschirm gezeigt. Im Anschluss werden 12 mal jeweils zwei farbige Muster auf dem Bildschirm gezeigt, von denen nur eines in der ersten Testphase gezeigt wurde. Die Muster werden dabei in umgekehrter Reihenfolge präsentiert. Es muss jeweils das bekannte Muster identifiziert werden, in zwei Durchläufen sind 24 Punkte erreichbar.	(Strauss et al., 2006b)
Visuell-räumliche Testverfahren	Bentons Judgement of Line Orientation Test (JLOT) verschiedene Versionen	Aus mehreren unterschiedlich ausgerichteten Linien muss die Linie identifiziert werden, die eine parallele Ausrichtung zu einer einzelnen Linie hat, die daneben präsentiert wird. In der ursprünglichen Version können bei 30 Items maximal 30 Punkte erreicht werden, es gibt jedoch auch verschiedene Kurzversionen mit 10 bis 20 Items und entsprechenden Punktzahlen.	(Benton et al., 1978)
	Corsi Block Tapping Test (CBTT) – forward	Auf einem Brett, Papier oder einem Bildschirm werden Blöcke bzw. Vierecke präsentiert und von dem oder der Untersuchenden bzw. automatisch in einer bestimmten Reihenfolge angeklickt. Die getestete Person muss die Reihenfolge der angeklickten Blöcke anschließend wiedergeben und fängt beim ersten angeklickten Block an. Je nach räumlicher Beziehung der Blöcke zueinander und der Menge der in richtiger Reihenfolge anzuklickenden Blöcke sind verschiedene Schwierigkeitsstufen möglich.	(Berch et al., 1998)
	Hooper Visual Organization Test (HVOT)	Der HVOT besteht aus 30 Items. Jedes Item stellt ein bekanntes Objekt dar, beispielsweise einen Hund oder eine Kerze, das jedoch in mehrere Stücke zerteilt wurde, die räumlich versetzt präsentiert werden. Die richtige Bezeichnung für das Objekt muss genannt werden, insgesamt können 30 Punkte erreicht werden.	(Strauss et al., 2006d)

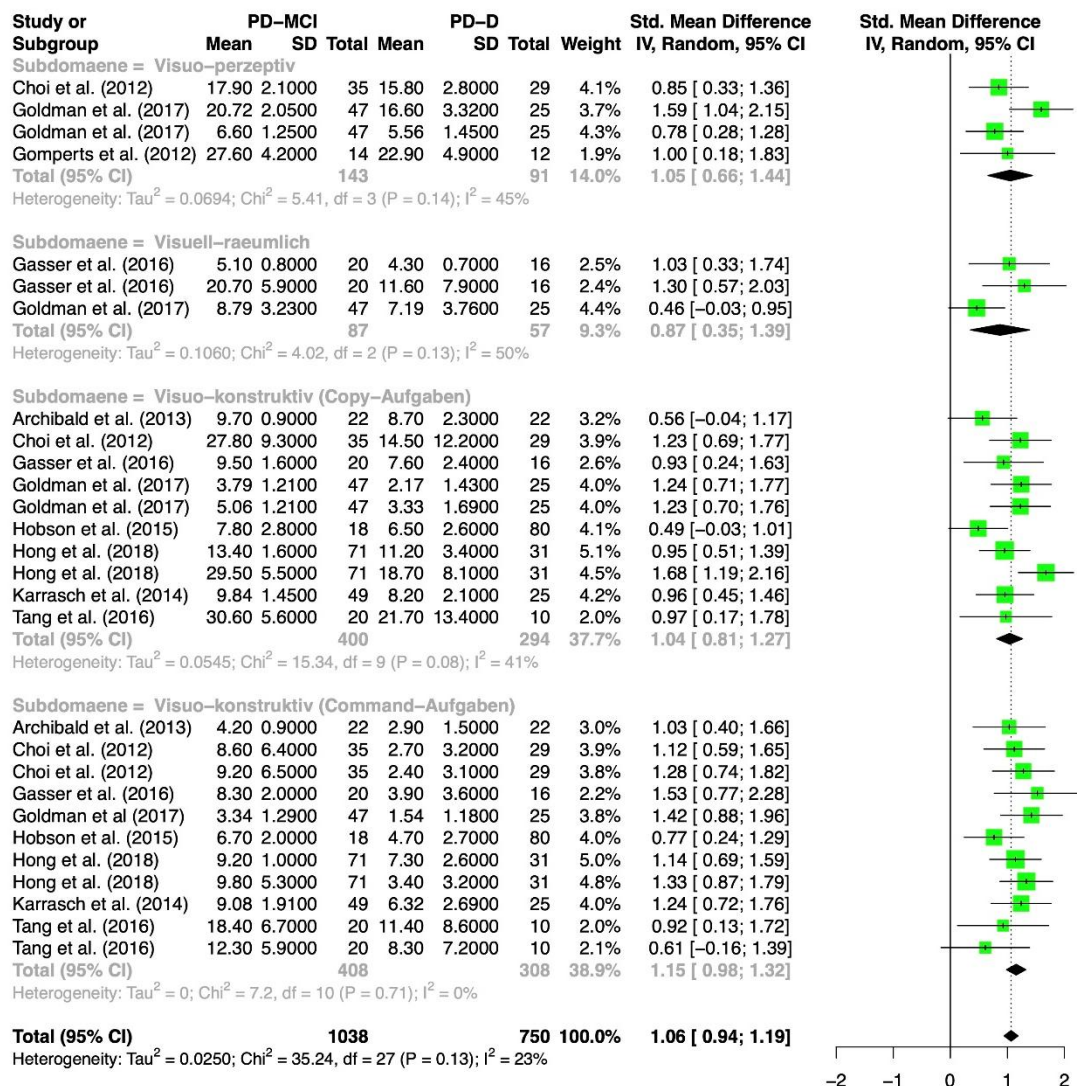
Visuo-kognitives Testverfahren	Beschreibung	Quellen
Leistungsprüfsystem (LPS) – Subtest 7, Spatial Rotation Subtest 9, Spatial Imagination	Das LPS ist eine kognitive Testbatterie zur Erfassung von verbaler und nonverbaler Intelligenz. Im Subtest 7 „Spatial Rotation“ müssen rotierte und spiegelverkehrte Buchstaben beziehungsweise Zahlen in einer Zeile mit jeweils 5 Symbolen markiert werden. Pro Zeile ist nur ein Buchstabe beziehungsweise eine Zahl spiegelverkehrt, die übrigen vier Symbole sind lediglich rotiert. Im Subtest 9 „Spatial Imagination“ werden verschiedene dreidimensionale geometrische Figuren aus einer Perspektive präsentiert und die Gesamtzahl der Flächen der Figur muss angegeben werden.	(Sturm et al., 1993)
Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA) – Subtest „Spatial Imagery“	Beim Subtest Spatial Imagery werden Dreiecke mit Mustern aus zwei bis drei Punkten präsentiert, die mental gespiegelt werden müssen, sodass ein Quadrat mit entsprechendem Muster entsteht. Aus insgesamt vier präsentierten Quadraten muss das Quadrat mit dem richtigen Punktmuster identifiziert werden.	(Kalbe et al., 2008)
Rey-Osterrieth-Complex-Figure (ROCF) – Copy	Beim ROCF muss eine komplexe und abstrakte geometrische Figur zunächst kopiert (Copy) und anschließend mit einer Zeitverzögerung von 3 und/oder 30 Minuten aus dem Gedächtnis aufgezeichnet werden (Immediate und Delayed Recall). Für weitere Informationen siehe bei ROCF – Recognition.	(Osterrieth, 1944) (R. A. Stern et al., 1994)
Mini Mental State Test (MMST) – Subtest Copy Pentagons	Im Subtest Copy Pentagons des MMST werden zwei an einer Ecke überlappende Fünfecke präsentiert und müssen kopiert werden. Während in der Originalversion von Folstein et al. (1975) lediglich 1 Punkt erreichbar ist und dieser lediglich vergeben wird, wenn beide Fünfecke überlappen und mit jeweils 5 Ecken dargestellt werden, werden in der 6-Punkt-Version von Bourke et al. (1995) auch Punkte für Teilaspekte der Zeichnung vergeben.	(Folstein et al., 1975) (Bourke et al., 1995)
Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) – Subtest Copy Figures	Im Subtest Copy Figures der für Patient*innen mit Alzheimer entwickelten CERAD-Testbatterie müssen vier geometrische Figuren zunehmender Komplexität kopiert werden. Die Figuren sind ein Kreis, eine Raute, überlappende Rechtecke und ein dreidimensionaler Würfel. Maximal 11 Punkte sind erreichbar, für komplexere Figuren gibt es mehr Punkte als für einfache.	(Morris et al., 1989)
Dementia Rating Scale 2 (DRS-2) – Construction Subscale	Die Construction Subscale der DRS-2 besteht aus 6 Items, die maximal erreichbare Punktzahl liegt bei 6 Punkten. Insgesamt 5 geometrische Figuren unterschiedlicher Komplexität müssen kopiert werden, es handelt sich um eine horizontale Linie, einen Kreis, ein Dreieck, ein Dreieck und ein Kreis und ein Kreis in einem Dreieck. Das sechste Item besteht aus dem Schreiben des eigenen Namens und ist keine Copy-Aufgabe.	(Strauss et al., 2006a)
Constructional Praxis	Der genaue Ablauf dieses Testverfahrens war nicht ermittelbar.	–
Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG) – Praxis Subscale	Der CAMCOG ist eine Testbatterie, die auf dem MMST basiert. In der Praxis Subscale müssen einerseits Figuren kopiert werden, nämlich ein Fünfeck, eine Spirale, ein dreidimensionales Haus und eine Uhr. Dabei sind 6 Punkte erreichbar. Andererseits müssen Handlungen nach Aufforderung durchgeführt werden. Die Handlungen sind ein Blatt in einen Umschlag stecken, Winken und mit den Fingern die Bewegungen beim Schneiden mit einer Schere und beim Zähneputzen nachzuahmen. Dabei sind ebenfalls 6 Punkte erreichbar.	(Huppert et al., 1996)
Copy Clock Verschiedene Versionen	Bei Copy Clock Aufgaben muss von den Proband*innen eine Uhr kopiert werden. Es existieren verschiedene Versionen mit unterschiedlichen Maximalpunktzahlen und Zeigerstellungen. Die im Rahmen dieser Arbeit identifizierten Versionen sind: - CLOX2 – Clock Copying (Maximal 15 Punkte, Zeigerstellung 1:45) - Goodglass & Kaplan (1983) – Copy Clock - PD-Cognitive Rating Scale (PD-CRS) – Subtest Copy Clock (Maximal 10 Punkte, Zeigerstellung 10:25).	Royall et al., 1998) (Goodglass et al., 1983) (Pagonabarraga et al., 2008)
Massachusetts General Hospital of Boston – Copy Figures	Der genaue Ablauf dieses Testverfahrens war nicht ermittelbar.	–

Visuo-kognitives Testverfahren	Beschreibung	Quellen
Copy Designing	Der genaue Ablauf dieses Testverfahrens war nicht ermittelbar.	–
Block Design	Block Design Aufgaben sind häufig Subtests von Intelligenztests. Die Aufgabe besteht darin, mehrere präsentierte zweidimensionale und zweifarbige Muster von unterschiedlicher Komplexizität aus mehreren mit Teilen dieser Muster bedruckten Blöcken manuell zusammenzusetzen beziehungsweise zu kopieren. Es existieren zahlreiche ähnliche Versionen des Testverfahrens. Im Rahmen dieser Arbeit identifiziert wurde die Version des Wechsler Intelligence Scale for Children – Revised (WISC-R), bei dem maximal 62 Punkte erreichbar sind, und die Version des Wechsler Adult Intelligence Scale – III (WAIS-III).	–
Clock Drawing Test (CDT) verschiedene Versionen	Beim CDT muss eine Uhr auf Aufforderung gezeichnet werden. Dabei gibt es viele verschiedene Testverfahren, die sich maßgeblich in drei Punkten unterscheiden. Erstens kann die Uhrzeit, also die erforderliche Stellung der Zeiger, verschieden sein. Am häufigsten ist die Uhrzeit „10 nach 11“. Zweitens ist die Uhr in den verschiedenen Testverfahren bereits mehr oder weniger vorgezeichnet, sodass beispielsweise entweder nur noch die Stunden- und Minutenzeiger eingetragen werden müssen oder die gesamte Uhr inklusive Kreis und Ziffern gezeichnet werden muss. Am häufigsten ist ein vorgedruckter leerer Kreis, in den die Ziffern und Zeiger eingetragen werden müssen. Der dritte große Unterschied liegt in der Bewertungsweise, da bei einigen Verfahren nicht nur eine quantitative, sondern auch qualitative Bewertung der gezeichneten Uhren vorgenommen werden kann. Ein weiterer Unterschied in der Bewertungsweise ist die erreichbare Punktzahl. Die im Rahmen dieser Arbeit identifizierten Versionen sind: - Goodglass & Kaplan 1983 (Maximal 12 Punkte, in 4 vorgezeichnete Uhren müssen 4 Uhrzeiten bzw. 8 Zeiger eingetragen werden) - Sunderland et al. 1989 (Maximal 10 Punkte, 5 Punkte für das Zeichnen der Uhr mit Kreis und Ziffern und 5 Punkte für die Uhrzeit 2:45) - Shulman et al. 1993 (Maximal 5 Punkte, in einen vorgezeichneten Kreis müssen alle Ziffern und die Uhrzeit 11:10 eingetragen werden) - Manos & Wu 1994 (Maximal 10 Punkte, in einen vorgezeichneten Kreis müssen alle Ziffern und die korrekte Stellung der beiden Zeiger eingetragen werden) - Rouleau et al. 1992 (Maximal 10 Punkte, die Uhr muss vollständig gezeichnet werden mit der Uhrzeit 11:10, dabei 4 Punkte für die Zeiger, 4 Punkte für die Ziffern und 2 Punkte für den Kreis) - Freedman et al. 1994 (Maximal 61 Punkte, sehr komplexes Scoringssystem, bei einer Uhr muss alles selber vorgegeben und als dritte Aufgabe müssen bei drei komplett vorgezeichnete Uhren noch Ziffernblätter eingetragen werden) - Guo et al. 2008 (Maximal 30 Punkte, 4 Punkte für das korrekte Einzeichnen der Ziffern 2, 3, 6 und 9 und 26 Punkte für 13 weitere Items bei der Bewertung der Uhr und der Zifferstellung) - PD-CRS Subtest Clock Draw (Maximal 10 Punkte, es muss eine vollständige Uhr mit der Uhrzeit 10:25 gezeichnet werden) - ACE-R Subscale Clock Draw (Maximal 5 Punkte, es muss eine vollständige Uhr mit der Uhrzeit 05:10 gezeichnet werden, dabei 1 Punkt für den Kreis, 2 für die Ziffern und 2 für die Zeiger)	(Shulman, 2000) (Goodglass et al., 1983) (Sunderland et al., 1989) (Shulman et al., 1993) (Manos et al., 1994) (Rouleau et al., 1992) (Freedman et al., 1994) (Guo et al., 2008) (Pagonabarraga et al., 2008) (Mioshi et al., 2006)
Rey-Osterrieth-Complex-Figure (ROCF) – Delayed Recall & Immediate Recall	Beim ROCF muss eine komplexe und abstrakte geometrische Figur zunächst kopiert (Copy) und anschließend mit einer Zeitverzögerung von 3 und/oder 30 Minuten aus dem Gedächtnis aufgezeichnet werden (Immediate Recall und Delayed Recall). Für weitere Informationen siehe bei ROCF – Recognition.	(Osterrieth, 1944) (R. A. Stern et al., 1994)

Visuo-kognitives Testverfahren	Beschreibung	Quellen
CERAD – Subtest Delayed Recall	Im Subtest Delayed Recall müssen die vier geometrischen Figuren, die im Subtest Copy Figures des CERAD (siehe oben) kopiert wurden, nach etwa zwei Minuten aus dem Gedächtnis gezeichnet werden. Es sind erneut 11 Punkte erreichbar.	(Morris et al., 1989)
Wechsler Memory Scale III (WMS III) – Subtest Visual Reproduction – Reproduction I & II	Bei den Teilaufgaben Reproduction I & II des Subtests Visual Reproduction der WMS III müssen 5 Muster, die zuvor für je 10 Sekunden präsentiert werden, unmittelbar (Reproduction I) oder mit einiger Verzögerung (Reproduction II) aus dem Gedächtnis nachgezeichnet werden.	(Tulsky et al., 2003)
Massachusetts General Hospital of Boston – Recall	Der genaue Ablauf dieses Testverfahrens war nicht ermittelbar.	–
Constructional Praxis – Recall	Der genaue Ablauf dieses Testverfahrens war nicht ermittelbar.	–

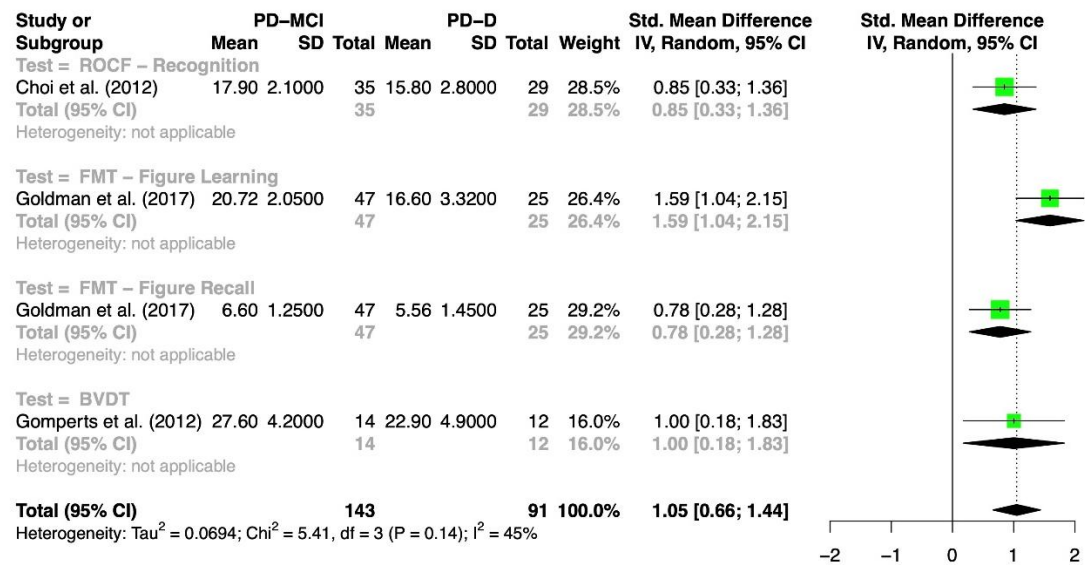
7.4.2 Ergänzende Metaanalyse zur gesamten visuo-kognitiven Domäne

Forest Plot mit ausschließlich Studien von hoher Qualität



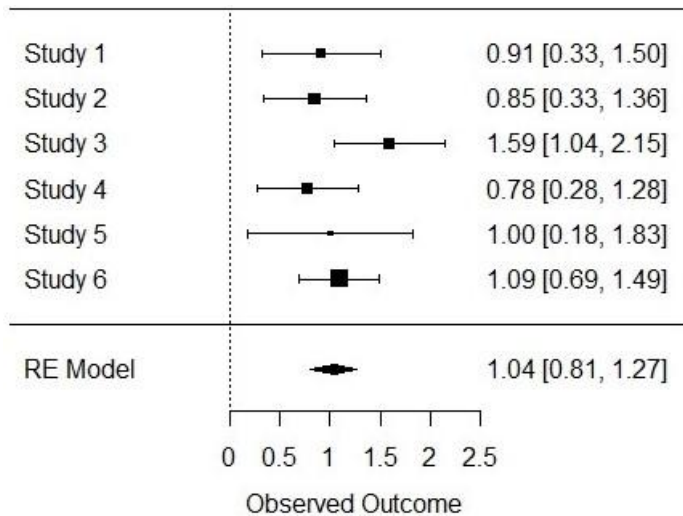
7.4.3 Ergänzende Metaanalysen zur visuo-perzeptiven Subdomäne

Forest Plot mit ausschließlich Studien von hoher Qualität



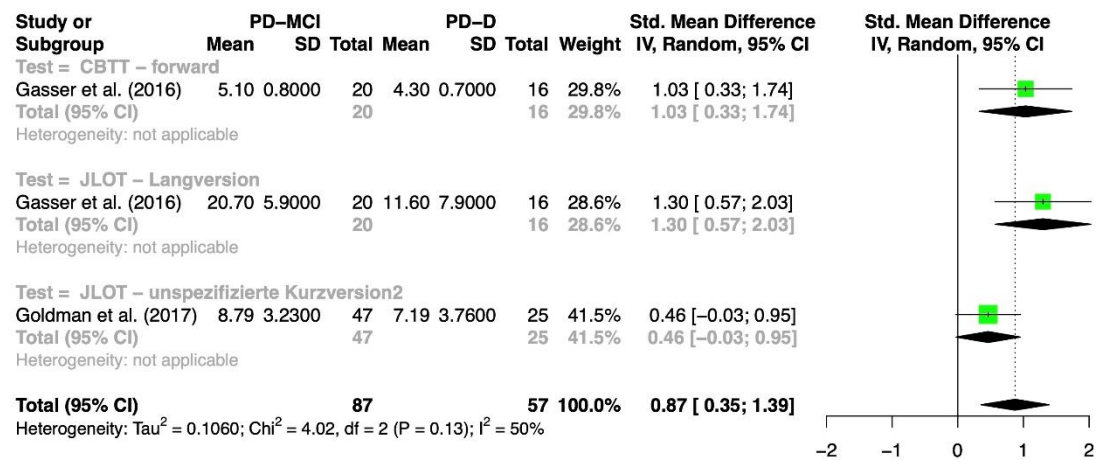
Forest Plot nach populationskorrigierter Methode mit allen verfügbaren Studien

Study 1	Almuqbel et al. (2016)	Study 4	Goldman et al. (2017)
Study 2	Choi et al. (2012)	Study 5	Gomperts et al. (2012)
Study 3	Goldman et al. (2017)	Study 6	Shin et al. (2012)



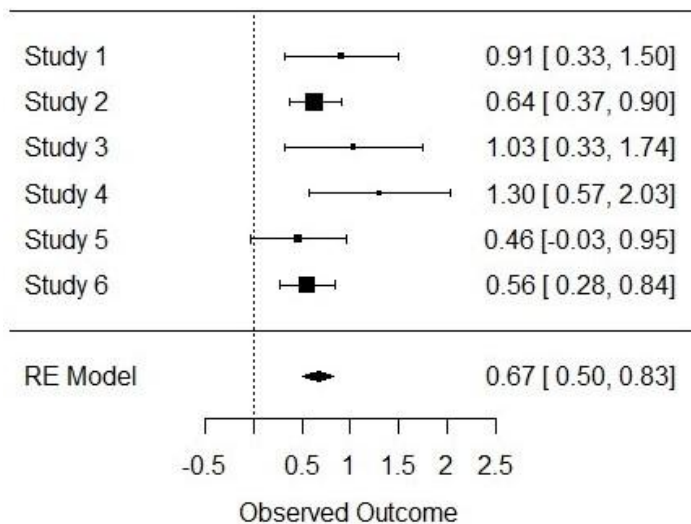
7.4.4 Ergänzende Metaanalysen zur visuell-räumlichen Subdomäne

Forest Plot mit ausschließlich Studien von hoher Qualität



Forest Plot nach populationskorrigierter Methode mit allen verfügbaren Studien

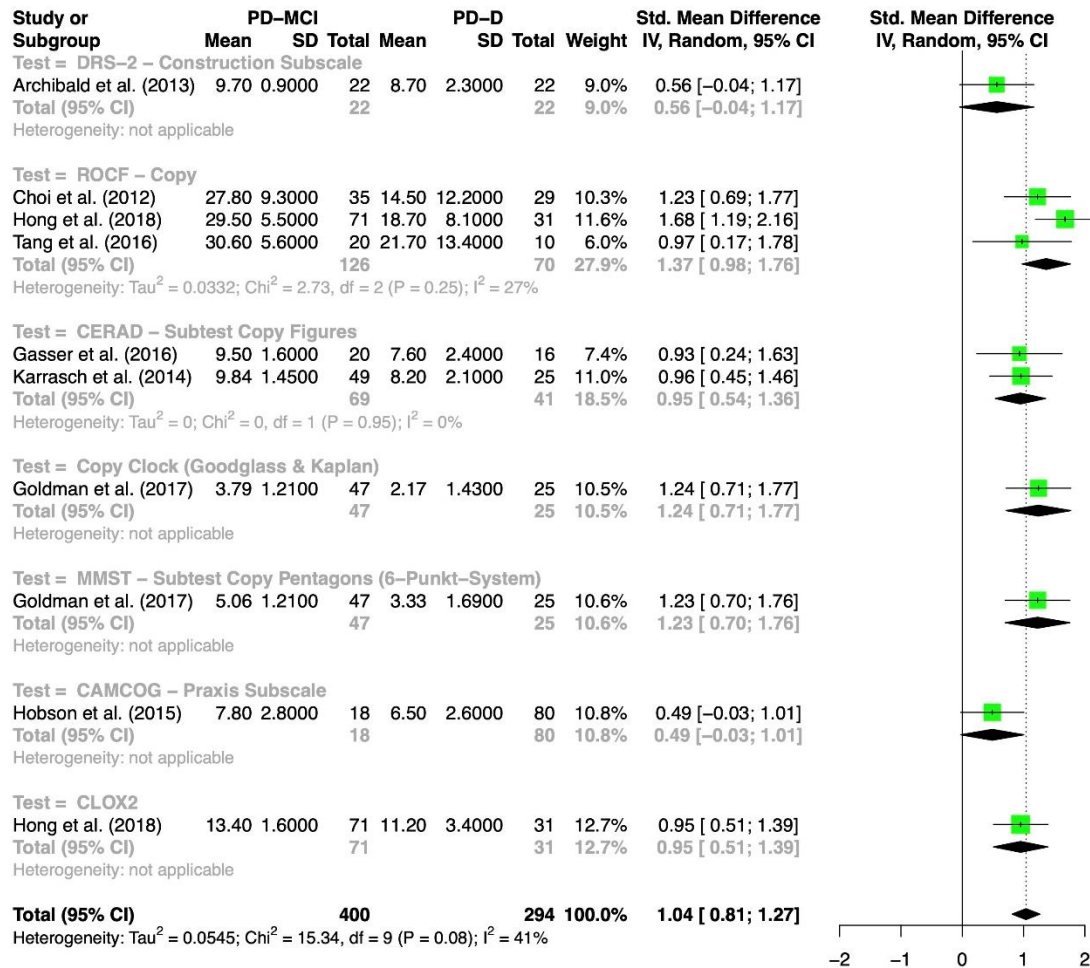
Study 1	Almuqbel et al. (2016)	Study 4	Gasser et al. (2016)
Study 2	Cholerton et al. (2018)	Study 5	Goldman et al. (2017)
Study 3	Gasser et al. (2016)	Study 6	Wang et al. (2015)



7.4.5 Ergänzende Metaanalysen zur visuo-konstruktiven Subdomäne

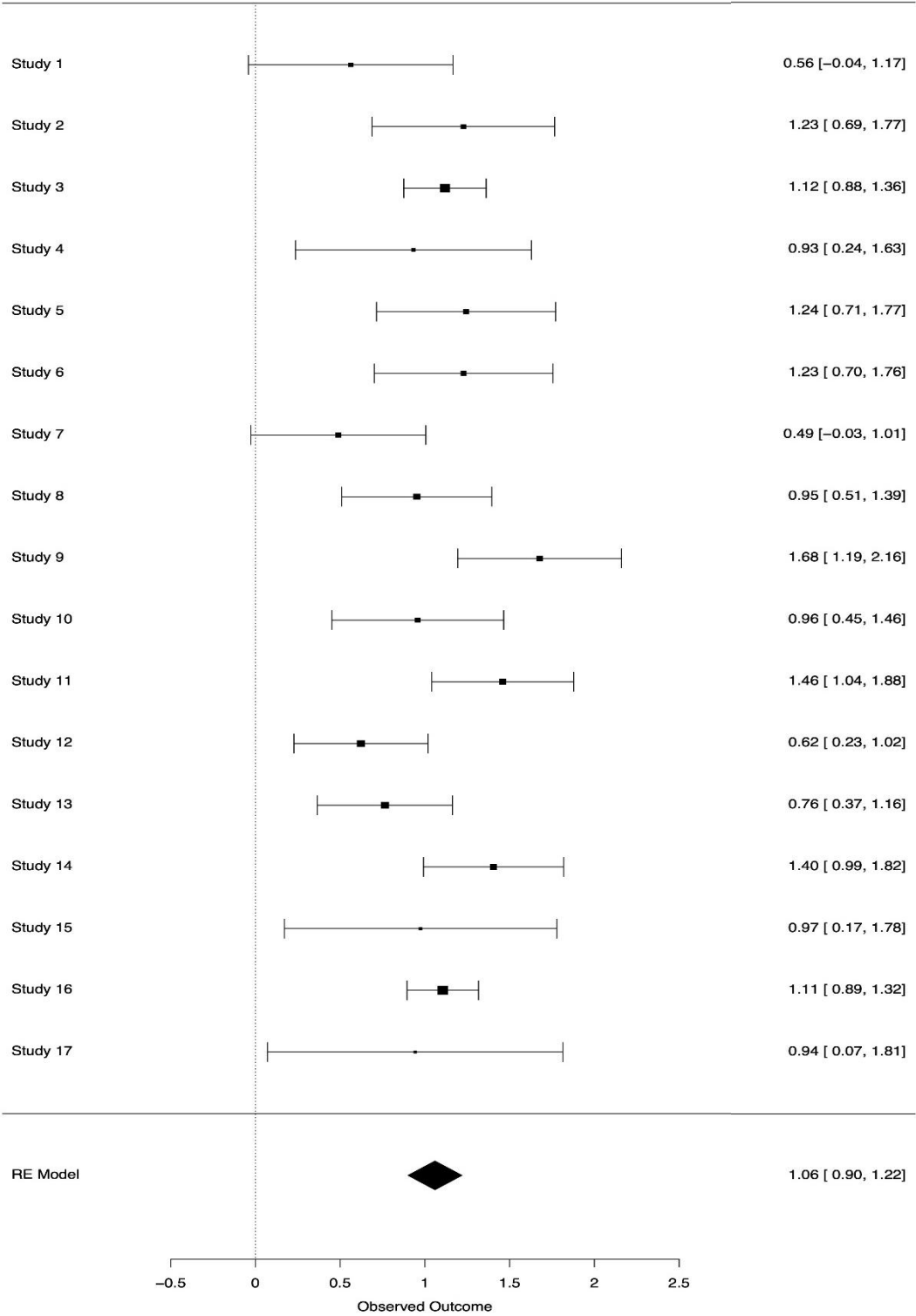
7.4.5.1 Copy-Aufgaben

Forest Plot mit ausschließlich Studien von hoher Qualität



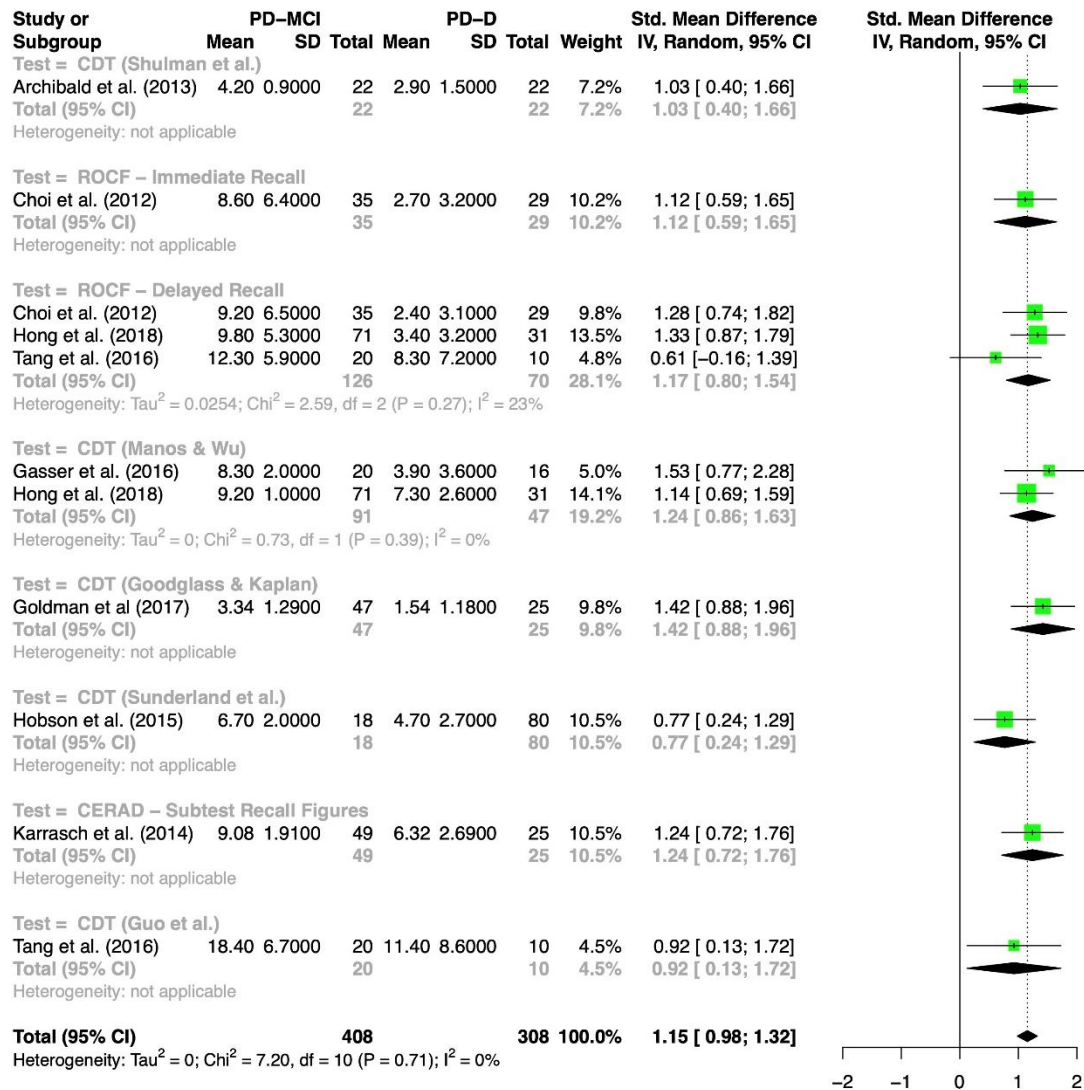
Forest Plot nach populationskorrigierter Methode mit allen verfügbaren Studien

Study 1	Archibald et al. (2013)	Study 10	Karrasch et al. (2014)
Study 2	Choi et al. (2012)	Study 11	Oh et al. (2016)
Study 3	Fengler et al. (2016)	Study 12	Pilotto et al. (2016)
Study 4	Gasser et al. (2016)	Study 13	Pilotto et al. (2016)
Study 5	Goldman et al. (2017)	Study 14	Shin et al. (2012)
Study 6	Goldman et al. (2017)	Study 15	Tang et al. (2016)
Study 7	Hobson et al. (2015)	Study 16	Wang et al. (2014)
Study 8	Hong et al. (2018)	Study 17	Weintraub et al. (2011)
Study 9	Hong et al. (2018)		



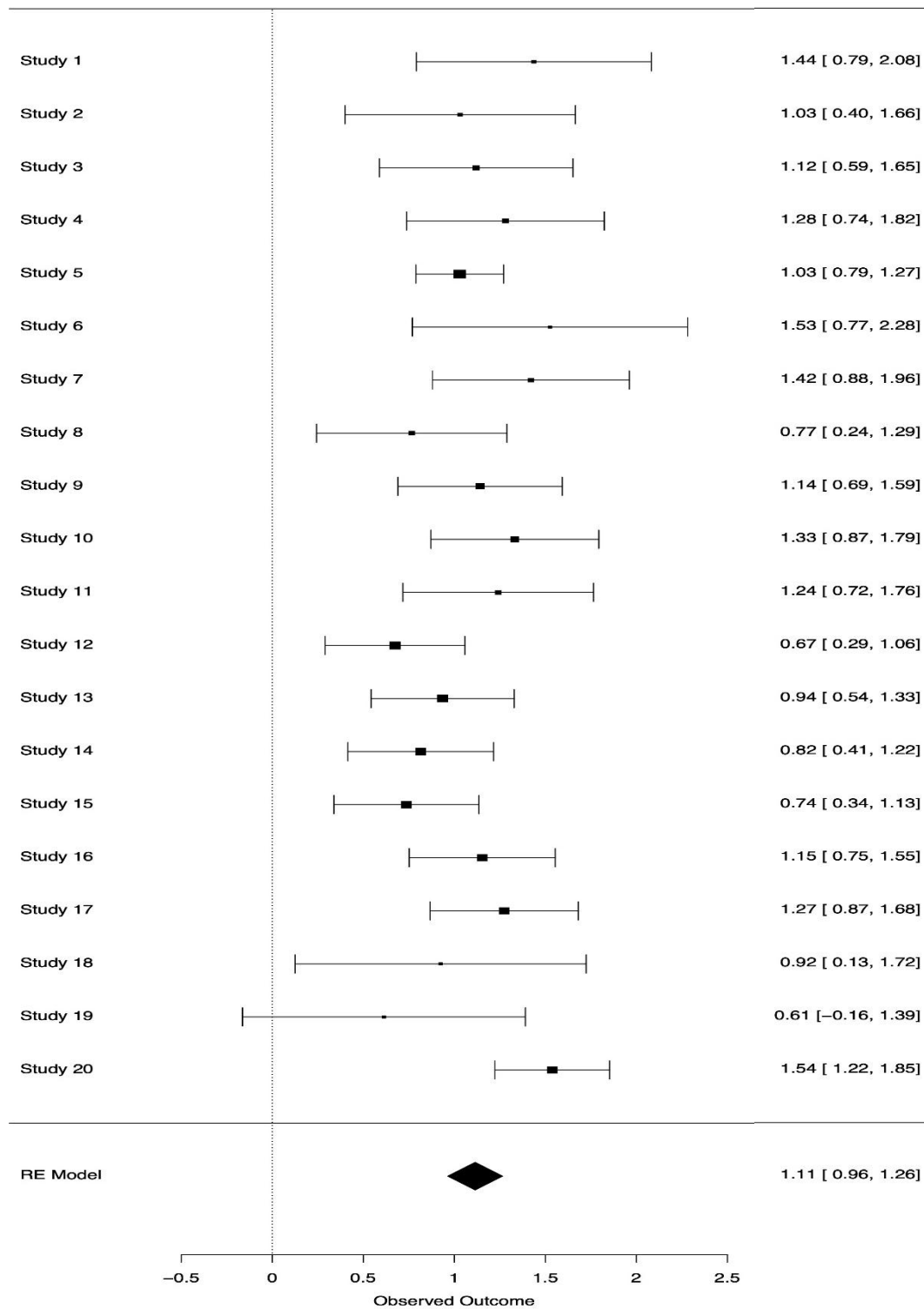
7.4.5.2 Command-Aufgaben

Forest Plot mit ausschließlich Studien von hoher Qualität



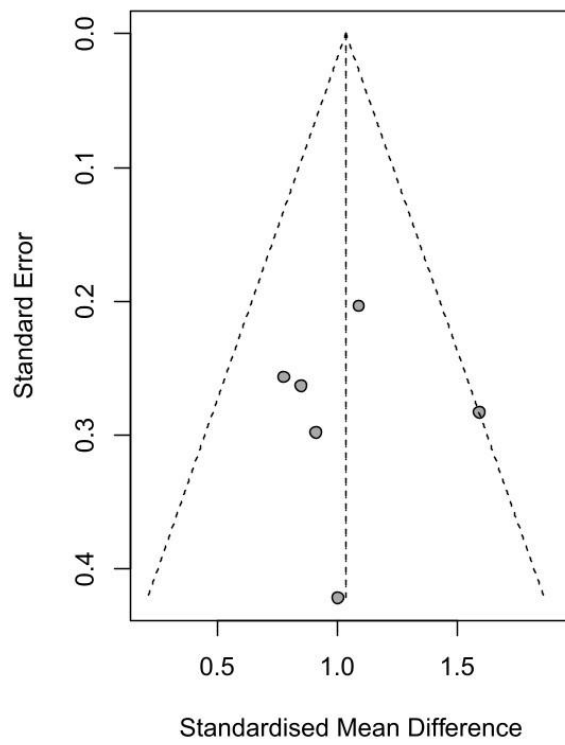
Forest Plot nach populationskorrigierter Methode mit allen verfügbaren Studien

Study 1	Allone et al. (2018)	Study 11	Karrasch et al. (2014)
Study 2	Archibald et al. (2013)	Study 12	Oh et al. (2016)
Study 3	Choi et al. (2012)	Study 13	Oh et al. (2016)
Study 4	Choi et al. (2012)	Study 14	Pilotto et al. (2016)
Study 5	Fengler et al. (2016)	Study 15	Pilotto et al (2016)
Study 6	Gasser et al. (2016)	Study 16	Shin et al. (2012)
Study 7	Goldman et al. (2017)	Study 17	Shin et al. (2012)
Study 8	Hobson et al. (2015)	Study 18	Tang et al. (2016)
Study 9	Hong et al. (2018)	Study 19	Tang et al. (2016)
Study 10	Hong et al. (2018)	Study 20	Wang et al. (2015)

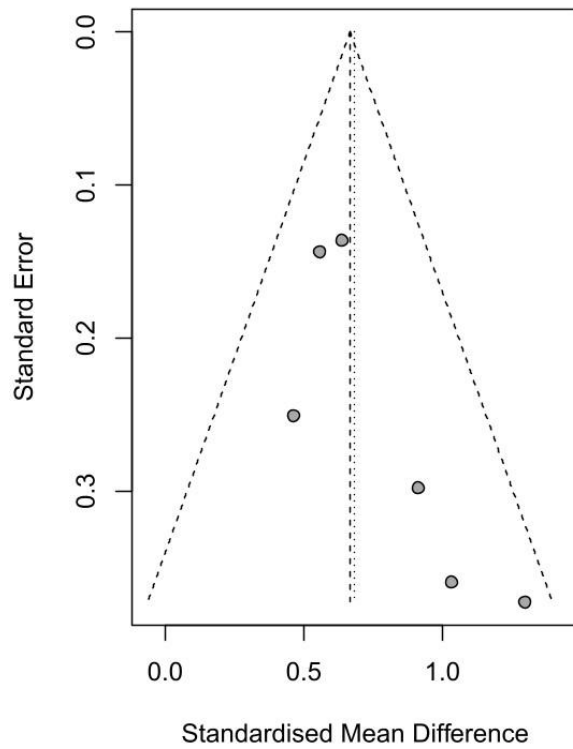


7.4.6 *Funnel Plots zu den visuo-kognitiven Subdomänen*

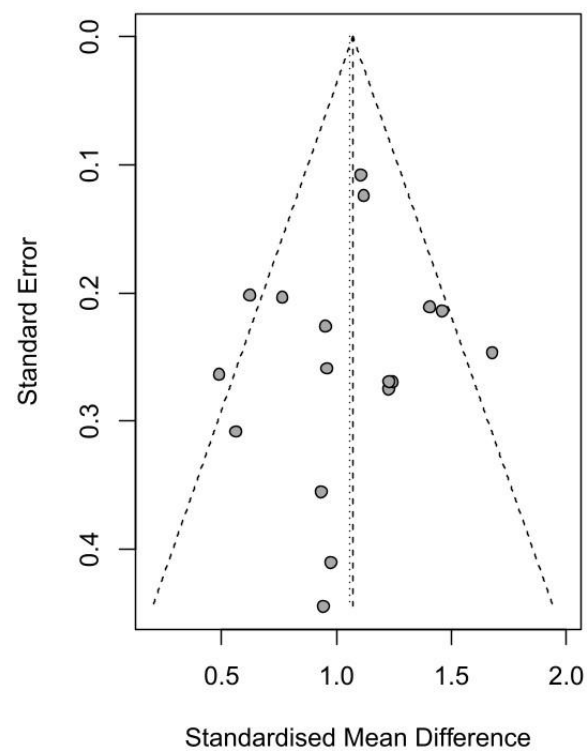
visuo-perzeptive Subdomäne



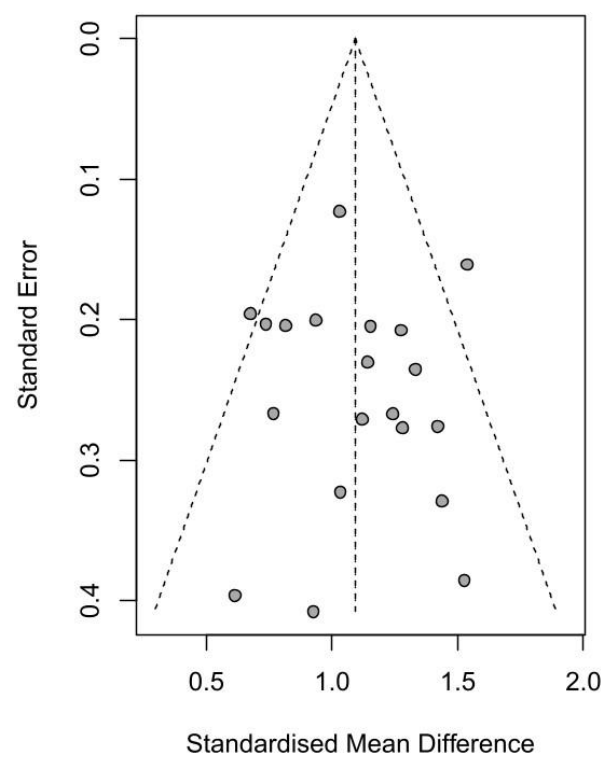
visuell-räumliche Subdomäne



Copy-Aufgaben der visuo-konstruktiven Subdomäne



Command-Aufgaben der visuo-konstruktiven Subdomäne



Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Lukas Elmar Hendrik Boosfeld
Geburtsdatum	05. November 1996
Geburtsort	Aachen
Nationalität	Deutsche und niederländische Staatsangehörigkeit
Familienstand	Ledig

Schulbildung

2006 - 2014	Pius-Gymnasium, Aachen Abiturnote 1,2
-------------	--

Studium

2015 - 2021	Medizinstudium an der Universität zu Köln Abschlussnote 1,0
2018	Erasmus-Auslandsemester in Leiden (Niederlande)

Stipendien

2017 - 2021	Deutschlandstipendium
-------------	-----------------------

Ärztliche Tätigkeit

Seit 2022	Uniklinik Essen, HNO-Assistenzarzt
-----------	------------------------------------

Köln, den 08.03.2022

(Lukas Boosfeld)