

# Demens med Lewylegemer: søvn, kognisjon og nevropatologi

---

Luiza Chwiczczuk

Avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.)  
Universitetet i Bergen  
2019

UNIVERSITETET I BERGEN



# Demens med Lewylegemer: søvn, kognisjon og nevropatologi

Luiza Chwiszczuk



Avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.)  
ved Universitetet i Bergen

Dato for disputas: 17.01 2019

© Copyright Luiza Chwiszczuk

Materialet i denne publikasjonen er omfattet av åndsverkslovens bestemmelser.

År: 2019

Tittel: Demens med Lewylegemer: søvn, kognisjon og nevropatologi

Navn: Luiza Chwiszczuk

Trykk: Skipnes Kommunikasjon / Universitetet i Bergen

# INNHold

PUBLIKASJONSLISTE .....	5
FAGMILJØ.....	6
TAKK TIL .....	7
FORKORTELSER.....	9
ABSTRACT.....	11
1. INNLEDNING .....	15
1.1 Bakgrunn .....	16
1.2 Nevropatologi .....	17
1.2.1 Nevropatologi ved AD .....	18
1.2.2 Nevropatologi ved DLB.....	19
1.2.3 Nøyaktighet av klinisk vs. nevropatologisk DLB diagnose.....	21
1.3 Søvnforstyrrelser hos eldre og pasienter med demens .....	22
1.3.1 Prevalensen av søvnforstyrrelser hos personer med demens .....	23
1.3.2 Etiologi av søvnforstyrrelser hos eldre og pasienter med demens.....	25
1.3.3 Beskrivelse av søvnforstyrrelser og søvn relaterte forstyrrelser hos eldre og ved demens .....	26
1.3.3.1 Døgnrytmeforstyrrelser .....	26
1.3.3.2 Insomni.....	27
1.3.3.3 Periodiske beinvevegelser under søvn (PLMS) .....	28
1.3.3.4 Restless legs-syndrom (RLS).....	29
1.3.3.5 Somnambulisme (SW) .....	30
1.3.3.6 Søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser (SDB) .....	30
1.3.3.7 Dagtidssøvninghet (EDS).....	31
1.3.3.8 Søvnrelaterte leggekramper (SRLC).....	32
1.3.3.9 REM-søvnatferdsforstyrrelse (RBD) .....	32
1.3.3.9.1 Diagnostikk av RBD.....	36
1.4 Sammenheng mellom søvnvansker og kognisjon .....	37
1.5 RBD og kognisjon .....	42
2. FORSKNINGSSPØRSMÅL .....	47
3. METODER .....	48
3.1 Studiedesign.....	48
3.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier.....	48
3.3 Demens diagnose.....	48
3.4 Nevropsykologisk utredning.....	49

3.5	Nevropsykiatrisk vurdering .....	49
3.6	Søvnevaluering .....	50
3.7	Nevropatologiske kriterier .....	52
3.8	Statistikk .....	52
3.9	Etikk .....	54
4.	OPPSUMMERING AV ARTIKLENE .....	55
4.1	Artikkel 1 .....	55
4.2	Artikkel 2 .....	56
4.3	Artikkel 3 .....	57
5.	DISKUSJON .....	58
5.1	Prevalensen av søvnforstyrrelser ved mild demens .....	58
5.2	Diagnose av mulig RBD .....	61
5.3	Metodologiske utfordringer forbundet med spørreundersøkelser .....	62
5.4	Diagnostisk nøyaktighet ved demens .....	64
5.5	Utfordringer forbundet med longitudinelle analyser .....	67
5.6	Hovedkonklusjon .....	70
5.7	Implikasjoner og forslag til videre studier .....	71
6.	REFERANSER .....	74

## PUBLIKASJONSLISTE

1. L. Chwiszczuk, M.H. Breitve, M.J. Hynninen, M. Gjerstad, Dag Årslund, A. Rongve. “Higher frequency and complexity of sleep disturbances in DLB as compared to AD”. *Neurodegener Dis* 2016;16:152-160.  
<https://doi.org/10.1159/000439252> \*
2. L. Chwiszczuk, M.H. Breitve, K. Brønnick, M. Gjerstad, M. Hynninen, D. Årslund, A. Rongve. “REM Sleep Behavior Disorder Is Not Associated with a More Rapid Cognitive Decline in Mild Dementia”. *Frontiers in Neurology*, 08 August 2017  
<https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00375>. Open Access.
3. R. Skogseth, T. Hortobagiy, H. Soennesyn, L. Chwiszczuk, et al. “Accuracy of Clinical Diagnosis of Dementia with Lewy Bodies versus Neuropathology”. *Journal of Alzheimer’s Disease*. vol. 59, no. 4, pp. 1139-1152, 2017. DOI: 10.3233/JAD-170274 #

\* The published paper is reprinted with permission from Karger AG, Basel. All rights reserved.

# The published paper is reprinted with permission from IOS Press. The publication is available at IOS Press through <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-170274>

## **FAGMILJØ**

Doktorgradsarbeidet ble utført fra 2012 til 2018 ved Alderspsykiatrisk poliklinikk og Seksjon for forskning og innovasjon, Haugesund sjukehus, Helse Fonna.

Hovedveileder var Ph.D. Arvid Rongve, fra Helse Fonna og Universitetet i Bergen.

Avhandlingen er basert på data fra Demensstudien på Vestlandet (DEMVEST) som er ledet av professor Dag Årsland. Alderspsykiatriske og geriatrike poliklinikker på Vestlandet har vært involvert i datainnsamlingen (Stavanger Universitetssykehus, NKS Olaviken, Haraldsplass diakonale sykehus og Helse Fonna). Den nevropatologisk delen av studien ble utført av Ph.D. Tibor Hortobagyi fra Debrecen Universitet i Ungarn. Resultatet har vært et samarbeid mellom regionale og internasjonale forskere med ekspertise i demensfaget, nevropsykologi, søvnsykdommer og nevropatologi.

## TAKK TIL

Arvid Rongve. Du merket at jeg savnet videreutvikling i mitt medisinske liv og trodde på mitt potensiale. Du foreslo et forskningssamarbeid med deg som i fra starten var meget spennende og interessant. Som veileder hjalp du meg på ditt beste, tilbakemeldinger kom raskt. Vi hadde kontorer vis a vis hverandre i forskningsseksjonen og jeg nølte ikke med å banke på døren da jeg trengte din kunnskap.

Monica Breivte. Min beste venn og forskningskollega her i Norge, som gjennom mange år har støttet meg i nesten alt. Helt fra begynnelsen, da jeg flyttet til Haugesund, gikk vi i avtale om streng korrigering av min norsk. Jeg slapp å føle meg ensom her, langt fra familien min, og ble adoptert av din familie. På forskningsnivå har vi alltid jobbet tett sammen, med masse krangling, men mest moro!

Minna Hynninen. Du var streng medveileder, alltid med en haug av kritiske kommentarer både til artikler og selve avhandlingen. Du var ikke så rask, men alltid grundig og nøyaktig i dine vurderinger. Ikke minst takk for fantastiske øyeblikk etter veiledningstimer.

Anne Lise Kvalevaag. Du hjalp meg med å skaffe forskningsmidler fra Helse Fonna før jeg fikk midler fra Helse Vest.

Dag Årslund. Uten deg hadde det ikke vært noen DEMVEST-studie og data til min avhandling. Du gjør alt for å være godt forbildet for andre forskere med din enorme forskningsglede og entusiasme.

Michaela Gjerstad. Selv om vi ikke har hatt så mange anledninger til personlige møter, takk for dine kunnskapsrike innspill som somnolog.

Lidia. Som gjennom Skype støttet meg i kritiske øyeblikk da ting var vanskelig. Din tro i at jeg kan oppnå alt jeg vil kan ikke undervurderes.



Takk til andre medforfattere, bl.a. Kolbjørn Brønnick og Ragnhild Skogseth.

Denne avhandlingen hadde aldri blitt skrevet hvis ikke min familie skapte meg og hjalp meg med å utvikle mine interesser. Pappa, du har forplantet i min sjel interesse for natur og vitenskap, som har lært meg å stille vanskelige spørsmål, tenke logisk, løse problemer, kjærlighet til realfag. Du advarte meg fra å bli lege og prøvde å lokke med datamaskin, som vi ikke hadde råd til, men jeg synes ikke at du kan angre nå. Takk til mamma som gjorde det mulig å droppe masse hjemmeoppgaver, slik at jeg kunne dyrke min glede for vitenskap.

Luiza Chwiszczuk  
September 2018, Haugesund

## **FORKORTELSER**

**AD** – Alzheimer’s disease (eng.); Alzheimers sykdom

**CDR** – Clinical Dementia Rating Scale (eng.); klinisk demens vurdering

**CVLT-II** – California Verbal Learning Test-II (eng.)

**DEMVEST** – Demensstudien på Vestlandet

**DLB** – Dementia with Lewy bodies (eng.); Demens med Lewylegemer

**DSM-IV** – The Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders 4th version (eng.)

**EDS** – Excessive daytime sleepiness (eng.); økt søvnighet på dagtid

**EEG** – Electroencephalography (eng.); Elektroencefalografi

**EES** – Epworth sleepiness scale (eng.); Epworths søvnighetskala

**FTD** – Frontotemporal dementia (eng.); frontotemporal demens

**GLMM** – Generalized Linear Mixed Modell (eng.)

**GWAS** – Genom Wide Associations Study (eng.); helegenom assosiasjonsstudie

**ICSD-3** – International Classification of Sleep Disorders-3 (eng.)

**LB** – Lewy bodies (eng.); Lewylegemer

**LN** – Lewy’s neurites (eng.); Lewynevritter

**MADRS** – Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (eng.)

**MCI** – Mild cognitive impairment (eng.); mild kognitiv svikt

**MFQ** – Mayo Fluctuations Questionnaire (eng.)

**MMSE** – Mini Mental State Examination

**MSA** – Multiple system atrophy (eng.); multippel system atrofi

**NFT** – Neurofibrillary tangles (eng.); nevrofibrillære floker

**NINCDS-ADRDA** – The National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association

**NINDS** – The National Institute of Neurological Disease and Stroke Association (eng.)

**NPV** – Negative predictive value (eng.); negativ prediktiv verdi

**NMSS** – Non-Motor Symptom assesement scale for Parkinson’s Diseae (eng.)

**NREM** – Non-REM sleep (eng.);

**OSA** – Obstructive sleep apnea (eng.); obstruktiv søvn apné

**PD** – Parkinsons disease (eng.); Parkinsons sykdom  
**PDD** – Parkinson’s disease dementia (eng.); Demens ved Parkinsons sykdom  
**PET** – Positron Emission Tomography (eng.); Positronemisjonstomografi  
**PLMS** – Periodic limb movements (eng.); periodiske beinbevegelser under søvn  
**PPV** – Positive predictive value (eng.); prediktiv verdi  
**PSG** – Polysomnography (eng.); polysomnografi  
**PSP** – Progressive supranuclear palsy (eng.); progressive supranukleær parese  
**pRBD** – Probable RBD (eng.); sannsynlig RBD  
**RAVLT** – Rey Auditory Verbal Learning Test (eng.)  
**RBD** – REM sleep behavior disorder (eng.); REM-søvnatferdsforstyrrelse  
**RBDQ-HK** – REM Behavior Disorder Questionnaire-Hong Kong (eng.)  
**RBDSQ** – REM Behavior Disorder Screening Questionnaire (eng.)  
**REM** – Rapid Eye Movements (eng.)  
**RLS** – Restless legs-syndrom (eng.); rastløse bein syndrom  
**RSWA** – REM sleep without antonia (eng.); REM-søvn uten atoni  
**SCL** – Sleep related leg cramps (eng.); søvnrelaterte leggekramper  
**SCN** – Suprachiasmatic nucleus (eng.); nucleus suprachiasmaticus (lat.)  
**SDB** – Sleep-Disordered Breathing (eng.); søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser  
**SF** – Søvnforstyrrelse  
**SN** – Sensitivitet  
**SP** – Spesifisitet  
**SPECT** – Single Photon Emission Computed Tomography (eng.)  
**SRLC** – Sleep related leg cramps (eng.); søvnrelaterte leggekramper  
**SW** – Sleep walking (eng.); somnambulisme, søvngjengeri  
**TMT A** – Trail Making Test A (eng.)  
**TMT B** – Trail Making Test B (eng.)  
**VaD** – Vascular dementia (eng.); vaskulær demens

Der det ikke var mulig å finne noen tilsvarende norske, anatomirelaterte ord eller begrep ble det brukt latinsk nomenklatur skrevet i kursiv for å unngå blanding av flere språk.

# ABSTRACT

## Background

Sleep disorders are frequent in patients with dementia. Sleep disturbances can negatively influence the disease burden of dementia and accelerate the rate of cognitive decline. It is hypothesized that sleep pathology, such as REM sleep behavior disorder (RBD), can occur many years before symptomatic disease and that it can be one of the early manifestation of neurodegeneration in alpha-synucleinopathies, such as dementia with Lewy bodies (DLB). DLB is the third most frequent type of dementia, after Alzheimer's dementia (AD) and vascular dementia (VaD). However, there are few validation studies of the DLB consensus criteria from 2005, and the criteria appear to still have low sensitivity.

## Objectives

The main goals of this thesis were: 1) to investigate the frequency of sleep disturbances in dementia and compare sleep disturbance profiles in a group of patients with AD and DLB; 2) to assess the potential influence of probable RBD (pRBD) on the rate of dementia progression; and 3) to compare neuropathological diagnoses with clinical diagnoses based on DLB consensus criteria from 2005.

In the first publication, we investigated the prevalence of different sleep disturbances (SD) in mild AD and mild DLB dementia, in order to characterize the profile of sleep disorders in these two dementias. We studied the relationship between SD, RBD, and neuropsychological symptoms to find out if they could be associated with a higher incidence of psychopathological symptoms, i.e. depression, anxiety, hallucinations.

In the second publication, we tested the hypothesis that RBD could be a factor for a more aggressive dementia course in light of previous reports that idiopathic RBD (iRBD) is a risk factor for mild cognitive impairment (MCI) and dementia. RBD seems also to worsen the course of Parkinson's disease (PD) and accelerate conversion from MCI to Parkinson's disease dementia (PDD). We examined the

association of pRBD with global cognitive decline and decline in the cognitive subdomains in a 4-years longitudinal study.

In the third publication, we analyzed reliability between clinical and neuropathological diagnoses in the selection of 56 autopsied patients to characterize sensitivity and specificity of consensus criteria from 2005. Moreover, we discussed potential reasons for misdiagnosis.

## **Subjects and methods**

The thesis was based on data from the prospective DEMVEST study which started in 2005 and was conducted until 2013. Patients with dementia and their caregivers were recruited from clinics of old age psychiatry and geriatrics in Western Norway. The inclusion criterion was mild dementia with Mini-Mental State Examination (MMSE)  $\geq 20$ . Dementia diagnoses were made according to established criteria, and pathologically confirmed in a subsample of 56 cases. Patients with acute cognitive disturbances and known chronic psychiatric illness were excluded.

MMSE was used for cognitive screening. A battery of neuropsychological tests was used for measuring cognition: Stroop test, Controlled Oral Word Associations Test, semantic fluency (COWAT), Boston Naming Test 15 items (BNT), Trail Making Test A and B (TMT A, TMT B), the California Verbal Learning Test-II (CVLT-II), Silhouettes and Cubes on the Visual Object and Space Perception Battery (VOSP). Standard statistical analyses were performed for demographical and clinical comparisons. Longitudinal analyses were conducted with generalized linear mixed models (GLMM).

## **Results**

A total of 266 patients were included in the DEMVEST study, and our cohort consisted of 139 with AD, 82 with DLB, 17 with PDD, 13 with VaD and 5 with FTD, six with other diagnoses (normal ageing, mixed AD and VaD, alcoholic dementia, unspecified dementia). Numbers of participants varied in the three papers according to purposes of the studies.

Paper 1: 56% of patients with dementia, represented by AD and DLB, had at least one sleep disorder, with predominance of insomnia (34.8%). Sleep problems were

significantly more frequent in the group of patients with DLB than with AD (73.2% vs. 45.7%,  $p < 0.001$ ). DLB diagnoses also increased the risk of having three or more sleep disorders. Having at least one sleep-related problem was associated with significantly higher rates of psychopathological symptoms compared to patients without any sleep disorders. The second most common sleep problem in the DLB group after insomnia was pRBD, which was present in 40% of patients.

Paper 2: Of the total 246 patients included at baseline we identified 47 (19.1%) with pRBD. Patients with pRBD had the same progression rate of dementia as patients without RBD, both in global cognition measured by MMSE and in different cognitive domains, during 4 years of follow-up. However, the results showed that patients with RBD had significantly lower performance in figure copying in MMSE, VOSP Cube, TMT A and Stroop Words compared to RBD-negative patients throughout the observation period.

Paper 3: In a cohort of 56 patients who came to autopsy we found 31 cases with neuropathologically verified AD, 20 with DLB and PDD and five with other diagnoses. Results showed that for overall DLB/ PDD diagnosis there was a relative good consistency between the clinical and pathological diagnoses, with a sensitivity (SN) and specificity (SP) of 80% and 92% and that the positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were 84% and 89% respectively. For possible and probable DLB alone (without PDD), the values of 73% (SN), 93% (SP), 79% (PPV) and 90% (NPV) were found. Of the 56 patients, seven were misdiagnosed; three patients with false positive DLB diagnosis and four with false negative DLB diagnosis. For AD diagnosis SN, SP, as well as PPV and NPV were 81%, 88%, 89% and 79%, respectively. We also discussed factors that could affect the accuracy of clinical diagnosis.

### **Conclusions:**

Sleep disturbances are common in dementia, but patients with DLB have more sleep problems and a more complicated pattern of sleep pathology than those with AD. Occurrence of at least one sleep disturbance seems to be related to a more severe course of psychiatric symptoms. We could not demonstrate that pRBD is a risk factor

for faster progression of global cognition and cognition in various cognitive domains of dementia. Sensitivity, specificity and accuracy of clinical diagnoses were similar to results from previous studies which applied DLB consensus criteria from 2005 and showed that there is still a need to improve sensitivity.

# 1. INNLEDNING

Denne avhandlingen er basert på kliniske og nevropatologiske data fra Demensstudien på Vestlandet (DEMVEST-studien) som inkluderte 266 pasienter rekruttert mellom 2005 og 2013 fra fem poliklinikker i Bergen, Stavanger og Haugesund. Siden demens, i de fleste tilfeller, er forbundet med progredierende nevrodegenerasjon, er det ikke overraskende at bakenforliggende patologi også kan affisere hjernestrukturer involvert i søvnregulering. Denne påstanden, som er bekreftet i mange studier, var utgangspunktet for å se nærmere på relasjonen mellom demens og søvnforstyrrelser i vår studie.

I DEMVEST-studien ble det samlet søvn-data fra pårørende som vi ønsket å bruke til å karakterisere søvnproblemer ved demens. Vi fikk mulighet til å undersøke både total forekomst og frekvens av søvnforstyrrelser hos personer med Alzheimers demens (AD) og demens med Lewylegemer (DLB). I tillegg analyserte vi potensielle sammenhenger mellom dem og noen utvalgte kliniske variabler.

Det er en økende forskningsinteresse for REM-søvnatferdsforstyrrelse (RBD) og dens betydning som prediktiv faktor for utvikling av mild kognitiv svikt, Parkinsons sykdom (PD), multippelt system atrofi (MSA) og demens med Lewylegemer (DLB). Tilstedeværelse av RBD i preklinisk stadium av de nevnte nevrodegenerative tilstandene viser seg å være risikofaktor for et raskere og mer aggressivt sykdomsforløp<sup>1</sup>. Vi ville undersøke om RBD kunne påvirke videre demensforløp negativt og føre til raskere progresjon av kognitiv svekkelse globalt og i ulike kognitive domener.

Takket være hjernedonasjon fra noen av deltakere i studien hadde vi også anledning til å undersøke nøyaktigheten av tidligere stilte diagnoser med fokus på DLB. Vi sammenlignet kliniske diagnoser med nevropatologiske resultater og vurderte overensstemmelse mellom de to diagnostiske metoder. Formålet var også å se nærmere på faktorer som kunne påvirke den diagnostiske prosessen slik at denne kunne forbedres. Selv om det ikke finnes noen spesifikk og kurativ behandling verken for AD eller DLB, er nøyaktigheten av diagnosen viktig med tanke på prognose, økt



risiko for større utfordringer i forbindelse med psykopatologiske symptomer og behov for mer individuell og tilpasset oppfølging. Sist, men ikke minst, er nøyaktig og tidlig diagnose betydningsfull for videre basal og klinisk forskning, bl.a. med tanke på studier i utprøving av nye preparater som i framtiden kan være en tidlig intervensjon for pasienter med korrekt stilt diagnose.

## 1.1 Bakgrunn

I rapporten fra Folkehelseinstituttet i 2017 ble det beregnet at ca. 80.000 mennesker i Norge led av demens i 2013, dvs. omtrent 1,5 % av hele populasjonen <sup>2</sup>. Analyser basert på større studier i Vest-Europa viser en utbredelse på 6,9% i aldersgruppen over 60 år og den øker kraftig i aldergruppen over 89 år der utbredelsen er opp til 43% <sup>3</sup>. I en nyere metaanalyse fra 2016 ble prevalensen av demens i den generelle befolkningen over 60 år estimert til 48,6/1000 og 533/1000 i populasjon av institusjonaliserte pasienter <sup>4</sup>. De nye dataene om forventet levetid viser at vi stadig lever lengre og dette innebærer at kumulert risiko for å utvikle demens øker, selv om noen studier tyder nå på at andelen med demens i nye generasjoner er synkende <sup>5,6</sup>. Derfor er forskning på demens et viktig område for samfunnet og menneskeheten generelt.

Den vanligste formen av demens er Alzheimers sykdom, som utgjør ca. 60% av alle demenstilfeller etterfulgt av vaskulær demens (VaD) som utgjør ca. 8-15% i vestlige land og 22-35% i Japan <sup>7</sup>. DLB plasserer seg på tredje plassen, med varierende prevalensen mellom 2,2-24,7%, alt etter om man undersøker blant sykehjemsboere eller pasienter behandlet i spesialisthelsetjenesten <sup>8</sup>. Populasjonsbaserte studier blant folk over 65 år viser at prevalensen av DLB ligger gjennomsnittlig på 0,36% (med spennvidde 0-21,9%), mens prevalensen av AD er på 4,2% <sup>8,9</sup>. Ofte siterte tall om at DLB utgjør ca. 15-20% av alle demensformer gjelder nevropatologiske studier der Lewylegemer (LB) patologi er funnet oftere. Dataene kan likevel være forstyrret pga. små kohorter og seleksjonsskjevhet <sup>10,11</sup>. Forekomsten av andre typer demens varierer mye, men blandingstyper forekommer i ca. halvparten av alle demenstilfeller <sup>12</sup>.

AD ble for første gang beskrevet av Alois Alzheimer i 1906 hos en kvinne på 51 år som han fulgte opp siden 1901. Alzheimer hadde allerede møtt pasienter med lignende symptomer mange ganger før, men de var vanligvis minst 70 år gamle. Etter pasientens død i 1906 gjennomførte han hjerneundersøkelse der han beskrev nevropatologiske funn typiske for sykdommen, dvs. amyloid plakk og neurofibrillære floker (NFT). AD kjennetegnes klinisk av snikende debut og hovedsakelig langsomt progredierende svekkelse av korttidshukommelse i tidlig fase av sykdommen, etterfulgt av reduksjon i andre kortikale funksjoner (f.eks. agnosi, afasi, osv.). Videre utvikler det seg problemer med orientering og gjenkjenning av omgivelsene og til slutt vansker med å gjenkjenne de nærmeste pårørende. Den største risikofaktoren for utvikling av AD er alder og hjerte/kar relaterte sykdommer, bl.a. diabetes, hypertensjon, hyperkolesterolemi. Mindre enn 10% av sporadisk AD skyldes mutasjoner i et bestemt gen<sup>13</sup>.

Demens med Lewylegemer er en relativ ny diagnose med historie på litt over 20 år. Den nevropatologiske bakgrunnen ble beskrevet under studier på Parkinsons sykdom. De første rapportene kom fra Fritz H. Lewy, som tidlig på 1900-tallet, beskrev karakteristiske avleiringer i hjernen, som seinere ble oppkalt etter hans navn, Lewylegemer (LB). Første fullstendig beskrivelse av sykdommen ble gitt av K. Kosaka og hans medarbeidere i 1976<sup>14,15</sup>. DLB kjennetegnes klinisk av kognitiv svekkelse (demens) og tilleggssymptomer i form av fluktuasjoner i kognisjon og oppmerksomhet, tilbakevendende visuelle hallusinasjoner, utvikling av ekstrapyramidale symptomer. I den siste oppdateringen av konsensuskriteriene ble også RBD lagt til som et kjernesymptom<sup>16</sup>.

## 1.2 Nevropatologi

På grunn av at kliniske kriterier fortsatt ikke er nøyaktige nok til å skille mellom ulike demenstyper er nevropatologisk diagnose den mest nøyaktige, særlig i forskningsvirksomhet. Nevropatologisk vurdering av demens har utviklet seg gjennom mange år i takt med nye, mer presise og mer avanserte metoder som for eksempel semikvantitative, kvantitative og immunohistokjemiske metoder.

### 1.2.1 Nevropatologi ved AD

AD patomekanismer er forbundet med tilstedeværelse av ekstracellulære beta-amyloid plakk og intracellulære neurofibrillære floker som inneholder hyperfosforylert proteinet tau<sup>17</sup>. Deponering av beta-amyloid peptidet i hjernen antas å representere den primære hendelsen i AD. Beta-amyloid peptider er omdannet opprinnelig fra amyloid prekursor proteinet som er en transmembran reseptor og står sentralt i patogenesen, selv om den nøyaktige funksjonen ikke er presisert. Unormale proteolytiske prosesser fører så til dannelse av 42-aminosyrens lange peptider med mindre oppløselige egenskaper. Når proteinets konsentrasjon oppnår en grense kan det videre bli feil brettet og sekundært blir proteinet uoppløselig i enda større grad. Videre aggregerer det til oligomerer, fibriller, så endelig til amyloide plakk. Neurofibrillære floker består av patologisk hyperfosforylert og feil konformert tau-protein, et mikrutubul assosiert protein, som er lokalisert i aksoner og i mindre grad i dendritter. Post mortem studier viste at densiteten av NFTs var korrelert med kognitive funksjonsnedsettende hos AD-pasienter<sup>18</sup>. Nylig gjengitt avbildningsstudier, tau-spesifikk positron emission tomography (PET), viste tau spredningsmønster forenlig med patologiske sykdomsstadier foreslått av Braak<sup>19</sup>. De siste resultatene demonstrerer også en viktig korrelasjon mellom tau-patologi utbredelse og grad av kognitive svikt<sup>20,21</sup>. Uoppløselige tau-deponeringer, ved siden av beta-amyloid, fører til en kaskade av nevroinflammasjon, oksidativt stress, tap av synaptiske forbindelser, nevralt død, hjerneatrofi og kliniske manifestasjoner av AD. Den progressive akkumuleringen av beta-amyloid og NFT antas å begynne mer enn 15 år for beta-amyloid og 10 år for NFT før begynnelsen av klinisk sykdom. Akkumulering av anormale proteiner samt nevronal dysfunksjon omfatter kortikale regioner som entorhinal cortex og medial temporallapp med hippocampus, som senere sprer seg til andre kortikale områder<sup>22</sup>.

Det har vært bearbeidet flere nevropatologiske kriterier for diagnostisering av AD, bl.a. etter Khachaturian<sup>23</sup>, Braak and Braak<sup>24</sup>, National Institute on Ageing and Reagen Insitute (NIA-RI)<sup>25</sup>, men blant de mest siterte og brukte er likevel kriteriene fra The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). I 1997 ble det utgitt anbefalinger av NIA-RI som var en kombinasjon av Braak og CERAD sine kriterier<sup>26</sup>. De hadde fokus på patologi i flere hjernelokalisasjoner og det ble

påkrevd vurdering av prøver tatt fra hippocampus og amygdala, frontal, temporal, parietal og oksipital *neocortex*, samt bredere bruk av semikvantitative metoder. Anbefalingene ble igjen oppdatert i 2012 og målet var bl.a. å understreke at patologiske forandringer ved AD utgjør et kontinuum og en bør ta i betraktning koeksistens av tilleggspatologi (LB og vaskulær patologi) <sup>27</sup>.

For nevropatologisk AD diagnose kreves det tilstedeværelse av tre karakteristiske AD tegn i tilstrekkelig nok utbredelsesgrad: 1) beta-amyloid avleiringer og gradering av densitet basert på immunohistokjemiske metoder, 2) neurofibrillære floker (Braak NFT vurdert ved histokjemisk sølv-basert farging eller tau, fosfo-tau, immunokjemisk markering), med patologi gradert på seks stadier, og 3) CERAD skår for tetthet (utbredelse) av senile plakk (hyppig, moderat og sparsomt). Se Tabell 1.

Tabell 1. Sannsynlighet for AD patologi ved nevropatologisk hjerneundersøkelse.

Sannsynlighet for at AD patologiske forandringer forklarer demenssykdom	Post mortem hjerneundersøkelse	
	CERAD, plakk skår	Braak NF stadium
Høy sannsynlighet	tett	V-VI
Moderat sannsynlighet	moderat	III-IV
Lav sannsynlighet	sparsomt	I-II

Fra NIA-RI, Neurobiology and Aging, 1997

## 1.2.2 Nevropatologi ved DLB

Både DLB, PD og demens ved PD (PDD) kjennetegnes av typiske intracellulære LB og Lewys nevritter (LN), som begge er essensielle for nevropatologisk DLB/PD diagnose. LB er sfæriske, intranevronale inklusjonslegemer, lokalisert i nevronkroppen og i mindre grad i aksoner, av og til kan de også befinne seg ekstracellulært. LB er et mikroskopisk funn som inneholder akkumulert alfa-synuklein. LB-relatert patologi er hovedsakelig lokalisert i hjernestammen (oftest i *locus coeruleus* og *substantia nigra*) i PD, men i DLB dominerer den også i subkortikale, limbiske og i neo-kortikale regioner.

Det første forsøket på å standardisere vurdering av DLB-hjernerpatologi ble gjort av Kosaka i 1984<sup>15</sup>. Mer detaljerte instruksjoner for nevropatologiske prosedyrer ved DLB, bl.a. for prøvetaking av hjernevev, farging av seksjoner og diagnostisk stratifisering, ble publisert i 1996 av "Consortium on DLB International Workshop"<sup>28</sup>. Disse konsensusretningslinjene anbefalte vurdering basert på enten hematoksylin-eosinfarget seksjoner eller ubiquitin positiv immunhistokjemi.

I 1997 ble det påvist, ved hjelp av spesifikke antistoffer, at hovedkomponenten av det filamentøse materialet i LB og LN var alfa-synuklein<sup>29</sup>. I 2003 ble det foreslått en hypotese om at synuklein-relatert patologi opprinnelig starter i *n. vagus* dorsale kjerne og sprer seg deretter fra caudal til rostral retning, og til slutt opp til *neocortex*<sup>30</sup>. DLB-konsortiet reviderte deretter sin opprinnelige protokoll i 2005 og anbefalte alfa-synuklein immunohistokjemi som den foretrukne og mest sensitive metoden for patologisk evaluering. De la til nye hjerneregioner som skulle bli undersøkt og utarbeidet i tillegg en detaljert skåringstrategi for å kvantifisere utbredelse av synuklein patologi<sup>31</sup>.

Enkelte tilfeller av DLB har ingen eller lite Alzheimersforandringer, men i en stor andel av de nevropatologiske materialene finner en NFT og beta-amyloid plakk i ulike mengder, typisk for AD. Blandingspatologi er funnet i opp til 71% av DLB tilfeller<sup>32</sup>. I begynnelsen av DLB historien var dette grunnen til å formulere begrepet AD variant med Lewylegemer<sup>33</sup>. Derfor, selv om den nevropatologiske diagnosen er den mest sensitive og spesifikke metoden, møter en problemer med å forstå hvilken rolle koeksistensen av Alzheimers og LB patologi spiller i det kliniske bildet. Noen forskere postulerer at kun høy akkumulering av LB i limbiske og neokortikale regioner er ansvarlig for demens utvikling i DLB<sup>34,35</sup>, mens andre påstår at hovedfaktoren er utbredelse av Alzheimers patologi<sup>36</sup>. Det finnes likevel større studier som antyder at begge patologier sannsynligvis har synergisk og toveis relasjon og innflytelse på det kliniske bildet<sup>37</sup>. Alfa-synuklein kan indusere patologisk fosforylering av tau-protein<sup>38</sup> men det foreslås også at tau-protein promoterer alfa-synuklein aggregasjon<sup>39</sup>.

Den fysiologiske rollen av alfa-synuklein er ikke godt forklart. Det normale proteinet er lokalisert i den presynaptiske enden av nevroner og ut fra molekylære studier, både

på knock-out mus og mus med overekspresjon av alfa-synuklein, antas det at synuklein spiller en rolle i regulering av neurotransmitterers utskillelse til den synaptiske spalte, i synapsefunksjoner og nevronal plastisitet<sup>40</sup>. Alfa-synuklein er muligens involvert i kontroll av synaptiske vesiklers intraaksonale trafikk og påfylling med neurotransmitterer<sup>41</sup>. Overekspresjon av alfa-synuklein fører til reduksjon av vesiklenes eksocytosis og gjenvinning<sup>42,43</sup>. Normal synuklein har også beskyttende effekt mot progredierende neurodegenerasjon sett i mus med mangel på cysteine-string protein-alfa og er ansvarlig for beskyttelse av dopaminerge synapser i *striatum*<sup>44</sup>. Alfa-synuklein patologi i de kjente synukleinopatier går ut på at normal alfa-synuklein endrer sin konformasjon, som så fører sekundært til dannelse av mindre oppløselige oligomerer, protofibriller og fibriller og dermed funksjonstap<sup>45</sup>.

### 1.2.3 Nøyaktighet av klinisk vs. nevropatologisk DLB diagnose

Diagnostiske kriterier for DLB har vært diskutert og utviklet over flere år, helt siden 1996 da den første utgaven ble publisert. I en ny metaanalyse fra 2017 ble det gjort oppsummering av 38 studier for å studere utvikling av kliniske kriterier og deres sensitivitet og spesifisitet<sup>46</sup>. Før 1996 hadde daværende kriterier en samlet SN på 60,2% og SP på 93,8% (beregnet ut fra 6 studier). Etter innføring av kriterier fra 1996 varierte verdier for SN fra 19,4% for sannsynlig DLB i tidlig stadium til 72,3% for sannsynlig DLB i seint stadium, mens SP 95,1% til 64,3% respektivt (basert på 29 studier). Totalt ble SN i metaanalysen beregnet til 56,5% og SP til 86,5%. Dette ble også bekreftet i en multisenterstudie der det ble påvist at 1996 kriteriene hadde lav, ca. 32% SN<sup>47</sup>. Lavere SN til kriteriene fra 1996 førte til bearbeiding av nye kriterier som ble publisert i 2005<sup>31</sup>. Den sannsynlige årsaken til lav SN før var bl.a. svak identifisering av fluktuasjoner og lav andel av alle kjernesymptomer. Fram til publiseringsdato av den omtalte metaanalysen ble det utført tre studier basert på 2005-kriterier. Det visste seg at total SN økte til 87,2%, mens SP minket til 74,5%. Den totale nøyaktigheten av diagnoser fra metaanalysen var følgende: for kriterier før 1996: 79,9%, for 1996-kriterier: 75,5% og for 2005-kriterier: 81,5%. En annen konklusjon fra denne metaanalysen var at det er en tendens til å underdiagnostisere DLB hos individer i tidlig demensfase og overdiagnostisere hos pasienter med mer avanserte stadier<sup>47,48</sup>. Dette gjør at nøyaktig diagnostisering og spesifisering av

demenstype i sene stadier er meget utfordrende. Disse anmerkningene kan stemme med postulatene av Holliday og kollegaer som sier at diagnostisk nøyaktighet kan økes hvis en tar i betraktning overlapping og alvorlighetsgrad av Alzheimers og LB patologi <sup>48</sup>.

### 1.3 Søvnforstyrrelser hos eldre og pasienter med demens

Søvnforstyrrelser (SF) eller søvnproblemer er et felles begrep som omfatter et bredt spekter av ulike tilstander og sykdommer og som resulterer i at søvn ikke er optimal i sin lengde og/eller kvalitet. Søvnforstyrrelser er, etter den nye og oppdaterte kriterier fra 2014 <sup>49</sup> klassifisert i sju hovedkategorier og presentert i tabell 2. Nøyaktigere omtale av dem alle er for omfattende for denne avhandlingen, så derfor gis kun en kort beskrivelse av utvalgte SF i neste kapitler.

Tabell 2. Hovedkategorier i International Classification of Sleep Disorders ICSD-3, 2014

Kategori	Eksempler
Insomni Innsøvningsproblemer eller nattlig/tidlig oppvåkning: for lite søvn	Kortvarig insomni Kronisk insomni Andre insomnier
Søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser Pustestopp (obstruktiv, sentral, snorking)	Obstruktiv søvn apnea (OSA) Sentral betinget søvn apnea Søvn-relaterte hypoventilasjonsyndromer
Sentral betinget hypersomni (sentralnervøs hypersomni)	Narkolepsi, t.1 og t.2 Idiopatisk hypersomni Klein-Levin sykdom Sekundære hypersomnier
Døgnrytmeforstyrrelser	Forsinket søvnfasesyndrom Fremskutt søvnfasesyndrom Uregelmessig søvn-våkenhets rytme
Parasomnier	Søvnjengeri, søvn terror, RBD, søvnparalyse, mareritt Søvn relaterte hallusinasjoner, eksploderende hodesyndrom
Søvn relaterte bevegelsesforstyrrelser	Rastløse bein syndrom Periodiske beinbevegelser under søvn Søvnrelaterte leggekramper
Andre søvn sykdommer	Normale varianter

Søvn og dens funksjon er fortsatt et lite kjent område, men studier, bl.a. på søvndeprivasjon, viser klart at den er nødvendig for normal kognitiv fungering <sup>50</sup>. Dyp

søvn garanterer bl.a. konsolidering av minner<sup>51</sup>, energisparing<sup>52</sup> og gjenoppbygning av energilagre i hjernen<sup>53</sup>. Det er også kjent at endringer i søvnmengde, søvnmønster og søvnarkitektur foregår gjennom hele livet<sup>54</sup>. Det antas at ca. 50% av eldre over 65 år opplever noen søvnproblemer<sup>55</sup>. Reduksjon i mengde av nattlig søvn og søvnkvalitet er større med økende alder, både hos de friske eldre folk og de med kroniske sykdommer. Subjektivt klager eldre personer oftest over innsøvningsvansker (økt søvnlatens), vansker med opprettholdelse av søvn gjennom natten og tidlige oppvåkninger om morgenen<sup>56</sup>. Objektive funn ved polysomnografi (PSG) avdekker redusert total nattlig søvnlengde og søvn effektivitet, hyppigere skifter mellom ulike søvnfaser, økt mengde av non-REM søvn i fase 1 og 2 (NREM-søvn, dvs. overfladisk søvn), med samtidig relativt bevart total mengde av REM-søvn. Analyse av søvnmikrostruktur avdekker reduksjon i K-kompleks og søvn spindler og tyder på nedsatt mengde av dyp søvn<sup>54,57,58</sup>.

Det er mange bevis på at endret søvn og demens er nær forbundet sammen og at søvn ved demens er i enda større grad forstyrret enn ved normal aldring<sup>59</sup>. Dette er ikke særlig overraskende siden degenerativ patologi kan føre til irreversibel affeksjon av søvnreguleringsregioner i hjernen. Polysomnografiske studier viste at pasienter med demens har økt søvnfragmentering og søvnlatens, redusert søvn effektivitet, redusert total søvnmengde om nettene og særlig søvn med langsomme bølger (dyp søvn)<sup>60</sup>.

### **1.3.1 Prevalensen av søvnforstyrrelser hos personer med demens**

Det finnes flere prevalensstudier på SF i pasientpopulasjoner med MCI og i utvalgte demenstyper. De fleste har studert den totale summen av diverse SF uten at de ble presisert eller delt i diagnostiske kategorier. En svakhet i mange av studiene har vært at de har brukt instrumenter basert på selvrapporing.

I en ikke-systematisk oversiktsartikkel av Beaulieu-Bonneau og kollegaer analyserte forfatterne 15 studier for å finne prevalensen av søvnforstyrrelser ved mild kognitiv svikt (MCI). Prevalensen varierte mellom 14-59% og var generelt høyere i MCI-gruppen sammenlignet med normale kontroller<sup>61</sup>. Lignende resultater ble også demonstrert i en nyere oversiktsartikkel av da Silva og kollegaer fra 2015<sup>62</sup>.

Pasienter med nevrodegenerative tilstander lider av søvnvansker i enda større grad siden patologiske prosesser overlapper aldersrelatert søvnendringer. Rapportert



prevalens av søvnforstyrrelser ved ulike former for demens er derfor høyere og er estimert til å ligge mellom 27-73%<sup>63,64</sup>. De fleste studier har analysert forekomst av søvnvansker hos pasienter med AD, færre har fokusert på andre typer demens. Derfor er deltakerantall i disse studiene mye mindre enn i studiene av søvn ved AD. Utvalgte studier som viser generell forekomst av søvnforstyrrelser ved ulike demensformer er presentert i tabell 3.

Som tabellen viser er det en bred spannevidde i frekvensen av SF mellom studiene og forskjellene kan forklares av at heterogene kohorter og ulike screenings verktøy. I oppsummeringen vil en understreke at pasienter med DLB og PDD er konsekvent plassert i gruppen med høyest frekvens av søvnforstyrrelser, hvor opptil 90% av pasienter kan være rammet av søvnpatologi.

Tabell 3. Forekomsten av ulike søvnforstyrrelser (SF) ved MCI og ulike typer demens

Demenstype	Referanse	SF%	Antall av deltakere i studien totalt
<b>MCI</b>	Lyketsos (2002) <sup>63</sup>	9%	628
	Geda (2008) <sup>65</sup>	18%	319
	Muangpaisan (2008) <sup>66</sup>	45%	77
	Guarnieri (2012) <sup>67</sup>	65%	431
<b>AD</b>	Lyketsos (2002) <sup>63</sup>	27%	682
	Tractenberg (2005) <sup>68</sup>	28%	399
	Fernandez Matinez (2008) <sup>69</sup>	30%	109
	Carpenter (1995) <sup>70</sup>	40%	215
	Chen (2000) {Chen:2000tc}	43%	125
	Hart (2003) <sup>71</sup>	54%	435
	Ramakers (2010) <sup>72</sup>	56%	263
	Guarnieri (2012) <sup>67</sup>	66%	431
<b>DLB</b>	Farina (2009) <sup>73</sup>	44%	102
	Fernandez Martinez (2008) <sup>69</sup>	50%	109
	Borroni (2008) <sup>74</sup>	55%	92
	Guarnieri (2012) <sup>67</sup>	90%	431
<b>FTD</b>	Fernandez Matinez (2008) <sup>69</sup>	33%	109
	Guarnieri (2012) <sup>67</sup>	76%	21
	Merrilees (2014) <sup>75</sup>	85%	14
<b>MSA</b>	Nomura (2011) <sup>76</sup>	68%	11
	Ghorayeb (2002) <sup>77</sup>	70%	57
	Guo (2012) <sup>78</sup>	70%	30
<b>PSP</b>	Ou (2016) <sup>79</sup>	100%	27
<b>VaD</b>	Fernandez Matinez (2008) <sup>69</sup>	21%	109
	Anor (2018) <sup>80</sup>	57%	180
	Guarnieri (2012) <sup>67</sup>	81%	431

PSP – progressiv supranukleær parese

### 1.3.2 Etiologi av søvnforstyrrelser hos eldre og pasienter med demens

Årsaken til SF er multifaktoriell og en rekke patologiske prosesser og faktorer bidrar i ulik grad til forverring av søvnkvalitet. Effektiviteten av vår ”indre klokke” (”circadian clock”) garanterer tilpasning av kroppens funksjoner til tid på døgnet og blir svekket med økende alder <sup>81</sup>. Fysiologiske aldringsprosesser og nevrodegenerativ patologi reduserer funksjon av *nucleus suprachiasmaticus* (SCN) som er ”hoved-pacemaker” av søvn-våkenhetssystem i pattedyrhjernen. Døgnrytmeklokken styrer både søvn-våkenhet syklus og kontrollerer andre døgnavhengige systemer, f.eks. variasjoner i kroppstemperatur, syklisk utskillelse av mange hormoner, samt modulering av hjerterefrekvens, blodtrykk og andre autonome funksjoner <sup>82</sup>. SCN er en gruppe av nevroner lokalisert i fremre hypothalamus, som er sensitive for lysstimuli som kommer fra netthinnens reseptornerveceller via *n. opticus*. Med økende alder er det observert gradvis nevrontap og økt glia/nevron forhold i SCN, prosessen progredierer og er mer avansert hos individer med demens <sup>83,84</sup>. Andre områder som er involvert i søvnkontroll omfatter bl.a. basal forhjerne, hvorfra kolinerg *nucleus basalis Meynerti* projiserer bl.a. til SCN. Reduksjon i acetylkolin-basert transmisjon i AD og DLB kan i tillegg negativt påvirke regulering av døgnrytme <sup>85,86</sup>. En annen faktor som kan spille en rolle i etiologi av søvnevansker er redusert produksjon av melatonin. Melatonin er et hormon produsert av hypofysen i forbindelse med senkende lysstimuli om kveldene og som fremmer søvn. Mange studier har vist redusert konsentrasjon og avflatet utskillelse av melatonin, både hos eldre og pasienter med demens <sup>87,88</sup>. Det er også funn som tyder på at genetiske faktorer spiller en rolle i regulering av døgnrytme, der særlig såkalte ”klokkegener” (circadian clock genes) er involvert, hvorav PER1, PER2, BMAL1 foreløpig er mest undersøkte. Disse genene er ansvarlige for regulering av døgnrytme-relatert transkripsjon av andre gener og viser tydelig 24-timers rytme i sin aktivitet, særlig i områder involvert i søvnregulering. F.eks. genaktivitetsrytme i BMAL1 gen var forstyrret i hypofyseceller hos pasienter med preklinisk og klinisk AD <sup>89</sup>. Apolipoprotein E gen polymorfisme (særlig APOE4 homozygoter) og utbredelse av beta-amyloid proteinopati viser sterk relasjon med søvnpatologi. Dagtidssøvniget (EDS) hos friske eldre personer ble også koblet til økt amyloid akkumulering i hjernen, særlig i områder forbundet med så kalt ”default mode network (DMN)” <sup>90</sup>.

Endelig kan en ikke glemme at søvn, dens kvalitet, mengde og forstyrrelser i den har ofte en sammenheng med andre faktorer som: bruk av medisiner, somatiske sykdommer (en rekke hjertesykdommer, lungesykdommer, smertetilstander, øyesykdommer med betydelig redusert syn og/eller degenerasjon i n. synsnerven), psykiatriske tilstander (depresjon, angst), og ikke minst miljøfaktorer (belysning, støy, aktivitetsnivå, dårlig søvn- vaner og søvn-hygiene).

### **1.3.3 Beskrivelse av søvnforstyrrelser og søvn relaterte forstyrrelser hos eldre og ved demens**

#### *1.3.3.1 Døgnrytmeforstyrrelser*

Døgnrytmeforstyrrelser defineres som inadekvat tilpasning av søvn-våkenhets syklus til endringer i naturlig lysforhold i løpet av 24 timer. Døgnrytmen til en person med demens kan ofte ikke lenger følge 24 timers rytmen og det er vanskeligere å identifisere én våkenhetsperiode og én søvnperiode.

Den mest uttalt endringen i døgnrytme hos eldre og ved demens er framskyndet søvnfase syndrom, dvs. at vedkommende blir trøtt og har behov for å legge seg tidligere enn før og samtidig våkner opp tidligere om morgenen. Døgnrytmen er mer fragmentert og er mindre sensitiv for eksterne stimuli som lys og mørke <sup>91,92</sup>.

Konsekvenser av forstyrret døgnrytme kan manifestere seg i form av ulike atferdssymptomer som agitasjon, rastløshet, forvirring, verbale utbrudd, vandring, fysiske trusler og aggresjon. "Sundowning" er et begrep som beskriver overnevnte symptomer og som vanligvis begynner i løpet av sen ettermiddag eller tidlig kveld. Tilstanden relateres til forsinket døgnrytme, der våkenhetsfasen kan strekke seg lengre mot nattetid. "Sundowning" kan påvirke atferd hos 13%-66% av pasienter med AD <sup>93,94</sup>. Enda høyere forekomst ble rapportert i en studie basert på aktigrafisk registrering hvor det ble funnet at 69% av sykehjems pasienter hadde forstyrret sirkadisk rytme <sup>95</sup>. Mest detaljert undersøkt er døgnrytmeforstyrrelser ved AD. Selv om forstyrrelser i døgnrytme ved AD kan ligne dem man ser ved normal aldring, er rytmen allikevel betydelig mer forstyrret og forbundet med endret mønster i døgnvariasjonen av melatonin konsentrasjon og kroppstemperatur, noe som bl.a. fører til økt motorisk aktivitet om kveldene og nettene <sup>96</sup>.

Det finnes også studier som viser at endringer i døgnrytme reguleringen kan debutere mange år før en får en demens diagnose<sup>97</sup>. Døgnrytmeforstyrrelser ved andre demensformer er mindre studert. De fleste studier viser likevel at forstyrrelsene ligner på de som er sett ved AD generelt, men kan variere i alvorlighetsgrad, hvor DLB kan ha mest uttalt klinisk symptomatologi (f.eks. enda større reduksjon i døgnrytmensamplitude). Døgnrytmeforstyrrelser ved frontotemporal demens (FTD) kan også skille seg fra de observert ved AD, i form av brudd mellom døgnrytmefase og døgntemperaturvariasjon. Døgnrytmen til kroppstemperaturen følger søvnighet-våkenhet rytmen, men slik relasjon er ikke tydelig observert ved FTD som kan tyde på at den "indre klokke" er mindre intakt<sup>98</sup>.

### 1.3.3.2 *Insomni*

Insomni er definert som reduksjon i total søvnmengde relatert enten til innsovningsvansker, tidlige oppvåkninger, hyppige oppvåkninger eller kombinasjon av disse. Etter de nye kriteriene klassifiseres insomni som kronisk, hvis den varer over tre måneder, minst tre dager i uke og diagnosen kreves at slik reduksjon fører til betydelig nedsettelse av daglige funksjoner (f.eks. tretthet/utmattelse, forstyrret oppmerksomhet, hukommelse, forstyrret sosiale-, familie- eller jobbforhold, humørsvingninger, økt søvnighet på dagtid)<sup>99</sup>.

Epidemiologiske studier viser at kronisk insomni er det hyppigste av alle søvnproblemer og forekommer blant ca. 10-20% av voksne, er hyppigere hos kvinner og øker med alderen<sup>100</sup>. I en studie med 9000 deltakere over 65 år ble det påvist at 42% hadde både innsovningsproblemer og problemer med å sove sammenhengende om nettene<sup>101</sup>. Insomni er også mer prevalent hos pasienter med demens. Den rapporterte prevalensen varierer, men de fleste studier viser at omlag halvparten av alle personer med demens lider av insomni. I en stor prevalensstudie som inkluderte 431 pasienter 49.9% hadde insomni og at den ble observert i enda større andel hos pasienter med DLB/PDD - 66.7% led av søvnløshet<sup>67</sup>.

Tidligere studier har vist at insomni, ved undersøkelser av pasienter i våken tilstand, er forbundet med redusert metabolisme i hjerneregioner som: bilateralt i prefrontal cortex, venstre superior temporal cortex, parietal og oksipital cortex, samt thalamus,

hypothalamus og hjernestammens retikulære formasjon. Samtidig ble det påvist at noen av de strukturene kjennetegnes av økt metabolisme under søvn som uttrykk for aktivering typisk for våkenhet<sup>102</sup>. Siden mange av de strukturene er involvert i regulering av emosjonelle prosesser og kognitive prestasjoner er det ikke overraskende at søvnproblemer også er hyppige hos pasienter med psykiatriske sykdommer<sup>103</sup>.

### 1.3.3.3 Periodiske beinbevegelser under søvn (PLMS)

PLMS er beskrevet som repeterende, stereotypiske beinbevegelser under søvn. Vanligvis kjennetegnes de av rykkvise, korte (0,5-5 sekunder) ekstensjonsbevegelser i tærne, ankel- og/eller kneledd, i sjeldnere tilfeller oppstår bevegelsene i overekstremiteter. Bevegelsene kan føre til mikrooppvåkninger og som følge av dette til fragmentert søvn, men ikke alle pasienter klager på økt søvnighet på dagtid<sup>104,105</sup>. Forekomst av PLMS er ikke godt undersøkt, bl.a. fordi studier har brukt ulike diagnostiske kriterier. F.eks. er antall av bevegelser <15/time nå antatt som normalt og inngår ikke lenger i diagnostiske kriterier<sup>99</sup>. Derfor er forekomsten mest sannsynlig lavere enn om man brukte de eldre kriteriene (>5/time) der prevalensen i den generelle befolkningen lå på 3,9-7,6%<sup>106,107</sup>. Tilstanden er hyppigere i den eldre populasjonen (>65 år, hos kvinner 52%, hos menn 59,6%)<sup>108,109</sup>.

Polysomnografiske funn i PLMS forekommer oftere sammen med andre søvnrelaterte vansker (f.eks. insomni, dagtidssøvnighet)<sup>105</sup> og enda hyppigere med narkolepsi - 53%<sup>110</sup>, RLS - 92%, RBD - 85%<sup>111</sup>. Patofysiologi av PLMS er ikke godt forstått, men forskning tyder bl.a. på at det foreligger en dopaminerg dysfunksjon basert på observasjoner om positiv effekt av l-dopamin og dopamin agonister<sup>112</sup>. SPECT og PET studier har også vist reduksjon i dopamin transmisjon<sup>113-115</sup>. Dette kan være en av forklaringene på hvorfor PLMS også sees hyppigere i andre tilstander der det foreligger dopaminsystem dysregulering (RLS, Parkinsons sykdom, RBD og narkolepsi)<sup>105,116</sup>. PLMS er også hyppig ved demens, særlig ved DLB og PLMS indeks er signifikant høyere ved DLB enn ved AD<sup>117</sup>. Det er også antatt at medullare nervebaner er viktige da de har en inhibitorisk effekt på muskelaktivitet og *medulla spinalis* funksjonell overaktivitet<sup>118</sup>.

Så langt vi kjenner til har det kun blitt gjennomført én større studie på PLMS hos pasienter med nedsatt kognisjon og demens (n=102, gjennomsnittlig alder 81 år og gjennomsnittlig Mini Mental State Examination (MMSE) på 17/30 poeng der ca. 33% av deltakere oppfylte polisomnografiske kriterier til PLMS<sup>119</sup>. En annen PSG-basert studie med 22 pasienter med demens bekreftet diagnosen hos 12 deltakere (54.55%; PLMS index > 15)<sup>120</sup>. En annen intervjustudie med pårørende viste enda høyere frekvens av PLMS hos pasienter med demens på 78%<sup>121</sup>.

#### 1.3.3.4 *Restless legs-syndrom (RLS)*

RLS er et sensomotorisk syndrom og defineres som ubehagelig, kriblende følelse i bein, påtrengende behov til å bevege beina og som typisk oppstår i hvile eller inaktivitet, helst om kvelden eller natten. Primært ble tilstanden knyttet til redusert jernkonsentrasjon i *substantia nigra*, *putamen*, *nucleus caudatus* og *thalamus*<sup>122,123</sup>, men mange studier viser nå at patofysiologien er mer kompleks. I etiologi av RLS er det diskutert rolle av flere transmittersystemer, det opioidsystemet, det glutaminerge og det serotonerge<sup>124-126</sup>. Ikke minst spiller også dopamin en viktig rolle. Likevel, i motsetning til PD, er det ikke påvist klar reduksjon av dopaminmengde i basalganglia, derimot har undersøkelser med PET vist aktivering i det dopaminerge systemet i form av økt dopamin turn-over og økt ekstracellulær dopamin konsentrasjon<sup>113</sup>.

Autopsibaserte studier har også mislykket i å vise celleatrofi i det nigrostriatale området<sup>127</sup>. Derfor er det mindre sannsynlig at RLS er forbundet med tap av dopaminerge nevroner som ved PD og patomekanismer av de to tilstandene virker forskjellige<sup>128,129</sup>.

Prevalensen av RLS i normalpopulasjonen er estimert til å ligge mellom 5,5-15%<sup>106,130</sup> og øker videre med alderen. I en studie ble prevalensen funnet å være 19% hos personer over 80 år<sup>131</sup>. Frekvensen av RLS ved andre tilstander, som f.eks. PD, er beregnet til å ligge på ca. 15,5% - 52%<sup>132-134</sup>. I en systematisk oversiktsartikkel fra 2016 var prevalensen av RLS ved demens angitt til 4-24%<sup>135</sup>. Pistacchi og kollegaer fant i sitt materiale at RLS var hyppigst hos pasienter med DLB (83.3%), etterfulgt av pasienter med FTD (77.7%) og PDD (66.6%)<sup>136</sup>. Selv om patologiske mekanismer ved RLS deler noen likheter med PD og andre synukleino-patier og forekommer

hyppigere i denne pasientgruppen finnes det ingen studier som viser tydelig at RLS øker risiko for å utvikle PD eller demens senere i livet <sup>137</sup>.

#### **1.3.3.5 Somnambulisme (SW)**

Søvnjengeri er en parasomnia som karakteriseres av episoder med komplekse, målløse oppgaver og vandring under non-REM søvn, vanligvis med amnesi for hendelsen. I noen tilfeller er søvnjengeri forbundet med voldelig atferd og risiko for fysiske skader. En relativ ny systematisk oversiktsartikkel og metaanalyse fra 2016 estimerte forekomsten til 6.9%, med høyest prevalens hos barn og ungdom (5%) og betydelig lavere hos voksne (1.5%) <sup>138</sup>. Forskjellene kan forklares av mindre mengde av non-REM og dyp søvn hos eldre personer. Den nøyaktige forekomsten av søvnjengeri hos eldre og ved demens er ikke kjent, trolig grunnet vanskeligheter med differensiell diagnostikk av kompleks nattlig atferd i denne gruppen av pasienter. Det finnes ingen forskning som støtter at somnambulisme i ung alder er en risikofaktor for demensutvikling senere i livet.

#### **1.3.3.6 Søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser (SDB)**

SDB omfatter ulike tilstander som bl.a. snorking, obstruktiv søvn apné (OSA) eller sentral søvnapnea. Den mest hyppigste, OSA, kjennetegnes av økt hyppighet av apné og/eller hypopné perioder under søvn som typisk varer lengre enn 10 sekunder. Det er noen studier som viste at ca. 50% av pasienter med demens har 20 eller flere apnea/hyponea perioder og at periodene er hyppigere i mer avanserte demensstadier. I tillegg har studien påvist mulig sammenheng mellom SDB og reduserte kognitive funksjoner og demens <sup>139</sup>. Muligens er det den hyppigste søvnforstyrrelsen ved demens ved siden av insomni, da Guarnieri og kollegaer fant i sin studie en prevalens på ca. 60% <sup>67</sup>.

Patofysiologiske funn antyder at beta-amyloid spiller en rolle i SDB og denne sammenhengen ble allerede undersøkt på 80-tallet. Et signifikant antall av pasienter med OSA var bærere av minst ett allel av Apo-E4 <sup>140</sup>. Det ble også funnet en sammenheng mellom lav beta-amyloid nivå i spinalvæske og risiko for utvikling av OSA <sup>141</sup>. Denne relasjonen ble også undersøkt i ulike helegonom assosiasjonsstudier (Genom Wide Associations Study), men i en oppsummeringsartikkel viser det seg nå at resultatene av flere lignende studier er nå mer motstridene <sup>142</sup>. Foreslåtte hypoteser om SDB patofysiologi og sammenhengen med kognisjon omtaler innspill av nattlige

episoder av hypoksemia, dagtidssøvnighet og søvnfragmentering<sup>143,144</sup>. På et molekylært nivå er det diskutert betydning av neurocellenes oversensitivitet for oksidativt stress og økt mengde av neuroinflammatoriske prosesser, særlig ved tilstedeværelse av APOE4 allelet<sup>145</sup>.

### 1.3.3.7 Dagtidssøvnighet (EDS)

EDS defineres som økt søvnighet på dagtid ved fravær av åpenbare utløsende årsaker, som f.eks. situasjonsbetinget søvndeprivasjon. I de fleste studier måles EDS ved hjelp av Epworth søvnighetsskala (ESS)<sup>146</sup>. Det er rapportert at ca. 17.9 % av eldre lider av økt søvnighet<sup>147</sup>. I en annen studie ble det rapportert at opp til 69% av institusjonaliserte eldre lider av EDS og tilbringer over 15% av sin dagtid sovende<sup>95</sup>.

Selv om primære tilstander kan manifestere seg som EDS (f.eks. narkolepsi og andre primære hypersomnier) blir de ikke diskutert her, pga. at de ikke var undersøkt i vårt material. Likevel er det verdt å nevne at narkolepsi er potensielt knyttet til RBD og muligens har de noen felles patomekanismer<sup>148</sup>. I alle andre sammenhenger er det vanskelig å peke på en direkte utløsende årsak til EDS. Selv om det er postulert at neurodegenerative prosesser øker risikoen for EDS mange år før de blir symptomatiske<sup>90</sup>, kan en ikke utelukke at redusert nattlig søvnkvalitet bidrar til et kompensatorisk større behov for søvn på dagtid. Et velkjent faktum er at insomni eller OSA disponerer for EDS. I tillegg kan alle andre SF som er diskutert her bidra til EDS. Det er altså viktig å undersøke tilstedeværelse av mulige SF før det konkluderes med at EDS er direkte forbundet med en neurodegenerativ tilstand.

Uansett er det funn som direkte kobler patologiske mekanismer ved demens til EDS, og er forårsaket av et avbrudd i nevronale nettverk kontrollerende søvn-våkenhets sykliske endringer. Dette gjennom en toveis forbindelse mellom stigende, aktiverende retikulær formasjon (ARAS) og søvnfremkallende nevroner i *nucleus preopticus ventrolateralis hypothalami* (VLPO)<sup>149</sup>. Pasienter med DLB, PD og PDD, som har større affeksjon av hjernestammeregionen enn ved andre demensformer (f.eks. AD, FTD), lider oftere av EDS. I en PSG-basert studie ble det påvist at 81% av DLB pasientene hadde forkortet søvnlatens (<10 minutter) og 56% var i stand til å sovne under 5 minutter. I en gruppe pasienter med AD var det tilsvarende 39% og 17%.



Resultatene tydet på at pasienter med DLB hadde større sjanse for å sovne selv om nattlig søvneffektivitet var lik sammenlignet med AD gruppen <sup>150</sup>. De samme forfatterne foreslo derfor en hypotese om at nevrontap og taupatologi i områder som *locus coeruleus*, *nuclei raphe*, *nucleus tuberomammillaris*, *nuclei hypothalami*, *substantia grisea periaqueductalis* og basal forhjerne fører til et avbrudd i søvn-våkenhets kontrollerende nettverk <sup>150</sup>. Det er også flere funn som tyder på at tap av hypokretin produserende nevroner kan initiere EDS i DLB-relatert patologi i EDS <sup>151</sup> fordi hypokretin er et neuropeptid som promoterer våkenhet.

#### 1.3.3.8 *Søvnrelaterte leggekramper (SRLC)*

SLC er definert som kraftige, smertefulle og vanligvis ensidige kontraksjoner i leggmuskulaturen som kan komme uventet eller kan være utløst av plantar fotfleksjon. Forekomsten øker med alder og hos eldre >65 år ligger prevalensen rundt 50% <sup>152,153</sup>. Høyere frekvens hos eldre er ikke overraskende fordi SLCs har høy komorbiditet med andre kroniske tilstander som f.eks. diabetes mellitus, dialyse, kardiovaskulære sykdommer, perifere vaskulære sykdommer, elektrolyttforstyrrelser, tilstander som begrenser bevegelighet (artritt), neurologiske sykdommer eller bruk av noen medisiner <sup>153,154</sup>. Likevel, forekommer primære søvnrelaterte leggekramper typisk under søvn, mens sekundære oppstår i relasjon med andre symptomer (f.eks. neurologiske, metabolske, under behandling med noen medisiner) på dagtid.

#### 1.3.3.9 *REM-søvnatferdsforstyrrelse (RBD)*

RBD er en parasomni kjennetegnet av residiverende episoder med fraværende muskelatoni under REM-søvnfase, samt tilstedeværelse av utagering av drømmeinnhold i form av vokalisering og/eller kompleks motorisk atferd, noen ganger voldelig, der pasienten og sengepartneren kan være utsatt for skader. Etter diagnostiske kriterier fra Internasjonal klassifikasjon av søvnsykdommer III (ICSD-3) er PSG-bekreftelse nødvendig for å stille sikker diagnose <sup>99</sup>. Manglende fysiologisk atoni ble for første gang rapportert i 1965 av Jouvet og Delorme hos katter med bilaterale lesjoner i *tegmenti dorsolaterale pontis* <sup>155</sup>. De første polysomnografiske rapporter om økt muskelaktivitet under REM-søvn hos mennesker ble publisert på 60- og 70-tallet, hovedsakelig basert på undersøkelser av pasienter med neurologiske sykdommer som f.eks. PD, MSA og fokale lesjoner i hjernestammeregionen eller

utløst farmakologisk <sup>156</sup>. Den aktuelle og fullstendige syndrombeskrivelse ble angitt av Schenck i 1986 <sup>157</sup>.

Forekomsten av selvrappert iRBD i eldrepopulasjonen er anslått til 0,5-7,7% <sup>158-160</sup>. Prevalensen basert på PSG-diagnose er noe lavere enn ved intervjubasert studier og er estimert til 0,38-2% <sup>161,162</sup>. Dessverre mangler det flere studier på den generelle befolkningen, men ut fra en PSG-basert studie fra 2017 som inkluderte personer mellom 40-80 år (gjennomsnittlig 59 år, n=1997) var forekomsten estimert til 1,1% <sup>163</sup>. Det er en klart høyere forekomst av RBD ved nevrodegenerative tilstander relatert til alfa-synukleinopatii. F.eks. er frekvensen av RBD ved PD vurdert til 30-58 % <sup>164,165</sup> og noe høyere ved DLB, der den er 50-80% <sup>67,166</sup>, og 82-100 % i MSA <sup>165,167</sup>. RBD er også mer prevalent hos menn enn kvinner 3:1-4:1 generelt <sup>168-170</sup>, men slik overvekt er ikke sett hos pasienter med MSA <sup>171</sup> og yngre mennesker med RBD <sup>172,173</sup>.

De vanligste symptomene er unormale og høylytte vokaliseringer som tyder på opplevelse av ubehagelige drømmer. Det kan være skriking, hyling, roping, banning, ofte i kontrast til personens typisk, milde karakter under våkenhet. Ved RBD varierer motoraktiviteten i et bredt spekter fra subtile håndbevegelser (ofte referert til som håndbabbling) til mer dramatiske, voldelige og tilsynelatende målbevisste handlinger som for eksempel slåing, fekting, rulling, sparking, løping, hopping ut av sengen, etc. <sup>174</sup>. I motsetning til NREM parasomnier er varigheten av påfallende atferd i RBD typisk kort, med en rask tilbakevending til våkenhet rett etter oppvåkning. Drømminnholdet involverer ofte dyr eller personer som jager eller angriper pasienten eller pårørende. Mange personer med RBD er i stand til å huske og fortelle innholdet fra sine drømmer når de blir vekket. De kan ofte huske levende detaljer fra marerittene i mange dager, uker eller år <sup>174</sup>. Frekvensen av drømmeutagering varierer også mye fra flere ganger hver natt til en natt per måned eller mindre. Hos noen ser det ut til å opptre i klynger, uten kjente utløsere. Siden REM-søvnperioder i den siste halvdel av natten er lengre og med tydelig fasisk REM-aktivitet, er utageringsepisoder hyppigere i andre del av natten <sup>157,168,175</sup>.

Dyrestudier viser lignende og overlappende patologiske mekanismer ved RBD hos ulike pattedyrarter. Studier angående RBD hos mennesker baseres imidlertid på mer

sparsomt nevropatologisk materiale. Likevel viser farmakologiske data, strukturell og funksjonell bildediagnostikk, samt noen nevrofysiologiske undersøkelser, en del analogiske cerebrale patologier<sup>176,177</sup>.

RBD kjennetegnes av tap av muskelatoni under REM fase, noe som impliserer at patologien må være lokalisert i regionen som er ansvarlig for initiering og avslutning av REM-søvn, såkalte "REM-on" og REM-off" regioner. De kritiske "REM-on" regionene er forbundet med følgende strukturer: *nucleus precoeruleus* (PC), *nucleus sublaterodorsalis* (SLD), eller *nucleus subcoeruleus* (SubC), del av *nucleus preopticus ventrolateralis* (VLPO), *locus coeruleus* (LC), *nucleus laterodorsal tegmenti* (LDTN), *nucleus pedunculopontinus* (PPN) og *nuclei raphe* (RN). "REM-off" regioner omfatter en del av *substantia grisea periaqueductalis ventrolateralis* (vl-PAG) og noen regioner i *tegmentum pontis laterale* (LPT). Det foreslås at patologi i de to hovedområdene er ansvarlig for muskelatoni, med andre ord at "REM-on" regionen, særlig PC og SLD "skruer av" muskelaktivitet via stimulering av glutaminerge og acetykolinerge aksoner som forbinder seg til *nucleus magnocellularis* i *medulla oblongata*, og videre via å hemme glycin- og gammaaminosmørsyre-aksoner i medulla spinalis. Felles og siste vei er direkte projeksjoner/forbindelser til spinale internevroner ansvarlige for å skru av tonisk muskelaktivitet. Som konsekvens er motornevroner fortsatt aktive og produserer tonisk og fasisk muskelaktivitet. Motornevronene er også under innflytelse av høyere kontroll fra pons og tegmentumkjerner<sup>175,178,179</sup>.

I patomekanisme av RBD er også kortikale regioner involvert og deres nervebaner som er ansvarlige for drømminnehold og dets opplevelse og utagering. Dette bekrefter data fra SPECT undersøkelser som viser at kortikal aktivering under REM-søvn går forbi basalganglier og derfor ikke nødvendigvis involverer "REM-on" og "REM-off" regioner<sup>180</sup>. Mange studier bekrefter også hyppig forekomst av REM-søvn uten atoni (RSWA), der drømmeutagering ikke er tilstede, som antyder at det kan foreligge forskjellige mekanismer ved disse forstyrrelsene<sup>181</sup>.

RBD forekommer hyppig ved ulike neurodegenerative tilstander og tyder på at neurodegenerasjonen affiserer strategiske regioner ansvarlig for REM-søvn. Nyere studier gir ytterligere støtte til hypotesen om at synuklein-relatert affeksjon av "REM-on" og "REM-off" områder følger mønsteret sett ved PD og DLB<sup>182,183</sup>, jmfør

synukleinopati spredningshypotesen foreslått tidligere av Braak<sup>30</sup>. Hvis spredningshypotesen er riktig, har en et forklaringsproblem på hvorfor bare halvparten av pasienter med PD, og ikke alle med DLB presenterer RBD (samme gjelder parkinsonisme ved DLB). En av forklaringene er at RBD ikke kommer til uttrykk før det er tilstrekkelig nok degenerasjon i de relevante kjernene for RBD. Det er fortsatt behov for mer kunnskap og derfor er ytterligere karakterisering av det tidsmessige forløpet, anatomiske og patofysiologiske forhold i synukleinopatier med RBD nødvendig. Analyser hos pasienter med isolert RBD<sup>184</sup> kan være mest opplysende da degenerative endringer er milde, isolerte, i tidlig stadium og uten tilleggsspatologi, og dermed kunne bidra til bedre forståelse av både RBD og synukleinoptier. Det ville vært også viktig å se inn nærmere på nevropatologiske endringer hos pasienter med RBD uten eller med veldig mild kognitiv svikt, men forståelig er det vanskeligheter knyttet til begrenset mengde nevropatologiske data. Hypotetisk patofysiologi av RBD er presenter skjematisk i Figure 1.

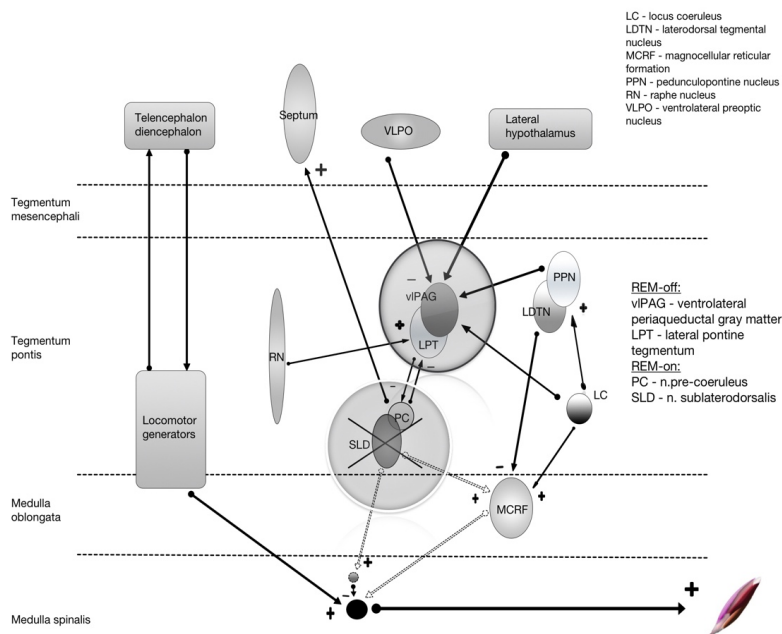


Fig.1. Hypotetisk patofysiologi av RBD hos mennesker. Basert på skjemaet fra "Pathophysiology and REM sleep behavior disorder and relevance to neurodegenerative disease", B. Boeve et al. Brain, 2007.

### 1.3.3.9.1 Diagnostikk av RBD

I følge de nyeste kriteriene (ICSD-III) er PSG påkrevd for å stille sikker RBD diagnose. I den første utgaven av klassifikasjonen var PSG-bekreftelse ikke nødvendig og det var tilstrekkelig å finne karakteristiske kliniske symptomer under et dybdeintervju (så kalt ”minimale kriterier”). For å sikre at klinikere kunne diagnostisere RBD raskt og strukturert ble det utviklet noen få spørreskjemaer, men ikke alle ble godt nok validert.

En av de første validerte intervju-baserte instrumentene var REM Behavior Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ) bearbeidet av Stiasny-Kolster i 2007, og det var tilgjengelig primært på engelsk og tysk. RBDSQ er en selvrapporteringsskala som består av 10 punkter med 13 spørsmål og som krever kun “ja” eller “nei” svar, slik at en kan oppnå maksimum 13 poeng. Etter validering ble cut-off satt på over 5 poeng som diskrimineringsverdi og RBDSQ oppnådde da SN på 96%, SP på 56% og identifiserte korrekt diagnose blant 66% av pasienter fra søvnsetere. I den generelle populasjonen var SN og SP av RBDSQ estimert til å være på 92% og 93% tilsvarende

185.

To år senere ble et annet verktøy validert på en populasjon fra Hong Kong, REM Sleep Behavior Disorder Questionnaire (RBDQ-HK). Det er igjen et spørreskjema adressert hovedsakelig til pasienter (men sengepartnere kan også svare), som består av 13 spørsmål. Hvert spørsmål vurderes i to underpunkter: symptomenes tilstedeværelse i løpet av livet («ukjent», «nei» og «ja») og symptomenes tilstedeværelse det siste året. Skåringsmetoden er mer komplisert og vektlegger noen svar framfor andre. Total poengsum som kan oppnås er 100. Med cut-off verdier på 18 poeng hadde RBDQ-HK SN på 82% og SP på 87%. Positiv og negativ prediktiv verdi ble beregnet til 86% og 83% tilsvarende. Det ble også notert at deltakere som svarte på RBDQ-HK sammen med sengepartnere hadde høyere skår enn pasienter som fylte ut skjema alene<sup>186</sup>.

Mayo Sleep Questionnaire (MSQ) var det første som ble validert hos eldre, pasienter med nedsatte kognitive funksjoner, demens og pasienter med parkinsonistiske syndromer. Resultater fra den første valideringen blant 176 pasienter med redusert kognisjon ble publisert i 2011 med rapportert SN på 98% og SP 74% mot polysomnografisk validert RBD-diagnose. Kun svar på kjernes spørsmål nummer 1 ble

tatt i betraktning med fire ytterligere supplerende spørsmål under dette punktet dersom svaret var bekreftende <sup>187</sup>. To år senere ble MSQ validert i populasjon av 128 friske og randomiserte eldre fra den generelle befolkningen og det ble oppnådd SN på 100% og SP på 95% og viste at det var mye høyere overensstemmelse mellom MSQ og PSG dersom den ble fylt ut av sengepartner/informant og en slik versjon ble senere validert til videre bruk <sup>188</sup>. I denne valideringsstudien diskuterte forfatterne falske positive svar hos pasienter med SDB og konkluderte med at SP kunne vært høyere hvis svar på ytterligere fire punkter hadde blitt gitt. Spørreskjemaet er altså konstruert slik for å kunne bruke den i forskjellige situasjoner, både klinisk og i forskning, i søvnsentre, klinikker for bevegelsesforstyrrelser og demens, men også i den generelle befolkningen <sup>187</sup>. MSQ er også oversatt til norsk, publisert og tilgjengelig til bruk og kan hentes fra SOVno-nettside (<https://helse-bergen.no/nasjonalt-kompetansetjenestefor-sovnsykdommer-sovno/sporreskjema>).

## 1.4 Sammenheng mellom søvnvansker og kognisjon

Søvn er en viktig fysiologisk tilstand som spiller en stor rolle i kognitive prosesser. Sammenhengen mellom søvn og kognisjon har blitt kjent takket være observasjoner om at søvndeprivering kan ha negativ innvirkning på mentale funksjoner <sup>50,189</sup>. En rekke studier har vist at søvn er viktig for bl.a. konsolidering av hukommelsen <sup>190-192</sup>, både deklarativ og prosedural <sup>193,194</sup>, stabilisering og forbedring av innlærte motoriske prestasjoner <sup>191</sup> og det er ingen tvil om at søvn spiller en viktig rolle i generell innlæringsprosessen. Det er en økende mengde av funn som viser at utilstrekkelig søvmengde forverrer gjenhenting av nylig innlært materiale <sup>189</sup>.

På cellulært nivå i dyremodeller forsterker søvn nevronale forbindelser <sup>195</sup>. Ytterligere eksperimenter bekrefter også at reguleringen skjer via endringer i nevronplastisitet <sup>196</sup>. Likevel er det fortsatt mange mysterier rundt forhold mellom søvn og kognisjon og en del kontroverser. Det er ukjent hvilke søvnstadier som er viktigst, for hvilke typer læringsdomener (semantisk, motorisk, sensorisk, emosjonell, osv.) og hvilke kognitive funksjoner som påvirkes mest ved forstyrrelser i ulike søvnfaser <sup>197</sup>. En av hypotesene, kjent som den sekvensielle hypotesen for søvnens funksjon (eng. the sequential hypothesis of the function of sleep), fremsetter en teori om at det foreligger et tett

samspill mellom NREM søvn med langsomme bølger og REM-søvn faser når det gjelder innflytelse på hukommelses konsolidering <sup>197,198</sup>.

Funn fra dyremodeller og eksperimenter på mennesker, peker på at søvnforstyrrelser påvirker demens forløpet negativt. Dette har ledet forskerne til å foreslå hypoteser om at det er et nært forhold mellom søvnpatologi og neurodegenerasjon. Det er mange biologiske funn som potensielt kan forklare korrelasjonen mellom forstyrret søvn og risikoen for utvikling av kognitiv svikt. Det ble påvist at senil degenerasjon i NSC i hypothalamus, og funksjonell avbrudd mellom den og konglekjertelen disponerer for endringer i døgnrytme, forstyrret søvnmønster og videre til utvikling av neurodegenerative tilstander som f.eks. AD <sup>199</sup>. Musiek og kollegaer har nylig rapportert om at høyere konsentrasjon av beta-amyloid i amyloid-PET avbildning, og tilsvarende forandringer i demensmarkører i spinalvæske hos kognitivt intakte individer, korrelerer med døgnrytme dysfunksjon <sup>97</sup>.

Videre er det påvist at søvn stimulerer fjerning av beta-amyloid (opprydning, høyere ratio av "nervevev rensing" fra amyloid), mens søvnmangel og våkenhet økte beta-amyloid konsentrasjon i interstitiell hjernevæske hos mus <sup>200</sup>. Lignende funn ble også bekreftet hos mennesker - søvnmangel øker amyloid konsentrasjonen med ca. 60% i nervevevsinterstitial rom. Samtidig er sirkulasjon og absorpsjon av spinalvæske fra hjernens overflate redusert og som konsekvens redusert beta-amyloid clearance i hjernen <sup>201</sup>.

Forkortet, fragmentert og dårlig søvnkvalitet er knyttet til økt beta-amyloid avleiring og økt risiko for demens utvikling, særlig AD <sup>202,203</sup>. Tilsvarende funn ble beskrevet i en PET-basert studie fra 2013 - kortere søvnlengde og dårligere søvnkvalitet var assosiert med større amyloid belastning kortikalt og i precuneus regionen <sup>203</sup>. En annen studie bekreftet igjen en slik hypotese, hvor selvrapportert dårlig søvnkvalitet hos kognitivt friske, eldre folk korrelerte med større amyloid-utbredelse i PET undersøkelsen <sup>203,204</sup>.

Det er foreslått en hypotese om at søvnforstyrrelser kan være en uavhengig risikofaktor for demensutvikling. Data fra SHARE studien (Survey og Health, Ageing and Retirement in Europe, n=30038) viste at blant 300 deltakere som etter 4 års

observasjon hadde utviklet demenssykdom, var det høyere forekomst av søvnproblemer ved baseline<sup>205</sup>.

Alle disse studiene kan støtte hypotesene om at søvnpatologi kan fremme amyloid avleiring ved fravær av kognitive vansker i utgangspunktet og at søvnpatologi kan fremkalle neurodegenerasjon. Foreslått hypotetisk toveisrelasjon mellom søvn og demensutvikling er presenter i Figur 2.

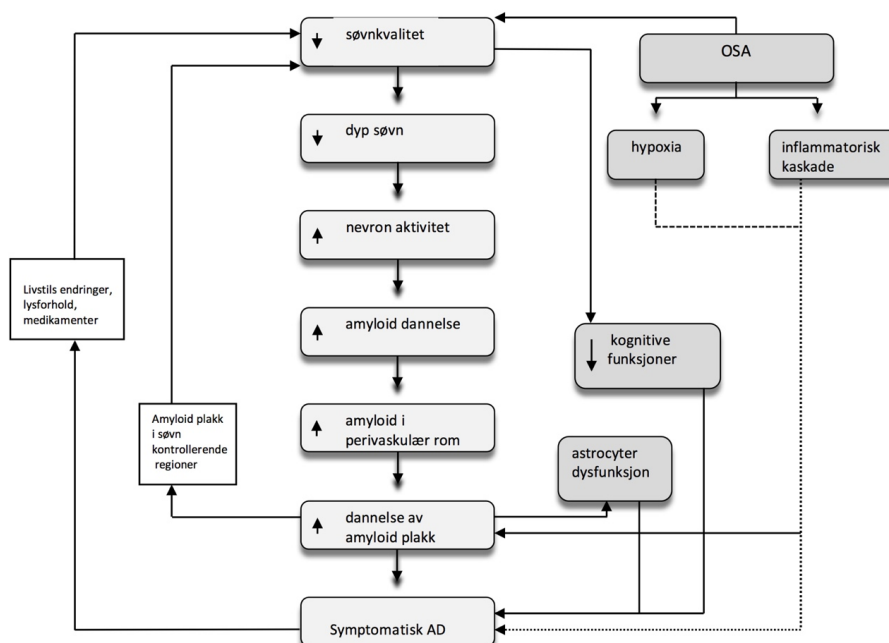


Fig. 2 Hypotetisk toveis relasjon mellom søvnforstyrrelser og demens utvikling (basert på diagram fra "Sleep and Alzheimer disease pathology-a bidirectional relationship", Yo-Ei S. Ju et al. Nature Reviews Neurology 10(2), Dec. 2013).

På den andre siden står observasjoner om at amyloid-, tau-, eller synukleinpatologi tidlig kan affisere søvnens strategiske hjerneregioner og selv skape søvnrelaterte symptomer hos pasienter med demens og andre neurodegenerative sykdommer. I en *post mortem* undersøkelse ble det funnet at AD pasienter hadde 40% redusert hypokretin-1 positive nevroner i hypothalamus og lavere konsentrasjoner av hypokretin i spinavæske i sammenligning med friske kontroller<sup>206</sup>. Reduksjon i antall av acetylkolinerge nevroner og kolinerg transmisjon, bl.a. i basal forhjerne i AD, PD og DLB er involvert i etiologi av søvnforstyrrelser. Acetylkolin er en av hoved



transmitterer i initiering og opprettholdelse av REM fase<sup>86,207</sup>. Omtale av forstyrrelser i andre transmitterens systemer er enda mer omfattende og blir ikke diskutert her i detaljer.

Søvnrelaterte symptomer og tilstander kan påvirke kognisjon, øke risiko for demensutvikling og demensakselerering. En longitudinell studie med åtte års oppfølging viste 30% høyere risiko for raskere kognitiv forverring hos de som led av dagtidssøvnighet<sup>147</sup>. I en annen studie ble det funnet at søvnfragmentering økte risikoen for utvikling av AD<sup>208</sup>, og at pasienter med AD og søvnforstyrrelser hadde raskere progresjon av demens<sup>209</sup>.

Det er litt uavklart om det foreligger en sammenheng mellom søvnlengde og kognisjon. En systematisk oversiktsartikkel med 29 studier, som inkluderte personer over 60 års, fokuserte på diverse søvnaspekter, bl.a. søvnlengde. Forfatterne identifiserte en del studier som påviste at, både for kort (<5 timer) og for lang søvn (>9 timer), potensielt kunne føre til høyere risiko for kognitiv svekkelse (U-formet relasjon)<sup>210</sup>. De påpekte også manglende konsistens i studier som undersøkte relasjon mellom økt søvnlatens, nattlige oppvåkninger, redusert søvneffektivitet eller søvnlengde og redusert kognisjon. Forfatterne konkluderte med at hovedårsaken til motstridende funn muligens var valg av ulike metodologi i studiene, f.eks. bruk av målinger basert på subjektive vurderinger, forskjellige skalaer, instrumenter som ikke ble validerte for eldre personer, ulike populasjoner med store kjønnsforskjeller, manglende kontroll for andre kovarianser (depresjon, andre psykiatriske sykdommer, komorbiditet, osv.). Ikke minst har de fleste studier benyttet ulike metoder for vurdering av kognisjon. Forfatterne understrekte også et faktum at MMSE som eneste målingsmetode kunne være for lite sensitivt til å oppdage viktige forskjeller. I en annen oppsummeringsartikkel analyserte Devore og kollegaer resultater fra 32 studier på søvnlengde og kognisjon i den eldre populasjonen. De konkluderte med at bare en tredjedel av studiene, gjennomført mellom 2012-2015, kunne konsekvent påvise en assosiasjon mellom enten for kort søvnvarighet eller betydelig økt søvnlengde og dårligere kognitive funksjoner<sup>211</sup>. I en nylig gjennomført metaanalyse som hadde som mål å studere forholdet mellom insomni og demensrisiko hos eldre ble det påvist, ut fra fem studier, at insomni økte risikoen for utvikling av demens hos eldre (RR=1.53, 95%CI (1.07, 2.18))<sup>212</sup>.

Det ble også utført en systematisk gjennomgang av publikasjoner og metaanalyse som studerte sammenheng mellom SDB og risiko for kognitiv svikt. Samlet analyse av seks prospektive studier, som inkluderte totalt 212943 deltakere, viste at pasienter med SDB har 26% høyere risiko for klinisk relevant progresjon av kognitive problemer. Samtidig fant de samme forskerne, i analysen av seks tverrsnittstudier, ingen signifikant sammenheng mellom SDB og global kognisjon eller hukommelse, men en svak nedsettelse i eksekutive funksjoner<sup>213</sup>.

Problemer med å svare entydig på spørsmål om søvnvansker øker risiko for kognitiv svikt og Alzheimer demens har også inspirert Bubu og kollegaer til å gjennomføre en ny og oppdatert systematisk oversiktsartikkel og metaanalyse. Ut fra denne metaanalysen av 27 studier (69216 deltakere), bl.a. prospektive og longitudinelle, konkluderte forfatterne med at individer med søvnvansker (for kort og for lang søvntid, dårlig søvnkvalitet, døgnrytmeforstyrrelser, insomni og SDB) hadde høyere risiko for å utvikle kognitive symptomer og AD. De beregnet at risiko for å utvikle AD var 1,5 ganger høyere, å utvikle stabil MCI 1,65 ganger høyere, og for MCI som senere utviklet seg til AD (preklinisk AD) 3,78 ganger høyere risiko<sup>214</sup>.

Tilgjengelige data og resultater viser en klar sammenheng mellom søvn og kognisjon. Søvnvansker kan debutere mange år før kognitive symptomer. Både søvnkvalitet og døgnrytmeforstyrrelser forverrer seg videre sammen med demensrelatert patologi i hjernen. Naturlig og unngåelig progresjon av nevrodegenerative prosesser, og negativ påvirkning på søvnregulerende regioner i hjernen, kan føre til at søvnpatologi akselererer videre. Foreløpig har forskningsmiljøene ingen svar på hva som er primær patologi i denne sammenhengen, søvnforstyrrelser eller nevrodegenerativ sykdom. Hypotesen om en toveisrelasjon modifisert av andre, interne og eksterne faktorer, virker mest sannsynlig<sup>202</sup>. SF er et økende problem hos pasienter med demens, kompliserer sykdomsforløp og har ikke minst negativ påvirkning på stressnivå hos de nærmeste pårørende eller helsepersonalet og medpasienter i institusjoner. Derfor er det viktig å ha basis kunnskap innen søvnproblematikk for å kunne diagnostisere dem, implementere relevante miljøterapeutiske tiltak og eventuelt innføre farmakologisk behandling der det er indisert. Det er også behov for å opparbeide anbefalinger eller

retningslinjer for primær- og spesialisthelsetjeneste for utredning og behandling av SF hos pasienter kognitiv svikt og demens.

## 1.5 RBD og kognisjon

RBD hos mennesker ble, som nevnt, for første gang rapportert av Schenck og kollegaer i 1986 og pga. at årsaken var ukjent ble tilstanden kalt idiopatisk<sup>157</sup>. Ti år senere, i 1996, rapporterte Schenck longitudinelle data på 29 mannlige pasienter diagnostisert med iRBD<sup>215</sup> hvor han fant at ca. 38 % av dem, i løpet av observasjonsperioden, hadde utviklet parkinsonisme. Videre observasjon av den primære gruppen over gjennomsnittlig 14 år påviste at 81% av deltakere utviklet enten PD (n=13), DLB (n=5), MSA (n=2) eller uspesifisert demens (n=1)<sup>216</sup>. Lignende resultater ble også publisert senere av andre forskere der de fant konversjonsrate fra iRBD til nevrodegenerativ sykdom på 33,1% etter fem år, 75,7% etter 10 år og 90,9% etter 14 år<sup>217</sup>. Samlet risiko fra ulike studier ligger mellom 15-35% i løpet av 2-5 år til 41-91% over en 10-års periode<sup>218</sup>. Mange studier har i tillegg funnet at personer med iRBD kan presentere andre tidlige symptomer karakteristiske for alfa-synukleinopatii, som f.eks. hyposmia<sup>219</sup>, obstipasjon, ortostatisk hypotensjon og gangvansker<sup>220,221</sup>.

Funn som tyder på at iRBD kan være uttrykk for bakenforliggende synukleinopati har også kommet fra nevropsykologiske studier. De siste årene har nemlig forskere rapportert at MCI er en relativt frekvent tilstand hos pasienter med iRBD<sup>222,223</sup>. Ca. 50% pasienter fra søvnstudier med RBD fikk påvist MCI sammenlignet med 8 % hos friske kontroller<sup>224</sup>.

Oppsummert fra de siste studiene innen iRBD kan det generelt sees at dominerende kognitiv affeksjon gjelder oppmerksomhet og eksekutive funksjoner<sup>224-226</sup>, episodisk verbal hukommelse<sup>224,227,228</sup>, ikke-verbal innlæring<sup>229,230</sup> og beslutningstaking<sup>231,232</sup>. Det ble også rapportert svekkelse i visuospatiale og/eller visuoperseptuelle domener<sup>228,229,233,234</sup>, men noen observasjoner taler også imot slik svekkelse<sup>224,225,235</sup>. De fleste søvnforskere er enige om at det er en stor likhet mellom kognitiv sviktprofil sett ved iRBD og med den som er observert ved PD, PDD eller DLB<sup>222,223</sup>. Mange år før en

person kommer til å konvertere til symptomatisk PD eller DLB så har den muligens reduserte kognitive funksjoner på et subklinisk nivå. Derfor ble det foreslått at denne parasomnien kan representere et tidlig stadium av alfa-synukleinopati-avhengig neurodegenerasjon. Oppsummering av nevropsykologiske utfall ved iRBD er presentert i tabell 4.

Tabell 4. Studier på kognitive funksjoner ved idiopatisk RBD

	Oppmerksomhet eksekutive funksjoner	Verbal hukommelse	Ikke-verbal hukommelse	Visuospatiale funksjoner	Verbal fluency
Ferini-Strambi, (2004) <sup>b</sup>	ja	ja	ja	ja	-
Terzaghi, 2008	ja	ja	ja	nei	-
Massciotte-Marquez, 2008 <sup>a</sup>	ja	ja	-	nei	-
Gagnon 2009 <sup>a</sup>	ja	ja	-	nei	-
Marques 2010	nei	ja	-	ja	nei
Fantini, 2011 <sup>b</sup>	nei	ja	ja	ja	nei
Nardone, 2012	ja	ja	-	ja	-
Manni, 2013	ja	nei		ja	ja
Terzaghi 2013, longitudinell	ja	ja	ja	ja	nei
Li, 2016	nei	ja	nei	nei	nei
Youn 2016, longitudinell	ja	nei	nei	ja	nei
Marchand, 2017 longitudinell	ja	nei	-	nei	ja

a, b – samme deltakere. Observerte reduksjon – ”ja” eller ”nei”

I tillegg til studiene som viser at individer med iRBD allerede kan ha svekkede kognitive funksjoner uten at det foreligger en neurologisk sykdom, finnes det også noen studier som peker på at denne nedsettelsen av kognisjon kan progrediere over tid. Antallet slike longitudinelle studier er mindre og ofte utført på et lavt antall deltakere slik at statistisk styrke ikke er god nok. Etter gjennomgang av litteraturen identifisere vi fire studier som vurderte progresjon av kognitiv svekkelse ved iRBD og alle sammen er oppsummert i tabell 5.

Den første studien av Fantini og kollegaer demonstrerte forverring kun i visuokonstruksjonell innlæring og tendens (ikke signifikant statistisk) til forverring av utsatt minne<sup>228</sup>. Studien av Terzaghi og kollegaer er noe vanskeligere å tolke, fordi forskernes konklusjoner er basert på ekvivalent-skåre som ikke stemte overens med råskåre. Uansett var hovedkonklusjonen at den RBD-positive gruppen hadde signifikant nedgang i visuokonstruksjonelle funksjoner. Ut fra råskåre hadde deltakere med RBD progrediert i oppmerksomhetsdomene (attentive matrices) og i ikke-verbal intelligens (Raven Colored Matrices 47)<sup>230</sup>. Den tredje studien som hadde færrest antall av deltakere (n=17) og som igjen var basert på ekvivalent-skårer, fant en progresjon kun i visuokonstruksjonelle funksjoner<sup>227</sup>. I den siste, største og lengste oppfølgingsstudien av Youn og kollegaer, ble det funnet at RBD-positive deltakere hadde signifikant forverring i arbeidsminne sammenlignet med baseline, men ikke i andre domener som var affisert i begynnelsen av oppfølgingen (dvs. oppmerksomhet/eksekutive funksjoner og visuospatiale funksjoner). De konkluderte også med at dårligere prestasjoner i visuell oppmerksomhet ved baseline målt med Trail Making Test A (TMT A) kunne skille mellom pasienter med iRBD som senere konverterte til nevrodegenerativ sykdom og de som var stabile<sup>236</sup>. Det ble også gjennomført en annen longitudinell studie, men den hadde som mål å sammenligne kognitive utfall hos pasienter, som ved inklusjon hadde iRBD, og som under oppfølgingsperioden utviklet enten DLB, PD eller MSA. Resultatene avslørte at de som senere utviklet demens (DLB) i utgangspunktet hadde dårligere prestasjoner i nesten alle kognitive områder, dvs. i oppmerksomhet/eksekutive funksjoner, innlæring, hukommelse og visuospatiale funksjoner. Tester som hadde høyest prediktiv verdi for konvertering til demens var: Stroop tester, Trail Making test B (TMT B), semantisk og fonemisk verbal flyt og Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT). Forfatterne understreket altså i diskusjonen at testing av eksekutive funksjoner og oppmerksomhet er sannsynlig en optimal metode for tidlig oppdagelse av DLB utvikling hos individer med iRBD<sup>237</sup>.

Tabell 5. Longitudinelle studier på kognitiv progresjon ved iRBD

Studie	RBD deltakere/ antall kontroller	Konversjon (prosent)	Gjennomsnittlig observasjonstid	Resultater (progresjon til stede)			
				Eksekutive funksjoner, oppmerksomhet	Visuospatiale funksjoner	Verbal hukommelse	Visuospatial innlæring
Fantini, (2011)*	24/12	12,5% (3/24)	26±5 mnd (19-43)	nei	ja	ja	ja
Terzaghi, (2013)*	20/20	25% (5/20)	43±19 mnd	nei	ja	nei	nei
Manni, (2013)	17	0	37±13 mnd	nei	ja	nei	nei
Youn, (2016)*	57	24,4% 18/57	51±26 mnd (12-108)	nei	nei	nei#	nei
Jung, (2017)	19		24 mnd (12-	nei	nei	nei	-

# - progresjon i arbeidsminne,

\* - PSG-baserte studier

IRBD som et tegn eller en prognostisk faktor for utvikling av neurodegenerativ tilstand kommer ikke bare fra studier som inkluderer kun idiopatiske tilfeller. Mange forskere har understreket at tilstedeværelse av RBD hos pasienter med MCI ved PD kan være «et rødt flagg» for raskere progresjon av sykdommen<sup>238</sup>. Det er en rekke studier innen PD som demonstrerer at RBD-positive pasienter kan ha ulik, og vanligvis mer aggressivt, sykdomsforløp enn de uten RBD (så kalt “RBD-PD fenotype”). PD-pasienter med RBD har dominerende rigid-akinetisk type av motoriske utfall, raskere nedsettelse av gangefunksjoner og større affeksjon av autonome funksjoner<sup>239,240</sup>. Videre finnes det observasjoner om at RBD-positive PD-pasienter har høyere forekomst av visuelle hallusinasjoner og/eller psykopatologiske symptomer<sup>241,242</sup>. De skårer også gjennomsnittlig lavere enn tilsvarende RBD-negativ gruppe i global kognisjon, og i ulike kognitive områder<sup>243-245</sup> samt at de har høyere risiko for å utvikle demens<sup>239,243,246</sup>. Disse studiene og deres resultater kan derfor støtte hypotesen om at RBD modifierer PD sykdomsforløp og kan predikere dens raskere progresjon til PDD. Likevel er det verdt å notere at høy prevalens av RBD (68-100%)<sup>76,247</sup> og høyere andel av RSWA hos pasienter med MSA<sup>248</sup> ikke henger sammen med relativt mildt uttalt kognitive symptomer - i studien av Brown var 2/3 av pasientene med MSA kognitivt intakt<sup>249</sup>. Også forekomst av demens hos pasienter med MSA er betydelig lavere enn i de andre synukleinopatiene og estimeres til å være 15,7% i klinisk diagnostisert MSA<sup>250</sup> og 14% i autopsi-bekreftet MSA<sup>251</sup>. Det ble heller ikke påvist progresjon av kognitive funksjoner i en longitudinell studie på pasienter med MSA, selv om alle presenterte klinisk RBD<sup>247</sup>.

Den nære sammenhengen mellom RBD og svakere kognitive prestasjoner vekker mange spørsmål om etiologi av kognitiv svikt ved RBD som ikke er godt besvart ennå. RBD er forbundet med affeksjon av flere hjernestammestrukturer som projiserer til hjernebark og modulerer dens aktivitet. Resultater fra strukturell avbildning fører bevis for bl.a. tynnere cortex eller atrofi, forandringer i grå og hvit substans i frontale og oksipitale områder, samt i hjernestammen<sup>252-254</sup>. Derfor kan kognitiv svekkelse ved RBD reflektere dysfunksjon i cortex som får projeksjoner fra strategiske områder for REM-søvn kontroll. Funksjonelle studier, som f.eks. dopamin-transporter SPECT og funksjonell MRI tyder på et brudd i forbindelser mellom

basalgangliekjerner og kortikale regioner<sup>255,256</sup>. Ved hjelp av SPECT metoder har også forskere dokumentert at RBD pasienter med MCI har signifikant nedsatt kortikal perfusjon i oksipital-, temporal- og parietalregionene, lignende til mønsteret sett ved PD og DLB<sup>257</sup>.

Mange studier har også avdekket abnormitet i EEG-undersøkelse hos pasienter med RBD som bl.a. økning av langsom aktivitet under våkenhet (theta/delta aktivitet), særlig i oksipitale regioner, men også i noen grad i temporale og frontale regioner sammenlignet med alders- og kjønns-matched kontroller<sup>258</sup>. Iranzo og kollegaer rapporterte også at pasienter med RBD som etter 2,4 år observasjonstid utviklet MCI, hadde signifikant økt styrke (power) av theta og delta aktivitet sentralt og i oksipitalregionen. EEG spektralmønsteret lignet på det sett hos pasienter med PD eller DLB<sup>225,233,259</sup>. Ved hjelp av noen transkraniel magnetisk stimulering (TMS)-basert teknikker, så kalt “short-latency afferent inhibition” (SAI), er det mulig å vurdere subkortikal kolinerg integrering av nervebaner og reduksjon beviser dens dysfunksjon. Nardone og kollegaer fant at SAI var nedsatt hos RBD-pasienter og at reduksjon korrelerte med svekkelse i verbal hukommelse og eksekutive funksjoner og antydte med det at kolinerg dysfunksjon hos noen RBD-pasienter kan øke risikoen for kognitive utfall<sup>260</sup>.

De omtalte funnene peker i retning av at cortex også er innblandet i patofysiologien til RBD, men nøyaktige funksjonelle forhold er fortsatt ikke avklart.



## 2. FORSKNINGSSPØRSMÅL

Hovedmålene med studiene var:

- 1) Undersøke forekomsten av søvnforstyrrelser ved tidlig demens og sammenligne søvnforstyrrelser i gruppe av pasienter med AD og DLB.
- 2) Undersøke innflytelse av pRBD på hastighet av demensprogresjon.
- 3) Sammenligne kliniske og nevropatologiske diagnoser med tanke på nøyaktighet av DLB kriterier fra 2005.

### Artikkel 1

1. Undersøke prevalensen av ulike SF ved mild AD og DLB og å karakterisere nærmere profil av søvnforstyrrelser i DLB gruppen.
2. Undersøke relasjonen mellom tilstedeværelse av SF og pRBD alene og forutvalgte kliniske symptomer.
3. Analysere en potensiell sammenheng mellom utvalgte SF og medisinbruk.

### Artikkel 2

4. Studere om pasienter med pRBD hadde raskere forverring av global kognisjon målt med MMSE i løøpet av 4 års oppfølging.
5. Studere innvirkningen av pRBD på progresjon av utfall i ulike kognitive domener over 4 års oppfølging.
6. Undersøke om tilstedeværelse av pRBD i AD gruppen kunne føre til raskere forverring i kognitive domener.

### Artikkel 3

7. Vurdere overenstemmelse av kliniske diagnoser av demens med Lewylegemer med nevropatologisk verifiserte diagnoser.
8. Diskutere mulige årsaker som påvirket den diagnostiske prosessen og førte til feil diagnose.

## 3. METODER

### 3.1 Studiedesign

DEMVEST-studien er en prospektiv studie som ble startet i 2005 på Vestlandet hvor fem poliklinikker spesialisert i alderspsykiatri og geriatri var ansvarlige for inklusjon og oppfølging av deltakere. Inklusjoner ble avsluttet i 2013 og totalt ble det samlet data fra 266 pasienter og deres pårørende, med observasjonstid fra 1 til 11 år. Denne avhandlingen er basert både på tverrsnittsdata ved inklusjon og data fra årlige oppfølginger.

### 3.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Inklusjonskriterier: mild demens som ved baseline hadde MMSE skåre  $\geq 20$  og CDR  $\geq 0,5$ .

Eksklusjon: normal kognitiv status ( $>28$ ) eller moderat til alvorlig demens (MMSE  $<20$ ), alvorlige psykiatriske lidelser (schizofreni, bipolar lidelse) og alvorlig eller avansert somatisk sykdom (f.eks. kreft).

### 3.3 Demens diagnose

Demens diagnosen ble stilt etter The Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders kriterier (DSM-IV). For AD ble det brukt kriterier fra The National Institut of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer disease and Related Disorders NINCDS-ARDA <sup>261</sup>. Vaskulær demens (VaD) ble stilt etter The National Institute of Neurological Disease and Stroke Association (NINDS) <sup>262</sup>. For DLB brukte en kriterier fra Diagnosis and management of Lewy bodies dementia: the third rapport from DLB consortium fra 2005 <sup>31</sup>. PDD ble stilt etter kriterier fra The Task Force organized by the Movement Disorder study <sup>263</sup>. Analyse av data i forbindelse med den diagnostiske prosessen ble gjennomført av minst to forskere som samtidig var erfarne klinikere innen alderspsykiatri. Diagnosen ble revurdert etter 2- og 5-års oppfølging basert på all tilgjengeli informasjon fra årlige oppfølginger.

Demensstadium ble vurdert ut fra skåre på MMSE og Clinical Dementia Rating (CDR).

### 3.4 Nevropsykologisk utredning

I tillegg til kognitiv screening med MMSE ble pasientene vurdert med et neuropsykologisk testbatteri:

- California Verbal Learning Test II (CVLT-II) – verbal hukommelse og verbal innlæring <sup>264</sup>.
- Boston Naming Test (15 items) – benevningssevner og språk ferdigheter <sup>265</sup>.
- Stroop tester (Word, Color, Color-Word) – kognitivt tempo og visuomotorisk tempo, samt evne til å skifte oppmerksomhetsfokus og impulshemning. I DEMVEST-studien ble det brukt versjon av Golden. Det ble registrert antall av riktig svar i løpet av 45 sek <sup>266</sup>.
- Visual Object and Space Perception (VOSP), subtester: Silhouettes and Cube – objekt persepsjon og rom persepsjon <sup>267</sup>.
- Trail Making Test A og B (TMTB) – psykomotorisk tempo, og evne til fokusert og delt oppmerksomhet, visuell skanning, og eksekutive funksjoner. Det ble registrert tid i sekunder for å fullføre oppgaven <sup>268</sup>.
- Semantisk verbal flyt på Controlled Oral Word Associations Test (COWAT). Verbal Category Fluency <sup>269</sup> – språk ferdigheter og eksekutiv kontroll av verbal prosesseringstempo, eksekutive funksjoner. Det ble registrert antall av ord i kategori dyr i løpet av 1 minutt <sup>270</sup>.

Testene ble gjennomført av nevropsykolog eller sykepleier trent i kognitiv testing.

### 3.5 Nevropsykiatrisk vurdering

The Neuropsychiatric Inventory (NPI) i norsk, validert versjon ble brukt til vurdering av 12 nevropsykiatriske symptomer (vrangforestillinger, hallusinasjoner, agitasjon, depresjon, angst, eufori/mani, apati, manglende hemning, irritasjon, påfallende motorisk atferd, søvn og appetitt/spise forstyrrelser) <sup>271</sup>. Hvert av symptomene ble vurdert under samtale med pårørende eller nærstående til pasienten og gradert ut i hyppighet (0-4) og intensitet (0-3), med en spennvidde av skårer mellom 0-12 <sup>271</sup>.

Depresjon ble i tillegg vurdert ved hjelp av Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) som omhandler 10 kardinalsymptomer for depresjon der hvert symptom vurderes med hensyn til alvorlighetsgrad fra 0-6, med en maksimal poengsum 60. En poengsum over 10 ble vurdert som forenlig med depresjon fake citation <sup>272,273</sup>.

Evaluering av parkinsonistiske symptomer ble basert på UPDRS, motorisk del og utført av en erfaren lege. Skalaen har spennvidde fra 0-108 <sup>274, 275</sup>.

Bevissthets- eller kognitive fluktasjoner ble evaluert ved hjelp av enten Clinician Assesement of Cognitive Fluctuations <sup>276</sup>, med pårørende som informant eller Mayo Fluctuations Questionnaire (MFQ) <sup>277</sup>. Cut-off for den første skalaen var >5 og for MFQ skåre på 3 eller 4 poeng.

### 3.6 Søvnevaluering

MSQ ble brukt til vurdering av ulike søvnforstyrrelser inkludert sannsynlig RBD. Hele MSQ består av 8 domener, som kan bli hoppet over i tilfellet av negativt svar på hoved spørsmål. Det første punktet gjelder RBD screening og inneholder et hovedspørsmål til sengepartner om episoder med drømmeutagering: «Har du noen gang opplevd at PAS har prøvd å "agere" ut drømmer i søvne? (slått/fektet i luften med armene, ropt eller skreket?)» og fem ytterligere spørsmål om: 1) hvor lenge har pasienten hatt beskrevne episoder, 2) om det noensinne har vært skader på pasient selv, 3) skader på sengepartner, 4) om pasient har fortalt om ubehagelige drømmer der hun/han ble angrepet, jaktet på eller måtte forsvare seg og 5) om drømmeinnholdet har passet til observerte bevegelser.

MSQ er også egnet til vurdering av en rekke andre søvnrelaterte problemer som RLS, SW, SLC, PLMS, SDB. MSQ inneholder to domener, (#3 om RLS og #6 om SDB) med tilleggsspørsmål som presiserer symptomer for å øke diagnostisk verdi. RLS ble diagnostisert ut fra spørsmålet: «opplever pasient en ubehagelig, kriblende, nervøs følelse i beina som hindrer ham eller henne å sovne?» og bekreftende svar på to ytterligere sub-spørsmål om bevegelser har lindrende effekt og om de ubehagelige

følelsene har tendens til å bli verst om kveldene eller nettene. Mulig SDB ble diagnostisert hvis spørsmålet: «har pasient noensinne snorket eller opplevd kvelningsfølelse» eller «har pasient hatt pustestopp under søvn» ble besvart bekreftende. SDB kunne en diagnostisere hvis pasienten har vært behandlet med CPAP. Søvnjengeri ble vurdert ut fra spørsmålet: «har din sengepartner noensinne gått eller gjort andre handlinger under søvn, enten i soverommet eller i huset?» med krav om at dette har skjedd minst tre ganger. SLC kunne vi diagnostisere hvis svar på spørsmål: «har sengepartnern din hatt kramper i leggene om kveldene eller om nettene» ble besvart positivt og det har funnet sted minst tre ganger. Periodiske beinbevegelser under søvn ble diagnostisert hvis spørsmål: «om pasienten har hatt repeterende og tilbakevendende, korte, rykende bein bevegelser under nattlig søvn, ikke ved innsøvningsfase» ble besvart positivt.

For nøyaktig vurdering av forekomsten av søvnforstyrrelser, ble det brukt andre skåringsverktøy i tillegg til MSQ. Data ble tatt fra følgende instrumenter: NPI-12, del K; Non Motor Symptoms Scale (NMSS) – spørsmål 3-6; og MADRS – spørsmål 4.

Insomni: NPI (12-items), enhet K (søvnvansker) består av åtte spørsmål som spesifiserer nærmere ulike nattlige problemer, men hovedsakelig vurderer symptomer på redusert nattlig søvn (f.eks. om pasient har innsøvningsproblemer, våkner om natten, våkner for tidlig om morgenen, han/hun vandrer om natten, kler på seg, tar for flere lurer på dagtid). Hvis noen av spørsmålene er besvart bekreftende ble pårørende/informant bedt om vurdering av hyppighet og intensitet. I tilfellet at svaret var positiv ble det skåring på hyppighet (H – maks. 3) og alvorlighetsgrad (I-maks. 4) kodet i databasen som HxI (maks.12) og ved skår lik eller over 4 poeng ble det antatt som klinisk insomni.

For vurdering av insomni ble det også brukt spørsmål #5 fra Non-Motor Symptom assessment Scale for Parkinson's Disease (NMSS) («har pasient problemer med innsøvn eller opprettholde nattlig søvn?»); spennvidde 0-12, med cut-off på 4 poeng som klinisk positiv for insomni) og fra spørsmål #4 fra MADRS (pårørendes vurdering av potensiell kortvarig eller redusert nattlig søvn, spennvidde 0-6, klinisk relevant ved skår over 2). Bruk av alternative insomni-relatert spørsmål var viktig for verifiseringsmål, f.eks. ved NPI grensesvar (NPI-K=3 poeng), der det samtidig forelå

et positivt svar på noen av de andre skalaer, ble deltakere klassifisert som insomni-pasienter.

EDS: For vurdering av økt søvnighet på dagtid ble det brukt ESS (spennvidde 0-24, med cut-off 11 som klinisk positiv) eller, ved manglende svar på ESS, spørsmål 3 («om pasient er døsig eller sovner plutselig og ufrivillig på dagtid) fra NMSS (spennvidde 0-12, med cut-off 4 som klinisk positiv for økt søvnighet på dagtid) <sup>146</sup>.

RLS: ved manglende svar angående RLS i MSQ hadde vi mulighet å hente informasjon fra spørsmål #6 NMSS (range 0-12, klinisk relevant ved cut-off lik eller over 4).

### 3.7 Nevropatologiske kriterier

AD: I vårt material ble det hovedsakelig brukt retningslinjer for nevropatologisk AD diagnose etter BrainNet Europe Consortium som baseres mest på National Institute on Aging-Alzheimer's Association NIA-RI rekommandasjoner <sup>27</sup>.

DLB: I vårt material ble det brukt nevropatologiske kriterier etter det tredje konsortium og i tillegg modifikasjoner etter BrainNet Europe Consortium protokoll <sup>31,278</sup>.

Nevropatologisk undersøkelse omfattet makroskopisk vurdering, prøvetaking fra ulike hjerneområder, forberedelse av vevprøver og standard farging for basal histologisk analyse. Videre ble vevprøvene evaluert immunohistokjemisk med antistoff (anti beta-amyloid, anti phospho-TDP43, anti phospho-tau, anti alfa-synuclein og anti ubiquitin). Immunohistokjemisk analyse ble utført av en erfaren nevropatolog (dr T. Hortobagyi) og klassifisert ut fra lokalisasjon og intensitet av reaktivitet (0 ingen reaktivitet, 1 – mild reaktivitet, 2 – moderat reaktivitet, 3 – sterk reaktivitet).

### 3.8 Statistikk

De statistiske analysene ble utført med SPSS (versjon 21.0.0; SPSS Inc., Chicago, Ill., USA). Enkle beskrivende analyser ble brukt for å oppsummere demografiske data. Forskjeller i demografiske, nevropsykiatriske symptomer, medisiner ble analysert med

Pearson's  $\chi^2$  test for normalt distribuerte kategoriske data og t-test for kontinuerlige data. Mann-Whitney U-testen ble brukt for kontinuerlige variabler og Fisher's eksakt test for kategoriske som ikke var normalt fordelt. Forskjeller i hyppigheten av søvnproblemer ble analysert med Pearson's  $\chi^2$  test og resultatene ble presentert som oddsforhold (OR) med 95% konfidensintervaller (CIs). En p-verdi  $<0,05$  ble satt som grense for statistisk signifikans. Sensitivitet, spesifisitet, negative og positive prediktive verdier ble beregnet fra standard 2x2 frekvens tabeller.

I vår studie var det en del av manglende data. I analyse om frekvensen av ulike søvnforstyrrelser ved inklusjonstidspunktet ble ikke alle spørsmål besvart av informanter. Noen av svarene var beskrivende og det var vanskelig å klassifisere dem entydig til dikotome grupper. Andel av manglende data varierte fra 0% til 29,8%. Manglende data var tilfeldige. I analyser med manglende data brukte vi "listwise deletion". Metoden øker sjansen for type II-feil, men siden vi observerte signifikante forskjeller mellom gruppene var det liten risiko for å avvise nullhypotesen om at prevalensen av en bestemt SF er lik i begge grupper.

Longitudinelle analyser i den tredje artikkelen ble utført ved hjelp av generalisert linear blandede modell (GLMM). GLMM ble valgt fordi våre data ikke var normal fordelt, det var både kontinuerlige og binære data og gjentatte målinger ved oppfølging var klynger av variabler fra samme pasient, som ikke var uavhengige, og dermed ville bryte antagelsen om uavhengighet. For å undersøke om mulig RBD (pRBD) ved hver eneste oppfølgingsvisitt var en prediktor for raskere demensprogresjon eller en prediktor for differensiell progresjon i nevropsykologiske domener, satte vi opp en modell med tid (fu, inntatt som en kategorisk variabel), pRBD (rbd) og interaksjonsperiode for fu\*rbd som faste effekter. For å kontrollere for forstyrrelser i analysene tok vi inn alder, utdanning og kjønn som kovariater (faste effekter). Bare individ ble satt som tilfeldig effekt for å korrigere for avhengighet av disse grupperte tiltakene.

Analysene ble utført ved å bruke gamma fordelingen med en loglink funksjon for kontinuerlige variabler og logit link-funksjon for binomiale (dikotomiske) variabler. Vi brukte ingen strategi for modelloptimalisering fordi målet med studien var å teste

hypotesene basert på teori og tidligere forskning, og det var derfor ikke behov for modellvurdering. Alle kognitive data ble oppgitt som råskårer.

### 3.9 Etikk

DEMVEST-studien ble gjennomført etter Helsinkideklarasjonen. Studien ble også godkjent av Regional Etisk Komiteen (REK). Alle pasienter og pårørende fikk informasjon om studien og har underskrevet skriftlig samtykke til deltakelse i studien. Pasientene med mild grad av demens ved inklusjon i studien ble vurdert til å være samtykkekompetente. Alle som utredet deltakere hadde langvarig erfaring i å møte pasienter med kognitiv svikt og således godt i stand til å ivareta en spesielt sårbar gruppe.



## 4. OPPSUMMERING AV ARTIKLENE

### 4.1 Artikkel 1

#### **“Higher frequency and complexity of sleep disturbances in dementia with Lewy bodies as compared to Alzheimer’s disease”**

I vår kohort ble det påvist at 56% av pasienter med demens, representert av AD og DLB, hadde minst én søvnforstyrrelse, med overvekt av insomni som vi fant hos 34,8% i hele utvalget. Søvnproblematikk var betydelig hyppigere i gruppen av pasienter med DLB sammenlignet med AD (73,2% vs. 45,7%) og DLB diagnose ga nesten seks ganger høyere risiko for å ha tre eller flere søvnforstyrrelser sammenlignet med AD gruppen.

Å ha minst ett søvnrelatert problem var forbundet med signifikant høyere hyppighet av depresjon, angst, hallusinasjoner, apati, agitasjon, fluktuasjoner og EDS sammenlignet med pasienter uten noen søvnforstyrrelser.

Det nest hyppigste søvnproblemet i DLB gruppen var pRBD, som ble funnet hos i ca. 40% av pasientene. Tilstedeværelse av pRBD ble knyttet til høyre total poengsum i NPI, hovedsakelig pga. mer uttalt angst og apati. Det var ingen relasjon mellom pRBD og hallusinasjonens alvorlighetsgrad eller økt søvnighet på dagtid. Vi fant også at RBD ofte ledsages av RLS og PLMS. Vi fant ingen sammenheng mellom pRBD og medisinerings, bortsett fra hyppigere bruk av antiparkinsonistiske midler i RBD gruppen.

I den publiserte artikkelen ble det i ettertid oppdaget noen feil i artikkelens tabell 2. Tallene ble presentert på feil måte, dvs. at antall pasienter i gruppene var oppgitt med standardavvik istedenfor prosentandel innen diagnostisk gruppe. I den nye versjon av tabellen ble det også lagt til antall av besvarte spørsmål. Erratum ble sendt til tidsskriftet og den korrigerende tabellen er satt inn nedenfor:

Table. 2. Frequencies of sleep-related problems and EDS in the study group.

Sleep disturbances (SD), n (number answered)	DLB (n, %)	AD (n, %)	OR (95% CI)	P-value
Any sleep disorder, n=221	60 (68.7)	63 (45.7)	2.6 (1.5-4.62)	<b>.001</b>
3 or more sleep disorders n= 221	31 (37,3)	13 (9,4)	5.7 (2.78-11.82)	<b>&lt;.001</b>
Probable RBD, n=164	25 (40.3)	9 (8.8)	7.0 (3.0-16.4)	<b>&lt;.001</b>
Probable PLMS, n=155	20 (26.3)	8 (8.2)	6.1 (2.5-15.0)	<b>&lt;.001</b>
Probable RLS, n=162	24 (31.6)	14 (13.5)	4.5 (2.1-9.8)	<b>&lt;.001</b>
Probable SRLC, n=162	21 (36.2)	20 (19.2)	2.4 (1.2-4.9)	<b>.019</b>
Probable obstructive sleep apnoea, n=190	19 (28.8)	15 (12.1)	2.9 (1.4-6.3)	<b>.005</b>
Sleep walking, n=160	11 (19.0)	1 (1.0)	23.6 (3.0-188.5)	<b>.003</b>
Insomni, n=221	44 (57.1)	33 (42.9)	4.25 (2.3-7.8)	<b>.000</b>
EDS, n=163,	22 (40.7)	20 (18.3)	3.1 (1.5-6.3)	<b>.002</b>

Numbers in parentheses are percentage with the disturbance within the diagnostic group. Differences between groups were analyzed using Pearson's chi-square test.

## 4.2 Artikkel 2

### **“REM sleep behavior disorder is not associated with a more rapid cognitive decline in mild dementia”**

Av totalt 246 pasienter med mild demens ved inklusjon identifiserte vi 47 (19,1%) individer med pRBD. Andelen av pasienter med pRBD varierte under hver oppfølgingsvisitt, den høyeste forekomsten av RBD observerte vi ved andre visitt (22,8%) 2 år etter inklusjon i studien.

Vi fant at pasienter med pRBD hadde lik progresjon av demenssykdom sammenlignet med pasienter uten RBD i løpet av 4-års oppfølging, både når det gjaldt global kognisjon målt ved MMSE og i ulike kognitive domener. Resultatene viste likevel at pasienter med RBD hadde statistisk signifikant lavere prestasjoner i figur kopiering i

MMSE, VOSP Cube, TMT A og Stroop Words sammenlignet med RBD-negative pasienter gjennom hele observasjonsperiode. Funnene var stort sett forenlig med tidligere rapportert dysfunksjon i visuospatial domene og redusert oppmerksomhet og eksekutive funksjoner.

Analyse kun av AD gruppen viste at RBD-positive pasienter progredierte raskere i visuoperseptuell domene, målt med VOSP Cube, enn de uten pRBD, men våre funn strider hovedsakelig imot at RBD er en risikofaktor for mer aggressive forløp av demens.

### 4.3 Artikkel 3

#### **“Accuracy of clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies versus neuropathology”**

I denne studien ønsket vi å sammenligne klinisk diagnose og diagnose fra nevropatologisk undersøkelse, særlig med fokus på identifisering av DLB tilfeller. I en kohort av 56 pasienter som donerte hjerner til obduksjon fant vi 31 tilfeller med nevropatologisk verifisert AD, 20 med DLB og PDD, to tilfeller med VaD, én med FTD, én med PSP og én med normal aldersrelaterte forandringer. Resultater viste at for samlet DLB/PDD diagnose var det en relativ god overensstemmelse mellom diagnosene, med en SN og SP på 80% og 92% og at positiv prediktiv verdi (PPV) og negativ prediktiv verdi (NPV) var på 84% og 89% tilsvarende. For mulig DLB alene (uten PDD) var verdiene på 73%, 93%, 79% og 90% tilsvarende.

Av 56 pasienter fikk sju feil diagnose; tre pasienter fikk feil DLB diagnose, selv om de hadde AD (falsk positiv). Fire pasienter fikk AD diagnose, mens de i virkeligheten hadde nevropatologisk DLB (falsk negativ). Alle PDD pasienter ble riktig identifisert. SN og SP samt PPV, NPV for klinisk diagnose AD (sammen med 2 kasus av blanding AD og vaskulær patologi) var på 81%, 88%, 89% og 79% tilsvarende.

Vi diskuterte også faktorer som kunne påvirket nøyaktighet av diagnose stilt i klinisk virksomhet. En av hovedgrunnene til at pasienter kunne være feildiagnostisert var tilstedeværelse av to typer hjerneaffeksjon samtidig, både de sett ved AD og ved DLB eller PDD.

## 5. DISKUSJON

Her ønsker jeg å diskutere noen aspekter av studiene som ikke ble tatt opp i artiklene. Først vil jeg sammenligne resultater fra den første artikkelen med resultater fra to andre, lignende prevalensstudier. Jeg ville også presentere noen argumenter for valg av MSQ som diagnostisk verktøy i pRBD. Det var også viktig å supplere resultater av den nevrologiske studien med noen ytterligere analyser som presiserte nærmere diagnostisk nøyaktighet av kliniske kriterier fra 2005. Til slutt ønsket jeg å diskutere noen metodologiske utfordringer forbundet med behandling av manglende data, ved bruk av subjektive screeningsverktøy og med longitudinelle analyser.

### 5.1 Prevalensen av søvnforstyrrelser ved mild demens

Vi ønsket å undersøke forekomsten av ulike søvnforstyrrelser hos pasienter med AD og DLB og sammenligne søvnforstyrrelsesprofil i de to demenstypene. Det har ikke vært så mange, lignende studier, som systematisk har studert denne problemstillingen på så bredt spektrum av SF. I tillegg har antall av pasienter med DLB vært relativt lavt i disse studiene.

I vårt utvalg ble det påvist at 56% av pasientene hadde minst én søvn- eller søvnrelatert forstyrrelse. Den hyppigste var insomni (34,8%), etterfulgt av EDS (19%), SRLC (18,6%) og RLS (17,2%). Sammenlignet med hyppigheten av søvnproblemer i den største prevalensstudien av Guarnieri og kollegaer hadde vi lavere andel av pasienter som hadde minst én SF (55,6% vs. 69%)<sup>67</sup>. Den italienske studien fant også en større andel av pasienter med SDB (60% vs. 17,9%), etterfulgt av EDS (50,1% vs. 25,8%), insomni (49,9% vs. 34,8%). I motsetning til Guarnieri sin studie hadde vi en høyere andel av pasienter med RLS (23,4% vs. 6,1%). Søvnjengeri, PLMS og SRLC ble ikke undersøkt i Guarnieris studie.

Ved analyse av AD og DLB/PDD gruppene fant Guarnieri ingen signifikante forskjeller i forekomst av SF bortsett fra grense-signifikans for RBD, der pasienter i DLB gruppe hadde 2,6 høyere sjans for å lide av RBD (OD 2,6; 95% CI, 1.0-7.1).

Konklusjonen som en kan trekke fra analyse av studien er at det ikke var betydelige forskjeller mellom AD og DLB når det gjelder søvnproblematikk.

Forskjellene i funnene kan forklares med bruk av ulike verktøy til vurdering av søvnproblematikk. Spørreskjema som skulle identifisere insomni ble ikke presisert bortsett fra at det var validert i en italiensk populasjon. Berlin spørreskjema ble brukt til vurdering av SDB. Dette er utarbeidet for å beregne risiko for SDB og i tillegg til spørsmål om forekomst av snorking og pustepauser inneholder det spørsmål om tretthet på dagtid, samt om hypertensjon og overvekt. Berlin skjemaet er selvsagt mer detaljert enn MSQ spørsmålene, men det innebærer en risiko for at flere pasienter i den italienske studien hadde høyere skår pga. selve risikofaktorene og ikke nødvendigvis SDB diagnose.

Det er altså mulig at våre tall kan være underestimert, særlig at de fleste studier på SDB ved demens angir forekomsten 40-70%, mens ingen av våre pasienter hadde SDB diagnose stilt fra før<sup>279,280 280,281</sup>. I motsetning til den italienske studien hadde vi nøyaktigere verktøy for vurdering av EDS og RBD, da Guarnieri ikke brukte validerte skalaer/spørreskjemaer. EDS vurderte de ut fra observasjon og anamnese, RBD ble diagnostisert etter dybdeintervju (ikke angitt om opplysninger ble tatt fra informant eller pasient). Det er også verdt å nevne at pasienter med AD (n=204) og DLB (n=21) fra den studien det refereres til hadde lavere MMSE skårer, gjennomsnittlig 16 og 17, mens i vår kohort var det 24 og 23 tilsvarende. Deltakere hos Guarnieri hadde derfor sannsynligvis mer avansert demens, noe som delvis kan også forklare diskrepanser mellom studiene.

En kort omtale trenger også studien av Pistacchi og kollegaer. I denne studien inkluderte forskerne 236 pasienter med MCI og ulike typer demens, der den mest representerte gruppen var AD (n=113), og det var 12 tilfeller av DLB. Følgende SF ble vurdert: insomni, RLS, RBD, EDS og mareritt. Den mest hyppigste SF i begge grupper var insomni (53% og 66,6% tilsvarende). Videre fant Pistacchi at nest hyppigste SF i AD gruppen var RBD, mens i DLB gruppe lå RLS på andre plass.

Konklusjonen fra analysen var at DLB gruppen hadde statistisk høyere risiko for RLS, EDS og mareritt i sammenligning med AD gruppen. Overraskende nok var det ingen forskjell i frekvensen av RBD og insomni mellom AD og DLB gruppene.

I vår studie var DLB sterk forbundet med høyere hyppighet av insomni, pRBD, PLMS og RLS i sammenligning med AD gruppe. I tillegg fant vi at betydelig flere pasienter med DLB led av tre eller flere SF enn de med AD, og slik risiko var nesten seks ganger høyere om en hadde DLB diagnose. Vår studie viste også at søvn ved DLB er mer forstyrret enn ved AD, noe som er forenlig med studier av Pistacchi <sup>136</sup>, Grace <sup>282</sup>, Boddy <sup>283</sup> og Bliwise <sup>284</sup>. De tre siste nevnte studiene er likevel ikke rapportert i tabellen og ikke diskutert her pga. at målingene gjald enten EDS med total søvnkvalitet skåre, søvnskåre basert kun på NPI eller uten nærmere presisering av SF ("limb movements", "bad dreams"). Forekomsten av ulike søvnrelaterte tilstander i sammenlignbare studier er presentert i tabell 6.

Tabell 6. Forekomsten av ulike SF i demens

Søvnrelaterte syndromer	Chwiczczuk, 2015 n, AD/DLB 138/83 (%)	Guarnieri, 2015 n, AD/DLB 204/21 (%)	Pistacchi, 2014 n, AD/DLB 113/12 (%)
Insomni	77 (34,8)	212 (49,9)	122 (51,7)
EDS	42 (25,8)	213 (50,1)	68 (28,8)
SRLC	41 (25,3)	-	-
RLS	38 (23,4)	26 (6,1)	49 (20,8)
RBD	34 (20,7)	96 (23,5)	66 (28,0)
SDB	34 (17,9)	255 (60,0)	-
PLMS	28 (18,1)	-	-
SW	12 (5,4)	-	-
Minst 1 SD	123 (55,6)	297 (69,0)	-

Spredningen i total frekvensen av SF er så stor i ulike studier slik at det ikke er entydig mulig å evaluere faktisk forekomst av søvnproblematikk ved demens. Men det er ingen tvil om at søvnsykdommer er hyppig ved demens siden patologisk søvn og selve patologi i neurodegenerative tilstander viser to-retningers korrelasjon og muligens viser synergistisk negativ påvirkning på forløp av begge to.

## 5.2 Diagnose av mulig RBD

Vi fant at forekomst av pRBD i vårt utvalg ved baseline var totalt på 15,4%, altså mindre enn i tidligere siterte studier av Guarnieris og Pistacchis. I pRBD-positiv gruppe identifiserte vi videre 25 pasienter med DLB (40,3%) og ni pasienter med AD (8,8%). Forekomsten av pRBD var igjen noe mindre enn i andre rapporter om at RBD rammer ca. 50-80% av DLB pasienter.

Det kan være flere årsaker til potensiell underestimering av RBD – bl.a. informasjonsbias relatert til ikke-objektiv metode som bruk av spørreskjema. Det ble bekreftet at det kan være mange personer som ikke er bevisst på at de har RBD episoder<sup>174</sup>. Likevel skulle bruk av MSQ begrense slik undervurdering i vår studie da vi intervjuet nærmeste pårørende. Samtidig fantes det risiko for falskt positive resultater og overestimering hos individer med SDB, hvor episoder med drømmeutagring også ble beskrevet og kan forveksles med RBD<sup>248</sup>. Ingen av våre deltakere hadde diagnostisert OSA. Likevel var forekomsten i vårt utvalg ikke så avvikende i sammenligning med studien av Boeve og kollegaer som viste at PSG bekreftet RBD utgjorde 41,5% av nevropatologisk verifiserte DLB diagnoser<sup>188</sup> og PSG bekreftet RBD i klinisk DLB på 55,1%<sup>285</sup>.

Informasjonsbias er vanskelig å unngå, men bruk av MSQ, som er validert på pasienter med demens og med parkinsonistiske symptomer kunne delvis kompensere for det. I vårt utvalgt med demensdiagnose, hadde vi mange med DLB, som i ulik grad var preget av parkinsonisme. Det var derfor naturlig å velge et instrument som kunne være nøyaktigere i denne gruppen av pasienter. I motsetning til MSQ viste validering av RBDSQ i PD kohort, gjennomført i et utvalg av 75 pasienter, sensitivitet på 68% og spesifisitet på 63% og konklusjonen var at RBDSQ ikke var god nok for diagnostisering av RBD i denne gruppen<sup>286</sup>. Den andre valideringsstudien med 45 pasienter og noe høyere cut-off viste sensitivitet på 84% og spesifisitet 96%<sup>287</sup>, som fortsatt var noe dårligere enn MSQ. Bolitho og kollegaer rapporterte også at bruk av RBDSQ har lavere sensitivitet og spesifisitet hos individer med PD<sup>288</sup> som bekrefter at anamnesticke verktøy generelt har lav sensitivitet hos pasienter med PD<sup>164,289</sup>.

I diagnose av pRBD, særlig i kontekst av nevrodegenerative sykdommer, var det også viktig å undersøke om parasomnier kunne være medikamentelt utløst. DEMVEST-utvalget var representert av eldre folk, med flere komorbide lidelser og dermed større bruk av diverse medisiner. En stor andel av pasientene hadde også høy forekomst av psykiatriske symptomer, som f.eks. depresjon og ble behandlet med antidepressiva. Mange studier har rapportert at noen medisingrupper kan utløse RBD og/eller senker terskelen til klinisk manifestering av RBD. Særlig bruk av selektive hemmere av serotonin reopptak (SSRI) ble koblet til fremskyndelse eller forverring av drømmeutagering<sup>172,290</sup>. Vi undersøkte derfor om bruk av legemidler kunne spille en rolle i pRBD diagnose, særlig siden 31,3% av deltakere brukte antidepressive midler før og under oppfølging. Det viste seg at litt større andel av pasienter med pRBD brukte antidepressiva sammenlignet med pRBD-negative deltakere (32,4% vs. 26%), men forskjellen var ikke statistisk signifikant. Vi fant heller ikke forskjeller i andre medikamentgrupper (f.eks. beta-blokkere), bortsett fra at flere pRBD-positive pasienter ble medisinert med anti-parkinsonistiske midler. Betydningen av dette funnet er usikkert fordi det var et lite antall pasienter til sammenligning (fem med pRBD vs. tre uten pRBD). En annen mulig forklaring er at flere DLB pasienter ble behandlet med antiparkinsonistiske medisiner pga. ekstrapyramidale symptomer enn AD gruppen uten parkinsonisme. Med slik analyse utelukket vi at en del av pRBD-positive pasienter hadde medikamentell utløst RBD.

### 5.3 Metodologiske utfordringer forbundet med spørreundersøkelser

En utfordring i vurdering av søvn og søvnforstyrrelser er begrensninger knyttet til metodologi, særlig bruk av instrumenter som benytter subjektiv selvrapporing. Hos eldre, og særlig hos pasienter med demens, kan verdien av selvrapporing være enda mindre<sup>294,295</sup>. Gjennomføring av PSG i populasjonsstudier er praktisk nesten uopnåelig. Hos pasienter med demens kan PSG være enda mer utfordrende pga. svekket samarbeid, særlig i senere faser av demens. En av metodene for å forbedre diagnostikk av søvnrelaterte tilstander er aktigrafi, men den løser ikke alle diagnostiske problemer, f.eks. den er ikke en godkjent metode i diagnostisering av



RBD. Likevel kommer det enkelte rapporter om forsøk på aktigrafisk registrering i RBD diagnostikk <sup>296</sup>.

Den vanligste diskrepansen mellom subjektive og objektive mål er at pasienter med MCI har tendens til å vurdere sin søvnkvalitet som verre enn den i virkeligheten, f.eks. ved å angi lengre innsovningstid <sup>297</sup>. For å øke nøyaktighet av vurderingen involveres ofte pårørende, gjerne de som deler soverom med pasienten. Dessverre kan vurdering basert på anamnese fra pårørende også gi falske resultater – ved at de overestimerer problemer, (de som er meget engasjert og kritiske) eller underestimerer av andre grunner (sengepartnere som selv sover dypt eller bruker hypnotica) <sup>298</sup>. Ovennevnte metoder skaper derfor informativ bias.

I vårt material satset vi på intervjubaserte instrumenter, som åpenbart er en av de største svakhetene. For å begrense informasjonsbias ble både pasienter og pårørende brukt som informanter og vi utnyttet supplerende skjemaer som lot oss validere og spesifisere søvnvansker i gruppe av våre pasienter. Ved hjelp av MSQ, som er validert i gruppe av pasienter med redusert kognisjon, kunne vi i tillegg til pRBD, identifisere flere andre SF og tilstander relatert til søvn (bl.a. mulig RLS, PLMS, somnambulisme, SLC). Dessverre er SNen og SPen av øvrige punkter av MSQ noe varierende. PSG-verifisering viste f.eks. at SN av spørsmål om PLMS var på 29%, mens SP var 86%. Andre verdier er angitt i tabell 7. En kan derfor konkludere med at MSQ hadde høy prediktiv verdi for diagnostisering av RLS og SRLC, men våre resultater angående PLMS, SW og SDB bør tolkes med forsiktighet <sup>188</sup>

Tabell 7. SN og SP av øvrige MSQ spørsmål

MSQ spørsmål	SN (%)	SP (%)
<b>PLMS</b>	29	86
<b>RLS</b>	84	96
<b>SW</b>	67	100
<b>SDB</b>	62	100
<b>SRLC</b>	92	74

## 5.4 Diagnostisk nøyaktighet ved demens

I denne avhandlingen undersøkte vi bl.a. kvaliteten til diagnostiske kriterier for DLB. Vi fant at sensitiviteten (SN) og spesifisiteten (SP) for klinisk DLB diagnose var på 73% og 93% tilsvarende og PPV og PNV ble beregnet til 79% og 90% tilsvarende. For diagnoser DLB/PDD sammen, som kan omtales under felles begrepet ”klinisk synukleinopati”, oppnådde vi noe høyere SN og SP på 80% og 92%, mens PPV og NPV på 84% og 89% tilsvarende. I sammenligning med antall av studier som validerte nevropatologisk kriterier fra 1996, har det vært mindre antall av studier som undersøkte overensstemmelse av DLB diagnoser stilt etter 2005-kriterier. Med vår artikkel ville vi fylle hullet av studier som baserte seg på kriterier fra 2005 i populasjon av pasienter med mild demens og dette var rett før publisering av de nye kriteriene <sup>16</sup>.

Noen måneder etter utgivelse av vår artikkel ble det publisert en oversiktsartikkel og metaanalyse som oppsummerte nøyaktighet av kliniske DLB diagnoser. Som nevnt i innledningen var den samlede total SN av 2005-kriteriene var 87,2% og SP på 74,5%. SNeN vi oppnådde var noe lavere (73% vs. 87,2%), men SPen var istedenfor høyere (93% vs. 74,5%). Nøyaktigheten, av vår diagnose, som ikke ble angitt i vår publikasjon, men vurdert til denne diskusjonen, ble noe høyere, 84% sammenlignet med 81,5 % angitt i meta-analysen av Rizzo <sup>46</sup>.

SNeN til kriteriene omhandler sannsynligheten for at en pasient som er rammet av DLB får slik diagnose (positiv test). SPen garanterer samtidig at ingen som ikke har denne sykdommen oppfyller kriteriene, og kan dermed ikke bli diagnostisert med DLB (negativ test). I vår situasjon kunne de muligens hatt en annen type demens, andre lignende tilstander eller kunne vært friske. Dessverre er bruk av kliniske kriterier mer problematisk enn bruk av enkle diagnostiske tester, f.eks. blodanalyser, som alene kan tyde på en bestemt tilstand/sykdom. Kliniske kriterier derimot baseres på flere tilleggsopplysninger, symptomer, resultater av laboratoriske prøver fra biologisk materiale, resultater av bildediagnostikk m.m. I tillegg er kriteriene for DLB laget slik at diagnosen kan være mulig eller sannsynlig, noe som i seg selv bringer med seg en del usikkerhet. Derfor er kliniske kriterier den eneste vei for utredning og

klassifisering av pasientens sykdom, så lenge en mangler biomarkører med høy SN og SP. Nøyaktigheten av en diagnostisk test (her DLB kriterier) er definert som evnen til å skille korrekt pasienter med en bestemt sykdom fra friske (her de som ikke har DLB). Hvis en senker den diagnostiske terskelen til DLB kriteriene for å øke SN («kriterier er oppfylt hvis minst et symptom er til stede», f.eks. ekstrapyramidale symptomer) da risikerer en å inkludere flere pasienter som faktisk ikke har DLB, men andre lignende tilstander (f.eks. pasienter med PD ikke diagnostisert tidligere eller de med sekundær parkinsonisme). En kan selvfølgelig oppnå noen fordeler med slik «overdiagnostisering» ved at en unngår å bruke nevroleptika og deres alvorlige bivirkninger hos pasienter med mistenkt DLB. Men omvendt får en i denne gruppen flere pasienter som ikke kommer til å få prøvd ut behandling med l-dopa eller dopamin agonister pga. frykt for at de kan forverre psykotiske symptomer. Derfor er utvikling av mer presise diagnostiske kriterier meget viktig og innsats i forbedring og bearbeiding av dem er til nytte for pasienter.

For den enkelte pasient i klinisk virksomhet er det viktig å vite hvor sikker diagnosen han eller hun får er, og om kriteriene i vår situasjon er sikre nok for å si at en har DLB. Vår kliniske diagnose DLB hadde PPV beregnet til 79% og PNV til 90% tilsvarende. Men PPV er sterkt avhengig av sykdomsprevalens. Av epidemiologiske studier og systematiske oversiktsartikler vet vi at DLB prevalensen i gruppen av eldre over 65 år, i den generelle befolkningen, ligger på omtrent 0,36%. Prevalensen beregnet ut fra kliniske studier (pasienter diagnostisert i spesialisthelsetjeneste) ligger gjennomsnittlig på 7,5%. Til analysen av vår PPV brukte jeg prevalens på 5% (0.05). PPV justert for prevalensen var 33%, mens NPV var 99%. Ut fra denne analysen kan vi si at en pasient som kommer til en spesialisert poliklinikk i Norge og får DLB diagnose kan være kun 33% sikker på at DLB diagnosen er riktig og den hyppigste feildiagnose er fortsatt AD eller andre former av parkinson-pluss syndromer. Men dersom pasienten ikke oppfyller kriteriene og ikke får diagnosen DLB kan den være 99% sikker at det er en annen type demens eller en annen tilstand. DLB kriterier er med andre ord generelt mye bedre i å avkrefte en slik diagnose enn å bekrefte den.

Vi ønsket også å se nærmere på noen andre indikatorer av diagnostisk nøyaktighet som diagnostisk odd ratio (DOR). DOR estimerer diskriminasjonsstyrke på en test (her kliniske kriterier) mellom pasienter med DLB diagnose og andre <sup>291</sup>. DOR for DLB diagnose vs. andre diagnoser var 33,1, som betyr at kriteriene potensielt godt nok skiller mellom DLB og andre tilstander. Likevel gir det oss ikke informasjon om kriterier er bedre til å bekrefte DLB diagnose eller er bedre til å avkrefte den. Slik informasjon kan en finne i andre indikatorer som f.eks. likelihood ratio (LR) for positive testresultater (LR+) og likelihood ratio for negative resultater (LR-). LR+ forteller oss om hvor sannsynlig er det at å oppfylle kriterier hos en enkel pasient bekrefter diagnosen DLB. Jo høyere verdi, jo større sjanse at diagnosen er riktig stilt. Og omvendt, LR- forteller oss om hvor sannsynlig er det at pasient som ikke oppfyller kriteriene ikke har DLB. Jo lavere er verdien, desto større sjanse for at diagnose ble utelukket <sup>292</sup>.

I analysen gjort til diskusjonen fikk jeg følgende verdier:

$LR(+) = 9,53; 95\%CI (3.08, 29.49)$  og  $LR(-) = 0,29; 95\%CI (0.12, 0.67)$

Tolkning av verdiene indikerer igjen at DLB kriteriene dessverre er mye bedre til å avkrefte denne formen for demens enn til å bekrefte den. Enda lavere verdier oppnås hvis en tar i betraktning prevalens, fordi konvensjonelle LR kan gi falske verdier i tilfeller der sykdomsprevalensen er lavere enn 0,5, noe den er ved DLB. En god test eller kriterier som bekrefter en diagnose bør minst ha  $LR(+) > 35$ .

Det ble også undersøkt overenstemmelse av kliniske DLB diagnoser med nevropatologiske diagnoser. Til analyser brukte jeg Cohens kappa statistikk for å finne ut hvor enige klinikere og nevropatologen var i diagnostisering av både sannsynlig og mulig DLB i forhold til øvrige diagnoser). Det var en signifikant enighet mellom klinisk og nevropatologisk diagnose, med kappa koeffisient 0,465; 95% CI (0.221, 0.709),  $p \leq 0,001$ . Styrke av denne enigheten ble tolket som moderat i følge Landis og Koch <sup>293</sup>.

Sju av 56 pasienter i vår kohort fikk feil diagnose, dvs. tre pasienter med AD fikk DLB diagnose (falskt positiv), mens fire med DLB fikk AD diagnose (falsk negativ). Diskusjonen i artikkelen tar opp problemer knyttet til feildiagnostisering. Av de fire med klinisk falskt negativt resultat (ble diagnostisert som AD) før de fikk

nevropatologisk bekreftet DLB, hadde alle utbredt blandingspatologi (AD/DLB). Selv om primær nevropatologisk diagnose var DLB, hadde de pasientene like avansert AD patologi (tre med Braak tau 6, BNE tau 6, én Braak tau 6, BNE tau 5) og klinisk AD diagnose kan ikke antas som en stor feil likevel.

Lik utbredelse av begge patologier kunne lett føre til vanskeligheter med å avgjøre hvilken patologi som dominerte det kliniske bildet. Samtidig hadde fem av 12 med riktig klinisk DLB diagnose også uttalt blandingspatologi og spørsmålet er hva som gjorde at de fikk riktig diagnose. Av de som fikk falsk positiv DLB diagnose hadde alle ren Alzheimers patologi (én med innslag av limbisk LB patologi). Nøyaktig analyse av symptomer og deres kombinasjon samt mer detaljert analyse av nevropatologiske resultater i denne sammenhengen er for omfattende for å ta det opp i denne diskusjonen. Noen potensielle årsaker kunne ligge i forskjeller i diagnostisering mellom sentre og at blant fire pasienter med falsk negativ DLB diagnose hadde tre vedvarende TDP-34 patologi i amygdala og hippokampus, noe som potensielt kunne gi overveiende AD symptomatologi. Dette minner om ovennevnte kontroverser i klinisk vurdering, om at uten å ta hensyn til ledsagende beta-amyloid og tau patologi kan diagnostisk nøyaktighet være mye mindre enn ønskelig.

## 5.5 utfordringer forbundet med longitudinelle analyser

I lys av fakta om at RBD er en tilstand som er knyttet til høyere risiko for utvikling av MCI, demens og nevrodegenerative tilstander, og at den kan modifisere forløpet av PD negativt, ønsket vi å undersøke om tilstedeværelse av RBD hos pasienter med mild demens også kunne endre demensforløpet. Vi var interessert både i progresjonshastighet av global kognisjon og i ulike kognitive domener. En slik studie har ikke blitt utført før og vår publikasjon var, etter vår beste kunnskap, den første. Våre resultater viste likevel at pRBD diagnose ikke påvirket hastighet av demensforløpet, verken i global kognisjon eller ulike kognitive domener.

De tre av fire, tidligere omtalte studiene på iRBD i innledningen, inkluderte et relativt lavt antall av iRBD pasienter (n=17-24), kun Chachine og kollegaer fulgte opp en kohort med 57 pasienter med RBD over tid. To av studiene hadde en kontrollgruppe til sammenligning. Tre av dem bekreftet RBD-diagnose med PSG og det var en styrke

ved de studiene<sup>228,230,236</sup>. Det fantes også noen metodologiske svakheter. I Terzaghi sin studie ble data analysert med råskårer, men også i ekvivalent skåre (kognitive makrodomener ble kodet som ikke-patologiske og patologiske), som ga ulike resultater og var vanskelig å tolke<sup>230</sup>. I artikkelen til Manni ble analysene også basert på ekvivalent skårer og det var ikke angitt hvilke statistiske metoder de brukte<sup>227</sup>. Fantini analyserte endringer i kognisjon igjen ut fra ekvivalent skåre for hver domene<sup>228</sup>. Ovennevnte studier baserte seg kun på to tidspunkter, baseline og én oppfølgingsvisitt med ulike intervaller. I to av de fire studiene ble det ikke tatt i betraktning at flere pasienter med iRBD hadde MCI og dermed samtidig var i risikogruppe for å utvikle en nevrodegenerativ tilstand eller demens. De fant derfor også en høyere konverteringsrate enn forventet på: 12,5% og 25%<sup>228,230</sup>. Til analyse ble det altså inkludert pasienter med konvertering til symptomatisk synukleinopati (PD, DLB) slik at ved siste oppfølging hadde de betydelig lavere kognitive skårer, som ikke var korrigert for baselineskårer, og kunne påvirke det endelige resultatet og konklusjoner. En annen potensielt forstyrrende faktor kunne være at RBD diagnosen ble stilt på forhånd og ikke kontrollert under observasjon. Det ble publisert studier der det ble påvist variasjoner i forekomsten av RBD i ulike faser av PD eller MSA, og at RBD kan fluktuere under sykdomsforløpet, f.eks. oppstå *de novo* under observasjonsperiode eller oppheves<sup>287,299</sup>. Lavault publiserte resultater som viste 9% årlig rate for nyoppståtte RBD tilfeller og 14% årlig rate for fullstendig tilbakegang av RBD hos pasienter med PD<sup>300</sup>. I forbindelse med disse faktaene kan det dukke opp et spørsmål om hvor stor andel av personer med RBD, i de omtalte studiene, som ved siste oppfølging ble RBD-frie og hvordan dette kunne påvirke resultatene. Uansett virker det lite sannsynlig at tilbakegang av RBD under sykdomsforløpet kunne snudd retningen av pågående patologi, da kognitive funksjoner allerede er svekket.

Tatt i betraktning hypotesen om fluktuerende forekomst av RBD under observasjonstiden, vurderte vi i vår studie om det forelå pRBD ved hver visitt. Antall av pRBD-positive pasienter økte ved første oppfølgingsvisitt, delvis pga. bedre gjenkjennelse av tilstanden av informanter og muligens pga. *de novo* oppstått tilfeller. For å oppnå mest mulig nøyaktig informasjon om pRBD ble hver pasient og svarene på RBD-relaterte spørsmål analysert for hver oppfølgingsvisitt, sammen med

informasjon om hvem informanten var. Etterhvert ble noen av pasientene boende på institusjon der kvaliteten på søvnevurderingen av personalet potensielt kunne være mindre nøyaktig enn fra tidligere sengepartner. Noen variabler ble kodet om, eller utfylt etter nøyaktig analyse av data. For eksempel der pRBD var til stede ved inklusjon, og det første, andre og fjerde oppfølgingspunktet, men ikke (eller manglende) ved det tredje ble pasienten kvalifisert som å ha pRBD også ved tredje tidspunktet (+,+,+,?,+). Et annet eksempel var når det ved andre oppfølgingsvisitt ble pRBD rapportert for første gang og ukjent eller manglende ved tredje, og igjen positivt ved fjerde (0, +, ?, +, 0) - da ble det antatt at pasienten hadde pRBD også mellom andre og fjerde visitt. Dersom det manglet svar ved femte visitt hos en tidligere RBD-positiv pasient (+, +, +, +, ?) dukket det opp spørsmål om pasient til slutt ble RBD-fri og om vi skulle kode den som RBD- negativ. Hvis pasient var i videre oppfølging og møtte til sjette visitt var det mulig å verifisere det. Hvis ved sjette visitt var pasient igjen RBD positiv var det logisk å anta at RBD også var til stede ved femte visitt. Dersom svar på MSQ var negativ eller manglende antok vi at fjerde oppfølgingspunkt var siste gang da pasient led av RBD og femte visitt ble kodet som negativ. Det var også noen tilfeller da pasient møtte med en annen enn sengepartner, og hvis informant ga negativ/ingen svar, mens pasienten ved tidligere og senere visitter ble angitt som RBD-positiv av nærmeste pårørende (+,-,+), ble slik, muligens negativ falskt svar, kodet som RBD positiv. Ved slik tilnærming kunne vi redusere manglende data og oppnå mer korrekt informasjon. Det kan også forklare hvorfor andelen av RBD-positive pasienter ved andre oppfølgingsvisitt ble større, men noen pasienter kunne også utvikle RBD *de novo*.

I den longitudinelle analysen hadde vi manglende data pga. dødsfall i løpet av observasjonstiden, såkalte "monotone missing" mønster, der informasjon om tilstanden ikke lenger var tilgjengelig. I noen tilfeller hadde vi også "non-monotone missing" mønster der f.eks. en deltaker ikke møtte til enkelte oppfølgingsvisitter, men data ble registrert for senere oppfølgingsvisitter. GLMM i SPSS bruker sine algoritmer for behandling av manglende data og ingen andre metoder for erstatning av dem ble utført, bortsett fra pRBD-dataene beskrevet ovenfor.

Vår studie var på flere nivåer annerledes enn studier tidligere publisert. Det var den første kohortstudien ved demens med en relativt stor gruppe av deltagere, som ble fulgt opp årlig (minst én og maksimalt fem år). Oppfølgingstid var gjennomsnittlig 41 (SD 14,2) måneder, med spennvidde mellom 8 og 69 måneder. Det ble brukt en veltilpasset statistisk metode for longitudinelle, repeterte analyser til analyse av data, og analyser ble gjennomført på råskårer, mens noen av de andre studiene analyserte z-skårer eller "equivalent score". Vår kohort bestod av totalt 246 deltakere ved baseline, deriblant 47 med RBD og 174 RBD-negative.

Longitudinale analyser ble utført ved hjelp av GLMM. GLMM er et eksempel på et fremskritt i databehandling og tilgang til stadig mer sofistikerte statistiske verktøy som GLMM endrer forskning i økologi, evolusjon og atferdsobservasjoner. Forsknings spørsmål og dataanalyser trenger ikke lenger å bli begrenset til forutsetningene for rene eksperimentelle, planlagte forhold eller på avvik fra normalfordeling. I longitudinelle observasjoner av naturlig forløp (vekst, sykdomsforløp, endringer i atferd, innlæringsprosesser, osv.) er det ofte behov for implementering av flere nivåer av hierarkisk "sammenpakning" (f.eks. gjentatte tiltak). Derfor øker bruk av generaliserte lineære blandede modeller<sup>301</sup>. De statistiske metodene gjør mulig riktigere modellering av variasjon mellom grupper og over tid og rom og videre muliggjør de mer nøyaktigere ekstrapolering av statistiske resultater til ikke-observerte data<sup>302</sup>. Studiedesignet i DEMVEST passet godt til bruk av GLMM og metoden ble valgt fordi våre data hadde: 1. ikke-normal fordeling, 2. det var både kontinuerlige og binære data, 3. gjentatte målinger ved oppfølging var klaser av variabler fra samme pasient, som ikke var uavhengige, og dermed skulle bruk av generelle lineære modeller bryte antagelsen om uavhengighet og føre til bias, og til slutt fordi bruk av blandende modeller er mer fleksibel for å modellere tidseffekter og mer hensiktsmessig i håndtering av manglende data.

## 5.6 Hovedkonklusjon

Presis demens-diagnostikk er viktig både for vanlig klinisk praksis og for forskningsvirksomhet. Etter at den første utgaven av DLB kriteriene kom i 1996 ble det gjennomført 24 valideringsstudier, men kun tre studier har validert 2005-



kriteriene, og disse er stor sett på pasienter i sent stadium av sykdommen. Vår studie har derfor bidratt med ny kunnskap om 2005-kriteriene. Vår studie viste sensitivitet for DLB diagnose på 73%, spesifisitet på 93% og nøyaktighet på 84%. Sammenlignet med samlede verdier fra metaanalysen av Rizzo var 2005-kriteriene i DEMSVEST kohorten noe mindre sensitive, mer spesifikke, men like nøyaktige.

I de nye kriteriene ble RBD lagt til som et kjernesymptom, i tillegg til patologisk dopamin transporter SPECT avbildning og hjertescintigrafi, som støttende biologiske markører karakteristiske for synukleinopati. I DEMVEST-studien fant vi at 40,5% av pasienter med DLB hadde klinisk sannsynlig RBD og at blant RBD-positive pasienter hadde 73,5% DLB.

Vi fant også at søvnforstyrrelser er hyppige hos pasienter med demens og forekommer ofte sammen i klaser. Pasienter med DLB har større sannsynlighet for å ha mer kompleks søvnproblematikk enn ved andre demensformer, med tre eller flere søvnforstyrrelser samtidig, og disse er sannsynligvis ofte en av årsakene til psykopatologiske symptomer hos pasientene og økt belastning for de pårørende. Tilstedeværelse av minst én SF kan potensielt forverre pasientenes kliniske tilstand i større grad enn pRBD og flere SF hos en enkel pasient er antagelig den viktige faktoren som disponerer for mer aggressive forløp av nevrodegenerative tilstander.

Endelig analyse og sammenligning av kognitive utfall over fire års oppfølging fra baseline hos pasienter med RBD og uten RBD viste ikke at tilstanden har en modifierende påvirkning på demensforløp, hverken globalt eller i ulike kognitive domener. Funnene er motstridende til andre analoge longitudinelle studier på deltakere med idiopatisk RBD og RBD pasienter med PD, men vår studie kan ikke sammenlignes direkte med dem siden vår studie var den første hos pasienter med demens.

## 5.7 Implikasjoner og forslag til videre studier

Det er fortsatt mange, ubesvarte spørsmål innen søvnmedisin, nevrodegenerative sykdommer og deres samspill. En av utfordringene er knyttet til å forbedre diagnostisering av RBD. Selv om det finnes godt etablerte diagnostiske kriterier,

krever de PSG-bekreftelse. Dessverre er tilgjengelighet av søvnlaboratorier begrenset, ikke minst trenger slik undersøkelse godt samarbeid med pasienten, noe som dessverre kan være litt vanskeligere å oppnå hos mange personer med demens, særlig i mer avansert fase. Gjenkjennelse av RBD som markør for DLB under rutineundersøkelse kommer til å bli enda viktigere i den diagnostiske prosessen. For klinisk praksis betyr det at klinikere ikke må se på det som på en eksotisk tilstand, og at forbedring av kunnskap om RBD og diagnostiske verktøy er nødvendig. Et kort spørreskjema som består av ett hoved- og fem tilleggsspørsmål bør være en del av utredningen, særlig siden det er tilgjengelig en norsk oversettelse av MSQ. Den ble validert hos pasienter med nedsatt kognitive funksjoner og demens og er klar til bruk. RBD som en søvnsykdom retter også vår oppmerksomhet på søvnproblematikk hos pasienter med demens, særlig i kontekst av nær relasjon mellom søvn og kognisjon.

Uansett trengs det, ved siden av spørreskjemaer, en alternativ og mer objektiv metode for diagnostikk av RBD. Utvikling av teknologi og mer avanserte aktigrafisk utstyr<sup>303</sup> kunne fylle dette kunnskapshullet. Videre studier er nødvendig for å utvikle metoden (kombinasjon med overfladisk EMG elektroder) og validering av aktigrafi for diagnostisering av RBD. Det finnes, f.eks. ansiktsmasker, som er i stand til å identifisere REM-søvn fase (med relativ god overenstemmelse med REM-søvn i PSG)<sup>304</sup>. Den første ansiktsmasken er ikke godkjent som medisinsk utstyr, men den kan være utgangspunkt for videre utvikling av teknologi. Det ble utført noen forsøk i bruk av aktigrafi og kombinasjon av automatiske og visuelle analyse metoder, bruk av spørreundersøkelser samt mobile applikasjoner i screening av RBD. De første resultatene viser at slik vurdering hadde SN 88%, SP86%, PPV 56% og NPV 95%<sup>296</sup>. Enklere diagnostikk av RBD kunne åpnet muligheter for større studier på RBD (f.eks. prevalensen av RBD og dens naturlige forløp). Den problemstillingen må løses av eksperter innen innovasjonsteknologi i samarbeid med nevrofysiologer og klinikere i framtiden.

Data fra autopsi-undersøkelsene i vår kohort kan fortsatt være et utgangspunkt til videre forskning. En kunne analysere nærmere tilfeller med blandingspatologi for å se på kliniske korrelater (tilstedeværelse av kjernesymptomer for DLB, evolusjon av symptomer under demensforløpet, nevropsykologiske profiler og overlevelse).

Analysen kunne gitt svar på om det hadde vært mer presist å ha mulighet for å stille dobbel, AD og DLB diagnose og se på begge patologier som på et kontinuum i sitt overlappingsmønster. Vi er allerede på gang med å undersøke hvordan de nye DLB kriteriene, publisert i 2017, kunne endre diagnoser hos pasienter i DEMVEST retrospektiv. Det vil gi svar på spørsmål om endringer i SN, SP og nøyaktighet av de nye kriteriene fra det fjerde DLB-konsortium. Hver forbedring av diagnostikk er viktig både for pasienter, pårørende, klinikere og ikke minst for forskerne i faget. Mest sannsynlig vil videre forbedring baseres mer på biologisk profilering som kan oppnås ved hjelp av mer spesifikke biologiske sykdomsmarkører for DLB. Muligens bør det også tatt i betraktning ledsagende Alzheimers patologi i kliniske symptomer, og dens innflytelse på prognose.

Det er også behov for videre studier som kunne finne ut tidsmessig scenario for alfa-synuklein utvikling og nærmere sammenheng med RBD. Det er lite sannsynlig at pasienter med iRBD og andre mistenkte prodromale symptomer (som angst, obstipasjon, hyposmi) kommer til autopsi. Videre utvikling av metoder som er i stand til å avdekke synuklein avleiring i hjernen eller perifert (f.eks. PET med markører for alfa-synuklein <sup>305</sup>, biopsi av perifere lymfeknuter <sup>306</sup> eller tyktarmsbiopsi <sup>307</sup>) kunne hjelpe i videre studier på naturlig evolusjon fra RBD til nevrodegenerative tilstander.

## 6. REFERANSER

1. Williams MM, Xiong C, Morris JC, Galvin JE. Survival and mortality differences between dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. *Neurology*. 2006;67(11):1935-1941.
2. Folkethelseinstituttet, oppdatert mai 2018; <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/demens-folkehelseerapporten/>
3. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013;9(1):63–75.e2.
4. Fiest KM, Jette N, Roberts JI, et al. The Prevalence and Incidence of Dementia: a Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Neurol Sci*. 2016;43 Suppl 1(S1):S3-S50.
5. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. <https://doi.org/101056/NEJMoa1504327>. 2016;374(6):523-532.
6. Langa KM, Larson EB, Crimmins EM, et al. A Comparison of the Prevalence of Dementia in the United States in 2000 and 2012. *JAMA Intern Med*. 2017;177(1):51-58.
7. Qiu C, De Ronchi D, Fratiglioni L. The epidemiology of the dementias: an update. *Current Opinion in Psychiatry*. 2007;20(4):380-385.
8. Vann Jones SA, O'Brien JT. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychol Med*. 2014;44(4):673-683.
9. Jette N, Maxwell CJ, Fiest KM, Hogan DB. Systematic Reviews and Meta-Analyses of the Incidence and Prevalence of Dementia and Its Commoner Neurodegenerative Causes. *Can J Neurol Sci*. 2016;43(S1):S1-S2.
10. Zaccai J, Ince P, Brayne C. Population-based neuropathological studies of dementia: design, methods and areas of investigation-a systematic review. *BMC Neurol*. 2006;6(1):2.
11. Fillenbaum GG, van Belle G, Morris JC, et al. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): the first twenty years. *Alzheimers Dement*. 2008;4(2):96-109.
12. Jellinger KA, Attems J. Is there pure vascular dementia in old age? *J Neurol Sci*. 2010;299(1-2):150-154.
13. Bekris LM, Yu C-E, Bird TD, Tsuang DW. Review Article: Genetics of Alzheimer Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010;23(4):213-227.
14. Kosaka K, Oyanagi S, Matsushita M, Hori A, Iwase S. Presenile dementia with Alzheimer-, Pick- and Lewy-body changes. *Acta Neuropathol*. 1976;36(3):221-233.
15. Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, Budka H. Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree-a new disease? *Clin Neuropathol*. 1984;3(5):185-192.
16. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89(1):88-100.

17. Holtzman DM, Morris JC, Goate AM. Alzheimer's disease: the challenge of the second century. *Sci Transl Med.* 2011;3(77):77sr1-77sr1.
18. Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Hyman BT. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology.* 1992;42(3 Pt 1):631-639.
19. Braak H, Braak E. Diagnostic Criteria for Neuropathologic Assessment of Alzheimer's Disease. *Neurobiology of Aging.* 1997;18(4):S85-S88.
20. Cho H, Choi JY, Hwang MS, et al. Tau PET in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology.* 2016;87(4):375-383.
21. Pontecorvo MJ, Devous MD, Navitsky M, et al. Relationships between flortaucipir PET tau binding and amyloid burden, clinical diagnosis, age and cognition. *Brain.* 2017;140(3):748-763.
22. Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR. Memory-related neural systems in Alzheimer's disease: an anatomic study. *Neurology.* 1990;40(11):1721-1730.
23. Khachaturian ZS. Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Arch Neurol.* 1985;42(11):1097-1105.
24. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991;82(4):239-259.
25. Gambetti P. Current Diagnostic Criteria for Assessment of Neuropathological Alzheimer's Disease. *Neurobiology of Aging.* 1997;18(4):S95-S96.
26. Hyman BT, Trojanowski JQ. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1997;56(10):1095-1097.
27. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2012;8(1):1-13.
28. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology.* 1996;47(5):1113-1124.
29. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature.* 1997;388(6645):839-840.
30. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging.* 2003;24(2):197-211.
31. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. *Neurology.* 2005;65(12):1863-1872.
32. Fujishiro H, Iseki E, Higashi S, et al. Distribution of cerebral amyloid deposition and its relevance to clinical phenotype in Lewy body dementia. *Neuroscience Letters.* 2010;486(1):19-23.
33. Hansen L, Salmon D, Galasko D, et al. The Lewy body variant of Alzheimer's disease: a clinical and pathologic entity. *Neurology.* 1990;40(1):1-8.
34. Ruffmann C, Calboli FCF, Bravi I, et al. Cortical Lewy bodies and A $\beta$  burden are associated with prevalence and timing of dementia in Lewy body diseases. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2016;42(5):436-450.
35. Schneider SA, Alcalay RN. Neuropathology of genetic synucleinopathies with parkinsonism: Review of the literature. *Mov Disord.* 2017;32(11):1504-1523.

36. Deramecourt V, Bombois S, Maurage CA, et al. Biochemical staging of synucleinopathy and amyloid deposition in dementia with Lewy bodies. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006;65(3):278-288.
37. Compta Y, Parkkinen L, O'Sullivan SS, et al. Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important? *Brain*. 2011;134(Pt 5):1493-1505.
38. Guo JL, Covell DJ, Daniels JP, et al. Distinct  $\alpha$ -synuclein strains differentially promote tau inclusions in neurons. *Cell*. 2013;154(1):103-117.
39. Badiola N, de Oliveira RM, Herrera F, et al. Tau Enhances  $\alpha$ -Synuclein Aggregation and Toxicity in Cellular Models of Synucleinopathy. Iijima KM, ed. *PLoS ONE*. 2011;6(10):e26609.
40. Kahle PJ, Neumann M, Ozmen L, et al. Subcellular Localization of Wild-Type and Parkinson's Disease-Associated Mutant  $\alpha$ -Synuclein in Human and Transgenic Mouse Brain. *J Neurosci*. 2000;20(17):6365-6373.
41. Lee S-J, Jeon H, Kandror KV. Alpha-synuclein is localized in a subpopulation of rat brain synaptic vesicles. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2008;68(4):509-515.
42. Turner RS. Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Is a Harbinger of Dementia with Lewy Bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2016;15(4):195-199.
43. Roy S, Scott D, Masliah E, Das U, Tang Y. A pathologic cascade causing synaptic dysfunction in  $\alpha$ -synuclein-induced neurodegeneration. *Alzheimers Dement*. 2010;6(4):S158-S159.
44. Chandra S, Gallardo G, Fernández-Chacón R, Schlüter OM, Südhof TC.  $\alpha$ -Synuclein Cooperates with CSP $\alpha$  in Preventing Neurodegeneration. *Cell*. 2005;123(3):383-396.
45. Dickson DW, Crystal H, Mattiace LA, et al. Diffuse Lewy body disease: light and electron microscopic immunocytochemistry of senile plaques. *Acta Neuropathol*. 1989;78(6):572-584.
46. Rizzo G, Arcuti S, Copetti M, et al. Accuracy of clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2017;89(4):jnnp-2017-316844-366.
47. Nelson PT, Jicha GA, Kryscio RJ, et al. Low sensitivity in clinical diagnoses of dementia with Lewy bodies. *J Neurol*. 2009;257(3):359-366.
48. Halliday GM, Holton JL, Revesz T, Dickson DW. Neuropathology underlying clinical variability in patients with synucleinopathies. *Acta Neuropathol*. 2011;122(2):187-204.
49. American academy of sleep medicine. International classification of sleep disorder, 3rd ed., American academy of sleep medicine, Darien, IL 2014.
50. Durmer JS, Dinges DF. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. Roos KL, Avidan AY, eds. *Semin Neurol*. 2005;25(1):117-129.
51. McGaugh JL. Memory—a century of consolidation. *Science*. 2000;287(5451):248-251.
52. Berger RJ, Phillips NH. Energy conservation and sleep. *Behav Brain Res*. 1995;69(1-2):65-73.
53. Oswald I. Sleep as restorative process: human clues. *Prog Brain Res*. 1980;53:279-288.
54. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-Analysis of Quantitative Sleep Parameters From Childhood to Old Age in Healthy Individuals: Developing Normative Sleep Values Across the Human Lifespan.

- Sleep*. 2004;27(7):1255-1273.
55. Vitiello MV. Sleep in Normal Aging. *Sleep Medicine Clinics*. 2012;7(3):539-544.
  56. Cooke JR, Ancoli-Israel S. Normal and abnormal sleep in the elderly. *Handb Clin Neurol*. 2011;98:653-665.
  57. Bliwise DL. Sleep in normal aging and dementia. *Sleep*. 1993;16(1):40-81.
  58. Suzuki K, Miyamoto M, Hirata K. Sleep disorders in the elderly: Diagnosis and management. *Journal of General and Family Medicine*. 2017;18(2):61-71.
  59. Bliwise DL. Sleep in normal aging and dementia. *Sleep*. 1993;16(1):40-81.
  60. Ancoli-Israel S, Vitiello MV. Sleep in Dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2006;14(2):91-94.
  61. Beaulieu-Bonneau S, Hudon C. Sleep disturbances in older adults with mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*. 2009;21(4):654-666.
  62. da Silva RAPC. Sleep disturbances and mild cognitive impairment: A review. *Sleep Science*. 2015;8(1):36-41.
  63. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA*. 2002;288(12):1475-1483.
  64. Rongve A, Boeve BF, Aarsland D. Frequency and correlates of caregiver-reported sleep disturbances in a sample of persons with early dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(3):480-486.
  65. Geda YE, Roberts RO, Knopman DS, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: population-based study. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(10):1193-1198.
  66. Muangpaisan W, Intalaporn S, Assantachai P. Neuropsychiatric symptoms in the community-based patients with mild cognitive impairment and the influence of demographic factors. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(7):699-703.
  67. Guarnieri B, Adorni F, Musicco M, et al. Prevalence of sleep disturbances in mild cognitive impairment and dementing disorders: a multicenter Italian clinical cross-sectional study on 431 patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(1):50-58.
  68. Tractenberg RE, Singer CM, Kaye JA. Symptoms of sleep disturbance in persons with Alzheimer's disease and normal elderly. *J Sleep Res*. 2005;14(2):177-185.
  69. Fernández Martínez M, Castro Flores J, Pérez de las Heras S, Mandaluniz Lekumberri A, Gordejuela Menocal M, Zarranz Imirizaldu JJ. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in elderly patients with dementia in Mungialde County (Basque Country, Spain). *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(2):103-108.
  70. Carpenter BD, Strauss M, Patterson MB. Sleep Disturbances in Community-Dwelling Patients with Alzheimer's Disease. *Clinical Gerontologist*. 1996;16(2):35-49.
  71. Hart DJ, Craig D, Compton SA, et al. A retrospective study of the behavioural and psychological symptoms of mid and late phase Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18(11):1037-1042.
  72. Ramakers IHGB, Visser PJ, Aalten P, Kester A, Jolles J, Verhey FRJ. Affective symptoms as predictors of Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment: a 10-year follow-up study. *Psychol Med*. 2010;40(7):1193-1201.
  73. Farina E, Baglio F, Caffarra P, et al. Frequency and clinical features of Lewy body dementia in Italian memory clinics. *Acta Biomed*. 2009;80(1):57-64.

74. Borroni B, Agosti C, Padovani A. Behavioral and psychological symptoms in dementia with Lewy-bodies (DLB): frequency and relationship with disease severity and motor impairment. *Arch Gerontol Geriatr.* 2008;46(1):101-106.
75. Merrilees J, Hubbard E, Mastick J, Miller BL, Dowling GA. Sleep in persons with frontotemporal dementia and their family caregivers. *Nurs Res.* 2014;63(2):129-136.
76. Nomura T, Inoue Y, Högl B, et al. Comparison of the clinical features of rapid eye movement sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011;65(3):264-271.
77. Ghorayeb I, Yekhlef F, Chrysostome V, Balestre E, Bioulac B, Tison F. Sleep disorders and their determinants in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2002;72(6):798-800.
78. Guo XY, Cao B, Lei F, et al. Clinical and polysomnographic features of patients with multiple system atrophy in Southwest China. *Sleep Breath.* 2013;17(4):1301-1307.
79. Ou R, Song W, Wei Q, et al. Characteristics of Nonmotor Symptoms in Progressive Supranuclear Palsy. *Parkinsons Dis.* 2016;2016(3):9730319-7.
80. Anor CJ, O'Connor S, Saund A, Tang-Wai DF, Keren R, Tartaglia MC. Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer Disease, Vascular Dementia, and Mixed Dementia. *Neurodegener Dis.* 2017;17(4-5):127-134.
81. Witting W, Kwa IH, Eikelenboom P, Mirmiran M, Swaab DF. Alterations in the circadian rest-activity rhythm in aging and Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry.* 1990;27(6):563-572.
82. Abe K, Kroning J, Greer MA, Critchlow V. Effects of destruction of the suprachiasmatic nuclei on the circadian rhythms in plasma corticosterone, body temperature, feeding and plasma thyrotropin. *Neuroendocrinology.* 1979;29(2):119-131.
83. Swaab DF, Fliers E, Partiman TS. The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. *Brain Res.* 1985;342(1):37-44.
84. Stopa EG, Volicer L, Kuo-Leblanc V, et al. Pathologic Evaluation of the Human Suprachiasmatic Nucleus in Severe Dementia. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1999;58(1):29-39.
85. Hu K, Harper DG, Shea SA, Stopa EG, Scheer FAJL. Noninvasive fractal biomarker of clock neurotransmitter disturbance in humans with dementia. *Sci Rep.* 2013;3(1):2229.
86. Wisor JP, Edgar DM, Yesavage J, et al. Sleep and circadian abnormalities in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease: A role for cholinergic transmission. *Neuroscience.* 2005;131(2):375-385.
87. Liu R-Y, Zhou J-N, van Heerikhuizen J, Hofman MA, Swaab DF. Decreased Melatonin Levels in Postmortem Cerebrospinal Fluid in Relation to Aging, Alzheimer's Disease, and Apolipoprotein E-ε4/4 Genotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(1):323-327.
88. Wu Y-H, Swaab DF. The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease. *Journal of Pineal Research.* 2005;38(3):145-152.
89. Cermakian N, Lamont EW, Boudreau P, Boivin DB. Circadian clock gene expression in brain regions of Alzheimer's disease patients and control subjects. *J Biol Rhythms.* 2011;26(2):160-170.
90. Carvalho D, Louis ES, Knopman D, et al. Excessive daytime sleepiness predicts increased β-amyloid accumulation in non-demented elderly: a longitudinal PiB-



- PET study (S14.004). *Neurology*. 2017;88(16 Supplement):S14.004.
91. Monk TH. Aging Human Circadian Rhythms: Conventional Wisdom May Not Always Be Right. *J Biol Rhythms*. 2016;20(4):366-374.
  92. Hofman M, Swaab D. Living by the clock: The circadian pacemaker in older people. *Ageing Research Reviews*. 2006;5(1):33-51.
  93. Gallagher-Thompson D, Brooks JO, Bliwise D, Leader J, Yesavage JA. The relations among caregiver stress, "sundowning" symptoms, and cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40(8):807-810.
  94. Volicer L, Harper DG, Manning BC, Goldstein R, Satlin A. Sundowning and circadian rhythms in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 2001;158(5):704-711.
  95. Martin JL, Webber AP, Alam T, Harker JO, Josephson KR, Alessi CA. Daytime sleeping, sleep disturbance, and circadian rhythms in the nursing home. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(2):121-129.
  96. Harper DG, Volicer L, Stopa EG, McKee AC, Nitta M, Satlin A. Disturbance of endogenous circadian rhythm in aging and Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13(5):359-368.
  97. Musiek ES, Bhimasani M, Zangrilli MA, Morris JC, Holtzman DM, Ju Y-ES. Circadian Rest-Activity Pattern Changes in Aging and Preclinical Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. January 2018.
  98. Harper DG, Stopa EG, McKee AC, et al. Differential circadian rhythm disturbances in men with Alzheimer disease and frontotemporal degeneration. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(4):353-360.
  99. Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest*. 2014;146(5):1387-1394.
  100. Sivertsen B, Krokstad S, Øverland S, Mykletun A. The epidemiology of insomnia: associations with physical and mental health. The HUNT-2 study. *J Psychosom Res*. 2009;67(2):109-116.
  101. Foley DJ, Monjan AA, Brown SL, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG. Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep*. 1995;18(6):425-432.
  102. Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, Price JC, Miewald JM, Kupfer DJ. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. *Am J Psychiatry*. 2004;161(11):2126-2128.
  103. Bastien CH. Insomnia: Neurophysiological and Neuropsychological Approaches. *Neuropsychol Rev*. 2011;21(1):22-40.
  104. Saskin P, Moldofsky H, Lue FA. Periodic movements in sleep and sleep-wake complaint. *Sleep*. 1985;8(4):319-324.
  105. Hornyak M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Medicine Reviews*. 2006;10(3):169-177.
  106. Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res*. 2002;53(1):547-554.
  107. Scofield H, Roth T, Drake C. Periodic Limb Movements During Sleep: Population Prevalence, Clinical Correlates, and Racial Differences. *Sleep*. 2008;31(9):1221-1227.
  108. Claman DM, Redline S, Blackwell T, et al. Prevalence and correlates of periodic limb movements in older women. *J Clin Sleep Med*. 2006;2(4):438-445.
  109. Claman DM, Ewing SK, Redline S, et al. Periodic leg movements are associated

- with reduced sleep quality in older men: the MrOS Sleep Study. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(11):1109-1117.
110. Dauvilliers Y, Pennestri MH, Petit D, Vu TD, Lavigne G, Montplaisir J. Periodic leg movements during sleep and wakefulness in narcolepsy. *J Sleep Res*. 2007;16(3):333-339.
  111. Manconi M, Ferri R, Zucconi M, Fantini ML, Plazzi G, Ferini-Strambi L. Time structure analysis of leg movements during sleep in REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2007;30(12):1779-1785.
  112. Hening WA, Allen RP, Earley CJ, Picchiatti DL, Silber MH, Restless Legs Syndrome Task Force of the Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep*. 2004;27(3):560-583.
  113. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. *Neurology*. 1999;52(5):932-937.
  114. Ruottinen HM, Partinen M, Hublin C, et al. An FDOPA PET study in patients with periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. *Neurology*. 2000;54(2):502-504.
  115. Cervenka S, Pålhagen SE, Comley RA, et al. Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. *Brain*. 2006;129(Pt 8):2017-2028.
  116. Montplaisir J, Michaud M, Denesle R, Gosselin A. Periodic leg movements are not more prevalent in insomnia or hypersomnia but are specifically associated with sleep disorders involving a dopaminergic impairment. *Sleep Med*. 2000;1(2):163-167.
  117. Hibi S, Yamaguchi Y, Umeda-Kameyama Y, et al. The high frequency of periodic limb movements in patients with Lewy body dementia. *Journal of Psychiatric Research*. 2012;46(12):1590-1594.
  118. Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallett M. Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology*. 2000;54(8):1609-1616.
  119. Richards KC, Roberson PK, Simpson K, et al. Periodic Leg Movements Predict Total Sleep Time in Persons with Cognitive Impairment and Sleep Disturbance. *Sleep*. 2008;31(2):224-230.
  120. Richards K, Shue VM, Beck CK, Lambert CW, Bliwise DL. Restless legs syndrome risk factors, behaviors, and diagnoses in persons with early to moderate dementia and sleep disturbance. *Behav Sleep Med*. 2010;8(1):48-61.
  121. McCurry SM, Gibbons LE, Logsdon RG, Vitiello MV, Teri L. Nighttime insomnia treatment and education for Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(5):793-802.
  122. Allen RP, Barker PB, Wehrl FW, Wehrl F, Song HK, Earley CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology*. 2001;56(2):263-265.
  123. Godau J, Klose U, Di Santo A, Schweitzer K, Berg D. Multiregional brain iron deficiency in restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2008;23(8):1184-1187.
  124. Walters AS. Review of receptor agonist and antagonist studies relevant to the opiate system in restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2002;3(4):301-304.
  125. Allen RP, Barker PB, Horská A, Earley CJ. Thalamic glutamate/glutamine in restless legs syndrome: increased and related to disturbed sleep. *Neurology*.

- 2013;80(22):2028-2034.
126. Jhoo JH, Yoon I-Y, Kim YK, et al. Availability of brain serotonin transporters in patients with restless legs syndrome. *Neurology*. 2010;74(6):513-518.
  127. Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL, et al. Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology*. 2003;61(3):304-309.
  128. Peeraully T, Tan E-K. Linking restless legs syndrome with Parkinson's disease: clinical, imaging and genetic evidence. *Transl Neurodegener*. 2012;1(1):6.
  129. Koo BB, Bagai K, Walters AS. Restless Legs Syndrome: Current Concepts about Disease Pathophysiology. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2016;6:401.
  130. Bombois S, Derambure P, Pasquier F, Monaca C. Sleep disorders in aging and dementia. *J Nutr Health Aging*. 2010;14(3):212-217.
  131. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of Restless Legs Symptoms in Adults. *Arch Intern Med*. 2000;160(14):2137-2484.
  132. Gjerstad MD, Tysnes OB, Larsen JP. Increased risk of leg motor restlessness but not RLS in early Parkinson disease. *Neurology*. 2011;77(22):1941-1946.
  133. Bhalsing K, Suresh K, Muthane UB, Pal PK. Prevalence and profile of Restless Legs Syndrome in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders: a case-control study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19(4):426-430.
  134. Iranzo A, Comella CL, Santamaria J, Oertel W. Restless legs syndrome in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases of the central nervous system. *Mov Disord*. 2007;22(S18):S424-S430.
  135. Ribeiro RAS, Novaes LF, Faleiros MC de M, Marcos Hortes N. Prevalência de síndrome das pernas inquietas em pacientes com demência: uma atualização. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2016;65(1):89-93.
  136. Pistacchi M, Gioulis M, Contin F, Sanson F, Marsala SZ. Sleep disturbance and cognitive disorder: epidemiological analysis in a cohort of 263 patients. *Neurol Sci*. 2014;35(12):1955-1962.
  137. Wong JC, Li Y, Schwarzschild MA, Ascherio A, Gao X. Restless legs syndrome: an early clinical feature of Parkinson disease in men. *Sleep*. 2014;37(2):369-372. doi:10.5665/sleep.3416.
  138. Stallman HM, Kohler M. Prevalence of Sleepwalking: A Systematic Review and Meta-Analysis. Arez AP, ed. *PLoS ONE*. 2016;11(11):e0164769.
  139. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Butters N, Parker L, Kripke DF. Dementia in institutionalized elderly: relation to sleep apnea. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(3):258-263.
  140. Kadotani H, Kadotani T, Young T, et al. Association between apolipoprotein E epsilon4 and sleep-disordered breathing in adults. *JAMA*. 2001;285(22):2888-2890.
  141. Osorio RS, Ayappa I, Mantua J, et al. Interaction between sleep-disordered breathing and apolipoprotein E genotype on cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease in cognitively normal elderly individuals. *Neurobiology of Aging*. 2014;35(6):1318-1324.
  142. Gottlieb DJ, DeStefano AL, Foley DJ, et al. APOE ε4 is associated with obstructive sleep apnea/hypopnea: The Sleep Heart Health Study. *Neurology*. 2004;63(4):664-668.
  143. Lim DC, Pack AI. Obstructive sleep apnea and cognitive impairment: Addressing the blood-brain barrier. *Sleep Medicine Reviews*. 2014;18(1):35-48.
  144. Auerbach S, Yaffe K. The link between sleep-disordered breathing and cognition

- in the elderly: New opportunities? *Neurology*. 2017;88(5):424-425.
145. Fazekas F, Enzinger C, Ropele S, Schmidt H, Schmidt R, Strasser-Fuchs S. The impact of our genes: Consequences of the apolipoprotein E polymorphism in Alzheimer disease and multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2006;245(1-2):35-39.
  146. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-545.
  147. Jaussent I, Bouyer J, Ancelin M-L, et al. Excessive sleepiness is predictive of cognitive decline in the elderly. *Sleep*. 2012;35(9):1201-1207.
  148. Jennum P, Frandsen R, Knudsen S. Characteristics of rapid eye movement sleep behavior disorder in narcolepsy. *Sleep and Biological Rhythms*. 2013;11(Pt 1):65-74.
  149. Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE. Sleep state switching. *Neuron*. 2010;68(6):1023-1042.
  150. Ferman TJ, Smith GEG, Dickson DW, et al. Abnormal daytime sleepiness in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease using the Multiple Sleep Latency Test. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2014;6(9):76.
  151. Kasanuki K, Iseki E, Kondo D, et al. Neuropathological investigation of hypocretin expression in brains of dementia with Lewy bodies. *Neuroscience Letters*. 2014;569:68-73.
  152. Naylor JR, Young JB. A General Population Survey of Rest Cramps. *Age Ageing*. 1994;23(5):418-420.
  153. Abdulla AJ, Jones PW, Pearce VR. Leg cramps in the elderly: prevalence, drug and disease associations. *Int J Clin Pract*. 1999;53(7):494-496.
  154. Haskell SG, Fiebach NH. Clinical Epidemiology of Nocturnal Leg Cramps in Male Veterans. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1997;313(4):210-214.
  155. Jouvet M, Delorme F. Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *CR Soc. Biol*. 1965;159:895-9.
  156. Winkelman JW, James L. Serotonergic antidepressants are associated with REM sleep without atonia. *Sleep*. 2004;27(2):317-321.
  157. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep*. 1986;9(2):293-308.
  158. Ohayon MM, Caulet M, Priest RG. Violent behavior during sleep. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(8):369-76-quiz377.
  159. Boot BP, Boeve BF, Roberts RO, et al. Probable rapid eye movement sleep behavior disorder increases risk for mild cognitive impairment and Parkinson disease: A population-based study. *Ann Neurol*. 2012;71(1):49-56.
  160. Mahlkecht P, Seppi K, Frauscher B, et al. Probable RBD and association with neurodegenerative disease markers: A population-based study. *Mov Disord*. 2015;30(10):1417-1421.
  161. Chiu HF, Wing YK, Lam LC, et al. Sleep-related injury in the elderly--an epidemiological study in Hong Kong. *Sleep*. 2000;23(4):513-517.
  162. Kang S-H, Yoon I-Y, Lee SD, Han JW, Kim TH, Kim KW. REM sleep behavior disorder in the Korean elderly population: prevalence and clinical characteristics. *Sleep*. 2013;36(8):1147-1152.
  163. Haba-Rubio J, Frauscher B, Marques-Vidal P, et al. Prevalence and Determinants of REM Sleep Behavior Disorder in the General Population. *Sleep*. 2017;41(2):795.

164. Gagnon JF, Bédard MA, Fantini ML, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*. 2002;59(4):585-589.
165. Munhoz RP, Teive HA. REM sleep behaviour disorder: how useful is it for the differential diagnosis of parkinsonism? *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;127:71-74.
166. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2004;17(3):146-157.
167. Vetrugno R, Provini F, Cortelli P, et al. Sleep disorders in multiple system atrophy: a correlative video-polysomnographic study. *Sleep Med*. 2004;5(1):21-30.
168. Boeve BF. REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1184(1):15-54.
169. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, et al. Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Med*. 2013;14(8):754-762.
170. Zhou J, Zhang J, Lam SP, Tang X, Wing YK. Clinical Biomarkers of Neurodegeneration in REM Sleep Behavior Disorder. *Journal of Sleep Medicine*. 2015;12(2):27-33.
171. Plazzi G, Corsini R, Provini F, et al. REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology*. 1997;48(4):1094-1097.
172. Ju YE, Larson-Prior L, Duntley S. Changing demographics in REM sleep behavior disorder: possible effect of autoimmunity and antidepressants. *Sleep Med*. 2011;12(3):278-283.
173. Bonakis A, Howard RS, Ebrahim IO, Merritt S, Williams A. REM sleep behaviour disorder (RBD) and its associations in young patients. *Sleep Med*. 2009;10(6):641-645.
174. Fernández-Arcos A, Iranzo A, Serradell M, Gaig C, Santamaria J. The Clinical Phenotype of Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder at Presentation: A Study in 203 Consecutive Patients. *Sleep*. 2016;39(1):121-132.
175. Irfan M, Howell MJ. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: Overview and Current Perspective. *Curr Sleep Medicine Rep*. 2016;2(2):1-10.
176. Krenzer M, Lu J, Mayer G, Oertel W. From bench to bed: putative animal models of REM sleep behavior disorder (RBD). *J Neural Transm*. 2013;120(4):683-688.
177. Dugger BN, Boeve BF, Murray ME, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and subtypes in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *Mov Disord*. 2011;27(1):72-78.
178. Howell MJ, Schenck CH. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Neurodegenerative Disease. *JAMA Neurol*. 2015;72(6):707-712.
179. Boeve BF. Idiopathic REM sleep behaviour disorder in the development of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2013;12(5):469-482.
180. Mayer G, Bitterlich M, Kuwert T, Ritt P, Stefan H. Ictal SPECT in patients with rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Brain*. 2015;138(5):1263-1270.
181. Sasai-Sakuma T, Frauscher B, Mitterling T, et al. Quantitative assessment of isolated rapid eye movement (REM) sleep without atonia without clinical REM sleep behavior disorder: clinical and research implications. *Sleep Med*. 2014;15(9):1009-1015.
182. Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Möller JC, et al. Combination of "idiopathic" REM

- sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain*. 2005;128(Pt 1):126-137.
183. Postuma RB, Montplaisir J. Potential early markers of Parkinson's disease in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder. *Lancet Neurol*. 2006;5(7):552-553.
  184. Boeve BF, Silber MH, Saper CB, et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain*. 2007;130(11):2770-2788.
  185. Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schäfer S, Möller JC, Heinzel-Gutenbrunner M, Oertel WH. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. *Mov Disord*. 2007;22(16):2386-2393.
  186. Li SX, Wing YK, Lam SP, et al. Validation of a new REM sleep behavior disorder questionnaire (RBDQ-HK). *Sleep Med*. 2010;11(1):43-48.
  187. Boeve BFB, Molano JRJ, Ferman TJT, et al. Validation of the Mayo Sleep Questionnaire to screen for REM sleep behavior disorder in an aging and dementia cohort. *Sleep Med*. 2011;12(5):445-453.
  188. Boeve BF, Molano JR, Ferman TJ, et al. Validation of the Mayo Sleep Questionnaire to screen for REM sleep behavior disorder in a community-based sample. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(5):475-480.
  189. Killgore WDS. Effects of sleep deprivation on cognition. *Prog Brain Res*. 2010;185:105-129.
  190. Stickgold R. Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*. 2005;437(7063):1272-1278.
  191. Stickgold R, Walker MP. Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation. *Sleep Med*. 2007;8(4):331-343.
  192. Maquet P. The role of sleep in learning and memory. *Science*. 2001;294(5544):1048-1052.
  193. Smith C. Sleep states and memory processes in humans: procedural versus declarative memory systems. *Sleep Medicine Reviews*. 2001;5(6):491-506.
  194. Plihal W, Born J. Effects of Early and Late Nocturnal Sleep on Declarative and Procedural Memory. <http://dxdoiorg/101162/jocn199794534>. 2008;9(4):534-547.
  195. Aton SJ, Suresh A, Broussard C, Sleep MF, 2014. Sleep promotes cortical response potentiation following visual experience. *Sleep*, 2014;37(7):1163–1170
  196. Fogel S, Martin N, Lafortune M, et al. NREM Sleep Oscillations and Brain Plasticity in Aging. *Front Neurol*. 2012;3:176.
  197. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci*. 2010;11(2):114-126.
  198. Giuditta A, Ambrosini MV, Montagnese P, et al. The sequential hypothesis of the function of sleep. *Behav Brain Res*. 1995;69(1-2):157-166.
  199. Kondratova AA, Kondratov RV. The circadian clock and pathology of the ageing brain. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(5):325-335.
  200. Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, et al. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science*. 2009;326(5955):1005-1007.
  201. Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):373-377.
  202. Ju YES, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease pathology—a bidirectional relationship. *Nature Reviews Neurology* 2013 10:2. 2014;10(2):115-119.

203. Spira AP, Gamaldo AA, An Y, et al. Self-reported sleep and  $\beta$ -amyloid deposition in community-dwelling older adults. *JAMA Neurol.* 2013;70(12):1537-1543.
204. Malkki H. Alzheimer disease: Sleep alleviates AD-related neuropathological processes. *Nature Reviews Neurology* 2013 10:2. 2013;9(12):657-657.
205. Sterniczuk R, Theou O, Rusak B, Rockwood K. Sleep Disturbance is Associated with Incident Dementia and Mortality. *Curr Alzheimer Res.* 2013;10(7):767-775.
206. Fronczek R, van Geest S, Frölich M, et al. Hypocretin (orexin) loss in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging.* 2012;33(8):1642-1650.
207. Berkowitz A, Sutton L, Janowsky DS, Gillin JC. Pilocarpine, an orally active muscarinic cholinergic agonist, induces REM sleep and reduces delta sleep in normal volunteers. *Psychiatry Res.* 1990;33(2):113-119.
208. Lim ASP, Kowgier M, Yu L, Buchman AS, Bennett DA. Sleep Fragmentation and the Risk of Incident Alzheimer's Disease and Cognitive Decline in Older Persons. *Sleep.* 2013;36(7):1027-1032.
209. Moe K, Vitiello M, Larsen L, Prinz P. Symposium: Cognitive processes and sleep disturbances: Sleep/wake patterns in Alzheimer's disease: relationships with cognition and function. *J Sleep Res.* 1995;4(1):15-20.
210. Brewster GS, Varrasse M, Rowe M. Sleep and Cognition in Community-Dwelling Older Adults: A Review of Literature. *Healthcare (Basel).* 2015;3(4):1243-1270.
211. Devore EE, Grodstein F, Schernhammer ES. Sleep Duration in Relation to Cognitive Function among Older Adults: A Systematic Review of Observational Studies. *Neuroepidemiology.* 2016;46(1):57-78.
212. de Almondes KM, Costa MV, Malloy-Diniz LF, Diniz BS. Insomnia and risk of dementia in older adults: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research.* 2016;77:109-115.
213. Leng Y, McEvoy CT, Allen IE, Yaffe K. Association of Sleep-Disordered Breathing With Cognitive Function and Risk of Cognitive Impairment. *JAMA Neurol.* 2017;74(10):1237.
214. Bubu OM, Brannick M, Mortimer J, et al. Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep.* 2017;40(1):169.
215. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology.* 1996;46(2):388-393.
216. Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med.* 2013;14(8):744-748.
217. Iranzo A, Fernández-Arcos A, Tolosa E, et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. Toft M, ed. *PLoS ONE.* 2014;9(2):e89741.
218. Suescun J, Ellmore TM, Schiess M. REM Sleep Behavior Disorder: a Prodromal Synucleinopathy. *Current Geriatrics Reports.* 2016;5(2):1-8.
219. Fantini ML, Postuma RB, Montplaisir J, Ferini-Strambi L. Olfactory deficit in idiopathic rapid eye movements sleep behavior disorder. *Brain Res Bull.* 2006;70(4-6):386-390.
220. Ferini-Strambi L, Oertel W, Dauvilliers Y, et al. Autonomic symptoms in idiopathic REM behavior disorder: a multicentre case-control study. *J Neurol.* 2014;261(6):1112-1118.

221. Barber TR, Lawton M, Rolinski M, et al. Prodromal Parkinsonism and Neurodegenerative Risk Stratification in REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*. 2017;40(8):405.
222. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol*. 2006;5(7):572-577.
223. Molano J, Boeve B, Ferman T, et al. Mild cognitive impairment associated with limbic and neocortical Lewy body disease: a clinicopathological study. *Brain*. 2010;133(Pt 2):540-556.
224. Gagnon J-F, Vendette M, Postuma RB, et al. Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2009;66(1):39-47.
225. Massicotte-Marquez J, Décary A, Gagnon JF, et al. Executive dysfunction and memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2008;70(15):1250-1257.
226. Marques A, Dujardin K, Boucart M, et al. REM sleep behaviour disorder and visuoperceptive dysfunction: a disorder of the ventral visual stream? *J Neurol*. 2010;257(3):383-391.
227. Manni R, Sinforiani E, Pacchetti C, Zucchella C, Cremascoli R, Terzaghi M. Cognitive dysfunction and REM sleep behavior disorder: key findings in the literature and preliminary longitudinal findings. *Int J Psychophysiol*. 2013;89(2):213-217.
228. Fantini ML, Farini E, Ortelli P, et al. Longitudinal study of cognitive function in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2011;34(5):619-625.
229. Ferini-Strambi L, Di Gioia MR, Castronovo V, Oldani A, Zucconi M, Cappa SF. Neuropsychological assessment in idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD). *Neurology*. 2004.
230. Terzaghi M, Zucchella C, Rustioni V, Sinforiani E, Manni R. Cognitive performances and mild cognitive impairment in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: results of a longitudinal follow-up study. *Sleep*. 2013;36(10):1527-1532.
231. Sasai T, Miyamoto T, Miyamoto M, et al. Impaired decision-making in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*. 2012;13(3):301-306.
232. Delazer M, Högl B, Zamarian L, et al. Decision making and executive functions in REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2012;35(5):667-673.
233. Iranzo A, Isetta V, Molinuevo JL, et al. Electroencephalographic slowing heralds mild cognitive impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*. 2010;11(6):534-539.
234. Plomhause L, Dujardin K, Boucart M, et al. Impaired visual perception in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neuropsychology*. 2014;28(3):388-393.
235. Terzaghi M, Sinforiani E, Zucchella C, et al. Cognitive performance in REM sleep behaviour disorder: a possible early marker of neurodegenerative disease? *Sleep Med*. 2008;9(4):343-351.
236. Youn S, Kim T, Yoon IY, et al. Progression of cognitive impairments in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2016;87(8):890-896.
237. Marchand DG, Montplaisir J, Postuma RB, Rahayel S, Gagnon J-F. Detecting the Cognitive Prodrome of Dementia with Lewy Bodies: A Prospective Study of REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*. 2016;40(1):469.



238. Lin YQ, Chen S-D. RBD: a red flag for cognitive impairment in Parkinson's disease? *Sleep Med.* 2018;44:38-44.
239. Postuma RB, Gagnon JF, Montplaisir J. Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2010;81(9):1008-1013.
240. Lee JE, Kim KS, Shin H-W, Sohn YH. Factors related to clinically probable REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(2):105-108.
241. Rolinski M, Szewczyk-Krolikowski K, Tomlinson PR, et al. REM sleep behaviour disorder is associated with worse quality of life and other non-motor features in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2013;85(5):560-566.
242. Neikrug AB, Avanzino JA, Liu L, et al. Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder result in increased non-motor symptoms. *Sleep Med.* 2014;15(8):959-966.
243. Chahine LM, Xie SX, Simuni T, et al. Longitudinal changes in cognition in early Parkinson's disease patients with REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;27:102-106.
244. Vendette M, Gagnon JF, Décary A, et al. REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology.* 2007;69(19):1843-1849.
245. Marion MH, Qurashi M, Marshall G, Foster O. Is REM sleep behaviour disorder (RBD) a risk factor of dementia in idiopathic Parkinson's disease? *J Neurol.* 2008;255(2):192-196.
246. Anang JBM, Gagnon JF, Bertrand J-A, et al. Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology.* 2014;83(14):1253-1260..
247. Stanzani-Maserati M, Gallassi R, Calandra-Buonaura G, et al. Cognitive and sleep features of multiple system atrophy: review and prospective study. *Eur Neurol.* 2014;72(5-6):349-359.
248. Iranzo A, Santamaria J, Rye DB, et al. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology.* 2005;65(2):247-252.
249. Brown RG, Lacomblez L, Landwehrmeyer BG, et al. Cognitive impairment in patients with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Brain.* 2010;133(Pt 8):2382-2393.
250. Wenning GK, Ben-Shlomo Y, Hughes A, et al. What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2000;68(4):434-440.
251. O'Sullivan SS, Massey LA, Williams DR, et al. Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Brain.* 2008;131(5):1362-1372.
252. Rahayel S, Postuma RB, Montplaisir J, et al. Abnormal Gray Matter Shape, Thickness, and Volume in the Motor Cortico-Subcortical Loop in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: Association with Clinical and Motor Features. *Cereb Cortex.* 2018;28(2):658-671.
253. Rahayel S, Postuma RB, Montplaisir J, et al. Cortical and subcortical gray matter bases of cognitive deficits in REM sleep behavior disorder. *Neurology,* 2018;90(20): e1759-e1770
254. Ehrminger M, Latimier A, Pyatigorskaya N, et al. The coeruleus/subcoeruleus complex in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Brain.*

- 2016;139(Pt 4):1180-1188.
255. Iranzo A, Lomeña F, Stockner H, et al. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study [corrected]. *Lancet Neurol.* 2010;9(11):1070-1077.
  256. Rolinski M, Griffanti L, Piccini P, et al. Basal ganglia dysfunction in idiopathic REM sleep behaviour disorder parallels that in early Parkinson's disease. *Brain.* 2016;139(Pt 8):2224-2234.
  257. Vendette M, Montplaisir J, Gosselin N, et al. Brain perfusion anomalies in rapid eye movement sleep behavior disorder with mild cognitive impairment. *Mov Disord.* 2012;27(10):1255-1261.
  258. Fantini ML, Gagnon J-F, Petit D, et al. Slowing of electroencephalogram in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol.* 2003;53(6):774-780.
  259. Rodrigues Brazête J, Gagnon JF, Postuma RB, Bertrand JA, Petit D, Montplaisir J. Electroencephalogram slowing predicts neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurobiology of Aging.* 2016;37:74-81.
  260. Nardone R, Bergmann J, Kunz A, et al. Cortical afferent inhibition is reduced in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder and cognitive impairment: a TMS study. *Sleep Med.* 2012;13(7):919-925.
  261. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984;34(7):939-944.
  262. Román GCG, Tatemichi TKT, Erkinjuntti TT, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology.* 1993;43(2):250-60
  263. Emre M, Aarsland D, Brown RG, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22(12):1689-707-quiz1837.
  264. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, et al. California Verbal Learning Test-second edition. Adult Version. manual. San Antonio: The Psychological Corporation; 2000
  265. Mack WJ, Freed DM, Williams BW, Henderson VW. Boston Naming Test: shortened versions for use in Alzheimer's disease. 1992;47(3):P154-P158.
  266. Golden CJ. Stroop colour and word test. *Age.* Chicago, Stoelting; 1978.
  267. Warrington EK, James M. The visual object and space perception battery. Bury St.Edmunds, Thames Velley;1991.
  268. Armitage SG. An analysis of certain psychological tests used for the evaluation of brain injury. *Psychological Monographs.* 1946;60(1):i-48. doi:10.1037/h0093567.
  269. Steinberg BA, Bieliauskas LA, Smith GEG, Langellotti C, Ivnik RJ. Mayo's Older Americans Normative Studies: Age- and IQ-Adjusted Norms for the Boston Naming Test, the MAE Token Test, and the Judgment of Line Orientation Test. *Clin Neuropsychol.* 2005;19(3-4):280-328. doi:10.1080/13854040590945229.
  270. Benton AL, Hamsher KD, Sivan AB. *Multilingual Aphasia Examination.* Iowa City; 1994.
  271. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology.* 1994;44(12):2308-2314.
  272. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to

- change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-389.
273. Malt U. MADRS, Norwegian version: <https://www.helsebiblioteket.no/psykisk-helse/skaringsverktoy/madrsmontgomery-and-asberg-depression-rating-scale> (*oversatt og bearbeidet til norsk versjon, prof. U. Malt*).
  274. Fahn S, Parkinson's Disease Foundation (U.S.). *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Raven Pr; 1986.
  275. Martinez-Martin P, Rodríguez-Blázquez C, Mario Alvarez, et al. Parkinson's disease severity levels and MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(1):50-54.
  276. Walker MP, Ayre GA, Cummings JL, et al. Quantifying fluctuation in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, and vascular dementia. *Neurology*. 2000;54(8):1616-1625.
  277. Ferman TJ, Smith GEG, Boeve BF, et al. DLB fluctuations: specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology*. 2004;62(2):181-187.
  278. Alafuzoff I, Ince PG, Arzberger T, et al. Staging/typing of Lewy body related alpha-synuclein pathology: a study of the BrainNet Europe Consortium. *Acta Neuropathol*. 2009;117(6):635-652.
  279. Reynolds CF, Kupfer DJ, Taska LS, et al. Sleep apnea in Alzheimer's dementia: correlation with mental deterioration. *J Clin Psychiatry*. 1985;46(7):257-261.
  280. Ancoli-Israel SS, Kripke DFD, Klauber MRM, Mason WJW, Fell RR, Kaplan OO. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep*. 1991;14(6):486-495.
  281. Reynolds CF, Kupfer DJ, Taska LS et al. Sleep apnea in Alzheimer's dementia: correlation with mental deterioration. *J Clin Psychiatry*. 1985;46(7):257-61.
  282. Grace JB, Walker MP, McKeith IG. A comparison of sleep profiles in patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15(11):1028-1033.
  283. Boddy F, Rowan EN, Lett D, O'Brien JT, McKeith IG, Burn DJ. Subjectively reported sleep quality and excessive daytime somnolence in Parkinson's disease with and without dementia, dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(6):529-535.
  284. Bliwise DLD, Mercaldo NDN, Avidan AYA, Boeve BFB, Greer SAS, Kukull WAW. Sleep disturbance in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: a multicenter analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;31(3):239-246.
  285. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord*. 2001;16(4):622-630.
  286. Sixel-Döring F, Trautmann E, Mollenhauer B, et al. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology*. 2011;77(11):1048-1054.
  287. Nomura T, Tanaka K, Tajiri Y, et al. Screening tools for clinical characteristics of probable REM sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease. *eNeurologicalSci*. 2016;4:22-24.
  288. Bolitho SJ, Naismith SL, Terpening Z, et al. Investigating rapid eye movement sleep without atonia in Parkinson's disease using the rapid eye movement sleep behavior disorder screening questionnaire. *Mov Disord*. 2014;29(6):736-742.
  289. Eisensehr I, Lindeiner von H, Jäger M, Noachtar S. REM sleep behavior disorder in sleep-disordered patients with versus without Parkinson's disease: is there a need for polysomnography? *J Neurol Sci*. 2001;186(1):7-11.

290. Teman PT, Tippmann-Peikert M, Silber MH, Slocumb NL, Auger RR. Idiopathic rapid-eye-movement sleep disorder: associations with antidepressants, psychiatric diagnoses, and other factors, in relation to age of onset. *Sleep Med.* 2009;10(1):60-65.
291. Glas AS, Lijmer JG, Prins MH, Bonsel GJ, Bossuyt PMM. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance. *J Clin Epidemiol.* 2003;56(11):1129-1135.
292. Deeks JJ, Altman DG. Diagnostic tests 4: likelihood ratios. *BMJ.* 2004;329(7458):168-169.
293. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-174.
294. Unruh ML, Redline S, An MW, et al. Subjective and objective sleep quality and aging in the sleep heart health study. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(7):1218-1227.
295. Landry GJ, Best JR, Liu-Ambrose T. Measuring sleep quality in older adults: a comparison using subjective and objective methods. *Front Aging Neurosci.* 2015;7(325):342.
296. Stefani A, Heidebreder A, Brandauer E, et al. Screening for idiopathic REM sleep behavior disorder: usefulness of actigraphy. *Sleep.* 2018;14(8):744.
297. Hita-Yañez E, Atienza M, Cantero JL. Polysomnographic and subjective sleep markers of mild cognitive impairment. *Sleep.* 2013;36(9):1327-1334.
298. McCurry SM, Vitiello MV, Gibbons LE, et al. Factors associated with caregiver reports of sleep disturbances in persons with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006;14(2):112-120.
299. Gjerstad MD, Boeve BB, Wentzel-Larsen TT, et al. Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's disease over time. *Audio, Transactions of the IRE Professional Group on.* 2008;79(4):387-391.
300. Lavault S, Leu-Semenescu S, Montcel du ST, de Cock VC, Vidailhet M, Arnulf I. Does clinical rapid eye movement behavior disorder predict worse outcomes in Parkinson's disease? *J Neurol.* 2010;257(7):1154-1159.
301. Bolker BM, Brooks ME, Clark CJ, et al. Generalized linear mixed models: a practical guide for ecology and evolution. *Trends Ecol Evol (Amst).* 2009;24(3):127-135.
302. Kain MP, Bolker BM, McCoy MW. A practical guide and power analysis for GLMMs: detecting among treatment variation in random effects. *PeerJ.* 2015;3:e1226.
303. Louter M, Arends JBAM, Bloem BR, Overeem S. Actigraphy as a diagnostic aid for REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *BMC Neurol.* 2014;14(1):76.
304. Cetnarski R, Chojnacki P. „Open-science: validation of „neuro-startups“. Poster at the 6<sup>th</sup> International Conference “Aspects of Neuroscience”, 25-27.11.2017, Warsaw, Poland - <https://alxd.org/neuroon-analysis-results.html>.
305. Kotzbauer PT, Tu Z, Mach RH. Current status of the development of PET radiotracers for imaging alpha synuclein aggregates in Lewy bodies and Lewy neurites. *Clinical and Translational Imaging.* 2016;5(1):3-14.
306. Vilas D, Iranzo A, Tolosa E, et al. Assessment of  $\alpha$ -synuclein in submandibular glands of patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2016;15(7):708-718.

307. Leclair-Visonneau L, Clairembault T, Coron E, et al. REM sleep behavior disorder is related to enteric neuropathology in Parkinson disease. *Neurology*. 2017;89(15):1612-1618.



# REM Sleep Behavior Disorder Is Not Associated with a More Rapid Cognitive Decline in Mild Dementia

Luiza Chwyszczuk<sup>1,2,3\*</sup>, Monica Haraldseid Breivte<sup>1,2,3</sup>, Kolbjørn Brønnick<sup>4</sup>, Michaela D. Gjerstad<sup>5,6,7</sup>, Minna Hynninen<sup>8,9</sup>, Dag Aarsland<sup>10,11</sup> and Arvid Rongve<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Old Age Psychiatry, Helse Fonna HF, Haugesund Hospital, Haugesund, Norway, <sup>2</sup>Department of Clinical Medicine, University of Bergen, Bergen, Norway, <sup>3</sup>Department of Research and Innovation, Helse Fonna HF, Haugesund Hospital, Haugesund, Norway, <sup>4</sup>Department of Psychiatry, Stavanger University Hospital, Stavanger, Norway, <sup>5</sup>Norwegian Competence Center for Sleep Disorders, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway, <sup>6</sup>The Norwegian Centre for Movement Disorders, Stavanger University Hospital, Stavanger, Norway, <sup>7</sup>Department of Neurology, Stavanger University Hospital, Stavanger, Norway, <sup>8</sup>Department of Clinical Psychology, University of Bergen, Bergen, Norway, <sup>9</sup>NKS Olaviken, Gerontopsychiatric Hospital, Bergen, Norway, <sup>10</sup>Department of Old Age Psychiatry, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College, London, United Kingdom, <sup>11</sup>Centre for Age-Related Diseases (SESAM), Stavanger University Hospital, Stavanger, Norway

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Hamid R. Sohrabi,  
Macquarie University, Australia

### Reviewed by:

Maria Pushpanathan,  
University of Western Australia,  
Australia  
Belinda Brown,  
Murdoch University, Australia

### \*Correspondence:

Luiza Chwyszczuk  
luiza.chwyszczuk@helse-fonna.no

### Specialty section:

This article was submitted to  
Neurodegeneration,  
a section of the journal  
*Frontiers in Neurology*

**Received:** 06 May 2017

**Accepted:** 17 July 2017

**Published:** 07 August 2017

### Citation:

Chwyszczuk L, Breivte MH, Brønnick K, Gjerstad MD, Hynninen M, Aarsland D and Rongve A (2017) REM Sleep Behavior Disorder Is Not Associated with a More Rapid Cognitive Decline in Mild Dementia. *Front. Neurol.* 8:375. doi: 10.3389/fneur.2017.00375

**Objectives:** REM sleep behavior disorder (RBD) is associated with cognitive dysfunctions and is a risk factor for development of mild cognitive impairment and dementia. However, it is unknown whether RBD is associated with faster cognitive decline in already established dementia. The main goal of this study was to determine if patients with mild dementia with and without RBD differ in progression rate and in specific neuropsychological measures over 4-year follow-up.

**Methods:** This longitudinal, prospective study based on data from the DemVest study compares neuropsychological measures in a mild dementia cohort. A diagnosis of probable RBD (pRBD) was made based on the Mayo Sleep Questionnaire. Neuropsychological domains were assessed by Mini Mental State Examination, total score and figure copying, California Verbal Learning Test-II, Visual Object and Space Perception Cube and Silhouettes, Boston Naming Test, Stroop test, Verbal Category Fluency, Trail Making Test A and B.

**Results:** Among the 246 subjects, 47 (19.1%) had pRBD at the baseline, and pRBD group was younger and with male predominance. During 4-year follow-up, we did not observe any significant differences in the rate of decline in neuropsychological measures. Patients with pRBD performed generally poorer in visuoconstructional, visuo-perceptual, and executive/attention tests in comparison to RBD negative.

**Conclusion:** We did not find any significant differences in progression rate of neurocognitive outcomes between dementia patients with and without RBD.

**Keywords:** REM sleep behavior disorder, sleep disorders, dementia, cognitive decline, longitudinal study, AD, dementia with Lewy bodies

## INTRODUCTION

REM sleep behavior disorder (RBD) is a parasomnia, characterized by loss of normal muscle atonia in the REM sleep phase, accompanied by dream enactment. RBD was initially considered as an idiopathic disorder (iRBD); however, researches indicate that iRBD is a prodromal symptom of neurodegenerative disorders like Parkinson's disease (PD), dementia in Parkinson's disease (PDD), dementia with Lewy bodies (DLB), or multiple system atrophy (MSA), emerging after a period of 5–19 years. An observational study published by Schenck et al. showed that up to 81% of subjects with iRBD developed parkinsonian disorders or dementia after 16 years follow-up (1). Another study of Iranzo et al., from 2014, showed that estimated risk to develop neurodegenerative diseases was 90.9% after 14 years (2).

Several studies have shown that there are differences in cognitive performance in comparison with non-RBD controls. Most predominant are impairments in executive functions and attention (3–5), verbal episodic memory (4, 6), decision-making (7, 8), and visuospatial abilities (6, 9–11). Nevertheless, poorer visuospatial/visuoperceptual ability is debated, not all studies confirm this assumption (4, 6, 12, 13). Because there are clear similarities with cognitive profile in iRBD and those seen in alpha-synucleinopathies, it is proposed that this parasomnia can represent an early stadium of alpha-synucleinopathy-dependent neurodegeneration.

Idiopathic RBD is a known risk factor for developing mild cognitive impairment (MCI). In a population-based study, MCI developed in 32% of cognitively intact subjects with iRBD after a median of 3.8 year of follow-up with a 2.2-fold increased risk of developing MCI (14). In samples from sleep disorder centers, the risk is even higher, up to 50–65% compared to 8% in healthy subjects (13, 15, 16).

### RBD in Parkinson's Disease

There have also been conducted some studies in Parkinson's disease on patients with and without RBD. For RBD-positive PD patients, the frequency of MCI was estimated up to 73% (13). Concomitant RBD was found to be associated with poorer performance on tests measuring verbal memory, executive, and visuospatial functions, compared to patients without RBD (17). Data about frequency of developing PDD in RBD positive and negative patients are inconsistent. Postuma et al. demonstrated, in a 4-year follow-up observation, a clear higher risk of developing dementia in PD patients with concomitant RBD (18). There have also been published results reporting higher occurrence of dementia in RBD positive than RBD negative (42 vs. 7%) (19). Others, however, have suggested no differences among them (20, 21), and two longitudinal studies with 2- and 8-year follow-up period have not shown any worsening of general cognition based on Mini Mental State Examination (MMSE) (22, 23).

To the best of our knowledge, no study to date has systematically followed a cohort of RBD patients with mild dementia to determine cognitive deterioration over time, thus little is known about longitudinal changes in neuropsychological profiles in MCI and dementia with concomitant RBD.

There are only few studies assessing differences in progression of cognitive decline globally and in different cognitive domains over time but they are only focused on healthy RBD subjects or RBD subjects suffering from PD (24). In all previous studies, it was underlined the need to collect more data, larger samples sizes, and the need for longitudinal observations. With our study, we wish to fill this space and characterize dementia patients with coexistent RBD.

The purpose of this study was to assess longitudinally cognitive functions in a group of patients with mild dementia with and without probable RBD (pRBD). We wanted to answer the questions: do MCI and mild dementia patients with and without pRBD progress differently in cognition, measured by MMSE, and in specific cognitive domains over time? Our hypothesis is that presence of RBD can accelerate global dementia progression and more rapid deterioration in visuospatial, executive, and attention domains.

## MATERIALS AND METHODS

### Sample and Procedures

From a total 261 participants registered in the DemVest study database (included between 2005 and 2013), 246 were included in our analysis. We excluded five with uncertain diagnoses, and those with alcoholic MCI/dementia. Participants were diagnosed with dementia according to DSM-IV. Patients were classified as having AD when fulfilling the criteria of National Institute and Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's disease and related Disorders (NINDS-ADRDA) (25). Diagnosis of DLB was made in accordance with the Third Report of the DLB Consortium: "Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies" (26). PD was diagnosed according to the criteria of the United Kingdom Parkinson's disease Society Brain Bank (27) and for PDD Emre's criteria (28). Patients were followed annually, and after 2 and 5 years, a consensus panel of dementia experts re-evaluated the clinical diagnoses, based on all available information including neuropathologically verification for subset of 56 individuals (data not published yet).

### Ethical Issues

This study was carried out and approved in accordance with the recommendations of Norwegian Regional Ethics Committee and Norwegian authorities for collection of medical data. All subjects gave written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki.

### Sleep Assessment

Probable RBD diagnosis was assessed with the Mayo Sleep Questionnaire (MSQ) (29). The MSQ is a 16-item questionnaire specifically designed to detect sleep disturbances, using bedpartners as informants. Patients received a pRBD diagnosis when the core question: "Have you ever seen the patients appear to act out his/her dreams while sleeping (punched or flailed arms in the air, shouted, screamed)?" (Q1) was answered affirmatively. RBD might not be reported continuously even though persisting (22). "We, therefore, allocated all patients that reported RBD based on

the core RBD questions of the MSQ at baseline or follow-up in the pRBD group. In longitudinal analysis where patients were RBD positive at just one or two follow-ups, they were allocated in pRBD at that exact point.”

## Neuropsychological Tests

Patients were assessed with a comprehensive neuropsychological test battery: MMSE, California Verbal Learning Test II, Boston Naming Test, Verbal Category Fluency, Stroop tests, Visual Object and Space Perception (VOSP) Silhouettes and Cube, Trail making Test A and B (TMTB). Details of selection and testing are described previously (21).

## Other

All patients were assessed with a structured interview, a general medical examination, blood samples, and in some cases cerebrospinal fluid samples. Parkinsonian symptoms were rated by the motor part of Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (30). MRI or CT was performed in order to exclude other conditions that could influence cognition. <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT (DATScan) was performed in some patients with suspected DLB. Medication analysis was performed to assess the possibility of drug-induced RBD. Diagnosis was neuropathological verified in 46 cases.

## Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using SPSS IBM Software, v. 22.0. Clinical and demographic data at baseline were inspected with regard to distribution. If data conformed to the normal distribution, *t*-tests were used to assess between-group differences. For non-normally distributed data the non-parametric Mann–Whitney *U*-test was performed, and Chi-square test for categorical data.

Longitudinal analyses were performed using generalized linear mixed models (GLMM). In order to examine if pRBD was a predictor for more rapid dementia progression or a predictor for differential progression in neuropsychological domains, we set up a model with time (fu; entered as a categorical variable), pRBD (rbd) and the interaction term of fu\*rbd as fixed effects. As confounders in the analyses, we entered age, education, and sex as covariates (fixed effects). Only subjects were set as random effect in order to correct for dependency of these clustered measures. The analyses were performed using the gamma distribution with a log link function for continuous variables and logit link function for binomial (dichotomous) variables. Variables from Stroop W, Stroop C, Stroop CW, and TMT A and TMT B were normally distributed and analyses for normal distribution were performed. We used Akaike Information Criterion to assess model optimization. All cognitive data were entered as raw scores.

## RESULTS

Of the total of 246 subjects at the baseline, 122 (49.6%) participants were diagnosed with probable or possible AD, 10 (4.1%) with mixed AD and VaD, 83 (33.7%) with probable or possible DLB, 18 (7.3%) with PDD, 5 (2%) with FTD, and 8 (3.3%) with MCI.

The pRBD group had male predominance (30 men vs. 17 women,  $p = 0.001$ ), was younger ( $p = 0.025$ , 95% CI 0.023, 0.029), had higher score on UPDRS motor scale ( $p = 0.004$ , 95% CI 0.004, 0.006), was more likely to use anti-parkinsonian medication (28.3% vs. 4.7%,  $p = 0.001$ ), but no other types of medication that could influence on CNS or sleep (i.e., benzodiazepines, antidepressants, neuroleptics, melatonin). Detailed demographical and clinical data for RBD and non-RBD patients at baseline are presented in **Table 1**.

Total number of subject and number of subjects with pRBD and percentage among diagnosis analyzed in each follow-up is presented in **Figure 1**.

Longitudinally, there was no statistically significant interaction effect between time and RBD vs. non-RBD regarding progression rates measured with MMSE or other neuropsychological tests corrected for age, sex, and education (see **Table 2**).

Nevertheless, it is worth to note that even though we did not find any interaction differences between time and cognition, the RBD positive group performed significantly poorer in MMSE figure copying, VOSP Cube, TMT A, and Stroop Words in comparison to RBD negative as seen in main effect (see **Figures 2–5**). Due to bradykinesia and bradyphrenia, one of the main symptoms in PDD and DLB, and possible confounders on tests Stroop tests, we controlled it for UPDRS scores. This did not change the results, except from TMT A, where performance time no longer were statistically different between pRBD-positive and -negative subjects.

Because our cohort was heterogeneous within diagnosis, we also analyzed the AD group separately to see if there were any differences. The DLB group was too small for such statistical

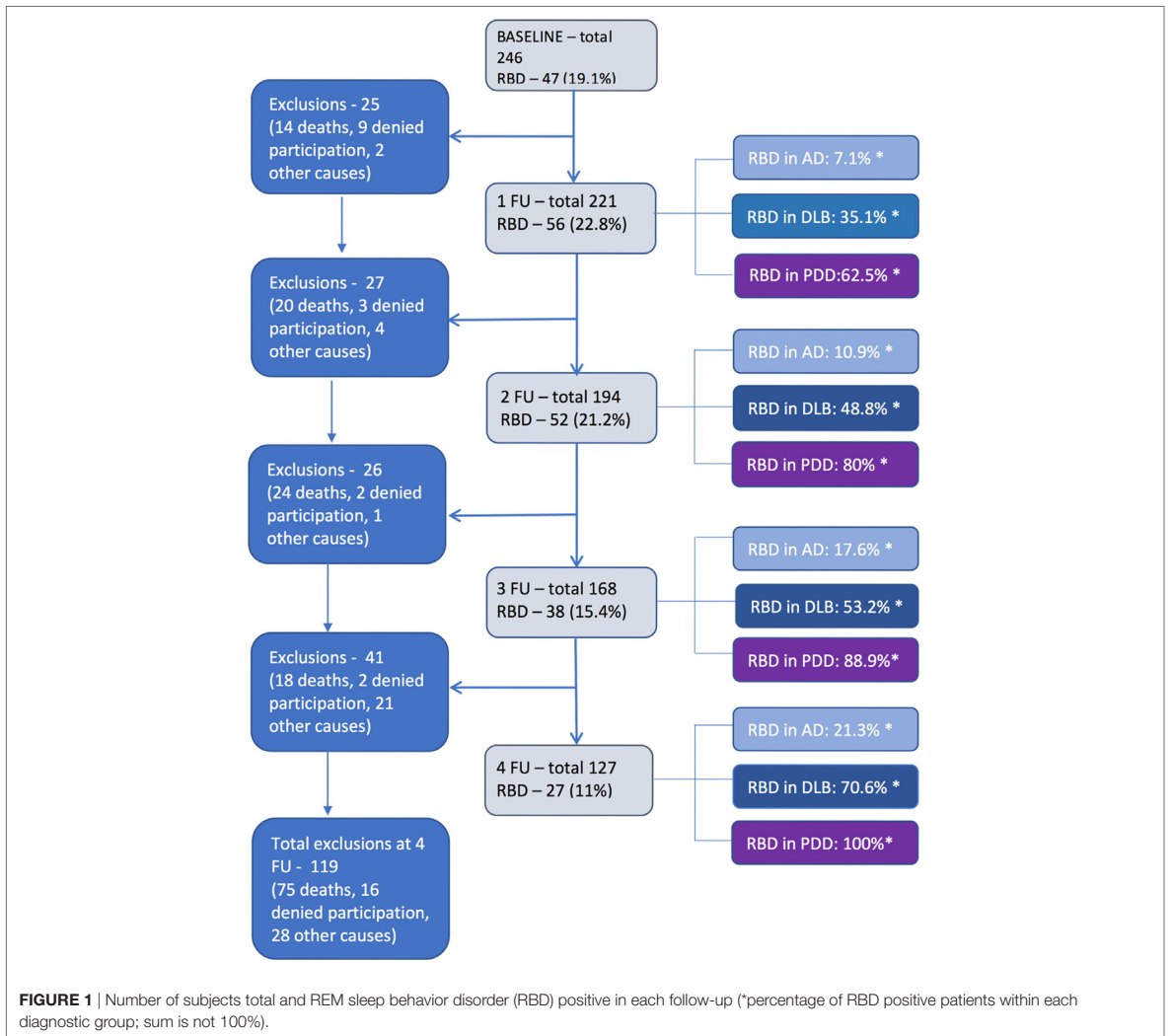
**TABLE 1** | Demographics and clinical characteristics of REM sleep behavior disorder (RBD) positive and negative groups at baseline.

	RBD ( $n = 47$ )	Non-RBD ( $n = 174$ )	$p$ -Value (95% CI or OR*
Age (years), SD	73.4 (7.5)	76.1 (7.6)	0.025 (0.023, 0.029)
Gender (M), %	30 (63.8)	66 (37.9)	0.001 (0.177, 0.676)*
Education (years)	9.8 (2.7)	9.7 (3.0)	0.443
MMSE, SD	23.8 (3.1)	23.6 (2.7)	0.515
Positive DATScan ( $n = 53$ ), $n$ (%)	17/23 (73.1)	22/30 (73.9)	0.607*
Dementia with Lewy bodies and dementia in Parkinson's disease diagnosis, $n$ (%)	37 (78.7)	52 (29.9)	<0.001 (3.443, 15.361)*
UPDRS III (SD)	12.7 (13.6)	7.0 (11.3)	0.004 (0.004, 0.006)
Parkinson's medication, %	28.3	4.7	<0.001 (3.045, 20.645)*
Dementia medication, %	45.7	43.3	0.773*
Mean duration of RBD at baseline (years, SD)	6.91 (8.3)	–	–
CIRS total (SD)	6.52 (2.7)	5.63 (2.4)	0.051

\*Chi-square.

MMSE, Mini Mental State Examination; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; CIRS, Chronic Illness Rate Scale.





**TABLE 2 |** Effects of probable RBD (pRBD) and interaction between pRBD and time in dementia cohort (shown only statistically significant findings).

	pRBD				Interaction pRBD*fu
	Main effect (F, p)	pRBD (+), fixed coefficient Est (SD), t	p	95% CI	Main effect (F, p)
MMSE pentagon	8.002, 0.005	-1.83 (0.7), -2.613	0.009	-3.203, -0.454	1.231, 0.297
VOSP Cube	16.94, <0.001	-0.31 (0.13), -2.441	0.015	0.006, 0.556	1.335, 0.256
TMT A	18.44, 0.001	82.2 (29.98), 2.742	0.006	-141.01, -23.32	1.327, 0.259
	9.11, 0.003*	57, 38, 31.22, -1.838*	0.067*	-118, 74, 3.99*	1.553, 0.187*
Stroop W	16.11, <0.001	-12.42 (5.71), -2.172	0.030	1.186, 23.651	0.26, 0.904

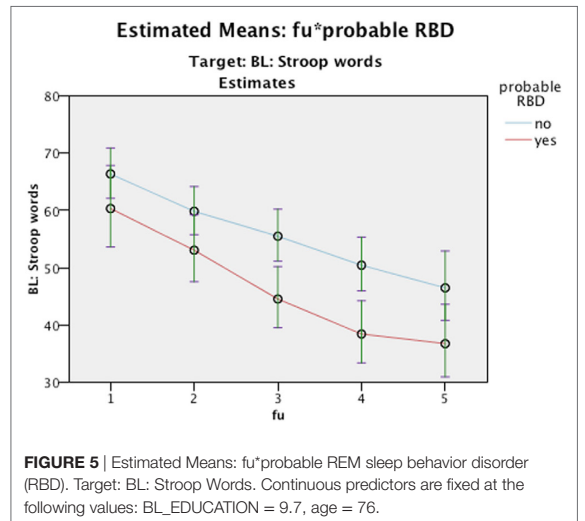
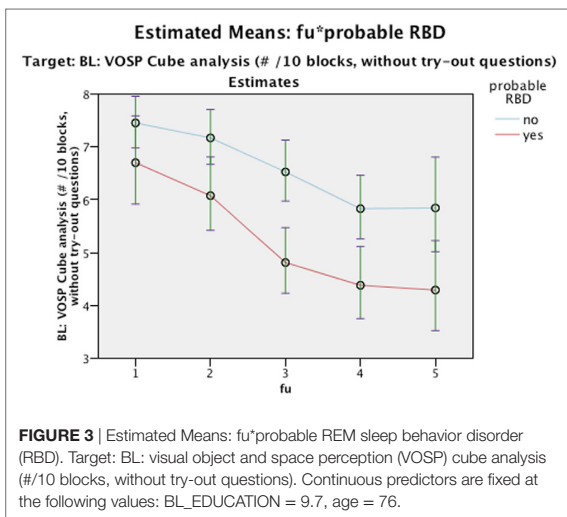
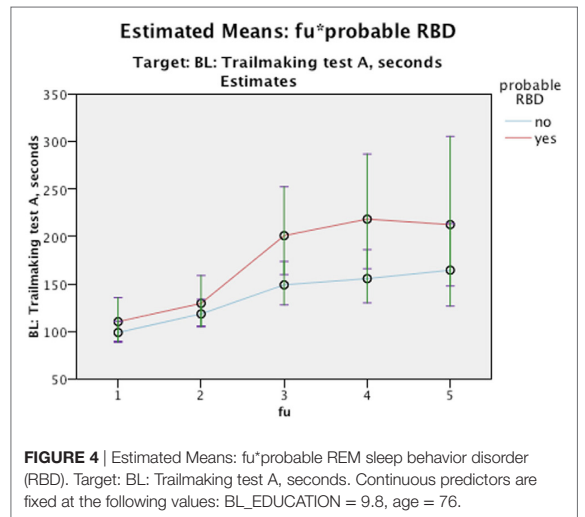
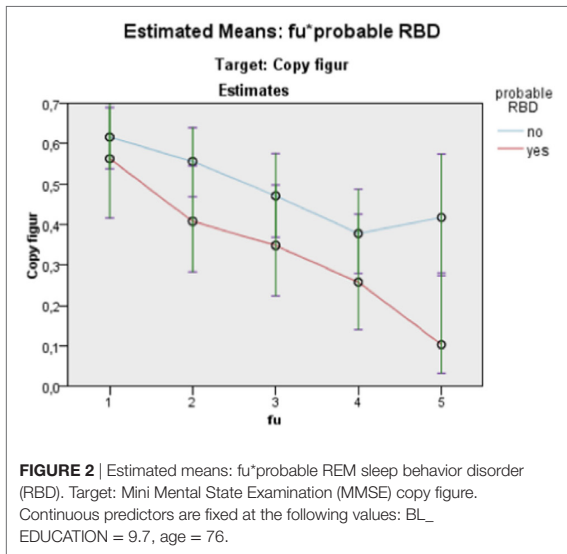
\*Corrected for Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

MMSE, Mini Mental State Examination; VOSP, Visual Object and Space Perception; TMTA, Trail Making Test A; Stroop W, Stroop Words.

analyses. Patients with AD and positive RBD performed poorly on MMSE and Stroop Word in comparison with RBD negative patients, and had statistically significant more rapid decline in VOSP Cube (see **Table 3**).

## DISCUSSION

The main finding in this study was that there were no differences in rate of cognitive decline measured with MMSE in dementia



patients with or without pRBD. Similarly, patients in both groups declined equally in all neuropsychological tests measuring short and delayed verbal memory, verbal fluency, executive functions, and visuospatial abilities during 4 years of observation.

Since many studies have shown that iRBD is a risk factor for developing cognitive problems, neurodegenerative disorders and can accelerate cognitive dysfunction in PD, one could expect a faster progression of cognitive deficits in the RBD-positive dementia group. In a very similar, longitudinal study on PD in early stages, it is postulated that RBD could reflect more severe neurodegeneration and contribute to greater rates of cognitive decline (24). However, our data do not support the hypothesis that the occurrence of RBD is associated to an accelerated dementia progression.

Lack of differences in progression speed can be explained by the hypothesis that subtle differences in more advanced stadiums of cognitive impairment disappear as a consequence of reduction in multiple cognitive domains and overlapping pathology, but we did not observe such trend in earlier follow-ups where dementia was not very advanced. This suggests that RBD may be a part of established, more advanced neurodegeneration, and probably not associated with different rate of progression at this stage of dementia generally. There are, so far, more evidences for that synucleinopathy probably precedes RBD, than the opposite. Previously published studies in iRBD have shown reduction in dopamine transporters striatal uptake before appearance of other extrapyramidal symptoms (31, 32). Moreover, iRBD patients often present other markers of alpha-synucleinopathy such as hyperechogenicity of the substantia nigra or hyposmia

**TABLE 3** | Effects of probable RBD (pRBD) and interaction between pRBD and time in AD cohort ( $n = 122$ ) (shown only statistically significant findings).

	pRBD				Interaction pRBD*fu			
	Main effect ( $F, p$ )	Fixed coefficient Est (SD), $t$	$p$	95% CI	Main effect ( $F, p$ )	Fixed coefficient Est (SD), $t$	$p$	95% CI
MMSE	4.214, 0.041	-0.30 (0.09), -3.27	0.001	0.121, 0.485	1.231, 0.297	-	-	-
VOSP Cube	9.05, 0.003	-0.28 (0.19), -1.47	0.141	-	4.697, 0.001	-3.04 (1.23), -2.471	0.014	-4.087, -0.074
Stroop W	16.11, <0.001	-12.42 (5.71), -2.17	0.03	1.186, 23.651	0.26, 0.904	-	-	-

MMSE, Mini Mental State Examination; VOSP, visual object and space perception; TMTA, Trail Making Test A; Stroop W, Stroop Words.

(33). Furthermore, two autopsy case studies in iRBD patients revealed pathology consistent with alpha-synucleinopathy (34, 35). Therefore, RBD may be considered as a marker of alpha-synucleinopathy rather than primary risk factor, which influences progression rate itself (36). Similar hypothesis is mentioned in a study of Manni et al. (12).

Furthermore, RBD is also highly predominant in MSA, with a prevalence of 88% in a recent study by Palma (37). Thus, almost all MSA patients should develop dementia, but dementia is not as common in MSA (15%) as in other synucleinopathies (PDD or DLB) (38). This fact supports again the hypothesis that RBD is an additional feature or consequence of alpha-synucleinopathy, rather than a risk factor for cognitive impairment itself.

On the other hand, RBD could theoretically have negative effect on cognition as sleep affecting pathology. REM sleep is important for memory consolidation and stabilization (39). Reduction in REM sleep leads to impairment in all learning phases and memory formation (40). However, several studies show that RBD is not necessary related to lack of REM sleep (11, 20), so REM sleep deprivation does not seem to be the whole explanation for impaired cognition in RBD.

As also shown in previous studies, we found that RBD-positive patients had in general lower average scores in tests measuring visuospatial abilities and executive functions (MMSE pentagon, VOSP Cube, TMT A and Stroop Words), which corresponds with neuropsychological profile seen in alpha-synucleinopathies. Reduced processing speed in TMT A is probably related to presence of more advanced parkinsonian symptoms in the RBD group, since after controlling for the UPDRS score, there were no longer any significant differences. Poorer performances in pRBD in executive functions/attention and visuospatial abilities from the beginning indicate earlier and longer duration of pathology, because our patients with pRBD have had longer duration of dementia symptoms from debut to baseline.

The RBD-positive AD patients had a faster decline on VOSP Cube. It was not found in other tests tapping the same function, and it could be due to type I error. Therefore, this needs confirmation in future studies before taken as a fact.

## Limitations and Advantages

A major limitation of our study was lack of polysomnography validation of RBD. Diagnosis of pRBD was based on bed-partner report on MSQ and, therefore, only anamnestic, but sensitivity and specificity of MSQ in diagnosing pRBD are estimated to 98 and 74%, respectively (29). It should be noted that MSQ can both

underestimate, if informant is not aware of sleep problem, or overestimate, if obstructive sleep apnea symptoms mimic RBD. In our study group, near 50% of the informants reported that their relatives with dementia also had OSA symptoms (snoring or breath stops). Boot et al. suggest that MSQ only has 0.66 positive predictive value, which means that even more patients could have RBD (14). In all dementia types, prevalence of RBD is estimated to 18.5% (41). Prevalence of pRBD in our dementia cohort was 19.1% (studies share partially same group of participants), but true prevalence of RBD in dementia is not yet known. We mainly found negative results in this study and have not adjusted the alpha level, even though we have performed multiple analyses. Positive findings could, thus, hypothetically be a result of coincidence.

To the best of our knowledge, this study is the first to shed light on the question of how the presence of RBD in dementia influences cognitive performance, dementia progression, and cognitive changes over time. In addition, it is one of the largest cohorts of RBD patients with longitudinal follow-up. Our patients were referred to a memory clinic, not a sleep center, thus a selection bias leading to overrepresentation of pRBD is unlikely. The current study cohort was assessed regarding RBD inducing medication and no such association was found (42). Structural imaging (CT or MRI) was also performed in all participants, which made it possible to exclude subjects with major structural lesions that could secondarily lead to RBD. Not all previous studies have used such exploration. The statistical method, GLMM, has a clear advantage in this kind of longitudinal study with multiple follow-up points.

## Conclusion and Perspectives

Despite several studies having shown cognitive differences between “RBD sufferers” and controls without RBD, our findings did not indicate that pRBD is a risk factor for faster cognitive decline in established dementia. Still, little is known about how presence of RBD influences cognition and in what way. Further longitudinal studies on larger groups are needed, both in healthy subjects and patients who have developed a neurodegenerative condition, and with standardized batteries of neuropsychological assessment.

## ETHICS STATEMENT

This study was carried out and approved in accordance with the recommendations of the Norwegian Regional Ethics Committee and Norwegian authorities for collection of medical data. All

subjects gave written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

LC—conception, writing (drafting) of the manuscript, statistical analysis. MB—writing (drafting) of the manuscript. KB—statistical analysis. MG, AR, DA, MH—organization, direction, and editing of the manuscript. DA—chef of the DEMVEST project, database responsible.

## REFERENCES

- Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med* (2013) 14(8):744–8. doi:10.1016/j.sleep.2012.10.009
- Iranzo A, Fernández-Arcos A, Tolosa E, Serradell M, Molinuevo JL, Valdeoriola F, et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One* (2014) 9(2):e89741. doi:10.1371/journal.pone.0089741
- Youn S, Kim T, Yoon I-Y, Jeong J, Kim HY, Han JW, et al. Progression of cognitive impairments in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2016) 87(8):890–6. doi:10.1136/jnnp-2015-311437
- Massicotte-Marquez J, Décary A, Gagnon JF, Vendette M, Mathieu A, Postuma RB, et al. Executive dysfunction and memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* (2008) 70(15):1250–7. doi:10.1212/01.wnl.0000286943.79593.a6
- Marques A, Dujardin K, Boucart M, Pins D, Dellioux M, Defebvre L, et al. REM sleep behaviour disorder and visuo-perceptive dysfunction: a disorder of the ventral visual stream? *J Neurol* (2010) 257(3):383–91. doi:10.1007/s00415-009-5328-7
- Terzaghi M, Sinforiani E, Zucchella C, Zambrelli E, Pasotti C, Rustioni V, et al. Cognitive performance in REM sleep behaviour disorder: a possible early marker of neurodegenerative disease? *Sleep Med* (2008) 9(4):343–51. doi:10.1016/j.sleep.2007.06.013
- Sasai T, Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, Abe T, Matsuura M, et al. Impaired decision-making in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* (2012) 13(3):301–6. doi:10.1016/j.sleep.2011.09.012
- Delazer M, Högl B, Zamarian L, Wenter J, Ehrmann L, Gschliesser V, et al. Decision making and executive functions in REM sleep behavior disorder. *Sleep* (2012) 35(5):667–73. doi:10.5665/sleep.1828
- Fantini ML, Farini E, Ortellì P, Zucconi M, Manconi M, Cappa S, et al. Longitudinal study of cognitive function in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep* (2011) 34(5):619–25.
- Rolinski M, Zokaie N, Baig F, Giehl K, Quinnell T, Zaiwalla Z, et al. Visual short-term memory deficits in REM sleep behaviour disorder mirror those in Parkinson's disease. *Brain* (2016) 139(Pt 1):47–53. doi:10.1093/brain/awv334
- Ferini-Strambi L, Di Gioia MR, Castronovo V, Oldani A, Zucconi M, Cappa SF. Neuropsychological assessment in idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD). *Neurology* (2004) 62:41–5. doi:10.1212/01.WNL.0000101726.69701.FA
- Manni R, Sinforiani E, Pacchetti C, Zucchella C, Cremascoli R, Terzaghi M. Cognitive dysfunction and REM sleep behavior disorder: key findings in the literature and preliminary longitudinal findings. *Int J Psychophysiol* (2013) 89(2):213–7. doi:10.1016/j.jpsycho.2013.04.003
- Gagnon J-F, Vendette M, Postuma RB, Desjardins C, Massicotte-Marquez J, Panisset M, et al. Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol* (2009) 66(1):39–47. doi:10.1002/ana.21680
- Boot BP, Boeve BF, Roberts RO, Ferman TJ, Geda YE, Pankratz VS, et al. Probable rapid eye movement sleep behavior disorder increases risk for mild cognitive impairment and Parkinson disease: a population-based study. *Ann Neurol* (2012) 71(1):49–56. doi:10.1002/ana.22655

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors wish to thank all participants, caregivers, nurses, and clinicians participating in the study.

## FUNDING

This study was supported by the regional health authorities of Western Norway, grant number: 912018.

- Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, Serradell M, Martí MJ, Valdeoriola F, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* (2006) 5(7):572–7. doi:10.1016/S1474-4422(06)70476-8
- Molano J, Boeve B, Ferman T, Smith G, Parisi J, Dickson D, et al. Mild cognitive impairment associated with limbic and neocortical Lewy body disease: a clinicopathological study. *Brain* (2010) 133(Pt 2):540–56. doi:10.1093/brain/awp280
- Vendette M, Gagnon JF, Décary A, Massicotte-Marquez J, Postuma RB, Doyon J, et al. REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology* (2007) 69(19):1843–9. doi:10.1212/01.wnl.0000278114.14096.74
- Postuma RB, Arnulf I, Högl B, Iranzo A, Miyamoto T, Dauvilliers Y, et al. A single-question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: a multi-center validation study. *Mov Disord* (2012) 27(7):913–6. doi:10.1002/mds.25037
- Marion M-H, Qurashi M, Marshall G, Foster O. Is REM sleep behaviour disorder (RBD) a risk factor of dementia in idiopathic Parkinson's disease? *J Neurol* (2008) 255(2):192–6. doi:10.1007/s00415-008-0629-9
- Sixel-Döring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Claudia T. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology* (2011) 77(11):1048–54. doi:10.1212/WNL.0b013e31822e560e
- Yoritaka A, Ohizumi H, Tanaka S, Hattori N. Parkinson's disease with and without REM sleep behaviour disorder: are there any clinical differences? *Eur Neurol* (2009) 61(3):164–70. doi:10.1159/000189269
- Gjerstad MD, Boeve BB, Wentzel-Larsen TT, Aarsland DD, Larsen JPJ. Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's disease over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2008) 79(4):387–91. doi:10.1136/jnnp.2007.116830
- Lavault S, Leu-Semenescu S, Montcel du ST, de Cock VC, Vidailhet M, Arnulf I. Does clinical rapid eye movement behavior disorder predict worse outcomes in Parkinson's disease? *J Neurol* (2010) 257(7):1154–9. doi:10.1007/s00415-010-5482-y
- Chahine LM, Xie SX, Simuni T, Tran B, Postuma R, Amara A, et al. Longitudinal changes in cognition in early Parkinson's disease patients with REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord* (2016) 27:102–6. doi:10.1016/j.parkrel.2016.03.006
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* (1984) 34:939–44. doi:10.1212/WNL.34.7.939
- McKeith IG, Dickson DWD, Lowe JJ, Emre MM, O Apos Brien JTJ, Feldman HH, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* (2005) 65:1863–72. doi:10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1
- Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1988) 51(6):745–52. doi:10.1136/jnnp.51.6.745
- Emre M, Aarsland D, Brown RG, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* (2007) 22(12):1689–707; quiz 1837. doi:10.1002/mds.21507
- Boeve BFB, Molano JRJ, Ferman TJT, Smith GEG, Lin S-CS, Bieniek KK, et al. Validation of the Mayo Sleep Questionnaire to screen for REM sleep behavior disorder in an aging and dementia cohort. *Sleep Med* (2011) 12(5):445–53. doi:10.1016/j.sleep.2010.12.009

30. Goetz CG. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and Movement Disorder Society revision of the UPDRS (MDS-UPDRS). In: Cristina S, Christopher GG, Anette S, editors. *Rating Scales in Parkinson's disease*. Oxford: Oxford University Press (2012). p. 62–83.
31. Albin RL, Koeppe RA, Chervin RD, Consens FB, Wernette K, Frey KA, et al. Decreased striatal dopaminergic innervation in REM sleep behavior disorder. *Neurology* (2000) 55(9):1410–2. doi:10.1212/WNL.55.9.1410
32. Eisensehr I, Linke R, Noachtar S, Schwarz J, Gildehaus FJ, Tatsch K. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain* (2000) 123(Pt 6):1155–60. doi:10.1093/brain/123.6.1155
33. Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, Molinuevo JL, Valldeoriola F, Serradell M, et al. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *Lancet Neurol* (2013) 12(5):443–53. doi:10.1016/S1474-4422(13)70056-5
34. Boeve BFB, Dickson DWD, Olson EJE, Shepard JWJ, Silber MH, Ferman TJJ, et al. Insights into REM sleep behavior disorder pathophysiology in brainstem-predominant Lewy body disease. *Sleep Med* (2006) 8(1):60–4. doi:10.1016/j.sleep.2006.08.017
35. Uchiyama M, Isse K, Tanaka K, Yokota N, Hamamoto M, Aida S, et al. Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. *Neurology* (1995) 45(4):709–12. doi:10.1212/WNL.45.4.709
36. Turner RS. Idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder is a harbinger of dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* (2002) 15:195–99. doi:10.1177/089198870201500404
37. Palma J-A, Fernandez-Cordon C, Coon EA, Low PA, Miglis MG, Jaradeh S, et al. Prevalence of REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy: a multicenter study and meta-analysis. *Clin Auton Res* (2015) 25(1):69–75. doi:10.1007/s10286-015-0279-9
38. Kim H-J, Jeon BS, Kim YE, Kim J-Y, Kim YK, Sohn C-H, et al. Clinical and imaging characteristics of dementia in multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* (2013) 19(6):617–21. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.02.012
39. Challamel MJ. [Functions of paradoxical sleep and ontogenesis]. *Neurophysiol Clin* (1992) 22(2):117–32. doi:10.1016/S0987-7053(05)80749-X
40. Tufik S, Andersen ML, Bittencourt LRA, de Mello MT. Paradoxical sleep deprivation: neurochemical, hormonal and behavioral alterations. Evidence from 30 years of research. *An Acad Bras Cienc* (2009) 81(3):521–38. doi:10.1590/S0001-37652009000300016
41. Rongve A, Boeve BF, Aarsland D. Frequency and correlates of caregiver-reported sleep disturbances in a sample of persons with early dementia. *J Am Geriatr Soc* (2010) 58(3):480–6. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.02733.x
42. Chwyszczuk L, Breivite M, Hynninen M, Gjerstad MD, Aarsland D, Rongve A. Higher frequency and complexity of sleep disturbances in dementia with Lewy bodies as compared to Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis* (2015) 16:152–60. doi:10.1159/000439252

**Conflict of Interest Statement:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2017 Chwyszczuk, Breivite, Brønnick, Gjerstad, Hynninen, Aarsland and Rongve. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.





Grafisk design: Kommunikasjonsevidlingen, UIB / Trykk: Skjerve Kommunikasjon AS



uib.no

ISBN: 978-82-308-3574-6