

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Rationale Diagnostik der Alzheimer-Erkrankung: Screening,
Differenzierte Diagnostik episodischer Gedächtnisleistungen,
Biomarker**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dipl.-Psych. Ulrike Beinhoff

aus Meißen

Gutachter: **1. Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. M. W. Riepe**
 2. Prof. Dr. Adelheid Kuhlmei
 3. Prof. Dr. Gabriele Wilz

Datum der Promotion: 03.09.2010

„Das Gedächtnis ist das Bindemittel,
das unser geistiges Leben zusammenhält.“

(Eric Kandel)

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
Zusammenfassung	2
Einleitung	3
Zielstellungen	4
Publikation 1	5
Probanden	5
Testverfahren	5
Statistik	6
Ergebnisse	6
Diskussion	7
Publikation 2	8
Probanden	8
Testverfahren	8
Statistik	9
Ergebnisse	9
Diskussion	10
Publikation 3	11
Probanden	11
Diagnostische Verfahren	12
Statistik	12
Ergebnisse	12
Diskussion	14
Fazit	15
Literaturverzeichnis	16
Anteilerklärung	19
Ausgewählte Publikationen	20
Lebenslauf	43
Komplette Publikationsliste	44
Selbständigkeitserklärung	46
Danksagung	47

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AD	Alzheimer´s Disease
ADAS-cog	Alzheimer`s Disease Assessment Scale, cognitive part
ANCOVA	Analysis of Covariance
ANOVA	Analysis of Variance
BNT	Boston Naming Test
CDT	Clock Drawing Test
CJD	Creutzfeldt-Jakob-Disease
CSF	Cerebrospinal Fluid
CVLT	California Verbal Learning Test
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 th Edition
HC	Healthy Control
IQ	Intelligenzquotient
LST	Letter Sorting Test
MCI	Mild Cognitive Impairment
MD	Major Depression
MIS	Memory Impairment Screen
MMSE	Mini Mental Status Examination
MRT	Magnet-Ressonanz-Tomographie
MS	Multiple Sklerose
MW	Mittelwert
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
OR	Orientierung
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SD	Standardabweichung
VF	Verbal Fluency
WMS-R	Wechsler Memory Scale-Revised
WST	Wortschatztest

Zusammenfassung

Die steigende Anzahl altersassoziierter Erkrankungen, wie Demenz und Depression belastet in zunehmendem Maße das Gesundheitssystem. Um eine schnelle sowie zuverlässige Diagnose und damit verbundene therapeutische Intervention zu ermöglichen, sind einerseits der Einsatz von geeigneten Screening-Instrumenten zur Erstdiagnostik und andererseits eine zuverlässige weiterführende neuropsychologische Diagnostik unabdingbar.

In der *ersten Untersuchung* wurden anhand von N=232 Patienten einer Gedächtnissprechstunde kognitive Screening-Verfahren einzeln und in Kombination daraufhin überprüft, wie gut Patienten mit einer Alzheimer-Erkrankung (AD; NINCDS-ADRDA Kriterien) und „Milder kognitiver Beeinträchtigung“ (MCI; Petersen Kriterien) von Patienten mit einer Depression und gesunden Kontrollen differenziert werden. Es wurde gezeigt, dass mit kurzen Verfahren, die auch in der allgemeinmedizinischen Praxis eingesetzt werden können, eine sensitive und spezifische Diagnose eines dementiellen Syndroms möglich ist. Die Korrekturklassifikationswerte lagen hier bei 0,89 und 0,9 für AD Patienten bzw. 0,71 und 0,77 für Personen mit MCI im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Durch geeignete Auswahl der Screening-Verfahren können Sensitivität und Spezifität der Diagnose einer AD oder eines MCI-Syndroms weiter gesteigert werden. Je nach Kombination einzelner Verfahren ist es dabei auch möglich, begleitende kognitive Defizite depressiver Syndrome im Screening zu erfassen oder auszuschließen.

Die *zweite Untersuchung* ging der Frage nach, ob sich Personen mit MCI bzw. Patienten mit AD (NINCDS-ADRDA Kriterien) im leichten Stadium ($MMSE \geq 22$) im Testprofil bezüglich ihres Geschlechts unterscheiden. Ziel war es im speziellen, die verbalen und visuell-räumlichen episodischen Gedächtnisleistungen von Männern und Frauen direkt miteinander zu vergleichen. Es konnte gezeigt werden, dass sich die episodischen Gedächtnisleistungen hinsichtlich der Art des Materials (verbal vs. visuell-räumlich) zwischen Männern und Frauen mit MCI bzw. leichter Alzheimer Demenz unterscheiden. Die Ergebnisse wurden mit Blick auf die „cognitive reserve theory“ (Theorie der kognitiven Reserve) interpretiert.

In der *dritten Untersuchung* sollte anhand der neueren Forschungskriterien für AD (Dubois et al., 2007) und unter Berücksichtigung von Biomarkern der Einfluss von Geschlecht und prä-morbider Intelligenz auf episodische Gedächtnisleistungen überprüft werden. Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere Frauen mit niedrigem IQ vulnerabel gegenüber visuell-räumlichen Gedächtnisdefiziten sind, trotz vergleichbarer Aktivität der

neurodegenerativen Erkrankung (gemessen am Tau-Wert) im Vergleich zu Frauen mit hohem IQ und Männern mit niedrigem IQ.

Fazit: Die Ergebnisse der Arbeit haben zum einen Bedeutung für versorgungswissenschaftliche Anwendungen. So wurden einfache Screening-Verfahren erprobt, die auch unter den zeitlichen Begrenzungen in fachärztlichen und allgemeinmedizinischen Praxen eine frühe Erkennung einer dementiellen Symptomatik erlauben. Zum anderen leistet die Arbeit einen Beitrag zum besseren Verständnis der Beziehung zwischen neuropsychologischen und neurochemischen (Biomarker) Verfahren. So wurde gezeigt, dass die differenzierte Frühdiagnostik der Alzheimer-Erkrankung neben der Verwendung von Biomarkern auch eine differenzierte neuropsychologische Diagnostik unter Berücksichtigung von Geschlechtsunterschieden und Unterschieden bei der prämorbidem Leistungsfähigkeit erfordert.

Einleitung

Im Zuge des demographischen Wandels steigt der Anteil der älteren Bevölkerung stetig an, was zu einer Zunahme altersassoziierter Erkrankungen, wie Demenz und Depression führt. In Folge dieser Entwicklung ist mit steigenden Anforderungen an unser Gesundheitssystem zu rechnen. Auch im Interesse der Patienten ist eine frühzeitige Diagnose der Alzheimer-Erkrankung (AD) und ihrer Vorstufe der „Milden kognitiven Beeinträchtigung“ (MCI) erforderlich, um eine schnelle und adäquate Therapie zu ermöglichen.

Die Praxis zeigt allerdings, dass Patienten mit AD und MCI von niedergelassenen Ärzten ohne Verwendung standardisierter Instrumente nur unzureichend (25%) erkannt und behandelt werden [1, 2]. Eine breitere Anwendung von psychometrischen Testverfahren erfordert jedoch, dass diese einfach anzuwenden sind und nur wenig Zeit bedürfen. Darüber hinaus sollen AD-typische neuropsychologische Defizite erfasst werden [3, 4].

Studien haben gezeigt, dass neuropsychologische Teilleistungen, die in der Diagnostik von AD eine Rolle spielen (Bsp. Einspeichern und Abrufen neuer Informationen) geschlechtsabhängig sind [5-10]. Die Befunde stützen sich zumeist auf verbale episodische Gedächtnisleistungen und zeigen, dass gesunde Frauen bessere Ergebnisse erzielen als gesunde Männer. Visuell-räumliche episodische Gedächtnisleistungen wurden in der Früherkennung von AD bislang vernachlässigt. Darüber hinaus lagen nur Ergebnisse von Studien über AD Patienten mit durchschnittlichem MMSE ≤ 23 vor [11-16] – eine differenzierte Aussage über Geschlechtsunterschiede im Stadium der „Milden kognitiven

Beeinträchtigung“ bzw. im Stadium der sehr frühen Alzheimer-Erkrankung wurde bisher nicht getroffen.

Die Erforschung von Biomarkern der Alzheimer-Erkrankung (z.B. Tau-Protein, Abeta-Protein, strukturelle Bildgebung (MRT), funktionelle Bildgebung (PET) führte schließlich zu einer neuen Forschungsdefinition der Alzheimer-Erkrankung (Dubois et al. (2007) [17]). Nach diesen Kriterien wird die Diagnose einer Alzheimer Demenz dann gestellt, wenn ein Enkodierdefizit im episodischen Gedächtnis vorliegt, d.h. durch die Vorgabe von cues (Abrufhilfe) oder durch Wiedererkennen des gelernten Materials keine Verbesserung der Testleistung im Vergleich zum freien Abruf gefunden wird. Zusätzlich wird ein pathologischer Befund von Biomarkern (AD-typische Ergebnisse für Tau- bzw. Abeta-Protein im CSF; mediotemporale Atrophie im MRT oder AD-typisches Muster im PET) gefordert. In dieser Kombination einer spezifischen mediotemporalen Leistungseinschränkung (Enkodierdefizit im episodischen Gedächtnis) und eines pathologischen Biomarkers (s.o.) kann somit die Diagnose einer Alzheimer-Erkrankung schon vor dem Vorliegen einer Demenz und als Positivdiagnose gestellt werden.

Zielstellungen

(1) Die erste Untersuchung bezog sich auf die Fragestellung, wie gut kognitive Screening-Verfahren einzeln und in Kombination AD Patienten (NINCDS-ADRDA Kriterien) [18] und Personen mit MCI (Petersen, Kriterien) [19] von Depressiven (DSM-IV Kriterien) [20] und Gesunden Kontrollen differenzieren.

(2) Die zweite Untersuchung ging der Frage nach, ob sich Personen mit MCI (Petersen Kriterien) [19] bzw. AD Patienten (NINCDS-ADRDA Kriterien) [18] mit leichten kognitiven Defiziten ($MMSE \geq 22$) im Testprofil bezüglich ihres Geschlechts unterscheiden. Ziel war es im speziellen, die verbalen und visuell-räumlichen episodischen Gedächtnisleistungen von Männern und Frauen direkt miteinander zu vergleichen.

(3) In der dritten Untersuchung sollte anhand der neueren Forschungskriterien für AD (Dubois et al., 2007) [17] und unter Berücksichtigung von Biomarkern der Einfluss von Geschlecht und prä-morbider Intelligenz auf episodische Gedächtnisleistungen überprüft werden.

Publikation 1

“Screening for Cognitive Impairment: A triage for Outpatient Care”

Probanden

66 AD Patienten (Alter: $65,9 \pm 7,3$; MMSE: $23,4 \pm 4,1$), 48 Personen mit MCI (Alter: $66,4 \pm 7,1$; MMSE: $28,3 \pm 1,5$), 61 Patienten mit Depressivem Syndrom (MD; Alter: $63,4 \pm 8,0$; MMSE: $28,6 \pm 1,6$) sowie 57 gesunde Kontrollpersonen (HC; Alter: $63,5 \pm 7,5$; MMSE: $29,4 \pm 0,9$) wurden für die Untersuchung rekrutiert. Die Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich ihrer Bildung und des Alters.

Testverfahren

Der Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung wurde mit Hilfe des MMSE [21] erhoben. Die Bildung wurde 3-stufig anhand des Schulabschlusses (1: Hauptschul-/Realschulabschluss, 2: Abitur, 3: Hochschulabschluss) erfasst.

Nach Braak und Braak [3] kann die neuropathologische Entwicklung der Alzheimer-Krankheit in verschiedene Stufen eingeteilt werden, die den systematischen Verlauf der Krankheit verdeutlicht. Zunächst sind mediotemporale Regionen betroffen, die zu einer Beeinträchtigung im episodischen Gedächtnis führen kann, welche sich klinisch in einem *Enkodierdefizit* äußert. Die Erkrankung breitet sich zunehmend auf parietale und frontale Areale aus, was folglich zu Beeinträchtigungen räumlicher Funktionen, Aufmerksamkeit und exekutiver Funktionen sowie Arbeitsgedächtnis führen kann. Patienten mit depressivem Syndrom klagen ebenfalls über Vergesslichkeit [22], die jedoch eher aus einer frontalen Dysfunktion zu resultieren scheint und klinisch zu einem *Abrufdefizit* führen kann.

Die episodischen Gedächtnisleistungen wurden mit dem Memory Impairment Screen (**MIS**) erhoben [23]. Dieser Test setzt sich aus einem Lern- und Abrufteil zusammen. Durch die Vorgabe von Kategorien kann die freie Abrufleistung gesteigert werden und ermöglicht somit diagnostisch die Unterscheidung zwischen Enkodier- und Abrufstörung. Mit Hilfe des Uhrentests (**CDT**) [24] wurden visuell-konstruktive sowie exekutive Leistungen erfasst. Zur Überprüfung des Arbeitsgedächtnisses wurde der Letter Sorting Tests (**LST**) [25] verwendet. Sprachliche Leistungen (Benennen) wurden mithilfe des 15-Item Boston Naming Tests (**BNT**) [26] erhoben. Zur Erfassung der zeitlichen und örtlichen Orientierung (**OR**) wurden die 8 Items aus der ADAS-cog [27] verwendet. Der Zugriff auf das semantische Gedächtnis wurde mit der Verbal Fluency (**VF**) zur Kategorie „Tiere“ untersucht [26]. Mit Ausnahme des Uhrentests können alle genannten Verfahren mündlich durchgeführt werden. Die Durchführungsdauer jedes einzelnen Items beträgt nicht mehr als 2 Minuten (MIS besteht aus

2 Testteilen zu je 2 Minuten). Die Gesamtdauer aller hier genannten Screening-Verfahren beträgt ca. 12 Minuten.

Statistik

Gruppenunterschiede wurden mit einer 1-faktoriellen Varianzanalyse, post-hoc Vergleiche mit dem Tukey Test berechnet. Signifikanzniveau: $\alpha < 0,05$. Sensitivitäts-, Spezifitäts- und Korrektklassifikationswerte wurden für einzelne Screening-Items sowie für Item Kombinationen in Abhängigkeit von verschiedenen cut-off Werten ermittelt. Um jedes Item bzw. kognitive Domäne gleichermaßen zu berücksichtigen, wurde die Gesamtestleistung nur dann als „normal“ eingestuft, wenn die Testleistung in *jedem* Einzelitem über dem entsprechenden cut-off Wert lag.

Ergebnisse

Einzeltests: Signifikante Unterschiede (Tabelle 1) zwischen AD Patienten und allen anderen Gruppen wurden gefunden für die Tests LST ($p \leq 0,02$), OR ($p \leq 0,001$), MIS ($p \leq 0,012$), BNT ($p \leq 0,001$), VF ($p \leq 0,001$) und CDT ($p \leq 0,006$). Unterschiede zwischen MCI Patienten und gesunden Kontrollen zeigten sich nur in den Tests MIS ($p \leq 0,012$) und VF ($p \leq 0,001$).

Tabelle 1. Mittelwerte (Standardabweichungen) einzelner Screening-Items

	AD (N = 66)	MCI (N = 48)	MD (N = 61)	HC (N = 57)
LST	1,6 (0,9)	2,6 (0,6)	2,4 (0,8)	2,8 (0,5)
OR	6,6 (1,5)	7,9 (0,4)	7,8 (0,4)	7,9 (0,2)
MIS	2,2 (2,3)	5,3 (2,2)	6,0 (2,0)	7,1 (1,1)
BNT	12,7 (2,4)	14,1 (1,2)	14,3 (1,2)	14,7 (0,7)
VF	13,6 (4,9)	18,7 (5,1)	18,9 (6,3)	23,7 (4,5)
CDT	2,9 (1,1)	1,5 (0,7)	1,9 (1,0)	1,3 (0,6)

MCI Probanden und Patienten mit MD wiesen in ihren Testleistungen zu große Überlappungen auf, so dass keine Gruppenunterschiede feststellbar waren. Die besten Korrektklassifikationsraten lagen bei der Unterscheidung von AD und HC bei 0,90 (VF); 0,89 (MIS); 0,82 (LST); 0,81 (CDT); 0,79 (OR); 0,74 (BNT). Für die Klassifikation von MCI Probanden und gesunden Kontrollen ließen sich folgende Korrektklassifikationsraten finden: 0,77 (VF); 0,71 (MIS); 0,65 (BNT); 0,62 (LST); 0,57 (CDT); 0,55 (OR).

Testkombinationen: Um die Klassifikationsraten weiter zu verbessern, wurde die Kombination verschiedener Screening-Items untersucht. Das beste Ergebnis ließ sich mit der Kombination von MIS < 5 und VF < 20 erzielen (entsprechend gilt ein Ergebnis von 4 Punkten im MIS und 19 Punkten in der VF als „auffällig“). Hierbei konnten 98% der AD Patienten, 75% der MCI Probanden sowie 84% der gesunden Kontrollen korrekt erkannt werden. Durch Verwendung weiterer Items (Bsp. MIS < 5, VF < 20 und LST<3, CDT >2) konnte die Sensitivität gesteigert werden (AD: 100%, MCI: 83%), allerdings auf Kosten der Spezifität (HC: 74%). Die Berücksichtigung von Orientierung und BNT brachte keine Verbesserung der Klassifikation. Patienten mit depressivem Syndrom wiesen in ihren Testleistungen sowohl Überlappungen mit gesunden Kontrollen als auch mit MCI Probanden auf. Demnach sind die Entdeckungsraten für diese Patientengruppe entsprechend niedriger. Mit der Testkombination MIS < 5 und VF < 20 wurden 54% der depressiven Patienten als „kognitiv auffällig“ erkannt.

Diskussion

Die stetig steigende Zahl an Demenzerkrankungen macht den Einsatz effektiver Screening-Instrumente zur Erstdiagnostik erforderlich. Damit solche Verfahren auch verstärkt in Kliniken und Praxen eingesetzt werden, sollten diese leicht anwendbar und wenig zeitaufwendig sein, sowie AD-typische kognitive Defizite erfassen. Die Untersuchung ging der Frage nach, wie gut aktuelle Screening-Instrumente AD Patienten und Personen mit MCI von Depressiven und Gesunden Kontrollen differenzieren. Die Ergebnisse zeigen, dass die Fragen zur Orientierung (**OR**) und das Benennen von Gegenständen (**BNT**) Alzheimer-Patienten von anderen Patienten (MCI, MD) und gesunden Kontrollen ausreichend differenzieren. Da im Vor- und Frühstadium einer Alzheimer-Erkrankung diese Funktionen zumeist intakt sind, eignen sich diese beiden Verfahren nur bedingt zur Erstdiagnostik bei Patienten, die vornehmlich Gedächtnisstörungen beklagen. Der weit verbreitete Uhrentest (**CDT**) weist unzureichende Klassifikationswerte für MCI Probanden auf. Das liegt daran, dass dieser Test verschiedene kognitive Domänen anspricht (neben räumlich-konstruktiven Leistungen werden u.a. auch exekutive Funktionen und semantisches Wissen abgerufen), die erst zu einem späteren Verlauf der Alzheimer-Erkrankung beeinträchtigt sind [4]. Darüber hinaus kann dieser Test nicht bei Patienten mit motorischen Einschränkungen durchgeführt werden. Unter den Einzelitems zeigten der **MIS** zur Erfassung episodischer Gedächtnisfunktionen sowie die **VF** zur Erfassung des kategoriegeleiteten Abrufs vom Langzeitgedächtnis die besten Resultate in der Erkennung von AD Patienten und Personen

mit MCI gegenüber gesunder Kontrollen. Der MIS ist als Test zur Erfassung verbaler episodischer Gedächtnisleistungen von einer intakten Aktivierung medio-temporaler Strukturen abhängig [4] und eignet sich deshalb besonders gut zur Erstdiagnostik von AD und MCI. Befunde zeigen, dass bei VF-Aufgaben neben frontalen ebenfalls medio-temporale Strukturen aktiviert werden [28]. Beide Verfahren können mit wenig Aufwand (1 bis 5 Minuten) einzeln oder in Kombination von niedergelassenen Hausärzten sowie angeleitetem Personal durchgeführt werden. Der LST dient dazu, Patienten mit einer Beeinträchtigung von Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisleistungen zu erkennen. Diese sind allerdings erst im späteren Verlauf der Erkrankung betroffen. Somit ist es auch nicht verwunderlich, dass durch dieses Verfahren AD Patienten recht gut, MCI Probanden allerdings nicht ausreichend erkannt werden konnten. Der LST besticht jedoch mit seiner Kürze der Durchführung (< 1 Minute), so dass er gut bei Verdacht auf kognitive Defizite als „bedside Screening“ einsetzbar ist. Das beste Screening-Ergebnis ließ sich mit einer *Testkombination* von 4 Einzelitems erzielen (LST<3, MIS<5, VF<20, CDT<2) und eignet sich somit zur umfassenderen Erstdiagnostik kognitiver Defizite. Um Interferenzeffekte zu vermeiden, sollten die Items in dieser Abfolge präsentiert werden: LST, MIS- Lernen, CDT, MIS- Abruf, VF. Je nach Kombination der Screening-Verfahren ist es dabei auch möglich, begleitende kognitive Defizite depressiver Syndrome im Screening zu erfassen oder auszuschließen. Grundsätzlich sind eine weiterführende neuropsychologische sowie eine umfangreiche Labordiagnostik (Bildgebung sowie Biomarker) erforderlich, um die Ätiologie kognitiver Beeinträchtigungen einer dementiellen Symptomatik einzuordnen und Differentialdiagnosen stellen zu können.

Publikation 2

“Gender-specificities in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment“

Probanden

Verbale und visuell-räumliche episodische Gedächtnisleistungen wurden von 43 Probanden mit MCI (28 m/15 w; MMSE: $28,5 \pm 1,4$), 49 AD Patienten (26 m/23 w; $25,1 \pm 2,2$) sowie von 48 gesunden Kontrollen (HC; 28 m/23 w; MMSE: $29,4 \pm 1,0$) untersucht.

Testverfahren

Der Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung wurde mit Hilfe des MMSE erhoben, wobei nur Patienten mit einem $MMSE \geq 22$ rekrutiert wurden, um Veränderungen in einem frühen Stadium zu erfassen. Als ein indirektes Maß für die kristalline Intelligenz wurde das

Ergebnis des Wortschatztestes (WST) [29] herangezogen. Als Screening-Verfahren kamen der Memory Impairment Screen (MIS) [23], die Verbal Fluency (VF, Kategorie „Tiere“), sowie der Boston Naming Test (BNT) [26] zum Einsatz. Verbale und visuell-räumliche Gedächtnisspannen wurden mit den Untertests „Zahlenspanne“ sowie „Blockspanne“ der Wechsler Memory Scale (WMS-R) [30] erfasst. Verbale episodische Gedächtnisleistungen wurden mit der Deutschen Version des California Verbal Learning Tests (CVLT)[31] erhoben. Episodische Gedächtnisleistungen für geometrische Formen wurden mithilfe der Untertests „Visuelle Wiedergabe I und II“ der WMS-R [30] erfasst. In beiden Verfahren wurden jeweils die unmittelbare sowie die verzögerte Gedächtnisleistung (in % der Maximalleistung) ermittelt.

Statistik

Zur Berechnung von Unterschieden zwischen Männern und Frauen wurde für jede Untersuchungsgruppe (AD, MCI, HC) eine einfaktorische ANCOVA durchgeführt. Kontrolliert wurden die Variablen Alter, Intelligenz, sowie Schweregrad der Demenz. Für Männer und Frauen getrennt wurden innerhalb jeder Untersuchungsgruppe Materialunterschiede (verbal vs. räumlich-visuell) mittels ANOVA für Messwiederholung erfasst. Signifikanzniveau: $\alpha < 0,05$.

Ergebnisse

Alter, MMSE sowie WST wiesen innerhalb jeder Gruppe keine Geschlechtsunterschiede auf. Mit Ausnahme des MIS zeigten weitere Screening-Verfahren und Spannenmaße keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Unter den MCI Probanden waren die verbalen Leistungen der Frauen im MIS besser als die der Männer ($p = 0,013$).

Im Bereich des *verbalen* episodischen Gedächtnisses zeigten gesunde Frauen bessere Lernleistungen im direkten Abruf als gesunde Männer ($p = 0,04$). Für Personen mit MCI ließ sich ein ähnliches Ergebnis feststellen: Auch hier waren die Lernleistungen der Frauen signifikant besser als die der Männer, sowohl im direkten ($p=0,044$) als auch im verzögerten Abruf ($p = 0,028$). Für AD Patienten ließen sich keine Unterschiede feststellen.

Die Lernleistung für *visuell-räumliches* Material (geometrische Figuren) war hingegen bei männlichen AD Patienten deutlich besser als bei weiblichen. Das gilt sowohl für den direkten ($p = 0,009$) als auch für den verzögerten Abruf ($p = 0,003$). Obwohl bei männlichen MCI Probanden ein Trend zu besseren Leistungen erkennbar ist, wiesen diese Gruppe sowie gesunde Kontrollpersonen keine signifikanten Geschlechtsunterschiede auf.

Beim *direkten Vergleich* verbaler und visuell-räumlicher Gedächtnisleistungen lässt sich bei männlichen MCI Probanden ein Vorteil für visuell-räumliches Material feststellen, sowohl beim direkten ($p = 0,021$) als auch beim verzögerten Abruf ($p = 0,007$). Darüber hinaus wurde ein Differenzwert gebildet (Lernleistung verbal minus Lernleistung visuell-räumlich), welcher beim verzögerten Abruf einen Vorteil für Männer zugunsten visuell-räumliches Materials ergab, sowohl für MCI Probanden ($p = 0,017$) als auch AD Patienten ($p = 0,013$) (s. Abb.1).

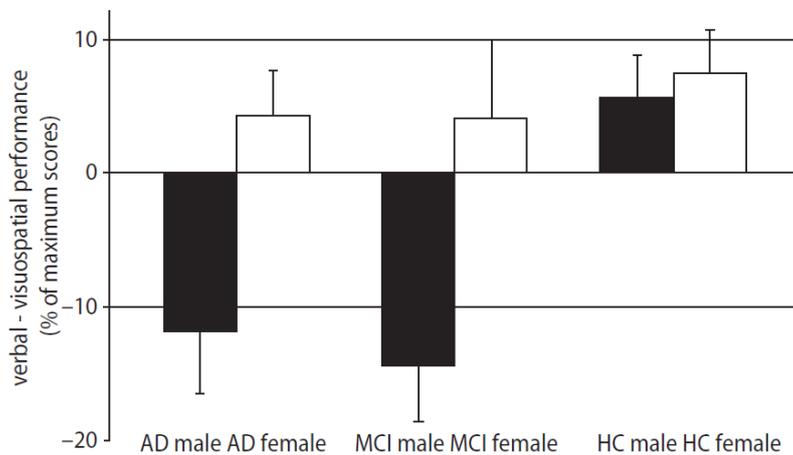


Abb.1: Differenzwerte (verbale minus visuell-räumliche Gedächtnisleistung in % der Maximalleistung) für den verzögerten freien Abruf bei männlichen und weiblichen AD Patienten und Personen mit MCI sowie gesunden Kontrollen (HC). Positive Werte bedeuten: Bessere verbale Leistungen; negative Werte: Bessere visuell-räumliche Leistungen. Null: Kein Unterschied zw. verbaler und visuell-räumlicher Leistung.

Diskussion

In der zweiten Untersuchung wurden 143 Probanden mit leichten kognitiven Defiziten ($MMSE \geq 22$) in einem durchschnittlichen Alter von ca. 65 bis 70 Jahren untersucht. Vorteil dieser Probandengruppe ist, dass Unterschiede zwischen normalem Alterungsprozess und neurodegenerativer Erkrankung deutlicher zum Vorschein treten, als in älteren, möglicherweise multimorbiden Kohorten. Es wurde gezeigt, dass sich die episodischen Gedächtnisleistungen hinsichtlich der Art des Materials (verbal vs. visuell-räumlich) zwischen Männern und Frauen mit MCI bzw. leichter Alzheimer Demenz unterscheiden: Gesunde Frauen und Frauen mit MCI zeigten bessere verbale episodische Gedächtnisleistungen als Männer. Hingegen waren die visuell-räumlichen Gedächtnisleistungen bei Alzheimer Patientinnen gegenüber Patienten deutlich eingeschränkt. Eine mögliche Erklärung für diese unterschiedlichen Testleistungen wäre, dass neuropathologische Veränderungen im Verlauf der AD-Erkrankung unterschiedlich

kompensiert werden können („Theorie der Kognitiven Reserve“) [32]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen nahe, dass Frauen im verbalen episodischen Gedächtnis einen Vorteil gegenüber Männern im Sinne einer größeren kognitiven Reserve zeigen. Defizite in diesem Bereich scheinen daher erst im späteren Verlauf einer AD Erkrankung sichtbar zu werden. Studien zeigen, dass gesunde Männer hingegen einen Vorteil gegenüber Frauen für visuell-räumliche Aufgaben aufweisen [33]. In der vorliegenden Untersuchung wird dieser Vorteil ebenfalls in der AD-Patientengruppe sichtbar. MCI Probanden zeigten zumindest bessere Leistungen beim Erinnern visuell-räumlichen gegenüber verbalen Materials. Für Frauen mit MCI war kein Unterschied im Testprofil erkennbar. Das mag an der Art des Materials gelegen haben. Die Figuren des WMS-R wurden vermutlich verbal encodiert, so dass die erwarteten Unterschiede ausblieben. Schlussfolgernd wird empfohlen, dass im Rahmen einer weiterführenden neuropsychologischen Diagnostik auf geschlechtsspezifische Aspekte beim Lernen und Erinnern unterschiedlichen Materials zu achten ist. Bei der Diagnosestellung sollte auf die Anwendung visuell-räumlichen Materials nicht verzichtet werden. Um die Hypothese überprüfen zu können, dass sich verbale und visuell-räumliche episodische Gedächtnisleistungen im Verlauf von Gesund zu MCI zu AD bei Männern und Frauen unterschiedlich verändern, sind Längsschnittuntersuchungen erforderlich, die jedoch im Rahmen der zur Verfügung stehenden Zeit nicht durchgeführt werden konnten.

Publikation 3

“Applying New Research Criteria for the Diagnosis of Early Alzheimer’s Disease: Sex and Intelligence Matter”

Probanden

68 Patienten mit leichten kognitiven Defiziten ($MMSE \geq 22$) wurden retrospektiv ausgewählt, bei denen alle notwendigen Daten (IQ, Neuropsychologie, Biomarker: CSF Tau-Protein, Abeta-Amyloid oder MRT-Bildgebung) vorhanden, und die neuen Forschungskriterien für Alzheimer Demenz (Dubois et al., 2007 [17]) erfüllt waren. Um den Einfluss von Intelligenz (IQ) und Geschlecht auf die Testleistungen zu untersuchen, wurden die Patienten in vier Gruppen aufgeteilt: N=35 mit niedrigem IQ (20 m, 15 w) und N=33 mit hohem IQ (18m, 15 w).

Diagnostische Verfahren

Neuropsychologie: Der Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung wurde mithilfe des MMSE erhoben. Als ein indirektes Maß für die kristalline (allgemeine) Intelligenz wurde das Ergebnis des Wortschatztestes (WST [29]) herangezogen. Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt: Niedrige allgemeine Intelligenz ($IQ < 100$) und hohe allgemeine Intelligenz ($IQ > 100$).

Verbale episodische Gedächtnisleistungen wurden mit der Deutschen Version des California Verbal Learning Tests (CVLT [31]) erfasst. Hier soll von den Probanden eine Einkaufsliste gelernt und unmittelbar ohne Hilfestellung wieder gegeben werden (unmittelbar freier Abruf). Die Produkte lassen sich in vier Kategorien einteilen (Obst, Getränke, Bekleidung, Werkzeuge), was somit einen Abruf mit Hilfestellung (unter Vorgabe der Kategorien) ermöglicht. Die Wortliste wird nach ca. 20-30 Minuten erneut abgefragt (verzögerter Abruf). Episodische Gedächtnisleistungen für visuell-räumliches Material wurden mithilfe des Untertest „Visuelle Reproduktion I und II“ der WMS-R [30] erhoben. In beiden Verfahren wurden jeweils die unmittelbare sowie die verzögerte Gedächtnisleistung (in % der Maximalleistung) ermittelt.

CSF-Analyse: Eine t-Tau-Konzentration größer als 200pg/mL (< 65 Jahre) und größer als 300 pg/mL (> 65 Jahre) bzw. A β -Amyloid 1-42 Konzentrationen niedriger als 550 pg/mL wurden als Hinweis für einen neurodegenerativen Prozess gewertet [34, 35].

Strukturelle Bildgebung:

Eine Atrophie im medio-temporalen Bereich wurde anhand einer strukturellen Bildgebung (MRT) festgestellt. Die qualitative Bewertung (normal vs. pathologisch) wurde durch in der Demenzdiagnostik erfahrene Psychiater und Neurologen durchgeführt.

Statistik

Zur Untersuchung von Verteilungseigenschaften wurde der χ^2 Test angewandt. Gruppenunterschiede wurden mittels non-parametrischer Verfahren untersucht (Kruskal-Wallis Test, Mann-Whitney U-Test). Signifikanzniveau: $\alpha < 0,05$.

Ergebnisse

Alle vier Patientengruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich ihres Alters sowie der Anzahl an Probanden.

Biomarker: Die *Anzahl* pathologischer Biomarker (CSF t-Tau, CSF Abeta-amyloid, MRT) unterschied sich nicht. Ebenfalls ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Gruppen hinsichtlich ihrer Abeta-amyloid 1-42 Werte. Die Tau-Protein Konzentrationen waren hingegen signifikant verschieden: In der Patientengruppe mit hoher Intelligenz wiesen Frauen signifikant höhere Werte auf als Männer ($p = 0,012$). Tau-Werte innerhalb der Patientengruppe mit niedriger Intelligenz wiesen keine Unterschiede auf. Der numerische Unterschied zwischen Frauen mit hoher und niedriger Intelligenz (s. Abb. 2) wurde nicht signifikant.

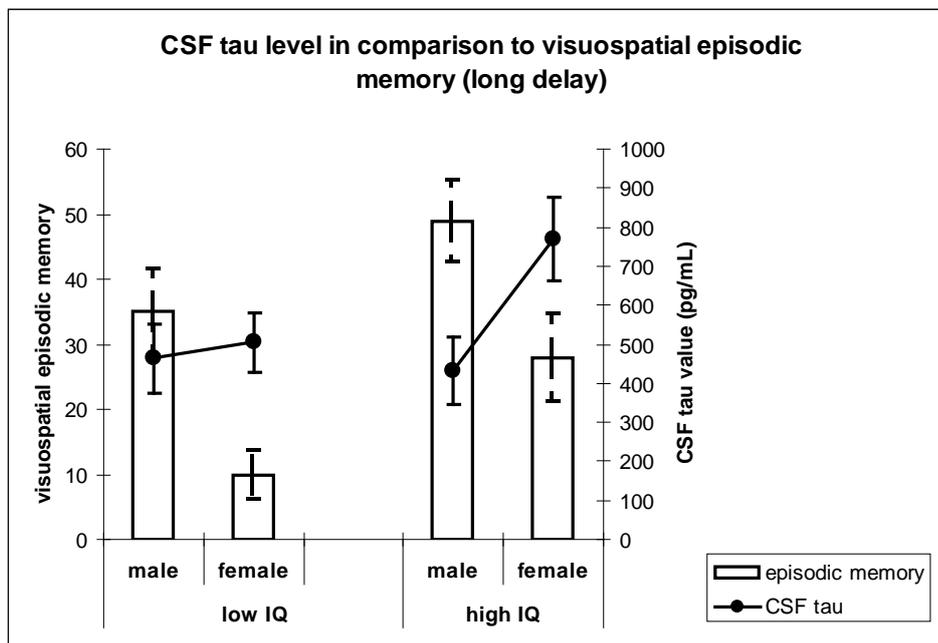


Abb.2: Visuell-räumliche episodische Gedächtnisleistungen (Balken: % der Maximalleistung) im Vergleich zu CSF-Tau Werten (Linien: pg/mL) für männliche und weibliche AD Patienten. Höhere CSF-Tau Werte weisen auf eine höhere Aktivität der Erkrankung hin. Höhere Gedächtniswerte stehen für bessere Leistungen.

Neuropsychologie: Männer mit hoher allgemeiner Intelligenz erreichten höhere Werte im MMSE als Frauen mit hoher ($p = 0,044$) und Männer mit niedriger Intelligenz ($p = 0,028$).

Die *verbalen* episodischen Gedächtnisleistungen wiesen zwischen allen Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf.

Die Patienten erreichten unterschiedliche Lernleistungen unter Verwendung *visuell-räumlichen* Materials. Sowohl in der Gruppe mit hoher ($p = 0,036$) als auch mit niedriger Intelligenz ($p = 0,009$) erzielten Männer im verzögerten Abruf eine bessere Lernleistung als Frauen. Innerhalb der Männergruppe erreichten Männer mit höherem IQ auch höhere Werte im unmittelbaren Abruf als Männer mit niedrigerem IQ ($p = 0,03$). Beim verzögerten Abruf zeigten Frauen mit höherem IQ bessere Leistungen als Frauen mit niedrigerem IQ ($p = 0,026$).

Diskussion

Nach von Dubois et al. 2007 [17] vorgeschlagenen Forschungskriterien liegt eine Alzheimer-Erkrankung vor, wenn ein Enkodierdefizit im episodischen Gedächtnis und ein pathologischer Biomarker (AD-typische Ergebnisse für Tau- bzw. Abeta-Protein im CSF; mediotemporale Atrophie im MRT oder AD-typisches Muster im PET) vorliegt. Patienten mit hohem prämorbidem IQ sind besonders schwer zu diagnostizieren, da sie insbesondere im Anfangsstadium unauffällige Werte aufweisen, wenn Normdaten von Probanden mit durchschnittlich ausgeprägter Intelligenz zu Grunde gelegt werden [36]. Unsere Untersuchungen zeigen, dass episodische Gedächtnisleistungen, zumindest im visuell-räumlichen Bereich, von Patienten mit höherem IQ besser waren als die von Patienten mit durchschnittlich niedrigerem IQ. Das betrifft direkte Abrufleistungen bei Männern sowie verzögerte Abrufleistungen bei Frauen. Die CSF-Tau Werte unterschieden sich hingegen nicht zwischen Patienten mit höherem und niedrigerem IQ. In der Literatur wird vorgeschlagen, dass CSF t-Tau Konzentrationen die Intensität bzw. Aktivität des neurodegenerativen Prozesses widerspiegeln [37]. Dass t-Tau möglicherweise eine schnellere Progressionsrate reflektiert, wurde sowohl zwischen verschiedenen Erkrankungen beobachtet (CJD > AD > ALS > MS) als auch innerhalb einer Erkrankung. Bei AD-Patienten korrelieren darüber hinaus Tau- Werte mit der jährlichen Atrophierate [38-40]. Es konnte gezeigt werden, dass AD-Patienten im Sinne einer höheren Kapazität (höherer IQ) trotz vergleichbarer Progressionsrate bzw. Erkrankungsaktivität bessere episodische Gedächtnisleistungen aufweisen als Patienten mit niedrigerem IQ. In Abhängigkeit des prämorbidem IQs wurden in dieser Untersuchung ebenfalls Geschlechtsunterschiede festgestellt. Trotz vergleichbarer Progressionsrate (Aktivität) der Erkrankung, zeigten Männer mit niedrigem IQ deutlich bessere Leistungen im visuell-räumlichen episodischen Gedächtnis als Frauen derselben Gruppe. Das spricht für eine höhere Kapazität in diesem Bereich, einem Vorteil der Männer gegenüber Frauen. Dieser Unterschied konnte für Patienten mit höherem IQ nicht bestätigt werden. Obwohl Frauen ebenfalls schlechtere Leistungen aufwiesen als Männer, sind diese durch eine stärkere Erkrankungsaktivität (höhere Tau-Werte) erklärbar. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Testleistungen sowohl durch Geschlecht als auch prämorbidem Intelligenz moduliert werden. Frauen mit niedrigem IQ scheinen eine größere Vulnerabilität für Defizite im visuell-räumlichen Bereich zu zeigen. Bei der Beurteilung von neuropsychologischen Testleistungen und der Vergabe von AD-Diagnosen anhand der neuen Forschungskriterien von Dubois et al. (2007) [17] sollten sowohl geschlechts- als auch intelligenzspezifische Aspekte Berücksichtigung finden. Die

Verwendung visuell-räumlichen Materials bei der Einschätzung von episodischen Gedächtnisleistungen wird nahe gelegt.

Fazit

Insgesamt haben die Ergebnisse der Arbeit zu einer Bedeutung für versorgungswissenschaftliche Anwendungen. So wurde gezeigt, dass auch einfache Screening-Verfahren, die unter den zeitlichen Begrenzungen in fachärztlichen und allgemeinmedizinischen Praxen eingesetzt werden können, eine frühe Erkennung einer dementiellen Symptomatik erlauben. Zum anderen leistet die Arbeit einen Beitrag zum besseren Verständnis der Beziehung zwischen neuropsychologischen und neurochemischen (Biomarker) Verfahren. So wurde gezeigt, dass die differenzierte Frühdiagnostik der Alzheimer-Erkrankung neben der Verwendung von Biomarkern auch eine differenzierte neuropsychologische Diagnostik unter Berücksichtigung von Geschlechtsunterschieden und Unterschieden bei der prämorbidem Leistungsfähigkeit erfordert.

Literaturverzeichnis

1. Valcour VG, Masaki KH, Curb JD, Blanchette PL: The detection of dementia in the primary care setting. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2964–2968.
2. Gifford DR, Cummings JL: Evaluating dementia screening tests: methodologic standards to rate their performance. *Neurology* 1999; 52: 224–227.
3. Braak H and Braak E. Neuropathological staging [sic] of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica* (Berlin) 1991, 82, 239–259.
4. Hodges JR: Memory in the dementias; in Tulving E, Craik FIM (eds): *The Oxford Handbook of Memory*. Oxford, Oxford University Press, 2000, pp 441–459.
5. Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D. Gender differences in cognitive function with age: the Rancho Bernardo study. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: pp159–164
6. Kramer J H, Yaffe K, Lengenfelder J, and Delis DC: Age and gender interactions on verbal memory performance. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2003; vol. 9, no. 1: pp 97–102.
7. Maitland B, Herlitz A, Nyberg L, Backman L, and Nilsson LG: Selective sex differences in declarative memory. *Memory and Cognition* 2004; vol. 32, no. 7, pp 1160–1169.
8. Lewin C, Wolgers G, and Herlitz A.: Sex differences favoring women in verbal but not in visuospatial episodic memory. *Neuropsychology* 2001: vol. 15, no. 2, pp. 165–173.
9. Herlitz A, Nilsson LG, and Backman L. Gender differences in episodic memory. *Memory and Cognition* 1997: vol. 25, no. 6, pp. 801–811.
10. Herlitz A, Airaksinen E, and Nordstrom E. Sex differences in episodic memory: the impact of verbal and visuospatial ability. *Neuropsychology* 1999; vol. 13, no. 4, pp. 590–597.
11. Henderson VW, Buckwalter JG. Cognitive deficits of men and women with Alzheimer's disease. *Neurology* 1994; 44:90–96
12. Buckwalter JG, Rizzo AA, McCleary R, Shankle R, Dick M, Henderson VW. Gender comparisons of cognitive performances among vascular dementia, Alzheimer disease, and older adults without dementia. *Arch Neurol* 1996; 53:436–439
13. McPherson S, Back C, Buckwalter JG, Cummings JL. Gender-related cognitive deficits in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 1999; 11:117–122
14. Hebert LE, Wilson RS, Gilley DW, Beckett LA, Scherr PA, Bennett DA, Evans DA. Decline of language among women and men with Alzheimer's disease. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2000; 55:354–360
15. Barnes LL, Wilson RS, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Gender, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology* 2003; 60:1777–1781
16. Bayles KA, Azuma T, Cruz RF, Tomoeda CK, Wood JA, Montgomery EBJ. Gender differences in language of Alzheimer disease patients revisited. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13:138–146
17. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology* 2007; vol. 6, no. 8, pp. 734–746.

18. 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: 939–944.
19. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56:303–308
20. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders 2000, 4th Edition Text Revision.
21. Folstein MF, Robins LN, Helzer JE: The Mini- Mental State Examination. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 812.
22. Zapotoczky HG: Problems of differential diagnosis between depressive pseudodementia and Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl* 1998; 53: 91–95.
23. Buschke H, Kuslansky G, Katz M, Stewart WF, Sliwinski MJ, Eckholdt HM, Lipton RB: Screening for dementia with the memory impairment screen. *Neurology* 1999; 52: 231–238.
24. Shulman KI: Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 548–561.
25. Leopold NA, Borson AJ: An alphabetical 'WORLD'. A new version of an old test. *Neurology* 1997; 49: 1521–1524.
26. Lezak M: *Neuropsychological Assessment*. New York, Oxford University Press, 1995.
27. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL: A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1356–1364.
28. Pihlajamaki M, Tanila H, Hanninen T, Kononen M, Laakso M, Partanen K, Soininen H, Aronen HJ: Verbal fluency activates the left medial temporal lobe: a functional magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol* 2000; 47: 470–476.
29. Schmidt KH and Metzler P, WST—Wortschatztest, Beltz, Weinheim, Germany, 1992.
30. Wechsler D. *Wechsler memory scale - revised manual*. San Antonio, Tex, USA, 1987.
31. Delis, Kramer, Kaplan, Ober. *California Verbal Learning Test*. New York: Psychological Cooperation, 1997.
32. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8:448–460
33. Gron G, Wunderlich AP, Spitzer M, Tomczak R, Riepe MW. Brain activation during human navigation: gender-different neural networks as substrate of performance. *Nat Neurosci* 2000; 3:404–408
34. Vandermeeren M, Mercken M, Vanmechelen E, et al. Detection of tau proteins in normal and Alzheimer's disease cerebrospinal fluid with a sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of Neurochemistry* 1993; vol. 61, no.5, pp. 1828–1834.
35. Motter R, Vigo-Pelfrey C, Kholodenko D, et al. Reduction of beta-amyloid peptide₄₂ in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Annals of Neurology* 1995; vol. 38, no. 4, pp. 643–648.

36. Rentz DR, Calvo VL, Daffner KR, et al. Detecting early cognitive decline in high functioning elders. *J Geriatr Psych.* 2000;33:27-48.
37. Blennow K and Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurology* 2003, vol. 2, no. 10, pp. 605– 613.
38. Arai H, Terajima M, Miura M, et al. Tau in cerebrospinal fluid: a potential diagnostic marker in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology* 1995; vol. 38, no. 4, pp. 649–652.
39. Riemenschneider M, Wagenpfeil S, Vanderstichele H, et al. Phospho-tau/total tau ratio in cerebrospinal fluid discriminates Creutzfeldt-Jakob disease from other dementias. *Molecular Psychiatry* 2003, vol. 8, no. 3, pp. 343–347.
40. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, and Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurology* 2006, vol. 5, no. 3, pp. 228–234.

Erklärung über den eigenen Arbeitsanteil an den Publikationen

Die Promovendin hatte folgenden Anteil an den zur Dissertation gehörigen Publikationen:

Beinhoff U, Hilbert V, Bittner D, Gron G, Riepe MW. Screening for cognitive impairment: a triage for outpatient care. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005; 20(5):278-85.

Anteil an der Publikation:

Planung der Studie, Durchführung der neuropsychologischen Untersuchungen, statistische Auswertung, Verfassen und Überarbeiten des Manuskriptes

Anteil: 50 %

Beinhoff U, Tumani H, Brettschneider J, Bittner D, Riepe MW. Gender-specificities in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Neurol*. 2008 Jan; 255(1):117-22.

Anteil an der Publikation:

Planung der Studie, Durchführung der neuropsychologischen Untersuchungen, statistische Auswertung, Verfassen und Überarbeiten des Manuskriptes

Anteil: 50 %

Beinhoff U, Tumani H, Riepe MW. Applying New Research Criteria for the Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Sex and Intelligence Matter. *International Journal of Alzheimer's Disease*. Volume 2009 (2009). Article ID 638145, 6 pages.

Anteil an der Publikation:

Planung der Studie, Durchführung der neuropsychologischen Untersuchungen, statistische Auswertung, Verfassen und Überarbeiten des Manuskriptes

Anteil 50 %

Ausgewählte Publikationen

Publikation 1

Beinhoff U, Hilbert V, Bittner D, Gron G, Riepe MW. Screening for cognitive impairment: a triage for outpatient care. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005; 20(5):278-85.

Publikation 2

Beinhoff U, Tumani H, Brettschneider J, Bittner D, Riepe MW. Gender-specificities in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Neurol.* 2008 Jan; 255(1):117-22.

Publikation 3

Beinhoff U, Tumani H, Riepe MW. Applying New Research Criteria for the Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Sex and Intelligence Matter. International Journal of Alzheimer's Disease. Volume 2009 (2009). Article ID 638145, 6 pages.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Wissenschaftliche Artikel

Gallrach F, **Beinhoff U**, Kühl KP, Schiewe, J & Riepe MW. Quality of life in mild Alzheimer's disease; what matters for patients and caregivers. (Submitted).

Widmann C N, **Beinhoff U**, Riepe MW. Everyday memory deficits in very mild Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 2010 (in press).

Barabassy A, **Beinhoff U**, Riepe MW. Cognitive estimation in aged patients with major depressive disorder. *Psychiatry Research*. 2010 Jan 9 [Epub ahead of print]

Beinhoff U, Tumani H, Riepe MW. Applying New Research Criteria for the Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Sex and Intelligence Matter. *International Journal of Alzheimer's Disease*. Volume 2009 (2009). Article ID 638145, 6 pages.

Beinhoff U, Tumani H, Brettschneider J, Bittner D, Riepe MW. Gender-specificities in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Neurol*. 2008 Jan; 255(1):117-22.

Barabassy A, **Beinhoff U**, Riepe MW. Cognitive estimation in mild Alzheimer's disease. *J Neural Transm*. 2007;114(11):1479-84.

Beinhoff U, Hilbert V, Bittner D, Gron G, Riepe MW. Screening for cognitive impairment: a triage for outpatient care. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005; 20(5):278-85.

Jost K, **Beinhoff U**, Hennighausen E, Rösler F. Facts, rules, and strategies in single-digit multiplication: evidence from event-related brain potentials. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2004 Jul;20(2):183-93.

Vorträge

Beinhoff U, Jost K, & Rösler F. (2002). ERP-Untersuchung zu Regeln und Fakten bei einfachen Multiplikationsaufgaben. In M. Baumann et al. (Eds.), *Experimentelle Psychologie. Abstracts der 44. Tagung experimentell arbeitender Psychologen* (p. 82). Regensburg: Roderer Verlag.

Beinhoff U, Müller, C, Riepe MW. (2008). Demenz und Multimorbidität bei Migranten mit nicht deutscher Sprache im urbanen Raum (MIGRANT-DEM). Auftaktveranstaltung 06. März 2008. *Autonomie trotz Multimorbidität im Alter (AMA). Ziele des Verbundes und der Projekte*, Berlin.

Beinhoff U, Bogomolni T, Krasivskaya E, Riepe MW. (2008). AMA, MIGRANT-DEM: Kognitive Leistungsfähigkeit bei Russischen Migranten – Pilotdaten. AMA-Symposium 06.12.2008. DGGG/ ÖGGG/ DGG Kongress, Potsdam.

Betreuung psychologischer Diplomarbeiten

Oliver CN (2007). Assessing Episodic and Spatial Memory in the Old with a new Virtual Reality Technique. Unpublished Diploma Thesis, Free University Berlin, Department of Educational Science and Psychology.

Bogomolni T (2009). Kognitive Leistungsfähigkeit, Depressivität und subjektive Gesundheit: explorative Daten zur Evaluation neuropsychometrischer Verfahren im Hinblick auf die Einsetzbarkeit in der Demenzdiagnostik bei russischen Migranten. Unveröffentlichte Diplomarbeit. Technische Universität, Berlin.

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Ulrike Beinhoff, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: **Rationale Diagnostik der Alzheimer-Erkrankung: Screening, Differenzierte Diagnostik episodischer Gedächtnisleistungen, Biomarker** selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 06.07.2010

Ulrike Beinhoff

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mir während der Erstellung dieser Arbeit unterstützend zur Seite gestanden haben. Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. Matthias W. Riepe, dem es gelang, mich für dieses spannende Themenfeld zu begeistern. Für seine Förderung und kreative Unterstützung bin ich sehr dankbar. Mein Dank gilt weiterhin meinem geschätzten Kollegen Dr. phil. Klaus-Peter Kühl, der mir mit seinem unerschöpflichen Fachwissen beratend zur Seite stand. Danke auch an meine liebe Familie und Freunde. Ohne ihre Ausdauer und stetige Ermutigung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Nicht zuletzt vielen Dank an alle nicht namentlich genannten Mitarbeiter, Patienten und Probanden.