

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Universität zu Köln  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Th. Benzing

## **Prävention von kognitivem Abbau im Alter:**

**Langfristige Auswirkungen von BrainProtect® auf die kognitive  
Integrität gesunder Erwachsener anhand der 12-monatigen  
Nachbeobachtung einer randomisiert kontrollierten Studie**

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

vorgelegt von  
Michelle Celine Kunkler  
aus Grevenbroich

promoviert am 02. Dezember 2025



Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin: Universitätsprofessorin Dr. med. Dr. M. C. Polidori Nelles
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. Ö. A. Onur

## Erklärung

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

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

Frau Universitätsprofessorin Dr. med. Dr. M. Cristina Polidori

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

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

Die dieser Arbeit zugrunde liegende prospektiv randomisiert kontrollierte Studie wurde von Frau Dr. Julia Maria Falkenreck in Zusammenarbeit mit Frau Univ.-Prof. Dr. M. Cristina Polidori, Leiterin des Schwerpunkts für Klinische Altersforschung der Klinik II für Innere Medizin der Uniklinik Köln, Deutschland, mit Unterstützung der Klinik für medizinische Psychologie I, Neuropsychologie und Gender Studien & Center für Neuropsychologische Diagnostik und Intervention (CeNDI), Medizinische Fakultät und Universitätsklinik Köln der Universität Köln, Deutschland unter der Leitung von Frau Prof. Dr. rer. nat. Elke Kalbe und unter statistischer Beratung durch Frau Dr. Anja Ophrey, Klinik für medizinische Psychologie I, Neuropsychologie und Gender Studien & Center für Neuropsychologische Diagnostik und Intervention (CeNDI), Medizinische Fakultät und Universitätsklinik Köln der Universität Köln, Deutschland, entwickelt.

Die Koordination der Nachtestungen nach drei sowie zwölf Monaten erfolgte durch Frau Dr. Julia Maria Falkenreck und mich. Die Durchführung dieser Nachtestungen erfolgte durch mich mit Hilfe von Frau Katharina Dencker. Die im Rahmen der Studie durchgeführte telefonische Erhebung eines von mir entwickelten Fragebogens mit Unterstützung von Frau Univ.-Prof. Dr. M. Cristina Polidori wurde durch mich vorgenommen. Die Dateneingabe erfolgte durch mich. Die Aufsicht über alle Prozesse führte Frau Univ.-Prof. Dr. M. Cristina Polidori.

Die Anleitung zur von mir selbst durchgeführten statistischen Auswertung der Daten mittels SPSS erfolgte durch Frau Dr. Anja Ophrey. Die dieser Arbeit zugrundeliegende Publikation „Long-Term Effects of the Multicomponent Program BrainProtect® on Cognitive Function: One-Year Follow-Up in Healthy Adults “ in der Fachzeitschrift Journal of Alzheimer’s Disease Reports (Impact-Faktor 2.8) wurde eigenständig von mir verfasst. Eine genaue Darstellung des Eigenanteils kann meiner schriftlichen Erklärung über den von der Doktorandin geleisteten

Beitrag zu der Arbeit eingesehen werden, welche von allen Co-Autorinnen und Co-Autoren unterschrieben worden ist.

Das Lektorat *Mentorium* hat die Endfassung dieser Arbeit grammatikalisch und sprachlich überarbeitet, hat jedoch weder einen Anteil an der geistigen noch an der inhaltlichen Gestaltung dieser Arbeit.

Falls ich mich im Rahmen dieser Arbeit auf Ergebnisse anderer Arbeiten beziehe, habe ich dies kenntlich gemacht.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

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

Köln, den 26.06.2025

Unterschrift: .....



# **Inhaltsverzeichnis**

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>6</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>7</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>8</b>
2.1. Kognitive Fähigkeiten – ein kurzer Überblick	8
2.2. Altersphysiologische kognitive Veränderungen	10
2.3. Kognitive Beeinträchtigung im Alter	12
2.3.1. Subjektiver kognitiver Rückgang	12
2.3.2. Leichte kognitive Beeinträchtigung	13
2.3.3. Demenz	14
2.4. „Superagers“: Wenn Altern nicht mit kognitivem Abbau einhergeht	17
2.5. Lebensstilbasierte Interventionen zur Prävention kognitiven Abbaus	18
2.5.1. Ernährung	19
2.5.2. Sportliche Aktivität	20
2.5.3. Soziale Teilhabe	21
2.5.4. Schlaf	22
2.5.5. Kognitives Training	22
2.6. Kurze Vorstellung des Trainingsprogramms des BVGT	24
2.7. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	25
<b>3. PUBLIKATION UND ERGÄNZENDE ERGEBNISSE</b>	<b>27</b>
3.1. Veröffentlichte Originalarbeit	27
3.2. Bisher unveröffentlichte Ergebnisse	54
<b>4. DISKUSSION</b>	<b>56</b>
4.1. Zentrale Erkenntnisse der Studie	56
4.2. Indizien für präventive Effekte des Trainingsprogramms BrainProtect	56
4.3. Wirksamkeit von kognitivem Training auf den Erhalt der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Erwachsenen	58

<b>4.4. Modifizierbare Risikofaktoren demenzieller Erkrankungen im Kontext des Multikomponenten-Trainings BrainProtect</b>	<b>60</b>
<b>4.5. Stärken und Schwächen der Studie</b>	<b>65</b>
4.5.1. Stärken des Studiendesigns	66
4.5.2. Methodische Limitationen	67
4.5.3. Externe Einflussfaktoren und Studienabbrüche	68
<b>4.6. Klinisch bedeutsame Veränderungen</b>	<b>69</b>
<b>4.7. Einordnung, Abgrenzung und Perspektiven der BrainProtect 2.0 Studie</b>	<b>71</b>
<b>4.8. Fazit</b>	<b>74</b>
<b>5. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>76</b>
<b>6. ANHANG</b>	<b>90</b>
6.1. Abbildungsverzeichnis	90
6.2. Tabellenverzeichnis	90
6.3. Ergänzung 1	91
<b>7. VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN</b>	<b>92</b>
7.1. Veröffentlichung als Erstautorin	92
7.2. Veröffentlichung als Co-Autorin	92
7.3. Posterveröffentlichung	92

## Abkürzungsverzeichnis

<b>AD</b>	Alzheimer Demenz
<b>ANOVA</b>	Analysis of variance (Varianzanalyse)
<b>ANCOVA</b>	Analysis of covariance (Kovarianzanalyse)
<b>BDI</b>	Beck Depression Inventory
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>BNT</b>	Boston Naming Test
<b>BP</b>	BrainProtect
<b>BVGT</b>	Bundesverband für Gedächtnistraining e.V.
<b>CERAD</b>	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
<b>CST</b>	Kognitive Stimulationstherapie
<b>CT</b>	Kognitives Training
<b>DASH</b>	Dietary Approaches to Stop Hypertension
<b>engl.</b>	im Englischen
<b>FU</b>	Follow-Up
<b>GHC</b>	General health counseling (Kontrollgruppe)
<b>HRQoL</b>	Health related quality of life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
<b>IG</b>	Intervention group (Interventionsgruppe)
<b>ITT</b>	Intention-to-treat
<b>MCI</b>	Mild cognitive impairment (leichte kognitive Beeinträchtigung)
<b>MCID</b>	Minimal Clinically Important Difference
<b>MIND</b>	Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay
<b>MoCA</b>	Montreal Cognitive Assessment
<b>Mrd.</b>	Milliarden
<b>PP</b>	Per-protocol
<b>RCT</b>	Randomized controlled trial (randomisiert kontrollierte Studie)
<b>SCD</b>	Subjective cognitive decline (subjektiver kognitiver Rückgang)
<b>SCI</b>	Subjective cognitive impairment (subjektive kognitive Beeinträchtigung)
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>SMCS</b>	Standardized mean change score (standardisierter mittlerer Änderungswert)
<b>Supp.</b>	Supplementary (Anhang)
<b>Tbl.</b>	Tabelle
<b>u. a.</b>	unter anderem
<b>vgl.</b>	vergleiche
<b>WHO</b>	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

## 1. Zusammenfassung

Die Gesellschaft wird immer älter und mit der steigenden Lebenserwartung nimmt zeitgleich die Zahl altersbedingter Erkrankungen zu. Besonders kognitive Beeinträchtigungen und Demenzerkrankungen stellen nicht nur eine wachsende Herausforderung für das Gesundheitssystem dar, sondern bedeuten gleichzeitig eine erhebliche Belastung für die Betroffenen und ihre Angehörigen. Während die optimale Strategie zur Vorbeugung noch diskutiert wird, rückt die Prävention des kognitiven Abbaus zunehmend in den Fokus der Wissenschaft.

Die vorliegende Arbeit untersucht mögliche langfristige und potenzielle präventive Effekte des Multikomponenten-Trainings BrainProtect auf die kognitive Leistungsfähigkeit gesunder Erwachsener im Rahmen der Follow-Up-Untersuchung (FU) einer randomisiert kontrollierten Studie. Die insgesamt 132 Teilnehmenden aus Köln und Umgebung waren kognitiv gesunde Erwachsene (Alter  $\geq 50$  Jahre), die nach Randomisierung in der Interventionsgruppe (IG  $n=60$ ) über einen Zeitraum von acht Wochen einmal wöchentlich ein 90-minütiges, gruppenbasiertes Gedächtnistraining absolvierten und in der Kontrollgruppe (GHC  $n=72$ ) über denselben Zeitraum wöchentlich einen Studienbrief zum Selbststudium erhielten. Drei und zwölf Monate nach Abschluss der Intervention wurden eine neuropsychologische Testbatterie sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) erhoben.

Ein signifikanter Langzeiteffekt des BrainProtect-Trainings auf den primären Endpunkt, den Gesamtscore der Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)-Plus-Testbatterie, konnte – wie bereits bei der Analyse der kurzfristigen Effekte der RCT – nicht nachgewiesen werden. Allerdings zeigte sich in der IG zwölf Monate nach Abschluss des Trainingsprogramms eine signifikante Verbesserung des logischen Denkens im Vergleich zur GHC ( $p=.024$ ), unabhängig von Geschlecht, Alter, Bildung, Ernährung oder körperlicher Aktivität. Drei Monate nach der Intervention wurden zudem positive Effekte auf die kognitive Flexibilität ( $p=.019$ ) und das konfrontative Benennen ( $p=.010$ ) innerhalb der IG beobachtet, die nach statistischer Adjustierung jedoch nicht mehr signifikant waren. Trotz der fehlenden Signifikanz des primären Endpunktes legen die Ergebnisse nahe, dass BrainProtect die kognitive Leistungsfähigkeit langfristig positiv beeinflussen kann. Um die klinische Relevanz kognitiver Multikomponenten-Trainingsprogramme besser zu verstehen, sind zukünftig größere Studien mit längeren Nachuntersuchungen erforderlich.

## 2. Einleitung

Es ist unbestritten, dass die Gesellschaft immer älter wird. Der demografische Wandel in Deutschland stellt nicht nur das Renten-, sondern ebenso das Gesundheitssystem vor große Herausforderungen. Lag die Zahl der  $\geq 65$ -Jährigen in Deutschland 1991 noch bei zwölf Millionen, so ist sie bis 2022 bereits auf 18,7 Millionen Menschen angestiegen.<sup>1</sup> Insgesamt machen die 60- bis 80-Jährigen derzeit einen Anteil von 22,6 % an der deutschen Bevölkerung aus<sup>2</sup> – dieser Trend wird sich in den kommenden Jahrzehnten angesichts des demografischen Wandels weiter verstärken. Schätzungen zufolge wird der Anteil der  $\geq 65$ -Jährigen bis 2050 auf über 30 % ansteigen.<sup>3</sup> Mit der steigenden Lebenserwartung wächst zugleich das Risiko altersbedingter Gesundheitsprobleme, insbesondere kognitiver Beeinträchtigungen. Die kognitive Integrität ist jedoch neben Gesundheit und Unabhängigkeit ein wesentlicher Faktor für die Lebensqualität im Alter.<sup>4</sup> Daher gewinnt die Prävention zur Erhaltung kognitiver Fähigkeiten zunehmend an Bedeutung – sowohl auf individueller als auch auf gesellschaftlicher Ebene.

### 2.1. Kognitive Fähigkeiten – ein kurzer Überblick

Unter kognitiven Fähigkeiten werden grundlegende mentale Prozesse verstanden, die es dem Menschen ermöglichen, Informationen aufzunehmen, zu verarbeiten, zu speichern und gezielt anzuwenden.<sup>5</sup> Sie bilden die Grundlage für Denken, Lernen, Entscheiden und Problemlösen, folglich für nahezu alle Leistungen, die das menschliche Verhalten und Erleben bestimmen.<sup>6</sup> Im Folgenden werden ausgewählte zentrale kognitive Funktionen kurz vorgestellt. Abbildung 1 fasst diese in tabellarischer Form zusammen.

*Aufmerksamkeit* ermöglicht es, relevante Reize aus der Vielzahl an Umwelt- und Innenreizen auszuwählen und bevorzugt zu verarbeiten.<sup>7</sup> Während die *selektive Aufmerksamkeit* den Fokus gezielt auf bestimmte Reize richtet und irrelevante Reize ausblendet, erlaubt die *geteilte Aufmerksamkeit* das gleichzeitige Verarbeiten mehrerer Reize (umgangssprachlich: „Multitasking“).<sup>5,6</sup>

*Wahrnehmung*, verstanden als sensorische Aufnahme, Verarbeitung und Interpretation von Umweltreizen, bildet die Grundlage für höhere kognitive Prozesse wie Denken, Lernen und Problemlösen. Sie entsteht durch das Zusammenspiel verschiedener Sinnesmodalitäten, die über spezialisierte Hirnareale, beispielsweise den visuellen Kortex, verarbeitet werden. Die *Wahrnehmung* ist dabei kein rein objektiver Abbildungsprozess, sondern wird wesentlich durch individuelle Erfahrungen, Erwartungen und emotionale Zustände moduliert. Erst durch diese

komplexe Integration sensorischer Informationen und kognitiver Einflussfaktoren wird eine zielgerichtete Interaktion mit der Umwelt möglich.<sup>7</sup>

*Sprache* umfasst sowohl das Sprachverständnis (Rezeption) als auch die Sprachproduktion (Expression) und ermöglicht Kommunikation, Wissensvermittlung und soziale Interaktion. Sie ist eng mit höheren kognitiven Prozessen wie Denken und Problemlösen verknüpft und erlaubt es somit, eine Reihe von mentalen Operationen durch Strukturierung und Verarbeitung komplexer Inhalte durchzuführen.<sup>7</sup>

*Exekutive Funktionen* werden als übergeordnete, kognitive Kontrollprozesse verstanden, die die Regulation zielgerichteten Denkens und Handelns ermöglichen.<sup>5,8</sup>

Obwohl eine einheitliche Definition in der Forschung schwer zu fassen ist, werden darunter gemeinhin zentrale Fähigkeiten wie das Arbeitsgedächtnis, die Inhibition (Hemmungskontrolle), die kognitive Flexibilität, sowie Planung, logisches Denken und Problemlösung verstanden.<sup>9</sup> Diese Prozesse sind eng mit dem präfrontalen Kortex assoziiert und entscheidend für die Anpassung an wechselnde Anforderungen im Alltag.<sup>9</sup>

Das *Gedächtnis* ermöglicht es, Informationen zu speichern und bei Bedarf abzurufen. Häufig findet eine Unterteilung in drei Hauptsysteme statt. Das *sensorische Gedächtnis* umfasst die Verarbeitung von Informationen für wenige Sekunden mit begrenztem Speicher. Das *Kurzzeitgedächtnis* speichert Inhalte ebenfalls mit begrenztem Speicher für einen kurzen Zeitraum. Da es sich hierbei um einen aktiven Prozess handelt, wird zunehmend der Begriff des *Arbeitsgedächtnisses* verwendet. Hier gespeicherte Inhalte werden bei ausreichender Memorierung in das *Langzeitgedächtnis* übertragen, das Informationen über einen Zeitraum von Minuten bis zu mehreren Jahrzehnten mit einer praktisch unbegrenzten Kapazität speichert.<sup>5</sup> Das *Langzeitgedächtnis* gliedert sich weiter in das *deklarative (explizite) Gedächtnis*, das bewusst abrufbare Inhalte wie Fakten (*semantisches Gedächtnis*) und persönliche Erlebnisse (*episodisches Gedächtnis*) speichert, und das *nondeklarative (implizite) Gedächtnis*, das automatisierte Fertigkeiten, Gewohnheiten und unbewusste Lernprozesse umfasst.<sup>5</sup>

*Intelligenz* bezeichnet die übergreifende Fähigkeit, Informationen aufzunehmen, zu verarbeiten und sich flexibel auf neue Anforderungen einzustellen. Eine weit verbreitete Unterteilung geht auf Cattell zurück, der zwischen *fluider Intelligenz* – der Fähigkeit, neuartige Probleme unabhängig vom Vorwissen zu analysieren und logisch zu lösen – und *kristalliner*

*Intelligenz* unterscheidet, die auf erworbenem Wissen und erlernten Fertigkeiten beruht und sich im Laufe der Lebensspanne aus Erfahrungen heraus kristallisiert.<sup>10</sup>

Abbildung 1: Übersicht der dargestellten kognitiven Fähigkeiten (eigene Darstellung nach <sup>5-10</sup>)

Aufmerksamkeit	Fähigkeit, relevante Reize gezielt wahrzunehmen und irrelevante Informationen auszublenden.
Wahrnehmung	Fähigkeit zur Aufnahme und Interpretation sensorischer Reize als Grundlage für bewusstes Erleben und zielgerichtetes Verhalten.
Sprache	Ermöglicht das Verstehen und Produzieren sprachlicher Inhalte zur Kommunikation, Wissensweitergabe und sozialen Interaktion.
Exekutive Funktionen	Übergeordnete Steuerungsprozesse wie Inhibition, Planung, kognitive Flexibilität und Arbeitsgedächtnis zur zielgerichteten Verhaltensregulation.
Gedächtnis	Informationsspeicherung und -abruf; umfasst Kurzzeit-/Arbeits- und Langzeitgedächtnis (deklarative und nondeklarative Anteile).
Intelligenz	Übergreifende Fähigkeit, Informationen zu verarbeiten, Probleme zu lösen und sich an neue Anforderungen anzupassen (Unterteilung in fluide und kristalline Intelligenz).

Abschließend ist festzuhalten, dass kognitive Funktionen nicht isoliert betrachtet werden sollten. Vielmehr bestehen enge Wechselwirkungen zwischen ihnen, sodass die zuvor genannten Prozesse gemeinsam zur erfolgreichen Informationsverarbeitung beitragen. Ein ganzheitliches Verständnis kognitiver Fähigkeiten erfordert daher, ihre funktionale Vernetzung stets mitzudenken.<sup>5</sup> Inwieweit kognitive Funktionen im Alter stabil bleiben oder Veränderungen unterliegen, wird im folgenden Kapitel näher beleuchtet.

## 2.2. Altersphysiologische kognitive Veränderungen

Der Alterungsprozess ist ein natürlicher Bestandteil des menschlichen Lebens und geht mit einer Vielzahl biologisch-physiologischer Veränderungen einher. Dazu zählen u. a. die abnehmende Leistungsfähigkeit des Herz-Kreislauf- und Atmungssystems, des muskuloskelettalen Systems sowie der Sinnesorgane.<sup>11</sup> Diese Veränderungen werden individuell unterschiedlich wahrgenommen. Ähnlich verhält es sich mit dem altersbedingten Nachlassen der kognitiven Leistungsfähigkeit, deren Ausmaß stark vom allgemeinen Gesundheitszustand, dem Bildungsniveau sowie der sozialen Umgebung einer Person abhängt.<sup>11,12</sup>

Typische Merkmale altersphysiologischer kognitiver Veränderungen sind eine verlangsamte Informationsverarbeitung, Einschränkungen im Arbeitsgedächtnis sowie eine abnehmende kognitive Flexibilität beziehungsweise im Allgemeinen ein Rückgang der exekutiven Funktionen.<sup>5,6,13</sup> Besonders häufig werden Defizite in der Gedächtnisleistung, vor allem dem episodischen Gedächtnis, als erste Veränderungen wahrgenommen.<sup>7</sup> Im Gegensatz dazu bleiben das semantische und das nicht-deklarative Gedächtnis weitgehend stabil.<sup>6,13</sup> Die emotionale Intelligenz sowie das Sprachverständnis und der Wortschatz bleiben ebenfalls im Alter weitestgehend erhalten.<sup>6,11,13</sup> Lediglich Wortfindungsstörungen, folglich Schwierigkeiten beim Abruf bekannter Begriffe, gelten als typische altersbedingte Erscheinung.<sup>6</sup> Im Kontext des Sprachverständnisses muss jedoch die altersphysiologische abnehmende Hörleistung berücksichtigt werden.<sup>11</sup> Die Aufmerksamkeit ist nicht einheitlich von Alterungsprozessen betroffen: Während die dauerhafte Aufmerksamkeit weitgehend stabil bleibt, nehmen vor allem die selektive und die geteilte Aufmerksamkeit im Alter deutlich ab.<sup>6</sup> Ähnlich verhält es sich im Bereich der Intelligenz: Die fluide Intelligenz nimmt bereits ab dem mittleren Erwachsenenalter kontinuierlich ab. Die kristalline Intelligenz hingegen bleibt stabil oder nimmt im Alter sogar zu.<sup>6,10,14</sup> Altersbedingte Einbußen zeigen sich zudem in der visuell-räumlichen Verarbeitung, der räumlichen Orientierung sowie der konstruktiven Praxis, während die visuelle Erkennung von Objekten, Gesten und bekannten Symbolen bis in das hohe Alter weitgehend erhalten bleibt.<sup>6</sup> Auch bei der Bewertung visuell-räumlicher Leistungen im Alter ist zu berücksichtigen, dass altersbedingte Sehbeeinträchtigungen die visuelle Informationsverarbeitung beeinflussen können und eine adäquate Sehkorrektur daher unerlässlich ist, um kognitive Einbußen korrekt von sensorischen Einschränkungen abzugrenzen.<sup>15</sup>

Neurowissenschaftliche Befunde belegen, dass kognitive Alterungsprozesse mit strukturellen und funktionellen Veränderungen im Gehirn einhergehen.<sup>13</sup> Es wird geschätzt, dass sich das gesamte Hirnvolumen jährlich um 0,2 % bis 0,5 % verringert.<sup>11</sup> Die altersbedingte Reduktion der grauen und weißen Substanz, insbesondere im präfrontalen Kortex, der u. a. für die exekutiven Funktionen sowie das Arbeitsgedächtnis von Relevanz ist, gehören gleichfalls zum normalen Alterungsprozess.<sup>6,13</sup> Dazu zählt auch die Abnahme der Neuronen- sowie Synapsenzahl und der Myelinisierung der Nervenfasern mit daraus resultierender reduzierter Effizienz der neurochemischen Signalübertragung, Reizweiterleitung und der neuronalen Plastizität.<sup>6,10,11</sup> Das Verständnis dieser altersphysiologischen Grundlagen ist entscheidend, um normale von pathologischen Veränderungen abzugrenzen.



## 2.3. Kognitive Beeinträchtigung im Alter

Viele Menschen kennen den Gang in den Supermarkt ohne Einkaufszettel und mit dem festen Vorsatz, sich an die gedanklich erstellte Einkaufsliste zu erinnern. Doch am Ende fehlen wichtige Zutaten oder längst benötigte Haushaltswaren. Das Gedächtnis scheint „wie ein Sieb“ und die geplante Liste „wie weggeblasen“. Diese kleinen Erinnerungslücken sind alltäglich und häufig harmlos, doch was geschieht, wenn aus gelegentlicher Vergesslichkeit eine kognitive Beeinträchtigung wird, die zur Belastung für den Alltag und die Lebensqualität wird?

Jeder Mensch erlebt den Alterungsprozess, doch die Art und Weise, wie gealtert wird, unterscheidet sich individuell. Während einige Menschen auch im hohen Alter geistig und körperlich fit bleiben, zeigen andere bereits in jüngeren Jahren deutliche Einschränkungen. Altern ist ein vielschichtiger, multifaktorieller Prozess, der sowohl inter- als auch intraindividuell variiert.<sup>16</sup> Eine entscheidende Rolle spielt dabei die *kognitive Reserve*, die als Schutzmechanismus für geistige Funktionen gilt und erklären kann, warum sich Menschen trotz ähnlicher neurodegenerativer Veränderungen in ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit unterscheiden.<sup>17,18</sup> Demgegenüber beschreibt der Begriff des *kognitiven Verfalls* die mit dem Alter häufig auftretenden kognitiven Veränderungen, die sich im Laufe der Zeit verstärken können.<sup>16</sup> Ein relativ neues Konzept in diesem Kontext ist *Cognitive frailty*, das 2013 definiert wurde.<sup>19</sup> Es beschreibt das gleichzeitige Vorliegen des geriatrischen Syndroms *Frailty* und einer kognitiven Beeinträchtigung, ohne dass bereits eine Demenz besteht.<sup>19</sup>

Im Folgenden werden die verschiedenen Formen kognitiver Beeinträchtigungen näher betrachtet – vom subjektiven kognitiven Rückgang über die leichte kognitive Beeinträchtigung bis hin zur Demenz - näher betrachtet.

### 2.3.1. Subjektiver kognitiver Rückgang

Eine selbst wahrgenommene Veränderung kognitiver Funktionen, die als beeinträchtigend empfunden wird<sup>20</sup>, in neuropsychologischen Tests jedoch nicht objektivierbar ist<sup>21</sup>, wird als *subjektive kognitive Beeinträchtigung* (engl. *subjective cognitive impairment*, SCI) bezeichnet. Im Jahr 2014 wurde der Begriff des *subjektiven kognitiven Rückgangs* (engl. *subjective cognitive decline*, SCD) von der internationalen Arbeitsgruppe SCD-Initiative ins Leben gerufen, um ein einheitliches Konzept für die Terminologie und Forschung der präklinischen Alzheimererkrankung zu präzisieren.<sup>22</sup> Die beiden Hauptmerkmale des SCD sind, ähnlich wie bei der SCI, das anhaltende Bestehen einer selbst erlebten Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten, ohne dass dies auf ein akutes Ereignis zurückzuführen ist, und das Vorhandensein einer normalen Leistung in standardisierten kognitiven Tests.<sup>22,23</sup> Auch wenn

die Begriffe SCI und SCD heute noch teilweise synonym verwendet werden, betont der Begriff „Rückgang“ den zeitlichen Verlauf, während eine „Beeinträchtigung“ lebenslang bestanden haben kann.<sup>22</sup> Im Folgenden wird daher ausschließlich der Begriff SCD verwendet.

Mögliche Ursachen für einen SCD können in strukturellen und funktionellen Veränderungen im Rahmen einer subklinischen Depression sowie in der frühen Neurodegeneration im Rahmen einer Alzheimer-Demenz (AD) liegen. Die neuronalen Korrelate des SCD sind bislang jedoch noch nicht vollständig erforscht.<sup>24</sup>

Studien zeigen, dass 50 % bis 80 % der über 70-Jährigen von einem SCD betroffen sind.<sup>23</sup> Dieser hohe Anteil an Betroffenen sowie Hinweise darauf, dass Personen mit einem SCD ein erhöhtes Risiko für weitere schwerwiegende kognitive Beeinträchtigungen bis hin zur Entwicklung einer Demenz haben können<sup>22,24,25</sup>, unterstreichen die klinische Relevanz. Ebenso geht ein SCD in vielen Fällen mit einer reduzierten HRQoL einher, die von depressiven Symptomen und funktionellen Beeinträchtigungen gekennzeichnet ist, was für die Betroffenen ein ernstzunehmendes Problem darstellt.<sup>26</sup>

### **2.3.2. Leichte kognitive Beeinträchtigung**

Der zuvor beschriebene Zustand des SCD kann in eine *leichte kognitive Beeinträchtigung* (engl. *mild cognitive impairment*, MCI) übergehen, die ebenso als Prodromalstadium einer AD betrachtet wird.<sup>25</sup> Per Definition liegt bei einer MCI eine objektivierbare kognitive Beeinträchtigung vor, wobei die Alltagsfunktionen weitgehend intakt sind und die Selbstständigkeit nicht eingeschränkt ist.<sup>27-30</sup>

Im Rahmen dieser kognitiven Veränderungen können insbesondere Gedächtnis- und Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit, Sprache sowie die visuell räumliche Wahrnehmung betroffen sein.<sup>31</sup> Die Klassifizierung zwischen amnestischer und nichtamnestischer MCI erlaubt eine Definition der Art des betroffenen kognitiven Bereichs. Die amnestische MCI ist durch das Überwiegen der Gedächtnisstörung gekennzeichnet, während bei der nichtamnestischen MCI die Gedächtnisleistung intakt ist und andere der bereits genannten Domänen betroffen sind.<sup>30,32</sup> Zu den nicht beeinflussbaren Risikofaktoren für die Entwicklung einer MCI zählen fortschreitendes Alter, männliches Geschlecht sowie genetische Faktoren wie das Vorhandensein des Apolipoprotein-E-Allels.<sup>30</sup>

Die kognitive Beeinträchtigung kann sich zu einer manifesten AD entwickeln, jedoch ist ebenfalls eine Besserung bis hin zu einer vollständigen Remission möglich.<sup>7,32</sup> Demgegenüber

durchlaufen jedoch alle AD-Patienten laut Westerberg et al.<sup>33</sup> ein MCI-ähnliches Stadium bis zum Vollbild der Erkrankung. Schätzungen zufolge entwickelt sich in etwa 10 % aller MCI-Fälle schleichend eine manifeste AD.<sup>34</sup> Das Risiko für diesen Übergang innerhalb von drei Jahren wird mit etwa 33 % angegeben.<sup>32</sup>

### **2.3.3. Demenz**

Die Demenz wird als Syndrom definiert, das „[...] auf eine meist chronische Erkrankung des Gehirns zurückzuführen ist und durch eine fortschreitende, globale Verschlechterung des Intellekts einschließlich des Gedächtnisses, des Lernens, der Orientierung, der Sprache, des Verständnisses und des Urteilsvermögens gekennzeichnet ist“<sup>35</sup>, wobei das Bewusstsein nicht beeinträchtigt ist.<sup>36</sup> Diese kognitiven Defizite führen durch die Beeinträchtigung der Alltagsfunktionen zu einem Autonomieverlust.

Weltweit sind etwa 55 Millionen Menschen von Demenzerkrankungen betroffen und bis zum Jahr 2050 wird ein Anstieg auf bis zu 139 Millionen Menschen geschätzt.<sup>37</sup> Dies kann durch die steigende Lebenszeitprävalenz mit zunehmendem Alter begründet werden.<sup>38</sup> In Deutschland leben etwa 1,8 Millionen Menschen mit einer Demenzerkrankung, wovon Frauen häufiger betroffen sind als Männer<sup>39</sup>, was auf die durchschnittlich höhere Lebenserwartung des weiblichen Geschlechts zurückgeführt werden kann.

Es wird zwischen primären und sekundären Demenzsyndromen unterschieden, wobei die neurodegenerativ bedingte AD mit 60 % bis 80 % die häufigste primäre Demenzform darstellt.<sup>28</sup> Sekundäre Demenzsyndrome lassen sich in strukturelle, metabolische bzw. toxische sowie entzündliche bzw. infektiöse Auslöser unterteilen, deren Abklärung und Behandlung aufgrund ihrer potenziellen Reversibilität im Vordergrund steht.<sup>40</sup> Abbildung 2 gibt einen allgemeinen Überblick über die Klassifikation der Demenzformen. Da eine ausführliche Thematisierung aller Demenzformen den Rahmen dieser Arbeit überschreiten würde, wird im Folgenden auf die AD als häufigste primäre Demenzform Bezug genommen.

Demenzielle Veränderungen sind nicht im Kontext des normalen Alterungsprozesses zu werten.<sup>28</sup> Neben kognitiven Symptomen, wie den bereits in der Definition genannten Gedächtnisstörungen, kommt es ebenso zu verhaltensbezogenen und psychologischen Symptomen der Demenz<sup>41</sup>, zu denen u. a. Depressivität, Schlafstörungen sowie Persönlichkeitsveränderungen gehören.<sup>42</sup>

Abbildung 2: Klassifikation der Demenzformen (eigene Darstellung nach <sup>38,40)</sup>

Klassifikation der Demenzformen		
Primäre Demenzformen		Sekundäre Demenzformen
<b>Neurodegenerativ</b>	<b>Vaskulär</b>	Depression
Alzheimer-Demenz	Multi-Infarkt-Demenz	Endokrine Erkrankungen
Lewy-Body-Demenz	Morbus Binswanger	Infektionen
Frontotemporale Demenz	Gemischte Demenzen	Suchterkrankungen
Demenz bei primärem		Mangelernährung
Parkinson-Syndrom		Traumatische Hirnschäden
		Tumorerkrankungen

Pathophysiologisch ist die AD grob zusammengefasst durch die Anhäufung des endogenen Beta-Amyloid-Peptids und der Bildung von Amyloid-Plaques im Extrazellularraum der grauen Substanz gekennzeichnet.<sup>43</sup> Die dadurch resultierende Schädigung von Neuronen erfolgt zunächst in den gedächtnisrelevanten Strukturen im medialen Temporallappen und breitet sich im Verlauf über das gesamte Gehirn aus. Bei der Diagnose einer Demenz sollen die zuvor genannten Amyloid-Aggregate bereits ca. 20 bis 25 Jahre bestehen, was die Relevanz der Früherkennung hervorhebt.<sup>43,44</sup> Bereits das präklinische Stadium der AD ist gegenwärtig ein bedeutender Forschungsschwerpunkt, da ein frühes Intervenieren den vermeintlich größten therapeutischen Erfolg verspricht.<sup>44</sup> Insgesamt wird in der Früherkennung der AD zwischen Biomarkern für die Amyloid- und Tau-Pathologie sowie für die Neurodegeneration unterschieden<sup>32</sup>, deren Anwendung jedoch bisher in der S3-Leitlinie nicht empfohlen wird.<sup>28</sup>

Neben der neuropsychologischen Diagnostik kommen ergänzend bildgebende Verfahren sowie Blut- und Liquoruntersuchungen zum Einsatz.

Die Magnetresonanztomographie ermöglicht die Beurteilung einer möglichen hippokampalen Atrophie, die für die AD charakteristisch ist.<sup>43,45</sup> Sofern mittels der bildgebenden Verfahren ein Anlass für eine weiterführende Diagnostik ersichtlich wird, kann zur Detektion einer Amyloid-Plaque-Pathologie eine Amyloid-Positronen-Emissions-Tomographie eingesetzt werden.<sup>28,46</sup> Diese erlaubt einen In-vivo-Nachweis von Amyloid-Ablagerungen und weist einen hohen negativen Vorhersagewert für die AD auf.<sup>46</sup> Funktionelle Veränderungen lassen sich mittels Fluordesoxyglukose [<sup>18</sup>F]-Positronen-Emissions-Tomographie darstellen.<sup>28,47</sup> Ein für die AD typischer Befund ist ein erniedrigter Glukosemetabolismus im temporo-parietalen und frontalen Kortex, im posterioren Cingulum und im Precuneus.<sup>47</sup> Die Liquoranalyse mittels Lumbalpunktion ermöglicht die Bestimmung zentraler Biomarker, darunter A $\beta$ 42, das A $\beta$ 42/40-Verhältnis sowie Gesamt- und phosphoryliertes (p-)Tau.<sup>43</sup> Blutbasierte Biomarker

sowie eine genetische Diagnostik durch die Bestimmung des Apolipoprotein-E-Genotyps werden derzeit nicht zur routinemäßigen Diagnostik empfohlen.<sup>28</sup>

Eine kausale Alzheimer-Therapie besteht in Deutschland nicht, sodass sich die Therapie zum aktuellen Zeitpunkt auf einen rein symptomatischen Ansatz beschränkt.<sup>28</sup> Neben psychosozialen Behandlungsmöglichkeiten, wie kognitivem Training, kognitiver Stimulation sowie körperlichem Training, kommen im Rahmen der medikamentösen Therapie die Acetylcholinesterase -Hemmer Donepezil, Galantamin, sowie Rivastigmin bei leichter bis mittelschwerer AD mit starkem Empfehlungsgrad zum Einsatz.<sup>28</sup> Der nicht-kompetitive N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptorantagonist Memantin ist für die symptomatische Therapie der mittelschweren bis schweren AD zugelassen.<sup>28</sup> Eine Kombinationstherapie aus beiden Wirkstoffgruppen wird nicht empfohlen.<sup>28</sup> Ebenso kann keine Empfehlung für den präventiven Einsatz der zuvor genannten pharmakologischen Präparate ausgesprochen werden.<sup>48</sup> Während die medikamentöse Therapie mit dem Ziel einer Besserung der Kognition sowie den Fähigkeiten zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten zum Einsatz kommt, dient die psychosoziale, nicht-medikamentöse Therapie u. a. der Verbesserung der Lebensqualität sowie der Erhaltung von Alltagskompetenzen.<sup>28</sup> Darüber hinaus gewinnen nicht-invasive und invasive Hirnstimulationsverfahren, wie die transkranielle Magnetstimulation, die elektrische Stimulation und die tiefe Hirnstimulation, mit dem Ziel der Modulation neuronaler Aktivität und der Verbesserung kognitiv-mnestischer Funktionen, zunehmend an Bedeutung.<sup>49</sup>

Eine begrenzte Verzögerung des Krankheitsverlaufs durch die symptomatische Therapie erscheint möglich, ein Rückgang oder gar eine Heilung jedoch nicht, was den Stellenwert der Prävention von Demenzen hervorhebt.<sup>43</sup> Ein höheres Lebensalter sowie das Geschlecht und genetische Faktoren, wie einzelne Genmutationen, stellen nicht beeinflussbare Risikofaktoren für die Entwicklung einer Demenz dar.<sup>35,50</sup> Demgegenüber haben sich in den letzten Jahren zahlreiche modifizierbare Risikofaktoren herauskristallisiert, deren Berücksichtigung durch individuelle oder gesellschaftliche Maßnahmen zunehmend an Bedeutung für die Prävention demenzieller Erkrankungen gewinnt. Schätzungen zufolge bedingen diese modifizierbaren Lebensstilfaktoren ca. 20 % bis 30 % des bevölkerungsbezogenen Demenzrisikos.<sup>43</sup> Insbesondere in Deutschland spielen die Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Hörminderung, Depression, Nikotinabusus sowie Adipositas und deren optimale Behandlung eine bedeutende Rolle.<sup>39</sup> Daneben sind ein niedriges Bildungsniveau, soziale Isolation, Bewegungsmangel, Diabetes mellitus, übermäßiger Alkoholkonsum, Stress, Luftverschmutzung sowie ein vorausgegangenes Schädel-Hirn-Trauma zu nennen.<sup>51,52</sup> Zudem werden ein Sehkraftverlust sowie ein hoher Cholesterinspiegel laut neuen Erkenntnissen als potenziell veränderbare

Risikofaktoren für eine Demenz genannt.<sup>53</sup> Bei einer Beratung zur Demenzprävention soll die Berücksichtigung dieser potenziell modifizierbaren Risikofaktoren erfolgen.<sup>28</sup>

Etwa 25 % der globalen Krankheitslast resultiert aus dem Auftreten von Erkrankungen bei Personen im Alter von 60 Jahren und älter.<sup>54</sup> In diesem Kontext sind insbesondere demenzielle Erkrankungen zu nennen, da nicht das Sterberisiko für die Kosten ausschlaggebend ist, sondern vielmehr die chronische Belastung, die sowohl psychisch als auch physisch zu veranschlagen ist.<sup>54</sup> Die gesamtwirtschaftliche Belastung durch Demenzerkrankungen summiert sich aus den direkten Kosten, die von der Kranken- sowie Pflegekasse oder den Betroffenen selbst getragen werden, und den indirekten Kosten, die für die Angehörigen beispielsweise durch einen hohen pflegerischen Zeitaufwand oder für die Gesellschaft insgesamt durch u. a. Verluste am Arbeitsmarkt anfallen.<sup>55</sup> Schätzungsweise beliefen sich die Kosten der Demenzerkrankung in Deutschland im Jahr 2016 auf insgesamt etwa 107 Milliarden (Mrd.) Euro, wovon etwa 34 Mrd. Euro die direkten und etwa 73 Mrd. Euro die indirekten Kosten ausmachten.<sup>38</sup> Hochrechnungen sagen einen Anstieg der direkten Kosten auf voraussichtlich 90 Mrd. Euro und der indirekten Kosten auf 195 Mrd. Euro voraus.<sup>38</sup> Damit zählen Demenzerkrankungen zu den teuersten (Alters-) Krankheiten.<sup>38</sup> In diesem Zusammenhang sind zudem die Kosten der Diagnostik zu berücksichtigen. Auch wenn eine frühzeitige Diagnosestellung mit zusätzlichen direkten Kosten verbunden ist, zeigen Analysen deutscher Gedächtnisambulanzen, dass diese Investitionen langfristig zu einer Entlastung des Gesundheitssystems beitragen können, da sie den Verlauf demenzieller Erkrankungen positiv beeinflussen können.<sup>56</sup>

Eine Demenzerkrankung ist nicht einzig für die Betroffenen selbst mit einem erheblichen Verlust an Selbstständigkeit und Lebensqualität verbunden, sondern stellt zugleich für die Angehörigen eine hohe physische, psychische und finanzielle Belastung dar. Die Pflege und Betreuung erfordern oft einen hohen Zeitaufwand, der mit beruflichen und sozialen Einschränkungen einhergehen kann. Gleichzeitig sind die gesamtgesellschaftlichen Kosten von Demenzerkrankungen nicht zu vernachlässigen. Angesichts der steigenden Prävalenz gewinnen präventive Maßnahmen somit zunehmend an Bedeutung.

#### **2.4. „Superagers“: Wenn Altern nicht mit kognitivem Abbau einhergeht**

Ob ein langes Leben als Segen oder als Last empfunden wird, hängt maßgeblich davon ab, inwieweit die steigende Lebenserwartung mit einer langen Phase geistiger und körperlicher Gesundheit und der damit verbundenen Lebensqualität einhergeht. Angesichts der

demografischen Alterung und der Zunahme kognitiver Beeinträchtigungen (siehe 2.2.) rückt eine Gruppe älterer Menschen, die ihre geistige Leistungsfähigkeit auf einem außergewöhnlich hohen Niveau erhalten, zunehmend in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses.

Der Terminus „Superagers“ beschreibt Menschen über 80 Jahre, deren kognitive Fähigkeiten denen von Menschen mittleren Alters entsprechen oder sogar darüber liegen.<sup>57</sup> Die genauen Ursachen für diese außergewöhnliche Gedächtnisleistung sind noch nicht vollständig geklärt, scheinen aber multifaktoriell bedingt zu sein.

Ein zentraler Aspekt ist der Erhalt kognitiver Funktionen, der als wesentliche Voraussetzung für ein gesundes Altern und den Erhalt der Selbstständigkeit im hohen Alter gilt.<sup>58</sup> Neben einer gesunden Ernährung und regelmäßiger körperlicher Aktivität scheinen insbesondere eine aktive soziale Teilhabe, Stressresilienz und eine optimistische Lebenseinstellung eine entscheidende Rolle zu spielen.<sup>57</sup>

Bildgebende Untersuchungen zeigen zudem, dass Superagers im Vergleich zu Gleichaltrigen eine geringere neuronale Atrophie, insbesondere im anterioren cingulären Kortex, aufweisen.<sup>57</sup> Darüber hinaus wurde bei dieser Gruppe eine größere kortikale Dicke sowie ein größeres Volumen des Hippocampus festgestellt.<sup>57,59</sup> Auch eine erhöhte neuronale Widerstandsfähigkeit gegenüber der Bildung von Amyloid-Plaques und der Tau-Pathologie als mögliche Erklärung für die überdurchschnittliche Gedächtnisleistung von Superagers gegenüber gleichaltrigen, physiologisch alternden Personen wird diskutiert.<sup>60</sup>

Die Vielfalt kognitiver Entwicklungen im Alter – von geistiger Höchstleistung bis zu fortschreitendem Abbau – zeigt, dass Altern kein einheitlicher Prozess ist. Die entscheidende Frage lautet, welche Faktoren diesen Verlauf beeinflussen und inwieweit gezielte Maßnahmen zum Erhalt kognitiver Funktionen beitragen können. Im Folgenden werden daher Strategien beleuchtet, die dazu beitragen können, die Gedächtnisleistung im Alter zu erhalten und das Risiko kognitiver Beeinträchtigungen zu reduzieren.

## **2.5. Lebensstilbasierte Interventionen zur Prävention kognitiven Abbaus**

Die präventive Förderung der geistigen Gesundheit im Alter gewinnt zunehmend an Bedeutung. Insbesondere nicht-pharmakologische Multikomponenten-Interventionen (MNPI), die sich aus kognitiven Interventionen, körperlichem Training und sozialer Teilhabe zusammensetzen können, zielen darauf ab, den kognitiven Abbau und das Risiko für neurodegenerative Erkrankungen wie AD durch gezielte Lebensstiländerungen zu minimieren.<sup>61</sup> Neben der optimalen Einstellung chronischer Erkrankungen, wie arterieller

Hypertonie und Diabetes mellitus, rücken zunehmend Lebensstilfaktoren, wie kognitive und körperliche Aktivität, Ernährung, Schlaf und soziale Teilhabe, in den Fokus präventiver Maßnahmen gegen den kognitiven Abbau.<sup>28,40,62</sup> Dabei zeigt sich, dass die Kombination dieser Ansätze häufig zu einem Synergieeffekt führt, bei dem sich die positiven Effekte der einzelnen Komponenten gegenseitig verstärken. Doch es stellt sich an dieser Stelle die Frage, wie ein gesunder Lebensstil hinsichtlich der Prävention kognitiven Abbaus aussehen kann. Im Folgenden wird auf einige der zuvor genannten Komponenten näher eingegangen.

### **2.5.1. Ernährung**

Eine ausgewogene und gesunde Ernährung ist essenziell für das allgemeine Wohlbefinden und spielt eine zentrale Rolle bei der Vorbeugung und Behandlung zahlreicher Erkrankungen wie arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus. Darüber hinaus können die geistige Leistungsfähigkeit und neurodegenerative Prozesse in Hinblick auf den Erhalt kognitiver Funktionen durch die Ernährung beeinflusst werden.

Die World Health Organization (WHO)<sup>63</sup> empfiehlt Erwachsenen, täglich mindestens 400 Gramm bzw. fünf Portionen Obst und Gemüse sowie Hülsenfrüchte, Nüsse und Vollkornprodukte zu verzehren. Der Anteil freien Zuckers sollte idealerweise weniger als 5 % der Gesamtenergiezufuhr betragen, während Fette auf unter 30% begrenzt werden sollten – mit einer klaren Empfehlung für ungesättigte Fettsäuren gegenüber gesättigten und Transfetten. Zudem sollte die tägliche Salzaufnahme fünf Gramm (etwa ein Teelöffel) nicht überschreiten. Diese Ernährungsempfehlungen werden im Hinblick auf die Prävention kognitiven Verfalls und Demenz mit starkem Empfehlungsgrad und moderater Evidenz unterstützt.<sup>40</sup> Ebenso wird der Verzicht auf Nikotin- und übermäßigen Alkoholkonsum als präventive Maßnahme empfohlen.<sup>40</sup>

Da kein einzelnes Lebensmittel allein für Gesundheit und Langlebigkeit verantwortlich ist<sup>64</sup>, rücken ganzheitliche Ernährungsmuster mit positiven synergetischen Effekten<sup>65</sup> in den Fokus der Wissenschaft. Die mediterrane Diät zeichnet sich durch einen hohen Verzehr von Obst, Gemüse, Vollkornprodukten, Hülsenfrüchten, Fisch und ungesättigten Fettsäuren wie Olivenöl aus.<sup>66</sup> Aufgrund ihrer entzündungshemmenden und antioxidativen Eigenschaften, die das neuronale Netzwerk schützen können, steht sie in einem positiven Zusammenhang mit der Gedächtnisleistung<sup>65-68</sup> und wird im Kontext der Kognitionserhaltung ausdrücklich von der WHO empfohlen.<sup>40</sup> Die sogenannte DASH- (Dietary Approaches to Stop Hypertension-)Diät wurde ursprünglich zur Blutdruckbehandlung entwickelt und legt im Kontext der Gefäßgesundheit den Fokus auf eine Reduktion von Salz und gesättigten Fettsäuren sowie



den erhöhten Konsum von Kalium, Kalzium und Magnesium.<sup>66</sup> Eine Kombination aus beiden Ernährungsweisen bildet die MIND- (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay-)Diät, die zur Unterstützung der Gehirngesundheit entwickelt wurde und den Verzehr von pflanzlichen Lebensmitteln, insbesondere Beeren und grünem Blattgemüse, betont.<sup>66</sup> Vor allem Carotinoiden, die ebenfalls in grünem Blattgemüse enthalten sind, wird eine ausgeprägte antioxidative Wirkung zugesprochen, die durch die Kontrolle von oxidativem Stress mit kognitiver und körperlicher Leistungsfähigkeit in Verbindung gebracht werden kann.<sup>69,70</sup> Allen drei Ernährungsformen gemein sind zentrale Prinzipien wie ein hoher Gemüseverzehr, eine gute Fettqualität durch (mehrfach) ungesättigte Fettsäuren sowie ein geringerer Salz- und Zuckerkonsum – Faktoren, die mit einem reduzierten Demenzrisiko assoziiert sind.<sup>65</sup> Eine regionale Komponente der Ernährung ist nach neueren Erkenntnissen ebenso nicht zu vernachlässigen, da auch genetisch bedingte Unterschiede in der Metabolisierung und Bioverfügbarkeit bestimmter Nährstoffe einen Einfluss auf den kognitiven Abbau zu haben scheinen.<sup>71</sup>

Darüber hinaus wird ein erhöhter Plasmaspiegel der Aminosäure Homocystein aufgrund ihrer neurotoxischen und gefäßschädigenden Effekte mit einem erhöhten Risiko für kognitiven Abbau und Demenz in Verbindung gebracht. Da der Homocystein-Stoffwechsel maßgeblich von den B-Vitaminen (Folsäure, B12 und B6) abhängt, kann eine gezielte Optimierung durch regelmäßige laborchemische Kontrollen insbesondere für Vegetarier und Personen mit Resorptionsstörungen sinnvoll sein.<sup>72</sup>

### **2.5.2. Sportliche Aktivität**

Regelmäßige körperliche Aktivität ist mit einer verbesserten Lebensqualität sowie einer besseren körperlichen und geistigen Gesundheit assoziiert.<sup>40,73</sup> Insbesondere im Kontext der Prävention kognitiven Abbaus rücken sportliche Betätigung und deren positive Auswirkungen auf das Gehirn zunehmend in den Fokus.<sup>74</sup> Die WHO empfiehlt Erwachsenen mindestens 150 Minuten moderater oder 75 Minuten intensiver aerober körperlicher Aktivität pro Woche, um die allgemeine Gesundheit zu fördern und das Risiko chronischer Erkrankungen zu senken.<sup>75</sup>

Aerobe Bewegung, insbesondere Ausdauertraining, zeigt im Vergleich zu anaeroben Aktivitäten einen stärkeren präventiven Effekt auf die Gedächtnisleistung. Beim Ausdauertraining sind große Muskelgruppen über längere Zeiträume aktiv, was zu einer Erhöhung der Herzfrequenz führt.<sup>76</sup> Zu den typischen Formen zählen Schwimmen, Radfahren und Joggen. Ein zentraler Mechanismus ist die Erhöhung des zerebralen Blutflusses, wodurch die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung des Gehirns, vor allem in den für das Gedächtnis

relevanten Strukturen wie dem Hippocampus, verbessert wird.<sup>76,77</sup> Zusätzlich führt aerobes Training zu einer erhöhten Ausschüttung neurotropher Faktoren wie des Brain-Derived Neurotrophic Factor, der Neurogenese, Synapsenbildung und neuronale Plastizität unterstützt.<sup>76,78,79</sup> Zudem reduziert regelmäßige aerobe Aktivität oxidativen Stress und inflammatorische Prozesse.<sup>62,76</sup> Strukturell ist aerobes Training mit einer Vergrößerung des Hippocampusvolumens sowie einer Verlangsamung des altersbedingten Abbaus der grauen Substanz assoziiert.<sup>76,77,80</sup>

Während anaerobes Training insbesondere muskuläre Stabilität, Balance und Mobilität fördert, zeigen Studien, dass aerobes Training durch seine positiven vaskulären und neuronalen Effekte eine bedeutendere Rolle in der Prävention kognitiven Abbaus spielen könnte.<sup>76,79,81</sup>

Sportliche Betätigung wirkt sich somit nicht nur positiv auf kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Übergewicht, Bluthochdruck und Diabetes mellitus aus<sup>50,76</sup>, sondern ebenso auf die kognitive Leistungsfähigkeit.<sup>82</sup> Trotz einer moderaten Evidenzlage wird körperliche Aktivität für kognitiv gesunde Erwachsene als präventive Maßnahme gegen kognitiven Abbau stark empfohlen.<sup>40</sup>

### **2.5.3. Soziale Teilhabe**

Die WHO definiert Gesundheit als einen „Zustand vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens und nicht nur das Fehlen von Krankheit oder Gebrechen“<sup>83</sup>. Neben der Abwesenheit von Krankheit stehen somit auch soziale und psychische Aspekte im Mittelpunkt, die für das Wohlbefinden von grundlegender Bedeutung sind. Soziale Teilhabe gilt als präventiver Faktor gegen kognitiven Abbau<sup>84</sup> und trägt wesentlich zu Gesundheit und Wohlbefinden bei.<sup>40,85</sup> Umgekehrt stellen soziale Isolation und Einsamkeit nicht nur eine erhebliche Belastung für die psychische Gesundheit dar, sondern gelten gleichzeitig als unabhängige Risikofaktoren für kognitive Beeinträchtigungen bis hin zur Demenz.<sup>16,50,52</sup>

Soziale Interaktion kann sich zudem positiv auf andere präventive Lebensstilfaktoren, wie körperliche Aktivität, auswirken. So zeigen Studien, dass Gruppenaktivitäten mit höheren kognitiven Trainingsgewinnen assoziiert sind, was u. a. auf eine erhöhte Motivation zurückgeführt werden kann.<sup>79</sup> Ebenso wurde ein positiver Zusammenhang zwischen einer längeren Teilhabe am Arbeits- und Sozialleben und besseren kognitiven Funktionen im Vergleich zu einem weniger aktiven Lebensstil beobachtet.<sup>62</sup>

Obwohl die Evidenz für eine direkte Risikominimierung kognitiven Abbaus durch soziale Teilhabe noch begrenzt ist<sup>40</sup>, gibt es dennoch deutliche Hinweise darauf, dass Maßnahmen

zur Verhinderung sozialer Isolation für die Förderung der kognitiven Gesundheit wesentlich sind.<sup>86</sup>

#### **2.5.4. Schlaf**

Regelmäßiger und erholsamer Schlaf ist für den Menschen zum Überleben notwendig und erfüllt zahlreiche Funktionen, die gegenwärtig aufgrund ihrer Komplexität wissenschaftlich noch nicht vollständig erforscht sind. Bewiesen ist, dass die Festigung von Gedächtnisinhalten, auch als Konsolidierung bekannt, insbesondere während des Schlafs stattfindet.<sup>87</sup> Speziell das prozedurale und perzeptuelle Lernen scheinen am stärksten vom Schlafeffekt zu profitieren.<sup>77</sup> Ebenfalls findet während des Schlafs die Reinigung des Nervensystems von Abfallprodukten und toxischen Substanzen statt.<sup>62</sup>

Die optimale Schlafdauer variiert innerhalb unterschiedlicher Altersgruppen; generell ist eine durchschnittliche Schlafdauer von sieben Stunden im Kontext kognitiver Funktionen jedoch als ideal zu betrachten.<sup>88</sup> Nickerchen am Tag, allgemein bekannt als „Powernap“, scheinen sich ebenfalls positiv auf die Gedächtnisleistung auszuwirken<sup>77</sup>, insbesondere wenn sie nicht länger als 60 Minuten anhalten.<sup>88</sup> Eine kontinuierliche Schlafphase sowie zügiges Einschlafen werden mit besserer kognitiver Leistung in Zusammenhang gebracht, wohingegen nächtliche motorische Unruhe einen negativen Effekt zeigt.<sup>89</sup> Bei allen Empfehlungen zum Schlaf bezüglich des Gedächtniserhalts muss berücksichtigt werden, dass persönliche Aspekte wie beispielsweise das Geschlecht, die psychische Verfassung oder der hormonelle Status einen nicht zu vernachlässigen Einfluss auf die Interaktion zwischen Schlaf und Gedächtnis haben.<sup>77</sup>

Da Schlafstörungen nicht nur als Symptom demenzieller Erkrankungen zu werten sind, sondern zugleich als Risikofaktoren zur Entstehung solcher nachgewiesen sind<sup>90</sup>, erlangt die Diagnostik und Therapie von Schlafstörungen eine zunehmende Bedeutung im Rahmen der Prävention von Gedächtnisstörungen im Alter.

#### **2.5.5. Kognitives Training**

Die Evidenzlage zur Wirksamkeit kognitiven Trainings zur Reduktion des Demenzrisikos wird von der WHO derzeit noch als begrenzt eingeschätzt.<sup>40</sup> Trotz eingeschränkter Empfehlung kann kognitives Training als unterstützende Maßnahme sowohl für Personen mit normaler kognitiver Funktion als auch für Menschen mit MCI in Betracht gezogen werden.<sup>40,62,91</sup>

Die kognitive Stimulationstherapie (CST) verfolgt das Ziel, eine allgemeine Anregung der geistigen und sozialen Funktionen zu schaffen, was insbesondere durch soziale, kreative und alltagsnahe Gruppenaktivitäten gefördert werden soll.<sup>41</sup> Der ganzheitliche Ansatz kombiniert kognitive Aktivierung mit sozialer Interaktion und soll neben kognitiven Fähigkeiten ebenso psychosoziale Faktoren wie Lebensqualität und Stimmung positiv beeinflussen.<sup>92</sup> Im Rahmen der CST scheint sich die funktionelle Konnektivität sowie die neuronale Erregbarkeit und die cerebrale (aktivitätsabhängige) Plastizität zu verbessern.<sup>41</sup> Obwohl die zugrunde liegenden neurobiologischen Mechanismen bislang nicht abschließend geklärt sind, scheinen insbesondere Interventionen mit Frequenzen von zwei oder mehr Gruppensitzungen in der Woche größere Effekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit zu erzielen.<sup>92</sup>

Kognitives Training (CT) verfolgt das Ziel, spezifische kognitive Fähigkeiten durch wiederholte, strukturierte Übungen in ausgewählten Domänen gezielt zu stärken.<sup>93</sup> Auch CT wird mit der Stimulation neuroplastischer Prozesse in Verbindung gebracht, wodurch sich das Gehirn besser an veränderte Bedingungen anpassen, neue Fähigkeiten erlernen und kognitive Funktionen optimieren kann.<sup>93,94</sup> Neben den unmittelbaren Trainingseffekten auf die geübten Aufgaben kann CT Transfereffekte auf nicht trainierte Bereiche bewirken. Dabei wird zwischen nahem Transfer, folglich der Übertragung auf ähnliche Aufgaben oder Prozesse, und dem weiten Transfer unterschieden, bei dem eine Übertragung auf komplexere, andersartige kognitive Anforderungen erfolgt.<sup>10,95</sup> Die bisherige Evidenz legt nahe, dass Transfereffekte möglich sind<sup>95</sup>, aber insbesondere Ferntransfereffekte eher begrenzt ausfallen<sup>96</sup> und mit zunehmendem Alter an Wirksamkeit verlieren.<sup>10</sup>

Vielversprechend erscheinen sogenannte Multikomponenten-Interventionen, bei denen CT mit weiteren gesundheitsfördernden Maßnahmen, wie körperlicher Aktivität, sozialer Teilhabe oder Ernährungsberatung, kombiniert wird. Hier konnten bereits positive Auswirkungen auf die kognitive Leistung älterer Menschen beobachtet werden.<sup>93,97</sup> Derzeit laufende, groß angelegte internationale Studien untersuchen, inwieweit diese Interventionen langfristig zum Erhalt kognitiver Ressourcen beitragen.<sup>98,99</sup>

Aktuelle Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass regelmäßige kognitive Aktivierung grundsätzlich das Potenzial besitzt, kognitive Ressourcen zu erhalten und altersbedingtem Abbau entgegenzuwirken.<sup>96,97,100-103</sup> Vor diesem Hintergrund rückt die Primärprävention kognitiver Einbußen zunehmend in den Fokus des öffentlichen Gesundheitswesens und unterstreicht die Relevanz weiterer Forschung zur Identifikation wirksamer und zugänglicher Präventionsstrategien im Hinblick auf eine mögliche Demenzvermeidung.<sup>98,99</sup>

## 2.6. Kurze Vorstellung des Trainingsprogramms des BVGT

Die 1987 erfolgte Gründung des gemeinnützigen Verbandes Bundesverband Gedächtnistraining e.V. (BVGT) durch die Wiener Ärztin und Gerontologin Franziska Stengel (1904-1997) verfolgte das Ziel, mithilfe geistigen Trainings dem körperlichen und geistigen Abbau im Alter entgegenzusteuern.<sup>104</sup> Das ins Leben gerufene und sich stetig fortentwickelnde ganzheitliche Gedächtnistraining (GGT) bindet alle Sinne sowie beide Gehirnhälften ein und adressiert in angepasster Form u. a. die Zielgruppen Kinder, Berufstätige, Senioren sowie Betagte mit bereits bestehenden demenziellen Veränderungen.<sup>105</sup>

Das Trainingsprogramm des BVGT<sup>106</sup> konzentriert sich auf die Schulung von Fähigkeiten, wie Strukturieren, Konzentrieren, Wahrnehmen, Erkennen von Zusammenhängen sowie Formulieren und Wortfindung. Das Programm berücksichtigt zudem Merkfähigkeit, logisches Denken, Denkflexibilität, Fantasie und Kreativität, Urteilsvermögen und assoziatives Denken. Zur Förderung der sozialen Interaktion laufen die Trainingseinheiten allzeit als Gruppentraining in fast allen deutschen Bundesländern ab. Seit 2011 besteht eine Zertifizierung nach LQW (Lernerorientierte Qualitätstestierung in der Weiterbildung).<sup>104</sup>

Im Folgenden werden die insgesamt acht verwendeten Aufgaben des Trainingsprogramms kurz vorgestellt:

Übung zur Denkflexibilität: Die Teilnehmenden hatten eine Minute und 30 Sekunden Zeit, um ein in Spiegelschrift gedrucktes Wort einem Bild zuzuordnen und ein Substantiv zu bilden (*thinking flexibility*, 8 Punkte).

Übung zur Konzentration: Innerhalb von zwei Minuten sollten alle Buchstaben innerhalb eines Kästchens, die mehr als einmal vorkommen, gefunden werden, um aus diesen überzähligen Buchstaben ein Lösungswort zu bilden (*concentration*, 11 Punkte).

Übung zur Merkfähigkeit: Die Teilnehmenden hatten einen Zeitrahmen von zwei Minuten, um einen Stadtplan zu betrachten und sich so viele Objekte wie möglich einzuprägen. Im Anschluss sollten innerhalb einer Minute alle Objekte des Stadtplans auf einer separaten Liste angekreuzt werden, an die sie sich die Teilnehmenden noch erinnern konnten (*learning*, 10 Punkte).

Übung zum Arbeitsgedächtnis: Den Teilnehmenden wurden fünf Rechenaufgaben zur Addition und Subtraktion diktiert, die sie im Kopf durch Umkehrung der Rechenzeichen lösen mussten (zum Beispiel  $1+2-3=? > 1-2+3=2$ ) (*working memory*, 10 Punkte).

Übung zur Wahrnehmung: Innerhalb einer Minute sollte ein vorgegebenes Wort so häufig wie möglich in einer Figur unterstrichen werden, die aus vielen Wörtern bestand. So war

beispielsweise der Umriss einer Biene gegeben, in der „BIENE“ stand und das Wort „BEINE“ unterstrichen werden sollte (*perception*, 10 Punkte).

Übung zum Logischen Denken: Die Teilnehmenden erhielten eine Minute Zeit, einen Zusammenhang zwischen verschiedenen Begriffen herzustellen (zum Beispiel: „Kurz passt zu lang wie klein zu ...?“) (*logical reasoning*, 10 Punkte).

Übung zur Fantasie und Kreativität: Die Teilnehmenden hatten zwei Minuten Zeit, aus den Anfangsbuchstaben von zehn Autokennzeichen Sätze zu bilden, die grammatikalisch korrekt und vollständig waren (*imagination*, 10 Punkte).

Übung zur Strukturierungsfähigkeit: Die Teilnehmenden haben ein Blatt mit einem leeren Regal erhalten, in das sie innerhalb von zwei Minuten zwölf Gegenstände nach den entsprechenden Anweisungen richtig einordnen sollten (*structured thinking*, 12 Punkte).

Nach der Durchführung aller Übungen konnten die Teilnehmenden eine maximale Punktzahl von 81 Punkten erreichen. Außerdem wurden während des Trainings aktivierende Bewegungsübungen durchgeführt. Das Trainingsprogramm des BVGT ist bislang noch nicht wissenschaftlich validiert.

## **2.7. Fragestellungen und Ziel der Arbeit**

Die kognitive Integrität ist einer der bedeutendsten Faktoren für die Erhaltung von Lebensqualität und Gesundheit.<sup>4</sup> Insbesondere vor dem Hintergrund der weltweit steigenden Lebenserwartung<sup>107</sup> und der damit verbundenen Zunahme von Gedächtnisstörungen und demenziellen Erkrankungen gewinnt die Prävention kognitiver Defizite in der alternden Bevölkerung zunehmend an medizinischer und sozioökonomischer Relevanz. Ziel dieser Arbeit ist es, darzustellen, wie eine solche Prävention aussehen kann und wann sie stattfinden sollte.

Grundlage dieser Dissertationsschrift ist die bereits in einer internationalen Fachzeitschrift publizierte Nachbeobachtung einer randomisiert kontrollierten Studie (RCT), die den Einfluss eines achtwöchigen Gedächtnistrainings auf die kognitive Integrität bei gesunden Erwachsenen  $\geq 50$  Jahre nach drei sowie nach zwölf Monaten untersuchte (Follow-Up (FU) der Studie BrainProtect 2.0).<sup>108</sup> Die Ergebnisse der Studie sind in der nachfolgenden Originalpublikation dargestellt (siehe 3.1).

Das primäre Ziel dieser Studie war zu untersuchen, inwieweit das achtwöchige Gedächtnistraining die kognitive Leistungsfähigkeit der Probanden im Vergleich zur Kontrollgruppe beeinflusste.<sup>109</sup> Um die Langzeiteffekte des Gedächtnistrainings zu

untersuchen, wurde drei und zwölf Monate nach Abschluss der Intervention ein FU durchgeführt, dessen Ergebnisse die Grundlage der vorliegenden Dissertation bilden. Als wissenschaftlich anerkanntes Äquivalent diente die CERAD-Plus-Testbatterie.<sup>110</sup>

Das sekundäre Ziel dieser Studie war die Analyse möglicher Prädiktoren, die einen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit der Probanden während der FU-Testungen zeigten. Ergänzend zum primären Ziel, das durch die CERAD-Plus-Testbatterie untersucht wurde, fanden sekundär die Unterkategorien dieser Testbatterie sowie der BP-Testbatterie Berücksichtigung. Zusätzlich wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst und untersucht, ob diese durch das kognitive Training beeinflusst wurde.

### 3. Publikation und ergänzende Ergebnisse

#### 3.1. Veröffentlichte Originalarbeit

Journal of Alzheimer's Disease Reports 8 (2024) 1069–1087  
DOI 10.3233/ADR-230199  
IOS Press

1069

#### Research Report

---

## Long-Term Effects of the Multicomponent Program BrainProtect® on Cognitive Function: One-Year Follow-Up in Healthy Adults

Michelle Celine Kunkler<sup>a</sup>, Julia Maria Falkenreck<sup>a</sup>, Anja Ophey<sup>b</sup>, Katharina Dencker<sup>a</sup>,  
Andrea Friese<sup>c</sup>, Petra Jahr<sup>d</sup>, Elke Kalbe<sup>b</sup>, Gereon Nelles<sup>e,1</sup> and M. Cristina Polidori<sup>a,f,1,\*</sup>

<sup>a</sup>Ageing Clinical Research, Department II of Internal Medicine and Center for Molecular Medicine Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany

<sup>b</sup>Department of Medical Psychology | Neuropsychology and Gender Studies & Center for Neuropsychological Diagnostics and Interventions (CeNDI), Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany

<sup>c</sup>AF Gehirntaining, Bedburg, Germany

<sup>d</sup>C Plus, Krefeld, Germany

<sup>e</sup>Neuromed-Campus Hohenlind, Cologne, Germany

<sup>f</sup>Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Response in Aging-Associated Diseases (CECAD), Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany

Handling Associate Editor: Patrizia Mecocci

Received 23 December 2023

Accepted 14 June 2024

Published 18 July 2024

#### Abstract.

**Background:** Age-related neuronal changes impact cognitive integrity, which is a major contributor to health and quality of life. The best strategy to prevent cognitive decline and Alzheimer's disease is still debated.

**Objective:** To investigate the long-term effects of the eight-week multicomponent training program BrainProtect® on cognitive abilities compared to general health counseling (GHC) in cognitively healthy adults in Germany.

**Methods:** Healthy adults (age ≥ 50 years) previously randomized to either GHC ( $n = 72$ ) or BrainProtect (intervention group, IG,  $n = 60$ ) for eight-weeks (once weekly, 90 minutes, group-based) underwent a comprehensive neuropsychological test battery and health-related quality of life (HRQoL) evaluation 3- and 12-months after intervention end.

---

<sup>1</sup>These authors contributed equally to this work.

\*Correspondence to: Prof. M. Cristina Polidori, MD, MPhil, FRCP, Ageing Clinical Research, Dpt. II Internal Medicine, Uni-

versity Hospital of Cologne, Herderstraße 52, 50931 Cologne, Germany. Tel.: +49 221 478 32753; E-mail: maria.polidori-nelles@uk-koeln.de.



**Results:** Dropout rates were  $n = 8$  after 3 months and  $n = 19$  after 12 months. No significant long-term effect of BrainProtect was observed for the primary endpoint Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD-Plus) total score. Logical reasoning was significantly improved ( $p = 0.024$ ) 12 months after completion of the training program in IG participants compared to the GHC group independent of sex, age, education, diet, and physical activity. In IG participants, thinking flexibility ( $p = 0.019$ ) and confrontational naming ( $p = 0.010$ ) were improved 3 months after completing the intervention compared to the GHC group, however, after conservative Bonferroni adjustment, significance was lost.

**Conclusions:** BrainProtect® independently improved logical reasoning compared to GHC up to 12 months after cognitive training's end in healthy adults. To uncover the long-term clinical significance of multicomponent cognitive training in healthy adults, studies with larger sample size and frequent follow up visits are necessary.

Trial Registration Number: German Clinical Trials Register: DRKS00017098

Keywords: Alzheimer's disease, cognitive integrity, cognitive training, dementia prevention, long-term effects

## INTRODUCTION

Modern advances in disease treatment and prevention have significantly increased the average life expectancy in developed countries.<sup>1</sup> Nonetheless, recent studies show that living in an increasingly older society comes with drawbacks, most notably increased prevalence of age-related neurodegenerative diseases, multimorbidity, and related disability.<sup>1</sup> While mild cognitive impairment (MCI) as a prodromal stage of early Alzheimer's disease (AD)<sup>2</sup> and recent discoveries on subjective cognitive impairment (SCI) point out at significant conversion rates of SCI to MCI and of MCI to AD<sup>3</sup>, a large body of literature highlights the benefits of several strategies able to counteract this progression.<sup>4,5</sup> Age-related neural changes predominantly affect cognitive abilities such as memory, executive functions as well as attention span.<sup>6</sup> However, aging and age-related changes are multifactorial and vary inter- and intra-individually, which leads to underdiagnosis of cognitive decline and therapeutic challenges.<sup>7</sup> Indeed, a highly effective preventive approach in cognitive decline is a personalized, value-based strategy including control of modifiable risk factors such as diabetes, hypertension, and depression as well as actions aimed at improving nutrition, physical exercise, social interaction and cognitive activity.<sup>8–14</sup>

Within this frame, the protective effect of cognitive training on neuropsychological functions during aging has recently gained much attention.<sup>15</sup> The efficiency of cognitive training appears to be based on the changes in functional connectivity enabled by the training, especially when it targets multiple domains instead of just a single one.<sup>16</sup> Indeed, multicomponent interventions including cognitive training, physical activity and nutritional counseling have

shown beneficial effects for cognitive performance in older individuals.<sup>17</sup> Despite the ongoing debate on the effectiveness of cognitive training against dementia development, the latter condition is not curable. In addition, the large majority of patients with dementia are older women<sup>18</sup> with multimorbidity,<sup>19</sup> in which differential diagnosis of dementia is often challenging. These aspects, together with the upcoming rising dementia cases, as well as multifactoriality, multimorbidity patterns and consequences of dementia, render the primary prevention of cognitive decline a public health priority. The present investigation aimed at evaluating the long-term effects of the eight-week multicomponent cognitive training program BrainProtect<sup>20</sup> in healthy adults as well as clinical and demographic characteristics possibly associated with any observed beneficial effects of BrainProtect up to 12 months after intervention's end.

## METHODS

### *Study design and participants*

The present analysis used data from a randomized controlled trial (RCT) of the multicomponent training program BrainProtect 2.0,<sup>21</sup> whose participants underwent re-evaluation 3 and 12 months after study end. Healthy adults (age  $\geq 50$  years) previously randomized to either general health counseling (GHC) ( $n = 72$ ) or BrainProtect (intervention group, IG,  $n = 60$ ) for eight weeks (once weekly, 90 minutes, group-based) underwent a comprehensive neuropsychological test battery and health-related quality of life (HRQoL) assessment prior to the program and immediately after its end as well as 3- and 12-months later. The follow-up visits took place during the first wave of the SARS-CoV-2 pandemic, resulting in an

unforeseen delay in the analyses. While the RCT results have been published elsewhere,<sup>21</sup> the present study concerns the analysis of the 3- and 12-months follow-up data.

In order to be included in the RCT, participants had to be free from cognitive impairment (Montreal Cognitive Assessment,<sup>22</sup> MoCA,  $\geq 26$  points in total) and depressive mood (Beck Depression Inventory,<sup>23</sup> BDI,  $\leq 9$  points in total).<sup>21</sup> Participants with insufficient German language skills, impaired hearing and vision, life-threatening illness or substance abuse other than nicotine were excluded as previously described.<sup>21</sup> The RCT<sup>21</sup> was approved by the Ethics Committee of the University Hospital of Cologne in Germany (18–289) and corresponds to the Declaration of Helsinki.

#### Assessments and BrainProtect training

Participants, randomized 1:1 into the IG or the GHC group, were blinded until baseline completion, like BrainProtect trainers. Afterwards, participants were instructed not to reveal their group assignment to any of the outcome evaluators, who remained blinded to intervention assignment throughout the study.<sup>21</sup>

At baseline, all participants underwent a comprehensive neuropsychological test battery, HRQoL evaluation and a lifestyle questionnaire. The MoCA<sup>22</sup> was used as a screening tool for clinical cognitive disorders whereas the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD-Plus Battery)<sup>24</sup> and BrainProtect battery<sup>20</sup> were used to assess cognitive performance in all its components. The BDI<sup>23</sup> was utilized as a screening

tool to exclude depressive mood. In addition, the questionnaires Instrumental Activities of Daily Living (IADL),<sup>25</sup> Activities of Daily Living (ADL),<sup>26</sup> Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF),<sup>27</sup> European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level (EQ-5D-5L),<sup>28</sup> and a lifestyle questionnaire of the German Association for Memory Training Bundesverband Gedächtnistraining, BVGT e.V., (<http://www.bvgt.de>) containing questions about sociodemographic variables as well as state of health, preexisting diseases (diabetes, arterial hypertension, etc.), permanent medication, diet and physical activity and reasons for participating in the cognitive training program were collected.<sup>21</sup>

The IG underwent the eight-week BrainProtect training taking place as weekly 90-min sessions in groups of up to a maximum of 15 persons.<sup>21</sup> GHC participants received a psychoeducational letter on lifestyle and memory skills once weekly for eight weeks<sup>21</sup> based on current scientific recommendations in existing guidelines.<sup>7,12,29</sup> As previously described, BrainProtect training sessions focused on skills including structuring, concentrating, perceiving, recognizing connections as well as phrasing and finding words.<sup>20,21</sup> Furthermore, retentiveness, logical thinking, flexibility of thought, imagination and creativity, judgement, and associative thinking were evaluated by means of the BrainProtect battery.<sup>20,21</sup> Activating motor exercises were performed during the training sessions, which included nutritional counseling units.<sup>21</sup> At the end of the eight-week BrainProtect training, a post-testing by means of CERAD-Plus battery and BrainProtect battery took place as previously described.<sup>20,21</sup> Box 1 provides an

Box 1: Overview of the BrainProtect battery training tasks with examples

Task type	Task content	Maximum score
<i>Thinking flexibility</i>	Participants were asked to match a word printed in mirror writing with a picture to form a noun within one minute and 30 seconds	8 points
<i>Concentration</i>	Participants were requested to find a maximum number of identical letters from a box to form a solution word within two minutes	11 points
<i>Learning</i>	Participants were given a timeframe of two minutes to look at a city map and then tick all the objects they remembered on a list within one minute	10 points
<i>Working memory</i>	Participants were dictated five arithmetical tasks involving addition and subtraction, which they had to solve in their heads by reversing the arithmetic signs (for example $1+2-3=? \rightarrow 1-2+3=2$ )	10 points
<i>Perception</i>	Participants were asked to underline a particular word as many times as possible within a figure consisting of many words strung together within one minute	10 points
<i>Logical reasoning</i>	Participants had to find the association between different concepts within one minute (example 'short relates to long like small to ... ?')	10 points
<i>Imagination</i>	Participants had two minutes to form sentences from the initials of 10 car license numbers which were grammatically correct and complete	10 points
<i>Structured thinking</i>	Participants were given an empty shelf in which they had to correctly arrange 12 items within two minutes according to the corresponding instructions	12 points

overview of the BrainProtect battery training tasks, including an example of each task and the maximum number of points achievable. The type of tasks trained in the intervention did not change in the post- and follow-up tests, but different words and numbers were used in each session. The BrainProtect battery is not validated to date.

#### *Long-term evaluation at 3 and 12 months after training completion*

To determine BrainProtect's long-term effects, participants were re-invited to a follow-up visit 3 and 12 months after intervention's end. At both visits, all participants underwent CERAD-Plus battery, BrainProtect battery as well as HRQoL evaluation. At second follow-up visit, the MoCA and BDI were also assessed in all participants. Within 30 days after the second follow-up visit, personal events potentially impacting physical and mental health during the study period, such as new diagnoses and drug therapies, hospitalizations, psychological stressors, as well as significant lifestyle changes (nutrition, physical exercise, additional cognitive training, social activities, sleep habits, and general well-being) were collected by phone.

#### *Outcomes*

As in Falkenreck et al.,<sup>21</sup> the primary endpoint of this investigation was the total score of CERAD-Plus test battery (CERAD-Plus total score, CERAD-TS2) at 3 and 12 months after intervention. For comparability of the participants' results, absolute subtest-scores were converted to z-scores using the Memory Clinic program (CERAD-Plus online), considering age, gender, and education.<sup>30</sup> This calculation of the z-scores is based on a norm population resulting from a multi-center study with  $n=604$  healthy control subjects (age: 55–88 years, education: 7–20 years) assessed with the German CERAD-Plus test battery.<sup>31</sup> For accurate interpretation, the CERAD-TS2 was calculated according to Lillig et al. which is based on equally weighted z-scores for the different subtests.<sup>32</sup>

Secondary endpoints were the changes in the outcome measures CERAD-Plus and BrainProtect subcategories as well as those in MoCA, BDI and HRQoL evaluation. The change was analyzed as  $\Delta$  values 12-month follow-up - baseline and 3-month follow-up - baseline, respectively. A positive delta indicates deterioration, while a negative delta indi-

cates improvement, except for the BDI, in which a negative delta indicates deterioration and a positive delta indicates improvement. Particular attention was given to biological sex, age, years of education (school years and higher education), employment, sedentary work, family status, diet (omnivore, vegetarian, vegan), physical activity, previously diagnosed memory disorder within the family as well as past participation in cognitive training programs as well as personal events (of social, psychological, physical or lifestyle-based nature) as possible influencing factors on cognitive performance at follow-up.

#### *Statistical analysis*

The statistical analyses were carried out using IBM SPSS 28 software. Descriptive statistics are presented as absolute numbers and relative frequencies for description of categorical variables and mean (+ standard deviation, SD) or median (+ interquartile range, IQR) for continuous variables as a function of distribution.

The Shapiro-Wilk test was used to test for normal distribution. For baseline comparisons, two-sample  $t$ -tests and Mann-Whitney-U tests were applied as appropriate. Categorical data and frequencies were compared using Chi-square ( $\chi^2$ ) test.

Data analysis was carried out according to a per-protocol (PP) approach. Only data from subjects who completed all training sessions of intervention and participated in testing at baseline, after intervention and follow-up visits 1 and 2 were considered ( $n=88$ ) and the sample size at each test time was reported. The threshold of significance was defined as 0.05 for all analyses.

Repeated measures analysis of variance (ANOVA) was utilized to compare training effects between the groups at the four test times at baseline, immediately after intervention as well as 3 and 12 months after intervention's end. The effect size is determined by the partial eta square ( $\eta_p^2$ ) and categorized into small ( $0.01 \leq \eta_p^2 \leq 0.06$ ), medium ( $0.06 \leq \eta_p^2 \leq 0.14$ ) and large ( $\eta_p^2 > 0.14$ ) effects.<sup>33</sup> Based on estimated marginal means, pairwise comparisons were performed for significant *Time x Group* interaction effects. Due to the multiple comparisons within CERAD-TS2 and BrainProtect battery subcategories, the Bonferroni correction was applied to adjust the significance level to the number of analyses performed. This was done by multiplying the significant *Time x Group* interactions by the number of sub-

categories (i.e., x15 for CERAD-TS2 and x9 for BrainProtect). Based on the significant baseline differences, repeated measures analysis of covariance (ANCOVA) was exploratorily performed. Therefore, the analyses were adjusted for total years of education, depressive symptoms and global cognition as measured with the BrainProtect total score at baseline.

Multiple linear regression analyses were used to determine whether certain predictors had an impact on subjects' performance after intervention. The change value  $\Delta$ (12-month follow-up - baseline) of the outcome measures of IG were selected as dependent variables. Independent variables were the characteristics gender, age, years of education (school years and higher education), employment, sedentary work, family status, diet (omnivore, vegetarian, vegan), physical activity, previously diagnosed memory disorder within the family as well as past participation in cognitive training and baseline level.

Influence of the four domains of social, psychological, physical and nutritional changes during the study period on intervention's success at the end of the trial were investigated using multiple linear regression. The change value  $\Delta$ (12-month follow-up - baseline) of the outcome measures were selected as dependent variables. Independent variables were the group allocation, the sum scores of the four domains and the interaction term *Group x Sum score* as well as baseline level. A detailed description of the questionnaire and calculation of the sum score can be found in the Supplementary Material.

## RESULTS

Of the 132 participants completing the baseline assessment, 115 attended the posttest, corresponding to a dropout rate of 12.9%.<sup>21</sup> At 3-month follow-up, the dropout rate was 6.1% and of 107 participants a total of 12 (11%) were tested late due to the SARS-CoV-2 pandemic. At 12-month follow-up, the dropout rate was 14.4% and of 88 participants a total of 4 (4%) were tested late due to the SARS-CoV-2 pandemic. The PP analysis included therefore 88 participants. A total of 52 participants still took part in answering the final questionnaire, which corresponds to a dropout rate of 27.3%. Figure 1 shows the overall timeline of the study as well as the participants' reasons for dropping out.

The baseline demographic characteristics of the study participants as well as demographic characteristics

of the participants at posttest and 3- and 12-month follow-up are presented in Table 1.

Of the 88 participants included in the PP-analysis  $n = 58$  (66%) were female and the median age was 67 years (63–72). On median, the participants had 18 education years and half of them (53%) had an academic degree, whereas 10 (11%) had no professional degree.

The IG and GHC were comparable regarding most demographic characteristics at baseline. However, there were significant differences between groups regarding years of education ( $p = 0.043$ ), BDI baseline score ( $p = 0.005$ ), and BrainProtect baseline score ( $p = 0.001$ ). With a total of 18 years (14–18), educational years were higher in GHC than in IG with a total of 16 years (12–18). On BrainProtect battery at baseline, the IG participants had a significantly lower score than the GHC participants and reported higher BDI baseline scores than the GHC (Table 1).

The median age of the 43 dropout participants was 69 (62–78) years and the majority were women (81%). Twenty-six % were still employed and 74% entered the study with at least one non-communicable chronic condition such as arterial hypertension or diabetes. The dropout cohort's self-perception of health via grade assignment was significantly worse ( $M = 3.3 \pm 2.0$ ) than that of the PP cohort ( $M = 2.6 \pm 1.5$ ). Finally, dropping-out participants were significantly older ( $p = 0.009$ ), and their self-perceived health was worse ( $p = 0.010$ ) compared to participants completing the study (Supplementary Table 1).

### Primary outcome

PP data are presented in Table 2. No statistically significant *Time* (baseline versus 12-month follow-up)  $\times$  *Group* (IG versus GHC) interaction effects were found for the primary endpoint CERAD-TS2 at both 3 and 12 months after intervention ( $F(3,252) = 1.15$ ,  $p = 0.342$ ,  $\eta_p^2 = 0.013$ ).

### Secondary outcomes

#### Training effects

Significant *Time x Group* interaction effects were seen in the CERAD-Plus subtest *BNT* ( $F(3,255) = 3.82$ ,  $p = 0.010$ ,  $\eta_p^2 = 0.043$ ) as well as in BrainProtect subtests *thinking flexibility* ( $F(3,258) = 3.39$ ,  $p = 0.019$ ,  $\eta_p^2 = 0.038$ ) and *logical reasoning* ( $F(3,258) = 3.18$ ,  $p = 0.024$ ,  $\eta_p^2 = 0.036$ ), all with small effect sizes (Table 2). After adjusting for

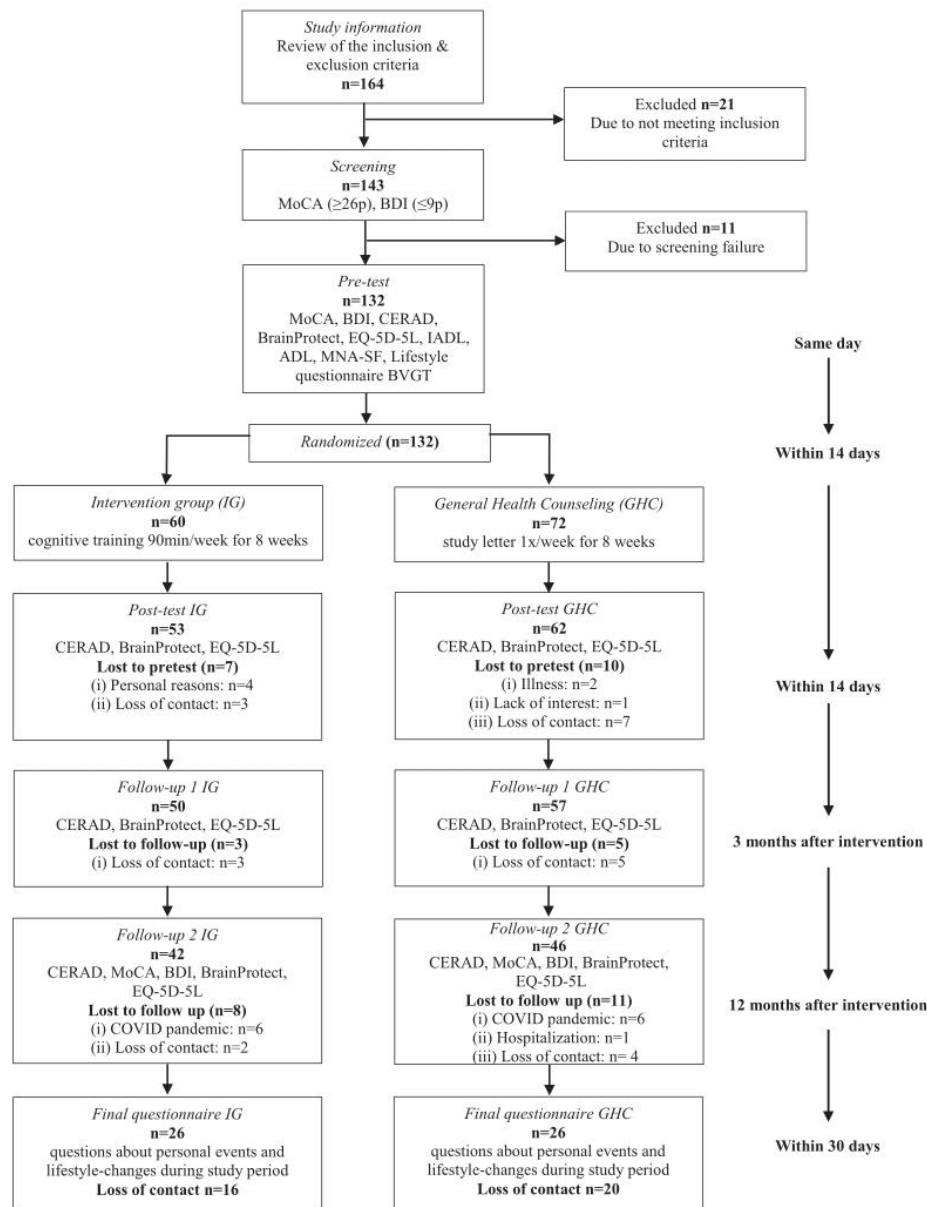


Fig. 1. Flow of Participation BrainProtect 2.0.

multiple comparisons using the Bonferroni correction, none of the previously significant *Time x Group* interactions remained significant.

Pairwise comparison of *logical reasoning* within the IG revealed significant ( $p < 0.001$ ) higher performance scores in follow-up 2 than at baseline ( $M_{Diff} = 1.07$ , 95%-CI[0.47, 1.67]). Looking at pair-

wise comparison of *thinking flexibility* within the IG, it indicated no statistically significant higher performance scores in follow-up 1 than at baseline ( $M_{Diff} = 0.32$ , 95%-CI[-0.30, 0.95]) and lower performance scores in follow-up 2 than at baseline ( $M_{Diff} = -0.05$ , 95%-CI[-0.62, 0.52]). In pairwise comparison of *BNT* were also no statistically signif-

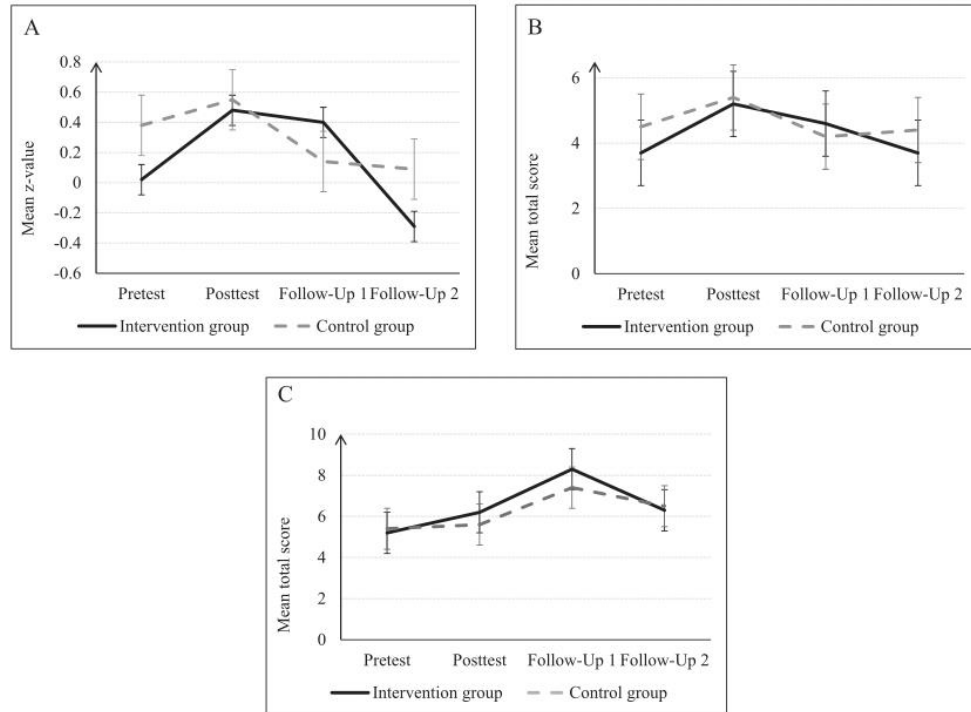


Fig. 2. Development of mean over time. Subtests of CERAD: A) z-Scores: BNT; Subtests of BrainProtect: B) BVGT BrainProtect (thinking flexibility); and C) BVGT BrainProtect (logical reasoning) at the pre- and posttest and follow-up 1 after 3 months and follow-up 2 after 12 months for IG and GHC; presented with standard error; mean and standard deviation are presented in Table 2. CERAD, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; BNT, Boston Naming Test; BVGT, Bundesverband Gedächtnistraining e.V. BrainProtect.

icant higher performance scores in follow-up 1 than at baseline ( $M_{Diff} = 0.07$ , 95%-CI[-0.24, 0.39]) and lower performance scores in follow-up 2 than at baseline ( $M_{Diff} = -0.30$ , 95%-CI[-0.62, 0.02]) seen.

Significant main effects of group with small effect sizes were observed for BrainProtect subcategories *concentration* ( $F(1,86) = 5.06$ ,  $p = 0.027$ ,  $\eta_p^2 = 0.056$ ) and *working memory* ( $F(1,86) = 5.37$ ,  $p = 0.023$ ,  $\eta_p^2 = 0.059$ ), indicating lower scores of IG compared to GHC.

The significant main effects of time can be seen in Table 2. Of particular note were CERAD-TS2 ( $p < 0.001$ ) and BrainProtect total score ( $p < 0.001$ ), both with significant increasing of performance for both groups across time. Moreover, significant main effects of time were observed for BDI ( $p = 0.003$ ) and HRQoL evaluation ( $p = 0.042$ ), indicating increase of health well-being for both groups over time. Only significant main effects of time for MoCA ( $p < 0.001$ ) pointed to a decrease of performance for both groups across time. No side effects or harms of the inter-

vention and follow-up assessments were observed in either group.

#### Prediction of responsiveness to training (12-month follow-up – pretest)

Table 3 as well as Supplementary Table 3 show the results of linear regression analysis of predictors for intervention success of IG and GHC.

More years of education revealed a trend towards predicting positive responsiveness to the intervention as far as *thinking flexibility* ( $p = 0.037$ ) and *working memory* ( $p = 0.003$ ) were concerned. In GHC, participants with lower number of education years seemed to have more potential for improvement in the BrainProtect subcategory *concentration* ( $p = 0.021$ ). No influence of sex, age, being employed, sedentary work, family status, living alone, diagnosed memory disorder in family, diet, former participation in cognitive training or physical activity was shown towards cognitive performance deltas in IG. In GHC, men showed a significantly higher delta in BrainProtect



Table 1  
Demographic characteristics of the participants at baseline, posttest, 3-month follow-up and 12-month follow-up

	Baseline demographic characteristics			p	Post-test (N = 115)	Follow-up 1 (N = 107)	Follow-up 2 (N = 88)
	Total (N = 131)	Intervention group (N = 59)	General health counseling (N = 72)				
Age (y), median (IQR)	68 (63–74)	69 (64–76)	67 (59.5–73)	0.053	67 (62–73)	67 (62–72)	67 (63–72)
Female, frequency (%)	94 (71.2)	41 (68.3)	53 (73.6)	0.602	79 (68.7)	72 (67.3)	58 (65.9)
Education (y), median (IQR)	17.5 (13–18)	16 (12–18)	18 (14–18)	<b>0.043</b>	17.5 (13–18)	18 (13–18)	18 (13–18)
Professional degree, frequency (%)				0.446			
None	9 (6.8)	6 (10)	3 (4.2)		8 (7)	8 (7.5)	10 (11.3)
Apprenticeship	31 (23.5)	17 (28.3)	14 (19.4)		27 (23.5)	24 (22.4)	17 (19.3)
Technical school	19 (14.4)	8 (13.3)	11 (15.3)		17 (14.8)	17 (15.9)	14 (15.9)
University	69 (52.3)	27 (45)	42 (58.3)		60 (52.2)	56 (52.3)	47 (53.4)
Employment, frequency (%)	34 (25.8)	12 (20)	22 (30.6)	0.184	33 (28.7)	30 (28)	23 (26.1)
Sedentary work, frequency (%)	93 (70.5)	41 (68.3)	52 (72.2)	0.847	82 (71.3)	77 (72)	65 (73.9)
Marital status, frequency (%)	75 (56.8)	32 (53.3)	43 (59.7)	0.467	68 (59.1)	62 (57.9)	53 (60.2)
Living alone, frequency (%)	40 (30.3)	21 (35)	19 (26.4)	0.255	33 (28.7)	31 (29%)	26 (29.5)
Previous participation in cognitive training, frequency (%)	16 (12.1)	5 (8.3)	11 (15.3)	0.239	14 (12.2)	12 (11.2)	8 (9.1)
Self-perception of health, mean (SD)	2.79 ± 1.70	2.83 ± 1.68	2.76 ± 1.72	0.681	2.77 ± 1.69	2.63 ± 1.51	2.56 ± 1.46
(Indication by grades, higher values indicate worse perceived health)							
Diagnosed memory disorder in family (%)	44 (33.3)	20 (33.3)	24 (33.3)	0.879	38 (33)	34 (31.8)	27 (30.7)
Diagnosed disease at study start (%)	102 (77.3)	46 (76.7)	56 (77.8)	0.979	89 (77.4)	81 (75.7)	69 (78.4)
Medication at study start (%)	100 (75.8)	45 (75)	55 (76.4)	0.534	85 (73.9)	79 (73.8)	64 (72.7)
Nutrition, frequency (%)				0.694			
Omnivore	112 (84.8)	48 (80)	64 (88.9)		97 (84.3)	91 (85)	74 (84.1)
Vegetarian	8 (6.1)	4 (6.7)	4 (5.6)		8 (7)	7 (6.5)	6 (6.8)
No specification	12 (9.1)	8 (13.3)	4 (5.6)		10 (8.7)	98 (91.6)	8 (9.1)
Regular physical activity (%)	107 (81.1)	48 (80)	59 (81.9)	0.959	93 (80.9)	86 (80.4)	68 (77.3)
Regular physical activity, frequency per week (%)				0.885			
1–2x	46 (35.1)	22 (37.3)	24 (33.3)		40 (34.8)	38 (35.5)	33 (37.5)
3–4x	44 (33.6)	18 (30.5)	26 (36.1)		38 (33)	35 (32.7)	28 (31.8)
5–7x	18 (13.7)	9 (15.3)	9 (12.5)		17 (14.8)	15 (14)	11 (12.5)
No specification	23 (17.6)	10 (16.9)	13 (18.1)		19 (16.5)	18 (16.8)	15 (17.0)

Regular physical activity, duration per unit (%)		0.24		0.497	
15–30 min	9 (6.9)	7 (11.9)	2 (2.8)	7 (6.1)	7 (6.5)
30–60 min	56 (42.7)	24 (40.7)	32 (44.4)	51 (44.3)	47 (43.9)
>60 min	36 (27.5)	15 (25.4)	21 (29.2)	30 (26.1)	29 (27.1)
No specification	30 (22.9)	13 (22)	17 (23.6)	26 (22.6)	23 (21.5)
BMI, frequency (%)					
<19	4 (3)	2 (3.3)	2 (2.8)	4 (3.5)	3 (2.8)
19–20	12 (9.1)	6 (10)	6 (8.3)	10 (8.7)	10 (9.3)
21–22	22 (16.7)	13 (21.7)	9 (12.5)	18 (15.7)	17 (15.9)
>23	94 (71.2)	39 (65)	55 (76.4)	83 (72.2)	77 (72%)
ADL-Score, mean (SD)	5.96 ± 0.19	5.93 ± 0.25	5.99 ± 0.12	5.97 ± 0.18	5.97 ± 0.17
IADL-Score, mean (SD)	7.99 ± 0.09	7.98 ± 0.13	8 ± 0	7.99 ± 0.09	7.99 ± 0.10
MNA-SF-Score, median (IQR)	13 (12–14)	13 (11–14)	13.5 (12–14)	13 (12–14)	13 (12–14)
EQ-5D-5L, mean (SD)	5.71 ± 1.47	5.83 ± 1.61	5.61 ± 1.35	5.70 ± 1.48	5.68 ± 1.50
EQ-5D-5L health in %, mean (SD)	79.77 ± 14.53	77.85 ± 16.76	81.38 ± 12.9	79.19 ± 14.64	80.14 ± 14.11
(max. 100%; higher values indicate better perceived health)					80.81 ± 13.48
BDI, mean (SD)	3.37 ± 2.73	4.02 ± 2.63	2.83 ± 2.71	3.14 ± 2.61	3.28 ± 2.66
MoCA, mean (SD)	27.89 ± 1.4	27.83 ± 1.39	27.94 ± 1.42	27.88 ± 1.46	27.84 ± 1.45
CERAD-Plus-z total score (TS2), mean (SD)	0.16 ± 0.56	0.16 ± 0.54	0.17 ± 0.58	0.16 ± 0.58	0.06 ± 0.58
BVGT BrainProtect total, mean (SD)	44.97 ± 8.85	42.32 ± 7.65	47.18 ± 9.23	45.12 ± 8.73	45.50 ± 8.55
					45.53 ± 8.50

Values are presented as the mean ± standard deviation or median and interquartile range or frequency with percentages. For baseline comparison between groups, *p*-values of Mann-Whitney-U tests, independent sample *t*-tests or  $\chi^2$ -tests are reported as appropriate. Variables were previously inspected visually by qq-plots and statistically by Shapiro-Wilk tests for normal distribution. BMI, body mass index; ADL, Activities of Daily Living; IADL, Instrumental Activities of Daily Living; MNA, Mini Nutritional Assessment short-form; EQ-5D-5L, descriptive system of 5 dimensions mobility, self-care, usual activities, pain and depression; EQ-5D-5L health in %, participant's self-rated health on a vertical visual analogue scale; BDI, Beck Depression Inventory; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; CERAD, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; BVGT, Bundesverband Gedächtnistraining e.V. BrainProtect.





s-Words	0.35 (1.35)	1.04 (1.10)	1.05 (1.17)	0.86 (1.06)	0.21 (1.04)	1.01 (0.96)	0.87 (0.95)	1.00 (0.97)	0.131	≤0.001	0.001	0.739	0.006	0.658
BVGT BrainProtect total score <sup>a</sup> (N = 88; IG = 42, CG = 46)	43.1 (7.31)	51.2 (10.53)	52.7 (11.23)	45.2 (10.82)	47.6 (9.19)	52.1 (8.58)	54.3 (10.20)	48.9 (8.87)	0.328	≤0.001	0.025	0.137	0.024	0.105
Thinking flexibility	3.7 (1.60)	5.2 (1.91)	4.6 (2.17)	3.7 (1.63)	4.5 (1.86)	5.4 (1.73)	4.2 (1.74)	4.4 (1.64)	0.136	≤0.001	0.016	0.240	0.038	<b>0.019</b> (0.171)
Concentration	7.0 (1.54)	7.3 (1.90)	7.3 (1.66)	7.1 (1.99)	7.4 (2.02)	8.0 (1.67)	8.1 (2.06)	7.8 (1.66)	0.021	0.133	0.056	<b>0.027</b>	0.004	0.803
Learning	6.7 (1.06)	8.5 (1.30)	8.1 (1.32)	7.6 (1.59)	7.1 (1.34)	8.5 (1.06)	8.2 (1.09)	7.8 (0.92)	0.310	≤0.001	0.005	0.494	0.008	0.563
Working memory	5.3 (2.57)	5.7 (2.53)	6.9 (2.62)	5.9 (3.04)	7.1 (2.79)	6.5 (2.86)	7.2 (2.65)	7.1 (2.79)	0.042	0.012	0.059	<b>0.023</b>	0.023	0.107
Perception	4.7 (1.82)	6.0 (2.16)	6.9 (2.09)	3.8 (2.07)	5.3 (1.92)	6.0 (2.00)	7.4 (2.11)	3.8 (1.79)	0.432	≤0.001	0.012	0.308	0.009	0.493
Logical reasoning	5.2 (1.75)	6.2 (2.06)	8.3 (2.09)	6.3 (2.89)	5.4 (1.56)	5.6 (2.13)	7.4 (2.74)	6.5 (2.44)	0.357	≤0.001	0.007	0.439	0.036	<b>0.024</b> (0.216)
Imagination	2.8 (1.66)	4.1 (2.06)	3.2 (2.01)	3.1 (2.05)	3.3 (1.72)	3.9 (1.83)	3.6 (2.00)	3.4 (1.81)	0.087	≤0.001	0.007	0.437	0.018	0.192
Structured thinking	7.7 (2.76)	8.1 (3.10)	7.3 (3.47)	7.5 (3.62)	7.4 (3.32)	8.3 (3.12)	8.2 (3.44)	8.1 (3.20)	0.010	0.466	0.007	0.444	0.008	0.533
MoCA <sup>b</sup> (N = 88; IG = 42, CG = 46)	27.8 (1.57)	–	–	26.6 (2.46)	27.9 (1.43)	–	–	27.1 (1.912)	0.170	≤0.001	0.010	0.344	0.005	0.501
BDI <sup>c</sup> (N = 88; IG = 42, CG = 46)	3.5 (2.37)	–	–	2.1 (2.55)	3.0 (2.78)	–	–	2.3 (2.88)	0.102	0.003	0.001	0.791	0.013	0.291
EQ-5D-5L <sup>b</sup> (N = 88; IG = 42, CG = 46)	5.6 (1.53)	6.0 (1.90)	5.8 (1.46)	6.0 (1.56)	5.7 (1.48)	6.1 (1.71)	6.1 (1.581)	5.8 (1.29)	0.031	0.042	0.000	0.879	0.010	0.451
Health in % <sup>b</sup>	79.7 (14.66)	81.3 (13.62)	80.9 (13.82)	80.7 (10.97)	81.4 (12.15)	78.8 (11.97)	78.7 (14.63)	77.2 (12.51)	0.007	0.593	0.005	0.497	0.022	0.122

Data are indicated as mean standardized z-scores (CERAD) or raw scores and standard deviations (SD). CERAD, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; BVGT, Bundesverband Gedächtnistraining e.V. BrainProtect; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; BDI, Beck Depression Inventory; EQ-5D-5L, descriptive system of 5 dimensions mobility, self-care, usual activities, pain and depression; EQ-5D-5L health in %, participant's self-rated health on a vertical visual analogue scale. (p)<sup>a</sup>, p after adjusting the significant results for multiple testing using the Bonferroni correction. <sup>b</sup>Higher values indicate better performance; <sup>c</sup>lower scores indicate better performance.

Table 3  
Linear regression of potential influencing factors of the delta follow-up 2 - pretest (IG)

Outcome Delta follow-up 2 - pretest	Baseline level	Sex	Age	Education in years	Employed	Sedentary work	Married	Divorced/separated	Single	Living alone	Diagnosed memory disorder in family	Vegetarian	Former CT participation	Physical activity
CERAD-Plus-Z total score (TS2) <sup>a</sup> F(14,22)=2.900, p=0.012, adj. R <sup>2</sup> =0.425	<b>-0.688</b> (0.001)	-0.008 (0.963)	-0.242 (0.159)	0.009 (0.962)	-0.022 (0.890)	0.119 (0.440)	-0.126 (0.657)	-0.064 (0.742)	-0.191 (0.337)	0.116 (0.622)	-0.102 (0.511)	-0.095 (0.558)	0.007 (0.957)	0.079 (0.597)
BVGT BrainProtect total score <sup>a</sup> F(14,22)=1.178, p=0.355, adj. R <sup>2</sup> =0.065	-0.129 (0.629)	0.259 (0.245)	-0.059 (0.814)	0.523 (0.025)	-0.099 (0.625)	0.131 (0.497)	0.367 (0.344)	-0.017 (0.942)	0.119 (0.626)	0.194 (0.529)	0.072 (0.712)	-0.107 (0.594)	-0.213 (0.254)	0.020 (0.917)
Thinking flexibility F(14,37)=2.872, p=0.005, adj. R <sup>2</sup> =0.339	<b>-0.624</b> (≤0.001)	0.066 (0.603)	-0.098 (0.549)	<b>0.307</b> (0.037)	-0.070 (0.637)	0.094 (0.488)	-0.228 (0.209)	-0.318 (0.067)	-0.166 (0.292)	0.225 (0.244)	-0.043 (0.753)	0.009 (0.948)	0.012 (0.923)	-0.126 (0.334)
Concentration F(14,37)=0.851, p=0.614, adj. R <sup>2</sup> =0.043	-0.147 (0.402)	0.045 (0.777)	-0.050 (0.811)	0.390 (0.029)	-0.144 (0.447)	0.249 (0.151)	-0.186 (0.408)	-0.306 (0.164)	-0.136 (0.480)	0.312 (0.210)	-0.084 (0.623)	-0.042 (0.805)	-0.006 (0.971)	-0.042 (0.797)
Learning F(14,37)=1.034, p=0.444, adj. R <sup>2</sup> =0.009	-0.230 (0.158)	0.034 (0.830)	-0.019 (0.920)	0.295 (0.082)	-0.142 (0.438)	0.046 (0.781)	-0.095 (0.670)	-0.300 (0.152)	-0.222 (0.230)	0.134 (0.567)	-0.085 (0.619)	-0.023 (0.889)	-0.226 (0.161)	-0.127 (0.426)
Working memory F(14,37)=1.990; p=0.047, adj. R <sup>2</sup> =0.214	<b>-0.591</b> (0.001)	-0.128 (0.419)	-0.048 (0.772)	<b>0.480</b> (0.003)	-0.094 (0.577)	0.078 (0.601)	0.049 (0.802)	-0.176 (0.341)	-0.064 (0.693)	0.243 (0.252)	-0.125 (0.432)	0.069 (0.637)	-0.247 (0.108)	-0.187 (0.190)

<i>Perception</i> F(14,37)=0.826; p=0.637, adj. R <sup>2</sup> =0.050	-0.274 (0.116)	0.094 (0.560)	-0.080 (0.689)	0.234 (0.188)	-0.148 (0.440)	-0.142 (0.411)	-0.045 (0.843)	-0.007 (0.974)	-0.163 (0.390)	0.083 (0.734)	0.051 (0.770)	0.089 (0.597)	0.056 (0.735)	-0.234 (0.162)
<i>Logical reasoning</i> F(14,37)=1.242; p=0.288, adj. R <sup>2</sup> =0.062	-0.066 (0.736)	0.066 (0.669)	0.019 (0.921)	0.375 (0.032)	-0.146 (0.414)	-0.159 (0.327)	-0.373 (0.085)	-0.453 (0.029)	-0.387 (0.035)	0.337 (0.147)	-0.052 (0.750)	-0.064 (0.686)	0.164 (0.300)	-0.139 (0.394)
<i>Imagination</i> F(14,37)=1.452; p=0.179, adj. R <sup>2</sup> =0.110	-0.422 (0.016)	0.128 (0.383)	0.040 (0.819)	0.386 (0.026)	-0.092 (0.594)	-0.161 (0.307)	-0.166 (0.433)	-0.436 (0.031)	-0.290 (0.101)	0.331 (0.141)	-0.070 (0.659)	-0.063 (0.699)	-0.150 (0.324)	-0.119 (0.445)
<i>Structured thinking</i> F(14,37)=1.631; p=0.116, adj. R <sup>2</sup> =0.148	-0.301 (0.117)	-0.020 (0.894)	0.215 (0.262)	0.251 (0.112)	0.095 (0.571)	-0.006 (0.968)	-0.015 (0.946)	-0.428 (0.056)	-0.019 (0.908)	0.190 (0.428)	-0.051 (0.742)	0.070 (0.655)	-0.229 (0.134)	-0.118 (0.433)
<i>MoCA<sup>a</sup></i> F(14,22)=1.377, p=0.243, adj. R <sup>2</sup> =0.128	-0.457 (0.018)	-0.200 (0.319)	-0.108 (0.599)	0.228 (0.255)	0.154 (0.802)	0.141 (0.448)	0.709 (0.050)	0.422 (0.081)	0.291 (0.204)	0.393 (0.185)	-0.139 (0.450)	0.162 (0.396)	0.007 (0.968)	0.071 (0.704)
<i>BDI<sup>b</sup></i> F(14,21)=2.706, p=0.019, adj. R <sup>2</sup> =0.406	<b>-0.652</b> <b>(0.001)</b>	0.033 (0.844)	0.046 (0.792)	0.337 (0.056)	-0.143 (0.405)	-0.038 (0.807)	-0.095 (0.746)	-0.014 (0.947)	0.023 (0.903)	-0.064 (0.786)	0.035 (0.825)	-0.139 (0.396)	-0.022 (0.878)	-0.073 (0.666)
<i>EQ-5D-5L<sup>a</sup></i> F(14,22)=1.235, p=0.320, adj. R <sup>2</sup> =0.084	-0.383 (0.065)	-0.267 (0.246)	-0.153 (0.475)	0.097 (0.649)	-0.192 (0.348)	-0.299 (0.126)	0.077 (0.829)	0.150 (0.534)	0.053 (0.819)	0.104 (0.728)	0.118 (0.540)	-0.113 (0.583)	0.021 (0.903)	-0.112 (0.562)

Dependent variables are defined as delta follow-up 2 minus pretest of the named outcomes; all regression models are presented; for each significant regression model, standardized regression coefficients are reported for predictors irrespective of reaching statistical significance; regression models that reached statistical significance at  $p < 0.05$  are presented bold printed; CERAD, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; BVGT, Bundesverband Gedächtnistraining e.V. BrainProtect; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; BDI, Beck Depression Inventory; EQ-5D-5L, descriptive system of 5 dimensions mobility, self-care, usual activities, pain and depression. <sup>a</sup>Higher values indicate better performance; <sup>b</sup>lower scores indicate better performance.

subcategory *concentration* ( $p=0.049$ ) and younger participants of GHC appeared to have more potential for improvement in BrainProtect subcategory *perception* ( $p=0.031$ ). Other results of the GHC are presented in Supplementary Table 3.

#### *Prediction of influencing changes during study period*

Supplementary Table 4 shows the results of linear regression analysis of changes during study period surveyed by the final questionnaire. None of the social, psychological, physical and nutritional changes during the study period affected the success of the intervention at the end of the study.

## DISCUSSION

To our knowledge, this is the first investigation of the long-term, up to one-year effects of a multi-component cognitive training program on cognitive performance of cognitively healthy persons. Similarly to the short-term results,<sup>21</sup> the primary endpoint CERAD-Plus did not reach significance at neither 3 nor 12-month follow-up (Table 2). Several reasons may account for the lack of specific training effects using CERAD-Plus measurements. As the participants were all cognitively healthy adults, this study was more likely to identify preventive measures against cognitive decline. However, CERAD-Plus is a scientifically established instrument for diagnosing cognitive deficits associated with dementia-related diseases.<sup>24</sup> Our participants may have not fit the target population of the CERAD-Plus and it may therefore not be sensitive enough for detecting smaller increments due to cognitive training. There is however no other comparable test that could have been used for our objective.

Moreover, the present analysis showed that, compared to GHC, the BrainProtect training is associated to significant improvements in logical reasoning up to 12 months (Fig. 2C) as well as to significant improvements in thinking flexibility and confrontational naming up to 3 months (Fig. 2A-B) after completion of training.

Although the significant training effects remained significant after adjustment by depressive symptoms and years of education (Supplementary Table 2), significance was lost after adjustment by Bonferroni correction. Another important result of the present study is that response to intervention at 12-month follow-up was influenced, as far *thinking flexibility*

and *working memory* are concerned, by higher education, while none of the other hypothesized predictors (gender, age, employment, sedentary work, family status, diet, physical activity, previously diagnosed memory disorder within the family, past participation in cognitive training and baseline level) affected such response (Table 3).

The definition of cognitive reserve as “adaptability that helps to explain differential susceptibility of cognitive abilities or day-to-day function to brain aging, pathology, or insult.”<sup>34</sup> implies that each person seems to cope differently with age- and disease-related changes in cognitive function based on individual burdens and behaviors throughout one’s life span.<sup>35</sup> This evidence is strongly indicative for the need of multicomponent interventions for the prevention of age-related cognitive decline<sup>36,37</sup> and the long-term results of this study in the context of secondary endpoint partially demonstrate the success of this type of intervention.

After adjusting by years of education and depressive symptoms, BrainProtect significantly improved logical reasoning in IG participants up to 12 months after intervention’s end (Fig. 2C) (Table 2). Although significance was lost after Bonferroni correction, this result is deemed important as it sheds light on possible training developments focusing on long-term delay of cognitive impairment. The Bonferroni correction was applied to prevent Type I errors in the context of multiple comparisons, but it represents a very conservative method of adjustment.<sup>38</sup> Even if the result before adjustment should be interpreted cautiously, it demonstrates a tendency of training enhanced cognitive functions that persist and will have positive effects not only on cognition but also on quality of life in the context of logical reasoning. Cristofori et al. describe reasoning as “the core of the generalization and abstraction processes that enable concept formation and creativity”.<sup>39</sup> Reasoning belongs to the executive functions of individuals and thus represents a fundamental cognitive property for day-to-day life and social functioning.<sup>39</sup> The ACTIVE trial also showed that logical reasoning can be enhanced by cognitive training, even after 10 years<sup>40</sup> and thus underlines the effectiveness and importance of cognitive interventions in adults.

Executive functions in general can be significantly influenced by cognitive training in healthy older people.<sup>41</sup> BrainProtect subcategory thinking flexibility, which is another executive function and fundamental to basic human thinking<sup>39</sup> and CERAD-Plus subcategory BNT measuring confrontational

naming showed a significant difference between IG and GHC 3 months after intervention's end (Fig. 2A-B) (Table 2). A previous study concluded that confrontational naming ability differs significantly between younger and older people and that poorer ability of confrontational naming is an impact of normal ageing.<sup>42</sup> Hedden maintained that executive functions are particularly affected by volumetric reductions in the prefrontal cortex, which are part of the neurocognitive processes of normal cognitive aging.<sup>43</sup> Although age-related deterioration in confrontational naming seems to be considered normal, our result suggests that this can be partly counteracted preventively by multicomponent intervention.

Participants' years of education seemed to predict better outcome in BrainProtect subcategories thinking flexibility and working memory. Lövdén et al.<sup>44</sup> also reported a positive correlation between earlier years of education and cognitive function in later life. Otherwise, no significant predictors of training success were found, suggesting that none of the other variables included in the analysis may be regarded as systematically predicting training outcome. Such homogenous effects regardless of participant's characteristics were also observed in the FINGER-trial, in which sociodemographic data, vascular risk and cognition did not influence response to the intervention.<sup>45</sup>

So far, there is no consensus on how long cognitive training should last to be effective. Cognitive training with lower weekly frequencies<sup>46</sup> and sessions shorter than 0.5 h in a larger total number seem to be most effective, although positive effects of cognitive interventions are still small.<sup>47</sup> This is consistent with the results of another meta-analysis in which weekly training sessions for  $\geq$  two months were found to be more effective.<sup>41</sup> These findings indicate that the future training duration of BrainProtect must be adjusted.

Considering that depressive symptoms within the IG were more distinctive at baseline than after 12 months and HRQoL also showed an increase within the IG, it can be assumed that the intervention had positive effects on participant's mental health, though without significance (Table 2). The retrospective analyses from BrainProtect 1.0 already indicated that more than half of the participants reported a significantly improved well-being after the intervention<sup>20</sup> and also eight-week intervention's short-term outcomes showed a significantly better HRQoL for the IG whereas the GHC reported a worsening.<sup>21</sup> This may be consistent with the findings of Pitkala

et al.<sup>48</sup> that well-being, cognition, and health are related to social interaction, which the IG was able to perceive. Moreover, patient-related outcome measures (PROMs) such as emotions, self-efficacy and motivation are highly relevant for both training and intervention outcomes<sup>49</sup> and provide determining factors.<sup>50</sup>

Older age and worse self-perception of health in dropout cohort were significant and seem to be a reason for early completion of the trial (Supplementary Table 1). However, further differences especially regarding clinical and neuropsychological parameters were not present between dropouts and the PP-cohort, indicating that personal reasons rather than clinically relevant variables influenced protocol adherence.

The multidomain intervention BrainProtect includes short physical exercises at the beginning and during the intervention. Kalbe et al.<sup>51</sup> determined that cognitive training plus physical exercises are not superior to pure cognitive training in healthy adults but that both lead to cognitive gains. Therefore, the significance of physical activity needs to be considered when thinking about healthy ageing in general and especially in cognitive decline.<sup>11</sup> Nevertheless, BrainProtect did not include aerobic exercises, which seem to positively counteract the age-related reduction of brain structure and accumulation of neurotoxic factors<sup>52</sup> and might be supplemented in the future.

Considering the increased life expectancy worldwide and older age as one of the main risk factors for cognitive decline,<sup>7</sup> the preservation of cognitive integrity is becoming increasingly important. The finding that BrainProtect has already shown positive effects in cognitively healthy adults thus supports the assertion of cognitive training as a preventive measure.<sup>29</sup> Non-pharmacological interventions, such as multicomponent training containing nutrition, physical activity and cognitive training,<sup>53</sup> can slow the progression of cognitive decline<sup>54</sup> or help maintain cognitive integrity leading to the preservation of quality of life, especially before the onset of symptoms.<sup>55</sup> As already mentioned at the beginning, SCI, which affects 50–80% of people aged  $\geq$  70 years,<sup>56</sup> converts to MCI, which is a prodromal stage of AD.<sup>3</sup> Since there is no cure for dementia, prevention is important not only for the health and quality of life of those affected and their relatives, but also because of the enormous socio-economic costs associated with it. Therefore, it can be said that BrainProtect shows potential as a preventive tool against

cognitive decline with the long-term results of this study, but certainly still has potential for improvement regarding aerobic exercises and dietary tips.

#### *Limitations and strengths of the study*

Inherent limitations of the trial must be considered when interpreting the previously presented results. The average participant is a married, educated, non-working, active and healthy woman in her sixties who comes from the Cologne area and therefore the results are only partly transferable to a general population older than 50 years. Therefore, an increased sample size as well as recruitment from additional communities is required in the future, to enhance generalizability to other populations.

As CERAD-Plus is a neurocognitive test-battery designed for the assessment of dementia-related illness,<sup>24</sup> the results of our healthy participants might have to be interpreted differently than in cognitively affected persons. However, it must be noted that CERAD-Plus was able to determine significant changes in cognitive performance in healthy subjects after the intervention<sup>21</sup> as well as after 3 months (Table 2), indicating a steady effect of BrainProtect on mental functioning. Moreover, ceiling effects<sup>57</sup> also should be considered at this point, since especially in the subcategories BNT, wordlist total and recall as well as constructive recall the maximum score was already reached by the majority at baseline, thus changes in the course could not be reflected. The statistical phenomenon of “regression to the mean” (RTM) has also to be mentioned, which may be observed especially in repeated measurements within the same observation unit.<sup>58</sup> However, to counteract the statistical artifact of RTM,<sup>58,59</sup> participants were randomly allocated to IG or GHC, and ANCOVA analysis was performed with significant baseline differences as covariates.

Retraining-effects of CERAD-Plus must be taken into account since the tasks did not change at the different test points and the participants thus knew to a certain extent which tasks they had to work on or even still knew terms by memorization. However, although the task types of BrainProtect remained unchanged, different words, phrases or pictures were used, so that the subjects could not fall back on rote learning.

The final questionnaire was limited by the poor accessibility despite contacting the participants for three times. However, no significant changes during the study period affecting intervention’s success at the end of the study were found.

The cognitive training took place exclusively as group training with specially qualified memory trainers, intended for motivation and training success, but restrictive in implementing individually from home. However, the opportunity of computerized cognitive training<sup>46,60</sup> could supplement group training from home to reduce the number of group sessions but to ensure regular cognitive training.

Due to the SARS-CoV-2 pandemic, many of the participants expressed their great fear of infection which was, in many cases, the reason for non-participating or a delayed testing due to the lockdown. Moreover, the test had to take place in a different location than before which led to great confusion or lack of accessibility for some subjects. Crivelli et al.<sup>61</sup> found a lower general cognition in COVID-19 recovered patients compared to healthy controls. This finding and the fear of participants as well as distance and wearing a medical mask may have had impact on the results of the last follow-up.

#### *Conclusions*

The eight-week BrainProtect training program did not improve the primary endpoint of global cognitive function (CERAD-Plus). Nevertheless, it may have the potential of improving participant’s cognitive functions, as especially logical reasoning seems to be improved after 12 months regardless of individual characteristics. Also thinking flexibility and confrontational naming were improved for at least 3 months after intervention, disregarding the fact that none of the significances were present after Bonferroni adjustment.

Since BrainProtect appears to be a potential prevention tool against cognitive decline in healthy adults, additional studies are needed in the future to analyze the optimal duration of the BrainProtect training program and its effects after a period of more than one year with a larger sample size. Moreover, BrainProtect needs to be further scientifically validated.

#### **AUTHOR CONTRIBUTIONS**

Michelle Celine Kunkler (Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Writing – original draft); Julia Maria Falkenreck (Data curation; Formal analysis; Methodology); Anja Ophey (Data curation; Formal analysis; Methodology; Writing – review & editing); Katharina Dencker (Methodology); Andrea Frieze (Data curation); Petra Jahr (Data



curation); Elke Kalbe (Formal analysis; Methodology; Writing – review & editing); Gereon Nelles (Formal analysis; Methodology; Supervision; Writing – review & editing); M. Cristina Polidori (Formal analysis; Methodology; Supervision; Writing – original draft; Writing – review & editing).

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to the study participants and to the trainers of the BVGT e.V.

## FUNDING

The Bundesverband Gedächtnistraining e.V. covered the costs associated to trainers' BrainProtect sessions with the study participants.

## CONFLICT OF INTEREST

M. Cristina Polidori is an Editorial Board Member of the Journal of Alzheimer's Disease. M. Cristina Polidori is a member of the advisory board of memodio (multidomain app for the treatment of MCI) and an Editorial Board Member of Aging Research Reviews and of the 'Deutsche Medizinische Wochenschrift'. M. Cristina Polidori receives the royalties for the publication of two books: the latest edition of 'Paziente Anziano - Paziente Geriatrico - Medicina della Complessità', Edises 2020 and 'Ratgeber Altern - Es ist nie zu spät', Elsevier 2021. M. Cristina Polidori is a member of the supervisory board and curatorship of Diakonie Michaelshoven e.V.

M. Cristina Polidori and Elke Kalbe are members of the scientific advisory board of the Bundesverband Gedächtnistraining e.V.

Elke Kalbe has received grants from the German Ministry of Education and Research, Brandau-Laibach Stiftung, Germany, RheinEnergie Stiftung, Germany, consulting fees from Memodio GmbH, Germany, Kyowa Kirin Services Ltd, UK, lecture fees from Biogen GmbH, Germany, Eisai GmbH, Germany, Abbvie GmbH, Germany, KoJ Gehörtraining, Switzerland, licence fees from Prolog GmbH, Germany; all outside the submitted work.

Gereon Nelles is a board member of the Berufsverband Deutscher Nervenärzte (BVDN) e.V. Gereon Nelles is a member of the advisory board of memodio (multidomain app for the treatment of MCI).

Petra Jahr is the regional manager 'Nordrhein-Westfalen West' of the Bundesverband Gedächtnistraining e.V.

Andrea Frieze is the former educational manager of the Bundesverband Gedächtnistraining e.V.

Anja Ophey received grants of the Koeln Fortune Program (grant-no. 329/2021), Faculty of Medicine, University of Cologne, and the "Novartis-Stiftung für therapeutische Forschung" and speaking honoraria of ProLog Wissen GmbH, all outside the submitted work.

Julia Maria Falkenreck is a member of the Bundesverband Gedächtnistraining e.V.

The other authors have no conflict of interest to report.

## DATA AVAILABILITY

The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

The supplementary material is available in the electronic version of this article: <https://dx.doi.org/10.3233/ADR-230199>.

## REFERENCES

1. Tipton PW and Graff-Radford NR. Prevention of late-life dementia: What works and what does not. *Pol Arch Intern Med* 2018; 128: 310-316.
2. Anderson ND. State of the science on mild cognitive impairment (MCI). *CNS Spectr* 2019; 24: 78-87.
3. Rostamzadeh A, Bohr L, Wagner M, et al. Progression of subjective cognitive decline to MCI or dementia in relation to biomarkers for Alzheimer disease: A meta-analysis. *Neurology* 2022; 99: e1866-e1874.
4. Veronese N, Soysal P, Demurtas J, et al. Physical activity and exercise for the prevention and management of mild cognitive impairment and dementia: A collaborative international guideline. *Eur Geriatr Med* 2023; 14: 925-952.
5. Ellouze I, Sheffler J, Nagpal R, et al. Dietary patterns and Alzheimer's disease: An updated review linking nutrition to neuroscience. *Nutrients* 2023; 15: 3204.
6. Hughes ML, Agrigoroaei S, Jeon M, et al. Change in cognitive performance from midlife into old age: Findings from the Midlife in the United States (MIDUS) study. *J Int Neuropsychol Soc* 2018; 24: 805-820.
7. Polidori MC, Nelles G, Senin U, et al. Cognitive decline. In: Roller-Wirnsberger R, Singler K and Polidori MC (eds) *Learning Geriatric Medicine Practical Issues in Geriatrics*. Springer, Cham, 2018.



8. Campbell NL, Unverzagt F, LaMantia MA, et al. Risk factors for the progression of mild cognitive impairment to dementia. *Clin Geriatr Med* 2013; 29: 873-893.
9. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, et al. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: An analysis of population-based data. *Lancet Neurol* 2014; 13: 788-794.
10. Polidori MC, Stahl W and Griffiths HR. Nutritional cognitive neuroscience of aging: Focus on carotenoids and cognitive frailty. *Redox Biol* 2021; 44: 101996.
11. Eckstrom E, Neukam S, Kalin L, et al. Physical activity and healthy aging. *Clin Geriatr Med* 2020; 36: 671-683.
12. Meyer AM, Podolski N, Pickert L, et al. Strategies to prevent age-related cognitive decline. *Dtsch Med Wochenschr* 2020; 145(3): 146-150.
13. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): A randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 2255-2263.
14. Kivipelto M, Mangialasche F and Ngandu T. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2018; 14: 653-666.
15. Gavelin HM, Lampit A, Hallock H, et al. Cognition-oriented treatments for older adults: A systematic overview of systematic reviews. *Neuropsychol Rev* 2020; 30: 167-193.
16. Li T, Yao Y, Cheng Y, et al. Cognitive training can reduce the rate of cognitive aging: A neuroimaging cohort study. *BMC Geriatr* 2016; 16: 12.
17. Ahn S, Chung JW, Crane MK, et al. The effects of multidomain interventions on cognition: A systematic review. *West J Nurs Res* 2021; 1939459211032272.
18. *Global status report on the public health response to dementia*. Geneva: World Health Organization, 2021.
19. Ben Hassen C, Fayosse A, Landré B, et al. Association between age at onset of multimorbidity and incidence of dementia: 30 year follow-up in Whitehall II prospective cohort study. *BMJ* 2022; 376: e068005.
20. Falkenreck JM, Roheger M, Weigert H, et al. BrainProtect® - A cognitive training program with nutritional and physical counseling components: A retrospective analysis of its effects in healthy individuals. *Geriatric Care* 2020; 6(4): <https://doi.org/10.4081/gc.2020.9328>.
21. Falkenreck JM, Kunkler MC, Ophey A, et al. Effects of the multicomponent cognitive training program BrainProtect in cognitively healthy adults: A randomized controlled trial. *J Alzheimers Dis* 2023; 94: 1013-1034.
22. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 695-699.
23. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-571.
24. Schmid NS, Ehrensperger MM, Berres M, et al. The extension of the German CERAD neuropsychological assessment battery with tests assessing subcortical, executive and frontal functions improves accuracy in dementia diagnosis. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2014; 4: 322-334.
25. Lawton MP and Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9: 179-186.
26. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, et al. Studies of illness in the aged. The index of ADL: A standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963; 185: 914-919.
27. Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A, et al. Screening for undernutrition in geriatric practice: Developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M366-372.
28. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res* 2011; 20: 1727-1736.
29. *Risk Reduction of Cognitive Decline and Dementia: WHO Guidelines*. Geneva: World Health Organization, 2019.
30. Berres M, Zehnder A, Bläsi S, et al. Evaluation of diagnostic scores with adjustment for covariates. *Stat Med* 2008; 27: 1777-1790.
31. Aebi C. *Validierung der Neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP: Eine Multi-Center Studie*. Universität Basel, Schweiz: Doktorarbeit, 2002.
32. Lillig R, Ophey A, Schulz JB, et al. A new CERAD total score with equally weighted z-scores and additional executive and non-amnesic "CERAD-Plus" tests enhances cognitive diagnosis in patients with Parkinson's disease: Evidence from the LANDSCAPE study. *Parkinsonism Relat Disord* 2021; 90: 90-97.
33. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Hillsdale, NJ, USA: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.
34. Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartrés-Faz D, et al. Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers Dement* 2020; 16: 1305-1311.
35. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2012; 11: 1006-1012.
36. Rosenberg A, Mangialasche F, Ngandu T, et al. Multidomain interventions to prevent cognitive impairment, Alzheimer's disease, and dementia: From FINGER to World-Wide FINGERS. *J Prev Alzheimers Dis* 2020; 7: 29-36.
37. Kivipelto M, Mangialasche F, Snyder HM, et al. World-Wide FINGERS Network: A global approach to risk reduction and prevention of dementia. *Alzheimers Dement* 2020; 16: 1078-1094.
38. Chen SY, Feng Z and Yi X. A general introduction to adjustment for multiple comparisons. *J Thorac Dis* 2017; 9: 1725-1729.
39. Cristofori I, Cohen-Zimmerman S and Grafman J. Executive functions. *Handb Clin Neurol* 2019; 163: 197-219.
40. Rebok GW, Ball K, Guey LT, et al. Ten-year effects of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cognitive training trial on cognition and everyday functioning in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 16-24.
41. Chiu HL, Chu H, Tsai JC, et al. The effect of cognitive-based training for the healthy older people: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017; 12: e0176742.
42. Tsang HL and Lee TM. The effect of ageing on confrontational naming ability. *Arch Clin Neuropsychol* 2003; 18: 81-89.
43. Hedden T and Gabrieli JD. Insights into the ageing mind: A view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 87-96.
44. Lövdén M, Fratiglioni L, Glymour MM, et al. Education and cognitive functioning across the life span. *Psychol Sci Public Interest* 2020; 21: 6-41.
45. Rosenberg A, Ngandu T, Rusanen M, et al. Multidomain lifestyle intervention benefits a large elderly population at risk for cognitive decline and dementia regardless of baseline characteristics: The FINGER trial. *Alzheimers Dement* 2018; 14: 263-270.

46. Lampit A, Hallock H and Valenzuela M. Computerized cognitive training in cognitively healthy older adults: A systematic review and meta-analysis of effect modifiers. *PLoS Med* 2014; 11: e1001756.
47. Mewborn CM, Lindbergh CA and Stephen Miller L. Cognitive interventions for cognitively healthy, mildly impaired, and mixed samples of older adults: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Neuropsychol Rev* 2017; 27: 403-439.
48. Pitkala KH, Routasalo P, Kautiainen H, et al. Effects of socially stimulating group intervention on lonely, older people's cognition: A randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; 19: 654-663.
49. Ryan RM, Lynch MF, Vansteenkiste M, et al. Motivation and autonomy in counseling, psychotherapy, and behavior change: A look at theory and practice. *Couns Psychol* 2011; 39: 193-260.
50. Meyer AM, Bartram MP, Antczak P, et al. A tailored discharge program improves frailty and mood in patients undergoing usual rehabilitative care: A randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2022; 23: 1962.e1961-1962.e1913.
51. Kalbe E, Rohrer M, Paluszak K, et al. Effects of a cognitive training with and without additional physical activity in healthy older adults: A follow-up 1 year after a randomized controlled trial. *Front Aging Neurosci* 2018; 10: 407.
52. Cheng ST. Cognitive reserve and the prevention of dementia: The role of physical and cognitive activities. *Curr Psychiatry Rep* 2016; 18: 85.
53. Dominguez LJ, Veronese N, Vernuccio L, et al. Nutrition, physical activity, and other lifestyle factors in the prevention of cognitive decline and dementia. *Nutrients* 2021; 13: 4080.
54. Rabin LA, Smart CM and Amariglio RE. Subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Annu Rev Clin Psychol* 2017; 13: 369-396.
55. Krivaneck TJ, Gale SA, McFeeley BM, et al. Promoting successful cognitive aging: A ten-year update. *J Alzheimers Dis* 2021; 81: 871-920.
56. Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, et al. The characterization of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol* 2020; 19: 271-278.
57. Wang L, Zhang Z, McArdle JJ, et al. Investigating ceiling effects in longitudinal data analysis. *Multivariate Behav Res* 2009; 43: 476-496.
58. Barnett AG, van der Pols JC and Dobson AJ. Regression to the mean: What it is and how to deal with it. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 215-220.
59. Smoleń T, Jastrzebski J, Estrada E, et al. Most evidence for the compensation account of cognitive training is unreliable. *Memory Cogn* 2018; 46: 1315-1330.
60. Gates NJ, Rutjes AW, Di Nisio M, et al. Computerised cognitive training for 12 or more weeks for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in late life. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 2: CD012277.
61. Crivelli L, Palmer K, Calandri I, et al. Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement* 2022; 18: 1047-1066.

## Supplementary Material

### Long-Term Effects of the Multicomponent Program BrainProtect® on Cognitive Function: One-Year Follow-Up in Healthy Adults

**Supplementary Table 1.** Baseline demographic characteristics comparison between dropouts and continuing participants

Baseline characteristics	Dropouts (N=43)	PP-Analysis (N=88)	<i>p</i>
Member of the IG, frequency (%)	17 (39.5)	42 (47.7)	0.378
Age (y), median (IQR)	69 (62-78)	67 (63-72)	<b>0.009</b>
Female, frequency (%)	35 (81.4)	58 (65.9)	0.080
Education (y), median (IQR)	17 (13-18)	18 (13-18)	0.790
Professional degree, frequency (%)			0.992
None	3 (7.0)	10 (11.3)	
Apprenticeship	13 (30.2)	17 (19.3)	
Technical school	5 (11.6)	14 (15.9)	
University	22 (51.2)	47 (53.4)	
Employment, frequency (% yes)	11 (25.6)	23 (26.1)	0.917
Sedentary work, frequency (% yes)	28 (65.1)	65 (73.9)	0.254
Marital status, frequency (% married)	21 (48.8)	53 (60.2)	0.361
Living alone, frequency (% yes)	14 (32.6)	26 (29.5)	0.756
Previous participation in cognitive training, frequency (% yes)	8 (18.6)	8 (9.1)	0.137
Self-perception of health, mean (SD) (Indication by grades, higher values indicate worse perceived health)	3.28±2.05	2.56±1.46	<b>0.010</b>
Diagnosed memory disorder in family (% yes)	17 (39.5)	27 (30.7)	0.332
Diagnosed disease at study start (% yes)	32 (74.4)	69 (78.4)	0.528
Medication at study start (% yes)	35 (81.4)	64 (72.7)	0.527
Nutrition, frequency (%)			0.605
Omnivore	38 (88.4)	74 (84.1)	
Vegetarian	2 (4.7)	6 (6.8)	
No specification	3 (7.0)	8 (9.1)	
Regular physical activity (% yes)	39 (90.7)	68 (77.3)	0.123
Regular physical activity, frequency per week (%)			0.540
1-2x	13 (30.2)	33 (37.5)	
3-4x	16 (37.2)	28 (31.8)	
5-7x	7 (16.3)	11 (12.5)	
No specification	7 (16.3)	15 (17.0)	
Regular physical activity, duration per unit (%)			0.124
15-30 min	4 (9.3%)	5 (5.7%)	
30-60 min	14 (32.6%)	42 (47.7%)	
>60 min	14 (32.6%)	22 (25.0%)	

No specification	11 (25.6%)	18 (20.5%)	
BMI, frequency (%)			0.847
<19	2 (4.7)	2 (2.3)	
19-20	3 (7.0)	9 (10.2)	
21-22	8 (18.6)	14 (15.9)	
>23	30 (69.8)	63 (71.6)	
ADL-Score, mean (SD)	5.93±0.26	5.98±0.15	0.189
IADL-Score, mean (SD)	7.98±0.15	8±0.00	0.153
MNA-SF-Score, median (IQR)	13 (12-14)	13 (12-14)	0.716
EQ-5D-5L, mean (SD)	5.84±1.45	5.66±1.49	0.458
EQ-5D-5L health in %, mean (SD) (max. 100%, higher values indicate better perceived health)	77.42±16.49	80.81±13.48	0.455
BDI, mean (SD)	3.21±2.73	3.32±2.64	0.776
MoCA, mean (SD)	27.91±1.41	27.84±1.49	0.818
CERAD-Plus-z total score (TS2), mean (SD)	0.09±0.53	0.20±0.58	0.724
BVGT BrainProtect total, mean (SD)	43.90±9.63	45.53±8.50	0.383

Statistical comparison between subjects who dropped out during the trial (Dropouts) and subjects who participated in all tests (PP-analysis). Values are presented as the mean ± standard deviation or median and interquartile range or frequency with percentages. For baseline comparison between groups, p-values of Mann-Whiney-U tests, independent sample t-tests or  $\chi^2$ -tests are reported as appropriate. Variables were previously inspected visually by qq-plots and statistically by Shapiro-Wilk tests for normal distribution. BMI, body mass index; ADL, Activities of Daily Living; IADL, Instrumental Activities of Daily Living; MNA, Mini Nutritional Assessment short-form; EQ-5D-5L, descriptive system of 5 dimensions mobility, self-care, usual activities, pain and depression; EQ-5D-5L health in %, participant's self-rated health on a vertical visual analogue scale; BDI, Beck Depression Inventory; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; CERAD, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; BVGT, Bundesverband Gedächtnistraining e.V. BrainProtect

**Supplementary Table 2.** ANCOVA with measurement repetition between Intervention Group (IG) and General Health Counseling (GHC) adjusted for the significant group differences (BDI total, BVGT BrainProtect total and education years)

Outcome	Intervention Group (IG)			General Health Counseling (GHC)											
	Baseline	Posttest	Follow-up 1	Follow-up 2		Baseline	Posttest	Follow-up 1	Follow-up 2	Time		Group		Time x Group	
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	np <sup>2</sup>	p	np <sup>2</sup>	p	np <sup>2</sup>	p(p) <sup>a</sup>
CERAD-Plus-z total score (TS2) <sup>b</sup> (N=88; IG=42, CG=46)	0.16 (0.54)	0.64 (0.56)	0.61 (0.62)	0.42 (0.55)	0.22 (0.62)	0.63 (0.37)	0.48 (0.61)	0.52 (0.49)	0.030 (0.49)	0.030	0.057	0.015	0.265	0.025	0.117
Verbal fluency	-0.38 (0.84)	0.37 (1.08)	0.28 (1.01)	0.21 (1.12)	-0.02 (0.87)	0.29 (0.90)	0.44 (1.06)	0.36 (0.96)	0.009 (0.96)	0.009	0.512	0.000	0.875	0.018	0.221
Boston Naming Test (BNT)	0.02 (1.04)	0.48 (0.68)	0.40 (0.83)	-0.29 (0.91)	0.38 (0.82)	0.55 (0.60)	0.14 (0.90)	0.09 (0.78)	0.010 (0.78)	0.010	0.483	0.010	0.357	0.042	<b>0.014</b> (0.21)
Mini Mental Status Examination (MMSE)	-0.62 (1.10)	0.05 (1.03)	0.07 (0.98)	-0.32 (0.91)	-0.42 (1.53)	-0.01 (0.94)	-0.45 (1.38)	-0.16 (0.98)	-0.01 (0.98)	0.003	0.877	0.014	0.292	0.018	0.218
Wordlist total	0.33 (1.07)	0.78 (1.04)	0.83 (1.13)	0.88 (1.13)	0.18 (0.91)	0.73 (0.87)	0.83 (1.10)	0.97 (0.82)	0.009 (0.82)	0.009	0.518	0.007	0.442	0.005	0.760
Wordlist recall	0.28 (1.20)	0.74 (0.93)	0.84 (0.86)	0.66 (0.77)	0.05 (1.29)	0.63 (0.81)	0.70 (0.92)	0.72 (0.82)	0.020 (0.82)	0.020	0.181	0.012	0.327	0.003	0.831
Wordlist savings	0.23 (1.60)	0.25 (1.05)	0.59 (0.88)	0.30 (0.82)	0.05 (2.10)	0.27 (0.74)	0.46 (0.97)	0.34 (0.64)	0.037 (0.64)	0.037	0.047	0.002	0.720	0.001	0.954
Wordlist recognition	0.04 (0.99)	0.32 (0.53)	0.43 (0.43)	0.13 (0.73)	-0.28 (1.10)	1.23 (6.16)	0.28 (0.57)	0.19 (0.65)	0.000 (0.65)	0.000	0.914	0.015	0.271	0.027	0.129
Constructional praxis	-0.33 (1.08)	0.40 (0.70)	0.12 (1.08)	-0.19 (1.23)	-0.24 (1.16)	0.20 (0.96)	-0.36 (1.43)	-0.41 (1.29)	0.001 (1.29)	0.001	0.960	0.037	0.080	0.015	0.268
Constructional praxis recall	-0.30 (1.22)	0.83 (0.76)	0.20 (1.35)	0.38 (1.02)	-0.12 (1.39)	0.44 (1.01)	-0.33 (1.33)	-0.02 (1.30)	0.005 (1.30)	0.005	0.689	0.027	0.133	0.030	0.073
Constructional praxis savings	-0.10 (0.93)	0.49 (0.70)	0.12 (1.02)	0.49 (0.94)	0.06 (1.04)	0.27 (0.71)	0.01 (0.95)	0.26 (0.99)	0.006 (0.99)	0.006	0.663	0.000	0.878	0.014	0.333
Trail Making Test	0.70 (1.30)	0.62 (1.57)	1.02 (1.30)	0.70 (1.16)	0.56 (1.21)	0.94 (1.16)	0.91 (0.94)	0.92 (1.01)	0.069 (1.01)	0.069	0.002	0.007	0.465	0.011	0.431
Trail Making Test (TMT) A	0.91 (1.48)	0.98 (1.33)	1.04 (1.31)	1.06 (1.72)	0.80 (1.37)	1.17 (1.11)	1.27 (1.33)	1.40 (1.37)	0.081 (1.37)	0.081	<0.001	0.003	0.651	0.001	0.980
Delta TMT B_A	0.19 (1.02)	0.40 (1.18)	0.04 (1.03)	0.30 (1.36)	0.17 (0.92)	0.21 (1.09)	0.26 (1.03)	0.36 (0.93)	0.006 (0.93)	0.006	0.669	0.000	0.956	0.007	0.632
S-Words	0.35 (1.35)	1.04 (1.10)	1.05 (1.17)	0.86 (1.06)	0.21 (1.04)	1.01 (0.96)	0.87 (0.95)	1.01 (0.97)	0.012 (0.97)	0.012	0.376	0.002	0.693	0.007	0.604
BYGT BrainProtect total score <sup>b</sup> (N=88; IG=42, CG=46)	43.0 (7.36)	51.2 (10.66)	52.6 (11.34)	44.8 (10.62)	47.6 (9.20)	52.1 (8.58)	54.3 (10.20)	48.9 (8.87)	0.032 (8.87)	0.032	0.046	0.026	0.137	0.029	0.063
Thinking flexibility	3.7 (1.61)	5.2 (1.90)	4.6 (2.13)	3.7 (1.65)	4.5 (1.86)	5.4 (1.73)	4.2 (1.74)	4.4 (1.64)	0.025 (1.64)	0.025	0.092	0.019	0.205	0.033	<b>0.037</b> (0.333)
Concentration	7.1 (1.53)	7.2 (1.91)	7.3 (1.63)	7.1 (1.97)	7.4 (2.02)	8.0 (1.67)	8.1 (2.06)	7.8 (1.66)	0.003 (1.66)	0.003	0.858	0.056	<b>0.029</b>	0.007	0.631
Learning	6.7 (1.08)	8.5 (1.31)	8.1 (1.33)	7.6 (1.59)	7.1 (1.34)	8.5 (1.06)	8.2 (1.09)	7.8 (0.92)	0.032 (0.92)	0.032	0.043	0.006	0.497	0.009	0.541
Working memory	5.2 (2.56)	5.6 (2.54)	5.9 (2.65)	5.9 (3.06)	7.1 (2.79)	6.5 (2.86)	7.2 (2.65)	7.1 (2.79)	0.002 (2.79)	0.002	0.940	0.060	<b>0.024</b>	0.025	0.103

<i>Perception</i>	4.7 (1.84)	6.0 (2.18)	6.9 (2.11)	3.8 (2.09)	5.3 (1.92)	6.0 (2.01)	7.4 (2.11)	3.8 (1.79)	0.024	0.105	0.009	0.394	0.011	0.410
<i>Logical reasoning</i>	5.2 (1.74)	6.2 (2.04)	8.3 (2.10)	6.2 (2.90)	5.4 (1.56)	5.6 (2.13)	7.4 (2.74)	6.5 (2.44)	0.034	0.036	0.010	0.371	0.041	<b>0.015</b> (0.135)
<i>Imagination</i>	2.7 (1.68)	4.1 (2.10)	3.2 (2.01)	3.0 (2.00)	3.3 (1.72)	3.9 (1.83)	3.6 (2.00)	3.4 (1.81)	0.036	0.029	0.008	0.416	0.021	0.152
<i>Structured thinking</i>	7.7 (2.79)	8.3 (2.86)	7.3 (3.48)	7.4 (3.59)	7.4 (3.32)	8.3 (3.12)	8.2 (3.44)	8.1 (3.20)	0.007	0.599	0.004	0.564	0.010	0.352
<i>MoCA<sup>a</sup></i>	27.8 (1.59)	-	-	26.6 (2.48)	27.9 (1.43)	-	-	27.1 (1.92)	0.088	0.006	0.002	0.676	0.002	0.700
<i>BDI<sup>c</sup></i>	3.7 (2.50)	-	-	2.2 (2.64)	3.0 (2.78)	-	-	2.3 (2.88)	0.026	0.139	0.001	0.729	0.010	0.358
<i>EQ-5D-5L<sup>b</sup></i>	5.7 (1.54)	6.0 (1.91)	5.8 (1.48)	6.0 (1.57)	5.7 (1.48)	6.1 (1.71)	6.1 (1.58)	5.8 (1.29)	0.007	0.623	0.005	0.533	0.010	0.463
<i>Health in %<sup>b</sup></i>	79.5 (14.75)	80.9 (13.61)	80.7 (13.91)	80.3 (10.75)	81.4 (12.15)	78.8 (11.97)	78.7 (14.63)	77.2 (12.51)	0.016	0.274	0.028	0.131	0.013	0.370

Data are indicated as mean standardized z-scores (CERAD Plus) or raw scores and standard deviations (SD). Following covariates were used for the CERAD-Plus subtests, MoCA and EQ-5D-5L: BVGT Total, BDI Total and education years. Following covariates were used for the BVGT subtests: BDI Total and education years. Following covariates were used for the BDI: BVGT Total and education years. CERAD, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; BVGT, Bundesverband Gedächtnistraining e.V. BrainProtect; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; BDI, Beck Depression Inventory; EQ-5D-5L, descriptive system of 5 dimensions mobility, self-care, usual activities, pain and depression; EQ-5D-5L health in %, participant's self-rated health on a vertical visual analogue scale (p)<sup>a</sup>, p after adjusting the significant results for multiple testing using the Bonferroni correction. <sup>b</sup>Higher values indicate better performance; <sup>c</sup>lower scores indicate better performance.

**Supplementary Table 3.** Linear regression of potential influencing factors of the delta follow-up 2 - pretest (GHC)

Outcome Delta follow-up 2 - pretest	Baseline level	Sex	Age	Education in years	Employed	Standardized $\beta$ -coefficients of predictors ( $p$ -value)						Former CT participation	Physical activity
						Sedentary work	Married	Divorced/separated	Single	Living alone	Diagnosed memory disorder in family		
CERAD-Plus-z total score (TS2) <sup>a</sup> F(14,27)=4.021, $p=0.001$ , adjusted R <sup>2</sup> =0.508	<b>-0.862</b> ( $\leq 0.001$ )	-0.202 (0.185)	0.032 (0.872)	-0.157 (0.224)	-0.042 (0.836)	-0.055 (0.681)	-0.118 (0.414)	-0.194 (0.188)	0.092 (0.536)	0.200 (0.220)	-0.047 (0.716)	0.034 (0.795)	-0.049 (0.717)
BVGT BrainProtect total score <sup>b</sup> F(14,27)=1.458, $p=0.194$ , adjusted R <sup>2</sup> =0.135	-0.542 (0.007)	0.086 (0.662)	-0.095 (0.730)	0.220 (0.201)	-0.063 (0.812)	-0.017 (0.925)	-0.239 (0.216)	-0.131 (0.505)	0.104 (0.589)	0.131 (0.535)	-0.088 (0.614)	-0.120 (0.467)	0.168 (0.345)
Thinking flexibility F(14,52)=3.124, $p=0.001$ , adjusted R <sup>2</sup> =0.311	<b>-0.627</b> ( $\leq 0.001$ )	-0.204 (0.106)	-0.283 (0.096)	-0.065 (0.575)	0.005 (0.976)	0.093 (0.475)	-0.082 (0.512)	0.053 (0.685)	0.058 (0.636)	0.082 (0.575)	-0.101 (0.376)	0.169 (0.127)	-0.210 (0.095)
Concentration F(14,52)=1.994, $p=0.037$ , adjusted R <sup>2</sup> =0.174	-0.131 (0.353)	<b>-0.274</b> ( <b>0.049</b> )	-0.269 (0.146)	<b>-0.317</b> ( <b>0.021</b> )	-0.107 (0.527)	-0.176 (0.229)	-0.185 (0.187)	-0.026 (0.856)	0.178 (0.188)	0.246 (0.136)	-0.202 (0.106)	0.043 (0.723)	-0.118 (0.235)
Learning F(14,52)=1.146, $p=0.344$ , adjusted R <sup>2</sup> =0.030	-0.153 (0.274)	-0.244 (0.106)	-0.329 (0.106)	-0.225 (0.103)	-0.112 (0.540)	-0.034 (0.825)	-0.123 (0.404)	-0.013 (0.933)	0.185 (0.204)	0.147 (0.400)	-0.172 (0.214)	-0.080 (0.542)	-0.194 (0.192)
Working memory F(14,52)=1.870, $p=0.052$ , adjusted R <sup>2</sup> =0.156	-0.447 (0.003)	-0.296 (0.040)	-0.201 (0.309)	-0.149 (0.247)	-0.075 (0.669)	-0.114 (0.432)	-0.134 (0.330)	-0.097 (0.507)	0.152 (0.264)	0.168 (0.304)	-0.199 (0.118)	-0.064 (0.605)	-0.011 (0.938)
Perception F(14,52)=5.957, $p\leq 0.001$ , adjusted R <sup>2</sup> =0.513	<b>-0.626</b> ( $\leq 0.001$ )	-0.152 (0.158)	<b>-0.309</b> ( <b>0.031</b> )	-0.100 (0.309)	-0.028 (0.835)	-0.117 (0.293)	-0.127 (0.226)	0.039 (0.722)	0.088 (0.391)	0.187 (0.134)	<b>-0.306</b> ( <b>0.002</b> )	-0.019 (0.835)	<b>-0.251</b> ( <b>0.021</b> )
Logical reasoning F(14,52)=1.109, $p=0.373$ , adjusted R <sup>2</sup> =0.023	-0.117 (0.413)	-0.287 (0.058)	-0.273 (0.175)	-0.146 (0.294)	0.118 (0.522)	-0.121 (0.443)	-0.188 (0.208)	-0.047 (0.762)	0.137 (0.349)	0.139 (0.427)	-0.155 (0.252)	-0.077 (0.556)	-0.178 (0.230)
Imagination F(14,52)=1.814, $p=0.061$ , adjusted R <sup>2</sup> =0.147	-0.489 ( $\leq 0.001$ )	-0.184 (0.188)	-0.250 (0.200)	-0.074 (0.565)	0.010 (0.957)	0.109 (0.457)	-0.136 (0.324)	-0.057 (0.697)	0.071 (0.607)	0.172 (0.299)	-0.164 (0.199)	0.082 (0.509)	-0.296 (0.040)
Structured thinking F(14,52)=3.044, $p=0.002$ , adjusted R <sup>2</sup> =0.302	<b>-0.653</b> ( $\leq 0.001$ )	0.010 (0.937)	-0.217 (0.206)	-0.118 (0.315)	-0.119 (0.457)	0.013 (0.921)	-0.043 (0.729)	-0.016 (0.904)	0.103 (0.408)	-0.010 (0.944)	-0.088 (0.443)	-0.101 (0.360)	-0.009 (0.944)
MoCA <sup>a</sup> F(14,27)=1.612, $p=0.139$ , adjusted R <sup>2</sup> =0.173	-0.440 (0.018)	0.375 (0.062)	-0.100 (0.707)	0.007 (0.965)	-0.004 (0.987)	0.152 (0.385)	-0.256 (0.199)	-0.037 (0.844)	-0.078 (0.677)	0.104 (0.613)	0.122 (0.473)	-0.016 (0.917)	0.202 (0.247)
BDI <sup>b</sup> F(14,27)=2.705, $p=0.013$ , adjusted R <sup>2</sup> =0.368	<b>-0.734</b> ( $\leq 0.001$ )	-0.041 (0.809)	-0.127 (0.568)	-0.126 (0.386)	-0.156 (0.493)	0.010 (0.949)	-0.096 (0.562)	-0.236 (0.158)	0.041 (0.804)	<b>0.374</b> ( <b>0.045</b> )	-0.256 (0.100)	0.157 (0.261)	-0.043 (0.773)
EQ-SD-5L <sup>a</sup> F(14,27)=3.368, $p=0.003$ , adjusted R <sup>2</sup> =0.447	<b>-0.861</b> ( $\leq 0.001$ )	-0.322 (0.051)	-0.212 (0.311)	-0.104 (0.440)	-0.061 (0.775)	-0.002 (0.987)	0.124 (0.417)	0.105 (0.502)	0.268 (0.090)	0.086 (0.637)	<b>-0.308</b> ( <b>0.033</b> )	0.267 (0.076)	-0.225 (0.123)

Dependent variables are defined as delta follow-up 2 minus pretest of the named outcomes; all regression models are presented; for each regression model, standardized regression coefficients are reported for predictors irrespective of reaching statistical significance; regression models that reached statistical significance at  $p < 0.05$  are presented bold printed; CERAD, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; BVGT, Bundesverband Gedächtnistraining e.V., BrainProtect; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; BDI, Beck Depression Inventory; EQ-SD-5L, descriptive system of 5 dimensions mobility, self-care, usual activities, pain and depression. <sup>a</sup>Higher values indicate better performance; <sup>b</sup>lower scores indicate better performance

**Supplementary Table 4.** Linear regression of changes during study period surveyed by the final questionnaire

**A) Social changes**

Outcome Delta follow-up 2 - pretest	Standardized $\beta$ -coefficients of predictors ( <i>p</i> -value)			
	Baseline level	Group	Sum score	Group x Sum score
CERAD-Plus-z total score (TS2) <sup>a</sup>	<b>-0.674</b>	0.248	0.605	-0.668
F(4,44)=10.570, <b><i>p</i>≤0.001</b> , adj. R <sup>2</sup> =0.444	<b>(≤0.001)</b>	(0.096)	(0.105)	(0.093)
BVGT BrainProtect total score <sup>a</sup>	0.014	0.003	-0.031	-0.105
F(4,44)=0.201, <i>p</i> =0.937, adj. R <sup>2</sup> =-0.071	(0.927)	(0.989)	(0.951)	(0.847)
MoCA <sup>a</sup>	-0.268	-0.123	-0.331	0.500
F(4,44)=1.430, <i>p</i> =0.240, adj. R <sup>2</sup> =0.035	(0.073)	(0.538)	(0.500)	(0.341)
BDI <sup>b</sup>	<b>-0.607</b>	-0.048	-0.505	0.516
F(4,43)=7.399, <b><i>p</i>≤0.001</b> , adj. R <sup>2</sup> =0.353	<b>(≤0.001)</b>	(0.769)	(0.220)	(0.240)
EQ-5D-5L <sup>a</sup>	<b>-0.466</b>	-0.207	-0.346	0.321
F(4,44)=3.461, <b><i>p</i>=0.015</b> , adj. R <sup>2</sup> =0.170	<b>(0.002)</b>	(0.260)	(0.444)	(0.510)

**B) Psychological changes**

Outcome Delta follow-up 2 - pretest	Standardized $\beta$ -coefficients of predictors ( <i>p</i> -value)			
	Baseline level	Group	Sum score	Group x Sum score
CERAD-Plus-z total score (TS2) <sup>a</sup>	<b>-0.660</b>	-0.253	-0.263	0.559
F(4,40)=9.256, <b><i>p</i>≤0.001</b> , adj. R <sup>2</sup> =0.429	<b>(≤0.001)</b>	(0.462)	(0.548)	(0.317)
BVGT BrainProtect total score <sup>a</sup>	-0.078	-0.219	-0.304	0.481
F(4,40)=0.217, <i>p</i> =0.928, adj. R <sup>2</sup> =-0.077	(0.631)	(0.644)	(0.613)	(0.528)
MoCA <sup>a</sup>	-0.253	0.137	0.246	-0.174
F(4,40)=0.807, <i>p</i> =0.528, adj. R <sup>2</sup> =-0.018	(0.118)	(0.765)	(0.676)	(0.816)
BDI <sup>b</sup>	<b>-0.560</b>	0.021	0.076	0.201
F(4,39)=11.694, <b><i>p</i>≤0.001</b> , adj. R <sup>2</sup> =0.499	<b>(≤0.001)</b>	(0.948)	(0.859)	(0.705)
EQ-5D-5L <sup>a</sup>	<b>-0.456</b>	-0.109	0.119	0.018
F(4,40)=3.101, <b><i>p</i>=0.026</b> , adj. R <sup>2</sup> =0.160	<b>(0.002)</b>	(0.796)	(0.825)	(0.978)

**C) Physical changes**

Outcome Delta follow-up 2 - pretest	Standardized $\beta$ -coefficients of predictors ( <i>p</i> -value)			
	Baseline level	Group	Sum score	Group x Sum score
CERAD-Plus-z total score (TS2) <sup>a</sup>	<b>-0.699</b>	0.169	0.076	-0.284
F(4,45)=11.200, <b><i>p</i>≤0.001</b> , adjusted R <sup>2</sup> =0.454	<b>(≤0.001)</b>	(0.254)	(0.834)	(0.468)
BVGT BrainProtect total score <sup>a</sup>	0.045	-0.203	-0.562	0.605
F(4,45)=0.336, <i>p</i> =0.852, adjusted R <sup>2</sup> =-0.057	(0.781)	(0.350)	(0.273)	(0.280)
MoCA <sup>a</sup>	-0.308	0.048	-0.133	-0.033
F(4,45)=1.341, <i>p</i> =0.269, adjusted R <sup>2</sup> =0.027	(0.039)	(0.809)	(0.785)	(0.950)
BDI <sup>b</sup>	<b>-0.675</b>	-0.016	0.037	0.150
F(4,44)=8.691, <b><i>p</i>≤0.001</b> , adjusted R <sup>2</sup> =0.391	<b>(≤0.001)</b>	(0.919)	(0.925)	(0.720)
EQ-5D-5L <sup>a</sup>	<b>-0.462</b>	-0.086	0.066	-0.097
F(4,45)=3.306, <b><i>p</i>=0.019</b> , adjusted R <sup>2</sup> =0.158	<b>(0.001)</b>	(0.643)	(0.884)	(0.843)

**D) Nutritional changes**

Outcome Delta follow-up 2 - pretest	Standardized $\beta$ -coefficients of predictors ( <i>p</i> -value)			
	Baseline level	Group	Sum score	Group x Sum score
CERAD-Plus-z total score (TS2) <sup>a</sup>	<b>-0.678</b>	0.461	0.273	-0.475
F(4,37)=7.839, <b><i>p</i>≤0.001</b> , adjusted R <sup>2</sup> =0.400	<b>(≤0.001)</b>	(0.362)	(0.468)	(0.436)
BVGT BrainProtect total score <sup>a</sup>	-0.070	0.308	0.160	-0.408
F(4,37)=0.140, <i>p</i> =0.966, adjusted R <sup>2</sup> =-0.092	(0.687)	(0.653)	(0.747)	(0.618)
MoCA <sup>a</sup>	-0.268	-0.141	-0.059	0.232
F(4,37)=1.082, <i>p</i> =0.379, adjusted R <sup>2</sup> =0.008	(0.115)	.826)	(0.954)	(0.764)
BDI <sup>b</sup>	<b>-0.618</b>	-0.097	-0.286	0.274
F(4,36)=6.628, <b><i>p</i>≤0.001</b> , adjusted R <sup>2</sup> =0.360	<b>(≤0.001)</b>	(0.860)	(0.477)	(0.678)
EQ-5D-5L <sup>a</sup>	<b>-0.465</b>	0.466	0.283	-0.669
F(4,37)=3.438, <b><i>p</i>=0.017</b> , adjusted R <sup>2</sup> =0.192	<b>(0.003)</b>	(0.435)	(0.518)	(0.352)



Dependent variables are defined as delta follow-up 2 minus pretest of the named outcomes; all regression models are presented; for each significant regression model, standardized regression coefficients are reported for predictors irrespective of reaching statistical significance; regression models that reached statistical significance at  $p < 0.05$  are presented bold printed; CERAD, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; BVGT, Bundesverband Gedächtnistraining e.V. BrainProtect; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; BDI, Beck Depression Inventory; EQ-5D-5L, descriptive system of 5 dimensions mobility, self-care, usual activities, pain and depression. <sup>a</sup>Higher values indicate better performance; <sup>b</sup>lower scores indicate better performance

### **Detailed description of the final questionnaire and the calculation of the used sum score**

The purpose of the final questionnaire was the examination whether features from the domains of illness, social change, cognitive/psychological change, functional change and nutritional change during the trial positively or negatively influenced intervention's success at the end of the study.

Using the questionnaire, the presence of numerous changes during the study period was inquired by yes or no answers. A total of 21 questions were grouped into four main categories, with a particular focus on social, psychological, physical and nutritional changes. Answering 'yes' to the questions leads to a higher score and thus to more changes in the study period, whereas answering 'no' results in a lower score and thus to less changes in the study period.

The category of social changes includes a removal during the study period, the pursuit of social activities as well as biographical changes such as separations or the absence of relatives.

Psychological changes were assessed by mental illness or depressive mood during the study period as well as by cognitive training in leisure time and sleep behavior.

The category of physical changes included questions about notification of a serious diagnosis during the study period, whether there was any hospitalization, or any changes to medications reported at baseline. Furthermore, questions about the achievement of a degree of care or socioeconomic support in everyday life since the beginning of the study were asked. Fall events were also taken into consideration. In addition, participants were asked whether they had decreased physical activity over a longer period of one month since the start of the study.

Nutritional changes referred to a vegetarian diet and a Mediterranean diet during the study period. This included questions about the amount of daily drinking, the consumption of fish versus meat, the intake of whole grains or wheat products as well as plant or livestock oils and fats. The participants were also asked about the consumption of carbohydrates in the evening and whether regular fasting took place during the study period.

### 3.2. Bisher unveröffentlichte Ergebnisse

Zur ergänzenden Bewertung der Ergebnisse wurde eine explorative Analyse *klinisch bedeutsamer Veränderungen* durchgeführt. Dabei kam der standardized mean change score (SMCS) zum Einsatz, der individuelle Veränderungen relativ zur Standardabweichung (SD) der Baseline-Werte abbildet.<sup>111</sup> Tabelle 1 zeigt entsprechende SMCS-Werte für beide Gruppen, IG und GHC, in den untersuchten kognitiven Bereichen zu den jeweiligen FU-Zeitpunkten. Eine Veränderung wird als klinisch bedeutsam eingestuft, wenn der SMCS  $\geq 0,5$  beträgt.<sup>111</sup> Die weiterführende Interpretation dieser Ergebnisse erfolgt im Diskussionsteil (siehe 4.6).

Tabelle 1: Standardized mean change score der IG und GHC

Outcome	<u>Delta Follow-Up 1 - Pretest</u>		<u>Delta Follow-Up 2 - Pretest</u>	
	Standardized mean change score IG (N=50)	Standardized mean change score GHC (N=57)	Standardized mean change score IG (N=42)	Standardized mean change score GHC (N=46)
<i>CERAD-Plus-z total score (TS2)</i>	<b>0.77</b>	0.42	0.47	<b>0.54</b>
Verbal fluency	<b>0.69</b>	<b>0.53</b>	<b>0.67</b>	0.41
Boston Naming Test (BNT)	0.28	-0.23	-0.32	-0.31
Mini Mental Status Examination (MMSE)	0.44	-0.09	0.23	0.23
Wordlist (WL) total	<b>0.51</b>	<b>0.53</b>	<b>0.54</b>	<b>0.75</b>
Wordlist (WL) recall	0.45	0.48	0.31	<b>0.56</b>
Wordlist (WL) savings	0.14	0.15	0.03	0.14
Wordlist (WL) recognition	0.34	<b>0.54</b>	0.08	0.44
Constructional praxis	0.27	-0.27	0.13	-0.15
Constructional praxis recall	0.38	-0.14	<b>0.53</b>	0.10
Constructional praxis saving	0.34	0.07	<b>0.62</b>	0.23
Trail Making Test (TMT) A	0.19	0.26	-0.04	0.25
Trail Making Test (TMT) B	0.15	0.34	0.11	0.40
Delta TMT B_A	-0.02	0.11	0.11	0.19
s-Words	<b>0.60</b>	0.49	0.41	<b>0.64</b>
<i>BVGT Brain Protect total score</i>	<b>1.01</b>	<b>0.73</b>	0.24	0.14

Thinking flexibility	-0.08	-0.71	-0.72	-0.96
Concentration	-0.42	-0.63	-1.03	-1.31
Learning	0.10	-0.45	-1.20	-1.78
Working memory	0.10	-0.55	-0.44	-0.93
Perception	<b>0.55</b>	0.22	-0.94	-1.50
Logical reasoning	<b>0.99</b>	0.48	-0.32	-0.59
Imagination	-0.03	-0.16	-0.31	-0.59
Structured thinking	-0.38	-0.30	-0.65	-0.76

Untertitel Tabelle 1: Klinisch bedeutsame Veränderungen gemessen anhand des standardized mean change score (SMCS): Differenz zwischen Follow-Up (FU) und Baseline, dividiert durch die Standardabweichung (SD) der Baseline-Werte der Gesamtstichprobe. Klinisch bedeutsam ab SMCS  $\geq 0,5$ . IG, Intervention group; GHC, General health counseling; CERAD, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; BVGT, Bundesverband für Gedächtnistraining e.V.

## **4. Diskussion**

### **4.1. Zentrale Erkenntnisse der Studie**

Moderne Fortschritte in der Behandlung von Krankheiten haben die durchschnittliche Lebenserwartung in den Industrieländern deutlich erhöht – die Kehrseite der Medaille sind jedoch eine erhöhte Prävalenz altersbedingter neurodegenerativer Erkrankungen, Multimorbidität und damit einhergehende Beeinträchtigungen.<sup>50</sup> Umso bedeutsamer erscheint die Bedeutung der Primärprävention von Volks- und Alterserkrankungen. Multikomponenten-Interventionen, die neben kognitivem Training ebenso körperliche Bewegungseinheiten und Ernährungsberatung beinhalten, haben in der Vergangenheit bereits positive Effekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit älterer Menschen gezeigt.<sup>93</sup> In der vorliegenden Arbeit wurde der Langzeiteffekt eines Multikomponenten-Trainingsprogramms auf die kognitive Integrität gesunder Erwachsener untersucht und die Ergebnisse unterstreichen in Ansätzen, dass eine Prävention des kognitiven Abbaus im Alter möglich ist.<sup>108</sup>

Die statistische Auswertung aller Daten legt dar, dass das Gedächtnistraining in der IG zu signifikanten, langfristigen Effekten führte. Nach zwölf Monaten konnte die IG eine signifikante Verbesserung des logischen Denkens (BP-Testbatterie) im Vergleich zur GHC aufweisen (3.1 Tbl. 2). Auch die Denkflexibilität (BP-Testbatterie) sowie das konfrontative Benennen (CERAD-Plus-Testbatterie) wiesen signifikante Verbesserungen innerhalb der IG nach drei Monaten auf (3.1 Tbl. 2). Obgleich die genannten Resultate nach Adjustierung mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) weiterhin signifikant waren (3.1 Supp. Tbl. 2), gingen sie nach der Bonferroni-Korrektur verloren. Des Weiteren ist festzuhalten, dass der primäre Endpunkt der Studie (CERAD-Plus-Testbatterie) keine Signifikanz erreichte (3.1 Tbl. 2).

Mögliche Einflussfaktoren auf die Ansprechbarkeit des Trainings wurden ebenfalls untersucht und haben gezeigt, dass höhere Bildungsjahre die Ansprechbarkeit in Hinblick auf die Denkflexibilität und das Arbeitsgedächtnis signifikant beeinflusst haben (3.1 Tbl. 3). Die weiteren Prädiktoren Geschlecht, Alter, Beschäftigung, sitzende Tätigkeit, Familienstand, Ernährung, körperliche Aktivität, bereits diagnostizierte Gedächtnisstörung innerhalb der Familie, vorherige Teilnahme an kognitivem Training und Ausgangsniveau haben die Ansprechbarkeit nicht beeinflusst (3.1 Tbl. 3).

### **4.2. Indizien für präventive Effekte des Trainingsprogramms BrainProtect**

Bereits die retrospektive Studie BP 1.0, in der die Daten von 289 gesunden Teilnehmenden am achtwöchigen Trainingsprogramm des BVGT analysiert wurden, zeigte bei 79,9 % der

Teilnehmenden eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten im Nachtest auf.<sup>106</sup> Besonders deutlich fielen die Fortschritte bei älteren und weniger gebildeten Teilnehmenden aus.<sup>106</sup> Diese vielversprechenden Ergebnisse führten zur Durchführung der RCT BP 2.0<sup>109</sup>, deren Langzeitergebnisse Grundlage der vorliegenden Dissertation sind.<sup>108</sup>

Nach der achtwöchigen Intervention im Rahmen der prospektiven Studie BP 2.0 zeigte die IG im Vergleich zur GHC signifikante Verbesserungen in den Bereichen verbale Flüssigkeit, visuelles Gedächtnis, visuokonstruktive Funktionen sowie HRQoL.<sup>109</sup> Wie bei der vorliegenden Untersuchung der Langzeiteffekte<sup>108</sup> gingen diese Signifikanzen jedoch nach Bonferroni-Korrektur verloren und der primäre Endpunkt (CERAD-Plus) fiel negativ aus.<sup>109</sup> Die CERAD-Plus-Testbatterie dient als wissenschaftlich etabliertes Instrument zur Erfassung kognitiver Defizite im Rahmen der Demenzdiagnostik.<sup>110</sup> Die Diskussion der fehlenden Trainingseffekte bezüglich der CERAD-Plus-Messungen wird im Abschnitt 4.5.2 geführt.

Nach Adjustierung um Bildungsjahre und depressive Symptome ließ sich jedoch innerhalb der IG ein signifikanter langfristiger Trainingseffekt auf das logische Denken bis zu zwölf Monate nach Abschluss der Intervention feststellen (3.1 Supp. Tbl. 2).

Obwohl nach Bonferroni-Korrektur die Signifikanz nicht mehr gegeben ist, liefern die Ergebnisse dennoch wertvolle Hinweise auf die potenzielle Nachhaltigkeit der Trainingseffekte. Als Teil der exekutiven Funktionen ist logisches Denken essenziell für die Bewältigung alltäglicher Herausforderungen, das soziale Miteinander und die Erhaltung der Selbstständigkeit im Alter.<sup>9</sup> Auch die in den Vereinigten Staaten durchgeführte ACTIVE-Studie offenbarte nachhaltige positive Effekte von kognitivem Training auf das logische Denken, die auch zehn Jahre nach Intervention noch nachweisbar waren.<sup>100</sup>

Darüber hinaus konnten bis zu drei Monate nach Interventionsende signifikante Verbesserungen der Denkflexibilität sowie der Fähigkeit zum konfrontativen Benennen, gemessen an der CERAD-Plus-Unterkategorie Boston Naming Test (BNT), in der IG festgestellt werden. Diese Effekte blieben nach Adjustierung signifikanter Gruppenunterschiede bestehen (3.1. Tbl. 2). Die Denkflexibilität, die als weitere exekutive Funktion die Grundlage für das menschliche Denken ausmacht, ist von zentraler Bedeutung.<sup>9,112</sup> Die Verschlechterung exekutiver Funktionen gehört zu neurokognitiven Prozessen innerhalb des normalen Alterns dazu, die u. a. auf volumetrische Verkleinerungen im präfrontalen Kortex zurückzuführen sind.<sup>13</sup> Ebenso gilt die Fähigkeit zum konfrontativen Benennen als altersanfällig, wie Tsang et al.<sup>113</sup> durch signifikante Unterschiede zwischen

jüngeren und älteren Menschen hinsichtlich Genauigkeit und Reaktionszeit nachweisen konnten.

Kognitives Training kann die exekutiven Funktionen des gesunden älteren Menschen signifikant beeinflussen.<sup>103</sup> Dass das Multikomponenten-Trainingsprogramm BP des BVGT in der Lage war, kognitive Funktionen und insbesondere exekutive Funktionen zu verbessern oder zu stabilisieren, die gewöhnlich im Zuge des physiologischen Alterungsprozesses abnehmen<sup>13</sup>, stellt einen vielversprechenden Hinweis auf dessen präventives Potenzial im Hinblick auf den kognitiven Abbau im Alter dar.

#### **4.3. Wirksamkeit von kognitivem Training auf den Erhalt der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Erwachsenen**

Trotz einer bislang begrenzten Evidenzlage zur Wirksamkeit von CT im Hinblick auf die Reduktion des Demenzrisikos wird es von der WHO dennoch als empfohlene Maßnahme zur Risikominderung kognitiven Verfalls und demenzieller Erkrankungen benannt.<sup>40</sup> Wie bereits in Abschnitt 2.5.5 dargestellt, konnten insbesondere Multikomponenten-CT in bisherigen Studien gegenüber Einzelkomponenten-Interventionen größere Vorteile in der Aufrechterhaltung kognitiver Trainingseffekte zeigen.<sup>94,114</sup> Wird dieses Multikomponenten-CT zusätzlich um weitere nicht-pharmakologische Interventionen wie Ernährungsberatung und körperliche Aktivität ergänzt<sup>86</sup>, kann dies das Fortschreiten des kognitiven Verfalls verlangsamen<sup>115</sup>, zur Erhaltung der kognitiven Integrität beitragen und die Lebensqualität bereits im präsymptomatischen Stadium positiv beeinflussen.<sup>4</sup> Diese Erkenntnisse unterstreichen die Relevanz dieser Multikomponenten-Interventionen nicht nur im Bereich der Demenztherapie, sondern auch zur Prävention des altersbedingten kognitiven Verfalls<sup>116</sup>, sodass dieses Forschungsfeld zunehmend an Bedeutung gewinnt.<sup>98,99</sup>

Die in der vorliegenden Studie eingesetzte Multikomponenten-Intervention umfasste ein achtwöchiges Gedächtnistraining mit wöchentlichen 90-minütigen Gruppentrainingseinheiten.<sup>108,109</sup> In der FINGER-Studie erhielten die Teilnehmenden über einen Zeitraum von einem Jahr neun gruppenbasierte kognitive Trainingseinheiten à 60 bis 90 Minuten sowie zusätzlich ein computerbasiertes Einzeltraining, das dreimal wöchentlich mit einer Dauer von jeweils 10 bis 15 Minuten durchgeführt wurde.<sup>117</sup> Zwar besteht bislang kein Konsens über die optimale Trainingsfrequenz und -dauer, jedoch deuten Studien darauf hin, dass zwei bis drei Trainingseinheiten pro Woche mit einer Dauer von etwa 30 Minuten über einen Zeitraum von mehr als zwei Monaten – auch bei kleinen Effektstärken – wirksamer sein

könnten.<sup>96,103,118</sup> Vor diesem Hintergrund erscheint die Trainingsfrequenz von BP möglicherweise zu gering und die Einzeldauer zu lang, um nachhaltige Effekte zu erzielen.

Darüber hinaus konnte in früheren Untersuchungen aufgezeigt werden, dass Wiederholungseinheiten zu einer langfristigen Aufrechterhaltung kognitiver Trainingseffekte führen können. So erhielten die Teilnehmenden der ACTIVE-Studie zusätzlich zu den insgesamt zehn 60- bis 75-minütigen Trainingseinheiten innerhalb von fünf bis sechs Wochen ein so genanntes Booster-Training nach elf und 35 Monaten mit jeweils vier 75-minütigen Einheiten.<sup>119</sup> Obwohl der größte Effekt unmittelbar nach der Intervention beobachtet wurde, konnten sowohl nach fünf als auch nach zehn Jahren noch positive Trainingseffekte nachgewiesen werden.<sup>100,120</sup>

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen ebenfalls nahe, dass eine Wiederholung der Intervention nach drei oder sechs Monaten sinnvoll sein könnte, um die positiven Effekte über einen längeren Zeitraum aufrechtzuerhalten. Da nach zwölf Monaten kaum noch signifikante Verbesserungen festgestellt wurden, erscheint eine Anpassung des BP-Trainingsprogramms hinsichtlich Trainingsfrequenz und -dauer für künftige Anwendungen empfehlenswert.

Ein zentrales Ziel des kognitiven Trainings besteht nicht nur in der Verbesserung geübter Aufgaben, sondern ebenso in der Übertragung positiver Effekte auf nicht direkt trainierte kognitive Bereiche, den sogenannten Transfereffekten (siehe 2.5.5). Der Fokus von CT sollte daher nicht auf der isolierten Förderung einzelner Fähigkeiten oder der Optimierung spezifischer Testergebnisse der Teilnehmenden liegen. Stattdessen erscheint ein integrativer Trainingsansatz sinnvoll, der eine funktionale Vernetzung kognitiver Prozesse fördert und so einen alltagsrelevanten Transfer ermöglicht, der langfristig zum Erhalt der Kognition beitragen kann.<sup>95</sup>

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse von BP 2.0 zeigt sich, dass trotz fehlender statistischer Signifikanz nach Bonferroni-Korrektur in zahlreichen Subtestungen positive Trends zugunsten der IG erkennbar waren.<sup>108,109</sup> Innerhalb der IG konnte in nahezu allen Trainingsvariablen eine Verbesserung zwischen Vor- und Nachtest beobachtet werden (Ausnahme: CERAD-Plus Trail Making Test A).<sup>109</sup> Diese positiven Tendenzen zeigten sich teilweise auch noch in den Nachbeobachtungen (3.1. Tbl. 2).

Ein möglicher Erklärungsansatz liegt in der Multidimensionalität des BP-Trainingsprogramms, das verschiedene kognitive Domänen anspricht und damit einen Transfer über den engeren Trainingskontext hinaus begünstigen könnte.<sup>108,109</sup> Gleichzeitig ist zu berücksichtigen, dass Transfereffekte schwer von Übungseffekten (Testwiederholungen) zu unterscheiden sind.



Darüber hinaus könnten die eingesetzten Testverfahren nicht hinreichend sensitiv gewesen sein, um spezifische Transferleistungen zuverlässig abzubilden.

In Anbetracht der Hinweise auf einen bereits nachgewiesenen positiven Einfluss von kognitiven Interventionen auf die Aufrechterhaltung funktionaler Fähigkeiten<sup>119</sup>, folglich potenziellen Ferntransfereffekten, erscheint es lohnenswert, in zukünftigen Studien gezielt validierte, transfersensitive Messinstrumente zu integrieren, um Trainingseffekte differenzierter erfassen zu können.

Die Definition der kognitiven Reserve<sup>17</sup> lässt darauf schließen, dass Menschen offenbar unterschiedlich mit alters- und krankheitsbedingten Veränderungen der kognitiven Funktionen umgehen, wobei individuelle Belastungen und Verhaltensweisen im Laufe des Lebens eine entscheidende Rolle zu spielen scheinen.<sup>12</sup> Die Vielfalt kognitiv anspruchsvoller Lebensstilfaktoren, darunter Bildung, berufliche Tätigkeit und Freizeitaktivitäten, dient als Indikator für die kognitive Reserve<sup>10</sup> und zeigt einen positiven Zusammenhang mit der geistigen Leistungsfähigkeit.<sup>10,18</sup> Abgesehen von den Bildungsjahren der Teilnehmenden konnten keine weiteren signifikanten Prädiktoren für den Trainingserfolg identifiziert werden (3.1. Tbl. 3), was den möglichen präventiven Einsatz von BP in der breiten älteren Bevölkerung unterstreicht. Auch in der FINGER-Studie konnten eher homogene Effekte des Gedächtnistrainings nachgewiesen werden, da das vaskuläre Risiko, die Kognition sowie soziodemografische Daten die Ansprechbarkeit der Intervention nicht signifikant beeinflusst haben.<sup>121</sup>

Insgesamt unterstreichen die bisherigen Ergebnisse die Bedeutung von Multikomponenten-Interventionen mit regelmäßiger Wiederholung für den langfristigen Erhalt der kognitiven Leistungsfähigkeit. Inwieweit BP darüber hinaus modifizierbare Risikofaktoren adressieren kann, wird im folgenden Kapitel näher betrachtet.

#### **4.4. Modifizierbare Risikofaktoren demenzieller Erkrankungen im Kontext des Multikomponenten-Trainings BrainProtect**

Kognitive Beeinträchtigungen stellen ein multifaktorielles Syndrom dar, das aus einer lebenslangen Anhäufung von lebensstilbedingten Risikofaktoren resultiert.<sup>10</sup> In Anbetracht der wachsenden Herausforderungen, die mit einer alternden Bevölkerung und dem damit verbundenen Anstieg demenzieller Erkrankungen einhergehen, rücken die Identifikation dieser modifizierbaren Risikofaktoren sowie die Entwicklung wirksamer Präventionsstrategien zunehmend in den Fokus.

In diesem Kapitel werden die bereits zum Teil erwähnten beeinflussbaren Risikofaktoren für die Entstehung von Demenz vertiefend betrachtet und in Beziehung zum möglichen präventiven Potenzial von BP gesetzt.

Eine bestehende *Hörschwäche* gilt als einer der wichtigsten Prädiktoren für die Entwicklung einer demenziellen Erkrankung.<sup>122</sup> Neuere Erkenntnisse zeigen, dass es eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem Grad des Hörverlustes und dem Demenzrisiko gibt, wobei mit jeder Verschlechterung des Hörvermögens um 10 Dezibel das Risiko einer Demenz um 16 % steigt.<sup>123</sup> Die Einschlusskriterien der BP 2.0 Studie setzten eine uneingeschränkte oder ausreichend korrigierte Seh- und Hörfähigkeit voraus, wodurch Personen mit einer zum Zeitpunkt des Screenings bestehenden unbehandelten Hörminderung von der Teilnahme ausgeschlossen waren. Hörverschlechterungen, die sich im Studienverlauf entwickelten, konnten jedoch nur bedingt erfasst werden. Gleiches galt für Teilnehmende mit nicht ausreichend korrigierter Sehfähigkeit, da auch ein *Sehkraftverlust* mit einem erhöhten Demenzrisiko assoziiert wird.<sup>53</sup> Somit ist festzuhalten, dass ausreichend korrigierte Hör- und Sehvermögen bedeutende präventive Maßnahmen gegen die Entstehung von Demenz darstellen und im klinischen Alltag zunehmend Beachtung finden sollten.

Ein *niedriges Bildungsniveau* stellt ebenfalls einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz dar.<sup>39,51,52</sup> Die beobachtete Korrelation zwischen den Bildungsjahren in jungen Jahren und der kognitiven Leistungsfähigkeit im höheren Lebensalter<sup>124</sup> legt nahe, dass ein höheres Bildungsniveau einen protektiven Effekt auf die Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen haben kann. Die Studienpopulation der BP 2.0 Studie verfügte im Median über 17,5 Bildungsjahre (3.1. Tbl. 1). In der IG lag der Median bei 16 Bildungsjahren und in der GHC bei 18 Jahren, was einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen darstellt (3.1 Tbl. 1). Hoenig et al.<sup>125</sup> konnten bei Patienten mit AD mit einer höheren Anzahl an Bildungsjahren aufzeigen, dass trotz bestehender Tau-Pathologie eine weniger ausgeprägte neuronale Dysfunktion vorlag. Darüber hinaus kann ein höheres Bildungsniveau im Prodromalstadium einer Demenz mit einer verstärkten Wahrnehmung kognitiver Veränderungen und einem ausgeprägteren Bewusstsein für neurodegenerative Erkrankungen einhergehen.<sup>126</sup> Dies unterstreicht die Rolle eines höheren Bildungsniveaus als potenziellen Resilienz-Mechanismus im Verlauf neurodegenerativer Prozesse.<sup>125,126</sup> Die vorliegenden Ergebnisse konnten ebenfalls einen signifikanten Einfluss der Bildungsjahre auf die Trainierbarkeit der kognitiven Domänen Denkflexibilität und Arbeitsgedächtnis nachweisen (3.1 Tbl. 3).

Neben dem formalen Bildungsniveau stellt eine *geringe kognitive Aktivität* ein modifizierbares Risiko für die Entwicklung einer Demenz dar.<sup>39,51,52</sup> Insgesamt 12,1 % der Studienpopulation gaben eine vorherige Gedächtnistraining-Teilnahme an, davon 8,3 % in der IG und 15,3 % in der GHC (3.1 Tbl. 1). Diese Verteilung erlaubt zwei mögliche Interpretationen: Zum einen könnte die geringere Vorbelastung der IG mit kognitivem Training eine größere Wirkung der Intervention begünstigt haben, da sich ungenutzte Potenziale der kognitiven Reserve besser aktivieren ließen; zum anderen stellt sich die Frage, ob bei Personen mit bereits erfolgter Gedächtnistraining-Teilnahme überhaupt noch signifikante Verbesserungen zu erwarten gewesen wären, insbesondere wenn deren kognitive Reserve bereits gefördert worden war. Die kognitive Reserve ist kein starres, sondern ein dynamisches Konzept, das nicht nur genetisch, sondern ebenso durch lebenslange Erfahrungen wie Bildung, Beruf, Freizeitaktivitäten, körperlicher Betätigung sowie sozialem Engagement beeinflusst wird.<sup>10,17</sup> Bildungsniveau und kognitive Aktivität stellen zentrale Einflussgrößen für den Erhalt und die Trainierbarkeit kognitiver Funktionen dar und sollten in zukünftigen Präventionsprogrammen zunehmend berücksichtigt werden.

Ein *Mangel an körperlicher Aktivität* wird mit einem erhöhten Demenzrisiko assoziiert<sup>39,51,52</sup>, wohingegen regelmäßige körperliche Bewegung durch u. a. der Förderung der Hirndurchblutung neurodegenerative Prozesse verlangsamen kann und somit zu einer besseren kognitiven Funktion führt.<sup>76,77</sup> 81,1 % der Studienteilnehmenden gaben zu Beginn der Studie eine regelmäßige körperliche Aktivität an (3.1 Tbl. 1). 33,6 % haben drei bis vier Bewegungseinheiten pro Woche angegeben und bei 42,7 % dauerten diese Bewegungseinheiten 30 bis 60 Minuten (3.1 Tbl. 1). Wie bereits in Kapitel 2.5.2 erwähnt, empfiehlt die WHO Erwachsenen mindestens 150 Minuten moderater oder 75 Minuten intensiver aerober körperlicher Aktivität pro Woche.<sup>75</sup> Bei gesunden Erwachsenen zeigte sich kognitives Training in Verbindung mit körperlicher Aktivität nicht überlegen gegenüber reinem kognitiven Training, jedoch führten beide zu kognitiven Verbesserungen.<sup>127</sup> Bei Menschen mit MCI besteht Unklarheit über die Rolle körperlicher Aktivität in Hinblick auf den Erhalt kognitiver Funktionen.<sup>82</sup> Während zum Teil positive Effekte in den Bereichen globale Kognition, exekutive Funktionen und Aufmerksamkeit beobachtet werden konnten<sup>128</sup>, zeigten andere Ergebnisse lediglich eine Verbesserung der Fitness ohne Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit.<sup>129</sup> Trotz divergenter Studienlage im Hinblick auf Menschen mit bereits bestehender kognitiver Beeinträchtigung müssen die positiven Effekte körperlicher Aktivität auf kognitive Funktion sowie Gesundheit und Wohlbefinden im Allgemeinen hervorgehoben werden.<sup>130</sup> Da insbesondere aerober Bewegung ein hoher präventiver Effekt zugesprochen

wird<sup>80</sup>, stellt diese Bewegungsform eine möglicherweise notwendige Alternative zu den bisher inkludierten körperlichen Übungen innerhalb des BP-Gedächtnistrainingsprogramms dar.

*Soziale Isolation* gilt als Risikofaktor für kognitiven Abbau und die Entwicklung einer Demenz.<sup>16,52</sup> Zum Studienbeginn gaben 30,3 % der Teilnehmenden an, allein lebend zu sein (3.1. Tbl. 1). Die Wohnsituation allein lässt jedoch nicht auf die sonstige soziale Aktivität schließen, die nicht erfasst wurde. Der telefonisch erhobene Abschlussfragebogen hat nach Änderungen der sozialen Aktivität im Studienverlauf gefragt, jedoch ohne signifikante Auswirkungen auf den Trainingserfolg zu zeigen (3.1. Supp. Tbl. 4). Soziale Interaktion wird mit Wohlbefinden, Kognition und Gesundheit in Zusammenhang gebracht<sup>85</sup>, was den präventiven Charakter des ausschließlich in Kleingruppen stattgefundenen BP-Gedächtnistrainingsprogramms hervorhebt.

In diesem Kontext sind *Depressionen* als Risikofaktor zu nennen.<sup>51</sup> Der signifikante Ausgangsunterschied hinsichtlich depressiver Symptome, bezogen auf den Beck Depression Inventory (BDI) Score zugunsten der GHC (3.1 Tbl. 1), relativierte sich im Studienverlauf: In der IG war ein deutlicher Rückgang depressiver Symptome nach zwölf Monaten sowie ein Anstieg der HRQoL zu beobachten. Auch wenn die Veränderung statistisch nicht signifikant ausfiel, deckt sie sich mit bereits bestehenden Untersuchungen. In der retrospektiven Analyse von BP 1.0 berichtete über die Hälfte der Teilnehmenden von einem signifikant verbesserten subjektiven Wohlbefinden nach Abschluss des Trainings.<sup>106</sup> Auch die Auswertung der kurzfristigen Effekte der achtwöchigen Intervention belegte eine signifikant bessere HRQoL in der IG, während sich die Werte der GHC sogar verschlechterten.<sup>109</sup> Depressive Symptome scheinen sich auf das Risiko, die Entwicklung und den Verlauf von Demenz auszuwirken, weshalb antidepressiven Therapien ein präventiver Charakter zugesprochen wird.<sup>131</sup> Die Vermeidung von sozialer Isolation<sup>86</sup> durch Gruppentraining sowie die Stärkung der HRQoL adressieren zwei wesentliche Risikofaktoren einer Demenzentwicklung und betonen den präventiven Charakter von BP.

*Rauchen* sowie *übermäßiger Alkoholkonsum*<sup>39,51,52</sup> erhöhen das Risiko zur Entwicklung einer Demenz. Ein aktueller Substanzabusus stellte zu Studienbeginn ein Ausschlusskriterium dar, ein regelmäßiger Nikotinkonsum war jedoch nicht exkludiert. Die durch Nikotin induzierte Zunahme des oxidativen Stresses steht im Verdacht, verschiedene vaskuläre, entzündliche und degenerative Prozesse zu fördern, die zur Pathogenese von Demenz beitragen können.<sup>50,132</sup> Der regelmäßige Verzehr von mehr als 21 Alkoholeinheiten pro Woche gilt als Risikofaktor<sup>52</sup>; die Menge an verzehrtem Alkohol wurde jedoch im Rahmen der Studie nicht erfasst. Auch wenn in einigen Studien moderate Mengen Alkohol – insbesondere Wein –

aufgrund möglicher kardiovaskulärer Effekte als protektiv diskutiert werden, überwiegen im Hinblick auf Demenz die Risiken: Alkoholbedingte Hirnschäden infolge von Neurotoxizität, Inflammation, Veränderungen der Neurotransmittersysteme sowie Nährstoffmangel gelten als mögliche Mechanismen eines erhöhten Demenzrisikos.<sup>50,132</sup> Eine zukünftige genauere Erfassung des Alkohol- sowie Nikotinkonsums erscheint in Hinblick auf die Wirksamkeit kognitiver Interventionen sinnvoll.

*Übergewicht*, insbesondere im mittleren Lebensalter, gilt als modifizierbarer Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz.<sup>39,51,52</sup> Ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) ist mit chronischen Entzündungsprozessen, Insulinresistenz sowie kardiovaskulären Begleiterkrankungen assoziiert, die als mögliche Ursachen kognitiver Beeinträchtigungen diskutiert werden.<sup>133</sup> Zu Studienbeginn lag der BMI bei 71,2 % der Studienpopulation bei  $> 23 \text{ kg/m}^2$ , während lediglich 25,8 % einen BMI zwischen 19 und  $22 \text{ kg/m}^2$  aufwiesen (3.1 Tbl. 1). Diese Verteilung zeigt, dass ein überwiegender Teil der Teilnehmenden bereits eine erhöhte Körpermasse aufwies, die als potenzieller Risikofaktor im Rahmen der kognitiven Intervention nicht gezielt adressiert wurde. Vor diesem Hintergrund erscheint es sinnvoll, in zukünftigen Studien eine gezielte Betrachtung des BMI und möglicher synergetischer Effekte durch Bewegung oder Ernährungskomponenten zu integrieren.

Eine *unzureichende* oder *gestörte Schlafqualität* kann das Risiko für die Entwicklung einer Demenz erhöhen.<sup>51</sup> Insbesondere chronischer Schlafmangel, fragmentierter Schlaf, schlafbezogene Atmungsstörungen sowie gestörte Tiefschlafphasen werden mit neurodegenerativen Prozessen in Verbindung gebracht.<sup>134</sup> Zu Studienbeginn wurden keine Daten zur Schlafqualität der Teilnehmenden erhoben, entsprechende Angaben wurden lediglich im Abschlussfragebogen erfasst und ergaben keinen signifikanten Einfluss auf den Interventionserfolg (3.1. Supp. Tbl. 4). Künftige Studien könnten davon profitieren, Schlaf als potenziellen Einflussfaktor auf die Trainierbarkeit kognitiver Funktionen systematischer zu erfassen und in die Analysen einzubeziehen.

*Arterielle Hypertonie* und *Diabetes mellitus* gehören zu den zentralen vaskulären Risikofaktoren für die Entwicklung einer Demenz.<sup>39,51,52</sup> Beide Erkrankungen sind mit chronischen Entzündungsprozessen, Mikroangiopathien sowie strukturellen Hirnveränderungen assoziiert, die kognitive Einschränkungen im Alter begünstigen können.<sup>50,133</sup> In der BP 2.0 Studie wurden bestehende Grunderkrankungen (einschließlich Hypertonie und Diabetes) zu Studienbeginn erfasst, ebenso wie die zugehörige Medikation sowie der Zeitpunkt der Erstdiagnose. Die Mehrheit der Studienteilnehmenden ( $> 70 \%$ ) gab

eine bestehende Grunderkrankung sowie eine regelmäßige Medikamenteneinnahme an (3.1 Tbl. 1). Eine Differenzierung sowie Berücksichtigung dieser Daten im Rahmen der Wirksamkeitsanalysen erfolgte jedoch nicht. Im Abschlussfragebogen wurden Änderungen der Medikation sowie relevante gesundheitliche Veränderungen dokumentiert, diese zeigten jedoch keinen signifikanten Einfluss auf den Trainingserfolg (3.1 Supp. Tbl.4). Eine differenzierte Betrachtung vaskulärer Vorerkrankungen in zukünftigen Studien könnte dazu beitragen, Multikomponenten-Trainings gezielter auf individuelle Risikoprofile auszurichten und deren Wirksamkeit weiter zu optimieren.

Modifizierbare Risikofaktoren wie *Luftverschmutzung*, ein vorausgegangenes *Schädel-Hirn-Trauma* oder *Stress*<sup>51,52</sup> wurden in der vorliegenden Studie kaum oder gar nicht berücksichtigt und stellen daher mögliche Kriterien für zukünftige Analysen dar. Generell ist anzumerken, dass die genannten präventiven Maßnahmen frühzeitig angesetzt und kontinuierlich fortgeführt werden sollten. So können diese Maßnahmen trotz möglicherweise eher bescheidener individueller Effekte eine theoretisch erhebliche, präventive Wirkung auf Bevölkerungsebene entfalten.<sup>53</sup>

#### **4.5. Stärken und Schwächen der Studie**

Die dieser Dissertation zugrunde liegende Arbeit basiert auf dem Follow-Up einer randomisiert kontrollierten Studie, dem methodischen Goldstandard zur Untersuchung kausaler Zusammenhänge in der Wissenschaft.<sup>135</sup> Das Paper mit den Ergebnissen der zugrunde liegenden RCT<sup>109</sup> wurde nach CONSORT 2010<sup>136,137</sup> verfasst und erfüllt die zentralen Qualitätskriterien. Dennoch sind bei der Interpretation der Ergebnisse einige Einschränkungen zu berücksichtigen, die nachfolgend systematisch dargestellt werden. Abbildung 3 stellt eine Übersicht der Stärken und Schwächen der Studie dar.

Abbildung 3: Übersicht der Stärken und Schwächen der Studie

<b>Stärken der Studie</b>	<b>Schwächen bzw. Limitationen der Studie</b>
Randomisierung und initiale Doppelverblindung zur Stärkung der internen Validität	Geringe Sensitivität der CERAD-Plus-Testbatterie bei kognitiv gesunden Erwachsenen
Statistische Kontrolle potenzieller Confounder durch ANCOVA zur Vermeidung eines Selektionsbias	Ausbruch der Corona-Pandemie während der Langzeitbeobachtung und damit zusammenhängende Studienabbrüche
Langzeitbeobachtung zur Einschätzung nachhaltiger Interventionseffekte	Erhöhtes Risiko falsch-negativer Ergebnisse durch Bonferroni-Korrektur

#### 4.5.1. Stärken des Studiendesigns

Durch die zu Beginn der Studie randomisierte Zuteilung der Teilnehmenden zur Interventions- sowie Kontrollgruppe wurde das Risiko systematischer Verzerrungen durch Störfaktoren (engl. Confounder) minimiert. Solche Confounder können sowohl mit der Intervention als auch mit dem Ergebnis assoziiert sein und dadurch den kausalen Zusammenhang verzerren.<sup>138</sup> Aufgrund der Gefährdung der internen Validität durch solche Störfaktoren<sup>139</sup> erfolgte zusätzlich zur Randomisierung eine statistische Adjustierung mittels ANCOVA, um potenzielle Ausgangsunterschiede auszugleichen.<sup>138,139</sup>

Zu Beginn lag eine Doppelverblindung von Teilnehmenden und Studienteam vor, wodurch eine Risikominimierung systemischer Verzerrungen ermöglicht wurde. Nach der Gruppenzuteilung bestand noch eine Einfachverblindung seitens des Studienteams.

Eine Stichprobenverzerrung (engl. selection bias) ist definiert als eine „[...] Verzerrung durch Unterschiede in den Patientencharakteristika zwischen den Studiengruppen“<sup>140</sup> und ist bei der Interpretation von RCT zu berücksichtigen. Obwohl die Studienpopulation durch eine Randomisierung ausgewogen gehalten wurde, traten signifikante Unterschiede zwischen IG und GHC in den Bereichen Bildungsjahre sowie BDI Total und BP Total auf (3.1 Tbl. 1). Trotz der anschließenden Adjustierung mittels ANCOVA<sup>138</sup> blieben die Haupteffekte jedoch bestehen (3.1 Supp. Tbl. 2). Durch diese Adjustierung wurde einer möglichen Analysenverzerrung im Sinne eines Selektionsbias vorgebeugt und der potenzielle Trainingseffekt auf eine nachhaltige Verzögerung kognitiver Beeinträchtigungen wurde hervorgehoben.<sup>108</sup>

#### **4.5.2. Methodische Limitationen**

Zur Kontrolle des Risikos für Fehler 1. Art bei Mehrfachvergleichen<sup>141</sup> wurde die Bonferroni-Korrektur eingesetzt, die allerdings ein eher konservatives Adjustierungsverfahren darstellt.<sup>142</sup> Zwar wird das Risiko für falsch-positive Ergebnisse minimiert, jedoch zugleich das Risiko falsch-negativer Befunde erhöht.<sup>143</sup> Dies ist insbesondere bei der Vielzahl an Subtests (CERAD-Plus 15<sup>110</sup> und BP 9<sup>106</sup>) relevant. Nach der Bonferroni-Korrektur verloren zuvor signifikante Interaktionseffekte ihre Signifikanz (3.1 Tbl. 2), was eine vorsichtige Interpretation notwendig macht.

Ein weiteres methodisches Risiko stellt die „Regression zum Mittelwert“ (regression to the mean)<sup>144</sup> dar, ein häufiges statistisches Phänomen bei wiederholten Messungen. Auch hier diente die Kombination aus Randomisierung und ANCOVA dazu, dem statistischen Artefakt der „Regression zum Mittelwert“<sup>144,145</sup> entgegenzuwirken und den Einfluss von Ausgangsunterschieden zu kontrollieren.

Wie bereits erwähnt, handelt es sich bei der CERAD-Plus-Testbatterie um ein wissenschaftlich etabliertes Diagnoseinstrument im Rahmen von Demenzerkrankungen.<sup>110</sup> Das Ziel der Studie war jedoch, präventive Maßnahmen gegen den kognitiven Abbau im Alter zu identifizieren, sodass die Studienpopulation aufgrund fehlender klinisch-kognitiver Auffälligkeiten nicht der Zielgruppe der CERAD-Plus-Testbatterie entsprach. Es kann daher vermutet werden, dass der Test nicht sensitiv genug ist, um selbst kleine Trainingseffekte zu erfassen. Es gibt jedoch kein vergleichbares wissenschaftlich anerkanntes Testinstrument, das für diese Forschungsfrage geeignet gewesen wäre. Die vor Bonferroni-Korrektur signifikanten kurzfristigen<sup>109</sup> und langfristigen Veränderungen (3.1 Tbl. 2) innerhalb der CERAD-Plus-Testbatterie weisen jedoch auf einen stabilen Effekt der Intervention auf die kognitive Leistungsfähigkeit hin. Auch sogenannte Deckeneffekte<sup>146</sup> müssen berücksichtigt werden, da in den CERAD-Plus-Subtests – BNT, Wortliste Gesamt, Wortliste Abrufen und Figuren Abrufen – von der Mehrheit der Studienteilnehmenden bereits zu Beginn der Studie die Maximalpunktzahl erreicht wurde. Dies schränkte die Erfassbarkeit von Veränderungen ein. Ein weiterer methodischer Nachteil war die Wiederverwendung gleicher Testaufgaben innerhalb der CERAD-Plus-Testbatterie, was ein potenzielles Auswendiglernen begünstigen könnte. Bei der BP-Testbatterie hingegen wurden die Inhalte bei gleichbleibender Teststruktur variiert.

Das gewählte Studiendesign der Per-protocol (PP-) Analyse betrachtet ausschließlich die Teilnehmenden, die gemäß des Studienprotokolls teilgenommen haben. Dies führt zu einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse zugunsten des Prüfverfahrens mit einer daraus



resultierenden Überschätzung des Interventionseffekts.<sup>135</sup> Sie ermöglicht jedoch zeitgleich eine genaue Messung der Effekte mit einer Reflexion der tatsächlichen Wirksamkeit. Eine Intention-to-treat (ITT-) Analyse, die die gesamte Studienpopulation einbezieht, hätte womöglich durch die zusätzliche Betrachtung der Ergebnisse der Studienabbrechenden ein realistischeres Bild der Intervention widergespiegelt. Die tatsächliche Wirksamkeit der Intervention hätte dadurch jedoch möglicherweise unterschätzt werden können.<sup>135</sup> Die genaue Darstellung der Anzahl der in die Analysen einbezogenen Probandinnen und Probanden von BP 2.0 dient der Sicherstellung größtmöglicher Transparenz.<sup>108</sup>

#### **4.5.3. Externe Einflussfaktoren und Studienabbrüche**

Das FU ermöglichte eine erste Einschätzung der Langzeitwirkung des Trainingsprogramms BrainProtect. Der Zeitraum von zwölf Monaten erscheint im Kontext von Demenzprävention jedoch eher kurz, da Effekte zumeist erst über längere Zeiträume messbar sind.<sup>97-100</sup> Langzeitstudien bergen zudem das Risiko von Verlusten der Teilnehmenden, die zur „[...] Verzerrung durch Unterschiede in der Anzahl und den Gründen für fehlende Daten zwischen den Studiengruppen“<sup>140</sup> führen (engl. attrition bias). In dieser Studie nahmen am ersten FU drei Teilnehmende der IG und fünf der GHC nicht mehr teil, beim zweiten FU waren es acht bzw. elf (3.1 Figur 1).

Eine Dropout-Analyse ergab, dass Aussteigende signifikant älter waren ( $p=0.009$ ) und ein schlechteres subjektives Gesundheitsempfinden berichteten ( $p=0.010$ ) (3.1 Supp. Tbl.1). Andere relevante klinische oder neuropsychologische Parameter unterschieden sich jedoch nicht von der PP-Kohorte, sodass die Ursache für die Abbrüche eher persönlich als klinisch motiviert zu sein scheint.

Die Auswertung des Abschlussfragebogens am Ende der FU-Phase zeigte keine signifikanten Einflüsse auf den Interventionserfolg (3.1. Supp. Tbl. 4). Trotz dreimaliger Kontaktaufnahme gab es insgesamt lediglich 52 Teilnehmende, bei denen der telefonische Abschlussfragebogen erhoben werden konnte (3.1. Figur 1), wodurch die Interpretation der Ergebnisse nur eingeschränkt erfolgen kann. Eine Erhebung zu allen drei Zeitpunkten hätte möglicherweise fundiertere Aussagen über Alltagsveränderungen und ihren Einfluss auf Trainingseffekte erlaubt.

Die Durchführung einer Langzeitbeobachtung kann stets das Risiko des Eintretens von unvorhergesehenen Einflüssen mit sich bringen. Daher muss als eine der gravierendsten Limitationen der Studie der Ausbruch der Corona-Pandemie Anfang 2020 genannt werden.

Viele Teilnehmende gehörten altersbedingt zur Hochrisikogruppe, wodurch es zu zwölf Studienabbrüchen im zweiten FU kam.

Neu eingeführte Hygienekonzepte, Raumwechsel, Maskenpflicht sowie eine eingeschränkte Barrierefreiheit stellten das Studienteam vor große organisatorische Herausforderungen und beeinflussten möglicherweise die Leistungsfähigkeit der Teilnehmenden. Das ursprünglich geplante persönliche Abschlusstreffen mit Aushändigung der individuellen Ergebnisse musste aufgrund der langanhaltenden Pandemie digital stattfinden, was insbesondere für ältere Teilnehmende mit technischen Hürden verbunden war. Zuvor musste das Versenden der persönlichen Ergebnisse per E-Mail oder Post erfolgen.

#### **4.6. Klinisch bedeutsame Veränderungen**

Die Wirksamkeit einer Intervention wird häufig anhand signifikanter Veränderungen in der statistischen Auswertung beurteilt. Vor dem Hintergrund der vorliegenden Studienergebnisse und der Tatsache, dass weder der primäre Endpunkt der prospektiven Studie (CERAD-Plus-Testbatterie) statistische Signifikanz erreichte, noch die signifikanten Subtest-Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur Bestand hatten, könnte zunächst der Schluss gezogen werden, dass das kognitive Trainingsprogramm keine nachweisbare Wirkung entfaltet. Doch es stellt sich die Frage: Bedeutet das Fehlen statistischer Signifikanz automatisch, dass die vorliegenden positiven Tendenzen innerhalb der IG als bedeutungslos betrachtet werden müssen?

Eine *Veränderung* beschreibt allgemein die Differenz zwischen zwei Zuständen über einen bestimmten Zeitraum. Diese kann sich sowohl als Verbesserung als auch als Verschlechterung manifestieren, ohne jedoch per se eine Aussage über ihre Relevanz oder praktische Bedeutsamkeit zu erlauben.<sup>147</sup> Wenn eine Veränderung statistisch bedeutsam ist, wird von einer *signifikanten Veränderung* gesprochen. Diese liegt vor, wenn die Wahrscheinlichkeit, dass ein beobachteter Unterschied zufällig entstanden ist, unter einem vordefinierten Schwellenwert liegt. Üblicherweise beziehen sich diese Analysen auf Veränderungen innerhalb und zwischen zwei definierten Gruppen, wodurch Verbesserungen oder Verschlechterungen für die gesamte Gruppe dargestellt werden – nicht jedoch für individuelle Entwicklungen.<sup>147</sup>

Dabei stellt sich die Frage, ob nicht ebenso individuelle Veränderungen berücksichtigt werden sollten. Die Bezeichnung als *klinisch bedeutsame Veränderung* berücksichtigt die funktionale Relevanz auf Ebene des Einzelnen und kann eine bedeutende Ergänzung zur klassischen Signifikanzanalyse darstellen – insbesondere dann, wenn Gruppenvergleiche keine

signifikanten Ergebnisse liefern.<sup>147</sup> Zur Einschätzung solcher *klinisch bedeutsamer Veränderungen* wird häufig der minimale klinisch bedeutsame Unterschied (Minimal Clinically Important Difference, MCID) herangezogen, der für einige kognitive Testverfahren bereits ermittelt wurde.<sup>111</sup> Für die in der vorliegenden Studie verwendeten Testbatterien liegt bislang kein MCID vor, da es sich um ein vergleichsweise junges Forschungsfeld handelt.

Als Alternative wurde daher ein explorativer Ansatz gewählt, der auf der Definition beruht, dass eine klinisch bedeutsame Veränderung vorliegt, wenn diese  $\geq 0,5$  SD gegenüber dem Ausgangswert beträgt.<sup>111</sup> Hierzu wurden die Differenzen zwischen FU- und Baseline-Werten durch die SD der Baseline der Gesamtstichprobe dividiert. Auf diese Weise wurde sowohl für die IG als auch die GHC der SMCS gebildet. Ein mittlerer Effekt liegt bei einem SMCS  $\geq 0,5$ , ein großer Effekt bei  $\geq 0,8$  vor.<sup>111</sup>

Die Ergebnisse dieser explorativen Analyse (3.2 Tbl. 1) zeigen, dass die IG in mehreren kognitiven Bereichen klinisch bedeutsame Verbesserungen erzielte, insbesondere im primären Endpunkt CERAD-Plus-Testbatterie, der verbalen Flüssigkeit sowie in der BP-Testbatterie und der BP-Unterkategorie logisches Denken nach dem ersten FU (3.2 Tbl. 1). Die Analyse der kurzfristigen Ergebnisse der Intervention konnte ebenfalls sowohl innerhalb der IG als auch der GHC klinisch bedeutsame Veränderungen zeigen, die jedoch nicht von Lerneffekten aufgrund der wiederholt angewandten Testungen ausgeschlossen werden können.<sup>109</sup> Auch im Kontext der langfristigen Effekte konnten innerhalb der GHC klinisch bedeutsame Veränderungen nachgewiesen werden, sodass ein möglicher Lerneffekt durch die wiederholten Testungen hier ebenfalls nicht ausgeschlossen werden kann (3.2 Tbl. 1). Die abnehmende Tendenz der SMCS nach zwölf Monaten innerhalb der IG legt nahe, dass die Trainingsdauer von acht Wochen nicht ausreicht, um nachhaltige, kognitive Effekte zu erzielen.

Auffällig ist zudem, dass der SMCS in der BP-Unterkategorie logisches Denken trotz statistischer Signifikanz nach zwölf Monaten einen negativen Wert aufweist. Ein ähnliches Bild zeigt sich bei der Denkflexibilität nach drei Monaten. In der CERAD-Unterkategorie konfrontatives Benennen konnte zwar kein negativer SMCS beobachtet werden, eine klinisch bedeutsame Veränderung liegt jedoch ebenfalls nicht vor (3.2 Tbl. 1). Zwar zeigt die Varianzanalyse (ANOVA) signifikante Unterschiede im Zeitverlauf zwischen IG und GHC (3.1 Tbl. 2), doch ergaben sich in den paarweisen Vergleichen lediglich im logischen Denken signifikant höhere Werte für die IG von der Baseline bis zum zweiten FU.<sup>108</sup>

Basierend auf dem primären Endpunkt der globalen Kognition (CERAD-Plus-Testbatterie) wurde im Rahmen der Poweranalyse zu Beginn der Studie eine antizipierte Effektgröße von  $f=0.13$  festgelegt<sup>109</sup>, was nach Cohen einem kleinen bis mittleren Effekt entspricht.<sup>148</sup>

Die beobachteten Effektgrößen (hier SMCS) lagen im Hinblick auf den primären Endpunkt oberhalb dieser erwarteten Schwelle (3.2 Tbl. 1), was auf eine ausreichende statistische Power zur Detektion klinisch bedeutsamer Effekte hindeutet. Während im FU 1 in mehreren kognitiven Bereichen klinisch relevante Effekte ( $SMCS \geq 0,5$ ) beobachtet wurden, gingen die Effektgrößen im FU 2 insgesamt zurück (3.2 Tbl. 1). Besonders in den BP-Unterkategorien lagen die SMCS-Werte teils deutlich unter der in der Poweranalyse angenommenen Effektstärke (3.2 Tbl. 1). Dies deutet auf begrenzte oder nicht nachhaltige Effekte in diesen Bereichen hin.

Allgemein verdeutlichen die vorliegenden Ergebnisse, dass weder statistische Signifikanz noch SMCS allein ausreichen, um die Wirksamkeit einer Intervention valide zu beurteilen. Erst die kombinierte Betrachtung beider Maße erlaubt eine differenzierte Einschätzung darüber, ob ein beobachteter Effekt sowohl wahrscheinlich als auch klinisch bedeutsam ist. Die Anwendung des SMCS liefert somit einen bedeutsamen Beitrag zur Interpretation der Studienergebnisse und unterstützt die Schlussfolgerung, dass die untersuchte Trainingsdauer nicht ausreichend war, um langfristige, kognitive Verbesserungen zu bewirken.

#### **4.7. Einordnung, Abgrenzung und Perspektiven der BrainProtect 2.0 Studie**

Ein Blick in die aktuelle Forschungslage zeigt, dass präventive Interventionsstudien im kognitiven Bereich bislang überwiegend mit Populationen durchgeführt wurden, die bereits kognitive Beeinträchtigungen aufwiesen. Häufig handelt es sich dabei um Personen mit einer MCI<sup>61,96</sup>, einer diagnostizierten AD<sup>41,92,149-151</sup> oder um Patientinnen und Patienten mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson.<sup>152-154</sup> Studien, die sich gezielt an gesunde ältere Erwachsene richten, sind bislang nur in begrenztem Umfang verfügbar.<sup>94,98,99,102,103,114</sup> Die FINGER-Studie<sup>97</sup> als eine der bedeutendsten Interventionsstudien im Bereich der Demenzprävention ist ebenso nur bedingt mit der vorliegenden Untersuchung vergleichbar, da die Teilnehmenden mit 60 bis 77 Jahren deutlich älter waren und bereits ein erhöhtes Demenzrisiko aufwiesen. Dennoch liefert sie bahnbrechende Erkenntnisse zum präventiven Potenzial eines Multikomponenten-Trainings und unterstreicht die Relevanz kombinierter Ansätze zur Erhaltung kognitiver Gesundheit im Alter.<sup>97</sup>

Darüber hinaus wurde die Wirksamkeit rein digitaler Trainingsformate in den letzten Jahren verstärkt untersucht. Eine potenzielle Effektivität computerbasierter Gedächtnisprogramme auf kognitive Bereiche wie Arbeitsgedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit oder Aufmerksamkeit konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden.<sup>118,149,155-157</sup>

Aktuelle Ergebnisse einer dreijährigen RCT belegen, dass eine personalisierte Online-Intervention mit Fokus auf körperliche und kognitive Aktivität, Ernährung sowie psychische Gesundheit die kognitiven Fähigkeiten älterer Erwachsener signifikant verbessern kann.<sup>158</sup>

Gleichzeitig zeigen sich in der Literatur uneinheitliche Befunde, da nicht alle Untersuchungen signifikante oder langfristige Effekte aufweisen. Ein zentraler Vorteil digitaler Trainingsformate liegt in der hohen zeitlichen und örtlichen Flexibilität, die eine individuelle Trainingsgestaltung und regelmäßige Anwendung erleichtern kann. Zeitgleich setzen diese Formate jedoch grundlegende technische Grundkenntnisse im Umgang mit digitalen Endgeräten voraus, was insbesondere für ältere Menschen mit geringer Technikaffinität eine erhebliche Zugangshürde darstellen kann.<sup>156</sup>

Im Gegensatz dazu basiert BP ausschließlich auf Gruppentraining, das von speziell ausgebildeten Gedächtnistrainerinnen und Gedächtnistrainern geleitet wird. Dieses Format fördert nicht nur die gezielte kognitive Aktivierung, sondern schafft ebenso einen sozialen Rahmen, in dem gegenseitige Motivation, zwischenmenschlicher Austausch und Diskussion eine zentrale Rolle spielen.<sup>106,109</sup> Diese sozialen Aspekte können sich positiv auf die Trainingsmotivation und das psychische Wohlbefinden auswirken und werden bei rein digitalen Formaten kaum oder gar nicht berücksichtigt.<sup>118</sup> Gleichzeitig kann die Notwendigkeit physischer Anwesenheit insbesondere bei gesundheitlichen oder organisatorischen Hürden die regelmäßige Teilnahme erschweren. Eine Kombination beider Formate könnte sich positiv auf die Reichweite präventiver Maßnahmen auswirken und bietet somit Potenzial für zukünftige Forschung.

Neben international verbreiteten Trainingsansätzen tragen die im deutschsprachigen Raum angewandten und bereits wissenschaftlich belegten kognitiven Trainingsprogramme RehaCom®, CogniPlus, NeuroNation und NEUROvitalis auf unterschiedliche Weise zur Förderung der geistigen Leistungsfähigkeit bei.<sup>159-162</sup> Während die erstgenannten drei Programme ausschließlich digital und im Einzelsetting verfügbar sind<sup>159-161</sup>, handelt es sich bei NEUROvitalis um ein kognitives Trainingsprogramm, das in Kleingruppen von drei bis acht Personen unter fachlicher Anleitung durchgeführt wird<sup>162</sup> und inzwischen ergänzend in einer digitalen Version zur Verfügung steht.<sup>163</sup> Zudem kommen RehaCom® und CogniPlus vorwiegend bei Personen mit bereits bestehenden kognitiven Defiziten zum Einsatz<sup>159,160</sup>, während NeuroNation der digitalen Prävention kognitiver Beeinträchtigungen dient.<sup>161</sup>

NEUROvitalis kann sowohl präventiv bei gesunden älteren Erwachsenen als auch therapeutisch bei neurologischen, psychiatrischen sowie Personen mit einer MCI angewendet werden.<sup>162</sup> Durch seinen multidimensionalen Ansatz in Bezug auf die trainierten kognitiven Domänen weist NEUROvitalis Parallelen zu BP auf.<sup>162</sup>

Ein weiterer individualisierter, digitaler Trainingsansatz ist memodio, eine Anwendung, die auf den Erhalt der Alltagskompetenz, kognitiven Funktionen und Lebensqualität bei Personen mit MCI und moderater Demenz abzielt.<sup>164</sup> Hierbei handelt es sich um tägliche 20- bis 30-minütige Einheiten mit je einer aktivierenden und einer informierenden Komponente, deren Anwendung an mindestens fünf Tagen einer Woche empfohlen wird. Die Inhalte sind individuell an den kognitiven Zustand der Nutzenden angepasst und basieren auf evidenzbasierten Empfehlungen zur Demenzprävention.<sup>164</sup>

Multidimensionale Trainingsansätze, wie sie auch dem Konzept von BP zugrunde liegen, erfahren gegenwärtig eine zunehmende Implementierung in digitale Formate. Diese digitale Implementierung kognitiver, physischer und psychoedukativer Komponenten eröffnet dabei die Möglichkeit, multimodale Präventionsansätze breiter verfügbar zu machen. Es liegen bereits bestehende Programme und erste Studien vor, die das Potenzial solcher digitaler Multikomponenteninterventionen im Kontext der Demenzprävention belegen.<sup>158,161-164</sup>

Vor dem Hintergrund dieser Entwicklungen erscheint es, wie bereits erwähnt, ebenso für BP perspektivisch sinnvoll, digitale Erweiterungen in Erwägung zu ziehen. Die Einbindung digitaler Elemente könnte insbesondere dazu beitragen, multimodale Trainingsinhalte orts- und zeitunabhängig verfügbar zu machen und eine regelmäßigere Anwendung zu gewährleisten.

Ein genauerer Blick auf die vorliegende Studienpopulation offenbart, dass sich eine verheiratete, gebildete, nicht erwerbstätige, sportlich aktive und gesunde Frau in den Sechzigern aus dem Kölner Raum als durchschnittliche BP-Teilnehmerin darstellt (3.1. Tbl. 1). Die hier vorliegende Generalisierbarkeit auf die allgemeine Bevölkerung über 50 Jahre (externe Validität<sup>140</sup>) ist somit eingeschränkt gegeben und macht zukünftige Untersuchungen mit größeren Stichproben und überregionaler Rekrutierung für eine bessere Übertragbarkeit notwendig.

Darüber hinaus muss der zeitliche Kontext der Studie berücksichtigt werden, insbesondere im Hinblick auf den Einfluss der Corona-Pandemie auf Durchführung, Teilnahmeverhalten und Leistungsfähigkeit. Psychosoziale Belastungen während der Pandemie sowie mögliche Post-COVID-Symptome könnten die Ergebnisse des zweiten FU beeinflusst haben. Auch wenn der Mechanismus kognitiver Beeinträchtigungen durch COVID-19 bisher nicht vollständig geklärt ist, konnten kognitive Langzeitfolgen sowohl bei hospitalisierten als auch bei nicht-

hospitalisierten Patientinnen und Patienten beobachtet werden.<sup>165</sup> Crivelli et al.<sup>166</sup> kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass COVID-19 mit signifikanten Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert sein kann, wobei ältere Personen und solche mit Vorerkrankungen besonders betroffen zu sein scheinen. Insbesondere bei einer bereits bestehenden Demenz konnte eine Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten durch die Auswirkungen der Pandemie beobachtet werden.<sup>53</sup> Vor diesem Hintergrund ist nicht einzig die Interpretation der Langzeiteffekte innerhalb der BP 2.0-Studie erschwert, sondern ebenfalls die Vergleichbarkeit mit Studien, die unter anderen Rahmenbedingungen durchgeführt wurden.

BP zeigt Potenzial als präventives Multikomponenten-Gedächtnistrainingsprogramm, doch die wissenschaftliche Validierung sowie weiterführende Studien sind notwendig, um die Ergebnisse zuverlässig einordnen zu können. Darüber hinaus erscheint eine digitale Implementierung des Programms im Sinne einer verbesserten Zugänglichkeit und breiteren Anwendbarkeit als vielversprechender Entwicklungsschritt, der im Rahmen zukünftiger Untersuchungen systematisch evaluiert werden sollte.

#### **4.8. Fazit**

Die Bevölkerungsstruktur in Deutschland befindet sich im Wandel und die damit einhergehende Altersentwicklung bringt vielfältige gesellschaftliche, ökonomische und gesundheitliche Herausforderungen mit sich – insbesondere im Hinblick auf altersbedingte Beeinträchtigungen, zu denen der kognitive Abbau zählt. Veränderungen der geistigen Leistungsfähigkeit im höheren Lebensalter stellen dabei nicht nur das Gesundheitssystem vor zunehmende Herausforderungen, sondern können so gravierend sein, dass sie die individuelle Autonomie und Lebensqualität der Betroffenen und ihrer Angehörigen erheblich einschränken. Vor diesem Hintergrund gewinnt die frühzeitige Prävention zur Erhaltung der kognitiven Integrität zunehmend an Bedeutung.

Im Rahmen einer randomisiert kontrollierten Studie wurden die Langzeiteffekte des achtwöchigen BrainProtect-Trainingsprogramms auf die globale kognitive Funktion gesunder älterer Erwachsener untersucht. Auch wenn der primäre Endpunkt der globalen kognitiven Leistungsfähigkeit (CERAD-Plus-Testbatterie) keine signifikanten Veränderungen aufwies, zeigten sich positive Tendenzen in spezifischen kognitiven Teilbereichen. Insbesondere das logische Denken zeigte auch nach zwölf Monaten noch eine signifikante Verbesserung, unabhängig von individuellen Merkmalen. Darüber hinaus konnten bis zu drei Monate nach der Intervention Verbesserungen der Denkflexibilität und des konfrontativen Benennens

festgestellt werden. Diese positiven Effekte blieben jedoch nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur statistisch nicht signifikant.

Die Durchführung der Studie wurde maßgeblich durch die Corona-Pandemie beeinflusst. Insbesondere die zeitliche Verschiebung des zweiten Follow-Up durch den Lockdown, Studienabbrüche sowie organisatorische Herausforderungen, wie neue Räumlichkeiten ohne Barrierefreiheit und Hygienekonzepte haben möglicherweise die Studienergebnisse beeinflusst.

Trotz dieser Einschränkungen liefert die Studie erste vielversprechende Hinweise auf das präventive Potenzial des BrainProtect-Programms zur Erhaltung der kognitiven Gesundheit im Alter. Um die Effektivität des Programms zu überprüfen und zu verstärken, sollten zukünftige Studien mit größeren Stichproben durchgeführt werden. Eine Erweiterung des ganzheitlichen Trainingskonzeptes um aerobe Bewegungseinheiten sowie die Erfassung von Ernährungs- und Schlafgewohnheiten im Hinblick auf beeinflussbare Lebensstilfaktoren könnten zu einer deutlichen Erhöhung des präventiven Potenzials führen. Darüber hinaus ist eine differenzierte Analyse der optimalen Trainingshäufigkeit und -dauer erforderlich. Eine längere Nachbeobachtungszeit könnte darüber hinaus weitere Erkenntnisse über die Langzeiteffekte der Multikomponenten-Intervention liefern. Des Weiteren empfiehlt es sich, eine digitale Implementierung des Programms zu erwägen, um die Erreichbarkeit, Flexibilität und langfristige Anwendbarkeit zu optimieren. Eine systematische Überprüfung dieser Möglichkeit sollte im Rahmen zukünftiger Studien erfolgen. Eine weitere Notwendigkeit besteht in der wissenschaftlichen Validierung des BrainProtect-Programms, um dessen Potenzial fundiert belegen und weiterentwickeln zu können.

Angesichts des demografischen Wandels und der zunehmenden gesellschaftlichen Relevanz kognitiver Gesundheit im Alter liefert die vorliegende Arbeit einen Beitrag zur Präventionsforschung und bietet Ansätze für die Weiterentwicklung gesundheitsfördernder Maßnahmen. Für eine fundierte Bewertung des präventiven Potenzials sind jedoch weitere Studien mit größeren Stichproben sowie der Integration von ernährungsbezogenen Inhalten, edukativen Inhalten zur Schlafhygiene und aerobem Bewegungstraining erforderlich.



## 5. Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt. Ältere Menschen. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Demografischer-Wandel/Aeltere-Menschen/bevoelkerung-ab-65-j.html?nn=238640> (zuletzt abgerufen am 07. Juli 2024).
2. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Altersgruppen. 2024. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerung-altersgruppen-deutschland.html> (zuletzt abgerufen am 09.09. 2024).
3. Hoffmann E, Romeu Gordo L, Nowossadeck S, Simonson J, Tesch-Römer C. Lebenssituation älterer Menschen. DZA-Fact Sheet. 2017. [https://www.dza.de/fileadmin/dza/Dokumente/Fact\\_Sheets/Fact\\_Sheet\\_Lebenssituation\\_Aelterer\\_DZA\\_12-2014.pdf](https://www.dza.de/fileadmin/dza/Dokumente/Fact_Sheets/Fact_Sheet_Lebenssituation_Aelterer_DZA_12-2014.pdf) (zuletzt abgerufen am 03. April 2025).
4. Krivanek TJ, Gale SA, McFeeley BM, Nicastrì CM, Daffner KR. Promoting Successful Cognitive Aging: A Ten-Year Update. *J Alzheimers Dis* 2021; **81**(3): 871-920.
5. Strobach T. Kognitive Psychologie. Stuttgart: W. Kohlhammer GmbH; 2020.
6. Murman DL. The Impact of Age on Cognition. *Semin Hear* 2015; **36**(3): 111-21.
7. Karnath H-O, Thier P. Kognitive Neurowissenschaften. 3 ed: Springer Berlin, Heidelberg; 2012.
8. Miyake A, Friedman NP. The Nature and Organization of Individual Differences in Executive Functions: Four General Conclusions. *Curr Dir Psychol Sci* 2012; **21**(1): 8-14.
9. Cristofori I, Cohen-Zimmerman S, Grafman J. Executive functions. *Handb Clin Neurol* 2019; **163**: 197-219.
10. Fissler P, Glöckner F, Nold V, Mack M, Jessen F, Kolassa I-T. Kognition im Alter: Biologische Grundlagen und der Einfluss des Lebensstils. In: Bauer JM, Becker C, Denking M, Wirth R, eds. Geriatrie: Das gesamte Spektrum der Altersmedizin für Klinik und Praxis. Stuttgart: W. Kohlhammer GmbH; 2024: 613-20.
11. Juan SMA, Adlard PA. Ageing and Cognition. *Subcell Biochem* 2019; **91**: 107-22.
12. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2012; **11**(11): 1006-12.
13. Hedden T, Gabrieli JD. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2004; **5**(2): 87-96.
14. Bajpai S, Upadhyay AD, Banerjee J, Chakrawarthy A, Chatterjee P, Lee J, Dey AB. Discrepancy in Fluid and Crystallized Intelligence: An Early Cognitive Marker of Dementia from the LASI-DAD Cohort. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2022; **12**(1): 51-9.

15. Albers MW, Gilmore GC, Kaye J, Murphy C, Wingfield A, Bennett DA, Boxer AL, Buchman AS, Cruickshanks KJ, Devanand DP, Duffy CJ, Gall CM, Gates GA, Granholm AC, Hensch T, Holtzer R, Hyman BT, Lin FR, McKee AC, Morris JC, Petersen RC, Silbert LC, Struble RG, Trojanowski JQ, Verghese J, Wilson DA, Xu S, Zhang LI. At the interface of sensory and motor dysfunctions and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2015; **11**(1): 70-98.
16. Polidori MC, Nelles G, Senin U, Mecocci P. Cognitive Decline: Springer, Cham; 2017.
17. Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartrés-Faz D, Belleville S, Cantilon M, Chetelat G, Ewers M, Franzmeier N, Kempermann G, Kremen WS, Okonkwo O, Scarmeas N, Soldan A, Udeh-Momoh C, Valenzuela M, Vemuri P, Vuoksima E. Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers Dement* 2020; **16**(9): 1305-11.
18. Ophéy A, Wirtz K, Wolfsgruber S, Balzer-Geldsetzer M, Berg D, Hilker-Roggendorf R, Kassubek J, Liepelt-Scarfone I, Becker S, Mollenhauer B, Reetz K, Riedel O, Schulz JB, Storch A, Trenkwalder C, Witt K, Wittchen HU, Dodel R, Roeske S, Kalbe E. Mid- and late-life lifestyle activities as main drivers of general and domain-specific cognitive reserve in individuals with Parkinson's disease: cross-sectional and longitudinal evidence from the LANDSCAPE study. *J Neurol* 2024; **271**(8): 5411-24.
19. Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M, van Kan GA, Ousset PJ, Gillette-Guyonnet S, Ritz P, Duveau F, Soto ME, Provencher V, Nourhashemi F, Salvà A, Robert P, Andrieu S, Rolland Y, Touchon J, Fitten JL, Vellas B. Cognitive frailty: rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group. *J Nutr Health Aging* 2013; **17**(9): 726-34.
20. Stewart R. Subjective cognitive impairment. *Curr Opin Psychiatry* 2012; **25**(6): 445-50.
21. Garcia-Ptacek S, Eriksdotter M, Jelic V, Porta-Etessam J, Kåreholt I, Manzano Palomo S. Subjective cognitive impairment: Towards early identification of Alzheimer disease. *Neurologia* 2016; **31**(8): 562-71.
22. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, Dubois B, Dufouil C, Ellis KA, van der Flier WM, Glodzik L, van Harten AC, de Leon MJ, McHugh P, Mielke MM, Molinuevo JL, Mosconi L, Osorio RS, Perrotin A, Petersen RC, Rabin LA, Rami L, Reisberg B, Rentz DM, Sachdev PS, de la Sayette V, Saykin AJ, Scheltens P, Shulman MB, Slavin MJ, Sperling RA, Stewart R, Uspenskaya O, Vellas B, Visser PJ, Wagner M. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014; **10**(6): 844-52.
23. Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, van der Flier WM, Han Y, Molinuevo JL, Rabin L, Rentz DM, Rodriguez-Gomez O, Saykin AJ, Sikkes SAM, Smart CM, Wolfsgruber S, Wagner M. The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol* 2020; **19**(3): 271-8.
24. Nellessen N, Onur OA, Richter N, Jacobs HIL, Dillen KNH, Reutern BV, Langen KJ, Fink GR, Kukulja J. Differential neural structures, intrinsic functional connectivity, and episodic memory in subjective cognitive decline and healthy controls. *Neurobiol Aging* 2021; **105**: 159-73.

25. Rostamzadeh A, Bohr L, Wagner M, Baethge C, Jessen F. Progression of Subjective Cognitive Decline to MCI or Dementia in Relation to Biomarkers for Alzheimer Disease: A Meta-analysis. *Neurology* 2022; **99**(17): e1866-e74.
26. Roehr S, Luck T, Pabst A, Bickel H, König HH, Lühmann D, Fuchs A, Wolfsgrober S, Wiese B, Weyerer S, Mösch E, Brettschneider C, Mallon T, Pentzek M, Wagner M, Mamone S, Werle J, Scherer M, Maier W, Jessen F, Riedel-Heller SG. Subjective cognitive decline is longitudinally associated with lower health-related quality of life. *Int Psychogeriatr* 2017; **29**(12): 1939-50.
27. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004; **256**(3): 183-94.
28. DGN e. V. & DGPPN e. V. (Hrsg.). S3-Leitlinie Demenzen. 28.11.2023. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013> (zuletzt abgerufen am 13.Juli 2024).
29. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, Fabrigoule C, Amieva H, Le Carret N, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology* 2002; **59**(10): 1594-9.
30. Anand S, Schoo C. Mild Cognitive Impairment. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
31. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; **7**(3): 270-9.
32. Rostamzadeh A, Jessen F. [Early detection of Alzheimer's disease and dementia prediction in patients with mild cognitive impairment : Summary of current recommendations]. *Nervenarzt* 2020; **91**(9): 832-42.
33. Westerberg CE, Paller KA, Weintraub S, Mesulam MM, Holdstock JS, Mayes AR, Reber PJ. When memory does not fail: familiarity-based recognition in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2006; **20**(2): 193-205.
34. Grundman M, Petersen RC, Ferris SH, Thomas RG, Aisen PS, Bennett DA, Foster NL, Jack CR, Jr., Galasko DR, Doody R, Kaye J, Sano M, Mohs R, Gauthier S, Kim HT, Jin S, Schultz AN, Schafer K, Mulnard R, van Dyck CH, Mintzer J, Zamrini EY, Cahn-Weiner D, Thal LJ. Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Arch Neurol* 2004; **61**(1): 59-66.
35. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2009. London, England: Alzheimer's Disease International, 2009.
36. Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in Deutschland. Demenz. 2023. [https://www.zi.de/fileadmin/Downloads/Themen/Medizin/Kodierung/Manual\\_Demenz\\_2023.pdf](https://www.zi.de/fileadmin/Downloads/Themen/Medizin/Kodierung/Manual_Demenz_2023.pdf) (zuletzt abgerufen am 27.08. 2024).

37. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2024: Global changes in attitudes to dementia. London, England: Alzheimer's Disease International, 2024.
38. Georges D, Rakusa E, Holtz A, Fink A, Doblhammer G. Demenzerkrankungen in Deutschland: Epidemiologie, Trends und Herausforderungen. *J Health Monit* 2023; **8**(3): 32-52.
39. Blotenberg I, Hoffmann W, Thyrian JR. Dementia in Germany: Epidemiology and Prevention Potential. *Dtsch Arztebl Int* 2023; **120**(27-28): 470-6.
40. Risk Reduction of Cognitive Decline and Dementia: WHO Guidelines. Geneva: World Health Organization; 2019.
41. Behfar Q, Richter N, Kural M, Clemens A, Behfar SK, Folkerts AK, Fassbender R, Kalbe E, Fink GR, Onur OA. Improved connectivity and cognition due to cognitive stimulation in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2023; **15**: 1140975.
42. Bessey LJ, Walaszek A. Management of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Curr Psychiatry Rep* 2019; **21**(8): 66.
43. Jessen F. [Early detection of Alzheimer's disease and approaches for prevention]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2019; **62**(3): 255-60.
44. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, Bakardjian H, Benali H, Bertram L, Blennow K, Broich K, Cavado E, Crutch S, Dartigues JF, Duyckaerts C, Epelbaum S, Frisoni GB, Gauthier S, Genthon R, Gouw AA, Habert MO, Holtzman DM, Kivipelto M, Lista S, Molinuevo JL, O'Bryant SE, Rabinovici GD, Rowe C, Salloway S, Schneider LS, Sperling R, Teichmann M, Carrillo MC, Cummings J, Jack CR, Jr. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement* 2016; **12**(3): 292-323.
45. Marino S, Bonanno L, Lo Buono V, Ciurleo R, Corallo F, Morabito R, Chirico G, Marra A, Bramanti P. Longitudinal analysis of brain atrophy in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Int Med Res* 2019; **47**(10): 5019-27.
46. Chételat G, Arbizu J, Barthel H, Garibotto V, Law I, Morbelli S, van de Giessen E, Agosta F, Barkhof F, Brooks DJ, Carrillo MC, Dubois B, Fjell AM, Frisoni GB, Hansson O, Herholz K, Hutton BF, Jack CR, Jr., Lammertsma AA, Landau SM, Minoshima S, Nobili F, Nordberg A, Ossenkoppele R, Oyen WJG, Perani D, Rabinovici GD, Scheltens P, Villemagne VL, Zetterberg H, Drzezga A. Amyloid-PET and (18)F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias. *Lancet Neurol* 2020; **19**(11): 951-62.
47. Herholz K, Carter SF, Jones M. Positron emission tomography imaging in dementia. *Br J Radiol* 2007; **80 Spec No 2**: S160-7.
48. Jessen F. [Pharmacological prevention of cognitive decline and dementia]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2020; **63**(5): 506-11.
49. Faßbender RV, Goedecke J, Visser-Vandewalle V, Fink GR, Onur OA. [Brain Stimulation for the Treatment of Dementia]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2022; **90**(7-08): 336-42.

50. Tipton PW, Graff-Radford NR. Prevention of late-life dementia: what works and what does not. *Pol Arch Intern Med* 2018; **128**(5): 310-6.
51. Yu JT, Xu W, Tan CC, Andrieu S, Suckling J, Evangelou E, Pan A, Zhang C, Jia J, Feng L, Kua EH, Wang YJ, Wang HF, Tan MS, Li JQ, Hou XH, Wan Y, Tan L, Mok V, Dong Q, Touchon J, Gauthier S, Aisen PS, Vellas B. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; **91**(11): 1201-9.
52. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020; **396**(10248): 413-46.
53. Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbæk G, Alladi S, Ames D, Banerjee S, Burns A, Brayne C, Fox NC, Ferri CP, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Nakasujja N, Rockwood K, Samus Q, Shirai K, Singh-Manoux A, Schneider LS, Walsh S, Yao Y, Sommerlad A, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet* 2024; **404**(10452): 572-628.
54. Prince MJ, Wu F, Guo Y, Gutierrez Robledo LM, O'Donnell M, Sullivan R, Yusuf S. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *Lancet* 2015; **385**(9967): 549-62.
55. Wimo A, Seeher K, Cataldi R, Cyhlarova E, Dielemann JL, Frisell O, Guerchet M, Jönsson L, Malaha AK, Nichols E, Pedroza P, Prince M, Knapp M, Dua T. The worldwide costs of dementia in 2019. *Alzheimers Dement* 2023; **19**(7): 2865-73.
56. Onur OA, Wolff-Menzler C, von Arnim CAF, Jessen F, Fink GR, Wiltfang J, Laske C, Schneider A, Levin J, Oberstein T, Kornhuber J, Oberhauser F, Gallinat J, Dodel R, Otto M, Peters O, Teipel S, Düzcel E, Riemenschneider M, Flöel A, Perneczky R, Reetz K, Schulz JB, Hausner L, Grimmer T, Frölich L. [The Cost of Early Diagnosis of Cognitive Decline in German Memory Clinics]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2022; **90**(7-08): 361-7.
57. Islam MA, Sehar U, Sultana OF, Mukherjee U, Brownell M, Kshirsagar S, Reddy PH. SuperAgers and centenarians, dynamics of healthy ageing with cognitive resilience. *Mech Ageing Dev* 2024; **219**: 111936.
58. Ophéy A, Brijoux T, Conrad A, Folkerts AK, Zank S, Kalbe E. Cognition in People Aged 80 Years and Older: Determinants and Predictors of Change from a Population-Based Representative Study in Germany. *J Frailty Aging* 2023; **12**(3): 189-97.
59. Harrison TM, Maass A, Baker SL, Jagust WJ. Brain morphology, cognition, and  $\beta$ -amyloid in older adults with superior memory performance. *Neurobiol Aging* 2018; **67**: 162-70.
60. Hoenig MC, Willscheid N, Bischof GN, van Eimeren T, Drzezga A. Assessment of Tau Tangles and Amyloid- $\beta$  Plaques Among Super Agers Using PET Imaging. *JAMA Netw Open* 2020; **3**(12): e2028337.

61. Gómez-Soria I, Marin-Puyalto J, Peralta-Marrupe P, Latorre E, Calatayud E. Effects of multi-component non-pharmacological interventions on cognition in participants with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2022; **103**: 104751.
62. Meyer AM, Podolski N, Pickert L, Polidori MC. Strategies to prevent age-related cognitive decline. *Dtsch Med Wochenschr* 2020; **145**(3): 146-50.
63. World Health Organization. Healthy diet. 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet> (zuletzt abgerufen am 16.09. 2024).
64. Rattan SIS, Kaur G. Nutrition, Food and Diet in Health and Longevity: We Eat What We Are. *Nutrients* 2022; **14**(24).
65. Sindi S, Kåreholt I, Eskelinen M, Hooshmand B, Lehtisalo J, Soininen H, Ngandu T, Kivipelto M. Healthy Dietary Changes in Midlife Are Associated with Reduced Dementia Risk Later in Life. *Nutrients* 2018; **10**(11).
66. van den Brink AC, Brouwer-Brolsma EM, Berendsen AAM, van de Rest O. The Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diets Are Associated with Less Cognitive Decline and a Lower Risk of Alzheimer's Disease-A Review. *Adv Nutr* 2019; **10**(6): 1040-65.
67. Ballarini T, Melo van Lent D, Brunner J, Schröder A, Wolfsgrubner S, Altenstein S, Brosseron F, Buerger K, Dechent P, Dobisch L, Duzel E, Ertl-Wagner B, Fließbach K, Freiesleben SD, Frommann I, Glanz W, Hauser D, Haynes JD, Heneka MT, Janowitz D, Kilimann I, Laske C, Maier F, Metzger CD, Munk M, Perneczky R, Peters O, Priller J, Ramirez A, Rauchmann B, Roy N, Scheffler K, Schneider A, Spottke A, Spruth EJ, Teipel SJ, Vukovich R, Wiltfang J, Jessen F, Wagner M. Mediterranean Diet, Alzheimer Disease Biomarkers and Brain Atrophy in Old Age. *Neurology* 2021; **96**(24): e2920-32.
68. Townsend RF, Logan D, O'Neill RF, Prinelli F, Woodside JV, McEvoy CT. Whole Dietary Patterns, Cognitive Decline and Cognitive Disorders: A Systematic Review of Prospective and Intervention Studies. *Nutrients* 2023; **15**(2).
69. Polidori MC, Stahl W, Griffiths HR. Nutritional cognitive neuroscience of aging: Focus on carotenoids and cognitive frailty. *Redox Biol* 2021; **44**: 101996.
70. Pickert L, Dias IHK, Thimm A, Weber J, Abdullah S, Deelen J, Polidori MC. Micronutrients, Frailty, and Cognitive Impairment: Design and Preliminary Results from the CogLife 2.0 Study. *J Alzheimers Dis* 2024; **100**(s1): S251-s63.
71. Polidori MC, Düzel E. Kognitive Beeinträchtigung - Risikofaktoren und Prävention. In: Bauer J, Becker C, Denking M, Wirth R, eds. *Geriatric: Das gesamte Spektrum der Altersmedizin für Klinik und Praxis*. Stuttgart: W. Kohlhammer GmbH; 2024: 627-34.
72. Smith AD, Refsum H, Bottiglieri T, Fenech M, Hooshmand B, McCaddon A, Miller JW, Rosenberg IH, Obeid R. Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement. *J Alzheimers Dis*. United States; 2018: 561-70.
73. Marquez DX, Aguiñaga S, Vásquez PM, Conroy DE, Erickson KI, Hillman C, Stillman CM, Ballard RM, Sheppard BB, Petruzzello SJ, King AC, Powell KE. A systematic

- review of physical activity and quality of life and well-being. *Transl Behav Med* 2020; **10**(5): 1098-109.
74. Eckstrom E, Neukam S, Kalin L, Wright J. Physical Activity and Healthy Aging. *Clin Geriatr Med* 2020; **36**(4): 671-83.
  75. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Global Recommendations on Physical Activity for Health. Geneva: World Health Organization  
© World Health Organization 2010.; 2010.
  76. Tari AR, Walker TL, Huuha AM, Sando SB, Wisloff U. Neuroprotective mechanisms of exercise and the importance of fitness for healthy brain ageing. *Lancet* 2025; **405**(10484): 1093-118.
  77. Dresler M, Sandberg A, Ohla K, Bublitz C, Trenado C, Mroczko-Wąsowicz A, Kühn S, Repantis D. Non-pharmacological cognitive enhancement. *Neuropharmacology* 2013; **64**: 529-43.
  78. Romero Garavito A, Díaz Martínez V, Juárez Cortés E, Negrete Díaz JV, Montilla Rodríguez LM. Impact of physical exercise on the regulation of brain-derived neurotrophic factor in people with neurodegenerative diseases. *Front Neurol* 2024; **15**: 1505879.
  79. Rieker JA, Reales JM, Muiños M, Ballesteros S. The Effects of Combined Cognitive-Physical Interventions on Cognitive Functioning in Healthy Older Adults: A Systematic Review and Multilevel Meta-Analysis. *Front Hum Neurosci* 2022; **16**: 838968.
  80. Cheng ST. Cognitive Reserve and the Prevention of Dementia: the Role of Physical and Cognitive Activities. *Curr Psychiatry Rep* 2016; **18**(9): 85.
  81. Guadagni V, Drogos LL, Tyndall AV, Davenport MH, Anderson TJ, Eskes GA, Longman RS, Hill MD, Hogan DB, Poulin MJ. Aerobic exercise improves cognition and cerebrovascular regulation in older adults. *Neurology* 2020; **94**(21): e2245-e57.
  82. Veronese N, Soysal P, Demurtas J, Solmi M, Bruyère O, Christodoulou N, Ramalho R, Fusar-Poli P, Lappas AS, Pinto D, Frederiksen KS, Corbi GM, Karpenko O, Georges J, Durães J, Schlögl M, Yilmaz O, Sieber C, Shenkin SD, Smith L, Reginster JY, Maggi S, Limongi F, Ars J, Barbagallo M, Cherubini A, Quinn T. Physical activity and exercise for the prevention and management of mild cognitive impairment and dementia: a collaborative international guideline. *Eur Geriatr Med* 2023; **14**(5): 925-52.
  83. World Health Organization. Health and Well-Being. 2022. <https://www.who.int/data/gho/data/major-themes/health-and-well-being> (zuletzt abgerufen am 01.04. 2025).
  84. Polidori MC, Nelles G, Pientka L. Prevention of dementia: focus on lifestyle. *Int J Alzheimers Dis* 2010; **2010**.
  85. Pitkala KH, Routasalo P, Kautiainen H, Sintonen H, Tilvis RS. Effects of socially stimulating group intervention on lonely, older people's cognition: a randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; **19**(7): 654-63.

86. Dominguez LJ, Veronese N, Vernuccio L, Catanese G, Inzerillo F, Salemi G, Barbagallo M. Nutrition, Physical Activity, and Other Lifestyle Factors in the Prevention of Cognitive Decline and Dementia. *Nutrients* 2021; **13**(11).
87. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci* 2010; **11**(2): 114-26.
88. Leong RLF, Chee MWL. Understanding the Need for Sleep to Improve Cognition. *Annu Rev Psychol* 2023; **74**: 27-57.
89. Qin S, Leong RLF, Ong JL, Chee MWL. Associations between objectively measured sleep parameters and cognition in healthy older adults: A meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2023; **67**: 101734.
90. Bubu OM, Brannick M, Mortimer J, Umasabor-Bubu O, Sebastião YV, Wen Y, Schwartz S, Borenstein AR, Wu Y, Morgan D, Anderson WM. Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep* 2017; **40**(1).
91. Gavelin HM, Lampit A, Hallock H, Sabatés J, Bahar-Fuchs A. Cognition-Oriented Treatments for Older Adults: a Systematic Overview of Systematic Reviews. *Neuropsychol Rev* 2020; **30**(2): 167-93.
92. Woods B, Rai HK, Elliott E, Aguirre E, Orrell M, Spector A. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; **1**(1): Cd005562.
93. Ahn S, Chung JW, Crane MK, Bassett DR, Jr., Anderson JG. The Effects of Multi-Domain Interventions on Cognition: A Systematic Review. *West J Nurs Res* 2021: 1939459211032272.
94. Li T, Yao Y, Cheng Y, Xu B, Cao X, Waxman D, Feng W, Shen Y, Li Q, Wang J, Wu W, Li C, Feng J. Cognitive training can reduce the rate of cognitive aging: a neuroimaging cohort study. *BMC Geriatr* 2016; **16**: 12.
95. Strenziok M, Parasuraman R, Clarke E, Cisler DS, Thompson JC, Greenwood PM. Neurocognitive enhancement in older adults: comparison of three cognitive training tasks to test a hypothesis of training transfer in brain connectivity. *Neuroimage* 2014; **85 Pt 3**: 1027-39.
96. Mewborn CM, Lindbergh CA, Stephen Miller L. Cognitive Interventions for Cognitively Healthy, Mildly Impaired, and Mixed Samples of Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *Neuropsychol Rev* 2017; **27**(4): 403-39.
97. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Paajanen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; **385**(9984): 2255-63.



98. Rosenberg A, Mangialasche F, Ngandu T, Solomon A, Kivipelto M. Multidomain Interventions to Prevent Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Dementia: From FINGER to World-Wide FINGERS. *J Prev Alzheimers Dis* 2020; **7**(1): 29-36.
99. Kivipelto M, Mangialasche F, Snyder HM, Allegri R, Andrieu S, Arai H, Baker L, Belleville S, Brodaty H, Brucki SM, Calandri I, Caramelli P, Chen C, Chertkow H, Chew E, Choi SH, Chowdhary N, Crivelli L, Torre R, Du Y, Dua T, Espeland M, Feldman HH, Hartmanis M, Hartmann T, Heffernan M, Henry CJ, Hong CH, Håkansson K, Iwatsubo T, Jeong JH, Jimenez-Maggiora G, Koo EH, Launer LJ, Lehtisalo J, Lopera F, Martínez-Lage P, Martins R, Middleton L, Molinuevo JL, Montero-Odasso M, Moon SY, Morales-Pérez K, Nitrini R, Nygaard HB, Park YK, Peltonen M, Qiu C, Quiroz YT, Raman R, Rao N, Ravindranath V, Rosenberg A, Sakurai T, Salinas RM, Scheltens P, Sevlever G, Soininen H, Sosa AL, Suemoto CK, Tainta-Cuezva M, Velilla L, Wang Y, Whitmer R, Xu X, Bain LJ, Solomon A, Ngandu T, Carrillo MC. World-Wide FINGERS Network: A global approach to risk reduction and prevention of dementia. *Alzheimers Dement* 2020; **16**(7): 1078-94.
100. Rebok GW, Ball K, Guey LT, Jones RN, Kim HY, King JW, Marsiske M, Morris JN, Tennstedt SL, Unverzagt FW, Willis SL. Ten-year effects of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cognitive training trial on cognition and everyday functioning in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2014; **62**(1): 16-24.
101. Roheger M, Liebermann-Jordanidis H, Krohm F, Adams A, Kalbe E. Prognostic Factors and Models for Changes in Cognitive Performance After Multi-Domain Cognitive Training in Healthy Older Adults: A Systematic Review. *Front Hum Neurosci* 2021; **15**: 636355.
102. Butler M, McCreedy E, Nelson VA, Desai P, Ratner E, Fink HA, Hemmy LS, McCarten JR, Barclay TR, Brasure M, Davila H, Kane RL. Does Cognitive Training Prevent Cognitive Decline?: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2018; **168**(1): 63-8.
103. Chiu HL, Chu H, Tsai JC, Liu D, Chen YR, Yang HL, Chou KR. The effect of cognitive-based training for the healthy older people: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017; **12**(5): e0176742.
104. Bundesverband Gedächtnistraining e.V. Geschichte des BVGT e.V. <https://bvgt.de/der-bundesverband-gedaechtnistraining/geschichte-des-bvgt-ev/> (zuletzt abgerufen am 07. Juli 2024).
105. Bundesverband Gedächtnistraining e.V. Ganzheitliches Gedächtnistraining. <https://bvgt.de/ganzheitliches-gedaechtnistraining/> (zuletzt abgerufen am 07. Juli 2024).
106. Falkenreck JM, Roheger M, Weigert H, Friese A, Jahr P, Becker I, Nelles G, Kalbe E, Polidori MC. BrainProtect® - A cognitive training program with nutritional and physical counseling components: a retrospective analysis of its effects in healthy individuals. *Geriatric Care* 2020; **6**(4).
107. Collaborators GCoD. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* 2024.
108. Kunkler MC, Falkenreck JM, Ophey A, Dencker K, Friese A, Jahr P, Kalbe E, Nelles G, Polidori MC. Long-Term Effects of the Multicomponent Program BrainProtect(®)

on Cognitive Function: One-Year Follow-Up in Healthy Adults. *J Alzheimers Dis Rep* 2024; **8**(1): 1069-87.

109. Falkenreck JM, Kunkler MC, Ophey A, Weigert H, Frieze A, Jahr P, Nelles G, Kalbe E, Polidori MC. Effects of the Multicomponent Cognitive Training Program BrainProtect in Cognitively Healthy Adults: A Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis* 2023; **94**(3): 1013-34.
110. Schmid NS, Ehrensperger MM, Berres M, Beck IR, Monsch AU. The Extension of the German CERAD Neuropsychological Assessment Battery with Tests Assessing Subcortical, Executive and Frontal Functions Improves Accuracy in Dementia Diagnosis. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2014; **4**(2): 322-34.
111. Borland E, Edgar C, Stomrud E, Cullen N, Hansson O, Palmqvist S. Clinically Relevant Changes for Cognitive Outcomes in Preclinical and Prodromal Cognitive Stages: Implications for Clinical Alzheimer Trials. *Neurology* 2022; **99**(11): e1142-e53.
112. Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol* 2013; **64**: 135-68.
113. Tsang HL, Lee TM. The effect of ageing on confrontational naming ability. *Arch Clin Neuropsychol* 2003; **18**(1): 81-9.
114. Cheng Y, Wu W, Feng W, Wang J, Chen Y, Shen Y, Li Q, Zhang X, Li C. The effects of multi-domain versus single-domain cognitive training in non-demented older people: a randomized controlled trial. *BMC Med* 2012; **10**: 30.
115. Rabin LA, Smart CM, Amariglio RE. Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease. *Annu Rev Clin Psychol* 2017; **13**: 369-96.
116. Kalbe E, Kaesberg S, Kessler J. [Neuropsychological therapy in dementia patients: what is reasonable?]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2010; **78**(9): 519-31.
117. Kivipelto M, Solomon A, Ahtiluoto S, Ngandu T, Lehtisalo J, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Nissinen A, Paajanen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): study design and progress. *Alzheimers Dement* 2013; **9**(6): 657-65.
118. Lampit A, Hallock H, Valenzuela M. Computerized cognitive training in cognitively healthy older adults: a systematic review and meta-analysis of effect modifiers. *PLoS Med* 2014; **11**(11): e1001756.
119. Tennstedt SL, Unverzagt FW. The ACTIVE study: study overview and major findings. *J Aging Health* 2013; **25**(8 Suppl): 3s-20s.
120. Willis SL, Tennstedt SL, Marsiske M, Ball K, Elias J, Koepke KM, Morris JN, Rebok GW, Unverzagt FW, Stoddard AM, Wright E. Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *Jama* 2006; **296**(23): 2805-14.
121. Rosenberg A, Ngandu T, Rusanen M, Antikainen R, Bäckman L, Havulinna S, Hänninen T, Laatikainen T, Lehtisalo J, Levälahti E, Lindström J, Paajanen T, Peltonen M, Soininen H, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Solomon A, Kivipelto M. Multidomain lifestyle intervention benefits a large elderly population at

risk for cognitive decline and dementia regardless of baseline characteristics: The FINGER trial. *Alzheimers Dement* 2018; **14**(3): 263-70.

122. Huang AR, Jiang K, Lin FR, Deal JA, Reed NS. Hearing Loss and Dementia Prevalence in Older Adults in the US. *Jama* 2023; **329**(2): 171-3.
123. Yu RC, Proctor D, Soni J, Pikett L, Livingston G, Lewis G, Schilder A, Bamio D, Mandavia R, Omar R, Pavlou M, Lin F, Goman AM, Gonzalez SC. Adult-onset hearing loss and incident cognitive impairment and dementia - A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ageing Res Rev* 2024; **98**: 102346.
124. Lövdén M, Fratiglioni L, Glymour MM, Lindenberger U, Tucker-Drob EM. Education and Cognitive Functioning Across the Life Span. *Psychol Sci Public Interest* 2020; **21**(1): 6-41.
125. Hoenig MC, Bischof GN, Onur Ö A, Kukolja J, Jessen F, Fließbach K, Neumaier B, Fink GR, Kalbe E, Drzezga A, van Eimeren T. Level of education mitigates the impact of tau pathology on neuronal function. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; **46**(9): 1787-95.
126. Hönig M, Altomare D, Caprioglio C, Collij L, Barkhof F, Van Berckel B, Scheltens P, Farrar G, Battle MR, Theis H, Giehl K, Bischof GN, Garibotto V, Molinuevo JLL, Grau-Rivera O, Delrieu J, Payoux P, Demonet JF, Nordberg AK, Savitcheva I, Walker Z, Edison P, Stephens AW, Gismondi R, Jessen F, Buckley CJ, Gispert JD, Frisoni GB, Drzezga A. Association Between Years of Education and Amyloid Burden in Patients With Subjective Cognitive Decline, MCI, and Alzheimer Disease. *Neurology* 2024; **102**(6): e208053.
127. Kalbe E, Rohere M, Paluszak K, Meyer J, Becker J, Fink GR, Kukolja J, Rahn A, Szabados F, Wirth B, Kessler J. Effects of a Cognitive Training With and Without Additional Physical Activity in Healthy Older Adults: A Follow-Up 1 Year After a Randomized Controlled Trial. *Front Aging Neurosci* 2018; **10**.
128. Öhman H, Savikko N, Strandberg TE, Pitkälä KH. Effect of physical exercise on cognitive performance in older adults with mild cognitive impairment or dementia: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2014; **38**(5-6): 347-65.
129. Stuckenschneider T, Sanders ML, Devenney KE, Aaronson JA, Abeln V, Claassen J, Guinan E, Lawlor B, Meeusen R, Montag C, Olde Rikkert MGM, Polidori MC, Reuter M, Schulz RJ, Vogt T, Weber B, Kessels RPC, Schneider S. NeuroExercise: The Effect of a 12-Month Exercise Intervention on Cognition in Mild Cognitive Impairment-A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Front Aging Neurosci* 2020; **12**: 621947.
130. Bangsbo J, Blackwell J, Boraxbekk CJ, Caserotti P, Dela F, Evans AB, Jespersen AP, Gliemann L, Kramer AF, Lundbye-Jensen J, Mortensen EL, Lassen AJ, Gow AJ, Harridge SDR, Hellsten Y, Kjaer M, Kujala UM, Rhodes RE, Pike ECJ, Skinner T, Skovgaard T, Troelsen J, Tulle E, Tully MA, van Uffelen JGZ, Viña J. Copenhagen Consensus statement 2019: physical activity and ageing. *Br J Sports Med* 2019; **53**(14): 856-8.
131. Dafsari FS, Jessen F. Depression-an underrecognized target for prevention of dementia in Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry* 2020; **10**(1): 160.
132. Kivipelto M, Mangialasche F, Ngandu T. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2018; **14**(11): 653-66.

133. Dye L, Boyle NB, Champ C, Lawton C. The relationship between obesity and cognitive health and decline. *Proc Nutr Soc* 2017; **76**(4): 443-54.
134. Wennberg AMV, Wu MN, Rosenberg PB, Spira AP. Sleep Disturbance, Cognitive Decline, and Dementia: A Review. *Semin Neurol* 2017; **37**(4): 395-406.
135. Kabisch M, Ruckes C, Seibert-Grafe M, Blettner M. Randomized controlled trials: part 17 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2011; **108**(39): 663-8.
136. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Bmj* 2010; **340**: c332.
137. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol* 2010; **63**(8): e1-37.
138. Braga LH, Farrokhyar F, Bhandari M. Confounding: what is it and how do we deal with it? *Can J Surg* 2012; **55**(2): 132-8.
139. Murray KW, Duggan A. Understanding confounding in research. *Pediatr Rev* 2010; **31**(3): 124-6.
140. Cochrane Deutschland AdWMF-IfrMW. „Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung“. Cochrane Deutschland; 1. Auflage 2016.
141. Hemmerich W. Fehler 1. Art. 2016. <https://statistikguru.de/lexikon/fehler-1-art.html> (zuletzt abgerufen am 26.08. 2024).
142. Chen SY, Feng Z, Yi X. A general introduction to adjustment for multiple comparisons. *J Thorac Dis. China*; 2017: 1725-9.
143. Hemmerich W. Bonferroni-Korrektur. 2016. <https://statistikguru.de/lexikon/bonferroni-korrektur.html> (zuletzt abgerufen am 26.08. 2024).
144. Barnett AG, van der Pols JC, Dobson AJ. Regression to the mean: what it is and how to deal with it. *Int J Epidemiol* 2005; **34**(1): 215-20.
145. Smoleń T, Jastrzebski J, Estrada E, Chuderski A. Most evidence for the compensation account of cognitive training is unreliable. *Memory & Cognition* 2018; **46**: 1315-30.
146. Wang L, Zhang Z, McArdle JJ, Salthouse TA. Investigating Ceiling Effects in Longitudinal Data Analysis. *Multivariate Behav Res* 2009; **43**(3): 476-96.
147. Dvir Z. Difference, significant difference and clinically meaningful difference: The meaning of change in rehabilitation. *J Exerc Rehabil* 2015; **11**(2): 67-73.
148. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. Hillsdale, NJ, USA: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
149. Coley N, Giulioli C, Aisen PS, Vellas B, Andrieu S. Randomised controlled trials for the prevention of cognitive decline or dementia: A systematic review. *Ageing Res Rev* 2022; **82**: 101777.

150. Folkerts AK, Roheger M, Franklin J, Middelstädt J, Kalbe E. Cognitive interventions in patients with dementia living in long-term care facilities: Systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2017; **73**: 204-21.
151. Bahar-Fuchs A, Martyr A, Goh AM, Sabates J, Clare L. Cognitive training for people with mild to moderate dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; **3**(3): Cd013069.
152. Kalbe E, Aarsland D, Folkerts AK. Cognitive Interventions in Parkinson's Disease: Where We Want to Go within 20 Years. *J Parkinsons Dis* 2018; **8**(s1): S107-s13.
153. Oprey A, Giehl K, Rehberg S, Eggers C, Reker P, van Eimeren T, Kalbe E. Effects of working memory training in patients with Parkinson's disease without cognitive impairment: A randomized controlled trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2020; **72**: 13-22.
154. Folkerts AK, Dorn ME, Roheger M, Maassen M, Koerts J, Tucha O, Altgassen M, Sack AT, Smit D, Haarmann L, Kalbe E. Cognitive Stimulation for Individuals with Parkinson's Disease Dementia Living in Long-Term Care: Preliminary Data from a Randomized Crossover Pilot Study. *Parkinsons Dis* 2018; **2018**: 8104673.
155. Simpson T, Camfield D, Pipingas A, Macpherson H, Stough C. Improved Processing Speed: Online Computer-based Cognitive Training in Older Adults. *Educational Gerontology* 2012; **38**(7): 445-58.
156. Turunen M, Hokkanen L, Bäckman L, Stigsdotter-Neely A, Hänninen T, Paajanen T, Soininen H, Kivipelto M, Ngandu T. Computer-based cognitive training for older adults: Determinants of adherence. *PLoS One* 2019; **14**(7): e0219541.
157. Gates NJ, Rutjes AW, Di Nisio M, Karim S, Chong LY, March E, Martínez G, Vernooij RW. Computerised cognitive training for 12 or more weeks for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in late life. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; **2**(2): Cd012277.
158. Brodaty H, Chau T, Heffernan M, Ginige JA, Andrews G, Millard M, Sachdev PS, Anstey KJ, Lautenschlager NT, McNeil JJ, Jorm L, Kochan NA, Maeder A, Welberry H, San Jose JC, Briggs NE, Popovic G, Mavros Y, Almendral Rangel C, Noble Y, Radd-Vagenas S, Flood VM, O'Leary F, Lampit A, Walton CC, Barr P, Fiatarone Singh M, Valenzuela M. An online multidomain lifestyle intervention to prevent cognitive decline in at-risk older adults: a randomized controlled trial. *Nat Med* 2025; **31**(2): 565-73.
159. HASOMED. RehaCom® – Kognitive Therapie und Hirnleistungstraining. 2024. <https://hasomed.de/produkte/rehacom/> (zuletzt abgerufen am 13.04. 2025).
160. Schuhfried. Kognitives Training mit CogniPlus. <https://www.schuhfried.com/cogniplus/> (zuletzt abgerufen am 13.04. 2025).
161. Synaptikon GmbH NeuroNation. NeuroNation Fitness für Ihren Kopf. <https://www.neuronation.com/?lang=de> (zuletzt abgerufen am 13.04. 2025).
162. Baller G, Kalbe E, Kaesber S, Kessler J. NEUROvitalis - ein neuropsychologisches Gruppenprogramm zur Förderung der geistigen Leistungsfähigkeit. Köln: ProLog 2009. <https://www.verlag-modernes-lernen.de/pdf/artikel/vorschau/a17398-3.pdf> (zuletzt abgerufen am 13.04. 2025).

163. HelferApp GmbH. NEUROvitalis digital: Wissenschaftsbasiertes Training kognitiver Funktionen im höheren Lebensalter sowie in der Neurologie, Psychiatrie und Geriatrie. <https://www.headapp.com/de/neurovitalis/> (zuletzt abgerufen am 02.06. 2025).
164. memodio GmbH. memodio: Demenz-Prävention per App. <https://memodio-app.com/> (zuletzt abgerufen am 01.06. 2025).
165. Schild AK, Goereci Y, Scharfenberg D, Klein K, Lülling J, Meiberth D, Schweitzer F, Stürmer S, Zeyen P, Sahin D, Fink GR, Jessen F, Franke C, Onur OA, Kessler J, Warnke C, Maier F. Multidomain cognitive impairment in non-hospitalized patients with the post-COVID-19 syndrome: results from a prospective monocentric cohort. *J Neurol* 2023; **270**(3): 1215-23.
166. Crivelli L, Palmer K, Calandri I, Guekht A, Beghi E, Carroll W, Frontera J, García-Azorín D, Westenberg E, Winkler AS, Mangialasche F, Allegri RF, Kivipelto M. Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement* 2022; **18**(5): 1047-66.

## **6. Anhang**

### **6.1. Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Übersicht der dargestellten kognitiven Fähigkeiten


Abbildung 2: Klassifikation der Demenzformen

Abbildung 3: Übersicht der Stärken und Schwächen der Studie

### **6.2. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Standardized mean change score der IG und GHC

## 6.3. Ergänzung 1



### Effects of the multicomponent BrainProtect program: a RCT with one-year follow up in healthy adults

M. C. Kunkler<sup>1</sup>; J. M. Falkenreck<sup>1</sup>; A. Ophey<sup>2</sup>; K. Dencker<sup>1</sup>; A. Friese<sup>3</sup>; P. Jahr<sup>4</sup>;  
E. Kalbe<sup>2</sup>; G. Nelles<sup>5</sup>; M. C. Polidori<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>Ageing Clinical Research, Department II of Internal Medicine and Center of Molecular Medicine Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Germany <sup>2</sup>Department of Medical Psychology | Neuropsychology and Gender Studies & Center for Neuropsychological Diagnostics and Interventions (CeNDI), Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Germany <sup>3</sup>AF Gehirntaining, Bedburg, Germany <sup>4</sup>C Plus, Krefeld, Germany <sup>5</sup>NeuroMed Campus Hohenlind, Cologne <sup>6</sup>Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Response in Aging-Associated Diseases (CECAD), Faculty of Medicine, University of Cologne, Germany

Universitätsklinikum  
Köln  
Klinik II  
für Innere Medizin

**Schwerpunkt  
Klinische Altersforschung**

#### Introduction

Much progress has been achieved in the knowledge of dementia mechanisms and prevention, but the best protective strategy is still debated. Even though the protective effect of cognitive exercise on neuropsychological functions in old age is well known, it must be considered that people with already diagnosed cognitive deficits have insufficient reserve capacity and thus may have a smaller positive effect than cognitively healthy individuals. The aim of this study was to investigate the short- and long-term effects of the eight-week multicomponent training program BrainProtect vs. general health counseling (GHC) on cognitive performance of healthy adults.

#### Participants

A total of 131 volunteers from the Cologne region were included. Participants were healthy adults aged 50 and older without cognitive impairment (Montreal Cognitive Assessment, MoCA,  $\geq 26/30$ ) or depressive mood (Beck Depression Inventory, BDI,  $\leq 9/63$  points).

#### Methods

Study participants were randomized to either GHC (n=72) or BrainProtect (intervention group, IG, n=59) for eight weeks (once weekly, 90 minutes, group-based) and underwent the comprehensive neuropsychological test battery CERAD-Plus and health-related quality of life (HRQoL) evaluation at baseline, at the end of the program as well as 3- (follow-up 1) and 12-months (follow-up 2) later.

#### Demographic characteristics at baseline (Extract)

	Total (N=131)	IG (N=59)	GHC (N=72)	p-value
Age (y), median (IQR)	68 (63-74)	69 (64-76)	67 (59.5-73)	.053
Female, frequency (%)	94 (71.2)	41 (68.3)	53 (73.6)	.602
Education (y), median (IQR)	17.5 (13-18)	16 (12-18)	18 (14-18)	.043
Living alone, frequency (%)	40 (30.3)	21 (35)	19 (26.4)	.255
Regular physical activity (% yes)	107 (81.1)	48 (80)	59 (81.9)	.959
Employment, frequency (%)	34 (25.8)	12 (20)	22 (30.6)	.184
Diagnosed memory disorder in family (% yes)	44 (33.3)	20 (33.3)	24 (33.3)	.879

#### Statistics

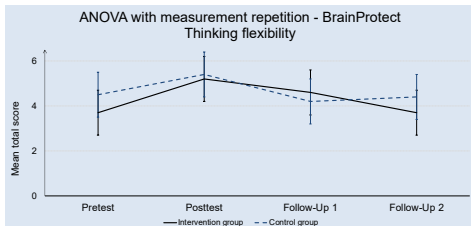
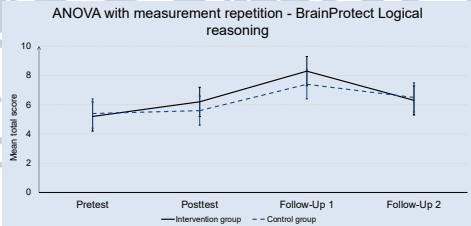
IBM SPSS 28 software was applied for the analyses following a per-protocol approach. Repeated measures analysis of variance (ANOVA) was applied to contrast the training effects of both groups at the different test times. Bonferroni correction was used for adjustment. Possible predictors for participant's cognitive performance after intervention were examined using multiple linear regression analysis. A p-value  $<0.05$  was considered significant.

#### Results

As expected, no significant short- or long-term effect of BrainProtect was observed for the primary endpoint CERAD-Plus (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) total score, as this battery was developed for older patients with cognitive impairment.

Short-term effects included improvement of IG participants in verbal fluency ( $p=.021$ ), visual memory ( $p=.013$ ) and visuo-constructive functions ( $p=.034$ ). Also HRQoL showed a significant difference in IG participants ( $p=.009$ ). Age, diet, inpatient hospital stay in the last 12 months, living alone and physical activity influenced participants performance as soon as 8-week after intervention.

Logical reasoning was significantly improved ( $p=.024$ ) up to 12 months after completion of the training program in IG participants compared to the GHC group independent of biological sex, age, education, diet, physical activity. Moreover, thinking flexibility ( $p=.019$ ) and confrontational naming ( $p=.010$ ) were improved 3 months after completing the intervention compared to the GHC group.



After conservative Bonferroni adjustment, all significances were lost.

#### Conclusion

Although further studies with larger sample size and frequent follow up visits are necessary, a multicomponent cognitive training program appears to exert short- and long-term beneficial effects even in healthy younger adults.

#### Literature

Falkenreck et al. (2023) Effects of the Multicomponent Cognitive Training Program BrainProtect in Cognitively Healthy Adults: A Randomized Controlled Trial. J Alzheimers Dis 94, 1013-1034 DOI: 10.3233/jad-220619

Kunkler et al. (2024) Long-term effects of the multicomponent program BrainProtect on cognitive function: 1-year follow-up in healthy adults (submitted J Alzheimers Dis reports)

Gavelin et al. (2020) Cognition-Oriented Treatments for Older Adults: a Systematic Overview of Systematic Reviews. Neuropsychol Rev 30, 167-193 DOI: 10.1007/s11065-020-09434-8.

Butler et al. (2018) Does cognitive training prevent cognitive decline? A systematic review. Ann Intern Med 168, 63-68 DOI: 10.7326/M17-1531



## **7. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen**

### **7.1. Veröffentlichung als Erstautorin**

Kunkler MC, Falkenreck JM, Ophey A, Dencker K, Frieze A, Jahr P, Kalbe E, Nelles G, Polidori MC. Long-Term Effects of the Multicomponent Program BrainProtect® on Cognitive Function: One-Year Follow-Up in Healthy Adults. J Alzheimers Dis Rep.2024; 8(1): 1069-87. Doi: 10.3233/ADR-230199. PMID: 11305852

### **7.2. Veröffentlichung als Co-Autorin**

Falkenreck JM, Kunkler MC, Ophey A, Weigert H, Frieze A, Jahr P, Nelles G, Kalbe E, Polidori MC. Effects of the Multicomponent Cognitive Training Program BrainProtect in Cognitively Healthy Adults: A Randomized Controlled Trial. J Alzheimers Dis. 2023; 94(3): 1013-1034. Doi: 10.3233/JAD-220619. PMID: 37393493

### **7.3. Posterveröffentlichung**

Kunkler MC, Falkenreck JM, Ophey A, Dencker K, Frieze A, Jahr P, Kalbe E, Nelles G, Polidori MC: Effects of the multicomponent BrainProtect program: a RCT with one-year follow up in healthy adults (DGIM Kongress Wiesbaden, April 2024) (Ergänzung 1)