

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

**BrainProtect –
ein multikomponentes kognitives
Trainingsprogramm**

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

vorgelegt von
Julia Maria Falkenreck
aus Köln, Deutschland

promoviert am 17. Juni 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachterin: Universitätprofessorin Dr. med. Dr. M. C. Polidori Nelles
2. Gutachter: Professor Dr. rer. soc. J. Kessler

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 Prof. Dr. M. Cristina Polidori Nelles

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung 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 liegenden Studien (BrainProtect 1.0 (retrospektiv) & BrainProtect 2.0 (prospektiv)) wurden von mir in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. M. Cristina Polidori Nelles, 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 Anja Ophey (BrainProtect 2.0), 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 und Frau Ingrid Becker (BrainProtect 1.0) vom Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Universitätsklinik Köln, Deutschland, entwickelt.

Die Screening-Untersuchungen, Vortestungen, sowie die Betreuung der Probanden und Koordination des Trainings und der Nachtestungen im Rahmen der BrainProtect-Studie 2.0 habe ich unter der Aufsicht von Frau Prof. Dr. M. Cristina Polidori Nelles vorgenommen. Die Anleitung zur von mir selbst durchgeführten statistischen Auswertung der Daten mittels SPSS erfolgte durch Frau Anja Ophey (BrainProtect 2.0) und Frau Ingrid Becker (BrainProtect 1.0).

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Publikationen „BrainProtect® - A cognitive training program with nutritional and physical counseling components: a retrospective analysis of its effects in healthy individuals“ in der Zeitschrift „Geriatric care“ und „Effects of the multicomponent cognitive training program BrainProtect in cognitively healthy adults: A randomized controlled trial“ in der Zeitschrift „Journal of Alzheimer’s Disease“ (Impact-Faktor 4,0) wurden eigenständig von mir

verfasst. Eine genaue Darstellung des Eigenanteils kann meiner schriftlichen Erklärung über den von der Doktorandin geleisteten Beitrag zu den Arbeiten eingesehen werden.

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 zu 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, 23.01.2024

Unterschrift:

Danksagung

Die Hauptrolle und damit der wichtigste Bestandteil dieser Studie sind die Probanden, die durch ihre Teilnahme diese erst überhaupt möglich gemacht haben. Ich danke jedem Einzelnen von ihnen für das Vertrauen, die Offenheit und das Durchhaltevermögen. Ich durfte so viele unterschiedliche Menschen kennenlernen, was mich für meinen Werdegang nachhaltig geprägt hat. Vielen herzlichen Dank!

Mein Dank gilt natürlich auch dem Studienteam von BrainProtect, welches maßgeblich zum Gelingen der Studien beigetragen hat. Besonders hervorzuheben sind hier Frau Friese, Frau Jahr, Frau Buchholz und Frau Terschüren-Bihn stellvertretend für den Bundesverband Gedächtnistraining e.V., sowie meine Kollegin Frau Weigert aus der AG „Klinische Altersforschung“. In vielen Meetings und Telefonaten wurde die Studie und deren Abläufe immer wieder besprochen und optimiert. Vielen Dank für euren unermüdlichen Einsatz in den Testungen und während der laufenden Intervention.

In diesem Zusammenhang gilt mein Dank natürlich auch dem Bundesverband für Gedächtnistraining e.V., welcher mir das große Vertrauen entgegengebracht hat, die Durchführung der Studie mit zu übernehmen und mir auch die Ausbildung zur Gedächtnistrainerin ermöglicht hat, um ein tieferes Verständnis für das vom BVGT e.V. entwickelte Trainingsprogramm zu erlangen.

Niemals möglich gewesen wäre diese Arbeit ohne meine Doktormutter Frau Prof. Dr. M. Cristina Polidori Nelles, welche mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Studie von Beginn an mit aufzubauen, zu gestalten und schließlich dann auch durchzuführen. Cristina, du hast immer an diese Arbeit und mich geglaubt und mich stets unterstützt. Von deiner Begeisterung für das Thema "gesundes Altern" und der Wissenschaft an sich habe ich immer wieder neue Kraft und Inspiration schöpfen können und so unglaublich viel gelernt. Ich danke dir für deine unermüdliche Geduld jungen Medizinern und Medizinerinnen Wissenschaft greifbar und verständlich zu machen!

Ein herzliches Dankeschön geht an meine Kollegin Frau Kunkler aus der AG für „Klinische Altersforschung“, welche als Nachfolgerin die Follow-ups der Studie hauptsächlich übernommen hat. Michelle, ich danke dir für eine großartige Zusammenarbeit, an die ich immer wieder gerne zurückdenke. Der Austausch mit dir war unglaublich wertvoll und bereichernd!

Bei der statistischen Auswertung konnte ich von einer großartigen Unterstützung zweier Expertinnen auf ihrem Gebiet profitieren. Ich bedanke mich bei Frau Dipl.-Math. Becker für ihre statistische Beratung bei der retrospektiven Analyse von BrainProtect 1.0. Gleiches gilt für Frau Dr. Opey, welche bei der statistischen Auswertung von BrainProtect 2.0 stets mit Rat und Tat

zur Seite stand. Vielen Dank für die Geduld, mit der jede einzelne Frage verständlich beantwortet wurde.

Nicht zu vergessen sind die Co-Autoren und Co-Autorinnen beider Paper, welche mit ihrer Expertise entscheidend zum Gelingen der wissenschaftlichen Artikel beigetragen haben. Ein besonderer Dank gilt hier Frau. Prof. Kalbe für die Unterstützung und Zusammenarbeit.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie und Freunden bedanken, die mich auf diesem langen und herausfordernden Weg auf unterschiedlichste Weise unterstützt haben. Ein großer Dank geht an meine Mutter, welche immer ein offenes Ohr für Probleme hatte, an meine beste Freundin Sandra, welche immer an mich geglaubt hat und natürlich an meinen Partner Robin, der bei jedem technischen Problem stets einen Rat wusste. Ich danke euch für eure unermüdliche Geduld! Und dann gab es da noch so viele weitere Personen, die zu dieser Arbeit beigetragen haben, welche ich hier leider nicht alle namentlich nennen kann. Ich danke Ihnen und euch von ganzem Herzen!

Für meine Mutter & Großmutter

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
1. ZUSAMMENFASSUNG	11
2. EINLEITUNG	13
2.1 Der Demographische Wandel - Fokus auf Deutschland	13
2.2 Kognitiver Abbau im Alter	14
2.3 Kognitive Beeinträchtigung	17
2.4 Prävention des kognitiven Abbaus bzw. dementieller Erkrankungen	21
2.4.1 Management gewisser Komorbiditäten	22
2.4.2 Beeinflussbare Lebensstilfaktoren: Ernährung, Sport, Schlaf und Soziales	23
2.4.3 Kognitives Training:	26
2.5 Der BVGT e.V.	28
2.6 Kurze Zusammenfassung von BrainProtect 1.0	29
2.7 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	30
3. PUBLIKATIONEN	33
3.1 Publierte Originalarbeit BrainProtect 1.0	33
3.2 Publierte Originalarbeit BrainProtect 2.0 (Hauptarbeit)	38
4. DISKUSSION	67
4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	67
4.2 Hinweise auf präventive Effekte des Trainingsprogramms BrainProtect	67
4.2.1 Auswirkungen von BrainProtect auf das visuelle Gedächtnis	67
4.2.2 Auswirkungen von BrainProtect auf die verbale Flüssigkeit	68
4.2.3 Nicht-signifikante Auswirkungen von BrainProtect	69
4.2.4 Kompensation kognitiver Defizite	70
4.3 Ansprechbarkeit des Trainings	71

4.4	Zusammenhang kognitiver Trainingsprogramme mit Lebensqualität, Ernährung und Bewegung	74
4.5	Stärken und Schwächen der Studie im Hinblick auf das Studiendesign	76
4.6	Probleme bei der Durchführung der Studie	80
4.7	Eingeschränkte Beurteilbarkeit der Ergebnisse	81
4.8	Statistische Signifikanz vs. Klinische Bedeutsamkeit	82
4.9	Anwendung kognitiver Trainingsprogramme	86
4.10	Der typische BrainProtect Teilnehmer	88
4.11	Individualität und Regionalität	89
4.12	Fazit	91
5.	LITERATURVERZEICHNIS	93
6.	ANHANG	115
6.1	Abbildungsverzeichnis	115
6.2	Tabellenverzeichnis	115
7.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	116
7.1	Veröffentlichungen als Erstautor	116
7.2	Veröffentlichungen als Co-Autor	116

Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer Demenz
AG	Arbeitsgedächtnis
ANOVA	Analysis of variance (Varianzanalyse)
ANCOVA	Analysis of covariance (Kovarianzanalyse)
ARCD	Age-related cognitive decline (altersbedingter kognitiver Verfall)
BM	Brain maintenance (Erhaltung des Gehirns)
BR	Brain reserve (Reserve des Gehirns)
BNT	Boston Naming Test
BP	BrainProtect
BPSD	Verhaltens- und psychologische Symptome der Demenz
BS	Brain stimulation (Hirnstimulation)
BVGT	Bundesverband Gedächtnistraining
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CST	Kognitive Stimulationstherapie
d.h.	das heißt
FDG-PET	Fluorodesoxyglucose-PET
GHC	General health counseling (Kontrollgruppe)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HrQoL	Health-related quality of life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
IG	Interventionsgruppe
IQ	Intelligenzquotient
ITT	Intention-to-treat
MCI	Mild cognitive impairment (leichte kognitive Beeinträchtigung)

MCID	Minimal clinically important differences (minimale klinisch bedeutsame Unterschiede)
MMSE	Mini Mental Status Examination
(M)NPI	(Multicomponent) non pharmacological interventions (multikomponente nicht-pharmakologische Interventionen)
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MRT	Magnetresonanztomographie
o.g.	Oben genannten
PET	Positronenemissionstomographie
PP	Per-Protocol
PROMS	Patient-reported outcome measures (von den Patienten berichtete Ergebnisse)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SCI	Subjective cognitive impairment (subjektive kognitive Beeinträchtigung)
SD	Standardabweichung
STAC	Scaffolding Theory of Aging and Cognition (Gerüsttheorie des Alterns und der Kognition)
Supp.	Supplementary (Anhang)
Tbl.	Tabelle
u.a.	Unter anderem
Vgl.	Vergleiche
WL	Wortliste
z.B.	Zum Beispiel

1. Zusammenfassung

Die meisten Menschen wünschen sich ein langes gesundes Leben. Abgesehen von klassischen somatischen „Volks-Erkrankungen“ wie Diabetes, Arthrose, Malignome oder arterielle Hypertonie, welche das alltägliche Leben einschränken können, fürchten Menschen vor allen Dingen den Verlust ihrer kognitiven Integrität. Das Risiko an Demenz oder deren Vorstufen zu erkranken steigt mit zunehmendem Alter. Auf Grund des demographischen Wandels in Kombination mit einer immer weiter steigenden Lebenserwartung wird die Zahl an Demenzerkrankten deutlich zunehmen. Doch warum büßen manche Menschen im Laufe ihres Lebens ihre kognitive Integrität ein und andere nicht? Ist dies genetisch verankert und somit nicht zu beeinflussen?

Die Wissenschaft hat gezeigt, dass es sehr wohl beeinflussbare Risikofaktoren und Strategien gibt, die dabei helfen können, den kognitiven Abbau zu verlangsamen und eventuell auch den Übergang in eine Demenz hinauszuzögern oder sogar zu verhindern. Schlüssel hierzu ist die Erkenntnis, dass das Altern an sich und der kognitive Abbau im Alter multifaktoriell bedingt und sowohl inter- als auch intraindividuell verschieden sind. In diesem Zusammenhang konzentriert sich die Forschung vermehrt auf sogenannte „multicomponent non-pharmacological interventions“ (MNPI).

In dieser Arbeit wird ein solches kognitives Mehrkomponenten-Training (BrainProtect) im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT; Interventions- vs. Kontrollgruppe) im Hinblick auf kurzzeitige Effekte u.a. auf die Kognition und die gesundheitsbezogene Lebensqualität analysiert. Dieser Untersuchung ist eine retrospektive Analyse (BrainProtect 1.0) desselben Trainingsprogramms mit Daten von 289 Probanden vorausgegangen, die zeigte, dass dieses Training Potenzial hat die geistige Fitness der Probanden zu verbessern. Nach der Randomisierung von 132 kognitiv gesunden und teilnahmeberechtigten Probanden in Köln und Umgebung (Alter ≥ 50 Jahre, Beck Depression Inventory (BDI) $\leq 9/63$, Montreal Cognitive Assessment (MoCA) $\geq 26/30$), erhielten die Teilnehmer der Interventionsgruppe (IG n=60) einmal wöchentliche Sitzungen à 90 Minuten über einen Zeitraum von 8 Wochen des gruppenbasierten Gedächtnistrainings mit Schwerpunkt auf Exekutivfunktionen, Konzentration, Lernen, Wahrnehmung und Vorstellungskraft sowie Ernährungs- und Bewegungseinheiten. Wohingegen die Teilnehmer der Kontrollgruppe (GHC n=72) im selben Zeitraum insgesamt 8 Studienbriefe (1 Studienbrief pro Woche) zum Selbststudium nach Hause erhielten. Vor und nach der Intervention unterzogen sich alle Teilnehmer neuropsychologischen Testungen, wobei sie für den Vortest verblindet waren.

Es wurde kein signifikanter Trainingseffekt für den primären Endpunkt der globalen Kognition, gemessen am CERAD-Plus-z Total Score, festgestellt ($p=0,113$; $\eta p^2=0,023$). Wenige signifikante Unterschiede (Wortflüssigkeit, non-verbales Gedächtnis, visuell-konstruktive Funktionen und gesundheitsbezogene Lebensqualität) gingen nach Adjustierung der Daten verloren. In vielen Subtestungen konnten bei der IG ($n=53$) im Vergleich zur GHC ($n=62$) größere Verbesserungen festgestellt werden, welche jedoch ebenfalls nicht signifikant waren.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass BrainProtect keinen signifikanten Einfluss auf die globale Kognition hatte. Dennoch deuten die Ergebnisse einiger Outcomes auf klinisch bedeutsame Veränderungen hin, so dass ein positiver und langfristiger Effekt auf die kognitive Leistungsfähigkeit nicht ausgeschlossen werden kann. Die Untersuchungen der langfristigen Effekte nach 3 und 12 Monaten sind noch ausstehend.

2. Einleitung

2.1 Der Demographische Wandel - Fokus auf Deutschland

Der Begriff des demographischen Wandels prägt unsere heutige Gesellschaft und steht immer wieder im Fokus der Medien, da dieser Wandel die Welt vor große Herausforderungen stellt. Die weltweite Lebenserwartung bei Geburt steigt kontinuierlich an und wird im Jahr 2050 voraussichtlich 77,1 Jahre erreichen. Im Vergleich hierzu betrug die Lebenserwartung im Jahr 2019 72,6 Jahre. [1]

Maßgeblich dazu beigetragen hat der Fortschritt in den Bereichen der medizinischen Versorgung im Allgemeinen sowie der Hygiene, der Ernährung, der Wohnsituation, der Arbeitsbedingungen und der Wohlstand. Auf Grund der Coronapandemie hatte sich die Lebenserwartung in Deutschland um 0,6 Jahre verringert, dennoch wird zukünftig wieder mit einem Anstieg gerechnet. [2]

Problematisch ist insbesondere der sinkende Anteil der jüngeren Bevölkerung auf der einen und der zunehmende Anteil der älteren Bevölkerung (>60 Jahre) auf der anderen Seite, welcher in Europa bereits ein Viertel der Bevölkerung ausmacht [1, 2, 3].

Trotz der Zuwanderung und der wieder ansteigenden Geburtenrate in Deutschland scheint der demographische Wandel laut Statistischem Bundesamt [2] nicht umkehrbar zu sein und die Entwicklung schreitet zunehmend schneller voran. Es kommt zu einer Alterung der deutschen Gesellschaft. Die Generation der „Baby Boomer“ (1955-1970) wird in den nächsten zwei Jahrzehnten in Rente gehen und die Gruppe der Hochbetagten (Personen > 85 Jahre) wird kontinuierlich bzw. besonders stark ansteigen. In Zahlen ausgedrückt bedeutet dies, dass sich die Gruppe der Hochbetagten von 1991 bis 2021 von 1,2 Millionen auf 2,6 Millionen Menschen mehr als verdoppelt hat. [2]

So stehen sich eine zunehmende Anzahl an Senioren und eine sinkende Anzahl an Erwerbstätigen gegenüber, wodurch ältere Menschen, sowie deren Probleme und Bedürfnisse mehr in den Fokus der Gesellschaft rücken [1, 2, 3]. Vor allem die ältere Bevölkerungsgruppe zeigt sich über die mit dem demographischen Wandel einhergehenden Entwicklungen besorgt, da sich mit steigendem Alter auch zunehmend gesundheitliche Beeinträchtigungen entwickeln [3].

Von besonderer Bedeutung ist die Erhaltung der Lebensqualität, für die im Alter Gesundheit, kognitive Integrität und Unabhängigkeit fundamental sind [3]. Obwohl der subjektiv empfundene

Gesundheitszustand der Hochbetagten als besser eingeschätzt wird als noch im Jahr 2009, stehen demgegenüber rund ein Drittel der über 85-jährigen, die diesen Zustand als schlecht bis sehr schlecht empfinden [2]. Ein möglicher Verlust der kognitiven Integrität und der Selbstständigkeit im Rahmen des Alterungsprozesses empfinden die meisten Menschen als besonders beängstigend [3].

2.2 Kognitiver Abbau im Alter

Es ist unumstritten, dass der Verlust der geistigen Leistungsfähigkeit, welche auch genetisch beeinflusst wird [4,5], mit zunehmendem Alter steigt und es sich somit zunächst um einen physiologischen Prozess handelt [6]. Dieser Prozess wird auch als „age-related cognitive decline“ (ARCD) bezeichnet [7].

In diesem Zusammenhang beklagen ältere Personen meist zunehmende Schwierigkeiten beim Lernen und Erinnern von Informationen. Anders ausgedrückt, bestehen Probleme bei der Kodierung und dem Abrufen von Gedächtnisinhalten, was zuvor die Fähigkeit zur Konsolidierung und Speicherung voraussetzt. [8]

Auf neuroanatomischer Ebene kommt es laut Fjell et al. [9] einerseits zu einer Atrophie der weißen Substanz und andererseits zu einer Zunahme der zerebrospinalen Flüssigkeit mit Ausdehnung des Ventrikelsystems. Von dieser konstanten Volumenabnahme betroffen sind insbesondere der Thalamus, sowie der Temporal- und Frontallappen [9]. Hervorzuheben sind hierbei auch der Hippocampus und der laterale Präfrontalkortex mit den größten altersabhängigen Volumenunterschieden [10]. Des Weiteren nimmt nicht nur die Anzahl von Synapsen ab, sondern auch die Länge der myelinisierten Axone, wie Fjell et al. [9] weiter ausführen. Insgesamt liegt die jährliche cerebrale Volumenabnahme zwischen 0,5-1,0% [9].

Diese Vorgänge haben einen Rückgang der neuronalen Plastizität zur Folge. Hierzu trägt auch eine Abnahme des cerebralen Blutflusses, bedingt durch Veränderungen der Mikrovaskularität, bei. Die Abnahme der mikrovaskulären Plastizität wirkt sich negativ auf die cerebrale Metabolik aus. [11]

Salthouse [12] zeigt auf, dass dieser Prozess bereits ab dem 30. Lebensjahr einsetzt. Diese Abbaumechanismen wirken sich konkret auf gewisse kognitive Fähigkeiten aus. Während der Wortschatz bis zum 60. Lebensjahr zunimmt, kann im Hinblick auf die Lerngeschwindigkeit ein linearer Rückgang verzeichnet werden. Die kognitive Fähigkeit des logischen Denkens und das

Gedächtnis selbst werden, im Vergleich zur Lerngeschwindigkeit, im Alter noch schneller abgebaut. [12]

Im Rahmen des kognitiven Abbaus werden auch das Kurzzeitgedächtnis, die Reaktionszeit und die geteilte Aufmerksamkeit geschmälert. Im Alter erhalten bleiben in der Regel das Langzeitgedächtnis, anhaltende Aufmerksamkeit und einfaches Kopieren. [13]

Das episodische Gedächtnis nimmt nach dem 60. Lebensjahr im Vergleich zu den anderen Gedächtnissystemen am meisten ab, was sowohl auf eine unzureichende Kodierung neuer Informationen als auch auf eine Verringerung von Konsolidierungsprozessen zurückgeführt wird [14].

Pathophysiologisch ist die altersbedingte Abnahme der Gedächtnisleistung, abgesehen von lokalen Defiziten (z.B. Hypoaktivierung in gedächtnisrelevanten Regionen), auch Veränderungen in großen funktionellen cerebralen Netzwerken durch Abnahme von Konnektivität, Effizienz und Flexibilität geschuldet [8, 14]. Dennoch ist der (kognitive) Alterungsprozess inter- und intraindividuell heterogen bedingt [15], was unweigerlich zu der Frage nach dem „Warum?“ führt.

In diesem Zusammenhang fällt meist der Begriff der „kognitiven Reserve“ nach Stern et al. [16]. Gemäß aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen scheinen Personen mit großer kognitiver Reserve weniger häufig bzw. weniger schwer an Demenz zu erkranken, da ihnen mehr Kompensationsmechanismen zur Verfügung zu stehen scheinen [16, 17]. Die kognitive Reserve ist eine über das ganze Leben beeinflussbare Variable und kein starres, sondern ein aktives Konzept [17]. Sie ist gemäß Tucker et al. [17] u.a. abhängig von der Bildung, dem IQ, dem ausgeübten Beruf, der Lese- und Schreibfähigkeit, Freizeitaktivitäten und den sozialen Kontakten. Auch die Persönlichkeit kann möglicherweise einen Einfluss auf diese kognitive Reserve haben, deren Ausmaß über die effiziente und flexible Nutzung der „Gehirn-Reserve“ entscheiden kann [17].

Auf Grund der Individualität und lebenslanger Beeinflussbarkeit der kognitiven Reserve, können Interventionen, die auf diese Reserve abzielen, möglicherweise einen Ansatzpunkt im Hinblick auf Prävention dementieller Entwicklungen darstellen [17].

In diesen Kontext gehört auch der Begriff der „Resilienz des Gehirns“, der den individuellen Umgang des Gehirns mit einer Demenz beschreibt. So erscheint es, als ob das Maß an Resilienz zu einer unterschiedlichen Ausprägung der Pathologie im Hinblick auf Hirnstruktur, Hirnfunktion

bzw. kognitiver Leistung der jeweiligen Person führen kann. Das Konzept der Resilienz ähnelt dem der kognitiven Reserve. [18]

In Verbindung mit der kognitiven Reserve stehen auch die Konzepte der Reserve des Gehirns („Brain reserve“ (BR)) und der Erhaltung des Gehirns („Brain maintenance“ (BM)) [16].

Bei der BR, dem Zustand des Gehirns, handelt es sich im Gegensatz zur kognitiven Reserve um ein starres, passives Konzept zu einem bestimmten Zeitpunkt. Diese ist definiert als das „neurobiologische Kapital“ [16]. Auch das Gehirn weist individuelle strukturelle Unterschiede auf und stellt somit einen Ansatzpunkt zur Erklärung dar, warum es individuelle Unterschiede im Alterungsprozess und im Umgang mit kognitiven Pathologien gibt. Menschen mit höherer BR weisen in der Regel später als Andere klinisch greifbare kognitive Defizite auf. Auf Grund dessen wird die BR umgangssprachlich auch als Hardware des Gehirns bezeichnet. Sie schützt vor den Folgen der Pathologie. [16]

Die BM ist definiert durch die individuelle Entwicklung altersbedingter morphologischer Veränderungen des Gehirns, sowohl physiologischer als auch pathologischer Natur. Beeinflusst wird letzteres Konzept durch Genetik und Lebensstil und beruht auf der Annahme, dass das Gehirn durch Lebensumstände modifizierbar ist. Ein großes Maß an BM kann das Gehirn betreffende Pathologien abmildern und so die Integrität des Gehirns schützen bzw. eventuell sogar verbessern. Die BM scheint in direktem Zusammenhang mit der BR zu stehen, sodass beispielsweise ein größeres Maß an BM die BR aufrechterhalten kann. [16]

Auch für die BM gibt es eine vergleichbare Bezeichnung. Die Hirnresistenz wird als Fähigkeit verstanden sich einer Pathologie, wie z.B. der einer Demenz, besser entziehen zu können. Dies ist beispielsweise objektivierbar anhand geringer ausfallender Messwerte, die im Stadium der vorliegenden Erkrankung eigentlich zu erwarten gewesen wären. [18]

Ähnlich dem zuvor vorgestellten Modell von Stern et al. [16], präsentiert sich die „Scaffolding Theory of Aging and Cognition“ (STAC), welche im Jahr 2009 erstmalig vorgestellt [19] und im Jahr 2014 modifiziert wurde (STAC-r) [20].

Auch diese Theorie stützt die Annahme eines individuell bedingten Alterungsprozesses bzw. individueller Kognition basierend auf Genetik, biologischem Altern und Lebensumständen, welche das Gehirn funktionell und strukturell verbessern können [19, 20]. Hier scheint es Ähnlichkeiten zur BM und BR zu geben. Das Hauptaugenmerk dieser Theorie liegt auf der Idee des „kompensatorischen Scaffoldings“, ähnlich dem Konzept der kognitiven Reserve nach Stern

et al. [16], als Form der positiven Plastizität mit der Annahme, dass dadurch negative Folgen des Alterns auf die Kognition abgemildert werden können [20]. Auch die Fähigkeit zum kompensatorischen Scaffolding kann durch bestimmte Lebensumstände modifiziert werden, sowohl positiv (z.B. durch Sport) als auch negativ (z.B. bei Nikotinabusus) [18].

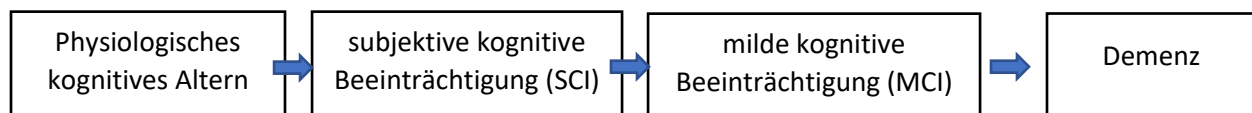
2.3 Kognitive Beeinträchtigung

Im Zuge der alternden Gesellschaft rücken auch zunehmend die damit verbundenen Probleme in den Vordergrund. Ein hohes Maß an Lebensqualität bis ins hohe Alter zu erhalten, ist für die meisten von essentieller Bedeutung [3]. Hierzu zählt, wie oben bereits erwähnt, auch der Erhalt der kognitiven Integrität [21] und der allgemeinen Robustheit [22, 23]. Denn die kognitive Leistungsfähigkeit ist nicht nur mit der Lebensqualität verbunden, sondern auch mit Mortalität und Morbidität [24]. Jedoch nimmt diese kognitive Leistungsfähigkeit im Alter ab [6]. Dass diese Tatsache die Menschen beschäftigt, haben bereits mehrere Studien gezeigt, denn >50% der Erwachsenen über 65 Jahre sind besorgt bezüglich eines möglichen Gedächtnisverlustes [3]. So zählen Demenzen zu den gefürchtetsten Erkrankungen [25].

Unbegründet scheint diese Sorge nicht zu sein, denn mit zunehmendem Alter steigt sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz für Demenz kontinuierlich an [26]. Rund 47 Millionen Menschen weltweit leiden aktuell an Demenz [27]. Diese Zahl wird im Jahr 2030 voraussichtlich auf 82 Millionen und im Jahr 2050 auf 152 Millionen ansteigen [28].

Doch zwischen dem physiologischen geistigen Abbau im Alter und der Entwicklung einer Demenz können zwei mögliche Vor- bzw. Zwischenstufen liegen, die hier kurz thematisiert werden:

Figur 1: Formen der kognitiven Beeinträchtigung



Als erste Zwischenstufe wurde 2014 der Begriff einer subjektiv kognitiven Beeinträchtigung (SCI) eingeführt [29]. Das bedeutet, dass die Betroffenen kognitive Defizite beklagen, diese jedoch mit den gängigen diagnostischen Mitteln nicht objektivierbar sind [13, 30]. Dies gaben in bevölkerungsbezogenen Studien zwischen 50-80% der Personen ≥ 70 Jahre an [29].

Erfreulicherweise schreitet der kognitive Verfall bei den meisten Patienten mit SCI nicht fort. Zum einen kann es sich beispielsweise bedingt durch Nebenwirkungen von Medikamenten,

Schlafstörungen oder Depressionen um einen passageren oder zum anderen um einen stabilen Zustand handeln, welcher weder remittiert noch progredient ist. Letzterer Zustand kann auch Folge des physiologischen Alterungsprozesses sein. [29]

Dennoch ist das Risiko für die Entwicklung schwerwiegenderer kognitiver Beeinträchtigungen inklusive einer Demenz erhöht [29-31]. Grundsätzlich stellt der subjektiv kognitive Verfall für die Betroffenen ein ernstzunehmendes Problem dar, da SCI häufig mit einer niedrigeren gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) mit depressiven Symptomen und funktionellen Beeinträchtigungen einhergeht [31].

Als mögliche Ursachen für SCI werden laut Nellessen et al. [30] zum einen eine frühe Neurodegeneration im Rahmen einer Alzheimer-Demenz (AD) und zum anderen strukturelle und funktionelle Veränderungen im Rahmen von subklinischen Depressionen gehandelt. Die neuronalen Korrelate des SCI sind bislang noch nicht gänzlich verstanden und Gegenstand aktueller Forschungsarbeiten. [30]

Bei rund 27% geht der Zustand des SCI nach ca. 5-10 Jahren [32] in eine leichte kognitive Beeinträchtigung (engl. „Mild cognitive impairment“ (MCI)) über [29], was einen Zwischenzustand bzw. ein Prodromalstadium der Demenz beschreibt [33]. Im Unterschied zu SCI, kann hier das kognitive Defizit objektiviert werden. Definitionsgemäß handelt es sich beim MCI um Beeinträchtigungen, die mehrere kognitive Bereiche [13], insbesondere die Gedächtnisfunktionen, bei gleichzeitig erhaltener Selbstständigkeit und Alltagskompetenz betreffen [32].

Beim MCI-Syndrom wird gemäß Rostamzadeh et al. [34] zwischen einem amnestischen MCI und einem nichtamnestischen MCI differenziert. Während beim amnestischen MCI Gedächtnisstörungen dominieren, sind beim nichtamnestischen MCI vor allen Dingen nicht das Gedächtnis betreffende Domänen (z.B. Exekutivfunktionen und Sprache) beeinträchtigt. Ähnlich zur SCI, ist auch bei Personen mit MCI eine stabile Erkrankung oder sogar eine vollständige Remission möglich. [34]

Die Prävalenz des MCI ist auf Grund unterschiedlicher Definitionen und Subtypen nicht genau bestimmbar [26]. Je nach Quelle liegt diese zwischen 6,7 und 25,2% und in 5-17% der Fälle pro Jahr geht das Stadium des MCI in eine Demenz, meist in eine AD, über [13]. Als unveränderliche Risikofaktoren gelten hierbei u.a. das Alter, das Geschlecht und genetische Faktoren [13, 33].

Als weitere Vorstufe zur Demenz wurde zuletzt der Begriff „Cognitive frailty“, zu Deutsch „geistige Gebrechlichkeit“, eingeführt, der durch das Vorhandensein des geriatrischen Syndroms der körperlichen Gebrechlichkeit („Frailty“) und der kognitiven Beeinträchtigung im Alter ohne das Vorliegen einer Demenz definiert ist [13, 35, 36]. Das geriatrische Syndrom „Frailty“ gilt als Vorläufer bzw. Auslöser altersbedingter Erkrankungen [35]. Die neue Begrifflichkeit „Cognitive frailty“ fußt auf dem Nachweis des Zusammenhangs von Gebrechlichkeit und kognitiver Beeinträchtigung [34]. Anders als die bisher nicht heilbare Erkrankung der Demenz [37, 38] gilt die kognitive Gebrechlichkeit sowie auch die anderen zuvor thematisierten Vorstufen als reversibel bzw. beeinflussbar, was sie für die Wissenschaft, insbesondere im Hinblick auf die Prävention interessant macht [13, 36].

Die Erkrankung der Demenz, die sich in primäre und sekundäre Formen unterteilen lässt, ist definiert durch den Abbau der Kognition, welche zu einer Einschränkung im Alltag führt [28]. Die Demenz ist multifaktoriell bedingt und sowohl geprägt von genetischen als auch von Umweltfaktoren [39]. Zur Gruppe der primären Demenzerkrankungen zählen die Alzheimer-Krankheit, die Lewy-Body Demenz, die vaskuläre Demenz und die frontotemporale Demenz [28]. Hierbei stellt die AD mit 70-80% die häufigste Ursache einer Demenz als fortschreitende nicht heilbare neurodegenerative Erkrankung dar [32, 40].

Pathophysiologisch kommt es hierbei grob zusammengefasst zu einer cerebralen Akkumulation des körpereigenen Beta-Amyloid-Peptids, woraus im Verlauf Amyloid-Plaques entstehen. Dies hat eine Aggregation, d.h. eine Verklumpung, des neuronalen Proteins „Tau“ zur Folge. Des Weiteren entstehen chronische Entzündungen und Sauerstoffradikale. Diese molekularen Prozesse führen im Verlauf der Erkrankung zu einer Schädigung der Neurone bzw. einer Neurodegeneration des gesamten Gehirns. Der Befall manifestiert sich in der Regel zunächst am Hippocampus, also an gedächtnisrelevanten Strukturen des medialen Temporallappens. [32]

Bei ca. 14% der Personen mit einer SCI tritt später eine solche Erkrankung auf [29]. Wenn eine Demenz durch eine andere Krankheit verursacht wird, spricht man von sekundären Demenzerkrankungen. Beispielsweise sind hier die Multiple Sklerose, HIV oder Schilddrüsenerkrankungen zu nennen [28].

Auf die genauen Unterschiede der einzelnen Demenzformen und deren Pathophysiologie wird im weiteren Verlauf nicht näher eingegangen. Die Präventionsstrategien zielen jedoch in der Regel auf die primären Demenzformen ab, da bei den Sekundären die Therapie der Primärerkrankung im Fokus steht [28].

Demenz stellt eine der Hauptursachen für Behinderungen bzw. Pflegebedürftigkeit im Alter weltweit dar [41] und verursacht aus diesem Grund hohe Kosten, welche nicht zuletzt darauf zurückzuführen sind, dass rund 80-90% der Alzheimer-Patienten im Verlauf verhaltensbezogene und psychologische Symptome der Demenz (BPSD) entwickeln [40]. Vernachlässigt werden darf auch nicht die daraus resultierende emotionale Belastung, die eine solche Erkrankung für den Patienten und die Angehörigen mit sich bringt [28, 40]. So stellt die Demenz in Kombination mit dem demographischen Wandel die ganze Welt, insbesondere das Gesundheits- und Sozialwesen vor eine immense Herausforderung [28]. Dem zu Folge ist es nicht überraschend, dass sich die Forschung vermehrt auf Behandlungsmöglichkeiten der Demenz, insbesondere der AD fokussiert [32]. Jedoch ist der Erfolg bisheriger symptomatischer und kausaler pharmakologischer Therapien, wie zum Beispiel Cholinesterase-Hemmer, exzitatorische Aminosäure-Rezeptor-Antagonisten und Anti-Amyloid-Wirkstoffe bisher nicht zufriedenstellend, sodass auch nicht-pharmakologische Strategien von zunehmendem Interesse sind, welche meist auch als erste Behandlungslinie bei dementiellen Erkrankungen empfohlen werden [40, 42].

Exemplarisch zu nennen wäre hier, abgesehen von Physiotherapie, kognitivem Training und Biographiearbeit, die (nicht-)invasive Hirnstimulation (BS), zu der die transkranielle Magnetstimulation, elektrische Stimulation als auch die tiefe Hirnstimulation gehören. Sie sollen die neuronale Aktivität modulieren und kognitiv-mnestische Funktionen verbessern. [42]

Einen weiteren nicht-pharmakologischen Ansatzpunkt stellt die kognitive Stimulationstherapie (CST) dar, eine Kleingruppentherapie mit kognitiv stimulierenden Übungen, Spielen, Diskussionen und Gesprächen, welche nachweislich durch indirekte Aktivierung nicht nur die kognitive und soziale Dysfunktion, sondern auch die Lebensqualität von Alzheimer-Patienten verbessern kann [43, 44]. Ein Erklärungsansatz besteht darin, dass CST zu einer Verbesserung der funktionellen Konnektivität, der neuronalen Erregbarkeit und der cerebralen (aktivitätsabhängigen) Plastizität führt sowie kompensatorische Mechanismen fördern kann [40].

Auf der Basis der Erkenntnis, dass der Diagnose einer AD in der Regel eine jahrelange asymptomatische Phase („präklinisches Stadium“) mit Entwicklung der molekularpathologischen Prozesse sowie Phasen von SCI und MCI mit vergleichsweise mild ausgeprägter Symptomatik vorausgehen, kommt auch einer Früherkennung mit dem Ziel einer Prädemenztherapie bzw. einer Risikoschätzung für eine Demenz eine zentrale Bedeutung zu [32]. Da die AD inzwischen als Kontinuum betrachtet wird, ist das präklinische Stadium zu einem Forschungsschwerpunkt geworden, denn eine frühe Diagnostik und Intervention erscheint am erfolgversprechendsten [45]. Hierzu zählen die Bestimmung von Biomarkern aus dem Liquor, die

Positronenemissionstomographie (PET), das cerebrale MRT und die Fluordesoxyglucose-PET (FDG-PET), welche die Kernmerkmale der AD (Neurodegeneration, Amyloid-Plaques, Tau-Aggregation) auch schon in den oben genannten Prädemenzphasen, insbesondere in der Phase des MCI, detektieren können [32]. So liegt beispielsweise das Risiko von MCI Patienten ohne Nachweis für eine Neurodegeneration, Amyloid- oder Tau-Aggregation in den nächsten 5 Jahren in eine Demenz überzugehen bei unter 10%, wohingegen bei vorhandenem Nachweis oben genannter Faktoren das Risiko bei über 90% liegt [32, 46]. Die Anwendung solcher Früherkennungsmaßnahmen ist weiterhin Gegenstand aktueller Forschung und wird vor allem bei SCI Patienten und beschwerdefreien Personen auch vor dem Hintergrund der daraus resultierenden psychischen Belastung bislang nicht in den Leitlinien empfohlen [34]. Ebenfalls von experimentellem Charakter sind Ansätze der molekularen Demenzprävention mit dem Ziel der Symptomverzögerung mittels monoklonaler Anti-Amyloid-Antikörper [32].

2.4 Prävention des kognitiven Abbaus bzw. dementieller Erkrankungen

Im Hinblick auf den physiologischen Abbau der Kognition und dem steigenden Risiko dementieller Erkrankungen im Alter ist es wenig verwunderlich, dass das Konzept des gesunden kognitiven Alterns („successful cognitive aging“) in den Fokus der Gesellschaft und der Wissenschaft rückt und der Bedarf an präventiven Strategien wächst [3, 15, 26]. Nicht zuletzt auf Grund der Erkenntnis, dass kognitive Störungen, insbesondere die Demenz, im Alter nicht unvermeidlich und bisher nicht heilbar sind [25, 26, 40]. Es herrscht ein wachsendes Bewusstsein für die Gesundheit des Gehirns und die AD [29]. Im Laufe der letzten Jahre konnte die Wissenschaft potenziell veränderbare Risikofaktoren identifizieren, welche die Prävention und damit das Ziel kognitive Beeinträchtigungen zu verzögern bzw. zu verlangsamen möglich machen [28]. Diese Empfehlungen wurden zuletzt in den 2019 erschienen Leitlinien der WHO zur Demenzprävention [28] herausgebracht, welche größtenteils deckungsgleich sind mit den Empfehlungen der S3 Leitlinie „Demenzen“ [47] aus dem Jahr 2016 und der „Alzheimer’s Association“ [48]. Es wird angenommen, dass potenziell veränderbare Lebensstilfaktoren für rund 20-30% des bevölkerungsbezogenen Demenzrisikos ursächlich sind [32, 49]. Im folgenden Kapitel werden diese beeinflussbaren Risikofaktoren und die damit verbundenen nicht-pharmakologischen Präventionsstrategien, insbesondere dem kognitiven Training, näher beleuchtet, da es aktuell keine ausreichenden Belege bzw. Empfehlungen für pharmakologische präventive Interventionen in diesem Bereich gibt [13, 25, 27, 50]. Ein nicht-pharmakologischer Ansatz erscheint vor dem Hintergrund einer vorherrschenden Polypharmazie (> 5 Dauermedikamente) bei rund 42% der

über 65-Jährigen durchaus sinnvoll [51], da Polypharmazie nachweislich einen negativen Effekt auf die Kognition hat [52].

Zu den bisher identifizierten nicht beeinflussbaren Risikofaktoren zählen Alter, Genetik, Geschlecht, Ethnie und familiäre Prädisposition. Als beeinflussbare Risikofaktoren gelten Bildung, bestimmte, insbesondere kardiovaskuläre Vorerkrankungen (Depression, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Adipositas), soziale Isolation, kognitive Inaktivität und Lebensstilfaktoren wie Bewegungsmangel, Schlafstörungen, ungesunde bzw. unausgewogene Ernährung sowie Alkohol- und Nikotinabusus. [13, 23, 27, 28, 47, 48, 53]

Auch Stress gilt als möglicher ätiologischer Faktor für kognitive Beeinträchtigungen [54, 55] und sollte möglichst vermieden werden [56].

2.4.1 Management gewisser Komorbiditäten

Gemäß aktueller Empfehlung der WHO [28] kann die Behandlung von kardiovaskulären Komorbiditäten (Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie und Hyperlipoproteinämie) Personen, bei denen die oben genannten Erkrankungen diagnostiziert wurden, angeboten werden, um das Risiko kognitiver Einschränkungen zu reduzieren. Jedoch bewegt sich der Evidenzgrad je nach Erkrankung zwischen gering und sehr gering. Die Stärke der Empfehlung ist aktuell eingeschränkt. [28]

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2020 [56] sprach die Empfehlung aus, dass o.g. Komorbiditäten ebenso wie zerebrovaskulären Erkrankungen durch einen gesunden Lebensstil möglichst vermieden oder medikamentös vorgebeugt werden sollten (z.B. Behandlung von Atherosklerose und Vorhofflimmern), ebenso wie Kopftraumata. Patienten bei denen diese Erkrankungen bereits diagnostiziert wurden, sollten hinsichtlich eines kognitiven Abbaus überwacht werden [56], da zum Beispiel Diabetes das Demenzrisiko um 50% erhöht [39]. Keine ausreichende Evidenz hinsichtlich präventiver Effekte auf dementielle Erkrankungen wurde bisher für den Einsatz von Antidepressiva gefunden [28]. Dennoch zählen depressive Symptome zu einem Risikofaktor einer Demenz und die Hypothese, dass eine frühzeitige Behandlung solcher Symptome das Risiko an einer Demenz zu erkranken und den Verlauf einer bestehenden AD beeinflussen kann, sind Gegenstand der aktuellen Forschung [57]. Grundsätzlich ist die Aufrechterhaltung einer guten psychischen Gesundheit im Hinblick auf die Demenzprävention empfehlenswert und Patienten mit Depressionen sollten auch im Hinblick auf ihren kognitiven Status verlaufskontrolliert werden [56].

2.4.2 Beeinflussbare Lebensstilfaktoren: Ernährung, Sport, Schlaf und Soziales

Anders verhält sich die Evidenzlage gemäß WHO in Bezug auf Empfehlungen zu Lebensstilinterventionen. *Übergewicht, Alkohol- und Nikotinabusus* können bzw. sollten auch im Hinblick auf den Erhalt der kognitiven Integrität angegangen werden [28]. Adipositas, welche häufig mit einer übermäßigen Kalorienzufuhr und damit einer unausgewogenen Ernährung in Verbindung steht, führen zu Inflammationen, die den kognitiven Abbau zusätzlich forcieren [53, 58, 59].

Während Personen unter 65 Jahren ihren BMI beispielsweise mit ausgewogener Kalorienzufuhr und körperlicher Aktivität zwischen 18,5 und 24,9 kg/m² halten sollten, wird davon abgeraten mit über 65 Jahren zu dünn zu werden. Bei Personen >65 Jahre mit einer Tendenz zur Gewichtsabnahme sollten auch die kognitiven Fähigkeiten im Blick behalten werden. [56]

Nikotinabusus erhöht das Demenzrisiko um 50-80%. Auch das Passivrauchen kann negative Effekte auf die Kognition haben und sollte daher vermieden werden [39, 56].

Nahrungsergänzungsmittel werden nicht von der WHO empfohlen, sondern eine natürliche gesunde und ausgewogene *Ernährung* basierend auf einem starken Empfehlungsgrad und einer moderaten Evidenz [28]. Studien haben gezeigt, dass sich bereits die Ernährung in der Kindheit auf Wachstum und Funktion des Gehirns auswirkt und ein Nährstoffmangel vermieden werden sollte, um kognitiven Störungen entgegenzuwirken [58]. Unter ausgewogener Ernährung wird meist eine mit einem hohen Anteil an antioxidativen Vitaminen und Polyphenolen mit gleichzeitiger Reduktion gesättigter zu Gunsten von ungesättigten Fettsäuren verstanden [7, 58]. Es konnte festgestellt werden, dass diese Nährstoffe durch Reduktion von Neuroinflammation und oxidativem Stress zu einer Stärkung der synaptischen Plastizität und der Neurogenese beitragen [7]. In diesem Zusammenhang fällt häufig der Begriff der mediterranen Diät, welche auch von der WHO zur Protektion der Kognition sowohl für Personen mit normaler Kognition als auch mit MCI empfohlen wird [28]. Diese Form der Diät stellt einen Schutzfaktor gegen Gedächtnisverlust und mediotemporale Atrophie dar [60]. Jedoch sollte hier die Herkunft der Personen bedacht werden, da es Hinweise auf eine unterschiedliche Bioverfügbarkeit und Verstoffwechselung von Nährstoffen gibt, welche genetisch bedingt zu sein scheint [53, 58]. Entzündungshemmenden und pflanzenbasierten Diäten wird ebenfalls ein präventiver Effekt zugesprochen [53, 59]. Nährstoffmangel sollte vermieden und Mangelernährung frühzeitig

erkannt und therapiert werden [61]. Es sollte beispielsweise auf eine ausreichende Zufuhr an Vitamin C geachtet werden [56].

Ein weiterer ernährungsbedingter Risikofaktor ist die Homocysteinämie. Homocystein ist eine Aminosäure, welche Rückschlüsse auf den Funktionsstatus der B Vitamine (Folsäure, B12 und B6) ermöglicht [62]. So konnte gezeigt werden, dass sich eine homocysteinsenkende Behandlung mittels ausreichender Zufuhr von Vitamin B bei bereits vorhandener kognitiver Beeinträchtigung positiv auf die (regionale) Hirnatrophie und den Progress des kognitiven Abbaus auswirkt, sodass eine regelmäßige laborchemische Untersuchung des Homocysteinspiegels zur Prävention sinnvoll erscheint [56, 62].

Um in diesem Gebiet präventiv erfolgreich zu sein, sollte die Bevölkerung frühzeitig für das Thema gesunde Ernährung sensibilisiert werden [58, 59].

Basierend auf einem moderaten Evidenzlevel und mit großer Empfehlungsstärke sollte zwecks Prävention des kognitiven Abbaus regelmäßige *körperliche Aktivität* empfohlen werden [28], insbesondere Personen >65 Jahre [56]. Dass es auch in diesem Fall sinnvoll ist, frühzeitig aktiv zu werden, zeigen Erkenntnisse, dass mit zunehmendem kognitivem Verfall mit dem Übergang in MCI und Demenz die Effekte körperlicher Aktivität auf die Kognition abnehmen bzw. nicht mehr vorhanden sind [63, 64]. Sport wirkt sich in vielerlei Hinsicht positiv auf den Körper aus: gesteigerte zerebrale Durchblutung, Reduktion freier Sauerstoffradikale und oxidativem Stress, Modulation der mikrobiellen Zusammensetzung sowie Reduktion bzw. Abbau von Biomarkern und Proteinen, welche mit demenziellen Erkrankungen assoziiert sind [53, 58, 61, 65-67]. Außerdem beeinflusst regelmäßige körperliche Aktivität weitere im Zusammenhang mit Demenz stehende kardiovaskuläre Risikofaktoren positiv (z.B. art. Hypertonie, Adipositas) [28]. Insbesondere aeroben sportlichen Aktivitäten (Ausdauersport) wird ein signifikant größerer Effekt im Vergleich zu anaerober Aktivität (Krafttraining) nachgesagt [68], da aerobes Training zu einer Steigerung der funktionellen Konnektivität führt [69].

Bei anaeroben Trainingseinheiten (Sprinten, Gewichte-Heben, Klimmzüge) wird der Körper über einen kurzen Zeitraum intensiv gefördert, wofür bereits vorhandene und schnell verfügbare Energie ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf aufgewendet werden muss. Für aerobe Übungen (Schwimmen, Radfahren, Joggen) muss erst Sauerstoff aufgenommen und umgesetzt werden, bevor Energie in Form von Fetten und Glucose freigesetzt werden kann. Aerober Sport ist weniger intensiv, aber von längerer Dauer. Hier werden Herz und Lunge besonders beansprucht. [70]

Insgesamt wirken sich Bewegungsinterventionen besonders positiv auf die fluide Intelligenz und Exekutivfunktionen aus [71]. Dennoch kann sich auch anaerobes Training positiv auf die Kognition auswirken [72].

Obwohl ‚Schlaf‘ bzw. ‚Schlafhygiene‘ nicht Teil der aktuellen Empfehlung der WHO ist [28], so greift jedoch die „Alzheimer’s Association: 10 ways to love your brain“ [48] diese Thematik auf. Mangel an Schlafenszeit, deren Optimum individuell und ca. ab dem 30. Lebensjahr unveränderlich ist [53], sowie schlechte Schlafhygiene scheinen sich negativ auf die kognitive Integrität auszuwirken, da im Schlaf Reinigungsprozesse des Gehirns stattfinden [73]. So stellt guter, also ausreichender und qualitativ hochwertiger Schlaf ebenfalls einen präventiven Faktor dar [32, 56]. Schlafstörungen sollten ärztlich behandelt werden [56].

Für den Zusammenhang *sozialer Interaktion* und der Prävention dementieller Erkrankungen bzw. Verlangsamung des kognitiven Abbaus fehlt es aktuell an ausreichender Evidenz [28]. Dennoch wurde gezeigt, dass sich eine längere Beteiligung am Arbeits- und Sozialleben positiv auf die Kognition auswirkt [53, 74]. An Gesundheit und Wohlbefinden ist auch eine soziale Teilhabe maßgeblich beteiligt [28]. Einsamkeit im Alter wird als Risikofaktor für kognitive Beeinträchtigungen gehandelt und unterstrichen durch die Feststellung Pitkalas et al. [75], dass psychosoziale Gruppeninterventionen die kognitive Leistungsfähigkeit älterer einsamer Patienten steigern können [75]. Auch eine andere Studie rund um kognitives Training und Bewegung hat gezeigt, dass ein Training im Gruppenverbund zu besseren Ergebnissen als das Einzeltraining führte [72].

In einer Studie [76] konnte gezeigt werden, dass sich das *Spielen eines Musikinstrumentes* im Laufe des Lebens im Alter positiv auf kognitive Fähigkeiten wie die globale Kognition, das Arbeitsgedächtnis, Exekutivfunktionen, Sprache und visuell räumliche Fähigkeiten auswirken kann. Hinzu kommt ein größeres Volumen der grauen Substanz im somatosensorischen Bereich. Dem zu Folge könnte eine regelmäßige musikalische Aktivität als komplexe multimodale Lebensstilaktivität einen protektiven und in jungen Jahren beeinflussbaren Faktor darstellen. [76]

Gleiches gilt für den Faktor *Bildung*. Zur Demenzprävention wird empfohlen in jungen Jahren so viel Bildung wie möglich zu erhalten [56], da hohe Bildungsabschlüsse ein geringeres Risiko für eine Demenz darstellen [39].

2.4.3 Kognitives Training:

Es gelang der Nachweis, dass die allgemeine kognitive Funktion [77-80] und spezifisch auch Intelligenz [81], Arbeitsgedächtnis [82], logisches Denken, Denkgeschwindigkeit [83] und Exekutivfunktionen [78] durch *kognitives Training* verbessert werden können. Abgesehen von den Determinanten Alter und Bildungsjahre konnten auch bei über 80-Jährigen kognitive Lebensstilaktivitäten als Prädiktor sowohl für eine bessere kognitive Leistungsfähigkeit als auch für den Erhalt dieser identifiziert werden [84].

Ein Erklärungsansatz auf neurobiologischer Basis scheint darin zu liegen, dass kognitives Training die funktionelle Konnektivität erhalten oder sogar erhöhen und somit dem altersbedingten kognitiven Abbau entgegenwirken kann [85], vergleichbar mit den Erkenntnissen zu CST für AD-Patienten [40]. Hierzu trägt auch eine durch kognitives Training verbesserte cerebrale Perfusion und Erhöhung der neuronalen Aktivität bei [86].

Entscheidend ist die Erkenntnis, dass das Gehirn lebenslang die Fähigkeit zur Neuroplastizität, also zur Reorganisation, besitzt, was auch als „kognitive Kompensation“ [87] bezeichnet wird und durch kognitive Lebensstilaktivitäten gefördert werden kann. Hierbei kommt es in einer Hirnregion, welche mit der kognitiven Verarbeitung verbunden ist, neben einer altersbedingten Abnahme der Integrität zu einem kompensatorischen Anstieg der funktionellen Konnektivität, welcher sich positiv auf die kognitive Leistung auswirkt. [87]

Laut WHO [28] ist die Evidenzlage hinsichtlich des Nutzens von kognitivem Training zur Risikoreduzierung von Demenz trotzdem weiterhin (sehr) gering. Dennoch kann kognitives Training sowohl Personen mit normaler Kognition als auch mit MCI angeboten werden. Die Stärke der Empfehlung ist jedoch eingeschränkt. [28]

Hierbei sollte berücksichtigt werden, dass die Wirkung von kognitivem Training individuell ist [88], wie auch die kognitive Reserve und der Alterungsprozess an sich, sodass der Effekt solcher Trainings bei Nichtbeachtung dieser Komplexität und Multifaktorialität gemindert werden könnte [23]. Denn es konnte festgestellt werden, dass sowohl Personen, die vor Beginn einer kognitiven Intervention höhere Baseline-Werte in neuropsychologischen Testungen erbrachten [89], als auch Personen mit bereits bestehenden kognitiven Einschränkungen weniger von kognitivem Training profitieren [79].

Grundsätzlich gibt es verschiedene kognitive Trainingsansätze, wobei hauptsächlich zwischen strategie- und prozessbasiertem Training unterschieden wird [90]. Prozessbasierte Ansätze konzentrieren sich auf das Training spezifischer kognitiver Fähigkeiten [91], während der

Schwerpunkt von strategiebasiertem Training auf der Entwicklung von Strategien (z.B. Mnemotechniken) liegt, die im Alltag angewendet werden und diesen erleichtern können [92].

Ziel eines solchen Trainings sollte sein, dass neu erlernte Methoden auch auf andere Situationen übertragen werden können, was als Transfereffekt bezeichnet wird [82, 93]. Unterschieden wird hierbei zwischen Nah- und Ferntransfer. Von einem Nahtransfer wird gesprochen, wenn sich trainierte und untrainierte Situation ähnlich sind, wohingegen sich diese beim Ferntransfer deutlich voneinander unterscheiden [93]. Studien zeigen jedoch, dass die Wirkung solcher Interventionen für direkt trainierte kognitive Fähigkeiten größer ist als für nicht direkt trainierte Domänen [82] und somit die Transfereffekte begrenzt zu sein scheinen [94]. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass sich der Nachweis von Ferntransfereffekten als sehr schwierig erweist [93] und Transferleistungen im Alter zwar grundsätzlich möglich sind, aber insgesamt abnehmen [95]. Darüber hinaus wäre es wünschenswert, dass die Transfereffekte nicht nur fern, sondern auch langfristig sind, also auch nach Beendigung der Intervention länger erhalten bleiben, um eine Generalisierbarkeit auf das alltägliche Leben zu erzielen [93, 95, 96]. Dass dies möglich ist, zeigten beispielsweise Borella et al. [96]. Transfereffekte waren auch bei älteren Personen (>75 Jahre) nach einem Arbeitsgedächtnistraining nachweisbar und hielten auch noch bis zu 8 Monate nach Beendigung der Intervention an. Es gibt sogar Hinweise darauf, dass der Effekt von kognitivem Training nicht nur monate- [95], sondern auch noch jahrelang anhalten kann. Jedoch unter der Voraussetzung, dass die erlernten Strategien auch nach Abschluss der Intervention von den Probanden weiter angewendet werden [97]. In der ersten groß angelegten RCT „ACTIVE“ (The Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly) [98] mit über 2800 Probanden in der drei verschiedene kognitive Trainingsformen (Gedächtnis vs. Schlussfolgern vs. Verarbeitungsgeschwindigkeit) gegenüber einer kontaktlosen Kontrollgruppe getestet wurden und über 5 Jahre hinweg nachverfolgt wurden, konnte erwiesen werden, dass kognitive Interventionen zu jahrelang anhaltenden Transfereffekten auf instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL) und die HRQoL beitragen. Explizit bei Probanden, welche nach 11 und 35 Monaten ein Aufbautraining erhielten [98].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass präventive kognitive Interventionen das Potenzial zu haben scheinen neben dem Erhalt von kognitiven Ressourcen [77-83] auch zur Aufrechterhaltung der Funktionsfähigkeit und zur Bewältigung von Funktionseinschränkungen beizutragen [96, 98].

Im deutschsprachigen Raum sind bislang vier wissenschaftlich fundierte kognitive Trainingsprogramme etabliert: RehaCom®, CogniPlus, NeuroNation und NEUROvitalis. Bei den

ersten drei genannten Programmen handelt es sich jeweils um digitale Programme, welche in Einzelsitzungen am PC durchgeführt werden [99-101].

RehaCom® ist ein digitales Hirnleistungstraining zur Behandlung bereits vorhandener kognitiver Störungen beispielsweise im Rahmen von Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma und Demenz und beinhaltet 35 Module, welche u.a. Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, Gedächtnis, abstraktes Denkvermögen und Handlungsplanung adressieren [99].

Bei CogniPlus handelt es sich um ein digitales Trainingsprogramm, welches individuell auf ein kognitives Defizit zugeschnitten werden kann und Einheiten u.a. zur Verbesserung der Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeitsfunktionen, des Gedächtnisses, des Neglect/Gesichtsfelds, der Raumverarbeitung und der Visuomotorik beinhaltet. So findet dieses Programm u.a. Anwendung bei Schlaganfall, MCI und Parkinson Patienten. [100]

Das computer-basierte Programm NeuroNation ist insbesondere auf die digitale Prävention kognitiver Defizite ausgelegt und bietet mit über 30 Übungen die Möglichkeit Gedächtnis, Konzentration, Sprachverständnis, Logik und Intelligenz von zu Hause aus zu trainieren [101].

Bei NEUROvitalis von Baller et al. [102] handelt es sich um ein nicht-digitales strukturiertes kognitives Trainingsprogramm aus dem Bereich der Neuropsychologie zur Förderung der geistigen Leistungsfähigkeit in Kleingruppen à 3-8 Personen. Hierbei kommen neben klassischen Papier- und Bleistiftübungen in Einzelarbeit auch Gruppenübungen, Psychoedukation, Kompensationsstrategien und Aktivierungsspiele zum Einsatz. Trainiert werden abgesehen vom Gedächtnis auch Sprache, Aufmerksamkeit, Denken und Planen. Zusätzlich wird Wissen über die Funktionsweise des Gehirns vermittelt, um Transfereffekte zu fördern. Außerdem sind tägliche 10-minütige Aufgaben für zu Hause vorgesehen. Es gibt sowohl eine Version für gesunde ältere Personen als auch für neurologische, psychiatrische und MCI Patienten. [102]

2.5 Der BVGT e.V.

Der gemeinnützige Verein Bundesverband Gedächtnistraining e.V. (BVGT e.V.) [103] wurde 1987 gegründet und basiert auf den Ideen der Wiener Ärztin und Gerontologin Frau Dr. Franziska Stengel (1904-1997). Sie entwickelte ein geistiges Trainingsprogramm, um dem körperlichen und geistigen Abbau im Alter entgegenzuwirken. Seitdem wird das Trainingsangebot stetig erweitert, orientiert an den gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnissen. Ergänzt wird das Programm durch Bewegungs- und Koordinationsübungen, Mnemotechniken und Entspannungsübungen. So

entstand ein „ganzheitliches Gedächtnistraining“ (GGT). Das „ganzheitliche Gedächtnistraining“ soll alle Sinne und beide Hemisphären adressieren und den gesamten Körper aktivieren. Auf diese Weise sollen die Lernfähigkeit sowie das geistige und körperliche Wohlbefinden gesteigert werden. Das GGT hat 12 Trainingsziele: Zusammenhänge erkennen, Wortfindung, Wahrnehmung, Urteilsfähigkeit, strukturieren, Merkfähigkeit, logisches Denken, Konzentration, Formulierung, Fantasie & Kreativität, assoziatives Denken und Denkflexibilität, welche durch die Übungen gefordert und gefördert werden sollen. Dieses Programm enthält sowohl prozess- als auch strategiebasierte Ansätze. Die Trainingseinheiten finden stets als Gruppentraining in Präsenz statt, um soziale Interaktion zu fördern. Die Einheiten werden von speziell ausgebildeten Gedächtnistrainern- und Trainerinnen geleitet. Die Ausbildung erfolgt durch den Verband selbst. Inzwischen wurde das Training an unterschiedliche Zielgruppen angepasst (Kinder, Berufstätige, Rentner). Vor dem Hintergrund des demographischen Wandels und der damit verbundenen Zunahme kognitiver Störungen entwickelte der Verband das Programm Gedächtnistraining in der Prävention (BrainProtect) mit dem Ziel, die geistige Leistungsfähigkeit zu erhalten und kognitiven Störungen vorzubeugen, bevor sie entstehen. Seit 2011 ist der BVGT e.V. nach LQW (Lernerorientierte Qualitätstestierung in der Weiterbildung) zertifiziert. Inzwischen zählt der Verband rund 3500 Mitglieder und ist damit im deutschsprachigen Raum der größte Verband im Bereich Gedächtnis- und Gehirntraining. [103]

Auf Grund bisher fehlender wissenschaftlicher Validierung des Programms wurden die Studien BrainProtect 1 und 2 durchgeführt, die im Folgenden näher erläutert werden.

2.6 Kurze Zusammenfassung von BrainProtect 1.0

Mit dem Ziel das kognitive Trainingsprogramm BrainProtect des BVGT e.V. wissenschaftlich zu validieren, erfolgte zunächst eine retrospektive Analyse der Daten von 289 Teilnehmern, welche das 8-wöchige Trainingsprogramm à 90min/Woche in Kleingruppen in den Jahren 2013-2017 absolviert hatten [104]. Die im Journal „Geriatric care“ veröffentlichte Arbeit ist in diesem Dokument unter 4.1 vollständig zu finden.

Vor Beginn der Intervention wurde ein Lebensstilfragebogen, die Gründe für die Teilnahme an einem kognitiven Trainingsprogramm sowie der selbst empfundene Gesundheitsstatus erhoben. Vor und nach der 8-wöchigen Intervention absolvierten die Teilnehmer einen durch den BVGT e.V. entwickelten Vor- und Nachtest, welche mögliche Veränderungen der kognitiven

Leitungsfähigkeit der Teilnehmer im Vergleich Nachtest / Vortest (Delta) zeigen und damit als Evaluation des Programmes dienen sollten. [104]

79,9% der Teilnehmer zeigten nach stattgehabter Intervention eine Verbesserung im Nachtest und konnten sich durchschnittlich um 10 Punkte bei einer Maximalpunktzahl von 69 Punkten verbessern. Des Weiteren zeigten alle Teilnehmer eine Verbesserung in jedem kognitiven Subtest / Trainingsziel. Knapp 60% der Teilnehmer gaben an, ihre geistige Leistungsfähigkeit nach der Intervention als verbessert zu empfinden. [104]

Auf Grund der hier festgestellten vielversprechenden Ergebnisse, aber auch vor dem Hintergrund der Schwächen der retrospektiven Analyse und der damit verbundenen eingeschränkten Aussagekraft der Ergebnisse, wurde auf Basis der Erkenntnisse aus BrainProtect 1.0 [104] eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (4.2: BrainProtect 2.0) geplant und durchgeführt. Insbesondere die Hinzunahme einer Kontrollgruppe, Definition spezifischer Ein- und Ausschlusskriterien, die Verblindung der Teilnehmer und Untersucher zu Beginn der Studie, Anpassung der Fragebögen und Testungen des BVGT e.V. und die Ergänzung der BVGT-Testungen mit bereits wissenschaftlich validierten Testungen, wie u.a. der CERAD-Plus Batterie, sollten zu einer höheren wissenschaftlichen Aussagekraft der Ergebnisse beitragen. Darüber hinaus wurde ein Follow-up nach drei und 12 Monaten angesetzt, um auch Erkenntnisse über mögliche langfristige Effekte des Trainings zu gewinnen. Des Weiteren sollte die RCT die Basis zur wissenschaftlichen Validierung der BrainProtect Testungen bilden. (4.2)

2.7 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Die alternde Weltbevölkerung, die damit steigende Anzahl kognitiver Störungen sowie die Erkenntnis, dass Letztere auf Grund beeinflussbarer Risikofaktoren modifizierbar sind, rücken präventive Maßnahmen zum Erhalt der kognitiven Integrität in den Fokus der Wissenschaft [3, 13, 15, 23, 26, 27, 28, 47, 48, 53]. Für die empfohlenen Präventionsstrategien der WHO für Demenz liegen unterschiedliche Evidenzgrade vor [28]. Für kognitives Training ist die Evidenzlage insbesondere im präventiven Bereich aktuell nicht solide [13, 27, 28, 79]. Teilweise wird die Effektivität eines solchen Trainings auf Grund möglicher Placebo Effekte in Frage gestellt [104, 105]. Bereits vor vielen Jahren gab es Hinweise darauf, dass nicht kognitives Training allein, sondern die Kombination von kognitivem Training mit körperlicher Aktivität als multimodales Training zu synergistischen Effekten führen und sich positiv auf die Kognition auswirken kann [71, 106]. Die Überlegenheit von solch kombinierten Trainings, insbesondere deren Effekte auf die

globale Kognition und die Exekutivfunktionen, wurde in darauffolgenden Studien weiter hervorgehoben [72, 107]. Dennoch wurde eine weiterhin insgesamt geringe Studienanzahl und ein Mangel an Evidenz aus RCTs kritisiert [106]. Darüber hinaus besteht eine Korrelation zwischen Dauer und Multimodalität eines solchen Trainings mit Intensität und Persistenz der Transfereffekte [90]. So konnte gezeigt werden, dass ein Mehrkomponenten-Training kognitiver Fähigkeiten im Vergleich zu einem Monokomponenten-Training effektiver ist, insbesondere für Nah- und Ferntransfers einschließlich Alltagsfunktionen [108]. Darauf aufbauend wurden so genannte multikomponente nicht-pharmakologische Interventionen (MNPI) entwickelt, die das Potenzial haben die Kognition auch im Alter zu erhalten [109, 110]. Hierbei handelt es sich um die Kombination von kognitivem Training mit mehreren Lebensstilinterventionen, wie z.B. Ernährung und körperliche Aktivität mit dem Ziel, möglichst viele verschiedene kognitive Bereiche zu adressieren [111]. Exemplarisch zu nennen wäre hier die „FINGER-Studie“ [112, 113], die in einer groß angelegten RCT (n=1200) mit Personen zwischen 60-77 Jahren einen geringeren kognitiven Abbau bei der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe mit allgemeiner Gesundheitsberatung feststellen konnten, nachdem die IG zwei Jahre lang eine MNPI mit den Komponenten körperliche Aktivität, Ernährung und kognitivem Training erhalten hatte. Zusätzlich wurden vaskuläre Risikofaktoren überwacht [112, 113].

Auf Grund der Komplexität bzw. der inter- und intraindividuellen Heterogenität des Alterungsprozesses und kognitiver Störungen [15, 53, 104, 114] und der damit verbundenen individuellen Wirkung kognitiven Trainings [88], mangelt es zum jetzigen Zeitpunkt an wissenschaftlich anerkannten Belegen für die Modalitäten mit denen MNPIs am effektivsten angewandt werden können [111]. Nicht zuletzt, weil es MNPIs in der Regel an Anpassungsfähigkeit an individuelle Bedürfnisse und regionale Werte fehlt [15]. Letzteres ist insofern relevant, da bekannt ist, dass sich kulturelle Faktoren durchaus auf die Kognition auswirken [115]. Des Weiteren wurden Studien mit (M)NPI häufig an bereits (messbar) kognitiv eingeschränkten Probanden (z.B. MCI/SCI/Demenz) durchgeführt und konnten somit wenig Erkenntnisse für den präventiven Bereich kognitiv gesunder älterer Personen erzielen [116-118].

Ausgehend von dieser Erkenntnis wurde die vorliegende Arbeit BrainProtect 2.0 [114] aufbauend auf der vorangegangenen retrospektiven Analyse BrainProtect 1.0 [104] durchgeführt. Die Effekte des bereits beschriebenen kognitiven Multikomponenten-Trainingsprogramms BrainProtect [104] auf eine kognitiv gesunde Population (>50. Lebensjahr) sollten im Vergleich zu einer kontaktlosen Kontrollgruppe weiter untersucht werden. Das vorliegende kognitive Training umfasst zusätzlich, wie oben bereits kurz erläutert, Lebensstilinterventionen mit körperlicher Aktivität, Förderung

sozialer Interaktion durch Gruppentraining sowie Ernährungsinterventionen. Darüber hinaus ist es an regionale Werte angepasst und bietet Raum für individuelle Förderung. [114]

Zusätzlich sollten Faktoren identifiziert werden, die die Ansprechbarkeit des Trainings beeinflussen bzw. dessen Wirkung vorhersagen. Denn in der Literatur wurde ein Bedarf an der Erforschung solcher prognostischen Faktoren festgestellt, da es hier Inkonsistenzen in der Berichterstattung und in den Ergebnissen gibt [119-121]. Hintergrund ist dieser, dass solche Faktoren dazu beitragen können, kognitive Interventionen individuell im Sinne einer personalisierten Medizin anzupassen und die Frage zu klären, wer am meisten von diesen Interventionen profitiert [121-123].

3. Publikationen

3.1 Publierte Originalarbeit BrainProtect 1.0¹

Geriatric Care 2020; volume 6:9328



BrainProtect® - A cognitive training program with nutritional and physical counseling components: a retrospective analysis of its effects in healthy individuals

Julia Maria Falkenreck,¹
Mandy Roheger,² Hannah Weigert,¹
Andrea Friese,³ Petra Jahr,⁴
Ingrid Becker,⁵ Gereon Nelles,⁶
Elke Kalbe,² Maria Cristina Polidori^{1,7}
¹Ageing Clinical Research, Department II of Internal Medicine and Center for Molecular Medicine Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Cologne; ²Department of Medical Psychology I Neuropsychology and Gender Studies & Center for Neuropsychological Diagnostics and Intervention (CeNDI), University Hospital Cologne, Cologne; ³AF Gehirntraining, Bedburg; ⁴C Plus, Krefeld; ⁵Institute of Medical Statistics and Computational Biology, University Hospital of Cologne, Cologne; ⁶Neuromed-Campus Hohenlind, Cologne; ⁷CECAD, University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Cologne, Germany

Abstract

Cognitive integrity has a multifactorial basis and is essential for quality of life and wellbeing. Several lifestyle programs including those using cognitive training have been developed in the past recent years to preserve cognitive health, but there is still debate about the most effective strategy to be used. We retrospectively analyzed data from 289 healthy participants of the BrainProtect® cognitive training program, developed by the German Association for Memory Training (Bundesverband Gedächtnistraining e.V.). Eight weekly 90-minute sessions of cognitive exercises were holistically structured to include physical exercises and nutrition counseling basing upon social interaction. The large majority (79.9%) of the participants showed improved cognitive scores after the intervention with respect to the baseline, with more than 10/69 points gained. Almost 60% felt their cognitive efficiency increased and an average increase in all cognitive domain explored could be observed.

This retrospective analysis of preliminary data suggests that BrainProtect® might improve mental fitness after 8 weeks of multidomain cognition-centered training. These encouraging results need to be confirmed in further randomized studies.

Introduction

Cognitive integrity is essential for quality of life and wellbeing. With a steadily increasing global life expectancy at birth currently averaging 73 years, the maintenance of adequate cognitive performance has become a public health priority, not only for the prevention of dementia disorders, but also as an essential part of active aging.¹ In fact, studies have shown that cognitive ability stands in context with important life outcomes, including not only academic success and job performance, but also health, morbidity and mortality.²⁻⁵

One reason for the urgent need of maintaining cognitive integrity is the demographic explosion with a rising number of old and very old persons being biologically younger and having a high potential of self-fulfillment and at the same time the possibility to further serving the society. The other critical implication of an adequate use of strategies for good cognitive performance as early as possible in life is the evidence of preclinical neurodegenerative processes many years prior to symptom onset of dementia, without effective intervention to prevent the illness. Cognitive impairment in general and dementia in particular have devastating effects on the ability to perform in daily life and therefore on the burden of disability worldwide.⁶

Although research shows that general cognitive ability is heritable^{7,8} and stable at any age, a large body of recent evidence stands in contrast to this, indicating that intelligence can be heightened by cognitive training.⁹⁻¹² There are no particular populations participating in training programs as far as participants' age, education levels and cognitive status are concerned.¹³ Currently, there is a lively scientific debate regarding the potential role of placebo effects¹⁴ as well as methods for maintaining or enhancing cognitive performance at all ages: these include cognitive training, physical exercise, multidomain interventions, nutritional strategies and social engagement. Conflicting results concern all of these interventions including multidomain ones, likely due to the fact that standardized strategies with fixed amounts of interventions do not reach the same level of efficacy in every participant - being age-related

Correspondence: Maria Cristina Polidori, Ageing Clinical Research, CECAD, University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Cologne, Germany.
Tel.: 0221.478.32753.
E-mail: maria.cristina-polidori@uk-koeln.de

Key words: Cognitive training; prevention; cognitive integrity; healthy ageing.

Contributions: JF and MR are equal contributors; EK and MCP are equal supervisors; JF and MCP conceived the paper; GN, MR, EK, HW and MCP conceived the methodology and analysis of data; JF, IB, MR contributed to the analysis including statistics; AF and PJ conducted the internal evaluation within the BVGT e.V.; AF, PJ, JF and IB created and managed the database; JF and MCP wrote the manuscript; EK operated critical reviewing of the manuscript; EK and MCP fully supervised the analyses and writing.

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

Funding: this research received no external funding.

Conflicts of interest: the authors declare no conflict of interest.

Availability of data and materials: all the data are available upon request to the corresponding author.

Ethics approval and consent to participate: the present analysis was approved by the Ethics Committee of the University Hospital of Cologne. Informed consent to the transmission and analysis of personal data was obtained.

Received for publication: 29 August 2020.
Revision received: 14 October 2020.
Accepted for publication: 14 October 2020.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2020
Licensee PAGEPress, Italy
Geriatric Care 2020; 6:9328
doi:10.4081/gc.2020.9328

process in general and cognitive deterioration in particular typically heterogeneous both inter- and intra-individually.¹⁵ However, cognitive training has been rather consistently shown to be moderately effective on overall cognitive function,^{16,17} on executive functions,¹⁶ on reasoning, speed¹⁸ and working memory.¹³ Also the new WHO guideline from 2019 *reducing dementia risk* recommends cognitive training, physical

¹ 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). <https://doi.org/10.4081/gc.2020.9328>

activity as well as social interaction as an important part of effective prevention.¹⁹

Although the adoption of public health strategies to identify cognitive disturbances as early as possible during life and start adequate intervention programs is mandatory, the current scientific debate about cognitive training poses important methodological questions.²⁰ Therefore, research is needed to identify the most effective way to expose populations to adequate goal-oriented, person-centered and culture-tailored lifestyle interventions. To further address these questions, data was retrospectively analyzed from healthy individuals participating in a cognitive training program between 2013 and 2017. The program was developed by the non-profit German Association for Memory Training (Bundesverband Gedächtnistraining e.V., BVGT).

Materials and Methods

Data from 289 persons undergoing a cognitive training program between 2013 and 2017 was retrospectively analyzed. At the time of the investigation, participants were asked to give informed consent to the transmission and analysis of their personal data. The only exclusion criterion was unwillingness to confirm. The present analysis was approved by the Ethics Committee of the University Hospital of Cologne.

After signing informed consent, information was collected in all participants regarding sociodemographic variables (age, gender, years of education, family status, etc.), reasons for participation in the cognitive training program, state of health (self-perception: 1-6, with 1 representing best health perception).

BrainProtect® 1.0 is designed to stimulate as many cognitive abilities as possible through a multidomain intervention strongly centered on cognitive training. BrainProtect® consists of both team-based and individual exercises in 90-minute-sessions once a week for 8 weeks performed in small groups up to 12 persons. The sessions include a broadly-based cognitive training as described below, spaced out by simple physical workout units, nutritional counseling and social stimulation through interactive exercises. Nutritional counseling include short informative sessions spacing out the cognitive exercises and aim at improving health consciousness and self-competence by providing knowledge on the benefits of a balanced nutrition as well as practical advices and recipes adhering to a Mediterranean-type diet.

The structure of the multidomain pro-

gram and its contents are presented at session begin. Each session consists of 9 cognitive tasks guided by trainers certified by the BVGT who also conduce the nutritional counseling and the workout intervals.

For the evaluation of the program whose analysis is the object of the present study, all participants underwent a pretest prior to the beginning of the sessions. This consisted of a series of assessments addressing thinking flexibility, concentration, working memory, perception, logical thinking, structure, fantasy and creativity. All participants underwent a posttest at the end of the 8-week intervention to evaluate changes in the above cited cognitive abilities. To avoid learning effects, pretest and posttest consisted of the same assignment of tasks, but differed in the content (for example different pictures, maps and sums). All exercises have been developed by the BVGT e.V.; the pre- and posttests have not been validated to date.

During the pre/posttest, participants were asked to select in two minutes from a box containing letters a maximum number of identical pairs (concentration, max. 12 points). To test learning, participants memorized a city map in two minutes, after which they underwent the task of recognizing in one minute 10 sites missing in a new map (learning, max. 10 points). To test working memory (max. 5 points), the trainer read out overall 5 calculations, consisting of additions Participants were asked to solve the sums in head with the opposite arithmetic operator (for example: $1+2-4=? > 1-2+4=?$). To measure perception, participants were given two nearly identical pictures and were asked to find out the differences in one minute (perception, max. 10 points). To assess logical reasoning, participants were asked to identify in one minute 10 different associations between concepts (example: *small* relates to *big* like *short* to *...*? (logical reasoning, max. 10 points). Creation of respectively 10 sentences in two minutes based upon initials of car license numbers (fantasy and creativity, max. 10 points) was given as a sixth task, followed by the structured allocation task of 12 food items in a shelf (structuring, max. 12 points). Each exercise has a maximum score. The total sum of all points adds to a maximum score of 69.

The 90-minute training during the 8-week sessions consisted of similar cognitive games and included anagrams, riddles, painting, groping, sums and rebus. The exercises were spaced by brief coordination, relaxing and breathing exercises as well as by brief lifestyle counseling sessions in plenum (nutrition, diet, physical activity, health-conscious behavior).

Data were statistically analyzed with SPSS 25.0. Descriptive statistics are expressed using absolute and relative frequencies for description of categorical variables and mean or median +/- standard deviation (SD) and quartiles for quantitative variables depending on distribution. A significance of the training effect was examined with a non-parametric comparison (Wilcoxon-test) between pretest and posttest of values of variables. Influencing factors for the change after training were analyzed by backward linear regression. Kruskal-Wallis tests and Mann-Whitney-U tests (for binary variables) were used for a comparison of independent samples, supplemented by post-hoc-tests for variables with more than two categories. A P-value <0.05 was classified as significant.

Change of cognitive assessments was evaluated as absolute difference from pretest or ratio posttest/pretest.

Results

The demographic characteristics of the study participants are displayed in Table 1. The mean age of the 289 participants was 67 years with 80% female (229 females, 67.2 ± 12 years, 60 males, 65.7 ± 11.6 years), 4/5 not employed, half of the group married and 48% having taken part in a cognitive training program before. Participants had 10 years of education on average and considered their own health status between good and satisfactory^{2,6} (Table 1). Reasons for participation in the cognitive training program included improving memory performance, disease prevention, improving knowledge and self-assessment.

Seventy-nine% (change post- to pretest >0) of the study participants showed better posttest scores with respect to pretest. All subscores improved significantly from pre- to posttest ($P=0.001$) except for the subscore structured thinking ($P=0.11$). Age was shown to be significantly associated with the perception component among the cognitive abilities ($P=0.031$). The significance was detected between age group 3 (66-80 years of age) and age group 4 (over 80 years of age). The highest improvement (best change post- to pretest) was shown in the oldest participants over 80 years of age (age group 4). In general, the younger participants showed better pretest results, the older persons showing higher changes after training (Figure 1). Education appeared to influence the sub category perception as well ($P=0.042$). The significance was detected between secondary school and junior high school, with graduates from the secondary

school showing better pretest results. Participants with a lower educational level displayed higher improvements in the test subcategories, especially the graduates of the junior high school.

Finally, having taken part in a cognitive training program before was associated to higher pretest performances in concentration ($P=0.005$) and with total scores at posttest ($P=0.006$) with respect to first-time participants. Again, the highest improvement was observed in first-time participants

(Figure 1). No other significant results were observed.

Discussion

All cognitive abilities improved to a significant extent after 8 weeks of training. Larger pre- to posttest improvements occurred in older and less educated participants. The detected tendency that less edu-

cated persons and/or persons with a lower initial baseline score in pretest seem to profit more from cognitive training are in agreement with the findings of Meyer⁹ and Kalbe *et al.*²¹ Although Mewborn could not identify age and education as significant mediators of cognitive training effect,¹³ the present results suggest that older persons may profit to a more significant extent from cognitive interventions as compared to younger persons although the latter start with a better cognitive performance. This

Table 1. Demographic characteristics of the participants.

Baseline characteristics	N	
Age (years)	283	66.9±12
Gender (%female)	289	229 (79.2%)
Education (years)	283	10.4±1.5
Employment (%yes)	289	61 (21.1%)
Marital status (%married)	288	145 (50.3%)
Previous participation in cognitive training (%yes)	289	139 (48.1%)
Self-perception of health	284	2.6±0.83

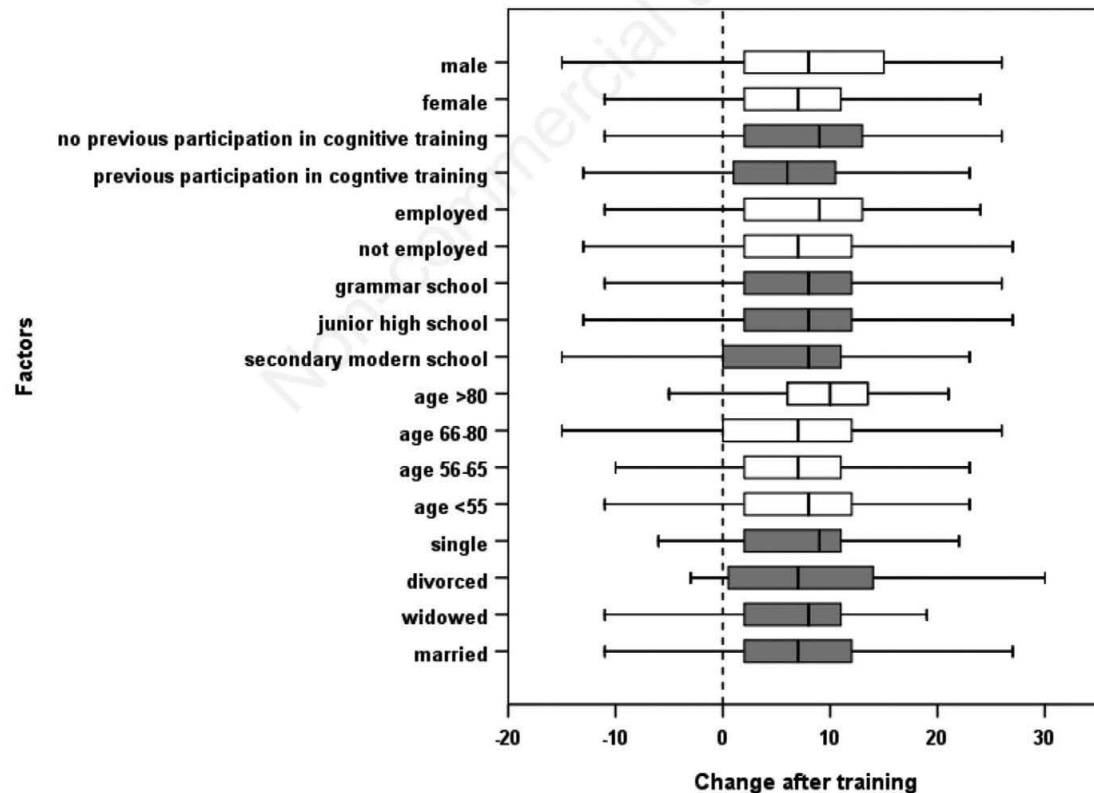


Figure 1. Boxplot; absolute change post- to pretest in total score in dependency of different factors.

finding conforms to the compensation theory of Lövdén, that *baseline performance within age groups correlates negatively with instruction gains*.²²

In addition, previous participation to a cognitive training program did not hinder the further improvement of the performance at specific subtests. These results are in agreement with the training effect on specific tests according to specific cognitive ability addressed.¹⁷

The two sub-categories with the greatest change from pre- to posttest were fantasy and creativity (+46.4%) and perception (+35.13%) (Table 2). These abilities are usually not trained daily, neither are they usually required in common professional or in daily living activities, in contrast for instance to structured thinking or concentration. This observation is in agreement with the knowledge that the brain possesses much more potential than is actually stimulated. This may also explain the strong change shown after the training in the relative subscores.

In the present analysis, the average test person is a married woman, 67 years old, attended the junior high school, absolved an apprenticeship, but is not employed anymore (Table 2), which might represent a typical target population for cognitive training programs. In addition to prevention purposes, cognitive training has been shown to positively affect wellbeing, and in fact more than 50% of the participants could confirm to feel significantly better after the 8-week intervention. This corresponds to previous

results¹⁶ and might partly be related to the training format, in which the interaction in small groups favors the quality of communication and interpersonal verbalization.

In addition, the perception of doing something beneficial for oneself as far as physical and mental health is concerned is an important factor guaranteeing a long-lasting effect of preventive strategies. This might explain the repeated beneficial training effect beyond learning shown in participants who had already undergone training previously, as suggested by previous research showing that a good feeling and motivation do reinforce the effect of exercising.²³

As mentioned above, studies argue on the real effect of cognitive training²⁴⁻²⁹ and criticize study designs not able to capture placebo effects.¹⁴ However, and in light of the current demographic transition, the results of this and other investigations indicate that there is a benefit in participating in cognitive training programs. In the absence of any identified adverse effect, it is difficult to discourage adequate interventions in this sense. For instance, cognitive training was shown to ameliorate functioning of older persons as measured by means of the instrumental activities of daily living,³⁰ a highly relevant result in light of the average 8 years lived with disability in those countries with life expectancy at birth over 70 years (WHO).

Finally, the BVGT training model (once a week for two months) does not conform to the recommended formats of twice a week for three months²⁹ and of three times a week

for two months.^{16,19} However, this could support practicability in older participants, enhance compliance and adherence to the counseling suggestions.

The present investigation has several limitations. First of all, its retrospective nature without a control group and follow-up hinders the full interpretability of the results. However, as mentioned above, cognitive tests showed higher scores and all participants without exclusion subjectively experienced improved wellbeing. A second important limitation of the present study is that the pre- and posttests were not validated before. However, the results are unequivocal and the effects of the intervention pronounced, therefore this preliminary retrospective analysis will constitute the base of the randomized controlled trial BrainProtect® 2.0 which will use validated pre- and post-tests. Third, the recruitment in the study presented here did not follow the classical triaging on the basis of exclusion and inclusion criteria; however, the original aim of the evaluation was to look at the effects of a largely established Nation-wide training under real-life conditions.

Conclusions

In conclusion, the present study, based on a retrospective analysis of preliminary data lacking a robust validated indicator of cognitive performance, suggests that the multidomain, cognitive training-centered

Table 2. Improvement after training in different subcategories.

Subcategory	Absolute change post- to pre-test mean \pm standard deviation median (quartiles)	Relative ratio post-/pre-test mean	P value
Concentration (select from a box containing letters a particular one and write down in two minutes the number)	1.11 \pm 2.36 1 (0-2)	0.1644	0.001
Learning ability(add in two minutes in an empty city map as many locations as possible previously shown in a separate city map)	1.03 \pm 2.24 1 (-0.5-2.5)	0.2401	0.001
Perception(find in one minute as many errors as possible on a picture)	1.17 \pm 2.25 1 (0-3)	0.3513	0.001
Logical reasoning(identification of 10 different associations between concepts in one minute)	1.25 \pm 2.37 1 (0-3)	0.2765	0.001
Structured thinking(listing of 12 given food items according to geographical origin in two minutes)	0.35 \pm 3.79 0 (2-3)	0.5220	0.110
Working memory (8 presented additions and subtractions to solve as the opposite calculation, 1 ½ minute)	0.76 \pm 1.49 1 (0-2)	0.2274	0.001
Fantasy & creativity(Creation of sentences based upon initials of car licence numbers, two minutes)	1.61 \pm 2.19 1 (0-3)	0.4640	0.001
Total score (sum of scores)	7.26 \pm 7.63 8 (2-12)	0.2288	0.001

BrainProtect® program might improve cognitive abilities after 8 weeks of weekly training. The effect seems only partly influenced by factors like age and education and appears to be more prominent in older participants and in those with less education years. More research is mandatory to confirm these observations in randomized studies using validated tests of cognitive function.

References

- Cano A, Dargent G, Carriazo A, et al. Tackling frailty and functional decline: Background of the action group A3 of the European innovation partnership for active and healthy ageing. *Maturitas* 2018;115:69-73.
- Gottfredson LS, Deary IJ. Intelligence predicts health and longevity, but why? *Curr Dir Psychol Sci* 2004;13:1-4.
- Whalley LJ, Deary IJ. Longitudinal cohort study of childhood IQ and survival up to age 76. *BMI* 2001;322:819.
- Ceci SJ, Williams WM. Schooling, intelligence, and income. *Am Psychol* 52 1997;1051-8.
- Strenze T. Intelligence and socioeconomic success: A meta-analytic review of longitudinal research. *Intelligence* 2007;35:401-26.
- Melis RJF, Marengoni A, Rizzuto D, et al. The influence of multimorbidity on clinical progression of dementia in a population-based cohort. *PLoS One* 2013;30:8.
- Bouchard TJ Jr, Lykken DT, McGue M, et al. Sources of human psychological differences: the Minnesota Study of Twins Reared Apart. *Science* 1990;250:223-8.
- Plomin R, Pedersen NL, Lichtenstein P, McClearn GE. Variability and stability in cognitive abilities are largely genetic later in life. *Behav Genet* 1994;24:207-15.
- Jaeggi SM, Buschkuhl M, Jonides J, Perrig WJ. Improving fluid intelligence with training on working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:6829-33.
- Jaeggi SM, Buschkuhl M, Jonides J, Shah P. Short- and long-term benefits of cognitive training. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:10081-6.
- Strenziok M. Neurocognitive enhancement in older adults: Comparison of three cognitive training tasks to test a hypothesis of training transfer in brain connectivity. *Neuroimage* 2014;85:1027-39.
- Han SD, Boyle PA, Arfanakis K, et al. Financial literacy is associated with white matter integrity in old age. *Neuroimage* 2016;130:223-9.
- Mewborn CM. 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;403-39.
- Foroughi CK. Placebo effects in cognitive training. *PNAS* 2016;113:7470-4.
- Polidori MC, Nelles G, Senin U, Mecocci P. Cognitive decline. In: Roller-Winsberger RE, Singler K, Polidori MC (eds). *Learning Geriatric Medicine*. Berlin: Springer Education; 2018.
- Chiu HL. The effect of cognitive-based training for the healthy older people: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017;12:e0176742.
- Butler M. Does cognitive training prevent cognitive decline?: a systematic review. *Ann Intern Med* 2018;168:63-8.
- Rebok W. Ten-year effects of the ACTIVE cognitive training trial on cognition and everyday functioning in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:16-24.
- Meyer AM, Podolski N, Pickert L, Polidori MC. Strategies to prevent age-related cognitive decline. *Deutsche Med. Wochenschrift (DMW)* 2020;145:1-6.
- Kallio EL, Öhman H, Kautiainen H, et al. Cognitive training interventions for patients with Alzheimer's disease: a systematic review. *J Alzheimers Dis* 2017;56:1349-72.
- Kalbe E, Roheger 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.
- Lövdén M, Brehmer Y, Shu-Chen L, Lindenberger U. Training-induced compensation of individual differences in memory performances. *Front Hum Neuroscience* 2012;6:141.
- Ryan RM, Lynch MF, Vansteenkiste M, Deci EL. Motivation and autonomy in counseling, psychotherapy, and behavior change: a look at theory and practice. *Couns Psychol* 2010;39:193-260.
- Redick TS, Shipstead Z, Harrison TL, et al. No evidence of intelligence improvement after working memory training: a randomized, placebo-controlled study. *J Exp Psychol Gen* 2013;14:359-79.
- Dougherty MR, Hamovitz T, Tidwell JW. Reevaluating the effectiveness of n-back training on transfer through the Bayesian lens: Support for the null. *Psychon Bull Rev* 2016;23:306-16.
- Boot WR, Simons DJ, Stothart C, Stutts C. The pervasive problem with placebos in psychology: Why active control groups are not sufficient to rule out placebo effects. *Perspect Psychol Sci* 2013;8:445-54.
- Melby-Lervåg M, Hulme C. Is working memory training effective? A meta-analytic review. *Dev Psychol* 2013;49:270-91.
- Melby-Lervåg M, Hulme C. There is no convincing evidence that working memory training is effective: a reply to Au et al. (2014) and Karbach and Verhaeghen (2014). *Psychon Bull Rev* 2016;23:324-30.
- Shipstead Z, Redick TS, Engle RW. Is working memory training effective? *Psychol Bull* 2012;138:628-54.
- Graf C. The Lawton instrumental activities of daily living scale. *Am J Nurs* 2008;108:52-62.

3.2 Publierte Originalarbeit BrainProtect 2.0 (Hauptarbeit)²

Journal of Alzheimer's Disease 94 (2023) 1013–1034
DOI 10.3233/JAD-220619
IOS Press

1013

Effects of the Multicomponent Cognitive Training Program *BrainProtect* in Cognitively Healthy Adults: A Randomized Controlled Trial

Julia Maria Falkenreck^a, Michelle Celine Kunkler^a, Anja Ophey^b, Hannah Weigert^a, Andrea Friese^c, Petra Jahr^d, Gereon Nelles^e, Elke Kalbe^{b,1} and M. Cristina Polidori^{a,g,1*}

^aAgeing Clinical Research, Department II of Internal Medicine and Center for Molecular Medicine Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Cologne, Germany

^bDepartment of Medical Psychology | Neuropsychology and Gender Studies, Center for Neuropsychological Diagnostics and Intervention (CeNDI), Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany

^cAF Gehirnt raining, Bedburg, Germany

^dC Plus, Krefeld, Germany

^eNeuromed-Campus Hohenlind, Cologne, Germany

^gCECAD, University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Cologne, Germany

Handling Associate Editor: Patrizia Mecocci

Accepted 16 May 2023
Pre-press 29 June 2023

Abstract.

Background: Cognitive integrity is a fundamental driver of health. The exact structure of strategies against cognitive impairment is still under debate.

Objective: To compare the short-term effects of a multicomponent cognitive training (BrainProtect) with those of general health counseling (GHC) on cognitive abilities and health-related quality of life (HRQoL) in healthy adults in Germany.

Methods: In this parallel randomized controlled trial (RCT), 132 eligible cognitively healthy adults (age ≥ 50 years, Beck Depression Inventory $\leq 9/63$; Montreal Cognitive Assessment $\geq 26/30$) were randomized to either GHC (N = 72) or to intervention with BrainProtect (intervention group, IG; N = 60). IG participants received 8 weekly sessions of 90 min of the group-based BrainProtect program focusing on executive functions, concentration, learning, perception, and imagination, plus nutritional and physical exercise units. Before and after intervention, all participants underwent neuropsychological testing and HRQoL evaluation, blinded for pretest.

Results: No significant training effect was observed for the primary endpoint of global cognition as assessed by CERAD-Plus-z Total Score ($p = 0.113$; $\eta^2 = 0.023$). Improvements in several cognitive subtests were shown in the IG (N = 53) compared to the GHC (N = 62) without adverse events. Differences reached significance for verbal fluency ($p = 0.021$), visual memory ($p = 0.013$), visuo-constructive functions ($p = 0.034$), and HRQoL ($p = 0.009$). Significance was lost after adjustment, though several changes were clinically relevant.

¹These authors contributed equally as senior authors.

*Correspondence to: M. Cristina Polidori, MD, PhD, FRCP, Ageing Clinical Research, CECAD, University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Cologne,

Germany. Tel.: +49 221 478 32753; E-mail: maria.polidorinelles@uk-koeln.de.

² Reprinted from Journal of Alzheimer's Disease, Vol. 94, no. 3, Falkenreck JM, Kunkler MC, Ophey A, Weigert H, Friese 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., pp. 1013-1034, Copyright (2023), with permission from IOS Press. The publication is available at IOS Press through <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-220619>

Conclusion: BrainProtect did not significantly impact global cognition in this RCT. Nevertheless, the results of some outcomes indicate clinically meaningful changes, so that a strengthening of the cognitive performance by BrainProtect cannot be excluded. Further studies with larger sample size are needed to confirm these findings.

Keywords: Alzheimer's disease, cognitive integrity, cognitive training, healthy aging, prevention
Trial registration: DRKS00017098

INTRODUCTION

In the context of the demographic change, the well-documented role of active aging for preserving cognitive integrity [1] and overall robustness [2, 3] is gaining increasing attention. Cognitive performance, in fact, is tightly linked to quality of life, morbidity [4], and mortality [5], but its loss increases markedly with age [6]. Although cognitive performance is genetically influenced [7, 8], its modifiable nature is also well recognized [9]. However, both the aging process and cognitive reserve are heterogeneously conditioned inter- and intra-individually [10]. This also leads to individual differences in the effects of cognitive training [11]. In addition, studies have shown that cognitive training may be less beneficial in persons with already diagnosed cognitive deficit due to a lack of reserve capacity than in the cognitively healthy [9]. In other words, despite the promising effects of cognitive training, its benefits might be dampened by the multifactoriality of cognitive abilities and by the complexity of the aging process [3]. Indeed, the recently published WHO recommendations on "Reducing the risk of dementia" [12] emphasize the need for early measures to counteract cognitive decline along with their enrichment by non-direct cognitive training units (i.e., lifestyle interventions), especially focusing on balanced nutrition [13, 14], social interaction [15], and physical activity [16, 17], especially aerobic exercise [18, 19].

Despite the encouraging evidence of multicomponent non-pharmacological interventions (MNPI) addressing different cognitive domains and combining cognitive training with lifestyle components (e.g., physical activity and balanced nutrition) [20, 21] for the preservation of cognitive performance [22, 23], one of their major limitations is the lack of adaptability to regional values and individual needs [24]. In fact, cultural factors are known to impact on cognition [25]. For this and other reasons mostly related to the paucity of comparable studies on multidomain interventions, there is a lack of evidence on which modalities (structure, frequency, and time window

of administration among others) of the multicomponent cognitive interventions are most effective for maintaining cognitive health or preventing cognitive deterioration [20]. The aim of the present RCT was to investigate, in a cognitively healthy population, the effects of a standardized multicomponent cognitive training program [26] with physical activity, nutritional features, and social interaction (i.e., lifestyle components) based on regional values and habits versus general health counseling (GHC). An additional purpose of the study was to identify factors influencing, in the studied sample, response to the multicomponent cognitive training.

METHODS

Study design and recruitment methods

This study is a parallel randomized controlled trial (RCT) to explore the effects of 8 weeks of cognitive training with the multicomponent program BrainProtect [26] (Intervention Group, IG) or GHC on the cognitive performance of cognitively healthy adults.

With this aim, the total score of the *The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Plus (CERAD-Plus) Test Battery* [27] was chosen as the primary endpoint. The CERAD-Plus-z Total Score which was measured within 14 days from baseline and 14 days after the end of the intervention. Secondary endpoints were the CERAD-Plus subtests and the BrainProtect subtests as described below as well as the identification of factors influencing the responsiveness to training.

The RCT was approved by the Ethics Committee of the University Hospital of Cologne in Germany (Votum 18–289). The report of this RCT is based on CONSORT 2010 [28, 29].

Potential participants were recruited through advertisements in several daily newspapers, notices in stores of daily use in Cologne and the surrounding area, social media, and a presentation of the study in a lecture for guest students of the University of Cologne.

The duration of the study was set at one year from 2019-2020 and was conducted at the University Hospital of Cologne (Fig. 1). To determine a long-term effect, two more follow-up visits took place after 3 and 12 months after intervention. As these follow-up visits took place during and after the COVID-19 outbreak, the relatively large set of data is currently being analyzed and will be considered separately.

Study participants and screening visit

After expression of interest, potential participants were invited to a screening visit with information about the study and verification of the inclusion and exclusion criteria. The participants had to 1) be 50 years and older, 2) provide informed consent to participate in the study, 3) have very good German language skills, and 4) show good or adequately corrected vision and hearing ability (self-report) and sufficient mobility. Exclusion criteria were 1) a current depressive mood as diagnosed by the Beck Depression Inventory (BDI ≥ 10 points), as well as cognitive impairment as diagnosed by the Montreal Cognitive Assessment (MoCA ≤ 25 points).

Lifestyle data including diet, education, health status, permanent medication, pre-existing diseases (e.g., arterial hypertension, diabetes etc.), and physical activity ('regular' yes/no; frequency per week, duration (min)) were collected by using a questionnaire developed by the German Association for Memory Training (Bundesverband Gedächtnistraining, BVGT e.V., www.bvgt.de), a non-profit organization founded in 1987 to develop a structured cognitive exercise program homogeneously and systematically used by healthcare practitioners working in the field of aging and age-related diseases [26]. Furthermore, a self-rating of the mental capacity of the participants was carried out. Participants were asked to score their cognitive abilities on a 6-point Likert-scale (0=none, 1=very weak, 2=weak, 3=medium, 4=good, 5 points=excellent): executive functions (thinking flexibility, working memory, logical reasoning and structured thinking), imagination, concentration, perception, learning, word finding, short- and long-term memory. The Likert Scale with the corresponding meaning, as mentioned above, was shown on the questionnaire and it was presented to the participants by the investigator. Furthermore, participants were asked to rate their health and memory using school grades (1 = very good; 6 = unsatisfactory) and to provide reasons for participating in the study: in a

multiple-choice questionnaire, improvement of cognition, prevention of cognitive disorders, memory testing, compensation of cognitive problems, social contacts, interest for the topic and improvement of awareness were listed as options and selection of multiple reasons was possible. All questionnaires used at the pretest were developed by the BVGT e.V. as previously described [26], are not validated so far and were used for comparison purposes within the existing BVGT database.

Randomization

The required sample size of participants to be included in the study was set at 100, including a drop out of 20%. This was determined by power calculation (G*power) with a power of 0.80 and an alpha error of 0.05, based on cognition as the primary outcome (ANOVA with two groups and two points of time) and an estimated overall effect size of $f=0.13$ (Hedge's $g=0.32$), which also corresponds to the latest systematic overview of meta-analyses by Gavelin et al. [11]. Participants were randomly assigned 4-digit ID numbers using Excel. The first digit of this ID was used by a person not involved in the rest of the study to identify participants allocation to the GHC or IG. The allocation ratio was 1:1. However, a maximum number of participants of 60 was set for the intervention group due to feasibility. Couples of any gender were randomized into the same group (both in IG or both in GHC). Participants and the centrally trained study investigators were blinded to randomization assignment until completion of the pretest. Thereafter, participants received an envelope with their allocation and were no longer blinded. However, they were instructed not to disclose their allocation to the investigator (who was not involved in randomization and conduct of the intervention) during the posttest. A structured process ensured that each participant had different investigators in the pre- and posttests. In 9% of the cases ($n=10$), this was not possible due to illness or change of appointment on short notice. To achieve the required case number of participants, the study was conducted in two recruitment slots, which underwent exactly the same study procedure as shown in Fig. 1.

Intervention group (IG)

Participants of the IG received a multicomponent cognitive training (BrainProtect) in a group of up to 15 persons once a week for 90 min for 8

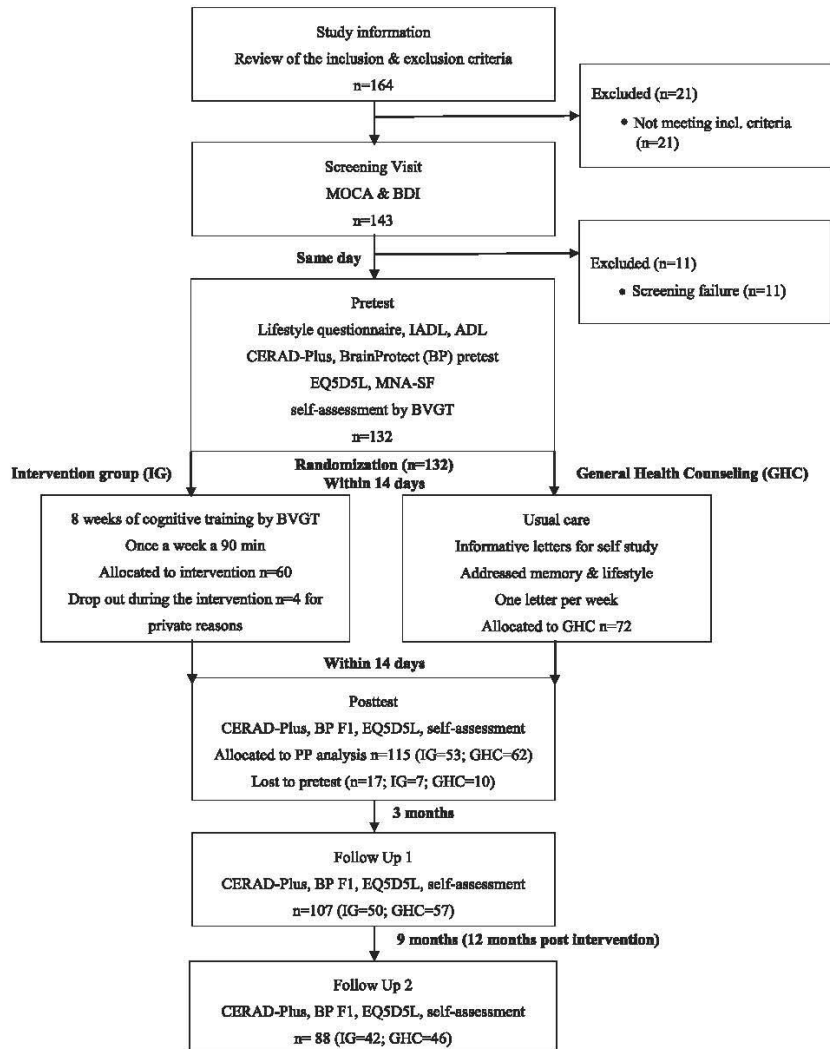


Fig. 1. Flow-chart study design of BrainProtect 2.0.

weeks, based on the recommendations of the Prevention Guide of the German Health Insurance system (<https://www.gkvspitzenverband.de>). As previously described [26], the multicomponent nature of the cognitive training BrainProtect comprehends both multiple cognitive domains targeting exercises as well as lifestyle components including nutritional and physical exercise counseling as well as social interaction. Cognitive trainers from BVGT e.V. are specifically trained for the BrainProtect studies [26, this RCT]. Due to the face-to-face instruction and conduction in small groups, it was possible for the

memory trainers to respond to individual needs and questions of the participants.

IG participants were divided into 5 training groups and informed about a maximum absence from BrainProtect of one training session. Cognitive abilities trained in groups or individual work during the training sessions included executive functions (thinking flexibility, working memory, logical reasoning, and structured thinking), concentration, learning, perception, and imagination.

As described in Box 1, cognitive objectives were trained by specific exercises, while in most exercises,

several training objectives were targeted at the same time. Training units for different cognitive abilities were mostly mixed, not clustered. Three sessions had a thematic focus (memory, physical exercise, and concentration). In addition to classic pencil and paper tasks, tactile and olfactory bags as part of the perception component as well as music were used. The focus was on stimulating the senses of smell, touch, hearing, and perception (e.g., remembering melodies, feeling objects, or recognizing them by smell). Computer-based tasks were not included in the training. To avoid stress and paradox effects, no time limit was set for completing the tasks, which beneficially affected individual learning and working efficacy. Discussions and ideas of the participants in the context of freely administered tasks (e.g., “*what can you do with a book*”) enabled the steering of a unit without imposing a rigid elaboration mechanism in the trainer-trainee interaction. Autobiographical exercises were also incorporated (e.g., *latest vacation*), as well as exercises with focus on local culture (e.g., idioms, German history and sights, regional habits and geographical features including cities and rivers). The sessions were supplemented with short physical exercises, relaxation techniques, promotion of social interaction (group work, partner work, and

plenary work: each with a training share of 19%), and tips for a healthy lifestyle (principles of healthy nutrition including adequate hydration, sleep; training share: 12.5%). Lifestyle components are integral part of BVGT trainings in general and of BrainProtect in particular as enhancers to the cognitive exercises and base on healthy lifestyle counseling oriented to regional, cultural and value-centered information on nutrition, sleep, and physical exercise. The latter was carried out in the form of ‘regular breaks’ during cognitive exercise sessions and consisted of not aerobic exercises performed in a standing or sitting position for 2 to 5 min (Box 1).

General health counseling (GHC)

During the same intervention period of 8 weeks in IG participants, persons randomized to the GHC group (no-contact control group) received a psychoeducational letter once a week based on GHC including information on memory techniques, hydration, stress control, physical exercise, concentration, nutrition, and sleep as recommended by the existing guidelines [10, 12, 15]. Letters were written by the BVGT on the basis of current scientific recommendations on the above-mentioned topics. GHC

Box 1
Trainings objectives and components of the cognitive training program BrainProtect

<i>Training objective (Training share in %)</i>	<i>Example</i>
<i>Imagination (9.7%):</i> promoting imagination, stimulating creative ideas and problem solving	Finding creative connections between two words
<i>Thinking flexibility (18%):</i> reacting quickly to changing situations	Providing extemporary solution for a problem described on a card
<i>Logical reasoning (22,2%):</i> Judging; recognizing connections; logical, conclusive thinking based on given statements	Correctly linking of various clues, to find the solution of a riddle
<i>Concentration (37.5%):</i> focusing undivided attention on one thing	Tracing the track of a hare and counting how many times the hare has turned right.
<i>Structured thinking (8.3%):</i> structuring and organizing content according to a reference or rule system	Arranging various terms using generic terms.
<i>Learning and working memory (30.6%):</i> storing things in the short term and in the long term	Drawing a sketch of a route read aloud after a time delay
<i>Associative thinking (6.9%):</i> linking new information with already stored	Naming different associations to a previously named word
<i>Formulation (15.3%):</i> Expressing in a linguistically correct form	Paraphrasing a generic term
<i>Word finding (18%):</i> Retrieving words from the word memory	Forming different words using predefined letters
<i>Physical exercise (26.4%):</i> carried out in the beginning and during the training, either as a break between the different cognitive tasks or to train coordination in connection with memory and concentration	Remembering numbers, which are assigned to different movement sequences. Executing the sequence of movements, when the respective number is named; e.g., 2 = throwing the ball under the right knee

participants were asked to continue their regular routines throughout the whole duration of the study.

Neuropsychological battery, functional and nutritional assessments

The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD) Plus Test Battery

The CERAD-Plus neuropsychological test battery is a compilation of 10 different assessments that test memory, language, praxia, and orientation [27], which are particularly deficient in dementing syndromes [30]. The following subtests are used in the CERAD-Plus Battery: Verbal fluency (listing as many animals as possible within 60 s (semantic)), Boston Naming Test (BNT), Mini-Mental State Examination (MMSE), wordlist (WL) total, WL recall, WL savings, and WL recognition, constructional praxis (drawing four figures (circle, rhombus, two intersecting rectangles, cube) of increasing difficulty), constructional praxis recall (drawing these figures again from memory after a time delay), and constructional praxis savings (a relative measure of retention performance), Trail Making Test (TMT) A & B, and s-words (listing as many words starting with ‘s’ as possible within 60 s). Absolute scores were converted to z-scores using a specific Memory Clinic program (CERAD-Plus Online), which considers the participant’s gender, age, and education, and compares the score to a norm population [31]. The norm data of the CERAD-Plus Online calculator is based on a large multi-center validation study in $n = 604$ healthy control subjects (age: 55–88 years, education: 7–20 years), who were tested with the German

CERAD-Plus test battery [26]. The CERAD-Plus-z Total Score was calculated using these z-scores according to a recently proposed CERAD-Plus-z Total Score based on equally weighted single-test z-scores [32].

BrainProtect pre- and posttest

In addition to the CERAD-Plus battery, all study participants of the IG and GHC group underwent a BrainProtect battery as previously described [26] and displayed on Box 2. Similarly to the comprehensive questionnaires described above to evaluate participants’ and participation’s characteristics, the BrainProtect battery is not validated so far.

In total, up to 81 points could be achieved in the BrainProtect test [26]. In order to avoid learning effects, the contents of the BrainProtect test were slightly modified between baseline and post-test assessments, while the tasks remained unchanged (Box 2).

Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

The MoCA is a screening instrument for cognitive disorders. Using a variety of tasks, it tests executive functions, memory, attention, language, abstraction, recall, and orientation [33]. A score of ≥ 26 is considered normal and a cut-off of ≤ 25 was used as exclusion criterion in the present RCT.

European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level (EQ-5D-5L)

The EQ-5D-5L questionnaire (EuroQol Group 2009) collected at each visit was used to assess the

Box 2
BrainProtect Pretest and posttest of the BVGT

<i>Cognitive ability</i>	<i>Task (modified task in posttest)</i>
Thinking flexibility (max. 8 points)	Combining words in mirror writing with pictures to form new words (different words and pictures in pre and posttest)
Working memory (max. 10 points)	Solving arithmetic problems read aloud with reversed arithmetic signs in head (different arithmetic problems in pre and posttest)
Structured thinking (max. 12 points)	Arranging a shelf with 12 components on the basis of a specification (different components and specifications in pre and posttest)
Imagination (max. 10 points)	Using letters of license plates to form sentences (different license plates in pre and posttest)
Logical reasoning (max. 10 points)	Recognizing equal ratios between different pairs of words (different ratios and pairs of words in pre and posttest)
Concentration (max. 11 points)	Crossing out pairs of letters from a letter box (different arrangement of the words in pre and posttest)
Perception (max. 10 points)	Crossing out a word from a word salad (different word in pre and posttest)
Learning (max. 10 points)	Memorizing a city map and then recognizing components after a time delay (different city maps in pre and posttest)

health-related quality of life (HRQoL) of the participants. Participants were asked to rate the own health on mobility, self-care, daily activities, pain, and mood on a scale from 1 to 5. The own perceived state of health (HRQoL) was indicated in percent (EQ-5D-5L %health: 0%: worst health - 100%: best health) [34].

Beck Depression Inventory (BDI)

The Beck Depression Inventory (BDI) is a self-report instrument consisting of 21 items to assess depressive mood [35]. A cut-off score of ≥ 10 was used as exclusion criterion.

Activities of Daily Living (ADL)

The Katz Index of Independence in Activities of Daily Living determines functional abilities in bathing, dressing, toileting, transferring, continence, and feeding [36].

Instrumental Activities of Daily Living (IADL)

The Lawton Instrumental Activities of Daily Living (IADL) scale was used to assess the ability to lead an independent life by functioning with different levels of independence in telephoning, shopping, cooking, housekeeping, laundry, transportation, medication, and finances [37].

Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA-SF)

The Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA-SF) is a nutritional screening including 6 questions on nutrition, health status, independence, quality of life, cognition, and mobility [38]. A cut-off of <12 and <8 points is used to positively screen for the risk of malnutrition and present malnutrition.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 28.0. Descriptive statistics are presented as the mean \pm standard deviation or/and median and interquartile range or frequencies with percentages. For baseline comparisons between groups and dropouts, p -values of Mann-Whiney-U tests, independent sample t -tests or χ^2 -tests were used as appropriate. Variables were previously inspected visually by qq-plots and statistically by Shapiro-Wilk tests for normal distribution. Differences between the IG and GHC between baseline and post-test performance were determined by using ANOVAs with

factor training group and repeated measures for baseline and post-test. We report the per protocol (PP) analyses with transparent presentation of the number of included subjects. Effect sizes for ANOVAs were determined using the partial eta-square (η^2), indicating small (0.01–0.06), medium (0.06–0.14), or large (>0.14) effect sizes [39]. The significant results of the ANOVA were corrected for multiple testing using the Bonferroni correction. Because of baseline differences between IG and GHC an adjustment for confounding was necessary. Therefore, an ANCOVA with measurement repetition was also performed. Variables influencing the change through training were investigated using multiple linear regression with theoretically-based selection of independent variables. The following influencing factors were analyzed: sex, age, education years (school years and higher education), family status, sedentary work, being employed, living alone, diagnosed disorder in family, nutrition (omnivore, vegetarian, vegan), former cognitive training participation, physical exercise, and inpatient last year. For better comparability between IG and GHC, a difference score representing the change in outcome measures over time from baseline to posttest as $\Delta = \text{posttest} - \text{pretest}$ was calculated. A positive delta represents an improvement after the intervention, while a negative delta represents a deterioration. The multiple linear regression analysis with the delta as dependent variable were separately estimated for the IG and GHC. A two-sided p -value <0.05 was considered significant in this study.

RESULTS

Descriptive statistics

A total of 143 participants underwent screening, 132 met the inclusion criteria, attended the pretest, and were randomized (IG = 60; GHC = 72). One hundred fifteen participants completed intervention and posttest (IG = 53; GHC = 62; Fig. 1). This corresponds to a drop out of 17 participants, of which 4 of the IG already dropped out of the study during the training for private reasons. The remaining participants who dropped out did not show up for the posttest due to illness ($n = 2$ (GHC)), to lack of interest ($n = 1$ (GHC)), or because of loss of contact ($n = 10$ (3 = IG; 7 = GHC)). Demographic characteristics are shown in Table 1. The majority of participants (72%) were female (IG: 68% versus GHC: 74%) and

the median age was 68 years (IG: 69 versus GHC: 67 years old). More than half (52%) of the participants had an academic degree and a median of 17.5 years of education. Own health was reported in both groups with an average school grade of satisfactory (2.8), own perceived state of health in % 79.7 ± 14.5 (EQ-5D-5L %health; HRQoL). The own memory performance was also reported in both groups on average with the school grade satisfactory (3.1 ± 0.9), 75% of the participants reported to take medications regularly and to have pre-existing diseases (Table 1), for example arterial hypertension or diabetes. In daily life, participants were independent (IADL 8 ± 0.1 & ADL 6 ± 0.2) and showed no marked risk of malnutrition (MNA-SF: 12.7 ± 1.5). Reasons given for study participation respectively participation in a cognitive training program were prevention, testing and improvement of own memory and compensation of memory problems. There was an overall comparability of the two groups with regard to demographic characteristics. Significant differences between the IG and GHC were detectable for years of education ($p=0.043$), BDI total ($p=0.005$) and BrainProtect pre-test ($p=0.001$). GHC participants had more years of education than the IG ($p=0.043$, Table 1). The GHC showed less depressive mood as measured by the BDI than the IG, and it scored significantly better on the BrainProtect pretest than the IG. Of note, the IG displayed worse initial values than the GHC in almost all tests, the difference between IG and GHC before intervention in the BrainProtect pretest was significant ($p=0.001$; Table 1). The difference in the CERAD-Plus-z Total Score was not significant ($p=0.879$) between groups. Four participants of the IG ($n=4$; 6.7%) dropped out during the training period. The final adherence was as follows: 46.7% ($n=28$) of participants missed one session, while 46.7% ($n=28$) did not miss any session.

Supplementary Table 1 shows the differences between participants who completed the post-test and those who dropped out early. Significant differences existed in age ($p=0.044$), employment status ($p=0.043$), and BDI total ($p=0.021$). Participants who dropped out were significantly older, mostly retired, and tended to show a more depressed mood than participants who continuously participated to the study (see the Supplementary Material).

Training effects

Significant time (baseline versus post-test) \times group (IG versus GHC) interactions were

found in the CERAD verbal fluency ($p=0.021$), as well as in the subtests CERAD constructional praxis recall and savings ($p=0.013$ and $p=0.034$) (Table 2). In these areas, the IG participants were able to significantly increase their scores (higher delta) compared to the GHC and the CERAD pretest. After adjusting the CERAD-Plus subtests for multiple comparisons using the Bonferroni correction, none of the previously significant Time \times Group interactions remained significant: CERAD constructional praxis recall and savings $p=0.195$ and $p=0.51$; CERAD verbal fluency $p=0.315$ (Table 2). Another significant difference was found in the HRQoL, as participants in the IG gained percentage points, while the GHC rated their health as poor as at the beginning of the study ($p=0.009$; Fig. 2A). After adjustment for confounding, the positive effect of BrainProtect on HRQoL was lost ($p=0.1$), but the BrainProtect Total Score reached significance ($p=0.039$) (Table 3). No significant results were found for any of the other outcomes, including the primary endpoint CERAD-Plus-z Total Score. In many cognitive subtests, nonsignificant higher improvement was recorded for the IG compared to the GHC. The baseline difference between GHC and IG was reduced after the intervention (Fig. 2B). In some subtests of the CERAD-Plus battery, the IG achieved below average results ($z < 0$) at baseline, whereas after training, IG participants showed above-average results, for example in the MMSE (Fig. 2C). After the intervention, the participants' own memory performance was also rated better in the IG than before ($p=0.119$, Fig. 2D). Performance of all participants improved in almost every test, regardless of group allocation and in spite of sometimes not achieving statistical significance. Exceptions were the tasks CERAD word list savings and CERAD TMT A, where the performance of the IG decreased while that of the GHC increased. The opposite was true for the BrainProtect working memory and HRQoL. No side effects with respect to harms could be detected.

Prediction of responsiveness to training (post-pretest)

Variables significantly affecting the difference (delta) in cognitive performance between baseline and training end were investigated separately for IG and GHC (Tables 4 and 5; Supplementary Tables 2 and 3). In the IG, more improvement in BrainProtect perception ($p=0.014$) and structured thinking

Table 1
Demographic characteristics of the participants

Baseline characteristics	Total (N = 131)	Intervention group (N = 59)	General health counseling (N = 72)	<i>p</i>
Age (y), median (IQR)	68 (63–74)	69 (64–76)	67 (59,5–73)	0.053
Female, frequency (%)	94 (71.2)	41 (68.3)	53 (73.6)	0.602
Education (y), median (IQR)	17.5 (13–18)	16 (12–18)	18 (14–18)	0.043
Professional degree, frequency (%)				0.446
None	9 (6.8)	6 (10)	3 (4.2)	
Apprenticeship	31 (23.5)	17 (28.3)	14 (19.4)	
Technical school	19 (14.4)	8 (13.3)	11 (15.3)	
University	69 (52.3)	27 (45)	42 (58.3)	
Employment, frequency (% yes)	34 (25.8)	12 (20)	22 (30.6)	0.184
Sedentary work, frequency (% yes)	93 (70.5)	41 (68.3)	52 (72.2)	0.847
Marital status, frequency (% married)	75 (56.8)	32 (53.3)	43 (59.7)	0.467
Living alone, frequency (% yes)	40 (30.3)	21 (35)	19 (26.4)	0.255
Previous participation in cognitive training, frequency (% yes)	16 (12.1)	5 (8.3)	11 (15.3)	0.239
Self-perception of health, mean (SD)	2.79 ± 1.70	2.83 ± 1.68	2.76 ± 1.72	0.681
Diagnosed memory disorder in family (% yes)	44 (33.3)	20 (33.3)	24 (33.3)	0.879
Diagnosed disease at study start (% yes)	102 (77.3)	46 (76.7)	56 (77.8)	0.979
Medication at study start (% yes)	100 (75.8)	45 (75)	55 (76.4)	0.534
Nutrition, frequency (%)				0.694
Omnivore	112 (84.8)	48 (80)	64 (88.9)	
Vegetarian	8 (6.1)	4 (6.7)	4 (5.6)	
No specification	12 (9.1)	8 (13.3)	4 (5.6)	
Regular physical activity, (% yes)	107 (81.1)	48 (80)	59 (81.9)	0.959
Regular physical activity, frequency per week (%)				0.885
1–2x	46 (35.1)	22 (37.3)	24 (33.3)	
3–4x	44 (33.6)	18 (30.5)	26 (36.1)	
5–7x	18 (13.7)	9 (15.3)	9 (12.5)	
No specification	23 (17.6)	10 (16.9)	13 (18.1)	
Regular physical activity, Duration per unit (%)				0.24
15–30 min	9 (6.9)	7 (11.9)	2 (2.8)	
30–60 min	56 (42.7)	24 (40.7)	32 (44.4)	
>60 min	36 (27.5)	15 (25.4)	21 (29.2)	
No specification	30 (22.9)	13 (22)	17 (23.6)	
BMI, frequency (%)				0.497
<19	4 (3)	2 (3.3)	2 (2.8)	
19–20	12 (9.1)	6 (10)	6 (8.3)	
21–22	22 (16.7)	13 (21.7)	9 (12.5)	
>23	94 (71.2)	39 (65)	55 (76.4)	
ADL-Score, mean (SD)	5.96 ± 0.19	5.93 ± 0.25	5.99 ± 0.12	0.115
IADL-Score, mean (SD)	7.99 ± 0.09	7.98 ± 0.13	8 ± 0	0.273
MNA-SF-Score, median (IQR)	13 (12–14)	13 (11.25–14)	13.5 (12–14)	0.274
EQ-5D-5L, mean (SD)	5.71 ± 1.47	5.83 ± 1.61	5.61 ± 1.35	0.322
EQ-5D-5L health in %, mean (SD)	79.77 ± 14.53	77.85 ± 16.76	81.38 ± 12.9	0.226
BDI, mean (SD)	3.37 ± 2.73	4.02 ± 2.63	2.83 ± 2.71	0.005
MoCA, mean (SD)	27.89 ± 1.4	27.83 ± 1.39	27.94 ± 1.42	0.628
CERAD-Plus-z Total Score (TSS2), mean (SD)	0.16 ± 0.56	0.16 ± 0.54	0.17 ± 0.58	0.879
BrainProtect Total, mean (SD)	44.97 ± 8.85	42.32 ± 7.65	47.18 ± 9.23	0.001

Values are presented as the mean ± standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) or frequency with percentages. For baseline comparison between groups, *p*-values of Mann-Whiney-U tests, independent sample *t*-tests or χ^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 für Gedächtnistraining e.V.; BP, BrainProtect. Dropouts post to pretest: 17 persons.

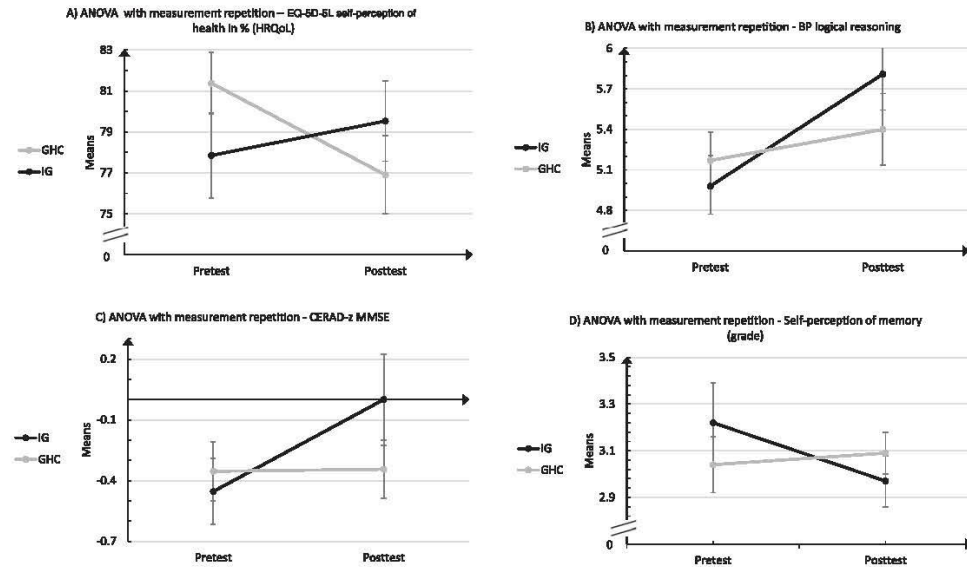


Fig. 2. Development of mean over time. Subtests of EQ-5D-5L (self-perception of health in % (A), BrainProtect (BP) (logical reasoning (B), CERAD (z-Scores: MMSE (C)) and self-perception of memory (school-grade (D)) at the pre- and posttest for both groups intervention (IG) and control group (GHC); presented with standard error; Means and standard deviations are presented in Table 2. CERAD, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease; MMSE, Mini-Mental Status Examination; BVGT, Bundesverband für Gedächtnistraining e.V. BP, BrainProtect®; EQ-5D-5L, descriptive system of 5 dimensions mobility, self-care, usual activities, pain, and depression.

($p = 0.005$) subtasks as well as in TMT A ($p = 0.018$) and TMT B ($p = 0.043$), were observed in younger versus older participants. In contrast, a higher age was associated with a higher delta in CERAD wordlist total in the IG ($p = 0.030$).

In the IG, the delta of cognitive performance at baseline and at end of the study period was shown to be independent of sex, whereas in the GHC men showed a significantly larger delta in the CERAD-Plus-z Total Score ($p = 0.038$), CERAD wordlist savings ($p = 0.005$), and delta TMT B/A ($p = 0.029$).

The effect of training and the results in the tests of BrainProtect and CERAD of the IG were not shown to be significantly influenced by the number of years of education (BrainProtect Total $p = 0.251$ & CERAD-Plus-z Total Score $p = 0.506$). This applied also to the GHC (BrainProtect Total $p = 0.871$ & CERAD-Plus-z Total Score $p = 0.06$), though with a tendency towards significance.

Participants of the IG living alone appeared to have more potential for improvement in CERAD s-words ($p = 0.018$) than IG participants living with family.

A vegetarian diet showed a significant negative effect on the delta of the following subcategories in the IG: BrainProtect learning ($p = 0.003$), CERAD

wordlist recall ($p = 0.029$), and wordlist recognition ($p = 0.033$).

In both groups, regular physical activity showed a positive effect on delta CERAD wordlist total (IG $p = 0.05$, GHC $p = 0.05$) and wordlist recall (IG $p = 0.029$; GHC $p = 0.029$).

In the IG, an inpatient hospital stay in the past 12 months had a negative effect on the delta in the subcategories BrainProtect perception ($p = 0.049$), CERAD wordlist recall ($p = 0.041$), and wordlist recognition ($p = 0.007$).

Hardly any or no influence of family status, being employed, diagnosed memory disorder in family, and former participation in cognitive training was shown towards cognitive performance deltas in both groups.

DISCUSSION

Compared to participants undergoing GHC, IG participants showed significant improvements in visual memory, visuo-constructive functions, verbal fluency, and HRQoL at the end of the training program. However, effects in the primary endpoint, the CERAD-Plus-z Total Score, did not reach significance, as well as other CERAD-Plus and BrainProtect

Table 2
ANOVA with measurement repetition between IG and GHC

Outcome	Intervention Group (IG)		General Health Counseling (GHC)		Time		Group		Time × Group	
	PreM (SD)	PostM (SD)	PreM (SD)	PostM (SD)	ηp^2	<i>p</i>	ηp^2	<i>p</i>	ηp^2	<i>p(p)</i> ¹
CERAD-Plus-z Total Score (TS2) (N = 114; IG = 52, GHC = 62)	0.139 (0.565)	0.622 (0.543)	0.169 (0.593)	0.551 (0.435)	0.264	0.001	0.001	0.785	0.005	0.461
CERAD-z verbal fluency	-0.371 (0.872)	0.372 (1.056)	-0.137 (0.889)	0.102 (0.998)	0.157	0.001	0	0.899	0.047	0.021 (0.315)
CERAD-z Boston Naming Test (BNT)	0.075 (1.03)	0.442 (0.642)	0.302 (0.875)	0.476 (0.63)	0.064	0.007	0.011	0.263	0.009	0.327
CERAD-z Mini-Mental Status Examination (MMSE)	-0.431 (1.077)	0 (1.037)	-0.376 (1.416)	-0.344 (1.771)	0.013	0.219	0.006	0.423	0.01	0.289
CERAD-z Wordlist (WL) total	0.247 (1.052)	0.747 (0.983)	0.147 (0.946)	0.72 (1.011)	0.197	0.001	0.001	0.684	0.001	0.719
CERAD-z wordlist (WL) recall	0.255 (1.199)	0.608 (0.962)	0.116 (1.233)	0.621 (0.882)	0.071	0.004	0.002	0.653	0.002	0.604
CERAD-z wordlist (WL) savings	0.318 (1.78)	0.174 (1.008)	0.185 (2.119)	0.266 (0.71)	0	0.881	0	0.915	0.003	0.595
CERAD-z wordlist (WL) recognition	-0.009 (0.967)	0.227 (0.685)	-0.304 (1.184)	0.342 (0.67)	0.103	0.001	0.005	0.45	0.024	0.098
CERAD-z constructional praxis	-0.321 (1.151)	0.362 (0.738)	-0.131 (1.139)	0.14 (0.966)	0.104	0.001	0	0.908	0.021	0.123
CERAD-z constructional praxis recall	-0.291 (1.313)	0.801 (0.796)	-0.138 (1.328)	0.19 (1.183)	0.165	0.001	0.017	0.163	0.054	0.013 (0.195)
CERAD-z constructional praxis savings	-0.067 (0.965)	0.486 (0.711)	0.013 (0.987)	0.088 (0.807)	0.066	0.006	0.015	0.194	0.04	0.034 (0.51)
CERAD-z Trail Making Test (TMT) A	0.604 (1.333)	0.587 (1.448)	0.448 (1.149)	0.815 (1.127)	0.1	0.29	0	0.831	0.012	0.246
CERAD-z Trail Making Test (TMT) B	0.884 (1.567)	1.016 (1.296)	0.678 (1.33)	1.162 (1.161)	0.029	0.072	0	0.874	0.01	0.301
CERAD-z delta TMT B-A	0.239 (0.993)	0.44 (1.121)	0.165 (0.91)	0.297 (1.028)	0.016	0.184	0.005	0.451	0.001	0.777
CERAD-z s-Words	0.314 (1.32)	1.059 (1.078)	0.214 (1.127)	1.004 (0.96)	0.188	0.001	0.002	0.601	0	0.882
BrainProtect (BP) Total (N = 115; IG = 53, GHC = 62)	42.76 (7.847)	50.217 (10.671)	47.137 (8.996)	52.105 (8.191)	0.4	0.001	0.036	0.041	0.026	0.085
BP thinking flexibility	3.98 (1.737)	5.08 (1.859)	4.55 (1.826)	5.24 (1.686)	0.173	0.001	0.015	0.188	0.01	0.278
BP concentration	6.87 (1.557)	7.04 (1.951)	7.31 (1.98)	7.84 (1.767)	0.027	0.081	0.042	0.027	0.007	0.366
BP Learning	6.73 (1.022)	8.52 (1.256)	6.96 (1.239)	8.36 (1.06)	0.531	0.001	0.001	0.812	0.017	0.171
BP working memory	5.43 (2.523)	5.74 (2.603)	7.06 (2.751)	6.65 (2.869)	0	0.841	0.077	0.003	0.013	0.219
BP Perception	4.57 (1.803)	5.89 (2.063)	5.29 (1.885)	6.1 (1.965)	0.185	0.001	0.022	0.114	0.013	0.224
BP logical reasoning	5.15 (1.669)	5.81 (2.394)	5.23 (1.722)	5.4 (2.092)	0.044	0.025	0.002	0.606	0.015	0.194
BP Imagination	2.74 (1.619)	4 (2.148)	3.16 (1.83)	4.15 (1.898)	0.236	0.001	0.008	0.338	0.005	0.463
BP structured thinking	7.3 (3.16)	8.15 (3.078)	7.58 (3.302)	8.37 (2.818)	0.042	0.028	0.003	0.578	0	0.936
EQ-5D-5L-questions (N115=; IG = 53, GHC = 62)	5.8302 (1.661)	6.3208 (2.191)	5.5806 (1.313)	6.2258 (1.805)	0.103	0.001	0.003	0.552	0.002	0.624
EQ-5D-5L-healths% (N = 115; IG = 53, CG = 62)	77.23 (16.66)	79.53 (14.296)	80.87 (12.551)	76.9 (14.998)	0.004	0.48	0	0.837	0.059	0.009
BPSelf-assessment Total (N = 114; IG = 52, GHC = 62)	44.1154 (10.847)	40.3269 (14.32)	44.5484 (5.175)	39.9839 (12.377)	0.091	0.001	0	0.979	0.001	0.756

(Continued)

Table 2
(Continued)

Outcome	Intervention Group (IG)		General Health Counseling (GHC)		Time		Group		Time × Group	
	PreM (SD)	PostM (SD)	PreM (SD)	PostM (SD)	ηp^2	<i>p</i>	ηp^2	<i>p</i>	ηp^2	<i>p(p)</i> ¹
self-perception of memory (N=70; IG=26; GHC=44)	3.23 (0.908)	2.96 (0.6)	3.09 (0.83)	3.11 (0.61)	0.025	0.187	0	0.97	0.035	0.119

Data are indicated as mean standardized z-scores (CERAD) or raw scores and standard deviations. CERAD, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; BP, BrainProtect; BVGT, Bundesverband für Gedächtnistraining e.V.; 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. ¹(*p*), *p* after adjusting the significant results for multiple testing using the Bonferroni correction.

subtests including CERAD BNT, MMSE, wordlist total/recall/savings/recognition, TMT A/B, s-words as well as BrainProtect thinking flexibility, concentration, learning, working memory, perception, logical reasoning, imagination, and structured thinking (Table 2). Furthermore, the significant results were lost after adjustment.

Response to BrainProtect was influenced by age, diet, inpatient hospital stay in the last 12 months, living alone, and physical activity (Table 4, Supplementary Table 2).

Indeed, cognitive impairment is a complex, heterogeneous, and multifactorial process occurring in a continuum from integrity to dementia and largely depending on a lifelong exposure to protective and risk factors [3, 22, 23]. Accordingly, multidomain interventions including vascular protection and lifestyle improvement are needed for prevention [22, 23]. Previous studies suggest that such interventions may maintain or even improve cognitive integrity [40] and the results of this study partly support this evidence.

At the end of the cognitive training program BrainProtect, the IG improved significantly in the subcategories CERAD constructional praxis recall and savings (Table 2), representing visuo-constructive abilities and nonverbal memory function. This effect of the cognitive training ahead of any cognitive disorder could have a substantial preventive effect against the onset and progression of dementia, since one prominent feature of cognitive disorders, especially of Alzheimer's disease, is the impairment in visuo-constructive functions and visual memory [41].

One important feature of BrainProtect which might be particularly relevant for prevention purposes and healthy aging is the promotion of interpersonal interaction and communication, likely mediating, in the present RCT, the significant improvements in verbal fluency after the intervention (Table 2). Verbal

fluency testing can be used to assess executive function, semantic processing, and word knowledge [42]. These abilities are early affected during the course of dementia progression [43]. Their amelioration through BrainProtect might therefore have dementia-preventive effect. Similarly, the emerged though not significant increase in MMSE score in the IG at the end of the training program suggests that strategies of this kind might help in cognitive health maintenance (Fig. 2C), as supported by previous studies with MCI participants [20]. Also, while the BrainProtect subscore working memory showed no significant difference between IG and GHC, the IG could slightly improve in this ability after the intervention, compared to no effect in GHC. This result supports partially previous findings that intelligence, particularly logical reasoning (Fig. 2B) [44] and working memory [45] can be improved using cognitive training and can promote health, especially in healthy older people [46].

Furthermore, it is known that fluid intelligence/language declines with age, whereas crystallized intelligence/language is usually better-preserved during life. To maintain cognitive integrity, it seems useful to train both forms, since a discrepancy between the two forms of intelligence may indicate the onset of cognitive decline [47]. In the present verbal word fluency test, both forms of intelligence are addressed, one is speed (fluid intelligence), the other is vocabulary/knowledge (crystallized intelligence). Due to the significant difference between IG and GHC, in favor of IG, therefore, it could be argued that BrainProtect preserves cognitive abilities usually affected by dementing disorders.

Besides the significant results regarding the CERAD-Plus subtests, IG participants achieved higher though not significant deltas in the following subscores: CERAD-Plus-z Total Score, BNT, MMSE, constructional praxis, TMT B/A, Brain-

Table 3
ANCOVA with measurement repetition between Intervention Group (IG) & General Health Counseling (GHC) adjusted for the significant group differences (BDI total, BrainProtect total and education years)

Outcome	Intervention Group (IG)		General Health Counseling (GHC)		Time		Group		Time x Group	
	PreM	PostM	PreM	PostM	ηp^2	<i>p</i>	ηp^2	<i>p</i>	ηp^2	<i>p(p)</i> ¹
	(SD)	(SD)	(SD)	(SD)						
CERAD-Plus-z Total Score (TS2)	0.139	0.622	0.169	0.551	0.046	0.024	0.003	0.559	0.023	0.113
(N = 114; IG = 52. GHC = 62)	(0.565)	(0.543)	(0.593)	(0.435)						
CERAD-z verbal fluency	-0.371	0.372	-0.137	0.102	0	0.903	0.010	0.297	0.042	0.031
(0.872)	(1.056)	(0.889)	(0.998)							(0.465)
CERAD-z Boston Naming Test (BNT)	0.075	0.442	0.302	0.476	0.001	0.715	0.011	0.278	0.004	0.520
(1.03)	(0.642)	(0.875)	(0.63)							
CERAD-z Mini-Mental Status Examination (MMSE)	-0.431	0	-0.376	-0.344	0.001	0.743	0.010	0.300	0	0.819
(1.077)	(1.037)	(1.416)	(1.771)							
CERAD-z Wordlist (WL) total	0.247	0.747	0.147	0.72	0.008	0.344	0.016	0.188	0.003	0.587
(1.052)	(0.983)	(0.946)	(1.011)							
CERAD-z wordlist (WL) recall	0.255	0.608	0.116	0.621	0.074	0.004	0.001	0.734	0	0.906
(1.199)	(0.962)	(1.233)	(0.882)							
CERAD-z wordlist (WL) savings	0.318	0.174	0.185	0.266	0.090	0.001	0.008	0.345	0	0.949
(1.78)	(1.008)	(2.119)	(0.71)							
CERAD-z wordlist (WL) recognition	-0.009	0.227	-0.304	0.342	0.006	0.407	0	0.876	0.02	0.135
(0.967)	(0.685)	(1.184)	(0.67)							
CERAD-z constructional praxis	-0.321	0.362	-0.131	0.14	0.002	0.607	0	0.868	0.019	0.147
(1.151)	(0.738)	(1.139)	(0.966)							
CERAD-z constructional praxis recall	-0.291	0.801	-0.138	0.19	0.009	0.312	0.002	0.616	0.070	0.005
(1.313)	(0.796)	(1.328)	(1.183)							(0.075)
CERAD-z constructional praxis savings	-0.067	0.486	0.013	0.088	0.004	0.488	0	0.960	0.051	0.018
(0.965)	(0.711)	(0.987)	(0.807)							(0.27)
CERAD-z Trail Making Test (TMT) A	0.604	0.587	0.448	0.815	0.056	0.012	0.002	0.677	0	0.940
(1.333)	(1.448)	(1.149)	(1.127)							
CERAD-z Trail Making Test (TMT) B	0.884	1.016	0.678	1.162	0.042	0.032	0.002	0.606	0	0.988
(1.567)	(1.296)	(1.33)	(1.161)							
CERAD-z delta TMT B.A	0.239	0.44	0.165	0.297	0.005	0.461	0	0.816	0	0.835
(0.993)	(1.121)	(0.91)	(1.028)							
CERAD-z s-Words	0.314	1.059	0.214	1.004	0.012	0.247	0	0.994	0.008	0.361
(1.32)	(1.078)	(1.127)	(0.96)							
BrainProtect (BP) Total	42.66	50.173	47.137	52.105	0.035	0.047	0.023	0.109	0.038	0.039
(N = 115; IG = 53. GHC = 62)	(7.889)	(10.771)	(8.996)	(8.191)						(0.312)
BP thinking flexibility	3.96	5.04	4.55	5.24	0.005	0.447	0.007	0.385	0.009	0.323
(1.749)	(1.857)	(1.826)	(1.686)							
BP concentration	6.9	7.00	7.31	7.84	0	0.893	0.031	0.064	0.011	0.274
(1.55)	(1.950)	(1.98)	(1.767)							
BP learning	6.72	8.5	6.96	8.36	0.076	0.003	0	0.842	0.013	0.235
(1.031)	(1.250)	(1.239)	(1.06)							
BP working memory	5.38	5.69	7.06	6.65	0	0.830	0.063	0.008	0.025	0.097
(2.522)	(2.609)	(2.751)	(2.869)							
BP perception	4.58	5.90	5.29	6.1	0	0.835	0.018	0.164	0.017	0.167
(1.819)	(2.079)	(1.885)	(1.965)							
BP logical reasoning	5.12	5.75	5.23	5.4	0	0.863	0.006	0.412	0.028	0.079
(1.665)	(2.375)	(1.722)	(2.092)							
BP imagination	2.73	3.98	3.16	4.15	0.018	0.158	0.004	0.503	0.008	0.352
(1.634)	(2.165)	(1.83)	(1.898)							
BP structured thinking	7.27	8.31	7.58	8.37	0.034	0.051	0	0.902	0	0.827
(3.182)	(2.887)	(3.302)	(2.818)							
EQ-5D-5L-questions	5.846	6.346	5.5806	6.2258	0.012	0.257	0	0.893	0.001	0.772
(N115=; IG = 52. GHC = 62)	(1.673)	(2.204)	(1.313)	(1.805)						
EQ-5D-5L-healths%	76.98	79.23	80.87	76.9	0.046	0.024	0.011	0.280	0.025	0.1
(N115=; IG = 52. GHC = 62)	(16.726)	(14.296)	(12.551)	(14.998)						
BP Self-assessment Total	46.109	44.478	44.397	42.741	0.040	0.046	0.022	0.135	0.003	0.616
(N = 104; IG = 46. GHC = 58)	(6.512)	(5.616)	(5.278)	(6.635)						

(Continued)

Table 3
(Continued)

Outcome	Intervention Group (IG)		General Health Counseling (GHC)		Time		Group		Time x Group	
	PreM (SD)	PostM (SD)	PreM (SD)	PostM (SD)	ηp^2	<i>p</i>	ηp^2	<i>p</i>	ηp^2	<i>p(p)</i> ¹
self-perception of memory (N=70; IG=26; GHC=44)	3.23 (0.908)	2.96 (0.6)	3.09 (0.83)	3.11 (0.61)	0.017	0.289	0.004	0.594	0.023	0.216

The following covariates were used for the CERAD subtests, EQ-5D-5L, BVGT self-assessment and self-perception of memory: BDI total, BrainProtect (BP) total and education years; Following covariates were used for the BVGT subtests: BDI total and education years. Data are indicated as mean standardized z-scores (CERAD) or raw scores and standard deviations. CERAD, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; BVGT, Bundesverband für Gedächtnistraining e.V. BP, BP Total; 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. ¹(p), p after adjusting the significant results for multiple testing using the Bonferroni correction.

Protect Total Score, thinking flexibility, learning, working memory, perception, logical reasoning, imagination, and structured thinking (Fig. 2B, C; Table 2) compared to GHC. While one possible explanation for the training-related improvement in the above-named subtests is the worse baseline performance of the IG compared to GHC participants, the multicomponent nature of BrainProtect could represent a promoting factor for this effect. In fact, not only BrainProtect targets several different cognitive abilities, thereby improving brain connectivity [48], but its motoric, nutritional, motivational, and social components might enhance mental abilities beyond those verbal and visuo-constructive ones [26, 49]. Although the clinical and everyday meaningfulness of non-significant improvements is challenged and will be discussed in the Limitations and strengths of the study section separately, a benefit of BrainProtect in this sense cannot be ruled out at this point; The lack of a detrimental effect of BrainProtect supports its use and further exploration.

Nevertheless, it must be emphasized again that the primary endpoint of the BrainProtect RCT was not achieved and that the IG participants showed a worsening, though not significant, in two subtests after the intervention (CERAD Wordlist savings and CERAD TMT A) (Table 2). Interestingly, GHC participants showed a tendency towards an improvement in these two tests, albeit not significant and difficult to explain.

In general, cognitive training is questioned in its effectiveness when cognitive abilities are only in part ameliorated after the intervention [50, 51]. However, the RCT BrainProtect has been conducted in cognitively healthy persons, in which mild effects are not surprising, due to ceiling effects and to the fact that the main outcome CERAD-Plus battery is designed for diagnosis and monitoring of cognitively impaired

persons [27]. Persons with poorer cognitive abilities at baseline show more potential for improvement after cognitive interventions in comparison with fitter participants. This is confirmed in the present RCT, this underscores the findings of Kalbe et al. [52] and BrainProtect 1.0 [26] and supports the compensation theory of Lövdén et al. [53] beyond its possible confounder of statistical artefacts, especially 'regression to the mean' [54] which cannot be excluded.

This study shows the existence of factors possibly influencing cognitive abilities and potentially enhancing the effects of cognitive training. Indeed, higher levels of education are thought to protect against cognitive impairment or to slow cognitive decline [55]. However, length of education did not seem to have great influence on the response to BrainProtect, neither in the IG nor in the GHC. This is in line with the findings of Mewborn et al. [45] but in contrast to the results of BrainProtect 1.0 [26], probably due to the fact that the average number of years of education of the participants in both studies differed remarkably (BrainProtect 1.0: 10.5 ± 1.5 versus BrainProtect 2.0: 15.7 ± 3). Loneliness can cause cognitive impairment [56], but in this study living alone could not be confirmed as a significant influencing factor, apart from CERAD Plus-z s-words (Table 4).

BrainProtect 2.0 confirms that response may be influenced and even depend from personal demographic and biographic factors and therefore be individually different. This observation is in agreement both with own findings [26] as well as with the well accepted knowledge that cognition and cognitive aging are inter- and intraindividual [10], similarly to the learning process [57]. This information is extremely important to partly explain the heterogeneous, sometimes disappointing results of cognitive

Table 4
 Linear regression of potential influencing factors of the delta post-pretest (IG): focus on the primary outcome (CERAD Plus)

Outcome Delta post-pretest	Standardized coefficients (β) of significant predictors at baseline (p)										
	Baseline level	Sex	Age	Education (y)	Sedentary work	Family status	Living alone	Veggie	Former CT participation	Physical exercise	inpatient last year
CERAD- Plus-z Total Score (TS2)	-0.641	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F(15,29) = 3.718, $p = 0.001$, adj. $R^2 = 0.481$	($p = 0.001$)										
CERAD-z verbal fluency	-0.399	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F(15,29) = 0.886, $p = 0.58$, adj. $R^2 = -0.04$	($p = 0.066$)										
CERAD-z WL BNT	-0.82	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F(15,29) = 7.062, $p = 0.001$, adj. $R^2 = 0.674$	($p = 0.001$)										
CERAD-z MMSE	-0.62	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F(15,29) = 3.316, $p = 0.003$, adj. $R^2 = 0.441$	($p = 0.001$)										
CERAD-z WL total	-0.523	-	0.362	-	-	-	-	-	0.29	-	-
F(15,29) = 2.727, $p = 0.01$, adj. $R^2 = 0.371$	($p = 0.001$)		($p = 0.03$)						($p = 0.05$)		
CERAD-z WL recall	-0.796	-	-	-	-	-	-	-0.205	-	0.227	-0.234
F(15,29) = 7.624, $p = 0.001$, adj. $R^2 = 0.693$	($p = 0.001$)							($p = 0.052$)		($p = 0.029$)	($p = 0.041$)
CERAD-z WL savings	-0.923	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F(15,29) = 16.076, $p = 0.001$, adj. $R^2 = 0.837$	($p = 0.001$)										
CERAD-z WL recognition	-0.792	-	-	0.242	-	-	-	-0.284	-	0.204	-0.284
F(15,29) = 9.275, $p = 0.001$, adj. $R^2 = 0.738$	($p = 0.001$)			($p = 0.018$)				($p = 0.007$)		($p = 0.033$)	($p = 0.007$)
CERAD-z constructional praxis	-0.817	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F(15,29) = 7.268, $p = 0.001$, adj. $R^2 = 0.681$	($p = 0.001$)										
CERAD-z constructional praxis recall	-0.871	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F(15,29) = 8.231, $p = 0.001$, adj. $R^2 = 0.642$	($p = 0.001$)										
CERAD-z constructional praxis savings	-0.928	-	-	-0.241	-	-	-	-	-	-	-
F(15,29) = 5.763, $p = 0.001$, adj. $R^2 = 0.711$	($p = 0.001$)			($p = 0.046$)							
CERAD-z TMT A	-0.609	-	-0.376	-	-	-	-	-	-	-	-
F(15,29) = 4.015, $p = 0.001$, adj. $R^2 = 0.507$	($p = 0.001$)		($p = 0.018$)								
CERAD-z TMT B	-0.635	-	-0.292	-	-	-	-	-	-	-	-
F(15,29) = 5.201, $p = 0.001$, adj. $R^2 = 0.589$	($p = 0.001$)		($p = 0.043$)								
CERAD-z TMT delta B/A	-0.712	-	-	-0.349	-	-	-	-	-	-	0.267
F(15,29) = 4.786, $p = 0.001$, adj. $R^2 = 0.563$	($p = 0.001$)			($p = 0.018$)							($p = 0.04$)
CERAD-z s-words	-0.892	-	-	-	-	-	0.326	-	-	-	-
F(15,29) = 9.675, $p = 0.001$, adj. $R^2 = 0.747$	($p = 0.001$)						($p = 0.018$)				

Dependent variables are defined as delta posttest minus pretest of the named outcomes; only regression models that reached statistical significance at $p < 0.05$ are presented; for each significant regression model, standardized regression coefficients are reported for predictors that have reached statistical significance only; CERAD, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; BNT, Boston Naming Test; MMSE, Mini-Mental State Examination; WL, wordlist; TMT, Trail Making Test; The following factors did not show significance and were removed from the table for clarity: Employed, diagnosed memory disorder in family; In this table, only the results of the primary outcome (CERAD Plus) are presented. The other outcomes are presented in Supplementary Table 2.

Table 5
 Linear regression of potential influencing factors of the delta post-pretest (GHC): focus in the primary outcome (CERAD Plus)

Outcome Delta post-pretest	Standardized coefficients (β) of significant predictors at baseline (p -value)										
	Baseline level	Sex	Age	Education (y)	Sedentary work	Family status	Living alone	Veggie	Former CT participation	Physical exercise	inpatient last year
CERAD- Plus-z Total Score (TS2)	-0.905	-0.252	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F(15,42) = 5.476, $p = 0.001$, adj. $R^2 = 0.541$	($p = 0.001$)	($p = 0.038$)									
CERAD-z verbal fluency	-0.399	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F(15,42) = 2.896, $p = 0.003$, adj. $R^2 = -0.333$	($p = 0.066$)										
CERAD-z WL BNT	-0.859	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F(15,42) = 6.619, $p = 0.001$, adj. $R^2 = 0.597$	($p = 0.001$)										
CERAD-z MMSE	-0.676	-	-	-	-	-0.432	-	-	-	-	-
F(15,42) = 5.079, $p = 0.001$, adj. $R^2 = 0.518$	($p = 0.001$)					($p = 0.001$) divorced					
CERAD-z WL total	-0.639	-	0.362	-	-	-	-	-0.273	0.29	-	-
F(15,42) = 2.559, $p = 0.08$, adj. $R^2 = 0.291$	($p = 0.001$)		($p = 0.03$)					($p = 0.04$)	($p = 0.05$)		
CERAD-z WL recall	-0.87	-	-	-	0.186	-	-	-0.205	-	0.227	-0.234
F(15,42) = 9.414, $p = 0.001$, adj. $R^2 = 0.689$	($p = 0.001$)				($p = 0.052$)			($p = 0.052$)		($p = 0.029$)	($p = 0.041$)
CERAD-z WL savings	-0.998	-0.149	0.139	-	0.133	-	-	0.091	-	-0.089	-
F(15,42) = 44.769, $p = 0.001$, adj. $R^2 = 0.92$	($p = 0.001$)	($p = 0.005$)	($p = 0.03$)		($p = 0.007$)			($p = 0.045$)		($p = 0.053$)	
CERAD-z WL recognition	-0.347	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F(15,42) = 1.645, $p = 0.102$, adj. $R^2 = 0.145$	($p = 0.024$)										
CERAD-z constructional praxis	-0.759	-	-	-	-	0.24	-	-	0.241	-	-
F(15,42) = 5.216, $p = 0.001$, adj. $R^2 = 0.526$	($p = 0.001$)					($p = 0.034$) single			($p = 0.026$)		
CERAD-z constructional praxis recall	-0.735	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F(15,42) = 4.638, $p = 0.001$, adj. $R^2 = 0.489$	($p = 0.001$)										
CERAD-z constructional praxis savings	-0.791	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F(15,42) = 6.53, $p = 0.001$, adj. $R^2 = 0.593$	($p = 0.001$)										
CERAD-z TMT A	-0.709	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F(15,42) = 5.038, $p = 0.001$, adj. $R^2 = 0.515$	($p = 0.001$)										
CERAD-z TMT B	-0.716	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F(15,42) = 3.717, $p = 0.001$, adj. $R^2 = 0.417$	($p = 0.001$)										
CERAD-z TMT delta B/A	-0.714	-0.28	-	-0.357	-	-	-	-	-	-	-
F(15,42) = 4.82, $p = 0.001$, adj. $R^2 = 0.501$	($p = 0.001$)	($p = 0.029$)		($p = 0.004$)							
CERAD-z s-words	-0.818	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F(15,42) = 4.321, $p = 0.001$, adj. $R^2 = 0.466$	($p = 0.001$)										

Dependent variables are defined as delta posttest minus pretest of the named outcomes; only regression models that reached statistical significance at $p < 0.05$ are presented; for each significant regression model, standardized regression coefficients are reported for predictors that have reached statistical significance only; CERAD, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; BNT, Boston Naming Test; MMSE, Mini-Mental State Examination; WL, wordlist; TMT, Trail Making Test; The following factors did not show significance and were removed from the table for clarity: Employed, diagnosed memory disorder in family; In this table, only the results of the primary outcome (CERAD Plus) are presented. The other outcomes are presented in Supplementary Table 3.

training programs, that are likely intrinsically far from the “one size fits all” effect of common therapeutic interventions. On the other end, the systematic, targeted use of such factors enhancing response to training in future, more personalized training trials might substantially improve the beneficial effects of cognitive training programs. Similarly, cognitive disorders vary in frequency not only internationally but also regionally [58]. As already stated, culture has an influence on cognition [25] and it is also known that there are cultural differences in the understanding of health and illness. As a result, individuals with a migrant background are less likely to take advantage of preventive services such as cognitive training, not only because of language barriers, but also because of a lack of culturally specific information [59, 60].

These findings suggest that cognitive training programs could benefit from a national or cultural adaptation for more acceptance and more effects. Indeed, by addressing interests and applying what is familiar, a comfortable environment is created and motivation is fostered. This in turn is essential for successful learning [61].

As previously shown [26], the typical profile of the study participant of BrainProtect is that of an active, married, educated, not employed woman in her sixties. Therefore, the results of BrainProtect might be particularly relevant for the population of Western countries. However, this profile is also typical of an extremely health-conscious person and therefore the translation of the results to the general population is challenged. On the other hand, a retrospective analysis of a BrainProtect intervention conducted on a larger group of participants showed more pronounced effects in older and socially/nutritionally frailer participants than in younger and more robust ones [26].

Also, this knowledge about the typical participant of BrainProtect can help to further adapt the training program to this target group to achieve more effects and to modify it to become attractive and useful for other target groups.

Participants in the IG rated their health as significantly better after completing cognitive training than before, while the GHC felt significantly less healthy (Fig. 2A). This is in agreement with previous evidence that HRQoL is positively affected by cognitive training [45]. This is also consistent with previous results from BrainProtect 1.0 [26] and from Chiu et al. [46]. Indeed, studies have shown that patient-related outcome measures (PROMs) like emotions, self-efficacy and motivation play a major role on training and intervention effects [62] and rep-

resent decisive factors [63]. This is also underlined by the fact that the participants of the IG evaluated themselves better in the posttest with regard to their memory performance than before (Fig. 2D).

The multicomponent nature of BrainProtect supports the beneficial impact of diet and physical exercise on cognitive performance. Cognitive reserve includes factors that can enhance resistance to cognitive damage and cognitive decline. These include education, professional experience, and free-time activities (sports, cultural activities, social interaction, cognitive activity). Studies suggest that cognitive reserve can be modified even in old age by means of lifestyle changes, being not immutable [64]. BrainProtect comprises the latter modifiable factors of cognitive reserve and might facilitate synergistic effects between cognition, nutrition, and motor activation [14, 19, 65, 66]. However, BrainProtect does not include aerobic exercise, which means that less synergistic effects on cognitive reserve can be expected. The effect of BrainProtect could potentially be enhanced by incorporating aerobic training.

There were significant differences between participants, who dropped out and those who continuously participated to the study: Participants who dropped out were significantly older, mostly retired, and tended to show a more depressed mood. These findings suggest that adherence and compliance, as well as self-efficacy, play an important role in the success of such interventions. Future studies should consider the risk of this characteristic dropouts in the study design in order to avoid early loss of these participants.

Limitations and strengths of the study

The present RCT has several limitations. The CERAD-Plus test battery was originally designed for the detection and monitoring of cognitive disorders. In this study, cognitively healthy subjects were tested, so that this test may not be sensitive enough as a progression parameter. However, the fact that the CERAD-Plus was able to detect significant changes in cognitive performance in healthy persons suggests a consistent influence of BrainProtect on mental fitness. A further limitation of this RCT is the selection of participants from the general population. Not only the typical participant was a socially robust, health-conscious younger woman, but the participants who dropped out tended to be older, carry mood disorders and be socially frailer. However, the randomized controlled nature of the study minimizes this bias

risk. Similarly, different pre- and post BrainProtect tests as well as the use of the CERAD-Plus battery warrant the control of learning effects during the intervention period with BrainProtect. In addition, the 8 sessions of cognitive training were conducted by different trainers, to avoid an investigator-related effect. To date, there are few comparable studies examining group cognitive training for prevention [9, 22, 23]. Other studies frequently involve individuals with existing cognitive impairments [20, 21, 67] or computer-based training [68] without significant social interaction and without specially trained memory trainers.

After adjusting the CERAD-Plus subtests for multiple comparisons using the Bonferroni correction, none of the previously significant Time \times Group interactions remained significant (Table 2). Even though the Bonferroni correction is a very conservative method, results should be interpreted cautiously. Also, after the adjustment for confounding the positive effect of BrainProtect on HRQoL was lost (Table 3), indicating that further research on the effects of cognitive training on HRQoL is necessary. The training effect on the BrainProtect Total Score, which is significant after the adjustment, could possibly have been masked by the group differences in the covariates.

It could be observed that the factors age, diet, inpatient hospital stay in the last 12 months, living alone and regular physical activity seems to influence the responsiveness to training. However, similar observations were also made in the GHC. In this context, these factors could be related to the change in cognition in general over time, and not necessarily to the intervention. In addition, the effects based on sex and diet have to be considered in the context of the unbalanced ratio. Even though the unbalanced ratio regarding diet and sex does not directly affect the significance of the results, results should be treated cautiously as generalizability is limited.

Although the primary endpoint the CERAD-Plus-z Total Score was not significant, some subtests showed positive changes in this relatively young-old population, which may also have positive long-term effects on cognition. Other studies in this area also suggested that small long-term effects on common disorders may nevertheless be relevant, because clinical significance is less impressive in a cognitively healthy population [40]. In the literature, a differentiation is made between *change*, *significant change* and *clinically meaningful change*. The term *clinically meaningful* refers to the individual change of

a person and not to the group as a whole. Because of test-retest fluctuations (reliability), the individual change (delta) could be possibly larger [69]. Additionally, minimal clinically important differences (MCIDs) were collected for some commonly used cognitive tests [70]. However, no MCID currently exists for the used CERAD-Plus-z Total Score and no MCIDs are known from the literature for most of the other outcomes that were used. Another definition of a clinically meaningful change is a change of ≥ 0.5 standard deviation (SD) from baseline [70]. This procedure was exploratively applied to the primary outcome CERAD-Plus including the subtests and BrainProtect Total Score. A standardized mean change score ≥ 0.5 could be determined for the following subtest in the IG: CERAD-Plus-z Total Score (0.86), CERAD-Plus-z verbal fluency (0.85), CERAD-Plus-z constructional praxis (0.6), recall (0.84), and savings (0.57), CERAD Plus-z s-words (0.61) and BrainProtect Total Score (0.84) versus GHC: CERAD-Plus-z Total Score (0.68), CERAD-Plus-z wordlist total (0.56), CERAD-Plus-z wordlist recognition (0.59), CERAD-Plus-z s-words (0.64), and BrainProtect Total Score (0.56). This shows that both groups had a clinically meaningful change on average, although it was more pronounced in the IG. This difference could be attributed to the intervention. However, it has also to be considered a learning effect in the context of the improvement in GHC in a cognitively healthy population. Further studies are needed to calculate MCIDs, especially for BrainProtect, to analyze if they represent a clinically meaningful change.

The reported effect sizes indicate small effects. This is in contrast to other effect sizes of similar interventions to improve cognitive performance, which mostly achieved medium or large effects (0.13–0.16) [40, 71]. It remains to be seen whether the effect sizes in the follow up studies will change and converge to previous reported effect sizes, which were mostly collected after longer study durations [40].

Placebo effects of BrainProtect cannot be completely excluded, which has already been criticized in other studies with similar topics [72]. Boot et al. have also already stated that “active control groups are not sufficient to exclude placebo effects” [73]. A no-contact control group has also already been criticized for lack of comparability with IG [74]. Learning effects [75] and lack of verifiability of transfer effects [74] in the repeatedly applied tests of the CERAD-Plus battery and BrainProtect cannot be ruled out either. This is also supported by the increase

in performance in the GHC, in which an effect of the study-related correspondence on GHC cannot be excluded. In principle, it is difficult to determine how many participants in the GHC consciously or even unconsciously elaborated and adopted the topics of the study correspondence, such as the importance of a balanced diet. Finally, there is contradictory information in the literature about the recommended frequency and duration of cognitive trainings. Mostly, 2-3 times a week for two to three months is advised [46, 76]. BrainProtect is administered once a week for two months. Possibly, with increased frequency, the differences between IG and GHC observed in the present trial would become more pronounced with longer training exposure, as already seen in other studies [77]. It remains questionable whether a higher frequency and an increased time commitment may have a negative effect on participation, adherence, and compliance to such training programs. This concern is also supported by the fact that about half of the IG participants of this study missed already one training session over the course of the study.

Conclusion

Cognitive integrity is multifactorial and requires multifaceted interventions to maintain it, ideally addressing as many modifiable risk factors as possible. In summary, the 8-week BrainProtect training program shows potential to improve participants' cognitive performance. In particular, BrainProtect appears to improve verbal fluency, visual memory, visuo-constructive functions, and HRQoL. However, it has to be highlighted that the primary endpoint of this trial (CERAD-Plus-z Total Score) was negative and that the results changed after adjustment for multiple testing and co-variables. This aspect puts the few significant results into perspective, requiring consideration of the possibility that BrainProtect does not achieve sufficient short-term effects in this homogeneous group of healthy older adults. Nevertheless, the results of some outcomes indicate clinically meaningful changes. Further studies with larger sample sizes are needed to further analyze the effect on healthy people, the optimal frequency of this training and its long-term effects. The BrainProtect memory test needs further scientific validation as well as deeper analyses of MCIDs.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to the study participants, to all members of the team, especially L. Piotrowsky, G.

Terschüren-Bihn und B. Buchholz and to the trainers of the BVGT e.V.

FUNDING

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

CONFLICT OF INTEREST

Maria Cristina Polidori is an Editorial Board Member of this journal but was not involved in the peer-review process nor had access to any information regarding its peer-review. Maria Cristina Polidori has received grants from the German Ministry of Education and Research, EU Programmes, Robert-Bosch Foundation and consulting fees from Memodio GmbH, German 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'. Maria 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. Maria Cristina Polidori is a member of the supervisory board and curatorship of Diakonie Michaelshoven e.V.

Maria 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. and 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 Friese is the former educational manager of the Bundesverband Gedächtnistraining e.V..

Anja Ophhey 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 and current analysis for the follow up.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The supplementary material is available in the electronic version of this article: <https://dx.doi.org/10.3233/JAD-220619>.

REFERENCES

- [1] Cano A, Dargent G, Carriazo A, López-Samaniego L, Apostolo J, Campos E, Holland C, Varela-Nieto I, Luz Sánchez-Sánchez M, Illario M, Iaccarino G, Roller RE, Goossens E, Vollenbroek-Hutten M, Pais S, Schena F, Musian D, Alvino S, Maggio M, Liotta G, Ussai S, Orfila F, O’Caoimh R, Paul C, Pazzi S, Romano V, Obbia P (2018) Tackling frailty and functional decline: Background of the action group A3 of the European innovation partnership for active and healthy ageing. *Maturitas* **115**, 69-73.
- [2] Ragusa FS, Veronese N, Smith L, Koyanagi A, Dominguez LJ, Barbagallo M (2022) Social frailty increases the risk of all-cause mortality: A longitudinal analysis of the English Longitudinal Study of Ageing. *Exp Gerontol* **167**, 111901.
- [3] Polidori MC (2019) Dementia. In *Encyclopedia of Biomedical Gerontology*, Rattan S, ed. Elsevier.
- [4] Gottfredson LS, Deary IJ (2004) Intelligence predicts health and longevity, but why? *Curr Dir Psychol Sci* **13**, 1-4.
- [5] Whalley LJ, Deary IJ (2001) Longitudinal cohort study of childhood IQ and survival up to age 76. *BMJ* **322**, 819.
- [6] Langa KM, Levine DA (2014) The diagnosis and management of mild cognitive impairment: A clinical review. *JAMA* **312**, 2551-2561.
- [7] Bearden CE, Glahn DC (2017) Cognitive genomics: Searching for the genetic roots of neuropsychological functioning. *Neuropsychology* **31**, 1003-1019.
- [8] Bouchard TJ Jr, Lykken DT, McGue M, Segal NL, Tellegen A (1990) Sources of human psychological differences: The Minnesota Study of Twins Reared Apart. *Science* **250**, 223-228.
- [9] Butler M, McCreedy E, Nelson VA, Desai P, Ratner E, Fink HA, Hemmy LS, McCarten JR, Barclay TR, Brasure M, Davila H, Kane RL (2018) Does cognitive training prevent cognitive decline? A systematic review. *Ann Intern Med* **168**, 63-68.
- [10] Polidori MC, Nelles G, Senin U, Mecocci P (2018) Cognitive decline. In *Learning Geriatric Medicine*, Roller-Wimsberger RE, Singler K, Polidori MC, eds. Springer Education.
- [11] Gavelin HM, Lampit A, Hallock H, Sabatés J, Bahar-Fuchs A (2020) Cognition-oriented treatments for older adults: A systematic overview of systematic reviews. *Neuropsychol Rev* **30**, 167-193.
- [12] (2019) *Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines*. World Health Organization, Geneva.
- [13] Polidori MC, Stahl W, Griffiths HR (2021) Nutritional cognitive neuroscience of aging: Focus on carotenoids and cognitive frailty. *Redox Biol* **44**, 101996.
- [14] Weigert H, Stuckenschneider T, Pickert L, Rossi A, Meyer AM, Nelles G, Schulz RJ, Stahl W, Schneider S, Polidori MC; NeuroExercise Study Group (2022) Influence of a 12-month structured exercise program on the micronutrient-cognitive fitness-physical association profiles in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis Rep* **6**, 711-722.
- [15] Meyer AM, Podolski N, Pickert L, Polidori MC (2020) Strategies to prevent age related cognitive decline. *Dtsch Med Wochenschr* **145**, 146-150.
- [16] Öhman H, Savikko N, Strandberg TE, Pitkälä KH. (2014) Effect of physical exercise on cognitive performance in older adults with mild cognitive impairment or dementia: A systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord* **38**, 347-365.
- [17] Stuckenschneider T, Sanders ML, Devenney KE, Aaronson JA, Abeln V, Claassen JAH, 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 (2021) NeuroExercise: The effect of a 12-month exercise intervention on cognition in mild cognitive impairment-a multicenter randomized controlled trial. *Front Aging Neurosci* **12**, 621947.
- [18] Guadagni V, Drogos LL, Tyndall AV, Davenport MH, Anderson TJ, Eskes GA, Longman RS, Hill MD, Hogan DB, Poulin MJ (2020) Aerobic exercise improves cognition and cerebrovascular regulation in older adults. *Neurology* **94**, e2245-e2257.
- [19] Gerger P, Pai RK, Stuckenschneider T, Falkenreck J, Weigert H, Stahl W, Weber B, Nelles G, Spazzafumo L, Schneider S, Polidori MC (2019) Associations of lipophilic micronutrients with physical and cognitive fitness in persons with mild cognitive impairment. *Nutrients* **11**, 902.
- [20] Gómez-Soria I, Marin-Puyalto J, Peralta-Marrupe P, Latorre E, Calatayud E (2022) Effects of multi-component non-pharmacological interventions on cognition in participants with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr* **103**, 104751.
- [21] Buschert VC, Friese U, Teipel SJ, Schneider P, Merensky W, Rujescu D, Möller HJ, Hampel H, Buerger K (2011) Effects of a newly developed cognitive intervention in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer’s disease: A pilot study. *J Alzheimers Dis* **25**, 679-694.
- [22] 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, Heffeman M, Henry CJ, Hong CH, Håkansson K, Iwatsubo

- T, Jeong JH, Jimenez-Maggiara G, Koo EH, Launer LJ, Lehtisalo J, Lopera F, Martinez-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, Seveler G, Soininen H, Sosa AL, Suemoto CK, Tainta-Cuezva M, Velilla L, Wang Y, Whitmer R, Xu X, Bain LJ, Solomon A, Ngandu T, Camillo MC (2020) World-Wide FINGERS Network: A global approach to risk reduction and prevention of dementia. *Alzheimers Dement* **16**, 1078-1094.
- [23] Rosenberg A, Mangialasche F, Ngandu T, Solomon A, Kivipelto M (2020) Multidomain interventions to prevent cognitive impairment, Alzheimer's disease, and dementia: From FINGER to World-Wide FINGERS. *J Prev Alzheimers Dis* **7**, 29-36.
- [24] Polidori MC, Singler K, Roller-Wirnsberger R (2018) *Learning Geriatric Medicine: A Study Guide for Medical Students*. Springer Berlin.
- [25] Levinson SC (2012) The original sin of cognitive science. *Top Cogn Sci* **4**, 396-403.
- [26] Falkenreck JM, Roheger M, Weigert H, Friese A, Jahr P, Becker I, Nelles G, Kalbe E, Polidori MC (2020) BrainProtect® - A cognitive training program with nutritional and physical counseling components: A retrospective analysis of its effects in healthy individuals. *Geriatric Care* **6**. doi: 10.4081/gc.2020.9328.
- [27] Aebi C (2002) *Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP: Eine Multi-Center Studie*. Doktorarbeit, Universität Basel.
- [28] Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group (2010) CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Ann Intern Med* **152**, 726-732.
- [29] Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG; Consolidated Standards of Reporting Trials Group (2010) CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol* **63**, e1-e37.
- [30] Welsh-Bohmer KA, Mohs RC (1997) Neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* **49**(Suppl 3), S11-S13.
- [31] Berres M, Zehnder A, Bläsi S, Monsch AU (2008) Evaluation of diagnostic scores with adjustment for covariates. *Stat Med* **27**, 1777-1790.
- [32] Lillig R, Ophey A, Schulz JB, Reetz K, Wojtala J, Storch A, Liepelt-Scarfone I, Becker S, Berg D, Balzer-Geldsetzer M, Kassubek J, Hilker-Roggenendorf R, Witt K, Mollenhauer B, Trenkwalder C, Roeske S, Wittchen HU, Riedel O, Dodel R, Kalbe E (2021) A new CERAD total score with equally weighted z-scores and additional executive and non-amnesic "CERAD-Plus" tests enhances cognitive diagnosis in patients with Parkinson's disease: Evidence from the LANDSCAPE study. *Parkinsonism Relat Disord* **90**, 90-97.
- [33] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H (2005) The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* **53**, 695-699.
- [34] Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, Bonsel G, Badia X (2011) Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res* **20**, 1727-1736.
- [35] Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961) An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* **4**, 561-571.
- [36] Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW (1963) Studies of illness in the aged. The index of ADL: A standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* **185**, 914-919.
- [37] Lawton MP, Brody EM (1969) Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* **9**, 179-186.
- [38] Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B (2001) Screening for undernutrition in geriatric practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **56**, M366-M377.
- [39] Cohen J (1988) *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2nd edition. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ, USA.
- [40] Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti 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 (2015) 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 randomized controlled trial. *Lancet* **385**, 2255-2263.
- [41] Sandyk R (1994) Alzheimer's disease: Improvement of visual memory and visuoconstructive performance by treatment with picotesla range magnetic fields. *Int J Neurosci* **76**, 185-225.
- [42] McDowd J, Hoffman L, Rozek E, Lyons KE, Pahwa R, Burns J, Kemper S (2011) Understanding verbal fluency in healthy aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Neuropsychology* **25**, 210-225.
- [43] Rodríguez-Aranda C, Waterloo K, Johnsen SH, Eldevik P, Sparr S, Wikran GC, Herder M, Vangberg TR (2016) Neuroanatomical correlates of verbal fluency in early Alzheimer's disease and normal aging. *Brain Lang* **155-156**, 24-35.
- [44] Rebok GW, Ball K, Guey LT, Jones RN, Kim HY, King JW, Marsiske M, Morris JN, Tennstedt SL, Unverzagt FW, Willis SL; ACTIVE Study Group (2014) 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* **62**, 16-24.
- [45] Mewborn CM, Lindbergh CA, Stephen Miller L (2017) 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* **27**, 403-439.
- [46] Chiu HL, Chu H, Tsai JC, Liu D, Chen YR, Yang HL, Chou KR (2017) The effect of cognitive-based training for the healthy older people: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* **12**, e0176742.
- [47] Bajpai S, Upadhyay AD, Banerjee J, Chakravarthy A, Chatterjee P, Lee J, Dey AB (2022) Discrepancy in fluid and crystallized intelligence: An early cognitive marker of dementia from the LASI-DAD Cohort. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* **12**, 51-59.
- [48] Strenziok M, Parasuraman R, Clarke E, Cisler DS, Thompson JC, Greenwood PM (2014) Neurocognitive enhancement in older adults: Comparison of three cognitive training tasks to test a hypothesis of training transfer in brain connectivity. *Neuroimage* **85**(Pt 3), 1027-1039.

- [49] Bamberger D, Fuhr P, Gschwandtner U, Meyer A (2017) Gedächtnistraining – Nutzen und Limitationen. *Parkinson: Das Magazin von Parkinson Schweiz* **128**, 8-9.
- [50] Melby-Lervåg M, Hulme C (2013) Is working memory training effective? A meta-analytic review. *Dev Psychol* **49**, 270-291.
- [51] Melby-Lervåg M, Hulme C (2016) There is no convincing evidence that working memory training is effective: A reply to Au et al. (2014) and Karbach and Verhaeghen (2014). *Psychon Bull Rev* **23**, 324-330.
- [52] Kalbe E, Roheger M, Paluszak K, Meyer J, Becker J, Fink GR, Kukolja J, Rahn A, Szabados F, Wirth B, Kessler J (2018) 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* **10**, 407.
- [53] Lövdén M, Brehmer Y, Shu-Chen L, Lindenberger U (2012) Training-induced compensation of individual differences in memory performances. *Front Hum Neurosci* **6**, 141.
- [54] Smoleń T, Jastrzebski J, Estrada E, Chuderski A (2018) Most evidence for the compensation account of cognitive training is unreliable. *Mem Cognit* **46**, 1315-1330.
- [55] Clouston SAP, Smith DM, Mukherjee S, Zhang Y, Hou W, Link BG, Richards M (2020) Education and cognitive decline: An integrative analysis of global longitudinal studies of cognitive aging. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* **75**, e151-e160.
- [56] Pitkala KH, Routasalo P, Kautiainen H, Sintonen H, Tilvis RS (2011) Effects of socially stimulating group intervention on lonely, older people's cognition: A randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* **19**, 654-663.
- [57] Wong PCM, Vuong LC, Liu K (2017) Personalized learning: From neurogenetics of behaviors to designing optimal language training. *Neuropsychologia* **98**, 192-200.
- [58] Statistisches Bundesamt: Fortschreibung des Bevölkerungsstandes. www.genesis.destatis.de/genesis/ online; last accessed on 22.03.2023.
- [59] Gove D, Nielsen TR, Smits C, Plejert C, Rauf MA, Parveen S, Jaakson S, Golan-Shemesh D, Lahav D, Kaur R, Herz MK, Monsees J, Thyrian JR, Georges J (2021) The challenges of achieving timely diagnosis and culturally appropriate care of people with dementia from minority ethnic groups in Europe. *Int J Geriatr Psychiatry* **36**, 1823-1828.
- [60] Monsees J, Schmachtenberg T, Thyrian JR (2021) *EU-atlas dementia and migration*. Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Rostock Greifswald.
- [61] Cook DA, Artino AR Jr (2016) Motivation to learn: An overview of contemporary theories. *Med Educ* **50**, 997-1014.
- [62] Ryan RM, Lynch MF, Vansteenkiste M, Deci EL (2010) Motivation and autonomy in counseling, psychotherapy, and behavior change: A look at theory and practice. *Couns Psychol* **39**, 193-260.
- [63] Meyer AM, Bartram MP, Antczak P, Becker I, Benzing T, Polidori MC (2022) A tailored discharge program improves frailty and mood in patients undergoing usual rehabilitative care: A randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* **23**, 1962.e1-1962.e13.
- [64] Stern Y (2021) Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* **11**, 1006-1012.
- [65] Cheng ST (2016) Cognitive reserve and the prevention of dementia: The role of physical and cognitive activities. *Curr Psychiatry Rep* **18**, 85.
- [66] Gómez-Pinilla F (2008) Brain foods: The effects of nutrients on brain function. *Nat Rev Neurosci* **9**, 568-578.
- [67] Bahar-Fuchs A, Martyr A, Goh AM, Sabates J, Clare L (2019) Cognitive training for people with mild to moderate dementia. *Cochrane Database Syst Rev* **3**, CD013069.
- [68] Gates NJ, Rutjes AW, Di Nisio M, Karim S, Chong LY, March E, Martínez G, Vemooij RW (2020) Computerised cognitive training for 12 or more weeks for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in late life. *Cochrane Database Syst Rev* **2**, CD012277.
- [69] Dvir Z (2015) Difference, significant difference and clinically meaningful difference: The meaning of change in rehabilitation. *J Exerc Rehabil* **11**, 67-73.
- [70] Borland E, Edgar C, Stomrud E, Cullen N, Hansson O, Palmqvist S (2022) Clinically relevant changes for cognitive outcomes in preclinical and prodromal cognitive stages: Implications for clinical Alzheimer trials. *Neurology* **99**, e1142-e1153.
- [71] Lee KS, Lee Y, Back JH, Son SJ, Choi SH, Chung YK, Lim KY, Noh JS, Koh SH, Oh BH, Hong CH (2014) Effects of a multidomain lifestyle modification on cognitive function in older adults: An eighteen-month community-based cluster randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* **83**, 270-278.
- [72] Foroughi CK, Monfort SS, Paczynski M, McKnight PE, Greenwood PM (2016) Placebo effects in cognitive training. *Proc Natl Acad Sci U S A* **113**, 7470-7474.
- [73] Boot WR, Simons DJ, Stothart C, Stutts C (2013) The pervasive problem with placebos in psychology: Why active control groups are not sufficient to rule out placebo effects. *Perspect Psychol Sci* **8**, 445-454.
- [74] Redick TS, Shipstead Z, Harrison TL, Hicks KL, Fried DE, Hambrick DZ, Kane MJ, Engle RW (2013) No evidence of intelligence improvement after working memory training: A randomized, placebo-controlled study. *J Exp Psychol Gen* **14**, 359-379.
- [75] Shipstead Z, Redick TS, Engle RW (2012) Is working memory training effective? *Psychol Bull* **138**, 628-654.
- [76] Kallio EL, Öhman H, Kautiainen H, Hietanen M, Pitkälä K (2017) Cognitive training interventions for patients with Alzheimer's disease: A systematic review. *J Alzheimers Dis* **56**, 1349-1372.
- [77] Fernandez A, Goldberg E, Michelon P (2013) *The SharpBrains Guide to Brain Fitness: How to Optimize Brain Health and Performance at Any Age*. SharpBrains.

Supplementary Material

Effects of the Multicomponent Cognitive Training Program BrainProtect in Cognitively Healthy Adults: A Randomized Controlled Trial Supplementary

Supplementary Table 1. Comparison between dropouts and continuing participants

	Dropouts (N=17)	PP-Analysis (N=115)	p
Member of the IG (%)	7 (42.1)	53 (46.1)	0.704
Age (y), median (IQR)	74 (65.5 – 77.5)	67 (62-73)	0.044
Female, frequency (%)	15 (88.2)	79 (68.7)	0.106
Education (y), median (IQR)	18 (14-18)	17.5 (13-18)	0.843
Professional degree, frequency (%)			0.991
None	1 (5.9)	8 (7)	
Apprenticeship	4 (23.5)	27 (23.5)	
Technical school	2 (11.8)	17 (14.8)	
University	9 (52.9)	60 (52.4)	
missing	1 (5.9)	3 (2.6)	
Employment, frequency (% yes)	1 (5.9)	33 (28.7)	0.043
Sedentary work, frequency (% yes)	11 (64.7)	82 (71.3)	0.792
Marital status, frequency (% married)	7 (41.2)	68 (59.1)	0.273
Living alone, frequency (% yes)	7 (41.2)	33 (28.7)	0.307
Previous participation in cognitive training, frequency (% yes)	2 (11.8)	14 (12.2)	0.932
Self-perception of health, (Indication by grades, higher values indicate worse perceived health) mean (SD)	2.94±1.82	2.77±1.69	0.766
Diagnosed memory disorder in family (% yes)	6 (35.3)	38 (33)	0.932
Diagnosed disease at study start (% yes)	13 (56.5)	89 (77.4)	0.882
Medication at study start (% yes)	15 (88.2)	85 (73.9)	0.456
Nutrition, frequency (%)			0.268
Omnivore	15 (88.2)	97 (84.3)	
No specification	2 (11.8)	10 (8.7)	
vegetarian	0	8 (7)	
Regular physical activity, (% yes)	14 (82.4)	93 (80.9)	0.944
Regular physical activity, frequency per week (%)			0.731
1-2x	6 (35.3)	40 (35.1)	
3-4x	6 (35.3)	38 (33.3)	
5-7x	1 (5.9)	17 (14.9)	
No specification	4 (23.5)	19 (16.7)	
Regular physical activity, Duration per unit (%)			0.587
15-30 min	2 (11.8)	7 (6.1)	
30-60 min	5 (29.4)	51 (44.7)	
>60 min	6 (35.3)	30 (26.3)	
No specification	4 (23.5)	26 (22.8)	
BMI, frequency (%)			0.699
<19	0	4 (3.5)	
19-20	2 (11.8)	10 (8.7)	
21-22	4 (23.5)	18 (15.6)	
>23	11 (64.7)	83 (72.17)	
ADL-Score, (max, 6 points) mean (SD)	5.94±0.243	5.97±0.184	0.629
IADL-Score, (max, 8 points) mean (SD)	8±0	7.99±0.09	0.701

MNA-SF-Score, (max, 14 points) mean (SD)	12.71 ± 1.16	12.73 ± 1.55	0.564
EQ-5D-5L, (max, 25 points) mean (SD)	5.82±1.42	5.7±1.48	0.734
EQ-5D-5L health in %, (max, 100%, higher values indicate better perceived health) mean (SD)	83.71±13.56	79.19±14.64	0.147
BDI, (max, 63 points) mean (SD)	4.94±3.07	3.14±2.61	0.021
MoCA, (max, 30 points) mean (SD)	27.76±1.48	27.91±1.4	0.664
CERAD-Plus-z Total Score, mean (SD)	0.21±0.42	0.16±0.58	0.734
BP Total, (max, 81 points) mean (SD)	43.97±9.9	45.12±8.73	0.619

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 χ^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 für Gedächtnistraining e.V. BP, BrainProtect

Supplementary Table 2. Linear regression of potential influencing factors of the delta post-pretest (IG): the other outcomes

Outcome	Standardized coefficients (β) of significant predictors at baseline (p)										
Delta post-pretest	Baseline level	Sex	Age	Education in years	Sedentary work	Family status	Living alone	Veggie	Former CT participation	Physical exercise	inpatient last year
BrainProtect (BP) total	-0.121	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F(15,30)=1.705, p=0.104, adj. R ² =0.19	(p=0.589)										
BP thinking flexibility	-0.534	-	-	0.336	-	-	-	-	-	-	-
F(15,30)=2.321, p=0.024 , adj. R ² =0.306	(p=0.005)			(p=0.039)							
BP concentration	-0.546	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F(15,30)=1.947, p=0.059, adj. R ² =0.24	(p=0.003)										
BP learning	-0.612	-	-	-	-	-	-	-0.474	-	-	-
F(15,30)=2.36, p=0.022 , adj. R ² =0.312	(p=0.001)							(p=0.003)			
BP working memory	-0.62	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F(15,30)=2.66, p=0.011 , adj. R ² =0.356	(p=0.001)										
BP perception	-0.562	-	-0.433	-	-	-	-	-	-	-	-0.306
F(15,30)=2.341, p=0.023 , adj. R ² =0.309	(p=0.001)		(p=0.014)								(p=0.049)
BP logical reasoning	-0.365	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F(15,30)=1.913, p=0.064, adj. R ² =0.233	(p=0.07)										
BP imagination	-0.383	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F(15,30)=1.021, p=0.462, adj. R ² =0.007	(p=0.065)										
BP structured thinking	-0.874	-	-0.438	-	-	-0.345	-	-	-	-	-
F(15,30)=4.288, p=0.001 , adj. R ² =0.523	(p=0.001)		(p=0.005)			(p=0.04) single					
EQ-5D-5L questions	0.089	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F(15,30)=1.082, p=0.411, adj. R ² =0.027	(p=0.674)										
EQ-5D-5L health%	-0.486	-	-	-0.383	-	-	-	-	-	-	-
F(15,30)=2.107, p=0.04 , adj. R ² =0.269	(p=0.005)			(p=0.02)							

Dependent variables are defined as delta posttest minus pretest of the named outcomes; only regression models that reached statistical significance at $p < 0.05$ are presented; for each significant regression model, standardized regression coefficients are reported for predictors that have reached statistical significance only; BP, BrainProtect; BVGT, Bundesverband für Gedächtnistraining e.V. BP, BrainProtect®; EQ-5D-5L, descriptive system of 5 dimensions mobility, self-care, usual activities, pain and depression. The following factors did not show significance and were removed from the table for clarity: Employed, diagnosed memory disorder in family

Supplementary Table 3. Linear regression of potential influencing factors of the delta post-pretest (GHC): the other outcomes

Outcome	Standardized coefficients (β) of significant predictors at baseline (p)										
Delta post-pretest	Baseline level	Sex	Age	Education in years	Sedentary work	Family status	Living alone	Veggie	Former CT participation	Physical exercise	inpatient last year
BrainProtect (BP) total F(15,42)=1.946, p=0.045 , adj. R ² =0.199	-0.661 (p=0.001)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BP thinking flexibility F(15,42)=2.678, p=0.006 , adj. R ² =0.366	-0.577 (p=0.001)	-	-0.414 (p=0.035)	-	-	-	-	-	-	-	-
BP concentration F(15,42)=3.479, p=0.001 , adj. R ² =0.395	-0.652 (p=0.001)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BP learning F(15,42)=4.544, p=0.001 , adj. R ² =0.483	-0.719 (p=0.001)	-	-	-	0.261 (p=0.039)	-	-	-	-	-	-
BP working memory F(15,42)=1.891, p=0.053, adj. R ² =0.19	-0.698 (p=0.001)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BP perception F(15,42)=2.504, p=0.01 , adj. R ² =0.284	-0.56 (p=0.001)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BP logical reasoning F(15,42)=1.821, p=0.064, adj. R ² =0.178	-0.413 (p=0.07)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BP imagination F(15,42)=2.674, p=0.006 , adj. R ² =0.306	-0.619 (p=0.001)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BP structured thinking F(15,42)=5.695, p=0.001 , adj. R ² =0.553	-0.868 (p=0.001)	0.352 (p=0.005)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
EQ-5D-5L questions F(15,42)=1.616, p=0.111, adj. R ² =0.139	-0.438 (p=0.007)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
EQ-5D-5L health% F(15,42)=1.567, p=0.126, adj. R ² =0.13	-0.368 (p=0.032)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Dependent variables are defined as delta posttest minus pretest of the named outcomes; only regression models that reached statistical significance at $p < 0.05$ are presented; for each significant regression model, standardized regression coefficients are reported for predictors that have reached statistical significance only; BP, BrainProtect, BVGT, Bundesverband für Gedächtnistraining e.V. BP, BrainProtect®; EQ-5D-5L, descriptive system of 5 dimensions mobility, self-care, usual activities, pain and depression. The following factors did not show significance and were removed from the table for clarity: Employed, diagnosed memory disorder in family

CONSORT 2010 for abstracts

Item	Description	Reported on line number
Title	Identification of the study as randomized	1-4
Authors *	Contact details for the corresponding author	
Trial design	Description of the trial design (e.g., parallel, cluster, non-inferiority)	22
Methods		22-27
Participants	Eligibility criteria for participants and the settings where the data were collected	22-24
Interventions	Interventions intended for each group	23-27
Objective	Specific objective or hypothesis	20-21
Outcome	Clearly defined primary outcome for this report	28-29
Randomization	How participants were allocated to interventions	22-24
Blinding (masking)	Whether or not participants, care givers, and those assessing the outcomes were blinded to group assignment	27
Results		28-32
Numbers randomized	Number of participants randomized to each group	23-24
Recruitment	Trial status	33
Numbers analyzed	Number of participants analyzed in each group	29-30
Outcome	For the primary outcome, a result for each group and the estimated effect size and its precision	28-30
Harms	Important adverse events or side effects	30
Conclusions	General interpretation of the results	33-35
Trial registration	Registration number and name of trial register	37
Funding	Source of funding	997

**this item is specific to conference abstracts*

<http://www.consort-statement.org/consort-2010>



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomized trial

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomized trial in the title	1
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	1
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	2
	2b	Specific objectives or hypotheses	2
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	2-3
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	Not applicable
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	3
	4b	Settings and locations where the data were collected	2-3
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	3-6
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	2-3
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	Not applicable
Sample size	7a	How sample size was determined	3
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	Not applicable
Randomization:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	3
	8b	Type of randomization; details of any restriction (such as blocking and block size)	3
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	3
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	3
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	3
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	Not applicable
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	7
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	7
Results			

Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analyzed for the primary outcome	7-8, 4 Flow Chart Fig. 1
	13b	For each group, losses and exclusions after randomization, together with reasons	7
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	4 Flow Chart Fig.1
	14b	Why the trial ended or was stopped	3
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	9 Table 1
Numbers analyzed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	7-8; 4 Flow Chart Fig. 1.
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	8-12 including Table 2
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	Not applicable
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	13-16 Table 3, 4 and 5, Supp. Table. 1-3
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	8
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	17-19
Generalizability	21	Generalizability (external validity, applicability) of the trial findings	17
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	10-17
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	2
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	Not applicable
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	19

<http://www.consort-statement.org/consort-2010>

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Um kognitiven Beeinträchtigungen früh bzw. präventiv entgegenwirken zu können, ist es wichtig zu verstehen, dass diese kognitiven Defizite heterogen, komplex und multifaktoriell bedingt sind und auf Grund dessen multikomponenter Interventionen bedürfen [109, 110] mit dem Ziel die kognitive Integrität zu erhalten oder sogar zu verbessern [112]. In Ansätzen können die Ergebnisse der vorliegenden Studie BrainProtect 2.0 diese Aussagen untermauern [114]:

Nach Auswertung der Daten konnten signifikante Unterschiede zwischen der IG und GHC festgestellt werden. Im Vergleich zu den Teilnehmern der GHC konnte bei den Teilnehmern der IG signifikante Verbesserungen bei der verbalen Flüssigkeit (CERAD-Plus-z verbal fluency), dem visuellen Gedächtnis, den visuokonstruktiven Funktionen (CERAD-Plus-z constructional praxis recall & savings) und der HRQoL (EQ-5D-5L-healths%) festgestellt werden. Hervorzuheben ist die Tatsache, dass die o.g. signifikanten Ergebnisse nach der Adjustierung mittels ANCOVA (4.2 Tbl. 3) und der Bonferroni-Korrektur verloren gingen. Weitere signifikante Ergebnisse konnten nicht ermittelt werden, insbesondere fiel der primäre Endpunkt der Studie (CERAD-Plus-z Total Score) negativ aus. Obwohl sich die Leistung der Teilnehmer unabhängig ihrer Gruppenzugehörigkeit in nahezu jeder Testung der CERAD-Plus Testbatterie und des BVGT e.V. verbesserte, fiel auf, dass die IG in vielen dieser Testungen eine größere Verbesserung im Vergleich zur GHC bei meist niedrigeren Ausgangswerten der IG erzielte. Dies war für folgende Subtestungen zutreffend: CERAD-Plus-z Total Score, BNT, MMSE, Figuren abzeichnen, TMT B/A, BrainProtect Total Score, Denkflexibilität, Merkfähigkeit, Arbeitsgedächtnis, Wahrnehmung, logisches Denken, Vorstellungsvermögen und strukturiertes Denken (4.2 Tbl. 2).

Um den Effekt der Intervention besser einschätzen zu können, wurden auch Faktoren analysiert, die die Ansprechbarkeit auf das Training beeinflussen. Hier stellten sich die Faktoren Alleinleben, Alter, Ernährung, regelmäßige körperliche Aktivität und ein stationärer Krankenhausaufenthalt in den letzten 12 Monaten als signifikant heraus (4.2 Tbl. 4 & Supp. Tbl. 2).

4.2 Hinweise auf präventive Effekte des Trainingsprogramms BrainProtect

4.2.1 Auswirkungen von BrainProtect auf das visuelle Gedächtnis

Schon seit mehreren Jahrzehnten ist bekannt, dass Patienten mit kognitiven Störungen, insbesondere der AD, Defizite im visuellen Gedächtnis und in visuell-konstruktiven Fähigkeiten aufweisen [124]. Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass neu aufgetretene Defizite in

eben diesen genannten Bereichen frühzeitig den Beginn des kognitiven Abbaus bei präklinischer AD anzeigen können [125].

Hinsichtlich der signifikanten Verbesserung der IG in den CERAD-Plus Subtestungen „Figuren speichern und abrufen“ (4.2 Tbl. 2: CERAD-Plus-z constructional praxis recall & savings), die den visuell-konstruktiven Fähigkeiten und dem nonverbalen Gedächtnis zugeordnet werden, könnte dies für einen möglichen und wichtigen präventiven Effekt des kognitiven Trainingsprogramms „BrainProtect“ sprechen [114].

4.2.2 Auswirkungen von BrainProtect auf die verbale Flüssigkeit

Aufgaben zur Wortflüssigkeit testen den Wortschatz, die Exekutivfunktion sowie die semantische Verarbeitung [126]. All diese genannten Fähigkeiten sind bei Patienten mit dementieller Veränderung früh beeinträchtigt [127]. So ist es wenig verwunderlich, dass neben Aufgaben, die das visuelle Gedächtnis testen, wie obenstehend erläutert, auch verbale Gedächtnisaufgaben als Instrument zur frühzeitigen Detektion eines kognitiven Abbaus herangezogen werden [125].

Zusätzlich sollte berücksichtigt werden, dass laut Bajpai et al. [128] die fluide Intelligenz mit dem Alter abnimmt, während die kristalline Intelligenz in der Regel besser erhalten bleibt. Eine zunehmende Diskrepanz zwischen diesen beiden Formen kann ebenfalls den Beginn eines kognitiven Abbaus anzeigen und ist somit auch ein frühzeitiger Marker der Demenz. [128]

Vor diesem Hintergrund erscheint es durchaus sinnvoll, dass präventiv ausgelegte Programme genau diese Fähigkeiten ansprechen und gezielt trainieren, um Defizite bestenfalls gar nicht oder erst verzögert aufkommen zu lassen.

Diese Anforderung scheint das Trainingsprogramm BrainProtect, im Hinblick auf den signifikanten Unterschied beim Test der Wortflüssigkeit (4.2 Tbl. 2: CERAD-Plus-z verbal fluency) der beiden Gruppen zu Gunsten der IG zu erfüllen. Darüber hinaus kann diese Testung auch eine Aussage über die fluide und kristalline Intelligenz treffen, da zum einen ein großer Wortschatz (kristalline Intelligenz) und zum anderen Geschwindigkeit (fluide Intelligenz) für ein gutes Ergebnis benötigt werden. Es ist davon auszugehen, dass das gruppenbasierte Präsenzformat des BVGT e.V., neben des gezielten Trainings der o.g. Fähigkeiten, mittels klassischer Aufgaben zu Wortschatz und Denkflexibilität mit der bewussten Förderung zwischenmenschlicher Interaktion und Kommunikation der Teilnehmer untereinander zu diesem signifikanten Unterschied beigetragen hat. [114]

Gemeinsam mit den signifikanten Unterschieden beim visuellen Gedächtnis (5.2.1) kann durchaus angeführt werden, dass BrainProtect das Potenzial aufweist, geistige Fähigkeiten zu erhalten, welche frühzeitig von dementiellen Veränderungen betroffen sein können.

4.2.3 Nicht-signifikante Auswirkungen von BrainProtect

Abgesehen von den oben erläuterten signifikanten Unterschieden zwischen IG und GHC nach erfolgter Intervention, zeigen sich in den Ergebnissen anderer Subtestungen (4.2 Tbl. 2: CERAD-Plus-z Total Score, BNT, MMSE, Figuren abzeichnen, TMT B/A, BrainProtect Total Score, Denkfähigkeit, Merkfähigkeit, Arbeitsgedächtnis, Wahrnehmung, logisches Denken, Vorstellungsvermögen und strukturiertes Denken) zumindest Tendenzen, die ebenfalls einen möglichen trainingsbedingten positiven Effekt durch BrainProtect untermauern. Obwohl die Wirksamkeit von kognitivem Training in Frage gestellt wird, insbesondere, wenn sich die kognitiven Fähigkeiten nach der Intervention nur teilweise oder nicht-signifikant verbessern [129, 130], ist es durchaus bemerkenswert, dass die Teilnehmer der IG in den o.g. Subtestungen von CERAD-Plus und BrainProtect eine ausgeprägtere Leistungssteigerung erzielen (4.2 Tbl. 2). Ein möglicher Ansatzpunkt zur Erklärung bietet hier die Multidimensionalität des vorliegenden Trainingsprogramms. Hierbei geht es nicht darum einzelne Fähigkeiten isoliert voneinander zu fördern, sondern diese überlappend und ineinandergreifend in Ergänzung mit motorischen, motivierenden und sozialen Komponenten zu trainieren [131]. Dieses Konzept zielt darauf ab, die Konnektivität des Gehirns zu steigern, um einen Transfer in den Alltag und langfristige Effekte zu ermöglichen (Transfereffekte), welche die Nützlichkeit eines solchen Programms bestimmen [93]. Denn es sollte nicht das Ziel sein, dass die Probanden lediglich in den Testungen besser abschneiden, sondern die erlernten Fähigkeiten davon loslösen, abseits vom Training im Alltag anwenden und diese so erst zum Erhalt der Kognition beitragen können. Grundsätzlich ist es aber schwierig Transfereffekte von Testwiederholungseffekten zu unterscheiden, da die auch in dieser Studie angewandten neuropsychologischen Testungen vor allen Dingen aufgabenspezifische Strategien fordern, welche nicht direkt auf den Alltag übertragen werden können [71].

Ein Beispiel einer nicht-signifikanten Verbesserung zugunsten der IG stellt die Subtestung „Arbeitsgedächtnis“ von BrainProtect dar, wohingegen sich die Leistung der GHC im Nachtest verschlechtert hat (4.2 Tbl. 2).

Das Arbeitsgedächtnis (AG) ist den Exekutivfunktionen sowie neuroanatomisch dem präfrontalen Kortex zuzuordnen. Auch diese Fähigkeit nimmt mit dem Alter ab, was nach Piefke et al. [132] auf eine abnehmende Hemisphärenasymmetrie im präfrontalen Kortex zurückgeführt wird. Gleichzeitig konnten bei älteren Personen frontal-parietale funktionelle

Reorganisationen als Ausdruck altersbedingter Kompensationsmechanismen nach Absolvierung eines AG-Trainings festgestellt werden. [132]

Studien deuten darauf hin, dass Intelligenz im Allgemeinen, logisches Denken und das AG im Speziellen durchaus durch kognitives Training gesteigert werden können [82, 83]. Darüber hinaus kann laut Cheng et al. [133] die Effizienz des präfrontalen Netzwerkes verbessert werden und so die kognitive Reserve schützen. Grundsätzlich trägt die kognitive Aktivität zu diesem Schutz bei, da diese die Funktionsfähigkeit und Plastizität der neuronalen Schaltkreise stärkt [133]. Diese Veränderungen können sich insbesondere bei gesunden älteren Menschen förderlich auf die Gesundheit auswirken [78]. Hierzu passend wurde beschrieben, dass ein Training des AG bei älteren Probanden zu einer Verbesserung von Transferleistungen und der Aufmerksamkeit im Alltag führte [134].

Ähnlich verhält es sich mit der Subtestung „Mini-Mental State Examination“ (MMSE) der CERAD-Plus Batterie. Beim MMSE handelt es sich um eines der bekanntesten Screening Instrumente für kognitive Beeinträchtigungen [135]. Obwohl diese Testung ebenso wie die CERAD-Plus Batterie generell für die Detektion von kognitiven Störungen und deren Verlaufskontrollen bei Betroffenen gedacht sind [136], konnte auch hier eine nicht-signifikante Leistungssteigerung zugunsten der IG dokumentiert werden (4.2 Fig. 2c). Dies stellt einen weiteren Hinweis für einen möglichen langfristigen präventiven Effekt von BrainProtect dar. Untermuert wird dies ebenfalls durch die Feststellung, dass die IG sowohl im CERAD-Plus-z Total Score als auch im BrainProtect Total Score ein höheres Delta erzielte als die GHC (4.2 Tbl. 2).

In Zusammenschau dieser Ergebnisse kann ein Nutzen von BrainProtect zum jetzigen Zeitpunkt zwar nicht sicher belegt, aber auch nicht ausgeschlossen werden. Das Fehlen nachteiliger Effekte, die bisher nicht dokumentiert werden konnten, spricht für die weitere Anwendung, Optimierung und Erforschung des Programms. [114]

4.2.4 Kompensation kognitiver Defizite

Neben der Feststellung, dass die IG in vielen Teilbereichen höhere Deltas als die GHC aufwies, imponiert die Tatsache, dass die Teilnehmer der IG überwiegend und auch in genau diesen Teilbereichen schlechtere Ausgangswerte in den Vortestungen boten (4.2 Tbl. 2). Auch andere Studien [89, 137, 138] und die retrospektive Analyse BrainProtect 1.0 [104] haben bereits gezeigt, dass Probanden mit eingangs schlechteren kognitiven Fähigkeiten ein größeres Verbesserungspotenzial nach kognitiven Interventionen im Vergleich zu fitteren Teilnehmern zeigen. Demzufolge stellt eine niedrigere Ausgangsleistung einen Prädiktor für den kognitiven Trainingserfolg dar [138].

Einen möglichen Ansatzpunkt dieses mehrfach dokumentierte Phänomen zu erklären, bietet die Kompensationstheorie („Mismatch-Theorie“) nach Lövdén [139]. Sofern ein Ungleichgewicht zwischen kognitivem Angebot und Nachfrage herrscht, wird ein Impuls zur Anpassung ausgelöst, dessen Größe abhängig vom Ausmaß des Ungleichgewichtes ist. Dieser führt dazu, dass Menschen mit einer geringeren kognitiven Ausgangsleistung mehr von einer Intervention profitieren. [139]

Darauf aufbauend postulierten Zinke et al. [140], dass eine geringe Ausgangsleistung den stärksten prädiktiven Wert für Transferleistungen und Leistungssteigerung nach kognitiver Intervention darstellt. Hierzu passt auf neurobiologischer Ebene das in 2.4.3 erläuterte Konzept der neuronalen Kompensation [87].

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse dürfen jedoch auch mögliche Störfaktoren in Form von statistischen Artefakten nicht außer Acht gelassen werden. Hervorzuheben ist hierbei das Phänomen „Regression zur Mitte“ [141]. Dieses statistische Phänomen kann beobachtet werden, wenn Messungen wiederholt an derselben Person durchgeführt werden und zufällige also nicht-systematische Schwankungen um einen wahren Mittelwert auftreten und diesen wahren Wert verschleiern können [142].

4.3 Ansprechbarkeit des Trainings

Wie eingangs bereits erläutert, besteht ein Bedarf an der Identifizierung von Prädiktoren hinsichtlich des Erfolges (multikomponenter) kognitiver Interventionen [80, 89, 123] zwecks Individualisierung und der Verbesserung der individuellen Vorhersage des Demenzrisikos [143].

Im Rahmen der Studie konnten für die IG signifikante Einflussfaktoren hinsichtlich des Trainingsansprechens identifiziert werden. Hierzu zählten u.a. die Faktoren Alleinleben, Alter, Ernährung, regelmäßige körperliche Aktivität und ein stationärer Krankenhausaufenthalt in den letzten 12 Monaten (4.2 Tbl. 4 & Supp. Tbl. 2). Das bedeutet, dass es Faktoren zu geben scheint, die die Effekte dieses kognitiven Trainings potenziell verstärken oder aber auch abmildern können. Beim genaueren Hinsehen fällt jedoch auf, dass die meisten Faktoren auch in der GHC statistisch signifikant waren (4.2 Tbl. 5 & Supp. Tbl. 3). Auf Grund dessen kann nicht davon ausgegangen werden, dass diese Faktoren definitiv mit der Intervention zusammenhängen. Man muss in Erwägung ziehen, dass diese Variablen mit der allgemeinen zeitlichen Modifizierung der Kognition in Verbindung stehen. Da jedoch ein Zusammenhang mit der Intervention nicht gänzlich auszuschließen ist, sollte in weiterführenden Studien auf diese Faktoren Rücksicht genommen werden, um möglicherweise größere Effekte zu erzielen. [114]

Wie zu Beginn bereits erwähnt, gibt es Faktoren, die vor kognitiven Beeinträchtigungen schützen bzw. den kognitiven Abbau verlangsamen können [13, 23, 27, 28, 47, 48, 53]. Hierzu zählt unter anderem ein höheres Bildungsniveau [54, 144]. Auf neurobiologischer Ebene gelang der Nachweis, dass die Tau Pathologie bei Patienten mit höherem Bildungsniveau zu geringer ausgeprägter neuronaler Dysfunktion führt, sodass anzunehmen ist, dass ein höheres Bildungsniveau Resilienzmechanismen fördert, wodurch die Folgen der AD verringert werden können [145]. In BrainProtect 1.0 konnte gezeigt werden, dass weniger gebildete Probanden mehr von einem kognitiven Trainingsprogramm zu profitieren scheinen [104]. Auch Kalbe et al. [137] hatten bereits vergleichbare Feststellungen gemacht. Dies erscheint vor dem Hintergrund der Kompensationstheorie nachvollziehbar [139]. Wie in vielen Bereichen der Medizin gibt es auch hier unterschiedliche Studienlagen. So konnten Mewborn et al. [82] Bildung nicht als signifikanten Prädiktor identifizieren, ebenso wenig wie das Alter und den Kognitionsstatus (gesund vs. MCI). Auch die Ergebnisse von BrainProtect 2.0 zeigen hinsichtlich des möglichen Mediators „Bildungsjahre“ kein eindeutiges Ergebnis [114]. Während weniger gebildete Probanden der IG eine bessere Ansprechbarkeit auf die Subtestungen Figuren speichern und delta TMT B/A der CERAD-Plus Batterie zeigten, war eine größere Anzahl an Bildungsjahren vorteilhaft für das Ansprechen auf die Testungen CERAD-Plus-z WL wiedererkennen und BrainProtect Denkflexibilität (4.2 Tbl. 4).

Doch wie kommt es zu diesen unterschiedlichen Aussagen der beiden Studien BrainProtect 1.0 und 2.0.? Abgesehen von gänzlich unterschiedlichen Studiendesigns (retrospektiv vs. prospektiv / RCT), was Vergleiche untereinander ohnehin schwierig macht, ist zu berücksichtigen, dass sich die durchschnittliche Anzahl der Bildungsjahre der Teilnehmer in beiden Studien deutlich unterschieden (BrainProtect 1.0: $10,5 \pm 1,5$ vs. BrainProtect 2.0: $15,7 \pm 3$) [104, 114].

Im Hinblick auf die Variable „Alter“ wurden bei jüngeren Teilnehmern der IG eine bessere Ansprechbarkeit auf die BrainProtect-Unteraufgaben Wahrnehmung und strukturiertes Denken sowie auf CERAD-Plus-z TMT A und B beobachtet als bei Älteren. Im Gegensatz dazu war ein höheres Alter vorteilhaft für die CERAD-Plus-z WL Total. Auf die globale Kognition (CERAD-Plus und BrainProtect Total Score) im Hinblick auf die Ansprechbarkeit des Trainings in der IG hatten weder das Alter noch die Anzahl der Bildungsjahre einen Einfluss. (4.2 Tbl. 4 & Supp. Tbl. 2)

Hier gibt es in der aktuellen Literatur inkonsistente Angaben. Während in manchen Studien [82, 122] das Alter nicht als Prädiktor für den Trainingserfolg identifiziert werden konnte, wurde im Rahmen eines systematischen Reviews die Schlussfolgerung gezogen, dass ältere Probanden mehr von kognitiven Interventionen profitieren [119]. Letzteres stimmt auch mit den Ergebnissen von BrainProtect 1.0 überein [104]. An dieser Stelle ist festzuhalten, dass

weiterhin der Bedarf an Studien besteht, welche das Alter als möglichen prognostischen Faktor tiefer gehend untersuchen.

Es ist naheliegend, dass Einsamkeit mit daraus resultierender fehlender sozialer Interaktion, insbesondere weniger Kommunikation, einen Risikofaktor für die Entstehung kognitiver Beeinträchtigungen darstellen kann, wie bereits von Pitkala et al. beschrieben [75]. Analog zur Kompensationstheorie [139], wäre es denkbar gewesen, dass alleinlebende Probanden der IG auf Grund des Zugewinns an sozialer Interaktion im Rahmen des Gruppentrainings besser auf das Training ansprechen. Dies traf jedoch nur in der Subkategorie CERAD-Plus-z S-Wörter zu (4.2 Tbl. 4).

Während das Geschlecht keinen Einfluss auf die Ansprechbarkeit des Trainingsprogramms bei der IG hatte, schien die Ernährungsform durchaus in einigen Unterkategorien einen Unterschied auszumachen. Eine vegetarische Ernährung wirkte sich negativ auf die Unterkategorien BrainProtect Merkfähigkeit, CERAD-Plus-z WL abrufen und wiedererkennen aus. (4.2 Tbl. 4 & Supp. Tbl. 2)

Die Verhältnisse der Geschlechter als auch der Ernährungsform sind zu Gunsten des weiblichen Geschlechts und der omnivoren Ernährung verschoben (4.2 Tbl. 1). Die ungleichen Verhältnisse wurden zwar automatisch in den statistischen Analysen berücksichtigt, wiesen dennoch teilweise signifikante Ergebnisse auf. Trotz alledem wirkt sich das unausgewogene Verhältnis auf die Generalisierbarkeit der Ergebnisse aus, sodass die Aussagekraft eingeschränkt bleibt. Fraglich bleibt, wie solch eine Unausgewogenheit in Studien zukünftig vermieden werden könnte, da dies im Rahmen einer Randomisierung nicht beeinflusst werden kann bzw. darf.

Darüber hinaus kommt hinzu, dass mit steigendem Lebensalter auch der Anteil an Vegetariern in Deutschland sinkt. Im Jahr 2022 ernährten sich bei den 50-59-Jährigen rund 15,7% vegetarisch, bei den über 70-Jährigen lediglich 8,5%. [146]

Bei der Geschlechterverteilung in Deutschland sieht dies anders aus. Diese ist zumindest bis zum 70. Lebensjahr weitestgehend ausgeglichen. Erst danach verschiebt sich diese zunehmend zu Gunsten des weiblichen Geschlechtes, was nicht zuletzt auf die höhere Lebenserwartung der Frau zurückzuführen ist. [147]

Subramaniapillai et al. [148] führen aus, dass das Geschlecht, abgesehen vom Alter, einer der stärksten Risikofaktoren zur Entwicklung einer AD darstellt. 2/3 der an AD erkrankten Personen sind weiblich. In der Literatur wird dies auf hormonelle und genetische Unterschiede zurückgeführt, welche nicht modifizierbare Faktoren darstellen. [148]

Es scheint also speziell für das weibliche Geschlecht von großer Wichtigkeit zu sein, die kognitive Reserve im Laufe des Lebens zu stärken, um widerstandsfähiger gegen dementielle

Entwicklungen zu werden. Bislang gibt es jedoch nur wenige Daten über geschlechtsspezifische Unterschiede in der kognitiven Reserve, um Interventionen entsprechend anpassen zu können [148]. So ergaben sich beispielsweise in einer Studie mit MCI Patienten Hinweise darauf, dass weibliche Probanden im Hinblick auf das episodische Gedächtnis und das Arbeitsgedächtnis mehr von einem kognitiven Trainingsprogramm profitierten als die männlichen Teilnehmer [149]. In einer anderen Studie war das weibliche Geschlecht bei gesunden älteren Probanden ein Prädiktor für die Verbesserung des grammatikalischen Denkens nach einer kognitiven Intervention [143].

Zusätzlich konnte herausgefunden werden, dass kognitives Training bei Frauen zu einer verbesserten IADL-Leistung führte. Dies ist von besonderer Relevanz, da die IADL bei älteren Frauen stärker beeinträchtigt ist als bei Männern und mit der Entwicklung von kognitivem Abbau zusammenhängt. [121]

Da auch bekannt ist, dass geschlechtsspezifische Unterschiede beim Lernen existieren [150], wäre es womöglich nützlich, dies in zukünftigen Studien mit kognitiven Trainingsprogrammen zu berücksichtigen, um zu analysieren, ob dies zu einer ausgewogeneren Ansprechbarkeit zwischen den Geschlechtern und somit zu einer nachhaltig gestärkten kognitiven Reserve für beide Seiten führt, auch wenn die hier vorliegende Studie das Geschlecht bei ungleichen Verhältnissen nicht als signifikanten Prädiktor identifizieren konnte [114]. Auch eine geschlechtersensible Bewertung der kognitiven Leistungsfähigkeit bzw. der Trainingseffekte, wie beispielsweise bei der CERAD-Plus Batterie, ist aus oben genannten Gründen sehr sinnvoll [149].

Auf die Auswirkung der Ernährungsform auf die Kognition unter Berücksichtigung der Erkenntnisse aus BrainProtect wird im folgenden Kapitel näher eingegangen.

4.4 Zusammenhang kognitiver Trainingsprogramme mit Lebensqualität, Ernährung und Bewegung

Abgesehen von kognitiven Störungen, kann sich auch der physiologische Abbau kognitiver Fähigkeiten negativ auf die Lebensqualität auswirken [123]. Hier scheint kognitives Training ein vielversprechender Ansatz zu sein, da es sich positiv auf die (HR)QoL auswirken kann [82, 123]. Sowohl BrainProtect 1.0 [104] als auch Chiu et al. [78] konnten diese Annahme bestätigen. Auch die hier zugrunde liegende Hauptarbeit BrainProtect 2.0 [114] unterstreicht dies mit einem signifikanten Unterschied zwischen IG und GHC im Hinblick auf die Bewertung der eigenen Gesundheit in Prozent (4.2 Fig. 2a) nach erfolgter Intervention. Ein möglicher Erklärungsansatz besteht darin, dass die Teilnehmer der IG gemeinsam, motiviert und bewusst etwas für ihre Gesundheit tun und sich dadurch besser fühlen. Das könnte zu einer

positiven Verstärkung des Trainingseffektes führen. Untermuert wird dies durch die deutliche, aber nicht signifikante bessere Benotung der eigenen Gedächtnisleistung der IG im Vergleich zur GHC (4.2 Fig. 2d). Bereits während der Vortestungen wurde deutlich, dass die meisten Teilnehmer den Wunsch hatten der IG zugelost zu werden, um am Trainingsprogramm teilnehmen zu können. Im Rahmen der Randomisierung bemerkte man bei den Teilnehmern der IG eine Vorfriede, bei einigen Teilnehmern der GHC war eine Enttäuschung zu verzeichnen. Unterstützt wird diese Annahme durch wissenschaftlich fundierte Erkenntnisse, dass Motivation und Gefühle (PROMs) durchaus einen Einfluss auf Trainingseffekte haben können [151] und maßgebliche Faktoren darstellen [152].

Doch nicht nur die Lebensqualität steht im Zusammenhang mit der Kognition und damit der Prävention [82, 123], sondern auch regelmäßige körperliche Aktivität und eine ausgewogene Ernährung [7]. Geistige und körperliche Aktivität unterstützen die kognitive Reserve [133], wohingegen übermäßige Kalorienzufuhr, aber auch Mangelernährung schädlich sind [153]. Diese wissenschaftlichen Erkenntnisse werden durch die hier vorliegende klinische Studie [114] ansatzweise unterstützt, da diese beiden Faktoren auch als signifikante Variablen im Hinblick auf die Ansprechbarkeit des Trainings identifiziert werden konnten (4.2 Tbl. 4 & Supp. Tbl. 2). Bereits in der Einleitung wurde dargelegt, dass sich speziell aerobe Aktivitäten positiv auf die Kognition auswirken [69], da diese mit weniger Neurotoxizität und Verlust an weißer und grauer Substanz in Verbindung stehen und somit Hirnvolumen und strukturelle Integrität des Gehirns erhalten [133]. Unstrittig ist die Tatsache, dass in BrainProtect 2.0 [114] keinerlei aerobe Bewegungseinheiten zum Einsatz kamen. Durch eine Umstellung auf aerobe Übungen könnte die Wirksamkeit des BVGT-Trainings möglicherweise potenziert werden.

Da eine pflanzenbasierte Ernährung in den letzten Jahren vor allen Dingen in den westlichen Ländern immer mehr in den Fokus gerückt ist [154] und dieser präventive Effekte nachgesagt werden [53, 59], erfolgte auch in der zu Grunde liegenden Hauptarbeit BrainProtect 2.0 [114] die Abfrage der Ernährungsform im Rahmen einer Selbstauskunft zu Studienbeginn. Hierbei konnte zwischen omnivorer, vegetarischer und veganer Ernährung gewählt werden. Mögliche Auswirkungen einer rein pflanzlich basierten Ernährung auf die Kognition sind nach wie vor umstritten, da dieses Gebiet noch weitgehend unerforscht ist [154] und es keine direkten Beweise für die Vorteile bei der Vorbeugung von kognitivem Abbau gibt [7]. Hinsichtlich der Ansprechbarkeit des Trainings der IG hatte sich eine vegetarische Ernährung negativ auf die Unterkategorien BrainProtect Merkfähigkeit, CERAD Plus-z WL abrufen und wiedererkennen ausgewirkt (4.2 Tbl. 4 & Supp. Tbl. 2). Abgesehen von der eingeschränkten Beurteilbarkeit dieser Ergebnisse auf Grund der unausgewogenen Fallzahl, wie oben bereits detailliert erläutert, unterstützt dies nicht die Annahme, dass sich eine hauptsächlich pflanzenbasierte Ernährung neuroprotektiv auswirken kann [53, 59, 114]. Gewissen pflanzlichen Lebensmitteln

wie Beeren und Nüssen, wird jedoch die Verbesserung bestimmter kognitiver Bereiche, beispielsweise der Exekutivfunktionen, nachgesagt [7].

In BrainProtect wurde die gesunde Ernährung und deren Bedeutung für die Kognition zwar thematisiert [104, 114], jedoch gibt es keinen ausreichenden Überblick darüber, wie genau sich die Teilnehmer vor oder auch während der Studie ernährt haben. In zukünftigen Studien sollte im Sinne einer MNPI erwogen werden, weitere Details über die Ernährung der Teilnehmer zu erheben und weitergehend womöglich sogar einen für die Dauer der Intervention geltenden Ernährungsplan gemäß den aktuellsten wissenschaftlichen Errungenschaften auszuhändigen, um hier weitere fundiertere Erkenntnisse sammeln zu können.

Wie in der Einleitung dargelegt, kann die kognitive Reserve auch noch im Alter durch Veränderung des Lebensstils (Sport, kulturelle Aktivitäten, soziale Interaktion, kognitive Aktivität) modifiziert werden [155], denn ein aktiver Lebensstil kann langfristige Vorteile für die Kognition im Alter mit sich bringen [71].

Bedingt durch den Multikomponenten-Charakter von BrainProtect [104, 114], welches die für die kognitive Reserve entscheidenden modifizierbaren Faktoren umfasst, ist es möglich, dass synergistische Effekte auf die kognitive Reserve erzielt werden. Speziell geht es hierbei um Synergieeffekte zwischen Kognition, motorischer Aktivierung und Ernährung, die auch Anteil an dem Erhalt kognitiver Integrität haben können [61, 133, 156].

Faktoren eines gesunden Lebensstils und dessen Bedeutung auch im Alter sind zentrale Themen von BrainProtect [104, 114]. Also ist es denkbar, dass die Probanden auch nach Beendigung der Studie dieses Wissen in ihren Alltag transferieren, entsprechend danach leben und sich BrainProtect auf diese Weise nachhaltig auf die Lebensqualität und die kognitive Reserve auswirken kann. Da die Probanden jedoch nicht über das eine Jahr hinaus weiterverfolgt wurden, sind diese Annahmen rein spekulativer Natur.

4.5 Stärken und Schwächen der Studie im Hinblick auf das Studiendesign

Da es sich bei der hier vorliegenden Studie um eine verblindete, randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit zweiarmigem Parallelgruppendesign handelt und somit um den „Goldstandard“ in der klinischen Forschung, kann eine gute Interpretierbarkeit der Ergebnisse erwartet werden [114, 157]. Auch die spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien zwecks Feststellung der Eignung der Probanden sowie die zusätzlich zur bisher noch nicht wissenschaftlich evaluierten kognitiven Testung des BVGT e.V. hinzugenommenen validierten Vor- und Nachtestungen (MoCA, CERAD-Plus Batterie) tragen hierzu bei. Positiv hervorzuheben ist außerdem die in der deskriptiven Statistik (4.2 Tbl. 1) dargelegte und durch

die Randomisierung (Zufallsprinzip) erzielte weitgehende Homogenität der IG und GHC. Diese Strukturgleichheit trägt dazu bei, dass beobachtete Unterschiede zwischen IG und GHC tatsächlich auf die Intervention zurückzuführen sind [157]. Jedoch gab es drei signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (4.2 Tbl. 1: Anzahl der Bildungsjahre, BDI Total Score und BrainProtect Total Score), welche als Störgrößen („Confounder“) bezeichnet werden und die Ergebnisse verzerren können [157]. Auf den Umgang mit diesen Störgrößen wird in Kapitel 5.7 näher eingegangen.

Es wird empfohlen, den höchstmöglichen Verblindungsgrad anzuwenden, um systematische Fehler zu reduzieren [157]. Bis zum Abschluss der Vortestung waren sowohl die Probanden als auch die Untersucher verblindet (doppelblinde Studie). So konnte vermieden werden, dass das Vortestergebnis seitens der Probanden oder der Untersucher auf Grund einer möglichen Erwartungshaltung bewusst oder unbewusst beeinflusst wurde. Nach Mitteilung über die Zuteilung zur GHC oder IG handelte es sich fortan nur noch um eine einfachblinde Studie, da die Aufrechterhaltung der Verblindung der Probanden auf Grund des offensichtlichen Gruppenunterschiedes (kognitives Gruppentraining (IG) vs. Studienbriefe (GHC)) nicht möglich war. Der Aufbau des Papers nach CONSORT 2010 [158, 159] sichert eine vollständige Berichterstattung mit Berücksichtigung der notwendigen Qualitätsstandards von RCTs.

Als Vorbereitung auf die RCT wurde zunächst die bereits in der Einleitung vorgestellte retrospektive Studie BrainProtect 1.0 [104] durchgeführt, welche sich bei der Planung und Durchführung der klinischen Studie BrainProtect 2.0 [114] auf Grund der dadurch gewonnenen Erkenntnisse als sehr hilfreich erwiesen hat. So konnten beispielsweise Aufgaben des Trainings modifiziert oder die Punktevergabe vereinfacht werden.

Des Weiteren wurde durch eine inhaltliche Abwandlung der BVGT-Testung bei Vortest, Nachtest und Follow-ups versucht Lerneffekte bzw. Testwiederholungseffekte der kognitiv gesunden Probanden möglichst zu vermeiden. Um eine Vergleichbarkeit zu erhalten, blieben die Aufgabenstellungen identisch. Ein Trainer-Effekt wurde verhindert, indem das vom BVGT e.V. entwickelte Trainingsprogramm von verschiedenen Gedächtnistrainerinnen und -trainern durchgeführt wurde. Letztere wurden über mehrere Wochen durch den BVGT e.V. speziell für dieses Programm geschult, was ein weiteres Qualitätsplus dieser Studie darstellt. [114]

Bei Durchsicht der Literatur fällt auf, dass es im Präventionsbereich bisher nur wenig vergleichbare Studien gibt [79, 109, 110]. Meist handelt es sich bei den Probanden um Personen, die bereits kognitive Beeinträchtigungen wie MCI oder AD aufweisen [40, 111, 116, 118, 160, 161] oder an anderen ursächlichen Erkrankungen wie Morbus Parkinson leiden [162, 163].

Besonders hervorzuheben ist die soziale Interaktion, auf der beim hier angewandten Training viel Wert gelegt wird. In anderen Studien wird häufig ein computerbasiertes Training angewendet [161, 164, 165, 166], wo keine nennenswerte soziale Interaktion stattfinden kann.

Auf Grund des analysierten Teilnehmerprofils dieser Studienpopulation (Mitte 60, weiblich, gesundheitsbewusst, akademischer Hintergrund) [104, 114] ist die Generalisierbarkeit bzw. Übertragbarkeit der Erkenntnisse auf die Allgemeinbevölkerung (externe Validität) nur eingeschränkt möglich. Dieser Aspekt wird immer wieder kritisiert, da die Probandenselektion, aber auch die kontrollierten und standardisierten Studienbedingungen meist nicht die Realität abbilden [157]. Zusätzlich kommt erschwerend hinzu, dass die Teilnehmer, welche die Studie vorzeitig abbrachen, signifikant älter und sozial schwächer waren, sowie mehr Hinweise auf eine depressive Verstimmung aufwiesen (4.2 Supp. Tbl. 1) [114]. Diese Verzerrung wird zumindest durch das gewählte Studiendesign einer RCT abgeschwächt.

Eine Herausforderung stellte der Aufbau der Kontrollgruppe dar, da diese häufig einen Ansatzpunkt für Kritik an einer Studie darstellt. So können auch trotz aktiver und kontaktloser Kontrollgruppe Placeboeffekte des Trainingsprogramms BrainProtect nicht ausgeschlossen werden, welche wiederholt in anderen Studien kritisiert wurden [105, 167]. Im Hinblick auf die kontaktlose Kontrollgruppe steht der Kritikpunkt einer mangelnden Vergleichbarkeit mit der IG im Raum, welche Gruppentraining absolvierte [114, 168]. So hatte bereits eine Meta-Analyse [118], welche sich mit kognitiven Interventionen bei AD-Patienten im Vergleich zu passiven Kontrollgruppen beschäftigt hatte, angeführt, dass die Spezifität der Ergebnisse nicht eindeutig geklärt werden konnte. Zum einen bestand die Möglichkeit, dass die Verbesserung der IG auf die Intervention an sich zurückzuführen ist oder zum anderen lediglich auf die zusätzliche Aufmerksamkeit [118].

Trotz der Abwandlung der Vor- und Nachtestungen des BVGT e.V., wie bereits beschrieben, können Lerneffekte der wiederholt angewandten Testbatterien mit Blick auf die auch in der GHC dokumentierte Leistungssteigerung nicht ausgeschlossen werden [114, 169]. Darüber hinaus ist nicht ermittelbar, ob und wie viel Einfluss die Studienbriefe auf das Abschneiden der GHC hatten. So ist es durchaus möglich, dass Teilnehmer der GHC bewusst oder unbewusst behandelte Themen der Studienbriefe, wie z.B. ausreichender Schlaf, in ihren Alltag übertragen haben und dies auch für eine Leistungssteigerung im Nachtest gesorgt hat.

Im Rahmen von Studien über kognitives Training werden in der Regel einzelne kognitive Fähigkeiten wiederholt punktuell getestet, wie Redick et al. [168] ausführen, um einen Mess- und Vergleichsparameter zu schaffen. Das eigentliche Ziel, die neu trainierten Fähigkeiten auch unabhängig von der bekannten Trainingsaufgabe anzuwenden, also in den Alltag transferieren (Ferntransfer) zu können, wurde in dieser Studie nicht überprüft und bereits bei vergleichbaren Studien kritisiert. [168]

Darüber hinaus sind Ferntransfers, wie in der Einleitung erläutert, grundsätzlich nur schwer nachzuweisen [93]. Zu berücksichtigen ist ebenfalls, dass funktionale Defizite deutlich verzögert zu kognitivem Abbau auftreten, sodass Auswirkungen kognitiver Trainingsprogramme auf die Funktionsfähigkeit einer deutlich längeren Nachbeobachtung bedürfen und nicht unmittelbar nach einer Intervention zu erwarten sind [98]. Der Kritikpunkt, dass die Effekte, welche durch aufwendige MNPIs erzielt werden, zwar nachweisbar, aber in ihrer Ausprägung begrenzt sind [32], kann mittels BrainProtect 2.0 nicht widerlegt werden, da auch hier die Effektgröße limitiert ist [114].

Der aktuellen Literatur ist die Forderung zu entnehmen, die Auswirkungen kognitiven Trainings nicht nur auf die Kognition zu untersuchen, sondern auch auf die Stimmung, die IADL und die Lebensqualität, weil auch diese Faktoren entscheidend mitbeteiligt am gesunden Altern sind [121]. Dieser Forderung ist BrainProtect 2.0 [114] nur rudimentär nachgekommen. EQ-5D-5L als Ausdruck der HRQoL wurde sowohl im Vor- als auch im Nachtest erhoben. IADL und BDI (Stimmung) jedoch nur im Vortest, sodass hier keine Aussagen über kurzfristige Effekte der angewandten Intervention auf diese beiden Variablen getroffen werden können. Abmildernd ist festzuhalten, dass eine Einschränkung und somit auch Auswirkung des Trainings auf alltägliche Fähigkeiten bei dieser relativ jungen und gesunden Population (Alter im Median 67 Jahre (59,5–73)) nicht zu erwarten gewesen wäre. Unterstrichen wird dies durch die Tatsache, dass alle Probanden in der IADL-Abfrage bereits im Vortest schon die maximale Punktzahl erzielten (8 ± 0) (4.2 Tbl. 1). Dennoch sollte in zukünftigen Studien mit BrainProtect der BDI und IADL in den Nachtest mitaufgenommen werden.

Es herrscht ein Mangel an Kombinationsstudien aus kognitiver Testung und cerebraler Bildgebung, um auch auf neuroanatomischer und -physiologischer Ebene weitere Erkenntnisse insbesondere im Präventionsbereich zu generieren [40]. Auch in der hier vorliegenden Studie wurden die postinterventionellen Veränderungen lediglich mittels kognitiver Untersuchungen objektiviert. Eine zusätzliche bildgebende Verlaufskontrolle hätte wahrscheinlich weitere wichtige Ergebnisse erbracht. Die Ergänzung einer cerebralen Bildgebung sollte in zukünftigen Studien erwogen werden.

Die Entscheidung, welche wissenschaftlich etablierte neuropsychologische Testbatterie als passendes Äquivalent zur BrainProtect Testung herangezogen werden sollte, fiel schwer, da diese in der Regel für die Erfassung und Langzeitbeurteilung bereits vorhandener kognitiver Einschränkungen entwickelt wurden, wie auch die CERAD-Plus Batterie [170]. Hinzu kommt, dass neuropsychologische Testungen auf Mikroprozesse ausgerichtet sind [71].

Bei dieser Studie wurden kognitiv gesunde Probanden getestet. Daher sind wenige bzw. keine signifikanten Ergebnisse kaum verwunderlich, da die CERAD-Plus Batterie für diese spezielle Population möglicherweise als Verlaufparameter nicht sensitiv genug ist. Dass dennoch

teilweise signifikante Veränderungen in dieser Studie ermittelt werden konnten, kann durchaus als Hinweis gewertet werden, dass BrainProtect einen Einfluss auf die geistige Leistungsfähigkeit haben kann. [114]

An dieser Stelle ist zusammenfassend festzuhalten, dass ein Nutzen des hier analysierten kognitiven Trainingsprogramms weder auszuschließen ist noch nachteilige Effekte auf die Kognition der Probanden zu haben scheint. Trotz alledem muss an dieser Stelle nochmals betont werden, dass der primäre Endpunkt der Studie keine Signifikanz erzielen konnte und dass die nur wenig signifikanten Ergebnisse (4.2 Tbl. 2) bzw. nach Adjustierung gänzlich fehlenden signifikanten Ergebnisse (4.2 Tbl. 3) wenig dazu beitragen können, Studien, die einen Effekt von (Arbeits-) Gedächtnistraining in Frage stellen, nachhaltig zu entkräften [114, 129, 130].

4.6 Probleme bei der Durchführung der Studie

Rückblickend stellten die Planung und die Durchführung der Studie BrainProtect 2.0 das gesamte Team vor große Herausforderungen. Folgend werden die gravierendsten Probleme skizziert.

Neben der Auswahl einer geeigneten wissenschaftlich anerkannten Testbatterie, wie oben erwähnt, stellte sich die Rekrutierung von genügend Teilnehmern als ausgesprochen schwierig dar. Da sich im ersten Anlauf nicht genügend Probanden gemäß der statistisch ermittelten Fallzahl zur Studienteilnahme angemeldet hatten und die Gefahr bestand bei weiterem Hinauszögern des Studienstarts interessierte Teilnehmer zu verlieren, wurde es notwendig die Studie zeitlich versetzt zweimal durchzuführen. So entstanden Staffel 1, welche im April 2019 startete, und Staffel 2, welche im September 2019 begann. Dies bedeutete für das gesamte Team doppelte Arbeit mit großem organisatorischem Aufwand: Koordination der Termine, Buchung der Räumlichkeiten, Durchführung der Testungen, Bereitstellen von Materialien, Kommunikation mit den Gedächtnistrainern und den Probanden sind hier exemplarisch zu nennen. Jedoch sollte es bei diesen Problemen nicht bleiben. Abgesehen von den üblichen nicht zu vermeidenden Gründen, die zum Studienabbruch einzelner Teilnehmer führten (Interessensverlust, Krankheit, familiäre Verpflichtungen etc.), kam ab Follow-up 2 der ersten Staffel und ab Follow-up 1 der zweiten Staffel der Ausbruch der Corona Pandemie Anfang 2020 hinzu. Zu Beginn herrschte viel Unsicherheit. Einige Probanden brachen die Studie aus Angst vor einer Infektion ab. Es musste rasch ein Hygienekonzept her, um alle Beteiligten zu schützen. Die Räumlichkeiten, welche wir bislang für die Nachtestungen nutzen durften, wurden wegen der Pandemie geschlossen. So mussten kurzfristig neue Räumlichkeiten gesucht und hergerichtet werden. All das musste ausreichend mit den Probanden kommuniziert werden, um eine notwendige Sicherheit zu schaffen, da die meisten

Teilnehmer zur Hochrisikogruppe gehörten. Zu Beginn der Studie wurde allen Probanden ein Abschlusstreffen mit Aushändigung ihrer persönlichen Ergebnisse zugesagt. Dieses musste auf Grund der langanhaltenden Pandemie immer wieder verschoben werden und wurde schließlich online durchgeführt. Gerade die älteren Probanden stellte dies vor eine große Schwierigkeit. Auch die Auswertung der Ergebnisse wurde durch COVID-19 beeinflusst. Auf persönliche Treffen musste verzichtet werden, alles fand telefonisch oder online statt. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass der Ausbruch der COVID-19 Pandemie während der laufenden ohnehin aufwendigen Studie eine zuvor noch nie da gewesene Herausforderung für alle Beteiligten dargestellt hat.

4.7 Eingeschränkte Beurteilbarkeit der Ergebnisse

Als Auswertungskollektiv kam das Per-Protocol Prinzip (PP) zur Anwendung.

Dieses Kollektiv beinhaltet nur die Probanden, welche die gesamte Studie prüfplankonform durchliefen. Im Gegensatz dazu steht das Intention-to-Treat Prinzip (ITT), welches alle Probanden unabhängig der Studienplankonformität in die statistische Auswertung miteinschließt. Während die konservative ITT Methode einen möglichen Interventionseffekt unterschätzen kann, besteht bei der PP Methode die Möglichkeit der Überschätzung. [157]

Um hier für größtmögliche Transparenz zu sorgen, wurde auf die exakte Darstellung der Anzahl der in die Analysen eingeschlossenen Probanden von BrainProtect 2.0 geachtet [114].

Besonders hervorzuheben ist, dass sich die initialen Ergebnisse der Studie nach Adjustierung der Daten veränderten. Auf Grund der Tatsache, dass die CERAD-Plus Batterie aus vielen Subtestungen besteht [170], wurde eine Anpassung für Mehrfachvergleiche notwendig, um einen Typ I Fehler zu vermeiden. Bei einem Typ I Fehler wird die Nullhypothese zurückgewiesen, auch wenn sie eigentlich wahr ist [171].

Als hierfür anerkanntes statistisches Mittel kam in dieser Studie die Bonferroni-Korrektur zur Anwendung, bei derer die p-Werte mit der Anzahl der Subtestungen multipliziert wurden [114, 172]. Anschließend war keiner der zuvor signifikanten Interaktionen zwischen Zeit und Gruppe (CERAD-Plus-z verbale Flüssigkeit, Figuren speichern und abrufen) mehr signifikant (4.2 Tbl. 2). Dies hat unweigerlich zur Folge, dass die hier vorliegenden Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden sollten.

Mildernd zu nennen, ist die Tatsache, dass die Bonferroni-Korrektur eine sehr konservative Methode darstellt, insbesondere bei einer großen Anzahl der durchgeführten Testungen. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit falsch-negative Ergebnisse zu erhalten. Rückblickend hätte man

auch eine alternative Methode, wie z.B. die Holm-Bonferroni-Korrektur wählen können, welche jedoch nicht vor einem Typ I Fehler schützt. [172]

Obwohl eine Randomisierung der Teilnehmer erfolgte, gab es zwischen der IG und GHC, wie in Abschnitt 5.5 bereits dargelegt, signifikante Unterschiede im Hinblick auf die Anzahl der Bildungsjahre, den BDI Total Score und den BrainProtect Total Score (4.2 Tbl. 1). Aus diesem Grund wurde eine Adjustierung für „confounding“ (zu Deutsch „Störfaktoren“) in Form einer ANCOVA notwendig (4.2 Tbl. 3). Hierbei geht es darum, diese Störfaktoren herauszurechnen, um eine Verzerrung der Analyse zu vermeiden. Auch diese Adjustierung führte zu einer Änderung der Ergebnisse. Die Signifikanz hinsichtlich HRQoL (EQ-5D-5L-healths%) ging ebenfalls verloren. Jedoch zeigte sich nun ein signifikanter Unterschied des BrainProtect Total Scores zu Gunsten der IG (4.2 Tbl. 3). Dieser positive Effekt könnte durch die Gruppenunterschiede verborgen worden sein und unterstreicht zusätzlich einen potenziellen Nutzen des Trainingsprogramms. [114]

Auffällig ist, dass man kaum bzw. keine signifikanten Ergebnisse dokumentieren konnte. Ein Erklärungsansatz der möglichen unzureichenden Sensitivität der CERAD-Plus Batterie für die kognitiv gesunde Population wurde bereits in Kapitel 5.5 vorgestellt. So haben beispielsweise sowohl GHC als auch IG bereits im Vortest im MMSE durchschnittlich 29 von maximal 30 möglichen Punkten erzielt (4.2 Tbl. 2), sodass kaum Raum für eine Verbesserung, geschweige denn eine signifikante Verbesserung besteht. Ähnliches gilt für den BNT. Obwohl sich die Leistung der Teilnehmer unabhängig ihrer Gruppenzugehörigkeit in nahezu jeder Testung der CERAD-Plus Testbatterie verbesserte, zeigten die Teilnehmer der IG überwiegend eine größere Tendenz zur Verbesserung als die GHC (4.2 Fig. 2c).

Die kognitive Testung BrainProtect [104, 114] ist anders als die CERAD-Plus Testbatterie [170] nicht spezifisch auf kognitiv eingeschränkte Personen ausgelegt, dennoch finden sich hier ebenfalls, abgesehen vom BrainProtect Total Score nach Adjustierung, keine signifikanten Unterschiede zwischen GHC und IG. Auch in dieser Testung sind die Verbesserungen der IG lediglich ausgeprägter und deutlicher, aber eben nicht signifikant (4.2 Fig. 2b). Im Umkehrschluss hieße das, dass das vorliegende Trainingsprogramm BrainProtect keine ausreichende Wirkung erzielen konnte, oder?

4.8 Statistische Signifikanz vs. Klinische Bedeutsamkeit

Woran macht man fest, ob eine im Rahmen einer Studie getestete Intervention wirksam und somit relevant ist? Die Antwort auf diese Frage wird wohl mehrheitlich lauten, dass eine Intervention als wirksam zu betrachten ist, wenn in der statistischen Auswertung signifikante Veränderungen dokumentiert werden konnten. Bezieht man dies nun auf die vorliegenden

Studienergebnisse mit der Tatsache, dass der primäre Endpunkt der prospektiven Studie (CERAD-Plus-z Total Score) nicht signifikant war und auch die signifikanten Ergebnisse der Subtestungen nach Adjustierung nichtig waren (4.2 Tbl. 2 & 3), müsste anhand dessen postuliert werden, dass das kognitive Trainingsprogramm keinerlei Wirksamkeit aufweist. Demnach wäre auch die Erkenntnis, dass die Teilnehmer der IG in vielen Teilbereichen der CERAD-Plus Batterie und der kognitiven Testung des BVGT e.V. ein höheres Delta (Nach-Vortest) im Vergleich zur GHC erzielten, bedeutungslos, da keine statistische Signifikanz erreicht werden konnte.

Ist es nicht dennoch möglich, dass sich diese angedeutete positive Tendenz dieser relativ jungen alten und kognitiv gesunden Population langfristig vorteilhaft auf die Kognition auswirkt? Auch andere Studien haben sich bereits diese Frage gestellt und herausgestellt, dass geringe langfristige Auswirkungen auf häufige Störungen durchaus relevant sein können, weil die klinische Signifikanz in einer kognitiv gesunden Population weniger beeindruckend ist [112].

Bei der Durchsicht der Literatur auf der Suche nach einer Antwort stößt man auf unterschiedliche Terminologien: Es wird zwischen *Veränderung*, *signifikanter Veränderung* und *klinisch bedeutsamer Veränderung* unterschieden [173].

Veränderung im Allgemeinen beinhaltet in der Regel entweder eine Veränderung ins Positive, also eine Verbesserung, oder eine Veränderung ins Negative, also eine Verschlechterung. In der Regel wird eine Veränderung in Form einer Differenz ausgedrückt. Meist liegt diese in einer messbaren Einheit vor und bezieht sich auf eine gewisse Zeitspanne. [173]

Wie eingangs bereits erwähnt, wird in Studien der Fokus meist auf *signifikante Veränderungen* gelegt. Hierbei handelt es sich um ein gruppenbezogenes Konzept. Das bedeutet, dass Verbesserungen bzw. Verschlechterungen innerhalb und zwischen zuvor definierten Gruppen, in der Regel Interventions- und Kontrollgruppen, berechnet werden. Demnach beziehen sich die Veränderungen auf die Gruppe als Ganzes. [173]

Doch sollte es nicht das Ziel der klinischen Praxis sein, für den Einzelnen etwas besser zu machen? Genau an diesem Punkt greift der Begriff der „*klinisch bedeutsamen Veränderung*“, denn dieser zielt auf die individuelle Veränderung einer Person und nicht auf die Gruppe als Ganzes. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass durch die Reliabilität, also Test-Retest Schwankungen, die individuelle Veränderung möglicherweise größer sein könnte. [173]

Doch wann ist eine Veränderung klinisch bedeutsam und wie kann man dies trotz des Fokus auf Individualität vergleichbar machen, insbesondere wenn die Kognition als Outcome verwendet wird? Ausgehend von dieser Problematik wurden für einige häufig verwendete

kognitive Testungen sogenannte minimale klinisch bedeutsame Unterschiede, kurz MCID, ermittelt [174].

Da es sich hierbei um ein recht neues Forschungsfeld handelt, war es wenig verwunderlich, dass es für das hier zu Grunde gelegte primäre Outcome (CERAD-Plus-z Total Score) wie auch für die meisten anderen verwendeten Outcomes bisher keinen MCID gibt.

Im Rahmen der Recherche ergab sich eine andere Möglichkeit eine eventuell vorliegende klinisch bedeutsame Veränderung für CERAD-Plus einschließlich der Untertestungen und des BrainProtect Total Scores explorativ zu ermitteln. Per Definition besteht diese bei einer Veränderung von $\geq 0,5$ Standardabweichung (SD) gegenüber dem Ausgangswert [174]. Hierbei wurde das Delta eines jeden Probanden (Differenz aus Nach- und Vortest) der o.g. Testungen durch die Standardabweichung der Baseline der Gesamtstichprobe dividiert. Anschließend wurde hieraus jeweils für die IG und die GHC ein Mittelwert gebildet, ein sogenannter „standardized mean change score“ [114, 174]. Wenn dieser Score $\geq 0,5$ beträgt, ist von einer klinisch bedeutsamen Veränderung auszugehen [174].

Die Ergebnisse dieser explorativen Analyse sind in folgender Tabelle aufgeführt.

Tabelle 1: Standardized mean change score der IG und GHC

Outcome	Standardized mean change score IG (N=53)	Standardized mean change score GHC (N=62)
CERAD-Plus-z Total Score	0.86	0.68
CERAD-Plus-z verbal fluency	0.85	0.27
CERAD-Plus-z BNT	0.38	0.18
CERAD-Plus-z MMSE	0.34	0.03
CERAD-Plus-z WL Total	0.49	0.56
CERAD-Plus-z WL abrufen	0.29	0.42
CERAD-Plus-z WL savings	-0.06	0.04
CERAD-Plus-z WL recognition	0.22	0.59

CERAD-Plus-z constructional praxis	0.6	0.24
CERAD-Plus-z constructional recall	0.84	0.25
CERAD-Plus-z constructional savings	0.57	0.078
CERAD-Plus-z TMTA	-0.01	0.29
CERAD-Plus-z TMTB	0.09	0.34
CERAD-Plus-z deltaTMT	0.2	0.13
CERAD-Plus-z s-words	0.61	0.64
BrainProtect Total	0.84	0.56

Es fällt auf, dass sowohl die IG als auch die GHC in einigen Subtestungen, insbesondere in den Gesamtscores der CERAD-Plus Batterie und BrainProtect, durchschnittlich klinisch bedeutsame Veränderungen aufweisen. Da beide Gruppen solche Veränderungen zeigen, könnte dies erneut auf einen Lerneffekt bei den wiederholt angewandten Testungen bei einer kognitiv gesunden Population hindeuten. Beim näheren Betrachten der Tabelle sticht hervor, dass die Scores der klinisch bedeutsamen Veränderungen, insbesondere im Hinblick auf die Gesamtscores, bei der IG deutlich ausgeprägter sind, was durchaus auf das kognitive Trainingsprogramm zurückzuführen sein könnte. (5.8 Tbl. 1)

Da die Forschung im Präventionsbereich dementieller Veränderungen mit kognitiv gesunden Probanden erfolgt und somit mit wenig statistisch signifikanten Ergebnissen gerechnet werden muss [112], wäre die Berechnung von MCIDs für weitere kognitive Outcomes von großer Relevanz. Dies sollte auch für BrainProtect, parallel zur wissenschaftlichen Validierung erfolgen. Denn klinisch bedeutsame Veränderungen können insbesondere für den Einzelnen von großer Bedeutung sein [114, 174].

Parallel zu den ermittelten Veränderungen zwischen den Gruppen wurden auch Effektstärken (η^2) berechnet. Diese sind wie folgt definiert: klein (0.01-0.06), mittel (0.06-0.14) und groß (>0.14) [175]. Die im Rahmen dieser Studie errechneten Effektstärken sind alle klein (4.2 Tbl. 2 & 3). Vergleicht man dies mit Effektgrößen anderer ähnlicher Studien, fällt auf, dass diese eher mittlere oder sogar große (0,13-0,16) Effekte aufwiesen [112, 176]. Die hier als Beispiel herangezogenen Studien hatten jeweils eine Laufzeit von 18 bzw. 24 Monaten [112, 176]. Die Effektstärken der hier vorliegenden Studie beziehen sich auf einen kurzfristigen Verlauf nach zwei Monaten. Die Analysen der Follow-up Untersuchungen von BrainProtect 2.0 werden

zeigen, ob sich die Effektstärken an die der o.g. Vorgängerstudien annähern, obwohl die Studie mit einer Gesamtlaufzeit von 12 Monaten auch hier nicht 100-prozentig vergleichbar sein wird. Hinzukommt, dass eine Effektstärke mit zunehmendem Abstand zur Intervention wahrscheinlich eher weiter abnehmen wird. Dies ist jedoch nur spekulativ.

4.9 Anwendung kognitiver Trainingsprogramme

Wie bereits erwähnt, mangelt es an wissenschaftlich anerkannten Belegen, wie MNPIs anzuwenden sind, um größtmögliche Effekte zu erzielen [111]. Hierzu gehört auch die Frage, in welcher Häufigkeit kognitive Trainingsprogramme durchgeführt werden sollten. Früheren Erkenntnissen folgend beläuft sich die empfohlene Frequenz auf zwei bis dreimal pro Woche über eine Gesamtlaufzeit von zwei bis drei Monaten [78, 177]. Dies ist vergleichbar mit dem eingangs vorgestellten Konzept der CST für AD-Patienten, welches ebenfalls in der Regel zweimal pro Woche á 45-60 min für insgesamt 8-10 Wochen angewendet wird [40]. Auch das neuropsychologische Gruppenprogramm NEUROvitalis, welches Parallelen zu BrainProtect aufweist, besteht aus insgesamt 12 Sitzungen á 90 min aufgeteilt auf 6-12 Wochen, also eine ein- bis zweimal wöchentliche Anwendung [102]. Eine kürzere Laufzeit über 5-6 Wochen mit je 2-wöchentlichen Einheiten á 60-75 min wies die rein kognitive Interventionsstudie „ACTIVE“ auf [98]. Das hier vorgestellte Trainingsmodell BrainProtect wird jedoch nur einmal wöchentlich á 90 min für zwei Monate durchgeführt [104, 114]. Dies entspricht lediglich 50 bzw. 30% der bisher empfohlenen Häufigkeit. Denkbar wäre, dass die Anwendung von BrainProtect in der wissenschaftlich empfohlenen Häufigkeit zu mehr signifikanten Unterschieden zwischen IG und GHC geführt hätte, ähnlich zu anderen Studien [178].

Jedoch sollte nicht nur die wissenschaftliche Aussagekraft berücksichtigt werden, sondern viel mehr das Ziel der Machbarkeit und Übertragbarkeit auf den Alltag in den Fokus genommen werden. Eine höhere Frequenz dieses Trainingsprogrammes ist mit einem größeren Zeitaufwand verbunden und könnte sich möglicherweise negativ auf die Compliance der Teilnehmer auswirken. Für zukünftige Studien in diesem Bereich wäre es sicherlich hilfreich, die Teilnehmer selbst zu befragen, welche Frequenz und Dauer sie für ein solches Training als angenehm und zielführend empfinden würden.

Berücksichtigt werden sollte bei der Konzeption solcher Trainingsprogramme ebenfalls altersbedingte Unterschiede im Lernen, welche von Kliegel et al. [179] näher ausgeführt werden. Schon seit einiger Zeit ist bekannt, dass Lernen nicht auf die Kindheit begrenzt ist, sondern ein lebenslanger Prozess ist [180].

Sicher ist, dass die Lernleistung mit zunehmendem Alter abnimmt, wobei AG und sensorischem Gedächtnis eine wichtige Rolle zukommt. Zusätzlich nimmt die Störanfälligkeit

der Gedächtnisprozesse zu (Rückgang der Inhibitionsleistung). Ältere Menschen können unwichtige Informationen schlechter unterdrücken bzw. eliminieren und vergessen schneller neue Informationen. So wirken sich beispielsweise Pausen während des Lernens einer bestimmten Aufgabe eher negativ auf die Lernleistung aus. Ein besserer Lernerfolg bei älteren Menschen kann erzielt werden, wenn das neu zu Erlernende gemeinsam mit effektiven Strategien (Strukturierung des Lernmaterials z.B. Mnemotechniken) vermittelt wird, d.h., dass auch eine gute Lernleistung im hohen Alter erhalten bzw. trainiert werden kann. [179]

Das Trainingsprogramm BrainProtect vermittelt solche Lernstrategien bzw. Mnemotechniken auf unterschiedliche Art und Weise, um den individuellen Lerntypen gerecht zu werden. So gibt es beispielsweise neben den klassischen Eselsbrücken, die Verknüpfung neuer Lerninhalte mit eigenen Körperteilen oder bestimmten Bewegungen. [114]

Ebenfalls nicht sicher belegt ist, in welchen Abständen solche Interventionen wiederholt werden sollten, um mögliche positive Effekte über die Zeit zu erhalten. Hierzu gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben, die sich in einer Spanne von wenigen Monaten bis mehrere Jahre bewegen [96, 97, 98]. Der NPI „ACTIVE“ gelang der Erhalt der Trainingseffekte und die Generierung von Transfereffekten mit einem Aufbautraining nach jeweils 11 und 35 Monaten, wobei die direkten Trainingseffekte unmittelbar nach der Intervention am größten waren und mit der Zeit nachließen [98]. Mit Hilfe der noch ausstehenden Ergebnisse aus den Follow-up Untersuchungen von BrainProtect 2.0 drei bzw. 12 Monate nach der Intervention könnte ermittelt werden, ab welchem Zeitpunkt sich die Unterschiede zwischen IG und GHC wieder zurückbilden, um so zu einer Erkenntnis zu gelangen, wann eine Wiederholung der Intervention sinnvoll sein könnte.

Nicht-pharmakologische Interventionen werden im Bereich der Demenztherapie und -prävention immer mehr anerkannt [181]. Damit kognitive Präventionsprogramme überhaupt eine breite Anwendung in der Bevölkerung erfahren, wäre eine Kostenerstattung seitens der Krankenkassen von enormer Wichtigkeit, welche neben messbaren Auswirkungen auf die Kognition und das allgemeine Befinden auch ein angemessenes Kosten-Nutzen-Verhältnis voraussetzen [182]. Der Präventionsleitfaden der GKV [183] sieht aktuell fünf Handlungsfelder vor: Bewegungsgewohnheiten, Ernährung, Suchtmittelkonsum, Stress- und Ressourcenmanagement. Hier wird angeführt, dass für Mental- und Gedächtnistraining keine ausreichende Evidenz vorliegt [183]. Die o.g. Punkte sollten bei zukünftigen Studien berücksichtigt werden, um den Nutzen solcher Programme weiter zu untermauern und mehr Evidenz zu schaffen. Die meisten MNPIs adressieren neben der Kognition bereits etablierte Handlungsfelder wie Ernährung und Bewegung [109-114]. Diesbezüglich hat BrainProtect bereits einen wichtigen Vorteil, da das Trainingsprogramm an die Vorgaben des

Präventionsleitfadens der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) angepasst ist [104, 114, 183].

4.10 Der typische BrainProtect Teilnehmer

Das zuvor angesprochene Problem mit der Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studie auf die breite Bevölkerung (5.5) zeigt auch die Analyse der Studienteilnehmer. Vergleichbar mit der Studie BrainProtect 1.0 [104], ist der hier typische Teilnehmer Mitte 60, weiblich, verheiratet, berentet, gebildet und regelmäßig körperlich aktiv [114]. Auf den ersten Blick könnte man meinen, dass daher die Ergebnisse unmittelbar relevant für die westliche Bevölkerung sein könnten. Nicht zuletzt, da viele der Teilnehmer in Alltagssituationen (einkaufen, Zeitung lesen) von der Studie erfahren haben und so rekrutiert werden konnten. Darüber hinaus ist Köln eine große multikulturelle Metropole, welche Menschen unterschiedlichster Art und Herkunft beherbergt. Beim genaueren Hinsehen zeigt sich jedoch das Bild einer gesundheitsbewussten Teilnehmerschaft, was wiederum die Übertragbarkeit auf die allgemeine Bevölkerung deutlich einschränkt. Diesbezüglich gibt es jedoch einen entscheidenden Unterschied zwischen der retrospektiven Analyse BrainProtect 1.0 und der prospektiven Studie BrainProtect 2.0. Erstere umfasste eine deutlich größere Stichprobe und zeigte mehr Effekte bei älteren und weniger gebildeten Teilnehmern [104]. Dies ist nicht zuletzt dadurch begründbar, dass die Probanden von BrainProtect 1.0 eine deutlich geringere Anzahl an Bildungsjahren aufwiesen, sodass gemäß der Kompensationstheorie nach Lövdén [139] die o.g. Effekte nicht verwunderlich sind.

Die vorliegenden Studien [104, 114] sollten nicht nur die Effektivität des kognitiven Trainingsprogrammes analysieren, sondern auch mittels der demographischen Charakteristik und der Faktoren, die die Ansprechbarkeit auf das Training und die kognitive Leistungsfähigkeit im Allgemeinen beeinflussen, die Basis schaffen, den typischen BrainProtect Teilnehmer zu charakterisieren, welcher besonders von der Intervention profitiert.

Sowohl in BrainProtect 1.0 [104] als auch in BrainProtect 2.0 [114] waren die Teilnehmer überwiegend weiblich. Dies deckt sich mit Erhebungen des Robert Koch Institutes [184], welches die Teilnahme an Präventionsangeboten analysierte. Hier konnte festgestellt werden, dass Frauen doppelt so häufig an Präventionsmaßnahmen teilnehmen wie Männer [184].

Darüber hinaus ist bekannt, dass Personen mit einem niedrigen Sozialstatus weniger häufig verhaltenspräventive Maßnahmen in Anspruch nehmen und dass ein gutes Gesundheitsbewusstsein und Gesundheitsverhalten mit der Teilnahme an Präventionsmaßnahmen assoziiert sind [184]. Auch diese Erhebungen können mit den

vorliegenden Analysen des typischen BrainProtect Teilnehmers (gebildet und gesundheitsbewusst) bestätigt werden [104, 114].

Mit Hilfe eines solchen „Responder Kits“ kann man in Zukunft das Trainingsprogramm BrainProtect weiter modifizieren, um es auch attraktiv für andere Zielgruppen zu machen, da Prävention für alle Menschen einen entscheidenden Unterschied machen kann [185].

4.11 Individualität und Regionalität

Bei Durchsicht der medizinischen Literatur stößt man immer häufiger auf Begriffe wie personalisiert, individualisiert oder maßgeschneidert [186]. So ist man schon länger davon abgekommen, Krankheiten nach einem starren Konzept zu behandeln, sondern die Therapie individuell auf den Patienten zuzuschneiden im Sinne einer personalisierten Medizin [121, 186]. Warum sollte dies nicht auch für dementielle Veränderung und deren Prävention möglich und sinnvoll sein? Die Wissenschaft hat bereits belegt, dass auch die Kognition sowie das kognitive Altern inter- und intraindividuell ist [15], ebenso wie der Prozess des Lernens an sich [187]. Das legt den Schluss nahe, dass Interventionen, die diesen Bereich betreffen, auch individualisiert werden sollten, um größtmögliche Effekte zu erzielen. In diesem Zusammenhang stößt man auf den Begriff der „individuellen Risikoprofilierung basierend auf Lebensstilfaktoren“ [32] mit Notwendigkeit an Interventionen für spezifische Risikokonstellationen, um die Effekte von MNPIs zu steigern [32]. Die Erkenntnisse aus BrainProtect 1.0 [104] und 2.0 [114] unterstreichen dies. Insbesondere die Tatsache, dass das Ansprechen auf BrainProtect von bestimmten Faktoren bzw. Merkmalen abhängig und damit in seiner Ausprägung individuell unterschiedlich ist (5.3). Perspektivisch sollte das kognitive Trainingsprogramm mit Hilfe der Ergebnisse aus den vorliegenden Studien und der aktuellen Literatur weiter individualisiert werden, um zu überprüfen, ob damit die Trainingseffekte kurz- und langfristig gesteigert werden können. Des Weiteren wäre es empfehlenswert spezifische Risikoprofile zu erstellen, die Intervention an diese entsprechend anzupassen und in Studien deren Effekte im Vergleich zu standardisierten Trainings zu analysieren. Der Bedarf an personalisierten bzw. maßgeschneiderten kognitiven Präventions- und Interventionsmethoden rund um den Bereich dementieller Veränderungen ist enorm [120] und unterstreicht die Notwendigkeit und das Potenzial solcher Studien wie BrainProtect.

Abgesehen von individuellen Unterschieden variiert auch die Prävalenz von kognitiven Störungen bzw. Demenzerkrankungen. Interessanterweise lässt sich dies nicht nur international [188], sondern auch regional in Deutschland feststellen [189]. Am höchsten ist der Anteil von Menschen mit dementiellen Veränderungen gemessen an der Gesamtbevölkerung der einzelnen Bundesländer in Sachsen und Sachsen-Anhalt (2,5%), wohingegen er in Berlin und Hamburg am niedrigsten ist (1,7%) [189].

Nicht ganz unbeteiligt scheint hier die Tatsache, dass Kultur einen Einfluss auf die Kognition hat [115]. Es konnte belegt werden, dass soziodemographische Faktoren, also auch die Herkunft, einen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit haben [54]. Hinzu kommt, dass es auch kulturell bedingte Unterschiede im Verständnis von Gesundheit und Krankheit gibt [190, 191]. Zunehmend relevant wird dies bei einer immer größer werdenden kulturellen Durchmischung der Nationen mit einer steigenden Anzahl an Menschen mit Migrationshintergrund [189]. Aus diesem Grund nehmen Personen mit Migrationshintergrund abgesehen von einer sprachlichen Barriere, Maßnahmen zur Prävention wie zum Beispiel kognitives Training deutlich weniger in Anspruch [190, 191]. Auch der Diagnoseprozess einer Demenz ist bei Patienten mit Migrationshintergrund erschwert [192]. Vor diesem Hintergrund ist es wenig verwunderlich, dass es einen Zusammenhang zwischen der HRQoL und dem Grad der Akkulturation gibt [193]. Es herrscht ein Mangel an kulturspezifischen Informationen [190, 191]. Vor diesem Hintergrund wurde in der Wissenschaft die Forderung nach kultursensiblen bzw. kulturgerechten kognitiven Screening Instrumenten mit demografisch angepassten Standardscores laut, da der Faktor der Migration hierfür einen signifikanten Prädiktor darstellt und Ergebnisse so verzerrt werden könnten [54]. In diese Richtung gibt es bereits Bestrebungen. Exemplarisch zu nennen wäre hier die kultursensible Demenztestbatterie „TRAKULA“ [194] und das „Cross-Cultural Dementia Screening“ (CCD) [195].

Diese wissenschaftlichen Erkenntnisse lassen den Schluss zu, dass nicht nur eine nationale bzw. kulturelle Adaptation kognitiver Screening Instrumente sinnvoll ist, sondern auch eine entsprechende Adaptation kognitiver Trainingsprogramme, um zu größerer Akzeptanz mit breiterer Anwendbarkeit und zu mehr messbaren Effekten beizutragen. Denn durch die Berücksichtigung von Interessen und die Verwendung von Vertrautem, wird Motivation gefördert, welche essentiell für erfolgreiches Lernen ist [196].

Im Hinblick auf Regionalität und Individualität sticht das Trainingsprogramm BrainProtect besonders hervor. Durch personelle Interaktion in Kleingruppen ist es den Trainern möglich auf individuelle Bedürfnisse der Teilnehmer einzugehen. Unterstützt wird dies durch das Fehlen von zeitlichen Vorgaben und die Vermeidung von Stress. So wird auch individuelles Lernen berücksichtigt. Offen gestellte Aufgaben ermöglichen Raum für Diskussionen und das Einfließen lassen von persönlichen Ideen, mit denen die Teilnehmer die Möglichkeit haben, Einheiten selbst mit zu gestalten. Zusätzlich enthält das Training autobiografische Komponenten und lässt in einige Übungen kulturelle Aspekte miteinfließen (Redewendungen, deutsche Geschichte, Sehenswürdigkeiten, regionale Gewohnheiten und geografische Besonderheiten wie Städte und Flüsse). [114]

So ist es möglich, das Trainingskonzept von BrainProtect unkompliziert sowohl an verschiedenste Personengruppen als auch Regionen bzw. Kulturkreise anzupassen, wodurch dieses prädestiniert wäre für eine flächendeckende Anwendung auch über die Grenzen Deutschlands hinaus. Im Fragebogen des BVGT e.V. sollte für zukünftige Studien die Frage nach der Herkunft bzw. einem Migrationshintergrund der Probanden ergänzt werden.

Dass Potenzial in lokal angepassten MNPIs gesehen wird, zeigen auch die aktuellsten Forschungsbestrebungen der FINGERS-Studiengruppe, die solche adaptierten MNPIs in verschiedenen Ländern untersuchen [161].

4.12 Fazit

Die kognitive Integrität ist ein Schlüsselaspekt des gesunden Alterns und untrennbar verknüpft mit einer guten Lebensqualität. Auch diese Studie unterstreicht erneut die Multifaktorialität der kognitiven Leistungsfähigkeit und die damit verbundene Notwendigkeit multikomponenter individueller Maßnahmen mit Berücksichtigung veränderbarer Risikofaktoren, um diese so lange wie möglich zu erhalten.

Die vorliegende RCT BrainProtect 2.0, aufgebaut auf der retrospektiven Analyse BrainProtect 1.0, zeigt, dass das vom BVGT entwickelte kognitive Trainingsprogramm BrainProtect grundsätzlich Potenzial bzw. Tendenz zur Verbesserung der geistigen Leistungsfähigkeit der Teilnehmer zeigt. Signifikant konnte die verbale Flüssigkeit, das visuelle Gedächtnis, visuokonstruktive Funktionen und die HRQoL gesteigert werden. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass der primäre Endpunkt der vorliegenden Studie (CERAD-Plus-z Total Score) negativ war und die signifikanten Ergebnisse nach der Adjustierung verloren gingen. So werden die wenigen signifikanten Ergebnisse weiter relativiert und legt aus statistischer Sicht nahe, dass BrainProtect keine ausreichenden Kurzeffekte in dieser Stichprobe erzielen konnte. Jedoch finden sich Hinweise auf klinisch bedeutsame Veränderungen, die bei dieser kognitiv gesunden und im Vergleich recht jungen Population durchaus von relevanter Bedeutung sein könnten im Hinblick auf präventive Langzeiteffekte.

Sowohl beeinflussbare (Ernährung, körperliche Aktivität, stationärer Krankenhausaufenthalt, Alleinleben), als auch nicht beeinflussbare Faktoren (Alter) haben Auswirkungen auf die Ansprechbarkeit des Trainings und sollten von MNPIs berücksichtigt werden.

Die ausstehenden Analysen der Follow-up Untersuchungen werden die langfristigen Effekte des Trainings genauer untersuchen. Mit Hilfe dieser Ergebnisse wird es möglich sein, Aussagen zur optimalen Häufigkeit des Trainings treffen zu können. Im Verlauf sollte die vom BVGT e.V. entwickelte Testung wissenschaftlich validiert und MCIDs ermittelt werden. Das Potenzial von BrainProtect könnte weiter gesteigert werden, indem in zukünftigen Studien

aerobe Bewegungseinheiten miteinfließen, ebenso wie eine detailliertere Erfassung der Ernährung, des Kulturkreises, der Schlafgewohnheiten und dem persönlichen Empfinden hinsichtlich optimaler Dauer einer einzelnen Einheit und Länge eines Trainingsblocks. Um eine Effektivität des kognitiven Trainingsprogramms BrainProtect auch hinsichtlich neuronaler Veränderungen sicher zu untermauern, wäre neben kognitiven Untersuchungen auch eine bildgebende Verlaufskontrolle, z.B. mittels fMRI, vor und nach erfolgter Intervention sinnvoll.

Auf Grund der Aktualität des Themas insbesondere vor dem Hintergrund des demografischen Wandels sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen und einer Individualisierung der Interventionen mittels Prädiktoren für den Trainingserfolg in diesem Bereich erforderlich, um kognitiven Störungen frühzeitig und effektiv präventiv entgegenwirken zu können. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass personalisierte MNPIs ein großes Potenzial im Bereich der Prävention kognitiver Defizite aufweisen.

5. Literaturverzeichnis

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Prospects 2019: Highlights. United Nations, New York 2019.
2. Statistisches Bundesamt:
https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Demografischer-Wandel/_inhalt.html#120368; (Zuletzt abgerufen am 30.09.2023)
3. 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. doi: 10.3233/JAD-201462. PMID: 33935078; PMCID: PMC8293659.
4. Bearden CE, Glahn DC. Cognitive genomics: Searching for the genetic roots of neuropsychological functioning. *Neuropsychology.* 2017 Nov;**31**(8):1003-1019. doi: 10.1037/neu0000412. PMID: 29376674; PMCID: PMC5791763.
5. Bouchard TJ Jr, Lykken DT, McGue M, Segal NL, Tellegen A. Sources of human psychological differences: the Minnesota Study of Twins Reared Apart. *Science.* 1990 Oct 12;**250**(4978):223-8. doi: 10.1126/science.2218526. PMID: 2218526.
6. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA.* 2014 Dec 17;**312**(23):2551-61. doi: 10.1001/jama.2014.13806. PMID: 25514304; PMCID: PMC4269302.
7. Rajaram S, Jones J, Lee GJ. Plant-Based Dietary Patterns, Plant Foods, and Age-Related Cognitive Decline. *Adv Nutr.* 2019 Nov 1;**10**(Suppl_4): S422-S436. doi: 10.1093/advances/nmz081. PMID: 31728502; PMCID: PMC6855948.
8. Jacobs HI, Dillen KN, Risius O, Göreci Y, Onur OA, Fink GR, Kukulja J. Consolidation in older adults depends upon competition between resting-state networks. *Front Aging Neurosci.* 2015 Jan 9; **6**:344. doi: 10.3389/fnagi.2014.00344. PMID: 25620930; PMCID: PMC4288239.
9. Fjell AM, Walhovd KB. Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Rev Neurosci.* 2010;**21**(3):187-221. doi: 10.1515/revneuro.2010.21.3.187. PMID: 20879692.
10. Raz N, Gunning-Dixon F, Head D, Rodrigue KM, Williamson A, Acker JD. Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: replicability of regional differences in volume. *Neurobiol Aging.* 2004 Mar;**25**(3):377-96. doi: 10.1016/S0197-4580(03)00118-0. PMID: 15123343.
11. Riddle DR, Sonntag WE, Lichtenwalner RJ. Microvascular plasticity in aging. *Ageing Res Rev.* 2003 Apr;**2**(2):149-68. doi: 10.1016/s1568-1637(02)00064-8. PMID: 12605958.

12. Salthouse TA. Trajectories of normal cognitive aging. *Psychol Aging*. 2019 Feb;**34**(1):17-24. doi: 10.1037/pag0000288. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30211596; PMCID: PMC6367038.
13. Jongsiriyanyong S, Limpawattana P. Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice: A Review Article. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2018 Dec;**33**(8):500-507. doi: 10.1177/1533317518791401. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30068225.
14. Kukolja J, Göreci DY, Onur ÖA, Riedl V, Fink GR. Resting-state fMRI evidence for early episodic memory consolidation: effects of age. *Neurobiol Aging*. 2016 Sep; **45**:197-211. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.06.004. Epub 2016 Jun 16. PMID: 27459940.
15. Polidori MC, Nelles G, Senin U, Mecocci P. Cognitive Decline. In: Roller-Wirnsberger R, Singler K, Polidori MC, eds. *Learning Geriatric Medicine: A Study Guide for Medical Students*. Cham: Springer International Publishing; 2018: 67-80.
16. 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, Vuoksimaa E; the Reserve, Resilience and Protective Factors PIA Empirical Definitions and Conceptual Frameworks Workgroup. Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers Dement*. 2020 Sep;**16**(9):1305-1311. doi: 10.1016/j.jalz.2018.07.219. Epub 2020 Jan 6. PMID: 30222945; PMCID: PMC6417987.
17. Tucker AM, Stern Y. Cognitive reserve in aging. *Curr Alzheimer Res*. 2011 Jun;**8**(4):354-60. doi: 10.2174/156720511795745320. PMID: 21222591; PMCID: PMC3135666.
18. Pettigrew C, Soldan A. Defining Cognitive Reserve and Implications for Cognitive Aging. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Jan 9;**19**(1):1. doi: 10.1007/s11910-019-0917-z. PMID: 30627880; PMCID: PMC7812665.
19. Park DC, Reuter-Lorenz P. The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annu Rev Psychol*. 2009; **60**:173-96. doi: 10.1146/annurev.psych.59.103006.093656. PMID: 19035823; PMCID: PMC3359129.
20. Reuter-Lorenz PA, Park DC. How does it STAC up? Revisiting the scaffolding theory of aging and cognition. *Neuropsychol Rev*. 2014 Sep;**24**(3):355-70. doi: 10.1007/s11065-014-9270-9. Epub 2014 Aug 21. PMID: 25143069; PMCID: PMC4150993.
21. Cano A, Dargent G, Carriazo A, López-Samaniego L, Apostolo J, Campos E, Holland C, Varela-Nieto I, Luz Sánchez-Sánchez M, Illario M, Iaccarino G, Roller RE, Goossens E, Vollenbroek-Hutten M, Pais S, Schena F, Musian D, Alvino S, Maggio M, Liotta G, Ussai S, Orfila F, O'Caomh R, Paul C, Pazzi S, Romano V, Obbia P. Tackling frailty and functional decline: Background of the action group A3 of the European innovation partnership for active and healthy ageing. *Maturitas*. 2018 Sep; **115**:69-73. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.06.009. Epub 2018 Jun 20. PMID: 30049350.

22. Ragusa FS, Veronese N, Smith L, Koyanagi A, Dominguez LJ, Barbagallo M. Social frailty increases the risk of all-cause mortality: A longitudinal analysis of the English Longitudinal Study of Ageing. *Exp Gerontol.* 2022 Oct 1; **167**:111901. doi: 10.1016/j.exger.2022.111901. Epub 2022 Jul 20. PMID: 35870753.
23. Polidori M.C. Dementia (Encyclopedia of Biomedical Gerontology). In: Rattan S., editor. Elsevier; 2019.
24. Gottfredson LS, Deary IJ. Intelligence predicts health and longevity, but why? *Curr Dir PsycholSci* 2004; **13**:1–4.
25. Jessen F. Medikamentöse Prävention von kognitiver Verschlechterung und Demenz [Pharmacological prevention of cognitive decline and dementia]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2020 May;**63**(5):506-511. German. doi: 10.1007/s00103-020-03120-z. PMID: 32185450.
26. Hugo J, Ganguli M. Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clin Geriatr Med.* 2014 Aug;**30**(3):421-42. doi: 10.1016/j.cger.2014.04.001. Epub 2014 Jun 12. PMID: 25037289; PMCID: PMC4104432.
27. 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 Nov 15;**13**(11):4080. doi: 10.3390/nu13114080. PMID: 34836334; PMCID: PMC8624903.
28. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
29. 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 Mar;**19**(3):271-278. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30368-0. Epub 2020 Jan 17. PMID: 31958406; PMCID: PMC7062546.
30. Nellessen N, Onur OA, Richter N, Jacobs HIL, Dillen KNH, Reutern BV, Langen KJ, Fink GR, Kukolja J. Differential neural structures, intrinsic functional connectivity, and episodic memory in subjective cognitive decline and healthy controls. *Neurobiol Aging.* 2021 Sep; **105**:159-173. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2021.04.016. Epub 2021 Apr 28. PMID: 34090179.
31. Roehr S, Luck T, Pabst A, Bickel H, König HH, Lühmann D, Fuchs A, Wolfsgruber 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; AgeCoDe study group. Subjective cognitive decline is longitudinally associated with lower health-related quality of life. *Int Psychogeriatr.* 2017 Dec;**29**(12):1939-1950. doi: 10.1017/S1041610217001399. Epub 2017 Jul 24. PMID: 28737118.

32. Jessen F. Früherkennung der Alzheimer-Krankheit und Ansätze der Prävention [Early detection of Alzheimer's disease and approaches for prevention]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2019 Mar;**62**(3):255-260. German. doi: 10.1007/s00103-019-02877-2. Erratum in: *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2019 Mar 4; PMID: 30680409.
33. Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med*. 2013 Nov;**29**(4):753-72. doi: 10.1016/j.cger.2013.07.003. PMID: 24094295; PMCID: PMC3821397.
34. Rostamzadeh A, Jessen F. Früherkennung der Alzheimer-Krankheit und Demenzprädition bei Patienten mit leichter kognitiver Störung: Zusammenfassung aktueller Empfehlungen [Early detection of Alzheimer's disease and dementia prediction in patients with mild cognitive impairment: Summary of current recommendations]. *Nervenarzt*. 2020 Sep;**91**(9):832-842. German. doi: 10.1007/s00115-020-00907-y. PMID: 32300816.
35. 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; IANA/IAGG. Cognitive frailty: rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group. *J Nutr Health Aging*. 2013 Sep;**17**(9):726-34. doi: 10.1007/s12603-013-0367-2. PMID: 24154642.
36. Gómez-Gómez ME, Zapico SC. Frailty, Cognitive Decline, Neurodegenerative Diseases and Nutrition Interventions. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 11;**20**(11):2842. doi: 10.3390/ijms20112842. PMID: 31212645; PMCID: PMC6600148.
37. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chetelat G, Teunissen C.E, Cummings J, van der Flier W.M. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021; **397**:1577–1590. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4
38. Feldman HH, Haas M, Gandy S, Schoepp DD, Cross AJ, Mayeux R, Sperling RA, Fillit H, van de Hoef DL, Dougal S, Nye JS; One Mind for Research and the New York Academy of Sciences. Alzheimer's disease research and development: a call for a new research roadmap. *Ann N Y Acad Sci*. 2014 Apr; **1313**:1-16. doi: 10.1111/nyas.12424. PMID: 24754377.
39. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, Cedazo-Minguez A, Dubois B, Edvardsson D, Feldman H, Fratiglioni L, Frisoni GB, Gauthier S, Georges J, Graff C, Iqbal K, Jessen F, Johansson G, Jönsson L, Kivipelto M, Knapp M, Mangialasche F, Melis R, Nordberg A, Rikkert MO, Qiu C, Sakmar TP, Scheltens P, Schneider LS, Sperling R, Tjernberg LO, Waldemar G, Wimo A, Zetterberg H. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society.

- Lancet Neurol. 2016 Apr;**15**(5):455-532. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00062-4. PMID: 26987701.
40. 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 Aug 17; **15**:1140975. doi: 10.3389/fnagi.2023.1140975. PMID: 37662551; PMCID: PMC10470843.
 41. Prince MJ, Wu F, Guo Y, Robledo LMG, O'Donnell M, Sullivan R, Yusuf S. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *Lancet.* 2015; **385**:549–562. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61347-7
 42. Faßbender RV, Goedecke J, Visser-Vandewalle V, Fink GR, Onur OA. Stimulationsverfahren zur Behandlung von Demenzen [Brain Stimulation for the Treatment of Dementia]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2022 Jul;**90**(7-08):336-342. German. doi: 10.1055/a-1787-0335. Epub 2022 Apr 28. PMID: 35483888.
 43. Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb **15**;(2):CD005562. doi: 10.1002/14651858.CD005562.pub2. PMID: 22336813.
 44. 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 Dec **2**; 2018:8104673. doi: 10.1155/2018/8104673. PMID: 30631420; PMCID: PMC6304852.
 45. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, Bakardjian H, Benali H, Bertram L, Blennow K, Broich K, Cavedo 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; Proceedings of the Meeting of the International Working Group (IWG) and the American Alzheimer's Association on "The Preclinical State of AD"; July 23, 2015; Washington DC, USA. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement.* 2016 Mar;**12**(3):292-323. doi: 10.1016/j.jalz.2016.02.002. PMID: 27012484; PMCID: PMC6417794.
 46. Vos SJ, Verhey F, Frölich L, Kornhuber J, Wiltfang J, Maier W, Peters O, Rütther E, Nobili F, Morbelli S, Frisoni GB, Drzezga A, Didic M, van Berckel BN, Simmons A, Soininen H, Kloszewska I, Mecocci P, Tsolaki M, Vellas B, Lovestone S, Muscio C, Herukka SK, Salmon E, Bastin C, Wallin A, Nordlund A, de Mendonça A, Silva D, Santana I, Lemos R, Engelborghs S, Van der Mussele S; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; Freund-Levi Y, Wallin ÅK, Hampel H, van der Flier W, Scheltens P, Visser PJ.

- Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage. *Brain*. 2015 May;**138**(Pt 5):1327-38. doi: 10.1093/brain/awv029. Epub 2015 Feb 17. PMID: 25693589; PMCID: PMC5013930.
47. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde. S3-Leitlinie „Demenzen“. Im Internet: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-013l_S3-Demenzen-2016-07.pdf Stand: 3.12.2019 (Zuletzt abgerufen am 23.03.2023)
 48. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J, Liu E, Molinuevo JL, Montine T, Phelps C, Rankin KP, Rowe CC, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R; Contributors. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Apr;**14**(4):535-562. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018. PMID: 29653606; PMCID: PMC5958625.
 49. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Larson EB, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017 Dec 16;**390**(10113):2673-2734. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28735855.
 50. Fink HA, Jutkowitz E, McCarten JR, Hemmy LS, Butler M, Davila H, Ratner E, Calvert C, Barclay TR, Brasure M, Nelson VA, Kane RL. Pharmacologic Interventions to Prevent Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Clinical Alzheimer-Type Dementia: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2018 Jan 2;**168**(1):39-51. doi: 10.7326/M17-1529. Epub 2017 Dec 19. PMID: 29255847.
 51. Moßhammer D, Haumann H, Mörike K, Joos S. Polypharmacy—an upward trend with unpredictable effects. *Dtsch Arztebl Int* 2016; **113**: 627–33. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0627
 52. Rawle MJ, Cooper R, Kuh D, Richards M. Associations Between Polypharmacy and Cognitive and Physical Capability: A British Birth Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*. 2018 May;**66**(5):916-923. doi: 10.1111/jgs.15317. Epub 2018 Mar 24. PMID: 29574684; PMCID: PMC6001617.
 53. Meyer AM, Podolski N, Pickert L, Polidori MC. Strategies to prevent age related cognitive decline. *Deutsche Med. Wochenschrift (DMW)* 2020; 145: 1–6
 54. Anapa G, Roheger M, Seven ÜS, Liebermann-Jordanidis H, Onur OA, Kessler J, Kalbe E. Effects of Sociodemographic Variables and Depressive Symptoms on MoCA Test Performance in Native Germans and Turkish Migrants in Germany. *Int J Environ Res*

- Public Health. 2021 Jun 11;**18**(12):6335. doi: 10.3390/ijerph18126335. PMID: 34208085; PMCID: PMC8296159.
55. Justice NJ. The relationship between stress and Alzheimer's disease. *Neurobiol Stress*. 2018 Apr 21; **8**:127-133. doi: 10.1016/j.ynstr.2018.04.002. PMID: 29888308; PMCID: PMC5991350.
56. 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, Tan L, 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 Nov;**91**(11):1201-1209. doi: 10.1136/jnnp-2019-321913. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32690803; PMCID: PMC7569385.
57. Dafsari FS, Jessen F. Depression-an underrecognized target for prevention of dementia in Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry*. 2020 May 20;**10**(1):160. doi: 10.1038/s41398-020-0839-1. PMID: 32433512; PMCID: PMC7239844.
58. Polidori MC. Lifestyle strategies in cognitive decline: Focus on nutrition. *Special Issue of Nutrients 2019*
59. Chen X, Maguire B, Brodaty H, O'Leary F. Dietary Patterns and Cognitive Health in Older Adults: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis*. 2019;**67**(2):583-619. doi: 10.3233/JAD-180468. Erratum in: *J Alzheimers Dis*. 2019;**69**(2):595-596. PMID: 30689586.
60. Ballarini T, Melo van Lent D, Brunner J, Schröder A, Wolfsgruber 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; DELCODE study group. Mediterranean Diet, Alzheimer Disease Biomarkers and Brain Atrophy in Old Age. *Neurology*. 2021 May 5;**96**(24): e2920–32. doi: 10.1212/WNL.0000000000012067. Epub ahead of print. PMID: 33952652; PMCID: PMC8253566.
61. Gerger P, Pai RK, Stuckenschneider T, Falkenreck J, Weigert H, Stahl W, Weber B, Nelles G, Spazzafumo L, Schneider S, Polidori MC. Associations of Lipophilic Micronutrients with Physical and Cognitive Fitness in Persons with Mild Cognitive Impairment. *Nutrients*. 2019 Apr 22;**11**(4):902. doi: 10.3390/nu11040902. PMID: 31013604; PMCID: PMC6520910.
62. 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.* 2018;**62**(2):561-570. doi: 10.3233/JAD-171042. PMID: 29480200; PMCID: PMC5836397.
63. 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. doi: 10.1159/000365388. Epub 2014 Aug 21. PMID: 25171577.
 64. Stuckenschneider T, Sanders ML, Devenney KE, Aaronson JA, Abeln V, Claassen JAHR, 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.* 2021 Jan 14; **12**:621947. doi: 10.3389/fnagi.2020.621947. PMID: 33519425; PMCID: PMC7840533.
 65. Trigiani LJ, Hamel E. An endothelial link between the benefits of physical exercise in dementia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017; **37**: 2649–2664. doi:10.1177/0271678x17714655
 66. Schlegel P, Novotny M, Klimova B, Valis M. "Muscle-Gut-Brain Axis": Can Physical Activity Help Patients with Alzheimer's Disease Due to Microbiome Modulation? *J Alzheimers Dis.* 2019;**71**(3):861-878. doi: 10.3233/JAD-190460. PMID: 31476155.
 67. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA* 2019; **322**: 1589–1599. doi:10.1001/jama.2019.4782
 68. 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 May 26;**94**(21): e2245-e2257. doi: 10.1212/WNL.00000000000009478. Epub 2020 May 13. Erratum in: *Neurology.* 2020 Nov 10;**95**(19):890. PMID: 32404355; PMCID: PMC7357295.
 69. Voss MW, Erickson KI, Prakash RS, Chaddock L, Kim JS, Alves H, Szabo A, Phillips SM, Wójcicki TR, Mailey EL, Olson EA, Gothe N, Vieira-Potter VJ, Martin SA, Pence BD, Cook MD, Woods JA, McAuley E, Kramer AF. Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults. *Brain Behav Immun.* 2013 Feb; **28**:90-9. doi: 10.1016/j.bbi.2012.10.021. Epub 2012 Nov 2. PMID: 23123199; PMCID: PMC3544982.
 70. Eufic - food factor for healthy choices: Der Unterschied zwischen aerobem und anaerobem Training 2021 <https://www.eufic.org/de/gesund-leben/artikel/der-unterschied-zwischen-aerobem-und-anaerobem-training/> (zuletzt abgerufen am 14.12.2023)
 71. Hertzog C, Kramer AF, Wilson RS, Lindenberger U. Enrichment Effects on Adult Cognitive Development: Can the Functional Capacity of Older Adults Be Preserved and

- Enhanced? Psychol Sci Public Interest. 2008 Oct;**9**(1):1-65. doi: 10.1111/j.1539-6053.2009.01034. x. Epub 2008 Oct 1. PMID: 26162004.
72. 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 Mar 24; **16**:838968. doi: 10.3389/fnhum.2022.838968. PMID: 35399365; PMCID: PMC8987130.
 73. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, O'Donnell J, Christensen DJ, Nicholson C, Iliff JJ, Takano T, Deane R, Nedergaard M. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013 Oct 18;**342**(6156):373-7. doi: 10.1126/science.1241224. PMID: 24136970; PMCID: PMC3880190.
 74. Polidori MC. Comprehensive Geriatric Assessment in Patients with cognitive decline. In: Pilotto A, Martin F, eds.; *Comprehensive Geriatric Assessment. Practical Issues in Geriatrics*. Berlin: Springer; 2018
 75. 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 Jul;**19**(7):654-63. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181f7d8b0. PMID: 21709611.
 76. Böttcher A, Zarucha A, Köbe T, Gaubert M, Höppner A, Altenstein S, Bartels C, Buerger K, Dechent P, Dobisch L, Ewers M, Fliessbach K, Freiesleben SD, Frommann I, Haynes JD, Janowitz D, Kilimann I, Kleineidam L, Laske C, Maier F, Metzger C, Munk MHJ, Perneczky R, Peters O, Priller J, Rauchmann BS, Roy N, Scheffler K, Schneider A, Spottke A, Teipel SJ, Wiltfang J, Wolfsgruber S, Yakupov R, Düzel E, Jessen F, Röske S, Wagner M, Kempermann G, Wirth M. Musical Activity During Life Is Associated With Multi-Domain Cognitive and Brain Benefits in Older Adults. *Front Psychol*. 2022 Aug 25; **13**:945709. doi: 10.3389/fpsyg.2022.945709. PMID: 36092026; PMCID: PMC9454948.
 77. Rahe J, Petrelli A, Kaesberg S, Fink GR, Kessler J, Kalbe E. Effects of cognitive training with additional physical activity compared to pure cognitive training in healthy older adults. *Clin Interv Aging*. 2015 Jan 19; **10**:297-310. doi: 10.2147/CIA.S74071. PMID: 25632227; PMCID: PMC4304534.
 78. 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 May 1;**12**(5): e0176742. doi: 10.1371/journal.pone.0176742. PMID: 28459873; PMCID: PMC5411084.
 79. 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 Jan 2;**168**(1):63-68. doi: 10.7326/M17-1531. Epub 2017 Dec 19. PMID: 29255842.

80. 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 Apr 27; **15**:636355. doi: 10.3389/fnhum.2021.636355. PMID: 33986652; PMCID: PMC8110835.
81. Jaeggi SM, Buschkuhl M, Jonides J, Shah P. Short- and long-term benefits of cognitive training. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Jun 21; **108**(25):10081-6. doi: 10.1073/pnas.1103228108. Epub 2011 Jun 13. PMID: 21670271; PMCID: PMC3121868.
82. 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 Dec; **27**(4):403-439. doi: 10.1007/s11065-017-9350-8. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28726168.
83. Rebok GW, Ball K, Guey LT, Jones RN, Kim HY, King JW, Marsiske M, Morris JN, Tennstedt SL, Unverzagt FW, Willis SL; ACTIVE Study Group. 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 Jan; **62**(1):16-24. doi: 10.1111/jgs.12607. Epub 2014 Jan 13. PMID: 24417410; PMCID: PMC4055506.
84. Ophey 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):189-197. doi: 10.14283/jfa.2023.20. PMID: 37493379.
85. Cao W, Cao X, Hou C, Li T, Cheng Y, Jiang L, Luo C, Li C, Yao D. Effects of Cognitive Training on Resting-State Functional Connectivity of Default Mode, Salience, and Central Executive Networks. *Front Aging Neurosci*. 2016 Apr 12; **8**:70. doi: 10.3389/fnagi.2016.00070. PMID: 27148042; PMCID: PMC4828428.
86. Chapman SB, Aslan S, Spence JS, Hart JJ Jr, Bartz EK, Didehbani N, Keebler MW, Gardner CM, Strain JF, DeFina LF, Lu H. Neural mechanisms of brain plasticity with complex cognitive training in healthy seniors. *Cereb Cortex*. 2015 Feb; **25**(2):396-405. doi: 10.1093/cercor/bht234. Epub 2013 Aug 28. PMID: 23985135; PMCID: PMC4351428.
87. Behfar Q, Behfar SK, von Reutern B, Richter N, Dronse J, Fassbender R, Fink GR, Onur OA. Graph Theory Analysis Reveals Resting-State Compensatory Mechanisms in Healthy Aging and Prodromal Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2020 Oct 22; **12**:576627. doi: 10.3389/fnagi.2020.576627. PMID: 33192468; PMCID: PMC7642892.

88. 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 Jun;**30**(2):167-193. doi: 10.1007/s11065-020-09434-8. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32266520; PMCID: PMC7305099.
89. Roheger M, Kessler J, Kalbe E. Structured Cognitive Training Yields Best Results in Healthy Older Adults, and Their ApoE4 State and Baseline Cognitive Level Predict Training Benefits. *Cogn Behav Neurol* 2019; **32**: 76–86. doi:10.1097/WMN.0000000000000195
90. Teixeira-Santos AC, Moreira CS, Magalhães R, Magalhães C, Pereira DR, Leite J, Carvalho S, Sampaio A. Reviewing working memory training gains in healthy older adults: A meta-analytic review of transfer for cognitive outcomes. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019 Aug; **103**:163-177. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.05.009. Epub 2019 May 14. PMID: 31100297.
91. Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED, Orrell M, Spector A. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD003260. doi: 10.1002/14651858.CD003260. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD003260. PMID: 14583963.
92. Lustig C, Shah P, Seidler R, Reuter-Lorenz PA. Aging, training, and the brain: a review and future directions. *Neuropsychol Rev.* 2009 Dec;**19**(4):504-22. doi: 10.1007/s11065-009-9119-9. Epub 2009 Oct 30. PMID: 19876740; PMCID: PMC3005345.
93. 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 Jan 15;85 Pt **3**:1027-39. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.07.069. Epub 2013 Aug 6. PMID: 23933474.
94. Bherer L. Cognitive plasticity in older adults: effects of cognitive training and physical exercise. *Ann N Y Acad Sci.* 2015 Mar; **1337**:1-6. doi: 10.1111/nyas.12682. PMID: 25773610.
95. Dahlin E, Nyberg L, Bäckman L, Neely AS. Plasticity of executive functioning in young and older adults: immediate training gains, transfer, and long-term maintenance. *Psychol Aging.* 2008 Dec;**23**(4):720-30. doi: 10.1037/a0014296. PMID: 19140643.
96. Borella E, Carretti B, Zanoni G, Zavagnin M, De Beni R. Working memory training in old age: an examination of transfer and maintenance effects. *Arch Clin Neuropsychol.* 2013 Jun;**28**(4):331-47. doi: 10.1093/arclin/act020. Epub 2013 Apr 24. PMID: 23615578.
97. O'Hara R, Brooks JO 3rd, Friedman L, Schröder CM, Morgan KS, Kraemer HC. Long-term effects of mnemonic training in community-dwelling older adults. *J Psychiatr Res.*

- 2007 Oct;**41**(7):585-90. doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.04.010. Epub 2006 Jun 15. PMID: 16780878.
98. Tennstedt SL, Unverzagt FW. The ACTIVE study: study overview and major findings. *J Aging Health*. 2013 Dec;**25**(8 Suppl):3S-20S. doi: 10.1177/0898264313518133. PMID: 24385638; PMCID: PMC3934012.
99. HASOMED. Magdeburg, Germany: HASOMED GmbH; c2020. RehaCom – cognitive therapy: <http://www.hasomed.de/en/products/rehacom-cognitive-therapy.html>. (zuletzt abgerufen am 09.11.2023)
100. Schuhfried. CogniPlus - Training cognitive functions. 2014: <https://www.schuhfried.com/de/cogniplus/> (zuletzt abgerufen am 09.11.2023)
101. Synaptikon GmbH NeuroNation: <https://blog.neuronation.com/de/> (zuletzt abgerufen am 09.11.2023)
102. Baller G, Kalbe E, Kaesberg S, Kessler J. NEUROvitalis. Ein neuropsychologisches Gruppenprogramm zur Förderung der geistigen Leistungsfähigkeit. Köln: ProLog 2009
103. Bundesverband Gedächtnistraining e.V: www.bvgt.de (zuletzt abgerufen am 12.04.2023)
104. 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). <https://doi.org/10.4081/gc.2020.9328>
105. Foughi CK, Monfort SS, Paczynski M, McKnight PE, Greenwood PM. Placebo effects in cognitive training. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Jul 5;**113**(27):7470-4. doi: 10.1073/pnas.1601243113. Epub 2016 Jun 20. PMID: 27325761; PMCID: PMC4941515.
106. Rahe J, Kalbe E. Effekte kombinierten kognitiven und physischen Trainings auf die Kognition gesunder älterer Menschen: ein Literaturüberblick [Effects of combined cognitive and physical training on cognition of healthy older adults: a literature review]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2015 Jan;**83**(1):18-29. German. doi: 10.1055/s-0034-1398758. Epub 2015 Jan 20. PMID: 25602188.
107. Han K, Tang Z, Bai Z, Su W, Zhang H. Effects of combined cognitive and physical intervention on enhancing cognition in older adults with and without mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci*. 2022 Jul 19; **14**:878025. doi: 10.3389/fnagi.2022.878025. PMID: 35928994; PMCID: PMC9343961.
108. Basak C, Qin S, O'Connell MA. Differential effects of cognitive training modules in healthy aging and mild cognitive impairment: A comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychol Aging*. 2020 Mar;**35**(2):220-249. doi: 10.1037/pag0000442. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32011155; PMCID: PMC7050567.

109. 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-Maggiore 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):1078-1094. Doi: 10.1002/alz.12123. Epub 2020 Jul 5. PMID: 32627328.
110. 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. Doi: 10.14283/jpad.2019.41. PMID: 32010923; PMCID: PMC7222931.
111. 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. doi: 10.1016/j.archger.2022.104751. Epub ahead of print. PMID: 35839574.
112. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Anttiluoto 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 Jun 6;**385**(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25771249.
113. Marengoni A, Rizzuto D, Fratiglioni L, Antikainen R, Laatikainen T, Lehtisalo J, Peltonen M, Soininen H, Strandberg T, Tuomilehto J, Kivipelto M, Ngandu T. The Effect of a 2-Year Intervention Consisting of Diet, Physical Exercise, Cognitive Training, and Monitoring of Vascular Risk on Chronic Morbidity-the FINGER Randomized Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2018 Apr;**19**(4):355-360.e1. doi: 10.1016/j.jamda.2017.09.020. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29108888.
114. Falkenreck JM, Kunkler MC, O'phey A, Weigert H, Friese 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.
115. Levinson SC. The original sin of cognitive science. *Top Cogn Sci.*2012;**4**(3):396-403. doi: 10.1111/j.1756-8765.2012.01195. x. Epub 2012 May 14. PMID: 22585377.
116. Buschert VC, Friese U, Teipel SJ, Schneider P, Merensky W, Rujescu D, Möller HJ, Hampel H, Buerger K. Effects of a newly developed cognitive intervention in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: a pilot study. *J Alzheimers Dis.* 2011;**25**(4):679-94. doi: 10.3233/JAD-2011-100999. PMID: 21483095.
117. Smart CM, Karr JE, Areshenkoff CN, Rabin LA, Hudon C, Gates N, Ali JI, Arenaza-Urquijo EM, Buckley RF, Chetelat G, Hampel H, Jessen F, Marchant NL, Sikkes SAM, Tales A, van der Flier WM, Wesselman L; and the Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. Non-Pharmacologic Interventions for Older Adults with Subjective Cognitive Decline: Systematic Review, Meta-Analysis, and Preliminary Recommendations. *Neuropsychol Rev.* 2017 Sep;**27**(3):245-257. doi: 10.1007/s11065-017-9342-8. Epub 2017 Mar 7. PMID: 28271346.
118. 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 Nov; **73**:204-221. doi: 10.1016/j.archger.2017.07.017. Epub 2017 Jul 29. PMID: 28843172.
119. Roheger M, Folkerts AK, Krohm F, Skoetz N, Kalbe E. Prognostic factors for change in memory test performance after memory training in healthy older adults: a systematic review and outline of statistical challenges. *Diagn Progn Res.* 2020 May 21; **4**:7. doi: 10.1186/s41512-020-0071-8. PMID: 32478173; PMCID: PMC7240921.
120. Opehy A, Roheger M, Folkerts AK, Skoetz N, Kalbe E. A Systematic Review on Predictors of Working Memory Training Responsiveness in Healthy Older Adults: Methodological Challenges and Future Directions. *Front Aging Neurosci.* 2020 Oct 14; **12**:575804. doi: 10.3389/fnagi.2020.575804. PMID: 33173503; PMCID: PMC7591761.
121. Roheger M, Kalbe E, Corbett A, Brooker H, Ballard C. Predictors of activities of daily living in healthy older adults: Who benefits most from online cognitive training? *Brain Behav.* 2021 Nov;**11**(11): e2388. doi: 10.1002/brb3.2388. Epub 2021 Oct 17. PMID: 34661996; PMCID: PMC8613408.
122. Roheger M, Meyer J, Kessler J, Kalbe E. Predicting short- and long-term cognitive training success in healthy older adults: who benefits? *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn.* 2020 May;**27**(3):351-369. doi: 10.1080/13825585.2019.1617396. Epub 2019 May 15. PMID: 31092117.
123. Liebermann-Jordanidis H, Roheger M, Folkerts AK, Alfter A, Krohm F, Adams A, Kalbe E. A systematic review on prognostic factors and models for changes in quality of life

- and depressive symptoms after multi-domain cognitive training in healthy older adults: Who benefits? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2023 Jun;**38**(6): e5923. doi: 10.1002/gps.5923. PMID: 37259962.
124. Sandyk R. Alzheimer's disease: improvement of visual memory and visuoconstructive performance by treatment with picotesla range magnetic fields. *Int J Neurosci*. 1994 Jun;**76**(3-4):185-225. doi: 10.3109/00207459408986003. PMID: 7960477.
 125. Pavisic IM, Nicholas JM, Pertzov Y, O'Connor A, Liang Y, Collins JD, Lu K, Weston PSJ, Ryan NS, Husain M, Fox NC, Crutch SJ. Visual short-term memory impairments in presymptomatic familial Alzheimer's disease: A longitudinal observational study. *Neuropsychologia*. 2021 Nov 12; **162**:108028. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2021.108028. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34560142; PMCID: PMC8589962.
 126. McDowd J, Hoffman L, Rozek E, Lyons KE, Pahwa R, Burns J, Kemper S. Understanding verbal fluency in healthy aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Neuropsychology*. 2011 Mar;**25**(2):210-25. doi: 10.1037/a0021531. PMID: 21381827.
 127. Rodríguez-Aranda C, Waterloo K, Johnsen SH, Eldevik P, Sparr S, Wikran GC, Herder M, Vangberg TR. Neuroanatomical correlates of verbal fluency in early Alzheimer's disease and normal aging. *Brain Lang*. 2016 Apr-May;**155-156**:24-35. doi: 10.1016/j.bandl.2016.03.001. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27062691.
 128. 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 Apr 4;**12**(1):51-59. doi: 10.1159/000520879. PMID: 35611146; PMCID: PMC9082145.
 129. Melby-Lervåg M, Hulme C. Is working memory training effective? A meta-analytic review. *Dev Psychol*. 2013 Feb;**49**(2):270-91. doi: 10.1037/a0028228. Epub 2012 May 21. PMID: 22612437.
 130. Melby-Lervåg M, Hulme C. There is no convincing evidence that working memory training is effective: A reply to Au et al. (2014) and Karbach and Verhaeghen (2014). *Psychon Bull Rev*. 2016 Feb;**23**(1):324-30. doi: 10.3758/s13423-015-0862-z. PMID: 26082279.
 131. Bamberger D, Fuhr P, Gschwandtner U, Meyer A. Gedächtnistraining – Nutzen und Limitationen. *Parkinson: das Magazin von Parkinson Schweiz* 2017. **128**: 8–9
 132. Piefke M, Onur ÖA, Fink GR. Aging-related changes of neural mechanisms underlying visual-spatial working memory. *Neurobiol Aging*. 2012 Jul;**33**(7):1284-97. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.10.014. Epub 2010 Dec 3. PMID: 21130531.

133. Cheng ST. Cognitive Reserve and the Prevention of Dementia: the Role of Physical and Cognitive Activities. *Curr Psychiatry Rep.* 2016 Sep;**18**(9):85. doi: 10.1007/s11920-016-0721-2. PMID: 27481112; PMCID: PMC4969323.
134. Richmond LL, Morrison AB, Chein JM, Olson IR. Working memory training and transfer in older adults. *Psychol Aging.* 2011 Dec;**26**(4):813-22. doi: 10.1037/a0023631. Epub 2011 Jun 27. PMID: 21707176.
135. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué-Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, Pedraza OL, Bonfill Cosp X, Cullum S. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Jul 27;**7**(7):CD010783. doi: 10.1002/14651858.CD010783.pub3. PMID: 34313331; PMCID: PMC8406467.
136. Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, Trevelyan CM, Hampton T, Rayment D, Thom VM, Nash KJ, Elhamoui H, Milligan R, Patel AS, Tsivos DV, Wing T, Phillips E, Kellman SM, Shackleton HL, Singleton GF, Neale BE, Watton ME, Cullum S. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jan 13;**2016**(1):CD011145. doi: 10.1002/14651858.CD011145.pub2. PMID: 26760674; PMCID: PMC8812342.]
137. Kalbe E, Roheger M, Paluszak K, Meyer J, Becker J, Fink GR, Kukulja 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 Dec 18; **10**:407. doi: 10.3389/fnagi.2018.00407. PMID: 30618714; PMCID: PMC6305338.
138. Rahe J, Becker J, Fink GR, Kessler J, Kukulja J, Rahn A, Rosen JB, Szabados F, Wirth B, Kalbe E. Cognitive training with and without additional physical activity in healthy older adults: cognitive effects, neurobiological mechanisms, and prediction of training success. *Front Aging Neurosci.* 2015 Oct 13; **7**:187. doi: 10.3389/fnagi.2015.00187. PMID: 26528177; PMCID: PMC4602086.
139. Lövdén M, Brehmer Y, Li SC, Lindenberger U. Training-induced compensation versus magnification of individual differences in memory performance. *Front Hum Neurosci.* 2012 May 15; **6**:141. doi: 10.3389/fnhum.2012.00141. PMID: 22615692; PMCID: PMC3351801.
140. Zinke K, Zeintl M, Rose NS, Putzmann J, Pydde A, Kliegel M. Working memory training and transfer in older adults: effects of age, baseline performance, and training gains. *Dev Psychol.* 2014 Jan;**50**(1):304-15. doi: 10.1037/a0032982. Epub 2013 May 20. PMID: 23688173.

141. Smoleń T, Jastrzebski J, Estrada E, Chuderski A. Most evidence for the compensation account of cognitive training is unreliable. *Mem Cognit.* 2018; **46**(8):1315-1330. doi: 10.3758/s13421-018-0839-z. PMID: 30117114; PMCID: PMC6290662.]
142. 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 Feb;**34**(1):215-20. doi: 10.1093/ije/dyh299. Epub 2004 Aug 27. Erratum in: *Int J Epidemiol.* 2015 Oct;**44**(5):1748. PMID: 15333621.
143. Roheger M, Kalbe E, Corbett A, Brooker H, Ballard C. Lower cognitive baseline scores predict cognitive training success after 6 months in healthy older adults: Results of an online RCT. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2020 Sep;**35**(9):1000-1008. doi: 10.1002/gps.5322. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32363656.
144. Clouston SAP, Smith DM, Mukherjee S, Zhang Y, Hou W, Link BG, Richards M. Education and Cognitive Decline: An Integrative Analysis of Global Longitudinal Studies of Cognitive Aging. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2020 Aug 13;**75**(7): e151-e160. doi: 10.1093/geronb/gbz053. PMID: 31059564; PMCID: PMC7424268.
145. Hoenig MC, Bischof GN, Onur ÖA, Kukolja J, Jessen F, Fliessbach K, Neumaier B, Fink GR, Kalbe E, Drzezga A, van Eimeren T; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Level of education mitigates the impact of tau pathology on neuronal function. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019 Aug;**46**(9):1787-1795. doi: 10.1007/s00259-019-04342-3. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31183635.
146. Statistisches Bundesamt:
<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/745049/umfrage/vegetarier-in-deutschland-nach-alter/>; (zuletzt abgerufen am 22.04.23)
147. Bundeszentrale für politische Bildung: <https://www.bpb.de/kurz-knapp/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61538/bevoelkerung-nach-altersgruppen-und-geschlecht/>; (zuletzt abgerufen am 22.04.23)
148. Subramanipillai S, Almey A, Natasha Rajah M, Einstein G. Sex and gender differences in cognitive and brain reserve: Implications for Alzheimer's disease in women. *Front Neuroendocrinol.* 2021 Jan; **60**:100879. doi: 10.1016/j.yfrne.2020.100879. Epub 2020 Nov 1. PMID: 33137359.
149. Rahe J, Liesk J, Rosen JB, Petrelli A, Kaesberg S, Onur OA, Kessler J, Fink GR, Kalbe E. Sex differences in cognitive training effects of patients with amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn.* 2015;**22**(5):620-38. doi: 10.1080/13825585.2015.1028883. Epub 2015 Mar 30. PMID: 25818876.
150. Zhang Q, Li M, Wang Z, Chen F. Sex differences in learning and performing the Go/NoGo tasks. *Biol Sex Differ.* 2023 May 3;**14**(1):25. doi: 10.1186/s13293-023-00504-z. PMID: 37138307; PMCID: PMC10155458.

151. Ryan RM, Lynch MF, Vansteenkiste M, Deci EL. Motivation and autonomy in counseling, psychotherapy, and behavior change: A look at theory and practice. *CounsPsychol* 2010; **39**:193–260.
152. Meyer AM, Bartram MP, Antczak P, Becker I, Benzing T, Polidori MC. A Tailored Discharge Program Improves Frailty and Mood in Patients Undergoing Usual Rehabilitative Care: A Randomized Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2022 Dec;**23**(12): 1962.e1-1962.e13. doi: 10.1016/j.jamda.2022.09.003. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36228662.
153. Gómez-Pinilla F. Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nat Rev Neurosci*. 2008; **9**(7):568-78. Doi: 10.1038/nrn2421. PMID: 18568016; PMCID: PMC2805706.
154. Medawar E, Huhn S, Villringer A, Veronica Witte A. The effects of plant-based diets on the body and the brain: a systematic review. *Transl Psychiatry*. 2019 Sep 12;**9**(1):226. doi: 10.1038/s41398-019-0552-0. PMID: 31515473; PMCID: PMC6742661.
155. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2021; **11**(11):1006-12. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70191-6. PMID: 23079557; PMCID: PMC3507991.
156. Weigert H, Stuckenschneider T, Pickert L, Rossi A, Meyer AM, Nelles G, Schulz RJ, Stahl W, Schneider S, Polidori MC; NeuroExercise Study Group. Influence of a 12-Month Structured Exercise Program on the Micronutrient-Cognitive Fitness-Physical Association Profiles in Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis Rep*. 2022 Nov 22;**6**(1):711-722. doi: 10.3233/ADR-220039. PMID: 36606208; PMCID: PMC9741747.
157. 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. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0663
158. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Ann Int Med* 2010;**152**. Epub 24 March;
159. 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 Epi* 2010; **63**(8): e1-e37.
160. 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. doi: 10.1002/14651858.CD013069.pub2. PMID: 30909318; PMCID: PMC6433473
161. 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 Dec; **82**:101777. doi: 10.1016/j.arr.2022.101777. Epub 2022 Nov 4. PMID: 36336171.

162. 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-S113. doi: 10.3233/JPD-181473. PMID: 30584158; PMCID: PMC6311377.
163. Ophey 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 Mar; **72**:13-22. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.02.002. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32078917.
164. Simpson T, Camfield D, Pipingas A, Macpherson H, Stough C. Improved Processing Speed: Online Computer-Based Cognitive Training in Older Adults. *Educ. Gerontol.* 2012; **38** (7), 445–458. 10.1080/03601277.2011.559858
165. 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 Jul 10;**14**(7): e0219541. doi: 10.1371/journal.pone.0219541. PMID: 31291337; PMCID: PMC6620011.
166. 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. doi: 10.1002/14651858.CD012277.pub3. PMID: 32104914; PMCID: PMC7045394
167. Boot WR, Simons DJ, Stothart C, Stutts C. The Pervasive Problem With Placebos in Psychology: Why Active Control Groups Are Not Sufficient to Rule Out Placebo Effects. *Perspect Psychol Sci.* 2013 Jul;**8**(4):445-54. doi: 10.1177/1745691613491271. PMID: 26173122.
168. Redick TS, Shipstead Z, Harrison TL, Hicks KL, Fried DE, Hambrick DZ, Kane MJ, Engle RW. No evidence of intelligence improvement after working memory training: a randomized, placebo-controlled study. *J Exp Psychol Gen.* 2013 May;**142**(2):359-79. doi: 10.1037/a0029082. Epub 2012 Jun 18. PMID: 22708717.
169. Shipstead Z, Redick TS, Engle RW. Is working memory training effective? *Psychol Bull* 2012; **138**:628–654.
170. Aebi, C. Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP: eine Multi-Center Studie. Doktorarbeit 2002, Universität Basel
171. Hemmerich W. (2016). StatistikGuru: Fehler 1. Art. Retrieved from <https://statistikguru.de/lexikon/fehler-1-art.html> (zuletzt abgerufen am 30.09.2023)
172. Hemmerich W. (2016). StatistikGuru: Bonferroni-Korrektur. Retrieved from <https://statistikguru.de/lexikon/bonferroni-korrektur.html> (zuletzt abgerufen am 30.09.2023)

173. Dvir Z. Difference, significant difference and clinically meaningful difference: The meaning of change in rehabilitation. *J Exerc Rehabil.* 2015 Apr 30;**11**(2):67-73. doi: 10.12965/jer.150199. PMID: 25960978; PMCID: PMC4415752.
174. 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 Sep 13;**99**(11): e1142-e1153. doi: 10.1212/WNL.0000000000200817. Epub 2022 Jul 14. Erratum in: *Neurology.* 2023 Mar 14;100(11):545. PMID: 35835560; PMCID: PMC9536741.
175. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* Vol. 2nd edition. 1988, Hillsdale, NJ, USA: Lawrence Erlbaum Associates
176. Lee KS, Lee Y, Back JH, Son SJ, Choi SH, Chung YK, Lim KY, Noh JS, Koh SH, Oh BH, Hong CH. Effects of a multidomain lifestyle modification on cognitive function in older adults: an eighteen-month community-based cluster randomized controlled trial. *Psychother Psychosom.* 2014;**83**(5):270-8. doi: 10.1159/000360820. Epub 2014 Aug 6. PMID: 25116574.
177. Kallio EL, Öhman H, Kautiainen H, Hietanen M, Pitkälä K. Cognitive Training Interventions for Patients with Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis.* 2017;**56**(4):1349-1372. doi: 10.3233/JAD-160810. PMID: 28222505.
178. Fernandez A, Goldberg E, Michelon P. *The SharpBrains Guide to Brain Fitness: How to Optimize Brain Health and Performance at Any Age.* SharpBrains 2013
179. Kliegel M, Altgassen M, Martin M, Kruse A. Lernen im Alter: Die Bedeutung der selbstständigen Strukturierung des Lernmaterials. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 2003; **36**(6): 421-428. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00391-003-0150-9>
180. Kaltschmid J. Bildung und lebenslanges Lernen. *Zeitschrift für Gerontologie* 1988; **21**:184–192
181. Kalbe E, Kaesberg S, Kessler J. Neuropsychologische Therapie bei Demenzpatienten: Was ist sinnvoll? [Neuropsychological therapy in dementia patients: what is reasonable?]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2010 Sep;**78**(9):519-31. German. doi: 10.1055/s-0029-1245696. Epub 2010 Sep 8. PMID: 20827652.
182. Jessen F. What are we trying to prevent in Alzheimer disease? *Dialogues Clin Neurosci.* 2019 Mar;**21**(1):27-34. doi: 10.31887/DCNS.2019.21.1/fjessen. PMID: 31607778; PMCID: PMC6780361.
183. GKV-Spitzenverband: Leitfaden Prävention, Fassung vom 27.03.2023: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/praevention__selbsthilfe__beratung/praevention/praevention_leitfaden/Leitfaden_Praevention_Akt_03-2023_barrierefrei.pdf; (Zuletzt abgerufen am 08.11.2023)

184. Jordan S, von der Lippe E. Angebote der Prävention – Wer nimmt teil? Hrsg. Robert Koch-Institut Berlin 2012, GBE kompakt 3(5) www.rki.de/gbe-kompakt (Stand: 28.11.2012)
185. Kurtz, V. Prävention und Gesundheitsförderung für alle?. *Præv Gesundheitsf* 2012; **7**, 85–86. <https://doi.org/10.1007/s11553-012-0337-2>
186. Bondio MG, Michl S. Individualisierte Medizin: Die neue Medizin und ihre Versprechen. *Dtsch Arztebl* 2010; **107**(21): A-1062 / B-934 / C-922
187. Wong PCM, Vuong LC, Liu K. Personalized learning: From neurogenetics of behaviors to designing optimal language training. *Neuropsychologia*. 2017 Apr; **98**:192-200. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2016.10.002. Epub 2016 Oct 5. PMID: 27720749; PMCID: PMC5380587.
188. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: An analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Public Health* 2022; **7**, e105–e125.
189. Deutsche Alzheimergesellschaft e.V. „Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen“ (Informationsblatt 1), August 2022: https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/Alz/pdf/factsheets/infoblatt1_haeufigkeit_demenzerkrankungen_dalzg.pdf (zuletzt abgerufen am 13.09.2023)
190. Gove D, Nielsen TR, Smits C, Plejert C, Rauf MA, Parveen S, Jaakson S, Golan-Shemesh D, Lahav D, Kaur R, Herz MK, Monsees J, Thyrian JR, Georges J. The challenges of achieving timely diagnosis and culturally appropriate care of people with dementia from minority ethnic groups in Europe. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2021 Dec;**36**(12):1823-1828. doi: 10.1002/gps.5614. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34378237; PMCID: PMC9291493.
191. Monsees J, Schmachtenberg T, Thyrian JR. EU-atlas dementia and migration. Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Rostock Greifswald 2021.
192. Tillmann J, Just J, Schnakenberg R, Weckbecker K, Weltermann B, Münster E. Challenges in diagnosing dementia in patients with a migrant background - a cross-sectional study among German general practitioners. *BMC Fam Pract*. 2019 Feb 25;**20**(1):34. doi: 10.1186/s12875-019-0920-0. PMID: 30803438; PMCID: PMC6388491.
193. Brand T, Samkange-Zeeb F, Ellert U, Keil T, Krist L, Dragano N, Jöckel KH, Razum O, Reiss K, Greiser KH, Zimmermann H, Becher H, Zeeb H. Acculturation and health-related quality of life: results from the German National Cohort migrant feasibility study. *Int J Public Health*. 2017 Jun;**62**(5):521-529. doi: 10.1007/s00038-017-0957-6. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28255647.

194. Seven ÜS, Braun IV, Kalbe E, Kessler J. Demenzdiagnostik bei Menschen Türkischer Herkunft—TRAKULA. In: Dibelius O., Feldhaus-Plumin E., Piechotta-Henze G., editors. Lebenswelten von Menschen mit Migrationserfahrung und Demenz. 1. Aufl. Hogrefe; Bern, Switzerland: 2015. pp. 51–87.
195. Goudsmit M, Uysal-Bozkir Ö, Parlevliet J.L, van Campen J.P.C.M, de Rooij S.E, Schmand B. The Cross-Cultural Dementia Screening (CCD): A new neuropsychological screening instrument for dementia in elderly immigrants. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2017; **39**:163–172. doi: 10.1080/13803395.2016.1209464.
196. Cook DA, Artino AR Jr. Motivation to learn: an overview of contemporary theories. *Med Educ.* 2016 Oct;**50**(10):997-1014. doi: 10.1111/medu.13074. PMID: 27628718; PMCID: PMC5113774.

6. Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Figur 1: Formen der kognitiven Beeinträchtigung

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Standardized mean change score der IG und GHC

7. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

7.1 Veröffentlichungen als Erstautor

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). <https://doi.org/10.4081/gc.2020.9328>

Falkenreck JM, Kunkler MC, Ophrey A, Weigert H, Friese 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.

7.2 Veröffentlichungen als Co-Autor

Gerger P, Pai RK, Stuckenschneider T, Falkenreck J, Weigert H, Stahl W, Weber B, Nelles G, Spazzafumo L, Schneider S, Polidori MC. Associations of Lipophilic Micronutrients with Physical and Cognitive Fitness in Persons with Mild Cognitive Impairment. *Nutrients.* 2019 Apr 22;11(4):902. doi: 10.3390/nu11040902. PMID: 31013604; PMCID: PMC6520910.