

# Wissenschaftlich begründetes Gedächtnistraining bei kognitiver Störung

Christine Krebs, Jessica Peter, Stefan Klöppel

Universitätsklinik für Alterspsychiatrie und Psychotherapie, Universität Bern, Schweiz

## Summary

### Evidence-based memory training in cognitive impairment

A great deal of research has been devoted to the neuropathological alterations of Alzheimer's disease (AD) and possible therapeutic options. Despite this effort, no cure is currently available and pharmacological interventions are able to slow down only the clinical, but not the neuropathological, progression. In the absence of an effective pharmacological treatment, nonpharmacological therapies such as cognitive interventions are gaining importance. Currently, a broad range of such nonpharmacological interventions are available. For healthy older adults and patients with mild cognitive impairment, cognitive training rather than basic cognitive stimulation is recommended. Cognitive training typically focuses on the guided practice of mnemonic approaches, such as the method of loci where associations help to the patient to memorise words. However, in patients with AD, cognitive stimulation has been shown to be more effective in terms of a global cognitive activation. Although these results are promising, the effect sizes for nonpharmacological interventions are mostly small to moderate, with little transfer effects to untrained tasks. To overcome this limitation, a new approach combines cognitive interventions with noninvasive brain stimulation techniques.

Key words: cognitive intervention; memory training; cognitive stimulation; Alzheimer's disease; MCI; transcranial electrical stimulation

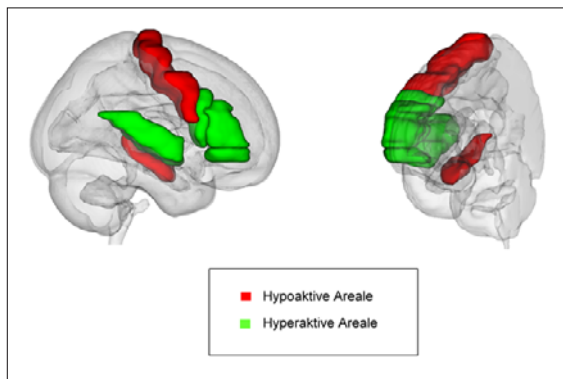


Kognitive Beeinträchtigungen bis hin zur Demenz treten bei verschiedenen Krankheitsbildern auf; die bekanntesten davon sind verschiedene Formen neurodegenerativer Erkrankungen. Im Jahr 2015 waren über 46 Millionen Menschen weltweit an Demenz erkrankt [1], davon entfiel der grösste Teil auf die Alzheimer Demenz (AD) [2]. Wenn Symptome leichter ausgeprägt sind als bei einer Demenz, wird von einer leichten kognitiven Störung (mild cognitive impairment, MCI) gesprochen. Da die Konversionsrate von MCI zu einer manifesten Demenz bei über 50% innerhalb von fünf Jahren liegt, kann MCI als Risikofaktor für eine spätere Demenzentwicklung betrachtet werden [3]. Es können

verschiedene Formen von MCI unterschieden werden. Der amnestische Subtyp (aMCI) weist lediglich Defizite im Bereich des episodischen Gedächtnisses auf, während bei dem nicht-amnestischen Subtyp ausschliesslich Funktionen anderer Domänen wie beispielsweise Sprache oder exekutive Funktionen betroffen sind. Innerhalb der Subtypen kann entweder nur ein kognitiver Bereich betroffen sein (single domain), oder es treten Mischtypen mit Symptomen aus verschiedenen Bereichen auf (multiple domain). Handelt es sich bei der MCI Form um den amnestischen Typ (egal ob single- oder multiple-domain), ist eine Progression zur AD sehr wahrscheinlich und MCI kann in diesem Fall als prädementielle Alzheimerphase angesehen werden.

## Funktionelle Veränderungen des Gehirns bei MCI und AD

Obwohl der Alltag von MCI-Patienten durch ihre leichten kognitiven Defizite noch nicht wesentlich beeinträchtigt ist [4], werden dennoch bereits veränderte Gehirnfunktionen während Gedächtnisaufgaben sichtbar. So zeigten MCI-Patienten (amnesic single oder multiple domain) mit eher geringen globalen kognitiven Einschränkungen (erhoben durch kognitive Screeningverfahren) während der Bearbeitung einer Gedächtnisaufgabe im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine erhöhte Aktivität (d.h. Hyperaktivität) in verschiedenen Arealen des präfrontalen Kortex sowie im linken Hippocampus. Die beschriebenen Aktivitätsunterschiede wurden anhand von Veränderungen im Blutsauerstoffgehalt (BOLD-Kontraste) während einer funktionellen MRT-Untersuchung gemessen. MCI-Patienten mit schwereren globalen Einschränkungen zeigten demgegenüber keine erhöhte präfrontale oder hippocampale Aktivität in der gleichen Aufgabe. Die erhöhte Aktivierung bei MCI-Patienten mit leichteren globalen Einschränkungen ging dabei einher mit einer besseren Leistung im

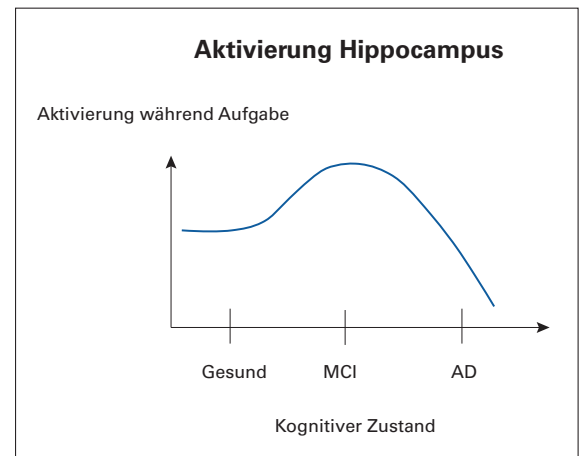


**Abbildung 1:** Neuronale Hypo- und Hyperaktivität bei Personen mit einer Alzheimer Demenz (AD; eigene Darstellung). Bei AD sind im Vergleich zu gesunden Personen einzelne Hirnareale während einer Gedächtnisaufgabe hypo – oder hyperaktiv. Zu den hypoaktiven Arealen gehören beidseitige Hippocampi sowie präzentrale Gyri (in der Abbildung rot dargestellt). Hyperaktive Areale sind die ventrolateralen präfrontalen Kortizes sowie die superioren temporalen Gyri (in der Abbildung grün dargestellt).

Wiedererkennen von bereits gezeigten Wörtern (verglichen mit neuen Wörtern). Die Autoren der Studie schlossen daraus, dass eine erhöhte Aktivität in frühen Stadien eines MCI ein Zeichen für kompensatorische Mechanismen ist, die mit fortschreitender Erkrankung versagen, was zu einer Verstärkung der kognitiven Beeinträchtigung führt [5].

Dem gegenüber steht eine alternative Sichtweise, welche Hyperaktivität als neuronale Funktionsstörung und nicht als Kompensationsmechanismus ansieht [6]. Diese Annahme beruht unter anderem auf der Tatsache, dass eine stärkere Aktivierung im Hippocampus signifikant mit einem schnelleren kognitiven Abbau verbunden war [7]. Zudem wurde eine Verbesserung der Gedächtnisleistung festgestellt, wenn die beidseitige Hyperaktivierung im Hippocampus bei amnestischen MCIs durch die Gabe von Antiepileptika auf das Niveau gesunder Kontrollpersonen gesenkt wurde [8].

Eine Hypoaktivierung (d.h. eine verminderte Aktivierung) verschiedener Gehirnareale konnte bei Personen mit AD wiederholt nachgewiesen werden. Neben einer beidseitigen Hypoaktivität im Hippocampus [9, 10], wurde eine Hypoaktivierung des frontalen und temporalen Kortex während der Enkodierung von Gedächtnisaufgaben gefunden. Ausserdem aktivierten Patienten mit AD während dieser Aufgabe teilweise andere Areale als gesunde Personen, was mit einer besseren Leistung korrelierte [10]. Zusätzlich wurden bei ähnlichen Gedächtnisaufgaben auch Areale mit einer erhöhten Aktivierung im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen gefunden, insbesondere



**Abbildung 2:** Verlauf der Aktivierung im Hippocampus über die verschiedenen Stadien einer Alzheimer Demenz (AD; eigene Darstellung). Die Aktivierung im Hippocampus nimmt im frühen Stadium eines MCI während der Bearbeitung einer Gedächtnisaufgabe zu, reduziert sich mit fortschreitendem Verlauf des MCI wieder und geht bei der manifesten AD in eine Hypoaktivierung über.

im Bereich des präfrontalen Kortexes. Diese Areale könnten kompensatorisch aktiv sein, um die Hypoaktivität in Bereichen der medialen Temporallappen zu kompensieren [11]. Abbildung 1 zeigt die hypo- sowie hyperaktiven Hirnareale bei Patienten mit AD während einer Gedächtnisaufgabe, Abbildung 2 zeigt Veränderungen in der Hippocampusaktivierung bei zunehmender kognitiver Beeinträchtigung.

## Kognitive Interventionen

Die momentan verfügbaren medikamentösen Behandlungsoptionen reduzieren zwar kognitive Beeinträchtigungen, sind jedoch nicht in der Lage, die Krankheitsprogression zu beeinflussen. Zudem sind sie bislang mehrheitlich im Stadium einer manifesten Demenz, nicht aber bei MCI wirksam [12]. Aus diesem Grund gewinnen nicht-medikamentöse Therapieformen wie kognitive Stimulation oder kognitives Training an Bedeutung. Durch neue Technologien gibt es die Möglichkeit, diese Interventionsarten vollständig computerbasiert durchzuführen. Eines der Ziele kognitiver Interventionen ist das Auslösen wiederherstellender («restorative» in der englischsprachigen Literatur) oder kompensatorischer Prozesse im Gehirn. Bei wiederherstellenden Prozessen werden krankheitsbedingt hypoaktive Areale wieder verstärkt aktiv, d.h. die Aktivierung normalisiert sich (Abb. 3). Bei kompensatorischen Prozessen bleibt die Aktivität im hypoaktiven Areal reduziert und alternative Hirnareale werden stattdessen verstärkt aktiviert (Abb. 4). Zusätzlich zu diesen wiederherstellenden und kompensato-

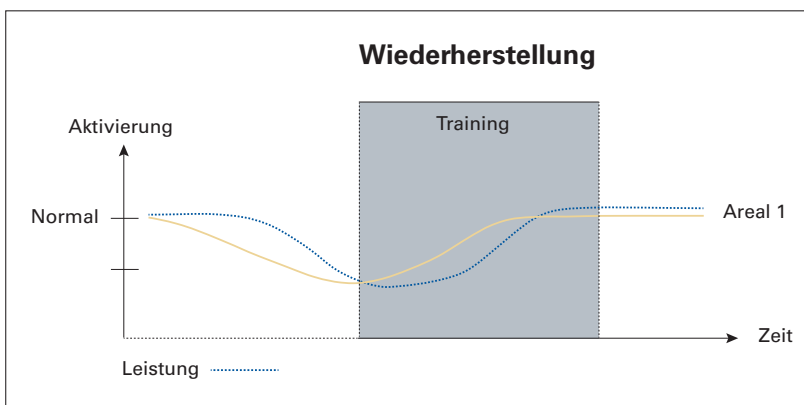
rischen Prozessen wurde teilweise eine Verbesserung in Gedächtnisaufgaben nach einer kognitiven Intervention nachgewiesen [13, 14].

Kognitive Stimulation wird überwiegend bei Personen mit AD eingesetzt. In dieser Therapieform soll eine allgemeine geistige Aktivierung erfolgen; dies kann durch Gespräche über die Vergangenheit oder über aktuelle Themen, durch Rätsel lösen, Musik hören oder anderes geschehen. Meistens findet kognitive Stimulation in einer Gruppe mit etwa fünf Teilnehmern und einem Gruppenleiter ein- oder zweimal in der Woche statt [15], dabei werden Aufgaben und Gespräche eines Treffens häufig in Bezug auf ein bestimmtes Thema,

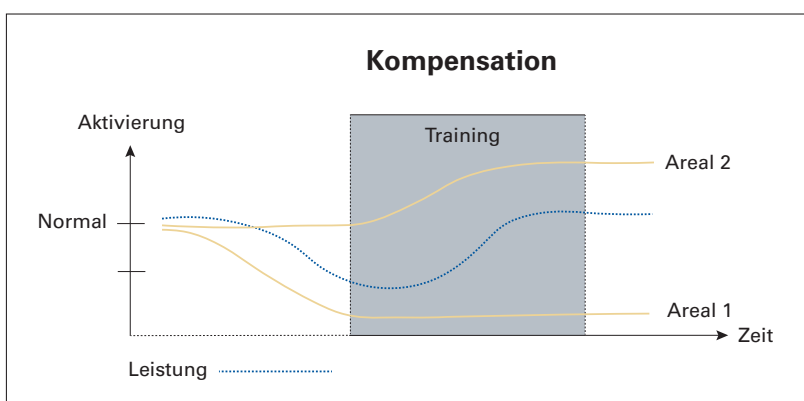
wie beispielsweise Weihnachten, gestaltet [16]. Die Durchführung basiert überwiegend auf einem Manual [17]. In einer Metaanalyse von 15 Studien mit insgesamt 718 Teilnehmern wurde ein signifikant positiver Effekt der kognitiven Stimulation auf die Gedächtnisleistung von AD Patienten gefunden. Zusätzlich wurden positive Effekte auf die subjektive Lebensqualität nachgewiesen [15]. In den Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Symptomen einer Demenz der schweizerischen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (SGPP) wird kognitive Stimulation als Teil des Behandlungsplans empfohlen [18].

Kognitives Training ist ein Überbegriff und umfasst verschiedene Interventionen, die meist vergleichbar zur kognitiven Stimulation in Kleingruppen standardisiert bzw. auf einem Manual basierend durchgeführt werden. Eine Form des kognitiven Trainings ist das Gedächtnistraining, hier werden Strategien vermittelt und geübt, die das Gedächtnis verbessern sollen [19]. Ein Beispiel für eine solche Strategie ist die Methode der Orte. Dabei werden vorher definierte Punkte einer bekannten Strecke wie dem Arbeitsweg mit den zu erinnernden Worten/Bildern verbunden, was den späteren Abruf der Worte/Bilder erleichtert [20]. Dadurch sollten sich auch grundsätzliche Fähigkeiten wie Aufmerksamkeit oder Verarbeitungsgeschwindigkeit verbessern. Bei MCI-Patienten wird vor allem diese Therapieform eingesetzt [21].

Trainingsprogramme, welche verschiedene kognitive Bereiche neben dem Gedächtnis aktivieren, führen möglicherweise zu besseren Erfolgen als reine Gedächtnistrainings. Diese Trainings werden als multimodal bezeichnet. Beispielsweise beeinflussen exekutive (planerische) Funktionen über das Arbeitsgedächtnis das Ausmass von Defiziten beim Langzeitgedächtnis. Dies legt nahe, dass auch ein Training dieser Fähigkeiten zu einer Normalisierung der Gehirnaktivität beitragen könnte [14]. Eine Studie verglich z.B. den Effekt eines dreimonatigen multimodalen computerbasierten Trainings bei gesunden Älteren sowie bei Personen mit einer leichten AD oder MCI (n = 81). Über alle drei Gruppen hinweg konnte eine signifikante Verbesserung des Gedächtnisses sowie der Aufmerksamkeit im Vergleich zu einer aktiven Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Der Unterschied im verbalen und visuell-räumlichen Gedächtnis wurde vor allem in der MCI Gruppe sichtbar, derjenige der Aufmerksamkeit eher bei AD Patienten. Die funktionale Konnektivität (d.h. die gleichzeitige Aktivierung bestimmter Hirnareale) im posterioren Ruhenetzwerk (default mode network; DMN) konnte in allen drei Gruppen durch das Training verstärkt werden. Bei Patienten mit AD veränderte sich zudem



**Abbildung 3:** Erläuterung der Begriffs «Wiederherstellung» im Zusammenhang mit kognitiven Interventionen. Bei der Alzheimer Demenz nimmt die Aktivität in einem Hirnareal (Areal 1) über längere Zeit kontinuierlich ab. Bei einer durch kognitive Intervention ausgelösten Wiederherstellung steigert dieses hypoaktive Areal seine Aktivität wieder und erreicht im Idealfall das Aktivierungsniveau von gesunden Personen. Die Leistung in Gedächtnisaufgaben (unterbrochene blaue Linie) kann durch wiederherstellende Prozesse verbessert werden.



**Abbildung 4:** Erläuterung des Begriffs «Kompensation» im Zusammenhang mit kognitiven Interventionen. Der Begriff «Kompensation» beschreibt die durch eine kognitive Intervention gesteigerte Aktivität in einem Hirnareal, welches vor der Intervention normal aktiviert wurde (Areal 2). Das normalerweise aktive Hirnareal (Areal 1) wurde im Verlauf der Alzheimer Demenz hypoaktiv und verändert seine Aktivität durch das Training nicht. Die Leistung in Gedächtnisaufgaben (unterbrochene blaue Linie) kann durch kompensatorische Prozesse ebenso verbessert werden, wie durch wiederherstellende Prozesse.

die funktionelle Konnektivität in Bereichen wie dem Temporallappen, welcher primär für Gedächtnisprozesse verantwortlich ist. Bei MCI-Patienten wurden weitläufige Veränderungen der funktionellen Konnektivität in kortikalen und subkortikalen Gebieten festgestellt [22]. In einer anderen Studie, die den Effekt einer computerbasierten kognitiven Intervention bei Alzheimer Patienten ( $n = 60$ ) mittels Bildgebung (d.h. funktionellem MRT) untersuchte, wurde unter anderem eine erhöhte beidseitige Aktivierung im temporalen Kortex während einer Aufgabe zur verbalen Flüssigkeit nachgewiesen [23]. Dieser Bereich des Kortex wurde mit kompensatorischen Prozessen in Verbindung gebracht, da er bei AD in Gedächtnisaufgaben hyperaktiv ist (siehe Abb. 1) [10, 11]. Die Autoren sahen diese funktionellen Veränderungen im Gehirn als Hinweis für eine Wiederherstellung des hypoaktiven Sprachnetzwerkes über kompensatorische Prozesse in bestimmten Hirnregionen. Zudem konnte eine Verminderung von Symptomen auf der Verhaltensebene wie Irritierbarkeit und abweichendes Verhalten nachgewiesen werden sowie eine Verbesserung in Sprach- und Gedächtnisubtests eines Screeningverfahrens [24]. Als Training wurde eine multidimensionale Stimulationstherapie eingesetzt, welche Aspekte der kognitiven Stimulation sowie verschiedene Aktivitäten (z.B. körperliche Übungen) im Gruppensetting kombinierte [23].

Hosseini, Kramer und Kesler [14] fassten die Befunde von fünf Studien zu Bildgebung und kognitivem Training bei MCI-Patienten zusammen. Insgesamt stellten sie eine Normalisierung zuvor verminderter Aktivierung in temporalen, präfrontalen und posterioren Hirnnetzwerken im Ruhezustand (DMNs) fest. Neben diesen wiederherstellenden Effekten kam es jedoch häufiger zu Kompensationsmechanismen, d.h. es wurde eine Aktivierung von zusätzlichen Netzwerken im Vergleich zu gesunden Personen nachgewiesen. Diese Veränderungen wurden bei Personen ohne Gedächtnisdefizite nach denselben Trainings nicht gefunden. Bei Personen ohne Gedächtnisdefizit schien das Training hingegen altersbedingte Gedächtnisveränderungen abzuschwächen, beispielsweise führten sie zu einer stärkeren hemisphärischen Lateralisierung, d.h. eine der beiden Hemisphären wurde während einer Aufgabe stärker aktiviert als die andere. Dadurch näherte sich die Verteilung der Hirnaktivität wieder der von jüngeren Probanden an, bei welchen im Vergleich mit älteren Personen eine verstärkte Lateralisierung während Gedächtnisaufgaben beobachtet werden konnte.

Abgesehen von neurobiologischen Veränderungen wurde insbesondere auch die Wirkung von kognitiven

Interventionen auf die globale kognitive Leistungsfähigkeit untersucht (meist erhoben durch Screeningverfahren). Bei AD konnte in einer Metaanalyse eine leichte Verbesserung der globalen Kognition, wie sie z.B. mit dem Mini-Mental-State Test [25] erfasst wird, durch kognitives Training nachgewiesen werden. Von 20 Studien, die den Mini-Mental-State Test verwendeten, stellten 13 eine signifikante Veränderung des Wertes nach dem Training fest. Die Dauer der Interventionen war allerdings sehr unterschiedlich und lag zwischen 4 Wochen und 24 Monaten. Zusätzlich wurden Verbesserungen in Aufgaben gefunden, die den Trainingsaufgaben ähnlich waren. Interventionen die häufiger als einmal pro Woche und über einen längeren Zeitraum durchgeführt wurden, führten zu stärkeren kognitiven Verbesserungen als kurze Interventionen einmal wöchentlich [26]. Der Umstand, dass nur in trainingsähnlichen Aufgaben Verbesserungen nachgewiesen werden, ist ein grundsätzliches Problem kognitiver Interventionen, häufig wird dabei von fehlender Generalisierbarkeit oder mangelndem Transfer gesprochen [27]. Wie bereits von Hosseini et al. [14] vorgeschlagen, vermuten auch andere Autoren eine grössere Generalisierbarkeit der Trainingserfolge durch den Einsatz multimodaler Trainingsaufgaben [28].

Bei gesunden älteren Personen wiesen computerbasierte Interventionen in einer Metaanalyse vergleichbare oder sogar grössere Effektstärken als nicht-computerbasierte kognitive Trainings auf. Computerbasierte Interventionen wurden hier in drei Gruppen unterteilt: traditionelle kognitive Trainings, in denen spezifische Aufgaben trainiert wurden (Effektstärke Cohens  $d$ : 0,06–6,32), neuropsychologische Software, die verschiedene kognitive Domänen beinhaltete (Effektstärke Cohens  $d$ : 0,19–7,14) und Videospiele (Effektstärke Cohens  $d$ : 0,09–1,70) [29]. Ein anderer wichtiger Aspekt des Trainingserfolges war der Durchführungsort, individuell zu Hause durchgeführte Trainings waren weniger erfolgreich als Gruppentrainings. Vermutlich wurden durch die Anwesenheit einer Gruppenleitung die Aufgaben gewissenhafter durchgeführt und die Motivation gesteigert. Die soziale Interaktion hatte möglicherweise ebenfalls einen Einfluss auf die Trainingserfolge. Weiterhin führten mehr als drei Trainingssitzungen pro Woche oder Sitzungen, die weniger als 30 Minuten dauerten, zu weniger starken Effekten als längere Trainings, die ein- oder zweimal in der Woche stattfanden [30]. Derartige Aussagen sollten aber vorsichtig interpretiert werden, da sich die Interventionen in der Regel in vielerlei Hinsicht und nicht nur in ihrer Dauer und Häufigkeit unterschieden.

Computerbasierte kognitive Interventionen führten bei MCI-Patienten zu Verbesserungen in der globalen kognitiven Leistungsfähigkeit und den Bereichen Lernen und Gedächtnis, jedoch wurde kein Effekt auf exekutive Funktionen oder die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit gefunden. Dies könnte am mangelnden Training dieser kognitiven Domänen durch die gewählten Trainingsaufgaben liegen, die keinen Transfer auf diese Funktionen ermöglichten und diese auch nicht direkt trainierten [31].

Neben der Beeinflussung kognitiver Bereiche, sind Veränderungen im Verhalten sowie in der Funktionalität im täglichen Leben ein wichtiger Ansatzpunkt für kognitive Interventionen. Hier konnte zwar ein positiver Einfluss auf depressive Symptome und Lebensqualität gefunden werden, jedoch gab es keine Verbesserungen im Bereich der instrumentellen täglichen Aktivitäten. Instrumentelle tägliche Aktivitäten umfassen Tätigkeiten wie Haushalt, Finanzen, Körperhygiene, Benützung des öffentlichen Verkehrs und Ähnliches. Bei Personen mit AD konnten keine positiven Effekte auf tägliche Aktivitäten durch computerbasierte Interventionen gefunden werden [31], allerdings fanden sich stärkere Effekte im Bereich kognitiver Fähigkeiten für computerbasierte Interventionen verglichen mit traditionellen Ansätzen (z.B. kognitive Stimulation oder kognitives Training) sowie positive Effekte auf die Bereiche Angst und Depression [32].

Grundsätzlich stellt sich die Frage, ob eine zeitlich begrenzte Intervention zu langfristigen Verbesserungen führen kann. Bei gesunden älteren Personen konnten in der ACTIVE Studie ( $n_{\text{Gesamt}} = 2802$ ) noch 10 Jahre nach Ende der Studie signifikante Effekte nachgewiesen werden. Dabei trainierten die Probanden je nach Gruppe während sechs Wochen Strategien, logisches Denken oder Verarbeitungsgeschwindigkeit an 10 Terminen. Diese Studie zeigte ebenfalls, dass Booster-Sessions nach Ablauf des Trainings einen positiven Effekt auf die Aufrechterhaltung von Trainingserfolgen haben. Als Booster-Sessions wurden nach ein und drei Jahren erneut vier Trainingssitzungen des jeweiligen Trainings abgehalten [33].

Für die unterschiedlichen Patientengruppen sind nur wenig Daten zu Langzeiteffekten vorhanden. Bei MCI-Patienten konnte während des Zeitraums der Follow-up-Messungen weiterhin positive Effekte für Gedächtnisaufgaben und subjektive Einschätzungen von Lebensqualität, Gedächtnisproblemen und Depressivität nachgewiesen werden. Die Follow-up Messungen erfolgten dabei in einem Zeitraum von zwei bis sechs Monaten nach Ende der Interventionen. Dabei wiesen Studien mit längeren Sitzungen oder insgesamt mehr

Trainingszeit kleinere Effektstärken auf [34]. Bei AD kann aufgrund der Daten ebenfalls von einem langfristig anhaltenden Effekt von Interventionen ausgegangen werden [35]. Dennoch war es selbst bei einer täglichen Intervention über zwei Jahre nach einem Jahr nicht mehr möglich, eine Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit aufzuhalten. Im Vergleich mit einer Kontrollgruppe wurde jedoch im ersten Jahr eine Steigerung der Leistungsfähigkeit verzeichnet, wohingegen in der Kontrollgruppe eine konstante Verschlechterung auftrat [36]. Mehrere Autoren stellten fest, dass die Interventionen innerhalb der Studien sehr heterogen aufgebaut waren und es daher schwierig ist, eine Empfehlung für eine bestimmte Art von Intervention auszusprechen [26, 27, 34, 35].

Obwohl es viele Studien mit signifikanten Resultaten zum Thema kognitive Interventionen bei AD oder MCI gibt, sind die Effektstärken häufig nur gering bis moderat. Übersichtsarbeiten berichten bei Studien mit MCI-Patienten in der Interventionsgruppe eine Effektstärke von 0.41 (Cohens  $d$ ) für die globale Kognition, welche aus den Testwerten verschiedener kognitiver Funktionen berechnet wurde [34]. Dabei führten multimodale Trainings, z.B. computerbasiert, zu grösseren Effekten als reine Strategietrainings (Effektstärke (Hedges  $g$ ) kognitive Aufgaben in multi- oder unimodalen Trainings: 0,10–1,21; Strategietraining: 0,88–1,18) [28]. Durch die Gabe von Acetylcholinesterase Hemmern konnte kein positiver Effekt für Gedächtnisaufgaben bei MCI nachgewiesen werden [37]. Bei AD wurden in Übersichtsarbeiten Effektstärken von 0,47 (weighted mean effect size) [35], respektive 0,41 standardised mean difference [15] berichtet. Hochdosierte Acetylcholinesterase Hemmer zeigten in dieser Gruppe eine Effektstärke von 0,2–0,47 (Cohens  $d$ ) [38]. Ein grosses Problem bei der Bewertung der Effektivität einer Intervention ist zudem die Wahl der Kontrollgruppe. Martin et al. [39] beschrieben in einer Übersichtsarbeit zu kognitiven Interventionen bei gesunden älteren Personen und MCI-Patienten, dass zwar Verbesserungen nach Interventionen vorhanden sind, diese jedoch nicht grösser als in einer aktiven Kontrollgruppe sind. Die aktive Kontrollgruppe führte meist Gruppendiskussionen oder körperliche Übungen durch oder erhielt Medikamente. Die Verbesserungen waren somit nicht spezifisch für die jeweilige kognitive Intervention, sondern konnten durch beliebige Aktivitäten erreicht werden. Eine andere Metaanalyse fand zwar für gesunde ältere Personen einen Unterschied zu aktiven Kontrollgruppen, nicht jedoch in Studien mit MCI-Patienten [27]. Die Rolle der Kontrollgruppe wurde auch in anderen Meta-

analysen untersucht. Dabei wurden Interventionen mit und ohne Computer für AD [26], computerbasierte Interventionen für MCI und AD [31] oder computerbasierte Interventionen für gesunde ältere Personen [40] eingeschlossen. Hier fanden sich jeweils signifikante Unterschiede zwischen der Experimental- und der aktiven Kontrollgruppe. Die Wahl der untersuchten kognitiven Fähigkeiten spielt vermutlich eine Rolle für die teilweise unterschiedlichen Resultate. So kann ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen z.B. für exekutiven Funktionen vorhanden sein, jedoch im episodischen Gedächtnis ausbleiben [41].

### **Transkranielle elektrische Stimulation bei kognitiven Interventionen**

Um grundsätzlich stärkere Effekte durch kognitive Interventionen zu erreichen, können Verfahren wie transkranielle elektrische Gleichstromstimulation (tDCS) eingesetzt werden. TDCS beeinflusst das Ruhemembranpotential von Neuronen, ohne direkt Aktionspotentiale auszulösen. Es moduliert die spontane Aktivierbarkeit von Neuronen und kann daher als neuromodulatorisches Verfahren betrachtet werden [42]. TDCS bietet ausserdem die Möglichkeit, einer Placebo-kontrollierten Studie, d.h. es gibt eine sham- und eine real-Bedingung. In der sham-Bedingung wird die Stimulation dabei nach wenigen Sekunden wieder abgeschaltet, so dass keine physiologischen Effekte zu erwarten sind. Diverse Studien haben untersucht, wie sich tDCS auf das Gedächtnis auswirkt. Durch den Einsatz von tDCS während einer Wortgenerierungsaufgabe, konnte die Leistung von MCI-Patienten wieder auf das Niveau von gesunden Kontrollpersonen gehoben werden [43]. Bei Patienten mit AD führte tDCS zu einer Verbesserung in einer Wortwiedererkennungsaufgabe [44]. Eine Stimulation an fünf aufeinanderfolgenden Tagen führte zu einer Verbesserung in einer visuellen Wiedererkennungsaufgabe, nicht jedoch in globaler Kognition (d.h. im Mini-Mental-State Test). Der Effekt in der Wiedererkennungsaufgabe war ebenfalls in einer Follow up-Messung nach vier Wochen sichtbar [45]. Insgesamt haben nur wenige Studien die Kombination von Gedächtnisaufgaben und tDCS bei Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen untersucht. Zum Einsatz von tDCS innerhalb eines Gedächtnistrainings gibt es insgesamt noch weniger Daten. Eine Studie untersuchte die Kombination von tDCS und einem zweiwöchigen Face-Name-Assoziierungstrainings bei AD. Das Training zeigte lediglich einen Effekt auf gelernte Assoziationen, jedoch nicht auf ungelernete Paare oder andere Aufgaben. Verglichen mit der sham-Bedingung führte der Einsatz von tDCS

jedoch zu keiner zusätzlichen Verbesserung der Leistung [46]. Da dieses Training sehr spezifisch war und nur eine Aufgabe trainiert wurde, lassen sich daraus keine generellen Aussagen zur Wirksamkeit von tDCS in Verknüpfung mit einer kognitiven Intervention bei AD ableiten. Bei gesunden älteren Personen konnte tDCS während eines zweiwöchigen computerbasierten kognitiven Trainings die Genauigkeit in einer verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe erhöhen und die Reaktionszeit im Vergleich zur sham-Bedingung verkürzen. Die Genauigkeit war auch in einer Follow up-Messung nach vier Wochen noch verbessert. Es zeigten sich jedoch keine Verbesserungen in anderen Aufgaben [47]. In einem Arbeitsgedächtnistraining bei jungen gesunden Erwachsenen über zwei Wochen konnte tDCS die Verbesserung in den Trainingsaufgaben im Vergleich zur sham-Bedingung erhöhen. Zusätzlich wurden mit tDCS bessere Resultate in trainingsähnlichen Aufgaben gefunden, verglichen mit der Kontrollgruppe ohne Training. Auch mit tDCS war es nicht möglich, eine Verbesserung bei Aufgaben ohne Bezug zu den Trainingsaufgaben zu erreichen [48].

Ein weiteres Verfahren der nicht-invasiven Hirnstimulation stellt die transkranielle Wechselstromstimulation (tACS) dar. Bei tACS werden intrinsische Oszillationen des Gehirns durch die äussere Applikation einer bestimmten Stimulationsfrequenz beeinflusst [49], d.h. die Frequenz des Gehirns sollte sich durch tACS an die Stimulationsfrequenz anpassen. Die applizierte Stimulationsfrequenz wird anhand der untersuchten kognitiven Prozesse ausgewählt und entspricht meist den natürlich vorkommenden Oszillationen des Gehirns. Beispielsweise wird häufig eine Kombination aus Stimulation der Theta-Frequenz und Gedächtnisaufgaben eingesetzt. Im Vergleich zu tDCS gibt es noch kaum Studien, die den Einsatz von tACS während einer Gedächtnisaufgabe bei gesunden älteren Personen oder Personen mit kognitiven Störungen untersucht haben. Bisherige Studien bei jungen gesunden Probanden und erste Ergebnisse bei gesunden älteren Personen wiesen positive Effekte auf Gedächtnisaufgaben nach [50].

### **Diskussion**

Trotz der geringen bis mittleren Effektstärken in Studien werden kognitive Interventionen heute von vielen Institutionen eingesetzt oder empfohlen. Der zusätzliche Einsatz von Technologien wie tDCS oder auch tACS scheint Potential zu haben, es liegen jedoch insgesamt und vor allem im Bereich kognitiver Störungen noch zu wenig Daten vor.

Verschiedene Studien haben durch eine kognitive Intervention funktionelle Veränderungen im Gehirn nachgewiesen. Scheinbar sind plastische Veränderungen im Gehirn auch noch bei einer fortgeschrittenen neurodegenerativen Erkrankung möglich, so dass der Einsatz von kognitiven Interventionen auch hier sinnvoll erscheint. Ein vielfach benanntes Problem, ist jedoch der fehlende Transfer, z.B. auf alltägliche Tätigkeiten. Grundsätzlich ist jedoch nicht klar definiert was mit Transfer oder Generalisierbarkeit gemeint ist. Zum einem wird als Generalisierung angesehen, wenn sich die Leistung in Aufgaben aus untrainierten Bereichen nach einer Intervention verbessert. Dies basiert auf der Annahme, dass durch das Training eine grundlegende Fähigkeit wie beispielsweise Verarbeitungsgeschwindigkeit verbessert worden ist, was sich auch in anderen Aufgaben durch eine Verbesserung der Leistung zeigen müsste. Dass dies häufig nicht erreicht wurde, könnte an der Wahl der Intervention liegen. Viele Interventionen bezogen sich z.B. auf das Arbeitsgedächtnis, da dies bei unterschiedlichen kognitiven Aufgaben eine Rolle spielt. Trotzdem konnten wenig Transfereffekte gezeigt werden, so dass die Stärkung zusätzlicher Fähigkeiten neben dem Arbeitsgedächtnis sinnvoll erscheint. Zudem spielt vermutlich auch die Motivation der Teilnehmer und somit die Anstrengung während des Trainings eine Rolle, welche den Erfolg der Intervention beeinflusst [51]. Eine Studie, die die Beziehung zwischen Motivation und Trainingserfolg in einem Strategietraining mit MCI-Patienten untersuchte, wies einen positiven Zusammenhang zwischen dem Resultat in einer episodischen Gedächtnisaufgabe nach dem Training und der Motivation während des Trainings nach [52]. Gerade bei nur einem oder wenigen Aufgabentypen, die über mehrere Wochen hinweg permanent wiederholt werden (wie es in einem Arbeitsgedächtnistraining meistens der Fall ist), nimmt die Motivation vermutlich ab.

Ein anderer Hinweis auf Transfer kann die Verbesserung in subjektiven Einschätzungen wie Stimmung oder Lebensqualität sein. Für den Teilnehmer einer kognitiven Intervention sind vermutlich insbesondere diese subjektiven Empfindungen zentral, wie beispielsweise die Reduktion depressiver Symptomatik. Hier stellt sich das Problem, unspezifische Effekte (wie soziale Interaktion oder das Gefühl, etwas zu tun) zu kontrollieren. Aktive Kontrollgruppen stellen eine Möglichkeit dar, spezifische von unspezifischen Trainingseffekten abzugrenzen. Dabei ist fraglich, ob bei einer aktiven Kontrollgruppe tatsächlich keine Effekte ausgelöst werden. Es könnte beispielsweise sein, dass ältere Personen einen wenig abwechslungsreichen All-

tag haben. In dem Fall wäre die Studienteilnahme mit regelmässigen Terminen und neuen sozialen Kontakten schon eine relativ grosse Veränderung, die bereits als kognitive Aktivierung gesehen werden muss. Andererseits nehmen vermutlich eher überdurchschnittlich aktive und interessierte Personen an einer Studie teil, so dass dieser Effekt abgeschwächt wird.

Mittlerweile gibt es einen grossen Markt für Gedächtnistrainings, insbesondere auch für Anwendungen an Computern. Obwohl die Wirksamkeit dieser Trainings noch nicht eindeutig erwiesen wurde, ist kognitive Aktivität ein protektiver Faktor gegen den geistigen Abbau. Es wurde nachgewiesen, dass Personen mit weniger Ausbildungsjahren und geringerem beruflichem Erfolg ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Demenz aufwiesen, als Personen mit einer längeren Ausbildung oder mehr beruflichem Erfolg. Neben diesen Langzeitfaktoren wiesen auch Personen mit einer aktiven Freizeitgestaltung im Alter sowie häufigen sozialen Kontakten ein geringeres Risiko auf, an Demenz zu erkranken [53]. Da viele Forschungsgruppen ihre eigenen Interventionsprogramme zusammenstellen und sich Studien meist auch hinsichtlich Häufigkeit und Dauer der Sitzungen unterscheiden, ist bisher keine Aussage in Bezug auf die Zusammenstellung und Durchführung der optimalen kognitiven Intervention für die jeweilige Zielgruppe möglich. Motivation scheint ein häufig vernachlässigter Aspekt zu sein, vor allem wenn eine Intervention nach der Einführungsphase längerfristig selbstständig zu Hause durchgeführt werden soll. Hier scheinen computerbasierte Aufgaben, die ähnlich wie Spiele gestaltet werden können, ein grosses Potential zu haben.

Bereits heute sind benutzerfreundliche Geräte zur transkraniellen elektrische Stimulation erhältlich, die ohne grössere Sicherheitsbedenken von Patienten zu Hause verwendet werden können. Sollte sich also eine effektive Kombination von tDCS oder tACS mit einer kognitiven Intervention nachweisen lassen, könnten Heimanwendungen entwickelt werden oder bestehende Programme in Institutionen ergänzt werden. Um diese Fragestellung weiter zu untersuchen, wird momentan eine Studie zur Kombination eines kognitiven Trainings mit nicht-invasiver transkranieller Stimulation an der Universitätsklinik für Alterspsychiatrie und Psychotherapie in Bern durchgeführt.

#### Funding / potential competing interests

No financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

#### Literatur

Sie finden die vollständige Literaturliste in der Online-Version des Artikels: 10.4414/sanp.2018.00576

Correspondence:  
Christine Krebs, MSc  
Universitätsklinik  
für Alterspsychiatrie  
und Psychotherapie  
Bolligenstrasse 111  
CH-3000 Bern 60  
christine.krebs[at]  
upd.unibe.ch