

Individuell modifizierbare Risikofaktoren zur positiven Beeinflussung des kognitiven Alterns: ein systematischer Review und eine Metaanalyse

P. Lehert, P. Villaseca^{}, E. Hogervorst[†], P. M. Maki[‡] und V. W. Henderson^{**}*

Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät, Université de Louvain (UCL Mons), Mons, Belgien und Abteilung für Psychiatrie, Medizinische Fakultät, The University of Melbourne, Australien; ^{*}Abteilung für Endokrinologie, Medizinische Fakultät, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; [†]Angewandte Neurowissenschaften, Schule für Sport, Bewegung und Gesundheitswissenschaften, Loughborough University, Loughborough, Leicestershire, UK; [‡]Abteilung für Psychiatrie und Psychologie, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, USA; ^{**}Abteilung für Gesundheitsforschung und -politik (Epidemiologie) und Neurologie und Neurowissenschaften, Stanford University, Stanford, Californien, USA

Schlüsselwörter: Kognition, Kognitive Aktivität, Kognitives Altern, Dehydroepiandrosterone, Folate, Ginkgo Biloba, Menopausale Hormontherapie, Isoflavone, Mediterrane Diät, Gedächtnis, Metaanalyse, Omega-3-Fettsäuren, körperliche Betätigung, Soziales Engagement, Systematischer Review, Tai Chi, Vitamin B12, Vitamin D

Korrespondenz: Professor V. W. Henderson, Stanford University, 259 Campus Drive, MC 5405, Stanford, CA 94305-5405, USA; E-mail: vhenderson@stanford.edu

Dieser Beitrag wurde veröffentlicht in der Oktoberausgabe 2015 der Zeitschrift *Climacteric*: *Climacteric* 2015;18:678–89

© 2015 International Menopause Society

ZUSAMMENFASSUNG

Man geht davon aus, dass eine Reihe von Gesundheits- und Lebensstilfaktoren zur Abnahme kognitiver Fähigkeiten im Alter beiträgt, aber nicht von jedem Patienten auf einfache Weise beeinflusst werden kann. Wir haben 12 individuell modifizierbare Maßnahmen identifiziert, die während des mittleren oder höheren Erwachsenenalters durchgeführt werden können, um das kognitive Altern positiv zu beeinflussen. Für zehn davon nutzten wir die PubMed Datenbank für einen systematischen Review von randomisierten, kontrollierten Langzeit-Studien (mindestens 6 Monate) bei im mittleren oder höheren Alter befindlichen Erwachsenen ohne Demenz oder leichte kognitive Störung. Bei diesen fanden objektive Messungen der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit statt. Auf Basis der Netzwerk-Metaanalyse haben wir eine quantitative Darstellung für globale Kognition (primärer Endpunkt) und episodisches Gedächtnis (sekundärer Endpunkt) gewählt. Von 1038 Publikationen, die unseren Suchkriterien entsprachen, konnten wir 24 geeignete Studien in die Netzwerk-Metaanalyse einbeziehen. Die Ergebnisse ließen vermuten, dass die durch Olivenöl ergänzte mediterrane Diät und die Durchführung von Tai Chi-Übungen die globale Kognition verbesserten. Die mediterrane Diät mit dem Zusatz von Olivenöl und Soja-Isoflavonen könnte hingegen das Erinnerungsvermögen verbessern. Die Effektgrößen waren gering (standardisierte mittlere Differenz 0.11–0.22). Gedächtnistraining könnte ebenfalls die Gedächtnisleistung verbessern. Die meisten individuell beeinflussbaren Risikofaktoren sind bisher nicht adäquat untersucht worden. Wir schlussfolgern, dass einige Maßnahmen, die selbstinitiiert von gesunden Patienten mittleren oder höheren Alters durchgeführt werden können, das kognitive Altern möglicherweise positiv beeinflussen.

EINLEITUNG

Jeder von uns ist verantwortlich für die eigene Gesundheit und viele Aspekte des gesunden Alterns können direkt von uns beeinflusst werden. Aus gutem Grund werden wir dazu angehalten, das Rauchen aufzugeben, regelmäßig Sport zu treiben und Sonnenschutz zu verwenden. Diese Bedenken bezüglich des Gedächtnisses und der kognitiven Fähigkeiten sind im mittleren und höheren Erwachsenenalter zunehmend häufig. Um dem kognitiven Altern entgegenzuwirken, gibt es viele Ratschläge. Allerdings ist wenig gewiss, was der einzelne tun kann, um seine mentalen Fähigkeiten zu erhalten oder zu verbessern. Das Ziel dieses systematischen Reviews ist es, Erkenntnisse zu beurteilen bezüglich (a) verbreiteter, modifizierbarer Risikofaktoren für (b) kognitives Altern, die (c) größtenteils unter der Kontrolle des Einzelnen stehen und (d) im mittleren oder höheren Alter umgesetzt werden können.

Wir fokussieren uns nicht direkt auf Faktoren, die mit dem Demenzrisiko verbunden sind. Maßnahmen, die möglicherweise vor dem kognitiven Altern schützen, müssen nicht zwangsläufig identisch mit denen sein, die das Risiko von Alzheimer oder anderen demenziellen Erkrankungen reduzieren. Es gibt natürlich gemeinsame Risikofaktoren. Darüber hinaus würde erwartet, dass eine Maßnahme, die einen positiven Effekt auf kognitives Altern hat, gleichzeitig auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Demenz reduziert, entweder durch Vergrößerung der kognitiven Reserve, Verbesserung der Leistungskraft des Gehirns, oder durch beides¹. Kognitive Reserve wird verbessert durch die Zunahme der Kapazität, Effizienz oder die Redundanz von Gehirnarealen und neutralen Signalwegen, die genutzt werden, wenn eine kognitive Aufgabe durchgeführt wird². Ein Bildungsabschluss ist zum Beispiel mit verringerten Risiko für das Auftreten von Demenz verbunden³. Die Leistungskraft des Gehirns wird möglicherweise durch verbesserte Mikrozirkulation, reduzierten oxidativen Stress, vermehrte lymphatische Reinigung von toxischen Metaboliten und andere Mechanismen gesteigert.

Kognitives Altern, leichte kognitive Störung und Demenz

Kognitive Fähigkeiten verändern sich während der Lebensspanne und die Leistungsfähigkeit bezüglich vieler – aber nicht aller – kognitiver Fähigkeiten zeigt eine Abnahme während des mittleren und höheren Alters. Die schwerste Form des kognitiven Verfalls ist die Demenz, die auch als neurokognitive Schädigung bezeichnet wird. Die Demenz wird hervorgerufen durch spezifische Pathologien im Gehirn, wie zum Beispiel durch neuritische Plaques und neurofibrilläre Tangles der Alzheimer Krankheit oder durch zerebrale Infarktcharakteristika der Demenz, verursacht durch zerebrale Gefäßkrankheiten. In den meisten Fällen geht der Demenz die mildere Form des kognitiven Rückgangs (leichte kognitive Störung, mild cognitive impairment, MCI) voraus⁴, bei der die gesamte pathologische Belastung weniger schwerwiegend ist als bei der Demenz.

Kognitives Altern repräsentiert einen Rückgang bei gleichzeitigem Fehlen von spezifischen demenziellen Pathologien. Die zugrundeliegenden physiologischen Prozesse sind schlecht beschrieben. Es wird aber davon ausgegangen, dass diese bei der Demenz nicht eintreten. Dennoch können kognitives Altern und MCI nicht immer leicht unterschieden werden und in der zehnten Lebensdekade ist ein gewisses Ausmaß von demenziellen Pathologien nahezu universell.

Mittleres Alter und die Zeit danach

Unsere Analysen fokussieren sich auf die Maßnahmen, die während des mittleren oder höheren Alters durchgeführt werden können, zu einer Zeit, zu der kognitive Belange zunehmen und voraussichtlich bevor Pathologien auftreten, die MCI oder Demenz anzeigen. Wir schließen Männer und Frauen ein – abgesehen von hormonellen Einflüssen – weil viele modifizierbare Risikofaktoren beide Geschlechter betreffen und viele klinische Studien ihre Ergebnisse immer noch nicht getrennt für Männer und Frauen vortragen.

Für Frauen beginnt das mittlere Alter begrifflich gedacht mit dem Übergang in die Menopause, da sich die reproduktive Phase im Leben der Frau dem Ende zuneigt. Die natürliche Menopause, definiert als der Zeitpunkt 12 Monate nach der Amenorrhoe⁵, tritt in einem medianen Alter von 51 Jahren auf. Menstruelle Zyklusunregelmäßigkeiten, die charakteristisch für den Übergang in die Menopause sind, treten durchschnittlich ungefähr 4 Jahre vorher auf. Für Männer, bei denen die Abnahme von gonadalem Testosteron schrittweise während des Erwachsenseins abläuft⁶, wird man den Beginn des mittleren Alters willkürlich auf etwa 50 Jahre festsetzen. Für Männer und Frauen endet das mittlere Alter mit 65 Jahren, da dies die traditionelle Grenze für den Beginn des höheren Alters ist.

Individuell modifizierbare Risikofaktoren

In ihrem umfassenden Bericht über die Prävention der Alzheimer Krankheit, MCI und des kognitiven Rückgangs untersuchen Williams et al.⁷ eine große Menge von Expositionen und Maßnahmen. Eine Anzahl von Faktoren, die sie in ihrer Analyse identifizieren, stehen im Interesse des öffentlichen Gesundheitswesens, bieten aber keine vielversprechenden Optionen für gefährdete Personen während des mittleren oder höheren Alters.

Dieses Dilemma trifft besonders für Krankheiten zu. Wichtige Krankheiten, die von Williams et al. berücksichtigt werden, wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Hyperlipidämie und Depression, fordern eine Behandlung unabhängig davon, ob die Krankheit einen Einfluss auf kognitives Altern hat oder nicht. Für die meisten rezeptpflichtigen Medikamente sind die Möglichkeiten der einzelnen Patienten ähnlich begrenzt. Nebenwirkungsprofile und persönliche Präferenzen können helfen, eine Auswahl zu treffen. Aber die Entscheidung, ob man überhaupt behandeln soll oder nicht, steht nicht zur Disposition. Zigarettenrauchen kann ähnlich überprüft werden. Dieser Lebensstilfaktor ist eng assoziiert mit kardiovaskulärer Erkrankung, Schlaganfall, Bronchialkarzinom und dem Gesamtüberleben. Die Ermahnungen durch das öffentliche Gesundheitswesen, das Rauchen aufzugeben, werden weitgehend unbeeinflusst sein von kognitiven Abwägungen. Der einzelne Raucher wird bereits wissen, dass er aufhören sollte.

Williams et al.**Error! Bookmark not defined.** diskutieren auch soziale Faktoren, die mit kognitiver Gesundheit zusammenhängen. Einige können jedoch nicht übertragen werden auf Personen im mittleren oder höheren Erwachsenenalter. Die meisten kritischen Entscheidungen bezüglich Bildung oder Berufstätigkeit werden lange vor dem mittleren Alter getroffen. Der Familienstand kann jeder Zeit geändert werden, aber es würde schwer fallen, ihn auf Basis kognitiver Belange zu modifizieren.

Der im mittleren oder höheren Alter befindliche Erwachsene hat trotzdem direkten Einfluss auf viele Lifestyle-Gewohnheiten und Ernährungsfaktoren. Darüber hinaus ist menopausale Hormontherapie (MHT) eine zu berücksichtigende Ausnahme von der nicht frei verfügbaren Natur der verschreibungspflichtigen Medikamente. Für die häufigste Indikation – die Behandlung von moderaten oder schweren vasomotorischen Symptomen – wird der Gebrauch oft als frei verfügbar angesehen. Es gibt alternative Formen pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Therapien⁸, die oft der MHT gegenüber bevorzugt empfohlen werden. Die informierte Einwilligung der Frau ist der zunehmend der kritische Faktor, ob die MHT verschrieben wird oder nicht.

Selektion der Risikofaktoren

Auf diesen Überlegungen basierend haben wir 12 individuell modifizierbare Risikofaktoren ausgewählt. Für 10 davon haben wir einen systematischen Review und eine quantitative Darstellung gewählt. Für 2 weitere haben wir uns auf eine vor kurzem veröffentlichte Metaanalyse verlassen (Tabelle 1). Jede ausgewählte Maßnahme kann während des mittleren oder höheren Alters umgesetzt werden. Für jede war die Schlüsselfrage: „Welche kognitiven Effekte hat die Maßnahme?“. Da randomisierte, kontrollierte Studien den stärksten Beweis für eine Kausalität liefern, basierten unser systematischer Review und die Darstellung auf den Untersuchungsergebnissen der klinischen Studien. Wir nutzten andere Nachweise einschließlich Längsschnittstudien und frühere systematische Reviews, um die Inhalte zu stützen und die Ergebnisse zu diskutieren.

METHODEN

Untersuchungsansatz

Unser Untersuchungsansatz wird unten beschrieben und in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 1 Persönlich modifizierbare Interventionen während des mittleren und höheren Alters mit dem Potenzial, das kognitive Altern positiv zu beeinflussen

<i>Faktor</i>	<i>Klassifizierung</i>
Vitamin B-Nahrungsergänzung*	Nahrungsergänzung
Dehydroepiandrosteron	Nahrungsergänzung oder verschreibungspflichtiges Medikament [†]
<i>Ginkgo biloba</i> -Extrakt	Nahrungsergänzung
Mediterrane Diät	Diätfaktor
Menopausale Hormontherapie [‡]	Verschreibungspflichtiges Medikament
Achtsamkeit	Lebensstil
Omega-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren	Diätfaktor oder Nahrungsergänzung
Gesellschaftliches Engagement	Lebensstil
Soja-Isoflavone**	Diätfaktor oder Nahrungsergänzung
Vitamin D-Nahrungsergänzung ^{††}	Nahrungsergänzung
Kognitive Aktivität und kognitives Training	Lebensstil
Körperliche Aktivität (aerobe Übungen)	Lebensstil

* , Folsäure, Vitamin B12 und/oder Vitamin B6, nicht Teil der allgemein ausgelegten Nahrungs- oder Vitaminergänzung; [†] , Nahrungsergänzung in den USA, kontrollierte Substanzen in den meisten anderen Ländern; [‡] , orale, transdermale oder parenterale, ausgeschlossen topische (vaginale) Rezeptur; **, Soja-Nahrungsprodukte oder Soja-Isoflavon Nahrungsergänzung; ^{††} , nicht Teil der allgemein ausgelegten Nahrungs- oder Vitaminergänzung

Durchführung

Die systematische Suche basierte auf randomisierten, kontrollierten Studien, die eine einzelne aktive Maßnahme und einen Placebo oder vermuteten inaktiven Komparator einbezogen. Wenn eine Verblindung möglich war, z. B. wenn die Maßnahme in der Verschreibung eines Medikaments oder in einer Nahrungsergänzung bestanden hat, haben wir uns darum bemüht, dass sowohl Teilnehmer als auch Auswertende verblindet wurden. Wenn die Verblindung der Teilnehmer nicht möglich war, z. B. bei der Durchführung von Tai Chi oder bei einer mediterranen Diät, haben wir eine verblindete Ergebnisauswertung gefordert. Um den Publikationsbias zu reduzieren⁹, haben wir evaluierbare Ergebnisse von mindestens 50 Studienteilnehmern gefordert. Da wir uns für den langzeitigen und nachhaltigen kognitiven Benefit interessierten, haben wir einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten zwischen dem Interventionsbeginn und der Auswertung der Ergebnisse festgesetzt.

Tabelle 2 Ein- und Ausschlusskriterien für den systematischen Review

<i>Kategorie</i>	<i>Kriterien</i>
Studienpopulationen	Männer oder Frauen im mittleren oder höheren Alter; ausgewählt aus einer generell gesunden Grundbevölkerung; ohne Demenz oder leichte kognitive Störung
Stichprobengröße	Mindestens 50 Teilnehmer mit evaluierbaren Endpunkten
Interventionen	Vergleiche Text und Tabelle 1
Dauer	6 Monate oder länger
Evaluierbare Endpunkte	Veränderungen in der Kognition, basierend auf objektiven, quantitativen neuropsychologischen Tests*
Primärer kognitiver Endpunkt	Globale Kognition: basierend auf allen vorhandenen neuropsychologischen Tests, einschließlich Tests des episodischen Gedächtnisses, der generellen Intelligenz und der Screening Cognition
Sekundärer kognitiver Endpunkt	Episodisches Gedächtnis: basierend auf Tests des verbalen und non-verbalen Lernens und der Erinnerung (sofortige und verspätete Erinnerung von Informationen, einschließlich des Wiedererkennens und der beiläufigen Erinnerungen)†

*, Ausgeschlossen Tests der “prämorbid” Intelligenz wie Tests des Vokabulars oder der Betonung orthographisch irregulärer Wörter, primär nicht-kognitive Aufgabenstellungen wie Finger-Tipp-Übungen; †, Beispiele sind der Benton Visual Retention Test, California Verbal Learning Test, Hopkins Verbal Learning Test und paarassoziiertes Lernen. Generelle Intelligenz umfasst Tests des Arbeitsgedächtnisses, ausübender Funktionen, des semantischen Gedächtnisses, der Wahrnehmungsgeschwindigkeit und des räumlichen Denkens. Beispiele für Screening Cognitive Tests (Screening Cognition) sind der Mini-Mental State Test und das Telephone Interview of Cognitive Status

Charakteristika der Teilnehmer

Die Teilnehmer der in Frage kommenden Studien waren im mittleren oder höheren Alter, ausgewählt aus einer grundsätzlich gesunden Population und ohne MCI, Demenz oder eine andere spezifische Erkrankung. Wir haben Risikobevölkerungen (z. B. erhöhte Serumkonzentrationen von Homocystein) ohne Endorganschäden (z. B. Schlaganfälle) eingeschlossen. Für Stichproben mit jüngeren Erwachsenen musste das mittlere Alter mindestens 50 Jahre betragen. Wir haben Studien über Männer, Frauen und beide Geschlechter einbezogen. Die meisten Studien beinhalteten Männer und Frauen; nur sehr wenige wählten eine geschlechtsspezifische kognitive Auswertung, die eine Betrachtung möglicher Interaktionen durch das Geschlecht erlaubt hätte. Was hormonelle Interventionen angeht, haben wir uns dafür interessiert, ob das Alter der Frau oder die Zeit bis zur Menopause die Effekte der

Intervention modifizieren könnte. Wenige Studien haben diese Daten bereitgestellt und es war uns nicht möglich, auf die zeitliche Frage systematisch einzugehen.

Suchstrategie und Datenabstraktion

Wir durchsuchten die PubMed Datenbank von Mai 2015, um geeignete Studien in jeder Sprache zu finden, so lange eine englische Zusammenfassung vorhanden war. Um weitere klinische Studien zu finden, haben wir Literaturlisten der erworbenen klinischen Studien und aktuellen Metaanalysen durchgesehen. Medical Subject Heading (MeSH) Suchbegriffe und Schlüsselwörter für die Suche sind im Anhang in Tabelle S1 zu finden, oder online unter <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/13697137.2015.1078106>.

Über präzisierte Ein- und Ausschlusskriterien haben wir Überschriften und Zusammenfassungen nach potenzieller Relevanz durchgesehen. Neuropsychologische Tests sind kategorisiert worden als Tests des Erinnerungsvermögens oder der generellen Intelligenz oder als Screening Cognitive Tests (Tabelle 2). Tests zur Prüfung der Erinnerung waren begrifflich so gefasst, dass sie die kognitiven Funktionen repräsentierten, die durch den Hippocampus und die angrenzenden medialen Temporallappenregionen vermittelt werden. Generelle Intelligenztests sollten Funktionen des neokortikalen Assotiationskortex repräsentieren. Screening Cognitive Tests waren recht kurze Instrumente, die sowohl Gedächtnis als auch generelle Intelligenz-Aspekte einbezogen. Daten der veröffentlichten Dokumente sind in Tabellen von einer Person zusammengefasst und von einer anderen verifiziert worden. Andere Studien sind qualitativ durchgesehen worden.

Datenzusammenführung

Wir haben uns fokussiert auf kontinuierliche Messungen der kognitiven Funktion. Kategorische Einstufungen, die auf vordefinierten Scores basieren, sind oft willkürlich, von unsicherer klinischer Relevanz und es misslingt, die gesamte Bandbreite von Informationen zu nutzen, die in einer kontinuierlichen Messung enthalten sind. Obwohl kategorische Messungen wie z. B. der Übergang in die MCI klinisch bedeutsam sind, schließen sie typischerweise häufig die Messung kognitiver und nicht-kognitiver Prozesse mit ein. Der Übergang impliziert auch spezifische pathologische Prozesse, so wie die, die mit der Alzheimer Erkrankung in Verbindung gebracht werden¹⁰. Wir interessierten uns für die Abnahme der Gedächtnisleistung unabhängig von nicht-kognitiven Veränderungen und ohne implizite Verbindungen mit abgeleiteten Pathologien. Unser primärer Endpunkt war globale Kognition, abgeleitet aus allen neuropsychologischen Testverfahren. Unser sekundärer Endpunkt war die Erinnerung,

basierend auf sowohl verbal vermittelten Tests des episodischen Gedächtnisses als auch auf Tests, die weniger zugänglich für verbale Verschlüsselung und Informationsrückgewinnungsstrategien sind. Wir verstehen, dass einige Maßnahmen einen recht isolierten, domänen-spezifischen Effekt haben müssten, oder dass einige Effekte positiv innerhalb eines kognitiven Bereichs und neutral oder negativ bezüglich des anderen sein müssten. Trotzdem waren wir besonders beunruhigt über dem reinen Nutzen oder Schaden einer Maßnahme bezüglich der gesamten kognitiven Funktion und bezüglich der gesamten Gedächtnisfähigkeiten.

Statistische Methoden

Wir haben eine Netzwerk-Metaanalyse durchgeführt, um die Effekte von individuell modifizierbaren Risikofaktoren auf das kognitive Ergebnis zu untersuchen. Dieses Vorgehen kombiniert Informationen vieler Studien, die zwei oder mehrere Maßnahmen für eine vorgegebene Krankheit vergleichen und liefert indirekte Vergleiche zwischen den Maßnahmen in unterschiedlichen Studien^{11,12}. Wir haben herausgefunden, dass neuropsychologische Tests die Erinnerung (sekundärer Endpunkt), generelle Intelligenz oder Screening Cognitive Test – Ergebnisse bereitstellen (siehe Tabelle 2 für Beispiele). Unser primärer Endpunkt (globale Kognition) benötigte Ergebnisse aller Tests. Innerhalb jeder Studie sind die Effektgrößenvarianzen adjustiert worden, um viele Vergleiche und Endpunkte zu berücksichtigen. Für jede aktive Kontrollintervention haben wir standardisierte mittlere Differenzen (Effektgrößen) und adjustierte standardisierte Fehler angesetzt. Effektgrößen von mindestens 0,2 aber weniger als 0,5 wurden üblicherweise als „gering“ beschrieben. Wir haben nominell signifikante (zweiseitiges $p < 0,05$) standardisierte mittlere Differenzen $\geq 0,1$ so eingeordnet, dass eine mögliche klinische Relevanz besteht. Diese Unterschiede wurden als sehr klein (0,1 bis $< 0,2$) oder klein (0,2 bis $< 0,5$) beschrieben. Unser initialer Ansatz basierte unter der Annahme, dass die Interventionen in anderen Populationen gesunder Personen des mittleren und höheren Alters vergleichbare Effekte auf kognitive Endpunkte haben, auf Fixed-Effects-Modellen. In der Sensitivitätsanalyse nutzten wir ein Random-Effects-Modell¹³. Statistische Analysen haben wir mit Hilfe des Statistikpakets R (Release 3.2.0) und der Metabibliothek Netmeta durchgeführt¹⁴.

ERGEBNISSE

Von den 1038 durch unsere Suchstrategie gefundenen Veröffentlichungen (siehe Tabelle S1, auch online unter <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/13697137.2015.1078106>) konnten 24 geeignete klinische Studien mit insgesamt 490 Behandlungsgruppen und drei Gruppen kognitiver Endpunkte (Erinnerung, generelle Intelligenz, Screening Cognition) in die Netzwerk-Metaanalyse einbezogen werden.

Ein Wolkenrichter der Behandlungseffekte versus standardisiertem Fehler der Behandlungseffekte zeigte eine ausgeglichene Verteilung als Beweis für das Fehlen eines Publikationsbias. Ergebnisse der festen Wirkungsmodelle für Erinnerung, generelle Intelligenz und Screening Cognition haben keine Heterogenität zwischen den Studien gezeigt (Cochran Q: $p = 0.21-0.91$, $I^2 = 0.0-8.4\%$, $\tau^2 < 0.001-0.0012$); die Ergebnisse waren ähnlich für die globale Kognition (Cochran Q: $p = 0.31$, $I^2 = 4\%$, $\tau^2 = 0.0004$). Ähnliche Ergebnisse für die Erinnerung, generelle Intelligenz und Screening Cognition rechtfertigten ein generelles Zusammenführen des Netzwerks (Korrelationskoeffizient nach Kendall = 0,91; gute interne Konsistenz (Cronbach $\alpha = 0,89$); 73% der Varianz werden erklärt durch den ersten Hauptbestandteil in einer Hauptkomponentenanalyse). Ergebnisse von zufälligen Effektmodellen waren virtuell identisch mit denen von festen Effektmodellen (siehe Tabelle S2 und S3, auch online unter <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/13697137.2015.1078106>). Einige Ergebnisse bezüglich der zwei mediterranen Diäten und zwei Achtsamkeitsübungen (Tai Chi und Yoga) unterschieden sich signifikant und werden getrennt voneinander beschrieben.

Die meisten Interventionen hatten keinen signifikanten Effekt auf irgendein kognitives Endergebnis (Ergebnisse für globale Kognition und Erinnerung werden in Abbildung 1 gezeigt). Zwei hatten signifikant positive Effekte auf globale Kognition, die gering (mediterrane Diät + Olivenöl: standardisierte mittlere Differenz 0,22, 95% KI 0,16-0,27) oder sehr gering waren (Tai Chi-Übungen: standardisierte mittlere Differenz 0,18, 95% KI 0,06-0,29). Zwei Maßnahmen hatten geringe (mediterrane Diät + Olivenöl: standardisierte mittlere Differenz 0,22, 95% KI 0,12-0,32) oder sehr geringe (Soja-Isoflavon-Präparate: standardisierte mittlere Differenz 0,11, 95% KI 0,04-0,17) positive Effekte auf die Erinnerung. Nominell signifikante Unterschiede bezüglich globaler Kognition unter unserem Grenzwert für potenzielle klinische Relevanz sind für MHT (negativ: standardisierte mittlere Differenz -0,03, 95% KI -0,05 bis -0,01), Soja-Isoflavone (positiv: standardisierte mittlere Differenz 0,04, 95% KI 0,002-0,08) und die mediterrane Diät + Nüsse (positiv: standardisierte mittlere Differenz 0,08, 95% KI 0,03-0,14) aufgefallen.

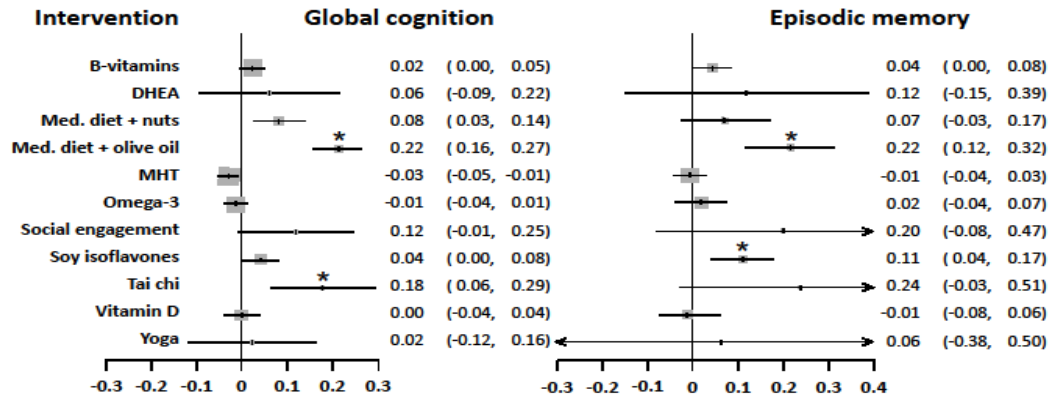


Abbildung 1 Ergebnisse der Netzwerk-Metaanalyse, Fixed-Effects-Modelle, gewichtete standardisierte Mittelwertdifferenzen und 95%-Konfidenzintervalle für die primären (globale Kognition) und sekundären Endpunkte (episodisches Gedächtnis), Sternchen (*) markiert Interventionen mit nominell signifikant geschätzten Effektgrößen $\geq 0,1$, DHEA, Dehydroepiandrosteron; Med. diet, Mediterrane Diät; MHT, menopausale Hormontherapie; Omega-3, Omega-3 Fettsäuren

DISKUSSION

B-Vitamine

Es gibt einen faszinierenden Zusammenhang zwischen Homocysteinen, B-Vitaminen und kognitivem Rückgang. Homocystein ist eine Schwefel enthaltende Aminosäure, die aus Methionin gewonnen wird. Zirkulierende Spiegel nehmen mit dem Alter zu und höhere Homocysteinspiegel sind wiederum assoziiert mit einigen wichtigen Krankheiten einschließlich koronarer Herzkrankheit und Alzheimer Krankheit. Vitamin B12 (Kobalamin), Folsäure (Vitamin B9) und Vitamin B6 (Pyridoxin) sind Co-Faktoren bei der Konversion von Methionin zu Homocystein. Geringere Blutspiegel von Folsäure und Vitamin B12 sind mit der Alzheimer Erkrankung assoziiert¹⁵ und Nahrungsergänzung mit B-Vitaminen reduziert die Homocysteinspiegel¹⁶.

Trotz einiger vielversprechender Erkenntnisse – z. B. eine verminderte Gehirnatrophie bei mit Fولاتen und Vitamin B12 behandelten MCI Patienten¹⁷ – lagen die kognitiven Endpunkte in randomisierten Studien oft bei null, sowohl bei Demenzpatienten als auch bei Patienten mit normaler Gedächtnisfunktion¹⁸.

Vier klinische Studien mit einer durchgeführten Dauer von 2 bis 3 Jahren trafen auf unsere Suchkriterien zu¹⁹⁻²². Jede davon bezog nur Erwachsene im höheren Alter ein. Die Teilnehmer in drei der Studien sind auf der Basis der erhobenen Plasma-Homocysteinspiegel vorab eingruppiert worden. Die aktive Intervention bestand in der Gabe von Fولاتen (400–2000 µg; vier Studien) plus Vitamin B12 (400 bzw. 500 µg; drei Studien) und Vitamin B6 (10 bzw. 25 mg; zwei Studien). Die Gabe von B-Vitaminen konnte die Homocysteinspiegel effektiv mindern. Eine Studie berichtete von verbesserter Erinnerung und veränderten kognitiven Fähigkeiten unter Nahrungsergänzung mit Fولاتen^{Error! Bookmark not defined.}, die drei anderen konnten keinen kognitiven Effekt der Vitamin B-Gabe erkennen^{Error! Bookmark not defined.}⁻²². Unsere Metaanalyse konnte keinen Profit bezüglich globaler Kognition oder Erinnerung erkennen.

Dehydroepiandrosterone

Dehydroepiandrosterone (DHEA) ist ein schwaches von der Nebennierenrinde sezerniertes androgenes Steroid. Geringe Mengen werden auch im Gehirn produziert. Es ist ein Zwischenschritt in der Biosynthese der Androgene und Östrogene. DHEA und sein Sulfatester sind als Superhormon und Anti-Aging-Hormon gefeiert worden. Es ist das am meisten zirkulierende Steroid und die Serumspiegel bei Männern und Frauen nehmen im Alter dramatisch ab. Die Nachfrage bezüglich DHEA ist besonders in den USA sehr groß, da es dort als Diät-Nahrungsergänzungsmittel klassifiziert wird und nicht verschreibungspflichtig ist. In den meisten Ländern ist es verschreibungspflichtig, so auch im United Kingdom, wo es als Klasse C Droge klassifiziert wird.

Ein Cochrane Review kam zu dem Ergebnis, dass es keinen Hinweis dafür gibt, dass die Gabe von DHEA die kognitive Funktion von im mittleren oder höheren Erwachsenenalter befindlichen Personen ohne Demenz positiv beeinflusst²³. Eine klinische Studie traf auf unsere Suchkriterien zu. In dieser 12-monatigen US-Studie sind 225 Personen im mittleren oder höheren Alter randomisiert worden. Die Interventionsgruppe erhielt täglich 50 mg DHEA, die Kontrollgruppe einen Placebo²⁴. In Übereinstimmung mit den Autoren konnten wir keinen kognitiven Benefit erkennen.

Ginkgo Biloba

Ginkgo Biloba wird von Blättern des *Ginkgo biloba* Baumes extrahiert, der als lebendes Fossil ohne Beziehung zu anderen noch vorhandenen Baumspezies beschrieben wird. Das Extrakt wird als Nahrungsergänzungsmittel vermarktet, oft mit dem Anspruch, die Gedächtnisleistung zu steigern. Es ist sowohl bei Patienten mit MCI und Demenz als auch bei einfach kognitiv alternden Menschen getestet worden. Kleinere Studien haben herausgefunden, dass Ginkgo Biloba-Extrakte vielversprechend bezüglich der Stabilisierung oder des verlangsamten Rückgangs bei kognitiv eingeschränkten Patienten mit neuropsychiatrischen Symptome sind²⁵. Trotzdem konnten sehr große klinische Studien in den USA und Frankreich keinen Hinweis dafür finden, dass Ginkgo Biloba das Auftreten von Demenz über einen Zeitraum von 5 bis 6 Jahre reduziert^{26,27}.

Frühere Studien haben die Effekte von Ginkgo Biloba auf kognitives Altern beurteilt. In der Ginkgo Evaluation of Memory Study ist die Abnahme kognitiver Fähigkeiten als sekundärer Endpunkt festgesetzt worden. Die Studie bezog über 3000 selbständig lebende Erwachsene über 72 Jahre ein. Die Studienkohorte enthielt sowohl Patienten mit MCI als auch kognitiv gesunde Teilnehmer. Im Vergleich zum Placebo hat die Gabe von Ginkgo Biloba Extrakten über einen Zeitraum von 6 Jahren die Abnahme des Erinnerungsvermögens oder anderer kognitiver Funktionen nicht vermindert²⁸. Eine weitere klinische Studie hat unseren Anforderungen mit der Ausnahme entsprochen, dass die Daten nicht in der Form vorgelegen haben, als dass wir sie für eine quantitative Analyse hätten heranziehen können. Diese 42-monatige US-Studie von 118 kognitiv gesunden, über 84-jährigen Patienten konnte keine signifikanten Unterschiede im Rückgang des Erinnerungsvermögens zwischen der Ginkgo Biloba- und der Placebo-Gruppe finden²⁹.

Mediterrane Diät

Die mediterrane Diät stellt einen angenehmen Ansatz dar, das kognitive Altern zu verhindern. Es gibt keine spezifisch mediterrane Diät. Diese Diät reflektiert eher traditionelle Strukturen des Lebensmittelkonsums in Griechenland, Süditalien, Spanien und Portugal. Charakteristisch sind große Anteile Fisch und relativ wenig Fleisch; ungesättigte Fettsäuren wie das, was in Olivenöl enthalten ist; Hülsenfrüchte, Obst, Gemüse und Vollkorngetreide; moderate Mengen an Käse, Joghurt und anderen Diätprodukten; und moderate Mengen an Wein. Die beobachtende Forschung lässt vermuten, dass die Befolgung einer mediterranen Diät mit einem verminderten Risiko für das Entstehen der MCI und Alzheimer Erkrankung einhergeht³⁰. Nach

der Nurses' Health Study führte die mediterrane Diät im Langzeitversuch zu einer moderat verbesserten Kognition, nicht aber zu einer kognitiven Veränderung³¹.

Eine klinische Studie traf auf unsere Suchkriterien zu. Es handelte sich dabei um eine multizentrische Studie mit mehr als 1000 spanischen Teilnehmern im Alter zwischen 55 und 80 Jahren mit Diabetes oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren. Die Teilnehmer sind in zwei Untergruppen der mediterranen Diät (ergänzt mit nativem Olivenöl (mediterrane Diät + Olivenöl) oder Nüssen (mediterrane Diät + Nüsse)) und in eine Kontrollgruppe (fettarme Kontrolldiät) eingeteilt worden. Auf der Navarra Studienseite ist die kognitive Funktion 6,5 Jahre nach Randomisierung³² durch detailliertes Testen von Untergruppen untersucht worden³³. Auf der Barcelona Seite sind neuropsychologische Tests zu Beginn und 4 Jahre später durchgeführt worden³⁴. Eine erhebliche Anzahl der Teilnehmer ist bis zur Untersuchung verloren gegangen oder ausgeschlossen worden. Verglichen mit der fettreduzierten Diät schienen beide Formen der mediterranen Diät Aspekte der kognitiven Funktion zu verbessern. Unsere Metaanalyse lässt eine verbesserte globale Kognition und ein verbessertes Erinnerungsvermögen bei Einhaltung der mediterranen Diät + Olivenöl vermuten.

Menopausale Hormontherapie

Nach der Menopause führt der Mangel der Ovarialfollikel zu einer dauerhaften Reduktion der zirkulierenden Östrogen- und Progesteronspiegel, auch wenn geringe Mengen weiterhin durch das Gehirn produziert werden. Diese hormonellen Veränderungen können neurale Prozesse bezüglich Kognition und pathologischer Prozesse wie der Alzheimer Erkrankung beeinflussen. Kognitive Krankheiten sind während des mittleren Lebens häufig und der menopausale Übergang mag eine Zeit kognitiver Vulnerabilität repräsentieren³⁵. Es ist kontrovers diskutiert, ob MHT, eine systemische Östrogentherapie mit oder ohne Progesteron, kognitive Fähigkeiten positiv oder negativ beeinflusst³⁶. Eine damit zusammenhängende Debatte befasst sich mit den Auswirkungen der MHT auf die Alzheimer Krankheit. Klinische Studienergebnisse der Women's Health Initiative (WHI) lassen vermuten, dass das Demenzrisiko bei über 65-jährigen Frauen durch MHT steigt. Laut beobachtender Studien soll hingegen das Risiko bei jüngeren Frauen verringert werden³⁷⁻³⁹.

Wir konnten sechs geeignete Studien für den Review und die quantitative Analyse nutzen. Alle Frauen waren mindestens 60 Jahre alt. Die Zusammensetzung der MHT bestand in den meisten Studien aus 0,625 mg/d Östrogenen mit oder ohne Medroxyprogesteronacetat⁴⁰⁻⁴⁵. Andere Zusammensetzungen bestanden aus einer Kombination von niedrig dosiertem transdermalen (0,014 mg/d)⁴⁶ und oralem (1 mg/d) Östradiol und Norethindron⁴⁷. Die meisten Vergleiche mit

dem Placebo ergaben keinen Unterschied. In einzelnen Studien schien die Placebogruppe im Screening Cognitive Test **Error! Bookmark not defined.** und im verbalen Erinnerungstest **Error! Bookmark not defined.** besser abzuschneiden, wohingegen die mit MHT behandelte Gruppe im nicht-verbalen Erinnerungstest bessere Ergebnisse erzielte **Error! Bookmark not defined.** Unsere Metaanalyse aus den sechs Studien lässt keinen klinisch bedeutsamen Effekt der MHT verglichen mit dem Placebo im Hinblick auf globale Kognition oder Erinnerung erkennen. Es waren lediglich nominale Effekte bezüglich der globalen Kognition zu erkennen, bei der die Placebogruppe besser abschnitt (standardisierte mittlere Differenz $-0,03$).

Wenige klinische Studien über MHT haben jüngere postmenopausale Frauen einbezogen und keine davon entsprach unseren Suchkriterien. Kleine klinische Studien mit Frauen, bei denen die Menopause chirurgisch eingeleitet wurde, lassen einen positiven kognitiven Effekt der MHT erkennen, wenn diese zur Zeit der Oophorektomie begonnen wurde **Error! Bookmark not defined.** Eine große 4-monatige Studie hat keinen positiven kognitiven Benefit in der Behandlung mit konjugierten Östrogenen (0,625 mg/d) und Medroxyprogesteronacetat gesehen. Dabei sind Frauen im Alter zwischen 45 und 55 Jahren untersucht worden, bei denen die Menopause gerade erst eingetreten ist⁴⁸. Eine weitere Studie, die zu spät veröffentlicht worden ist, um in den Review aufgenommen zu werden, hat 693 jüngere postmenopausale Frauen im medianen Alter von 53 Jahren untersucht. Es sind drei Behandlungsgruppen gebildet worden, in denen die Frauen entweder 0,45 mg/d Östrogen und oral mikronisiertes Progesteron, 0,05 mg/d transdermales Östradiol und mikronisiertes Progesteron oder einen Placebo erhalten haben⁴⁹. Die Ergebnisse nach fast 3 Jahren unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Der Altersaspekt wird direkt in einer großen, gerade vollständig randomisierten Studie analysiert, die sowohl junge als auch alte postmenopausale Frauen untersucht. Sie erhalten orales Östradiol mit oder ohne mikronisiertem progesteronenthaltendem Vaginalgel oder Placebo⁵⁰; die Ergebnisse sind bislang nicht veröffentlicht.

Achtsamkeit

Achtsamkeit ist ein geistiger Zustand zur Beschreibung der Konzentration zum gegenwärtigen Zeitpunkt. Diese Momentaufnahme enthält oft sowohl körperliche Sinneseindrücke, z. B. die Propriozeption, wie das Atmen oder die Körperhaltung, als auch Stimuli der äußeren Umgebung. Achtsamkeit ist bewusst, nicht analytisch und nicht bewertend. Sie ist eine wichtige Komponente der Meditation und gedanklich-körperlicher Übungen wie Yoga, Tai Chi und Qigong. Als Interventionen in Studien werden Achtsamkeitsmessungen meist in

Zusammenhang mit psychologischer Belastung, Angst und Depressionen durchgeführt. Einige Forscher haben auch Einflüsse auf die Kognition untersucht. Eine aktuelle Metaanalyse über Tai Chi-Studien kam zu dem Ergebnis, dass Tai Chi ausübende kognitive Funktionen verbessert⁵¹.

Unsere systematische Suche konzentrierte sich auf Meditation, Yoga, Tai Chi und Qigong. Wir haben drei geeignete Studien gefunden. Eine 6-monatige Studie konnte in der Hatha Yoga Gruppe keine verbesserten kognitiven Effekte im Vergleich zur Warteliste-Kontrolle feststellen⁵². Im Gegensatz dazu führten Tai Chi-Übungen über einen Zeitraum von 6 Monaten (USA)⁵³ bzw. 40 Wochen (Shanghai, China)⁵⁴ zu verbesserten neuropsychologischen Messungen. Die shanghaier Forscher berichteten von einer signifikanten Zunahme des Gehirnvolumens in der Tai Chi-Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe ohne Intervention. Unsere Metaanalyse deutet darauf hin, dass Tai Chi-Übungen die globale Kognition verbessert.

Omega-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren

Das geringe Auftreten von kardiovaskulären Krankheiten bei den Inuit in Grönland steht im Zusammenhang mit deren großem Fischkonsum. Diese Beobachtung führte zu Studien bezüglich der Gesundheitseffekte von Omega-3 Fettsäuren. Es handelt sich dabei um n-3 langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren, bei denen sich das n-3 auf die letzte Karbon-Karbon-Doppelbindung bezieht, also drei Karbone vom Ende der Fettsäure-Hauptkette entfernt. Zwei davon, Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentaensäure (EPA), sind vor allem in fetthaltigem Fisch und seinen Ölen enthalten. Das Gehirn enthält große Mengen DHA, einer wichtigen Komponente der Nervenzellmembranen. Ein Cochrane Review hat keinen klaren Einfluss der Omega-3 Fettsäuren im Hinblick auf das Demenzrisiko und keinen Vorteil der Omega-3 Nahrungsergänzung bezüglich kognitiver Fähigkeiten bei gesunden Erwachsenen im höheren Alter gesehen⁵⁵.

Drei klinische Studien trafen auf unsere Suchkriterien zu. Zur aktiven Intervention gehörte die Nahrungsergänzung mit EPA-DHA bzw. Ethyl-Estern von n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren⁵⁶⁻⁵⁸. Die größte Studie, eine internationale Studie über Erwachsene im mittleren und höheren Alter mit leichtem Diabetes, abnormal niedrigen Glucosewerten oder gestörter Glucosetoleranz, untersuchte mehrere tausend Probanden während eines medianen Zeitraums von 6,2 Jahren. Keine der Studien konnte, verglichen mit dem Placebo, einen verbesserten kognitiven Effekt feststellen. Unsere Metaanalyse konnte einen fehlenden kognitiven Effekt bestätigen.

Gesellschaftliches Engagement

Es wird angenommen, dass gesellschaftliches Engagement das Risiko für kognitives Altern und das Auftreten von Demenz verringert. Der Begriff gesellschaftliches Engagement ist unterschiedlich festgesetzt worden – normalerweise über Selbsteinschätzung – bezüglich des Familienstandes, Anzahl von Personen in einem Haushalt, Größe des sozialen Netzwerks oder Teilhabe bei sozialen Aktivitäten. Beobachtende Untersuchungen über gesellschaftliches Engagement und Kognition sind uneinheitlich **Error! Bookmark not defined..**

Klinische Studien, die gesellschaftliches Engagement bemessen, wählen typischerweise Designs, die andere Aktivitäten mit einbeziehen. Eine Pilotstudie über ehrenamtliche Arbeit in Grundschulen eröffnete den Teilnehmern nicht nur neue soziale Netzwerke, sondern bot ihnen auch neue kognitive Herausforderungen und verbesserte körperliche Aktivität⁵⁹. Dieser multimodale Ansatz ist sicher vernünftig, macht es aber schwer, den Beitrag des gesellschaftlichen Engagements *per se* zu erkennen.

Eine Studie traf auf unsere Suchkriterien zu. Es handelt sich um eine 40-wöchige klinische Studie aus Shanghai, China, die eine Gruppe mit sozialen Interventionen einer anderen Gruppe ohne solche gegenüberstellte **Error! Bookmark not defined..** Die soziale Interaktion bestand in einer Teilnahme an einer „extrem lebhaften“ Diskussionsgruppe, die sich dreimal wöchentlich für eine Stunde mit einem Diskussionsleiter traf. Wir konnten keine signifikanten Effekte des gesellschaftlichen Engagements auf Kognition feststellen.

Soja-Isoflavone

Isoflavone sind pflanzliche diphenolische Stoffe mit struktureller Ähnlichkeit zu Östrogenen. Manchmal werden sie als selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren bezeichnet, da die biologischen Effekte im Gehirn und in anderen Geweben östrogen oder antiöstrogen sein können. Soja, die Hauptquelle der Isoflavone, ist ein Grundnahrungsmittel in einigen asiatischen Ländern. Soja-Isoflavone sind im Hinblick auf die Entstehung von Brustkrebs, Prostatakrebs, kardiovaskulären Erkrankungen, menopausalen vasomotorischen Symptomen, Osteoporose und anderen Erkrankungen untersucht worden. Beobachtende Studien in Ländern, in denen recht wenig Soja konsumiert wird, berichten von nicht vorhandenen Auswirkungen auf die Kognition. Einige Studien in Populationen mit höherem Konsum berichten von ungünstigen Effekten^{60,61}. Möglicherweise unterscheiden sich auch die Effekte unterschiedlicher Sojaprodukte **Error! Bookmark not defined..**

Vier klinische Studien, die gesunde postmenopausale Frauen einbezogen, trafen auf unsere Suchkriterien zu: zwei aus den US^{62,63}, zwei aus Hong Kong⁶⁴ und eine aus den Niederlanden⁶⁵. Es wurden zwischen 53 und 313 Personen über einen Zeitraum von 6 bis 30 Monaten untersucht. Die aktive Intervention bestand in der Nahrungsergänzung von 80–110 mg aus Soja gewonnenen Isoflavonen pro Tag. Die Nahrungsergänzung enthielt annähernde Mengen an Genistein, Daidzein und Glycitein, wie sie in Soja zu finden sind.

Zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich meistens keine Unterschiede. Eine Studie berichtete von verbesserter Sprachkompetenz in der Isoflavon-Gruppe **Error! Bookmark not defined.**, eine andere von schlechteren Ergebnissen bei der Testung des Arbeitsgedächtnisses und besserer Ausführung einer visuellen Erinnerungs-Aufgabe **Error! Bookmark not defined.**. Die größte Studie mit der längsten Untersuchungsperiode konnte keinen Behandlungseffekt bezüglich der durch zusammengefasste neuropsychologische Messung untersuchten globalen Kognition feststellen. Allerdings wurde ein verbessertes Abschneiden der Isoflavongruppe bei visuellen Aufgaben beobachtet **Error! Bookmark not defined.**. In dieser Studie unterschied sich der Vergleich der Behandlungsgruppen bezüglich zusammengefasster neuropsychologischer Messungen nicht zwischen Frauen unter bzw. über 60 Jahren. In sekundären Analysen gab es einen inversen Zusammenhang zwischen dem endogenen Kontakt mit Isoflavonen (gemessen durch den Isoflavon-Gehalt im Urin) und dem Abschneiden beim neuropsychologischen Test der generellen Intelligenz (nicht aber der Erinnerung)⁶⁶. Unsere Metaanalyse zeigte, dass die Nahrungsergänzung mit Isoflavonen die Erinnerung verbessert, auf globale Kognition allerdings keinen Einfluss hat.

Vitamin D

Vitamin D bezieht sich auf verschiedene fettlösliche Steroidderivate einschließlich Vitamin D3 (1,25-Dihydroxycholecalciferol bzw. 1,25-Dihydroxyvitamin D) und Vitamin D2 (Ergocalciferol). Wenige Nahrungsmittel enthalten Vitamin D und ein Vitamin D-Mangel ist in vielen Gegenden der Welt verbreitet⁶⁷. Diätetisches Vitamin D3 wird aus Fischöl und angereicherten Milchprodukten gewonnen. Die natürliche Hauptquelle wird durch Konversion von 7-Hydroxycholesterol zu Cholecalciferol in der Haut bei vorhandenem Sonnenlicht (Ultraviolett B) gebildet. Cholecalciferol wird in der Leber zu 25-Hydroxyvitamin D konvertiert, das wiederum in der Niere zu Vitamin D3, der biologisch aktiven Form, konvertiert wird. Zellspezifische Genregulation tritt durch Interaktion mit dem Vitamin D-Rezeptor auf, einem Derivat der Steroid/Thyroid-Hormonrezeptor-Überfamilie. Der Rezeptor ist im Gehirn und anderen Geweben weit verbreitet.

Die Serumspiegel des 25-Hydroxyvitamin D sind bei Alzheimer-Patienten geringer als bei gesunden Erwachsenen im höheren Alter⁶⁸. Geringere Serumspiegel sind mit verminderter kognitiver Funktion und zunehmendem Risiko für das Auftreten von Alzheimer verbunden⁶⁹. Der Bericht eines Institute of Medicine konnte allerdings nur unzureichende Hinweise für einen Nutzen des Vitamin D über die bekannte Funktion im Calciumstoffwechsel und bei der Knochengesundheit hinaus finden⁷⁰.

Eine klinische Studie traf auf unsere Suchkriterien zu⁷¹. Es handelte sich um eine sekundäre Analyse der WHI Studie über Calcium und Vitamin D (400 IU Vitamin D3 täglich) im Vergleich zum Placebo. Viele Teilnehmer waren gleichzeitig beteiligt in der Komponente der Erinnerungsstudie der WHI MHT Studie. Über eine mittlere Untersuchungszeit von über 7 Jahren unterschieden sich weder die durchschnittlichen Ergebnisse der Screening Cognitive Tests zwischen den Behandlungsgruppen noch die anderer neuropsychologischer Tests in zusätzlichen Subgruppenanalysen. **Error! Bookmark not defined.** Unsere Metaanalyse zeigte keine kognitiven Effekte des Vitamin D.

Geistige und körperliche Aktivität

Wir haben keine systematischen Reviews über geistige und körperliche Aktivität verwendet, da diese Maßnahmen der Lebensgewohnheiten umfassend publiziert worden sind und eine aktuelle Metaanalyse die Basis für eine Interpretation und Schlussfolgerungen bietet.

Geistige Aktivität und geistiges Training

Nutzungsabhängige neurale Plastizität bildet die Basis für Lernprozesse, für die Erinnerung und für den Erwerb von Fähigkeiten. Die Durchführung kognitiv stimulierender Aktivitäten hat das Potenzial, die sich im Alter verringern den kognitiven Fähigkeiten zu verbessern. Die Studie Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly (ACTIVE) unterstützt das Mantra „use it or lose it“. Diese groß angelegte randomisierte Studie über selbständig lebende Erwachsene im höheren Alter nutzte Interventionen mit dem Fokus auf dem Erinnerungsvermögen, Schlussfolgerungen und Verarbeitungsgeschwindigkeiten⁷². Der Vergleich wurde zu einer Gruppe ohne Interventionen gebildet. Das Training erfolgte in Gruppensitzungen über einen Zeitraum von ca. 5 Wochen, eine Untergruppe erhielt zusätzliche Einheiten. Nach zwei Jahren konnte jede aktive Intervention die kognitiven Fähigkeiten bezüglich des jeweils trainierten Zielbereichs verbessern, nicht jedoch bezüglich weiterer kognitiver Zielbereiche. **Error! Bookmark not defined.** Die Effekte in den Interventionsgruppen kausales Denken und Verarbeitungsgeschwindigkeit konnten selbst 10 Jahre später noch

nachgewiesen werden⁷³. Das Training hatte nach 2 Jahren keinen Einfluss auf die täglichen Funktionen, es zeigte sich aber nach 10 Jahren eine verminderte Abnahme der selbst eingeschätzten Funktionen in den kognitiven Trainingsgruppen verglichen mit den Kontrollgruppen **Error! Bookmark not defined. Error! Bookmark not defined.**

Ein aktueller systematischer Review fand 31 randomisierte Studien über kognitives Training oder geistige Stimulation, in denen Erwachsene des höheren Alters ohne bekannte kognitive Beeinträchtigungen untersucht worden sind⁷⁴. Verglichen mit der Kontrollgruppe verbesserte kognitives Training das Abschneiden bei verschiedenen Erinnerungstests (Gesichter-Namen-Erkennung, sofortiges Erkennen und paarweise assoziiertes Lernen, nicht aber verspätetes Erkennen). Verglichen mit aktiven Kontrollen verbesserte kognitives Training das Abschneiden bei Aufgabenstellungen, die das Erinnerungsvermögen (Wiedererkennen) und andere kognitive Fähigkeiten (Arbeitsgedächtnis, Bearbeitungsgeschwindigkeit und die gesamt kognitive Funktion) prüfen. Ähnliche Ergebnisse wurden in einer vorhergehenden Metaanalyse berichtet⁷⁵.

Aerobe körperliche Aktivität

Von aerobem Training wird vermutet, dass es die geistige Gesundheit indirekt durch Verbesserung der kardiovaskulären Situation und direkt durch Effekte der Gehirndurchblutung, Neurogenese, zunehmende Produktion von Wachstumsfaktoren und andere Mechanismen aufrechterhält. Eine Literaturquelle unterstützt die Annahme, dass aerobes Training die kognitive Funktion aufrechterhält und Gehirnpathologien in Tiermodellen zur Untersuchung der Alzheimer Krankheit vermindert. Die beobachtende Literatur erweitert diese Ergebnisse auf Menschen und zeigt einen inversen Zusammenhang zwischen regelmäßiger körperlicher Aktivität und kognitivem Rückgang, MCI und Alzheimer **Error! Bookmark not defined.**^{76,77}. Es wird berichtet, dass aerobes Training (Walking) verglichen mit Stretching-Übungen zu einer Größenzunahme des anterioren Hippocampus führt⁷⁸.

Eine Cochrane Collaboration wertete die kognitiven Effekte von aerobem Training aus 12 randomisierten Studien in einem Review aus⁷⁹. Die Teilnehmer waren 55 Jahre und älter. Keine Intervention überschritt den Zeitraum von 6 Monaten. Es gab drei 6-monatige Studien, zwei davon mit mindestens 50 Teilnehmern **Error! Bookmark not defined.**⁸⁰. Die erste Studie ordnete zufällig untrainierte gesunde Erwachsene des höheren Alters einer aeroben (Walking) oder einer anaeroben Trainingsgruppe (Muskelspannung und Dehnungen) zu, die sich dreimal wöchentlich in ihren Kursen trafen **Error! Bookmark not defined.** Ausführende Kontrollprozesse wurden in der Walking-Gruppe verbessert. Die zweite Studie war eine, in der drei Gruppen

gebildet wurden, einschließlich Walking (einmal wöchentlicher Unterricht plus Übungen zu Hause) und eine Warteliste-Kontrolle. Kognitive Funktionen bei Abschluss der Studie unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. In einer 40-wöchigen Studie, die nicht im Cochrane Review enthalten war, unterschieden sich die kognitiven Ergebnisse nicht zwischen Teilnehmern, die dreimal wöchentlich an einer Walking-Gruppe teilgenommen haben, und der Kontrollgruppe. Die Cochrane Metaanalyse berichtete, dass der Vergleich zwischen aerobem Training bzw. anderen aktiven Maßnahmen (acht Studien mit 506 Teilnehmern) oder überhaupt keinen Maßnahmen (sechs Studien, 296 Teilnehmer) keinen Anhalt für kognitiven Benefit bietet. Verbesserte kardiopulmonale Fitness war nicht mit kognitivem Fortschritt verbunden. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass aerobes Training, einschließlich der Maßnahmen, die die kardiovaskuläre Fitness verbessern, keinen kognitiven Benefit bei gesunden Erwachsenen im höheren Alter bietet.

Allgemeine Diskussion

Eine Vielzahl von Faktoren, die dem Einfluss des einzelnen unterliegen, können eventuell kognitives Altern vermindern und – mögen sie auch nicht im Fokus dieses Reviews stehen – gleichzeitig das Demenzrisiko durch Vergrößerung der kognitiven Reserve und Gesundheit des Gehirns reduzieren. Unglücklicherweise sind die wissenschaftlichen Nachweise auf vielen Gebieten noch nicht ausreichend. Das trifft nicht nur zu für medizinische und psychiatrische Krankheiten, die meisten verschriebenen Medikamente und Erfahrungen des frühen Lebens, sondern auch für individuell modifizierbare, in diesem Bericht berücksichtigte Faktoren. Nur vier Interventionen in unserer Metaanalyse enthielten Daten von drei oder mehr klinischen Studien (B-Vitamine, Omega-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren, MHT und Soja-Isoflavone). Große Konfidenzintervalle für einige Behandlungseffekte (Abbildung 1) reflektieren die geringe Anzahl von Studien und den recht kleinen Stichprobenumfang.

Die meisten in unserer Metaanalyse berücksichtigten Interventionen zeigten keinen klinisch bedeutsamen Effekt bezüglich globaler Kognition oder des Erinnerungsvermögens und keine Effekte, die man als groß oder wenigstens mittelgroß bezeichnen könnte. Die Wirksamkeit der mediterranen Diät auf Kognition ist nur durch eine Studie mit Daten aus zwei Untersuchungsstandorten belegt worden. Es ist schwer zu wissen, welche Komponenten dieser vielseitigen Ernährungsintervention zu dem beobachteten Effekt geführt haben. Da der Benefit in dieser Ernährungsstudie in der Gruppe mit Nahrungsergänzung durch Olivenöl am

offenkundigsten war, können die Ergebnisse nicht bezüglich anderer Varianten der mediterranen Diät verallgemeinert werden.

Von Tai Chi-Übungen wird ebenfalls vermutet, dass deren Durchführung das kognitive Altern positiv beeinflusst. Wir konnten nur zwei geeignete Studien finden. Wir klassifizierten Tai Chi als Achtsamkeitsübung. Aber diese fernöstliche Sportart bezieht ebenfalls das Lernen von Fähigkeiten und aerobes Training von geringer bis moderater Intensität mit ein und wird in sozialen Gruppensettings unterrichtet. Positive Effekte der Soja-Isoflavon-Nahrungsergänzung bezüglich des Erinnerungsvermögens (nicht aber der globalen Kognition) und Effekte kognitiven Trainings sind andere vielversprechende Gebiete für weitergehende Forschung. Es sollte hervorgehoben werden, dass Isoflavon-Studien nur Frauen einbezogen. Hohe Isoflavon-Dosierungen in diesen Studien entsprechen fast der Ernährung in vielen Ländern Asiens, überschreiten aber bei weitem die Dosen der Ernährung in westlichen Ländern⁸¹. Unsere Ergebnisse zur MHT stützen die Leitlinienempfehlungen, in denen davon abgeraten wird, MHT zur positiven Beeinflussung des kognitiven Alterns zu nutzen^{82,83}. Trotzdem ist es wichtig zu berücksichtigen, dass wenige klinische Studien über MHT jüngere postmenopausale Frauen einbeziehen und sich keine speziell auf die größte Gruppe von Frauen bezieht, für die die MHT eigentlich indiziert ist, nämlich für die Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen.

Die Aussagekraft unserer Ergebnisse ist beschränkt. Es war uns nicht möglich, alle individuell modifizierbaren Risikofaktoren zu berücksichtigen, und unsere Suchstrategie mag nicht alle geeigneten Studien für unsere berücksichtigten Faktoren ermittelt haben. Eine Intervention reduziert möglicherweise das Demenzrisiko ohne zwangsläufig das kognitive Altern zu verbessern. Das Ausschließen kleiner Studien zur Minimierung des Publikationsbias könnte andere Arten des Bias eingeführt haben. Zudem haben wir die Studienqualität nicht formell evaluiert. Der Fokus auf einzelnen Interventionen mag Effekte multimodaler oder kombinierter Ansätze unterbewerten⁸⁴. Kognitives Altern beginnt nicht mit dem mittleren Alter⁸⁵ und die Auswirkungen einiger individuell modifizierbarer Interventionen mögen größer sein, wenn sie in früherem Alter begonnen werden.

Wir kommen zu dem Ergebnis, dass individuelle Entscheidungen das kognitive Altern beeinflussen können und dies auch tun. Förderliche Effekte sind, wenn sie gegenwärtig sind, wahrscheinlich mäßig aber gleichwohl potenziell wichtig. Trotzdem geben wir keine speziellen Empfehlungen, da sich eine erhebliche Wirkung nicht sicher nachweisen ließ. Weitergehende Forschung, besonders bezüglich Ernährungsfaktoren, kognitiver Aktivität und multimodaler Freizeitaktivitäten wie Tai Chi scheint besonders gerechtfertigt.

DANKSAGUNG

Wir bedanken uns bei Rachael Smith und Barbara C. Henderson für die Assistenz bei der Datenverifizierung.

Interessenkonflikt Philippe Lehert, Eef Hogervorst und Victor Henderson erklären keine widerstreitenden Interessen für diese Studie. Paulina Villaseca hat ein Honorar für ihren Unterricht und für ihre Beteiligung als Mitglied bei Advisory Board for Glaxo Smith & Kline erhalten. Pauline Maki war als Beraterin für Noven, Abbott und Pfizer tätig.

Finanzierung Unterstützt durch Zuwendungen der National Institutes of Health R01AG034639 und P50AG047366.

Quellen

1. Henderson VW. Three midlife strategies to prevent cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Climacteric* 2014;17(Suppl 2):38–46
2. Stern Y. Cognitive reserve in aging and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2012;11:1006–12
3. Meng X, D'Arcy C. Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PLoS One* 2012;7:e38268
4. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, *et al.* Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006;367:1262–70
5. Harlow SD, Gass M, Hall JE, *et al.* Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012;15:105–14
6. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, *et al.* Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:589–98
7. Williams JW, Plassman BL, Burke J, Holsinger T, Benjamin S. *Preventing Alzheimer's Disease and Cognitive Decline*. Evidence Report/Technology Assessment Number 193. AHRQ Publication No. 10-E005. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, 2010
8. Villaseca P. Non-estrogen conventional and phytochemical treatments for vasomotor symptoms: what needs to be known for practice. *Climacteric* 2012;15:115–24
9. Song F, Parekh S, Hooper L, *et al.* Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technol Assess* 2010;14:1–193

10. Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, *et al.* The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement* 2011;7:270–9
11. Rucker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012;3:312–24
12. Krahn U, Binder H, König J. A graphical tool for locating inconsistency in network meta-analyses. *BMC Med Res Methodol* 2013;13:35
13. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002;21:2313–24
14. Rucker G, Schwarzer G, Krahn U, Jochem König J. Package 'netmeta', version 0.8-0, network meta-analysis using frequentist methods. R Library, Repository CRAN 2015-06-26 18:23:34
15. Shen L, Ji HF. Associations between homocysteine, folic acid, vitamin B12 and Alzheimer's disease: insights from meta-analyses. *J Alzheimers Dis* 2015 April 8. Epub ahead of print
16. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1998;316:894–8
17. Douaud G, Refsum H, de Jager CA, *et al.* Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:9523–8
18. Ford AH, Almeida OP. Effect of homocysteine lowering treatment on cognitive function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Alzheimers Dis* 2012;29:133–49
19. Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, *et al.* Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet* 2007;369:208–16
20. McMahon JA, Green TJ, Skeaff CM, Knight RG, Mann JI, Williams SM. A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. *N Engl J Med* 2006;354:2764–72
21. van der Zwaluw NL, Dhonukshe-Rutten RA, van Wijngaarden JP, *et al.* Results of 2-year vitamin B treatment on cognitive performance: secondary data from an RCT. *Neurology* 2014;83:2158–66
22. Ford AH, Flicker L, Alfonso H, *et al.* Vitamins B(12), B(6), and folic acid for cognition in older men. *Neurology* 2010;75:1540–7
23. Grimley Evans J, Malouf R, Huppert F, van Niekerk JK. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for cognitive function in healthy elderly people. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD006221
24. Kritz-Silverstein D, von Muhlen D, Laughlin GA, Bettencourt R. Effects of dehydroepiandrosterone supplementation on cognitive function and quality of life: the DHEA and Well-Ness (DAWN) Trial. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1292–8
25. Tan MS, Yu JT, Tan CC, *et al.* Efficacy and adverse effects of Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2015;43:589–603

26. Vellas B, Coley N, Ousset PJ, *et al.* Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:851–9
27. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, *et al.* Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2253–62
28. Snitz BE, O'Meara ES, Carlson MC, *et al.* Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial. *JAMA* 2009;302:2663–70
29. Dodge HH, Zitzelberger T, Oken BS, Howieson D, Kaye J. A randomized placebo-controlled trial of Ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline. *Neurology* 2008;70:1809–17
30. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, *et al.* Association of Mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2014;39:271–82
31. Samieri C, Grodstein F, Rosner BA, *et al.* Mediterranean diet and cognitive function in older age. *Epidemiology* 2013;24:490–9
32. Martinez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, *et al.* Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1318–25
33. Martinez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, *et al.* Virgin olive oil supplementation and long-term cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomized trial. *J Nutr Health Aging* 2013;17:544–52
34. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, *et al.* Mediterranean diet and age-related cognitive decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:1094–103
35. Weber MT, Maki PM, McDermott MP. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:90–8
36. Hogervorst E, Bandelow S. Sex steroids to maintain cognitive function in women after the menopause: a meta-analysis of treatment trials. *Maturitas* 2010;66:56–71
37. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, *et al.* Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2947–58
38. Henderson VW, Espeland MA, Hogan PE, *et al.* Prior use of hormone therapy and incident Alzheimer's disease in the Women's Health Initiative Memory Study [abstract]. *Neurology* 2007;68(Suppl 1):A205
39. Henderson VW. Alzheimer's disease: Review of hormone therapy trials and implications for treatment and prevention after menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:99–106
40. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, *et al.* The effect of estrogen with progestin treatment on global cognitive function in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2003;289:2663–72

41. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, *et al.* Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2959–68
42. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, *et al.* Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1802–10
43. Resnick SM, Espeland MA, An Y, *et al.* Effects of conjugated equine estrogens on cognition and affect in postmenopausal women with prior hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4152–61
44. Binder EF, Schechtman KB, Birge SJ, Williams DB, Kohrt WM. Effects of hormone replacement therapy on cognitive performance in elderly women. *Maturitas* 2001;38:137–46
45. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. The effect of hormone replacement on physical performance in community-dwelling elderly women. *Am J Med* 2005;118:1232–9
46. Yaffe K, Vittinghoff E, Ensrud KE, *et al.* Effects of ultra-low-dose transdermal estradiol on cognition and health-related quality of life. *Arch Neurol* 2006;63:945–50
47. Tierney MC, Oh P, Moineddin R, *et al.* A randomized double-blind trial of the effects of hormone therapy on delayed verbal recall in older women. *Psychoneuroendocrinology* 2009;37:1065–74
48. Maki PM, Gast MJ, Vieweg A, Burriss SW, Yaffe K. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 2007;69:1322–30
49. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, *et al.* Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS-cognitive and affective study. *PLoS Med* 2015;12:e1001833
50. Henderson VW, St. John JA, Hodis HN, *et al.* Cognition, mood, and physiological concentrations of sex hormones in the early and late postmenopause. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:20290–5
51. Wayne PM, Walsh JN, Taylor-Piliae RE, *et al.* Effect of Tai Chi on cognitive performance in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:25–39
52. Oken BS, Zajdel D, Kishiyama S, *et al.* Randomized, controlled, six-month trial of yoga in healthy seniors: effects on cognition and quality of life. *Altern Ther Health Med* 2006;12:40–7
53. Taylor-Piliae RE, Newell KA, Cherin R, Lee M, King AC, Haskell WL. Tai Chi versus Western exercise on physical and cognitive functioning in healthy community-dwelling older adults: a randomized clinical trial. *J Aging Phys Act* 2010;18:261–79
54. Mortimer JA, Ding D, Borenstein AR, *et al.* Changes in brain volume and cognition in a randomized trial of exercise and social interaction in a community-based sample of non-demented Chinese elders. *J Alzheimers Dis* 2012;30:757–66
55. Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD005379
56. Cukierman-Yaffe T, Bosch J, Diaz R, *et al.* Effects of basal insulin glargine and omega-3 fatty acid on cognitive decline and probable cognitive impairment in people with dysglycaemia: a substudy of the ORIGIN trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:562–72

57. van de Rest O, Geleijnse JM, Kok FJ, *et al.* Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2008;71:430–8
58. Dangour AD, Allen E, Elbourne D, *et al.* Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1725–32
59. Carlson MC, Saczynski JS, Rebok GW, *et al.* Exploring the effects of an "everyday" activity program on executive function and memory in older adults: Experience Corps. *Gerontologist* 2008;48:793–801
60. White LR, Petrovitch H, Ross GW, *et al.* Brain aging and midlife tofu consumption. *J Am Coll Nutr* 2000;19:242–55
61. Soni M, Rahardjo TB, Soekardi R, *et al.* Phytoestrogens and cognitive function: a review. *Maturitas* 2014;77:209–20
62. Kritz-Silverstein D, Von Muehlen D, Barrett-Connor E, Bressel MAB. Isoflavones and cognitive function in older women: the SOy and Postmenopausal Health in Aging (SOPHIA) Study. *Menopause* 2003;10:196–202
63. Henderson VW, St John JA, Hodis HN, *et al.* Long-term soy isoflavone supplementation and cognition in women: A randomized, controlled trial. *Neurology* 2012;78:1841–8
64. Ho SC, Chan AS, Ho YP, *et al.* Effects of soy isoflavone supplementation on cognitive function in Chinese postmenopausal women: a double-blind, randomized, controlled trial. *Menopause* 2007;14:489–99
65. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, *et al.* Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:65–74
66. St John JA, Henderson VW, Hodis HN, *et al.* Associations between urine excretion of isoflavonoids and cognition in postmenopausal women in the Women's Isoflavone Soy Health clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:629–35
67. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–81
68. Annweiler C, Montero-Odasso M, Llewellyn DJ, Richard-Devantoy S, Duque G, Beauchet O. Meta-analysis of memory and executive dysfunctions in relation to vitamin D. *J Alzheimers Dis* 2013;37:147–71
69. Balion C, Griffith LE, Striffler L, *et al.* Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2012;79:1397–405
70. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academies Press, 2011
71. Rossom RC, Espeland MA, Manson JE, *et al.* Calcium and vitamin D supplementation and cognitive impairment in the Women's Health Initiative. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:2197–205
72. Ball K, Berch DB, Helmers KF, *et al.* Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2271–81

73. Rebok GW, Ball K, Guey LT, *et al.* Ten-year effects of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cognitive training trial on cognition and everyday functioning in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:16–24
74. Kelly ME, Loughrey D, Lawlor BA, Robertson IH, Walsh C, Brennan S. The impact of cognitive training and mental stimulation on cognitive and everyday functioning of healthy older adults: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2014;15:28–43
75. Reijnders J, van Heugten C, van Boxtel M. Cognitive interventions in healthy older adults and people with mild cognitive impairment: a systematic review. *Ageing Res Rev* 2013;12:263–75
76. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, *et al.* Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2011;269:107–17
77. Geda YE, Roberts RO, Knopman DS, *et al.* Physical exercise, aging, and mild cognitive impairment: a population-based study. *Arch Neurol* 2010;67:80–6
78. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, *et al.* Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:3017–22
79. Young J, Angevaren M, Rusted J, Tabet N. Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD005381
80. Kramer AF, Hahn S, McAuley E, *et al.* Exercise, aging and cognition: healthy body, healthy mind? In Fish AD, Rogers W, eds. *Human Factors Interventions for the Health Care of Older Adults*. Hillsdale, NJ: Erlbaum, 2001:91–120
81. Messina M, Nagata C, Wu AH. Estimated Asian adult soy protein and isoflavone intakes. *Nutr Cancer* 2006;55:1–12
82. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, *et al.* Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013;16:316–37
83. Shifren JL, Gass ML, NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause* 2014;21:1038–62
84. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, *et al.* A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2255–63
85. Salthouse TA. When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol Aging* 2009;30:507–14