

## Niefarmakologiczna terapia funkcji poznawczych w łagodnych zaburzeniach poznawczych oraz jej efektywność w świetle metaanaliz i przeglądów systematycznych

Non-pharmacological interventions on cognitive functions in mild cognitive impairment and their efficacy in the light of meta-analyses and systematic reviews

Pracownia Badań nad Starzeniem się Poznawczym, Katedra Psychologii Rozwoju Człowieka, Instytut Psychologii (od października 2019 r. Wydział Psychologii), Uniwersytet Kazimierza Wielkiego  
Adres do korespondencji: Ludmiła Zajęc-Lamparska, Instytut Psychologii UKW/Wydział Psychologii UKW, ul. Staffa 1, 85-870 Bydgoszcz, e-mail: lzajac@ukw.edu.pl

### Streszczenie

W ostatnich dekadach obserwuje się rosnące zainteresowanie możliwościami niefarmakologicznego oddziaływania na funkcje poznawcze osób starszych za pomocą interwencji poznawczych: treningów funkcji poznawczych, stymulacji poznawczej i rehabilitacji poznawczej. Mają one szczególne znaczenie w grupie pacjentów z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi. Współwystępowanie podwyższonego ryzyka otępienia i możliwości poprawy funkcjonowania poznawczego sprawia, że łagodne zaburzenia poznawcze traktowane są jako stan potencjalnie podatny na interwencje. W artykule dokonano systematycznego przeglądu literatury pod kątem opracowań syntetyzujących wyniki badań nad efektywnością interwencji poznawczych u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi. Spośród 136 znalezionych publikacji do przeglądu włączono 14 artykułów: 4 metaanalizy i 10 przeglądów systematycznych, łącznie odwołujących się do 76 badań. Analiza literatury prowadzi do wniosku, że istnieją wyraźne przesłanki wskazujące na pozytywny, choć nieduży, wpływ treningów funkcji poznawczych na funkcjonowanie poznawcze pacjentów, przede wszystkim na pamięć. W przypadku rehabilitacji poznawczej wnioski są mniej pewne, lecz sugerują poprawę wskaźników behawioralnych. Badania nad skutecznością stymulacji poznawczej w łagodnych zaburzeniach poznawczych są praktycznie nieobecne w metaanalizach i przeglądach systematycznych. Jednocześnie autorzy większości analizowanych publikacji sygnalizują zastrzeżenia metodologiczne wobec prowadzonych badań. Istnieje też duża heterogeniczność stosowanych oddziaływań i kryteriów diagnostycznych, co utrudnia syntezę. Aktualna jakość dowodów efektywności interwencji poznawczych u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi sprawia, że interwencje te uzyskują tylko najniższy poziom rekomendacji klinicznej. Jednak wobec możliwości udoskonalenia metodologii badań oraz braku rekomendacji dla jakiegokolwiek terapii farmakologicznej w łagodnych zaburzeniach poznawczych interwencje poznawcze są podejściem obiecującym.

**Słowa kluczowe:** łagodne zaburzenia poznawcze, terapia poznawcza, trening funkcji poznawczych, rehabilitacja poznawcza, stymulacja poznawcza

### Abstract

Recent decades have witnessed a growing interest in the possibilities of non-pharmacological modulation of cognitive functions in older patients using cognitive interventions, such as cognitive training, cognitive stimulation and cognitive rehabilitation. These approaches are of particular importance in the group of patients with mild cognitive impairment. Since the increased risk of dementia coincides with the possibility of improving cognitive functioning, mild cognitive impairment is considered a condition potentially prone to intervention. The paper presents a systematic literature review of papers that synthesise the results of research on the efficacy of cognitive interventions in patients with mild cognitive impairment. We included 14 out of 136 publications in the review: 4 meta-analyses and 10 systematic reviews, which yielded a total number of 76 studies. The literature analysis led us to conclude that there seems to be clear evidence indicating beneficial, though modest, effects of cognitive training on cognitive functioning, memory in particular. Although the conclusions are less clear in the case of cognitive rehabilitation, they suggest improved behavioural indicators. Studies on the efficacy of cognitive stimulation in mild cognitive impairment are virtually missing in meta-analyses and systematic reviews. At the same time, authors of most of the analysed papers express some methodological reservations regarding these studies. Furthermore, the used interventions and diagnostic criteria are very heterogeneous, which makes the synthesis difficult.

As a result of the current quality of evidence for the efficacy of cognitive interventions in patients with mild cognitive impairment, these interventions are assigned not more than the lowest clinical recommendation level. However, in the light of possible improvement of research methodology and the lack of recommendations for any of the available pharmacological therapies for mild cognitive impairment, cognitive interventions remain a promising approach.

**Keywords:** mild cognitive impairment, cognitive therapy, cognitive function training, cognitive rehabilitation, cognitive stimulation

## WPROWADZENIE

Pojęcie łagodnych zaburzeń poznawczych (*mild cognitive impairment*, MCI) oznacza najogólniej funkcjonowanie poznawcze na poziomie lokującym się między stanem charakterystycznym dla normalnego starzenia się a otępieniem (Roberts i Knopman, 2013). Szczegółowe rozumienie pojęcia ewoluowało w ostatnich czterech dekadach, co nie tylko odzwierciedla rozwój wiedzy na temat MCI, lecz także przekłada się na zmiany stosowanych kryteriów diagnostycznych, zarówno w praktyce klinicznej, jak i w badaniach naukowych.

Początkowo koncepcja MCI wiązana była wyłącznie z chorobą Alzheimera (*Alzheimer's disease*, AD) i deficytami pamięci. Tak rozumiany termin MCI funkcjonuje w Global Deterioration Scale (GDS), w której MCI stanowią trzecie stadium progresji AD (Reisberg *et al.*, 1982). W celu wyjaśnienia najwcześniejszych stadiów objawowych AD powstały też kryteria MCI opracowane w 1999 roku przez ekspertów Kliniki Mayo (Petersen *et al.*, 1999).

Dopiero prace międzynarodowej grupy ekspertów – International Working Group on Mild Cognitive Impairment, podjęte w 2003 roku podczas Key Symposium w Sztokholmie, przyniosły poszerzenie rozumienia pojęcia MCI. W raporcie zwrócono uwagę na dwa kluczowe aspekty nowej perspektywy w definiowaniu MCI: (a) MCI mogą mieć wiele etiologii, nie należy więc zawężać tego pojęcia do przedklinicznego stanu AD; (b) kliniczna manifestacja MCI jest heterogeniczna – obserwowane deficyty mogą mieć charakter amnestyczny, dotyczyć jednej (innej niż pamięć) domeny poznawczej lub wielu aspektów funkcjonowania poznawczego<sup>1</sup> (Winblad *et al.*, 2004). Rozumienie MCI postulowane w raporcie funkcjonuje współcześnie. Zostało zaadaptowane w kryteriach National Institute on Aging i Alzheimer's Association (kryteria NIA-AA), w których MCI traktowane jest jako przedkliniczne stadium AD, przy czym dla zastosowań w badaniach klinicznych eksperci NIA-AA wskazują dodatkowo biomarkery AD (Petersen, 2016).

Z kolei w najnowszych systemach klasyfikacji nozologicznej, czyli w ICD-11 (World Health Organization, 2018),

której zacznie obowiązywać w krajach członkowskich Światowej Organizacji Zdrowia 1 stycznia 2022 roku, oraz w DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 2013), zamiast określenia MCI pojawia się kategoria „łagodne zaburzenia neuropoznawcze” (*mild neurocognitive disorder*, mNCD), zaliczana do szerszej grupy zaburzeń neuropoznawczych (*neurocognitive disorder*, NCD). Kategoria mNCD, choć wyraźnie wywodzi się z koncepcji MCI, jest jednak rozumiana szerszej i obejmuje także nabyte zaburzenia poznawcze u osób młodych czy zaburzenia przejściowe (Sachdev *et al.*, 2014).

Mimo niejednoznaczności – związanej ze zmianami w definiowaniu, zróżnicowaniem etiologii i objawów oraz występowaniem podtypów – kategoria MCI jest uznawana za istotną i użyteczną zarówno dla praktyki klinicznej, jak i dla badań naukowych (Petersen, 2016). Obecnie zainteresowanie badaczy i praktyków budzi m.in. możliwość stosowania niefarmakologicznej terapii funkcji poznawczych u osób z MCI. Kontekst owego zainteresowania jest kształtowany przez kilka czynników.

Po pierwsze, MCI to problem dość powszechny. Prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń rośnie z wiekiem (Sachdev *et al.*, 2015). Według najnowszych danych częstość występowania (*prevalence*) MCI wynosi 6,7% wśród osób w wieku 60–64 lat, 8,4% wśród osób w wieku 65–69 lat, 10,1% wśród osób w wieku 70–74 lat, 14,8% wśród osób w wieku 75–79 lat i aż 25,2% w przedziale wiekowym 80–84 lata (Petersen *et al.*, 2018). Szacuje się, że w grupie ludzi 70-letnich i starszych bez zaburzeń poznawczych MCI rozwija się rocznie u 5–6% (Roberts *et al.*, 2012). Ponadto oszacowania dotyczące nowo diagnozowanych przypadków MCI (*incidence*) wydają się większe w przypadku danych zebranych niedawno (Gillis *et al.*, 2019). Po drugie, wśród osób z MCI prawdopodobieństwo rozwoju otępienia jest wyższe niż w populacji ogólnej: wynosi około 10–15% rocznie (Roberts i Knopman, 2013) i również wzrasta z wiekiem (Petersen, 2016). Te prawidłowości – w połączeniu z aktualnymi zmianami demograficznymi, polegającymi na wzroście udziału osób starszych w populacji – czynią MCI problemem społecznym i medycznym o znacznym zasięgu.

Kolejną kwestią istotną z perspektywy terapii funkcji poznawczych jest możliwość powrotu od MCI do normy poznawczej. U około 20% osób z MCI z czasem następuje poprawa funkcjonowania poznawczego, choć prawdopodobieństwo otępienia i tak jest wyższe niż u osób, które nigdy nie rozwinęły MCI (Roberts i Knopman, 2013). W związku ze współwystępowaniem podwyższonego ryzyka otępienia

<sup>1</sup> Raport opracowany po Key Symposium oprócz ogólnych kryteriów diagnostycznych MCI zawiera dwa kryteria pozwalające na dalszą klasyfikację: (1) czy podstawowy deficyt dotyczy pamięci (postać amnestyczna vs nieamnestyczna); (2) czy deficyty obserwuje się w jednej, czy też w wielu domenach poznawczych (postać jedno- vs wielodomenowa). Według powyższych kryteriów wyróżnia się cztery postacie MCI: amnestyczną jednodomenową i wielodomenową oraz nieamnestyczną jednodomenową i wielodomenową.

i możliwości poprawy funkcjonowania poznawczego MCI są traktowane jako stan potencjalnie podatny na interwencje, które mogą zapobiec dalszemu pogorszeniu poznawczemu i otępieniu (Sachdev *et al.*, 2014). Obecnie brak wystarczających dowodów, by rekomendować jakąkolwiek terapię farmakologiczną w MCI (Petersen *et al.*, 2018). Żadna farmakoterapia nie została też dotąd zaaprobowana przez European Medicines Agency, US Food and Drug Administration czy Pharmaceuticals and Medical Devices Agency w Japonii jako skuteczna w MCI. Istnieją natomiast wskazania dotyczące skuteczności oddziaływań niefarmakologicznych: modyfikacji stylu życia, terapii poznawczych i behawioralnych oraz doradztwa (Petersen, 2016; Roberts i Knopman, 2013), co zachęca do badań nad niefarmakologiczną terapią funkcji poznawczych w MCI.

### NIEFARMAKOLOGICZNA TERAPIA FUNKCJI POZNAWCZYCH W MCI

W oddziaływaniu na sprawność umysłową osób starszych wykorzystuje się różne rodzaje interwencji poznawczych (*cognitive interventions*, CI), które najogólniej podzielić można na treningi funkcji poznawczych (*cognitive training*, CT), stymulację poznawczą (*cognitive stimulation*, CS) i rehabilitację poznawczą (*cognitive rehabilitation*, CR) (Alves *et al.*, 2013).

Treningi funkcji poznawczych stanowią szeroką kategorię oddziaływań, których wspólną cechą jest angażowanie uczestników w zaplanowaną, ustrukturyzowaną i kontrolowaną aktywność poznawczą. U podstaw CT leży założenie, że powtarzalna praktyka może doprowadzić do poprawy zaangażowanej w nią funkcji poznawczej, a efekty owej poprawy mogą ulec generalizacji poza kontekst treningu – co określa się jako transfer (Bürki *et al.*, 2014). Wśród CT wprowadza się rozróżnienie na treningi zdolności poznawczych (*ability-based training*), treningi oparte na uczeniu strategii (*strategy-based training*) oraz treningi rdzennych procesów poznawczych (*process-based training*). Te ostatnie uznawane są za dające największe szanse na transfer (Schubert *et al.*, 2014). Ponadto ze względu na liczbę funkcji poznawczych, których dotyczy trening, wyróżnia się treningi jednej funkcji poznawczej (*single-domain training*) i treningi wielodomenowe (*multi-domain training*). Obecnie CT często mają formę skomputeryzowaną (*computerised cognitive training*, *computer-based cognitive training*, CCT), korzystają też z nowoczesnych technologii, takich jak wirtualna rzeczywistość (*virtual-reality cognitive training*, VRCT).

Stymulacja poznawcza to z kolei forma oddziaływania o dużo mniejszym stopniu ustrukturyzowania, za to bardziej zintegrowana z życiem codziennym. Polega na angażowaniu osób starszych w aktywności, co do których wiadomo (na podstawie wyników badań korelacyjnych), że stanowią czynniki protekcyjne w procesie starzenia się. Są to różnego rodzaju działania angażujące poznawczo: aktywność edukacyjna, kulturalna, społeczna czy rekreacyjna. Społeczny wymiar CS jest podkreślany jako istotny dla efektywności interwencji (Alves *et al.*, 2013).

Rehabilitacja poznawcza znajduje zastosowanie w przypadku istniejących już zaburzeń poznawczych, nieosiągających jednak bardzo znacznego nasilenia. Istotę CR stanowi identyfikacja problemów w funkcjonowaniu poznawczym i celów konkretnej osoby, a następnie praca, której efektem ma być jak najlepsza adaptacja chorego. W CR angażowany jest nie tylko pacjent, ale także jego najbliższe otoczenie: rodzina i bliscy, opiekunowie, personel medyczny. Do podejść najczęściej stosowanych w ramach CR należą trening orientacji w rzeczywistości (*reality orientation training*, ROT) i terapia reminiscencyjna.

W zależności od grupy docelowej różne są cele i rodzaje CI. W przebiegu normalnego starzenia się podejmuje się działania o charakterze prewencyjnym. Służą one utrzymaniu lub nawet poprawie obecnego poziomu funkcjonowania poznawczego osób korzystających z CI. Natomiast w przypadku zaburzeń funkcji poznawczych terapia ma na celu zapobieganie pogłębieniu dysfunkcji (albo ewentualną redukcję u pacjentów z MCI) oraz spowalnianie negatywnych zmian w codziennym funkcjonowaniu osób z zaburzeniami otępiennymi.

### METAANALIZY I PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE DOTYCZĄCE EFEKTYWNOŚCI NIEFARMAKOLOGICZNEJ TERAPII FUNKCJI POZNAWCZYCH W MCI

Obecnie w kategoriach taksonomii rekomendacji klinicznych SORT (Ebell *et al.*, 2004) wprowadzanie CI u pacjentów z MCI lokowane jest na poziomie C, czyli na poziomie rekomendacji najsłabszych (Petersen *et al.*, 2018). Jednocześnie, choć literatura na temat efektywności interwencji poznawczych wśród osób z MCI jest dziś bogata, opisywane wyniki badań są niespójne. Stąd pewniejsze wnioskowanie umożliwiają dopiero metaanalizy i przeglądy systematyczne, które zostały podsumowane w dalszej części niniejszego artykułu.

Przedstawienie wszystkich informacji zawartych w istniejących metaanalizach i przeglądach systematycznych poświęconych interwencjom poznawczym wśród osób z MCI wymagałoby bardzo obszernego opracowania, dlatego prezentowana tu analiza ogranicza się do dwóch kluczowych kwestii:

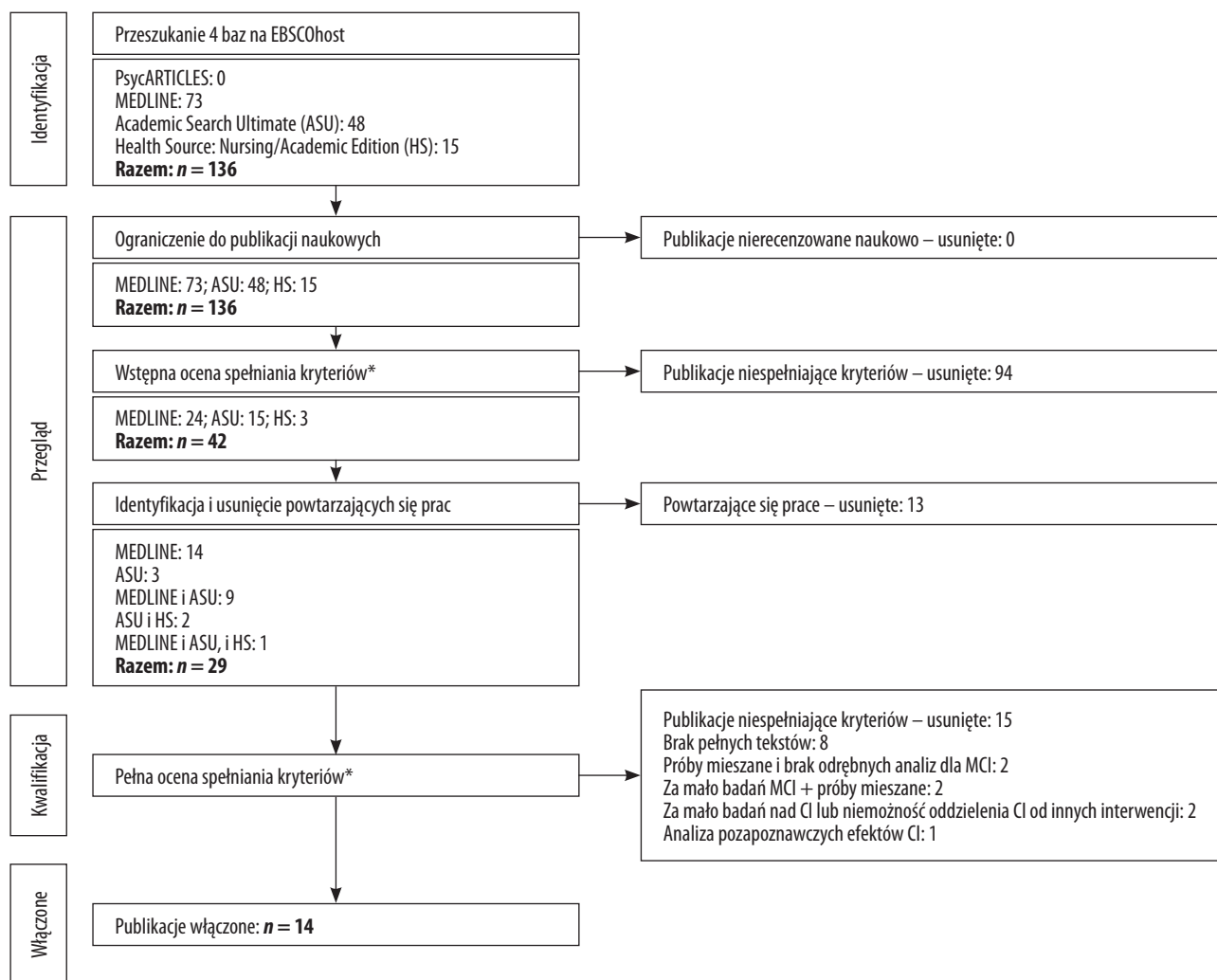
1. Charakterystyki badań nad efektywnością CI u osób z MCI, w tym odpowiedzi na pytania:
  - a. Jak często badania nad efektywnością CI dotyczą poszczególnych rodzajów interwencji: CT (CCT, VRCT), CS, CR?
  - b. Jakie kryteria MCI stosowane są w badaniach na efektywnością CI u osób z MCI?
  - c. Jak liczne są próby w badaniach nad efektywnością CI u osób z MCI?
  - d. Jakie plany badawcze są stosowane w badaniach nad efektywnością CI u osób z MCI?
2. Problemu efektywności CI stosowanych u osób z MCI, w tym odpowiedzi na pytania:

- a. Czy CI u osób z MCI są efektywne?
- b. Czy efektywność jest różna dla różnych form CI: CT, CS, CR?

Analizę literatury rozpoczęto od przeszukania baz publikacji zgodnie z przyjętymi kryteriami. Ustalono, że pod uwagę wzięte zostaną prace:

1. będące metaanalizą lub/i przeglądem systematycznym;
2. obejmujące minimum 3 badania, które jednocześnie:
  - a. dotyczą interwencji poznawczych lub uwzględniają takie interwencje (przy zastrzeżeniu, że wyniki dla interwencji poznawczych są analizowane osobno),
  - b. dotyczą wpływu na funkcjonowanie poznawcze lub uwzględniają taki wpływ (przy zastrzeżeniu, że wyniki dla wpływu na funkcje poznawcze są analizowane osobno),
  - c. dotyczą osób z MCI lub uwzględniają takie osoby (przy zastrzeżeniu, że wyniki dla osób z MCI są analizowane osobno);
3. recenzowane naukowo.

Przeszukanie literatury, dokonane 20 lipca 2019 roku, objęło bazy dostępne na platformie EBSCOhost: MEDLINE, PsycARTICLES, Academic Search Ultimate i Health Source: Nursing/Academic Edition. W wyszukiwaniu uwzględniono tezaurs MeSH (Medical Subject Headings) i zastosowano frazę: [„mild cognitive impairment” or „MCI”] and [„cognitive therapy” or „cognitive rehabilitation” or „cognitive training” or „cognitive stimulation”] and [„meta-analysis” or „systematic review”] z rozszerzeniem „zastosuj powiązane słowa” oraz wprowadzono ograniczenie czasowe od stycznia 1970 do lipca 2019 roku. W drugim kroku ograniczono wyszukiwanie do publikacji naukowych (recenzowanych naukowo), przeprowadzono wstępną ocenę spełniania kryteriów przez publikacje (na podstawie streszczeń), zidentyfikowano powtarzające się prace, a następnie dokonano pełnej oceny spełniania kryteriów. Ostatecznie do analizy włączonych zostało 14 publikacji. Przebieg kwalifikacji prac zaprezentowano na ryc. 1.



\* Wstępnej oceny spełniania kryteriów włączenia publikacji do analizy dokonywano na podstawie abstraktów, natomiast oceny pełnej – na podstawie pełnych tekstów.

Ryc. 1. Schemat kwalifikacji prac do analizy

## CHARAKTERYSTYKA METAANALIZ I PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Wśród 14 publikacji włączonych do analizy znalazły się 4 metaanalizy i 10 przeglądów systematycznych (tab. 1). Wszystkie prace ukazały się w ostatnich 10 latach, co może świadczyć o wzroście zainteresowania problematyką MCI i efektywnością CI. Niemniej pochodzenie prac z relatywnie niedawnego okresu można wyjaśniać również koniecznością kumulacji badań dotyczących danej problematyki, zanim będą one mogły stanowić podstawę metaanaliz i przeglądów systematycznych. W przypadku metaanaliz znaczenie ma także rozwój narzędzi statystycznych.

Metaanalizy w większości powstały stosunkowo niedawno: 3 opublikowano w 2017 roku, 1 – w roku 2009. Ta ostatnia obejmowała zaledwie 3 badania z udziałem osób z MCI, natomiast nowsze metaanalizy przeprowadzono już na liczniejszych zbiorach badań. Tylko 1 metaanalizę poświęcono wyłącznie efektywności CI u osób z MCI – objęła ona 26 badań (Sherman *et al.*, 2017). Pozostałe brały pod uwagę efektywność CI w różnych grupach ludzi starszych (zdrowych i chorych), a liczba uwzględnianych badań dotyczących grupy MCI wynosiła 14 (na 97 badań w grupach osób z MCI, zdrowych oraz grupach mieszanych), 17 (na 29 badań w grupach osób z MCI i z otępieniem) i 3 (na 24 badania w grupach osób z MCI i zdrowych).

Artykuł	Badani/ Rodzaj badania MCI/ Publikacje (okres)	Liczba badań typu CI w MCI Kryteria MCI	Próby MCI: n (min–max) M, Me	Rodzaj(e) CI w MCI	Wnioski autorów	Efektywność CI: konkluzja
<b>Metaanalizy (w porządku chronologicznym, od najnowszych)</b>						
Hill <i>et al.</i> , 2017	MCI + otępienie  RCTs: 17 2005–2016	17 (na 29) Pozostałe: nie MCI  Kryteria MCI: diagnoza MCI (brak dokładnej wskazanych kryteriów diagnozy)	Grupy CI: 351 (8–46) M = 20,47 Me = 17 Razem: 686 (16–106)	CCT – Multi: 17	Metaanaliza wskazuje na istotny – średniej wielkości – wpływ CCT u osób z MCI na ogólny wynik funkcjonowania poznawczego, w porównaniu z oboma typami grup kontrolnych: aktywnych i pasywnych. Duży efekt odnotowano dla WM, efekty średnie – dla uwagi, pamięci werbalnej oraz uczenia się werbalnego i niewerbalnego	Tak
Mewborn <i>et al.</i> , 2017	MCI + ZDR + MIX + NI  RCTs: 14 2011–2015	14 (na 97) Pozostałe: nie MCI  Kryteria MCI zróżnicowane	Razem: 667 (12–209)  Brak informacji o liczebnościach grup CI	CT – Pamięć: 6 CT – Multi: 6 CT – EF: 1 CT – PS: 1	CI w MCI są skuteczne – efekt poprawy po CI mały, ale istotny statystycznie w porównaniu z oboma typami grup kontrolnych: aktywnych i pasywnych. Poprawa w MCI nieistotnie różna od poprawy u ZDR	Tak
Sherman <i>et al.</i> , 2017	MCI  RCTs: 26 2009–2016	26  Kryteria MCI zróżnicowane	Grupy CI: 899 (8–145) M = 34,58 Me = 18,5 Razem: 1876 (16–276)	CT: 6 CCT: 8 CS: 1 CR: 1 CI mieszane: 10	Metaanaliza wskazuje na istotny – średniej wielkości – wpływ interwencji wielokomponentowych (mieszanych) oraz wielodomenowych na funkcjonowanie poznawcze osób z MCI. Interwencje skoncentrowane na pamięci są skuteczniejsze od interwencji wielodomenowych (efekt transferu). Heterogeniczność badań	Tak
Zehnder <i>et al.</i> , 2009	MCI + ZDR  RCTs 1996–2007	3 (na 24) Pozostałe: nie MCI  Kryteria MCI: Petersena (1999, 2001)	Grupy CI: 34 (9–15) M = 11,33 Me = 10 Razem: 123 (29–59)	CT – Pamięć: 3	Istotny tylko 1 z 3 testowanych efektów CT u osób z MCI – dotyczący odtworzenia bezpośredniego (pamięci)	Nie
<b>Przeglądy systematyczne (w porządku chronologicznym, od najnowszych)</b>						
O’Shea <i>et al.</i> , 2019	MCI + ryzyko demencji  RCTs: 8 NRCTs: 2 UCTs: 4 2003–2016	14 (na 15) Pozostałe: nie MCI  Kryteria MCI: zróżnicowane, najczęściej Petersena (1999, 2001, 2004) lub Winblada (2004)	Grupy CI: 306 (6–85) M = 21,86 Me = 17 Razem: 593 (12–195)	CCT: 14, w tym: Multi: 12 (w tym cCCT: 9) PS: 1 Pamięć: 1	Możliwa jest niewielka poprawa funkcji poznawczych dzięki CCT. cCCT ( <i>brain games</i> ) nie są skuteczniejsze od CCT projektowanych w ramach badań, choć treningi z wykorzystaniem cCCT trwały 2 razy dłużej	Tak: poprawa funkcji poznawczych  Nie: zapobieganie otępieniu
Ge <i>et al.</i> , 2018	MCI + porównanie z: ZDR, MD  RCTs: 15 UCTs: 11 2006–2017	26  Kryteria MCI: zróżnicowane, najczęściej Petersena (brak informacji o dacie publikacji)	Razem: 1015 (9–106)  Brak informacji o liczebnościach w grupach CI	CCT – Multi: 24 CCT – Pamięć: 1 VRCT – Pamięć: 1	Istotny pozytywny wpływ CI na: ogólne funkcjonowanie poznawcze w 8 z 22 badań; uwagę w 8 z 18 badań; funkcje wykonawcze w 9 z 16 badań; pamięć w 16 z 19 badań	Tak, z zastrzeżeniami

Artykuł	Badani/ Rodzaj badania MCI/ Publikacje (okres)	Liczba badań typu CI w MCI Kryteria MCI	Próby MCI: n (min–max) M, Me	Rodzaj(e) CI w MCI	Wnioski autorów	Efektywność CI: konkluzja
Miotto <i>et al.</i> , 2018	MCI + porównanie z: ZDR RCTs: 4 UCTs: 3 2011–2018	7 Kryteria MCI: Petersena (brak informacji o dacie publikacji)	Grupy CI: 86 (6–23) M = 12,29 Me = 10 Razem: 126 (6–37)	CT – Pamięć: 5 CCT – Multi: 2	Większość badań wskazuje na poprawę funkcjonowania poznawczego po CT. Zmiany w aktywacji obszarów oraz sieciach mózgu związanych z pamięcią, typowych i nietypowych, sugerują występowanie mechanizmów zarówno przywracania aktywności, jak i kompensacji	Tak
Coyle <i>et al.</i> , 2015	MCI + MD RCTs lub NRCTs: 10 UCTs: 1 2006–2014	11 (na 16) Pozostałe: nie MCI Kryteria MCI: diagnoza MCI (brak dokładniej wskazanych kryteriów diagnozy)	Grupy CI: 169 (6–85) M = 23,27 Me = 15 Razem: 375 (10–195)	CCT: 8 VRCT: 1 CCT + TCT: 1 CCT + CR: 1 Wszystkie: Multi	CCT i VRCT są skuteczne. Najbardziej spójne wyniki dotyczą poprawy w zakresie uwagi, funkcji wykonawczych i pamięci. Efektywność długoterminowa CCT i VRCT jest umiarkowana	Tak
Cooper <i>et al.</i> , 2013	MCI RCTs: 10 2002–2011	10 (na 41) Pozostałe: nie CI Kryteria MCI: zróżnicowane, najczęściej Petersena (brak informacji o dacie publikacji)	Grupy CI: 290 (9–53) M = 24,17 Me = 22 Razem: 515 (22–193)	CT: 2 CCT: 3 CR: 1 CI mieszane: 4	Brak wystarczających dowodów na skuteczność CI w MCI (podobnie jest w przypadku farmakoterapii). Wiele badań jest niskiej jakości, dlatego brak dowodów na efektywność nie musi oznaczać braku efektywności	Nie, brak wystarczających dowodów
Teixeira <i>et al.</i> , 2012	MCI + porównanie z: ZDR, MD, MSA RCTs: 4 UCTs: 2 2002–2009	6 (na 7) Pozostałe: nie CI Kryteria MCI: brak danych	CI: 99 (9–30) M = 16,5 Me = 15 Razem: 137 (10–37)	CT – Multi: 5 CI mieszane: 1	CI mogą poprawiać pamięć epizodyczną osób z MCI. Mniej jest dowodów na możliwość poprawy funkcji wykonawczych. Interwencje są bardzo zróżnicowane. Badania czasami będą zastrzeżenia metodologiczne	Tak
Hahn i Andel, 2011	MCI UCTs: 3 Case: 1 2008–2009	4 (na 11) Pozostałe: nie CI Kryteria MCI: Petersena (1999, 2001, 2004)	Grupy CI: 59 (1–23) M = 14,75 Me = 17,5 Brak grup kontrolnych	CR: 4	CR przynosi pozytywne efekty raczej w przypadku wskaźników behawioralnych niż poznawczych	Nie – dla funkcjonowania poznawczego
Martin <i>et al.</i> , 2011	MCI + ZDR RCTs: 3 1996–2007	3 (na 36) Pozostałe: nie MCI Kryteria MCI: Petersena (1999, 2001)	Grupy CI: 44 (9–20) M = 11,33 Me = 10 Razem: 123 (29–59)	CT – pamięć: 3	Poprawa po CT w porównaniu z grupami kontrolnymi biernymi, lecz nie w porównaniu z grupami kontrolnymi aktywnymi	Nie/dowody wątpliwe
Gates <i>et al.</i> , 2011	MCI RCTs: 5 NRCTs: 3 UCTs: 2 2002–2009	10 Kryteria MCI: zróżnicowane, najczęściej Petersena (1999, 2001, 2004)	Grupy CI: 159 (8–30) M = 16,9 Me = 17 Razem: 305 (10–59)	CT – pamięć (strategie): 4 CT – Multi: 6	Efekty średniej wielkości dla poprawy pamięci wykazało 7 z 10 badań. „Ćwiczenia poznawcze” (CT wielodomenowy) są skuteczniejsze niż uczenie strategii pamięciowych	Tak, z zastrzeżeniami
Jean <i>et al.</i> , 2010	aMCI RCTs: 5 NRCTs: 3 UCTs: 5 Case: 2 2002–2009	15 Kryteria MCI: Petersena (2001, 2004)	Grupy CI: 396 (1–193) M = 28,29 Me = 17 Razem: 529 (1–193)	CT – pamięć: 9 CT – Multi: 6	CT skuteczniejszy dla pamięci (statystycznie istotna poprawa po treningu dla 44% miar pamięci) niż dla innych domen poznawczych (statystycznie istotna poprawa dla 12% innych miar poznawczych)	Tak (dla pamięci), z zastrzeżeniami

**aMCI** – postać amnestyczna łagodnych zaburzeń poznawczych; **Case** – studia przypadków; **CCT** – skomputeryzowany trening funkcji poznawczych; **cCCT** – skomputeryzowane treningi funkcji poznawczych dostępne komercyjnie; **CI** – interwencje poznawcze; **CR** – rehabilitacja poznawcza; **CS** – stymulacja poznawcza; **CT** – trening funkcji poznawczych; **EF** – funkcje wykonawcze; **MCI** – łagodne zaburzenia poznawcze; **MD** – otępienie w stopniu lekkim; **MIX** – grupy mieszane (łącznie osoby o różnym poziomie funkcjonowania poznawczego); **MSA** – zanik wieloukładowy; **Multi** – trening wielodomenowy; **NI** – brak informacji o specyfice grupy; **NRCTs** – nierandomizowane badania z grupą kontrolną; **PS** – szybkość przetwarzania informacji; **RCTs** – randomizowane badania z grupą kontrolną; **TCT** – tradycyjny (nieskomputeryzowany) trening funkcji poznawczych; **UCTs** – badania bez grupy kontrolnej; **VRCT** – trening funkcji poznawczych wykorzystujący technologię wirtualnej rzeczywistości; **WM** – pamięć operacyjna; **ZDR** – zdrowe osoby starsze.

Tab. 1. Charakterystyka metaanaliz i przeglądów systematycznych dotyczących wpływu CI na funkcjonowanie poznawcze osób z MCI (cd.)

Przeglądy systematyczne włączone do analizy pochodzą z lat 2010–2019. Jeden został opublikowany w roku bieżącym, a 2 – w ubiegłym. Pozostałe 7 przeglądów ukazało się w latach 2010–2015. Cztery z 10 przeglądów dotyczą wyłącznie efektywności CI w grupach pacjentów z MCI. W 2 kolejnych pracach tylko po jednej z uwzględnianych publikacji ma odmienny charakter: nie dotyczy osób z MCI, lecz osób „z ryzykiem demencji”, albo nie odnosi się do CI, ale do treningu fizycznego. Dwa przeglądy oprócz badań z udziałem pacjentów z MCI obejmują badania w innych grupach (jeden – wśród osób zdrowych, drugi – wśród osób z otępieniem). Również 2 artykuły oprócz CI uwzględniają inne rodzaje oddziaływań.

Proporcja badań z udziałem pacjentów z MCI w metaanalizach i przeglądach obejmujących też badania w innych grupach sugeruje, że u osób z MCI prowadzi się mniej badań nad efektywnością CI (a dokładniej: CT) niż u zdrowych osób starszych, a jednocześnie więcej niż u osób z otępieniem. We wszystkich branych pod uwagę metaanalizach i przeglądach systematycznych uwzględnionych zostało łącznie 76 różnych publikacji: 40 pojawia się tylko w 1 metaanalizie czy przeglądzie, a 36 powtarza się w 2 lub większej liczbie prac (w 9 – 1 publikacja, w 7 – 3 publikacje, w 6 – 2 publikacje, w 5 – 1 publikacja, w 4 – 3 publikacje, w 3 – 9 publikacji, w 2 – 17 publikacji).

### Charakterystyka badań nad efektywnością CI u osób z MCI

W świetle metaanaliz i przeglądów systematycznych można stwierdzić, że dominujący rodzaj przeprowadzanych u osób z MCI interwencji, których efektywność jest badana, stanowią CT. Najczęstsze są CT wielodomenowe, a jeśli stosuje się CT jednodomenowe, to przeważnie dotyczą one pamięci. Często wykorzystuje się CT w wersji skomputeryzowanej (CCT). Przewaga CCT i treningów wielodomenowych, a dokładniej połączenia tych dwóch cech CT, jest szczególnie wyraźna w metaanalizach i przeglądach systematycznych z ostatnich lat. Ma to zapewne związek z częstym wykorzystywaniem w CT komercyjnie dostępnego oprogramowania, takiego jak Lumosity, COGPACK czy BrainHQ (Posit Science). Uzasadnieniem dla stosowania CI opartych na technologiach komputerowych nie tylko w badaniach, ale także w praktyce klinicznej jest relatywna łatwość ich prowadzenia: brak konieczności angażowania personelu, brak wymogu mobilności pacjenta etc. Znikoma jest natomiast obecność technologii VR w badaniach nad efektywnością CI u osób z MCI – w analizowanych publikacjach pojawiły się tylko 2 przykłady. Obecnie podkreśla się możliwości, jakie daje technologia VR w diagnostyce oraz interwencjach kierowanych do różnych grup pacjentów, jednak przeprowadzono dotąd niewiele badań (Dascal *et al.*, 2017).

Tylko 1 przegląd koncentrował się na CR jako formie CI i uwzględnił 4 badania nad skutecznością CR (Hahn i Anđel, 2011). Ponadto w 1 metaanalizie pojawiły się

pojedyncze badania dotyczące CS i CR oraz badania dotyczące interwencji mieszanych, czyli łączących elementy CT, CS i CR (Sherman *et al.*, 2017).

Biorąc pod uwagę wszystkie metaanalizy i przeglądy systematyczne, dostrzec można, że w badaniach nad efektywnością CI w diagnozie MCI najczęściej stosowane są kryteria Petersena – co istotne, przedstawione w publikacjach z różnych lat, a więc różniące się przykładowo pod względem konieczności występowania objawów amnestycznych dla rozpoznania MCI (Petersen, 2004; Petersen *et al.*, 2001, 1999). Relatywnie często pojawiają się też kryteria Winblada, czyli kryteria opracowane w ramach Key Symposium (Winblad *et al.*, 2004). Najczęściej jednak w metaanalizach i przeglądach raportowane są zróżnicowane kryteria MCI dla poszczególnych badań – bądź nawet kryteria nie są precyzowane i autorzy wskazują wyłącznie na „diagnozę MCI”, bez dookreślenia, na jakich kryteriach się ona opiera. Sprawia to, że wnioski z różnych badań mogą odnosić się *de facto* do różnych grup pacjentów.

Liczebność prób osób z MCI uczestniczących w CI również jest zróżnicowana. Próby o największej liczebności obejmują ponad 100, a nawet blisko 200 badanych, ale należy to do rzadkości. Próby o najmniejszej liczebności to z kolei próby sześciuosobowe. Wśród badań obecne są także studia przypadków i próby liczące 2 osoby. Przeciętna liczebność prób pacjentów z MCI uczestniczących w CI w metaanalizach i przeglądach najczęściej przyjmuje wartość z przedziału od kilkunastu do dwudziestu kilku osób (tab. 1), nie są to zatem próby liczne.

W metaanalizach uwzględniane były wyłącznie randomizowane badania z grupą kontrolną (*randomised controlled trials*, RCTs), natomiast wśród przeglądów systematycznych tylko 2 wprowadziły ograniczenie do RCTs – przy czym 1 praca (Martin *et al.*, 2011) obejmuje te same 3 publikacje co jedna z metaanaliz (Zehnder *et al.*, 2009). Pozostałe 8 przeglądów oprócz RCTs obejmowało nierandomizowane badania z grupą kontrolną (*non-randomised controlled trials*, NRCTs) oraz badania bez grupy kontrolnej (*uncontrolled trials*, UCTs) w procedurze pretest–posttest, a w 2 przeglądach uwzględniono studia przypadków (po 1 w każdym). Jakość badań nad efektywnością CI wśród pacjentów z MCI jest więc zróżnicowana, nie zawsze wysoka, co pociąga za sobą ograniczoną wiarygodność danych i niepewność wnioskowania na podstawie uzyskanych wyników.

### Efektywność CI u osób z MCI

Wnioskowanie o efektywności CI u osób z MCI na podstawie opracowanych metaanaliz i przeglądów systematycznych należy skoncentrować na CT, ze względu na zdecydowaną dominację badań nad efektywnością tej właśnie formy CI.

Syntetyzując konkluzje dotyczące efektów CT przedstawione w metaanalizach i przeglądach, najogólniej można stwierdzić, że CT są skuteczną formą terapii funkcji

poznawczych u osób z MCI. Metaanalizy wskazują jednak, iż wpływ CT na funkcje poznawcze jest najczęściej średni lub mały. Efekty są istotne w przypadku porównania grup uczestniczących w CT zarówno z grupami kontrolnymi biernymi, jak i aktywnymi (Hill *et al.*, 2017; Mewborn *et al.*, 2017; Sherman *et al.*, 2017). Dodatkowo 1 metaanaliza wykazała, że efekty CT w grupach MCI nie różnią się istotnie od uzyskiwanych w grupach zdrowych osób starszych (Mewborn *et al.*, 2017), a w 1 pracy podkreślono możliwość transferu efektów treningu na nietrebowane funkcje poznawcze (Sherman *et al.*, 2017). Jedna z metaanaliz wskazuje na brak efektywności treningów pamięci (Zehnder *et al.*, 2009), lecz obejmuje tylko 3 badania, a ponadto została przeprowadzona najwcześniej, przez co nie uwzględnia znacznej części badań, które znalazły się w nowszych metaanalizach.

Wnioski o efektywności CT sformułowano także w większości przeglądów systematycznych. Najwięcej jest dowodów na skuteczność CT w usprawnianiu różnych rodzajów pamięci. Przynajmniej częściowo wynikać to może z faktu, że pamięć uwzględniana jest w prawie każdym treningu wielodomenowym, a wśród treningów jednodomenowych dominują właśnie treningi pamięci. Oprócz pamięci CT poprawiają ogólne funkcjonowanie poznawcze, uwagę i funkcje wykonawcze. Są skuteczne również wtedy, gdy przyjmują postać skomputeryzowaną. Jedna z metaanaliz i 1 z przeglądów koncentrowały się wyłącznie na CCT (O'Shea *et al.*, 2019; Sherman *et al.*, 2017). W obu przypadkach autorzy uznali interwencję za efektywną. Dodatkowo w ramach przeglądu systematycznego porównywano wpływ CCT tworzonych na użytek badań oraz dostępnych komercyjnie (cCCT). Nie wykazano istotnych różnic statystycznych, a stosowanie obu wersji CCT prowadziło do niewielkiej poprawy funkcjonowania poznawczego (O'Shea *et al.*, 2019). Należy jednak zauważyć, że autorzy odnotowali dwukrotnie dłuższy czas spędzany przez badanych przy cCCT niż przy CCT opracowanych w ramach projektów badawczych, co sugeruje większą skuteczność tych ostatnich.

Stosowanie CT może prowadzić nie tylko do poprawy na poziomie behawioralnym (wykonania zadań poznawczych), lecz także do zmian w aktywacji poszczególnych obszarów mózgu oraz w sieciach neuronalnych, na co wskazuje 1 z przeglądów systematycznych (Miotto *et al.*, 2018). Ponieważ zmiany dotyczą obszarów i sieci zarówno „typowych” dla pamięci, jak i „nietypowych”, autorzy przeglądu wnioskujeją, że wpływ CT może opierać się na mechanizmie przywracania osłabionej aktywności, i na mechanizmie kompensacji. O ile jednak CT wywierają pozytywny wpływ na funkcjonowanie poznawcze i aktywność mózgu, o tyle nie są skuteczne w zapobieganiu otępieniu, jak wskazują autorzy najnowszego z analizowanych tu przeglądów (O'Shea *et al.*, 2019).

Przegląd systematyczny, który uwzględnia 4 badania nad skutecznością CR, ujawnia pozytywny wpływ rehabilitacji na sferę behawioralną i brak wpływu na sferę poznawczą (Hahn i Andel, 2011). Niemniej z uwagi na fakt, że

cytowany wniosek pojawia się w 1 tylko publikacji, która dodatkowo uwzględnia niewielką liczbę badań nad CR, należy go traktować bardzo ostrożnie.

Autorzy prawie wszystkich metaanaliz i przeglądów systematycznych wyrażali wątpliwości co do zaprezentowanych wniosków – ze względu na charakterystykę uwzględnianych badań. Podkreślali heterogeniczność stosowanych interwencji (nawet jeśli zostały one zawężone do określonego rodzaju, takiego jak CT, czy wręcz subkategorii, takich jak CCT), która utrudniała lub nawet uniemożliwiała syntezę wyników i wniosków z wielu badań. Podawano także zastrzeżenia metodologiczne, wskazując niedoskonałe plany badawcze (brak grup kontrolnych, brak randomizacji), obniżające wiarygodność wyników, i małą liczebność prób. W jednym z przeglądów autorzy uzupełnili nawet konkluzję o braku wystarczających dowodów na efektywność CI stwierdzeniem, że z powodu niskiej jakości badań ów brak dowodów na efektywność nie musi być tożsamy z brakiem efektywności *per se*, lecz może stanowić pochodną jakości badań (Cooper *et al.*, 2013).

## PODSUMOWANIE

W świetle przywołanych w artykule metaanaliz i przeglądów systematycznych istnieją wyraźne przesłanki wskazujące na pozytywny – choć ograniczony – wpływ CI, a dokładniej: CT, na funkcjonowanie poznawcze osób z MCI. Wspomniane wcześniej ułożenie CI na poziomie najsłabszych rekomendacji klinicznych według taksonomii SORT (Petersen *et al.*, 2018) wynika, przynajmniej częściowo, z jakości badań nad efektywnością CI. Odzwierciedlają to liczne zastrzeżenia metodologiczne formułowane przez autorów analizowanych tutaj publikacji. Wydaje się, że wobec dowodów na pozytywny wpływ CT na funkcjonowanie poznawcze pacjentów z MCI oraz znajomości ograniczeń metodologicznych dotychczasowych badań warto podejmować badania kolejne, lepiej zaprojektowane, a także poszerzyć obszar badań o pozostałe formy CI, czyli CR i CS.

Mimo ograniczonych dowodów na efektywność CI w terapii funkcji poznawczych u osób z MCI interwencje poznawcze warto stosować w praktyce klinicznej, ponieważ mogą okazać się korzystne dla pacjenta – zwłaszcza że nie ma rekomendacji dla jakiegokolwiek terapii farmakologicznej. Pozytywny wpływ CI dotyczyć może funkcjonowania zarówno poznawczego, jak i pozapoznawczego (jakości życia, nastroju, zachowania). Ponadto oferowanie pozafarmakologicznych sposobów oddziaływania zaliczane jest do dobrych praktyk (Petersen *et al.*, 2018). CI stosowane w przypadku MCI mogą stanowić czynnik wspierający pacjenta i jego bliskich dzięki zapewnieniu poczucia zaangażowania w celową i sensowną aktywność, ukierunkowaną bezpośrednio na radzenie sobie z podstawowym problemem odczuwanym przy MCI – obniżonym poziomem funkcjonowania poznawczego.



**Konflikt interesów**

*Autorka nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

**Písmiennictwo**

- Alves J, Magalhães R, Machado Á et al.: Non-pharmacological cognitive intervention for aging and dementia: current perspectives. *World J Clin Cases* 2013; 1: 233–241.
- Bürki CN, Ludwig C, Chicherio C et al.: Individual differences in cognitive plasticity: an investigation of training curves in younger and older adults. *Psychol Res* 2014; 78: 821–835.
- Cooper C, Li R, Lyketsos C et al.: Treatment for mild cognitive impairment: systematic review. *Br J Psychiatry* 2013; 203: 255–264.
- Coyle H, Traynor V, Solowij N: Computerized and virtual reality cognitive training for individuals at high risk of cognitive decline: systematic review of the literature. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015; 23: 335–359.
- Dascal J, Reid M, Ishak WW et al.: Virtual reality and medical inpatients: a systematic review of randomized, controlled trials. *Innov Clin Neurosci* 2017; 14: 14–21.
- Ebell MH, Siwek J, Weiss BD et al.: Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician* 2004; 69: 548–556.
- Gates NJ, Sachdev PS, Fiatarone Singh MA et al.: Cognitive and memory training in adults at risk of dementia: a systematic review. *BMC Geriatr* 2011; 11: 55.
- Ge S, Zhu Z, Wu B et al.: Technology-based cognitive training and rehabilitation interventions for individuals with mild cognitive impairment: a systematic review. *BMC Geriatr* 2018; 18: 213.
- Gillis C, Mirzaei F, Potashman M et al.: The incidence of mild cognitive impairment: a systematic review and data synthesis. *Alzheimers Dement (Amst)* 2019; 11: 248–256.
- Hahn EA, Andel R: Nonpharmacological therapies for behavioral and cognitive symptoms of mild cognitive impairment. *J Aging Health* 2011; 23: 1223–1245.
- Hill NT, Mowszowski L, Naismith SL et al.: Computerized cognitive training in older adults with mild cognitive impairment or dementia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2017; 174: 329–340.
- Jean L, Bergeron ME, Thivierge S et al.: Cognitive intervention programs for individuals with mild cognitive impairment: systematic review of the literature. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18: 281–296.
- Martin M, Clare L, Altgassen AM et al.: Cognition-based interventions for healthy older people and people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (1): CD006220.
- Mewborn CM, Lindbergh CA, Stephen Miller L: Cognitive interventions for cognitively healthy, mildly impaired, and mixed samples of older adults: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Neuropsychol Rev* 2017; 27: 403–439.
- Miotto EC, Batista AX, Simon SS et al.: Neurophysiologic and cognitive changes arising from cognitive training interventions in persons with mild cognitive impairment: a systematic review. *Neural Plast* 2018; 2018: 7301530.
- O'Shea DM, De Wit L, Smith GE: Doctor, should I use computer games to prevent dementia? *Clin Gerontol* 2019; 42: 3–16.
- Petersen RC: Mild cognitive impairment. *Continuum (Minneapolis)* 2016; 22: 404–418.
- Petersen RC: Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004; 256: 183–194.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A et al.: Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58: 1985–1992.
- Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ et al.: Practice guideline update summary: mild cognitive impairment: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 90: 126–135.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC et al.: Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303–308.
- Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ et al.: The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1136–1139.
- Roberts R, Knopman DS: Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med* 2013; 29: 753–772.
- Roberts RO, Geda YE, Knopman DS et al.: The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology* 2012; 78: 342–351.
- Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG et al.: Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 634–642.
- Sachdev PS, Lipnicki DM, Kochan NA et al.: Cohort Studies of Memory in an International Consortium (COSMIC): The prevalence of mild cognitive impairment in diverse geographical and ethnocultural regions: the COSMIC collaboration. *PLoS One* 2015; 10: e0142388.
- Schubert T, Strobach T, Karbach J: New directions in cognitive training: on methods, transfer, and application. *Psychol Res* 2014; 78: 749–755.
- Sherman DS, Mauser J, Nuno M et al.: The efficacy of cognitive intervention in mild cognitive impairment (MCI): a meta-analysis of outcomes on neuropsychological measures. *Neuropsychol Rev* 2017; 27: 440–484.
- Teixeira CVL, Gobbi LTB, Corazza DI et al.: Non-pharmacological interventions on cognitive functions in older people with mild cognitive impairment (MCI). *Arch Gerontol Geriatr* 2012; 54: 175–180.
- Winblad B, Palmer K, Kivipelto M et al.: Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004; 256: 240–246.
- World Health Organization: International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics. 11<sup>th</sup> ed., 2018. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> [cited: 12 September 2019].
- Zehnder F, Martin M, Altgassen M et al.: Memory training effects in old age as markers of plasticity: a meta-analysis. *Restor Neurol Neurosci* 2009; 27: 507–520.