

Alzheimer Hastalığında Bilişsel Temelli Terapiler

Cognitive-Based Therapies in Alzheimer Disease

^{ID} Büşra Sümeyye ARICA POLAT^a, ^{ID} Çiğdem KUDİAKİ^b

^aSağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

^bÇiğdem Kudiaki Bireysel ve Kurumsal Eğitim Danışmanlık, Ankara, TÜRKİYE

ÖZET Alzheimer hastalığı (AH) tedavisinde kullanılan asetilkolinesteraz inhibitörleri ve memantinin etkileri sınırlı olduğundan, son zamanlarda farmakolojik tedaviye ek olarak bilişsel temelli terapiler gibi tamamlayıcı yöntemler üzerinde durulmaktadır. Bilişsel temelli terapiler, bilişsel eğitim ve bilişsel rehabilitasyon şeklinde 2 grupta sınıflandırılmaktadır. Bilişsel eğitim; bellek, dikkat, problem çözme gibi bilişsel işlevleri yansıtan standart bir grup görevi yerine getirmek üzere hazırlanmıştır. Bilişsel rehabilitasyon ise kişinin ailesi ve sağlık görevlileri tarafından duruma özgü gerçekçi hedeflerin oluşturulmasını ve bu hedeflere ulaşmak için gerekli yolların belirlenmesini amaçlayan kişiye özel bir yaklaşımdır. Uygulama yöntemleri arasındaki farklılıklardan dolayı etkinlik konusunda bazı çelişkiler bulunsa da yapılan çalışmalarda bu tür uygulamaların bilişsel yıkımı azaltmada faydalı olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca bu uygulamalarla hastalardaki nöropsikiyatrik belirtilerin ve bakım veren tükenmişliğinin azaldığı ve hem hasta hem de bakım verenin yaşam kalitesinin arttığı gözlenmektedir. Bilişsel uygulamaların hem nöronal iletişim ağı düzeyinde hem de moleküler ve sinaptik düzeyde beyin fonksiyonlarını değiştirebileceği gösterilmiştir. Terapilerin, kişiye özgü, hedef odaklı ve gerçekçi olması önemlidir. Bu uygulamalara, en erken evrede hatta mümkünse normal sağlıklı yaşlılarda başlanmalı, düzenli sosyal etkileşim ve fiziksel aktiviteyle desteklenmelidir. Gerekli durumlarda farmakolojik tedaviye devam edilmelidir. Bu derlemede, normal yaşlanmadan AH'ye kadar olan süreçte uygulanan bilişsel rehabilitasyon başta olmak üzere bilişsel temelli tedavilerin, biliş, işlevsellik, davranışsal belirtiler ve bakım veren yükü üzerindeki etkinliğinin araştırılması amaçlanmaktadır.

ABSTRACT Because of the effects of acetylcholinesterase inhibitors and memantine used in the treatment of Alzheimer's disease (AD) are limited, recently, complementary methods such as cognitive-based therapies in addition to pharmacological treatment are considered. Cognitive based therapies are classified into 2 groups: cognitive training and cognitive rehabilitation. Cognitive training is designed to perform a standard group task that reflects cognitive functions such as memory, attention, problem solving. On the other hand, cognitive rehabilitation is a personalized approach aimed at establishing realistic conditions specific to the situation and determining the necessary ways to achieve these goals by the family and health workers. Although there are some contradictions about effectiveness due to the differences between the methods of interventions, it is emphasized in studies that such cognitive-based reinforcement therapies can be beneficial in reducing cognitive decline. In addition, it is observed that the neuropsychiatric symptoms of the patients and caregivers' burnout decrease and the quality of life of both the patients and caregivers increase by these interventions. It has been shown that cognitive interventions can alter brain functions both at the neuronal communication network level and at the molecular and synaptic levels. It is important that the therapies are individual, goal oriented and realistic. These therapies should be initiated at the earliest stages of the disease and even in normal healthy elderly, if possible, and should be supported by regular social interaction and physical activity. If necessary, pharmacological treatment should be continued. In this review, it is aimed to investigate the effectiveness of cognitive based therapies, particularly cognitive rehabilitation, on cognition, functionality, behavioral symptoms and caregiver burden in the process from normal aging to AD.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı; idrak; rehabilitasyon; yaşlanma

Keywords: Alzheimer disease; cognition; rehabilitation; aging

Alzheimer hastalığı (AH), bilişsel ve sosyal işlevselliği etkileyen ilerleyici seyirli nörodejeneratif bir hastalıktır. Tüm demansların en az %60'ını oluşturur.¹ Yaşlı nüfusta, yaşla ilişkili insidans her 5,5

yılda 2'ye katlar. 2050 yılında dünyadaki Alzheimer hastası sayısının 115,4 milyon kişi olacağı tahmin edilmektedir.² Türkiye'de 70 yaş üstü kişilerin değerlendirildiği bir çalışmada muhtemel AH sıklığı

Correspondence: Büşra Sümeyye ARICA POLAT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: busrarica@yahoo.com

Peer review under responsibility of Journal of Physical Medicine and Rehabilitation Science.

Received: 11 Jun 2020

Received in revised form: 22 Jun 2020

Accepted: 10 Jul 2020

Available online: 28 Sep 2020

1307-7384 / Copyright © 2020 Turkey Association of Physical Medicine and Rehabilitation Specialist Physicians. Production and hosting by Türkiye Klinikleri.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



%11 olarak bulunmuştur.³ Tedavide kullanılan asetilkolinesteraz inhibitörleri ve memantinin etkileri sınırlı olduğundan, ilaç tedavilerinin yanı sıra bilişsel olarak aktif olmanın da zihinsel sağlığın korunmasında önemli katkılarının olduğu belirtilmektedir.⁴⁻⁶ AH'de görülen patofizyolojik sürecin (amyloid β birikimi, sinaptik disfonksiyon ve tau ilişkili nöronal hasar) klinik belirtilerden çok önce başladığı bilindiğinden, son yıllarda bilişsel etkinliklerin yapıldığı bilişsel temelli terapilerden normal yaşlanma sürecinde de sıklıkla söz edilmektedir.⁷ Bu tür uygulamalara preklirik evrede hatta normal sağlıklı yaşlılık döneminde başlanmasının olası demansın geciktirilmesinde etkili olabileceği belirtilmektedir.^{4,5} Olumlu etkilere rağmen uygulama yöntemlerinin şekli konusunda netlik olmaması, çalışma örneklemelerinin sayıya küçük olması, takiplerde etkinliği ölçmek için kullanılan testlerin yeterli olmaması gibi nedenler bu uygulamaların etkinliğinde bazı çelişkiler oluşturabilmektedir.⁸ Bu derlemede, hem normal yaşlanmada hem de AH'yi kapsayan süreçlerde uygulanan bilişsel temelli terapilerin biliş, işlevsellik, davranışsal belirtiler ve bakım veren yükü üzerindeki etkilerinin gözden geçirilmesi amaçlanmaktadır.

BİLİŞSEL TEMELLİ TERAPİLER

Bilişsel temelli terapiler, bilişsel eğitim ve bilişsel rehabilitasyon şeklinde 2 gruba ayrılmaktadır. Bilişsel eğitim (BE); bellek, dikkat, problem çözme gibi bilişsel işlevleri yansıtan standart bir grup görevi yerine getirmek üzere hazırlanmıştır.⁹ Bilişsel rehabilitasyon (BR) ise kişinin ailesi ve sağlık görevlileri tarafından duruma özgü gerçekçi hedeflerin oluşturulmasını ve bu hedeflere ulaşmak için gerekli yolların belirlenmesini amaçlayan kişiye özel bir yaklaşımdır.¹⁰ AH'de uygulanan BR'de hem hasta hem de yakınları tarafından yaşanan zorluklar belirlenir ve bu zorlukları gidermeye yönelik yaklaşımlar uygulanır. Hedefler hasta ve hasta yakınıyla iş birliği içinde hazırlanır. Hastanın günlük yaşamına uygun olarak terapist tarafından belirlenen uygulamalar yapılır.¹¹ Bilişsel temelli tedaviler, farmakolojik tedaviyle bütünleştirici ve diyet, fiziksel egzersiz, risk faktörlerinin modifikasyonu gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile etkileşimli olmakta ve bu tedavilere mümkünse hafif bilişsel bo-

zukluk (HBB) aşamasında başlanmasının ve devamlılığının sağlanmasının önemi vurgulanmaktadır.¹²

Bilişsel temelli etkinliklerin AH sürecinde bilişsel yıkımı azaltmada etkili olabilmesi nöroplastisiteyle açıklanmaktadır. Nöroplastisite kavramıyla çeşitli uyaranlarla sinapsın yapısında ve işlevinde değişim meydana getirerek nöronlar arasındaki bağlantıları güçlendirdiği kastedilmektedir. Bu etkinlikler, sinapslarda değişim meydana getirerek nöronlar arasındaki bazı bağlantıları güçlendirir bazılarını azaltıp zayıflatır ya da yeni bağlantılar oluşturur. Çalışmalar, bilişsel uygulamaların hem nöronal iletişim ağı düzeyinde, hem de moleküler ve sinaptik düzeyde beyin fonksiyonlarını değiştirebileceğini göstermiştir.⁷ Böylece beyin dinamik yapısıyla uğraş ve deneyimlerimizin bu yapıyı nasıl etkilediği daha iyi anlaşılmaktadır.

BE uygulamaları sonrasında, HBB tanısı alan kişilerin fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme sonuçlarında bellekle ilişkili bölgelerinde aktivasyon artışının olduğu ve bu durumun sinaptik büyüme ve onarım süreci sayesinde gerçekleşebileceği belirtilmektedir.¹³ İlaç tedavisiyle birlikte BR uygulanan erken evre AH'lerinin kontrollerle karşılaştırıldığı bir PET çalışmasında, görsel tanıma görevi sırasında bu grubun temporo-pariyetal bölgelerinde artmış beyin glukoz metabolizması gösterilmiştir.¹⁴ Erken evre AH'de bilişsel tedavide verilen bellek görevleri sonrasında beyin aktivasyon paternlerinde bazı değişikliklerin görüldüğü ve bu değişikliklerin, bilişsel hasarı telafi etmek için diğer nöral yapıların devreye girmesini sağlayabildiği gözlenmiştir.¹⁵ Benzer şekilde BR ve relaksasyon terapisi alan erken evre AH'lerde, görsel kodlama ve öğrenme iletişim ağı (sağ fuziform yüz bölgesi, sağ parahipokampal korteks, sağ temporal pariyetal bileşke, sağ medial prefrontal korteks) kanın oksijenlenme seviyesi bağımlılığı (BOLD) aktivitesinde artış gösterilmiş, kontrol grubunda ise bu bölgelerdeki BOLD aktivitesinde azalma saptanmıştır.¹⁶

NORMAL YAŞLANMADA BİLİŞSEL REHABİLİTASYON

İlerleyen yaşla birlikte bilişsel işlevlerde etkilenmelerin olduğu bilinmektedir.⁵ Yaşla birlikte ortaya

çıkan bu etkilenmelerin bilişsel egzersizlerle nispeten azalabileceği belirtilmektedir.^{17,18} Yakın zamanda yapılan çok merkezli boylamsal bir çalışmada, tamamen bağımsız, sağlıklı, bilişsel bozulması olmayan 2.104 yaşlıya, bellek, muhakeme ve bilgi işleme becerilerine yönelik bilişsel eğitim egzersizleri uygulanmış ve katılımcılar 10 yıl boyunca takip edilmiştir.⁵ Çalışma sonuçları, muhakeme ve bilgi işleme egzersizleri yapan katılımcıların onuncu yılın sonunda bilişsel becerilerinin kontrollere göre daha iyi olduğunu, bellek egzersizleri uygulayanların beşinci yılın sonunda bilişsel işlevlerinin daha iyi olmakla birlikte onuncu yılda bu etkinin devam etmediğini göstermiştir. Tüm katılımcıların onuncu yılın sonunda işlevselliklerinin korunduğu ve işlevsel gündelik yaşam aktivitelerinde (GYA) bilişsel egzersiz almayan kontrollere göre daha az zorluk yaşadıkları görülmüştür (%60/%49). Bu geniş ölçekli, uzun takipli çalışma bilişsel temelli yaklaşımların işlevsel yıkımı ve olası demansı geciktirdiğini, ayrıca kişinin bağımsızlığını destekleyerek geriatrik bakımı azalttığını belirtilmektedir. Montoya-Murillo ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise günlük yaşam aktivitelerinde bağımsız olan ve bilişsel bozulması olmayan yaşlılarda yapılan bilişsel eğitimin kognisyonda iyileşme sağladığı gibi, apati ve subjektif şikâyetlerde de azalmaya yol açtığı ve yaşam kalitesini iyileştirdiği bulunmuştur.¹⁹ 2.667 sağlıklı yaşlının verilerinin değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında, bilişsel egzersizlere fiziksel egzersizlerin kombine edilmesi, bu 2 grup egzersizin tek olarak uygulanmasıyla karşılaştırılmıştır. Kombine egzersiz uygulanan kişilerin bellek, yürütücü işlevler ve dikkat gibi bilişsel işlevlerinin daha iyi olduğu saptanmıştır.²⁰

HAFİF BİLİŞSEL BOZUKLUKTA BİLİŞSEL REHABİLİTASYON

Bir ya da daha fazla kognitif alandaki bozulmanın objektif olarak gösterildiği ancak işlevsel becerilerin korunduğu HBB evresinde de bilişsel egzersizlerle bilişsel yıkımın azaltılması ya da geciktirilmesinin mümkün olduğu bilinmektedir.^{21,22} Bu tarz egzersizler, işlevsellikte ve yaşam kalitesinde olumlu etki sağlamak ve bu olumlu etki en az 1 yıl devam etmektedir.²² BR'nin, hastaların günlük yaşamlarında belirledikleri hedeflerine ulaşma performanslarını iyi-

leştirdiği ve kişisel memnuniyeti artırdığı belirtilmektedir.²³ Ge ve ark. tarafından yapılan bir meta-analiz çalışmasında bilgisayar yazılım programları, tablet temelli egzersizler, interaktif video oyunları ve sanal gerçeklik egzersizlerini içeren teknoloji temelli BE ve BR uygulamaları incelenmiş ve bu uygulamaların global bilişsel fonksiyonlar, dikkat, yürütücü işlevler ve bellek alt alanlarında olumlu etkilerinin olduğu, hastaların anksiyete ve depresyonlarını azalttığı, ayrıca GYA'da da düzelmeye sağladığı gösterilmiştir.²⁴

ERKEN EVRE ALZHEIMER HASTALIĞINDA BİLİŞSEL REHABİLİTASYON

Erken evre AH'de uygulanacak BR'nin temelini kişisel hedefler ve bu hedeflere yardımcı olacak destekleyici ve tamamlayıcı yaklaşımlar oluşturur. Hastalar için bellek, dikkat ve konsantrasyon hedefleri belirlenir. Bu egzersizlerle, duygulanımın düzenlenmesi ve anksiyetenin azaltılması yoluyla emosyonel iyilik hâlinin desteklenmesine çalışılır. Tüm aşamalarda hasta yakını ve bakım verenin bu sürece dâhil edilmesi tedavinin başarısı açısından oldukça önemlidir.¹⁶ Germain ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, erken evre AH olan kişilere uygulanan BR'nin bağımsız aktiviteleri artırdığı ve sosyal hayatlarındaki iyilik durumunun 1 yıl boyunca korunduğu saptanmıştır. Ayrıca bu hastaların bakım verenlerinin duygusal tükenmişliğinde kontrollere göre artma olmadığı ve hatta 1 yıl sonraki günlük aktivitelerle ilişkili bakım veren tükenmişliğinde azalma olduğu gösterilmiştir.²⁵ BR, aynı zamanda yaşam kalitesini iyileştiren ve sağlık kurumuna yatışı geciktiren uygulanabilir bir yaklaşımdır.^{26,27} AH sürecinin önemli bir parçası hastaların %90-98'inde görülen, davranışsal ve psikiyatrik belirtilerdir. Bu belirtiler, hasta ve bakım verenin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilerken, bakım veren tükenmişliğini de artırmaktadır.²⁸⁻³⁰ Bilişsel temelli tedavilerle AH'deki depresyon ve apati azaltılabilir.³¹ Brunelle-Hamann ve ark. BR programının hastalarda nöropsikiyatrik belirtileri azalttığını ve bakım veren tükenmişliği üzerinde olumlu etkisi olduğunu saptamıştır.³² Bu sonuçlar BR'nin, hastaların psikiyatrik belirtileri ve bakım veren tükenmişliği yönetiminde etkili olması açısından önemlidir.

SONUÇ

HBB ve AH için uygulanan BE ve BR programları son yıllarda giderek daha fazla ilgi çekmekte ve bu tür uygulamaların etkililiği boylamsal deneysel çalışmalarla gösterilmektedir. Bu tür programların uygulanması sonucu hasta ve bakım verenin yükünün azaldığı, psikiyatrik belirtilerin görece daha az görüldüğü ve bilişsel yıkımın nispeten yavaşladığı bir etkiden söz etmek mümkün olabilmektedir. Programların kişiye özgü, hedef odaklı ve gerçekçi olması etkinliklerin en çok etkilenen bilişsel alanlara yönelik düzenlenmesi, uygulamada yaşanan zorlukların neden/nasıl ortaya çıktığının değerlendirilmesi önemlidir.

Gerçek günlük yaşam uygulamalarının yapılmasıyla hastanın programa daha kolay dâhil olması sağlanmalıdır. Not defteri, hatırlatıcı alarmlar, takvim gibi araçların kullanılması desteklenmelidir. Bilgisayar yazılım programları, sanal gerçeklik ve interaktif video oyunları gibi teknolojik imkânlardan yararlanılmalıdır. Böylece hastaların ev içinde ve sosyal çevrelerinde daha aktif olmaları mümkün olabilir.

Aile desteği ve katılımına özen gösterilmelidir. Bu uygulamalar en erken evrede hatta mümkünse

normal sağlıklı yaşlılarda uygulanmaya başlanmalı, gerektiği durumlarda farmakolojik tedaviye devam edilmelidir. Bu yaklaşımlara, sosyal etkileşim ve fiziksel aktivitenin eklenmesi sağlanmalıdır. Hasta ve yakını için cesaretlendirici, çözümleyici ve ulaşılabilir olunmalıdır. Sürecin uzun soluklu olduğu akılda tutulmalıdır.

Bu uygulamaların, etkinliklerinin netleşebilmesi için uzun süreli, objektif bilişsel değerlendirme testlerinin kullanıldığı, geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin, çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

KAYNAKLAR

1. Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2011;7(2):208-44. [Crossref] [PubMed]
2. Fiest KM, Roberts JL, Maxwell CJ, Hogan DB, Smith EE, Frolikis A, et al. The prevalence and incidence of dementia due to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Can J Neurol Sci.* 2016;43 Suppl 1:S51-82. [Crossref] [PubMed]
3. Gurvit H, Emre M, Tinaz S, Bilgic B, Hanagasi H, Sahin H, et al. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2008;23(1):67-76. [Crossref] [PubMed]
4. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the national institute on aging-Alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):280-92. [Crossref] [PubMed] [PMC]
5. Rebok GW, Ball K, Guey LT, Jones RN, Kim HY, King JW, 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(1):16-24. [Crossref] [PubMed] [PMC]
6. Olazarán J, Mu-iz R, Reisberg B, Pe-a-Casanova J, del Ser T, Cruz-Jentoft AJ, et al. Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology.* 2004;28;63(12):2348-53. [Crossref] [PubMed]
7. Choi J, Twamley EW. Cognitive rehabilitation therapies for Alzheimer's disease: a review of methods to improve treatment engagement and self-efficacy. *Neuropsychol Rev.* 2013;23(1):48-62. [Crossref] [PubMed] [PMC]
8. Kallio EL, Öhman H, Kautiainen H, Hietanen M, Pitkälä K. cognitive training interventions for patients with Alzheimer's disease: a systematic review. *J Alzheimers Dis.* 2017;56(4):1349-72. [Crossref] [PubMed]
9. Clare L, Woods RT. Cognitive training and cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer's disease: a review. *Neuropsychological Rehabilitation.* 2004;14(4):385-401. [Crossref]
10. Wilson BA, Evans JJ, Keohane C. Cognitive rehabilitation: a goal-planning approach. *J Head Trauma Rehabil.* 2002;17(6):542-55. [Crossref] [PubMed]
11. Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED, Orrell M, Spector A. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD003260. [Crossref]
12. Kasper E, Thöne-Otto A, Bürger K, Schröder SG, Hoffmann W, Schneider W, et al. [Cognitive rehabilitation in early stage Alzheimer's disease]. *Nervenarzt.* 2016;87(7):708-18. [Crossref] [PubMed]
13. Belleville S, Clément F, Mella S, Gilbert B, Fontaine F, Gauthier S, et al. Training-related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer's disease. *Brain.* 2011;134(Pt 6):1623-34. [Crossref] [PubMed]

14. Heiss WD, Kessler J, Mielke R, Szekely B, Herholz K. Long-term effects of phosphatidylserine, pyritinol, and cognitive training in Alzheimer's disease: a neuropsychological EEG, and PET investigation. *Dementia*. 1994;5(2):88-98. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Pariente J, Cole S, Henson R, Clare L, Kennedy A, Rossor M, et al. Alzheimer patients engage an alternative cortical network during a memory task. *Ann Neurol*. 2005;58(6):870-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Clare L, Linden DE, Woods RT, Whitaker R, Evans SJ, Parkinson CH, et al. Goal-oriented cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer disease: a single-blind randomized controlled trial of clinical efficacy. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010;18(10):928-39. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Hertzog C, Kramer AF, Wilson RS, Lindenberger U. Enrichment effects on adult cognitive development: can the functional capacity of older adults be preserved and enhanced? *Psychol Sci Public Interest*. 2008;9(1):1-65. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Foresight Mental Capital and Wellbeing Project (2008). Final Project Report. London: The Government Office for Science; 2008. p.317.
19. Montoya-Murillo G, Ibarretxe-Bilbao N, Pe-a J, Ojeda N. Effects of cognitive rehabilitation on cognition, apathy, quality of life, and subjective complaints in the elderly: a randomized controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020;28(5):518-29. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Zhu X, Yin S, Lang M, He R, Li J. The more the better? A meta-analysis on effects of combined cognitive and physical intervention on cognition in healthy older adults. *Ageing Res Rev*. 2016;31:67-79. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):270-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
22. Fabbri L, Mosca IE, Gerli F, Martini L, Pancani S, Lucidi G, et al. The games for older adults active life (GOAL) project for people with mild cognitive impairment and vascular cognitive impairment: a study protocol for a randomized controlled trial. *Front Neurol*. 2019;9:1040. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
23. Regan B, Wells Y, Farrow M, O'Halloran P, Workman B. MAXCOG-maximizing cognition: a randomized controlled trial of the efficacy of goal-oriented cognitive rehabilitation for people with mild cognitive impairment and early Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2017;25(3):258-69. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Ge S, Zhu Z, Wu B, McConnell ES. Technology-based cognitive training and rehabilitation interventions for individuals with mild cognitive impairment: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2018;15;18(1):213. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Germain S, Wojtasik V, Lekeu F, Quittre A, Olivier C, Godichard V, et al. Efficacy of cognitive rehabilitation in Alzheimer disease: a 1-year follow-up study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2019;32(1):16-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Amieva H, Robert PH, Grandoulier AS, Meillon C, De Rotrou J, Andrieu S, et al. Group and individual cognitive therapies in Alzheimer's disease: the ETNA3 randomized trial. *Int Psychogeriatr*. 2016;28(5):707-17. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Brueggen K, Kasper E, Ochmann S, Pfaff H, Webel S, Schneider W, et al. Cognitive rehabilitation in Alzheimer's disease: a controlled intervention trial. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(4):1315-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Draper B, Brodaty H, Finkel SI. Complete guide to behavioral and psychological symptoms of dementia. 3rd ed. Northfield, IL: International Psychogeriatric Association; 2010. p.222. The IPA Complete Guides to Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD)
29. Tatsumi H, Nakaaki S, Torii K, Shinagawa Y, Watanabe N, Murata Y, et al. Neuropsychiatric symptoms predict change in quality of life of Alzheimer disease patients: a two-year follow-up study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63(3):374-84. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Craig D, Mirakhor A, Hart DJ, McIlroy SP, Passmore AP. A cross-sectional study of neuropsychiatric symptoms in 435 patients with Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13(6):460-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Niu YX, Tan JP, Guan JQ, Zhang ZQ, Wang LN. Cognitive stimulation therapy in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2010;24(12):1102-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Brunelle-Hamann L, Thivierge S, Simard M. Impact of a cognitive rehabilitation intervention on neuropsychiatric symptoms in mild to moderate Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rehabil*. 2015;25(5):677-707. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]