



Effecten van cognitieve revalidatie bij de ziekte van Parkinson: een meta-analyse

Andreina Giustiniani¹ · Lorenza Maistrello¹ · Laura Danesin¹ · Elena Rigon¹ · Francesca Burgio¹

Ontvangen: 18 oktober 2021 / Geaccepteerd: 19 november 2021 / Gepubliceerd online: 31 januari 2022
© Fondazione Società Italiana di Neurologia 2021, gecorrigeerde publicatie 2022

Abstract

Achtergrond en doelstellingen Cognitieve symptomen komen vaak voor bij de ziekte van Parkinson (PD) en beïnvloeden de kwaliteit van leven van patiënten. Farmacologische interventies verbeteren vaak niet zulke tekortkomingen die zouden kunnen profiteren van cognitieve revalidatie. Eerdere meta-analyses over dit onderwerp rapporteerden echter inconsistente resultaten. Het verduidelijken van de effectiviteit van cognitieve revalidatie zou cruciaal zijn om de behandeling te optimaliseren en de kosten van de zorg te verlagen. Deze meta-analyse is gericht op het bepalen of de huidige literatuur in het voordeel is van de effectiviteit van cognitieve revalidatie bij PD en op het begrijpen of het effect ervan kan veranderen afhankelijk van het getrainde cognitieve domein.

Methoden We zochten in online databases naar studies over cognitieve revalidatie bij PD. Veertien studies met 767 deelnemers werden opgenomen. Analyses werden uitgevoerd voor elk cognitief domein afzonderlijk, waarbij verschillende neuropsychologische metingen voor elke functie werden onderzocht.

Resultaten Wij ontdekten dat revalidatie de algemene cognitie, uitvoerende functies en het lange- en kortetermijngeheugen verbetert.

Conclusie Het huidige onderzoek geeft aan dat cognitieve revalidatie specifieke cognitieve tekorten bij PD verbetert en dat het afgestemd moet worden op de specifieke beperkingen van patiënten. Deze interventies moeten worden ingezet, aangezien niet alle cognitieve domeinen baat kunnen hebben bij cognitieve training. Tot slot suggereert de hoge heterogeniteit tussen studies de noodzaak van meer gecontroleerde klinische proeven.

Trefwoorden Ziekte van Parkinson · Cognitieve revalidatie · Cognitieve stoornis · Meta-analyse

Invoering

De ziekte van Parkinson (PD) is de op één na meest voorkomende neurodegeneratieve aandoening die 2–3% van de bevolking \geq 65 jaar treft. Hoewel de klinische diagnose afhankelijk is van de aanwezigheid van bradykinesie en andere motorische kenmerken, wordt PD geassocieerd met veel niet-motorische kenmerken die bijdragen aan de algehele

handicap [1, 2]. Van de niet-motorische symptomen zijn cognitieve tekorten waarschijnlijk het meest relevant, omdat ze de autonomie van patiënten beïnvloeden, de last van de verzorger vergroten en een aanzienlijke sociaal-economische impact hebben [3]. Zoals gerapporteerd door de Movement Disorder Society, wordt bijna een derde van de niet-demente patiënten met PD getroffen door milde cognitieve stoornis (MCI) [4, 5]. Het cognitieve profiel van deze patiënten wordt gekenmerkt door uitvoerende tekorten, met specifieke stoornissen in aandacht, verwerkingssnelheid, werkgeheugen, set-shifting en planning [6]. Bovendien kunnen deze patiënten ook tekorten vertonen in andere cognitieve domeinen, zoals visuospatiale vaardigheden, geheugen of taal [7].

Hoewel dopaminevervangende medicijnen en diepe hersenstimulatie motorische symptomen verbeteren, zijn ze minder effectief bij de behandeling van cognitieve tekorten [8]. Niet-farmacologische interventies gericht op de neuropsychologische aspecten zouden een cruciale rol kunnen spelen voor het welzijn van patiënten. Onder de niet-farmacologische interventies zijn cognitieve revalidatie en cognitieve trainingen

* Andreina Giustiniani

andreina.giustiniani@hsancamillo.it

Lorenza Maistrello

lorenza.maistrello@hsancamillo.it

Laura Danesin

laura.danesin@hsancamillo.it

Elena Rigon

elena.rigon@hsancamillo.it

Francesca Burgio

francesca.burgio@hsancamillo.it

¹ Afdeling Neuropsychologie, IRCCS San Camillo Ziekenhuis, via Alberoni 70, 30126 Venetië, Italië

omvatten gedragsinterventies die gericht zijn op het verminderen van cognitieve stoornissen en het rechtzetten van cognitie [9]. Cognitieve trainingen verwijzen in het bijzonder naar het aanleren van strategieën en het uitvoeren van specifieke taken die gericht zijn op cognitieve functies [10]. Hoewel het werkingsmechanisme nog niet volledig is opgehelderd, is gesuggereerd dat neuroplasticiteitsprocessen verantwoordelijk kunnen zijn voor het gunstige effect dat is waargenomen na cognitieve trainingen [11]. Waarschijnlijk door veranderingen te induceren in het patroon van hersenactiviteit en in het volume van de grijze stof [12], hebben deze behandelingen het potentieel om symptoomprogressies te vertragen en patiënten te helpen een hoog niveau van autonomie en kwaliteit van leven te behouden [13]. Dienovereenkomstig meldde een eerdere meta-analyse dat cognitieve trainingen effectief zijn bij het verbeteren van cognitieve functies bij PD-patiënten. In deze studie ontdekten de auteurs namelijk dat cognitieve training het werkgeheugen, de verwerkingssnelheid en uitvoerende functies verbetert [14]. De literatuur is echter gegroeid sinds de publicatie van deze studie. Omgekeerd heeft een recentere meta-analyse [15] de effecten van cognitieve trainingen bij patiënten met PD-MCI en dementie (PD-D) onderzocht. De auteurs vonden geen bewijs van enige belangrijke cognitieve verbetering na cognitieve training. De opname van studies die zijn uitgevoerd bij patiënten met PD-D maakt deze twee eerdere meta-analyses echter niet direct vergelijkbaar. Er is inderdaad een cruciaal verschil in de toepassing van cognitieve trainingen bij MCI en bij demente patiënten. Bij patiënten met MCI hebben cognitieve trainingen tot doel de progressie naar dementie te vertragen, terwijl bij patiënten met dementie trainingen worden gebruikt met als doel ernstigere cognitieve achteruitgang te stimuleren of te compenseren.

Tot op heden blijven er vragen bestaan over de vraag of cognitieve revalidatie effectief is bij het verbeteren van cognitieve functies bij PD-MCI in vergelijking met andere interventies. Aangezien 20% van de PD-patiënten cognitieve stoornissen vertoont die kunnen overgaan in dementie [16], zou het voor zowel onderzoeks- als klinische doeleinden van cruciaal belang zijn om te verduidelijken of cognitieve trainingen gebruikt kunnen worden om cognitieve symptomen te beheersen om de progressie naar dementie te vertragen en de cognitieve functie te behouden. Bovendien is het grote percentage mensen met PD-MCI bij de diagnose, en de maatschappelijke kosten, evenals tijdige toegang tot hoogwaardige neuropsychologische zorg belangrijk om de kwaliteit van leven te controleren, te behouden of te verhogen. Tot op heden is er echter tegenstrijdig bewijs voor de effectiviteit aanwezig in de literatuur. Daarom was het doel van de huidige studie om te onderzoeken of cognitieve revalidatie de cognitie verbetert bij PD-MCI-patiënten en, zo ja, welke cognitieve domeinen het meest profiteren van de revalidatie. Om dit doel te bereiken, hebben we een systematische review en meta-analyse uitgevoerd van eerdere onderzoeken die zijn uitgevoerd bij PD-MCI-patiënten. Ook hebben we de gedragsuitkomsten voor elk cognitief domein afzonderlijk geanalyseerd.

Methoden

Zoekstrategie en studietoets

Deze meta-analyse werd uitgevoerd volgens de Preferred Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [17]-verklaring en werd geregistreerd bij PROSPERO, nummer CRD42020210652.

We hebben in de volgende online databases gezocht naar gepubliceerde artikelen en geregistreerde onderzoeken: Cochrane, EMBASE, SCOPUS en PubMed van 01/2000 tot 09/2020. We hebben met name de volgende trefwoorden gebruikt: "ziekte van Parkinson", "cognitieve revalidatie", "cognitieve training", "cognitieve behandeling" en "neuropsychologische metingen". We hebben ook de bibliografie van eerdere meta-analyses en van alle opgenomen onderzoeken gescreend (Fig. 1).

De studies die opgenomen moesten worden, moesten veranderingen in cognitieve tests bij PD-MCI-patiënten onderzoeken voor en na een cognitieve training vergeleken met een controlebehandeling. In het bijzonder selecteerden we studies die individuele cognitieve trainingen rapporteerden die in totaal ten minste 10 sessies telden.

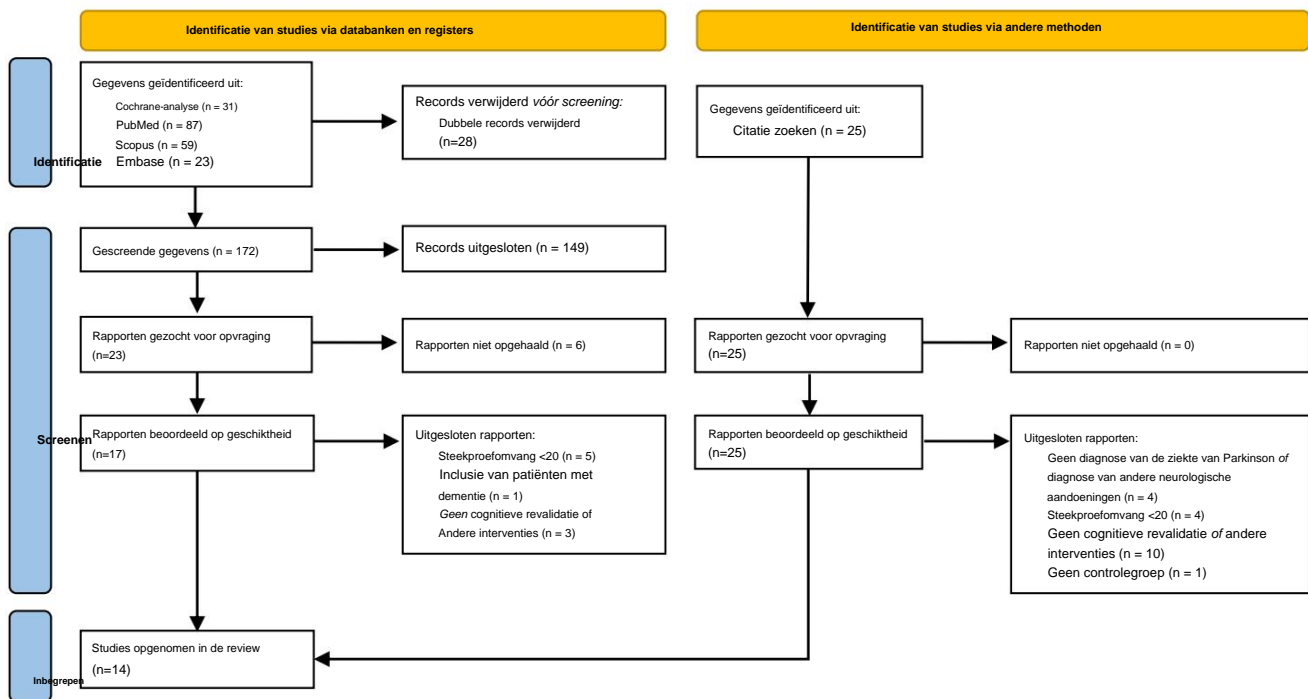
Om te worden opgenomen, moesten kandidaat-studies aan de volgende criteria voldoen:

- Ten minste enkelblind;
- Steekproefomvang \geq 20 deelnemers;
- Bij de gerekruteerde deelnemers werd idiopathische PD vastgesteld volgens de klinische criteria van de Brain Bank van de Britse Parkinson's Disease Society;
- Deelnemers die tekortkomingen vertonen in ten minste één cognitief domein;
- Exclusief patiënten met dementie;
- Gebruik van cognitieve revalidatie;
- Het effect van de interventie werd gemeten vóór en na de behandeling met behulp van gestandaardiseerde neuropsychologische tests;
- Het artikel is in het Engels geschreven.

Gegevensextractie en beoordeling van het risico op vertekening

Kandidaatstudies werden uitgesloten, ongeacht of ze patiënten met andere neurologische of systemische pathologieën omvatten, of patiënten niet geblijnd waren of of er geen gemiddelden en standaarddeviaties werden gerapporteerd. Als potentieel in aanmerking komende studies geen gemiddelden en standaarddeviaties rapporteerden, werden de corresponderende auteurs per e-mail gecontacteerd en in het geval van geen reactie in de daaropvolgende twee weken, werd de studie uitgesloten van de analyse.

Twee auteurs screenen onafhankelijk van elkaar de artikeltitels en samenvattingen die waren verzameld via de databasesearch. Alleen artikelen die voldeden aan de inclusiecriteria werden geselecteerd.



Figuur 1 Stroomdiagram gebaseerd op PRISMA Statement [32]

Twijfels of meningsverschillen werden door alle auteurs besproken en opgelost.

Geselecteerde artikelen werden gelezen door één auteur die relevante informatie zoals deelnemers, interventies, vergelijkingen, uitkomsten en onderzoeksopzet (PICOS) extraheerde. Daarnaast werden gegevens met betrekking tot steekproefkenmerken, methoden en resultaten geëxtraheerd. Cognitieve uitkomsten werden gecategoriseerd voor de volgende domeinen: globale cognitie, uitvoerende functie, aandacht, kortetermijn- en langetermijngeheugen, taal, visuospatiale processen en klinische schalen. Gemiddelden en standaarddeviaties werden voor elke uitkomst geëxtraheerd voor en na de interventie. De

De Cochrane-tool werd gebruikt om het risico op vertekening te beoordelen [18] (Figuur 1 van de aanvullende materialen). Deze tool categoriseert studies als met een laag, hoog of onduidelijk risico op bias. De specifieke domeinen die onderzocht zijn om het risico op bias te beoordelen zijn de volgende: de geschiktheid van de generatie van sequenties, de verhulling van de toewijzing, de blindheid van deelnemers en experimentatoren en de aanwezigheid van ontbrekende of onvolledige data.

Gegevenssynthese en -analyse

De analyses werden uitgevoerd met behulp van R Studio 4.0.2 [19]. De statistische significantie werd vastgesteld op $p < 0,05$; voor de test met betrekking tot publicatiebias werd een $p < 0,10$ als significant beschouwd.

Effecten van cognitieve training werden afzonderlijk geanalyseerd voor elk beschouwd domein. Studies met meer dan één test per cognitief domein werden behandeld als afzonderlijke studies [20]. Gestandaardiseerde gemiddelde verschillen (SMD) werden berekend met de *de g*-methode van Hedges. Gegevens met betrekking tot cognitieve tests werden aangepast, rekening houdend met de lengte en richting van de relatieve schaal om een vergelijking tussen verschillende tests mogelijk te maken [21].

Heterogeniteit tussen studies werd beoordeeld met behulp van de totale Cochrane Q-test (Q), die evalueert of de variabiliteit tussen effectgroottes groter is dan verwacht. Een significante Q-waarde gaf een gebrek aan homogeniteit tussen studies aan.

Bovendien is de I-kwadraat inconsistentie-index (I^2) werd gebruikt om het percentage echte variabiliteit in te kwantificeren de waargenomen effecten (echte heterogeniteit). I^2 waarden waren geclassificeerd als laag (25-50%), matig (50-75%) of hoog (75%) [22]. In het geval van hoge heterogeniteit werden gegevens gepoold met behulp van een meta-analytische methode op basis van een willekeurig effectmodel met de Knapp-Hartung-aanpassingsmethode (HKSJ) [21]. Een invloedanalyse werd uitgevoerd met behulp van de Baujat Plot en de Leave-one-out-methode om invloedrijke gevallen te detecteren. Een Gosh-analyse werd uitgevoerd om outliers tussen invloedrijke gevallen te individualiseren en te verwijderen.

Voor elke meta-analyse werden bospercelen gegenereerd [23].

De publicatiebias werd beoordeeld door het uitvoeren en inspecteren van een contourverbeterde funnelplot en door het uitvoeren van de Egger's t-test [24].

Resultaten

Inbegrepen studies: belangrijkste kenmerken

In totaal voldeden 14 studies met 767 patiënten aan de inclusiecriteria. Alle studies behalve één [25] waren gerandomiseerde klinische onderzoeken. In de opgenomen studies werden patiënten opgenomen als ze: i) een stoornis hadden in een objectieve cognitieve test van uitvoerende functies, maar niet dement waren zoals beoordeeld met de schalen voor uitkomsten in de PD-cognitieschaal [26]; ii) een mini mental state examination (MMSE)-score > 24 hadden en geen diagnose van dementie [27, 28]; of iii) een milde tot matige cognitieve stoornis hadden, maar geen dementie [29, 30]; iv) een MMSE < 25 hadden, maar geen dementie [31–33]; v) een diagnose van MCI hadden in overeenstemming met de criteria van Petersen [34]. Vier studies noemden als inclusiecriteria een algehele afwezigheid van dementie [25, 35–37]. Eén onderzoek omvatte alleen deelnemers met MCI met behulp van vastgestelde diagnostische criteria [28] en één onderzoek omvatte deelnemers met enkel- of meervoudig domein MCI, inclusief executieve disfunctie [38]. Wat betreft de behandeling, vergeleken 7 onderzoeken cognitieve trainingen met andere controlegroepen [27, 29, 31, 34, 36].

Nederlands Eén onderzoek gebruikte de cognitieve training als controlegroep, terwijl de experimentele groep een training op basis van virtual reality onderging [30]. Twee onderzoeken gebruikten cognitieve revalidatie als controlegroep om te testen of het combineren van cognitieve training met motorische oefeningen een verbetering in cognitie teweegbracht [28, 33]. Een andere groep onderzoeken vergeleek het effect van domeinspecifieke cognitieve revalidatie met niet-specifieke cognitieve trainingen [26] of actieve controlegroepen [37] (zie tabel 1). Met betrekking tot de onderzoeken die in de analyses zijn opgenomen, werden 5 onderzoeken opgenomen voor globaal cognitief functioneren [28, 30–32, 34, 38], 8 onderzoeken droegen bij aan de analyse van aandacht [25, 26, 28, 30, 31, 34, 35, 38]; 9 onderzoeken werden opgenomen in de meta-analyse voor uitvoerende functies [25, 26, 28, 30, 34, 35, 37, 38]; Vijf studies droegen bij aan de analyse van taal [30, 31, 33, 34, 38]; acht studies werden gebruikt voor het langetermijngeheugen [25, 30, 31, 33–35, 37, 38]; zeven studies droegen bij aan de analyse met betrekking tot het kortetermijngeheugen [30, 31, 33–35, 37, 38]; vijf studies werden gebruikt voor visuospatiale vaardigheden [27, 30, 31, 34, 38] en negen studies droegen bij aan de analyse van de klinische schalen [25–28, 31, 33–35, 37] (tabel 1 van de aanvullende materialen).

Wereldwijde cognitie

We hebben gegevens uit 5 onderzoeken [28, 30, 31, 34, 38] met 314 deelnemers samengevoegd. Omdat onderzoeken die meerdere cognitieve tests voor elk domein rapporteerden afzonderlijk werden beschouwd, was het totale aantal gevallen dat in de analyse werd opgenomen 12, en de

De uiteindelijke steekproefomvang van de meta-analyse was 632 deelnemers. Heterogeniteit was hoog ($pQ < 0,01$; en ik^2 tau2 = 48,02; = 97,8%). De invloedanalyse liet zien dat 9 studies invloedrijke gevallen waren. Na het uitvoeren van de Gosh-analyse werden 6 studies geïdentificeerd als outliers en werden ze uit de analyse verwijderd (zie Fig. 2a: Paris ab, 2011; Maggio ab, 2018; Reuter a, 2012; Alloni b, 2018). Nadat we de outliers hadden verwijderd, vonden we geen significante afname in heterogeniteit ($pQ < 0,01$; tau2 = 6,33; / 97,5%), maar we observeerden een significant verschil tussen de experimentele groep en de controlegroep in het voordeel van de experimentele groep. Hoewel de funnelplot asymmetrisch was (Fig. 2b) [35, 40], onthulde het regressie-intercept van Egger de afwezigheid van publicatiebias ($\hat{y} = \hat{y}18,09$; 95% CI = [$\hat{y}35,81$; $\hat{y}0,37$]; $p = 0,12$). Deze inconsistentie is waarschijnlijk te wijten aan de numerieke schaarste en hoge heterogeniteit van de opgenomen studies.

Aandacht

Gegevens werden samengevoegd uit 8 studies [25, 26, 28, 30, 31, 34, 35, 38] met 409 deelnemers. Omdat studies die meerdere cognitieve tests voor elk domein rapporteerden afzonderlijk werden beschouwd, was het totale aantal gevallen dat in de analyse werd opgenomen 17 en was de uiteindelijke steekproefomvang van de meta-analyse 747 deelnemers.

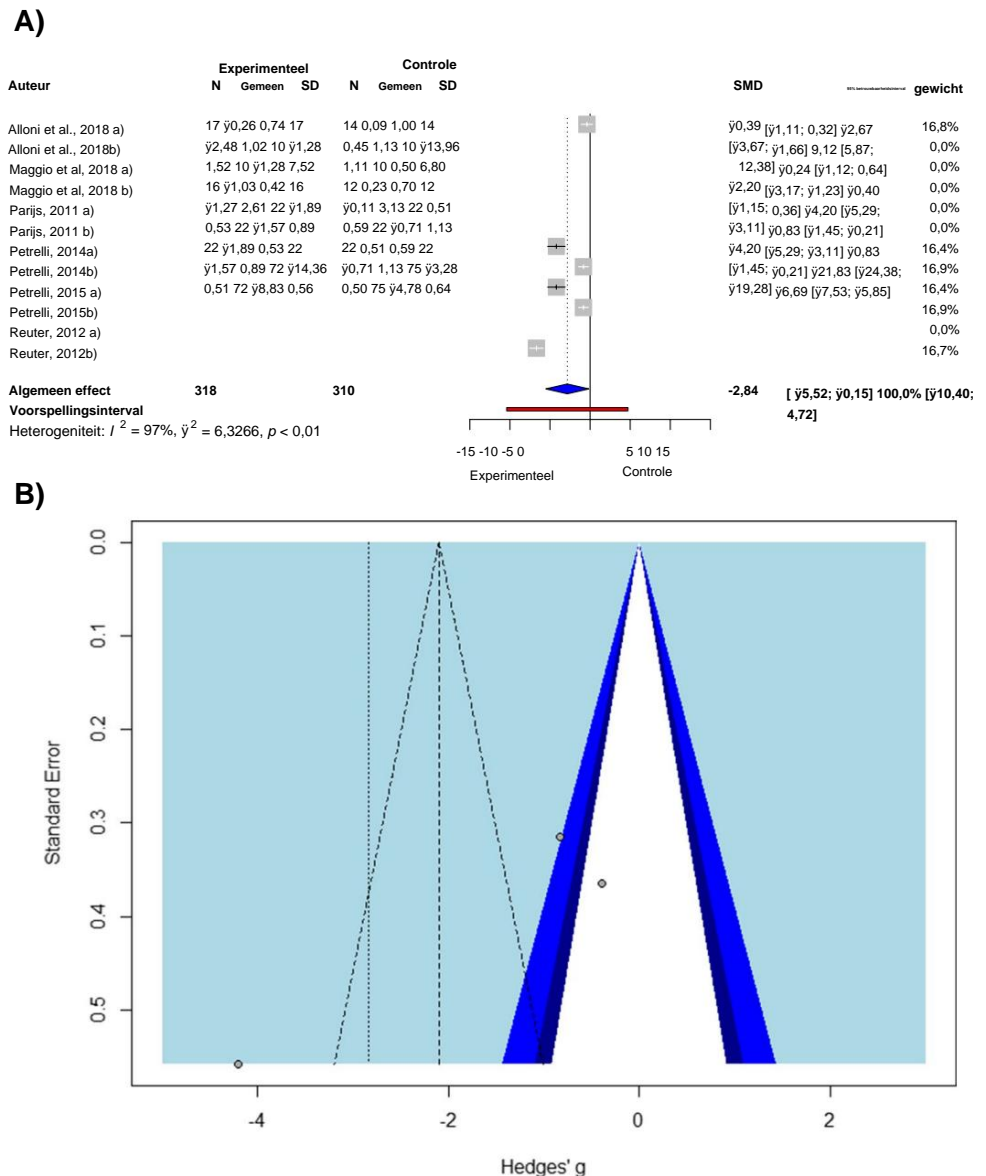
Vanwege de hoge heterogeniteit ($pQ < 0,01$; tau2 = 12,54; en $I^2 = 93,6\%$), hebben we een willekeurig effectmodel toegepast. De invloedanalyse onthulde dat 3 studies een invloedrijke rol hadden bij het beïnvloeden van de resultaten van de analyse. Na het uitvoeren van de Gosh-analyse werden 4 outliers geïdentificeerd en verwijderd (zie Fig. 3a: Vlagsma ab, 2020; Petrelli, 2014; Reuter, 2012), wat leidde tot een significante vermindering van de heterogeniteit ($pQ = 1$; tau2 = 0,0006; $I^2 = 0,0\%$). Hoewel het algemene effect laat zien dat er een verschil is tussen cognitieve training en controlebehandeling ten gunste van de cognitieve training, bereikt geen van de studies afzonderlijk significantie. De funnelplot was symmetrisch (Fig. 3b). De regressie-intercept van Egger onthulde geen publicatiebias ($\hat{y} = \hat{y}0,16$; 95% CI = [$\hat{y}1,62$; 1,3]; $p = 0,83$).

Uitvoerende functies

Gegevens werden samengevoegd door 9 studies [25, 26, 28, 30, 31, 34, 35, 37, 38] met 461 deelnemers. Omdat studies die meerdere cognitieve tests voor elk domein rapporteerden afzonderlijk werden beschouwd, was het totale aantal gevallen dat in de analyse werd opgenomen 27 en de uiteindelijke steekproefomvang van de meta-analyse was 1341 deelnemers.

Vanwege de aanwezigheid van hoge heterogeniteit ($pQ < 0,0001$; tau2 = 275,58; 97,9%), werd een willekeurig effectmodel gebruikt. De invloedrijke analyse liet zien dat 9 studies invloedrijke gevallen waren, waarvan 6 outliers werden verwijderd door de Gosh-analyse uit te voeren (zie Fig. 4a: Petrelli, 2014; Reuter abc, 2012; Fellman ab, 2018). We ontdekten

Figuur 2 Forestplot (A) en funnelplot (B) van globale cognitie. De funnelplot onthulde een publicatiebias [35, 40] die niet werd bevestigd door de Egger-regressie.



de reductie in heterogeniteit was niet significant ($p < 0,01$; $\tau^2 = 1,80$; $I^2 = 85,7\%$) maar we vonden wel een significant verschil tussen de cognitieve training en de controle-interventie ten gunste van de cognitieve training. De funnelplot suggereert de aanwezigheid van publicatiebias (Figuur 4B) [2, 14, 25, 33]. De vertekening werd bevestigd door het regressie-intercept van Egger ($\hat{\gamma} = \hat{\gamma}8,15$; 95% CI = $\hat{\gamma}10,91$; $\hat{\gamma}5,39$; $p < 0,001$).

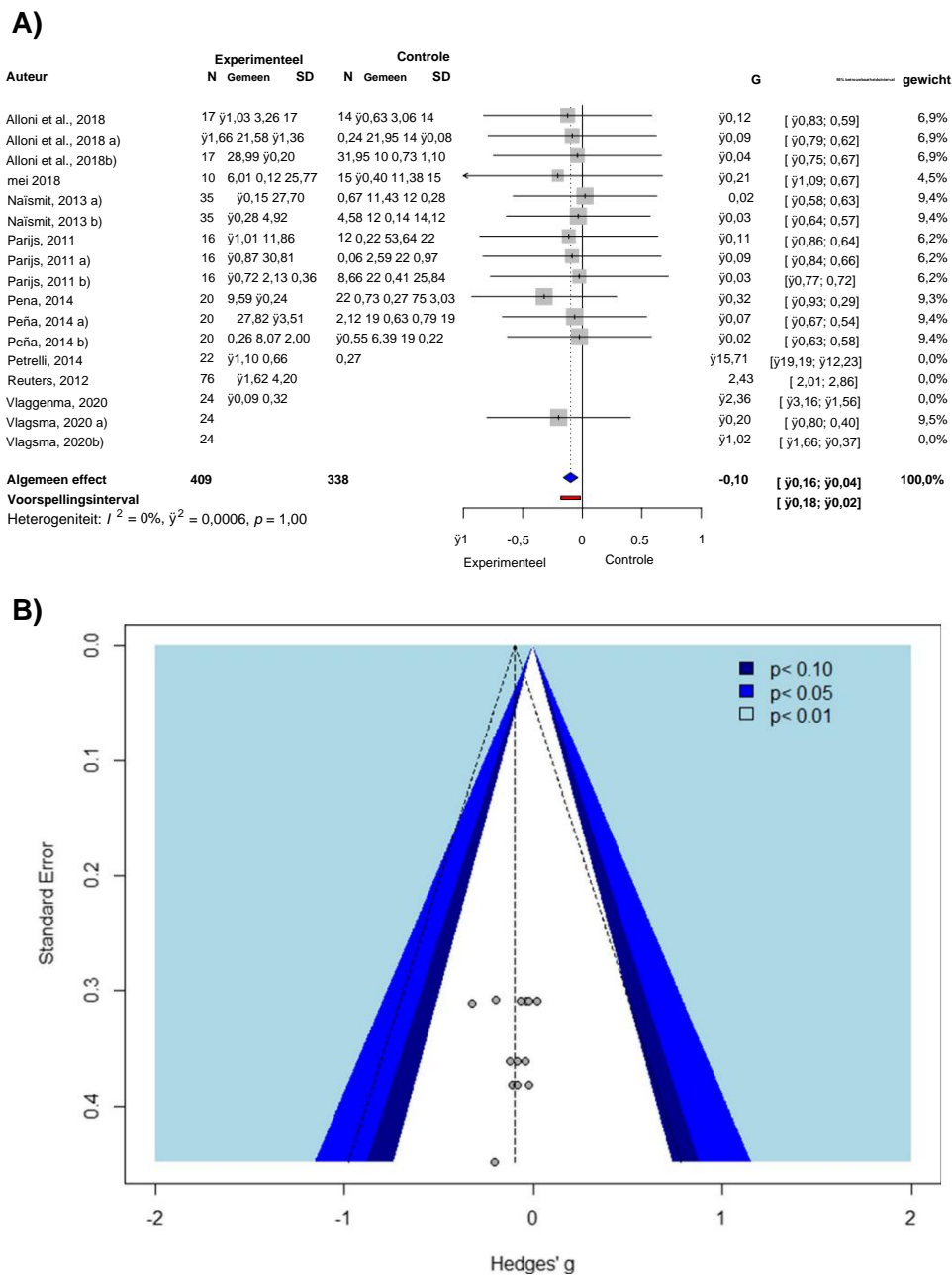
Taal

Gegevens werden samengevoegd door 5 studies [30, 31, 33, 34, 38] met 177 deelnemers. Omdat studies die meerdere cognitieve tests rapporteerden als enkele studies werden beschouwd, was het totale aantal gevallen dat in de analyse werd opgenomen 7 en de uiteindelijke steekproef

grootte van de meta-analyse was 336 deelnemers. Vanwege de hoge heterogeniteit ($p < 0,01$; $\tau^2 = 5,33$; en $I^2 = 91,7\%$) werd een willekeurig effectmodel toegepast. De infu-entiële analyse onthulde dat 3 studies een extreme effectgrootte hadden. Na het uitvoeren van de Gosh-analyse werd 1 studie geïdentificeerd als outlier en werd deze uit de analyse verwijderd (zie Figuur 5A: Petrelli et al., 2014), wat leidde tot een significante afname van de heterogeniteit ($p < 0,02$; $\tau^2 =$

$0,338$; en $I^2 = 63,8\%$). We hebben geen bewijs gevonden ten gunste van de experimentele groep. De funnelplot vertoonde enige publicatiebias (Figuur 5B) [33]. Het regressie-intercept van Egger was echter niet significant ($\hat{\gamma} = \hat{\gamma}2,38$; 95% CI = $[\hat{\gamma}10,65$; $5,89$]; $p = 0,60$). Deze inconsistentie kan te wijten zijn aan de numerieke schaarste van de studies en hun hoge heterogeniteit.

Figuur 3 Forestplot (A) en funnelplot (B) van aandacht. De funnelplot toont geen publicatiebias



Langetermijgeheugen

Gegevens werden samengevoegd door 8 studies [25, 30, 31, 33–35, 37, 38] met in totaal 225 deelnemers. Omdat studies die meerdere cognitieve tests rapporteerden afzonderlijk werden beschouwd, werden analyses uitgevoerd op 19 gevallen en was de uiteindelijke steekproefomvang van de meta-analyse 706 deelnemers. Vanwege de hoge heterogeniteit ($pQ < 0,01$; $\tau^2 = 93,6\%$), een willekeurig effect 56,32; en I^2 -model werd toegepast. De invloedrijke analyse onthulde dat 5 studies een extreme effectgrootte hadden. Na toepassing van de Gosh-analyse werd de studie van Petrelli en collega's geïdentificeerd als outlier (zie Figuur 6A Petrelli et al., 2014). Na

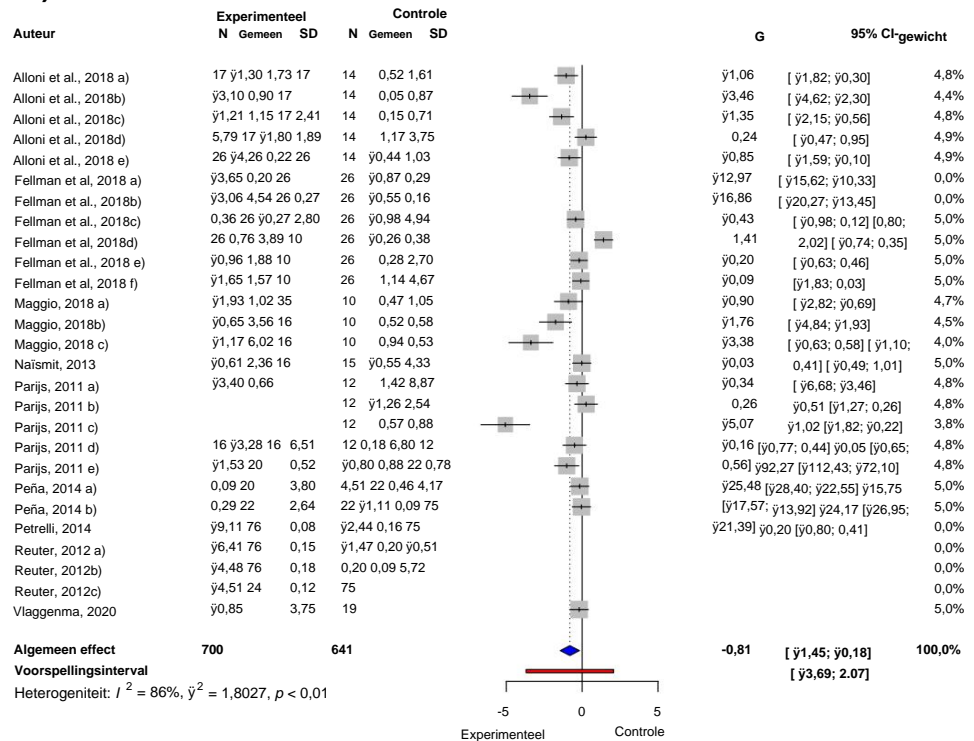
na het verwijderen van de outlier vonden we een significante reductie in heterogeniteit ($pQ < 0,01$; $\tau^2 = 0,584$; I^2 evenals een $\tau^2 = 78,8\%$) significant verschil tussen de experimentele en controlegroep. De funnelplot was asymmetrisch en de regressie-intercept van Egger was significant ($\bar{y} = \bar{y}6,49$; 95% CI = [$\bar{y}12,85; \bar{y}0,14$; $p = 0,07$]). Deze resultaten duiden op de aanwezigheid van publicatiebias (Figuur 6B) [2, 14, 34].

Kortetermijgeheugen

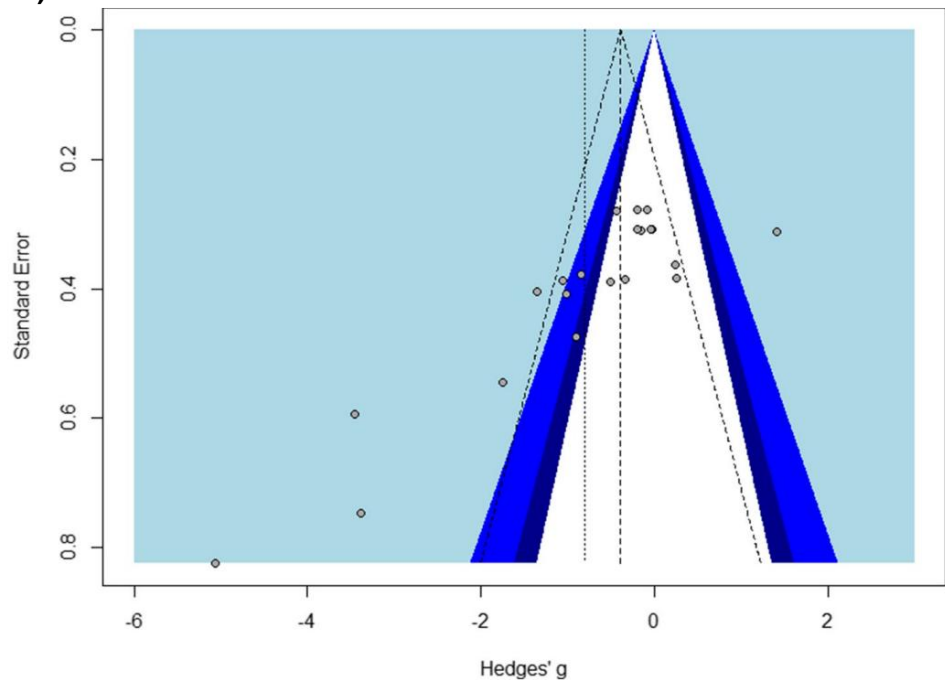
Gegevens werden samengevoegd uit 7 onderzoeken [30, 31, 33–35, 37, 38] met in totaal 219 deelnemers. Zoals studies rapporteren

Figuur 4 Forestplot (A) en funnelplot (B) van uitvoerende functies. De funnelplot toont de aanwezigheid van een publicatiebias [2, 14, 25, 33]

A)



B)

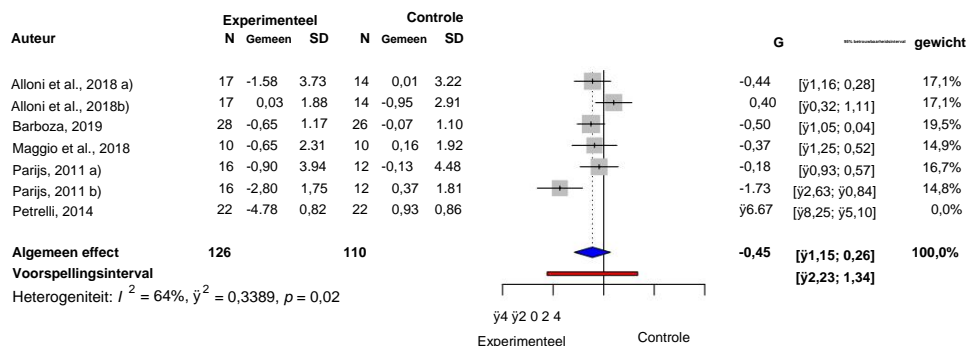


verschillende cognitieve tests werden afzonderlijk overwogen, analyses werden uitgevoerd op 17 gevallen en de uiteindelijke steekproefgrootte van de meta-analyse was 606 deelnemers. Vanwege de hoge heterogeniteit ($pQ < 0,01$; $\tau^2 = 2595,13$; en $I^2 = 86\%$) werd een willekeurig effectmodel toegepast. Het invloedrijke

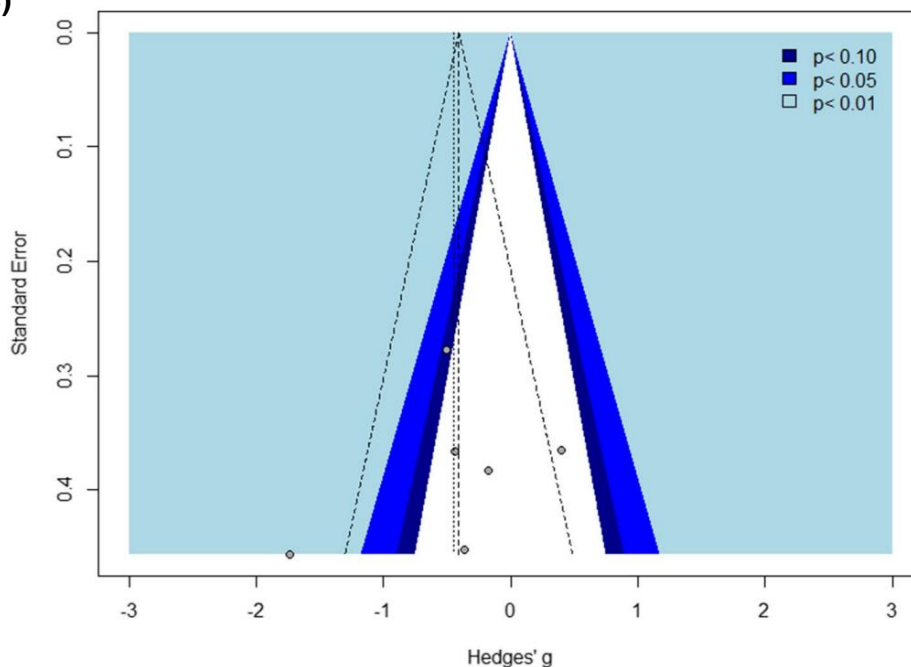
Uit analyse bleek dat 6 onderzoeken een extreem groot effect hadden. Nadat de Gosh-analyse was toegepast, werd de studie van Petrelli geïdentificeerd als een uitschieter en uit de lijst verwijderd. analyse (zie Figuur 7A: Petrelli, 2014), wat leidde tot een significante reductie in heterogeniteit ($pQ = <0,01$; $\tau^2 = 3,25$;

Figuur 5 Forestplot (A) en funnelplot (B) van taal. De funnelplot toont de aanwezigheid van een publicatiebias [33] die niet bevestigd wordt door de Egger-regressie.

A)



B)



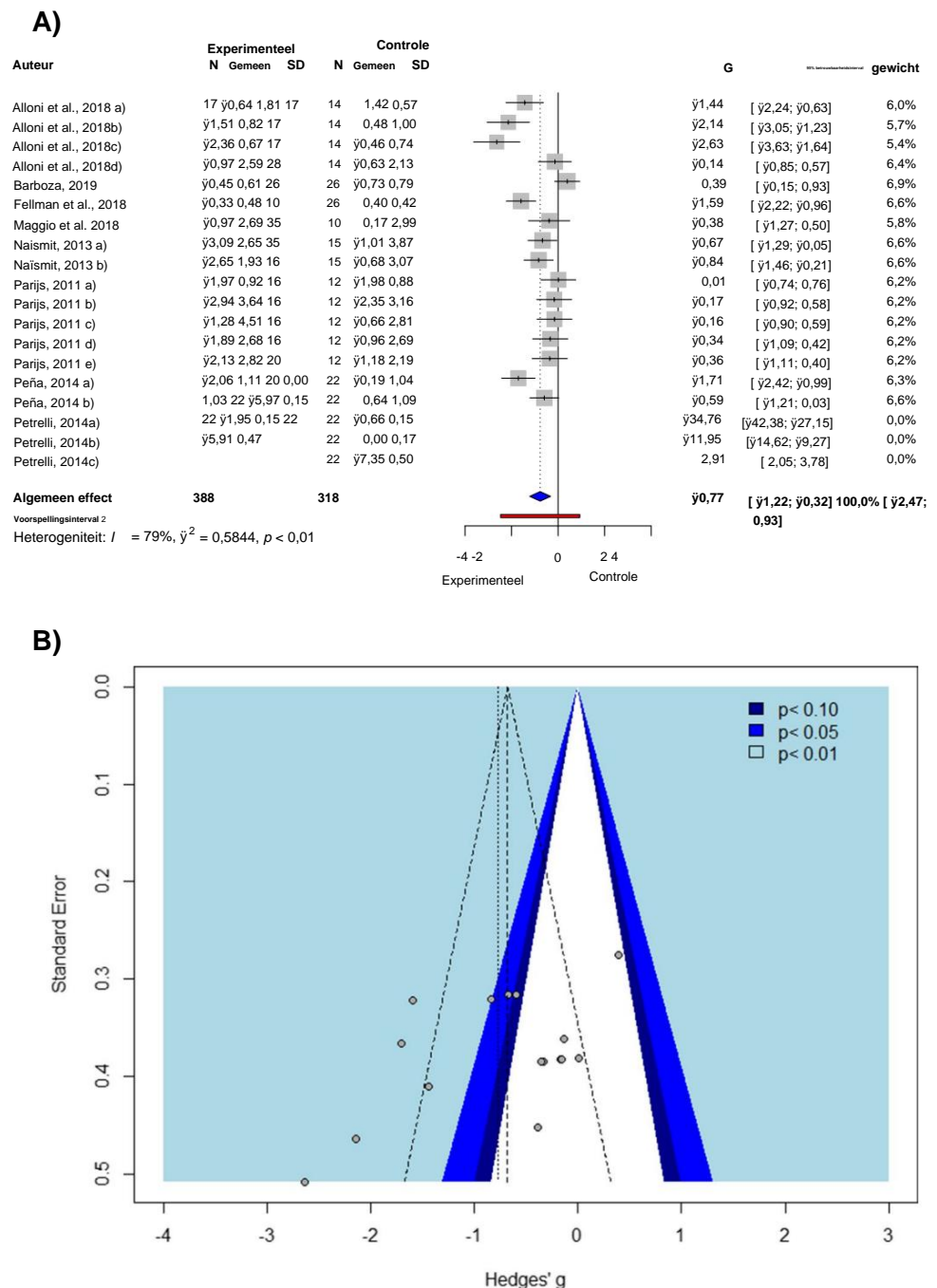
$I^2 = 91,5\%$). Over het geheel genomen lieten de resultaten voor het willekeurige effectmodel zonder outliers een significant verschil zien tussen de experimentele en de controlegroep in het voordeel van de experimentele groep. De funnelplot was asymmetrisch en het regressie-intercept van Egger was significant ($\bar{y} = \bar{y}9,02$; 95% CI = [\bar{y} 13,44; \bar{y} 4,6]; $p = 0,0017$). Deze resultaten bevestigen de aanwezigheid van publicatiebias (Figuur 7B) [34, 37, 38].

Visuo-ruimtelijke vaardigheden

Gegevens werden samengevoegd door 5 studies [27, 30, 31, 34, 38] met 197 deelnemers. Omdat studies die meerdere cognitieve tests rapporteerden afzonderlijk werden beschouwd, werden analyses uitgevoerd op 6 gevallen en de uiteindelijke steekproefomvang van 72; $p = 0,06$).

metanalyse was van 225 deelnemers. Vanwege de hoge heterogeniteit ($pQ < 0,01$; $\tau^2 = 2,89$; en $I^2 = 93,1\%$), wij het random effect model toegepast. De invloedrijke analyse onthulde dat 5 studies invloedrijke cases waren, en 2 studies waren outliers (zie Figuur 8A: Edwards, 2013; Petrelli, 2014). Nadat we de outliers hadden verwijderd met behulp van de Gosh-analyse, vonden we een significante reductie in heterogeniteit ($pQ < 0,01$; $\tau^2 = 1,42$; $F = 84,8\%$). Het resultaat van de meta-analyse onthulde geen significante verschillen tussen de controlegroep en de experimentele groep. De funnelplot was asymmetrisch en suggereerde de aanwezigheid van publicatiebiases (Figuur 8B) [25, 33]. Deze bias werd bevestigd door de significantie van het regressie-intercept van Egger ($\bar{y} = \bar{y}9,1$; 95% CI = [\bar{y} 13,48; \bar{y} 4,72]; $p = 0,06$).

Figuur 6 Forestplot (A) en funnelplot (B) van langetermijngheugen. De funnelplot toont de aanwezigheid van een publicatiebias [2, 14, 34]

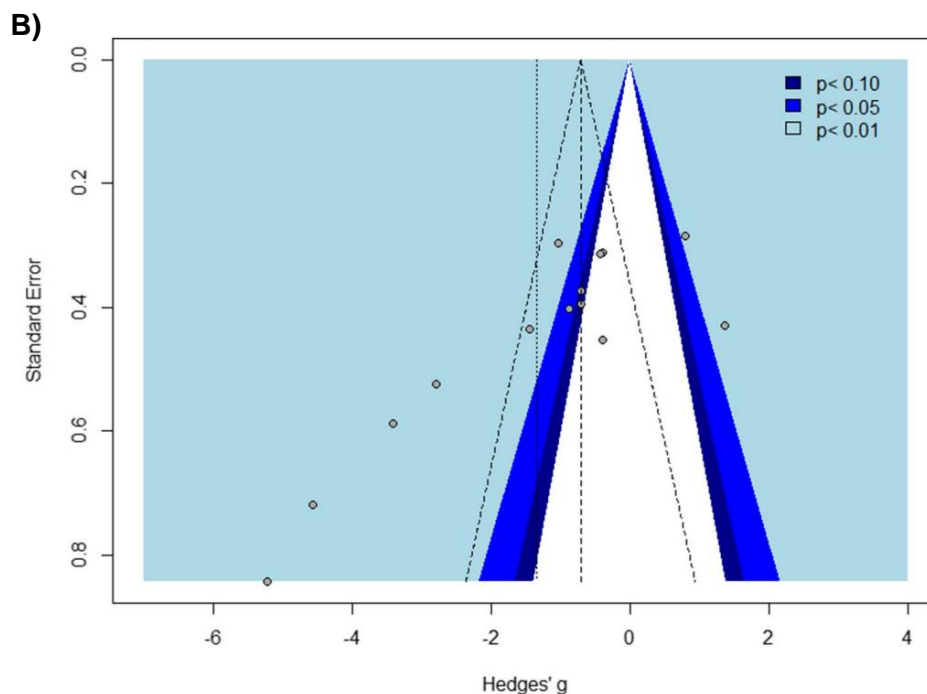
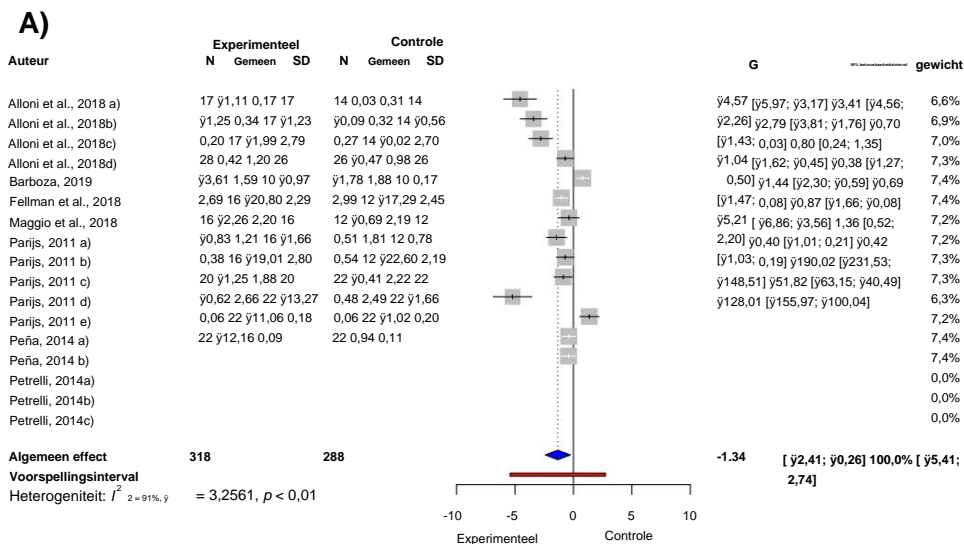


Klinische schalen

Gegevens werden samengevoegd door 9 studies [25, 27, 28, 31, 33–35, 37] met 549 deelnemers. Omdat studies die meerdere cognitieve tests rapporteerden afzonderlijk werden beschouwd, werden analyses uitgevoerd op 19 gevallen en was de uiteindelijke steekproefomvang van de meta-analyse 867 deelnemers. Vanwege de hoge heterogeniteit ($p_Q <^2 = 96,5\%$), een willekeurig effectmodel 0,01; $\tau^2 = 446,82$; en I^2 werd toegepast. De invloedrijke analyse onthulde dat 7 studies een extreem effect hadden. De Gosh-analyse identificeerde

outliers, die uit de analyse werden verwijderd (zie Figuur 9A: Barboza; Naismit a; Paris ab; Petrelli b; Peña ac; Reuter; Vlagsma). Nadat we de outliers hadden verwijderd, vonden we een toename in heterogeniteit ($p_Q < 0,01$; $\tau^2 = 232,44$; $I^2 = 98,1\%$), maar geen significante verschillen tussen de experimentele en controlegroep. De asymmetrie van de funnelplot laat zien dat er sprake was van publicatiebiases (Figuur 9B). Dit resultaat werd bevestigd door de significantie van het regressie-intercept van Egger ($\bar{y} = \bar{y}8,417$; 95% CI = [\bar{y} 13,9; \bar{y} 2,93]; $p = 0,024$) [25, 35, 31].

Figuur 7 Forestplot (A) en funnelplot (B) van het kortetermijngeheugen. De forestplot toont de aanwezigheid van een publicatiebias [2, 14, 33]



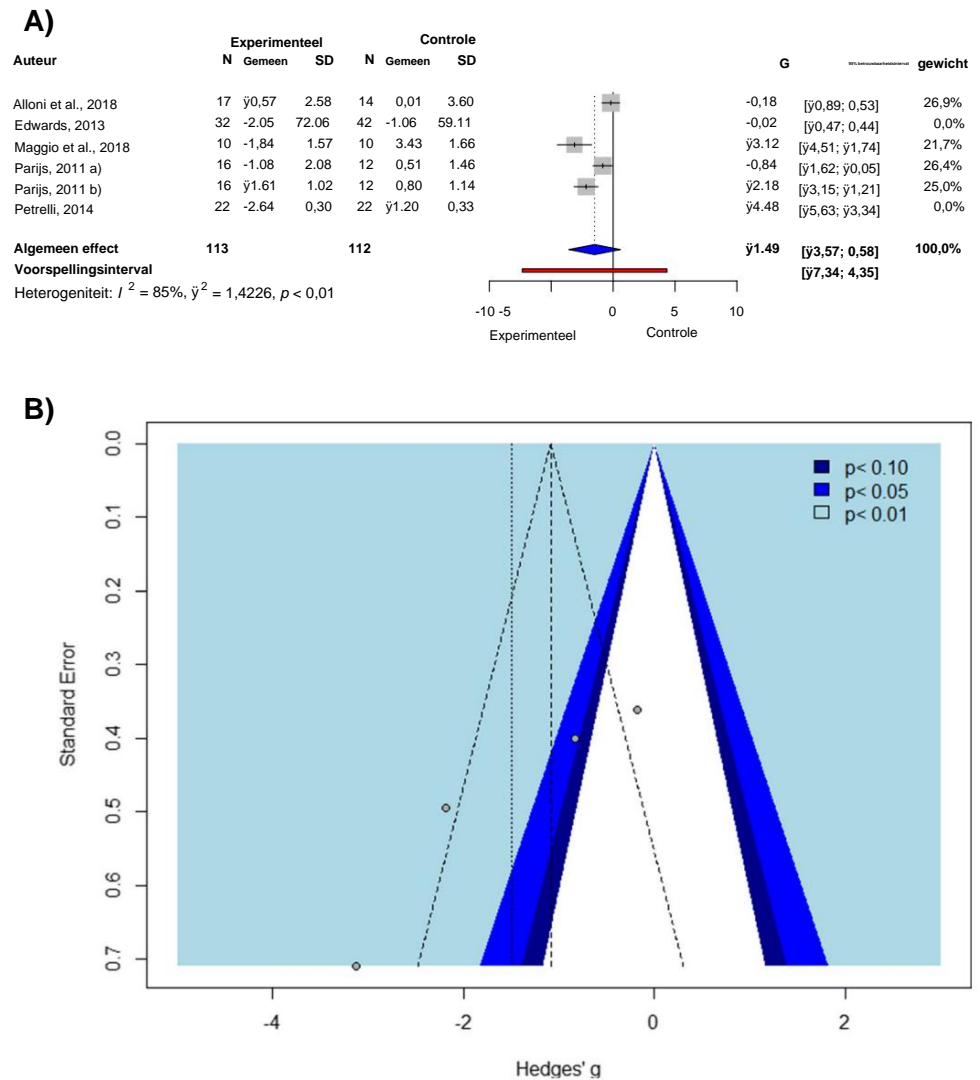
Discussie

Het doel van de huidige studie was om de effectiviteit van cognitieve revalidatie bij PD-patiënten te beoordelen. Onze resultaten laten een selectief effect zien van cognitieve trainingen op cognitie. In het bijzonder vonden we een gunstig effect van deze trainingen op globaal functioneren, op uitvoerende functies en op korte- en langetermijngeheugen. Aan de andere kant vonden we geen gunstig effect op aandacht, op visueel-ruimtelijke vaardigheden of op klinische schalen. Over het geheel genomen zijn onze resultaten in lijn met eerdere studies die rapporteerden dat cognitieve revalidatie effectief zou kunnen zijn bij het verbeteren van cognitie bij PD [14]. Echter, niet alle cognitieve functies kunnen

baat hebben bij de training en de specifieke cognitieve status moeten in aanmerking worden genomen om trainingen aan te passen aan de behoeften van de patiënten. Het profiel van PD-patiënten met cognitieve stoornissen is inderdaad variabel, zowel in de aangetaste functies als in de domeinen die eerst zijn aangetast [39].

Eerdere meta-analyses rapporteerden tegenstrijdige resultaten [14, 15]. Leung [14] ontdekte namelijk dat cognitieve revalidatie een gunstige impact kan hebben op cognitieve functies, terwijl Orgeta [15] deze bevindingen niet bevestigde. Onze resultaten passen in deze onderzoekslijn. Wat de meta-analyse van Leung betreft, omvat ons werk inderdaad recentere onderzoeken, terwijl we met betrekking tot de meta-analyse van Orgeta geen patiënten met

Figuur 8 Forestplot (A) en funnelplot (B) van visueel-ruimtelijke vaardigheden. De funnelplot toont de aanwezigheid van een publicatiebias [25, 33]



dementie, omdat de ernst van de ziekte de effecten van de trainingen kan beïnvloeden.

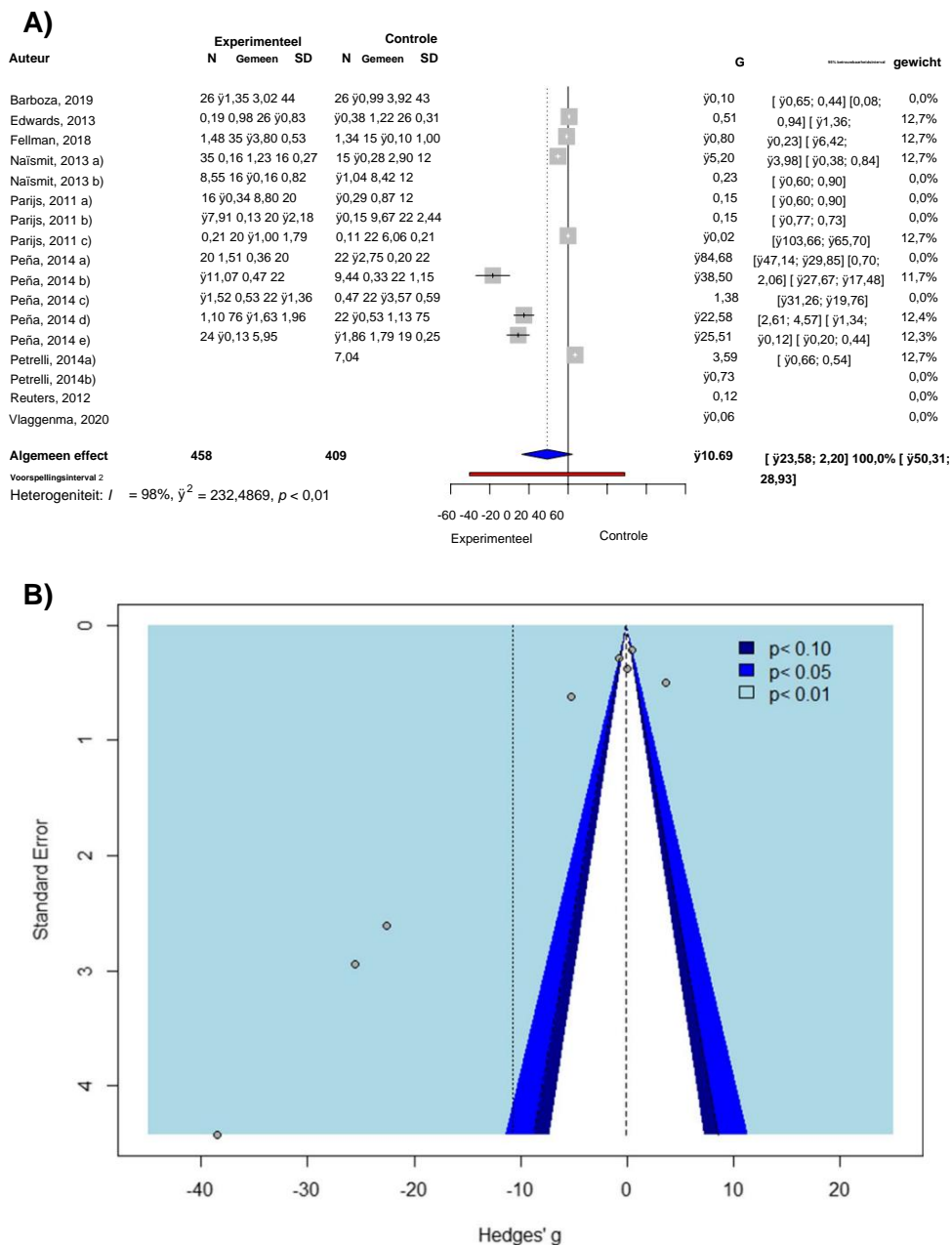
In de huidige studie vonden we een significant effect van cognitieve trainingen op globale cognitie, gemeten met verschillende neuropsychologische tests. Ondanks dat dit resultaat voorzichtig moet worden opgevat vanwege de hoge heterogeniteit van de studies in dit domein, is het bemoedigend. Het verbeteren van globale cognitie is inderdaad een van de belangrijkste doelen van elke cognitieve revalidatie. Deze bevinding staat echter in contrast met de resultaten die zijn gerapporteerd door twee eerdere meta-analyses die respectievelijk zijn uitgevoerd door Leung [14] en Orgeta [15]. Deze discrepantie kan te wijten zijn aan verschillen in de selectie van studies. We hebben inderdaad een grotere pool van studies opgenomen in vergelijking met deze twee eerdere meta-analyses. Bovendien beoordeelden studies die in de meta-analyse van Leung waren opgenomen, het globale functioneren voornamelijk via de MMSE. Op dezelfde manier beoordeelden Orgeta en collega's het effect op globale cognitie door alleen MMSE-scores te selecteren. In onze meta-analyse werd globale cognitie daarentegen beoordeeld via verschillende cognitieve tests en niet beperkt tot de MMSE.

MMSE is niet het electieve instrument voor de beoordeling van de cognitieve status bij PD-patiënten; het heeft zelfs niet genoeg discriminerende validiteit voor de detectie van cognitieve stoornissen [40]. Het gebrek aan gevoeligheid van de MMSE kan de resultaten van eerdere studies hebben beïnvloed, waardoor de detectie van cognitieve veranderingen is verminderd. Er zijn inderdaad andere tests aanbevolen voor de screening van PD, zoals de Montreal Cognitive Assessment en de Parkinson's disease cognitive rating scale [41]. Het opnemen van andere schalen die de globale cognitieve status meten in de huidige meta-analyse, heeft waarschijnlijk de kans vergroot om de aanwezigheid van een cognitief tekort en de relatieve verandering daarvan na de training te detecteren.

Globale cognitie vormt een indicator van de algehele cognitieve status van de patiënt en de beoordeling ervan leidt vaak de klinische praktijk. Daarom kan het verbeteren van globale cognitie een grote invloed hebben op medische keuzes met betrekking tot de beste praktijk voor de behandeling van PD, evenals op de kwaliteit van leven van patiënten.

Naast globale cognitie vonden we een gunstig effect van cognitieve training op uitvoerende functies. Aangezien deficiënties in

Figuur 9 Bosdiagram (A) en trechterdiagram (B) van klinische schalen. Uit de funnelplot blijkt dat er sprake is van een publicatiebias [29, 34, 35]



dit domein komen veel voor bij patiënten met PD [42] en spelen een belangrijke rol in dagelijkse activiteiten, het bewijs dat ze verbeterden als reactie op cognitieve training is bemoedigend en suggereert de noodzaak om deze onderzoekslijn verder te onderzoeken. De verbetering in uitvoerende functies is in lijn met eerdere onderzoeken [14]. Niettemin vonden Orgeta en collega's geen bewijs van een verbetering in uitvoerende functies na cognitieve revalidatie. In deze laatste studie werden uitvoerende functies geanalyseerd door rekening te houden met de prestaties in twee specifieke uitvoerende tests, namelijk de Trail Making Test en de Stocking of Cambridge-test. In de huidige studie zijn andere tests opgenomen, zoals de Frontal Assessment Battery en de Stroop-test.

opname van een bredere variëteit aan tests zou kunnen verklaren waarom we een effect hebben op uitvoerende functies. Over het geheel genomen benadrukken deze resultaten dat cognitieve interventie een fundamentele behandeling zou kunnen zijn om het functioneren van patiënten te verbeteren. Vanwege de relevantie die uitvoerende functies spelen in de meest voorkomende dagelijkse levensactiviteiten, en hun rol bij het implementeren van strategieën die nodig zijn om motorische tekorten te overwinnen [43], suggereert een dergelijke verbetering de noodzaak van verdere studies die de effecten van cognitieve training in deze pathologische populatie onderzoeken.

We vonden een gunstig effect van cognitieve training op het korte- en langetermijngeheugen. Dit resultaat is niet in lijn met eerdere meta-analyses, waar geen veranderingen in het geheugen werden gevonden [14, 15]. In deze eerdere studies werd het geheugendomein

telden zowel kortetermijn- als langetermijngeheugentests. Bovendien werd in de studie van Orgeta alleen de verbale component van het geheugen geanalyseerd. Deze verschillen kunnen de mismatch in de resultaten verklaren. Aan de andere kant kunnen ook de verschillende pool en het aantal studies die in de meta-analyses zijn opgenomen (9 in onze studie versus 5 in die van Leung en Orgeta) de discrepantie in de resultaten verklaren. Tot slot is een andere mogelijke verklaring dat we in de huidige meta-analyse studies hebben opgenomen die zich richten op specifieke geheugentrainingen [25, 28]. Een dergelijke opname zou de effecten in het geheugendomein kunnen hebben versterkt. In lijn met deze resultaten zijn cognitieve trainingen over het algemeen effectief gebleken bij de behandeling van geheugenstoornissen bij veel pathologische populaties [44].

In lijn met eerdere werken vonden we geen bewijs ten gunste van cognitieve behandelingen in aandacht. Hoewel het algemene effect in het voordeel was van cognitieve trainingen, bereikte geen van de studies afzonderlijk significantie, waarschijnlijk vanwege hun beperkte steekproefgroottes. Deze trend is bemoedigend en zou verder onderzocht moeten worden in toekomstige studies. Bovendien vonden we geen bewijs ten gunste van cognitieve behandelingen in visuospatiale vaardigheden of in klinische schalen. Dit zou waarschijnlijk te wijten kunnen zijn aan het gebrek aan training gericht op deze aspecten.

Vanwege het gebrek aan effectiviteit van farmacologische therapieën bij cognitieve symptomen van PD, is het belangrijk om nieuwe behandelingen te ontwikkelen die gericht zijn op deze veelvoorkomende tekortkomingen. Cognitieve trainingen zijn niet-invasief, veilig en goedkoop; daarom zijn er meer studies nodig die gericht zijn op het verbeteren van de kwaliteit en de effectiviteit van cognitieve trainingen. Cognitieve trainingen kunnen bijvoorbeeld worden gecombineerd met motorische en fysieke activiteit om stabielere resultaten te bereiken en de kwaliteit van leven te verbeteren [45]. Bovendien heeft de combinatie van cognitieve interventie bij PD-patiënten en psycho-educatie met verzorgers veelbelovende resultaten laten zien [46].

Een belangrijk punt dat we moeten erkennen is dat we een hoge variabiliteit hebben waargenomen tussen de opgenomen studies met betrekking tot zowel de neuropsychologische tests die worden gebruikt voor de diagnose van MCI als de criteria die worden gebruikt om de aanwezigheid van dementie uit te sluiten. Om verschillen tussen gepubliceerde studies te verminderen, zouden meer gestandaardiseerde en gedeelde procedures nodig zijn om cognitieve stoornissen bij PD-patiënten te beoordelen.

Een beperking van de huidige meta-analyse was dat, ondanks dat de opgenomen studies werden uitgevoerd op patiënten met MCI, twee van hen niet expliciet de uitsluiting van patiënten met dementie vermeldden. We kunnen dus niet uitsluiten dat in deze studies sommige van de ingeschreven deelnemers dementie hadden.

Het aantal onderzoeken is nog steeds laag en de kleine steekproefomvang en de hoge heterogeniteit beperken de kracht van de analyse. Er zouden meer studies moeten worden uitgevoerd om de kracht van meta-analyse gericht op dit onderwerp te verbeteren.

Conclusie

Uit deze meta-analyse blijkt dat cognitieve training over het geheel genomen de cognitieve prestaties van patiënten met de ziekte van Parkinson verbetert. Met name de algemene cognitie, het geheugen en de uitvoerende functies die over het algemeen zijn aangetast bij deze patiënten, profiteren van de behandeling. Deze resultaten zijn bemoedigend en benadrukken de cruciale rol die cognitieve revalidatie kan spelen bij PD. Om het algehele effect te verbeteren en de mechanismen die ten grondslag liggen aan de verbetering beter te begrijpen, zijn echter toekomstige studies vereist die grotere steekproeven gebruiken, revalidatie combineren met beeldvormingstechnieken en nieuwe trainingen testen.

Aanvullende informatie De online versie bevat aanvullend materiaal dat beschikbaar is op <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05772-4>.

Dankbetuigingen Dit werk werd ondersteund door "Progetto giovani ricercatori: FINAGE" (GR-2018-12367927) van het Ministerie van Volksgezondheid aan FB

Bijdrage van de auteur Andreina Giustiniani had het idee voor het artikel, deed het literatuuronderzoek en schreef het werk op papier; Lorenza Mais-trello voerde de data-analyse uit; Laura Danesin en Elena Rigon deden het literatuuronderzoek en leverden een bijdrage aan het opstellen van het manuscript; Francesca Burgio deed het literatuuronderzoek en reviseerde het werk kritisch.

Beschikbaarheid van gegevens Niet van toepassing.

Verklaringen

Belangenconflict De auteurs verklaren geen tegenstrijdige belangen te hebben.

Referenties

- Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volk-mann J, Schrag AE, Lang AE (2017) Ziekte van Parkinson. *Nat Rev Dis Prim*. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
- Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oer-tel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G (2015) MDS klinische diagnostische criteria voor de ziekte van Parkinson. *Mov Disord*. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Hesman JP, Fackrell R (2017) Mantelzorglast en de niet-motorische symptomen van de ziekte van Parkinson. *Int Rev Neurobiol*. <https://doi.org/10.1016/bs.im.2017.05.035>
- Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mol-lenhauer B, Rodriguez-Oroz MC, Tröster AI, Weintraub D (2011) MDS task force over milde cognitieve stoornissen bij de ziekte van Parkinson: kritische review van PD-MCI. *Mov Disord* 26:1814–1824. <https://doi.org/10.1002/mds.23823>
- Baiano C, Barone P, Trojano L, Santangelo G (2020) Prevalentie en klinische aspecten van milde cognitieve stoornissen bij de ziekte van Parkinson: een meta-analyse. *Mov-stoornis*. <https://doi.org/10.1002/mds.27902>

6. Barone P, Aarsland D, Burn D, Emre M, Kulisevsky J, Weintraub D (2011) Cognitieve stoornissen bij niet-dementerende ziekte van Parkinson. *Mov-stoornis*. <https://doi.org/10.1002/mds.23919>
7. Muslimovij D, Post B, Speelman JD, Schmand B (2005) Cognitief profiel van patiënten met nieuw gediagnosticeerde ziekte van Parkinson. *Neurologie*. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000180516.69442.95>
8. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzschlager R, Hametner EM, Poewe W, Rascol O, Goetz CG, Sampaio C (2011) De update van de evidence-based medicine review van de Movement Disorder Society: Behandelingen voor de niet-motorische symptomen van de ziekte van Parkinson. *Mov Disord*. <https://doi.org/10.1002/mds.23884>
9. Bahar-Fuchs A, Martelaar A, Goh AMY, Sabates J, Clare L (2019) Cognitieve training voor mensen met lichte tot matige dementie. *Cochrane Database System Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013069.pub2>
10. Mowszowski L, Batchelor J, Naismith SL (2010) Vroegtijdige interventie voor cognitieve achteruitgang: kan cognitieve training worden gebruikt als een selectieve preventietechniek? *Int Psychogeriatrics*. <https://doi.org/10.1017/S1041610209991748>
11. Chapman SB, Aslan S, Spence JS, Hart JJ, Bartz EK, Didehbandi N, Keebler MW, Gardner CM, Stam JF, Defna LF, Lu H (2015) Neurale mechanismen van hersenplasticiteit met complexe cognitieve training bij gezonde senioren. *Cereb Cortex*. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht234>
12. Nombela C, Bustillo PJ, Castell PF, Sanchez L, Medina V, Her-rero MT (2011) Cognitieve revalidatie bij de ziekte van Parkinson: bewijs uit neuroimaging. *Front Neurol*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2011.00082>
13. Calleo J, Burrows C, Levin H, Marsh L, Lai E, York MK (2012) Cognitieve revalidatie voor uitvoerende disfunctie bij de ziekte van Parkinson: Toepassing en huidige richtingen. *Parkinsons Dis*. <https://doi.org/10.1155/2012/512892>
14. Leung IHK, Walton CC, Hallock H, Lewis SJG, Valenzuela M, Lampit A (2015) Cognitieve training bij de ziekte van Parkinson: een systematische review en meta-analyse. *Neurology* 85:1843–1851. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002145>
15. Orgeta V, McDonald KR, Poliakof E, Hindle JV, Clare L, Leroy I (2020) Cognitieve trainingsinterventies voor dementie en milde cognitieve stoornissen bij de ziekte van Parkinson. *Cochrane Data-base Syst, Rev*
16. Saredakis D, Collins-Praino LE, Gutteridge DS, Stephan BCM, Keage HAD (2019) Conversie naar MCI en dementie bij de ziekte van Parkinson: een systematische review en meta-analyse. *Park Relat Disord*. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.04.020>
17. Pagina MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hofmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, McKenzie JE (2021) PRISMA 2020-uitleg en -uitwerking: bijgewerkte richtlijnen en voorbeelden voor het rapporteren van systematische reviews. *BMJ* 372:n160. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>
18. Corbett MS, Higgins JPT, Woolacott NF (2014) Beoordeling van baseline- onevenwichtigheid in gerandomiseerde onderzoeken: implicaties voor de Cochrane-tool voor risico op bias. *Res Synth Methods*. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1090>
19. >R Core Team (2020), R: Een taal en omgeving voor statistisch rekenen., RA Lang. *Environ. Stat. Comput. R Found. Stat. Comput. Wenen, Oostenrijk*. (2020)
20. Shim SR, Kim SJ (2019) Interventiemeta-analyse: toepassing en praktijk met behulp van R-software. *Epidemiol Health*. <https://doi.org/10.4178/epih.e2019008>
21. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (2019). *Cochrane-handboek voor systematische reviews van interventies*. <https://doi.org/10.1002/9781119536604>
22. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG (2003) Meetinconsistentie in meta-analyses. *Br Med J*. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>
23. Lewis S, Clarke M (2001) Bospercelen: Proberen het bos en de bomen te zien. *Br Med J*. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7300.1479>
24. Egger M, Smith GD, Phillips AN (1997) Meta-analyse: principes en procedures. *Br Med J*. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7121.1533>
25. Naismith SL, Mowszowski L, Diamond K, Lewis SJG (2013) Verbetering van het geheugen bij de ziekte van Parkinson: een gezond cognitief trainingsprogramma voor veroudering van de hersenen. *Mov Disord*. <https://doi.org/10.1002/mds.25457>
26. Vlagsma TT, Duits AA, Dijkstra HT, van Laar T, Spikman JM (2020) Effectiviteit van ReSET; een strategische executieve behandeling voor executief disfunctioneren bij patiënten met de ziekte van Parkinson. *Neuropsychol Rehabil* 30:67–84. <https://doi.org/10.1080/09602011.2018.1452761>
27. Edwards JD, Hauser RA, O'Connor ML, Valdés EG, Zesiewicz TA, Uc EY (2013) Gerandomiseerde studie van cognitieve snelheid van verwerkingstraining bij de ziekte van Parkinson. *Neurologie*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a823ba>
28. Reuter I, Mehnert S, Sammer G, Oechsner M, Engelhardt M (2012) Effectiviteit van een multimodale cognitieve revalidatie inclusief psychomotorische en duurtraining bij de ziekte van Parkinson. *J Aging Res*. <https://doi.org/10.1155/2012/235765>
29. De Luca R, Latella D, Maggio MG, Di Lorenzo G, Maresca G, Sciarone F, Militi D, Bramanti P, Calabrò RS (2019) Computerondersteunde cognitieve revalidatie verbetert visueel-ruimtelijke en executieve functies bij de ziekte van Parkinson: voorlopige resultaten . *NeuroRehabilitatie* 45:285–290. <https://doi.org/10.3233/NRE-192789>
30. Maggio MG, De Cola MC, Latella D, Maresca G, Finocchiaro C, La Rosa G, Cimino V, Sorbera C, Bramanti P, De Luca R, Calabrò RS (2018) Wat over de rol van virtual reality bij de cognitieve revalidatie van de ziekte van Parkinson? Voorlopige bevindingen van een gerandomiseerde klinische studie. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 31:312–318. <https://doi.org/10.1177/0891988718807973>
31. Petrelli A, Kaesberg S, Barbe MT, Timmermann L, Fink GR, Kessler J, Kalbe E (2014) Effecten van cognitieve training bij de ziekte van Parkinson: een gerandomiseerde gecontroleerde studie. *Parkinsonism Relat Disord* 20:1196–1202. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.08.023>
32. Petrelli A, Kaesberg S, Barbe MT, Timmermann L, Rosen JB, Fink GR, Kessler J, Kalbe E (2015) Cognitieve training bij de ziekte van Parkinson vermindert cognitieve achteruitgang op de lange termijn. *Eur J Neurol* 22:640–647. <https://doi.org/10.1111/ene.12621>
33. Barboza NM, Terra MB, Bueno MEB, Christoforetti G, Smaili SM (2019) Fysiotherapie versus fysiotherapie plus cognitieve training op cognitieve en kwaliteit van leven bij de ziekte van Parkinson: gerandomiseerde klinische proef. *Am J Phys Med Rehabil* 98:460–468. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001128>
34. París AP, Saleta HG, de la Cruz Crespo M, Maraver E, Silvestre MG, Freixa CP, Torrellas SA, Pont MF, Nadal SA, Garcia MVP, Bartolomé VL, Fernández AR Bayés (2011) Blinde gerandomiseerde gecontroleerde studie van de effectiviteit van cognitieve training bij de ziekte van Parkinson. *Mov-wanorde* 26: 1251–1258. <https://doi.org/10.1002/mds.23688>
35. Peña J, Ibarretxe-Bilbao N, García-Gorostiaga I, Gomez-Beldar-rain MA, Díez-Cirarda M, Ojeda N (2014) Verbetering van functionele beperkingen en cognitieve bij de ziekte van Parkinson: gerandomiseerde gecontroleerde studie. *Neurologie* 83: 2167–2174. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001043>
36. Zimmermann R, Gschwandtner U, Benz N, Hatz F, Schindler C, Taub E, Fuhr P (2014) Cognitieve training bij de ziekte van Parkinson: cognitiefspecifieke versus niet-specifieke computertraining. *Neurologie*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000287>

37. Fellman D, Salmi J, Ritakallio L, Ellfolk U, Rinne JO, Laine M (2020) Training van het updaten van het werkgeheugen bij de ziekte van Parkinson: een gerandomiseerde gecontroleerde studie. *Neuropsychol Rehabil*. <https://doi.org/10.1080/09602011.2018.1489860>
38. Alloni A, Quaglini S, Panzarasa S, Sinforiani E, Bernini S (2018) Evaluatie van een ontologie-gebaseerd systeem voor computergestuurde cognitieve revalidatie. *Int J Med Inform*. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2018.04.005>
39. Martinez-Horta S, Kulisevsky J (2019) Lichte cognitieve stoornis bij de ziekte van Parkinson. *J Neural Transm*. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02003-1>
40. Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Xie SX, Stern MB, Weintraub D (2009) Validiteit van de MoCA en MMSE bij de detectie van MCI en dementie bij de ziekte van Parkinson. *Neurologie*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c34b47>
41. Skorvanek M, Goldman JG, Jahanshahi M, Marras C, Rektorova I, Schmand B, van Duijn E, Goetz CG, Weintraub D, Stebbins GT, Martinez-Martin P (2018) Globale schalen voor cognitieve screening bij de ziekte van Parkinson: kritiek en aanbevelingen. *Mov Disord*. <https://doi.org/10.1002/mds.27233>
42. Kudlicka A, Clare L, Hindle JV (2011) Uitvoerende functies bij de ziekte van Parkinson: systematische review en meta-analyse. *Mov Disord*. <https://doi.org/10.1002/mds.23868>
43. Ferrazzoli D, Ortelli P, Zivi I, Cian V, Urso E, Ghilardi MF, Maes-tri R, Frazzitta G (2018) Effectiviteit van intensieve multidisciplinaire revalidatie bij de ziekte van Parkinson: een gerandomiseerde gecontroleerde studie. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316437>
44. Gates NJ, Sachdev PS, Fiatarone Singh MA, Valenzuela M (2011) Cognitieve en geheugentraining bij volwassenen met een risico op dementie: een systematische review. *BMC Geriatr*. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-11-55>
45. Biundo R, Weis L, Abbruzzese G, Calandra-Buonaura G, Cortelli P, Jori MC, Lopiano L, Marconi R, Marinella A, Morgante F, Nicoletti A, Tamburini T, Tinazzi M, Zappia M, Vorovenci RJ, Antonini A (2017) Stoornissen in de impulsbeheersing bij gevorderde ziekte van Parkinson met dyskinesie: het ALTHEA-onderzoek. *Mov-stoornis*. <https://doi.org/10.1002/mds.27181>
46. A'Campo LEI, Wekking EM, Spliethof-Kamminga NGA, Le Ces-sie S, Roos RAC (2010) De voordelen van een gestandaardiseerd patiënteneducatieprogramma voor patiënten met de ziekte van Parkinson en hun verzorgers. *Park Relat Disord*. <https://doi.org/10.1016/j.parkrelidis.2009.07.009>

Opmerking van de uitgever: Springer Nature blijft neutraal met betrekking tot jurisdictieclaims in gepubliceerde kaarten en institutionele aansluitingen.