

Inhoudsopgaven zijn beschikbaar op [ScienceDirect](http://ScienceDirect.com).

Overzichten van verouderingsonderzoek

Homepage van het tijdschrift: www.elsevier.com/locate/arr

Beoordeling

Positieve effecten van gecombineerde cognitieve en fysieke training op de cognitieve functie bij oudere volwassenen met milde cognitieve stoornis of dementie: een meta-analyse EGA (Esther) Karssemeijera,b, JA

(Justine) Aaronsond T. (Tara) Smitsa, WJ (Willem) Bossersc, MGM (Marcel) Olde Rikkertab, RPC (Roy) Kesselsa,d,e,y

^A Afdeling Geriatrie, Donders Instituut voor Hersenen, Cognitie en Gedrag, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen, Nederland

^B Radboudumc Alzheimercentrum, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen, Nederland

^C Centrum voor Bewegingswetenschappen, Universiteit Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen, Nederland

^D Afdeling Medische Psychologie, Donders Instituut voor Hersenen, Cognitie en Gedrag, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen, Nederland

^E Afdeling Neuropsychologie en Revalidatiepsychologie, Donders Instituut voor Hersenen, Cognitie en Gedrag, Radboud Universiteit Nijmegen, Nederland



ARTIKELINFORMATIE

Trefwoorden:

Dementie

Milde cognitieve stoornis

Gecombineerde cognitieve en fysieke oefeninterventie

Cognitieve functie

Meta-analyse

ABSTRACT

Gecombineerde cognitieve en fysieke oefeninterventies hebben de potentie om cognitieve voordelen te bieden bij oudere volwassenen met milde cognitieve stoornis (MCI) of dementie. Deze meta-analyse heeft als doel het algehele effect van deze interventies op het algemene cognitieve functioneren bij oudere volwassenen met MCI of dementie te kwantificeren. Tien gerandomiseerde gecontroleerde studies die een gecombineerde cognitief-fysieke interventie toepasten met cognitief functioneren als uitkomstmaat werden opgenomen. Voor elke studie werden effectgroottes berekend (d.w.z. gestandaardiseerde gemiddelde verschillen (SMD) na de interventie) en gepoold met behulp van een meta-analyse met willekeurige effecten. De primaire analyse toonde een klein tot middelgroot positief effect van gecombineerde cognitief-fysieke interventies op het algemene cognitieve functioneren bij oudere volwassenen met MCI of dementie (SMD [95% betrouwbaarheidsinterval] = 0,32 [0,17; 0,47], $p < 0,00$). Een gecombineerde interventie bleek even gunstig te zijn voor patiënten met dementie (SMD = 0,36 [0,12; 0,60], $p < 0,00$) als voor patiënten met milde cognitieve stoornis (MCI) (SMD = 0,39 [0,15; 0,63], $p < 0,05$). Bovendien toonde de analyse een matig tot groot positief effect na gecombineerde cognitief-fysieke interventies op de activiteiten van het dagelijks leven (ADL) (SMD = 0,65 [0,09; 1,21], $p < 0,01$) en een klein tot middelgroot positief effect op de stemming (SMD = 0,27 [0,04; 0,50], $p < 0,01$). Deze functionele voordelen benadrukken de klinische relevantie van gecombineerde cognitieve en fysieke training.

1. Inleiding

Door de vergrijzing van de bevolking zal het aantal mensen met milde cognitieve stoornissen (MCI) of dementie naar verwachting toenemen (Wereldgezondheidsorganisatie en Alzheimer's Disease International, 2012). Momenteel zijn er jaarlijks ongeveer tien miljoen nieuwe gevallen van dementie, een aantal dat zal stijgen tot ongeveer 131,5 miljoen gevallen van dementie in 2050 (Alzheimer's Disease International, 2015). Deze snelgroeiende aantallen zullen een grote maatschappelijke impact hebben en een hoge economische last voor de gezondheidszorg vormen (Alzheimer's Disease International, 2015; Winblad et al., 2016). Daarom benadrukt de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) de noodzaak van wereldwijde actie tegen cognitieve achteruitgang en dementie en moedigt zij overheden wereldwijd aan zich te richten op preventie, ziekteveranderende therapieën en de verbetering van de gezondheidszorg (Wereldgezondheidsorganisatie, 2015).

Milde cognitieve stoornis (MCI) is de overgangsfase tussen

Er is een onderscheid tussen normale cognitieve functies en dementie, gekenmerkt door een cognitieve achteruitgang die groter is dan verwacht gezien de leeftijd en het opleidingsniveau van een persoon, hoewel dit geen noemenswaardige belemmering vormt voor dagelijkse activiteiten (Gauthier et al., 2006). De jaarlijkse conversiepercentages van MCI naar dementie variëren van 5 tot 20%, afhankelijk van de onderzochte steekproef en de duur van de follow-up (Langa en Levine, 2014). Dementie wordt gekenmerkt door een progressieve en ernstige cognitieve achteruitgang, motorische stoornissen en/of gedragsproblemen die leiden tot een afname van de activiteiten van het dagelijks leven (ADL) (Alzheimer's Association, 2014). Verschillende neuropathologische oorzaken liggen ten grondslag aan dementiesyndromen, waarbij de ziekte van Alzheimer de meest voorkomende oorzaak is bij ouderen, goed voor 60-80% van alle dementiegevallen, gevolgd door vasculaire dementie (Alzheimer's Association, 2014). Tot nu toe verlichten farmacologische therapieën alleen de symptomen van dementie, maar ze beïnvloeden de progressie van de ziekte niet (Feldman et al., 2007; Kavirajan en Schneider, 2007; Versijpt, 2014).

Recente meta-analyses tonen aan dat lichaamsbeweging kan helpen bij

^y Corresponderende auteur: Radboud Universitair Medisch Centrum, PO 9101 (hp 925), 6500 HB Nijmegen, Nederland.

E-mailadres: Roy.Kessels@radboudumc.nl (RPCR Kessels).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2017.09.003>

Ontvangen op 26 juni 2017; in herziene vorm ontvangen op 31 augustus 2017; geaccepteerd op 5 september 2017
Online beschikbaar vanaf 12 september 2017

1568-1637/© 2017 Elsevier BV Alle rechten voorbehouden.

Het behoud of zelfs de verbetering van de cognitieve functie bij gezonde ouderen.

(Angevaren et al., 2008; Colcombe en Kramer, 2003; Smith et al., 2010; Voss et al., 2011). Er zijn aanwijzingen dat lichaamsbeweging de volumes van de prefrontale cortex (Colcombe et al., 2006) en de anterieure hippocampus (Dietrich et al., 2008; Erickson et al., 2011), en kan neurogenese (Nokia et al., 2016) en angiogenese bevorderen (Lange-Asschenfeldt en Kojda, 2008). Bovendien vermindert lichaamsbeweging cardiovasculaire risicofactoren (Rovio et al., 2005). Daarentegen laat onderzoek naar

De effecten van lichaamsbeweging bij oudere volwassenen met milde cognitieve stoornis (MCI) of dementie zijn minder talrijk en de werkzaamheid varieert (Forbes et al., 2015; Gates et al., 2013; Groot et al., 2016; Heyn et al., 2004). De grote variabiliteit in De interpretatie van de resultaten wordt bemoeilijkt door trainingsprotocollen, onderzoekspopulaties en therapietrouw (Forbes et al., 2015; Groot et al., 2016; Heyn et al., 2004).

Mogelijk kunnen de neurale en cognitieve voordelen van fysieke activiteit worden versterkt door blootstelling aan een cognitief uitdagende taak.

omgeving (Fabel en Kempermann, 2008; Fabel et al., 2009; Olson et al., 2006). Experimentele dierstudies hebben aangetoond dat fysieke

Activiteit en omgevingsverrijking stimuleren neurogenese in de hippocampus via verschillende routes, en een combinatie hiervan resulteert in een groter effect.

voordelen die verder reiken dan fysieke activiteit of een stimulerende omgeving afzonderlijk.

(Fabel et al., 2009; Olson et al., 2006). In lijn hiermee is een meta-analyse van Zhu et al. (2016) onthulden aanzienlijke voordelen van gecombineerde cognitieve en fysieke interventies, vergeleken met zowel training met één enkele oefening als een controlegroep, met betrekking tot de algehele cognitieve functie bij gezonde oudere volwassenen. Een kwalitatieve review van Law et al. (2014) toont enkele voordelen van gecombineerde interventies bij cognitief beperkte populaties, echter

Het bewijsmateriaal was beperkt toen de evaluatie een vergelijking met omvatte.

actieve controlegroepen. Bovendien waren de conclusies die uit dit kwalitatieve onderzoek werden getrokken gebaseerd op de gerapporteerde niveaus van statistische significantie, zonder rekening te houden met de omvang van de waargenomen effecten. Daarom een

Een kwantitatieve meta-analyse, inclusief de meest recente studies, is nodig, om de effectiviteit van gecombineerde cognitieve en fysieke oefeninterventies op de algehele cognitieve functie bij oudere volwassenen met milde cognitieve stoornis (MCI) te verduidelijken. dementie.

Het primaire doel van deze meta-analyse is het kwantificeren van het algehele effect van gecombineerde cognitieve en fysieke oefeninterventies op

De algehele cognitieve functie bij oudere volwassenen met milde cognitieve stoornis (MCI) of dementie. Secundaire doelstellingen zijn (1) het beoordelen van het effect van gecombineerde cognitieve en fysieke oefeninterventies op de cognitieve domeinen van geheugen en uitvoerende functies/aandacht, (2) bepalen of Gecombineerde interventies hebben een positieve invloed op de activiteiten van het dagelijks leven. (ADL) en (3) de effectiviteit van gecombineerde interventies op de stemming evalueren.

2. Methodes

De review is geregistreerd in het internationale prospectieve register, van systematische reviews (PROSPERO, <https://www.crd.york.ac.uk/>) PROSPERO: CRD42016051342) en het werk werd gerapporteerd in overeenstemming met de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews, en de richtlijnen voor meta-analyse (PRISMA) (Moher et al., 2009).

2.1. Zoekstrategie

In februari 2017 werden systematische zoekopdrachten uitgevoerd in de databases PUBMED, PsycINFO, Embase en Cochrane Library. Deze zoekopdracht is bijgewerkt in mei 2017. We gebruikten een combinatie van termen voor cognitieve stoornis ("dementie" OF "cognitieve stoornis" OF "Alzheimer"), EN termen voor cognitieve/fysieke interventie ("oefening") OF "lichamelijke activiteit" OF "aerobe therapie" OF "krachttraining" OF "cognitieve therapie" OF "geheugentraining" OF "cognitieve stimulatie"), EN gecombineerde interventietermen ("multimodaal" OF "gecombineerd" OF "cognitief-motorisch" OF "dubbele taak") (Zie Bijlage A (voor de volledige zoektermen). Om aanvullende, mogelijk relevante artikelen te identificeren, werden de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen doorgenomen.

2.2. Toelatingscriteria en studiekeuze

Studies kwamen in aanmerking als ze aan de volgende inclusiecriteria voldeden: (1) opname van een steekproef van patiënten met de diagnose MCI of dementie niet veroorzaakt door traumatisch hersenletsel of ruimte-innemende laesie; (2) interventie bestaande uit een gecombineerde cognitieve en fysieke training; (3) peer-reviewed artikelen met een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT) als onderzoeksopzet, inclusief een actieve of passieve controlegroep en (4) het rapporteren van ten minste één maatstaf voor de algehele cognitieve functie om een effectgrootte te berekenen. Onderzoeken werden uitgesloten als ze: (1) prospectief of retrospectief waren. cohortstudies; (2) casusverslagen; (3) congresabstracten of (4) niet geschreven in het Engels. Wanneer artikelen melding maakten van een overlap in de steekproef van Deelnemers: het artikel met de grootste steekproef werd opgenomen. Twee reviewers (EK en TS) hebben de titels/samenvattingen gescreend en vervolgens De volledige tekst van de artikelen werd afzonderlijk behandeld. Meningsverschillen werden besproken met een derde partij, onderzoeker (JA) en aangepast na het bereiken van consensus.

2.3. Interventies en uitkomstmaten

Alleen gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) met een gecombineerde cognitieve en fysieke oefeninterventiegroep, die ook een actieve of passieve controlegroep omvatten, kwamen in aanmerking. werden meegenomen. Als de RCT's bestonden uit twee of meer interventiegroepen. (d.w.z. ook individuele fysieke en individuele cognitieve training), alleen gegevens van de Voor de analyses werden een gecombineerde interventie- en controlegroep gebruikt. De algehele cognitieve functie, beoordeeld met een algehele cognitieve screening. Het instrument werd gebruikt als primaire uitkomstmaat. Secundaire uitkomstmaat De uitkomstmaten waren de prestaties op de domeinen geheugen en Executieve functies/aandacht, ADL en stemming. Alle uitkomstmaten. De vragenlijst moest zowel bij aanvang als direct na de interventie worden afgenomen. periode. De corresponderende auteurs van de in aanmerking komende studies werden gecontacteerd en Er werd gevraagd om ontbrekende gegevens aan te vullen in geval van onvoldoende statistische rapportage.

2.4. Beoordeling van het risico op vertekening

De tool van de Cochrane Collaboration (Higgins en Green, 2011) voor Het beoordelen van het risico op vertekening werd gebruikt als maatstaf voor kwaliteitsbeoordeling. Risico Er werd melding gemaakt van vertekening op zes gebieden: selectiebias, prestatiebias, detectiebias, uitvalbias, rapportagebias en andere vormen van bias. Elke vorm van bias Het domein werd beoordeeld als laag, hoog of onduidelijk. Twee onderzoekers (EK en TS) voerde onafhankelijk de risicobeoordeling uit. Verschillen De uitkomsten werden besproken met een derde onderzoeker (JA) totdat consensus werd bereikt. Een algehele beoordeling van het risico op vertekening werd gebaseerd op de beoordeling van alle domeinen.

2.5. Statistische analyse

De statistische analyse werd uitgevoerd met behulp van Comprehensive Meta-analysis (CMA) versie 2.0 (Englewood, NJ, VS, 2005). Er werd een meta-analyse met willekeurige effecten gebruikt om te corrigeren voor variabele effectgroottes. de onderzoeken en omdat de onderzoeken heterogeniteit vertoonden in de interventiemethoden (bijv. type interventie, duur, uitkomstmaten) (Borrenstein et al., 2009). Het interventie-effect werd gemeten door de gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) geschat als volgt (Borrenstein et al., 2009)

$$SMD = \frac{\bar{X}_x - \bar{X}_c}{S_{binnen}}$$

\bar{X}_x is het steekproefgemiddelde van de experimentele groep en \bar{X}_c is de steekproef. Het gemiddelde van de controlegroep. Swithin is de standaarddeviatie binnen de groep, samengevoegd over alle groepen:

$$S_{binnen} = \sqrt{\frac{(n_x \cdot s_x^2) + (n_c \cdot s_c^2)}{2 \cdot n_x \cdot n_c}}$$

waarbij S_x de standaarddeviatie van de experimentele groep is en S_c de

De standaarddeviatie van de controlegroep en ne en nc zijn respectievelijk het aantal deelnemers in de experimentele en controlegroep (Borrenstein et al., 2009). Gepoolde SMD's werden berekend voor alle drie de cognitieve domeinen, ADL en stemming, gewogen naar de steekproefomvang van de individuele studies (Borrenstein et al., 2009). Deze gepoolde effectgroottes werden geclassificeerd als klein (0,2), gemiddeld (0,5) en groot (0,8) volgens de conventie (Cohen, 1992). Indien studies meer dan één meetinstrument in een cognitief domein gebruikten, werd een gemiddelde effectgrootte berekend om te voorkomen dat één studie de resultaten te sterk zou beïnvloeden.

Er werd een 95%-betrouwbaarheidsinterval gebruikt om de effectiviteit van gecombineerde interventies versus controle te bepalen op cognitieve functie, stemming en ADL. Daarnaast werd Orwin's fail-safe N berekend voor significante resultaten om te beoordelen hoeveel studies nodig waren om de effectgrootte te reduceren tot minder dan 0,1 (Borrenstein et al., 2009).

De Q-statistiek en de I²-index werden berekend om de mate van heterogeniteit weer te geven. De Q-statistiek is een maat voor de werkelijke variantie binnen studies. Een significante Q-statistiek duidt op heterogeniteit tussen studies.

De I²-index weerspiegelt het aandeel werkelijke heterogeniteit in de waargenomen variantie en wordt berekend met formule $100\% \times Q$, waarbij df staat voor de vrijheidsgraden (=aantal studies-1). Een waarde van 0% duidt op geen waargenomen heterogeniteit en grotere waarden duiden op een hogere waarde.

1² duiden op toenemende heterogeniteit (Borrenstein et al., 2009).

Publicatiebias werd beoordeeld door visuele inspectie van trechterdiagrammen. Deze trechterdiagrammen tonen de relatie tussen steekproefomvang en effectgrootte. Zonder publicatiebias zouden studies symmetrisch verdeeld moeten zijn rond de gemiddelde effectgrootte in een trechervorm. Kleinere studies met een relatief grote variantie bevinden zich onderaan, terwijl grotere studies zich bovenaan clusteren rond de gemiddelde effectgrootte.

Onderzoeken die buiten de trechervorm vallen, hebben een hoog risico op vertekening (Borrenstein et al., 2009).

3. Resultaten

3.1. Identificatie van onderzoeken

Figuur 1 toont het stroomdiagram van de selectie van de studies. De eerste zoekopdracht leverde 1687 artikelen op (gepubliceerd tussen juni 1976 en februari 2017). Op basis van titels en samenvattingen werden 1597 artikelen uitgesloten.

De overgebleven 90 artikelen werden volledig doorgenomen, wat leidde tot de uitsluiting van 81 artikelen. Een bijgewerkte zoekopdracht in mei 2017 leverde nog één extra studie op.

Figuur 2 toont het risicoprofiel voor de tien opgenomen studies. Het eindoordeel was laag in zes studies en onduidelijk in vier studies. Het criterium van blinding van patiënten/personeel werd buiten beschouwing gelaten bij dit eindoordeel, aangezien de deelnemers op de hoogte waren van de inhoud van de training.

Het risico op vertekening als gevolg van onvoldoende informatie over blinding van de toewijzing, randomisatie en onvolledige uitkomstgegevens was onze grootste zorg in de studies. Gegevens over het risico op vertekening per studie zijn te vinden in Aanvullende Figuur A en Tabel A.

3.2. Kenmerken van de deelnemers en het onderzoek

Tabel 1 vat de kenmerken van de opgenomen studies samen. Vijf

Gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) omvatten patiënten met dementie (N = 271) (Burgener et al., 2008; Graessel et al., 2011; Holthoff et al., 2015; Santos et al., 2015; Venturelli et al., 2016), drie RCT's omvatten patiënten met milde cognitieve stoornis (MCI) (N = 267) (Fiatarone Singh et al., 2014; Suzuki et al., 2013; Train the Brain Consortium, 2017) en twee RCT's omvatten zowel patiënten met MCI als met dementie (N = 204) (Han et al., 2016; Olazaran et al., 2004).

Globale cognitieve functiegegevens waren beschikbaar voor 391 patiënten die deelnamen aan een gecombineerde cognitief-fysieke interventie en voor 351 patiënten die als controlegroep fungeerden. De gemiddelde leeftijd van de totale steekproef was 72,1 jaar en 41% van de patiënten was man. Alle studies bestonden uit een gecombineerde cognitief-fysieke oefeninterventie, met zeer uiteenlopende interventiecomponenten. In de meeste studies was de wijze van

De combinatie van de fysieke en cognitieve interventiecomponent was afzonderlijk (7 studies). De interventieperiodes varieerden van twee tot twaalf maanden. De trainingsfrequentie varieerde van twee tot zes sessies per week en de duur per sessie varieerde van dertig tot 120 minuten.

Tabel 2 geeft een overzicht van de gebruikte uitkomstmaten in de verschillende studies. Om de algemene cognitieve functie te meten, gebruikten vier studies de Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975), drie studies gebruikten de Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive sub-scale (ADAS-Cog) (Graham et al., 2004) en drie studies gebruikten zowel de MMSE als de ADAS-Cog. De metingen van executieve functies en aandacht omvatten Verbale Vloeiendheid (3 studies) (Moms et al., 1989; Strauss et al., 2006), Symbol Digit Modalities Test (1 studie) (Strauss et al., 2006), Matrices en Overeenkomsten uit de Wechsler Adult Intelligence Scale Third Edition (1 studie) (Kaufman en Lichtenberger, 1999; Wechsler, 1997), Digit Span Forward (1 studie) (Wechsler, 1997), Corsi Span Forward (1 studie) (Lezak, 2004), Trail Making Test (1 studie) (Reitan en Wolfson, 2004), Raven Coloured Progressive Matrices (1 studie).

(Lezak, 2004), aandachtsmatrices (1 studie) (Lezak, 2004), kopie van de Rey-Osterrieth Complex Figure Test (1 studie) (Lezak, 2004) en de reactietijdliniaaltest (1 studie) (Davis, 2000). Het geheugen werd beoordeeld met behulp van de subtests Logisch Geheugen I en II van de Wechsler Memory Scale Third Edition (2 studies) (Wechsler, 1997), de Benton Visual Retention Test Fifth Edition (1 studie) (Benton, 1992), de Rey Auditory Verbal Learning Task (1 studie) (Lezak, 2004), de Babcock Short Story Test (1 studie) (Lezak, 2004) en de Rey-Osterrieth Complex Figure Test (1 studie) (Lezak, 2004). Vier studies omvatten metingen van ADL; De Bayer ADL (Erzigkeit et al., 2001), de Erlangen ADL (Graessel et al., 2009), de Alzheimer Disease Cooperative Study (ADCS) (Galasko et al., 1997)

ADL en de DAD-schaal (Disability Assessment for Dementia) (Feldman et al., 2001). Als maatstaf voor de stemming werd in vier studies de Geriatric Depression Scale (GDS) (Yesavage et al., 1983) gebruikt.

3.3. Primaire en secundaire analyses

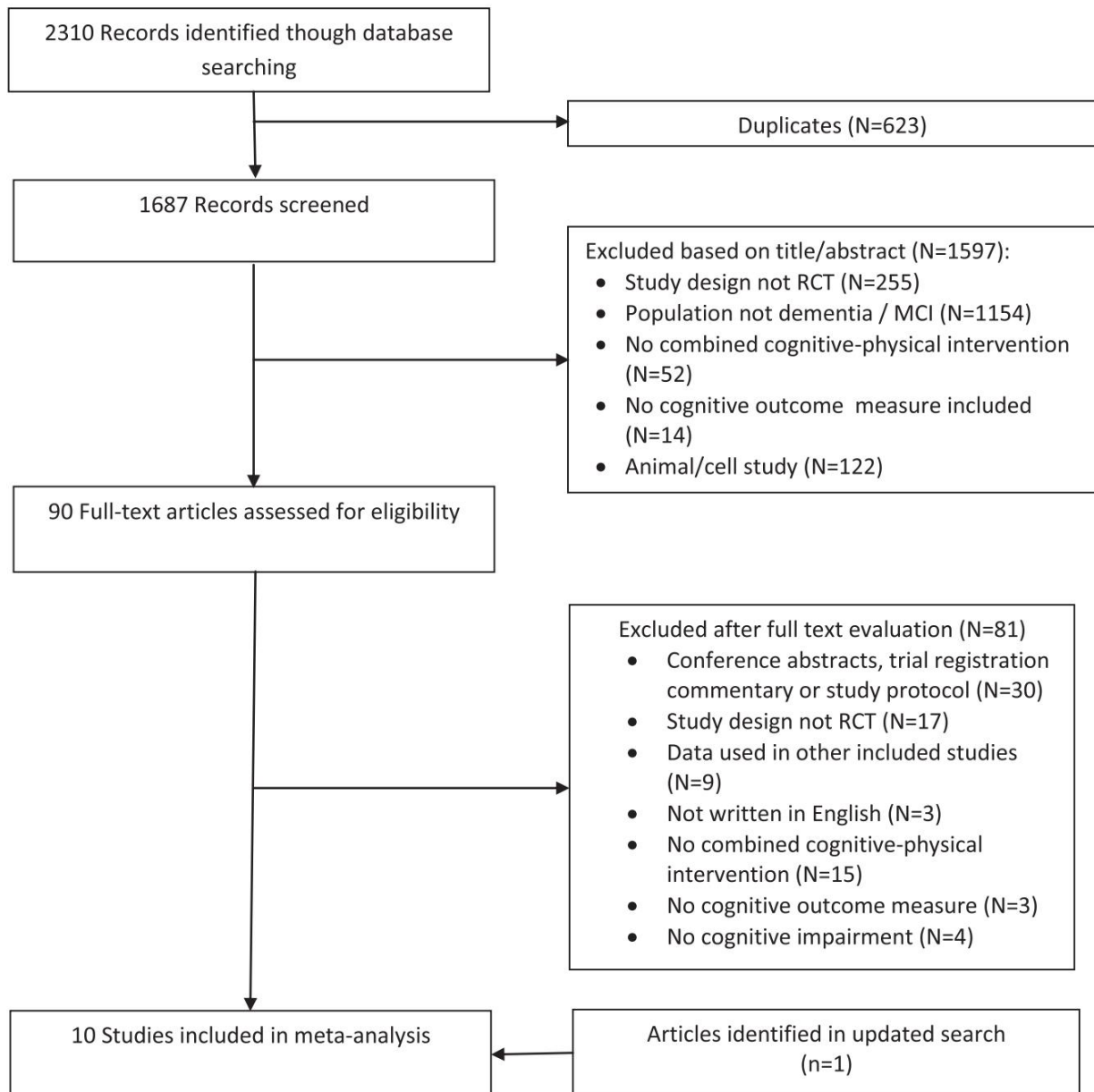
De primaire analyse toonde een positief, klein tot middelgroot effect van gecombineerde cognitieve en fysieke oefeninterventies op de algehele cognitieve functie bij MCI of dementie (SMD = 0,32 [0,17; 0,47], $p < 0,00$, Fig. 3). Er was geen significante heterogeniteit tussen de studies (Q = 5,87, $p > 0,05$, I² 0%, Tabel 3).

Dit effect bleef behouden voor de subgroepanalyse van dementiepatiënten (SMD = 0,36 [0,12; 0,60], $p < 0,00$, 5 studies) en MCI-patiënten (SMD = 0,39 [0,15; 0,63], $p < 0,05$, 3 studies), zonder significante heterogeniteit. Visuele inspectie van de trechtergrafiek bracht geen risico op publicatiebias aan het licht (Fig. 4). Domeinspecifieke analyses lieten geen significante verschillen zien tussen de interventie- en controlegroep voor de domeinen executieve functies/aandacht (SMD = 0,38 [-0,21; 0,97], $p > 0,05$, Tabel 3) en geheugen (SMD = 0,02 [-0,35; 0,39], $p > 0,05$, Tabel 3). Het domein executieve functies/aandacht vertoonde significante heterogeniteit tussen de studies (Q = 7,15, $p < 0,05$, I² 72%, Tabel 3).

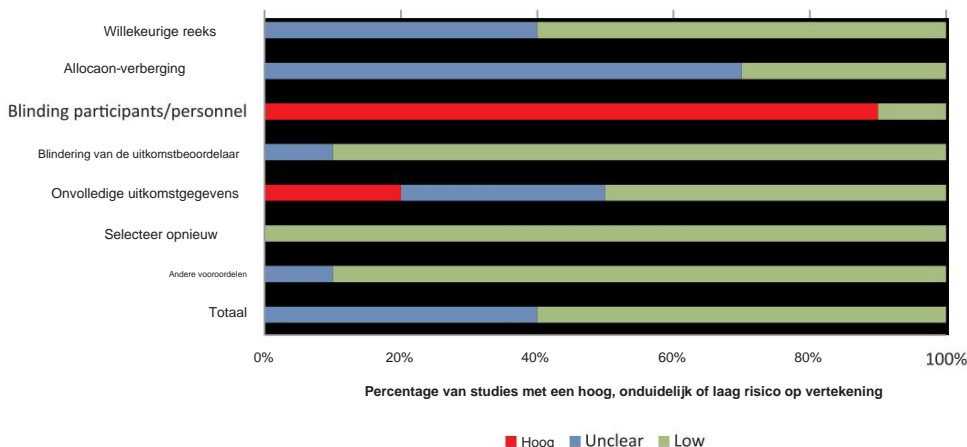
Secundaire analyses lieten een matig tot groot positief effect zien van gecombineerde interventies op ADL (SMD = 0,65 [0,09; 1,21], $p < 0,01$, 4 studies, Tabel 3) met significante heterogeniteit tussen de studies (Q = 15,29, $p = 0,00$, I² = 80%, Tabel 3). Op basis van visuele inspectie van de trechtergrafiek werden twee studies uitgesloten van verdere analyses vanwege een aanzienlijk risico op bias (Aanvullende figuur B.1) (Han et al., 2016; Holthoff et al., 2015). Na verwijdering van deze studies bleef de effectgrootte matig tot groot (SMD = 0,75 [0,42; 1,08], $p < 0,01$) zonder heterogeniteit (Q = 0,00, $p = 0,97$, I² = 0%). Bovendien was er een klein tot middelgroot algemeen effect van gecombineerde interventies op de stemming.

(SMD = 0,27 [0,04; 0,50], $p < 0,01$, 4 Tabel 3) werd gevonden, zonder significante heterogeniteit (Q = 1,71, $p = 0,64$, I² 0%, Tabel 2). De symmetrische trechtergrafiek toonde aan dat er geen risico op publicatiebias was (Aanvullende figuur B.2).

De fail-safe N-waarde van Orwin werd alleen berekend voor de metingen die significante verschillen tussen de behandelings- en controlegroep lieten zien.



Figuur 1. Stroomschema van het studiekeuzeproces.

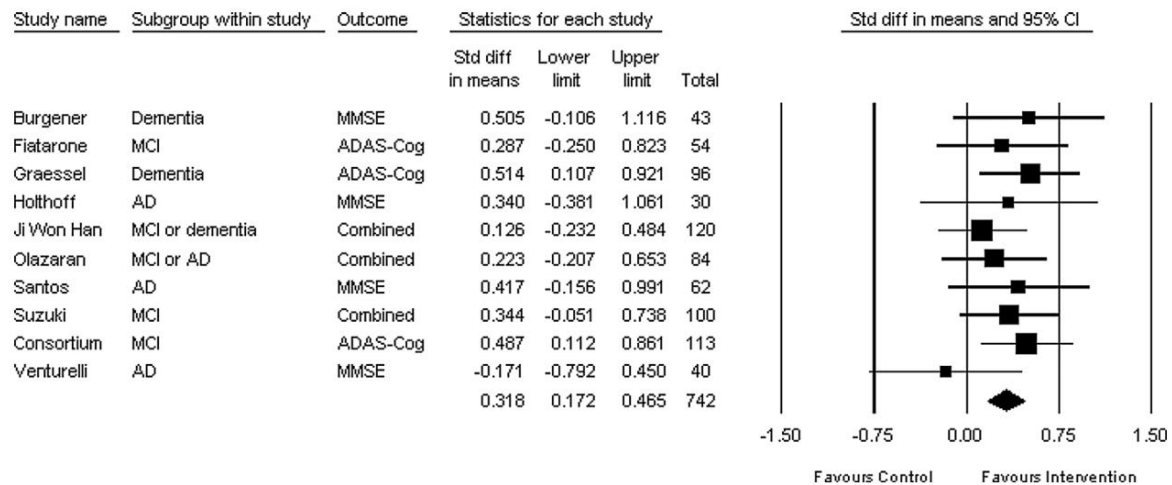


Figuur 2. Beoordeling van het risico op vertekening per domein. studies met domeinen van vertekening op de Y-as en % van studies met een hoog, onduidelijk of laag risico op vertekening in elk domein op de X-as. De totale score is de eindscore.

Beoordeling door de auteur van het totale risico op vooringenomenheid.

Tabel 1
Literatuuroverzicht

Studie	Landen/voorbeld		Diagnostiek		Onderzoeksmethoden		Interventie		Uitkomst		Aantal sessies	Duur (weken)	Frequentie	Instelling	Ander Componenten	Lichaamsbeweging Onderdeel	Wijze Combinatie	Onderzoeksvragen	Onderzoeksmethoden	Controlegroep
	(IG/CG)	(IG/CG)	MMSE (IG/CG)	MCI (IG/CG)	Diagnostiek	Onderzoeksmethoden	Interventie	Uitkomst												
Burgener (2008)	43 (24/19)	77.9/76.0	–	–	Diagnostiek	Talrij	Verscheidend	Cognitief gedragsmatig	Steungroep	–	70	20	1x/week	Groep	Cognitief gedragsmatig	Talrij	Verscheidend	–	–	Aandacht controle
Stegemone (2014)	54 (27/27)	–	–	MCI	Zonderonderzoek gebaseerd	Progressief weerstand opleiding	Verscheidend	Nee	Nee	–	65	26	1x/week	Individueel	Nee	Progressief weerstand opleiding	Verscheidend	–	–	Schijnocognitief bedrog oefening
Grassell (2011)	84.5/85.7	84.5/85.7	–	–	Diagnostiek	Muziek, croquet	Verscheidend	Diagnostiek	–	–	312	52	1x/week	Groep	Diagnostiek	Muziek, croquet	Verscheidend	–	–	Behandeling
Korea	120a (60/60)	75.6/76.8	–	MCI	Diagnostiek	Fysiotherapie	Verscheidend	Muziek herinnering therapie	–	–	8	8	1x/week	Groep	Muziek herinnering therapie	Fysiotherapie	Verscheidend	–	–	Proeftherapie
Balthof (2015)	15 (15/15)	72.4/70.7	–	–	Diagnostiek	Fysio beweging trainer	Dubbele	Nee	Nee	–	36	12	1x/week	Individueel	Nee	Fysio beweging trainer	Dubbele	–	–	–
Alazaran (2004)	84 (44/40)	75.3/73.4	–	–	Diagnostiek	Psychomotor oefeningen	Verscheidend	Muziek	Muziek	–	104	52	1x/week	Groep	Muziek	Psychomotor oefeningen	Verscheidend	–	–	Psychosociaal steun
Amos (2015)	62 (46/16)	75.7/74.8	–	–	Diagnostiek	Recht evenwichtstraining, wandelen	Verscheidend	Recht evenwichtstraining, wandelen	–	–	24	12	1x/week	Groep	Recht evenwichtstraining, wandelen	Recht evenwichtstraining, wandelen	Verscheidend	–	–	–
Suzuki (2013)	100 (50/50)	74.8/75.8	–	–	Diagnostiek	Armbalans	Dubbele	Nee	Nee	–	52	26	1x/week	Groep	Nee	Armbalans	Dubbele	–	–	Onderwijs controlegroep
Intanen Consortium (2017)	113 (55/58)	74.0/74.9	–	–	Diagnostiek	Recht evenwichtstraining	Verscheidend	Recht evenwichtstraining	–	–	168	28	1x/week	Groep	Recht evenwichtstraining	Recht evenwichtstraining	Verscheidend	–	–	–
Intenelli (2016)	40 (20/20)	85.0/84.0	–	–	Diagnostiek	Wandelen gematigd intensiteit	Dubbele	Nee	Nee	–	60	12	1x/week	Individueel	Nee	Wandelen gematigd intensiteit	Dubbele	–	–	–



Figuur 3. Forrest-plot voor de effectiviteit van de gecombineerde cognitief-fysieke interventie vergeleken met de controlegroep. Een gestandaardiseerd verschil in gemiddelden > 0 is in het voordeel van de interventie en < 0 is in het voordeel van de controlegroep. De grootte van het vakje geeft het studiegewicht weer. Deruit geeft de algehele effectgrootte en het 95% betrouwbaarheidsinterval weer.

Opmerkingen: AD = ziekte van Alzheimer; MCI = milde cognitieve stoornis; MMSE = Mini-Mental State Examination; ADAS-Cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale

Bij oudere volwassenen met dementie kon dit niet worden vastgesteld vanwege inconsistente resultaten en de lage methodologische kwaliteit van de studies (Forbes et al., 2015). Bovendien vonden Zhu et al. (2016) een superioriteit van de gecombineerde aanpak cognitieve en fysieke oefeninterventies vergeleken met enkelvoudige interventies lichamelijke oefening bij gezonde ouderen, met een grote effectgrootte op globale cognitieve functie (SMD = 0,87 [0,31; 1,44]). Het beoordelen hiervan mogelijk bijkomend voordeel van gecombineerde interventies ten opzichte van afzonderlijke interventies Lichamelijke beweging bij ouderen met dementie zou een belangrijk aandachtspunt moeten zijn. toekomstig onderzoek.

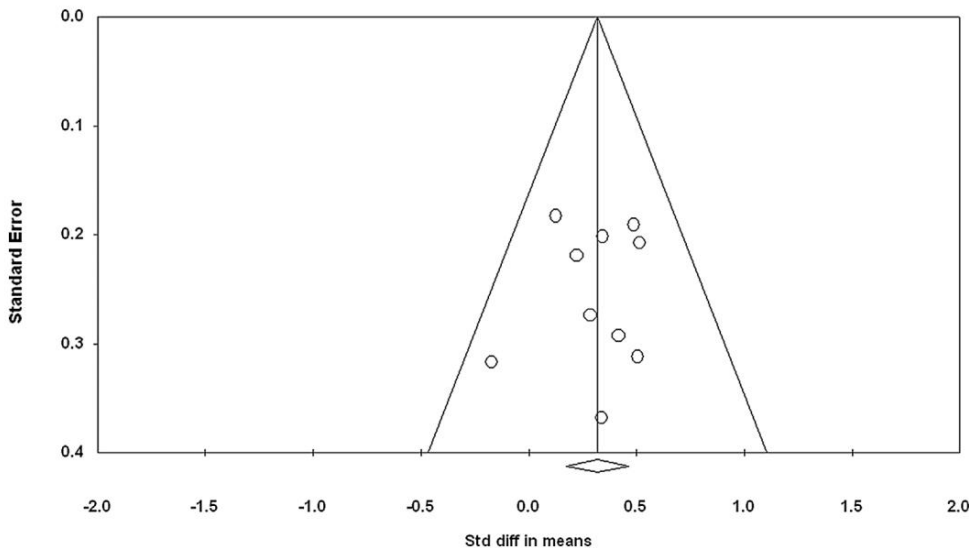
Het matige tot grote effect van gecombineerde interventies op ADL (SMD = 0,65[0,09;1,21]) is in overeenstemming met de werkzaamheid van enkelvoudige De effecten van fysieke oefeninterventies op ADL, zoals gevonden door Groot et al. (2016), zijn onderzocht. (SMD = 1,18[0,57;1,79]) en Cochrane Library de (SMD = 0,68 [0,08; 1,27]) (Forbes et al., 2015). Deze veranderingen in ADL Dit kan worden verklaard door een verbetering van de motorische en cognitieve functies. (Bossers et al., 2016). Een beperking in de activiteiten van het dagelijks leven leidt tot een verhoogde afhankelijkheid in het dagelijks leven, wat kan resulteren in een lagere levenskwaliteit (Andersen et al., 2004) en hogere kosten voor langdurige zorg (Wereldgezondheidsorganisatie en Alzheimer's Disease International, 2012). Interventies die de achteruitgang van de ADL-functie vertragen, zijn daarom van groot klinisch belang. Bovendien maakten drie van de vier studies uitsluitend gebruik van door naasten gerapporteerde ADL-metingen. die, vergeleken met prestatiegerichte ADL-tests, minder valide zijn (bijv. vatbaar voor sociale wenselijkheidsbias) en minder gevoelig voor het detecteren van veranderingen (Fisher, 1993; Puente et al., 2014). Toekomstige studies zouden daarom zowel op proxy gebaseerde als op prestaties gebaseerde ADL-metingen moeten omvatten om de effect van interventie op ADL. De huidige meta-analyse toonde ook een klein tot matig positief effect van gecombineerde interventies op de stemming (SMD = 0,27 [0,04; 0,50]), wat suggereert dat gecombineerde cognitief-fysieke Interventies kunnen nuttig zijn bij het voorkomen of behandelen van depressie. symptomen. Depressieve symptomen zijn belangrijke bepalende factoren voor een toename van depressieve symptomen. nood en daarmee een belangrijk doelwit voor interventies (McKeith) en Cummings, 2005).

Tabel 3

Gemiddelde gewogen effectgroottes, betrouwbaarheidsinterval en heterogeniteit voor primaire en secundaire uitkomstmaten.

		K	N	SMD	CI	Q	p (Q)	I ²	Fail-safe N
Cognitieve domeinen	Globale cognitieve functie	10	742	0,32	0,17–0,47	5,87	0,75	0,00	22
	Uitvoerende functies/aandacht	3	197	0,38	0,21–0,97	7,15	0,03	72,04	–
	Geheugen	3	267	0,02	0,35–0,39	4,56	0,10	56,18	–
Andere uitkomstmaten	ADL	4	302	0,65	0,09–1,21	15,28	0,00	80,37	15
	Stemming	4	309	0,27	0,04–0,50	1,71	0,64	0,00	7

Opmerkingen: k = aantal studies, N = aantal patiënten, CI = betrouwbaarheidsinterval, Q = heterogeniteit binnen het domein, p(Q) = p-waarde voor heterogeniteit, I² = percentage heterogeniteit vanwege werkelijke verschillen tussen studies, Fail-safe N = aantal studies nodig om het effect te neutraliseren, AD = activiteiten van het dagelijks leven, p < 0,01



Figuur 4. Trechterdiagram voor de algehele cognitieve functie, met het gestandaardiseerde verschil in gemiddelden op de X-as en de standaardfout op de Y-as.

Mogelijk worden niet alle potentieel in aanmerking komende studies gedekt.

4.3. Implicaties voor toekomstig onderzoek

Om de verschillende interventiecombinaties te onderzoeken, is verder onderzoek nodig. We stellen voor om een multi-arm design te gebruiken, inclusief een gecombineerde cognitieve en fysieke training, enkelvoudige fysieke training, enkelvoudige cognitieve training en een controlegroep, om de bijdrage van de verschillende componenten van de interventie te onderscheiden. Daarnaast zijn aanvullende studies nodig om de meest effectieve trainingskenmerken in gecombineerde interventies te onderzoeken, met name gericht op duur, frequentie, type interventie en wijze van combinatie. Verder zou toekomstig onderzoek zich moeten richten op het onderzoeken van fysiologische mechanismen die ten grondslag liggen aan het positieve effect, door neuroimaging-metingen en moleculaire markers als uitkomstmaat te gebruiken. Bovendien zouden de langetermijneffecten van gecombineerde interventies moeten worden bestudeerd om inzicht te krijgen in mogelijke onderhoudseffecten. Zhu et al. (2016) vonden dat gecombineerde interventies voordelen boden ten opzichte van enkelvoudige training voor het behoud van de effecten op de lange termijn bij gezonde ouderen. Het zou belangrijk zijn om te onderzoeken of dit ook het geval is bij ouderen met milde cognitieve stoornis (MCI) of dementie. Ten slotte is het identificeren van individuele voorspellers voor een gunstig resultaat ook belangrijk om multimodale interventies te personaliseren. Samenvattend is het essentieel om in toekomstig onderzoek de juiste uitkomstmaten te selecteren. Een meer uitgebreide neuropsychologische beoordeling is nodig om vast te stellen welke domeinen van cognitieve functies het meest baat hebben bij een gecombineerde interventie.

5. Conclusie

De resultaten van deze meta-analyse tonen aan dat gecombineerde cognitieve en fysieke oefeningen de algehele cognitieve functie, de activiteiten van het dagelijks leven (ADL) en de stemming verbeteren bij oudere volwassenen met milde cognitieve stoornis (MCI) of dementie. De studies vertonen een grote methodologische heterogeniteit in de kenmerken van de interventies en de opgenomen studiegroepen, waardoor de huidige resultaten met de nodige voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd. Ondanks deze methodologische beperkingen illustreert deze meta-analyse het belang van gecombineerde interventies om de progressie van MCI of dementie te vertragen.

Er is behoefte aan toekomstige, goed opgezette gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) met een multi-arm design en een langetermijnfollow-up om de potentiële superioriteit van gecombineerde interventies boven afzonderlijke interventies bij oudere volwassenen met milde cognitieve stoornis (MCI) of dementie te onderzoeken. Deze studies moeten uitgebreide neuropsychologische assessments omvatten om meer inzicht te krijgen in de gunstige effecten op de verschillende domeinen.

Financiering

Het project werd gefinancierd door de Nederlandse Organisatie voor Gezondheidsonderzoek en -ontwikkeling (ZonMw), subsidienummer 733050303. De financier heeft geen enkele rol gespeeld bij het ontwerpen, schrijven of goedkeuren van het manuscript.

Bijlage A. Aanvullende gegevens

Aanvullende gegevens die bij dit artikel horen, zijn te vinden in de online versie te vinden op <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2017.09.003>.

Referenties

- Alzheimer's Association, 2014. Feiten en cijfers over de ziekte van Alzheimer. *Alzheimerdementie*. 10, e47–e92.
- Alzheimer's Disease International, 2015. *Dement. Stat.* <https://www.alz.co.uk/research/statistics> (Geraadpleegd op 30 juni 2016).
- Andersen, CK, Wittrup-Jensen, KU, Lolk, A., Andersen, K., Kragh-Sørensen, P., 2004. Het vermogen om dagelijkse activiteiten uit te voeren is de belangrijkste factor die de kwaliteit van leven beïnvloedt bij patiënten met dementie. *Health Qual. Life Outcomes* 2, 52.
- Angevaren, M., Aufdemkampe, G., Verhaar, H., Aleman, A., Vanhees, L., 2008. Fysieke activiteit en verbeterde conditie ter verbetering van de cognitieve functie bij ouderen zonder bekende cognitieve stoornis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3, 1–73.
- Benton, AL, 1992. *Benton Visuele Retentietest: Handleiding/Abigail Benton Sivan*. Psychologische Corporatie, San Antonio.
- Borenstein, M., 2008. *Inleiding tot meta-analyse*. JSTOR.
- Borenstein, M., Hedges, LV, Higgins, JP, Rothstein, HR, 2009. *Inleiding tot Meta-Analyse*. John Wiley & Sons, Verenigd Koninkrijk.
- Bossers, WJ, Woude, LH, Boersma, F., Hortobágyi, T., Scherder, EJ, Heuvelen, MJ, 2016. Vergelijking van het effect van twee oefenprogramma's op de activiteiten van het dagelijks leven bij mensen met dementie: een gerandomiseerde, gecontroleerde studie van 9 weken. *J. Am. Geriatr. Soc.* 64, 1258–1266.
- Burgener, SC, Yang, Y., Gilbert, R., Marsh-Yant, S., 2008. De effecten van een multimodale interventie op de uitkomsten van personen met beginnende dementie. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.* 23, 382–394.
- Cohen, J., 1992. Een krachtige inleiding. *Psychol. Bull.* 112, 155.
- Colcombe, S., Kramer, AF, 2003. Effecten van fitheid op de cognitieve functie van oudere volwassenen. een meta-analytische studie. *Psychol. Sci.* 14, 125–130.
- Colcombe, SJ, Erickson, KI, Scalf, PE, Kim, JS, Prakash, R., McAuley, E., Elavsky, S., Marquez, DX, Hu, L., Kramer, AF, 2006. Aerobe training vergroot het hersenvolume bij ouder wordende mensen. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 61, 1166–1170.
- Davis, B., 2000. *Lichamelijke opvoeding en de studie van sport*. Mosby Incorporated.
- Dietrich, MO, Andrews, ZB, Horvath, TL, 2008. Door inspanning geïnduceerde synaptogenese in de hippocampus is afhankelijk van UCP2-gereguleerde mitochondriale adaptatie. *J. Neurowetenschappen*. 28, 10766–10771.
- Erickson, KI, Voss, MW, Prakash, RS, Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, JS, Heo, S., Alves, H., White, SM, 2011. Training vergroot de omvang van de hippocampus en verbetert het geheugen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108, 3017–3022.
- Erzigitte, H., Lehfeld, H., Peña-Casanova, J., Bieber, F., Yekrang-Hartmann, C., Rupp, M., Rappard, F., Arnold, K., Hindmarch, I., 2001. De Bayer-Activiteiten van het Dagelijks Leven-schaal (B-ADL): resultaten van een validatiestudie in drie Europese landen. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 12, 348–358.
- Fabel, K., Kempermann, G., 2008. Fysieke activiteit en de regulatie van neurogenese in

- Het volwassen en ouder wordende brein. *Neuromol. Med.* 10, 59–66.
- Fabel, K., Wolf, SA, Ehninger, D., Babu, H., Leal-Galicia, P., Kempermann, G., 2009. Additieve effecten van fysieke inspanning en omgevingsverrijking op hippocampusneurogenese bij volwassen muizen. *Front. Neurosci.* 3.
- Feldman, H., Sauter, A., Donald, A., Gelinas, I., Gauthier, S., Torfs K. a. Parys, W., Mehnert, A., 2001. De schaal voor de beoordeling van de beperkingen bij dementie: een 12 maanden durende studie naar functionele vaardigheden bij milde tot matige Alzheimer. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 15, 89–95.
- Feldman, HH, Ferris, S., Winblad, B., Sfikas, N., Mancione, L., He, Y., Tekin, S., Burns, A., Cummings, J., del Ser, T., 2007. Effect van rivastigmine op de vertraging in de diagnose van de ziekte van Alzheimer vanuit milde cognitieve stoornis: de InDDEX-studie. *Lancet Neurol.* 6, 501–512.
- Fisher, RJ, 1993. Sociale wenselijkheidsbias en de validiteit van indirecte vraagstelling. *J. Consum. Res.* 20, 303–315.
- Folstein, MF, Folstein, SE, McHugh, PR, 1975. Mini-mental state. Een praktische methode voor de clinicus om de cognitieve toestand van patiënten te beoordelen. *J. Psychiatr. Res.* 12, 189–198.
- Forbes, D., Forbes, SC, Blake, CM, Thiessen, EJ, Forbes, S., 2015. Trainingsprogramma's voor mensen met dementie. *Cochrane Database of Syst. Rev.*
- Galasko, D., Bennett, D., Sano, M., Ernesto, C., Thomas, R., Grundman, M., Ferris, S., 1997. Een inventarisatie om de activiteiten van het dagelijks leven te beoordelen voor klinische onderzoeken naar de ziekte van Alzheimer. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 11, 33–39.
- Gates, N., Singh, MAF, Sachdev, PS, Valenzuela, M., 2013. Het effect van training op de cognitieve functie bij oudere volwassenen met milde cognitieve stoornis: een meta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde studies. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 21, 1086–1097.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, RC, Ritchie, K., Broich, K., Belleville, S., Brodaty, H., Bennett, D., Chertkow, H., 2006. Milde cognitieve stoornissen. *Lancet* 367, 1262–1270.
- Graessel, E., Viegas, R., Stemmer, R., Küchly, B., Kornhuber, J., Donath, C., 2009. De Erlangen-test voor activiteiten van het dagelijks leven: eerste resultaten over de betrouwbaarheid en validiteit van een korte prestatietest om fundamentele activiteiten van het dagelijks leven bij dementiepatiënten te meten. *Int. Psychogeriatr.* 21, 103–112.
- Graessel, E., Stemmer, R., Eichenseer, B., Pickel, S., Donath, C., Kornhuber, J., Luttenberger, K., 2011. Niet-farmacologische, multicomponent groepstherapie bij patiënten met degeneratieve dementie: een gerandomiseerde, gecontroleerde studie van 12 maanden. *BMC Med.* 9 (129).
- Graham, DP, Cully, JA, Snow, AL, Massman, P., Doody, R., 2004. De Alzheimer's Subscale cognitieve beoordeling van de ziekte: normatieve gegevens voor oudere volwassenen als controlegroep. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 18, 236–240.
- Groot, C., Hooghiemstra, A., Raijmakers, P., van Berckel, B., Scheltens, P., Scherder, E., van der Flier, W., Ossenkoppele, R., 2016. Het effect van fysieke activiteit op de cognitieve functie bij patiënten met dementie: een meta-analyse van gerandomiseerde controlestudies. *Ageing Res. Rev.* 25, 13–23.
- Han, JW, Lee, H., Hong, JW, Kim, K., Kim, T., Byun, HJ, Ko, JW, Yoon, JC, Ryu, SH, Lee, NJ, Pae, CU, Kim, KW, 2016. Multimodale cognitieve verbeteringstherapie voor patiënten met milde cognitieve stoornis en milde dementie: een multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde, cross-over studie. *J. Alzheimers Dis.* 55, 787–796.
- Hensel, A., Angermeyer, MC, Riedel-Heller, SG, 2007. Het meten van cognitieve veranderingen bij oudere volwassenen: betrouwbare veranderingsindices voor de Mini-Mental State Examination. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 78, 1298–1303.
- Heyn, P., Abreu, BC, Ottenbacher, KJ, 2004. De effecten van training op ouderen met cognitieve stoornissen en dementie: een meta-analyse. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 85, 1694–1704.
- Higgins, JP, Green, S., 2011. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* John Wiley & Sons.
- Holthoff, VA, Marschner, K., Scharf, M., Steding, J., Meyer, S., Koch, R., Donix, M., 2015. Effecten van fysieke activiteitstraining bij patiënten met de ziekte van Alzheimer: resultaten van een pilot-RCT-studie. *PLoS One* 10, e0121478.
- Kaufman, AS, Lichtenberger, EO, 1999. Essentiële aspecten van de WAIS-III-beoordeling. John Wiley Sons Inc.
- Kavirajan, H., Schneider, LS, 2007. Werkzaamheid en bijwerkingen van cholinesteraseremmers en memantine bij vasculaire dementie: een meta-analyse van gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken. *Lancet Neurol.* 6, 782–792.
- Langa, KM, Levine, DA, 2014. De diagnose en behandeling van milde cognitieve stoornissen: een klinisch overzicht. *JAMA* 312, 2551–2561.
- Lange-Asschenfeldt, C., Kojda, G., 2008. De ziekte van Alzheimer, cerebrovasculaire disfunctie en de voordelen van lichaamsbeweging: van bloedvaten tot neuronen. *Exp. Gerontol.* 43, 499–504.
- Law, LL, Barnett, F., Yau, MK, Gray, MA, 2014. Effecten van gecombineerde cognitieve en bewegingsinterventies op de cognitieve bij oudere volwassenen met en zonder cognitieve beperking: een systematische review. *Ageing Res. Rev.* 15, 61–75.
- Lezak, MD, 2004. *Neuropsychologische beoordeling.* Oxford University Press, VS.
- McKeith, I., Cummings, J., 2005. Gedragsveranderingen en psychologische symptomen in Dementiestoornissen. *Lancet Neurol.* 4, 735–742.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, DG, Group, P., 2009. Voorkeursrapportage Items voor systematische reviews en meta-analyses: de PRISMA-verklaring. *PLoS Med.* 6, e1000097.
- Moms, J., Heyman, A., Mohs, R., Hughes, JP, Van Belle, G., Fillenbaum, G., Mellits, E., Clark, C., 1989. Het consortium voor de oprichting van een register voor de ziekte van Alzheimer (CERAD): deel I klinische en neuropsychologische beoordeling van de ziekte van Alzheimer. *Neurologie* 39, 1159.
- Nokia, MS, Lensu, S., Ahtainen, JP, Johansson, PP, Koch, LG, Britton, SL, Kainulainen, H., 2016. Lichamelijke oefening verhoogt de neurogenese in de hippocampus van volwassen mannelijke ratten, mits deze aerob en langdurig is. *J. Physiol.* 594, 1855–1873.
- Olazaran, J., Muniz, R., Reisberg, B., Peña-Casanova, J., Del Ser, T., Cruz-Jentoft, A., Serrano, P., Navarro, E., de la Rocha, MG, Frank, A., 2004. Voordelen van cognitief- motorische interventie bij MCI en milde tot matige ziekte van Alzheimer. *Neurologie* 63, 2348–2353.
- Olson, AK, Eadie, BD, Ernst, C., Christie, BR, 2006. Omgevingsverrijking en vrijwillige lichaamsbeweging verhogen de neurogenese in de hippocampus van volwassenen enorm via onderscheidbare routes. *Hippocampus* 16, 250–260.
- Puente, AN, Terry, DP, Faraco, CC, Brown, CL, Miller, LS, 2014. Functionele beperking bij milde cognitieve stoornis aangetoond met behulp van prestatiegerichte metingen. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 27, 253–258.
- Reitan, RM, Wolfson, D., 2004. De Trail Making Test als eerste screeningsprocedure voor neuropsychologische stoornissen bij oudere kinderen. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 19, 281–288.
- Rovio, S., Kähörl, I., Helkala, E.-L., Viitanen, M., Winblad, B., Tuomilehto, J., Soininen, H., Nissinen, A., Kivipelto, M., 2005. Fysieke activiteit in de vrije tijd op middelbare leeftijd en het risico op dementie en de ziekte van Alzheimer. *Lancet Neurol.* 4, 705–711.
- Santos, GD, Nunes, PV, Stella, F., Brum, PS, Yassuda, MS, Ueno, LM, Gattaz, WF, Forlenza, OV, 2015. Multidisciplinair revalidatieprogramma: effecten van een multimodale interventie voor patiënten met de ziekte van Alzheimer en cognitieve stoornissen zonder dementie. *Arch. Clin. Psychiatry* 42, 153–156.
- Fiatarone Singh, MA, Gates, N., Saigal, N., Wilson, GC, Meiklejohn, J., Brodaty, H., Wen, W., Singh, N., Baune, BT, Suo, C., 2014. De SMART-studie (Study of Mental and Resistance Training) – weerstandstraining en/of cognitieve training bij milde cognitieve stoornissen: een gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-placebo-gecontroleerde studie. *J. Am. Med. Richt. Assoc.* 15, 873–880.
- Smith, PJ, Blumenthal, JA, Hoffman, BM, Cooper, H., Strauman, TA, Welsh-Bohmer, K., Browndyke, JN, Sherwood, A., 2010. Aerobe oefening en neurocognitieve prestaties: een meta-analytische review van gerandomiseerde gecontroleerde studies. *Psychosom. Med.* 72, 239.
- Strauss, E., Sherman, EM, Spreen, O., 2006. Een compendium van neuropsychologische tests: afname, normen en commentaar. American Chemical Society.
- Suzuki, T., Shimada, H., Makizako, H., Doi, T., Yoshida, D., Ito, K., Shimokata, H., Washimi, Y., Endo, H., Kato, T., 2013. Een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek naar meercomponentenoefeningen bij oudere volwassenen met milde cognitieve stoornissen. *PLoS One* 8, e61483.
- Tangalos, EG, Smith, GE, Ivnik, RJ, Petersen, RC, Kokken, E., Kurland, LT, Offord, KP, Parisi, JE, 1996. De Mini-Mental State Examination in de algemene medische praktijk: klinisch nut en acceptatie. *Mayo Clin. Proc.* 829–837 Elsevier.
- Train the Brain Consortium, 2017. Gerandomiseerd onderzoek naar de effecten van een gecombineerde fysieke training. Secundaire/cognitieve training bij oudere MCI-patiënten: de Train the Brain-studie. *Sci. Rep.* 7.
- Venturelli, M., Sollima, A., Cè, E., Limonta, E., Biscconti, AV, Brasoli, A., Muti, E., Esposito, F., 2016. Effectiviteit van op beweging en cognitieve gebaseerde behandelingen op de cortisolspiegel in het speeksel en de symptomen van het sundowning-syndroom bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. *J. Alzheimers Dis.* 53, 1631–1640.
- Versijpt, J., 2014. Effectiviteit en kosteneffectiviteit van de farmacologische behandeling van de ziekte van Alzheimer en vasculaire dementie. *J. Alzheimers Dis.* 42 (Suppl. 3), 19–25.
- Voss, MW, Nagamatsu, LS, Liu-Ambrose, T., Kramer, AF, 2011. Lichaamsbeweging, hersenen en cognitieve gedurende de levensloop. *J. Appl. Physiol.* 111, 1505–1513.
- Wechsler, D., 1997. *Wechsler Memory Scale (WMS-III): Handleiding voor afname en scoring.* Psychological Corporation, San Antonio.
- Winblad, B., Amouyel, P., Andrieu, S., Ballard, C., Brayne, C., Brodaty, H., Cedazo-Minguez, A., Dubois, B., Edvardsson, D., Feldman, H., 2016. De strijd tegen de ziekte van Alzheimer en andere vormen van dementie: een prioriteit voor de Europese wetenschap en samenleving. *Lancet Neurol.* 15, 455–532.
- Wereldgezondheidsorganisatie, Alzheimer's Disease International, 2012. **Dementie: een prioriteit voor de volksgezondheid**. http://www.who.int/mental.health/publications/dementia_report_2012/en/ (Geraadpleegd op 12 december 2016).
- Wereldgezondheidsorganisatie, 2015. **Eerste WHO-ministeriële conferentie over wereldwijde actie tegen dementie: Verslag van de bijeenkomst**. http://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/ministeriale_conference_2015_report/en/ (Geraadpleegd op 10 november 2016).
- Yesavage, JA, Brink, TL, Rose, TL, Lum, O., Huang, V., Adey, M., Leirer, VO, 1983. Ontwikkeling en validatie van een screeningschaal voor depressie bij ouderen: een voorlopig rapport. *J. Psychiatr. Res.* 17, 37–49.
- Zhu, X., Yin, S., Lang, M., He, R., Li, J., 2016. Hoe meer hoe beter? Een meta-analyse van de effecten van gecombineerde cognitieve en fysieke interventie op de cognitieve bij gezonde ouderen. *Ageing Res. Rev.* 31, 67–79.