



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Praca doktorska

*Wykorzystanie innowacyjnych niefarmakologicznych metod stymulacji poznawczej
(przezczaszkowa stymulacja mózgu, komputerowy trening poznawczy i krioterapia)
w chorobach neurodegeneracyjnych mózgu*

mgr Adrianna Senczyszyn

Promotor: prof. dr hab. n. med. Joanna Rymaszewska

Wrocław, 2023

PODZIĘKOWANIA

Dziękuję prof. Joannie Rymaszewskiej za wsparcie merytoryczne, wyrozumiałość i pomoc w każdej sytuacji.

Dziękuję prof. Dorocie Szczesniak za cierpliwość, zrozumienie, każdą minutę poświęconego czasu i wsparcie, kiedy było niezbędne.

Jestem wdzięczna dr Renacie Wallner za zaszczepienie we mnie pasji do neuropsychologii i tematyki dobrego starzenia się, które były inspiracją dla cyklu przedłożonych przeze mnie publikacji.

Szczególne podziękowania kieruję do moich bliskich i przyjaciół, których zrozumienie i nieustanne wsparcie gwarantowały wytrwałość w dążeniu do celu.

Dziękuję także wszystkim współautorom artykułów oraz uczestnikom przeprowadzonych przeze mnie badań.

Wyniki pracy badawczej prowadzonej przez doktorantkę zostały ujęte w cyklu trzech publikacji stanowiących podstawę niniejszej rozprawy doktorskiej:

Senczyszyn, A., & Wallner, R. (2018). Trening poznawczy i rehabilitacja poznawcza jako nefarmakologiczne strategie terapeutyczne w chorobie Parkinsona - przegląd badań, *Aktualności Neurologiczne*, vol. 18, nr 2, s. 85-93, DOI:10.15557/AN.2018.0012

IF = - Pkt. MEiN: 7

Senczyszyn, A., Wallner, R., Szcześniak, D. M., Łuc, M., & Rymaszewska, J. (2021). The effectiveness of computerized cognitive training combined with whole body cryotherapy in improving cognitive functions in older adults. A case control study, *Frontiers in Psychiatry*, vol. 12, art.649066 [13 s.], DOI:10.3389/fpsy.2021.649066

IF = 5. 435 Pkt. MEiN: 100,00

Senczyszyn, A., Szcześniak, D.M., Wieczorek, T., Maciaszek, J., Małecka, M., Bogudzińska, B., Zimny, A., Fila-Pawłowska, K., & Rymaszewska, J. (2023). Improvement of working memory in older adults with mild cognitive impairment after repetitive transcranial magnetic stimulation – a randomized controlled pilot study, *Frontiers in Psychiatry*, 14, art.1196478 [13 s.], DOI:10.3389/fpsy.2023.1196478

IF = 4.7 Pkt. MEiN: 140,00

Sumarycznie punkty MEiN = 247; Sumaryczny IF = 10,135

Spis treści

1. Streszczenie	6
2. Abstract.....	9
3. Wstęp	11
4. Cel pracy	12
5. Materiał i metoda badań	13
5.1. Uczestnicy badań.....	14
5.2. Opis interwencji.....	15
5.3. Zastosowane narzędzia psychometryczne	17
5.4 Analiza statystyczna	20
5.4.1 Pierwsza praca oryginalna.....	20
5.4.2 Druga praca oryginalna.....	21
6. Cykl publikacji stanowiący podstawę pracy doktorskiej.....	23
6.1 <i>Trening poznawczy i rehabilitacja poznawcza jako nefarmakologiczne strategie terapeutyczne w chorobie Parkisona</i>	<i>23</i>
6.2 <i>The effectiveness of computerized cognitive training combined with whole body cryotherapy in improving cognitive functions in older adults</i>	<i>33</i>
6.3 <i>Improvement of working memory in older adults with mild cognitive impairment after repetitive transcranial magnetic stimulation – a randomized controlled pilot study.....</i>	<i>46</i>
7. Podsumowanie wyników	59
8. Wnioski	66
9. Piśmiennictwo.....	67
10. Załączniki	72
10.1 Oświadczenia współautorów prac	72
10.2 Zgody Komisji Bioetycznej	79
10.3 Nota biograficzna i dorobek naukowy.....	83

Lista skrótów używanych w publikacji:

MCI – Mild Cognitive Impairment, łagodne zaburzenia poznawcze

SCI – Subjective Cognitive Impairment, subiektywne zaburzenia poznawcze

rTMS – repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, powtarzalna przezczaszkowa stymulacja mózgu

CCT – Computerized Cognitive Training, komputerowy trening poznawczy

PD – Parkinson's Disease, choroba Parkinsona

MoCA – Montreal Cognitive Assessment, Montrealska skala oceny funkcji

RBANS – Repeatable Battery for Assessment of Neuropsychological Status, Powtarzalna bateria do oceny stanu neuropsychologicznego

CANTAB – Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, zautomatyzowana bateria testów neuropsychologicznych Cambridge

EG1 – grupa eksperymentalna 1 z komputerowym treningiem poznawczym

EG2 – grupa eksperymentalna 2 z łączoną interwencją: komputerowy trening poznawczy i krioterapia ogólnoustrojowa

CG – grupa kontrolna

rTMS + CCT – grupa eksperymentalna z łączoną interwencją: przezczaszkowa stymulacja mózgu i komputerowy trening poznawczy

MRI – magnetic resonance imaging, obrazowanie przy użyciu rezonansu magnetycznego

1. Streszczenie

Wstęp:

Skutkiem wydłużającej się średniej długości życia jest coraz większa powszechność zaburzeń poznawczych w populacji ogólnej. Póki co skuteczność farmakoterapii w ich leczeniu jest ograniczona, dlatego poszukiwane są metody nefarmakologiczne, które mogłyby wspomagać proces farmakologiczny i zatrzymywać progresję objawów związanych z deterioracją poznawczą. Oddziaływanie tych metod opiera się na zjawisku neuroplastyczności mózgu, czyli zdolności tkanki nerwowej do tworzenia nowych połączeń neuronalnych i neurogenezy.

Cele:

1. Poznanie wyników badań dotyczących efektywności nefarmakologicznych interwencji terapeutycznych, takich jak trening poznawczy i rehabilitacja poznawcza, ukierunkowanych na poprawę sprawności poznawczej osób z chorobą Parkinsona.
2. Ocena skuteczności komputerowego treningu poznawczego (ang. Computerized Cognitive Training, CCT) w zakresie poprawy funkcji poznawczych u pacjentów z łagodnym zaburzeniem poznawczym (ang. Mild Cognitive Impairment, MCI.).
3. Porównanie skuteczności stymulacji złożonej (CCT oraz kriostymulacji ogólnoustrojowej) do skuteczności CCT stosowanego samodzielnie w zakresie poprawy funkcji poznawczych.
4. Ocena skuteczności powtarzalnej przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (ang. repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS) grzebietowo-bocznej kory przedczołowej w zakresie poprawy funkcji poznawczych pacjentów z MCI.
5. Porównanie skuteczności stymulacji złożonej (rTMS + CCT) do rTMS stosowanego samodzielnie w zakresie poprawy funkcji poznawczych.

Materiał i metody:

Uczestnikami badania byli dorośli pacjenci z zaburzeniami poznawczymi. Pierwszy cel badania wiązał się z analizą dotychczasowej literatury na temat wpływu dwóch form oddziaływań nefarmakologicznych (trening poznawczy i rehabilitacja poznawcza) na sprawność poznawczą osób z chorobą Parkinsona. Cele drugi i trzeci

zrealizowano z udziałem 84 uczestników w planie quasi-eksperymentu. Do oceny sprawności poznawczej uczestniczących wykorzystano wystandaryzowane narzędzia psychometryczne takie jak: Montrealska skala oceny funkcji poznawczych (ang. Montreal Cognitive Assessment, MoCA) i wybranych podtestów Powtarzanej baterii do oceny stanu neuropsychologicznego (ang. Repeatable Battery for Assessment of Neuropsychological Status, RBANS) oraz Testów: interferencji kolorów i słów Stroopa (ang. The Stroop Color and Word Test SCWT), łączenia punktów A (ang. Trail Making Test A, TMT A) i fluencji literowej „k” i „m” w dwóch punktach czasowych (przed i po zakończeniu quasi-eksperymentu). Cele czwarty i piąty osiągnięto poprzez zbadanie 31 uczestników na początku i po zakończeniu eksperymentu przy użyciu trzech narzędzi służących do oceny funkcji poznawczych: skali DemTect, Testu Fluencji Literowej FAS i komputerowej baterii CANTAB (ang. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery).

Wyniki:

Przeprowadzone analizy wykazały, że w grupie pacjentów z chorobą Parkinsona trening poznawczy i stymulacja poznawcza przynoszą pożądane efekty, jako że u osób badanych przynajmniej jedna domena poznawcza uległa poprawie po zastosowanej interwencji. W badaniu quasi-eksperymentalnym osoby uczestniczące w komputerowym treningu poznawczym wykorzystywanym samodzielnie (grupa eksperymentalna EG1) i w połączeniu z kriostymulacją ogólnoustrojową (grupa eksperymentalna EG2) otrzymały wyższe wyniki w zakresie globalnego funkcjonowania poznawczego niż osoby z grupy kontrolnej ($p \leq 0,05$). Istotną statystycznie poprawę zaobserwowano także w wybranych specyficznych domenach poznawczych, takich jak płynność werbalna (EG1 i EG2), zdolność uczenia się i pamięć bezpośrednia (EG1 i EG2), pamięć odroczone (EG2), kontrola uwagi (EG1) i przetwarzanie informacji (EG2, $p \leq 0,05$). Badanie eksperymentalne dotyczące efektywności przezczaszkowej stymulacji mózgu pokazało, że 10 sesji rTMS (samodzielnych, jak i w połączeniu z komputerowym treningiem poznawczym) może mieć pozytywny wpływ na funkcje poznawcze u osób z MCI. Analiza różnic w czasie

(po 10 sesjach) pomiędzy badanymi grupami wykazała statystycznie istotną poprawę w całkowitym wyniku DemTect ($p=0,026$) na korzyść grupy, w której stymulacja rTMS została połączona z komputerowym treningiem poznawczym. Ponadto, zaobserwowano istotną statystycznie zmianę w wybranych podtestach z baterii CANTAB, które mierzą takie zdolności kognitywne jak pamięć wzrokową i zdolność uczenia się nowego materiału, wykonywania operacji umysłowych w przestrzeni wizualno-przestrzennej i strategicznego myślenia ($p\leq 0,05$), najbardziej związane z pamięcią operacyjną człowieka.

Wnioski:

Przedstawione powyżej wyniki cyklu trzech spójnych tematycznie prac dowodzą istotnego dodatniego wpływu wybranych nefarmakologicznych metod stymulacji poznawczej (kriostymulacja, CCT, rTMS) na sprawność poznawczą osób z deficytami poznawczymi. Wyniki te są zgodne z dostępną literaturą naukową, ale 1) wskazują na efektywność metod do tej pory nie znanych jak kiritoterapia ogólnoustrojowa lub nie stosowanych standardowo w terapii i rehabilitacji jak przezczaszkowa stymulacja magnetyczna; 2) uwypuklają fakt, że łączenie przynajmniej dwóch interwencji prokognitywnych przynosi bardziej satysfakcjonujące wyniki niż zastosowanie jednej interwencji prokognitywnej. Otrzymane wyniki wskazują dwie podstawowe implikacje dla dalszych badań. Po pierwsze, potrzebne są badania eksperymentalne na bardziej licznych populacjach osób z MCI, w celu ustalenia, czy otrzymane wyniki można ekstrapolować na całą populację osób z MCI lub ustalić, jakie cechy socjodemograficzne i kliniczne osób z MCI mogą predysponować do uzyskania lepszej odpowiedzi na proponowaną metodę terapeutyczną. Po drugie, brakuje analiz przybliżających mechanizm działania nefarmakologicznych metod stymulacji poznawczej, w tym zjawiska rezerwy poznawczej i zmian zachodzących na poziomie sieci neuronalnej mózgu.

2. Abstract

Introduction:

A consequence of increasing life expectancy is the growing prevalence of cognitive impairment in the general population. For the time being, the effectiveness of pharmacotherapy in treating them is limited, so non-pharmacological methods are being sought to support the pharmacological process and halt the progression of symptoms associated with cognitive deterioration. The impact of these methods is based on the phenomenon of brain neuroplasticity, i.e. the ability of neural tissue to form new neuronal connections and neurogenesis.

Objectives:

1. To explore the results of studies on the effectiveness of non-pharmacological therapeutic interventions, such as cognitive training and cognitive rehabilitation, aimed at improving the cognitive performance of people with Parkinson's disease.
2. To evaluate the effectiveness of Computerized Cognitive Training (CCT) in improving cognitive function in patients with Mild Cognitive Impairment (MCI).
3. To compare the effectiveness of combined stimulation (CCT and systemic cryostimulation) to that of CCT used alone in improving cognitive function.
4. To evaluate the effectiveness of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in improving cognitive function in patients with MCI.
- 5 To compare the effectiveness of combined stimulation (rTMS + CCT) to rTMS used alone in improving cognitive function.

Materials and methods:

The participants in the study were adult patients with cognitive impairment. The first objective of the study involved analyzing the existing literature on the effects of two forms of non-pharmacological interventions (cognitive training and cognitive rehabilitation) on the cognitive performance of people with Parkinson's disease. Objectives two and three were carried out with 84 participants in a quasi-experimental design. Standardized psychometric tools such as the Montreal Cognitive Assessment

Scale (MoCA) were used to assess the cognitive performance of the participants and selected subtests of the Repeatable Battery for Assessment of Neuropsychological Status (RBANS), the Stroop Color and Word Interference Test (SCWT), Trail Making Test A (TMT A) and letter fluency "k" and "m" at two time points (before and after the quasi-experiment). Objectives four and five were achieved by testing 31 participants at the beginning and end of the experiment using three tools to assess cognitive function: the DemTect scale, the FAS Letter Fluency Test and the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB).

Results:

The analyses showed that in a group of patients with Parkinson's disease, cognitive training and cognitive stimulation produces the sought-after effects, as subjects improved at least one cognitive domain after the intervention. In a quasi-experimental study, subjects participating in computer-based cognitive training used alone (experimental group EG1) and in combination with whole-body cryostimulation (experimental group EG2) scored higher on global cognitive functioning than those in the control group ($p \leq 0.05$). Statistically significant improvements were also observed in selected specific cognitive domains, such as verbal fluency (EG1 and EG2), learning ability and immediate memory (EG1 and EG2), deferred memory (EG2), attentional control (EG1) and information processing (EG2, $p \leq 0.05$). An experimental study on the effectiveness of transcranial brain stimulation showed that 10 sessions of rTMS (alone, as well as in combination with computerized cognitive training) can have a positive effect on cognitive function in people with MCI. Analysis of differences over time (after 10 sessions) between the study groups showed a statistically significant improvement in total DemTect score ($p = 0.026$) in favor of the group in which rTMS stimulation was combined with computerized cognitive training. In addition, a statistically significant change was observed in selected subtests from the CANTAB battery, which measure such cognitive abilities as visual memory and the ability to learn new material, perform mental operations in visuospatial space and strategic thinking ($p \leq 0.05$), most related to human working memory.

Conclusions:

The results of a series of three thematically consistent papers presented above demonstrate the significant positive effect of selected non-pharmacological methods of cognitive stimulation (cryostimulation, CCT, rTMS) on the cognitive performance of people with cognitive deficits. These results are in line with the available scientific literature, and 1) indicate the effectiveness of methods hitherto unknown like systemic cryotherapy or not used as standard in therapy and rehabilitation like transcranial magnetic stimulation; 2) highlight the fact that combining at least two pro-cognitive interventions yields more satisfactory results than using a single pro-cognitive intervention. The results obtained indicate two main implications for further research. First, experimental studies on more numerous populations of people with MCI are needed to determine whether the results obtained can be extrapolated to the entire population of people with MCI or to determine which sociodemographic and clinical characteristics of people with MCI may predispose them to a better response to the proposed therapeutic method. Secondly, there is a lack of analyses that approximate the mechanism of action of non-pharmacological methods of cognitive stimulation, including the phenomenon of cognitive reserve and changes occurring at the level of the brain's neuronal network.

3. Wstęp

Według World Population Prospects: the 2022 Revision odsetek światowej populacji w wieku 65 lat lub starszej wzrośnie z 10 procent w 2022 roku do 16 procent w 2050 roku (1). Skutkiem wydłużającej się średniej długości życia jest coraz większa powszechność zaburzeń poznawczych w populacji ogólnej. Wczesny etap zaburzeń poznawczych, charakteryzujący się najczęściej stopniową utratą pamięci świeżej – przy zachowaniu samodzielności w większości codziennych czynności życiowych – nazywany jest łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (ang. Mild Cognitive

Impairment, MCI) (2). Jest postrzegany jako stan przejściowy między normalnym starzeniem się a otępieniem.

Z powodu obserwowanych deficytów starsi dorośli często wycofują się z wielu obszarów aktywności (np. zawodowej, społecznej, edukacyjnej), doświadczają stygmatyzacji i autostygmatyzacji, a ich samodzielność i samoocena obniżają się (3, 4). Mimo, że choroby neurodegeneracyjne stają się coraz poważniejszym problemem w krajach rozwiniętych, niewiele wiemy na temat tego, jak skutecznie je leczyć (3) i jak radzić sobie z objawami neuropsychiatrycznymi, takimi jak zaburzenia afektywne, lękowe, psychotyczne oraz zaburzenia kontroli impulsów, które są ich konsekwencjami.

Badacze na całym świecie szukają metod nefarmakologicznych, które mogłyby spowolnić deteriorację poznawczą i pozwolić pacjentom jak najdłużej zachować samodzielność. Do wspomnianych metod nefarmakologicznego wspomagania funkcji poznawczych zaliczamy m.in. metody uznane jak aktywność fizyczną (5), treningi poznawcze (w tym komputerowe treningi poznawcze) (6), rehabilitację poznawczą (7), oraz metody pozostające na etapie eksperymentu jak krioterapię ogólnoustrojową (8) oraz techniki stymulacji mózgu, takie jak przezczaszkowa stymulacja mózgu (ang. Transcranial Magnetic Stimulation, TMS) czy głęboka stymulacja mózgu (ang. Deep Brain Stimulation, DBS) (9). Metody nefarmakologiczne spełniają dwie ważne funkcje. Po pierwsze, wspomagają proces farmakologiczny, a po drugie, mogą poprawić lub usunąć niektóre objawy neuropsychiatryczne obserwowane u osób dotkniętych chorobą neurodegeneracyjną mózgu. Oddziaływanie tych metod opiera się na zjawisku neuroplastyczności mózgu, czyli zdolności tkanki nerwowej do tworzenia nowych połączeń i neurogenezy (10).

4. Cel pracy

Pierwszy artykuł o charakterze poglądowym miał na celu analizę wpływu dwóch form oddziaływań nefarmakologicznych (trening poznawczy i rehabilitacja poznawcza) na sprawność poznawczą osób z chorobą Parkinsona. Omówiono w nim podstawowe założenia obu interwencji i ich wpływ na funkcje poznawcze tej

populacji. Ponadto za pomocą przeprowadzonego przeglądu literatury wskazano dalsze kierunki badań nad wspomnianymi interwencjami.

W drugim artykule przedstawiono wyniki badań skuteczności komputerowego treningu poznawczego (CCT) w zakresie poprawy funkcji poznawczych u osób z subiektywnymi zaburzeniami poznawczymu (Subjective Cognitive Decline, SCD) i z MCI. Dodatkowo, porównano w nim skuteczność stymulacji złożonej (CCT z kriostymulacją ogólnoustrojową) do skuteczności CCT stosowanego samodzielnie w zakresie poprawy funkcji poznawczych.

Celem trzeciego artykułu było omówienie wyników badania oceny skuteczności powtarzalnej przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (rTMS) w obszarze grzbietowo-bocznej kory przedczołowej w zakresie poprawy funkcji poznawczych pacjentów z MCI. Dodatkowo, ponownie dokonano porównania skuteczności stymulacji złożonej (rTMS + CCT) do rTMS stosowanej samodzielnie w zakresie poprawy funkcji poznawczych.

5. Materiał i metoda badań

Pierwsze badanie zostało zaprojektowane jako quasi-eksperyment (brak randomizacji) z pre-testem, post-oceną zmiennych w dwóch punktach czasowych (pretest vs posttest), dwiema grupami eksperymentalnymi oraz pasywną grupą kontrolną.

Drugie badanie zostało zaprojektowane jako eksperyment z niepełnym zaślepieniem w zakresie stymulacji przezczaszkowej i interwencją pozorowaną w grupie kontrolnej. Zarówno osoby badane, jak i oceniający, byli zaślepieni co do rodzaju interwencji rTMSstymulacji (cewka aktywna lub pozorowana). Ze względu na charakter dodatkowej interwencji (CCT) nie możemy mówić o pełnym zaślepieniu, uczestnicy komputerowego treningu wiedzieli, w jakiego rodzaju interwencji uczestniczą.

Protokoły badań zostały zweryfikowane i zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu (numery zgód: KB-61/2018; KB-400/2018) a badania zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej. Trzecie badanie zostało zarejestrowane w bazie ClinicalTrials.gov (NCT05730296).

5.1. Uczestnicy badań

Uczestnikami badań obu prac oryginalnych były osoby z SCD i z MCI (pierwsze badanie) oraz tylko z MCI (drugie badanie) w wieku od 64 do 80 lat. Uczestnicy zostali poinformowani o dobrowolnym udziale w badaniu z możliwością rezygnacji z udziału w dowolnym momencie, o anonimizacji danych, a także potencjalnych, przejściowych skutkach ubocznych, które mogą wystąpić w wyniku krioterapii ogólnoustrojowej i rTMS. Informacje te zostały zawarte w opisie badania. Aby wziąć udział w badaniu quasi-eksperymentalnym i eksperymentalnym uczestnicy musieli spełniać określone kryteria włączenia. Zdefiniowano także kryteria wykluczające.

Tab. 1 Kryteria włączenia i wyłączenia z badań oryginalnych

Kryteria włączenia do badania	
Pierwsze badanie oryginalne	Drugie badanie oryginalne
wiek>60 lat	Wiek 55-80 lat
Podstawowa umiejętność obsługi komputera.	Podstawowa umiejętność obsługi komputera.
Sprawność poznawcza na poziomie SCD lub MCI (MoCA:30-20 pkt).	rak innych zaburzeń psychicznych (tj. depresji, zaburzeń lękowych), które mogą wpływać na sprawność poznawczą (GDS-15, 15-punktowa Geriatryczna Skala Depresji; HAM-A 4, 14-punktowa Skala Lęku Hamiltona).
Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu i zobowiązanie się do udziału w poszczególnych sesjach zgodnie z protokołem leczenia.	Diagnoza MCI według kryteriów Petersena, takich jak: (a) subiektywne upośledzenie pamięci w ciągu 1-2 lat, (b) obiektywne pogorszenie sprawności pamięci oceniane za pomocą MoCA, wynik między 19-26, (c) zachowane ogólne funkcje poznawcze na podstawie wstępnego wywiadu, (d) minimalne upośledzenie czynności życia codziennego na podstawie wstępnego wywiadu.
	Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu i zobowiązanie się do udziału w poszczególnych sesjach zgodnie z protokołem leczenia.
Kryteria wyłączenia z badania	
Standardowe przeciwwskazania do stosowania krioterapii ogólnoustrojowej (np. ostre choroby układu oddechowego, ostre choroby układu krążenia, takie jak choroba wieńcowa, niewydolność krążenia, niestabilne nadciśnienie, nietolerancja zimna, klaustrofobia, krieglobulinemia, rak, choroby żył głębokich, niedoczynność tarczycy, neuropatie, ropne różnice skórne, choroba Reynauda).	rTMS: dodatni wywiad w kierunku napadów padaczkowych lub dodatni wywiad rodzinny w kierunku padaczki; ii) implanty magnetyczne lub ferromagnetyczne, zarówno elektroniczne (np. stymulatory serca/mózgu), jak i mechaniczne (np. zespolenia kości) w obrębie głowy i szyi; iii) wcześniejszy udar lub uraz głowy ze stwierdzonym urazem neurologicznym, zespolenia kości) w obrębie głowy i szyi, iii) wcześniejszy udar lub uraz głowy ze stwierdzonymi deficytami neurologicznymi, iv) podwyższone ciśnienie śródczaszkowe lub dodatni wywiad w kierunku podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego, v) występowanie istotnych patologii w obszarze mózgowia (guzy, wodogłowie, udary).

Do dalszych analiz włączono jedynie wyniki otrzymane przez osoby, które były obecne na co najmniej 80% sesji (pierwsza publikacja) lub 100% sesji (druga publikacja). Proces rekrutacji został przeprowadzony za pośrednictwem ogłoszeń w mediach lokalnych i portalach społecznościowych, w okresie od stycznia 2018 r. do stycznia 2019 r. w przypadku pierwszego badania i od stycznia 2020 r. do grudnia 2022 r. w przypadku drugiego badania. Badania zostały wstrzymane w okresie pandemicznym z uwagi na zdrowie uczestników. Zainteresowane osoby zostały umówione na spotkanie z psychologiem, który przekazał im wszystkie informacje na temat badania, jego schematu i procedury: CCT i krioterapii ogólnoustrojowej w przypadku pierwszego badania oraz CCT i rTMS użytych w drugim badaniu.

5.2. Opis interwencji

Uczestnicy pierwszego badania zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup eksperymentalnych: EG1 – grupa eksperymentalna z komputerowym treningiem poznawczym, EG2 – grupa eksperymentalna komputerowym treningiem poznawczym i krioterapią ogólnoustrojową. Pasywną grupę kontrolną stanowiły osoby starsze mieszkające w lokalnej społeczności. Grupy były dopasowane pod względem wieku, płci i poziomu funkcjonowania poznawczego.

W badaniu wykorzystano komputerowy trening poznawczy (CCT) Akademia Umysłu®. CCT przeprowadzono w formacie grupowym, obejmującym 8-12 uczestników na grupę. Uczestnicy z grup eksperymentalnych uczęszczali do Dolnośląskiej Biblioteki Publicznej raz w tygodniu na 1,5-godzinne sesje przez 9 tygodni. Drugim rodzajem nefarmakologicznej metody stymulacji poznawczej była krioterapia ogólnoustrojowa (ang. Whole Body Cryotherapy, WBC). Komora do krioterapii ogólnoustrojowej (CR 2002), chłodzona ciekłym azotem, składała się z dwóch pomieszczeń: przedsionka o temperaturze -60° C, oraz komory właściwej o

temperaturze od -110°C pierwszego dnia do -130°C w kolejnych dniach. Sesje krioterapii trwały 2 minuty w głównej komorze z dodatkowymi 30 sekundami na adaptację w przedsionku przed i po właściwej sesji. Z komory korzystało jednocześnie 5-6 osób. Uczestnicy mieli na sobie minimalną (zapewniającą jak największą ekspozycję organizmu na temperatury kriogeniczne), wełnianą lub bawełnianą odzież chroniącą wrażliwe części ciała jak uszy, stopy, dłonie (rękawiczki, skarpety i drewniane buty, opaski lub czapki). Przed każdą sesją lekarz mierzył uczestnikom ciśnienie krwi. Ocenę funkcji poznawczych w grupach eksperymentalnych przeprowadzono dwukrotnie: w pierwszym tygodniu przed pierwszą sesją CCT (T1) i w tygodniu po ostatniej CCT (T2). Grupę CG również oceniano dwukrotnie, z 9-tygodniową przerwą.

Pacjenci włączeni do drugiego badania zostali losowo przydzieleni do jednej z trzech grup przy użyciu aplikacji Sealed Envelope online: EG1: aktywna grupa rTMS, EG2: grupa aktywna rTMS+RehaCom, CG: pozorowana grupa kontrolna. Zastosowano randomizację stratyfikowaną według wieku.

Protokół stymulacji był następujący: 2000 impulsów o częstotliwości 10 Hz, 5-sekundowy czas trwania pociągu i 25-sekundowe interwały przy 110% spoczynkowego MT dostarczane pięć razy w tygodniu przez dwa tygodnie (10 sesji). W grupie kontrolnej użyto cewki pozorowanej generującej minimalne pole magnetyczne wpływające tylko na sąsiednie tkanki (skórę głowy). W badaniu zastosowano urządzenie laboratoryjne PowerMag 100 (Mag&More, Monachium, Niemcy). Protokół rTMS o wysokiej częstotliwości (hf) został ustalony na podstawie wcześniejszych badań (11).

W grupie eksperymentalnej z łączoną interwencją (rTMS + CCT) zastosowano trening poznawczy RehaCom® (12) które jest modułowym, interaktywnym programem przeznaczonym do ćwiczenia zdolności poznawczych. Plan treningowy był ustandaryzowany i składał się z 10 różnych treningów, zaprogramowanych wcześniej przez eksperymentatora na 10 dni stymulacji. Trening odbywał się pod nadzorem specjalistów przez 30 minut po każdej sesji TMS.

5.3. Zastosowane narzędzia psychometryczne

W pierwszym badaniu wykorzystano autorski kwestionariusz socjodemograficzny, Montrealską skalę oceny funkcji poznawczych (ang. Montreal Cognitive Assessment, MoCA), Test łączenia punktów A (ang. Trail Making Test A, TMT A), Test interferencji kolorów i słów Stroopa (ang. Stroop Confrontation Word Test, SCWT), Geriatryczną skalę depresji (ang. Geriatric Depression Scale, GDS-30), test fluencji literowej „k” i „m” i oraz wybrane podtesty z Powtarzalnej baterii do oceny stanu neuropsychologicznego (ang. Repeatable Battery for The Assessment of Neuropsychological Status, RBANS) w dwóch punktach czasowych: przed interwencją (T1) i po interwencji (T2). Narzędzia zostały dobrane w taki sposób, aby umożliwić ocenę każdej domeny poznawczej tj. uwagi i pamięci operacyjnej, szybkości psychomotorycznej, funkcji wykonawczych, funkcji językowych, pamięci werbalnej (bezpośredniej i odroczonej), pamięci wzrokowej i zdolności wzrokowo-przestrzennych.

- A. Autorski kwestionariusz socjodemograficzny zawierał pytania o płeć, wiek, wykształcenie, stan cywilny bądź status związku, liczbę dzieci, przyjmowane leki, uzależnienia i choroby współwystępujące stanowiące przesłankę do wykluczenia z procedury krioterapii ogólnoustrojowej.
- B. Montrealska skala oceny funkcji poznawczych (MoCA) to narzędzie przesiewowe rekomendowane do wykrywania łagodnych zaburzeń poznawczych (13, 14). Ziad Nasreddine stworzył ten test w 1996 roku jako alternatywę dla Mini-Mental State Examination (MMSE). Punkt odcięcia dla MCI wynosi ≤ 26 . MoCA ocenia kilka domen poznawczych: orientację, pamięć, nazywanie, funkcje wzrokowo-przestrzenne, czujność, język, myślenie abstrakcyjne i funkcje wykonawcze.
- C. Test łączenia punktów (TMT) (15) składa się z dwóch części: części A i części B. W części A łączy się liczby według kolejności numerycznej, w części B na zmianę kolejne liczby i litery alfabetu. Test w wersji A wykorzystany w badaniu

ocenia wzrokowo-przestrzenne aspekty pamięci operacyjnej i sprawność uwagi.

- D. Test Interferencji Kolorów i Słów Stroopa (ang. Stroop Color-Word Test, SCWT) jest testem neuropsychologicznym szeroko stosowanym do oceny zdolności do hamowania nawykowej reakcji oraz przestawienia się na nowe kryterium (16, 17). Wersja wykorzystana w badaniu składała się z dwóch części: pierwsza zawierała 10 wersów po 5 słów będących desygnatem kolorów (niebieski, zielony, żółty, czerwony, brązowy, różowy, czarny), zapisanych czarną czcionką na białej karcie. Na drugiej karcie słowa te zapisane były kolorową czcionką, przy czym kolor czcionki, którą zapisane były słowa, nie był zgodny z ich znaczeniem. Zadaniem osoby badanej było: w części pierwszej – przeczytać napisane czarną czcionką nazwy kolorów (karta 1.), a w części drugiej – nazwać kolor, jakim napisane są słowa, ignorując ich znaczenie (karta 2.). Kluczowym zjawiskiem w teście Stroopa jest tzw. Efekt interferencji, polegający na wydłużeniu czasu reakcji na bodźce niezgodne (kolor czcionki niezgodny ze znaczeniem słowa) w porównaniu z reakcją na bodźce zgodne.
- E. Geriatryczna Skala Depresji-30 (30-item Geriatric Depression Scale, GDS-30) (18, 19), to jedna z częściej stosowanych skal do przesiewowej samooceny nasilenia objawów depresji w wieku podeszłym. Składa się z 30 pytań, na które należy udzielić odpowiedzi „tak” lub „nie”. Punkty odcięcia w badaniu były następujące: wynik prawidłowy: 0–9, nasilenie objawów wskazujące na łagodny epizod depresyjny: 10–19, bądź na depresję umiarkowanego lub głębokiego stopnia: 20–30.
- F. Powtarzalna bateria do oceny stanu neuropsychologicznego (ang. Repeatable Battery for The Assessment of Neuropsychological Status, RBANS) (20) została opracowana w podwójnym celu: identyfikacji i scharakteryzowania objawów deterioracji poznawczej u starszych dorosłych oraz jako neuropsychologiczna bateria przesiewowa dla młodszych pacjentów. Zastosowanie całej baterii zajmuje mniej niż 30 minut i pozwala na uzyskanie skalowanych wyników dla

pięciu domen poznawczych: pamięć bezpośrednia epizodyczna i semantyczna, funkcje wzrokowo-przestrzenne, uwaga, pamięć odroczone epizodyczna i semantyczna i pamięć wzrokowa.

Na etapie włączania do drugiego badania poziom deterioracji poznawczej oceniano za pomocą skali MoCA oraz klinicznej skali demencji (ang. Clinical Dementia Rating, CDR). Punkt odcięcia dla MCI wynosił $>19 \leq 26$ w MoCA i 0,5 w CDR. Dodatkowo uczestników zbadano pod kątem występowania u nich zaburzeń lękowych i depresji, które mogą negatywnie wpływać na funkcje poznawcze. W tym celu wykorzystano 14-punktową Skalę Lęku Hamiltona (14-Item ang. Hamilton Anxiety Scale, HAMA-14) oraz 15-punktową GDS. Aby zostać włączonymi do badania, uczestnicy musieli uzyskać wynik <7 w GDS-15 i <8 w HAMA-14.

Następnie oceniono poziom funkcjonowania poznawczego w dwóch punktach czasowych: przed stymulacją (T1) i po zakończeniu stymulacji (T2), przy użyciu narzędzi neuropsychologicznych w formie papier-ołówek: Demtect (Demenz-Test), testu fluencji werbalnej FAS (ang. Fluency Test FAS) i skomputeryzowanej: Neuropsychologicznej zautomatyzowanej baterii testowej Cambridge (ang. The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, CANTAB). Dane te zostały uzupełnione o autorski kwestionariusz socjodemograficzny.

G. Autorski kwestionariusz socjodemograficzny zawierał pytania o płeć, wiek, wykształcenie, stan cywilny bądź status związku, liczbę dzieci, przyjmowane leki, uzależnienia i choroby współwystępujące, stanowiące przesłankę do wykluczenia z badania przy użyciu rezonansu magnetycznego lub przezczaszkowej stymulacji mózgu.

H. DemTect to krótki (8-10 minut), łatwy do wykonania test przesiewowy w kierunku demencji, składający się z pięciu krótkich podtestów (powtarzanie listy 10 słów, kodowanie liczb, fluencja sematyczna, powtarzanie cyfr wspak, odroczone przypominanie listy słów) (21, 22). Jego przekształcony wynik

całkowity (maksymalnie 18 punktów) jest niezależny od wieku i wykształcenia. DemTest pozwala ocenić, czy sprawność poznawcza jest adekwatna do wieku (13-18 punktów), wskazuje MCI (9-12 punktów) lub demencję (8 punktów lub poniżej).

- I. Test fluencji FAS (ang. Verbal Fluency Test FAS) jest miarą płynności fonologicznej, która jest rodzajem płynności słownej. Skuteczne wyszukiwanie wymaga kontroli wykonawczej nad takimi procesami poznawczymi jak selektywna uwaga, generowanie reakcji wewnętrznych i samokontrola (23, 24). W FAS, prosząc osobę o wypowiedzenie jak największej liczby słów zaczynających się na litery F, A i S, ocenia się płynność fonologiczną w określonych ramach czasowych, zwykle 1 minuty.
- J. CANTAB (ang. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) został stworzony do oceny deficytów poznawczych u pacjentów z chorobami neurodegeneracyjnymi lub uszkodzeniami mózgu (25–28). Badania pokazują, że narzędzie cechuje wysoka trafność i rzetelność kliniczna. Bateria Alzheimer zastosowana w badaniu ocenia funkcje poznawcze w siedmiu domenach: szybkość motoryczna (MOT): 2 minuty, czas reakcji (RTI): 3 minuty, uczenie się par (PAL): 8 minut, przestrzenna pamięć operacyjna (SWM): 4 minuty, rozpoznawanie wzorów (PRM): 4 minuty, odroczone przypominanie (DMS): 7 minut i tempo przetwarzania informacji wzrokowych (RVP): 7 minut. Ukończenie baterii Alzheimer zajmuje 35 minut.

5.4 Analiza statystyczna

5.4.1 Pierwsza praca oryginalna

Analizę statystyczną w pierwszym badaniu wykonano w kilku etapach. W pierwszym, w celu sprawdzenia, czy uzyskane rozkłady różnią się od teoretycznego rozkładu normalnego, obliczono test D'Agostino-Pearsona. Aby określić kształt uzyskanego rozkładu, obliczono statystyki takie jak: zakres (min-maks), miary tendencji centralnej (średnia) i rozproszenia (odchylenie standardowe). Następnie, aby odpowiedzieć na pytanie, czy poszczególne grupy uczestników różnią się w

zakresie zmiennych demograficznych, przeprowadzono serię porównań międzygrupowych z użyciem parametrycznego dokładnego testu Fishera (płeć, miejsce zamieszkania, wykształcenie, praca, stan cywilny) oraz nieparametrycznego, testu rang Kruskalla-Wallisa dla wieku. Porównania zmian w wynikach uczestników przed interwencją (T1) i po interwencji (T2) dokonano za pomocą dokładnego testu Fishera w przypadku zmiennych jakościowych i testu Kruskala-Wallisa przy zmiennych ilościowych. W celu analizy różnic między grupami i zmian w czasie w wynikach uczestników zastosowano wieloczynnikową analizę z użyciem liniowych modeli mieszanych (ang. linear mixed models) w przypadku zmiennych ilościowych lub porządkowych modeli logitowych (ang. cumulative link models) w przypadku zmiennych porządkowych. Poziom istotności statystycznej ustalono na 0,05. Opisanie analizy statystyczne zostały przeprowadzone przy użyciu pakietu R for Windows (wersja 3.6.1).

5.4.2 Druga praca oryginalna

Na początkowym etapie, za pomocą testu Shapiro-Wilka, zalecanego przy niedużej próbie ($n < 100$), sprawdzono, czy badane zmienne mają rozkłady zbliżone do rozkładu normalnego. Aby określić kształty uzyskanych rozkładów, obliczono statystyki takie jak: zakres (min-maks), miary tendencji centralnej (średnia) i rozproszenia (odchylenie standardowe). Aby odpowiedzieć na pytanie, czy poszczególne grupy uczestników różnią się w zakresie zmiennych demograficznych, tak jak w poprzednim badaniu przeprowadzono serię porównań międzygrupowych z użyciem parametrycznego dokładnego testu Fishera (płeć, miejsce zamieszkania, wykształcenie, praca, stan cywilny) oraz nieparametrycznego testu rang Kruskalla-Wallisa dla wieku. Oprócz standardowych statystyk opisowych obliczono również rozkłady procentowe i poziomy istotności dla drop-outów w trakcie stymulacji oraz efektów ubocznych przezczaszkowej stymulacji mózgu.

Analiz zmian w czasie (pomiar w T1 i w T2) w testach FAS, DemTect i CANTAB dokonano przy użyciu nieparametrycznego testu Wilcoxa dla danych

sparowanych. Oceny różnic w czasie pomiędzy trzema grupami dokonano przy użyciu wieloczynnikowych modeli mieszanych (ang. multivariate mixed models), które pozwoliły osobno zdefiniować czynniki niezależne oraz te, które są w obrębie siebie zależne, co w konsekwencji pozwoliło obserwować zmianę w czasie poszczególnych pacjentów. Poziom istotności statystycznej ustalono na 0,05. Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu R for Windows (wersja 4.2.2.).

6. Cykl publikacji stanowiący podstawę pracy doktorskiej

6.1 Trening poznawczy i rehabilitacja poznawcza jako nefarmakologiczne strategie terapeutyczne w chorobie Parkinsona

© Aktualn Neurol 2018, 18 (2), p. 85–93
DOI: 10.15557/AN.2018.0012

Adrianna Senczyszyn, Renata Wallner

Received: 03.09.2018

Accepted: 27.09.2018

Published: 15.10.2018

Trening poznawczy i rehabilitacja poznawcza jako nefarmakologiczne strategie terapeutyczne w chorobie Parkinsona – przegląd badań

Cognitive training and cognitive rehabilitation as non-pharmacological therapeutic strategies in Parkinson's disease: a review of research

Katedra i Klinika Psychiatrii, Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław, Polska
Adres do korespondencji: Adrianna Senczyszyn, Katedra i Klinika Psychiatrii, Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu,
ul. Pasteura 10, 53-367 Wrocław, tel.: +48 600 805 491, e-mail: adrianna.senczyszyn@student.umied.wroc.pl

Streszczenie

Podstawą diagnostyki choroby Parkinsona jest stwierdzenie osiowych objawów ruchowych, takich jak sztywność, bradykinezja, zaburzenia postawy i drżenia spoczynkowe. W ostatnich latach zwraca się także uwagę na objawy pozaruchowe (poznawcze, neuropsychiatryczne i wegetatywne), które często poprzedzają manifestację objawów ruchowych i w znaczącym stopniu obniżają jakość życia chorych. U pacjentów z chorobą Parkinsona często stwierdza się spowolnienie myślenia (bradyfrenia), zaburzenia funkcji wykonawczych i wzrokowo-przestrzennych oraz osłabienie procesów uwagi, więc przedmiotem zainteresowania badaczy staje się opracowanie skutecznych strategii terapeutycznych, które pozwolą spowolnić lub zatrzymać proces deterioracji poznawczej. W artykule zaprezentowano wyniki badań dotyczących efektywności ściśle poznawczych, nefarmakologicznych strategii terapeutycznych ukierunkowanych na poprawę sprawności kognitywnej osób z chorobą Parkinsona. Omówione badania sugerują, że treningi poznawcze i rehabilitacja poznawcza są bezpiecznymi i skutecznymi metodami poprawiania sprawności poznawczej pacjentów. Wszyscy autorzy donoszą o poprawie sprawności przynajmniej jednej funkcji pod wpływem treningu i rehabilitacji. Sprawność poznawcza poprawiła się w największym stopniu w następujących obszarach: uwaga, pamięć epizodyczna i funkcje wykonawcze, które w chorobie Parkinsona są szczególnie podatne na osłabienie. Niemniej wciąż brakuje badań z liczejszymi grupami interwencyjnymi, badań porównujących efektywność treningów u osób na różnym etapie zaawansowania choroby oraz badań longitudinalnych, które pokazałyby, czy uzyskana poprawa jest trwała i czy przekłada się na funkcjonowanie pacjentów w życiu codziennym (transfer nabytych umiejętności).

Słowa kluczowe: choroba Parkinsona, deficyty poznawcze, trening poznawczy, rehabilitacja poznawcza

Abstract

A diagnosis of Parkinson's disease is based on axial motor symptoms of the disease, such as stiffness, bradykinesia, postural disturbances and resting tremors. In recent years, attention has also been paid to non-motor symptoms (cognitive, neuropsychiatric and vegetative) that often precede the manifestation of movement symptoms and significantly reduce the patients' quality of life. Patients with Parkinson's disease often experience slowness of thought (bradyphrenia), impaired executive and visuospatial functions, and weakening of attention processes. Developing effective therapeutic strategies that will slow or stop the cognitive deterioration becomes the subject of researchers' interest. The article below presents the results of research on the effectiveness of strictly cognitive non-pharmacological interactions, aimed at improving cognitive performance of patients with Parkinson's disease (cognitive training, cognitive rehabilitation). These studies suggest that cognitive training and cognitive rehabilitation are safe and effective methods of improving cognitive performance of patients with Parkinson's disease. All studies report improvement of performance in at least one function under the influence of cognitive training and rehabilitation. Cognitive domains whose efficiency improved the most significantly were: attention, episodic memory and executive functions, which in Parkinson's disease are particularly susceptible to weakening. Nevertheless, there are still few studies with more numerous intervention groups, studies comparing the effectiveness of training in people at different stages of disease and longitudinal studies, which would show if the improvement lasts over time and whether it has an influence on everyday functioning (transfer of acquired skills).

Keywords: Parkinson's disease, cognitive deficits, cognitive training, cognitive rehabilitation

WSTĘP

Choroba Parkinsona (*Parkinson's disease*, PD) to schorzenie neurodegeneracyjne o złożonej symptomatologii, charakteryzujące się dysfunkcjami motorycznymi (*motor symptoms*, MS) i pozamotorycznymi (*non-motor symptoms*, NMS), które dotyka do 2% populacji powyżej 65. roku życia (de Rijk *et al.*, 1997). Wśród klasycznych MS wyróżnia się drżenia spoczynkowe, bradykinezję, sztywność i zaburzenia chodu. NMS, czyli m.in. zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia afektywne i lękowe, zaburzenia węchu, zaburzenia kontroli impulsów, zaburzenia psychotyczne, parasomnie snu REM (*rapid eye movement sleep behaviour disorder*, RBD), chroniczne zmęczenie i zaburzenia funkcji wegetatywnych (spadek ciśnienia tętniczego, zwolniona praca jelit, duszności), współwystępują z objawami motorycznymi i często poprzedzają ich wystąpienie nawet o dekadę (Kalia i Lang, 2015; Pfeiffer, 2016; Picillo *et al.*, 2017). Badania pokazują, że dla samych pacjentów najbardziej uciążliwe są zaburzenia funkcji poznawczych, które znacząco obniżają ich samoocenę i pewność siebie oraz mogą się przyczynić do rozwoju zaburzeń lękowych i depresyjnych. Mają też negatywny wpływ na poczucie jakości życia i autonomię funkcjonowania, pośrednio zwiększając obciążenie opiekunów i społeczne koszty opieki zdrowotnej, a w konsekwencji często prowadzą nawet do instytucjonalizacji chorych (Johnson *et al.*, 2013; Vossius *et al.*, 2011).

Oslabienie funkcji poznawczych w PD jest powszechne – u większości pacjentów widoczne są dyskretne deficyty. U około 27–35% chorych już w momencie diagnozy rozpoznaje się łagodne zaburzenia poznawcze (*mild cognitive disease in Parkinson's disease*, PD-MCI) (Litvan *et al.*, 2012), a po kilkunastu latach nawet u 80–90% osób widoczne są objawy wskazujące na otępienie (*Parkinson's disease dementia*, PDD) (Aarsland *et al.*, 2009; Biundo *et al.*, 2014). Strategie terapeutyczne mające na celu opóźnienie konwersji MCI do otępienia są ograniczone, a kwestią wątpliwą pozostaje to, czy farmakoterapia przynosi pozytywne skutki w przypadku osób, u których otępienie już w pełni się rozwinęło (Ferreira *et al.*, 2013; Salomone *et al.*, 2012). Dodatkowo obecnie jedynym lekiem prokognitywnym rekomendowanym przez Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) u chorych na PD jest rywastygmina (Szeto i Lewis, 2016). Jej skuteczność w podnoszeniu sprawności poznawczej została wykazana w dużym (541 osób z PDD) randomizowanym badaniu klinicznym EXPRESS study (Emre *et al.*, 2004). Po zakończeniu terapii uczestnicy uzyskali wyższe wyniki w skalach mierzących zarówno ogólną sprawność poznawczą i funkcjonalną (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change, ADACS-CGIC), jak i wybrane funkcje wykonawcze (m.in. uwagę i zdolność przełączania się między zadaniami) ulegające osłabieniu w PD. Niestety, także objawy niepożądane (mdłości i wymioty) częściej występowały w grupie eksperymentalnej, dlatego – jak sugerują Delphin-Combe

i wsp. (2013) oraz Litvan i wsp. (2012) – oddziaływaniem terapeutycznym pierwszego wyboru w przypadku deficytów poznawczych w PD powinna być stymulacja poznawcza, a leczenie farmakologiczne należy włączać wtedy, gdy nie przyniesie ona pożądanych efektów. Niezbędne staje się zatem poszukiwanie nowych metod (farmakologicznych i niefarmakologicznych) ukierunkowanych na poprawę sprawności kognitywnej osób chorych na PD.

NIEFARMAKOLOGICZNE METODY LECZENIA – STYMULACJA POZNAWCZA, TRENING POZNAWCZY I REHABILITACJA POZNAWCZA

Stymulacja poznawcza (*cognitive stimulation*, CS), trening poznawczy (*cognitive training*, CT) i rehabilitacja poznawcza (*cognitive rehabilitation*, CR) to specyficzne formy oddziaływań niefarmakologicznych wpływające na poznawcze i pozapoznawcze (m.in. poczucie kontroli i sprawstwa, zmiana nastawienia wobec siebie i przyszłości) funkcjonowanie chorych.

Niefarmakologiczne formy leczenia bazują na trzech podstawowych strategiach terapeutycznych – odbudowującej (*restorative approach*), kompensacyjnej (*compensatory approach*) i mieszanej, odbudowująco-kompensacyjnej (*mixed approach*):

- strategia odbudowująca koncentruje się na poprawie sprawności wybranych funkcji poznawczych i jest stosowana przede wszystkim w treningach poznawczych;
- strategia kompensacyjna akcentuje konieczność dostosowania oddziaływań do potrzeb pacjenta i jest stosowana przede wszystkim w rehabilitacji poznawczej;
- strategia mieszana, odbudowująco-kompensacyjna dostosowuje się do potrzeb chorego i pomaga mu wzmacniać wybrane funkcje poznawcze.

Stymulacja poznawcza (CS) jest pojęciem najogólniejszym i oznacza szereg interwencji społecznych i poznawczych wykorzystywanych w celu aktywizacji wielu obszarów kognitywnych, a w rezultacie – poprawy całościowej sprawności poznawczej. Oddziaływania prokognitywne powinny mieć charakter wielotorowy, ponieważ sprawności poznawcze, przykładowo uwaga i pamięć operacyjna czy też myślenie abstrakcyjne, są wzajemnie powiązane (Clare i Woods, 2004; Huntley *et al.*, 2015). W CS wykorzystuje się następujące techniki: terapię reminiscencyjną (*reminiscence therapy*), trening orientacji w rzeczywistości (*reality orientation training*), aktywizację społeczną i ćwiczenia fizyczne.

Trening poznawczy (CT) polega na wielokrotnym wykonywaniu znormalizowanego zadania, ukierunkowanego na stymulację wybranej funkcji poznawczej: uwagi, funkcji językowych czy wykonawczych. CT cechuje się wysokim poziomem kontroli przebiegu sesji, wykorzystywaniem zadań standaryzowanych oraz angażowaniem uczestników w zaplanowaną, celową i ustrukturyzowaną aktywność (Zając-Lamparska, 2018). CT może mieć

charakter indywidualny lub grupowy. Do przeprowadzenia treningu służą klasyczne techniki „papier-ołówek”, zadania poznawcze, jak również programy komputerowe, które poprzez interaktywne ćwiczenia motywują uczestników do wysiłku intelektualnego. Wspomniane programy coraz częściej umożliwiają dostosowywanie trudności zadań do możliwości i postępów osób ćwiczących (funkcja adaptacyjna). U podstaw CT leżą dwa założenia: po pierwsze regularne ćwiczenie określonej funkcji poznawczej może pomóc utrzymać lub podnieść poziom jej sprawności, a po drugie efekty treningów mogą zostać zgeneralizowane i przyczynić się do poprawy ogólnego funkcjonowania chorych (transfer umiejętności) (Clare i Woods, 2004). CT często towarzyszą działania psychoedukacyjne (Naismith *et al.*, 2013; Petrelli *et al.*, 2014), podczas których omawiane są charakterystyki domen poznawczych oraz konkretne metody i techniki pozwalające poprawiać ich sprawność.

Rehabilitacja poznawcza (CR) oznacza zindywidualizowane metody pomocy osobom z zaburzeniami poznawczymi. Jej historia sięga czasów I wojny światowej, kiedy wielu żołnierzy i cywilów doznało urazowych uszkodzeń mózgu (*traumatic brain injury*, TBI) i w krótkim czasie wzrosło zapotrzebowanie na oddziaływania pozwalające im osiągnąć większą samodzielność (Ylvisaker *et al.*, 2002). W ramach CR chory i jego rodzina współpracują z profesjonalistami w celu identyfikacji osobistych celów pacjenta i opracowania adekwatnych strategii ich osiągnięcia (Wilson, 2002). Interwencje nie mają na celu podnoszenia sprawności określonych obszarów poznawczych (jak w CT), lecz nabywanie większej samodzielności i sprawności w codziennym funkcjonowaniu (tab. 1).

CHARAKTERYSTYKA WYBRANYCH BADAŃ DOTYCZĄCYCH EFEKTYWNOŚCI NIEFARMAKOLOGICZNYCH STRATEGII TERAPEUTYCZNYCH

W niniejszym przeglądzie omówione zostały artykuły na temat efektywności rehabilitacji poznawczej (CR) i treningów poznawczych (CT) przeprowadzonych w latach 2006–2018 w grupie osób chorych na PD, u których nie stosowano równocześnie żadnych innych form interwencji (farmakoterapii, ćwiczeń fizycznych itp.). Uwzględniono prace dostępne w bazach PubMed, Scopus i PsycINFO. Podczas przeszukiwania baz wykorzystano następujące hasła: *cognit* train* AND Parkinson**, *cognit* stimulation* AND Parkinson**, *cognit* rehabilitation* AND Parkinson**, *attention train* AND Parkinson**, *cognit* therapy* AND Parkinson**. Kryterium wyboru artykułów było przedstawienie najnowszych badań podejmujących tematykę skuteczności CT i CR w grupie chorych na PD, aby uwidocznili różnorodność stosowanych metod oddziaływań (treningi o różnej modalności i czasie trwania, interwencje dostosowane do potrzeb pacjenta, sesje grupowe lub indywidualne) oraz narzędzi pomiaru (testy neuropsychologiczne, kwestionariusze samooceny i techniki neuroobrazowania).

Łącznie w 13 opisanych badaniach wzięły udział 483 osoby [w grupach eksperymentalnych (*experimental group*, EG) – 283, w grupach kontrolnych (*control group*, CG) – 200]. Średnia wieku w EG wyniosła 67,04 roku, a w CG – 65,94 roku. Stopień zaawansowania PD oceniany w skali Hoehn–Yahra wahał się między 1 a 3.

	Stymulacja poznawcza	Trening poznawczy	Rehabilitacja poznawcza
Grupa interwencyjna	Osoby zdrowe i z deficytami poznawczymi	Osoby zdrowe i z deficytami poznawczymi	Osoby z zaburzeniami poznawczymi
Kontekst oddziaływań	Szerokie spektrum oddziaływań poznawczych, fizycznych i społecznych	Ustrukturyzowane zadania w kontrolowanym środowisku	Środowisko naturalne
Cel interwencji	Poprawa ogólnej sprawności poznawczej, emocjonalnej i fizycznej, zwiększenie aktywności fizycznej i społecznej	Poprawa sprawności wybranego obszaru poznawczego z generalizacją efektów na kontekst życia codziennego	Osiągnięcie wspólnie określonych celów oraz zwiększenie sprawności i samodzielności chorych w codziennym życiu
Forma	Oddziaływanie zindywidualizowane lub grupowe	Oddziaływanie zindywidualizowane lub grupowe	Oddziaływanie zindywidualizowane
Preferowany mechanizm działania	Działania odbudowujące (<i>restorative</i>) sprawność poznawczą i fizyczną, aktywizacja społeczna	Działania odbudowujące (<i>restorative</i>) sprawność poznawczą	Głównie działania kompensacyjne (<i>compensatory</i>)
Teoretyczne ugruntowanie oddziaływań	Nie	Tak	Tak
Wzrost złożoności zadań w trakcie treningów	Nie	Tak	Tak
Cecha charakterystyczna	Nacisk na sprawność komunikacyjną	Zaplanowana, celowa i ustrukturyzowana aktywność, wysoki poziom kontroli przebiegu sesji	Indywidualnie wyznaczone cele oddziaływań, uwzględniające potrzeby konkretnego pacjenta

Tab. 1. Wybrane różnice między stymulacją poznawczą, treningiem poznawczym i rehabilitacją poznawczą

W badaniach stosowano trzy formy CR: a) trening komputerowy (7 badań: Sammer *et al.*, 2006; Edwards *et al.*, 2013; Naismith *et al.*, 2013; Cerasa *et al.*, 2014; Zimmermann *et al.*, 2014; Petrelli *et al.*, 2014; Adamski *et al.*, 2016), b) trening oparty na technice „papier-olówek” (4 badania: Nombela *et al.*, 2011; Peña *et al.*, 2014; Díez-Cirarda *et al.*, 2017, 2018), c) trening mieszany, czyli oparty na technice „papier-olówek” i treningu komputerowym (1 badanie: Paris *et al.*, 2011). CR prowadzono w 1 badaniu (Hindle *et al.*, 2018). W 6 badaniach oceniano poddano treningi grupowe, w 5 – zindywidualizowany trening w warunkach domowych, w 2 – trening łączony (indywidualny i grupowy). Długość sesji treningowych wahała się od 30 do 90 minut, liczba sesji – od 8 do 39, a całkowity czas treningu – od 5 do 36 godzin. W 5 zaprezentowanych badaniach uwzględniono pomiar nasilenia objawów depresyjnych u uczestników.

SKUTECZNOŚĆ ODDZIAŁYWAŃ POZNAWCZYCH – NA PODSTAWIE DONIESIEŃ

Petrelli i wsp. (2014) przeprowadzili randomizowane kontrolowane badanie z zastosowaniem dwóch rodzajów treningów poznawczych: ustrukturalizowanego *NEURO-vitalis* (NV = EG1) i nieustrukturalizowanego *Mentally fit* (MF = EG2). Trening NV był dostosowany do specyfiki zaburzeń w PD, zawierał zadania ukierunkowane na wzmacnianie sprawności pamięciowej, uwagi i funkcji wykonawczych oraz część psychoedukacyjną, dotyczącą konkretnego obszaru poznawczego, któremu poświęcono dany trening. Trening drugiej grupy (MF) składał się ze standardowo zalecanych zadań stymulujących różne obszary poznawcze (*brain jogging*), takie jak funkcje językowe i kreatywne myślenie. W sesjach MF wykorzystywano ponadto swobodne grupowe dyskusje na tematy zaproponowane przez trenera lub samych pacjentów (m.in. sposoby radzenia sobie z chorobą i niepełnosprawnością). Oba treningi trwały 6 tygodni i składały się z 12 półtoragodzinnych sesji grupowych. Grupa kontrolna (CG) nie podlegała żadnym oddziaływaniom. Po zakończeniu treningów sprawność pamięci krótkotrwałej i operacyjnej u pacjentów z grupy NV była lepsza w porównaniu z MF, podczas gdy u pacjentów z grupy MF obniżyły się wyniki w skali oceniającej nasilenie objawów depresyjnych. Co istotne, osoby z grupy NV po roku od zakończenia treningu ponownie osiągnęły wyższe wyniki niż członkowie grupy MF, co wskazywało na niższe ryzyko rozwoju MCI.

Celem badania Nombeli i wsp. (2011) było ustalenie, czy u osób poddanych treningowi poznawczemu zmienia się poziom funkcjonowania oraz czy pojawiają się zmiany obserwowalne za pomocą technik neuroobrazowania (funkcjonalne obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego – *functional magnetic resonance imaging*, fMRI). Badaniem objęto 10 pacjentów z PD (EG = 5 trenujących, CG1 = 5 nietrenujących) i 10 osób zdrowych (CG2). EG przez 6 miesięcy codziennie rozwiązywała łatwe zadania sudoku.

Wszyscy uczestnicy przed i po CT zostali zbadani fMRI podczas wykonywania zmodyfikowanej wersji Testu Interferencji Kolorów i Słów Stroopa, następnie oceniono czas reakcji i liczbę popełnionych błędów. Po zakończeniu treningu EG w porównaniu z CG1 szybciej rozwiązywała zadania sudoku, miała krótszy czas reakcji w teście Stroopa i popełniała mniej błędów, co sugeruje, że poprawiła się zdolność hamowania/przełączania i logicznego rozumowania. Badanie z wykorzystaniem fMRI pokazało, że u pacjentów z EG w porównaniu z CG1 zmniejszyła się aktywacja obszarów korowych, osiągając wartość zbliżoną do obserwowanej u zdrowych osób z CG2. Autorzy sugerują, że treningi poznawcze mogą korzystnie wpływać na neuroplastyczność mózgu, ale niewielka liczba uczestników ogranicza możliwość ekstrapolacji wyników.

Również w badaniach Cerasy i wsp. (2014) po 6-tygodniowych treningach poznawczych (RehaCom), dostosowanych do potrzeb pacjentów z PD, zaobserwowano wyższy poziom wykonania zadań angażujących uwagę i funkcje wykonawcze niż w CG, która wykonywała proste ćwiczenia wzrokowo-motoryczne. Poprawie w EG towarzyszyły zmiany w pomiarze aktywności mózgu w czasie spoczynku przy użyciu fMRI (*resting state – RS fMRI*): reorganizacja funkcjonalna powierzchni grzbietowo-bocznej kory przedczołowej i płacika ciemieniowego górnego, które odgrywają kluczową rolę w utrzymywaniu uwagi i przechowywaniu informacji w pamięci operacyjnej. Także Adamski i wsp. (2016) wskazują na konieczność tworzenia wysoce zindywidualizowanych programów treningowych, dostosowanych do deficytów poznawczych chorych z PD. Trzeba jednak zaznaczyć, że w niektórych badaniach równie skuteczną strategią interwencji okazało się wykonywanie prostych zadań zręcznościowych, oferowanych przez ogólnodostępne platformy do grania, takie jak Nintendo Wii (Zimmermann *et al.*, 2014).

Najnowsze doniesienia Díez-Cirardy i wsp. (2018) wskazują, że zmiany obserwowalne na poziomie neuroobrazowym, które pojawiają się pod wpływem stymulacji poznawczej u osób z PD, mają charakter trwały. Godzinne sesje treningowe odbywały się 3 razy w tygodniu przez 3 miesiące i obejmowały ćwiczenia ukierunkowane na stymulację procesów uwagi i pamięci, funkcji językowych i wykonawczych oraz poznania społecznego (*social cognition*), a także ogólnej sprawności funkcjonalnej. Wykorzystano ustrukturyzowany, oparty na technice „papier-olówek” program REHACOP. Wpływ CT z wykorzystaniem REHACOP (w tym samym modelu badawczym co opisany powyżej) na zmiany czynnościowe mózgu został opisany również we wcześniejszym (2017) badaniu z użyciem fMRI. Wykazano wówczas znaczący wzrost aktywności połączenia mózgowego między lewym dolnym płatem skroniowym a grzbietowo-boczną korą przedczołową. Wyniki uzyskane przez Díez-Cirardę i wsp. sugerują, że zmiany spowodowane treningiem poznawczym, czyli poprawa sprawności poznawczej oraz rozwój połączeń funkcjonalnych (*functional connectivity*, FC), utrzymują się nawet po 18 miesiącach od

zakończenia treningu, mimo postępującego procesu neurodegeneracyjnego (redukcja istoty szarej i dezintegracja istoty białej). O efektywności CT z użyciem REHACOP donoszą też Peña i wsp. (2014), którzy zaobserwowali w EG znaczącą poprawę w zakresie tempa przetwarzania informacji, pamięci wzrokowej i teorii umysłu w porównaniu z CG. Treningi poznawcze mogą się przyczyniać do poprawy ogólnej sprawności funkcjonalnej w codziennym życiu, na co wskazuje poprawa subiektywnej oceny samodzielności funkcjonowania w EG.

W kontrolowanym nierandomizowanym badaniu Naismith i wsp. (2013) uczestnicy z EG przez 2 miesiące 2 razy w tygodniu brali udział w godzinnej zindywidualizowanej sesji treningowej z wykorzystaniem specjalnego programu komputerowego (stworzonego na potrzeby próby) i godzinnej sesji psychoedukacyjnej, w trakcie której poruszano tematy związane ze zdrowiem psychicznym i fizycznym (lęk, zaburzenia snu, czynniki ryzyka chorób naczyniowych, prawidłowa dieta i ćwiczenia fizyczne). CG nie była poddawana żadnym oddziaływaniom. Po zakończeniu treningu w EG znacząco poprawiła się pamięć i zdolność uczenia się, ale nie zaobserwowano zmian w zakresie sprawności funkcji wykonawczych i nasilenia objawów depresji. Również wyniki badań Sammerra i wsp. (2006), w których oceniono efektywność treningu dostosowanego do potrzeb poszczególnych uczestników, ujawniły znaczącą poprawę w EG w zakresie funkcji wykonawczych (szczególnie przełączania i planowania) w porównaniu z CG, biorąc udział w sesjach rehabilitacji fizycznej.

W randomizowanym badaniu Paris i wsp. (2011) oceniono poddano wpływ CT na funkcjonowanie poznawcze i poczucie jakości życia u pacjentów z PD. Badanie miało charakter ślepej próby. Chorzy zostali przydzieleni do dwóch grup zgodnie z wiekiem i inteligencją przedchirurgową, ocenianą za pomocą Skali Słownikowej ze Skali Inteligencji Wechslera (Vocabulary, Wechsler Adult Intelligence Scale-III, WAIS-III). W EG pacjenci przez miesiąc 3 razy w tygodniu uczestniczyli w 45-minutowych sesjach z wykorzystaniem programu SmartBrain. Dodatkowo 5 razy w tygodniu rozwiązywali w domu zadania typu „papier-ołówek”. Osoby z CG brały udział w terapii ukierunkowanej na zwiększanie kompetencji komunikacyjnych. W EG po CT nastąpiła poprawa w zakresie sprawności procesów uwagi, tempa przetwarzania informacji, sprawności pamięci, zdolności wzrokowo-przestrzennych i wzrokowo-konstrukcyjnych, fluencji literowej i kategorialnej oraz funkcji wykonawczych. Nie zmieniły się natomiast subiektywna ocena jakości życia i sprawność w codziennej aktywności, co wskazywałoby na brak transferu nabytych umiejętności do codziennego życia i brak subiektywnie postrzeganej poprawy sprawności poznawczej. W CG nie zaobserwowano żadnych zmian w zakresie funkcjonowania poznawczego. Również w dużym ($n = 87$ PD) kontrolowanym i randomizowanym badaniu Edwardsa i wsp. (2013), w którym wykorzystano 20-godzinny indywidualny trening SOPT, uczestnicy po 3 miesiącach komunikowali brak

zmian w zakresie subiektywnej oceny sprawności poznawczej i symptomów depresji, mimo że odnotowano poprawę tempa przetwarzania informacji.

Na koniec warto jeszcze wspomnieć o pierwszym kontrolowanym badaniu nad efektywnością rehabilitacji poznawczej w PD i otępieniu z ciałami Lewy'ego (*dementia with Lewy bodies*, DLB), przeprowadzonym przez Hindle'a i wsp. (2018). CR była zindywidualizowana, dostosowana do potrzeb i deficytów poszczególnych pacjentów. Przez 2 miesiące raz w tygodniu każdy uczestnik brał udział w godzinnej sesji terapeutycznej, zorientowanej na osiągnięcie wspólnie ustalonego celu. Sesje odbywały się w domach chorych, a terapeuci wykorzystali strategie kompensacyjne i odbudowujące adekwatne do deficytów poznawczych, a przede wszystkim potrzeb (nauka obsługi skrzynki e-mailowej czy gotowania, wypracowanie skutecznej strategii ułatwiającej regularne przyjmowanie leków) konkretnych pacjentów. Po CR stwierdzono wzrost satysfakcji, spowodowany osiągnięciem celu, i wzrost poczucia jakości życia, utrzymujące się w badaniu kontrolnym (4 miesiące później). Zestawienie badań oceniających efektywność CT i CR przedstawiono w tab. 2.

PROBLEMY METODOLOGICZNE

Autorzy wszystkich omówionych tu badań donoszą o poprawie sprawności przynajmniej jednego obszaru kognitywnego, niemniej z powodu znaczących ograniczeń metodologicznych do wyników należy się odnosić krytycznie. W badaniach brakuje różnicowania efektywności oddziaływań w grupach o różnym stopniu sprawności poznawczej (norma, MCI, otępienie), przez co nie wiemy, na jakim etapie rozwoju otępienia w PD oddziaływania terapeutyczne w postaci CT i CR przynoszą największą korzyść. Do oceny sprawności poznawczej stosowano narzędzia psychometryczne, które nie zawsze były adekwatne do profilu zaburzeń poznawczych specyficznych dla PD (przykładowo: Mini-Mental State Examination, MMSE; Test Łączenia Punktów, Trail Making Test, TMT; Brief Visuospatial Memory Test, BVMT). W części badań wykorzystano elementy psychoedukacji i terapii wspierającej, co utrudnia interpretację wyników i określenie, czy poprawa została spowodowana oddziaływaniami specyficznymi w postaci treningu lub rehabilitacji, czy też wspomnianymi oddziaływaniami niespecyficznymi. Dodatkowo niektóre grupy eksperymentalne były zbyt mało liczne (w 10 z 13 badań liczba osób w EG wynosiła od 5 do 20), by otrzymane wyniki dało się ekstrapolować na całą populację chorych. Potrzebne są zatem dalsze badania, które określą, na jakim etapie zaawansowania deficytów poznawczych w PD nefarmakologiczne strategie terapeutyczne przynoszą najlepsze efekty i z jaką częstotliwością powinny odbywać się sesje, czy bardziej efektywne są treningi wielomodalne czy jednomodalne, indywidualne czy grupowe oraz jaka forma treningu jest najkorzystniejsza (trening komputerowy, klasyczny, mieszany).

Autor	Osoby badane	Wiek badanych	Plan badania	Opis interwencji
Sammer <i>et al.</i> , 2006	26 PD (EG = 12, CG = 14) MMSE ≥ 25 H&Y 2–3	EG = 70,8 CG = 68,5	PD trenujący vs PD nietrenujący Badanie kontrolowane i randomizowane	EG – 30 min indywidualnej i dostosowanej do możliwości pacjenta sesji CT CG – terapia zajęciowa, ćwiczenia fizyczne 10 sesji przez 3–4 miesiące
Nombela <i>et al.</i> , 2011	10 PD (EG = 5, CG1 = 5) i CG2 = 10 osób zdrowych MMSE ≥ 25 H&Y 2,5	EG = 60,1 CG1 = 61,2 CG2 = 59,6	PD vs zdrowi PD trenujący vs PD nietrenujący Badanie nierandomizowane z grupami kontrolnymi	EG – codzienne rozwiązywanie prostych zadań sudoku, raz w tygodniu spotkanie z trenerem w celu sprawdzenia wykonania zadań CG1 – bez interwencji CG2 – bez interwencji 6 miesięcy
Paris <i>et al.</i> , 2011	28 PD (EG = 16, CG = 12) MMSE ≥ 23 H&Y 2,37, 2,25	EG = 68,4 CG = 65,4	PD trenujący vs PD nietrenujący Badanie kontrolowane i randomizowane	EG – 3 razy w tygodniu 45 min zindywidualizowanego komputerowego CT (SmartBrain) + 5 razy w tygodniu w domu zadania typu „papier–ołówek” + indywidualna lekcja z tutorem CG – terapia ukierunkowana na zwiększanie kompetencji komunikacyjnych 1 miesiąc
Naismith <i>et al.</i> , 2013	50 PD (EG = 35, CG = 15) MMSE ≥ 27	EG = 68,5 CG = 64,9	PD trenujący vs PD nietrenujący Badanie kontrolowane	EG – 2 razy w tygodniu 2-godzinna sesja składająca się z 2 części: psychoedukacji dotyczącej depresji, zaburzeń snu itd. + komputerowego zindywidualizowanego CT (NEAR) CG – bez interwencji 7 tygodni
Edwards <i>et al.</i> , 2013	87 PD (EG = 44, CG = 43) MMSE ≥ 24 H&Y 1–3	EG = 69,4 CG = 68,2	PD trenujący vs PD nietrenujący Badanie równoległe randomizowane	EG – rekomendacja: 3 razy w tygodniu 60 min (łącznie 20 godz.) samodzielnie użytkowanego przez uczestników komputerowego CT (SOPIT), czyli ćwiczeń ukierunkowanych na poprawę tempa przetwarzania informacji CG – bez interwencji 3 miesiące
Cerasa <i>et al.</i> , 2014	15 PD (EG = 8 PD, CG = 7 PD)	EG = 61,1 CG = 58,3	PD trenujący vs PD nietrenujący Badanie kontrolowane i randomizowane	EG – 2 razy w tygodniu 60 min komputerowego CT (RehaCom) CG – 2 razy w tygodniu 60 min prostych ćwiczeń wzrokowo-motorycznych (<i>tapping task</i>) 1,5 miesiąca
Peña <i>et al.</i> , 2014	42 PD (EG = 20 PD, CG = 22 PD) MMSE ≥ 27	EG = 67,6 CG = 68,1	PD trenujący vs PD nietrenujący Badanie kontrolowane, równoległe, randomizowane	EG – 3 razy w tygodniu 60 min ustrukturyzowanego CT typu „papier–ołówek” (REHACOP) CG – 3 razy w tygodniu 60 min terapii zajęciowej (rysowanie, czytanie prasy, rękodzieło) EG i CG – 39 sesji przez 3 miesiące
Zimmermann <i>et al.</i> , 2014	39 PD (EG1 = 19 CogniPlus, EG2 = Nintendo Wii) MMSE ≥ 27 H&Y 1–2	EG1 = 69,9 EG2 = 66,3	PD trenujący vs PD trenujący Badanie kontrolowane, równoległe, randomizowane	EG1 – 3 razy w tygodniu 40 min komputerowego CT (CogniPlus) EG2 – 3 razy w tygodniu niespecyficzny CT z wykorzystaniem platformy gamingowej Nintendo Wii (m.in. tenis, szermierka, łucznictwo) 1 miesiąc
Petrelli <i>et al.</i> , 2014	47 PD (EG1 = 16 PD <i>NEUROvitalis</i> , EG2 = 17 PD <i>Mentally fit</i> , CG = 14 PD) MMSE ≥ 28 H&Y 1–3	EG1 = 69,2 EG2 = 68,8 CG = 69,1	Badanie kontrolowane, randomizowane, z dwiema grupami interwencyjnymi (EG1, EG2) i CG	EG1 i EG2 – 2 razy w tygodniu 90 min komputerowego CT EG1 – ustrukturyzowany CT (<i>NEUROvitalis</i>) + 60 min psychoedukacji na temat wybranego obszaru poznawczego EG2 – nieustrukturyzowany CT (<i>Mentally fit</i>) + sesja grupowa poświęcona trudnościom pacjentów z PD CG – bez interwencji 1,5 miesiąca
Adamski <i>et al.</i> , 2016	6 PD i 19 osób zdrowych (EG PD = 6, CG1 = 12, CG2 = 7)	PD = 71,5 CG = 69,2	PD trenujący vs HC (<i>healthy control</i>) trenujący HC trenujący vs HC nietrenujący Badanie pilotażowe, randomizowane, kontrolowane	EG i CG1 – 4 razy w tygodniu 45 min komputerowego CT (BrainStim) CG2 – bez interwencji 1 miesiąc
Hindle <i>et al.</i> , 2018	29 PD (EG = 10, CG1 = 10, CG2 = 9) ACE-III < 82 H&Y 1–4	Brak informacji	PD trenujący vs PD nietrenujący Badanie pilotażowe, randomizowane, z grupą kontrolną	EG – 1 raz w tygodniu godzinna indywidualna sesja zorientowana na osiągnięcie konkretnego celu, sesja terapeutyczna wykorzystująca strategię odbudowującą i kompensacyjną CG1 – trening relaksacyjny CG2 – brak interwencji 2 miesiące

90 Tab. 2. Przegląd badań dotyczących efektywności treningu poznawczego i rehabilitacji poznawczej

Narzędzie pomiaru efektów	Wynik badania	Ograniczenia badania
BADS, ZVT, GNL, AKT, HAMD, Wellbeing Scale, MWT	EG – lepsze wyniki w wybranych testach mierzących sprawność funkcji wykonawczych w porównaniu z CG	- Niewielka próba - Brak wyjaśnienia, dlaczego EG uzyskała wyższe wyniki tylko w niektórych testach mierzących sprawność funkcji wykonawczych
Sudoku (pomiar czasu reakcji) i test Stroopa (pomiar dokładności i czasu reakcji) podczas badania fMRI, MMSE, UPDRS	EG – poprawa zdolności hamowania/przełączania i logicznego rozumowania w porównaniu z CG1 EG – w badaniu przy użyciu fMRI podczas wykonywania testu Stroopa aktywność neuronalna była zbliżona do obserwowanej u osób zdrowych z CG2	- Niewielka próba - Brak randomizacji - Czasochłonna interwencja - Mała różnorodność CT (wyłączenie zadania sudoku)
MMSE, ACE-III, WAIS-III, CVLT, SDMT, TMT A i B, test Stroopa, WMS-III, ROCFT, RBANS (Orientacja Linii, Fluencja Kategorialna), TOL, PDQ-39, GDS-15, CDS	EG – poprawa sprawności procesów uwagi, tempa przetwarzania informacji, sprawności pamięci, zdolności wzrokowo-przestrzennych i konstrukcyjnych, fluencji literowej i semantycznej oraz funkcji wykonawczych; brak zmian w zakresie subiektywnej oceny jakości życia i oceny sprawności poznawczej w życiu codziennym	- Niewielka próba (28 PD) - Brak wyjaśnienia, dlaczego EG uzyskała wyższe wyniki tylko w niektórych testach mierzących sprawność funkcji poznawczych
MMSE, WAIS-III: LOGMEM-I (pamięć bezpośrednia), LOGMEM-II (pamięć odroczone), TMT A i B, COWAT, fluencja literowa, MMSE, NART, BDI	EG – poprawa pamięci i zdolności uczenia się w porównaniu z CG; brak zmian w zakresie funkcji wykonawczych i objawów depresji	- Brak randomizacji - Złożoność interwencji i stopień zindywidualizowania treningów – ograniczające możliwość generalizacji wyników na populację PD
UFOV, Cognitive Self-Report Questionnaire, CES-D	EG – poprawa wyników w UFOV, służącym do badania reakcji na peryferyczne bodźce wzrokowe, w porównaniu z CG; brak zmian w zakresie subiektywnej oceny sprawności poznawczej i natężenia objawów depresyjnych	- Brak kontroli częstotliwości CT SOPT - Duża rozbieżność w częstotliwości CT między uczestnikami ($m = 21,37$, $SD = 13,24$)
ROCFT, Selective Reminding Test, JLO, COWAT, SDMT, PASAT, Cyfry Wprost i Wspak, test Stroopa, TMT A i B, resting state – RS fMRI	EG – poprawa sprawności uwagi i funkcji wykonawczych w porównaniu z CG; RS fMRI – reorganizacja funkcjonalna powierzchni grzbietowo-bocznej kory przedczołowej i płacika ciemieniowego górnego	- Niewielka próba - Brak wyjaśnienia, dlaczego EG uzyskała wyższe wyniki tylko w niektórych testach mierzących sprawność tej samej funkcji poznawczej
TMT A, SLCT HVLIT, BVMIT, test Stroopa, test Happé, ocena kliniczna symptomów depresji, apatii i deficytów funkcjonalnych	EG – poprawa tempa przetwarzania danych, pamięci wzrokowej i werbalnej, teorii umysłu i ogólnej sprawności funkcjonalnej w porównaniu z CG	CT bardziej złożony i czasochłonny (39 sesji po 60 min) od standardowo stosowanych, co utrudnia porównywanie wyników z uzyskanymi w innych badaniach oraz powtórzenie interwencji
TAP (alertness, working memory), TMT A i B, Kłocki (WAIS-III), CVLT	EG2 – wyższe wyniki w próbach mierzących koncentrację uwagi i pamięć epizodyczną niż w EG1	Brak grupy kontrolnej niepoddawanej żadnemu CT
MMSE, DemTect, BTA, Memo, ROCFT, fluencja kategorialna i literowa, BDI, PDQ-39	EG1 – poprawa sprawności pamięci krótkotrwałej i operacyjnej w porównaniu z CG; EG2 – poprawa fluencji werbalnej i pamięci werbalnej, obniżenie wyników w skali depresji w porównaniu z CG; poprawa sprawności funkcji poznawczych w EG1 znacząco większa niż w EG2	- Niewielka próba - Wysoki wskaźnik rezygnacji/wypadalności z udziału w badaniu (18 osób) - Poprawa zaobserwowana tylko w niektórych testach oceniających ten sam obszar poznawczy (np. pamięć operacyjną), co obniża rzetelność otrzymanych wyników
ADS, FSMC, BRB-N, N-Back, Cyfry Wspak, test Stroopa	EG PD i EG HC – znacząca poprawa pamięci werbalnej, wzrokowo-przestrzennej krótko- i długoterminowej; po 3 miesiącach poprawa pamięci wzrokowej krótkotrwałej w obu grupach była stabilna	- Niewielka próba - Duża heterogeniczność grupy pod względem wieku (40–80)
Ustrukturyzowany wywiad, BGS-I, ACE-III, TMT, D-KEFS, TEA, RBMT, GSES, HADS, NPI-Q, UPDRS, PDQ-8, WHOQOL-BREF, EDSD3L, FAQ	EG – po zakończeniu rehabilitacji wzrost satysfakcji w związku z osiągnięciem zamierzonego celu; EG – po 4 miesiącach utrzymanie nabytych umiejętności, wzrost poczucia jakości życia	- Wysokie koszty - Heterogeniczność oddziaływań

Autor	Osoby badane	Wiek badanych	Plan badania	Opis interwencji
Diez-Cirarda <i>et al.</i> , 2017	44 PD (EG = 22, CG = 22) MMSE <24	EG = 66,2 CG = 67,6	PD trenujący vs PD nietrenujący Badanie randomizowane, kontrolowane, równoległe	EG – 3 razy w tygodniu 60 min ustrukturyzowanego CT typu „papier–ołówek” (REHACOP) CG – 3 razy w tygodniu 60 min terapii zajęciowej (rysowanie, czytanie prasy, rękodzieło) 3 miesiące
Diez-Cirarda <i>et al.</i> , 2018	15 PD (EG = 15) H&Y 1–3	PD = 66,07	Wynik po 18 miesiącach (T2) vs wynik wyjściowy (T0) Wynik po upływie 18 miesięcy (T2) vs bezpśrednio po treningu (T1) Badanie randomizowane, kontrolowane, longitudinalne	EG – 3 razy w tygodniu 60 min ustrukturyzowanego CT typu „papier–ołówek” (REHACOP) 3 miesiące

ACE-III – Addenbrooke's Cognitive Examination III; **ADS** – Allgemeine Depressions-Skala; **AKT** – Alters-Konzentrations-Test; **BADS** – Battery of Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome; **BDI** – Beck Depression Inventory; **BGSI** – Bangor Scale-Setting Interview; **BRB-N** – Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests; **BTA** – Brief Test of Attention; **BVMT** – Brief Visuospatial Memory Test; **CDS** – Cognitive Distortion Scale; **CES-D** – Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; **COWAT** – Controlled Oral Word Association Test; **CVLT** – The California Verbal Learning Test; **DemTect** – Demenz-Detektion; **D-KEFS** – Delis-Kaplan Executive Function System; **EDSD3L** – EuroQol Questionnaire – short version; **FAQ** – Functional Activities Questionnaire; **fMRI** – functional magnetic resonance imaging; **FSMC** – Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions; **GDS-15** – 15-item Geriatric Depression Scale; **GNL** – Face-Name-Learning Test; **GSES** – General Self-Efficacy Scale; **HADS** – Hospital Anxiety and Depression Scale; **HAMD** – Hamilton Rating Scale for Depression; **HVLT** – Hopkins Verbal Learning Test; **H&Y** – skala Hoehn-Yahra; **JLO** – Judgement of Line Orientation; **LARS** – Lille Apathy Rating Scale; **LMDR** – Logical Memory Delayed Recognition subtest; **LOGMEM-I** – podtest Pamięć Logiczna (odtworzenie bezpośrednie) z Wechsler Memory Test Third Edition;

Tab. 2. Przegląd badań dotyczących efektywności treningu poznawczego i rehabilitacji poznawczej

Istotne są ponadto dobór narzędzi kryterialnych do oceny efektywności trenowanych funkcji przed i po CT i CR oraz metoda analizy danych [porównania międzysobowe (*between-subject*) czy wewnątrzsobowe (*within-subject*)]. W kontekście poczucia jakości życia chorych ważna jest ocena transferu umiejętności nabytych podczas CT i CR na funkcjonowanie w codziennym życiu i proces ich generalizacji na nietrenowane funkcje. Ponadto brakuje badań longitudinalnych, które pozwoliłyby ocenić trwałość efektów CT i CR oraz to, czy przekładają się one na realne korzyści dla trenujących.

PODSUMOWANIE

Niniejszy przegląd wskazuje, że wciąż mamy stosunkowo niewiele doniesień o efektywności interwencji poznawczych w grupie chorych na PD, a większość stosowanych oddziaływań o charakterze poznawczym kierowana jest do osób z otępieniem o typie alzheimerowskim. Niemniej autorzy wszystkich opisanych badań donoszą o poprawie sprawności przynajmniej jednego obszaru kognitywnego. Wydaje się zatem, że nefarmakologiczne strategie terapeutyczne, obejmujące CT i CR, mają pozytywny wpływ na sprawność poznawczą chorych na PD – niezależnie od schematów badawczych, rodzajów interwencji (odbudowujące, kompensacyjne, mieszane), długości i częstotliwości sesji (pod warunkiem że odbywają się one przynajmniej raz w tygodniu), metod i technik treningowych („papier i ołówek”, program komputerowy, mieszane) oraz formy zajęć (indywidualizowane lub grupowe).

Konflikt interesów

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

Piśmiennictwo

- Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP *et al.*: Norwegian ParkWest Study Group: Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest Study. *Neurology* 2009; 72: 1121–1126.
- Adamski N, Adler M, Opwis K *et al.*: A pilot study on the benefit of cognitive rehabilitation in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9: 153–164.
- Biundo R, Weis L, Facchini S *et al.*: Cognitive profiling of Parkinson disease patients with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 394–399.
- Cerasa A, Gioia MC, Salsone M *et al.*: Neurofunctional correlates of attention rehabilitation in Parkinson's disease: an explorative study. *Neurol Sci* 2014; 35: 1173–1180.
- Clare L, Woods RT: Cognitive training and cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer's disease: a review. *Neuropsychol Rehabil* 2004; 14: 381–401.
- Delphin-Combe F, Martin-Gaujard G, Roubaud C *et al.*: [Experience of a care pathway for psychological and behavioral symptoms of dementia]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2013; 11: 416–422.
- Diez-Cirarda M, Ojeda N, Peña J *et al.*: Increased brain connectivity and activation after cognitive rehabilitation in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Brain Imaging Behav* 2017; 11: 1640–1651.
- Diez-Cirarda M, Ojeda N, Peña J *et al.*: Long-term effects of cognitive rehabilitation on brain, functional outcome and cognition in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2018; 25: 5–12.
- Edwards JD, Hauser RA, O'Connor ML *et al.*: Randomized trial of cognitive speed of processing training in Parkinson disease. *Neurology* 2013; 81: 1284–1290.

Narzędzie pomiaru efektów	Wynik badania	Ograniczenia badania
Badanie fMRI w stanie spoczynku (RS fMRI), a następnie podczas wykonywania zadań polegających na zapamiętywaniu i rozpoznawaniu (Memory, Recognition fMRI)	RS fMRI – znaczący wzrost aktywności połączenia mózgowego między lewym dolnym płatem skroniowym a powierzchnią grzbietowo-boczną kory przedczołowej w porównaniu z CG; Recognition fMRI – wzrost aktywności mózgu w środkowym lewym płacie skroniowym w porównaniu z CG; Learning fMRI – wzrost aktywności w okolicy lewego dolnego płata czołowego w porównaniu z wynikiem sprzed treningu	
TMT A, SLCT, test Stroopa, WHO-DAS II, GDS, test Happé, LARS	T2–T0 – poprawa w zakresie pamięci wzrokowej i werbalnej, funkcji wykonawczych, teorii umysłu i ogólnej sprawności funkcjonalnej; T2–T1 – utrzymanie poprawy w zakresie sprawności poznawczej i ogólnej sprawności funkcjonalnej oraz utrzymanie zwiększonej łączliwości funkcjonalnej (<i>functional connectivity</i>) mózgu	• Niewielka próba • Brak grupy kontrolnej
LOGMEM-II – podtest Pamięć Logiczną (odtworzenie po odczuciu) z Wechsler Memory Test Third Edition; MMSE – Mini-Mental State Examination; MWT – Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest A; NART – National Adults Reading Test; N-Back – podtest z Test Battery for Attention Performance; NPI-Q – Neuropsychiatric Inventory–Questionnaire; PASAT – Paced Auditory Serial Addition Test; PDD-39 – Parkinson's Disease Questionnaire; PDD-8 – Parkinson's Disease Questionnaire; RBANS – Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; RBMT – Rivermead Behavioural Memory Test; ROCFT – Rey–Osterrieth Complex Figure Test; SDMT – Symbol Digit Modalities Test; SLCT – Salthouse Letter Comparison Test; SOPT – cognitive speed of processing training; TAP – Accentuation Reading Test; TEA – Test of Everyday Attention; TKS – Cognition Estimation Test; TMT – Trail Making Test; TOL – Tower of London; UFOV – Useful Field of View; UPDRS – Unified Parkinson's Disease Rating Scale; WAIS-III – Wechsler Adult Intelligence Scale; WHO-DAS II – World Health Organization's Disability Assessment Scale II; WHOQOL-BREF – World Health Organization Quality of Life; WMS-III – Wechsler Memory Scale–III; ZVT – Zahlen-Verbindungs-Test.		

Emre M, Aarsland D, Albanese A et al.: Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2509–2518.

Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR et al.: Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20: 5–15.

Hindle JV, Watermeyer TJ, Roberts J et al.: Goal-orientated cognitive rehabilitation for dementia associated with Parkinson's disease: a pilot randomised controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2018; 33: 718–728.

Huntley JD, Gould RL, Liu K et al.: Do cognitive interventions improve general cognition in dementia? A meta-analysis and meta-regression. *BMJ Open* 2015; 5: e005247.

Johnson JS, Diener MD, Kalleneboeck A et al.: An economic model of Parkinson's disease: implications for slowing progression in the United States. *Mov Disord* 2013; 28: 319–326.

Kalia LV, Lang AE: Parkinson's disease. *Lancet* 2015; 386: 896–912.

Litvan I, Goldman JG, Tröster AI et al.: Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 2012; 27: 349–356.

Naismith SL, Mowszowski L, Diamond K et al.: Improving memory in Parkinson's disease: a healthy brain ageing cognitive training program. *Mov Disord* 2013; 28: 1097–1103.

Nombela C, Bustillo PJ, Castell PF et al.: Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease: evidence from neuroimaging. *Front Neurol* 2011; 2: 82.

Paris AP, Saleta HG, de la Cruz Crespo Maraver M et al.: Blind randomized controlled study of the efficacy of cognitive training in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 1251–1258.

Peña J, Ibarretxe-Bilbao N, García-Gorostiza I et al.: Improving functional disability and cognition in Parkinson disease: randomized controlled trial. *Neurology* 2014; 83: 2167–2174.

Petrelli A, Kaesberg S, Barbe MT et al.: Effects of cognitive training in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 1196–1202.

Picifer RF: Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 22 Suppl 1: S119–S122.

Picillo M, Palladino R, Barone P et al.: The PRIAMO study: urinary dysfunction as a marker of disease progression in early Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2017; 24: 788–795.

de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM et al.: Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 10–15.

Salomone S, Caraci F, Leggio GM et al.: New pharmacological strategies for treatment of Alzheimer's disease: focus on disease modifying drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 504–517.

Sammer G, Reuter I, Hullmann K et al.: Training of executive functions in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006; 248: 115–119.

Szeto JY, Lewis SJ: Current treatment options for Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. *Curr Neuropsychol* 2016; 14: 326–338.

Vossius C, Larsen JP, Janvin C et al.: The economic impact of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 1541–1544.

Wilson BA: Towards a comprehensive model of cognitive rehabilitation. *Neuropsychol Rehabil* 2002; 12: 97–110.

Ylvisaker M, Hanks R, Johnson-Greene D: Perspectives on rehabilitation of individuals with cognitive impairment after brain injury: rationale for reconsideration of theoretical paradigms. *J Head Trauma Rehabil* 2002; 17: 191–209.

Zajac-Lamparska L: Wspieranie funkcji poznawczych w okresie starości: profilaktyka i rehabilitacja poznawcza u osób z zaburzeniami otepiennymi. Available from: http://www.otepienni.pl/images/aktualnosci/20171211_konferencja/L.Zajac_Wspierania_funkcji_poznawczych.pdf [cited: 28 December 2018].

Zimmermann R, Gschwandtner U, Benz N et al.: Cognitive training in Parkinson disease: cognition-specific vs nonspecific computer training. *Neurology* 2014; 82: 1219–1226.

6.2 The effectiveness of computerized cognitive training combined with whole body cryotherapy in improving cognitive functions in older adults



The Effectiveness of Computerized Cognitive Training Combined With Whole Body Cryotherapy in Improving Cognitive Functions in Older Adults. A Case Control Study

Adrianna Senczyszyn*, Renata Wallner, Dorota Maria Szczesniak, Mateusz Łuc and Joanna Rymaszewska

Department of Psychiatry, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

OPEN ACCESS

Edited by:

Marc Fakhoury,
Lebanese American
University, Lebanon

Reviewed by:

Cristiano Capurso,
University of Foggia, Italy
Benoît Michel Dugas,
University of Poitiers, France

*Correspondence:

Adrianna Senczyszyn
adrianna.senczyszyn@
student.umed.wroc.pl

Specialty section:

This article was submitted to
Aging Psychiatry,
a section of the journal
Frontiers in Psychiatry

Received: 03 January 2021

Accepted: 01 June 2021

Published: 25 June 2021

Citation:

Senczyszyn A, Wallner R,
Szczesniak DM, Łuc M and
Rymaszewska J (2021) The
Effectiveness of Computerized
Cognitive Training Combined With
Whole Body Cryotherapy in Improving
Cognitive Functions in Older Adults. A
Case Control Study.
Front. Psychiatry 12:649066.
doi: 10.3389/fpsy.2021.649066

Objectives: Subjective Cognitive Decline (SCD) and Mild Cognitive Impairment (MCI) are common in elderly population, and constitute a high-risk group for progression to dementia. Innovative, complex, and engaging non-pharmacological methods of cognitive stimulation, implementable at this stage, are needed. The aim of the study was to determine the effect of Computerized Cognitive Training (CCT) combined with Whole Body Stimulation (WBC) on cognitive functions of older adults with SCD and MCI.

Methods: A 9-week single-blind pre/post case control trial was conducted. The study enrolled 84 adults aged 60 or older, allocated to one of two intervention groups: EG; CCT with psychoeducation, EG2; CCT with psychoeducation and 10 WBC sessions, or the control group (CG), which comprised patients receiving usual care. The primary outcome measures were cognitive functions evaluated with MoCA scale and several other neuropsychological tools. Depressive symptoms assessed with the GDS scale constituted the secondary outcome measures.

Results: The results show evidence for increased performance in the assessment of general cognitive functioning in both EGs ($p \leq 0.05$). Significant improvement was also visible in several cognitive domains, such as verbal fluency (EG1 & EG2), learning ability and immediate memory (EG1 & EG2), delayed memory (EG2), attentional control (EG1), and information processing (EG2) ($p \leq 0.05$). However, only in the group with combined interventions (CCT + WBC) the participants presented significantly less depressive symptoms ($p \leq 0.05$).

Conclusions: The results of the study suggest that CCT, especially in combination with WBC, might be a practical and effective method of improving cognitive performance. Moreover, this combination leads to a reduction of depressive symptoms.

Keywords: mild cognitive impairment, cognitive functions, whole body cryotherapy, computerized cognitive training, dementia, aging, non-pharmacological methods

INTRODUCTION

The world's population is aging rapidly. According to World Population Prospects: the 2019 Revision, by 2050, one in four persons living in Europe and Northern America could be aged 65 or above, and the number of persons aged 80 is expected to triple (1). Social and health systems in both developing and developed countries are not prepared for such demographic change. The increase in life expectancy results in higher incidence and prevalence of age-related cognitive decline, which involves neurodegenerative changes, such as loss of neurons and a decrease in the production of neurotransmitters. These changes are manifested by general slowness of psychomotor skills (2) along with reduced memory, attention, executive functions, and reasoning capacities (3). So far, there are no curative pharmaceutical methods of treatment for cognitive impairment and dementia (4). Alarming, due to the sense of diminished mental capabilities, older adults often exhibit withdrawal from many areas of activity (e.g., professional, social, educational) and a decrease in their independence and self-esteem (2, 5) as well as the stigma phenomenon (6). For these reasons, they need to be provided with opportunities to avoid social isolation and loss of interest (7).

Therapeutic methods of cognitive and social stimulation are being sought in order to achieve these goals. In our study, we investigated whether Computerized Cognitive Training (CCT) combined with Whole Body Cryotherapy (WBC) could constitute effective methods of cognitive stimulation.

Computerized Cognitive Trainings

Computerized Cognitive Trainings (CCTs) constitute a relatively new non-pharmacological approach to cognitive stimulation. Studies on their effectiveness suggest that participation in cognitively and socially engaging activities can slow down the deteriorative processes (8–10). CCTs are conducted as group or individual training sessions with the use of electronic devices (e.g., computer, laptop, tablet, etc.), and consist of various assignments intended to stimulate selected cognitive functions, such as attention, verbal and non-verbal memory, working memory, processing speed, or visuospatial skills. Moreover, CCTs include novel learning experiences—participants who are not familiar with digital devices need to acquire new skills, which in turn may lead to the creation of new neural pathways (11, 12). CCTs are characterized by a high level of control over the session, the use of standardized tasks and involvement of participants in planned, customizable, and structured activities (13).

There are two basic assumptions underlying CCTs. Firstly, training a particular cognitive function regularly can help maintain or increase the level of its efficiency. Secondly, the effects of the training can be generalized and lead to an improvement in the general functioning of patients (transfer

of the trained skills) (14). CCTs are often accompanied by psychoeducational activities, e.g., (15, 16) during which the characteristics of cognitive domains as well as specific learning techniques that are beneficial for them are being discussed.

Whole-Body Cryotherapy

Another promising method of non-pharmacological treatment of cognitive decline is called Whole-Body Cryotherapy or Cryostimulation (WBC). WBC involves a repetitive, short-term (up to 3 min) exposure to extremely low temperatures, and is nowadays widely used to relieve symptoms of various ailments in the course of which inflammation, muscle spasms, chronic pain, and swelling are observed (17–20). Systematic review revealed that WBC may exert beneficial effects on the lipid profile in terms of lowering the levels of total cholesterol, LDL, and triglycerides (21). Preliminary studies suggest that it may also be an effective method of improving cognitive functioning, especially memory processes (22). According to current knowledge, vascular malfunction, mitochondrial damage, oxidative stress and inflammatory response contribute to the development of cognitive deterioration, and WBC might be a response to these processes (20, 23–26). Recent studies suggest anti-inflammatory, anti-analgesic, metabolic, hormonal, and anti-oxidant effects of this therapy based on the underlying physiological responses (21, 27, 28). Since WBC addresses some of the aforementioned processes contributing to cognitive deterioration, we postulate that it might be considered as a relatively safe and low-cost method of its prevention. However, the exact mechanisms underlying the influence of cryogenic temperature intervention on cognitive functions requires further investigation (21, 29).

MATERIALS AND METHODS

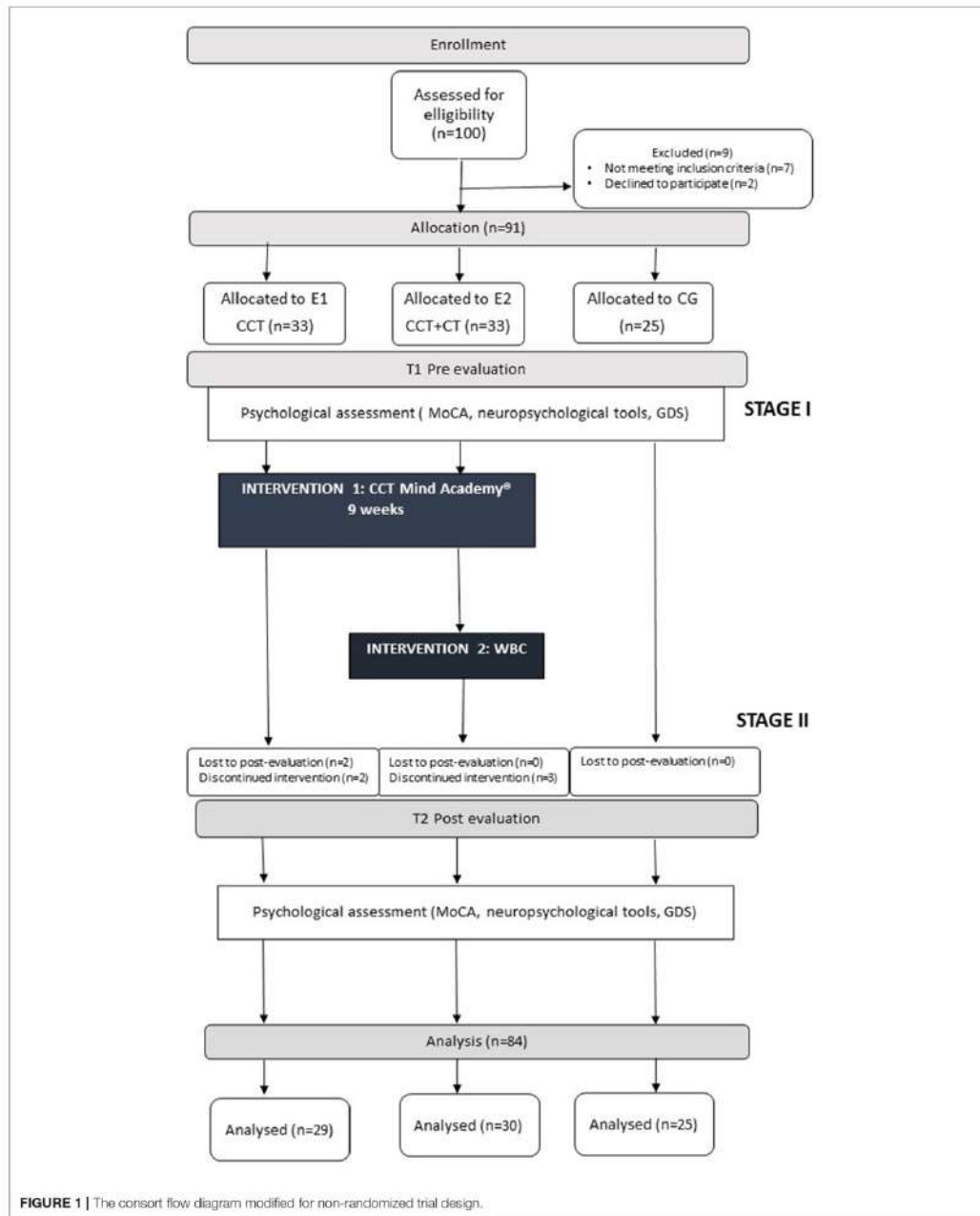
Study Design

The study was designed as a pre/post case control trial. There were two intervention groups and one control group: EG1—Experimental Group with Computerized Cognitive Training and EG2—Experimental Group with Computerized Cognitive Training and Whole-Body Cryotherapy, and CG—Control Group—which were comprised of community dwelling older people. The groups were matched for age, gender, and level of cognitive functioning. Cognitive assessment in EGs was conducted twice: in the first week before the first session of CCT (T1) and in the week after the last CCT (T2). CG was also assessed twice, with a 9-week break period. Participants who were present at least 80% of the intervention sessions were deemed adherent. The research protocol for this trial was reviewed and approved by the Bioethical Committee (number KB61/218) at Wrocław Medical University. The consort flow diagram modified for non-randomized trial design is presented in **Figure 1**.

Subjects

One hundred community-dwelling elderly people from the Lower Silesian Public Library in Wrocław were enrolled in the study. All of them had subjective cognitive impairments, which were either confirmed in objective neuropsychological assessment (participants with MCI) or not (participants with

Abbreviations: WBC, whole-body cryotherapy; CCT, computerized cognitive training; EG, experimental group; CG, control group; SCD, subjective cognitive decline; MoCA, Montreal Assessment Scale; TMT, Trail Making Test; RBANS, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; SCWT, The Stroop Color and Word Test; GDS, Geriatric Depression Scale; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; NO, nitric oxide.



SCD). The inclusion criteria for CCT were: age ≥ 60 years, basic computer knowledge, cognitive normal/mild cognitive impairment (MCI). Cognitive functioning was assessed with the Montreal Cognitive Assessment, MoCA, and the cut-off points were: >26 for norm, $26-20$ for MCI, ≤ 19 for dementia (30, 31). The exclusion criteria included more advanced cognitive decline ($19 \leq \text{MoCA}$), inability to understand questions and written information, psychosis, standard contraindications to use WBC (e.g., acute respiratory diseases, acute cardiovascular disease like coronary disease, circulatory insufficiency, unstable hypertension, cold intolerance, claustrophobia, cryoglobulinemia, cancer, deep vein diseases, hypothyroidism, neuropathies, purulent skin differences, Reynaud disease), and previous exposition to WBC treatment.

Seven people did not meet the inclusion criteria (≤ 19 MoCA), two refused to participate. Those among the 91 people who were unable to attend regular CCT were assigned to the control group ($n = 25$). As a result, 66 participants were cognitively able and willing to commit to CCT/CCT + WBC. The participants from this group in whom there were no standard contraindications to the use of WBC were assigned to CCT + WBC. As a result, the EGs were equinumerous (EG1 $n = 33$, EG2 $n = 33$). Over the course of the intervention, seven participants dropped out (four due to some minor health problem, three went on vacation), leaving final sample size of 84. They received detailed oral and written information regarding the design of the study, the possibility to resign at any of its stages and information on the anonymity of the study. Before the study began, the participants provided their written consent to its terms. Additionally, those who underwent WBC were informed about the procedure in the presence of a clinician. EGs and CG were homogeneous in terms of sociodemographic variables, MoCA, and Geriatric Depression Scale (GDS) (32, 33).

Intervention

CCT was conducted in a group format comprising 8–12 participants per group. Participants from EGs attended the Lower Silesian Public Library once a week for 1.5-h sessions, for 9 weeks. Each session comprised of 3 components:

- (1) psychoeducation: promotion of knowledge about healthy brain aging, brain training possibilities, learning and compensation strategies, etc.;
- (2) Computerized Cognitive Training: individual computer tasks targeting specific cognitive functions;
- (3) interactive group tasks: including tasks introduced to increase the stimulation of cognitive functions and social interactions between the participants.

What is more, each session was followed by a homework assignment corresponding to the main subject of a particular group task. The CCT program referred to the concept of cognitive stimulation (14, 34), which is an approach based on engaging participants not only in a range of cognitive tasks, but also exercises conducted in groups, introduced to promote social activation. The cognitive tasks used in the project were selected from the *Mind Academy*[®] cognitive training (Formsoft[®], Wrocław, Poland), an educational program created to improve

mental capacity in the elderly. The cognitive exercises offered by *Mind Academy*[®] target a whole spectrum of cognitive domains, such as attention, immediate and delayed memory, mental flexibility, processing speed, categorization, reaction time, and visuospatial skills. During each training session, the participants followed an individualized training course (the difficulty level of the tasks was adapting to the progress made by each person). Each session was conducted and supervised by a certified trainer who conducted CCTs in accordance with the instructions of a standardized 9-week training schedule. The second type of procognitive stimulation was WBC. The cryotherapy chamber (CR 2002, Wrocław type), cooled by liquid nitrogen, had two rooms: the vestibule/antechamber (with the temperature of -60°C , and the proper chamber with temperature from -110°C on the first day to -130°C on the following days).

Cryotherapy sessions lasted 2 min in the main chamber with 30 s extra for adaptation in the vestibule before and after the proper session (35). The chamber was used by 5–6 people at the same time. The participants wore minimal, woolen or cotton clothing. To reduce the risk of injuries caused by the cold and to protect their limbs and heads, the participants put on gloves, high-knee socks, dry shoes, beanies, and mouth masks. Before every WBC session, each participant was examined by a physician who also measured their blood pressure.

Instruments

The primary outcome measures were general cognitive functions and selected domains of cognitive functioning listed below. Depressive symptoms constituted the secondary outcome. Each cognitive domain (attention and working memory, psychomotor speed, visuospatial/constructional functions, executive functions, language skills, verbal and visual memory) was evaluated by an independent psychometric tool. To reduce the risk of test performance improvement after CCT, as a result of learning the effect of repeated assessments, parallel versions of MoCA and RBANS, were used.

Psychometric tools used to assess participants' cognitive performance:

Primary Outcomes

General Cognitive Performance

- The Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) (score range: 0–30). Cut-off points (>26 for norm, $26-20$ for MCI, ≤ 19 for dementia) were taken from the first Polish language version (31).

Attention and Working Memory

- Digit Span from MoCA (score range: 0–2) assessing attentional control, sustained attention and immediate memory.
- Serial Sevens from MoCA (score range: 0–2) measuring working memory.

Psychomotor Speed

- The Trail Making Test A (TMT: part A) (36, 37) (time in s') measuring psychomotor speed.

Executive Functions

- The Stroop Color and Word Test (SCWT) (38) (time in s') for the assessment of the ability to inhibit cognitive interference.
- Phonemic Fluency Test (36) letter "k" (T1), "m" (T2), (number of words in s') measuring phonemic verbal productivity and executive control.

Language Skills

- Semantic Fluency "fruits and vegetables" (T1), "pieces of clothing" (T2) from the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) (39) (score range: 0–40) for the assessment of semantic verbal productivity.
- Picture Naming from RBANS (score range: 0–10) assessing mental lexicon searching and naming skills.

Verbal Memory

- List Learning from RBANS (score range: 0–40) measuring the learning ability and immediate episodic memory.
- List Recall from RBANS (score range: 0–10) for the assessment of delayed episodic memory.
- Logical Memory I from RBANS (score range: 0–24) measuring the learning ability and immediate logical episodic memory.
- Logical Memory II from RBANS (score range: 0–12) for the assessment of episodic logical delayed memory.

Visual Memory

- Figure Recall from RBANS (score range: 0–20) measuring delayed visual memory.

Visuospatial/Constructional Function

- Figure Copy from RBANS (score range: 0–20) assessing planning and organization.
- Line Orientation from RBANS (score range: 0–20) measuring visual-spatial orientation.

Secondary Outcome

Depressive Symptoms

- The Geriatric Depression Scale, 30-item version, (score range: 0–30) for the assessment of depressive symptoms. The cut-off points were as follows: norm: 0–9, mild depressives: 10–19, severe depressives: 20–30.

Statistical Analysis

The D'Agostino-Pearson test and visual assessment were used to analyse the normality of the data. Demographic characteristics at baseline were compared using the Fisher exact test for independent samples (gender, place of residence, education, work, marital status) and the Kruskal-Wallis tests (age). Primary and secondary outcome measures obtained in baseline and follow-up were compared using the Fisher exact test for independent samples (qualitative variable) and Kruskal Wallis (quantitative variables). Multiple factor analysis of differences between groups and changes in time in test results was obtained using linear mixed models in the case of quantitative characteristics surveys, or cumulative link model in the case of ordinal characteristics. The level of statistical significance was set at 0.05. Calculations were made using the R for Windows package (version 3.6.1).

RESULTS

Demographic Characteristics

Eighty-four people with MCI or SCD completed the study—59 in experimental groups ($n = 29$ in EG1, $n = 30$ in EG2) and 25 in the control group. The mean age of EG1 participants was 77.1 (± 5.7), EG2 = 71.1 (± 6.9), and CG = 69.4 (± 6.3). Married patients constituted 60% of EG1, 51.72% of EG2, and 40% of CG. Most patients were female—89.7% in EG1, 76.6% in EG2, and 72% in CG. At least half of all participants had higher education: EG1 = 55.1%, EG2 = 56.7%, CG = 64%. The majority of people enrolled in the study lived in big cities (100% in EG1, 93.3% in EG2, and 96% in CG) and were retired (96.5% in EG1, 100% in EG2, and 100% in CG). EGs and CG were similar in terms of global cognitive status [MoCA mean scores: EG1 = 25 (± 2.3 SD), EG2 = 25.1 (± 2.7 SD), CG = 25.4 (± 2.7 SD)] and depressive symptoms [GDS mean scores: EG1 = 8.8 (± 5.7 SD), EG2 = 7.7 (± 5.1 SD), CG = 8.4 (± 5.7 SD)] measured before the interventions. Detailed demographic characteristics are presented in Table 1.

Cognitive Outcomes

Primary Outcomes

Global Cognitive Functioning

The multiple factor analysis showed significant time by group interaction in favor of EGs: EG1 (CTT) and EG2 (CCT + WBC) in comparison to CG for general cognitive functioning (MoCA: EG1 $p = 0.002$, $t = 3.137$, EG2 $p = 0.000$, $t = 4.023$). However, no significant difference between EG1 and EG2 was observed ($p = 0.373$, $t = -0.895$). Moreover, taking into account the clinical interpretation of the scores obtained by subsequent participants, it is observed that over time, in both experimental groups, some patients (EG1 = 4 people, EG2 = 12 people) changed the category from MCI (MoCA: 20–26) to cognitive norm (MoCA > 26), wherein there was no such change in categorical adherence in CG. The results of selective cognitive function subtests were more ambiguous.

Attention and Working Memory

Primarily, in the time by group attention and working memory assessment, the participants in EG1 improved their performance in the Digit Span subtest from MoCA ($p = 0.041$, OR = 8.041), but the participants in EG2 did not ($p = 0.232$, OR = 3.227). However, the overtime comparison between the experimental groups in Digit Span was insignificant ($p = 0.350$, OR = 0.401). In the latter subtest—Serial Sevens from MoCA—the time by group difference was insignificant in both EGs (EG1 $p = 0.773$, OR = 1.253, EG2 $p = 0.993$, OR = 0.994).

Psychomotor Speed

In the assessment of psychomotor speed conducted with the use of the Trail Making Test: part A only the difference between EG2 and CG measured over time was statistically significant (EG2 $p = 0.035$, $t = -2.148$), while in EG1 the difference was close to significance (EG1 $p = 0.083$, $t = -1.753$). The difference between EGs was insignificant ($p = 0.778$, $t = -0.270$).

TABLE 1 | Baseline characteristics of the participants.

Characteristics	EG1 (CCT) (n = 29)	EG2 (CCT + WBC) (n = 30)	CG (n = 25)	p-value (p < 0.05)
Age (mean, SD)	71.7 (5.7)	71.1 (6.9)	69.4 (6.3)	0.27
Women (%)	26 (89.7%)	23 (76.6%)	18 (72%)	0.25
University education (%)	16 (55.1%)	17 (56.7%)	16 (64%)	0.29
Married (%)	18 (60%)	15 (51.72%)	10 (40%)	0.35
Town dweller (%)	29 (100%)	28 (93.3%)	24 (96%)	0.16
Retirement (%)	28 (96.5%)	30 (100%)	25 (100%)	0.64
GDS (mean, SD)	8.8 (5.5)	7.7 (5.1)	8.4 (5.7)	0.83
MoCA (mean, SD)	25 (2.3)	25.1 (2.7)	25.4 (2.7)	0.89

Values are given as means (SD) or n (%). EG1 (CCT), experimental group with Computerized Cognitive Training; EG2 (CCT + WBC), experimental group with Computerized Cognitive Training and Whole Body Cryotherapy; CG, control group; MoCA, Montreal Assessment Cognitive Scale; GDS, Geriatric Depression Scale.

Executive Functions

With regard to executive functions, the improvement in the group by time assessment was statistically significant (EG1 $p = 0.000$, $t = 3.640$, $p = 0.003$, $t = 3.042$) only in Phonemic Fluency from MoCA. Nevertheless, the group by time over time comparison between EGs was insignificant ($p = 0.517$, $t = 0.651$).

Language Skills

Similarly, only in one of the tools used for the language skills group by time assessment the difference was statistically significant (Semantic Fluency from RBANS EG1 $p = 0.010$, $t = 3.640$, EG2 $p = 0.010$, $t = 2.619$). However, the same effect did not persist in the EGs over time comparison ($p = 0.953$, $t = 0.059$).

Verbal Memory

In the case of verbal memory, two out of four subtests supported the hypothesized group-time interaction in at least one EG: Logical Memory I from RBANS (EG1 $p = 0.007$, $t = 2.770$, EG2 $p = 0.004$, $t = 2.992$) and List Recall from RBANS (EG1 $p = 0.751$, $p = 0.319$, EG2 $p = 0.025$, $t = 2.280$). In the List Recall subtest the over time difference between EG1 and EG2 was statistically significant in favor of EG2 ($p = 0.008$, $t = 2.705$), in Logical Memory I—insignificant ($p = 0.836$, $t = 0.208$).

Visual Memory

In the visual memory domain, measured with Figure Recall from RBANS, the hypothesized group-time interaction was not observed (EG1 $p = 0.619$, $t = 0.499$, EG2 $p = 0.643$, $t = 0.466$).

Visuospatial/Constructional Function

In the last cognitive domain: visuospatial/constructional function, assessed with Line Orientation and Figure Copy from RBANS, the expected over-time improvement was observed only in one subtest in EG2: Figure Copy (EG1 $p = 0.147$, $t = 1.466$, EG2 $p = 0.000$, $t = 3.639$).

Secondary Outcome

Depressive Symptoms

The results show evidence of a decrease in depressive symptoms in the time-group comparison; however, the difference was statistically significant only in EG2 (EG1 $p = 0.387$, $t = 0.871$,

EG2 $p = 0.033$, $t = 2.165$). Furthermore, taking into account the clinical interpretation of the scores obtained by subsequent participants, some participants in EGs changed their category from depression to norm (EG1 = 2 people, EG2 = 4 people), while one opposite case was observed in CG. However, the obtained results did not show a significant difference between EG1 and EG2 measured over time ($p = 0.184$, $t = 1.339$). Change in depression symptoms assessed with the use of the GDS scale was not associated with an improvement in cognitive performance in any of the cognitive domains enhanced after the intervention (MoCA $p = 0.395$, TMT A $p = 0.954$, Digit Span $p = 0.952$, $p = 0.667$, Phonemic Fluency $p = 0.333$, List Recall $p = 0.437$, Logic Memory I $p = 0.205$). Detailed scores are described in Tables 2, 3.

DISCUSSION

In the past decade, we have been observing increasing interest in developing non-pharmacological procognitive interventions aimed at maintaining cognitive performance and delaying the onset of dementia. In the present study, we evaluated a combination of two different stimulating interventions: CCT and WBC administered to individuals with MCI and cognitive norm. The results indicated that CCT, especially combined with WBC, may lead to the improvement of already deteriorated cognitive functions. Moreover, combining CCT with WBC seems to result in a reduction of depressive symptoms.

In the case of global cognitive functioning measured by MoCA, we observed significantly higher scores in T2 in both EGs in relation to CG. In the assessment of specific cognitive domains, we also observed some positive changes. In EG1, the group in which only CCT was conducted, the improvement was particularly visible with regard to: attentional control (the ability to concentrate), sustained attention (the ability to maintain concentration) (Digit Span from MoCA), psychomotor speed (TMT: part A), verbal productivity (Semantic Fluency from RBANS and Phonemic Fluency from MoCA) and immediate memory (Logical Memory I from RBANS). The present findings are thus compliant with the nature of the Mind Academy® CCT, which focuses on such cognitive functions as attention (selective,

TABLE 2 | Primary and secondary outcome measures obtained in baseline and follow-up.

Tool	Group	T1			T2		
		Mean (SD)	Median	p	Mean (SD)	Median	p
MoCA	CG	25.40 (2.71)	25.0	0.8856	25.08 (2.84)	25.0	0.0676
	EG1	25.03 (2.29)	25.0		26.28 (2.07)	26.0	
	EG2	25.10 (2.66)	25.0		26.77 (2.60)	27.0	
Phonemic fluency MoCA	CG	15.44 (5.401)	15.0	0.6533	25.08 (2.84)	25.0	0.0138*
	EG1	15.90 (4.693)	16.0		26.28 (2.07)	26.0	
	EG2	14.83 (4.691)	14.5		26.77 (2.60)	27.0	
SCWT	CG	2.643 (0.58)	2.622	0.5194	2.576 (0.45)	2.50	0.5835
	EG1	2.904 (1.095)	2.731		2.637 (0.79)	2.43	
	EG2	2.914 (0.996)	2.774		2.857 (1.01)	2.75	
Figure copy RBANS	CG	19.80 (0.707)	20.0	0.0006*	19.72 (0.678)	20.0	0.4255
	EG1	19.17 (1.071)	20.0		19.52 (0.785)	20.0	
	EG2	18.67 (1.322)	19.0		19.63 (0.928)	20.0	
Line orientation RBANS	CG	16.72 (2.092)	17.0	0.6011	16.44 (1.583)	16.0	0.4711
	EG1	15.97 (2.946)	16.0		16.34 (2.742)	16.0	
	EG2	15.87 (4.041)	17.0		16.37 (3.908)	17.0	
Semantic fluency RBANS	CG	18.96 (4.809)	19.0	0.374	24.14 (6.010)	24.0	0.0031*
	EG1	21.17 (5.372)	20.0		18.84 (4.888)	19.0	
	EG2	20.63 (5.898)	21.5		23.53 (6.279)	24.5	
Picture naming RBANS	CG	9.640 (0.810)	10	0.7093	9.800 (0.645)	10	0.7838
	EG1	9.552 (8.783)	10		10.069 (1.791)	10	
	EG2	9.533 (0.900)	10		9.767 (0.504)	10	
List learning RBANS	CG	23.16 (7.587)	4.0	0.6535	24.80 (5.339)	5.0	0.0323*
	EG1	25.24 (5.813)	6.0		26.24 (5.276)	7.0	
	EG2	25.27 (6.175)	5.5		28.83 (5.954)	7.0	
List recall RBANS	CG	3.720 (2.807)	4.0	0.0499*	4.360 (2.612)	5.0	0.0065*
	EG1	5.586 (2.653)	6.0		6.034 (2.692)	7.0	
	EG2	4.733 (3.051)	5.5		6.733 (2.982)	7.0	
Logical memory I RBANS	CG	17.28 (3.553)	18.0	0.6852	16.32 (2.577)	18.00	0.0006*
	EG1	18.21 (3.266)	18.0		19.14 (2.560)	21.00	
	EG2	17.83 (3.940)	18.05		18.90 (3.252)	21.00	
Logical memory II RBANS	CG	14.83 (3.671)	15.0	0.9603	15.58 (2.755)	15.0	0.0006*
	EG1	13.07 (5.529)	14.0		16.10 (5.101)	18.0	
	EG2	13.37 (6.563)	15.0		15.20 (5.780)	17.5	
Figure recall RBANS	CG	14.48 (3.671)	15.0	0.6032	15.56 (2.755)	18.0	0.2642
	EG1	13.07 (5.529)	14.0		16.10 (5.101)	20.0	
	EG2	13.37 (6.563)	15.0		15.20 (5.780)	20.0	
TMT part A	CG	62.48 (21.71)	59.0	0.1146	60.48 (19.93)	59	0.0042*
	EG1	56.07 (28.34)	43.0		47.90 (22.12)	43	
	EG2	53.43 (20.14)	44.0		46.43 (14.80)	44	
GDS	CG	8.40 (5.737)	12.0	0.8297	9.480 (6.063)	12.0	0.0374*
	EG1	8.759 (5.520)	12.0		8.793 (5.809)	12.0	
	EG2	7.733 (5.112)	11.5		6.233 (4.352)	9.0	
		Score	Percent	p	Score	Percent	p
Digit span MoCA	CG	0	0%	1	0	8.00%	0.3927
		1	40.00%		1	36.00%	
		2	60.00%		2	56.00%	
	EG1	0	0%		0	3.45%	
		1	39.29%		1	24.14%	
		2	60.71%		2	72.41%	

(Continued)

TABLE 2 | Continued

		Score	Percent	p	Score	Percent	p
Serial sevens MoCA	EG2	0	3.33%	0.794	0	3.33%	0.3084
		1	40.00%		1	16.67%	
		2	56.67%		2	80.00%	
	CG	0	4.00%		0	0%	
		1	20.00%		1	24.00%	
		2	76.00%		2	76.00%	
	EG1	0	6.90%		0	0%	
		1	24.14%		1	10.35%	
		2	68.97%		2	89.65%	
	EG2	0	3.33%		0	0%	
		1	33.33%		1	10%	
		2	63.33%		2	90%	

Values are given as means (SD) or n (%). EG1, experimental group with Computerized Cognitive Training; EG2, experimental group with Computerized Cognitive Training and Whole Body Cryotherapy; CG, control group; MoCA, Montreal Assessment Cognitive Scale; GDS, Geriatric Depression Scale; SCWT, The Stroop Color and Word Test; RBANS, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; TMT A, Trail Making Test part A. *Asterisk indicates statistically significant score ($p \leq 0.05$).

sustained, divided, and executive), various memory and planning tasks and psychomotor speed. What is more, the group format of the training and the fact that the participants were given home tasks, which were presented publicly afterwards, resulted in increased social interaction, which might have led to the observed improvement in verbal fluency. The results are also consistent with some other studies on the effectiveness of CCT, which reported improvement in global functioning (40, 41), processing speed (42), immediate memory (41, 43, 44), and phonological fluency (45).

Moreover, the results of our study suggest that combining CCT with WBC leads to a slight enhancement of the procognitive effect of CCT as in two subtests (Figure Copy and List Recall from RBANS) the difference in the performance in T2 was statistically significant, in favor of EG2 (CCT + WBC). What is more, the impact of CCT alone on depressive symptoms was very limited, and the combination of CCT and WBC allowed us to address this issue, since a reduction in depressive symptoms was observed in the combined intervention, but not in CCT alone. This indicates that WBC affects the mood regardless of social interactions. Our results are in line with the results of other studies aimed at addressing alterations of mood after cryotherapy sessions (19, 46, 47). Seeing that the change in depression symptoms assessed by the GDS scale was not associated with an improvement in cognitive performance in any of the cognitive domains enhanced after the intervention, we may conclude that the improvement was probably caused by the intervention itself, not by the reduction of depressive symptoms.

Notably, the results of this study could suggest that WBC may improve cognition in humans. However, the exact mechanisms underlying the impact of cryogenic temperature on cognitive functioning requires further investigation (29). As current research suggests (48, 49), BDNF (brain-derived neurotrophic factor) could be a potential mediator of this effect. BDNF is a

growth factor of the central nervous system, crucial for neuronal development and maintaining proper brain functions, such as cognition (50). By activating the pathways responsible for the regulation of neuron survival, BDNF acts in a neuroprotective way and helps prevent or inhibit the pathophysiological processes leading to cognitive deterioration (48, 49). Therefore, we recommend further research on the effectiveness of WBC, in which BDNF will be measured before and after the WBC/WBC + CCT intervention.

There were several limitations to the current study, apart from the relatively small sample and the lack of randomized allocation to the experimental groups and the control group. Firstly, it was not designed to examine the stability of CCT and WBC benefits over time. Secondly, it was a single-blinded trial; while it seems impossible to blind the trainee and participants, given the nature of the interventions, it nevertheless introduces the risk of expectation bias. Thirdly, it was difficult to distinguish specific contributions of the psychoeducation part and group tasks to cognitive improvement in participants. The Mind Academy® was intentionally designed as a multifaceted, enjoyable cognitive training that acquaints participants with knowledge of health-aging rules, and specific mnemotechnics. Therefore, we cannot conclude whether CCT used individually and without the psychoeducational part is as effective as CCT used in a group setting in combination with psychoeducation. Fourthly, we should note that all participants of the project were seniors purposely seeking stimulating activities. Keeping in mind that volunteers for research projects tend to be highly educated with higher socio-economic status (51), less anxious (52), and even healthier (53, 54) than general population, we should be aware of the risk of volunteer bias in the study sample. Fifthly, we choose 14 different subtest (two for each cognitive domain) for cognitive function assessment and the abundance of them may have increased a risk of making a type

TABLE 3 | Linear mixed model analysis results (T1, T2).

Tool	Interaction description	Linear mixed model analysis—interaction effect				
		Estimate	Std. Error	Df	T Value	Pr(> T)
Moca	(Intercept)	25.400	0.506	104.7	50.204	0.000*
	T2	−0.320	0.365	81.0	−0.877	0.383
	EG1	−0.366	0.690	104.7	−0.529	0.598
	EG2	−0.300	0.685	104.7	−0.438	0.662
	T2 × EG1	1.561	0.498	81.0	3.137	0.002*
	T2 × EG2	1.987	0.494	81.0	4.023	0.000*
Phonemic fluency	(Intercept)	15.440	1.013	108.6	15.242	0.000*
	T2	−0.960	0.783	81.0	−1.225	0.224
	EG1	0.457	1.382	108.6	0.330	0.742
	EG2	−0.607	1.372	108.6	−0.442	0.659
	T2 × EG1	3.891	1.069	81.0	3.640	0.000*
	T2 × EG2	3.227	1.061	81.0	3.042	0.003*
SCWT	(Intercept)	0.664	1.020	81.0	0.651	0.517
	T2	2.676	0.166	87.58	16.082	0.000*
	EG1	−0.133	0.066	83.00	−2.023	0.046*
	EG2	0.161	0.223	81.00	0.725	0.471
	EG2	0.276	0.221	81.00	1.252	0.214
	T2 EG1 × EG2	−0.210	0.157	81.0	−1.340	0.184
Figury copy RBANS	(Intercept)	19.800	0.191	141.3	103.558	0.000*
	T2	−0.080	0.212	81.0	−0.377	0.707
	EG1	−0.628	0.281	141.3	−2.405	0.017*
	EG2	−1.133	0.259	141.3	−4.378	0.000*
	T2 × EG1	0.425	0.290	81.0	1.466	0.147
	T2 × EG2	1.047	0.288	81.0	3.639	0.000*
Line orientation RBANS	(Intercept)	−0.622	0.277	81.0	−2.248	0.027*
	T2	16.720	0.616	99.43	27.157	0.000*
	EG1	−0.280	0.396	81.00	−0.707	0.481
	EG2	−0.754	0.840	99.43	−0.898	0.371
	EG2	−0.853	0.834	99.43	−1.024	0.308
	T2 × EG1	0.659	0.540	81.00	1.220	0.226
Semantic fluency RBANS	(Intercept)	0.780	0.536	81.00	1.455	0.149
	T2 EG1 × EG2	−0.121	0.515	81.00	−0.234	0.815
	T2	18.960	1.122	107.5	16.895	0.000*
	EG1	−0.120	0.852	81.0	−0.141	0.888
	EG2	2.212	1.531	107.5	1.445	0.151
	EG2	1.673	1.519	107.5	1.101	0.273
Picture naming RBANS	T2 × EG1	3.086	1.162	81.0	2.655	0.010*
	T2 × EG2	3.020	1.153	81.0	2.619	0.011*
	T2 EG1 × EG2	0.066	1.109	81.0	0.059	0.953
	(Intercept)	9.640	0.201	149.3	47.960	0.000*
	T2	0.160	0.239	81.0	0.669	0.506
	EG1	−0.088	0.274	149.3	−0.322	0.748
List learning RBANS	(Intercept)	−0.107	0.272	149.3	−0.392	0.696
	T2	0.357	0.327	81.0	1.094	0.277
	T2 × EG1	0.073	0.324	81.0	0.226	0.822
	T2 × EG2	0.284	0.312	81.0	0.911	0.365
	T2 EG1 × EG2	0.284	0.312	81.0	0.911	0.365
	(Intercept)	23.160	1.210	104.8	19.146	0.000*
List learning RBANS	T2	1.640	0.874	81.0	1.876	0.064
	EG1	2.081	1.651	104.8	1.261	0.210
	EG2	2.107	1.638	104.8	1.286	0.201

(Continued)

TABLE 3 | Continued

Tool	Interaction description	Linear mixed model analysis—interaction effect				
		Estimate	Std. Error	Df	T Value	Pr(> T)
List recall RBANS	T2 × EG1	−0.840	1.193	81.0	−0.537	0.593
	T2 × EG2	1.927	1.184	81.0	1.628	0.107
	T2 EG1 × EG2	−2.567	1.138	81.0	−2.255	0.027*
	(Intercept)	3.720	0.562	109.4	6.616	0.000*
	T2	0.640	0.441	81.0	1.453	0.150
	EG1	1.866	0.767	109.4	2.432	0.017*
Logical memory I RBANS	EG2	1.013	0.761	109.4	1.331	0.186
	T2 × EG1	−0.192	0.601	81.0	−0.319	0.751
	T2 × EG2	1.360	0.596	81.0	2.280	0.025*
	T2 EG1 × EG2	−1.562	0.574	81.0	−2.705	0.008*
	(Intercept)	17.280	0.648	108.5	26.659	0.000*
	T2	−0.960	0.500	81.0	−1.919	0.058
Logical memory II RBANS	EG1	0.927	0.884	108.5	1.048	0.297
	EG2	0.553	0.878	108.5	0.630	0.530
	T2 × EG1	1.891	0.683	81.0	2.770	0.007*
	T2 × EG2	2.027	0.677	81.0	2.992	0.004*
	T2 EG1 × EG2	−0.136	0.651	81.0	−0.208	0.836
	(Intercept)	7.577	0.620	87.45	12.223	0.000*
Figure recall RBANS	T2	0.845	0.243	83.00	3.481	0.001*
	EG1	0.414	0.830	81.00	0.499	0.619
	EG2	0.383	0.823	81.00	0.466	0.643
	T2 EG1 × EG2	−0.083	0.575	81	−0.110	0.913
	(Intercept)	14.840	1.031	98.21	14.389	0.000*
	T2	0.720	0.643	81.00	1.120	0.266
TMT part A	EG1	−1.771	1.407	98.21	−1.258	0.211
	EG2	−1.473	1.396	98.21	−1.055	0.294
	T2 × EG1	2.314	0.877	81.00	2.639	0.010*
	T2 × EG2	1.113	0.870	81.00	1.280	0.204
	T2 EG1 × EG2	1.201	0.837	81.00	1.436	0.155
	(Intercept)	64.438	4.073	89.52	15.819	0.000*
	T2	−5.917	1.823	83.00	−3.246	0.002*
	EG1	−9.497	5.417	81.00	−1.753	0.083
	EG2	−11.547	5.376	81.00	−2.148	0.035*
	T2 EG1 × EG2	−1.172	4.350	81.0	−0.270	0.788
		Estimate	Std. Error	z	Odds ratio	Pr(> T)
Digit span from MoCA	Q1	−4.760	1.006	−4.734	0.009	0.000*
	1 2	−0.791	0.630	−1.255	0.453	0.210
	T2	−0.560	0.691	−0.796	0.577	0.426
	EG1	0.027	0.844	0.032	1.027	0.975
	EG2	−0.315	0.826	−0.381	0.730	0.703
	T2 × EG1	1.171	0.979	1.196	3.227	0.232
Serial sevens MoCA	T2 × EG2	2.085	1.018	2.049	8.041	0.041*
	EG1 × EG2	−0.913	0.976	−0.935	0.401	0.350
	1 2	−4.554	1.225	−3.716	0.011	0.000*
	2 3	−1.193	0.718	−1.662	0.303	0.097
	czasT2	1.560	0.579	2.697	4.761	0.007*
	EG1	0.226	0.783	0.288	1.253	0.773
	EG2	−0.006	0.771	−0.008	0.994	0.993
	EG1 × EG2	0.058	1.253	0.046	1.261	0.963

Values are given as means (SD). EG1, experimental group with Computerized Cognitive Training; EG2, experimental group with Computerized Cognitive Training and Whole Body Cryotherapy; CG, control group; MoCA, Montreal Assessment Cognitive Scale; GDS, Geriatric Depression Scale; SCWT, The Stroop Color and Word Test; RBANS, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; TMT A, Trail Making Test part A.

*Asterisk indicates statistically significant score ($p \leq 0.05$).

I error ("false positivity"). On the other hand, given concerns about statistical power (related to relatively low sample size in our study), we opted not to use correction for multiple tests in order to avoid type II error ("false negativity"). At the same time, the most prominent asset of the study was the fact that it assessed the effectiveness of two innovative approaches to cognitive function enhancement. Both approaches possess documented distinct mechanisms of impacting human brain. CCT is believed to induce the formation of new neuronal connections (neuroplasticity) and maintain the already existing pathways, while, WBC targets the neurodegenerative process by means of regulating the production of inflammatory mediators, such as cytokines IL-6 and IL-10 (55), nitric oxide (NO) (22). These mediators are released as a consequence of amyloid-beta deposition and the inflammatory response caused by the deposits. To our knowledge, no intervention study combining these two procognitive approaches and investigating whether WBC may enhance CCT's effectivity has been conducted before.

Moreover, unlike most related studies that focus on people already having major cognitive problems, we included only high-risk individuals. Accordingly, we could evaluate the effectiveness of CCT/CCT + WBC in seniors who experience slight cognitive decline and seek beneficial methods of slowing down the deteriorative process. What is more, the methods proposed by us are safe, widely available and low-cost, enabling their common use and implementation as a non-pharmacological intervention aimed at maintaining good cognitive performance.

In this study, we examined the effectiveness of Computerized Cognitive Training (CCT) combined with Whole Body Cryotherapy (WBC) in improving cognitive functions in older adults. We compared the results of patients from three groups: two experimental groups—EG1, in which CCT was used alone, EG2, in which interventions (CCT + WBC) were combined, and a control group, which included patients receiving usual care. After examining the results, the statistical analysis conducted by us showed that after the intervention the performance in the assessment of general cognitive functioning increased in both EGs. A significant improvement was also visible in several cognitive domains such as: verbal productivity, learning ability, and immediate memory, delayed memory, attentional control and information processing at T2 compared to T1 ($p \leq 0.05$). Nevertheless, only in the group with combined interventions (CCT + WBC) the participants presented significantly less depressive symptoms ($p \leq 0.05$), and we claim that in order to

address cognitive decline and mood decline, CCT, and WBC ought to be combined.

Future studies should shed more light on the sustainability of benefits obtained as a result of procognitive interventions (longitudinal assessment). Additionally, they should investigate whether the transfer of skills acquired during the training occurs e.g., depending on whether the participants who have undergone CCT/CCT + WBC are more cognitively efficient in their everyday life. Further, well-designed randomized clinical trials on WBC and WBC + CCT would help provide more definitive evidence regarding the efficacy of these methods. Additionally, more investigation (e.g., in animal models) is needed in order to determine the mechanisms underlying WBC, namely the pathway linking exposure to extreme cold to the regulation of the inflammatory response.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The original contributions presented in the study are included in the article/supplementary material, further inquiries can be directed to the corresponding author/s.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Bioethical Committee (number KB61/218) at Wrocław Medical University. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

AS and RW conceived and planned the study. AS, DS, and RW carried out the study. AS took the lead in writing the manuscript. All authors contributed to the interpretation of the results, provided critical feedback, and helped to shape the research, analysis, and manuscript.

FUNDING

The study was funded by the statutory funds of the Wrocław Medical University in cooperation with the company Creator Sp. z o.o. in Wrocław. The funding institution had no role in the study design, collection, analysis, or interpretation of the data, writing the manuscript, or the decision to submit the paper for publication.

REFERENCES

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Population Prospects 2019: Highlights*. ST/ESA/SER.A/423 (2019).
2. Mahncke HW, Connor BB, Appelman J, Ahsanuddin ON, Hardy JL, Wood RA, et al. Memory enhancement in healthy older adults using a brain plasticity-based training program: a randomized, controlled study. *Proc Natl Acad Sci*. (2006) 103:12523–8. doi: 10.1073/pnas.0605194103
3. Mrakic-Sposta S, Di Santo SG, Franchini E, Arlati S, Zangiacomi A, Greci L, et al. Effects of combined physical and cognitive virtual reality-based training on cognitive impairment and oxidative stress in MCI patients: a pilot study. *Front Aging Neurosci*. (2018) 10:282. doi: 10.3389/fnagi.2018.00282
4. Rouse HJ, Small BJ, Faust ME. Assessment of cognitive training & social interaction in people with mild to moderate dementia: a pilot study. *Clin Gerontol*. (2019) 42:421–34. doi: 10.1080/07317115.2019.1590489
5. Jing W, Willis R, Feng Z. Factors influencing quality of life of elderly people with dementia and care implications: a systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*. (2016) 66:23–41. doi: 10.1016/j.archger.2016.04.009
6. Urbańska K, Szczesniak D, Rymaszewska J. The stigma of dementia. *Postep Psychiatr i Neurol*. (2015) 24:225–30. doi: 10.1016/j.pin.2015.10.001

7. Tagliafue CE, Guzzetti S, Gualco G, Boccolieri G, Boccolieri A, Smith S, et al. A group study on the effects of a short multi-domain cognitive training in healthy elderly Italian people. *BMC Geriatr.* (2018) 18:321. doi: 10.1186/s12877-018-1014-x
8. Schultheisz TSDV, Aquino RR de, Alves ABF, Radl ALM, Serafim A de P. Effect of cognitive stimulation workshops on the self-esteem and cognition of the elderly: a pilot project. *Dement e Neuropsychol.* (2018) 12:421–6. doi: 10.1590/1980-57642018dn12-040013
9. Shao Y, Mang J, Li P, Wang J, Deng T, Xu Z. Computer-based cognitive programs for improvement of memory, processing speed and executive function during age-related cognitive decline: a meta-analysis. *PLoS ONE.* (2015) 10:e0130831. doi: 10.1371/journal.pone.0130831
10. Turunen M, Hokkanen L, Bäckman L, Stigsdotter-Neely A, Hänninen T, Paajanen T, et al. Computer-based cognitive training for older adults: determinants of adherence. *PLoS ONE.* (2019) 14:e0219541. doi: 10.1371/journal.pone.0219541
11. Duda BM, Sweet LH. Functional brain changes associated with cognitive training in healthy older adults: a preliminary ALE meta-analysis. *Brain Imaging Behav.* (2020) 14:1247–62. doi: 10.1016/j.bri.2020.05.033
12. Li BY, He NY, Qiao Y, Xu HM, Lu YZ, Cui PJ, et al. Computerized cognitive training for Chinese mild cognitive impairment patients: a neuropsychological and fMRI study. *NeuroImage Clin.* (2019) 22:101691. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101691
13. Senczyszyn A, Wallner R. Cognitive training and cognitive rehabilitation as non-pharmacological therapeutic strategies in Parkinson's disease: a review of research. *Aktual Neurol.* (2019) 18:85–93. doi: 10.15557/AN.2018.0012
14. Clare L, Woods B, Moniz Cook ED, Orrell M, Spector A. Cognitive rehabilitation training for early-stage Alzheimer's disease vascular dementia. In: Clare L, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd. (2003) p. CD003260.
15. Naismith SL, Mowszowski L, Diamond K, Lewis SJG. Improving memory in Parkinson's disease: a healthy brain ageing cognitive training program. *Mov Disord.* (2013) 28:1097–103. doi: 10.1002/mds.25457
16. Petrelli A, Kaesberg S, Barbe MT, Timmermann L, Fink GR, Kessler J, et al. Effects of cognitive training in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Parkinsonism Relat Disord.* (2014) 20:1196–202. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.08.023
17. Jastrzabek R, Straburzyńska-Lupa A, Rutkowski R, Romanowski W. Effects of different local cryotherapies on systemic levels of TNF- α , IL-6, and clinical parameters in active rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* (2013) 33:2053–60. doi: 10.1007/s00296-013-2692-5
18. Pawik M, Kowalska J, Rymaszewska J. The effectiveness of whole-body cryotherapy and physical exercises on the psychological well-being of patients with multiple sclerosis: a comparative analysis. *Adv Clin Exp Med.* (2019) 28: 1477–83. doi: 10.17219/acem/104529
19. Rymaszewska J, Tulczyński A, Zagrobelny Z, Kiejna A, Hadrys T. Influence of whole body cryotherapy on depressive symptoms—preliminary report. *Acta Neuropsychiatr.* (2003) 15:122–8. doi: 10.1034/j.1601-5215.2003.00023.x
20. Stanek A, Cholewicka A, Wielkoszyński T, Romuk E, Sieron A. Whole-body cryotherapy decreases the levels of inflammatory, oxidative stress, and atherosclerosis plaque markers in male patients with active-phase ankylosing spondylitis in the absence of classical cardiovascular risk factors. *Mediators Inflamm.* (2018) 2018:8592532. doi: 10.1155/2018/8592532
21. Rymaszewska J, Stańczykiewicz B, Lion K, Misiak B. The impact of whole-body cryotherapy on lipid profile: a systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* (2020) 55:102568. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102568
22. Rymaszewska J, Lion KM, Pawlik-Sobecka L, Pawlowski T, Szcześniak D, Trypka E, et al. Efficacy of the whole-body cryotherapy as add-on therapy to pharmacological treatment of depression—a randomized controlled trial. *Front Psychiatry.* (2020) 11:522. doi: 10.3389/fpsy.2020.00522
23. Aliev G, Smith MA, Obrenovich ME, De La Torre JC, Perry G. Role of vascular hypoperfusion-induced oxidative stress and mitochondria failure in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurotox Res.* (2003) 5:491–504. doi: 10.1007/BF03033159
24. Grammas P. Neurovascular dysfunction, inflammation and endothelial activation: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* (2011) 8:1–12. doi: 10.1186/1742-2094-8-26
25. Silva MVE, Loures CDMG, Alves LCV, De Souza LC, Borges KBG, Carvalho MDG. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci.* (2019) 26:1–11. doi: 10.1186/s12929-019-0524-y
26. Fan L, Mao C, Hu X, Zhang S, Yang Z, Hu Z, et al. New insights into the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Front Neurol.* (2020) 10:1–12. doi: 10.3389/fneur.2019.01312
27. Stanek A, Cholewicka A, Gadula J, Drzazga Z, Sieron A, Sieron-Stoltny K. Can whole-body cryotherapy with subsequent kinesiotherapy procedures in closed type cryogenic chamber improve BASDAI, BASFI, and some spine mobility parameters and decrease pain intensity in patients with ankylosing spondylitis? *Biomed Res Int.* (2015) 2015:404259. doi: 10.1155/2015/404259
28. Lombardi G, Ziemann E, Banfi G. Whole-body cryotherapy in athletes: from therapy to stimulation. An Updated Review of the Literature. *Front Physiol.* (2017) 8:258. doi: 10.3389/fphys.2017.00258
29. Misiak B, Kiejna A. Translating whole-body cryotherapy into geriatric psychiatry – a proposed strategy for the prevention of Alzheimer's disease. *Med Hypotheses.* (2012) 79:56–8. doi: 10.1016/j.mehy.2012.03.033
30. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* (2005) 53:695–9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
31. Magierska J, Magierska R, Fendler W, Kłoszewska I, Sobów TM. Zastosowanie polskiej adaptacji montrealkiego testu do oceny funkcji poznawczych (MoCA) w przesiewowej ocenie funkcji poznawczych. *Neurol Neurochir Pol.* (2012) 46:130–9. doi: 10.5114/ninip.2012.28255
32. Yesavage JA, Brink TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* (1982) 17:37–49. doi: 10.1016/0022-3956(82)90033-4
33. Albiński R, Kleszczewska-Albińska A, Bedyńska S. [Geriatric Depression Scale (GDS). Validity and reliability of different versions of the scale—review]. *Psychiatr Pol.* (2011) 45:555–62.
34. Kim K, Han JW, So Y, Seo J, Kim YJ, Park JH, et al. Cognitive stimulation as a therapeutic modality for dementia: a meta-analysis. *Psychiatry Investig.* (2017) 14:626–39. doi: 10.4306/pi.2017.14.5.626
35. Rymaszewska J, Skrzek A, Gienza Cz, Piotrowska A, Kikowski L, Kabala T, et al. *The Code of Good Practice in Systemic Cryotherapy*. Available online at: <https://kriokomory.pl/kodeks/> (accessed May 31, 2021).
36. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol.* (2004) 19:203–14. doi: 10.1016/S0887-6177(03)00039-8
37. Rajtar-Zembaty A, Przewoznik D, Bober-Plonka B, Starowicz-Filip A, Rajtar-Zembaty J, Nowak R, et al. Zastosowanie Testu Łaczenia Punktów do oceny elastyczności poznawczej u chorych z zaburzeniami mowy po udarze mózgu. *Aktual Neurol.* (2015) 15:11–7. doi: 10.15557/AN.2015.0002
38. Morrow SA. Normative data for the stroop color word test for a North American population. *Can J Neurol Sci.* (2013) 40:842–7. doi: 10.1017/S0317167100015997
39. Silverberg ND, Wertheimer JC, Fichtenberg NL. An effort index for the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS). *Clin Neuropsychol.* (2007) 21:841–54. doi: 10.1080/13854040600850958
40. González-Palau F, Franco M, Bamidis P, Losada R, Parra E, Papageorgiou SG, et al. The effects of a computer-based cognitive and physical training program in a healthy and mildly cognitively impaired aging sample. *Aging Ment Heal.* (2014) 18:838–46. doi: 10.1080/13607863.2014.899972
41. Bahar-Fuchs A, Webb S, Bartsch L, Clare L, Rebok G, Cherbuin N, et al. Tailored and adaptive computerized cognitive training in older adults at risk for dementia: a randomized controlled trial. *J Alzheimers Dis.* (2017) 60:889–911. doi: 10.3233/JAD-170404
42. Lin F, Heffner KL, Ren P, Tivarus ME, Brasch J, Chen DG, et al. Cognitive and neural effects of vision-based speed-of-processing training in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a pilot study. *J Am Geriatr Soc.* (2016) 64:1293–8. doi: 10.1111/jgs.14132
43. Basak C, Boot WR, Voss MW, Kramer AF. Can training in a real-time strategy video game attenuate cognitive decline in older adults? *Psychol Aging.* (2008) 23:765–77. doi: 10.1037/a0013494

44. Rosen AC, Sugiura I, Kramer JH, Whitfield-Gabrieli S, Gabrieli JD. Cognitive training changes hippocampal function in mild cognitive impairment: a pilot study. *J Alzheimers Dis.* (2011) 26:349–57. doi: 10.3233/JAD-2011-0009
45. Barban F, Annicchiarico R, Pantelopoulou S, Federici A, Perri R, Fadda L, et al. Protecting cognition from aging and Alzheimer's disease: a computerized cognitive training combined with reminiscence therapy. *Int J Geriatr Psychiatry.* (2016) 31:340–8. doi: 10.1002/gps.4328
46. Rymaszewska J, Ramsey D. Whole body cryotherapy as a novel adjuvant therapy for depression and anxiety. *Arch Psychiatry Psychother.* (2008) 56:63–8. doi: 10.1007/s00005-008-0006-5
47. Rymaszewska J, Urbanska K, Szczesniak D, Pawlowski T, Pienawska-Smiech K, Kokot I, et al. Whole-body cryotherapy - promising add-on treatment of depressive disorder. *Psychiatr Pol.* (2018) 53: 1053–67. doi: 10.12740/PP/OnlineFirst/91298
48. Giuffrida ML, Copani A, Rizzarelli E. A promising connection between BDNF and Alzheimer's disease. *Aging.* (2018) 10:1791–2. doi: 10.18632/aging.101518
49. Ng TKS, Ho CSH, Tam WWS, Kua EH, Ho RCM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with Alzheimer's disease (AD): a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci.* (2019) 20:1–26. doi: 10.3390/ijms20020257
50. Hayashi H, Takagi N. Endogenous neuroprotective molecules and their mechanisms in the central nervous system. *Biol Pharm Bull.* (2015) 38:1104–8. doi: 10.1248/bpb.15-00361
51. Peters-Davis ND, Burant CJ, Braunschweig HM. Factors associated with volunteer behavior among community dwelling older persons. *Act Adapt Aging.* (2001) 26:29–44. doi: 10.1300/J016v26n02_03
52. Almeida L, Kashdan TB, Nunes T, Coelho R, Albino-Teixeira A, Soares-Da-Silva P. Who volunteers for phase I clinical trials? Influences of anxiety, social anxiety and depressive symptoms on self-selection and the reporting of adverse events. *Eur J Clin Pharmacol.* (2008) 64:575–82. doi: 10.1007/s00228-008-0468-8
53. Jordan S, Watkins A, Storey M, Allen SJ, Brooks CJ, Garaiova I, et al. Volunteer bias in recruitment, retention, and blood sample donation in a randomised controlled trial involving mothers and their children at six months and two years: a longitudinal analysis. *PLoS ONE.* (2013) 8:e67912. doi: 10.1371/journal.pone.0067912
54. De Barreto PS, Ferrandez AM, Saliba-Serre B. Are older adults who volunteer to participate in an exercise study fitter and healthier than non-volunteers? The participation bias of the study population. *J Phys Act Heal.* (2013) 10:359–67. doi: 10.1123/jpah.10.3.359
55. Lubkowska A, Szygula Z, Chlubek D, Banfi G. The effect of prolonged whole-body cryostimulation treatment with different amounts of sessions on chosen pro- and anti-inflammatory cytokines levels in healthy men. *Scand J Clin Lab Invest.* (2011) 71:419–25. doi: 10.3109/00365513.2011.580859

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2021 Senczyszyn, Wallner, Szczesniak, Luc and Rymaszewska. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

6.3 Improvement of working memory in older adults with mild cognitive impairment after repetitive transcranial magnetic stimulation – a randomized controlled pilot study



OPEN ACCESS

EDITED BY
Sujita Kumar Kar,
King George's Medical University, India

REVIEWED BY
Chi-Hung Juan,
National Central University, Taiwan
Vidya K. L.,
King George's Medical University, India
Ying Shen,
The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical
University, China

*CORRESPONDENCE
Adrianna Senczyszyn
✉ adrianna.senczyszyn@student.umw.edu.pl

RECEIVED 20 April 2023
ACCEPTED 06 October 2023
PUBLISHED 30 November 2023

CITATION
Senczyszyn A, Szcześniak D, Wiecezorek T,
Maciaszek J, Matecka M, Bogudzińska B,
Zimny A, Fila-Pawłowska K and
Rymaszewska J (2023) Improvement of
working memory in older adults with mild
cognitive impairment after repetitive
transcranial magnetic stimulation – a
randomized controlled pilot study.
Front. Psychiatry 14:1196478.
doi: 10.3389/fpsy.2023.1196478

COPYRIGHT
© 2023 Senczyszyn, Szcześniak, Wiecezorek,
Maciaszek, Matecka, Bogudzińska, Zimny,
Fila-Pawłowska and Rymaszewska. This is an
open-access article distributed under the terms
of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or reproduction
in other forums is permitted, provided the
original author(s) and the copyright owner(s)
are credited and that the original publication in
this journal is cited, in accordance with
accepted academic practice. No use,
distribution or reproduction is permitted which
does not comply with these terms.

Improvement of working memory in older adults with mild cognitive impairment after repetitive transcranial magnetic stimulation – a randomized controlled pilot study

Adrianna Senczyszyn^{1*}, Dorota Szcześniak¹, Tomasz Wiecezorek¹,
Julian Maciaszek¹, Monika Matecka¹, Bogna Bogudzińska¹,
Anna Zimny², Karolina Fila-Pawłowska¹ and
Joanna Rymaszewska³

¹Department of Psychiatry, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland, ²Department of Neurology, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland, ³Department of Clinical Neuroscience, Wrocław University of Science and Technology, Wrocław, Poland

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a noninvasive technique that could improve cognitive function. It is being developed as a non-pharmacological intervention to alleviate symptoms of cognitive deterioration. We assessed the efficacy of rTMS in improving cognitive functioning among people with Mild Cognitive Impairment (MCI) in a partially-blinded, sham-controlled randomized trial. Out of 91 subjects screened, 31 participants with MCI (mean age 70.73; SD = 4.47), were randomly assigned to one of three groups: (A) Active rTMS; (B) Active rTMS with Computerized Cognitive Training RehaCom; and (C) Sham control. The study evaluated cognitive function using the DemTect, FAS, and CANTAB tests before and after the stimulation. The following treatment protocol was applied: 2000 pulses at 10 Hz, 5-s train duration, and 25-s intervals at 110% of resting MT delivered over the left Dorsolateral Prefrontal Cortex (DLPFC) five times a week for 2 weeks. After 10 sessions of high-frequency rTMS, there was an improvement in overall cognitive function and memory, assessed by the DemTect evaluation, with no serious adverse effects. Analysis of differences in time (after 10 sessions) between studied groups showed statistically significant improvement in DemTect total score (time by group interaction $p = 0.026$) in favor of rTMS+RehaCom. The linear regression of CANTAB Paired Associates Learning revealed significant differences in favor of rTMS+RehaCom in three subtests. Our study shows that 10 sessions of rTMS over the left DLPFC (alone as well as combined with Computerized Cognitive Training) can have a positive impact on cognitive function in people with MCI. Further research should investigate the underlying mechanism and determine the optimal parameters for rTMS, which will be important for its efficacy in clinical settings.

KEYWORDS

mild cognitive impairment, transcranial magnetic stimulation, resting-state functional MRI, computerized cognitive training, cognitive function, dorsolateral prefrontal cortex

1 Introduction

Mild cognitive impairment (MCI) is a term used to describe an early stage of memory loss or other cognitive ability loss in individuals who otherwise maintain independent performance in most activities of daily living. It is perceived as a transitional state between normal aging and dementia. According to Petersen's MCI classification, it comprises four clinical subtypes: (i) single-domain amnesic MCI; (ii) multiple-domain MCI; (iii) single-domain non-amnesic MCI; and (iv) multiple-domain non-amnesic MCI (1). These subtypes indicate differences in clinical outcomes. Both amnesic MCI (i, ii) are more likely to convert into Alzheimer's disease (AD), while non-amnesic MCI conditions (iii, iv) are instead more likely to convert into other types of dementia, such as vascular dementia or Lewy body dementia (2, 3).

Most often, patients initially notice a decline in the memory regarding daily activities, recent personal experiences, new information, etc., called everyday memory. Their observations are confirmed by neuropsychological assessment since individuals with MCI typically show impairment in delayed recall tasks, involving encoding and retrieval of information (3). Such cognitive deficits are responsible for a decrease in quality of life (QOL) (4, 5) and make them more susceptible to the occurrence of psychiatric conditions such as depression, irritability, and apathy when compared to older adults without cognitive impairment (6). The relationship between cognitive and neuropsychiatric disorders is a complex phenomenon, as cognitive disorders can be a consequence of confrontation with declining cognitive performance, but they can also precede cognitive disorders as in the case of Parkinson's disease (7) or result from fear of potential impairment (not necessarily already present). In addition, cognitive impairments can mask other disorders, e.g., a depressive disorder and disappear after appropriate pharmacotherapy (8). Since pharmacological treatment for MCI has exhibited no significant effect on cognitive deterioration symptoms (9) establishing the efficacy of nonpharmacological interventions (e.g., cognitive, physiological, dietary, psychosocial, and noninvasive brain stimulation methods) in slowing the transition from MCI to dementia is playing a leading role in aging research (10).

Transcranial magnetic stimulation (TMS) emerges as a noninvasive electrophysiological method of central nervous system stimulation with the potential to enhance cognitive functioning. During TMS electric current is generated in the therapeutic coil, which subsequently generates a magnetic field responsible for a change of electrical field in the brain cortex. A magnetic pulse delivered by the coil penetrates the skin and skull bone in a non-invasive and generally well-tolerated and safe way. Subsequently, due to numerous connections with many other structures, the stimulus spreads into further regions and functional brain networks (11). Single and paired-pulse protocols are most frequently used for research purposes, i.e., to investigate cortical excitability and reactivity, while repetitive TMS (rTMS) is usually employed in treatment protocols (12). Low-frequency rTMS (≤ 1 Hz) causes inhibition of cortical excitability, whereas high-frequency rTMS (5–20 Hz) leads to increased excitability (13).

So far, the most commonly used cortical target for the therapeutic application of rTMS in MCI or AD-type dementia was the Dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) (3). The DLPFC is involved in such cognitive functions as everyday memory, working memory (14), and

executive function (15). Studies involving functional magnetic resonance imaging (fMRI) have shown that high-frequency rTMS increases cortical excitability of the left and right DLPFC before memory tasks, and these changes are associated with the increased metabolic activity of the right DLPFC (16). Even though rTMS studies on cognitive functions have been conducted for more than 10 years, there are still some controversies regarding its efficacy in improving general cognitive functioning (3), the potential mechanism of the improvement of cognitive performance (17), the level of cognitive deterioration for which rTMS is effective (MCI/AD) (9), and the possibility of enhancing its potential via cognitive training pre/post/ during the intervention (18).

A 2022 study by Esposito et al. (10) showed significantly increased semantic fluency ($p=0.026$) and visuospatial ($p=0.014$) performances after rTMS in the treated group but not in the sham group. These results are in line with a 2023 literature review on noninvasive brain stimulation in Primary Progressive Aphasia by Papanikolaou (19), which points toward the application of rTMS having a positive effect in improving symptoms, such as verb production, action naming, phonemic-verbal fluency, grammatical comprehension, written spelling, and semantic features. On the contrary, the results from a 2023 random-effects meta-analysis by A. Miller et al. (20) demonstrated that rTMS significantly improved global cognitive function relative to control groups ($p=0.017$), however no significant effects were found for individual cognitive domains. Discrepancies regarding cognitive training are also evident, as some studies report its reinforcing effect on stimulation efficacy (21), while others show that an enhanced synergistic effect does not occur when both interventions are used simultaneously (22).

The purpose of the study was to answer the aforementioned concerns emerging in the evaluation of the effects of rTMS. Firstly, it aims to assess the efficacy of rTMS over the left DLPFC in enhancing general functioning as well as selected cognitive domains of elderly patients. General cognitive functioning, which is a primary outcome of the study, is measured by the DemTect total score. Selected cognitive domains (secondary outcome measures) were assessed by the FAS verbal fluency test and a very sensitive computerized measurement of cognitive function, the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB). Secondly, the study is meant to determine whether the incorporation of Computerized Cognitive Training directly after the rTMS sessions may enhance its efficacy in improving cognitive performance. Based on previous research we can suspect that rTMS can lead to long-lasting after-effects in the brain, and therefore it is thought to be able to induce adaptive structural and functional changes to the brain, called neuroplasticity (23). Because both rTMS and cognitive pieces of training can enhance adaptive plastic mechanisms (24), our focus was to determine if a synergistic positive effect could result from the combination of both approaches, as it was suggested by Birba et al. (21). Results of the study are reported in accordance with "Consolidated Standards for Reporting Trials (CONSORT)" guidelines and recommendations.

2 Materials and methods

The study was designed as a partially-blinded sham-controlled randomized trial. Patients as well as raters were blinded regarding the type of treatment (active or sham coil). The participants who

performed computerized cognitive training are considered partially-blinded, since they were aware that they were training cognitive functions via RehaCom software. Unblinding was permissible only in case of adverse symptoms that threaten the health of the participant. The person applying the stimulation was unblinded due to technical considerations and was not involved in any rating activities. Two independent data entry personnel entered data separately. Any discrepancies between their entries were resolved by referring back to the source data. This double data entry process allowed to identify and rectify data entry errors effectively. To maintain consistency and facilitate data analysis, we employed a standardized coding system for variables and data categories. Access to the research data was restricted to authorized personnel only. The research protocol was reviewed and approved by the Bioethical Committee at Wrocław Medical University (KB-400/2018/2506). The trial was registered at [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05730296) (NCT05730296).

2.1 Participants

The recruitment process was carried out through media advertisements and community settings, between January 2020 and December 2022. Interested patients were scheduled for an appointment with a psychologist who provided them with all the information about the study design and rTMS itself. During the appointment, the psychologist carried out a cognitive examination at T1 (before stimulation) and helped those participants who needed some assistance to fill out a paper form application for the clinical trial, providing their contact details and socio-demographic information. Finally, the patients who completed the application form were contacted and examined by a psychiatrist who assessed their mood and anxiety symptoms and verified the inclusion and exclusion criteria.

The inclusion criteria for the study were: (i) absence of other psychiatric disorders (i.e., depression, anxiety disorders), which may affect cognitive performance (GDS-15, 15-item Geriatric Depression Scale; HAM-A 14, 14-item Hamilton Anxiety Scale); (ii) MCI diagnosis according to Petersen's criteria such as (a) subjective memory impairment over 1–2 years, (b) objective declined memory performance assessed by Montreal Cognitive Assessment Scale, (MoCA) with score between 19–26, (c) preserved general cognitive function based on the initial interview, (d) minimal impairment in activities of daily living based on the initial interview, (iii) age between 55 and 80 years, (iv) given informed consent to participate in the study and commitment to participate in individual sessions according to the treatment protocol.

The exclusion criteria for the study were divided into two groups: specific TMS contradictions and specific MRI contradictions. The former include (i) a positive history of epileptic seizures or a positive family history of epilepsy, (ii) magnetic or ferromagnetic implants, both electronic (e.g., heart/brain stimulators) as well as mechanical (e.g., bone anastomoses) within the head and neck, (iii) previous stroke or head injury with identified neurological deficits, (iv) increased intracranial pressure or a positive history of increased intracranial pressure, (v) occurrence of significant pathologies in the cerebrum area (tumors, hydrocephalus, strokes). The latter include (i) claustrophobia, and (ii) magnetic or ferromagnetic implants, both

electronic (e.g., cardiac/brain stimulators) as well as mechanical (e.g., bone anastomoses) within the head and neck.

The patients who completed the psychological and psychiatric evaluation progressed to receive a structural MRI to exclude contraindications to stimulation. All MR examinations were carried out on a 3 Tesla MR scanner (Ingenia Philips Best Netherlands) equipped with 45 mT/m 200 T/m/s gradients and a 32-channel head coil. All patients underwent brain MRI two times: before TMS (structural imaging followed by resting-state functional MRI) and after TMS sessions (only resting-state functional MRI). Structural imaging was performed to search for brain pathologies that could exclude patients from the study and consisted of standard MR sequences such as axial T2-weighted imaging, 3D FLAIR, DWI, and SWI.

2.2 Intervention

Patients included in the study were randomized and assigned into one of three groups using the Sealed Envelope online software application:

- A. rTMS active group
- B. rTMS+RehaCom active group
- C. sham control group

The randomization was stratified by age at baseline. Single pulse stimulation was used to find the motor hotspot, using an electromyography (EMG) signal recorded from the flexor digitorum superficialis (with an electrode located on the index finger). The resting motor threshold (MT) was determined afterward, similarly based on the EMG signal. After MT determination (defined as % of the device output needed to elicit a motor response in $\geq 50\%$ of the attempts), the stimulation point (target) was set, by moving the coil 6 cm to the front from the determined hotspot. The following treatment protocol was applied (in both active and sham groups): 2000 pulses at 10 Hz, 5-s train duration, and 25-s intervals at 110% of resting MT delivered five times a week for 2 weeks (10 sessions). For the control group, we used a sham coil generating a minimal magnetic field affecting only adjacent tissues (scalp). PowerMag 100 lab device (Mag&More, Munich, Germany) applied in this research, along with active and sham coils of the figure of eight, provided by the same manufacturer. The high frequency (hf) rTMS protocol was ascertained based on previous research (3).

For participants who were allocated to the rTMS+RehaCom group, we employed the software RehaCom (25), which is a modular, interactive program designed to train cognitive abilities. The system includes procedures to train and improve attention, memory, visuospatial processing, and executive functions. The therapist's interface allows for the introduction and retrieval of personal and clinical information of the patients, the design of individual subprograms, including the individualized level of difficulty, and the collection of data. The training plan was standardized, as each participant performed a different set of exercises each day, programmed in advance by the experimenter for 10 days of stimulation. The training was performed under the supervision of specialists for 30 min just after each TMS session.

2.3 Measures

At the stage of the inclusion to the study, symptoms of cognitive decline were diagnosed using the Montreal Cognitive Assessment test and Clinical Dementia Rating Scale. Additionally, symptoms of anxiety and depression, which may negatively affect cognitive functions, were assessed by the 14-item Hamilton Anxiety Scale and the 15-item Geriatric Depression Scale, respectively. Next, the severity of cognitive decline was assessed at two points in time: T1 – before stimulation, and T2 – at the end of stimulation, using the DemTect test for general cognitive functioning (primary outcome) and CANTAB with the Verbal Fluency Test FAS for selected cognitive domains (secondary outcome).

2.3.1 Inclusion measurements

MoCa (Montreal Cognitive Assessment) is a screening tool created to identify cognitive impairment. Ziad Nasreddine created this assessment in 1996 as an alternative to the Mini-Mental State Examination. MoCA is a recommended test for MCI detection (26). The cut-off point for MCI is ≤ 26 . MoCA assesses several cognitive domains: orientation, memory, naming, visuospatial functions, vigilance, language, abstract thinking, and alternating trial-making (27).

CDR (Clinical Dementia Rating Scale) is a clinical tool for dementia assessment, developed at Washington University School of Medicine. It estimates six cognitive domains: Memory, Orientation judgment, Community Affairs, Home and Hobbies, and Personal Care (28). In addition to the rating for each domain, an overall CDR score may be calculated through the use of the algorithm. In this study, the 0.5 over score was used as a cut-off for MCI.

GDS-15 (15-Item Geriatric Depression Scale) is a screening tool used to assess depression symptoms. Of the 15 items, 10 (question numbers 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 12) indicate the presence of depression symptoms when answered positively, while the rest (1, 5, 7, 11, 13) indicate depression when answered negatively. Scores of 0–4 are considered normal; 5–8 indicate mild depression; 9–11 indicate moderate depression; and 12–15 indicate severe depression. The GDS was found to have a 92% sensitivity and an 89% specificity when evaluated against diagnostic criteria (29). To be included in the study patients needed to score < 7 .

HAM-A 14 (14-Item Hamilton Anxiety Scale) is a scale widely used by clinicians for patients' anxiety rates. It was originally published by Max Hamilton in 1959. The scale consists of 14 items, each defined by a series of symptoms, and measures both psychic anxiety (mental agitation and psychological distress) and somatic anxiety (physical ailments related to anxiety) (30). This scale allows us to estimate the extensiveness of anxiety and is still widely used in clinical settings. The cut-off score in the study was < 8 .

2.3.2 Study outcomes measurements

DemTect (Demenz-Test) is a brief (8–10 min), easy-to-administer screening test for dementia comprising five short subtests (10-word list repetition, number transcoding, semantic word fluency task, backward digit span, delayed word list recall) (31). Its transformed total score (maximum 18) is independent of age and education. DemTect allows one to decide whether cognitive performance is age

adequate (13–18 points), suggests MCI (9–12 points), or dementia (8 points or below) (32).

Verbal Fluency FAS Test is a measure of phonemic word fluency, which is a type of verbal fluency. Verbal fluency facilitates information retrieval from memory. Successful retrieval requires executive control over such cognitive processes as selective attention, internal response generation, self-monitoring, and self-control. In FAS, by requesting an individual to orally produce as many words that begin with the letters F, A, and S as possible, phonemic fluency is assessed, within a prescribed time, usually 1 min (33).

CANTAB (the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) was created to assess cognitive deficits in patients with neurodegenerative diseases or brain damage (34). Studies show that this tool is a reliable and valid clinical assessment. What is more, its method of administration is exceptionally standardized, which results in fewer variations due to experimenter change or error (35). The Alzheimer battery used in this study estimates cognitive functions in seven domains: Motor Screening Task (MOT): 2 min, Reaction Time (RTT): 3 min, associate learning (PAL): 8 min, Spatial Working Memory (SWM): 4 min, Pattern Recognition Memory (PRM): 4 min, Delayed Matching to Sample (DMS): 7 min and Rapid Visual Information Processing (RVP): 7 min. It takes 35 min to complete the Alzheimer's battery.

2.4 Statistical analysis

The Shapiro–Wilk test and visual assessment were used to analyze the normality of the data. Demographic characteristics at baseline were compared using the Fisher exact test for independent samples (gender, place of residence, education, work, marital status) and the Kruskal–Wallis tests (age, MoCA, HAM-A, GDS scores). Analysis of changes between T1 T2 in FAS, DemTect, and CANTAB was performed using ng Wilcoxon signed-rank test for paired data. Additionally, multivariate mixed models were used to assess differences over time between groups. The level of statistical significance was set at 0.05. Calculations were made using the R for Windows package (version 4.2.2.).

3 Results

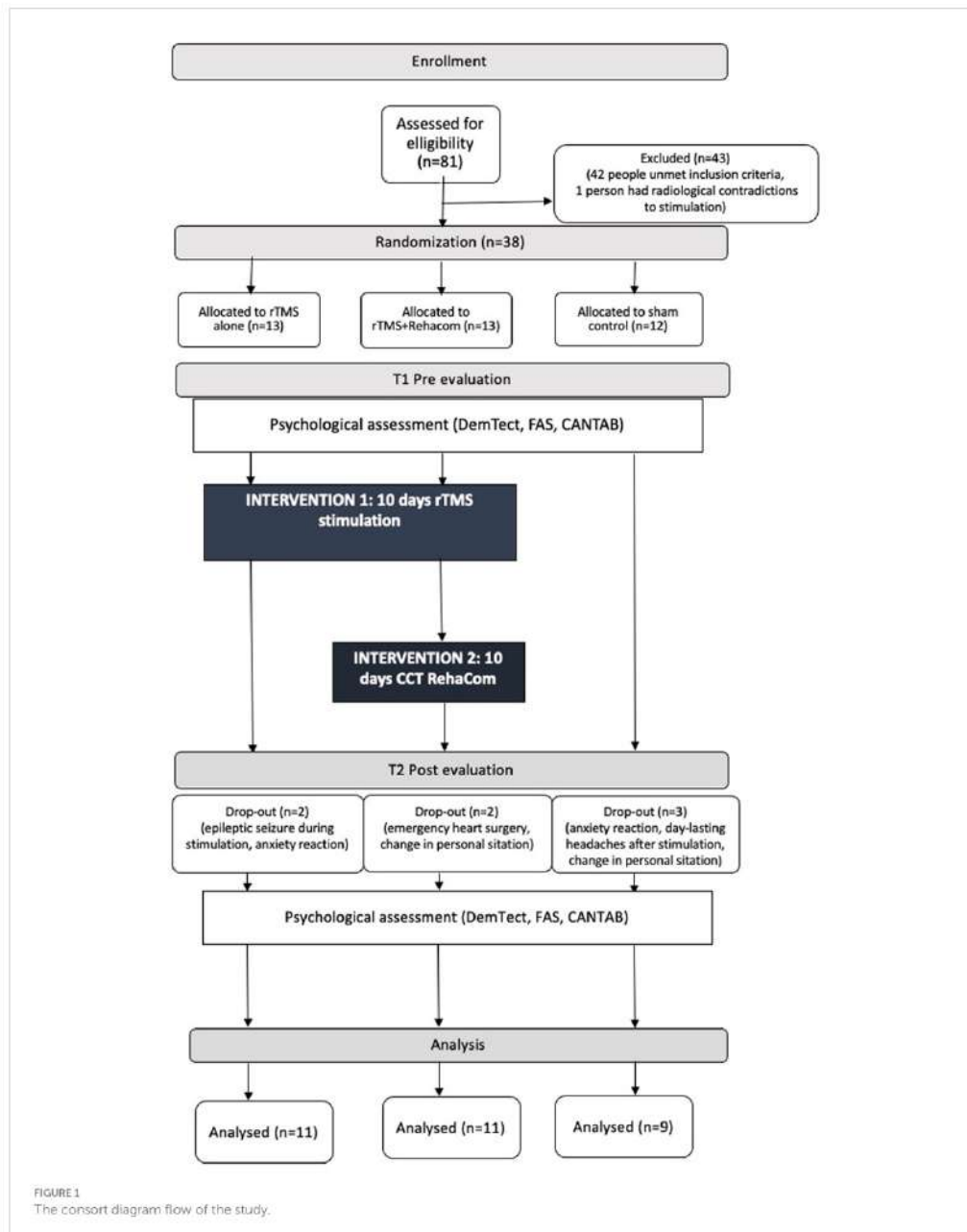
3.1 Consort diagram flow

Out of 81 subjects screened by a psychologist, 42 did not fulfill the enrollment criteria. Among the subjects left, 39 proceeded to get an MRI. One person was excluded from the study at this point due to radiological contradiction, yielding a total number of 43 participants excluded from the study. Next, 38 participants were enrolled in the study and randomly assigned into one of three groups: (A) Active rTMS ($n = 13$); (B) Active rTMS with Computerized Cognitive Training RehaCom ($n = 13$); and (C) Sham control ($n = 12$). Six patients dropped out of the study during the first few sessions and these individuals were excluded due to their inability to follow the procedure protocol. The causes of drop-out were as following: anxiety reaction during stimulation (2 people), Change in personal situation (2 people), 1 day-lasting headache after stimulation (one person). One person resigned before the first rTMS session due to emergency heart

surgery, with a total of 1 people who could not participate in the entire stimulation process. In the end a total number of 31 participants finished the protocol. The CONSORT diagram flow of the study design can be found in Figure 1.

3.2 Characteristics of the studied group

All of the participants lived in a big city. Above 63% of patients in every group were married. The vast majority had middle or higher



education and were retired. More than half of the participants were men. At baseline, groups were homogeneous in terms of global cognitive status and in terms of severity of anxiety and depressive symptoms, failing to meet the criteria for a diagnosis of either disorder. Furthermore, there were no significant differences between the randomized groups regarding the severity of cognitive deterioration at baseline (T1) measured with DemTect, FAS, and CANTAB. Detailed clinical and demographic characteristics as presented in Table 1. Specific data [M (SD)] on CANTAB and, FAS, DemTect scores in T1 and T2 due to their multiplicity are given in Supplementary Table S1.

3.3 Tolerability and safety

rTMS at 10 Hz with 110% of the MT was relatively well tolerated. However, one patient experienced an epileptic seizure during the first session of rTMS, which significantly increased the rate of serious adverse effects in our study to 4.5%. The patient was subsequently counted as drop-outs of the study. 6 patients in the control group and 12 in both experimental groups analyzed together reported some side effects after the intervention, which included headache, insomnia, pain in the area of stimulation, and a burning sensation on the scalp. The number of adverse effects in the experimental and control groups was similar. As stimulation progressed, patients reported fewer adverse effects. For the analysis of TMS side effects, the experimental groups were combined, as we did not expect any somatic side effects caused by computerized training (see Table 2). These side effects did not require medical intervention other than the occasional administration of analgesics.

3.4 Linear regression for main outcome variables

A comparison of the efficacy of rTMS alone and rTMS+RehaCom in active and sham stimulation conditions was performed using linear regression with an interaction term. The subtests and total scores of DemTect, FAS, and CANTAB were used as outcome measures.

Analysis of differences in time between studied groups showed evidence for a statistically significant improvement in DemTect total score [time by group interaction $p = 0.026$, T1 mean score (SD) = 11.82 (1.66), T2 mean score (SD) = 13.18 (1.72)] in favor of rTMS+RehaCom (Table 3). Moreover, the detailed analysis of individual subtests of the DemTect scale indicates an upward trend towards the significant difference between groups measured over time (T1 vs. T2) in immediate recall DemTect; the sham group performed almost significantly poorer than experimental groups ($p = 0.068$), losing on average 1.34 points in T2, while experimental groups performed better in T2 (rTMS: 1.38 points, RehaCom 1.36 points) (see Figure 2). This trend is most likely responsible for a statistically significant change in the overall DemTect score. There were no statistically significant differences between T1, T2 in FAS scores in experimental groups in comparison to a control group (see Table 3 with linear regression model).

The linear regression of CANTAB Paired Associates Learning, which assesses visual memory and new learning, revealed significant differences in favor of rTMS+RehaCom in three subtests. In *palta 4*, which measures the total number of attempts made (but not necessarily completed) by the subject during the assessment

TABLE 1 Baseline characteristics of the participants.

Characteristics	rTMS (<i>n</i> = 11)	rTMS+RehaCom (<i>n</i> = 11)	Sham (<i>n</i> = 9)	<i>p</i> -value ($p < 0.05$)
Age (mean, SD)	70.73 (±4.47)	70.64 (±3.14)	71.62 (±5.71)	0.932 ^a
Men (<i>n</i> , %)	6 (54.5)	7 (63.6)	8 (88.9)	0.308 ^b
Education level (<i>n</i> , %)				0.122 ^b
University	4 (36.4)	4 (36.4)	1 (11.1)	
Secondary	6 (54.5)	7 (63.6)	8 (88.9)	
Elementary	1 (9.1)	0 (0.00)	0 (0.00)	
Marital status (<i>n</i> , %)				0.761 ^b
Widowed	2 (18.2)	1 (9.1)	0 (0.0)	
Divorced	2 (18.2)	1 (9.1)	1 (11.1)	
Married	7 (63.6)	9 (81.8)	7 (77.8)	
Single	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	
Town dweller (<i>n</i> , %)	11 (100.0)	11 (100.0)	9 (100.0)	>0.999 ^a
Retirement (<i>n</i> , %)	10 (90.9)	10 (90.9)	8 (88.9)	>0.99 ^a
GDS 15 (mean, SD)	4.00 (1.26)	4.00 (1.55)	4.44 (0.73)	0.440 ^a
MoCA (mean, SD)	24.82 (1.17)	23.82 (2.71)	24.56 (1.74)	0.561 ^a
HAM-A 14 (mean, SD)	5.36 (3.26)	6.00 (2.57)	5.11 (2.98)	0.868 ^a
CDR	0.5	0.5	0.5	

Values are given as means (SD) or *n* (%). rTMS: experimental rTMS alone group; rTMS + RehaCom: experimental group with Computerized Cognitive Training RehaCom; sham, sham control group; MoCA, Montreal Assessment Cognitive Scale; DemTect, Dementia Scale; GDS-15, Geriatric Depression Scale; HAM-A 14, Hamilton Anxiety Rating Scale; CDR, Clinical Dementia Rating Scale. ^aKruskal Wallis test.

^bFisher's test.

TABLE 2 Side-effects after rTMS.

Side-effects	Session number	1	<i>p</i> value	5	<i>p</i> value	10	<i>p</i> value
	Group	<i>n</i> (%)	(<i>p</i> < 0.05)	<i>n</i> (%)	(<i>p</i> < 0.05)	<i>n</i> (%)	(<i>p</i> < 0.05)
Seizure	rTMS	1 (4.5)	1*	0 (0)	1*	0 (0)	1*
	Sham	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
Insomnia	rTMS	0 (0)	0.29*	0 (0)	0.29*	0 (0)	1*
	Sham	1 (11.1)		1 (11.1)		0 (0)	
Burning scalp	rTMS	4 (18.2)	0.61*	2 (9.1)	0.56*	1 (4.5)	0.50*
	Sham	2 (22.2)		2 (22.2)		1 (11.1)	
Headache	rTMS	3 (13.6)	0.61*	0 (0.0)	1*	1 (11.1)	1*
	Sham	2 (22.2)		0 (0)		0 (0)	
Scalp pain	rTMS	4 (18.2)	1*	2 (9.1)	1*	1 (4.5)	1*
	Sham	1 (11.1)		0 (0)		0 (0)	

Values are given as *n* (%). rTMS, experimental groups; sham, sham control group. *Fisher's test.

containing a total of 4 shapes to recall, and in *palte 4* and *paltea 4*, both of which count the total number of attempts made (but not necessarily completed) by the subject during the assessment of a total of 4 shapes to recall [*palta 4* time by group interaction $p=0.030$, T1 mean score (SD)=2.90 (1.20), T2 mean score (SD)=1.89 (0.93), *palte 4* and *paltea 4* time by group interaction $p=0.027$, T1 mean score (SD)=6.10 (4.15), T2 mean score (SD)=2.56 (3.47)]. In each subtest, rTMS+RehaCom group obtained lower scores in T2. Also in Pattern Recognition Memory, which is a test of visual pattern recognition memory in a 2-choice forced discrimination paradigm, statistical analysis showed a significant difference in favor of rTMS+RehaCom *prmpci* subtest, evaluating the number of correct patterns selected by the subject in the immediate forced-choice condition [*prmpci* time by group interaction $p=0.023$, T1 mean score (SD)=78.03 (11.35), T2 mean score (SD)=83.33 (12.91)]. The linear regression on CANTAB Spatial Working Memory, assessing retention and manipulation of visuospatial information, showed a significant difference in favor of the rTMS alone group in the *swms 6* strategic thinking subtest [time by group interaction $p=0.008$, T1 mean score (SD)=3.80 (0.92), T2 mean score (SD)=4.56 (0.73)]. The linear regression performed for other subtests from the CANTAB battery yielded no significant differences in the studied groups between T1 and T2. Due to the amount of data, this information is not included in Table 3.

4 Discussion

This study investigated the effects of rTMS (alone as well as combined with Computerized Cognitive Training) over the left DLPFC on cognitive functions in MCI individuals. Cognitive performance at T1 and T2 was evaluated by paper-based (DemTect, FAS) and computer-based (CANTAB) tools. Our study indicates that the administration of 10 sessions of rTMS along with computer-based cognitive training has the potential for significant cognitive improvement among MCI participants that was observed in DemTect total score and several CANTAB subtests in a partially-blind, randomized sham-controlled study. Results from the CANTAB showed that participants received higher scores in T2 in subtests assessing visual memory, new learning, and visual pattern recognition,

most associated with working memory. For the other examined cognitive functions (verbal fluency, delayed memory, reaction time) no statistically significant improvements after the rTMS sessions were found. Based on these results the conclusion can be drawn, that 10 sessions of 10 Hz rTMS at 110% MT followed by cognitive training improve working memory.

The recent data of ASL perfusion and resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) showed that patients with cognitive impairments including MCI show abnormalities in regional cerebral blood flow, which were mainly located in the left posterior cingulate cortex (PCC), the left and right dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), the left inferior parietal lobule (IPL), the right middle temporal gyrus (MTG), the left middle occipital gyrus (MOG), and the left precuneus (PCu) (36). The fact that in our study patients improved mainly in terms of working memory, while almost no significant changes in long-term memory and other cognitive variables were observed, can be interpreted in the light of the previous studies regarding changes in the activity of neural networks after TMS stimulation within the DLPFC. The DLPFC together with the lateral posterior parietal cortex (IPPC) and the Central Executive Network (CEN), regulates executive functions such as working memory and cognitive flexibility (37). Previous studies have shown that TMS within the DLPFC increases activity within CEN and decreases activity within the oppositely correlated Default Mode Network (DMN). The DMN is primarily composed of the dorsal medial prefrontal cortex (mPFC), PCC/PCu, and angular gyrus and is responsible for slow-flowing thoughts, which may explain the improvement in working memory obtained in our study (38).

Another way of describing executive cognitive functions is the Executive Control Network (ECN) consisting of: the DLPFC related to working memory and attention; the inferior parietal lobule (IPL) related to bottom-up attention and episodic memory; the middle frontal gyrus (MFG) related to executive ability; and the middle temporal gyrus (MTG) related to language function (32). The findings imply the effect of rTMS applied to the left DLPFC may have both direct and indirect effects on brain regions activating the working memory-associated network such as connections to the prefrontal and limbic systems. Research by Xiao et al. showed that iTBS applied over the left DLPFC significantly enhanced the brain function connection

TABLE 3 Linear mixed model analysis results (T1, T2).

Tool	Interaction description	Linear mixed model analysis – interaction effect			Effect size η^2
		Beta	95% CI	p-value	
Swms 6	T1	–	–	–	0.001
	T2	–0.591	–1.261, 0.079	0.083	
	rTMS	–	–	–	6.121e-04
	rTMS+RehaCom	–0.700	–1.386, –0.014	0.046	
	sham	–0.278	–0.982, 0.427	0.432	0.130
	T2 * rTMS +RehaCom	1.346	0.375, 2.318	0.008	
	T2 * sham	0.591	–0.394, 1.576	0.234	
Palta 4	T1	–	–	–	0.008
	T2	0.455	–0.472, 1.383	0.322	
	rTMS	–	–	–	8.756e-04
	rTMS+RehaCom	0.08	–0.210, 1.830	0.117	
	sham	0.132	–0.916, 1.181	0.801	0.019
	T2 * rTMS +RehaCom	–1.505	–2.851, –0.160	0.030	
	T2 * sham	–0.233	–1.596, 1.129	0.727	
Palte 4	T1	–	–	–	0.044
	T2	1.296	–1.689, 4.281	0.380	
	rTMS	–	–	–	0.052
	rTMS+RehaCom	3.032	–0.164, 6.229	0.063	
	sham	–0.401	–3.685, 2.883	0.807	0.045
	T2 * rTMS +RehaCom	–4.933	–9.265, –0.601	0.027	
	T2 * sham	–1.074	–5.463, 3.316	0.619	
Paltea 4	T1	–	–	–	0.025
	T2	1.296	–1.689, 4.281	0.380	
	rTMS	–	–	–	0.055
	rTMS+RehaCom	3.032	–0.164, 6.229	0.063	
	sham	–0.401	–3.685, 2.883	0.807	0.190
	T2 * rTMS +RehaCom	–4.933	–9.265, –0.601	0.027	
	T2 * sham	–1.1	–5.5, 3.3	0.6	
Prmpci	T1	–	–	–	0.012
	T2	–10.379	–19.966, –0.792	0.034	
	rTMS	–	–	–	0.134
	rTMS+RehaCom	–10.38	–20.723–1.550	0.024	
	sham	2.499	–7.582, 12.580	0.621	0.091
	T2 * rTMS +RehaCom	15.681	2.286, 29.076	0.023	
	T2 * sham	8.527	–5.576, 22.629	0.231	
F	T1	–	–	–	0.056
	T2	0.364	–0.184, 0.911	0.184	
	rTMS	–	–	–	0.028
	rTMS+RehaCom	0.455	–2.474, 3.383	0.753	
	sham	–0.646	–3.733, 2.441	0.672	0.061
	T2 * rTMS +RehaCom	0.000	–0.774, 0.774	>0.99	
	T2 * sham	–0.475	–1.290, 0.341	0.243	

(Continued)

TABLE 3 (Continued)

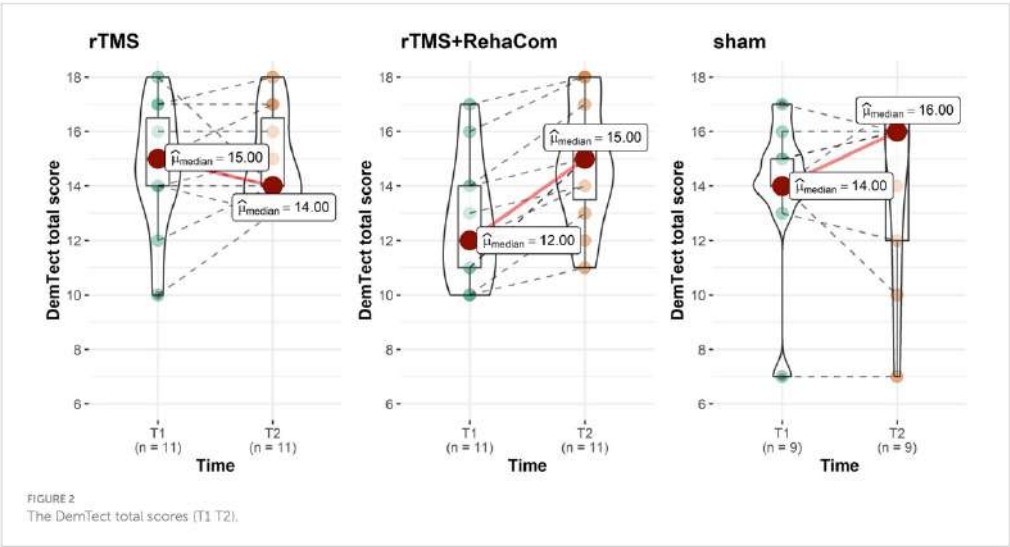
Tool	Interaction description	Linear mixed model analysis – interaction effect			Effect size η^2
		Beta	95% CI	p-value	
A	T1	–	–	–	0.101
	T2	1.091	–0.136, 2.318	0.079	
	rTMS	–	–	–	
	rTMS+RehaCom	–0.27	–3.065, 2.519	0.844	0.056
	sham	–1.2	–4.115, 1.771	0.424	0.053
	T2 * rTMS +RehaCom	–0.27	–2.008, 1.463	0.750	
	T2 * sham	–1.1	–2.920, 0.738	0.232	
S	T1	–	–	–	0.118
	T2	1.455	–0.334, 3.243	0.107	
	rTMS	–	–	–	
	rTMS+RehaCom	0.273	–3.869, 4.414	0.894	0.021
	sham	–1.404	–5.869, 3.000	0.518	0.030
	T2 * rTMS +RehaCom	–1.091	–3.620, 1.439	0.385	
	T2 * sham	–0.232	–2.899, 2.434	0.860	
FAS total	T1	–	–	–	0.204
	T2	2.909	0.538, 5.280	0.018	
	rTMS	–	–	–	
	rTMS+RehaCom	0.455	–8.064, 8.973	>0.914	0.038
	sham	–3.222	–12.201, 5.757	0.469	0.042
	T2 * rTMS +RehaCom	–1.364	–4.716, 1.989	0.412	
	T2 * sham	–1.798	–5.332, 1.736	0.306	
Demtect 1	T1	–	–	–	0.010
	T2	1.182	–0.634, 2.998	0.198	
	rTMS	–	–	–	
	rTMS+RehaCom	–0.091	–1.908, 1.725	0.920	0.012
	sham	0.758	–1.157, 2.672	0.431	0.079
	T2 * rTMS +RehaCom	0.182	–2.386, 2.750	0.888	
	T2 * sham	–2.515	–5.222, 0.192	0.068	
Demtect 2	T1	–	–	–	0.065
	T2	0.000	–0.149, 0.149	>0.999	
	rTMS	–	–	–	
	rTMS+RehaCom	–0.182	–0.433, 0.069	0.151	0.111
	sham	–0.222	–0.487, 0.042	0.097	0.125
	T2 * rTMS +RehaCom	0.182	–0.229, 0.393	0.089	
	T2 * sham	0.00	–0.223, 0.223	>0.999	
Demtect 3	T1	–	–	–	0.020
	T2	0.182	–2.938, 3.302	>0.906	
	rTMS	–	–	–	
	rTMS+RehaCom	–0.636	–4.470, 3.197	0.740	0.072
	sham	–1.141	–5.183, 2.900	0.573	0.052
	T2 * rTMS +RehaCom	0.091	–4.505, 4.321	>0.967	
	T2 * sham	–2.515	–7.166, 2.136	0.277	

(Continued)

TABLE 3 (Continued)

Tool	Interaction description	Linear mixed model analysis – interaction effect			Effect size η^2
		Beta	95% CI	p-value	
Demtect 4	T1	–	–	–	0.010
	T2	0.00	–0.352, 0.352	>0.999	
	rTMS	–	–	–	
	rTMS+RehaCom	–0.55	–1.227, 0.136	0.113	0.130
	sham	–0.61	–1.324, 0.112	0.096	
	T2 * rTMS +RehaCom	0.27	–0.224, 0.770	0.271	0.081
	T2 * sham	–0.11	–0.635, 0.413	0.411	
Demtect 5	T1	–	–	–	0.125
	T2	0.545	–0.612, 1.703	0.343	
	rTMS	–	–	–	
	rTMS+RehaCom	–0.636	–2.254, 1.081	0.439	0.016
	sham	–0.283	–2.093, 1.528	0.754	
	T2 * rTMS +RehaCom	0.273	–1.364, 1.910	0.735	0.004
	T2 * sham	0.121	–1.604, 1.847	0.887	
Demtect total	T1	–	–	–	0.161
	T2	0.273	–0.791, 1.337	0.604	
	rTMS	–	–	–	
	rTMS+RehaCom	–2.000	–4.160, 0.160	0.069	0.052
	sham	–0.838	–3.115, 1.438	0.460	
	T2 * rTMS +RehaCom	1.727	0.223, 3.223	0.026	0.241
	T2 * sham	–0.38	–1.970, 1.202	0.624	

Values are given as Beta coefficient. Bolding indicates a statistically significant score ($p \leq 0.05$). rTMS, experimental rTMS alone group; rTMS + RehaCom, an experimental group with Computerized Cognitive Training RehaCom; sham, sham control group; FAS, Verbal Fluency Test FAS; Demtect, Demenz Test; Swms6, Palta 4, Palte 4, Paltea 4, Prmpci – subtest from the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery in which Linear Mixed Model Analysis with Interaction Effect was statistically significant.



between the left DLPFC and the left IPL within Alzheimer's Disease patients, compared to healthy controls (39). In conclusion, previous literature provides vital data indicating the beneficial effect of TMS within the DLPFC on neural networks related to working memory and attention, which contrasts with the relative lack of reports on the positive effect of TMS on other cognitive functions – which was also demonstrated in our study regarding MCI patients.

Interestingly, the enhancement of working memory was noticed only in the rTMS group that also received computer-based cognitive training, which may suggest that rTMS enhances cognitive performance as long as it is combined with an extra procognitive intervention. The obtained results can be interpreted in two ways: either rTMS has an additive effect on the efficacy of cognitive training, or it is the computerized cognitive training itself that led to improved performance, not rTMS. The former standpoint is supported by the fact that both methods change brain activity, so we can suspect that when combined, they may lead to a greater degree of enhancement of cognitive function. Behind this hypothesis is the fact that rTMS is increasingly treated as an adjunctive method for treating mental, emotional, and behavioral disorders, which contributes to strengthening the effect of the first-line therapies (40–43).

In favor of the second position is the fact that cognitive training, having its level tailored to the needs and capabilities of the trainee and taking into account tasks related to the daily life of the subjects, contributes to the improvement of the cognitive performance of MCI patients, as reported by some systematic reviews (44, 45). Computerized Cognitive Training RehaCom applied in the present study is a comprehensive system of software that allows training specific aspects of attention, concentration, memory, perception, and activities of daily living. Its most notable advantages are that, first, it has high ecological validity (its tasks resemble the challenges we face in our daily lives increasing the possibility of transfer of training to contexts beyond the trained tasks), and second, the system is auto-adaptive (the level of these tasks is appropriate to the baseline and to the progress, the patient is making). Therefore, the improvement in working memory might be a result of the implementation of well-designed cognitive training, rather than just rTMS. Cognitive training is also associated with well-documented changes in brain activity in the frontal and parietal cortex and basal ganglia, as well as changes in dopamine receptor density (46). RehaCom training may have potentiated the effect of the rTMS in this study.

Finally, it is worth noting that the study did not assess mood before and after stimulation (but it did measure the presence of depressive symptoms, to exclude subjects whose cognitive impairment may have resulted from depressive disorders). Since the left DLPFC is also stimulated in depression treatment protocols using rTMS (18, 38, 47) we cannot rule out that to some extent the improvement in working memory performance may have been related to the mood improvement.

4.1 Limitations of the study

Our study has several limitations. First of all, it involved a relatively small group of participants ($n = 31$), divided into three study groups, which poses a significant limitation on the generalizability of the results and impacts the conclusions as well as the power of the performed statistical analysis. Secondly, it lacks a fourth study group, participants undergoing cognitive training alone, making it impossible

to clearly answer the question of whether computerized training or rTMS is responsible for the improvement in participants' cognitive performance. Thirdly, the study was partially blinded, since participants from rTMS+RehaCom group were aware that they are training cognitive functions via RehaCom software. Fourthly, despite the exclusion of all but the amnesic MCI subtype, the preliminary analysis of collected neuroimaging data (MRI) suggested the group remained heterogeneous in terms of neuronal deficits. These findings doubt on the possibility of establishing one common protocol for MCI patients, without previous extensive and expensive MRI testing, even when accounting for the MCI subtype. Finally, the study did not include a mood assessment after the intervention. Knowing that the same rTMS protocols over left DLPFC lead to positive clinical outcomes in patients with depression, we cannot eliminate the possibility that to a small extent (those with depressive symptoms were excluded from the study) the improvement in working memory performance might be an indirect consequence of improved affect, the assessment of depressive symptoms at the time of enrollment in the study ensures that participants without moderate to severe depressive symptoms participated in the study.

4.2 Implications of research

Based on the results of this study, some implications for future research can be pointed out. There is a need for more studies comparing the rTMS effect with and without additional cognitive stimulation (like memory training). Furthermore, studies comparing the sole effect of cognitive stimulation to combined treatment with rTMS are needed to establish significant clinical implications. Finally, larger studies comparing directly different TMS protocols in MCI treatment are required to determine the most efficient modality of TMS (also including modern variants like theta-burst stimulation or deep TMS). It would be valuable to focus on the effect on various cognitive functions, not exclusively on the memory modality. In addition, future research should focus on the analysis of the mechanism of action of TMS in participants with cognitive impairments, including cognitive reserve and brain network changes.

5 Conclusion

This study provides evidence that 10 rTMS sessions combined with individualized computerized cognitive training improve working memory in MCI patients. The area targeted in the study was DLPFC. The exact mechanism of action of rTMS remains unknown, but a prevalent theory involves the induction of long-term potentiation such as plasticity. Enhanced plasticity may make the brain more receptive to cognitive training. These results support the development of noninvasive interventions for persons at risk of dementia, especially since causal treatment is not available to date.

Data availability statement

The original contributions presented in the study are included in the article/Supplementary material, further inquiries can be directed to the corresponding author.

Author contributions

AS, DS, and JR were involved in the conceptualization of the study and study design. AS, DS, and JM conducted the data analyses. AS, DS, TW, JM, MM, BB, AZ, KF-P, and JR collaborated on the interpretation of findings and placement in context. The manuscript was drafted by AS, TW, KF-P, AZ, MM, and BB were responsible for editing and refining of the manuscript's content. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

Funding

This research was funded by the Wrocław Medical University, grant number [SUBK.C230.23.065].

Acknowledgments

The authors thank all of the participants for their commitment to this study.

References

- Petersen RC, Negesh S. Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectr*. (2014) 13:45–53. doi: 10.1017/S1092852900016151
- Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia—meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand [Internet]*. (2009) 119:252–65. doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01326.x
- Drumond Marra JLL, Myczkowski ML, Maia Memória C, Arnaut D, Leite Ribeiro P, Sardinha Mansur CG, et al. Transcranial magnetic stimulation to address mild cognitive impairment in the elderly: a randomized controlled study. *Behav Neurol*. (2015) 2015:287843. doi: 10.1155/2015/287843
- Senczyszyn A, Wallner R, Szczesniak DM, Luc M, Rymaszewska J. The effectiveness of computerized cognitive training combined with whole body cryotherapy in improving cognitive functions in older adults. A case control study. *Front Psychiatry*. (2021) 12:649066. doi: 10.3389/fpsyt.2021.649066
- Gold DA. An examination of instrumental activities of daily living assessment in older adults and mild cognitive impairment. *J Clin Exp Neuropsychol [Internet]*. (2012) 34:11–34. doi: 10.1080/13803395.2011.614598
- Teng E, Tassniyom K, Lu PH. Reduced quality-of-life ratings in mild cognitive impairment: analyses of subject and informant responses. *Am J Geriatr Psychiatry [Internet]*. (2012) 20:1016–25. doi: 10.1097/JGP.0b013e31826ce640
- Marsh L. Depression and Parkinson's disease: current knowledge. *Curr Neurol Neurosci Rep [Internet]*. (2013) 13:409. doi: 10.1007/s11910-013-0409-5
- Shetty P, Mane A, Fulmali S, Uchit G. Understanding masked depression: a clinical scenario. *Indian J Psychiatry [Internet]*. (2018) 60:97. doi: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_272_17
- Chu CS, Li CT, Brunoni AR, Yang FC, Tseng PT, Tu YK, et al. Cognitive effects and acceptability of non-invasive brain stimulation on Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a component network meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]*. (2021) 92:195–203. doi: 10.1136/jnnp-2020-323870
- Esposito S, Troisi F, Cirillo G, de Stefano M, di Nardo F, Siciliano M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of dorsolateral prefrontal cortex may influence semantic fluency and functional connectivity in Fronto-parietal network in mild cognitive impairment (MCI). *Biomedicine [Internet]*. (2022) 10:994. Available at: <https://mh-hp.pune.elsevier.com/en/publications/repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-rTMS-of-dorsolateral>
- Ridding MC, Rothwell JC. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nat Rev Neurosci [Internet]*. (2007) 8:559–67. doi: 10.1038/nrn2169
- Pallanti S, Marras A. Transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease: a review of investigational and therapeutic findings. *J Alzheimers Dis Parkinsonism [Internet]*. (2015) 5:1–6. Available at: <https://www.eprints.elsevier.com/open-access/transcranial-magnetic-stimulation-in-alzheimers-disease-a-review-of-investigational-and-therapeutic-findings-2161-0460-1000187.php?aid=42718>
- Dayan E, Censor N, Buch ER, Sandrini M, Cohen LG. Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back. *Nat Neurosci [Internet]*. (2013) 16:838–44. doi: 10.1038/nn.3422

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2023.1196478/full#supplementary-material>

- Faraza S, Waldenmaier J, Dyrba M, Wolf D, Fischer FU, Knaepen K, et al. Dorsolateral prefrontal functional connectivity predicts working memory training gains. *Front Aging Neurosci [Internet]*. (2021) 13:592261. doi: 10.3389/fnagi.2021.592261
- Hertrich I, Dietrich S, Blum C, Ackermann H. The role of the dorsolateral prefrontal cortex for speech and language processing. *Front Hum Neurosci [Internet]*. (2021) 15:645209. doi: 10.3389/fnhum.2021.645209
- Solé-Padullés C, Bartrés-Faz D, Junqué C, Clemente JC, Molinuevo JL, Bargallo N, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation effects on brain function and cognition among elders with memory dysfunction. A randomized sham-controlled study. *Cereb Cortex [Internet]*. (2006) 16:1487–93. doi: 10.1093/cercor/bhj083
- Hui CY, Ton That V, Sundman M. A systematic review and meta-analysis of rTMS effects on cognitive enhancement in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging [Internet]*. (2020) 86:1–10. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.08.020
- Cheng CM, Li CT, Tsai SJ. Current updates on newer forms of transcranial magnetic stimulation in major depression. *Adv Exp Med Biol [Internet]*. (2021) 1305:333–49. doi: 10.1007/978-981-33-6044-0_18
- Papanikolaou K, Nasios G, Nousia A, Siokas V, Messinis L, Dardiotis E. Noninvasive brain stimulation in primary progressive aphasia: a literature review. *Adv Exp Med Biol [Internet]*. (2023) 1425:567–74. doi: 10.1007/978-3-031-31986-0_55
- Miller A, Allen RJ, Juma AA, Chowdhury R, Burke MR. Does repetitive transcranial magnetic stimulation improve cognitive function in age-related neurodegenerative diseases? A systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry [Internet]*. (2023) 38:e5974. doi: 10.1002/gps.5974
- Birba A, Ibáñez A, Sedeño L, Ferrari J, García AM, Zimmerman M. Non-invasive brain stimulation: a new strategy in mild cognitive impairment? *Front Aging Neurosci*. (2017) 9:1–13. doi: 10.3389/fnagi.2017.00016
- Yan Y, Tian M, Wang T, Wang X, Wang Y, Shi J. Transcranial magnetic stimulation effects on cognitive enhancement in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol [Internet]*. (2023) 14:1209205. doi: 10.3389/fneur.2023.1209205
- Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med [Internet]*. (2015) 58:208–13. doi: 10.1016/j.rehab.2015.05.005
- Wieczorek T, Kobylko A, Stramecki F, Pila-Witecka K, Beszlej JA, Jakubczyk M, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in psychiatric disorders treatment – current review. *Psychiatr Pol*. (2021) 55:565–83. doi: 10.12740/PP/OnlineFirst/115556
- Nousia A, Martzoukou M, Siokas V, Aretoulis E, Aloizou AM, Folia V, et al. Beneficial effect of computer-based multidomain cognitive training in patients with mild cognitive impairment. *Appl Neuropsychol Adult [Internet]*. (2021) 28:717–26. doi: 10.1080/23279095.2019.1692842
- Ciesielska N, Sokolowski R, Mazur E, Podhorecka M, Polak-Szabela A, Kędziora-Kornatowska K. Czy test Montreal Cognitive Assessment (MoCA) może być skuteczniejszy od powszechnie stosowanego Mini-Mental State Examination (MMSE) w wykrywaniu łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych u osób po 60. roku życia? Metaanaliza. *Psychiatr Pol [Internet]*. (2016) 50:1039–52. Available at: <https://www.frontiersin.org>

- psychiatriapolska.pl/Czy-test-Montreal-Cognitive-Assessment-MoCA-moze-byc-skuteczniejszy-od-powszechnie-stosowanego-Mini-Mental-State-Examination-MMSE-w-wykrywaniu-lagodnych-zaburzen-funkcji-poznawczych-u-osob-po-60-roku-zycia-Metaanaliza,58119.0.1.html
27. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc [Internet]*. (2005) 53:695–9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
 28. Morris JC. The clinical dementia rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurol Int*. (1993) 43:2412.2–a. doi: 10.1212/WNL.43.11.2412-a
 29. Greenberg SA. *The geriatric depression scale (GDS)*. Available at: www.ConsultGerIRN.org (Accessed March 4, 2023).
 30. Matza LS, Morlock R, Sexton C, Malley K, Feltner D. Identifying HAM-A cutoffs for mild, moderate, and severe generalized anxiety disorder. *Int J Methods Psychiatr Res [Internet]*. (2010) 19:223–32. doi: 10.1002/mpr.323
 31. Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M, et al. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry [Internet]*. (2004) 19:136–43. doi: 10.1002/gps.1042
 32. Wojtyńska R, Szczeniński D. DemTect®—effective to assess MCI and dementia—validation study of the polish language version. *Aging Ment Health [Internet]*. (2016) 20:510–6. doi: 10.1080/13607863.2015.1023763
 33. Borkowski JG, Benton AL, Spreen O. Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia*. (1967) 5:135–40. doi: 10.1016/0028-3932(67)90015-2
 34. Fray PJ, Robbins TW. CANTAB battery: proposed utility in neurotoxicology. *Neurotoxicol Teratol [Internet]*. (1996) 18:499–504. doi: 10.1016/0892-0362(96)00027-X
 35. Fried R, DiSalvo M, Kelberman C, Biederman J. Can the CANTAB identify adults with attention-deficit/hyperactivity disorder? A controlled study. *Appl Neuropsychol Adult [Internet]*. (2021) 28:318–27. doi: 10.1080/23279095.2019.1633328
 36. Zheng D, Dong X, Sun H, Xu Y, Ma Y, Wang X. The overall impairment of core executive function components in patients with amnesic mild cognitive impairment: a cross-sectional study. *BMC Neurol [Internet]*. (2012) 12:138. doi: 10.1186/1471-2377-12-138
 37. Chen AC, Oathes DJ, Chang C, Bradley T, Zhou ZW, Williams LM, et al. Causal interactions between fronto-parietal central executive and default-mode networks in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]*. (2013) 110:19944–9. doi: 10.1073/pnas.1311772110
 38. Weblen RD, Fox J, McTeague LM, Burton PC, Dowdle L, Short EB, et al. DLPFC stimulation alters working memory related activations and performance: an interleaved TMS-fMRI study. *Brain Stimul [Internet]*. (2022) 15:823–32. doi: 10.1016/j.brs.2022.05.014
 39. Xiao G, Wu Y, Yan Y, Gao L, Geng Z, Qiu B, et al. Optimized stimulation induced hypoconnectivity within the executive control network yields cognition improvements in Alzheimer's patients. *Front Aging Neurosci*. (2022) 14:145. doi: 10.3389/fnagi.2022.847223
 40. Norred MA, Haselden LC, Sahlem GL, Wilkerson AK, Short EB, McTeague LM, et al. TMS and CBT-I for comorbid depression and insomnia. Exploring feasibility and tolerability of transcranial magnetic stimulation (TMS) and cognitive behavioral therapy for insomnia (CBT-I) for comorbid major depressive disorder and insomnia during the COVID-19 pandemic. *Brain Stimul [Internet]*. (2021) 14:1508–10. doi: 10.1016/j.brs.2021.09.007
 41. Perrotta D, Perri RL. Mini-review: when neurostimulation joins cognitive-behavioral therapy. On the need of combining evidence-based treatments for addiction disorders. *Neurosci Lett*. (2022) 777:136588. doi: 10.1016/j.neulet.2022.136588
 42. Petrosino NJ, Cosmo C, Berlow YA, Zandvakili A, van't Wout-Frank M, Philip NS. Transcranial magnetic stimulation for post-traumatic stress disorder. *Ther Adv Psychopharmacol [Internet]*. (2021) 11:204512532110499. doi: 10.3390/biomedicines10050994
 43. Sommer IEC, Slotema CW, Daskalakis ZJ, Derks EM, Blom JD, van der Gaag M. The treatment of hallucinations in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Bull [Internet]*. (2012) 38:704–14. doi: 10.1093/schbul/sbs034
 44. Hill NTM, Mowszowski L, Naismith SL, Chadwick VL, Valenzuela M, Lampit A. Computerized cognitive training in older adults with mild cognitive impairment or dementia: a systematic review and Meta-analysis. *Am J Psychiatry [Internet]*. (2017) 174:329–40. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16030360
 45. Hu M, Wu X, Shu X, Hu H, Chen Q, Peng L, et al. Effects of computerised cognitive training on cognitive impairment: a meta-analysis. *J Neurol [Internet]*. (2021) 268:1680–8. doi: 10.1007/s00415-019-09522-7
 46. Klingberg T. Training and plasticity of working memory. *Trends Cogn Sci [Internet]*. (2010) 14:317–24. doi: 10.1016/j.tics.2010.05.002
 47. Zrenner B, Zrenner C, Gordon PC, Belardinelli P, McDermott EJ, Soekadar SR, et al. Brain oscillation-synchronized stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in depression using real-time EEG-triggered TMS. *Brain Stimul [Internet]*. (2020) 13:197–205. doi: 10.1016/j.brs.2019.10.007

7. Podsumowanie wyników

Pierwsza z prac opublikowana w ramach tego cyklu (29) stanowi przegląd literatury i analizuje dotychczasową wiedzę na temat stymulacji poznawczej w grupie osób z chorobą Parkinsona (ang. Parkinson disease, PD). Ponadto, omówiono w niej objawy deterioracji poznawczej typowe dla tej choroby neurodegeneracyjnej.

Podstawą diagnostyki PD jest stwierdzenie osiowych objawów ruchowych, takich jak sztywność, bradykinezja, zaburzenia postawy i drżenia spoczynkowe. W ostatnich latach zwraca się także uwagę na objawy pozaruchowe (poznawcze, neuropsychiatryczne i wegetatywne), które często poprzedzają manifestację objawów ruchowych i w znaczącym stopniu obniżają jakość życia chorych. U pacjentów z chorobą Parkinsona często stwierdza się spowolnienie myślenia (bradyfrenię), zaburzenia funkcji wykonawczych i wzrokowo-przestrzennych oraz osłabienie procesów uwagi, a profil ten znacząco różni się od typu zaburzeń poznawczych obserwowanych w najczęstszej chorobie neurodegeneracyjnej, czyli chorobie Alzheimera (ang. Alzheimer disease, AD). Większość testów neuropsychologicznych i treningów poznawczych skupia się na wzmacnianiu objawów poznawczych typowych dla AD (zaburzenia pamięci krótkotrwałej, a w dalszym etapie postępu choroby także pamięci długotrwałej, funkcji językowych i rozumowania), przez co nadal brakuje badań nad strategiami dopasowanymi do potrzeb osób z PD. Dlatego przedmiotem zainteresowania badaczy staje się opracowanie skutecznych strategii terapeutycznych, które pozwolą spowolnić proces deterioracji poznawczej w tej grupie pacjentów.

W artykule zaprezentowano wyniki badań dotyczących efektywności ściśle poznawczych, nefarmakologicznych strategii terapeutycznych ukierunkowanych na poprawę sprawności kognitywnej osób z PD. Omówione badania sugerują, że treningi poznawcze i rehabilitacja poznawcza są bezpiecznymi i skutecznymi metodami poprawiania sprawności poznawczej pacjentów. Wszyscy autorzy omówionych badań donoszą o poprawie sprawności przynajmniej jednej funkcji pod wpływem treningu i rehabilitacji. Według przytaczanych badaczy, sprawność poznawcza

poprawiła się w największym stopniu w następujących domenach: uwaga, pamięć epizodyczna i funkcje wykonawcze, które w szczególności są osłabione w PD. Z dokonanej analizy badań eksperymentalnych wynika, że wciąż brakuje badań z liczniejszymi grupami interwencyjnymi, badań porównujących efektywność treningów u osób na różnym etapie zaawansowania choroby oraz badań longitudinalnych, które pokazałyby, czy uzyskana poprawa jest trwała i czy przekłada się na funkcjonowanie pacjentów w życiu codziennym (transfer nabytych umiejętności).

Celem pierwszej z prac oryginalnych w cyklu jest zbadanie skuteczności dwóch nefarmakologicznych metod stymulacji poznawczej, czyli komputerowego treningu poznawczego i krioterapii ogólnoustrojowej, w poprawianiu sprawności poznawczej. Uczestnikami tego badania były osoby, u których zdiagnozowano subiektywne zaburzenia poznawcze lub łagodne zaburzenia poznawcze.

Wyniki zostały w badaniu podzielone na pierwszorzędowe (dotyczące sprawności poznawczej) i drugorzędowe (dotyczące nastroju).

- Wyniki pierwszorzędowe (sprawność poznawcza)

Analiza wieloczynnikowa wykazała znaczącą poprawę sprawności poznawczej grup eksperymentalnych: EG1 (grupa z treningiem komputerowym Akademia Umysłu®) i EG2 (grupa z treningiem komputerowym Akademia Umysłu® i krioterapią ogólnoustrojową) w porównaniu z grupą kontrolną CG w zakresie globalnego funkcjonowania poznawczego (MoCA: EG1 $p=0,002$, EG2 $p=0,000$). Nie zaobserwowano istotnej różnicy między grupami eksperymentalnymi ($p=0,373$) w zakresie zmiany ogólnej sprawności poznawczej po stymulacji. Ponadto, biorąc pod uwagę interpretację kliniczną wyników uzyskanych przez kolejnych uczestników, można zauważyć, że po zakończeniu stymulacji w obu grupach eksperymentalnych część pacjentów (EG1 = 4 osoby, EG2 = 12 osób) zmieniła kategorię z łagodnych zaburzeń poznawczych (MoCA: 20-26) na normę poznawczą (MoCA > 26). W grupie CG nie zaobserwowano podobnej zmiany przynależności kategorialnej.

Wyniki dotyczące zmian w zakresie poszczególnych domen poznawczych badanych są bardziej niejednoznaczne. Tylko uczestnicy EG1 otrzymali wyższe wyniki w zakresie uwagi i pamięci operacyjnej, mierzonej za pomocą „cyfr wspak” z testu MoCA ($p = 0.041$). W drugim podteście mierzącym te same zmienne, czyli próbie „100-7”, zmiana w czasie i w porównaniu międzygrupowym była nieistotna dla obu grup eksperymentalnych (EG1 $p=0,773$, EG2 $p=0,993$). W teście mierzącym szybkość psychomotoryczną TMT A tylko grupa EG2 wypadła istotnie lepiej niż CG ($p=0,035$). Różnica między grupami eksperymentalnymi była nieistotna ($p=0,778$).

W przypadku funkcji wykonawczych, czyli zdolności do planowania, utrzymywania celowego działania, przełączania i produktywności fonologicznej, statystycznie istotna zmiana nastąpiła w zakresie płynności fonemicznej z MoCA w obu grupach eksperymentalnych (EG1 $p=0,000$, $p=0,003$). Porównaniu pomiędzy grupami nie przyniosło odpowiedzi na pytanie, czy któraś z interwencji była bardziej skuteczna ($p=0,517$). Nie zaobserwowano poprawy sprawności w zakresie hamowania i przełączania, mierzonych testem Interferencji Kolorów i Słów Stroopa.

Podobnie, w przypadku funkcji językowych, tylko w przypadku jednego z narzędzi, podtestu płynność semantyczna z RBANS, różnica w czasie dla obu grup eksperymentalnych była istotna statystycznie (EG1 $p=0,010$, EG2 $p=0,010$), ale w porównaniu pomiędzy grupami eksperymentalnymi – nie ($p=0,953$).

W przypadku pamięci werbalnej trzy z czterech wykorzystanych podtestów z baterii RBANS: pamięć logiczna I (EG1 $p=0,007$, EG2 $p=0,004$), przywoływanie słów po odroczeniu (EG1 $p=0,751$, EG2 $p=0,025$) i zapamiętywanie listy słów (EG1 $p=0,107$, EG2 $p=0,027$) przyniosły istotną statystycznie zmianę w czasie dla przynajmniej jednej grupy eksperymentalnej. Różnice pomiędzy grupami eksperymentalnymi były istotne statystycznie dla dwóch pierwszych przywołanych podtestów na korzyść grupy z łączoną interwencją ($p=0,027$, $p=0,008$).

W przypadku ostatniej badanej domeny poznawczej, czyli funkcji wzrokowo-przestrzennych ocenianych za pomocą dwóch podtestów z RBANS: orientacji linii i kopiowania rysunku, oczekiwaną poprawę w czasie zaobserwowano tylko w EG2 w

pierwszym z podtestów (EG1 $p=0,147$, $p=0,000$), a wynik porównania między grupami był nieistotny statystycznie.

- Wynik drugorzędowy (objawy depresji)

Wyniki wskazują na zmniejszenie objawów depresji w porównaniu grup w czasie, jednak różnica ta była istotna tylko dla grupy z łączoną interwencją (EG1 $p=0,387$; EG2 $p=0,033$). Ponadto, biorąc pod uwagę kliniczną interpretację wyników uzyskanych przez poszczególnych uczestników grup eksperymentalnych, można zauważyć, że niektórzy z nich zmienili swoją kategorię z depresji na normę (EG1 = 2 osoby, EG2 = 4 osoby), podczas gdy w CG zaobserwowano jeden odwrotny przypadek. Uzyskane wyniki nie wykazały istotnej różnicy w czasie pomiędzy badanymi grupami eksperymentalnymi ($p=0,184$; $t=1,339$). Zmiana nasilenia objawów depresji oceniana za pomocą skali GDS nie wiązała się z poprawą wyników poznawczych w żadnej z domen poznawczych wzmocnionych po interwencji (MoCA $p=0,395$; TMT A $p=0,954$; „cyfry wspak” $p=0,952$, 0 $p=0,667$, fluencja fonemiczna $p=0,333$, odtwarzanie słów $p=0,437$; pamięć logiczna I $p=0,205$), a zatem możemy przypuszczać, że to nie poprawa nastroju wpłynęła na wyższe wyniki uczestników po zakończeniu interwencji.

Podsumowując, w przypadku globalnego funkcjonowania poznawczego mierzonego za pomocą testu MoCA zaobserwowano istotnie wyższe wyniki w obu grupach eksperymentalnych po zakończeniu interwencji. W EG1, czyli grupie, w której przeprowadzono tylko komputerowe treningi poznawcze, poprawa była szczególnie widoczna w odniesieniu do: kontroli i trwałości uwagi, szybkości psychomotorycznej, produktywności werbalnej i pamięci krótkotrwałej, czyli funkcji, na których wzmacnianie ukierunkowany jest trening poznawczy Akademia Umysłu®. Co więcej, grupowy format treningu i fakt, że uczestnicy otrzymywali zadania domowe, które następnie były prezentowane publicznie, skutkowały zwiększoną interakcją społeczną, co mogło przyczynić się do zaobserwowanej poprawy płynności werbalnej. Wyniki te są spójne z innymi badaniami dotyczącymi skuteczności komputerowych treningów poznawczych, w których odnotowano poprawę w zakresie globalnego

funkcjonowania (30, 31), szybkości przetwarzania (32), pamięci bezpośredniej (30, 33, 34) i płynności fonologicznej (35).

Dodatkowo, wyniki tego badania sugerują, że połączenie komputerowego treningu poznawczego z krioterapią ogólnoustrojową może prowadzić do nieznacznego wzmocnienia efektu prokognitywnego pierwszej interwencji, na co wskazuje różnica wyników po interwencji w dwóch podtestach z RBANS na korzyść grupy EG2. Co więcej, wpływ samego treningu na objawy depresyjne był bardzo ograniczony, ale połączenie obu interwencji najprawdopodobniej przyczynia się do zmniejszenia nasilenia objawów depresyjnych w grupie EG2. Wyniki te są zgodne z wynikami innych badań dotyczących wpływu krioterapii ogólnoustrojowej na zaburzenia nastroju (36, 37).

Celem drugiej z prac oryginalnych w cyklu jest zbadanie skuteczności dwóch niefarmakologicznych metod stymulacji poznawczej, czyli przezczaszkowej stymulacji mózgu (rTMS) i komputerowego treningu poznawczego RehaCom®, w poprawianiu sprawności poznawczej. Uczestnikami tego badania były osoby, u których zdiagnozowano łagodne zaburzenia poznawcze.

Wyniki zostały w badaniu podzielone na pierwszorzędowe (dotyczące globalnej sprawności poznawczej) i drugorzędowe (dotyczące wybranych domen poznawczych).

- Wyniki pierwszorzędowe (ogólna sprawność poznawcza)

Analiza różnic w czasie między badanymi grupami dowodzi statystycznie istotnej poprawy całkowitego wyniku DemTect (interakcja czas/grupa $p = 0,026$) na korzyść grupy rTMS+RehaCom. Co więcej, szczegółowa analiza podtestów skali DemTect wskazuje na tendencję wzrostową w kierunku znaczącej różnicy między grupami mierzonej w czasie (T1 vs T2) w podteście mierzącym pamięć bezpośrednią. Uczestnicy z grupy kontrolnej otrzymali niższe wyniki od uczestników grup eksperymentalnych ($p=0,068$), tracąc średnio 1,34 punktu w T2, podczas gdy grupy eksperymentalne wypadły lepiej w T2 (rTMS: 1,38 punktu, RehaCom 1,36 punktu).

Trend ten jest najprawdopodobniej odpowiedzialny za statystycznie istotną zmianę w ogólnym wyniku DemTect.

- Wyniki drugorzędowe (wybrane funkcje poznawcze)

Nie zaobserwowano zmiany w czasie w zakresie fluencji fonologicznej mierzonej testem FAS w żadnej z badanych grup. W przypadku drugiego narzędzia użytego do badania poszczególnych domen, czyli komputerowej baterii CANTAB, uzyskane wyniki są bardziej obiecujące. W teście Paired Associates Learning, który ocenia pamięć wzrokową i zdolność uczenia się nowego materiału, w grupie rTMS+RehaCom zaobserwowano istotnie wyższe wyniki po interwencji w trzech podtestach (palta 4, palte 4 i paltea 4), mierzących całkowitą liczbę prób podjętych (ale niekoniecznie ukończonych) w zadaniach polegających na przypominaniu sobie 4 kształtów (palta 4 $p=0,030$, palta 4 i paltea 4 według interakcji grupowej $p=0,027$). Również w Pattern Recognition Memory, który jest testem mierzącym zdolność rozpoznawania wzorów wizualnych w paradygmacie wymuszonej dyskryminacji dwukrotnego wyboru, analiza statystyczna wykazała istotną różnicę na korzyść grupy rTMS+RehaCom, ($p=0,023$). Grupa z samą rTMS wypadła istotnie lepiej w teście Spatial Working Memory, który ocenia zdolność do manipulacji materiałem wizualno-przestrzennym i strategicznego myślenia ($p=0,008$). Regresja liniowa przeprowadzona dla innych podtestów z baterii CANTAB nie wykazała istotnych różnic w badanych grupach między T1 i T2.

Podsumowując, przeprowadzony eksperyment wskazuje, że 10 sesji rTMS może prowadzić do wzmacniania funkcjonowania poznawczego osób z MCI, co zaobserwowano w całkowitym wyniku DemTect i kilku podtestach CANTAB. Wyniki CANTAB wykazały, że uczestnicy uzyskali wyższe wyniki w T2 w podtestach oceniających pamięć wzrokową, uczenie się nowego materiału i rozpoznawanie wyuczonych wcześniej wzorów wizualnych, czyli umiejętności najbardziej związanych z pamięcią operacyjną człowieka. W przypadku innych badanych funkcji poznawczych (fluencja fonologiczna i semantyczna, pamięć odroczone, czas reakcji) nie stwierdzono statystycznie istotnej poprawy po sesjach rTMS.

Najnowsze dane dotyczące perfuzji ASL i funkcjonalnego rezonansu magnetycznego w stanie spoczynku (rs-fMRI) wykazały, że pacjenci z zaburzeniami poznawczymi, w tym MCI, wykazują nieprawidłowości w regionalnym mózgowym przepływie krwi, które były zlokalizowane głównie w lewej tylnej korze zakrętu obręczy (PCC), lewej i prawej grzbietowo-bocznej korze przedczołowej (DLPFC), lewym dolnym płacie ciemieniowym (IPL), prawym środkowym zakręcie skroniowym (MTG), lewym środkowym zakręcie potylicznym (MOG) i lewym przedklinku (PCu) (38). Fakt, że w naszym badaniu pacjenci poprawili się głównie pod względem pamięci roboczej, ale nie zaobserwowano znaczących zmian w zakresie pamięci odroczonej i innych domen poznawczych, można interpretować w świetle wcześniejszych badań dotyczących zmian w aktywności sieci neuronalnych po stymulacji TMS w obrębie DLPFC. DLPFC wraz z boczną tylną korą ciemieniową (LPPC) i centralną siecią wykonawczą (CEN) reguluje funkcje wykonawcze, takie jak pamięć robocza i elastyczność poznawcza (39). Co ciekawe, poprawę w zakresie sprawności pamięci operacyjnej zaobserwowano głównie w grupie poddawanej łączonej interwencji (rTMS+Rehacom®), co może sugerować, że rTMS w większym stopniu przyczynia się do poprawy sprawności poznawczej, gdy jest połączony z dodatkową interwencją prokognitywną. Uzyskane wyniki można interpretować na dwa sposoby: albo rTMS ma addytywny wpływ na skuteczność treningu poznawczego, albo to sam komputerowy trening poznawczy doprowadził do poprawy w zakresie pamięci operacyjnej, a nie rTMS. Za pierwszym stanowiskiem przemawia fakt, że obie metody zmieniają aktywność mózgu, więc można podejrzewać, że w połączeniu mogą prowadzić do większego stopnia poprawy funkcji poznawczych. Badania pokazują, że coraz częściej rTMS traktowana jest jako metoda wspomagająca w leczeniu zaburzeń psychicznych, emocjonalnych i behawioralnych, a ich wyniki sugerują, że przyczynia się do wzmocnienia efektu terapii pierwszego rzutu (40–43). Za drugim stanowiskiem przemawia fakt, że trening poznawczy, którego poziom jest dostosowany do potrzeb i możliwości osoby trenującej oraz uwzględnia zadania związane z codziennym życiem badanych, przyczynia się do poprawy funkcjonowania poznawczego pacjentów z MCI, o czym

donoszą niektóre przeglądy systematyczne (44, 45) i wyniki pierwszego badania oryginalnego. Komputerowy trening poznawczy RehaCom® zastosowany w niniejszym badaniu to kompleksowy system oprogramowania, który umożliwia trening określonych aspektów uwagi, koncentracji, pamięci, percepcji i czynności życia codziennego. Jego najważniejszymi zaletami jest to, że po pierwsze, ma on wysoką trafność ekologiczną (jego zadania przypominają wyzwania, przed którymi stajemy w naszym codziennym życiu, zwiększając możliwość przeniesienia treningu na konteksty wykraczające poza trenowane zadania), a po drugie, system jest autoadaptacyjny (poziom tych zadań jest odpowiedni do poziomu wyjściowego i postępów, jakie robi pacjent). Zatem poprawa pamięci roboczej może być wynikiem wdrożenia dobrze zaprojektowanego treningu poznawczego, a nie tylko rTMS. Trening poznawczy wiąże się również z dobrze udokumentowanymi zmianami aktywności mózgu w korze czołowej i ciemieniowej oraz zwojach podstawy mózgu, a także zmianami gęstości receptorów dopaminy (46), co pozwala przypuszczać, że RehaCom® mógł wzmocnić efekt oddziaływania rTMS w tym badaniu.

Wyniku obu przeprowadzonych badań należy traktować z ostrożnością z powodu ich ograniczeń metodologicznych. Powinny zostać powtórzone na bardziej licznych populacjach w celu ustalenia, czy ich wyniki można ekstrapolować na całą populację osób z SCD i MCI. Z pewnością znaczenia miałyby porównanie różnych protokołów, w tym czasu stosowania i parametrów ocenianych interwencji. Ponadto, przeprowadzenie ich w planie badania longitudinalnego pozwoliłoby ocenić trwałość zaobserwowanych zmian. Badania nie oceniały trafności ekologicznej, co również wydaje się kluczowe w odniesieniu do metod, których zadaniem jest poprawa sprawności poznawczej w codziennym życiu.

8. Wnioski

Przedstawione powyżej wyniki cyklu trzech spójnych tematycznie prac dowodzą umiarkowanego, ale istotnego statystycznie wpływu nefarmakologicznych metod

stymulacji poznawczej (przezczaszkowa stymulacja mózgu, komputerowy trening poznawczy i krioterapia ogólnoustrojowa) na sprawność poznawczą osób doświadczających objawów deterioracji poznawczej. Wyniki przeprowadzonych badań eksperymentalnych wymagają potwierdzenia w badaniach z udziałem bardziej licznych populacji w celu potwierdzenia, czy ich wyniki możemy ekstrapolować na całą populację osób doświadczających obniżenia sprawności poznawczej. Wnioski opracowane na podstawie powyższych analiz uzupełniły bazę wiedzy sprzyjającą projektowaniu skutecznych interwencji wzmacniających funkcje poznawcze. Bez wątplenia potrzebna jest jednak ich replikacja, optymalnie z zastosowaniem bardziej licznych grup badanych, zastosowaniem różnych protokołów i parametrów badanych interwencji, strategii porównań podłużnych i oceną trafności ekologicznej.

9. Piśmiennictwo

1. World Population Prospects 2022 World Population Prospects 2022 Summary of Results.
2. Petersen RC, Negash S. Mild Cognitive Impairment: An Overview. 2008;(February 2014):45–53.
3. Mahncke HW, Connor BB, Appelman J, Ahsanuddin ON, Hardy JL, Wood RA, et al. Memory enhancement in healthy older adults using a brain plasticity-based training program: a randomized, controlled study. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2006 Aug 15 [cited 2023 Sep 18];103(33):12523–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16888038/>
4. Jing W, Willis R, Feng Z. Factors influencing quality of life of elderly people with dementia and care implications: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Sep 18];66:23–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27176488/>
5. Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2008 Jan [cited 2023 Sep 18];9(1):58–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18094706/>
6. Brum PS, Forlenza OV, Yassuda MS. Cognitive training in older adults with Mild Cognitive Impairment: Impact on cognitive and functional performance. *Dement Neuropsychol* [Internet]. 2009 [cited 2023 Sep 18];3(2):124–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29213623/>
7. Faria AL, Andrade A, Soares L, I Badia SB. Benefits of virtual reality based cognitive rehabilitation through simulated activities of daily living: a randomized controlled trial with stroke patients. *J Neuroeng Rehabil* [Internet].

- 2016 Nov 2 [cited 2023 Sep 18];13(1):1–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27806718/>
8. Rymaszewska J, Lion KM, Pawlik-Sobecka L, Pawłowski T, Szcześniak D, Trypka E, et al. Efficacy of the Whole-Body Cryotherapy as Add-on Therapy to Pharmacological Treatment of Depression-A Randomized Controlled Trial. *Front Psychiatry* [Internet]. 2020 Jun 9 [cited 2023 Sep 18];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32581890/>
 9. Sachdeva A, Kumar K, Anand KS. Non Pharmacological Cognitive Enhancers – Current Perspectives. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2023 Sep 18];9(7):VE01. Available from: [/pmc/articles/PMC4573018/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26160997/)
 10. JO G, DC P. Neuroplasticity and cognitive aging: the scaffolding theory of aging and cognition. *Restor Neurol Neurosci* [Internet]. 2009 [cited 2021 Jul 20];27(5):391–403. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19847066/>
 11. Drumond Marra HL, Myczkowski ML, Maia Memória C, Arnaut D, Leite Ribeiro P, Sardinha Mansur CG, et al. Transcranial Magnetic Stimulation to Address Mild Cognitive Impairment in the Elderly: A Randomized Controlled Study. *Behavioural neurology* [Internet]. 2015 [cited 2023 Sep 19];2015. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26160997/>
 12. Nousia A, Martzoukou M, Siokas V, Aretouli E, Aloizou AM, Folia V, et al. Beneficial effect of computer-based multidomain cognitive training in patients with mild cognitive impairment. *Appl Neuropsychol Adult* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 19];28(6):717–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31885287/>
 13. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2005 [cited 2023 Sep 19];53(4):695–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15817019/>
 14. Gierus J, Mosiołek A, Koweszko T, Kozyra O, Wnukiewicz P, Łoza B, et al. [The Montreal Cognitive Assessment 7.2--Polish adaptation and research on equivalency]. *Psychiatr Pol* [Internet]. 2015 [cited 2023 Sep 21];49(1):171–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25844419/>
 15. Llinàs-Reglà J, Vilalta-Franch J, López-Pousa S, Calvó-Perxas L, Torrents Rodas D, Garre-Olmo J. The Trail Making Test. *Assessment* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Sep 21];24(2):183–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26318386/>
 16. Periañez JA, Lubrini G, García-Gutiérrez A, Ríos-Lago M. Construct Validity of the Stroop Color-Word Test: Influence of Speed of Visual Search, Verbal Fluency, Working Memory, Cognitive Flexibility, and Conflict Monitoring. *Arch Clin Neuropsychol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Sep 21];36(1):99–111. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32514527/>
 17. Tomaszewska M, Markowska A, Borkowska A. Review article
Stroop test – the diagnostic importance in psychiatry. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia/Neuropsychiatry and Neuropsychology*. 2010;5(1):35–41.

18. Benedetti A, Wu Y, Levis B, Wilchesky M, Boruff J, Ioannidis JPA, et al. Diagnostic accuracy of the Geriatric Depression Scale-30, Geriatric Depression Scale-15, Geriatric Depression Scale-5 and Geriatric Depression Scale-4 for detecting major depression: protocol for a systematic review and individual participant data meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Sep 21];8(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30518594/>
19. [Geriatric Depression Scale (GDS). Validity and reliability of different versions of the scale--review] - PubMed [Internet]. [cited 2023 Sep 21]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22232981/>
20. Randolph C, Tierney MC, Mohr E, Chase TN. The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): preliminary clinical validity. *J Clin Exp Neuropsychol* [Internet]. 1998 [cited 2023 Sep 21];20(3):310–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9845158/>
21. Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M, et al. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2004 Feb [cited 2023 Mar 4];19(2):136–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14758579/>
22. Wojtyńska R, Szcześniak D. DemTect®--effective to asses MCI and dementia--validation study of the Polish language version. *Aging Ment Health* [Internet]. 2016 May 3 [cited 2023 Mar 4];20(5):510–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25811731/>
23. Borkowski JG, Benton AL, Spreen O. Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia*. 1967 May 1;5(2):135–40.
24. Piskunowicz M, Bieliński M, Zgliński A, Borkowska A. Testy fluencji słownej - Zastosowanie w diagnostyce neuropsychologicznej. *Psychiatr Pol*. 2013;47(3):475–85.
25. Fray PJ, Robbins TW. CANTAB battery: proposed utility in neurotoxicology. *Neurotoxicol Teratol* [Internet]. 1996 [cited 2023 Mar 4];18(4):499–504. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8866544/>
26. Fried R, DiSalvo M, Kelberman C, Biederman J. Can the CANTAB identify adults with attention-deficit/hyperactivity disorder? A controlled study. *Appl Neuropsychol Adult* [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 4];28(3):318–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31303053/>
27. Smith PJ, Need AC, Cirulli ET, Chiba-Falek O, Attix DK. A comparison of the Cambridge Automated Neuropsychological Test Battery (CANTAB) with “traditional” neuropsychological testing instruments. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2013 Mar 1;35(3):319–28.
28. Lenehan ME, Summers MJ, Saunders NL, Summers JJ, Vickers JC. Does the Cambridge Automated Neuropsychological Test Battery (CANTAB) Distinguish Between Cognitive Domains in Healthy Older Adults? *Assessment* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 Sep 21];23(2):163–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25882162/>

29. Senczyszyn A, Wallner R. Cognitive training and cognitive rehabilitation as non-pharmacological therapeutic strategies in Parkinson's disease: a review of research. *Aktualności Neurologiczne*. 2019;18(2):85–93.
30. Bahar-Fuchs A, Webb S, Bartsch L, Clare L, Rebok G, Cherbuin N, et al. Tailored and Adaptive Computerized Cognitive Training in Older Adults at Risk for Dementia: A Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2017 [cited 2023 Sep 23];60(3):889–911. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28922158/>
31. González-Palau F, Franco M, Bamidis P, Losada R, Parra E, Papageorgiou SG, et al. The effects of a computer-based cognitive and physical training program in a healthy and mildly cognitive impaired aging sample. *Aging Ment Health* [Internet]. 2014 Oct 3 [cited 2023 Sep 23];18(7):838–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24697325/>
32. Lin F, Heffner KL, Ren P, Tivarus ME, Brasch J, Chen DG, et al. Cognitive and Neural Effects of Vision-Based Speed-of-Processing Training in Older Adults with Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Sep 23];64(6):1293–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27321608/>
33. Rosen AC, Sugiura L, Kramer JH, Whitfield-Gabrieli S, Gabrieli JD. Cognitive training changes hippocampal function in mild cognitive impairment: a pilot study. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2011 [cited 2023 Sep 23];26 Suppl 3(Suppl 3):349–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21971474/>
34. Basak C, Boot WR, Voss MW, Kramer AF. Can training in a real-time strategy video game attenuate cognitive decline in older adults? *Psychol Aging* [Internet]. 2008 Dec [cited 2023 Sep 23];23(4):765–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19140648/>
35. Barban F, Annicchiarico R, Pantelopoulos S, Federici A, Perri R, Fadda L, et al. Protecting cognition from aging and Alzheimer's disease: a computerized cognitive training combined with reminiscence therapy. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 Sep 23];31(4):340–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26205305/>
36. Rymaszewska J, Ramsey D. Whole body cryotherapy as a novel adjuvant therapy for depression and anxiety. *Archives of Psychiatry and Psychotherapy*. 2008;
37. Pawik M, Kowalska J, Rymaszewska J. The effectiveness of whole-body cryotherapy and physical exercises on the psychological well-being of patients with multiple sclerosis: A comparative analysis. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* [Internet]. 2019 Apr 5 [cited 2019 Aug 1];28(11):0–0. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30968613>
38. Webler RD, Fox J, McTeague LM, Burton PC, Dowdle L, Short EB, et al. DLPFC stimulation alters working memory related activations and performance: An interleaved TMS-fMRI study. *Brain Stimul* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2023

- Sep 24];15(3):823–32. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35644517/>
39. Chen AC, Oathes DJ, Chang C, Bradley T, Zhou ZW, Williamsa LM, et al. Causal interactions between fronto-parietal central executive and default-mode networks in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2013 Dec 3 [cited 2023 Sep 24];110(49):19944–9. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24248372/>
 40. McCarthy-Jones S, Hayward M, Waters F, Sommer IE. Editorial: Hallucinations: New interventions supporting people with distressing voices and/or visions. *Front Psychol*. 2016 Sep 21;7(SEP).
 41. Petrosino NJ, Cosmo C, Berlow YA, Zandvakili A, van 't Wout-Frank M, Philip NS. Transcranial magnetic stimulation for post-traumatic stress disorder. *Ther Adv Psychopharmacol* [Internet]. 2021 Jan [cited 2023 Sep 24];11:204512532110499. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34733479/>
 42. Perrotta D, Perri RL. Mini-review: When neurostimulation joins cognitive-behavioral therapy. On the need of combining evidence-based treatments for addiction disorders. *Neurosci Lett* [Internet]. 2022 Apr 23 [cited 2023 Sep 24];777. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35341891/>
 43. Norred MA, Haselden LC, Sahlem GL, Wilkerson AK, Short EB, McTeague LM, et al. TMS and CBT-I for comorbid depression and insomnia. Exploring feasibility and tolerability of transcranial magnetic stimulation (TMS) and cognitive behavioral therapy for insomnia (CBT-I) for comorbid major depressive disorder and insomnia during the COVID-19 pandemic. *Brain Stimul* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Sep 24];14(6):1508–10. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34563744/>
 44. Hill NTM, Mowszowski L, Naismith SL, Chadwick VL, Valenzuela M, Lampit A. Computerized Cognitive Training in Older Adults With Mild Cognitive Impairment or Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2023 Sep 24];174(4):329–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27838936/>
 45. Hu M, Wu X, Shu X, Hu H, Chen Q, Peng L, et al. Effects of computerised cognitive training on cognitive impairment: a meta-analysis. *J Neurol* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Sep 24];268(5):1680–8. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31650255/>
 46. Klingberg T. Training and plasticity of working memory. *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2010 Jul [cited 2023 Mar 4];14(7):317–24. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20630350/>

10. Załączniki

10.1 Oświadczenia współautorów prac

Prof. dr hab. n. med. Joanna Rymaszewska Katedra Neuronauki Klinicznej Politechnika Wrocławska	Wrocław, 23.10.2023
OŚWIADCZENIE	
Oświadczam, że w pracy Senczyszyn A, Szcześniak D, Wieczorek T, Maciaszek J, Małecka M, Bogudzińska B, Zimny A, Fila-Witecka K and Rymaszewska J (2023) Improvement of working memory in older adults with mild cognitive impairment after repetitive transcranial magnetic stimulation – a randomized controlled pilot study. <i>Front. Psychiatry</i> 14 brałam udział w projektowaniu koncepcji badania, protokołu badania, analizie i interpretacji danych oraz końcowej korekcie przygotowanej publikacji.	
Podpis	 Kierownik Katedry Neuronauki Klinicznej prof. dr hab. n. med. Joanna Rymaszewska

Prof. dr hab.n. med. Joanna Rymaszewska

Wrocław, 23.10.2023

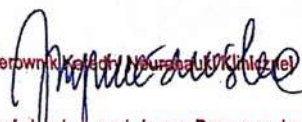
Katedra Neuronauki Klinicznej

Politechnika Wrocławska

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy Senczyszyn, A., Wallner, R., Szcześniak, D. M., Łuc, M., & Rymaszewska, J. (2021) *The effectiveness of computerized cognitive training combined with whole body cryotherapy in improving cognitive functions in older adults. A case control study. Frontiers in Psychiatry*, 12 mój udział polegał na tworzeniu koncepcji badania, ustaleniu metodyki, a także edycji manuskryptu i sprawdzeniu jego ostatecznej wersji.

Podpis


Kierownik Katedry Neuronauki Klinicznej
prof. dr hab. n. med. Joanna Rymaszewska

dr n. med. lek Julian Maciaszek

Wrocław, 24.10.2023

Katedra Psychiatrii Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy Senczyszyn A, Szcześniak D, Wieczorek T, Maciaszek J, Małecka M, Bogudzińska B, Zimny A, Fila-Witecka K and Rymaszewska J (2023) *Improvement of working memory in older adults with mild cognitive impairment after repetitive transcranial magnetic stimulation – a randomized controlled pilot study. Front. Psychiatry* 14 mój udział polegał na interpretacji danych i końcowej korekcie publikacji.

Podpis



Lek. Monika Małecka

Wrocław, 24.10.2023

Katedra Psychiatrii Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy Senczyszyn A, Szcześniak D, Wieczorek T, Maciaszek J, Małecka M, Bogudzińska B, Zimny A, Fila-Witecka K and Rymaszewska J (2023) Improvement of working memory in older adults with mild cognitive impairment after repetitive transcranial magnetic stimulation – a randomized controlled pilot study. *Front. Psychiatry* 14 mój udział polegał na przygotowaniu części publikacji dotyczącej metodyki i narzędzi użytych w pracy.

Podpis



lek. Tomasz Wieczorek

Wrocław, 24.10.2023

Katedra Psychiatrii Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy Senczyszyn A, Szcześniak D, Wieczorek T, Maciaszek J, Małecka M, Bogudzińska B, Zimny A, Fila-Witecka K and Rymaszewska J (2023) Improvement of working memory in older adults with mild cognitive impairment after repetitive transcranial magnetic stimulation – a randomized controlled pilot study. *Front. Psychiatry* 14 mój udział polegał na interpretacji danych.

Podpis



dr n. med., lek. Mateusz Łuc

Wrocław, 23.10.2023

Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy Senczyszyn, A., Wallner, R., Szcześniak, D. M., Łuc, M., & Rymaszewska, J. (2021), *The effectiveness of computerized cognitive training combined with whole body cryotherapy in improving cognitive functions in older adults. A case control study. Frontiers in Psychiatry*, 12 mój udział polegał na zbieraniu i interpretacji danych, a także edycji manuskryptu i sprawdzeniu jego ostatecznej wersji.

Podpis



dr n. med. Renata Wallner

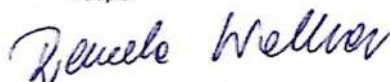
Wrocław, 23.10.2023

Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy Senczyszyn, A., & Wallner, R. (2018). *Trening poznawczy i rehabilitacja poznawcza jako nefarmakologiczne strategie terapeutyczne w chorobie Parkinsona - przegląd badań. Aktualności Neurologiczne*, 18, 85-93 mój udział polegał na tworzeniu konceptualizacji badania, zgromadzeniu literatury, ustaleniu metodologii, interpretacji danych, a także edycji manuskryptu i sprawdzeniu jego ostatecznej wersji.

Podpis



dr n. med. Dorota Szcześniak prof. UMW

Wrocław, 24.10.2023

Katedra Psychiatrii Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy Senczyszyn A, Szcześniak D, Wieczorek T, Maciaszek J, Małecka M, Bogudzińska B, Zimny A, Fila-Witecka K and Rymaszewska J (2023) Improvement of working memory in older adults with mild cognitive impairment after repetitive transcranial magnetic stimulation – a randomized controlled pilot study. *Front. Psychiatry* 14 mój udział polegał na zaprojektowaniu protokołu badania, interpretacji danych, końcowej korekcie przygotowanej publikacji.

Podpis



Lek. Bogna Bogudzińska

Wrocław, 24.10.2023

Katedra Psychiatrii Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy Senczyszyn A, Szcześniak D, Wieczorek T, Maciaszek J, Małecka M, Bogudzińska B, Zimny A, Fila-Witecka K and Rymaszewska J (2023) Improvement of working memory in older adults with mild cognitive impairment after repetitive transcranial magnetic stimulation – a randomized controlled pilot study. *Front. Psychiatry* 14 mój udział polegał na opracowaniu tabel i wykresów przedstawiających dane statystyczne z pracy.

Podpis



dr n. med. Dorota Szczęśniak prof. UMW

Wrocław, 24.10.2023

Katedra Psychiatrii Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy Senczyszyn, A., Wallner, R., Szczęśniak, D. M., Łuc, M., & Rymaszewska, J. (2021). *The effectiveness of computerized cognitive training combined with whole body cryotherapy in improving cognitive functions in older adults. A case control study. Frontiers in Psychiatry*, 12 mój udział polegał na wykonaniu analizy statystycznej, interpretacji danych, a także edycji manuskryptu i sprawdzeniu jego ostatecznej wersji.

Podpis



Prof. dr hab. Anna Zimny

Wrocław, 24.10.2023

Katedra Psychiatrii Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy Senczyszyn A, Szcześniak D, Wieczorek T, Maciaszek J, Małecka M, Bogudzińska B, Zimny A, Fila-Witecka K and Rymaszewska J (2023) Improvement of working memory in older adults with mild cognitive impairment after repetitive transcranial magnetic stimulation – a randomized controlled pilot study. *Front. Psychiatry* 14 mój udział polegał na przeprowadzeniu badań przy użyciu rezonansu magnetycznego oraz korekcie ostatecznej wersji publikacji.

Podpis



10.2 Zgody Komisji Bioetycznej

KOMISJA BIOETYCZNA
przy
Uniwersytecie Medycznym
we Wrocławiu
ul. Pasteura 1; 50-367 WROCLAW

NK-23-133/18

27.02.2018

Podzestawienie 3
dec. just w CWA

OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ Nr KB – 61/2018

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu, powołana zarządzeniem Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr 133/XV R/2017 z dnia 21 grudnia 2017 r. oraz działająca w trybie przewidzianym rozporządzeniem Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. (Dz.U. nr 47, poz. 480) na podstawie ustawy o zawodzie lekarza z dnia 5 grudnia 1996 r. (Dz.U. nr 28 z 1997 r. poz. 152 z późniejszymi zmianami) w składzie:

dr hab. Jacek Daroszewski (endokrynologia, diabetologia)
prof. dr hab. Krzysztof Grabowski (chirurgia)
dr Henryk Kaczkowski (chirurgia szczękowa, chirurgia stomatologiczna)
mgr Irena Knabel-Krzyszowska (farmacja)
prof. dr hab. Jerzy Liebhart (choroby wewnętrzne, alergologia)
ks. dr hab. Piotr Mrzygłód (duchowny)
mgr prawa Luiza Müller (prawo)
dr hab. Sławomir Sidorowicz (psychiatria)
dr hab. Leszek Szenborn (pediatria, choroby zakaźne)
Danuta Tarkowska (pielęgniarstwo)
prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska (farmakologia kliniczna)
dr hab. Andrzej Wojnar (histopatologia, dermatologia) przedstawiciel Dolnośląskiej Izby Lekarskiej)
dr hab. Jacek Zieliński (filozofia)

pod przewodnictwem
prof. dr hab. Jana Kornafela (ginekologia i położnictwo, onkologia)

Przestrzegając w działalności zasad Good Clinical Practice oraz zasad Deklaracji Helsińskiej, po zapoznaniu się z projektem badawczym pt.:

„Adaptacja językowa i walidacja testów neuropsychologicznych do oceny MCI i otępienia w chorobie Parkinsona i chorobie Huntingtona oraz innych zaburzeniach ruchowych –PD-CRS, PD-CFRS, SCOPA-COG, PANDA, MC-FAQ, HD-CRS”

będącym częścią projektu badawczego pt.:

„Czynniki psychogenne, osobowościowe, somatyczne i socjalne w powstawaniu zaburzeń psychicznych, metody diagnostyczne oraz biologiczne i neuropsychologiczne metody stymulacji CUN w leczeniu wybranych zaburzeń psychicznych”

zgłoszonym przez **prof. dr hab. Joannę Rymaszewską** zatrudnioną w Katedrze i Klinice Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz złożonymi wraz z wnioskiem dokumentami, w tajnym głosowaniu postanowiła **wyrazić zgodę** na przeprowadzenie badania przez dr n. med. Renatę Wallner w Katedrze i Klinice Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz Klinice Neurologii USK **pod warunkiem zachowania anonimowości uzyskanych danych.**

Uwaga: Badanie to zostało objęte ubezpieczeniem odpowiedzialności cywilnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z tytułu prowadzonej działalności.

Pouczenie: W ciągu 14 dni od otrzymania decyzji wnioskodawcy przysługuje prawo odwołania do Komisji Odwoławczej za pośrednictwem Komisji Bioetycznej UM we Wrocławiu.

Opinia powyższa dotyczy projektu badawczego będącego podstawą działalności statutowej.

Wrocław, dnia 8 lutego 2018 r.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KOMISJA BIOETYCZNA
Przewodniczący
prof. dr hab. Jan Kornat

KOMISJA BIOETYCZNA
przy
Uniwersytecie Medycznym
we Wrocławiu
ul. Pasteura 1; 50-367 WROCLAW

OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ Nr KB – 400/2018

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu, powołana zarządzeniem Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr 133/XV R/2017 z dnia 21 grudnia 2017 r. oraz działająca w trybie przewidzianym rozporządzeniem Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. (Dz.U. nr 47, poz. 480) na podstawie ustawy o zawodzie lekarza z dnia 5 grudnia 1996 r. (Dz.U. nr 28 z 1997 r. poz. 152 z późniejszymi zmianami) w składzie:

dr hab. Jacek Daroszewski (endokrynologia, diabetologia)
prof. dr hab. Krzysztof Grabowski (chirurgia)
dr Henryk Kaczkowski (chirurgia szczękowa, chirurgia stomatologiczna)
mgr Irena Knabel-Krzyszowska (farmacja)
prof. dr hab. Jerzy Liebhart (choroby wewnętrzne, alergologia)
ks. dr hab. Piotr Mrzygłód (duchowny)
mgr Luiza Müller (prawo)
dr hab. Sławomir Sidorowicz (psychiatria)
dr hab. Leszek Szenborn (pediatria, choroby zakaźne)
Danuta Tarkowska (pielęgniarstwo)
prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska (farmakologia kliniczna)
dr hab. Andrzej Wojnar (histopatologia, dermatologia) przedstawiciel Dolnośląskiej Izby Lekarskiej)
dr hab. Jacek Zieliński (filozofia)

pod przewodnictwem
prof. dr hab. Jana Kornafela (ginekologia i położnictwo, onkologia)

Przestrzegając w działalności zasad Good Clinical Practice oraz zasad Deklaracji Helsińskiej, po zapoznaniu się z projektem badawczym pt.

„Zastosowanie przezczaszkowej stymulacji magnetycznej mózgu (Transcranial Magnetic Stimulation, TMS) w leczeniu wybranych zaburzeń psychicznych”

będącym częścią projektu badawczego pt.:

„Czynniki psychogenne, osobowościowe, somatyczne i socjalne w powstawaniu zaburzeń psychicznych, metody diagnostyczne oraz biologiczne i neuropsychologiczne metody stymulacji CUN w leczeniu wybranych zaburzeń psychicznych”

zgłoszonym przez **prof. dr hab. Joannę Rymaszewską** zatrudnioną w Katedrze i Klinice Psychiatrii Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz złożonymi wraz z wnioskiem dokumentami, w tajnym głosowaniu postanowiła wyrazić zgodę na przeprowadzenie badania w Katedrze i Klinice Psychiatrii UMed. we Wrocławiu pod nadzorem **pod warunkiem zachowania anonimowości uzyskanych danych.**

Uwaga: Badanie to zostało objęte ubezpieczeniem odpowiedzialności cywilnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z tytułu prowadzonej działalności:

Pouczenie: W ciągu 14 dni od otrzymania decyzji wnioskodawcy przysługuje prawo odwołania do Komisji Odwoławczej za pośrednictwem Komisji Bioetycznej UM we Wrocławiu

Opinia powyższa dotyczy: projektu badawczego będącego podstawą działalności statutowej

Wrocław, dnia 25 czerwca 2018 r.

BW

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KOMISJA BIOETYCZNA
przewodniczący
prof. dr hab. Jan Kornatfel

10.3 Nota biograficzna i dorobek naukowy

Wykształcenie i przebieg pracy zawodowej: Adrianna Senczyszyn (urodzona 19.03.1992) ukończyła studia magisterskie z psychologii oraz z filozofii w ramach Międzywydziałowych Studiów Humanistycznych i Społecznych na Uniwersytecie Wrocławskim. W roku 2018 rozpoczęła studia doktoranckie w Katedrze Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Dorobek naukowy: 8 publikacji z IF; Total IF: 32,274; liczba cytowań łącznie: 77, Total MEiN score: 1047,0; H-index = 6

Publikacje w czasopiśmie z IF

Lp.	Opis bibliograficzny	IF	Punkty
1	Senczyszyn Adrianna , Lion Katarzyna M., Szcześniak Dorota, Trypka Elżbieta, Mazurek Justyna, Ciułkowicz Marta, Maćkowiak Maria, Duda-Sikuła Marta, Wallner Renata, Rymaszewska Joanna: Mental health impact of SARS-COV-2 pandemic on long-term care facility personnel in Poland [research letter], Journal of the American Medical Directors Association, 2020, vol. 21, nr 11, s. 1576-1577, DOI:10.1016/j.jamda.2020.09.020	4,669	140
2	Senczyszyn Adrianna , Wallner Renata, Szcześniak Dorota Maria, Łuc Mateusz, Rymaszewska Joanna: The effectiveness of computerized cognitive training combined with whole body cryotherapy in improving cognitive functions in older adults. A case control study, Frontiers in Psychiatry, 2021, vol. 12, art.649066 [13 s.], DOI:10.3389/fpsyt.2021.649066	5,435	100
3	Maćkowiak Maria, Senczyszyn Adrianna , Lion Katarzyna, Trypka Elżbieta, Małecka Monika, Ciułkowicz Marta, Mazurek Justyna, Świdarska Roksana, Giebel Clarissa, Gabbay Mark, Rymaszewska Joanna, Szcześniak Dorota: The experiences of people with dementia and informal carers related to the closure of social and medical services in Poland during the COVID-19 pandemic - a qualitative study, Healthcare, 2021, vol. 9, nr 12, art.1677 [15 s.], DOI:10.3390/healthcare9121677	3,16	40
4	Fila-Witecka Karolina, Senczyszyn Adrianna , Kołodziejczyk Agata, Ciułkowicz Marta, Maciaszek Julian, Misiak Błażej, Szcześniak Dorota, Rymaszewska Joanna: Lifestyle changes among Polish university students during the COVID-19 pandemic, International Journal of Environmental Research and Public Health, 2021, vol. 18, nr 18, art.9571 [18 s.], DOI:10.3390/ijerph18189571	4,614	140
5	Wieczorek Tomasz, Kobyłko Agnieszka, Stramecki Filip, Fila-Witecka Karolina, Beszlej Jan Aleksander, Jakubczyk Marta, Piotrowski Patryk, Senczyszyn Adrianna , Siwicki Damian, Szcześniak Dorota, Rymaszewska Joanna: Przewlekła stymulacja magnetyczna (TMS) w terapii zaburzeń psychicznych - aktualny przegląd badań, Psychiatria Polska, 2021, vol. 55, nr 3, s. 565-583, DOI:10.12740/PP/OnlineFirst/115556	1,596	100

6	Giebel Clarissa, Lion Katarzyna, Maćkowiak Maria, Chattat Rabih, Kumar P. N. Suresh, Cations Monica, Gabbay Mark, Moyle Wendy, Ottoboni Giovanni, Rymaszewska Joanna, Senczyszyn Adrianna , Szcześniak Dorota, Tetlow Hilary, Trypka Elżbieta, Valente Marco, Chirico Ilaria: A qualitative 5-country comparison of the perceived impacts of COVID-19 on people living with dementia and unpaid carers, BMC Geriatrics, 2022, vol. 22, art.116 [11 s.], DOI:10.1186/s12877-022-02821-1	4,1	100
7	Chirico Ilaria, Giebel Clarissa, Lion Katarzyna, Maćkowiak Maria, Chattat Rabih, Cations Monica, Gabbay Mark, Moyle Wendy, Pappadà Alessandro, Rymaszewska Joanna, Senczyszyn Adrianna , Szcześniak Dorota, Tetlow Hilary, Trypka Elżbieta, Valente Marco, Ottoboni Giovanni: Use of technology by people with dementia and informal carers during COVID-19: a cross-country comparison, International Journal of Geriatric Psychiatry, 2022, vol. 37, nr 9, doi.org/10.1002/gps.5801 [10 s.], DOI:10.1002/gps.5801	4	100
8	Senczyszyn Adrianna , Szcześniak Dorota, Wieczorek Tomasz, Maciaszek Julian, Małecka Monika, Bogudzińska Bogna, Zimny Anna, Fila-Pawłowska Karolina, Rymaszewska Joanna: Improvement of working memory in older adults with mild cognitive impairment after repetitive transcranial magnetic stimulation – a randomized controlled pilot study, Frontiers in Psychiatry, 2023, vol. 14, art.1196478 [13 s.], DOI:10.3389/fpsy.2023.1196478	4,7*	140
Podsumowanie		32,274	860

**IF 2022*

Publikacje w czasopiśmie bez IF

Lp.	Opis bibliograficzny	Punkty
1	Senczyszyn Adrianna , Wallner Renata: Trening poznawczy i rehabilitacja poznawcza jako nefarmakologiczne strategie terapeutyczne w chorobie Parkinsona - przegląd badań, Aktualności Neurologiczne, 2018, vol. 18, nr 2, s. 85-93, DOI:10.15557/AN.2018.0012	7
2	Wallner Renata, Senczyszyn Adrianna , Budrewicz Sławomir, Rymaszewska Joanna: Zaburzenia poznawcze i neuropsychiatryczne w chorobie Parkinsona, Polski Przegląd Neurologiczny, 2019, vol. 15, nr 2, s. 96-105, DOI:10.5603/PPN.2019.0018	40
3	Fila-Witecka Karolina, Małecka Monika, Senczyszyn Adrianna , Wieczorek Tomasz, Więckiewicz Mieszko, Szcześniak Dorota, Piotrowski Patryk, Rymaszewska Joanna: Sleepless in solitude - insomnia symptoms severity and psychopathological symptoms among university students during the COVID-19 pandemic in Poland, International Journal of Environmental Research and Public Health, 2022, vol. 19, nr 5, art.2551 [18 s.], DOI:10.3390/ijerph19052551	140
Podsumowanie		187