



최 성 혜

인하대학교 의과대학 신경과학교실

Cognitive therapy in mild cognitive impairment and subjective cognitive decline

Seong Hye Choi, MD, PhD

Department of Neurology, Inha University School of Medicine, Incheon, Korea

The risk of progression to dementia due to Alzheimer's disease (AD) is high in persons with subjective cognitive decline (SCD) or amnesic mild cognitive impairment (aMCI). However, there are no pharmacological treatments to improve cognition or slow the disease progression in persons with SCD and aMCI. There is growing evidence that supports an important role of cognitive interventions. Four theoretical models of cognitive intervention for aMCI are restorative cognitive training, compensatory cognitive training such as using memory strategies and memory aids, lifestyle intervention, and psychotherapeutic interventions such as relaxation exercises and managing stress and poor sleep. Comprehensive intervention that entails multiple approach is more effective in aMCI compared with focused approach on one model. Multimodal cognitive training is more effective in aMCI than cognitive training on single cognitive domain. In persons with SCD, memory training is recommended to be combined with expectancy change which is directed at changing beliefs and attitudes about one's own memory. It is done by applying methods of cognitive restructuring and psychoeducation directed at supplying the relation between memory and anxiety and the information on normal memory aging processes, and teaching methods of stress reduction. There is a need to develop cognitive intervention programs specialized for persons with preclinical AD or MCI due to AD that are confirmed with AD biomarkers.

Key Words: Mild cognitive impairment, Subjective cognitive decline, Cognition, Training

서 론

임상증상이 발현되기 10년 이상 전부터 뇌에 알츠하이머병의 병리 현상이 시작 된다.¹ 알츠하이머 병리 현상이 시작 되었으나 아직 객관적인 인지장애가 관찰되지 않는 단계를 증상발현전(preclinical) 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD) 단계라고 하고,¹ 자세한 면담과 인지기능검사에서 인지 기능의 감퇴가 관찰되나 아직 치매는 아닌 상태를 경도인지

장애(mild cognitive impairment)라고 한다.² 경도인지장애는 다양한 병리현상에 의한 임상증후군이다. 임상양상 및 인지기능검사 소견에 따라 기억성과 비기억성 경도인지장애로 구분한다.³ 기억성 경도인지장애는 알츠하이머치매의 전구 단계일 가능성이 크다. 정상노인의 1-2%가 매년 치매로 진행하는 것에 비해, 기억성 경도인지장애는 1년에 10-15%가 치매로 진행한다.³ 한 연구에서는 기억성 경도인지장애의 62%에서 아밀로이드 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET) 검사상 양성 소견이 관찰되었다.⁴

증상발현전 알츠하이머병을 'National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA)'에서는 3단계로 구분한다.¹ 1단계는 베타아밀로이드1-42만 축적되는 단계이고, 2단계에는 베타아밀로이드1-42가 축적되며 신경퇴행(neurodegene-

Seong Hye Choi, MD, PhD

Department of Neurology, Inha University Hospital, 100 Inha-ro, Nam-gu, Incheon 22212, Korea

Tel: +82-32-890-3860 Fax: +82-32-890-3864

E-mail: seonghye@inha.ac.kr

ration) 변화들이 시작되어 뇌척수액에서 타우단백질이 상승하거나 FDG-PET에서 포도당 대사의 저하가 관찰된다. 3단계는 비로소 주관적인지장애(subjective cognitive decline, SCD)를 호소하는 단계이다. 주관적인지장애는 객관적인 인지기능검사에는 이상소견이 관찰되지 않으나 주관적으로 과거보다 인지기능이 저하된 것을 호소하는 경우이다.⁵ 주관적인지장애도 알츠하이머병, 우울, 수면장애, 약물, 등 다양한 원인에 의해 나타날 수 있는 임상증후군이다.^{5,6} 주관적인지장애 연구들의 메타분석에 의하면 1년에 주관적인지장애의 2.3%가 치매로 진행하고 6.6%가 경도인지장애로 진행한다.⁷ 4년의 종적연구에 의하면 주관적인지장애의 14%가 치매로 진행하였고 27%가 경도인지장애로 진행하였다.⁵ 주관적인지장애를 호소하는 사람들은 주관적인지장애를 호소하지 않는 사람들에 비하여 치매 발병 위험도가 두 배 높다.⁷

증상발현전 알츠하이머병이나 경도인지장애 단계에서 질병의 진행을 늦추거나 억제하는 치료가 매우 중요하다. 그러나 증상발현전 알츠하이머병이나 경도인지장애의 인지기능을 개선시키거나 질병의 진행을 늦추는데 효과가 입증된 약물은 아직 없다.⁸ 활발한 사회활동, 두뇌를 많이 사용하는 직업이나 활동, 육체 운동이 치매의 발병을 지연시킨다는 연구 결과들이 보고되면서^{9,10} 주관적인지장애나 경도인지장애의 비약물적 치료(nonpharmacological treatment)에 대한 관심이 매우 증대되었다. 비약물적치료에는 인지중재치료(cognitive intervention), 운동, 영양(nutrition), 등이 있다.

경도인지장애와 주관적인지장애를 대상으로 한 인지중재치료에 대한 연구들도 활발히 진행되었다.¹¹⁻¹⁴ 본문에서는 기억성경도인지장애와 주관적인지장애를 대상으로 한 인지중재치료에 대해 살펴보고자 하겠다.

본 론

1. 인지중재치료의 분류

인지중재치료는 인지훈련(cognitive training), 인지재활(cognitive rehabilitation), 인지자극(cognitive stimulation)의 세 가지로 구분할 수 있다. 인지훈련은 기억력이나 주의력 등의 특정한 인지영역의 기능을 개선시키기 위하여 제작된 체계화된 과제를 훈련자의 지도에 따라 실행하는 훈련이다.¹⁵ 종지와 연필을 사용하여 시행할 수도 있고 목적에 맞게 제작된 전산화 프로그램을 이용하여 훈련할 수도 있다. 또 일상생활능력을 향상시키기 위하여 장보기 등의 상황을 구현하여

훈련을 하기도 한다. 몇 명의 그룹으로 훈련을 시행하기도 하며 일대일로 시행할 수도 있다. 인지훈련의 가설은 신경형성력(neuroplasticity)에 의하여 특정 인지영역의 기능을 유지하거나 개선시킬 수 있고 다른 인지영역까지 개선효과가 파급될 수 있다는 것이다. 한 연구에서 경도인지장애를 대상으로 6주의 기억훈련 전후로 단어학습과 회상을 시행하며 기능적 자기공명영상(functional MRI)을 실시하였는데 기억훈련 후에 시행한 기능적 자기공명영상에서 새로운 부위의 활성화가 관찰되고 정상군과의 차이가 감소하였다.¹⁶

인지재활은 일상생활에서의 기능을 향상시키는 것에 주안점을 둔다. 환자들에 따라 일상생활에서 부족한 부분이 다르기 때문에 인지재활의 구체적인 목표는 환자와 보호자와 상의하여 개별적으로 정한다. 따라서 인지재활은 대개 개별적으로 시행한다. 예를 들면 메모장이나 타이머를 활용하게 한다든지 불필요하게 복잡한 환경을 단순화하여 기억장애로 인한 문제발생 소지를 줄이는 것 등이다. 인지재활은 개선한 그 부분의 일상생활만 좋아지고 다른 일상생활 영역으로 효과가 파급되지는 않는다.

인지자극은 대개 4-5명의 그룹으로 시행한다. 인지자극은 특정한 인지영역이 아니라 전반적인 인지기능의 향상과 사회적 기능의 향상을 목표로 한다. 여기에는 시간과 장소를 알려주고 시사문제들을 알려주는 현실지남력 요법(reality orientation), 회상요법, 여러 감각 자극요법(multi-sensory stimulation), 토론, 퍼즐, 단어게임, 노래부르기나 악기연주 등의 음악 활동, 빵굽기 등의 요리, 화분가꾸기, 등이 있다.

인지중재치료 시에는 환자들에게 본인의 인지기능의 강점과 부족한 부분을 이해시키고, 인지장애로 인한 일상생활의 어려움이나 우울, 불안감에 대하여 같이 대화를 하고 지지해주는 것이 필요하다.

2. 경도인지장애의 인지중재치료

1) 인지중재치료 유형

경도인지장애는 인지기능의 저하만을 호소하는 가벼운 경우도 있고, 일상생활의 기능에도 경미한 저하가 드러나는 경우도 있으며, 우울, 불안, 등의 신경정신증상(neuropsychiatric symptom)을 동반한 경우도 있다. 현재 환자가 어떤 단계인지를 파악하고 치료의 계획을 세우는 것이 좋다.

경도인지장애 대상 인지중재치료는 네 가지 유형이 있다.¹⁷ 첫째는 전형적인 인지훈련(restorative cognitive training)이

다. 둘째는 보상인지훈련(compensatory cognitive training)으로 기억전략(mnemonics)이나 계획 방법 등을 가르치고 달력, 메모장, 타이머, 네비게이션, 등을 사용하게 하는 것이다. 셋째는 생활방식 중재(lifestyle intervention)이다. 즉 흡연이나 과음, 등이 인지기능에 미치는 악영향과 운동, 두뇌활동, 뇌에 좋은 음식이나 영양 등이 인지기능에 미치는 좋은 영향에 대해 교육하고 생활방식을 바꾸도록 격려하고 동기를 부여하는 면담 등을 진행하는 것이다. 넷째는 정신요법(psychotherapeutic intervention)으로 이완운동, 명상, 스트레스나 피로, 불면 등을 관리하는 방법의 교육, 등이 포함된다. 경도인지장애 대상으로 한 가지 인지영역에 대한 전형적인 인지훈련만을 시행한 경우에는 유의한 인지기능의 개선이 관찰되지 않았다.¹⁸ 위의 네 가지 유형 중에 두 가지 이상을 같이 시행하고 인지훈련은 여러 인지영역을 훈련하는 경우에 인지기능의 유의한 개선이 관찰되었다.¹⁸

2) 인지중재치료의 실제

인지중재치료를 한 번에 어느 정도의 시간 동안 시행하고 얼마 간격으로 어느 기간 동안 시행하는 것이 가장 효과적인지에 대하여 확정된 것은 없다. 기존의 연구들을 살펴보면 대부분 소그룹으로 진행되었고 한번에 시행하는 훈련 시간은 30-150분으로 다양한데,¹² 1-2시간을 시행한 연구들이 대부분이었다.¹⁹ 연구들마다 훈련기간도 2주-9개월로 다양하고,¹⁹ 인지중재치료의 횟수도 1-60회로 다양하다.¹² 비용과 효과를 고려할 때 3개월간 6-20회기를 시행하는 것이 적절하다는 주장도 있고,¹² 6개월 정도 인지중재치료를 시행한 연구들에서 효과가 좋았다는 보고도 있다.¹⁹

대부분의 연구들에서 기억력 개선을 위한 인지중재치료가 가장 비중이 크다. 그 외에 주의력이나 집행기능 개선을 위한 인지훈련이나 언어, 시공간력 훈련을 포함하기도 한다. 기억력에 대한 인지중재치료는 전형적인 인지훈련과 기억전략 교육이 포함된다. 일부의 연구들에서는 미래기억(prospective memory)에 대한 훈련을 포함하기도 하였다.²⁰

기억전략은 첫째, 입력단계 강화 훈련으로 반복해서 외우기, 큰소리로 외우기, 메모하기, 주의를 기울여 기억하기, 가나다 순으로 외우기, 앞 글자 따서 외우기, 이야기 만들어 외우기, 중심 단어 외우기, 심상법(visual imagery), 범주화(categorization), 덩어리화(chunking), 연상법(association), 오류 없는 학습(errorless learning), 등이 있다. 덩어리화는 기억

의 입력 단계의 저장용량에는 한계(7±2 항목)가 있어서 기억 대상을 큰 덩어리로 나누어 기억하는 것이다. 이때 범주화를 활용하여 덩어리를 나누는 것이 효율적이다. 연상법은 기억 대상을 익숙하고 의미 있는 것으로 연결하는 것이다. 사람의 이름을 기억할때, 그 사람의 특징과 이름을 연결하는 '얼굴-이름연상법(face-name associations)'이 대표적이다. 둘째, 인출단계를 강화하는 기억법에는 알람, 타이머 활용, 잘 보이는 곳에 두기, 다른 사람에게 알려달라고 부탁하기, 기억한 순서나 위치적인 순서, 가나다순이나 사건 발생 순서 등을 활용하는 '순서에 따라 회상', 입력 시 상황이나 관련 정보를 인출 단서로 활용하는 '연상법', 기억대상이나 사건이 일어난 장소, 시간, 사람을 인출 단서로 활용하는 '입력당시로 되돌아가기', 제시된 정보의 회상 간격을 점차 늘려가면서 반복적으로 회상함으로써 학습과 정보의 저장을 촉진하는 '시간차회상(spaced retrieval)' 등이 있다.

3) 인지중재치료의 평가

인지중재치료의 평가는 객관적인 인지기능검사와 주관적인 평가를 같이 시행하는 것이 좋다. 대부분의 연구들에서 지연회상기억검사를 활용하여 인지중재치료의 효과를 평가하였고, 일부의 연구에서 AD Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog)를 활용하였다.^{12,19} 그 외에 주의력, 집행기능, 언어, 시공간력, Mini-Mental State Examination 등을 활용한 전반적인 인지기능, 등을 평가한 연구들도 있다.^{11,12,19} 미래기억훈련을 시행한 연구에서는 미래기억평가척도를 시행하기도 하였다.²⁰ 주관적평가에는 설문을 통한 일상생활에서의 기억력 평가, 삶의 질, 우울감, 도구일상생활능력 평가 등이 포함된다. 특히 인지중재치료의 근본적인 목적이 신경형성력을 통한 인지에비능(cognitive reserve)을 향상시켜 치매로의 진행을 늦추고자 하는 것이기 때문에 경도인지장애에 민감한 도구일상생활능력의 평가가 중요하다.¹² 인지중재치료가 장기적인 효과가 있는지가 중요한데, 이를 확인하기 위하여 인지중재치료 종료 후 추적평가를 진행한 연구들도 있는데 그 기간은 다양하다.¹²

무작위배정을 시행한 연구들만의 결과를 분석하면 53%의 연구들에서 인지중재치료 후에 지연회상기억력의 향상이 관찰되었고, 작업기억은 54%에서, 전반적인 인지기능은 50%에서, 집행기능은 37.5%에서, 주의력은 83.3%에서, 언어기능은 33.3%에서, 시공간력은 33.3%에서 호전이 관찰되었다.¹⁹

뇌영상으로 인지중재치료의 효과를 평가한 연구들은 많지는 않으나 모든 연구들에서 인지중재치료군에서 기능적 자기공명영상의 뇌활성화 증가, FDG-PET의 포도당대사 증가, 또는 뇌용적의 증가 등이 관찰되었다.¹⁹

3. 주관적인지장애의 인지중재치료

1) 인지중재치료 유형

주관적인지장애를 대상으로 한 무작위배정 인지중재치료 연구들의 메타분석에 의하면 인지중재치료를 세 가지 유형으로 분류한다.²¹ 첫째는 전형적인 인지훈련인 기억력훈련이다. 전산화프로그램을 활용하여 개별적으로 진행할 수도 있다. 둘째, 자신의 기억력에 대한 기대변화(expectancy change) 교육이 있다. 이는 정상적인 노화에 의한 기억력 감퇴, 불안이나 스트레스와 기억력저하의 관련성, 스트레스를 줄이는 방법에 대한 교육 등의 정신교육(psychoeducation)을 통해 자신의 기억력에 대한 기대를 변화시켜 주관적인지장애를 치료하는 것이다. 셋째, 기억훈련과 자신의 기억력에 대한 기대변화 교육을 병행하는 것이다.

2) 인지중재치료의 평가

주관적인지장애 대상으로 시행한 인지중재치료의 무작위배정 연구들은 기억력에 관한 표준화된 설문지를 일차평가 변수로 사용한 연구들이 많다.²¹ 서구의 연구들에서 많이 사용된 설문지는 'Metamemory in Adulthood Questionnaire (MAQ)',²² 'Memory Functioning Questionnaire (MFQ)'²³ 등이다. 그 외 언어학습검사나 이야기회상검사와 같은 객관적인 기억력평가, 우울척도, 삶의 질 평가 등을 시행한다.²¹ 무작위배정연구의 메타분석에 의하면 주관적인지장애에서는 자신의 기억력에 대한 기대변화 교육 또는 이를 기억력훈련과 병행한 경우에 유의한 주관적인지장애의 개선효과가 있었다.²¹ 최근 국내의 한 주관적인지장애를 대상으로 한 연구에서는 기억훈련군에서 대조군에 비하여 인지훈련 후에 유의하게 객관적 인지기능검사에서 호전된 결과를 보고하였다.²⁴

많은 연구들이 주관적인지장애로 연구대상을 한정하기보다는 정상노인을 대상으로 인지중재치료의 효과를 조사하였다.²⁵⁻²⁸ 최근에는 정상노인을 대상으로 전산화 인지훈련 프로그램의 개발과 효과 규명에 대한 연구들이 활발하게 진행되고 있다.^{26,27}

결 론

경도인지장애 대상 인지중재치료는 전형적인 인지훈련, 기억전략의 교육과 메모장이나 타이머 등을 활용하게 하는 보상인지훈련, 생활방식 중재, 이완운동이나 명상 등의 정신요법의 네 가지로 구분할 수 있다. 한 가지 인지영역만을 훈련하는 경우보다는 여러 인지영역을 훈련하는 다영역 인지훈련이 효과적이며, 어느 한 가지 유형만을 단독으로 시행하는 것보다 여러 유형의 인지중재치료를 동시에 진행하는 것이 경도인지장애의 인지기능개선에 효과적이다. 주관적인지장애의 인지중재치료 시에는 기억훈련 등의 인지훈련만 시행하는 경우보다는 인지장애에 대한 불안감, 스트레스 등을 해결하는데 도움이 되는 교육을 같이 병행하는 것이 효과적이다.

현재 정상노인, 주관적인지장애, 경도인지장애를 대상으로 하는 전산화 인지훈련프로그램의 연구가 활발하게 진행되고 있다. 주관적인지장애, 경도인지장애는 병리기전이 다양한 증상중후군이므로 향후 알츠하이머병의 바이오마커를 통하여 확진된 증상발현전 알츠하이머병과 알츠하이머병에 의한 경도인지장애에 특화된 인지중재치료에 대한 개발 및 연구가 필요하겠다.

References

1. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2011;7:280-292.
2. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dementia* 2011;7:270-279.
3. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985-1992.
4. Lee MJ, Seo SW, Na DL, Kim C, Park JH, Kim GH, et al. Synergistic effects of ischemia and β -amyloid burden on cognitive decline in patients with subcortical vascular mild cognitive impairment. *JAMA Psychiatry* 2014;71:412-422.
5. Lista S, Molinuevo JL, Cavedo E, Rami L, Amouyel P, Teipel SJ, et al. Evolving evidence for the value of neuroimaging methods and biological markers in subjects categorized with

- subjective cognitive decline. *J Alzheimers Dis* 2015;48 Suppl 1:S171-S191.
6. Kim JM, Stewart R, Shin IS, Choi SK, Yoon JS. Subjective memory impairment, cognitive function and depression-a community study in older Koreans. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;15:218-225.
 7. Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:439-451.
 8. Cooper C, Li R, Lyketsos C, Livingston G. Treatment for mild cognitive impairment: systematic review. *Br J Psychiatry* 2013; 203:255-264.
 9. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004;3:343-353.
 10. Paillard-Borg S, Fratiglioni L, Xu W, Winblad B, Wang HX. An active lifestyle postpones dementia onset by more than one year in very old adults. *J Alzheimers Dis* 2012;31:835-842.
 11. Hwang HR, Choi SH, Yoon DH, Yoon BN, Suh YJ, Lee D, et al. The effect of cognitive training in patients with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease: a preliminary study. *J Clin Neurol* 2012;8:190-197.
 12. Jean L, Bergeron M, Thivierge S, Simard M. Cognitive intervention programs for individuals with mild cognitive impairment: systematic review of the literature. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18:281-295.
 13. Wang C, Yu JT, Wang HF, Tan CC, Meng XF, Tan L. Non-pharmacological interventions for patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials of cognition-based and exercise interventions. *J Alzheimers Dis* 2014;42:663-678.
 14. Metternich B, Kosch D, Kriston L, Härter M, Hüll M. The Effects of nonpharmacological interventions on subjective memory complaints: a systematic review and meta-Analysis. *Psychother Psychosom* 2010;79:6-19.
 15. Bahar-Fuchs A, Clare L, Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6:CD003260.
 16. Belleville S, Clément F, Mellah S, Gilbert B, Fontaine F, Gauthier S. Training-related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer's disease. *Brain* 2011;134:1623-1634.
 17. Huckans M, Hutson L, Twamley E, Jak A, Kaye J, Storzbach D. Efficacy of cognitive rehabilitation therapies for mild cognitive impairment (MCI) in older adults: working toward a theoretical model and evidence-based interventions. *Neuro-psycho Rev* 2013;23:63-80.
 18. Reijnders J, van Heugten C, van Boxtel M. Cognitive interventions in healthy older adults and people with mild cognitive impairment: a systematic review. *Ageing Res Rev* 2013; 12:263-275.
 19. Hong YJ, Jang EH, Hwang J, Roh JH, Lee JH. The efficacy of cognitive intervention programs for mild cognitive impairment: a systematic review. *Curr Alzheimer Res* 2015;12:527-542.
 20. Kinsella GJ, Mullaly E, Rand E, Ong B, Burton C, Price S, et al. Early intervention for mild cognitive impairment: a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:730-736.
 21. Metternich B, Kosch D, Kriston L, Härter M, Hüll M. The effects of nonpharmacological interventions on subjective memory complaints: a systematic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2010;79:6-19.
 22. Dixon RA, Hultsch DF, Hertzog C. The Metamemory in Adulthood (MIA) questionnaire. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24:671-688.
 23. Gilewski MJ, Zelinski EM, Schaie KW. The Memory Functioning Questionnaire for assessment of memory complaints in adulthood and old age. *Psychol Aging* 1990;5:482-490.
 24. Youn JH, Lee JY, Kim S, Ryu SH. Multistrategic memory training with the metamemory concept in healthy older adults. *Psychiatry Investig* 2011;8:354-361.
 25. Kim GH, Jeon S, Im K, Kwon H, Lee BH, Kim GY, et al. Structural brain changes after traditional and robot-assisted multi-domain cognitive training in community-dwelling healthy elderly. *PLoS One* 2015;10:e0123251.
 26. Haesner M, Steinert A, O'Sullivan JL, Weichenberger M. Evaluating an Online Cognitive Training Platform for Older Adults: User Experience and Implementation Requirements. *J Gerontol Nurs* 2015;41:22-31.
 27. Willis SL, Tennstedt SL, Marsiske M, Ball K, Elias J, Koepke KM, et al. Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA* 2006;296:2805-2814.
 28. Pérez A, Roqué M, Domènech S, Monteserín R, Soriano N, Blancafort X, et al. Efficacy of memory training in healthy community-dwelling older people: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Geriatr* 2015;15:113. doi:10.1186.