

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Danira Bažadona

**Procjena vrijednosti testa skrivenoga
objekta u ranoj dijagnostici
Alzheimerove bolesti**

DISERTACIJA



Zagreb, 2019.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Danira Bažadona

**Procjena vrijednosti testa skrivenoga
objekta u ranoj dijagnostici
Alzheimerove bolesti**

DISERTACIJA

Zagreb, 2019.

Disertacija je izrađena na Hrvatskom institutu za istraživanje mozga
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Voditelj rada: prof. dr. sc. Goran Šimić

Zahvaljujem

mojem mentoru prof.dr.sc. Goranu Šimiću što mi je bio vjetar u leđima;

Ivanu Fabeku, Mirjani Babić Leko i Mihaeli Bobić na velikoj pomoći;

prijateljima i kolegama na podršci;

mojoj obitelji koja je bezuvjetno bila uz mene tijekom ostvarivanja ovog cilja.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1 Alzheimerova bolest.....	1
1.1.1 Epidemiologija.....	1
1.1.2 Neuropatologija.....	1
1.1.3 Klinička slika.....	2
1.1.4 Klinički kriteriji za donošenje dijagnoze.....	4
1.1.5 Biološki biljezi.....	6
1.2 Sposobnost prostorne orijentacije.....	7
1.2.1 Vrste prostorne orijentacije.....	7
1.2.2 Testiranje prostorne orijentacije.....	9
1.2.3 Oštećenje sposobnosti prostorne orijentacije u Alzheimerovoj bolesti.....	10
2. HIPOTEZA.....	14
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	15
3.1 Opći cilj.....	15
3.2 Specifični ciljevi.....	15
4. ISPITANICI I POSTUPCI.....	16
4.1 Ispitanici.....	16
4.2 Postupci.....	17
4.2.1 Prikaz djelova i funkcija instrumenta (arene) za testiranje sposobnosti snalaženja u prostoru.....	17
4.2.2 Opis izvođenja testa skrivenog objekta.....	17
4.3 Statistička obrada.....	31
5. REZULTATI.....	32
5.1 Usporedba vrijednosti izmjerene prosječne pogreške i vremena trajanja svakog	

podtesta u alo, ego i alo-ego TSO između BSP i zdrave skupine.....	50
5.2 Dijagnostička mogućnost vrijednosti izmjerene prosječne pogreške i vremena trajanja svakog podtesta u alo, ego i alo-ego TSO.....	52
5.3 Usporedba vrijednosti izmjerene prosječne pogreške i vremena trajanja svakog podtesta u alo, ego i alo-ego TSO između ispitanika s različitim brojem bodova na MMSE ljestvici.....	56
5.4 Usporedba vrijednosti izmjerene prosječne pogreške i vremena u TSO i bioloških biljega iz CST.....	65
6. RASPRAVA.....	67
7. ZAKLJUČCI.....	70
8. SAŽETAK.....	72
9. SUMMARY.....	73
10. LITERATURA.....	74
11. ŽIVOTOPIS.....	84

POPIS OZNAKA I KRATICA

AB	Alzheimerova bolest
aBSP	Amnestički blagi spoznajni poremećaj
A β	Beta-amiloid peptid
ALO	Alocentrički
ALO-EGO	Alocentrički-egocentrički
APO E	Apolipoprotein E
APOE ϵ 4	Apolipoprotein E ϵ 4
APP	Prekursorni protein amiloida (<i>Amyloid Precursor Protein</i>)
AUC	Površina ispod krivulje (<i>Area Under the Curve</i>)
BSP	Blagi spoznajni poremećaj
CST	Cerebrospinalna tekućina
DSM-5	Dijagnostički i statistički priručnik mentalnih bolesti i poremećaja, 5. revizija (<i>The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>)
EGO	Egocentrički
EOAD	Alzheimerova bolest s ranim početkom (<i>Early-Onset Alzheimer's Disease</i>)
FTD	Frontotemporalna demencija
HIS	Hatchinskijev ishemički skor (<i>Hatchinski ischaemic score</i>)
KONT	kontrolna skupina
LOAD	Alzheimerova bolest s kasnim početkom (<i>Late-Onset Alzheimer's Disease</i>)
MKB-11	Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih stanja, 11. revizija
MMSE	Kratki test ispitivanja kognitivnog stanja (<i>Mini Mental State Examination</i>)
MoCA	Montrealska ljestvica procjene kognitivnih sposobnosti (<i>Montreal Cognitive Assessment</i>)
MR	Magnetska rezonancija

MWT	<i>Morris Water-Maze Task</i>
naBSP	Ne-amnestički blagi spoznajni poremećaj
NFS	Neurofibrilarni snopići
NIA-AA	Nacionalni institut za starenje - Asocijacija za Alzheimerovu bolest (<i>National Institute on Aging-Alzheimer's Association</i>)
NINCDS-ADRDA	Nacionalni institut za neurološke i komunikacijske poremećaje te moždani udar - Asocijacija za Alzheimerovu bolest i srodne poremećaje (<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>)
PET	Pozitronska emisijska tomografija
PSEN	Presenilin
P-tau	Fosforilirani tau protein
P-tau ₁₈₁	Tau fosforiliran na treoninu 181
r	Spearmanov koeficijent korelacije
r _s	Pearsonov koeficijent korelacije
ROC krivulja	Krivulja osjetljivosti dijagnostičkog testa (<i>Receiver Operating Characteristic curve</i>)
SPECT	Jednofotonska emisijska kompjutorska tomografija (<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>)
TSO	Test skrivenog objekta
VaD	Vaskularna demencija

1. UVOD

1.1 Alzheimerova bolest (AB)

1.1.1 Epidemiologija

Sindrom demencije je rastući javnozdravstveni i socioekonomski problem te ga je Svjetska zdravstvena organizacija (*World Health Organisation*, WHO) već 2012. godine proglasila svjetskim javnozdravstvenim prioritetom (1). Prema posljednjem Svjetskom izvješću o Alzheimerovoj bolesti (AB) iz 2018. godine (*World Alzheimer Report*) procjenjuje se da je u svijetu trenutno oko 50 milijuna ljudi oboljelih od sindroma demencije. Taj je broj u stalnom porastu te se procjenjuje da će 2050. godine iznositi oko 152 milijuna (2). U skladu s time su procijenjeni i troškovi neophodne njege koji iznose oko trilijun američkih dolara godišnje, što će se prema današnjim procjenama do 2030. godine udvostručiti (2). Najveći porast broja bolesnika s demencijom očekuje se u zemljama s niskim i srednje velikim bruto domaćim proizvodom. U tim će zemljama do 2050. godine živjeti više od 70% ljudi s demencijom (1).

U najmanje 54% slučajeva uzrok sindroma demencije je AB (3). Budući da se patološki procesi u AB razvijaju kroz dugi niz godina prije nego klinički simptomi bolesti postanu očigledni, mnogobrojna istraživanja usmjerena su na dijagnosticiranje AB u što ranijem stadiju jer bi tada upotreba odgovarajućeg liječenja možda još mogla usporiti ili promijeniti tijek bolesti.

1.1.2 Neuropatologija

Dvije najkarakterističnije promjene u mozgu oboljelih od AB su neuritički plakovi nastali agregacijom β -amiloida ($A\beta$) i urastanjem distrofičnih neurita i dendrita u navedene nakupine amiloida, te neurofibrilarni snopići (NFS) koji se sastoje od hiperfosforiliranog tau proteina (4). U 20-40% nedementnih osoba su dokumentirani patološki procesi u mozgu koji odgovaraju navedenim patološkim promjenama te se smatra da su prisutni najmanje 20-30 godina prije pojave kliničkih simptoma i znakova bolesti i vjerojatno predstavljaju preklinički (prodromalni) stadij AB (5). Najranije neuropatološke promjene uključuju nastajanje NFS u limbičkim dijelovima mozga, preciznije u entorinalnoj moždanoj kori i hipokampusu, odakle se na još

nedovoljno poznate načine (transsinaptički, egzosomski, ektosomski, migrolijom) šire u druge dijelove moždane kore (6).

1.1.3 Klinička slika

Alzheimerova bolest se u većini slučajeva pojavljuje sporadično, ali poznati su i obiteljski oblici bolesti (što znači da bolest mora biti dokumentirana u tri uzastopne generacije u istoj obitelji) koji su izuzetno rijetki, a prema nekim istraživanjima to je manje od 0.1% sveukupnog broja oboljelih (7). U nasljednih se oblika klinički simptomi i znakovi obično pojavljuju prije 50. godine života, pa se taj oblik bolesti naziva i AB s ranim početkom (*Early-Onset Alzheimer's Disease*, EOAD). U nastanku EOAD ključnu ulogu imaju genske mutacije koje se nasljeđuju autosomno dominantno: manji dio ih nastaje zbog mutacija gena za prekursori protein amiloida (*amyloid precursor protein*, *APP*) na 21. kromosomu, a najveći dio zbog mutacija gena za presenilin (*PSEN1* na 14. kromosomu i *PSEN2* na 1. kromosomu) (8). Kod većine oboljelih od AB klinički simptomi i znakovi bolesti nastupaju poslije 60. godine života. Učestalost tog sporadičnog oblika je oko 1% sveukupne populacije starosti od 60-65. godina, a nakon toga se prevalencija udvostručava svakih 5 godina, tako da u populaciji osoba starijih od 90 godina iznosi oko 40% (9). Taj sporadični oblik AB naziva se još i AB s kasnim početkom (*Late-Onset Alzheimer's Disease*, LOAD).

Alzheimerova bolest je progresivna degenerativna bolest središnjega živčanoga sustava. Očituje se podmklim početkom, sporoprogresivnim oštećenjem epizodičkog deklarativnog pamćenja praćenog kognitivnim deficitom i u drugim domenama, te općim urušavanjem spoznajnih sposobnosti. Uz navedeno prisutni su i simptomi poremećenog ponašanja i psihološki simptomi demencije (*behavioral and psychological symptoms of dementia*) poput poremećaja raspoloženja, apetita, konfuzije, agitacije ili poremećaja ritma spavanja (10).

Poremećaji prostorne orijentacije u AB mogu se javiti kao vrlo rani ili najraniji simptom koji prethodi ili se javlja istovremeno s poteškoćama u zapamćivanju te karakterizira prodromalni stadij bolesti (11). U prodromalnom stadiju osobe ne pokazuju odstupanja u svakodnevnom funkcioniranju (*activities of daily living*), međutim prisutno je kognitivno propadanje jače nego što bi to bilo očekivano za dob (12). Taj se stadij, bez obzira kojoj etiološkoj vrsti demencije

prethodi, prema 11. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih stanja (MKB-11, *International classification of diseases and related health problems*, ICD-11) naziva blagi spoznajni poremećaj (BSP, *Mild Neurocognitive Disorder*) (13). Prema 5. reviziji Dijagnostičkog i statističkog priručnika mentalnih bolesti i poremećaja (*The diagnostic and statistical manual of mental disorders*, DSM-5) taj se poremećaj naziva mali neurokognitivni poremećaj (*Mild Neurocognitive Disorder*) (14). Zbog etiološke heterogenosti, BSP može biti predstadij AB, ali i drugih primarnih uzroka sindroma demencije, npr. demencije zbog bolesti Lewyjevih tjelešaca, frontotemporalne demencije, vaskularne demencije ili može imati i dobroćudan, daleko manje progresivan tijek kao dio normalnog procesa starenja (15). Blagi spoznajni poremećaj je prijelazno stanje koje može i ne mora biti povezano s oštećenjem pamćenja. Prema međunarodnoj Radnoj skupini za BSP definirane su četiri podskupine BSP: amnestički BSP (aBSP) bez zahvaćanja drugih kognitivnih domena, aBSP s udruženim deficitima u drugim kognitivnim domenama, ne-amnestički BSP (naBSP) s očuvanim pamćenjem, ali zahvaćanjem bilo koje druge kognitivne domene te naBSP s deficitima u više drugih kognitivnih domena (16). Neuropatološkim je istraživanjima potvrđeno da bolesnici s aBSP imaju histopatološke promjene karakteristične za AB, pa se stoga aBSP smatra ranim stadijem AB uz godišnji postotak konverzije od oko 10-15% (17,18).

Objektivno se kognitivne smetnje mogu potvrditi, odnosno prepoznati nekim od kratkih testova probira, npr. kratkim testom ispitivanja mentalnog stanja (*Mini Mental State Examination*, MMSE) prilagođenim za dob i stupanj obrazovanja (19). Nakon standardizacije i validacije MMSE testa na reprezentativnom uzorku populacije Republike Hrvatske (217 kognitivno zdravih ispitanika, te 127 ispitanika s BSP ili sindromom demencije), ustanovljene su optimalne vrijednosti za probir (*screening*): za osobe s manje od 14 godina formalnog obrazovanja starije od 65 godina to je 24/25 bodova, a za osobe s više od 14 godina formalnog obrazovanja starije od 65 godina 26/27 bodova (20).

Osim jasne slike demencije, odnosno AB i njenog prodromalnog stadija, BSP, uveden je i treći termin, odnosno pretklinički stadij AB u kojemu postoje ranije spomenute neuropatološke promjene, međutim bez simptomatskih korelata u kognitivnom statusu bolesnika (21).

1.1.4 Klinički kriteriji za donošenje dijagnoze

Dijagnoza AB se uobičajeno postavlja na temelju simptomatskih DSM 5 ili NIA-AA (Nacionalni institut za starenje - Asocijacija za Alzheimerovu bolest) kriterija (14, 22).

Prema posljednjoj, petoj reviziji DSM kriterija moguće je razlikovati mali i veliki neurokognitivni poremećaj, ovisno o težini kognitivnih smetnji i mogućnosti bolesnika da obavlja svakodnevne aktivnosti. Mali je definiran jednom do dvije standardne devijacije ispod referentnih vrijednosti na određenim neuropsihološkim testovima, a veliki s dvije standardne devijacije ispod normalnih vrijednosti. U obje kategorije postoji jasno pogoršavanje u funkcioniranju u okviru jedne ili više od šest kognitivnih domena (perceptualno-motorne sposobnosti, lingvističke sposobnosti, sposobnosti učenja i pamćenja, izvršne sposobnosti, pozornost i socijalna kognicija) (23). Kod osoba s velikim neurokognitivnim poremećajem prvenstveno se misli na kognitivne promjene koje onemogućavaju neovisno funkcioniranje, dok osobe s malim neurokognitivnim poremećajem mogu zadržati sposobnost samostalnog funkcioniranja (14).

NINCDS-ADRDA (Nacionalni institut za neurološke i komunikacijske poremećaje te moždani udar - Asocijacija za Alzheimerovu bolest i srodne poremećaje, *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) kriteriji iz 1984. godine korišteni su kroz 27 godina, sve do njihove revizije 2011. godine (24). Usporedbom s postmortalnim patohistološkim nalazima je ustanovljeno da je osjetljivost navedenih kriterija za postavljanje dijagnoze vjerojatne AB relativno visoka (81%), ali se na taj način dijagnoza postavlja kod već razvijene kliničke slike bolesti i sa smanjenom mogućnošću diferencijalno dijagnostičkoga razlučivanja (specifičnost 70%) (25).

Revidirani NIA-AA kriteriji omogućuju postavljanje dijagnoze vjerojatne ili moguće AB uz dodatno povećanje stupnja sigurnosti dijagnoze korištenjem raspoloživih bioloških biljega (22). Za postavljanje dijagnoze vjerojatne AB moraju biti zadovoljeni glavni dijagnostički kriteriji za sve vrste demencija: narušene aktivnosti svakodnevnog života uz pogoršanje u odnosu na raniju mogućnost funkcioniranja, a što nije uzrokovano delirijem ili psihijatrijskim poremećajima, kognitivna disfunkcija u minimalno dvije domene dijagnosticirana uz pomoć anamnestičkih i heteroanamnestičkih podataka te preporučenim testovima za objektivnu

kognitivnu procjenu. Rana klinička slika AB može se razlikovati, odnosno biti amnestička (poremećaj pretvorbe kratkoročnog u dugoročno pamćenje) ili neamnestička (poremećaji lingvističkih sposobnosti, prostorna dezorijentacija, disfunkcija izvršnih sposobnosti i nadzora ponašanja), ali jednako mora biti podmuklog početka s jasnim i progresivnim kliničkim kognitivnim pogoršanjem. Dijagnoza moguće AB postavlja se u slučaju atipičnog tijeka bolesti (naglo nastalo urušavanje spoznajnih sposobnosti ili nedovoljni amnestički podatci ili nedostatna objektivna dokumentacija kognitivnog propadanja) ili etiološki heterogene prezentacije (pridružena cerebrovaskularna bolest, karakteristike demencije s Lewyjevim tjelešcima, prisustvo druge neurološke bolesti ili medicinskog komorbiditeta te upotreba lijekova koji bi mogli imati utjecaj na kognitivne sposobnosti). Za povećanje stupnja sigurnosti dijagnoze AB mogu se koristiti biološki biljezi koje dijelimo u dvije temeljne skupine. U prvoj skupini su biljezi kojima se mjeri odlaganje A β u mozgu. U ranim stadijima AB je karakterističan nalaz sniženih razina A β u cerebrospinalnoj tekućini (CSF) (pretpostavlja se zbog povećanog odlaganja amiloida u obliku amiloidnih plakova u neuropilu) te pozitivan nalaz amiloida vizualiziranog pomoću pozitronske emisijske tomografije (PET) ¹⁸F-florbetabenom ili nekim drugim radiofarmaceutikom. U drugoj skupini se nalaze biološki biljezi koji odražavaju neurodegeneraciju, odnosno ozljeđu neurona. To su povišene razine ukupnih i fosforiliranih tau proteina u CSF, snižen metabolizam fluorodeoksiglukoze vizualiziran PET-om u sljepoočnoj i tjemennoj moždanoj kori, kao i neproporcionalno velik stupanj atrofije medijalne, bazalne i lateralne moždane kore sljepoočnog režnja i moždane kore tjemnog režnja vizualiziran strukturnom magnetskom rezonancijom (MR) (22). Prema recentno objavljenim podacima koncentracija lakih lanaca neurofilamenata u serumu i CSF međusobno korelira te je povišena u pretkliničkom stadiju EOAD (26). Važnija od same koncentracije je dinamika porasta spomenutog biomarkera čijim bi se longitudinalnim praćenjem moglo prepoznati nositelje mutacija gena za EOAD i desetak godina ranije nego mjerenjem samo apsolutne koncentracije biomarkera.

NIA-AA je iste (2011.) godine izdala i kriterije za BSP i pretklinički stadij AB (21, 27).

Prema tim kriterijima za postavljanje dijagnoze BSP potrebno je dokumentirati promjene u kognitivnom funkcioniranju u odnosu na ranije stanje prisutne u jednoj ili više kognitivnih domena uz očuvane aktivnosti svakodnevnog života. Upotreba ranije spomenutih bioloških

biljega može pomoći razjašnjavanju etiološke podloge BSP kao i u predviđanju daljnje deterioracije prema demenciji (27).

Preklinički stadij bolesti se prema kriterijima može dalje podijeliti u tri stadija. Prvi stadij predstavlja asimptomatska amiloidoza koju karakteriziraju pozitivni biomarkeri na A β . U drugom je stadiju uz amiloidozu prisutna i neurodegeneracija, a samim time i pozitivni markeri oštećenja neurona, dok se u trećem javljaju i suptilne kognitivne promjene (21).

1.1.5 Biološki biljezi

Temelj suvremenih istraživanja biomarkera prekliničke faze AB bolesti je akumulacija patoloških promjena u mozgu oboljelih nekoliko desetljeća prije prezentacije kliničkih znakova bolesti (5). Zbog izravnog međusobnog kontakta patološke promjene u mozgu odražavaju se u CST. Kombinacija povišene koncentracije ukupnog tau proteina i tau proteina fosforiliranog na hidroksilnim skupinama nekih treoninskih ili serinskih aminokiselinskih ostataka i sniženja koncentracije A β ₁₋₄₂ izmjerene u CST pokazala je visoku osjetljivost (92%) i specifičnost (89%) u ranoj dijagnostici AB. Korištenjem fosforiliranoga tau (p-tau) proteina kao samostalnoga biološkog biljega postignuta je do sada najviša specifičnost pri diskriminaciji AB od drugih vrsta demencija (28).

Među najbolje biomarkere za AB ubrajaju se biološki biljezi u CST (ukupni tau protein, p-tau protein, A β), te slikovni prikaz strukture moždane kore MR (volumen moždane kore, napose volumen entorinalne moždane kore i hipokampus) i aktivnosti mozga vizualizirane pomoću jednofotonske emisijske kompjutorske tomografije (*single photon emission computed tomography*, SPECT) i PET (22). Niti jedan korišteni biološki biljeg za Alzheimerovu bolest nema dijagnostičku osjetljivost i specifičnost veću od 85%, te su se do sada najboljima pokazale kombinacije pojedinih bioloških biljega (29,30). Također, analiza CST je invazivni postupak kod kojeg postoji određeni rizik komplikacija, dok je kod neuroslikovnih metoda najveći problem njihova visoka cijena i nedostupnost u svim centrima.

Pronalazak idealnog biološkog biljega za AB od velike je važnosti radi diferencijalno dijagnostičkog razlučivanja AB od drugih uzroka demencije i određivanja vjerojatnosti

konverzije BSP u AB, ali i zbog mogućnosti praćenja terapijskog učinka novih lijekova. Time bi se poboljšala točnost postavljanja dijagnoze u pretkliničkom stadiju bolesti kada i primjena lijekova ima najbolji učinak (28).

1.2 Sposobnost prostorne orijentacije

Prostorna orijentacija je sposobnost koja uključuje brojne vještine određivanja i održavanja putanje od jedne pozicije ka drugoj (31). Pronalazak puta složeno je ponašanje ovisno od aktivnosti brojnih neuronskih mreža čiji se mnogobrojni epicentri nalaze u kortikalnim poljima medijalnog dijela sljepoočnog režnja (hipokampus, entorinalna i parahipokampalna moždana kora), dijelovima tjemnog režnja (stražnji cingulum, prekuneus i retrosplenijalna moždana kora), čeonog režnja kao i određenim subkortikalnim strukturama (nukleus kaudatus i talamus) (32).

1.2.1 Vrste prostorne orijentacije

Za orijentaciju u prostoru "zadužena" su najmanje dva međusobno zavisna sustava kojima upravljaju različiti dijelovi moždane kore i subkortikalnih struktura: alocentrički i egocentrički orijentacijski sustav.

Hipokampalna formacija ključna je struktura mozga odgovorna za epizodičko deklarativno pamćenje i prvenstveno alocentričku prostornu orijentaciju (33). Iako precizni mehanizmi funkcioniranja prostorne orijentacije nisu u potpunosti razjašnjeni, prema jednoj od teorija smatra se da hipokampus funkcionira kao kognitivna mapa u kojoj je sadržana prostorna orijentacija, međusobni odnos i udaljenosti pojedinih objekata u okolini (34). Strukture medijalnog dijela sljepoočnog režnja oblikuju kognitivnu kartu prostora i dinamičku reprezentaciju vlastite pozicije unutar iste (35,36).

Identificirano je nekoliko vrsta stanica koje sudjeluju u mehanizmima prostorne orijentacije (37,38). Stanice koje su aktivne prilikom pozicioniranja tijela u određenoj točki u prostoru (*place cells*) smještene u CA1 i CA3 poljima hipokampusa koje sudjeluju u formiranju kognitivnih

mapa okoline pružajući informaciju o vlastitoj lokalizaciji u toj okolini. Oblikovanje alocentričke kognitivne mape zahtijeva integraciju prethodno naučenih s novim kutevima položaja i orijentacije čime se stvara interna reprezentacija neovisna o početnoj točki kretanja (39). Ponavljanjem boravka i boljim upoznavanjem okoline koja nas okružuje okidanja tih stanica postaju stabilnija, prostorno specifičnija i predvidljivija. Osim navedenih, dokumentirana je aktivnost i drugih vrsta specijaliziranih stanica koje npr. kodiraju mrežu jednakostraničnih trokuta koji mapiraju prostor po kojem se eksperimentalna životinja kreće, kao i s tim prostorom povezanih distalnih orijentira koji su neovisni od trenutne pozicije (*grid cells*). Najveći broj takvih stanica smješten je u medijalnom dijelu entorinalne moždane kore. One su jedna od glavnih komponenti sustava koji sudjeluje u integraciji putanje i mjerenju prijedene udaljenosti. U sklopu navedenog sustava također postoje stanice koje procjenjuju udaljenost od granica u okolini (*boundary vector cells*), stanice koje okidaju ovisno o smjeru položaja glave u horizontalnoj ravnini (*head direction cells*) smještene u stražnjem dijelu tjemene moždane kore, retrosplenijalnom korteksu, dorzalnom presubikulumu i prednjem talamusu, te stanice koje okidaju u zavisnosti od vlastitog kretanja (*self-directed motion cells*) (40,41). Takva vrsta prostorne informacije neovisna je o promatraču, a odgovara alocentričkoj prostornoj orijentaciji koja je zavisna od okoline i orijentira koji se u njoj nalaze.

Za drugi sustav prostorne orijentacije, egocentrički, smatra se da je neovisan od djelovanja neurona hipokampusa, a udaljenost i odnos objekata ovisan je o položaju subjekta. Egocentrička je orijentacija posredovana poglavito moždanom korom donjeg tjemelog režnja, pa se kod oštećenja stražnjeg dijela tjemene moždane kore vidi neurološki deficit u smislu smanjene sposobnosti lokalizacije objekata u odnosu na subjekt (42-44). Osim moždane kore, prilikom vršenja egocentričke orijentacije budu aktivna i brojna participirajuća subkortikalna područja, prvenstveno strijatum (45). Kod egocentričkog sustava, podatci o položaju i smjeru kretanja osobe ili životinje temelje se na poglavito na vestibularnim i somatosenzornim informacijama, a u skladu s njima se potom određuje udaljenost i odnos objekata (egocentrička mapa prostora) (46). Dok alocentrička orijentacija ovisi o značajnim, istaknutim orijentirima, egocentrička uključuje osjetnu i motornu reprezentaciju cijeloga tijela, pomicanje glave i usmjerenost pogleda, mentalnu sliku udaljenosti te prethodno vrijeme i broj prijedanih putova, odnosno iskustvo o vremenskom i prostornom odnosu svih navedenih informacija (47).

Pojednostavljeno, da bi pronašli pravi put u nekoj okolini, potrebno je pretvoriti koordinatne informacije iz alocentričke mape u entorinalnoj moždanoj kori i hipokampusu u s vlastitim tijelom povezane egocentričke reprezentacije u stražnjem dijelu moždane kore tjemenog režnja desne hemisfere koje će dostavljati navedene informacije premotoričkoj moždanoj kori neophodne za k cilju usmjerenu lokomotornu aktivnost.

U integraciji alocentričkih i egocentričkih prostornih informacija sudjeluju moždana kora stražnjeg dijela cingularne vijuge, prekuneusa i retrosplenijalna moždana kora, koja je jedno od ključnih čvorišta budući da povezuje moždanu koru parahipokampalne vijuge, entorinalne moždane kore, presubikuluma, talamusa i moždane kore stražnjeg dijela tjemenog režnja (48, 49). Informacije o prostornoj orijentaciji iz moždane kore stražnjeg dijela tjemenog režnja i hipokampusa se dalje obrađuju u medijalnoj prefrontalnoj moždanoj kori, međutim na koji točno način neuroni moždane kore čeonog režnja sudjeluju u procesu prostorne orijentacije još uvijek nije poznato (50).

1.2.2 Testiranje prostorne orijentacije

Većina danas poznatih informacija o prostornoj orijentaciji temelji se na podacima dobivenim istraživanjima prostorne orijentacije glodavaca s oštećenjem hipokampusa u Morrisovom vodenom labirintu (*Morris Water-Maze Task*, MWT) (51). Test se temelji na pronalaženju platforme sakrivene (uronjene) malo ispod površine zamućene vode. Štakori s intaktnim hipokampusom prilikom izvođenja testa brzo pronalaze i pamte gdje je uronjena platforma, pri čemu koriste orijentire koji se nalaze u okolini posude s vodom.

Trenutno su za istraživačke svrhe u upotrebi brojne inačice MWT, bilo u virtualnom (računalnom) ili stvarnom obliku.

U jednoj od stvarnih verzija MWT ispitani su pacijenti sa izoliranim oštećenjima medijalnog dijela sljepoočnog režnja korištenjem senzora sakrivenih ispod tepiha (52). Ispitanici su u što kraćem vremenskom razdoblju trebali pronaći senzor koristeći minimalno dva orijentira smještena na zidu prostorije. U navedenom zadatku pacijenti s oštećenjem desnog hipokampusa nisu mogli upamtiti potrebnu lokaciju objekata u prostoru. Sličan način ispitivanja proveden je i

na djeci u bazenu punom komadića plastike ispod kojih se nalazila kutija s blagom koju su trebali pronaći (53). Prilikom ispitivanja strategije prostornog snalaženja djece različite dobi korišten je još jedan sličan test (54). Naime, testiranje je provedeno u okrugloj areni na podu koje se nalazilo 20 magnetskih detektora kretanja i svjetlosnih oznaka od kojih su neke, kada su bile uključene, bile točne pozicije cilja koji su trebali pronaći uz korištenje orijentira (54).

Značajno smanjenje sposobnosti prostorne orijentacije u ispitanika s oštećenjem hipokampusa ili moždane kore tjemnog režnja dokazano je u mnogobrojnim virtualnim inačicama MWT ili sličnim programima za ispitivanje prostorne orijentacije pomoću računala (42,55-57). Navigacija u virtualnome gradu uz istovremeno snimanje pomoću PET omogućila je još precizniji uvid u aktivnost različitih dijelova mozga pri prostornome snalaženju (42). S obzirom da u takvima virtualnim testovima ne sudjeluje proprioceptivni, vestibularni i kinestetički sustav, često se dovodi u pitanje njihova pouzdanost. Usprkos tome, usporedba pojedinih stvarnih i virtualnih testova pokazuje relativno dobru korelaciju dobivenih rezultata (58, 59).

1.2.3 Oštećenje sposobnosti prostorne orijentacije u Alzheimerovoj bolesti

U oboljelih od AB se poteškoće u prostornom snalaženju najprije javljaju u nepoznatoj okolini, a usporedno s napredovanjem bolesti, bolesnik postaje dezorijentiran i u poznatoj okolini. U stadiju uznapredovale bolesti se ne snalazi niti u vlastitome domu, pa mu svakodnevne aktivnosti predstavljaju nepremostivu prepreku i postaje ovisan o skrbi drugih. Navedene su se poteškoće u nekim ranijim istraživanjima često pripisivala isključivo smetnjama pamćenja, međutim brojna novija istraživanja govore u prilog poremećenog mehanizma prostorne orijentacije (60).

Cilj kontroliranog istraživanja prostorne orijentacije je detektirati tek vrlo diskretni poremećaj, puno ranije nego što postane klinički jasno evidentan. S obzirom na mogućnost uspješnijeg liječenja u ranijim stadijima bolesti veliki je naglasak na istraživanju dijagnostičkih metoda koje će sa što većom specifičnošću i osjetljivošću prepoznati već i blage kognitivne smetnje koje mogu napredovati u AB (61). Međutim, osjetljivost postojećih bioloških biljega

rijetko prelazi 70% što iziskuje daljnja istraživanja, odnosno pronalazak visoko specifičnih i osjetljivijih markera (62). Testovi prostorne orijentacije koji bi registrirali rane, odnosno diskretne poremećaje snalaženja u prostoru stoga se ubrajaju u važne potencijalne biljege rane AB. Takvi bi testovi trebali biti u mogućnosti i diferencijalno dijagnostički razlučiti AB bolest od drugih primarnih uzroka spoznajnog urušavanja.

U posljednjih nekoliko godina proveden je veliki broj eksperimentalnih studija u kojima su istraživani neurobiološki temelji mehanizama prostorne orijentacije, kao i povezanost oštećenja pojedinih komponenti neuralnih mreža zaduženih za snalaženje u prostoru s različitim stadijima razvoja AB (63). Stvarni i virtualni testovi prostorne orijentacije korišteni su u ispitivanju sposobnosti prostorne orijentacije u bolesnika s AB i BSP na način da su se dobiveni rezultati uspoređivali s rezultatima dobivenima u zdravih ispitanika, a pritom su se istodobno analizirale i različite neuroslikovne metode prikaza strukture i aktivnosti mozga, kao i povezanost s genetskim rizičnim čimbenicima. Prema do sada objavljenim istraživanjima dva su temeljna mehanizma putem kojih dolazi do slabljenja sposobnosti prostorne orijentacije u bolesnika s BSP ili AB: vidno-perceptivni ovisan o percepciji vidnih informacija i vidno-prostornoj pozornosti, te poremećaj kognitivnog mapiranja (64). Nemogućnost orijentacije uslijed oštećenja vidno-prostorne pozornosti kritično ovisi o intaktnosti glavne noradrenergičke jezgre *locus coeruleus* koja je najčešće prvo sijelo neurofibrilarnih promjena u AB, dok je nemogućnost orijentacije uslijed oštećenja kognitivnog mapiranja prvenstveno povezana s atrofijom struktura desnostrane navigacijske neuralne mreže (65, 66). Jedan od argumenata koji govori u prilog oštećenju prostorne orijentacije kao najranijem znaku AB je lokalizacija neuropatoloških promjena u mozgu u ranim stadijima AB upravo u navedenim područjima zaduženim za orijentiranje u prostoru (67).

Uz *locus coeruleus* i *nucleus raphe dorsalis*, neuropatološke promjene se najranije pojavljuju i u transentorinalnoj moždanoj kori gdje se abnormalnosti tau proteina mogu vidjeti i u mlađih osoba, naročito nosioca $\epsilon 4$ alela *APOE* gena koji je dokazani genetski rizični čimbenik za LOAD (65, 68). U 38 zdravih nosioca alela $\epsilon 4$ *APOE* gena (heterozigoti $\epsilon 3/\epsilon 4$) pronađen je smanjen broj "grid stanica" u entorinalnoj moždanoj kori što je bilo u korelaciji sa promijenjenom navigacijom u virtualnoj areni (69). Prema testiranju u jednoj od novijih inačica MWT, skupina ispitanika s jednim ili oba $\epsilon 4$ alela *APOE* gena i kliničkom slikom aBSP imala je

veću vrijednost izmjerene pogreške i time više odgovarala klinički ranom stadiju AB, nego što su to imali ispitanici u aBPS skupine bez *APOE* ϵ 4 alela (kombinacije genotipova ϵ 2 i ϵ 3) (70). Sličnim ispitivanjem 65-ro pojedinaca podijeljenih u pet skupina (AB, aBSP bez kognitivnih smetnji u drugim domenama, aBSP s drugim kognitivnim smetnjama, BSP bez smetnji pamćenja, ispitanici sa subjektivnim smetnjama pamćenja, te 29 zdravih ispitanika) opaženo je značajno odstupanje u izmjerenoj pogrešci predviđanja cilja. Oštećenje prostorne orijentacije u AB i skupini aBSP s drugim kognitivnim smetnjama evidentirano je u testovima kojima se ispituje se alocentrička i egocentrička orijentacija, dok je u skupini ispitanika s aBSP, ali bez kognitivnih smetnji u drugim domenama, evidentiran poremećaj samo pri izvođenju testa alocentričke orijentacije (71).

Testiranje 29 ispitanika s aBSP i jednakoga broja odgovarajućih zdravih ispitanika jednim od virtualnih testova pokazalo je značajna odstupanja u prostornome snalaženju, iako se pomoću navedenog testiranja nije moglo odrediti osobe s aBSP koje će napredovati u AB (47). Prostorno snalaženje u navedenom istraživanju ispitano je pomoću dvaju testova, virtualnog parka i virtualnog labirinta, od kojih prvi ispituje alocentričku, a drugi egocentričku orijentaciju. Volumetrijom pomoću strukturne MR potvrđen je značajno manji volumen obaju hipokampusa, te desnog prekuneusa i donjeg dijela tjemene moždane kore. U ispitanika s aBSP bila je značajno narušena mogućnost učenja u oba testa, dok je u onih sa smanjenim volumenom desnog prekuneusa ili s lakunarnim lezijama u strijatumu bila oštećena poglavito egocentrička orijentacija. U usporedbi s kontrolnom skupinom zdravih ispitanika, rezultati istih testova su u 24-ro ispitanika s lokaliziranim ishemijskim ili hemoragijskim infarktom mozga u tjemenu režnju pokazali da im je oštećeno snalaženje u virtualnom labirintu, dok je snalaženje u virtualnom parku bilo očuvano (72). Egocentrička je orijentacija prilikom toga testiranja bila u značajnoj pozitivnoj korelaciji s volumenom desnog prekuneusa.

Korištenjem slikovnog prikaza mozga putem MR i izračunom volumena hipokampusa u T1 relaksacijskom vremenu izmjereni su manji volumeni stražnjeg dijela desnog hipokampusa i tjemene moždane kore u ispitanika sBSP i AB koji su imali slabije rezultate pri izvođenju testova prostorne orijentacije (66).

Testovi orijentacije u stvarnom okruženju, poput snalaženja u bolničkome predvorju pokazuju jasnu deterioraciju u osoba s AB, ali i u dijelu kognitivno zdravih starijih osoba, pa se

smatra kako bi mogli predstavljati prodromalni stadij AB (60, 73). Manjkavost takvoga testa su nekontrolirani uvjeti bolničkoga predvorja uz mnogobrojne pozadinske smetnje.

U prilog oštećenju prostorne orijentacije u AB govori i činjenica da je usporedbom izvođenja testova prostorne orijentacije moguće razlikovati pojedine vrste demencija. Tako, na primjer, testovi prostornog pamćenja pokazuju jednak obrazac topografske dezorijentacije u aBSP i AB, ali ne i u bolesnika s frontotemporalnom demencijom (FTD) ili sa subjektivnim kognitivnim poremećajem (74). Virtualni test kojim se ispituje snalaženje u supermarketu također se pokazao korisnim za razlikovanje AB i FTD, pri čemu je izrazito narušena sposobnost orijentacije u oboljelih od AB bila povezanu s atrofijom retrosplenijane moždane kore (75).

2. HIPOTEZA

Test skrivenog objekta dobar je dijagnostički pokazatelj blagog spoznajnog poremećaja (BSP) (prema DSM 5, ICD-11: *Mild Neurocognitive Disorder*), odnosno ranog stadija Alzheimerove bolesti.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

3.1 Opći cilj

Ocijeniti korisnost testa skrivenog objekta (TSO) u ranoj dijagnozi AB.

3.2 Specifični ciljevi

Odrediti postoji li značajna razlika u vrijednosti izmjerene pogreške i vremena u alo, ego i alo-ego TSO između skupina ispitanika s BSP, AB i zdrave skupine.

Odrediti postoji li značajna povezanost vrijednosti izmjerene pogreške u prvom podtestu, prosječne vrijednosti prva četiri podtesta, posljednja četiri podtesta i svih osam podtestova alo TSO s MMSE vrijednostima.

Odrediti postoji li značajna povezanost vrijednosti izmjerene pogreške u prvom podtestu, prosječne vrijednosti prva četiri podtesta, posljednja četiri podtesta i svih osam podtestova ego TSO s MMSE vrijednostima.

Odrediti postoji li značajna povezanost vrijednosti izmjerene pogreške u prvom podtestu, prosječne vrijednosti prva četiri podtesta, posljednja četiri podtesta i svih osam podtestova alo-ego TSO s MMSE vrijednostima.

Odrediti postoji li značajna povezanost vrijednosti izmjerene pogreške i vremena u TSO i bioloških biljega u CST.

4. ISPITANICI I POSTUPCI

4.1 Ispitanici

U istraživanju je analizirano ukupno 136 ispitanika, od kojih je 91 osoba pripadala zdravoj (kontrolnoj) skupini. Preostalu skupinu od 45 ispitanika činili su bolesnici s dijagnozom AB i BSP postavljenom prema važećim NIN-AA kriterijima, te bolesnici s vaskularnom demencijom (VaD). Svim je ispitanicima učinjeno testiranje TSO tek nakon potpisanog informiranog pristanka i suglasnosti za sudjelovanje u istraživanju. Svi su ispitanici s dijagnozom AB, odnosno BSP i VaD, bili pacijenti Klinike za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

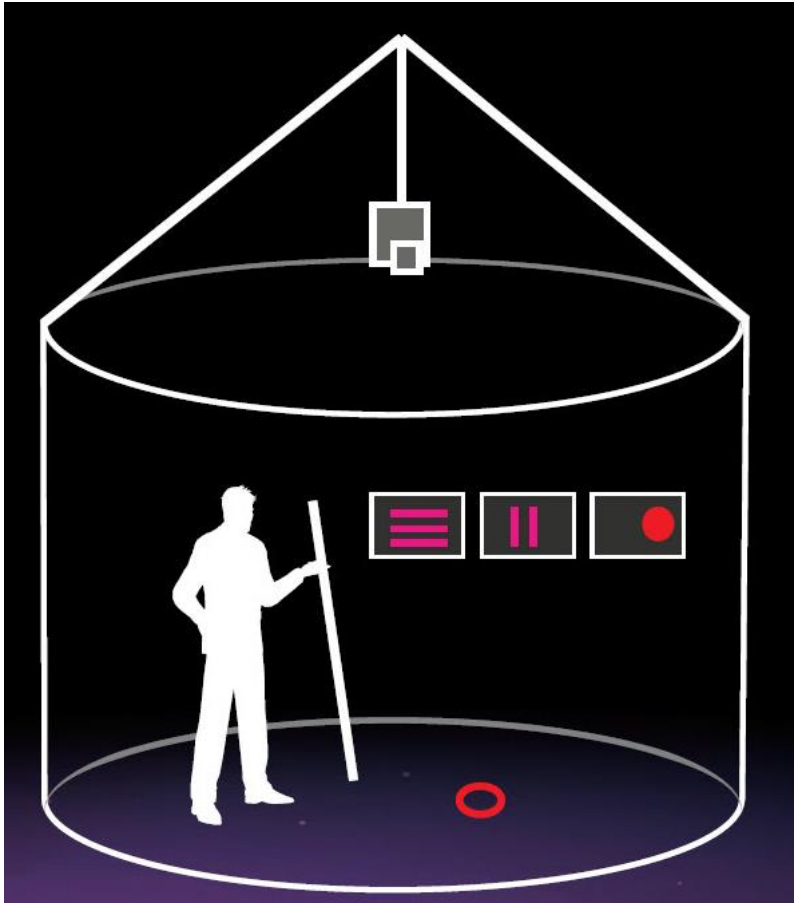
Kriteriji za uključenje ispitanika u kontrolnu skupinu bili su sljedeći: MMSE zbroj veći ili jednak 28 te korigiran za dob i broj godina formalnog obrazovanja, MoCA zbroj veći ili jednak 26, korigiran za broj godina formalnog obrazovanja, ne mlađi od 18 godina, nedostatak objektivno utvrđenih smetnji pamćenja ili bilo kojih drugih kognitivnih smetnji, odsutnost bilo koje neurološke ili psihijatrijske bolesti za koju se zna da bi mogla utjecati na kognitivno funkcioniranje, odsutnost sistemskih ili malignih bolesti, te neuzimanje lijekova za kognitivne smetnje.

Kriteriji za neuključivanje ispitanika s AB i BSP bili su sljedeći: nespecificirana demencija, pseudodemencija (reverzibilna klinička slika koja sličići kliničkoj slici demencije, a nastupa uslijed depresije), sumnja na miješanu demenciju prema zbroju bodova na *Hachinski ischemic score* (HIS) ljestvici, primarna psihijatrijska bolest, anamneza ili heteroanamneza kroničnog alkoholizma, druge neurološke i endokrinološke bolesti koje mogu dovesti do kognitivnog propadanja (hipotireoza, nedostatak vitamina B12 i B9), sekundarni uzroci kognitivnih smetnji, sistemske bolesti, neurosifilis, uzimanje specifične terapije za demencije.

4.2 Postupci

4.2.1 Prikaz djelova i funkcija instrumenta (arene) za testiranje sposobnosti snalaženja u prostoru

Prostor u kojem se provodilo ispitivanje bio je smješten na Hrvatskom institutu za istraživanje mozga, Šalata 12, Zagreb (**Slika 1.**). Arena je bila zatvorena, cilindrična, promjera 2,9 m, okružena tamnoplavim, neprozirnim zastorom visine 2,8 m. Osam brojčanih zaslona (7-segmentalni LED ekrani s dodatnom točkom) bili su postavljeni na unutrašnjoj strani zastora arene u intervalima od 45° na visini od 1,5 m. Ispitanici nisu mogli vidjeti zaslone, osim ako nisu bili uključeni, kada su označavali orijentire označene kao dvije vodoravne ili tri okomite linije, ili pak kada je bila upaljena startna pozicija u obliku crvene točke. U stropu arene u intervalima od 45° bilo je smješteno osam izvora laserskog svjetla koje se projektiralo na podu u obliku 12 cm velike kružnice crvene boje koja je predstavljala cilj. Nakon gašenja laserskog svjetla, ispitanik je trebao što točnije odrediti mjesto cilja (“skrivenog objekta”). Kada je ispitanik smatrao da je pronašao cilj, trebao ga je što bliže (točnije) obilježiti postavljanjem posebno konstruiranog štapa na mjestu cilja. Kako se na dnu štapa nalazila LED lampica, video kamera postavljena u centru (“vršku”) arene bilježila je taj položaj LED lampice, dok je druga kamera na zidu arene služila za praćenje kretanja ispitanika, odnosno njihov nadzor od strane operatora.



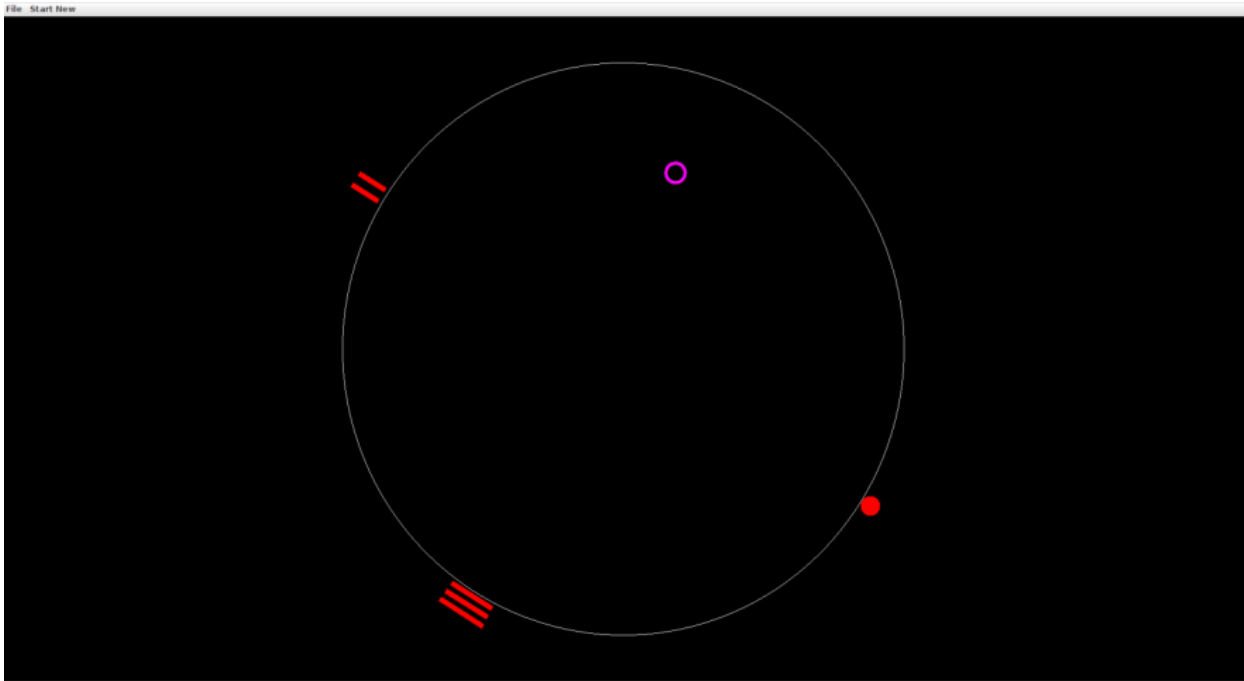
Slika 1. Shema arene za testiranje sposobnosti snalaženja u prostoru

4.2.2 Opis izvođenja testa skrivenog objekta

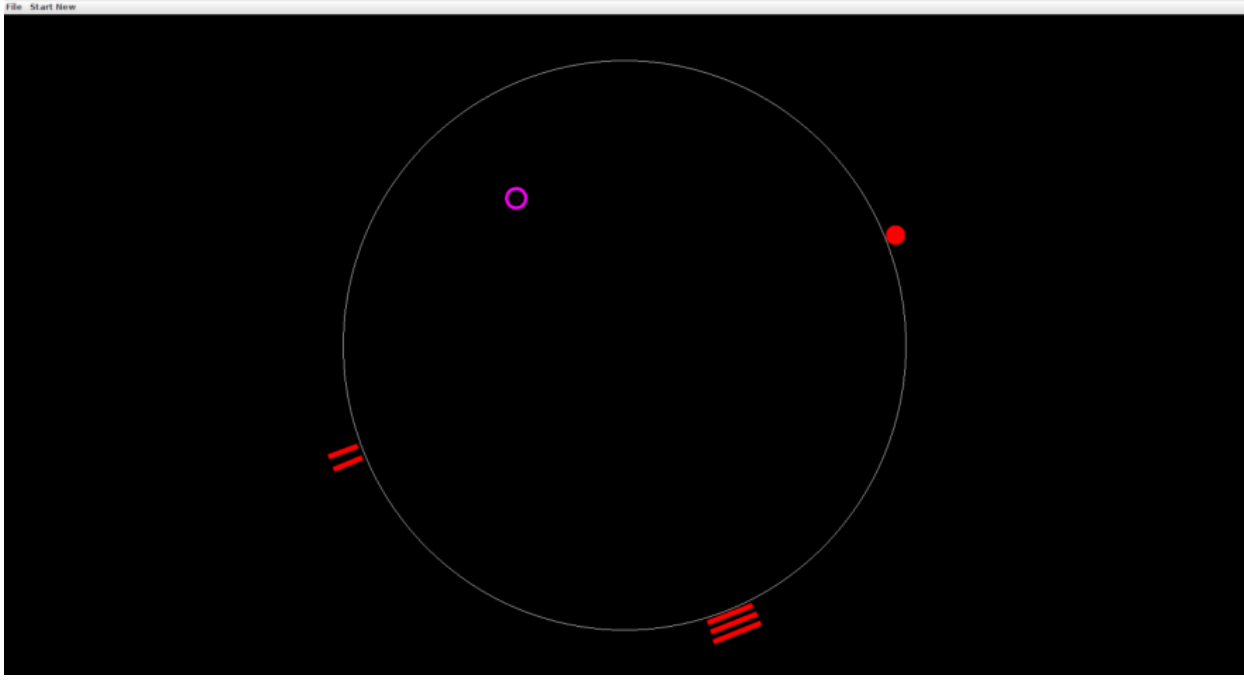
Testom skrivenoga objekta mogu se razlikovati dvije vrste prostorne orijentacije, alocentrička i egocentrička. Test se sastojao od ispitivanja prostornog snalaženja ispitanika najprije na monitoru, a zatim u areni za ispitivanje prostornog snalaženja. I virtualni i stvarni dio testiranja sastojali su se od četiri testa. Prva tri sastojali su se od osam podtestova, a posljednji test od dva podtesta. Ispitanikov je zadatak bio pronaći ranije prikazani objekt (cilj) koji je samo kratkotrajno bio vidljiv (a zatim “skriven”). Za orijentaciju se ispitanik mogao lužiti samo svojom početnom pozicijom (egocentričko ispitivanje) ili pak s dva distalna orijentira (alocentričko ispitivanje). Tijekom svakog podtesta su startna pozicija, prostorni orijentiri i cilj zauzimali jednu od osam mogućih pozicija, a odabrani su polu-nasumičnim redoslijedom, zadržavajući pritom jednake međusobne odnose.

TSO se sastojao od četiri podgrupe sljedećih testova: alocentrički-egocentrički (alo-ego), egocentrički (ego), alocentrički (alo) i alocentrički sa odgodom (alo-o). U prvom su se testu za pronalazak cilja ispitanici mogli služiti odnosom i međusobnim udaljenostima cilja od početne pozicije i dva distalna orijentira. U drugom testu su u tu svrhu mogli koristiti samo početnu poziciju, dok distalni orijentiri nisu bili prikazivani. U trećem su im samo dva distalna orijentira pomagala pri pronalaženju cilja, dok je lokacija cilja uvijek bila neovisna o početnoj poziciji. Treći i četvrti podtest bili su jednaki, uz odgodu u četvrtome od 30 minuta. Virtualni i stvarni dio testiranja izvodili su se jedan za drugim, kako slijedi: prvi test je bio virtualni alo-ego, zatim stvarni alo-ego, nakon toga se vršio virtualni ego, pa stvarni ego, zatim virtualni alo, pa stvarni alo i naposljetku virtualni pa stvarni alo-o. Računalski program je mjerio udaljenost između stvarnoga cilja i mjesta LED lampice postavljene na štapu in a temelju tih dvaju podataka mjerio vrijednost načinjene pogreške. Ispitanicima se uvijek najprije pokazala ispravna pozicija cilja na početku prvog virtualnog alo-ego podtesta te im se u svakom idućem podtestu ponovno prikazivala nakon što je ispitanik već označio mjesto za koje je mislio da bi se na njemu cilj trebao nalaziti. Iako je računalo snimalo svaki pojedini cijeli test (pa je i za svaki podtest bila poznata ne samo vrijednost izmjerene pogreške, nego i njegovo trajanje i cijela trajektorija ispitanika za vrijeme ispitivanja), u ovom smo se istraživanju poglavito orijentirali najviše na samu vrijednost izmjerene pogreške, koju smo koristili kao glavnu mjeru za analizu točnosti prostorne orijentacije.

Testiranje je uvijek najprije započinjalo detaljnim usmenim objašnjenjem samog postupka testiranja, što je bilo praćeno i instrukcijama na monitoru. Na taj način se svaki ispitanik upoznao s načinom i ciljevima testiranja. Tijekom davanja instrukcija bili su otvoreni prikaz tlocrta šatora uz startnu poziciju (crvena točka na kružnici), orijentiri (dvije okomite i tri vodoravne linije) i cilj (ljubičasta kružnica), što je korisno jer pomaže jasnom davanju uputa ispitaniku (**Slika 2.**). Velika bijela kružnica na crnoj podlozi predstavljala je tlocrt šatora. Bijela kružnica se tijekom instrukcija okretala u smjeru suprotnom od kazaljke na satu (sa svim elementima), a kako bi se ispitanicima što vjernije dočarala promjena pozicije starta, orijentira i cilja tijekom testiranja (**Slika 3.**). Važno je pritom bilo objasniti da će prilikom promjene pozicije starta, orijentira i cilja njihovi međusobni odnosi ostati u većini testova jednaki, te da će se cilj uvijek nalaziti na jednakoj udaljenosti od startne pozicije i orijentira.



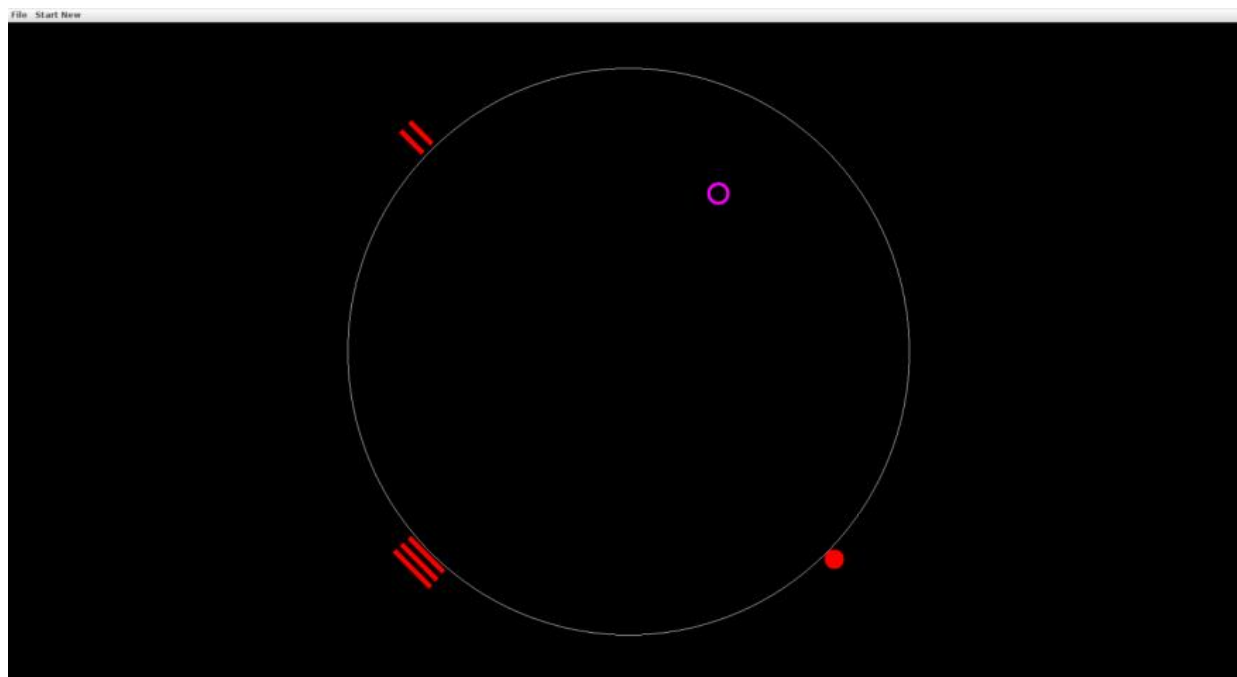
Slika 2. Za opis vidi tekst.



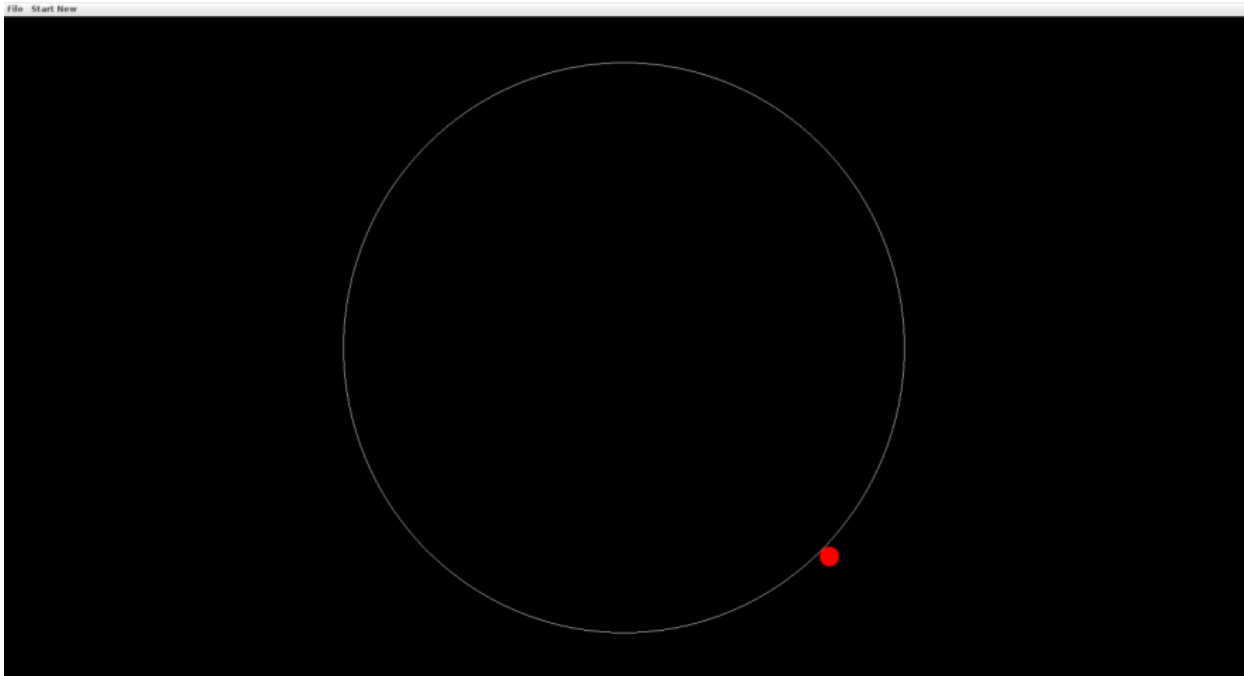
Slika 3. Za opis vidi tekst.

Nakon davanja objašnjenja započinjalo se s testiranjem tijekom kojeg se u uvijek u jednakom slijedu provodilo osam niže navedenih testova.

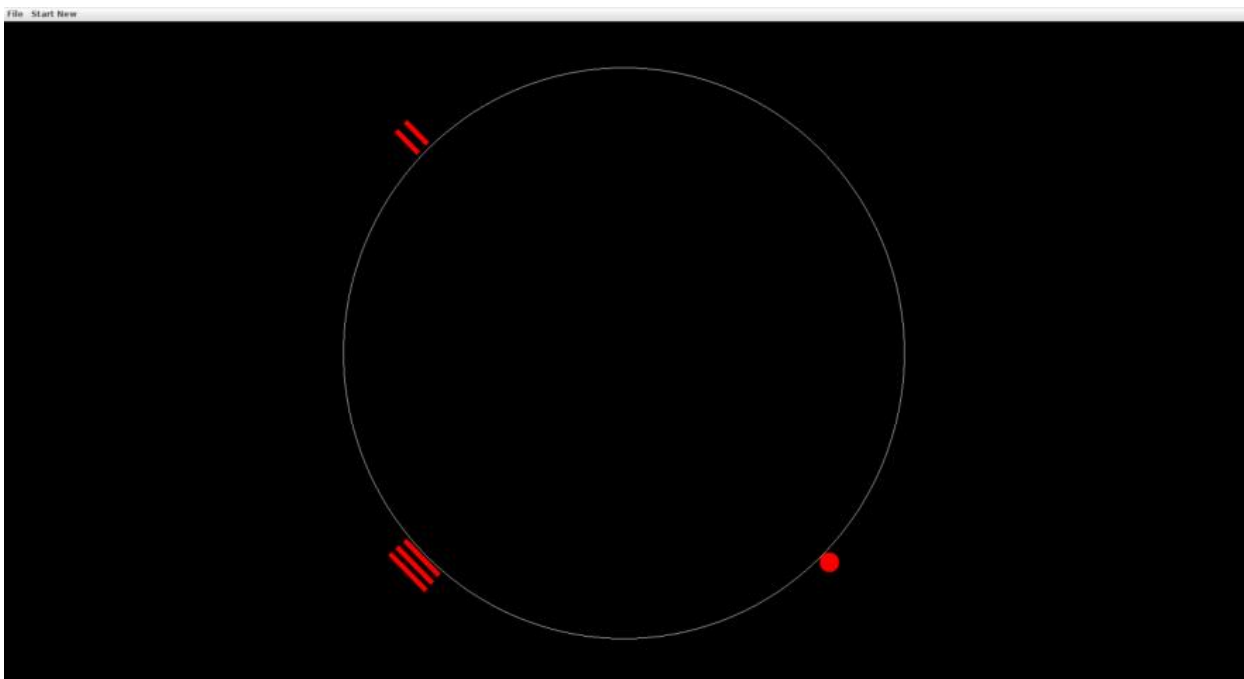
Test alo-ego orijentacije na monitoru računala (**Test 1.**) provodio se na način da je ispitanik koristio startnu poziciju i orijentire kako bi doveo pokazivač (kursor miša) što bliže mjestu gdje mu je prethodno bio pokazan cilj (**Slika 4.**). Ispitanicima je na početku testa bio pokazan cilj te objašnjeno da njegovu poziciju trebaju upamtiti koristeći startnu poziciju i orijentire. Potom su i cilj i orijentiri bili sakriveni (**Slika 5.**). U tom se trenutku ispitanik pokazivačem smjestio na startnu poziciju nakon čega su mu prikazani orijentire (**Slika 6.**). Sada je ispitanik pomicanjem pokazivača (kursora miša) trebao označiti poziciju ranije prikazanog cilja (**Slika 7.**). Ispitivač je potom prikazao ispitaniku točnu poziciju cilja uz obvezatnu napomenu da pogleda koliko je od cilja udaljen, te da još jednom pogleda i upamti točnu poziciju cilja (**Slika 8.**). Nakon što je ispitanik promotrio sliku, postojeći je prikaz bio ugašen te upaljena nova startna pozicija. U nastavku se na isti način provodilo sljedećih sedam alo-ego podtestova, nakon čega je uslijedilo stvarno testiranje (u načelu isti oblik testiranja, ali ne virtualan na monitoru računala, nego stvaran - u areni).



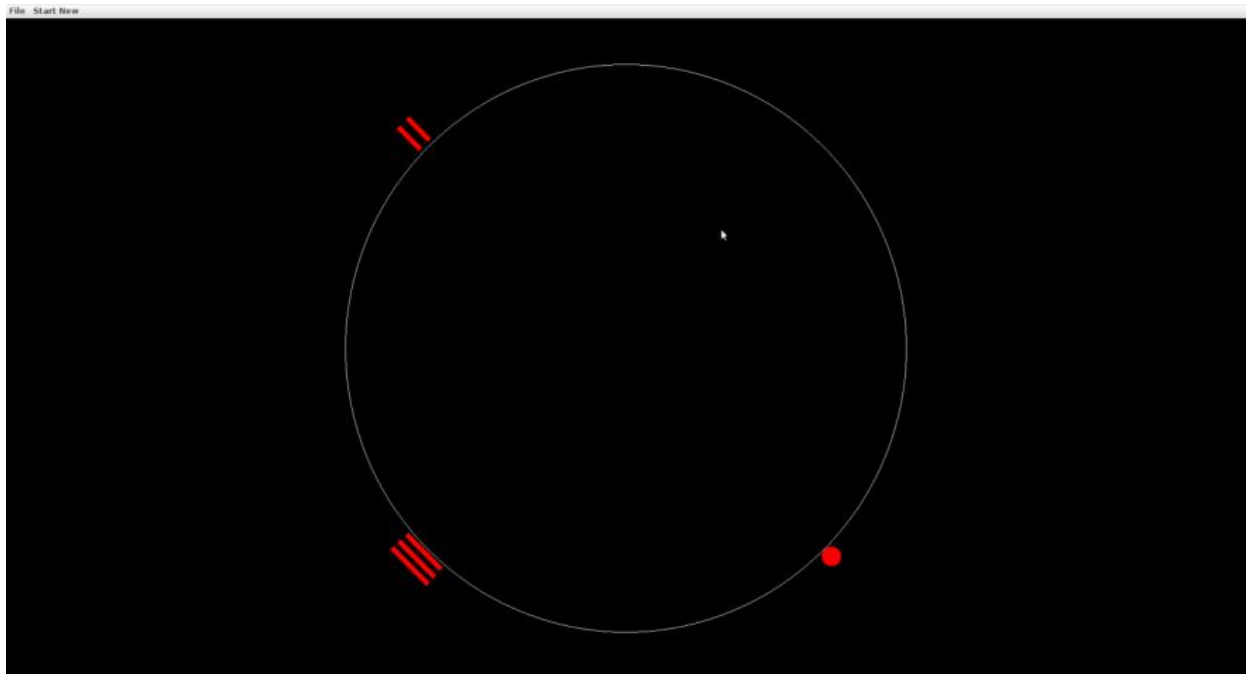
Slika 4. Za opis vidi tekst.



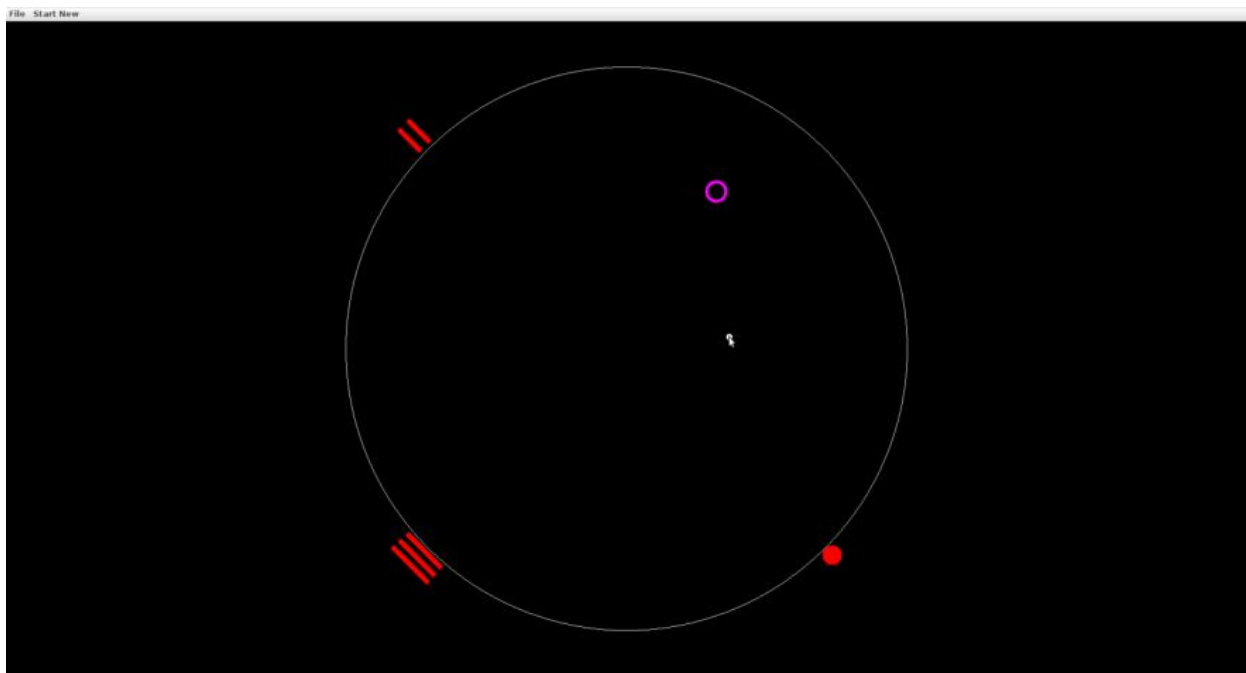
Slika 5. Za opis vidi tekst.



Slika 6. Za opis vidi tekst.

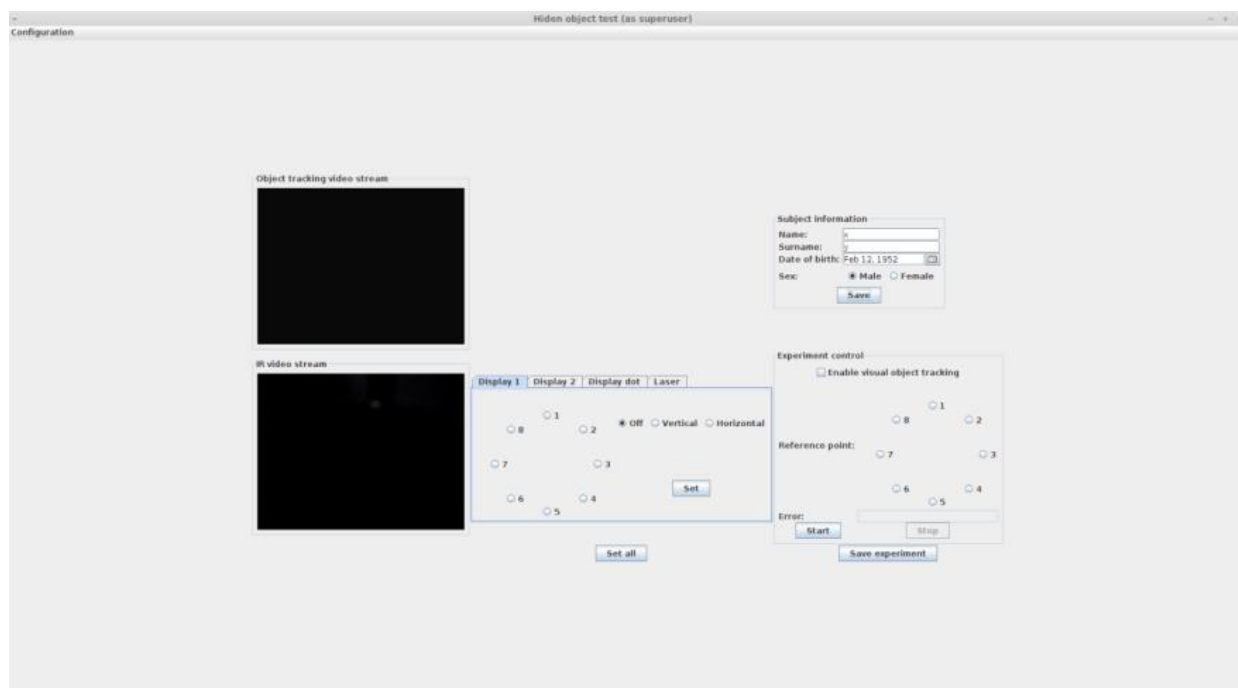


Slika 7. Za opis vidi tekst.

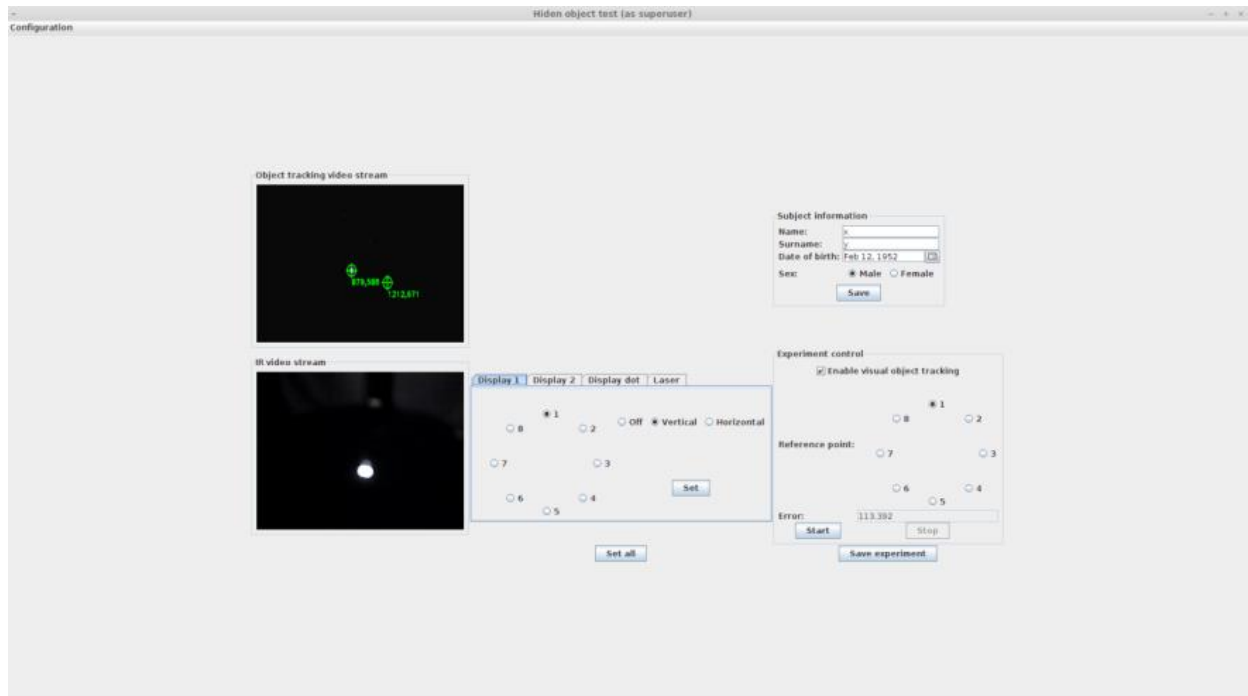


Slika 8. Za opis vidi tekst.

Pomoću drugog (posebnog) računalnog programa se upravljalo LED ekranima i laserskim svjetlima. To je ispitivač radio uz praćenje položaja ispitanika u šatoru, odnosno bilježenje udaljenosti između štapom označenog i zadanog cilja (**Slika 9.**). U lijevom dijelu prozora prikazana su dva ekrana od je kojih gornji (*Object tracking video stream*) služio za prikaz stvarne pozicije cilja i LED lampice na štapu kojim je bolesnik obilježavao upamćeni cilj (**Slika 10.**). Obje pozicije su bile prikazane poput zelenih kružića s pratećim koordinatama unutar šatora. U donjem dijelu (*IR video stream*) se pomoću infracrvene kamere mogao pratiti položaj ispitanika u šatoru, kao i LED lampice na štapu koja su bile prikazana poput bijelog svjetla (**Slika 10.**). Položaj upaljenih orijentira i startne pozicije na LED ekranima te laserskih svjetala pomoću kojih se prikazivao cilj bio je određen u za to predviđenim poljima (*Display 1, Display 2, Display dot, Laser*) i prema točno unaprijed definiranoj shemi, odnosno uvijek prema jednakom polunasumičnom rasporedu (**Tablica 1, 2, 3, 4**) koji je odgovarao onome u virtualom dijelu testa. U program su unaprijed memorirane predviđene koordinate za svaku točno određenu poziciju cilja i pomoću njih je računalski program izračunavao vrijednost pogreške, odnosno udaljenost od koordinata na koje je ispitanik odložio LED lampicu.



Slika 9. Vidi tekst za pojedinosti.



Slika 10. Vidi tekst za pojedinosti.

Tablica 1. Vidi tekst za pojedinosti.

VERTIKALNE	HORIZONTALNE	START	CILJ
1	3	5	1
4	6	8	4
5	7	1	5
6	8	2	6
2	4	6	2
8	2	4	8
3	5	7	3
7	1	3	7

Tablica 2. Vidi tekst za pojedinosti.

VERTIKALNE	HORIZONTALNE	START	CILJ
		4	8
		8	4
		3	7
		2	6
		1	5
		6	2
		7	3
		5	1

Tablica 3. Vidi tekst za pojedinosti.

VERTIKALNE	HORIZONTALNE	START	CILJ
3	5	8	3
6	8	8	6
5	7	6	5
8	2	3	8
7	1	4	7
4	6	7	6
1	3	2	1
2	4	4	2

Tablica 4. Vidi tekst za pojedinosti.

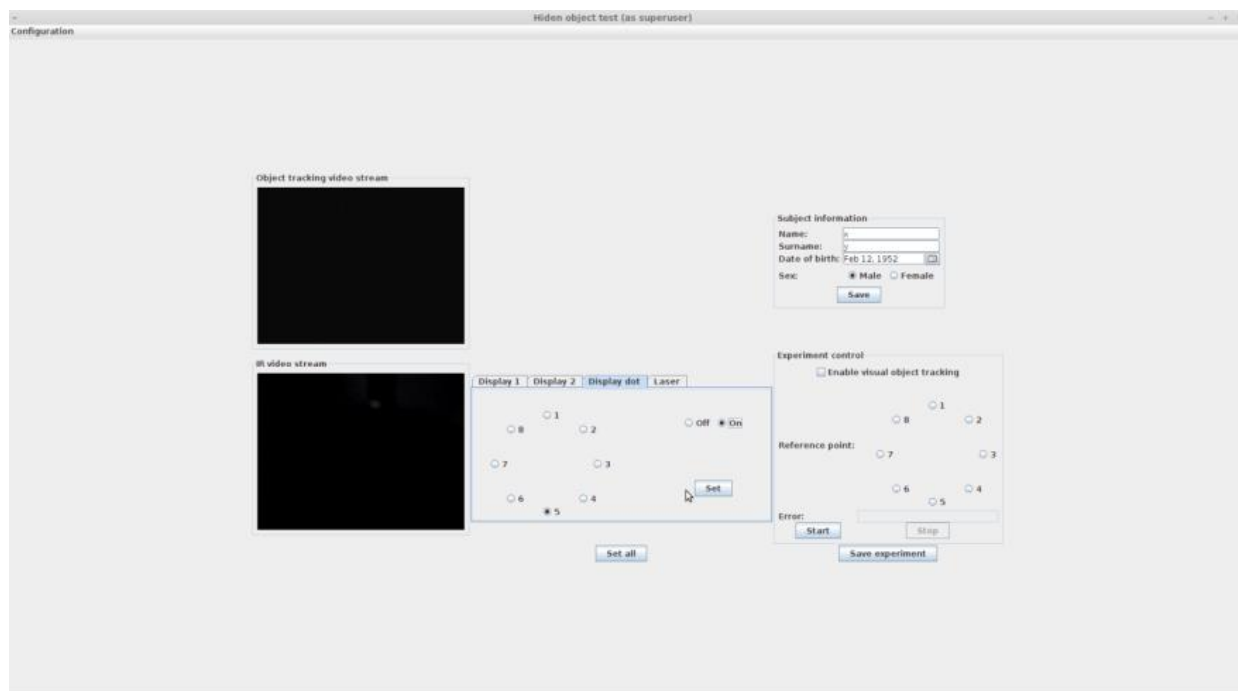
VERTIKALNE	HORIZONTALNE	START	CILJ
3	5	6	
1	3	8	

Nakon testa alo-ego orijentacije na monitoru se isti provodio u stvarnom prostoru (areni).

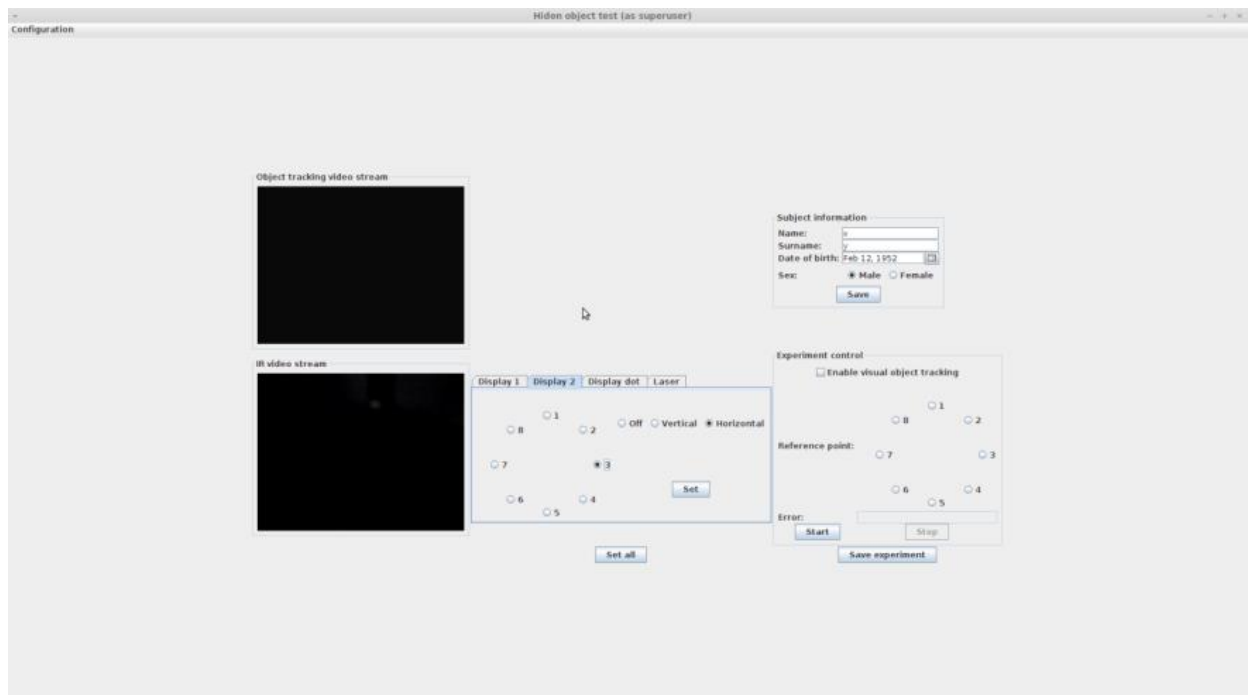
Test alo-ego orijentacije u areni (**Test 2.**) provodio se na način da je ispitanik, koristeći startnu poziciju i orijentire, trebao postaviti štap na stalku što bliže mjestu gdje mu je prethodno bio prikazan objekt (ili “cilj”, što je bila kružnica od crvenog laserskog svjetla na podu). Prije ulaska ispitanika u šator bilo je potrebno pomoću računala podesiti odgovarajuću startnu poziciju,

vodoravne i okomite orijentire. Za prvi alo-ego podtest (**Tablica 1.**) startna je pozicija bila obilježena brojkom 5, orijentir u obliku tri horizontalne linije nalazio se na poziciji 3, dok se drugi orijentir u obliku dvije vertikalne linije nalazio na poziciji 1 (**Slike 11, 12 i 13.**). U tom je primjeru cilj smješten na poziciju 1 (**Slika 14.**). Ispitanik je zatim ušao u šator noseći u ruci štap na kojem se nalazi LED lampica i namjestio se leđima okrenut prema LED ekranu na kojem je prikazana crvena točka (startna pozicija). U trenutku kada ispitanik krene obilježiti cilj pokreće se program praćenja putanje i vremena potrebnog da ispitanik pronađe cilj. Nakon što je ispitanik obilježio cilj, upalilo se lasersko svjetlo koji je prikazivalo cilj u obliku crvene kružnice na podu šatora (**Slika 15.**). Ispitanik je trebao pogledati koliko je pogriješio u obilježavanju cilja, te u sljedećem pokušaju još bolje (točnije) odrediti poziciju cilja. Potrebno je napomenuti da se prije prvog podtesta u svakom testu ispitanicima nije pokazivao cilj, već su ga trebali pronaći s obzirom na upamćeno mjesto iz ranije provedenog virtualnog testa.

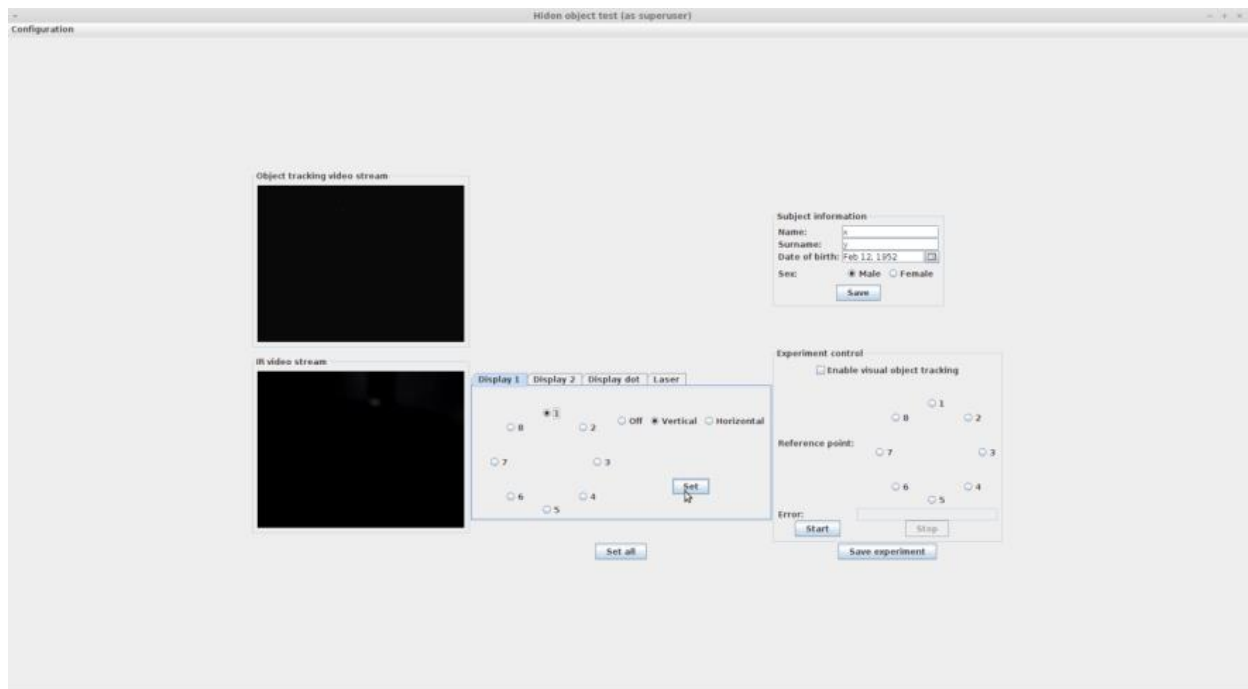
Na jednaki način se potom provedilo preostalih sedam podtestova alo-ego testa, a sukladno rasporedu navedenom u **Tablici 1.**



Slika 11. Vidi tekst za pojedinosti.



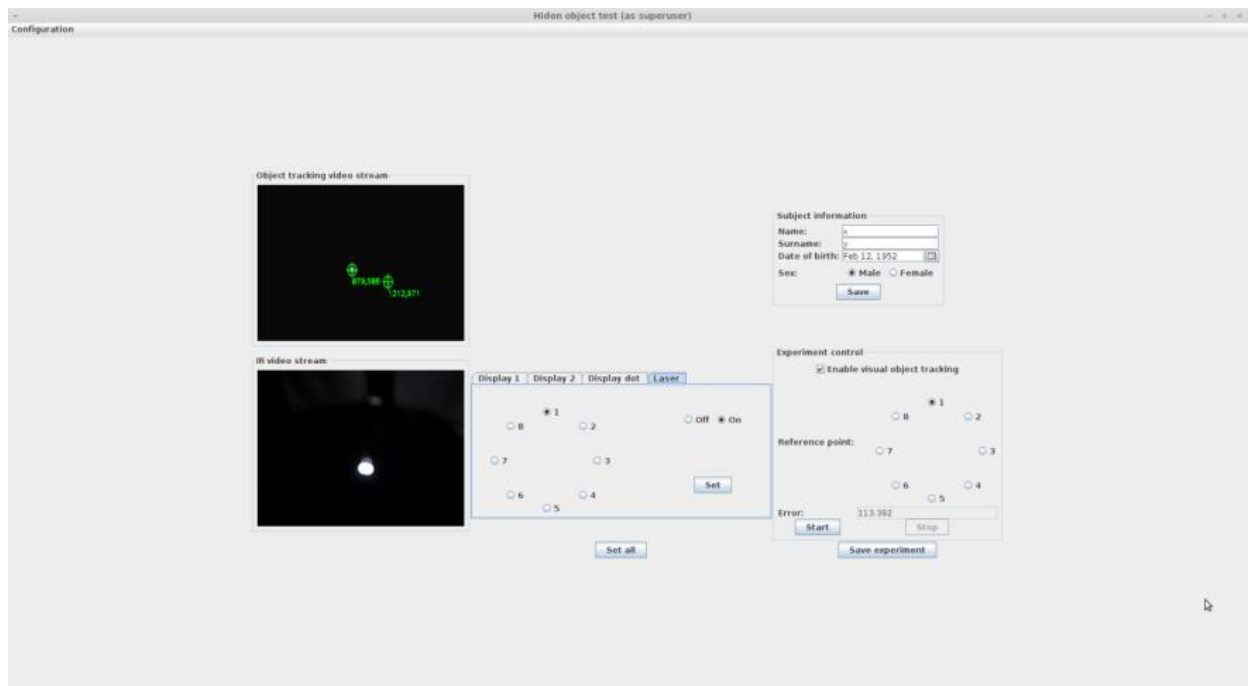
Slika 12. Vidi tekst za pojedinosti.



Slika 13. Vidi tekst za pojedinosti.



Slika 14. Vidi tekst za pojedinosti.



Slika 15. Vidi tekst za pojedinosti.

Test ego orijentacije na monitoru računala (**Test 3.**) provodio se na način da je ispitanik koristeći samo startnu poziciju (bez orijentira) računalskim mišem trebao što točnije pokazati na mjesto skrivenog objekta (cilja). Prije prvog podtesta se ispitanicima nije pokazivao cilj već ga su ga trebali pronaći s obzirom na zapamćenu poziciju iz alo-ego testa. Cilj je i dalje bio u jednakom odnosu i na jednakoj udaljenosti od startne pozicije. Ostatak testiranja bio je jednak alo-ego testu.

Test ego orijentacije u areni (**Test 4.**) provodio se na način da je ispitanik koristeći samo startnu poziciju (bez orijentira) trebao postaviti štap na stalku na mjesto skrivenog objekta (cilja). Parametri korišteni za namještanje startne pozicije i cilja navedeni su u **Tablici 2.** Prije prvog podtesta se ispitanicima također nije pokazivao cilj, već su ga trebali pronaći s obzirom na zapamćeno mjesto iz virtualnog ego testa.

Test alo orijentacije na monitoru računala (**Test 5.**) provodio se na način da je ispitanik samo uz pomoć orijentira, ne koristeći pritom startnu poziciju za orijentaciju, računalskim mišem trebao pokazati mjesto skrivenog objekta (cilja). Za razliku od prethodnih testova, u tom i sljedećem testu nije bio očuvan međusobni odnos oznaka starta, cilja i prostornih orijentira između različitih podtestova. Naime, međusobni odnos cilja i prostornih orijentira bio je očuvan, ali ne i startne pozicije. Prije prvog podtesta se ispitanicima nije pokazivao cilj, već su ga morali označiti prema ranije zapamćenom mjestu iz alo-ego testa. Ostatak testiranja bio je jednak ranije navedenom u alo-ego i ego testu.

Test alo orijentacije u areni (**Test 6.**) provodio se na način da je ispitanik samo uz pomoć orijentira, ne koristeći pritom startnu poziciju za orijentaciju, trebao postaviti štap na stalku što bliže mjestu gdje mu je prethodno bio pokazan objekt (cilj). Parametri korišteni za namještanje startne pozicije, horizontalnih i vertikalnih orijentira i cilja navedeni su u **Tablici 3.** Prije prvog testa se ispitanicima nije pokazivao cilj.

Test alo orijentacije s odgodom (**Testovi 7. i 8.**) koji provodili su se 30 minuta nakon završetka **Testa 6.** Test se izvodio jednako kao i Testovi 5. i 6., osim što se umjesto osam podtestova sastojao od dva, te se ispitaniku, nakon što je odredio poziciju cilja, isti više nije prikazivao. U **Tablici 4.** nalaze se korištene pozicije starta te horizontalnih i vertikalnih orijentira.

4.3 Statistička obrada

Svi dobiveni rezultati su najprije obrađeni metodama deskriptivne statistike. Klinički parametri (MMSE, dob bolesnika) su prikazani kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija. Statistički su analizirani podatci (vrijednost izmjerene pogreške i vrijeme proteklo od startne pozicije do cilja) dobiveni tijekom tri testa u TSO (alo, ego i alo-ego). Obzirom da se svaki od navedena tri testa sastojao od osam podtestova, analizu smo temeljili polavito na analiziranim podacima o vrijednosti izmjerene pogreške dobivenima tijekom prvog podtesta, kao i prosječnoj vrijednosti izmjerene pogreške posljednja četiri podtesta, prosječnoj vrijednosti izmjerene pogreške svih osam podtestova i prosječnoj vrijednosti izmjerene pogreške prva četiri podtesta. Mann-Whitney test je korišten za usporedbu vrijednosti izmjerene pogreške i vremena trajanja svakog podtesta između skupina. Vrijednosti izmjerene pogreške i vremena u svakom podtestu uspoređene su korištenjem Pearsonove i Spearmanove korelacije. Dijagnostička osjetljivost, specifičnost i izlučne (*cut-off*) vrijednosti su dobivene analizom ROC (*Receiver Operating Characteristic*) krivulje. Izlučne vrijednosti su definirane kao vrijednost u kojoj je zbroj osjetljivosti i specifičnosti dosegao maksimum. Izlučne vrijednosti su također određivane pri razini osjetljivosti od 90%. Pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) i negativna prediktivna vrijednost (NPV) izračunate su iz podataka o osjetljivosti i specifičnosti, s prevalencijom određenom na: 5%, 10%, 16%, 20% i 36.7%. Statistička je analiza provedena u statističkom paketu *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), ver. 19.0.1 (SPSS, Chicago, IL, S.A.D.). Razina statističke značajnosti unaprijed je zadana na $\alpha < 0,05$.

5. REZULTATI

U ispitivanju je sudjelovalo ukupno 45 pacijenata, 33 s postavljenom dijagnozom BSP, 8 s postavljenom dijagnozom AB, 4 pacijenta s VaD te 91 ispitanik bez kognitivnih smetnji (zdrava skupina). TSO se pokazao kao previše kompleksan test za upamćivanje i razumijevanje u ljudi s uznapredovalim kognitivnim smetnjama zbog čega je samo mali broj ispitanika s AB uspio završiti testiranje. Sukladno tome, detaljna statistička analiza provedena je na dvije skupine ispitanika, uspoređujući one s BSP sa zdravom skupinom. U BSP skupini je bilo 79 % žena i 21% muškaraca prosječne dobi $66,1 \pm 6,9$ godina. Prosječna vrijednost njihovog MMSE je iznosila $26,5 \pm 2,4$. U zdravoj skupini je bilo 73% žena i 27% muškaraca prosječne dobi $41,6 \pm 16,8$ godina s prosječnom MMSE vrijednosti $29,99 \pm 0,11$. Kontrolna skupina kognitivno zdravih ispitanika odgovarajućih po dobi se sastojala od 27 ispitanika. Od tih 27 ispitanika 70% je bilo žena, a 30% muškaraca. Prosječna dob im je bila $63,3 \pm 8,32$ godina, a prosječna MMSE vrijednost $29,96 \pm 0,19$. Od 8 bolesnika s AB 75% je bilo žena, a 25% muškaraca. Prosječna dob im je bila $69 \pm 8,5$ godina, a prosječan broj MMSE bodova $20,86 \pm 1,86$. U VaD skupini bilo je 25% žena i 75% muškaraca prosječne dobi $71 \pm 4,9$ s prosječnim brojem MMSE bodova $22 \pm 8,76$.

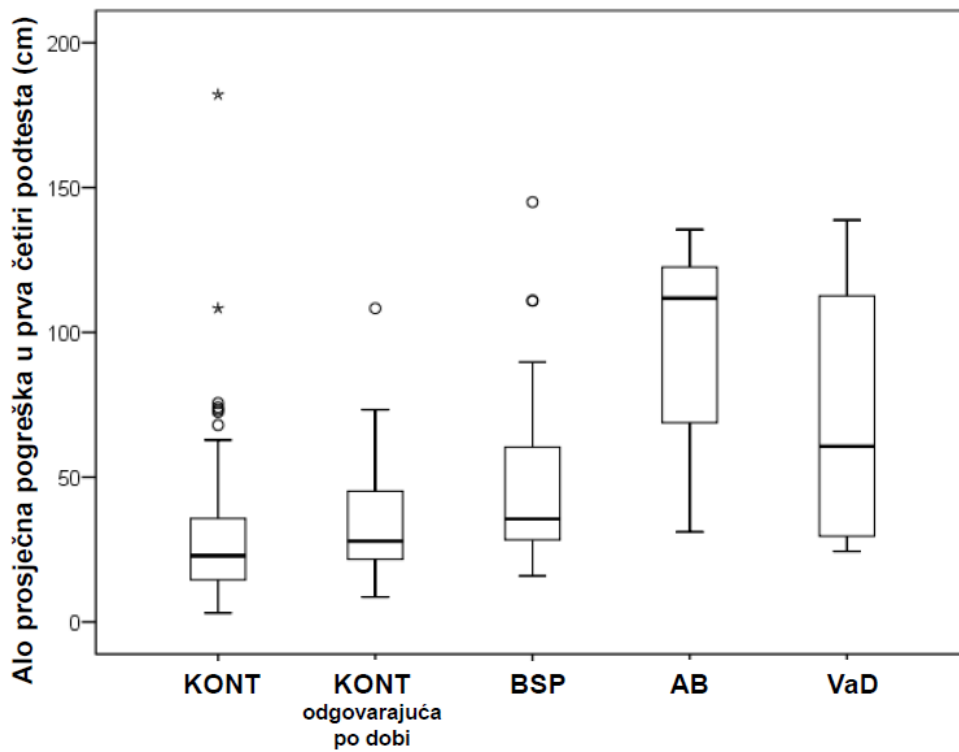
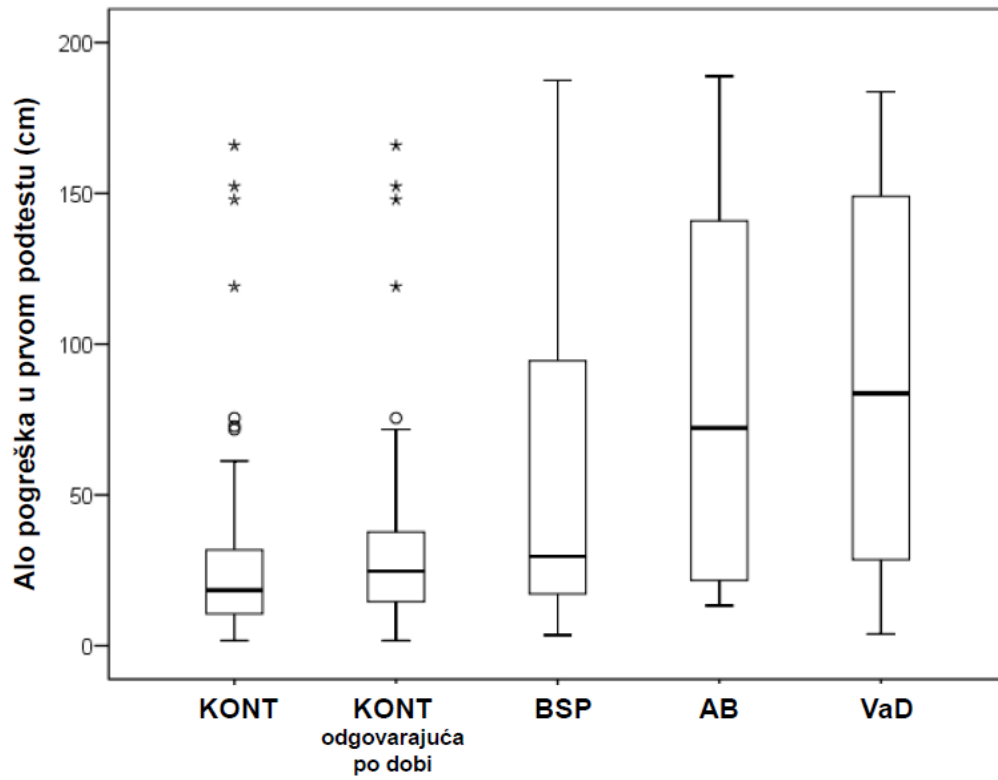
Vrijednosti izmjerenih prosječnih pogrešaka i vremena trajanja svakog podtesta u alo, ego i alo-ego testu ispitanika s BSP i kontrola prikazani su u **Tablici 5**, dok su vrijednosti za ispitanike s AB i VaD prikazane u **Tablici 6**. Grafički prikaz izmjerene pogreške u alo, ego i alo-ego testu posebno samo u prvom podtestu, posebno samo za prosječne vrijednosti prva četiri podtesta, za prosječne vrijednosti posljednja četiri podtesta te prosječnih vrijednosti svih osam podtestova u zdravoj skupini, zdravoj skupini odgovarajućoj po dobi, te skupinama BSP, AB i VaD prikazan je na **Slikama 16, 17 i 18**. Korespondentni grafički prikaz izmjerenog vremena u alo, ego i alo-ego testu za iste je prosječne vrijednosti i skupine prikazan na **Slikama 19, 20 i 21**.

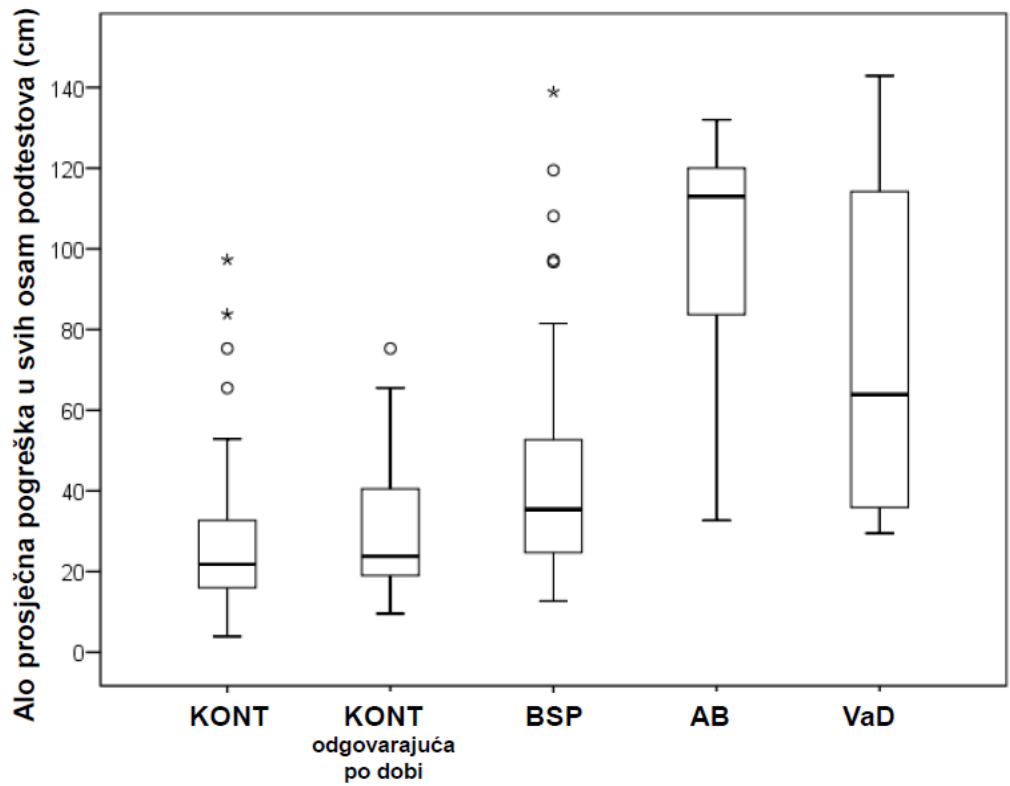
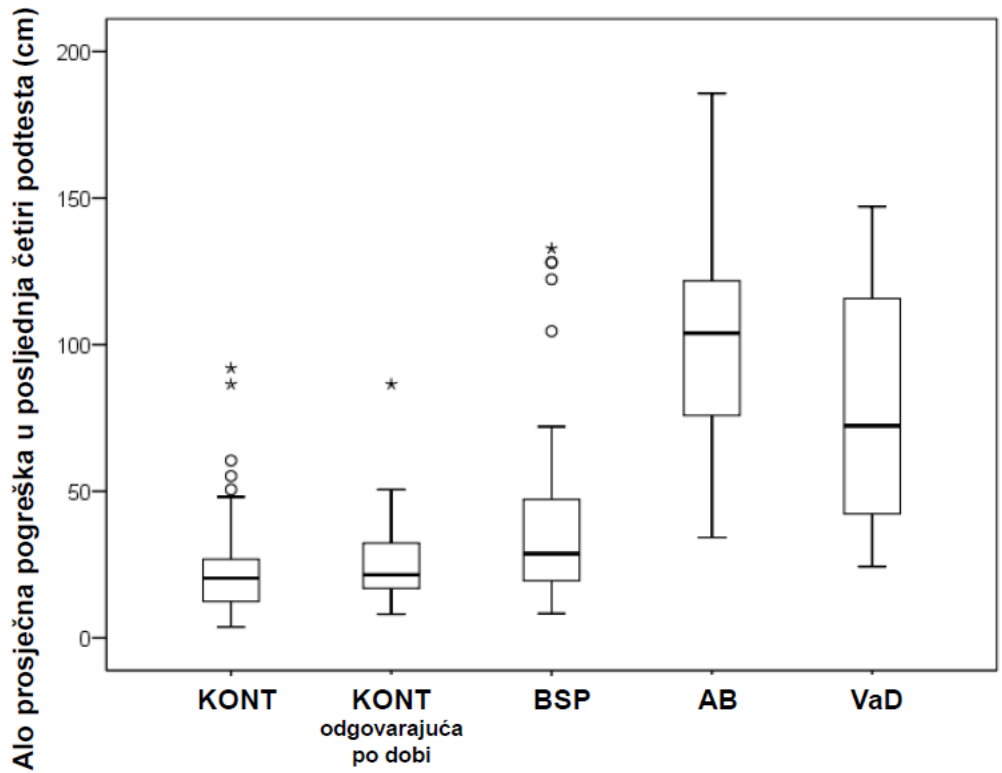
Tablica 5. Prosječne vrijednosti izmjerene pogreške i vremena u TSO u skupini ispitanika s BSP i kontrolnoj skupini (KONT).

		BSP		KONT		KONT odgovarajuća po dobi (>52 godine)	
Broj ispitanika		33		91		27	
Spol		26 Ž / 7 M		66 Ž / 25 M		19 Ž / 8 M	
Dob ispitanika (godina)		66,1 ± 6,9	67 (59 – 71)	41,6 ± 16,8	39 (26 – 54)	63,3 ± 8,32	65 (55 – 69)
		Prosječna vrijednost ± SD	Median (25 - 75 percentila)	Prosječna vrijednost ± SD	Median (25 - 75 percentila)	Prosječna vrijednost ± SD	Median (25 - 75 percentila)
Ego - prvi podtest	Pogreška (cm)	67,96 ± 52,42	54,9 (30,55 – 81,8)	29,38 ± 25,29	21,1 (12,8 – 42,3)	31,02 ± 32,01	21,6 (12,8 – 47,4)
	Vrijeme (s)	9,23 ± 5,78	10,86 (7,63 – 16,47)	10,59 ± 5,77	8,91 (6,8 – 14,11)	9,6 ± 4,97	7,81 (6,5 – 14,11)
Ego - prosjek posljednja četiri podtesta	Pogreška (cm)	44,76 ± 35,04	36,2 (21,6 – 52,7)	22,14 ± 16,54	17,7 (13,2 – 26,2)	23,83 ± 11,66	19 (15,9 – 31,4)
	Vrijeme (s)	8,13 ± 3,38	7,42 (5,23 – 9,88)	8,92 ± 5,25	7,12 (5,74 – 9,58)	10,07 ± 5,87	7,83 (6,63 – 11,74)
Ego - prosjek svih osam podtestova	Pogreška (cm)	48,41 ± 28,67	43,4 (25,25 – 63,9)	23,1 ± 13,69	20,6 (15,5 – 25,7)	25,28 ± 11,47	21,5 (18,1 – 29)
	Vrijeme (s)	9,21 ± 3,3	8,18 (6,66 – 12,08)	9,13 ± 4,19	8,03 (6,15 – 11,18)	9,69 ± 4,36	8,03 (6,61 – 11,88)
Alo – prvi podtest	Pogreška (cm)	54,69 ± 52,89	29,6 (16,85 – 100)	26,84 ± 30,56	18,4 (10,4 – 31,8)	42,97 ± 47,46	24,7 (14,6 – 38,6)
	Vrijeme (s)	10,71 ± 6,73	8,4 (6,91 – 12,53)	11,93 ± 10,15	8,6 (5,9 – 14,4)	14,59 ± 12,36	8,71 (6,31 – 21,22)
Alo - prosjek posljednja četiri podtesta	Pogreška (cm)	44,65 ± 37,01	28,7 (19,45 – 49,55)	22,87 ± 15,45	20,4 (12,3 – 27,1)	26,66 ± 16,78	21,5 (14,7 – 34,3)
	Vrijeme (s)	11,25 ± 5,69	9,34 (7,13 – 14,81)	11,45 ± 5,82	10,56 (7,61 – 13,31)	13,14 ± 7,58	11,76 (10,11 – 13,83)
Alo - prosjek svih osam podtestova	Pogreška (cm)	46,39 ± 32,19	35,4 (24,5 – 52,95)	26,14 ± 16,76	21,8 (16 – 33)	30,86 ± 17,03	23,8 (18 – 41,8)
	Vrijeme (s)	12,01 ± 5,27	10,59 (7,92 – 16,29)	11,69 ± 5,49	10,29 (8,24 – 13,55)	13,28 ± 6,77	11,51 (8,61 – 16,36)
Alo-Ego – prvi podtest	Pogreška (cm)	61,14 ± 39,07	47,1 (29,3 – 91,55)	30,57 ± 23,98	24,9 (15,9 – 40,70)	30,33 ± 18,17	30,2 (14,6 – 44,4)
	Vrijeme (s)	13,22 ± 14,77	10,01 (7,74 – 13,88)	12,52 ± 8,47	10,11 (7,6 – 15,41)	12,02 ± 8,52	9,91 (7,4 – 14,3)
Alo-Ego - prosjek posljednja četiri podtesta	Pogreška (cm)	44,35 ± 28,98	35,7 (22,95 – 57,3)	24,12 ± 15,68	20,4 (15,5 – 27,8)	24,4 ± 8,57	23,4 (17,7 – 30,1)
	Vrijeme (s)	10,85 ± 5,59	9,21 (7,36 – 12,89)	10,51 ± 5,94	8,56 (6,83 – 12,46)	10,07 ± 5,87	7,83 (6,63 – 11,74)
Alo-Ego - prosjek svih osam podtestova	Pogreška (cm)	48,61 ± 29,16	41 (25,8 – 62,45)	25,91 ± 11,74	22,6 (18,3 – 28,9)	26,19 ± 8,62	24,8 (19 – 31,1)
	Vrijeme (s)	11,69 ± 5,41	10,97 (7,81 – 13,25)	10,98 ± 4,91	9,72 (7,5 – 12,99)	9,69 ± 4,36	8,03 (6,61 – 11,88)
Ego – prosjek prva četiri podtesta	Pogreška (cm)	51,71 ± 28,85	41 (27,3 – 70,1)	24,08 ± 13,57	21,4 (16,1 – 28,7)	26,71 ± 13,16	24,2 (20 – 31,6)
Alo - prosjek prva četiri podtesta	Pogreška (cm)	48,14 ± 31,16	35,6 (27,85 – 60,4)	29,44 ± 24,64	22,9 (14,4 – 35,7)	35,09 ± 22,66	27,9 (21,4 – 45,8)
Alo-Ego - prosjek prva četiri podtesta	Pogreška (cm)	53,17 ± 33,18	45,7 (26,65 – 79,25)	27,67 ± 13,12	24,6 (19,1 – 31,7)	28 ± 13,31	23,6 (18,1 – 32,4)
MMSE		26,5 ± 2,40	27 (26 - 28)	29,99 ± 0,105	30 (30 - 30)	29,96 ± 0,19	30 (30 - 30)
MoCA		24,4 ± 4,36	24 (21 - 29)	29,98 ± 0,147	30 (30 - 30)	29,93 ± 0,27	30 (30 - 30)

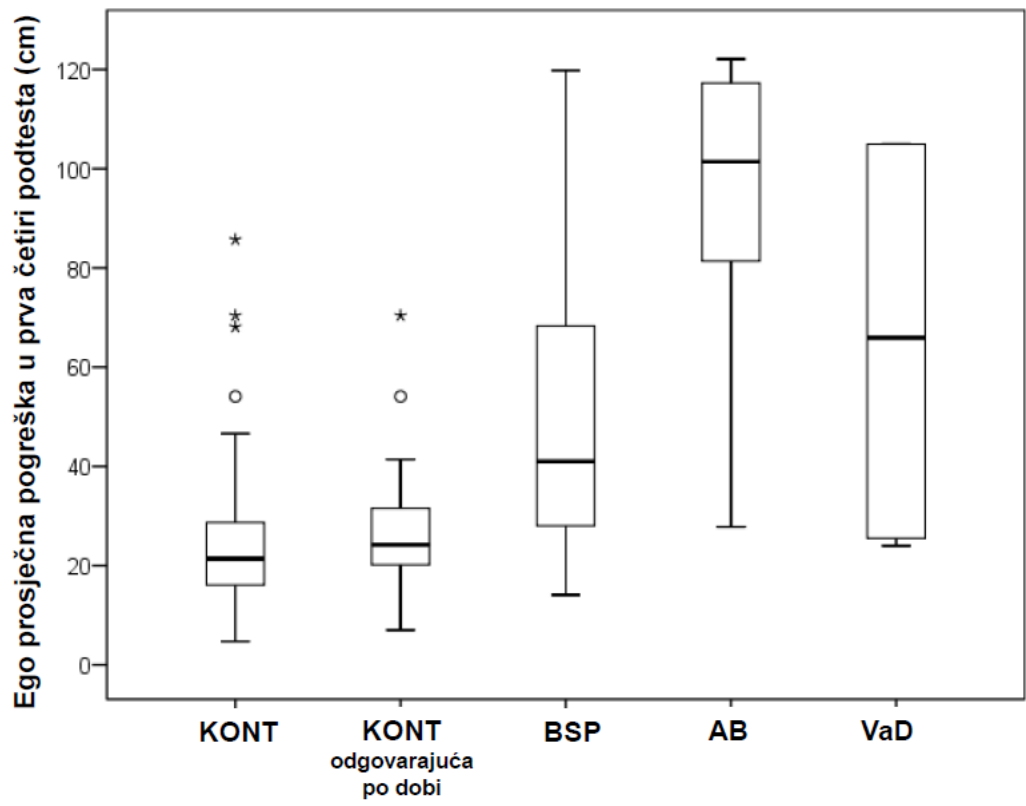
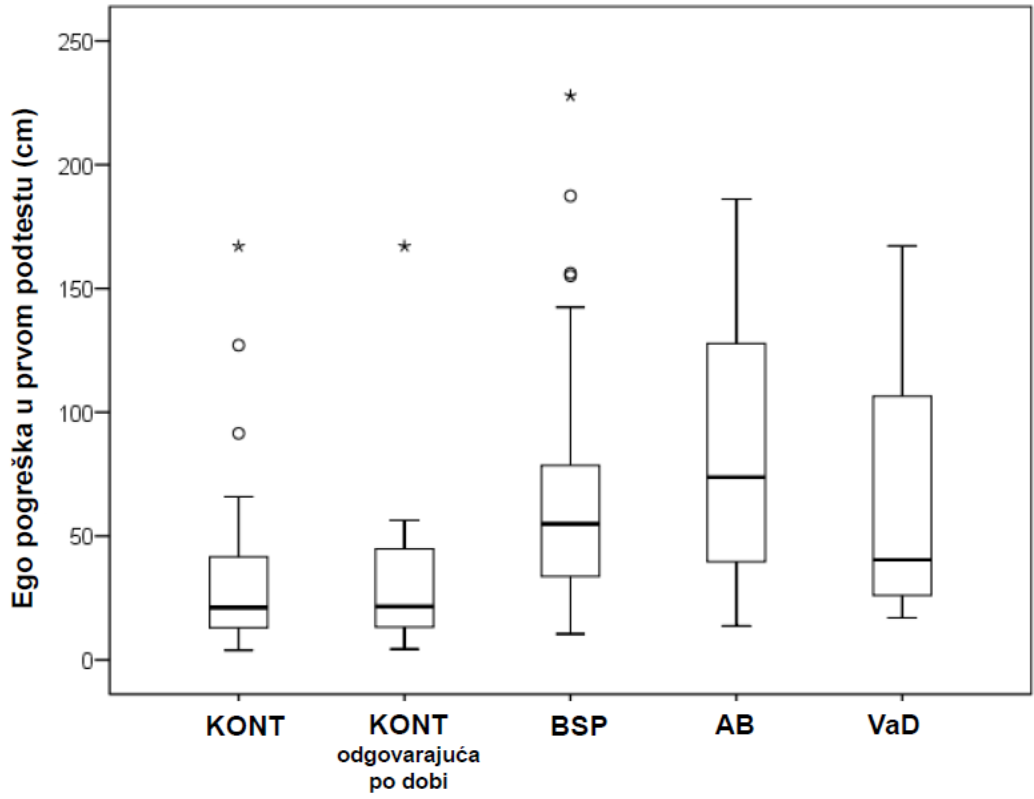
Tablica 6. Prosječne vrijednosti izmjerene pogreške i vremena u TSO u skupinama bolesnika s AB i VaD.

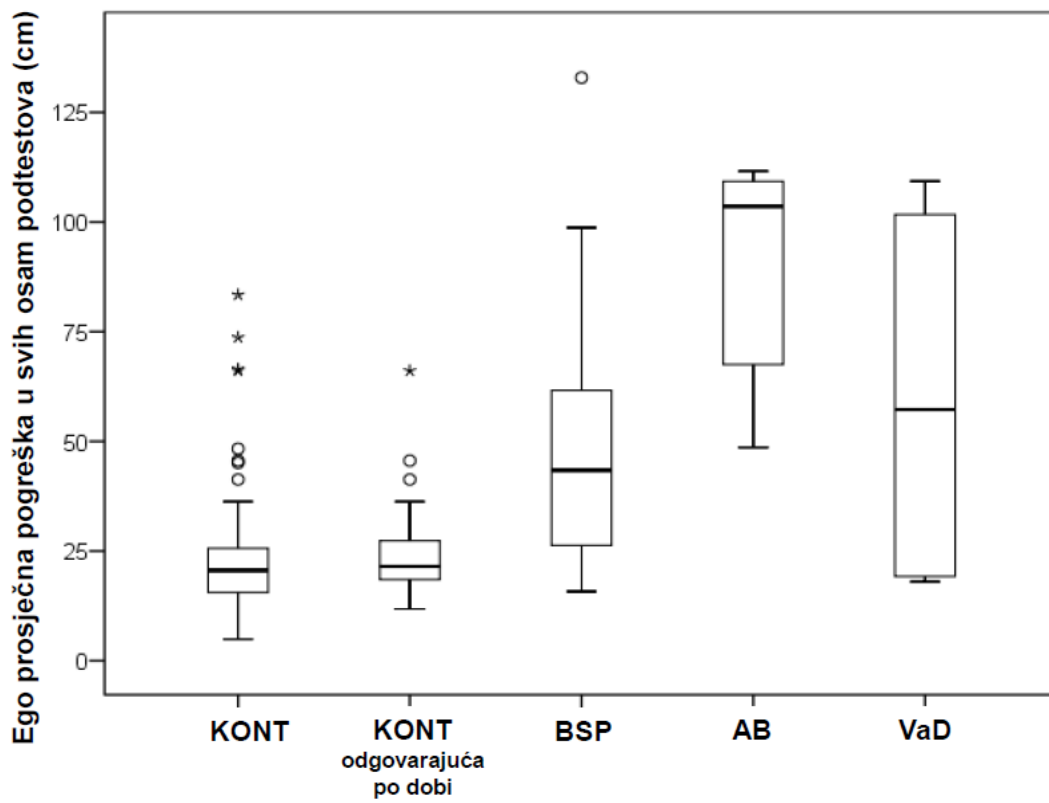
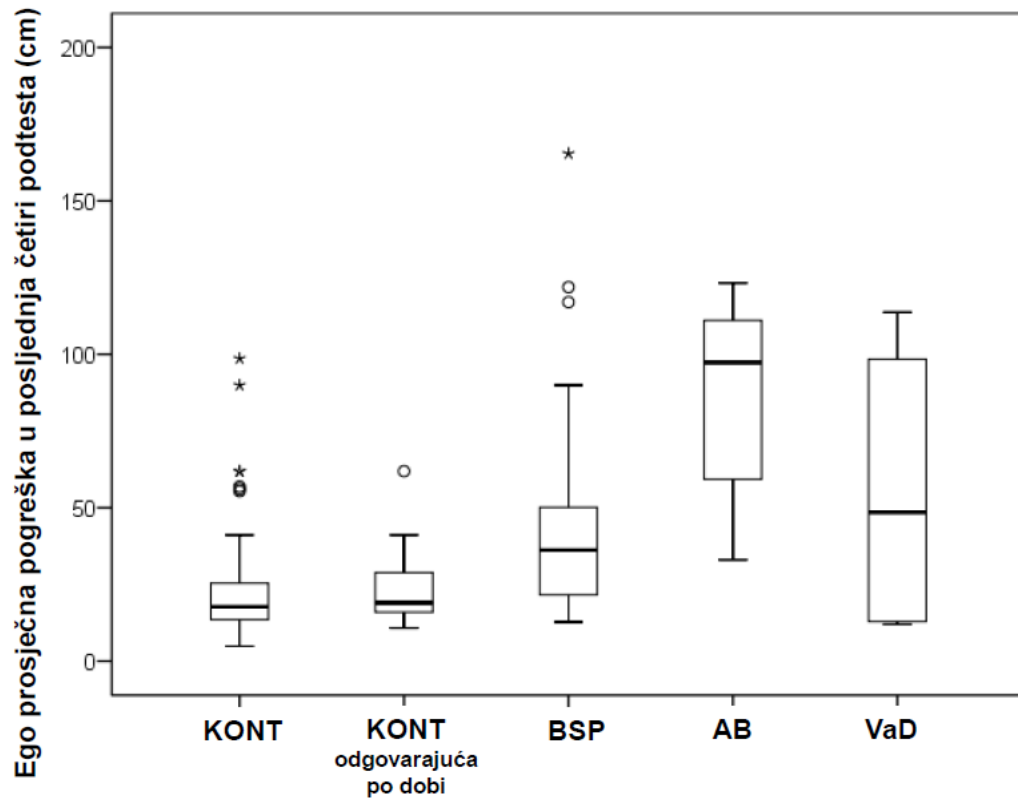
		AB		VaD	
Broj ispitanika		8		4	
Spol		6 Ž / 2 M		1 Ž / 3 M	
Dob ispitanika (godina)		69 ± 8,5	72 (59 – 76)	71 ± 4,9	71 (66 – 75)
		Prosječna vrijednost ± SD	Medijan (25 -75percentila)	Prosječna vrijednost ± SD	Medijan (25 -75 percentila)
Ego - prvi podtest	Pogreška (cm)	85,26 ± 59,08	73,75 (38,73 – 138,78)	66,25 ± 68,34	40,4 (21,53 – 136,83)
	Vrijeme (s)	42,78 ± 50,02	26,67 (6,81 – 70,08)	20,6 ± 9,81	19,32 (12,24 – 30,25)
Ego - prosjek posljednja četiri podtesta	Pogreška (cm)	86,45 ± 33,89	97,35 (49,2 – 114,23)	55,68 ± 50,94	48,5 (12,45 – 106,08)
	Vrijeme (s)	21,74 ± 17,14	17,52 (8,41 – 28,44)	14,58 ± 11,7	10,54 (6,26 – 26,96)
Ego - prosjek svih osam podtestova	Pogreška (cm)	90,1 ± 24,85	103,55 (66,85 – 109,73)	60,45 ± 48,04	57,25 (18,6 – 105,5)
	Vrijeme (s)	19,8 ± 10,94	19,65 (9,81 – 26,46)	18,23 ± 10,21	16,6 (9,75 – 28,35)
Alo – prvi podtest	Pogreška (cm)	83,96 ± 69,76	72,2 (19,15 – 150)	88,75 ± 77,76	83,7 (16,2 – 166,35)
	Vrijeme (s)	18,93 ± 17,17	11,46 (5,27 – 37,53)	47,83 ± 71,96	14,14 (8,55 – 120,8)
Alo - prosjek posljednja četiri podtesta	Pogreška (cm)	102,88 ± 44,69	103,9 (74,98 – 126,05)	79,03 ± 51,67	72,35 (33,3 – 131,43)
	Vrijeme (s)	17,16 ± 8,81	15,98 (10,3 – 22,48)	17,4 ± 7,57	16,69 (10,62 – 24,89)
Alo - prosjek svih osam podtestova	Pogreška (cm)	99,76 ± 33,46	113 (75,2 – 121,35)	75,05 ± 51,19	63,9 (32,7 – 128,55)
	Vrijeme (s)	17,15 ± 5,97	16,31 (11,04 – 22,03)	20,68 ± 13,46	16,12 (11,17 – 34,75)
Alo-Ego – prvi podtest	Pogreška (cm)	71,79 ± 40,22	62,4 (56,63 – 107,25)	75,43 ± 91,65	46,4 (11,05 – 168,83)
	Vrijeme (s)	20,88 ± 15,63	14,82 (7,40 – 37,46)	35,34 ± 14,43	36,33 (20,92 – 48,77)
Alo-Ego - prosjek posljednja četiri podtesta	Pogreška (cm)	105,26 ± 42,06	106,7 (69,98 – 135,2)	59,65 ± 49,41	39,45 (27,98 – 111,53)
	Vrijeme (s)	23,53 ± 8,43	22,74 (16,21 – 27,95)	39,26 ± 44,71	19,74 (13,07 – 84,98)
Alo-Ego - prosjek svih osam podtestova	Pogreška (cm)	98,06 ± 26,89	103,2 (68,58 – 121,4)	67,15 ± 59,49	43,75 (28,18 – 129,53)
	Vrijeme (s)	23,34 ± 8,37	20,66 (19,06 – 25,36)	31,69 ± 27,99	20,44 (13,65 – 60,99)
Ego – prosjek prva četiri podtesta	Pogreška (cm)	93,75 ± 32,24	101,4 (72,8 – 117,68)	65,23 ± 45,89	65,95 (24,75 – 104,98)
Alo - prosjek prva četiri podtesta	Pogreška (cm)	96,61 ± 36,76	111,8 (64,05 – 123,13)	71,13 ± 52,66	60,65 (27 – 125,73)
Alo-Ego - prosjek prva četiri podtesta	Pogreška (cm)	90,86 ± 25,19	84,75 (67,23 – 120,48)	74,65 ± 69,68	49,2 (27,3 – 147,45)
MMSE		20,86 ± 1,86	21 (20 - 22)	22 ± 8,756	25,5 (13 – 27,5)
MoCA		17,66 ± 3,21	19	12 ± 10,58	16



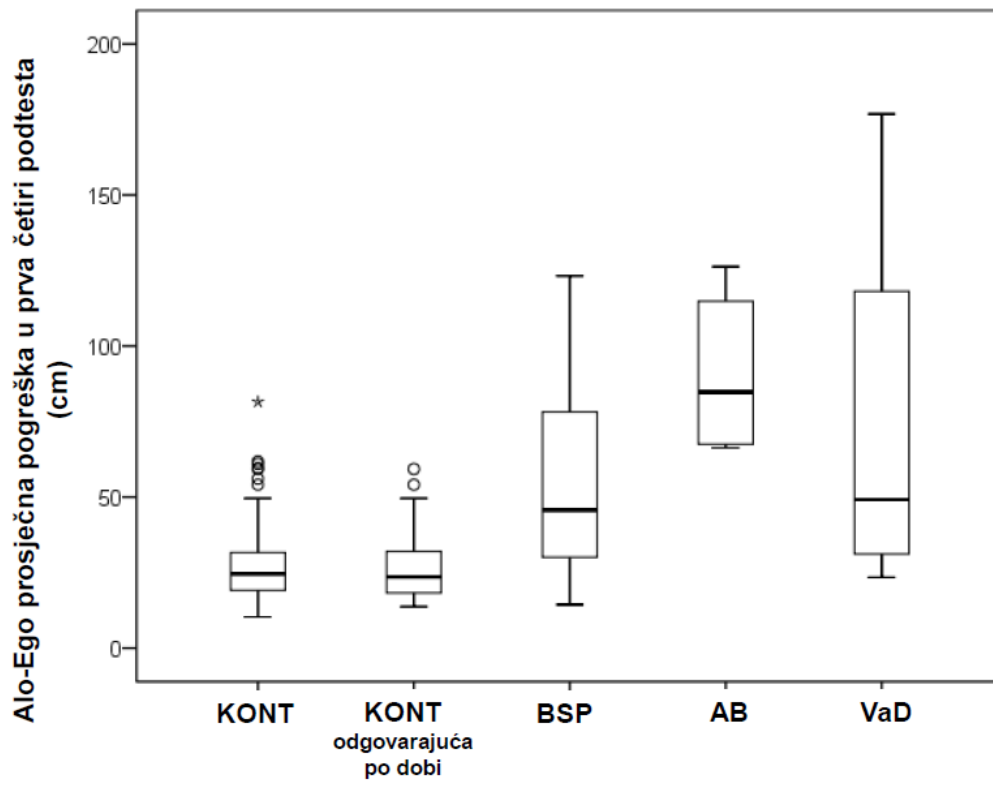
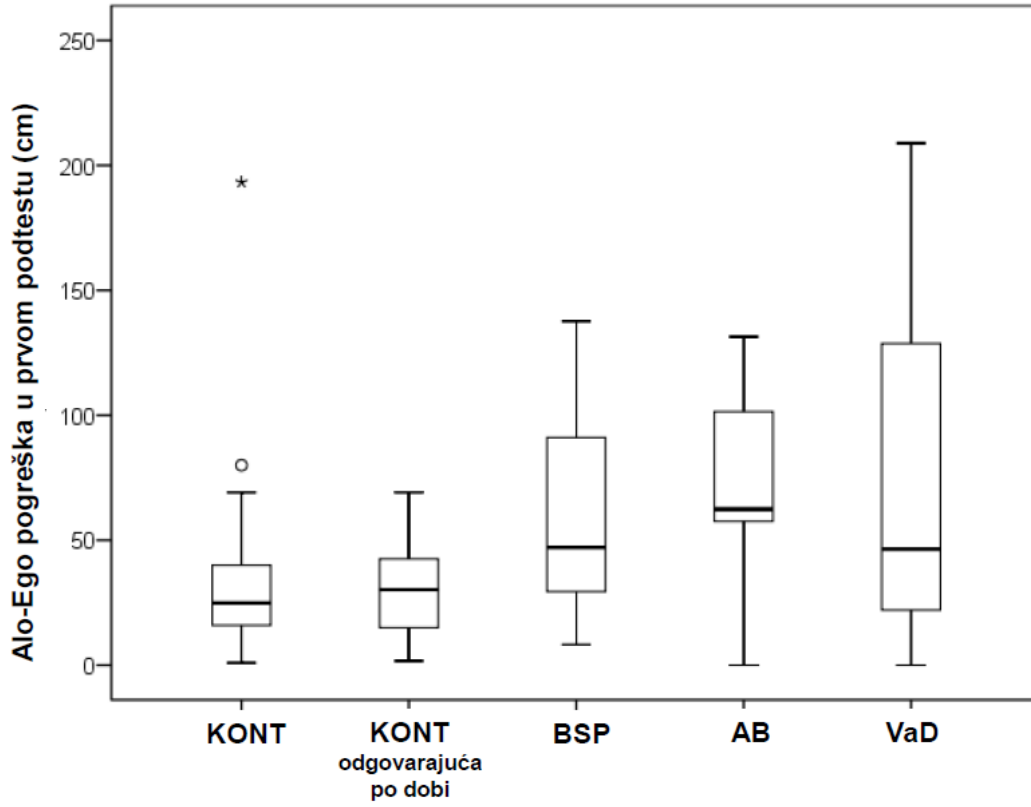


Slika 16. Izmjerena prosječna pogreška u alo testu samo u prvom podtestu, prosjek za prva četiri podtesta, prosjek za posljednja četiri podtesta i prosjek svih osam podtestova u kontrolnoj skupini (KONT), kontrolnoj skupini prilagođenoj po dobi te BSP, AB i VaD skupinama ispitanika. Kutijasti dijagram (*box-plot*) predstavlja podatke od donjeg (25.) do gornjeg (75.) kvartila, dok crta po pravokutniku označava medijan. Donje i gornje horizontalne linije označavaju varijabilnost ispod donjeg i iznad gornjeg kvartila (*whiskers*), a definiraju se kao donji kvartil (Q1) -1.5 x interkvartilni raspon (*interquartile range, IQR*), odnosno gornji kvartil (Q3) + 1.5 x IQR. Kružići predstavljaju stršala (*outliers*), a asteriksi tzv. ekstremne vrijednosti.

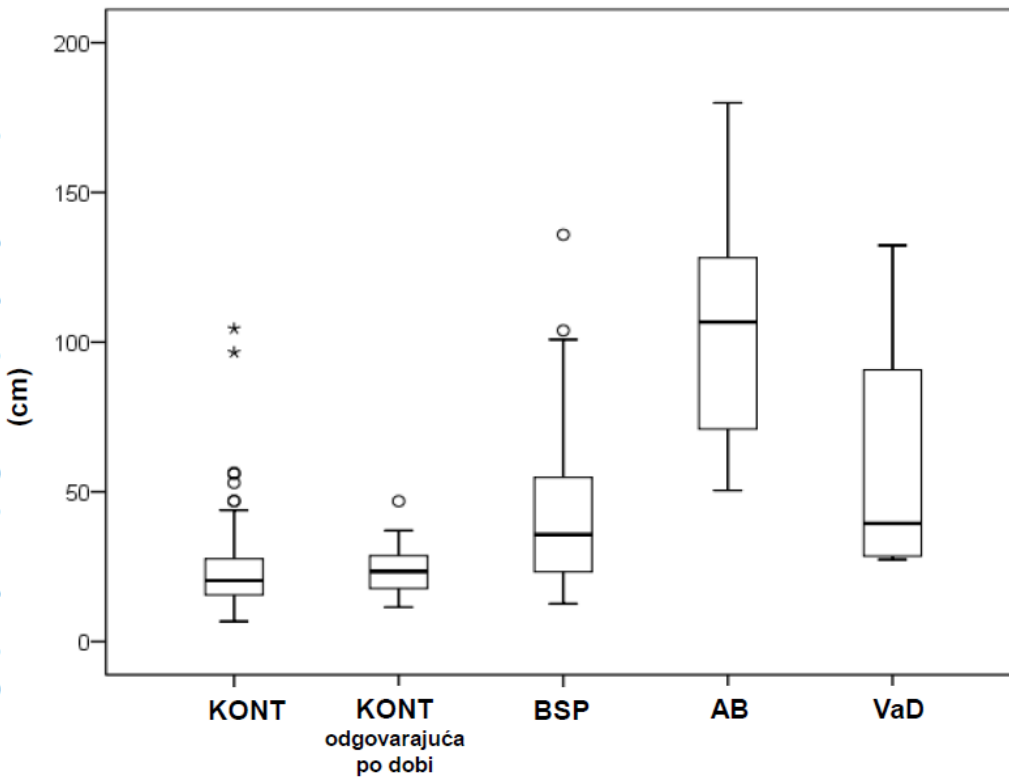




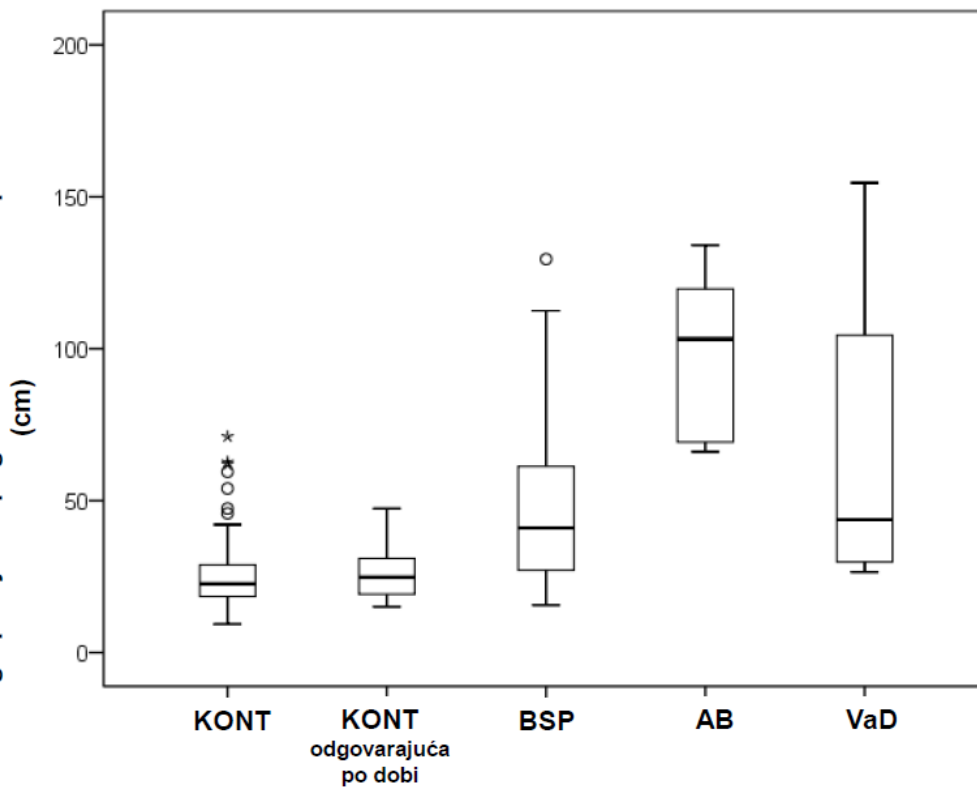
Slika 17. Prosječna izmjerena pogreška u ego testu samo za prvi podtest, prosjek za prva četiri podtesta, prosjek za posljednja četiri podtesta i prosjek svih osam podtestova u kontrolnoj skupini (KONT), kontrolnoj skupini prilagođenoj po dobi te BSP, AB i VaD skupinama ispitanika. Kutijasti dijagram (*box-plot*) predstavlja podatke od donjeg (25.) do gornjeg (75.) kvartila, dok crta po pravokutniku označava medijan. Donje i gornje horizontalne linije označavaju varijabilnost ispod donjeg i iznad gornjeg kvartila (*whiskers*), a definiraju se kao donji kvartil (Q1) -1.5 x interkvartilni raspon (*interquartile range, IQR*), odnosno gornji kvartil (Q3) + 1.5 x IQR. Kružići predstavljaju stršala (*outliers*), a asteriksi tzv. ekstremne vrijednosti.



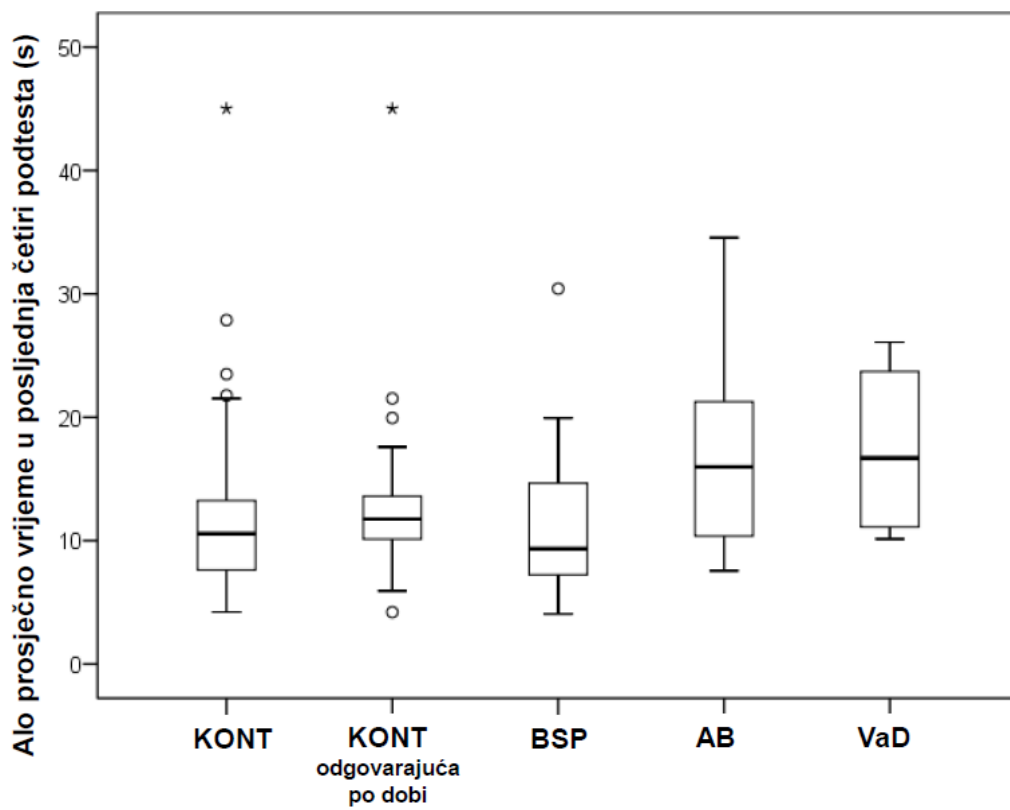
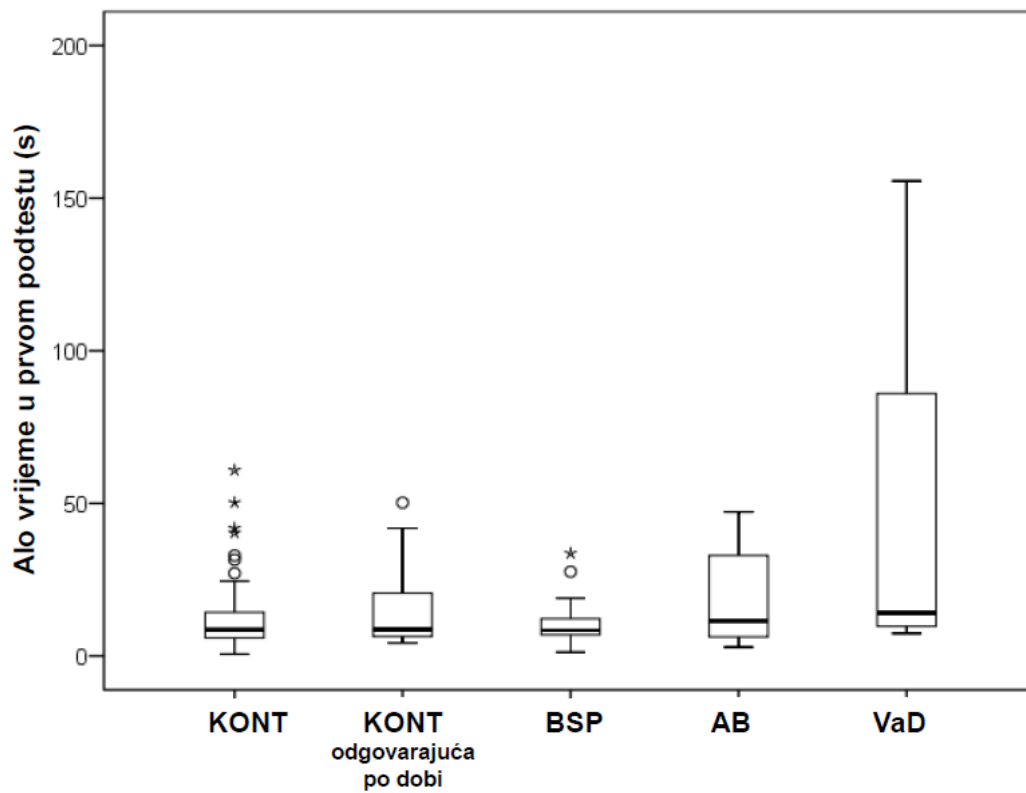
Alo-Ego prosječna pogreška u posljednja četiri podtesta

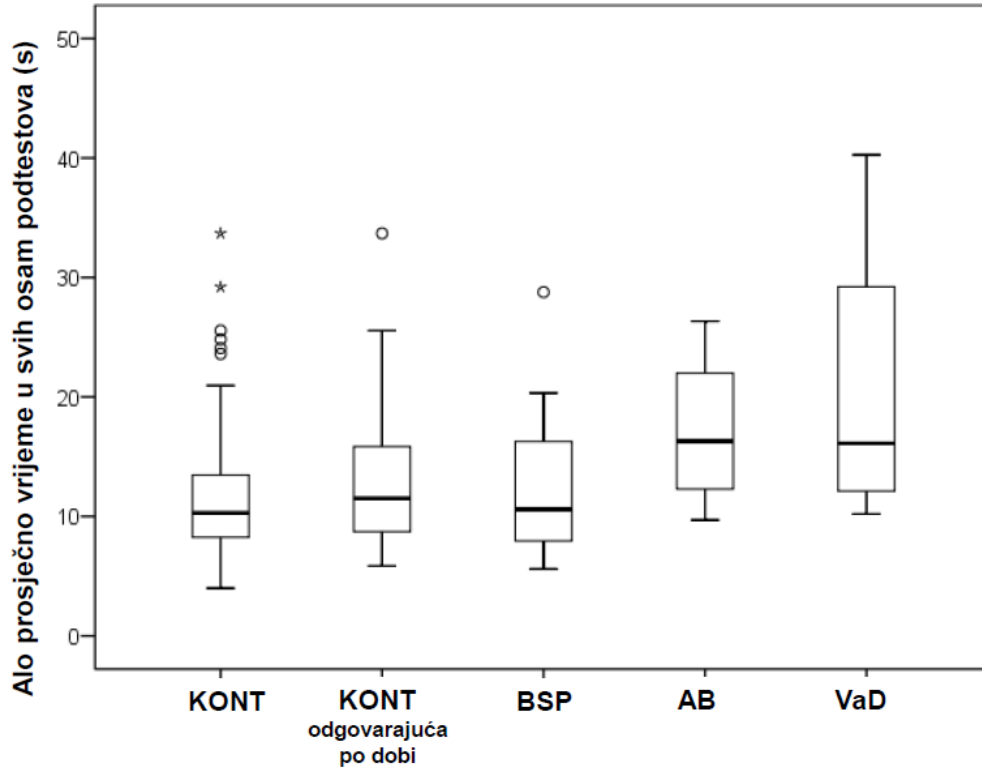


Alo-Ego prosječna pogreška u svih osam podtestova

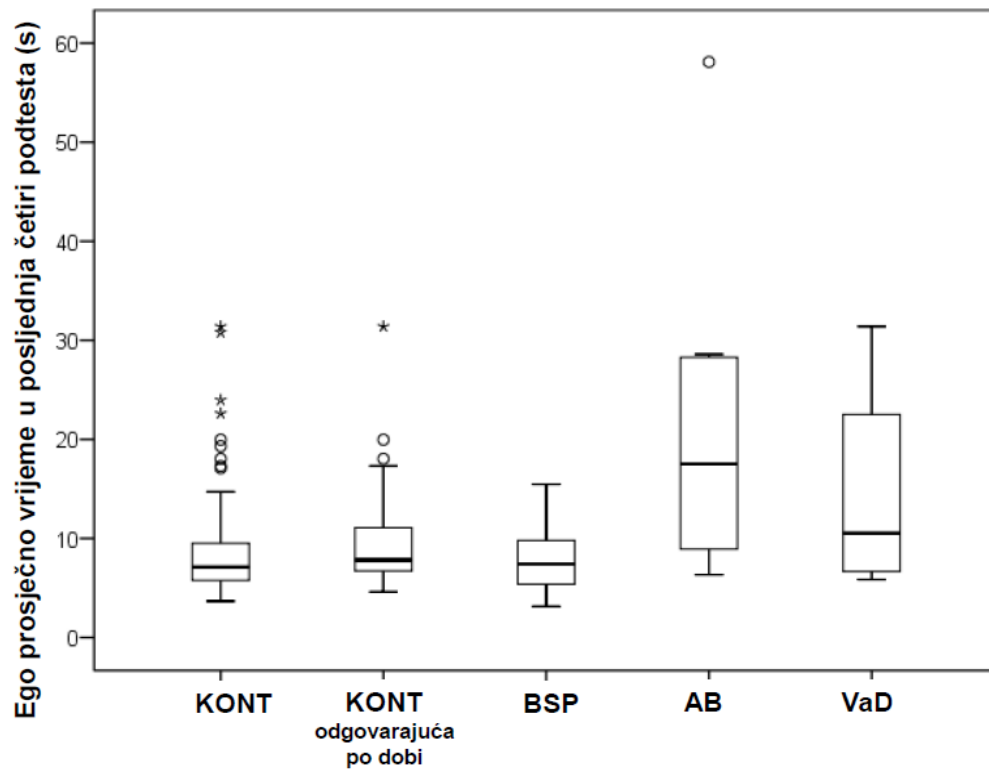
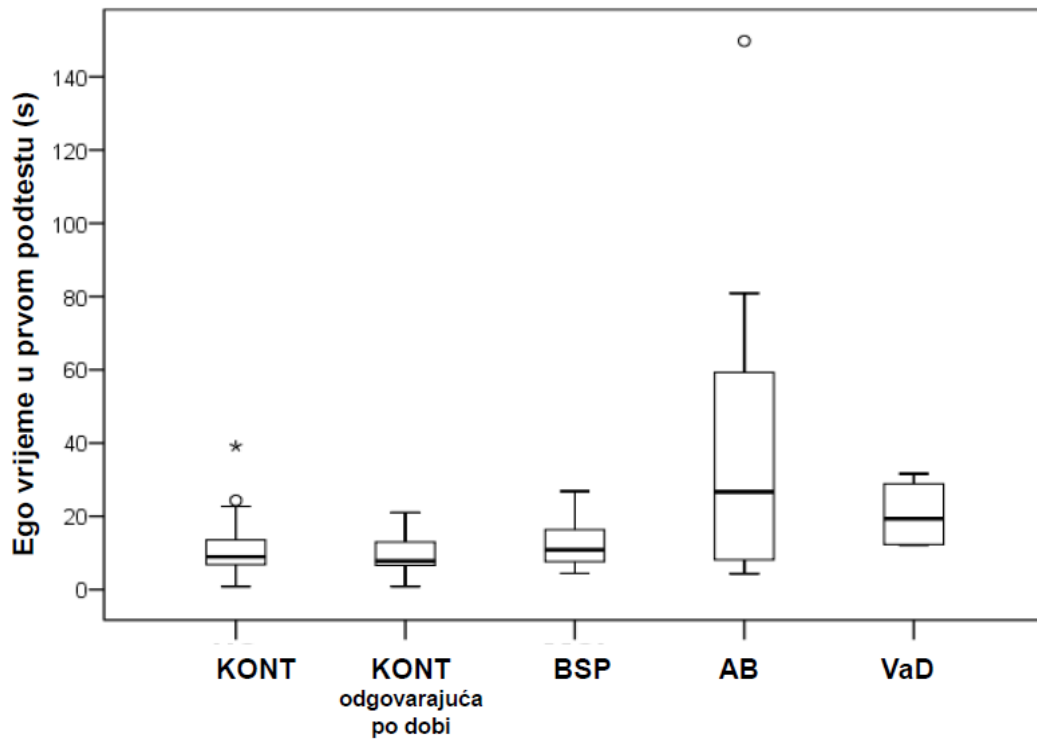


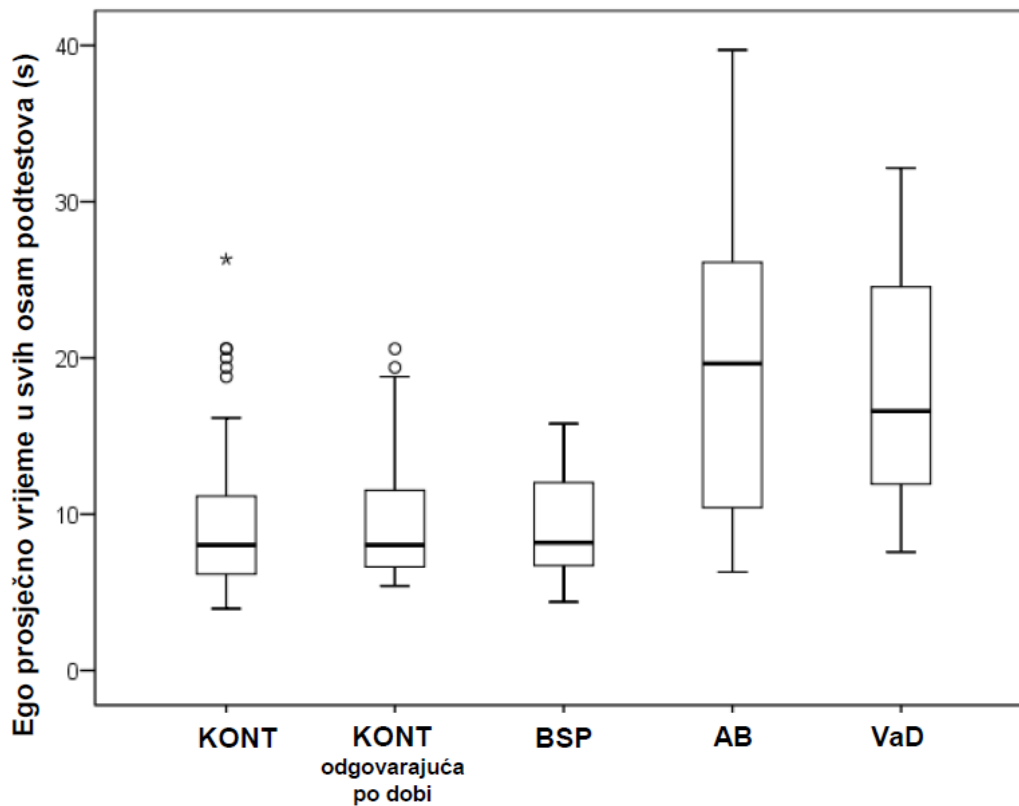
Slika 18. Prosječna izmjerena pogreška u alo-ego testu prikazana posebno za prvi podtest, prosjek za prva četiri podtesta, prosjek za posljednja četiri podtesta i prosjek za svih osam podtestova u kontrolnoj (KONT) skupini, kontrolnoj skupini prilagođenoj po dobi te BSP, AB i VaD skupine ispitanika. Kutijasti dijagram (*box-plot*) predstavlja podatke od donjeg (25.) do gornjeg (75.) kvartila, dok crta po pravokutniku označava medijan. Donje i gornje horizontalne linije označavaju varijabilnost ispod donjeg i iznad gornjeg kvartila (*whiskers*), a definiraju se kao donji kvartil (Q1) -1.5 x interkvartilni raspon (*interquartile range, IQR*), odnosno gornji kvartil (Q3) + 1.5 x IQR. Kružići predstavljaju stršala (*outliers*), a asteriksi tzv. ekstremne vrijednosti.



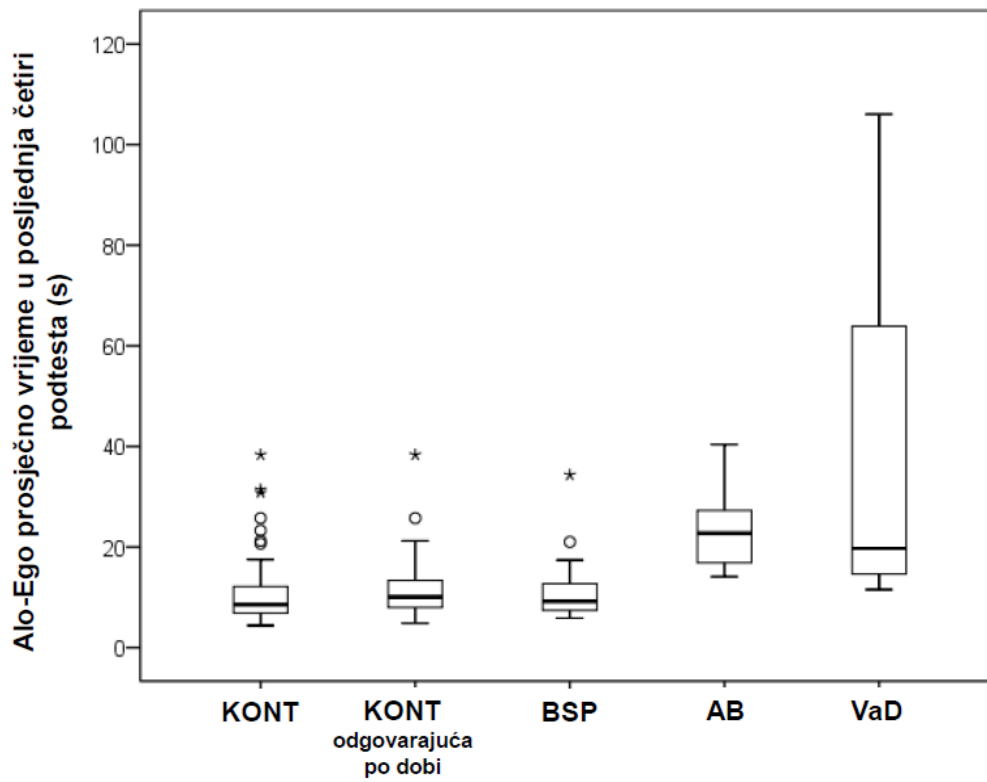
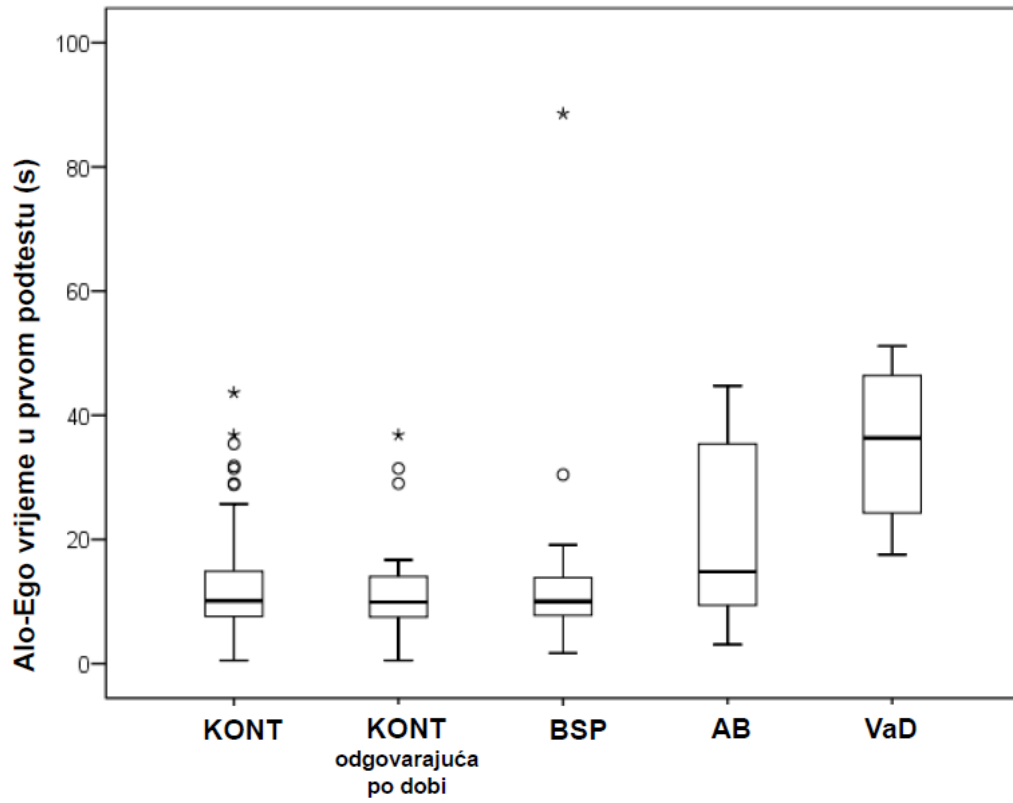


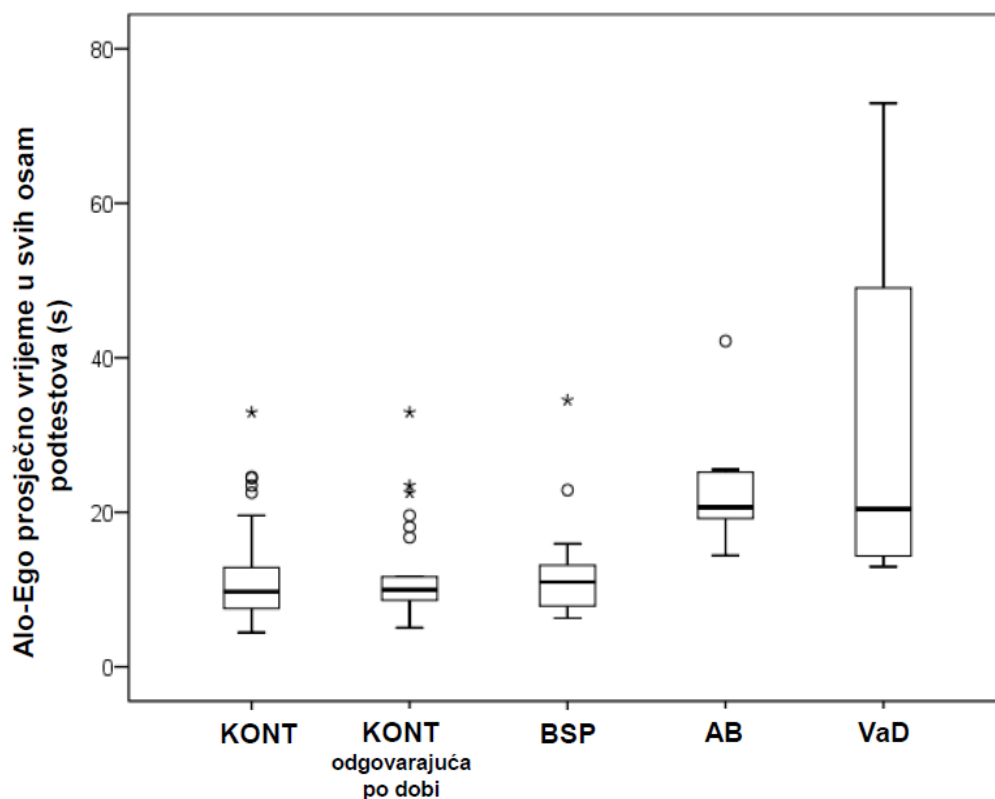
Slika 19. Prosječno izmjereno vrijeme u alo testu prikazano posebno za prvi podtest, za prosjek posljednja četiri podtesta i za prosjek svih osam podtestova u kontrolnoj (KONT) skupini, kontrolnoj skupini prilagođenoj po dobi te BSP, AB i VaD skupinama ispitanika. Kutijasti dijagram (*box-plot*) predstavlja podatke od donjeg (25.) do gornjeg (75.) kvartila, dok crta po pravokutniku označava medijan. Donje i gornje horizontalne linije označavaju varijabilnost ispod donjeg i iznad gornjeg kvartila (*whiskers*), a definiraju se kao donji kvartil (Q1) -1.5 x interkvartilni raspon (*interquartile range, IQR*), odnosno gornji kvartil (Q3) + 1.5 x IQR. Kružići predstavljaju stršala (*outliers*), a asteriksi tzv. ekstremne vrijednosti.





Slika 20. Prosječno izmjereno vrijeme u ego testu prikazano posebno za prvi podtest, za prosjek posljednja četiri podtesta i za prosjek svih osam podtestova u kontrolnoj (KONT) skupini, kontrolnoj skupini prilagođenoj po dobi te BSP, AB i VaD skupinama ispitanika. Kutijasti dijagram (*box-plot*) predstavlja podatke od donjeg (25.) do gornjeg (75.) kvartila, dok crta po pravokutniku označava medijan. Donje i gornje horizontalne linije označavaju varijabilnost ispod donjeg i iznad gornjeg kvartila (*whiskers*), a definiraju se kao donji kvartil (Q1) -1.5 x interkvartilni raspon (*interquartile range, IQR*), odnosno gornji kvartil (Q3) + 1.5 x IQR. Kružići predstavljaju stršala (*outliers*), a asteriksi tzv. ekstremne vrijednosti.





Slika 21. Prosječno izmjereno vrijeme u alo-ego testu prikazano posebno za prvi podtest, za prosjek posljednja četiri podtesta i za prosjek svih osam podtestova u kontrolnoj (KONT) skupini, kontrolnoj skupini prilagođenoj po dobi te BSP, AB i VaD skupinama ispitanika. Kutijasti dijagram (*box-plot*) predstavlja podatke od donjeg (25.) do gornjeg (75.) kvartila, dok crta po pravokutniku označava medijan. Donje i gornje horizontalne linije označavaju varijabilnost ispod donjeg i iznad gornjeg kvartila (*whiskers*), a definiraju se kao donji kvartil (Q1) -1.5 x interkvartilni raspon (*interquartile range, IQR*), odnosno gornji kvartil (Q3) + 1.5 x IQR. Kružići predstavljaju stršala (*outliers*), a asteriksi tzv. ekstremne vrijednosti.

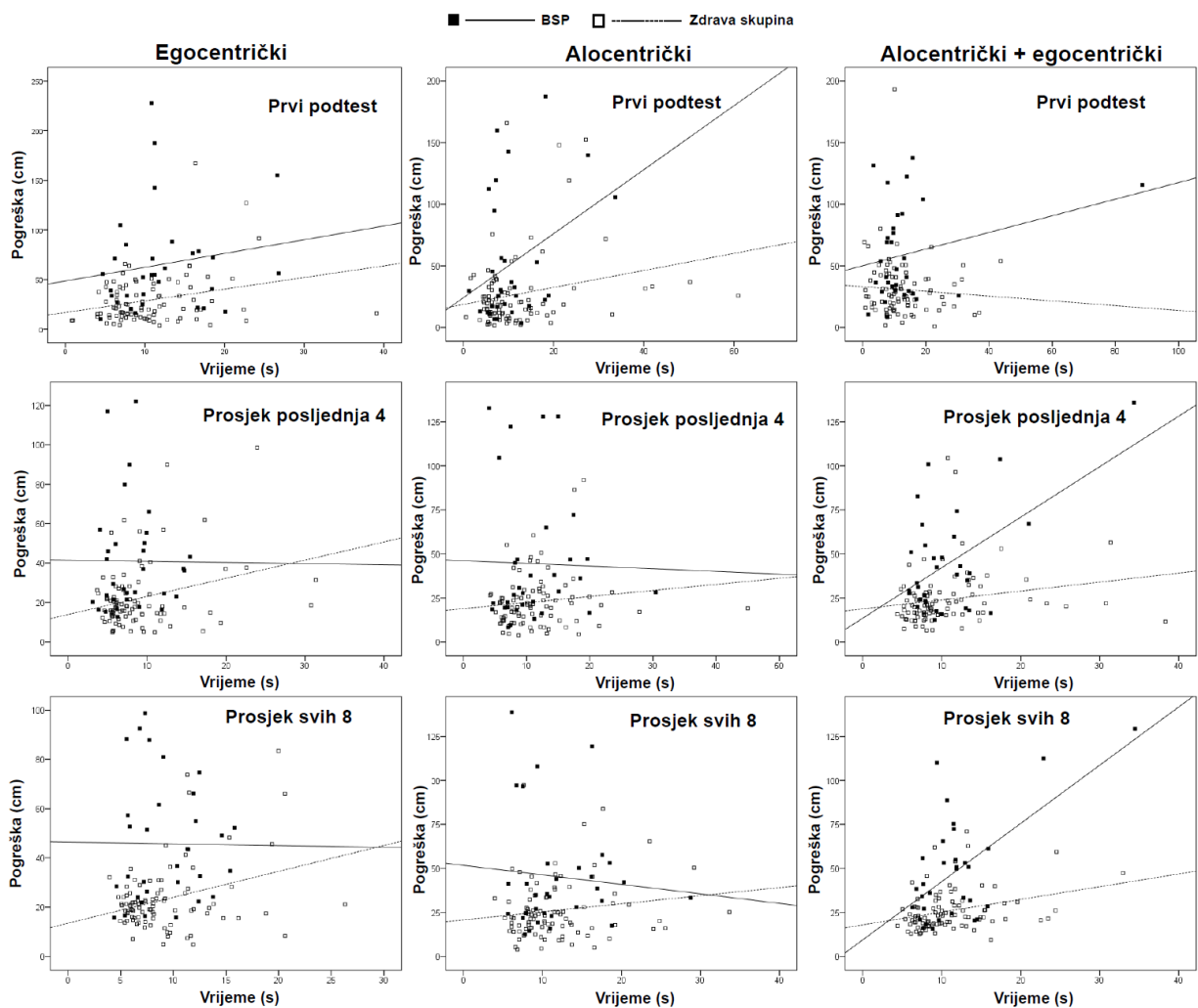
5.1 Usporedba vrijednosti izmjerene prosječne pogreške i vremena trajanja svakog podtesta u alo, ego i alo-ego TSO između BSP i zdrave skupine

Postoji značajna razlika u vrijednosti izmjerene pogreške i vremena trajanja svakog podtesta u alo, ego i alo-ego TSO između ispitanika s BSP i zdrave skupine, te ispitanika s BSP i zdrave skupine odgovarajuće po dobi (**Tablica 7.**).

Tablica 7. Usporedba prosječnih vrijednosti izmjerenih pogrešaka i vremena u TSO između skupine ispitanika s BSP i kontrolne skupine (KONT).

		BSP/KONT	BSP/KONT odgovarajuća po dobi
Ego - prvi podtest	Pogreška Vrijeme	U=623; Z=-4,967; p<0,001* U=1217; Z=-1,378; p=0,168	U=188,5; Z=-3,819; p<0,001* U=329; Z=-1,567; p=0,117
Ego - prosjek posljednja četiri podtesta	Pogreška Vrijeme	U=671,5; Z=-4,693; p<0,001* U=1426; Z=-0,173; p=0,863	U=230,5; Z=-3,195; p=0,001* U=355,5; Z=-1,164; p=0,244
Ego - prosjek svih osam podtestova	Pogreška Vrijeme	U=540,5; Z=-5,434; p<0,001* U=1345; Z=-0,640; p=0,522	U=196; Z=-3,707; p<0,001* U=429,5; Z=-0,038; p=0,970
Alo – prvi podtest	Pogreška Vrijeme	U=970; Z=-3,005; p=0,003* U=1412; Z=-0,254; p=0,800	U=384,5; Z=-0,906; p=0,365 U=405; Z=-0,411; p=0,681
Alo - prosjek posljednja četiri podtesta	Pogreška Vrijeme	U=869,5; Z=-3,573; p<0,001* U=1412,5; Z=-0,251; p=0,802	U=307; Z=-2,058; p=0,040* U=351,5; Z=-1,225; p=0,221
Alo - prosjek svih osam podtestova	Pogreška Vrijeme	U=800; Z=-3,966; p<0,001* U=1397; Z=-0,340; p=0,734	U=308; Z=-2,043; p=0,041* U=385; Z=-0,715; p=0,475
Alo-Ego – prvi podtest	Pogreška Vrijeme	U=730; Z=-4,362; p<0,001* U=1399; Z=-0,329; p=0,742	U=234; Z=-3,143; p=0,002* U=428; Z=-0,061; p=0,951
Alo-Ego - prosjek posljednja četiri podtesta	Pogreška Vrijeme	U=702; Z=-4,521; p<0,001* U=1317; Z=-0,801; p=0,423	U=232; Z=-3,172; p=0,002* U=379; Z=-0,806; p=0,420
Alo-Ego - prosjek svih osam podtestova	Pogreška Vrijeme	U=685; Z=-4,617; p<0,001* U=1276,5; Z=-1,035; p=0,301	U=211,5; Z=-3,477; p=0,001* U=416; Z=-0,243; p=0,808
Ego – prosjek prva četiri podtesta	Pogreška	U=569,5; Z=-5,270; p<0,001*	U=200,5; Z=-3,641; p<0,001*
Alo - prosjek prva četiri podtesta	Pogreška	U=813,5; Z=-3,890; p<0,001*	U=314; Z=-1,954; p=0,051
Alo-Ego - prosjek prva četiri podtesta	Pogreška	U=783; Z=-4,063; p<0,001*	U=233; Z=-3,158; p=0,002*

Statistički značajna korelacija vrijednosti prosječne izmjerene pogreške i vremena trajanja svakog podtesta je dokazana za prvi podtest u ego testu, prvi podtest u alo testu, te prosjek posljednja četiri podtesta i prosjek svih osam podtestova u alo-ego testu (**Tablica 8.** i **Slika 22.**).



Slika 22. Korelacija prosječnih vrijednosti izmjerenih pogrešaka i vremena u TSO između skupine ispitanika s BSP i kontrolne (zdrave) skupine.

Tablica 8. Korelacija prosječnih vrijednosti izmjerene pogreške i vremena u TSO za BSP i kontrolnu skupinu (KONT) ispitanika.

	Pogreška / vrijeme		
	KONT	BSP	KONT + BSP
Ego - prvi podtest	$r_s=0,174$; $df=89$; $p=0,098$	$r_s=0,231$; $df=30$; $p=0,203$	$r_s=0,229$; $df=121$; $p=0,011^*$
	$r=0,268$; $df=89$; $p=0,010^*$	$r=0,158$; $df=30$; $p=0,389$	$r=0,234$; $df=121$; $p=0,009^*$
Ego - prosjek posljednja četiri podtesta	$r_s=0,099$; $df=89$; $p=0,351$	$r_s=0,185$; $df=30$; $p=0,311$	$r_s=0,122$; $df=121$; $p=0,180$
	$r=0,292$; $df=89$; $p=0,005^*$	$r=-0,007$; $df=30$; $p=0,969$	$r=0,149$; $df=121$; $p=0,100$
Ego - prosjek svih osam podtestova	$r_s=0,066$; $df=89$; $p=0,536$	$r_s=0,136$; $df=30$; $p=0,457$	$r_s=0,152$; $df=121$; $p=0,094$
	$r=0,322$; $df=89$; $p=0,002^*$	$r=-0,009$; $df=30$; $p=0,959$	$r=0,175$; $df=121$; $p=0,053$
Alo – prvi podtest	$r_s=0,115$; $df=89$; $p=0,276$	$r_s=0,237$; $df=30$; $p=0,191$	$r_s=0,156$; $df=121$; $p=0,085$
	$r=0,229$; $df=89$; $p=0,029^*$	$r=0,341$; $df=30$; $p=0,056$	$r=0,212$; $df=121$; $p=0,019^*$
Alo - prosjek posljednja četiri podtesta	$r_s=0,146$; $df=89$; $p=0,167$	$r_s=0,210$; $df=30$; $p=0,250$	$r_s=0,166$; $df=121$; $p=0,067$
	$r=0,130$; $df=89$; $p=0,219$	$r=-0,023$; $df=30$; $p=0,901$	$r=0,045$; $df=121$; $p=0,618$
Alo - prosjek svih osam podtestova	$r_s=0,098$; $df=89$; $p=0,357$	$r_s=0,083$; $df=30$; $p=0,653$	$r_s=0,128$; $df=121$; $p=0,158$
	$r=0,150$; $df=89$; $p=0,156$	$r=-0,089$; $df=30$; $p=0,629$	$r=0,060$; $df=121$; $p=0,059$
Alo-Ego – prvi podtest	$r_s=-0,098$; $df=89$; $p=0,355$	$r_s=0,129$; $df=30$; $p=0,483$	$r_s=-0,050$; $df=121$; $p=0,584$
	$r=-0,068$; $df=89$; $p=0,523$	$r=0,265$; $df=30$; $p=0,143$	$r=0,097$; $df=121$; $p=0,284$
Alo-Ego - prosjek posljednja četiri podtesta	$r_s=0,318$; $df=89$; $p=0,002^*$	$r_s=0,145$; $df=30$; $p=0,428$	$r_s=0,263$; $df=121$; $p=0,003^*$
	$r=0,193$; $df=89$; $p=0,067$	$r=0,545$; $df=30$; $p=0,001^*$	$r=0,291$; $df=121$; $p=0,001^*$
Alo-Ego - prosjek svih osam podtestova	$r_s=0,316$; $df=89$; $p=0,002^*$	$r_s=0,324$; $df=30$; $p=0,070$	$r_s=0,328$; $df=121$; $p<0,001^*$
	$r=0,304$; $df=89$; $p=0,004^*$	$r=0,606$; $df=30$; $p<0,001^*$	$r=0,394$; $df=121$; $p<0,001^*$

5.2 Dijagnostička mogućnost vrijednosti izmjerene prosječne pogreške i vremena trajanja svakog podtesta u alo, ego i alo-ego TSO

Dijagnostička mogućnost je određena za vrijednosti prosječnih izmjerenih pogrešaka i vrijeme trajanja izvođenja svakog podtesta u alo, ego i alo-ego TSO. Osjetljivost, specifičnost, izlučna vrijednost, PPV i NPV određene su za vrijednosti izmjerene prosječne pogreške i vrijeme trajanja izvođenja svakog podtesta. Te su vrijednosti određene za otkrivanje BSP ispitanika u cijeloj zdravoj skupini (**Tablica 9.**) kao i u kontrolnoj (kognitivno zdravoj) skupini odgovarajućoj po dobi (**Tablica 10.**). Podatak o prevalenciji BSP u populaciji je nužan za određivanje PPV i NPV. Podatci o prevalenciji BSP se uvelike razlikuju u do sada objavljenim istraživanjima te prema nekima iznosi 5-36.7%, dok je prema drugima 16-20% (76, 77). Iz tog je razloga određeno nekoliko PPV i NPV, s prevalencijom od 5%, 10%, 16%, 20% i 36.7%.

Tablica 9. Analiza ROC krivulje u skupini ispitanika s BSP i kontrolnoj skupini (KONT).

		BSP / KONT													
		Osjetljivost	Specifičnost	Izlučna vrijednost	AUC, p	Prevalencija 5%		Prevalencija 10%		Prevalencija 16%		Prevalencija 20%		Prevalencija 36.7%	
						PPV	NPV	PPV	NPV	PPV	NPV	PPV	NPV	PPV	NPV
Ego - prvi podtest	Pogreška	57,6%	89%	51,65 cm	0,793, p<0,001*	21,6%	97,6%	36,8%	95%	49,9%	91,7%	56,7%	89,4%	75,2%	78,4%
	Vrijeme	65,6%	54,9%	9,7085 s	0,582, p=0,168	7,1%	96,8%	13,9%	93,5%	21,7%	89,3%	26,7%	86,5%	45,7%	73,4%
Ego - prosjek posljednja četiri podtesta	Pogreška	78,7%	67%	21,5 cm	0,776, p<0,001*	11,2%	98,4%	20,9%	96,6%	31,2%	94,3%	37,4%	92,6%	58%	84,4%
	Vrijeme	59,4%	49,5%	7,0425 s	0,490, p=0,863	5,8%	95,9%	11,6%	91,6%	18,3%	86,5%	22,7%	83%	40,5%	67,8%
Ego - prosjek svih osam podtestova	Pogreška	81,8%	72,5%	24,05 cm	0,820, p<0,001*	13,5%	98,7%	24,8%	97,3%	36,2%	95,4%	42,6%	94,1%	63,3%	87,3%
	Vrijeme	43,8%	73,6%	10,2205 s	0,538, p=0,522	8%	96,1%	15,6%	92,2%	24%	87,3%	29,3%	84%	49%	69,3%
Alo – prvi podtest	Pogreška	63,6%	68,1%	25,40 cm	0,677, p=0,003*	9,5%	97,3%	18,1%	94,4%	27,5%	90,8%	33,3%	88,2%	53,6%	76,3%
	Vrijeme	78,1%	35,2%	6,857 s	0,515, p=0,800	6%	96,8%	11,8%	93,5%	18,7%	89,4%	23,2%	86,5%	41,1%	73,5%
Alo - prosjek posljednja četiri podtesta	Pogreška	60,6%	74,7%	26,6 cm	0,710, p<0,001*	11,2%	97,3%	21%	94,5%	31,3%	90,9%	37,5%	88,4%	58,1%	76,6%
	Vrijeme	28,1%	80,2%	14,0975 s	0,485, p=0,802	7%	95,5%	13,6%	90,9%	21,3%	85,4%	26,2%	81,7%	42,6%	65,2%
Alo - prosjek svih osam podtestova	Pogreška	69,7%	68,1%	26,95 cm	0,734, p<0,001*	10,3%	97,7%	19,5%	95,3%	29,4%	92,2%	35,3%	90%	55,9%	79,5%
	Vrijeme	68,8%	41,8%	9,131 s	0,520, p=0,734	5,9%	96,2%	11,6%	92,3%	18,4%	87,6%	22,8%	84,3%	46,7%	85,7%
Alo-Ego – prvi podtest	Pogreška	48,5%	91,2%	53,35 cm	0,757, p<0,001*	22,5%	97,1%	38%	94,1%	51,2%	90,3%	57,9%	87,6%	76,2%	75,3%
	Vrijeme	96,9%	9,9%	3,1535 s	0,480, p=0,742	5,4%	98,4%	10,7%	96,9%	17%	94,4%	21,2%	92,7%	38,4%	84,6%
Alo-Ego - prosjek posljednja četiri podtesta	Pogreška	63,6%	79,1%	28,75 cm	0,766, p<0,001*	13,8%	97,6%	25,3%	95,1%	36,7%	91,9%	43,2%	89,7%	63,8%	78,9%
	Vrijeme	90,6%	25,3%	6,8440 s	0,548, p=0,423	6%	98,1%	11,9%	96%	18,8%	93,4%	23,3%	91,5%	41,3%	82,3%
Alo-Ego - prosjek svih osam podtestova	Pogreška	66,7%	81,3%	31,8 cm	0,772, p<0,001*	15,8%	97,9%	28,4%	95,6%	40,5%	92,8%	47,1%	90,7%	67,4%	80,8%
	Vrijeme	59,4%	56%	10,1015 s	0,562, p=0,301	6,6%	96,3%	13%	92,5%	20,5%	87,9%	25,2%	84,7%	43,9%	70,4%
Ego – prosjek prva četiri podtesta	Pogreška	66,7%	87,9%	34,7 cm	0,810, p<0,001*	22,5%	98%	38%	96%	51,2%	93,3%	57,9%	91,3%	76,2%	82%
Alo - prosjek prva četiri podtesta	Pogreška	75,8%	64,8%	28,3 cm	0,729, p<0,001*	10,2%	98,1%	19,3%	96%	29,1%	93,4%	35%	91,5%	55,5%	82,2%
Alo-Ego - prosjek prva četiri podtesta	Pogreška	75,8%	71,4%	29,7 cm	0,739, p<0,001*	12,2%	98,2%	22,7%	96,4%	33,5%	93,9%	39,9%	92,2%	60,6%	83,6%
MMSE		90%	98,9%	29,5	0,949, p<0,001*	81,2%	99,5%	90,1%	98,9%	94%	98,1%	95,3%	97,5%	97,9%	94,5%
MoCA		86,7%	97,8%	29,5	0,930, p<0,001*	68,3%	99,5%	81,4%	98,5%	88,2%	97,5%	90,8%	96,7%	95,8%	92,7%

Tablica 10. Analiza ROC krivulje u skupini ispitanika s BSP i kontrolnoj skupini (KONT) odgovarajućoj po dobi.

		BSP / KONT													
		Osjetljivost	Specifičnost	Izlučna vrijednost	AUC, p	Prevalencija 5%		Prevalencija 10%		Prevalencija 16%		Prevalencija 20%		Prevalencija 36.7%	
						PPV	NPV	PPV	NPV	PPV	NPV	PPV	NPV	PPV	NPV
Ego - prvi podtest	Pogreška	57,6%	88,9%	54,85 cm	0,788, p<0,001*	21,5%	97,6%	36,6%	95%	49,7%	91,7%	56,5%	89,3%	75,1%	78,3%
	Vrijeme	65,6%	59,3%	9,607 s	0,619, p=0,117	7,8%	97%	15,2%	93,9%	23,5%	90%	28,7%	87,3%	48,3%	74,8%
Ego - prosjek posljednja četiri podtesta	Pogreška	78,8%	63%	21,5 cm	0,741, p=0,001*	10,1%	98,3%	19,1%	96,4%	28,9%	94%	34,7%	92,2%	55,3%	83,7%
	Vrijeme	43,8%	59,3%	8,445 s	0,411, p=0,244	5,4%	95,2%	10,7%	90,5%	17%	84,7%	21,2%	80,8%	38,4%	64,5%
Ego - prosjek svih osam podtestova	Pogreška	81,8%	70,4%	23,80 cm	0,780, p<0,001*	12,7%	98,7%	23,5%	97,2%	34,5%	95,3%	40,9%	93,9%	61,6%	87%
	Vrijeme	43,8%	66,7%	9,9705 s	0,497, p=0,970	6,5%	95,8%	12,8%	91,4%	20%	86,2%	24,7%	82,6%	43,3%	67,2%
Alo – prvi podtest	Pogreška	63,6%	59,3%	25,4 cm	0,568, p=0,365	7,6%	96,9%	14,8%	93,6%	22,9%	89,5%	28,1%	86,7%	47,5%	73,8%
	Vrijeme	81,3%	29,6%	6,4035 s	0,469, p=0,681	5,7%	96,8%	11,4%	93,4%	18%	89,3%	22,4%	86,4%	40,1%	73,2%
Alo - prosjek posljednja četiri podtesta	Pogreška	60,6%	66,7%	26,6 cm	0,655, p=0,040*	8,7%	97%	16,8%	93,8%	25,7%	89,9%	31,3%	87,1%	51,3%	74,5%
	Vrijeme	84,4%	14,8%	6,7665 s	0,407, p=0,221	5%	94,7%	9,9%	89,5%	15,9%	83,3%	19,8%	79,1%	36,5%	62,1%
Alo - prosjek svih osam podtestova	Pogreška	78,8%	51,9%	24,05 cm	0,654, p=0,041*	7,9%	97,9%	15,4%	95,7%	23,8%	92,8%	29,1%	90,7%	48,7%	80,9%
	Vrijeme	34,4%	70,4%	13,628 s	0,446, p=0,475	5,8%	95,3%	11,4%	90,6%	18,1%	84,9%	22,5%	81,1%	40,3%	64,9%
Alo-Ego – prvi podtest	Pogreška	42,4%	96,3%	68,4 cm	0,737, p=0,002*	37,6%	96,9%	56%	93,8%	68,6%	89,8%	74,1%	87%	86,9%	74,3%
	Vrijeme	78,1%	33,3%	7,709 s	0,505, p=0,951	5,8%	96,7%	11,5%	93,2%	18,2%	88,9%	22,6%	85,9%	40,4%	72,4%
Alo-Ego - prosjek posljednja četiri podtesta	Pogreška	48,5%	96,3%	37,7 cm	0,740, p=0,002*	40,8%	97,3%	59,3%	94,4%	71,4%	90,8%	76,6%	88,2%	88,4%	76,3%
	Vrijeme	34,4%	70,4%	11,8715 s	0,439, p=0,420	5,8%	95,3%	11,4%	90,6%	18,1%	84,9%	22,5%	81,1%	40,3%	64,9%
Alo-Ego - prosjek svih osam podtestova	Pogreška	48,5%	100%	48,65 cm	0,763, p=0,001*	100%	97,4%	100%	94,6%	100%	91,1%	100%	88,6%	100%	77%
	Vrijeme	93,8%	11,1%	7,112 s	0,519, p=0,808	5,3%	97,1%	10,5%	94,2%	16,7%	90,4%	20,9%	87,7%	38%	75,5%
Ego – prosjek prva četiri podtesta	Pogreška	63,6%	88,9%	35,35 cm	0,775, p<0,001*	23,3%	97,9%	38,9%	95,6%	52,2%	92,8%	58,9%	90,7%	76,9%	80,8%
Alo - prosjek prva četiri podtesta	Pogreška	75,8%	55,6%	28,3 cm	0,648, p=0,051	8,2%	97,8%	15,9%	95,4%	24,5%	92,3%	29,9%	90,2%	49,7%	79,8%
Alo-Ego - prosjek prva četiri podtesta	Pogreška	75,8%	70,4%	29,2 cm	0,738, p=0,002*	11,9%	98,2%	22,2%	96,3%	32,8%	93,9%	39%	92,1%	59,8%	83,4%
MMSE		90%	96,3%	29,5	0,947, p<0,001*	56,1%	99,5%	73%	98,9%	82,2%	98,1%	85,9%	97,5%	93,4%	94,3%
MoCA		86,7%	92,6%	29,5	0,922, p<0,001*	38,1%	99,2%	56,6%	98,4%	69,1%	97,3%	74,5%	96,5%	87,2%	92,3%

Izlučne vrijednosti za izmjerenu pogrešku i vrijeme trajanja izvođenja svakog podtesta u alo, ego i alo-ego testu su određene i sa 90% osjetljivošću (**Tablica 11.**, **Tablica 12.**).

Tablica 11. Analiza ROC krivulje između skupine ispitanika s BSP i kontrolne skupine (KONT) s 90% osjetljivošću.

	BSP / KONT			
		Osjetljivost	Specifičnost	Izlučna vrijednost
Ego - prvi podtest	Pogreška	90,9%	48,4%	20,4 cm
	Vrijeme	90,6%	13,2%	5,756 s
Ego - prosjek posljednja četiri podtesta	Pogreška	90,9%	45,1%	16,45 cm
	Vrijeme	90,6%	6,6%	4,6895 s
Ego - prosjek svih osam podtestova	Pogreška	90,9%	28,6%	16,5 cm
	Vrijeme	90,6%	9,9%	5,537 s
Alo – prvi podtest	Pogreška	90,9%	26,4%	10,85 cm
	Vrijeme	90,6%	20,9%	5,6045 s
Alo - prosjek posljednja četiri podtesta	Pogreška	90,9%	37,4%	16,2 cm
	Vrijeme	90,6%	3,3%	5,384 s
Alo - prosjek svih osam podtestova	Pogreška	90,9%	31,9%	17,4 cm
	Vrijeme	90,6%	12,1%	6,6575 s
Alo-Ego – prvi podtest	Pogreška	90,9%	44%	22,7 cm
	Vrijeme	90,6%	15,4%	5,6525 cm
Alo-Ego - prosjek posljednja četiri podtesta	Pogreška	90,9%	39,6%	17,2 cm
	Vrijeme	90,6%	25,3%	6,844 cm
Alo-Ego - prosjek svih osam podtestova	Pogreška	90,9%	37,4%	20,25 cm
	Vrijeme	90,6%	25,3%	7,503 cm
Ego - prosjek prva četiri podtesta	Pogreška	90,9%	35,2%	17,8 cm
Alo - prosjek prva četiri podtesta	Pogreška	90,9%	37,4%	20 cm
Alo-Ego - prosjek prva četiri podtesta	Pogreška	90,9%	14,3%	16,5 cm

Tablica 12. Analiza ROC krivulje između skupine ispitanika s BSP i kontrolne skupine (KONT) prilagođene po dobi s 90% osjetljivošću.

	BSP / KONT			
		Osjetljivost	Specifičnost	Izlučna vrijednost
Ego - prvi podtest	Pogreška	90,9%	48,1%	19,95 cm
	Vrijeme	90,6%	14,8%	5,756 s
Ego - prosjek posljednja četiri podtesta	Pogreška	90,9%	29,6%	16,45 cm
	Vrijeme	90,6%	3,7%	4,6765 s
Ego - prosjek svih osam podtestova	Pogreška	90,9%	7,4%	16,5 cm
	Vrijeme	90,6%	3,7%	5,479 s
Alo – prvi podtest	Pogreška	90,9%	14,8%	10,65 cm
	Vrijeme	90,6%	14,8%	5,5065 s
Alo - prosjek posljednja četiri podtesta	Pogreška	90,9%	25,9%	15,55 cm
	Vrijeme	90,6%	3,7%	5,171 s
Alo - prosjek svih osam podtestova	Pogreška	90,9%	22,2%	17,15 cm
	Vrijeme	90,6%	7,4%	6,458 s
Alo-Ego – prvi podtest	Pogreška	90,9%	40,7%	21,75 cm
	Vrijeme	90,6%	14,8%	5,352 s
Alo-Ego - prosjek posljednja četiri podtesta	Pogreška	90,9%	22,2%	17,2 cm
	Vrijeme	90,6%	3,7%	6,481 s
Alo-Ego - prosjek svih osam podtestova	Pogreška	90,9%	33,3%	20,25 cm
	Vrijeme	90,6%	11,1%	7,381 s
Ego - prosjek prva četiri podtesta	Pogreška	90,9%	18,5%	17,5 cm
Alo - prosjek prva četiri podtesta	Pogreška	90,9%	22,2%	19,4 cm
Alo-Ego - prosjek prva četiri podtesta	Pogreška	90,9%	18,5%	16,5 cm

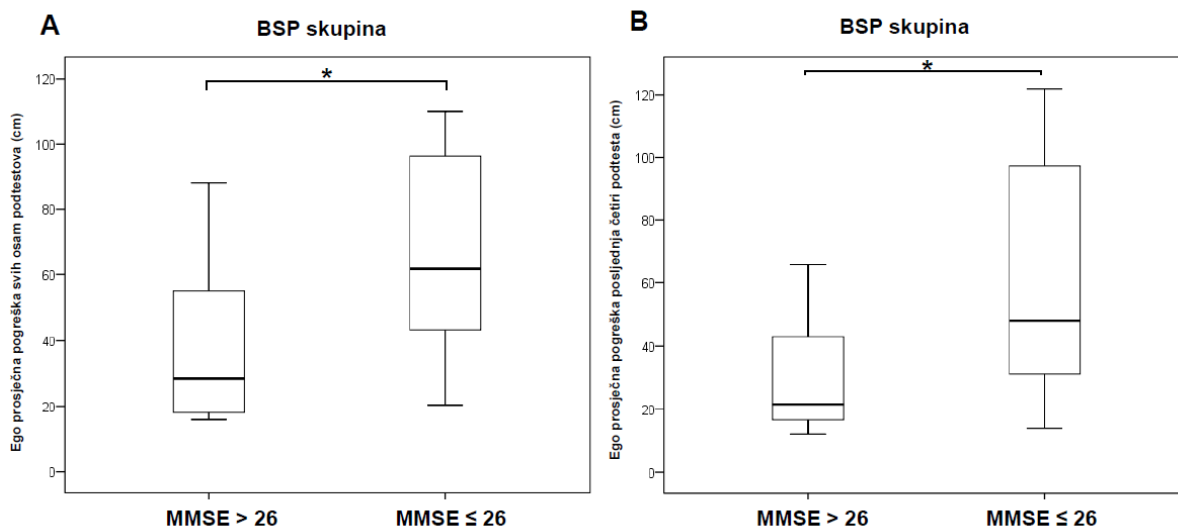
5.3 Usporedba vrijednosti izmjerene prosječne pogreške i vremena trajanja svakog podtesta u alo, ego i alo-ego TSO između ispitanika s različitim brojem bodova na MMSE ljestvici

Uspoređene su vrijednosti izmjerene prosječne pogreške i vremena trajanja izvođenja svakog podtesta u alo, ego i alo-ego TSO između dvije skupine ispitanika s BSP (manji ili jednaki i veći od 26 bodova na MMSE ljestvici) te skupine ispitanika s BSP i ispitanika s AB, VaD i BSP s brojem bodova na MMSE ljestvici manjim ili jednakim i većim od 26 bodova (**Tablica 13.**). Pronađena je značajna razlika između BSP skupina s brojem bodova na MMSE

ljestvici manjim ili jednakim 26 i većim od 26 bodova u vrijednosti izmjerene prosječne pogreške u ego testu kad se promatrao prosjek prva četiri podtesta, prosjek posljednja četiri podtesta i prosjek svih osam podtestova (**Slika 23.**, **Slika 25.**), a također i u alo testu za prvi podtest, za prosjek prva četiri podtesta, prosjek posljednja četiri podtesta i prosjek svih osam podtestova (**Slika 26.**) te alo-ego testu kad se promatrao prosjek prva četiri podtesta, prosjek posljednja četiri podtesta, prosjek svih osam podtestova i prosjek vremena trajanja izvođenja svih osam podtestova (**Slika 24.**, **Slika 27.**). Rezultati analize ROC krivulje između skupine ispitanika s BSP s brojem bodova na MMSE ljestvici manjim ili jednakim 26 i kontrolne (zdrave) skupine prikazani su u **Tablici 14.** i **Tablici 15.**

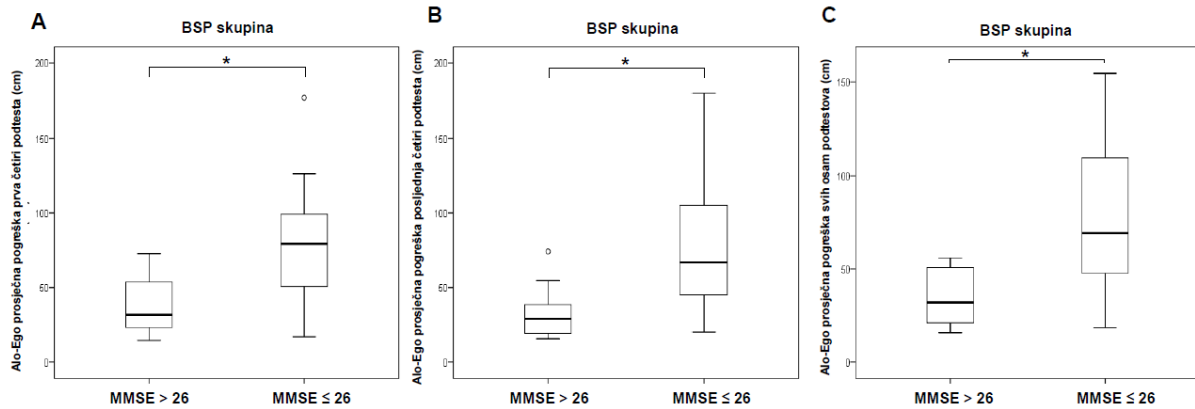
Tablica 13. Usporedba vrijednosti izmjerene prosječne pogreške i vremena u alo, ego i alo-ego testu između skupine ispitanika s BSP i skupine ispitanika s AB, VaD i BSP s brojem bodova na MMSE ljestvici manjim ili jednakim i većim od 26 bodova.

MMSE > 26 / MMSE ≤ 26			
		BSP	BSP + AB + VaD
Ego - prvi podtest	Pogreška	U=111; Z=-0,042; p=0,967	U=183; Z=-0,556; p=0,578
	Vrijeme	U=101; Z=-0,457; p=0,647	U=186; Z=-0,476; p=0,634
Ego - prosjek posljednja četiri podtesta	Pogreška	U=55; Z=-2,370; p=0,018*	U=81; Z=-3,255; p=0,001*
	Vrijeme	U=102; Z=-0,416; p=0,678	U=164; Z=-1,059; p=0,290
Ego - prosjek svih osam podtestova	Pogreška	U=64; Z=-1,995; p=0,046*	U=85,5; Z=-3,136; p=0,002*
	Vrijeme	U=111; Z=-0,042; p=0,967	U=146; Z=-1,535; p=0,125
Alo – prvi podtest	Pogreška	U=69; Z=-1,788; p=0,074	U=123; Z=-2,144; p=0,032*
	Vrijeme	U=104,5; Z=-0,312; p=0,755	U=168,5; Z=-0,939; p=0,347
Alo - prosjek posljednja četiri podtesta	Pogreška	U=72; Z=-1,663; p=0,096	U=104; Z=-2,646; p=0,008*
	Vrijeme	U=89; Z=-0,956; p=0,339	U=200; Z=-0,106; p=0,916
Alo - prosjek svih osam podtestova	Pogreška	U=66; Z=-1,912; p=0,056	U=97; Z=-2,832; p=0,005*
	Vrijeme	U=84; Z=-1,164; p=0,244	U=199; Z=-0,132; p=0,895
Alo-Ego – prvi podtest	Pogreška	U=73,5; Z=-1,601; p=0,109	U=73,5; Z=-1,601; p=0,109
	Vrijeme	U=109; Z=-0,125; p=0,901	U=169; Z=-0,926; p=0,354
Alo-Ego - prosjek posljednja četiri podtesta	Pogreška	U=42; Z=-2,910; p=0,004*	U=59; Z=-3,837; p<0,001*
	Vrijeme	U=101; Z=-0,457; p=0,647	U=134,5; Z=-1,839; p=0,066
Alo-Ego - prosjek svih osam podtestova	Pogreška	U=42; Z=-2,910; p=0,004*	U=52; Z=-4,023; p<0,001*
	Vrijeme	U=96; Z=-0,665; p=0,506	U=107; Z=-2,567; p=0,010*
Ego – prosjek prva četiri podtesta	Pogreška	U=66; Z=-1,912; p=0,056	U=96; Z=-2,858; p=0,004*
Alo - prosjek prva četiri podtesta	Pogreška	U=67,5; Z=-1,851; p=0,064	U=94,5; Z=-2,898; p=0,004*
Alo-Ego - prosjek prva četiri podtesta	Pogreška	U=54; Z=-2,411; p=0,016*	U=68; Z=-3,599; p<0,001*



Slika 23. Vrijednosti izmjerene pogreške u A) Ego (prosjeak svih osam podtestova) i B) Ego (prosjeak posljednja četiri podtesta) testu u skupinama ispitanika s BSP s brojem bodova na MMSE ljestvici manjim ili jednakim i većim od 26 bodova. Kutijasti dijagram (*box-plot*) predstavlja podatke od donjeg (25.) do gornjeg (75.) kvartila, dok crta po pravokutniku označava medijan. Donje i gornje horizontalne linije označavaju varijabilnost ispod donjeg i iznad gornjeg kvartila (*whiskers*), a definiraju se kao donji kvartil (Q1) -1.5 x interkvartilni raspon (*interquartile range, IQR*), odnosno gornji kvartil (Q3) + 1.5 x IQR.

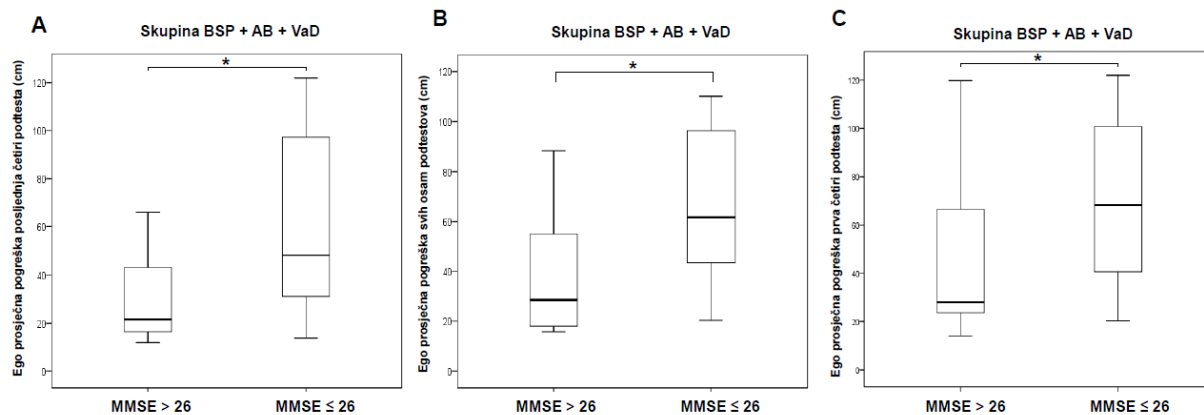
* $p < 0.05$.



Slika 24. Vrijednosti izmjerene prosječne pogreške u A) Alo-Ego (prosjeak prva četiri podtesta), B) Alo-Ego (prosjeak posljednja četiri podtesta) i C) Alo-Ego (prosjeak svih osam podtestova) testu u skupinama ispitanika s BSP s brojem bodova na MMSE ljestvici manjim ili jednakim i većim od 26 bodova.

Kutijasti dijagram (*box-plot*) predstavlja podatke od donjeg (25.) do gornjeg (75.) kvartila, dok crta po pravokutniku označava medijan. Donje i gornje horizontalne linije označavaju varijabilnost ispod donjeg i iznad gornjeg kvartila (*whiskers*), a definiraju se kao donji kvartil (Q1) -1.5 x interkvartilni raspon (*interquartile range, IQR*), odnosno gornji kvartil (Q3) + 1.5 x IQR. Kružići predstavljaju stršala (*outliers*).

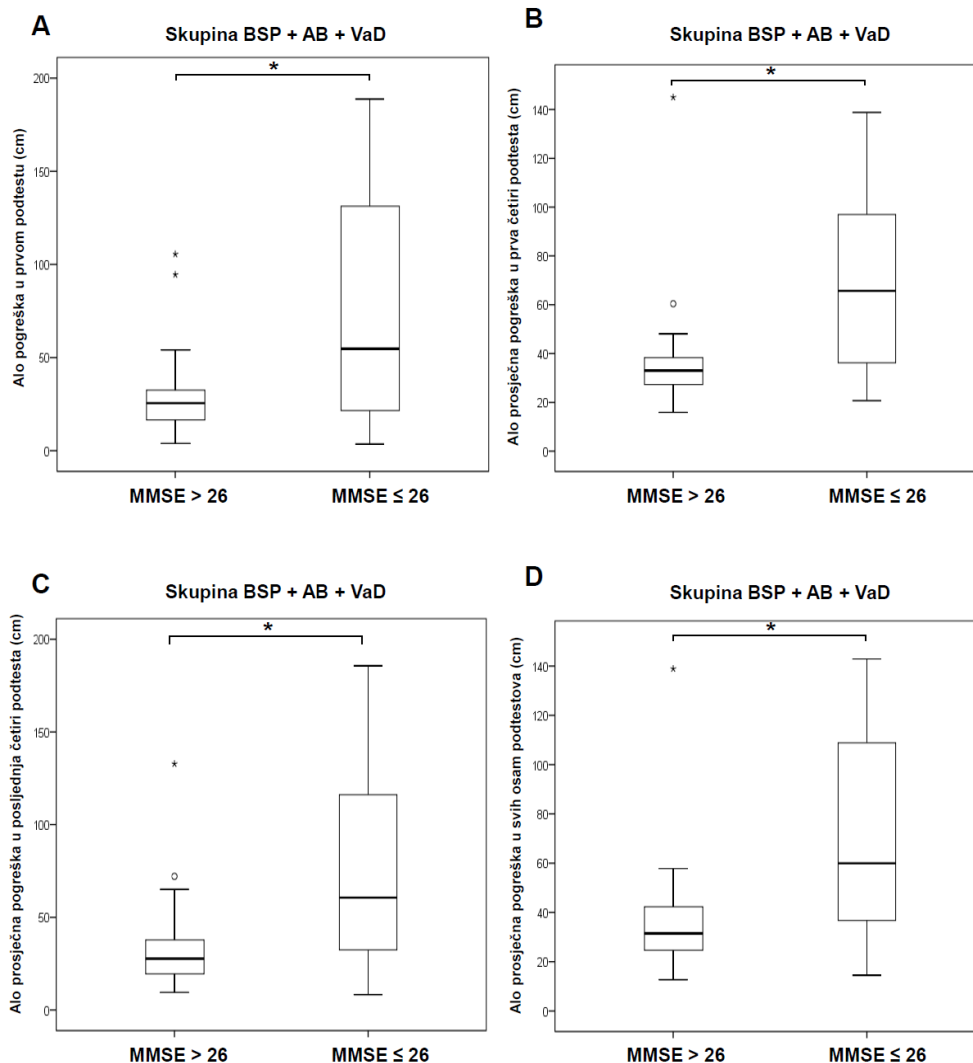
* $p < 0.05$.



Slika 25. Vrijednosti izmjerene prosječne pogreške u A) Ego (prosjeak posljednja četiri podtesta), B) Ego (prosjeak svih osam podtestova) i C) Ego (prosjeak prva četiri podtesta) testu u skupinama ispitanika s AB, VaD i BSP s brojem bodova na MMSE ljestvici manjim ili jednakim i većim od 26 bodova.

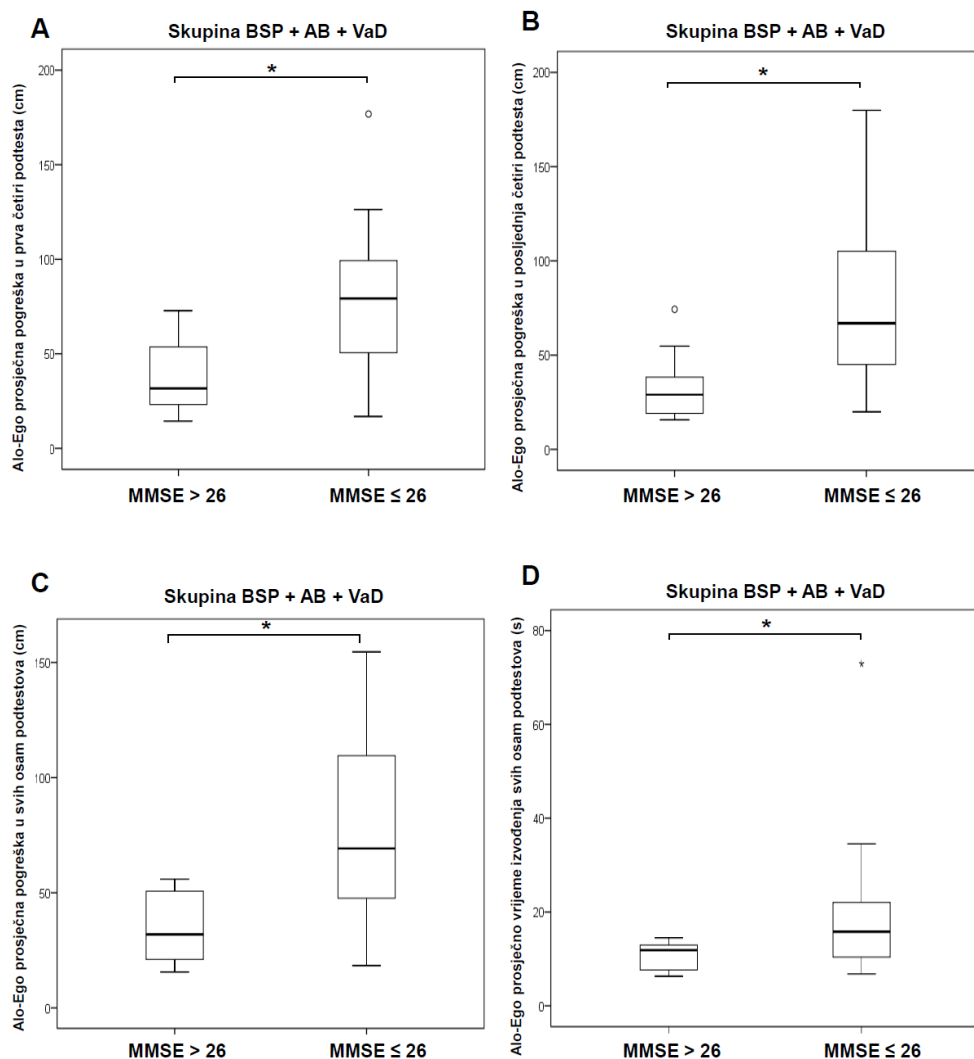
Kutijasti dijagram (*box-plot*) predstavlja podatke od donjeg (25.) do gornjeg (75.) kvartila, dok crta po pravokutniku označava medijan. Donje i gornje horizontalne linije označavaju varijabilnost ispod donjeg i iznad gornjeg kvartila (*whiskers*), a definiraju se kao donji kvartil (Q1) -1.5 x interkvartilni raspon (*interquartile range, IQR*), odnosno gornji kvartil (Q3) + 1.5 x IQR.

* $p < 0.05$.



Slika 26. Vrijednosti izmjerene prosječne pogreške u A) Alo (prvi podtest), B) Alo (prosječna pogreška u prvih četiri podtesta), C) Alo (prosječna pogreška u posljednja četiri podtesta) i D) Alo (prosječna pogreška u svih osam podtestova) testu u skupinama ispitanika s AB, VaD i BSP s brojem bodova na MMSE ljestvici manjim ili jednakim i većim od 26 bodova.

Kutijasti dijagram (*box-plot*) predstavlja podatke od donjeg (25.) do gornjeg (75.) kvartila, dok crta po pravokutniku označava medijan. Donje i gornje horizontalne linije označavaju varijabilnost ispod donjeg i iznad gornjeg kvartila (*whiskers*), a definiraju se kao donji kvartil (Q1) - 1.5 x interkvartilni raspon (*interquartile range, IQR*), odnosno gornji kvartil (Q3) + 1.5 x IQR. Kružići predstavljaju stršala (*outliers*), a asteriksi tzv. ekstremne vrijednosti. *p<0.05.



Slika 27. Vrijednosti izmjerene prosječne pogreške u A) Alo-Ego (prosječno prvih četiri podtesta), B) Alo-Ego (prosječno posljednja četiri podtesta), C) Alo-Ego (prosječno svih osam podtestova) i vremena mjerenog u D) Alo-Ego (prosječno svih osam podtestova) TSO u skupinama ispitanika s AB, VaD i BSP s brojem bodova na MMSE ljestvici manjim ili jednakim i većim od 26 bodova. Kutijasti dijagram (*box-plot*) predstavlja podatke od donjeg (25.) do gornjeg (75.) kvartila, dok crta po pravokutniku označava medijan. Donje i gornje horizontalne linije označavaju varijabilnost ispod donjeg i iznad gornjeg kvartila (*whiskers*), a definiraju se kao donji kvartil (Q1) -1.5 x interkvartilni raspon (*interquartile range, IQR*), odnosno gornji kvartil (Q3) + 1.5 x IQR. Kružići predstavljaju stršala (*outliers*), a asteriksi tzv. ekstremne vrijednosti. * $p < 0.05$.

Tablica 14. Analiza ROC krivulje između skupina ispitanika s BSP s brojem bodova na MMSE ljestvici ≤ 26 i kontrolne skupine (KONT).

		BSP / KONT													
						Prevalencija 5%		Prevalencija 10%		Prevalencija 16%		Prevalencija 20%		Prevalencija 36.7%	
		Osjetljivost	Specifičnost	Izlučna vrijednost	AUC, p	PPV	NPV	PPV	NPV	PPV	NPV	PPV	NPV	PPV	NPV
Ego – prvi podtest	Pogreška	85,7%	68,1%	33,6 cm	0,807, p<0,001*	12,4%	98,9%	23%	97,7%	33,9%	96,2%	40,2%	95%	60,9%	89,1%
Ego - prosjek posljednja četiri podtesta	Pogreška	100%	71,4%	23,2 cm	0,875, p<0,001*	15,5%	100%	28%	100%	40%	100%	46,6%	100%	67%	100%
Ego - prosjek svih osam podtestova	Pogreška	92,9%	82,4%	24,05 cm	0,918, p<0,001*	21,7%	99,5%	37%	99,1%	50,1%	98,4%	56,9%	97,9%	75,4%	95,2%
Alo – prvi podtest	Pogreška	64,3%	87,3%	44 cm	0,747, p=0,003*	21%	97,9%	36%	95,7%	49,1%	92,8%	55,9%	90,7%	74,6%	80,8%
Alo - prosjek posljednja četiri podtesta	Pogreška	71,4%	82,4%	30,5 cm	0,794, p<0,001*	17,6%	98,2%	31,1%	96,3%	43,6%	93,8%	50,4%	92%	70,2%	83,2%
Alo - prosjek svih osam podtestova	Pogreška	85,7%	78%	33,9 cm	0,825, p<0,001*	17%	99%	30,2%	98%	42,6%	96,6%	49,3%	95,6%	69,3%	90,4%
Alo-Ego – prvi podtest	Pogreška	64,3%	91,2%	53,35 cm	0,849, p<0,001*	27,8%	98%	44,8%	95,8%	58,2%	93,1%	64,6%	91,1%	80,9%	81,5%
Alo-Ego - prosjek posljednja četiri podtesta	Pogreška	78,6%	90,1%	38,35 cm	0,902, p<0,001*	29,5%	98,8%	46,9%	97,4%	60,2%	95,7%	66,5%	94,4%	82,2%	87,9%
Alo-Ego - prosjek svih osam podtestova	Pogreška	85,7%	84,6%	35,55 cm	0,895, p<0,001*	22,7%	99,1%	38,2%	98,2%	51,5%	96,9%	58,2%	95,9%	76,3%	91,1%
Ego - prosjek prva četiri podtesta	Pogreška	92,9%	89%	35,35 cm	0,917, p<0,001*	30,8%	99,6%	48,4%	99,1%	61,7%	98,5%	67,9%	98%	83%	95,6%
Alo - prosjek prva četiri podtesta	Pogreška	64,3%	87,9%	46,55 cm	0,797, p<0,001*	21,9%	97,9%	37,1%	95,7%	50,3%	92,8%	57,1%	90,8%	75,5%	80,9%
Alo-Ego - prosjek prva četiri podtesta	Pogreška	71,4%	89%	43,85 cm	0,832, p<0,001*	25,5%	98,3%	41,9%	96,6%	55,3%	94,2%	61,9%	92,6%	79%	84,3%

Tablica 15. Analiza ROC krivulje između skupine ispitanika s BSP s brojem bodova na MMSE ljestvici ≤ 26 i kontrolne skupine (KONT) odgovarajuće po dobi.

		BSP / KONT													
		Osjetljivost	Specifičnost	Izlučna vrijednost	AUC, p	Prevalencija 5%		Prevalencija 10%		Prevalencija 16%		Prevalencija 20%		Prevalencija 36.7%	
						PPV	NPV	PPV	NPV	PPV	NPV	PPV	NPV	PPV	NPV
Ego – prvi podtest	Pogreška	86,7%	63%	29,3 cm	0,805, p=0,001*	11%	98,9%	20,7%	97,7%	30,9%	96,1%	36,9%	95%	57,6%	89,1%
Ego - prosjek posljednja četiri podtesta	Pogreška	100%	66,7%	22,65 cm	0,873, p<0,001*	13,6%	100%	25%	100%	36,4%	100%	42,9%	100%	63,5%	100%
Ego - prosjek svih osam podtestova	Pogreška	93,3%	77,8%	29,65 cm	0,909, p<0,001*	18,1%	99,5%	31,8%	99,1%	44,5%	98,4%	51,2%	97,9%	70,9%	95,2%
Alo – prvi podtest	Pogreška	66,7%	77,8%	42 cm	0,670, p=0,070	13,7%	97,8%	25%	95,5%	36,4%	92,5%	42,9%	90,3%	63,5%	80,1%
Alo - prosjek posljednja četiri podtesta	Pogreška	66,7%	81,5%	37,05 cm	0,775, p=0,003*	15,9%	97,9%	28,6%	95,7%	40,7%	92,8%	47,4%	90,7%	67,6%	80,8%
Alo - prosjek svih osam podtestova	Pogreška	86,7%	63%	33,9 cm	0,773, p=0,004*	11%	98,9%	20,7%	97,7%	30,9%	96,1%	36,9%	95%	57,6%	89,1%
Alo-Ego – prvi podtest	Pogreška	60%	96,3%	68,4 cm	0,849, p<0,001*	46%	97,9%	64,3%	95,6%	75,5%	92,7%	80,2%	90,6%	90,4%	80,6%
Alo-Ego - prosjek posljednja četiri podtesta	Pogreška	80%	88,9%	35,6 cm	0,914, p<0,001*	27,5%	98,8%	44,5%	97,6%	57,9%	95,9%	64,3%	94,7%	80,7%	88,5%
Alo-Ego - prosjek svih osam podtestova	Pogreška	73,3%	96,3%	40,75 cm	0,902, p<0,001*	51%	98,6%	68,8%	97%	79,1%	95%	83,2%	93,5%	92%	86,2%
Ego - prosjek prva četiri podtesta	Pogreška	93,3%	88,9%	35,35 cm	0,904, p<0,001*	30,7%	99,6%	48,3%	99,2%	61,6%	98,6%	67,8%	98,2%	83%	95,8%
Alo - prosjek prva četiri podtesta	Pogreška	66,7%	77,8%	46,55 cm	0,753, p=0,007*	13,7%	97,8%	25%	95,5%	36,4%	92,5%	42,9%	90,3%	63,5%	80,1%
Alo-Ego - prosjek prva četiri podtesta	Pogreška	66,7%	96,3%	54,8 cm	0,847, p<0,001*	48,7%	98,2%	66,7%	96,3%	77,4%	93,8%	81,8%	92%	91,3%	83,3%

5.4 Usporedba vrijednosti izmjerene prosječne pogreške i vremena u TSO i bioloških biljega iz CST

Za samo je 11 ispitanika (od čega 8 s BSP, a 3 s AB) koji su pristali i potpisali suglasnost za sudjelovanje u istraživanju i informirani pristanak bila određena koncentracija temeljnih bioloških ($A\beta_{1-42}$, t-tau, p-tau₁₈₁) i jednog potencijalnog (VILIP-1) biljega iz CST. Rezultati dobivenih statistički značajnih vrijednosti prikazani su u **Tablici 16**.

Tablica 16. Usporedba vrijednosti izmjerene pogreške i vremena u alo, ego i alo-ego testu i $A\beta_{1-42}$, t-tau, p-tau₁₈₁ i VILIP-1 u CST.

$A\beta_{1-42}$	Alo – prosječna pogreška u prva četiri podtesta	$r=-0,621$, $df=9$, $p=0,041^*$
		$r_S=-0,401$, $df=9$, $p=0,222$
	Alo-Ego - prosječna pogreška u prva četiri podtesta	$r=-0,709$, $df=9$, $p=0,015^*$
		$r_S=-0,655$, $df=9$, $p=0,029^*$
	Alo-Ego – prosječna pogreška u posljednja četiri podtesta	$r=-0,753$, $df=9$, $p=0,007^*$
		$r_S=-0,782$, $df=9$, $p=0,004^*$
	Alo-Ego - prosječna pogreška svih osam podtestova	$r=-0,778$, $df=9$, $p=0,005^*$
	$r_S=-0,743$, $df=9$, $p=0,009^*$	
T-tau	Alo – vrijeme izvođenja posljednja četiri podtesta	$r=-0,643$, $df=9$, $p=0,033^*$
		$r_S=-0,609$, $df=9$, $p=0,047^*$
	Alo-Ego - prosječno vrijeme izvođenja svih osam podtestova	$r=-0,635$, $df=9$, $p=0,029^*$
		$r_S=-0,655$, $df=9$, $p=0,029^*$
	Alo – pogreška u prvom podtestu	$r=0,729$, $df=9$, $p=0,011^*$
		$r_S=0,597$, $df=9$, $p=0,053$
	Alo - prosječna pogreška u prva četiri podtesta	$r=0,682$, $df=9$, $p=0,021^*$
	$r_S=0,415$, $df=9$, $p=0,205$	
Alo-Ego - prosječna pogreška u posljednja četiri podtesta	$r=0,619$, $df=9$, $p=0,042^*$	
	$r_S=0,555$, $df=9$, $p=0,077$	
Alo-Ego - prosječna pogreška svih osam podtestova	$r=0,633$, $df=9$, $p=0,037^*$	
	$r_S=0,560$, $df=9$, $p=0,073$	
Alo – vrijeme izvođenja prvog podtesta	$r=0,718$, $df=9$, $p=0,013^*$	
	$r_S=0,445$, $df=9$, $p=0,170$	
Alo - prosječno vrijeme izvođenja posljednja četiri podtesta	$r=0,731$, $df=9$, $p=0,011^*$	
	$r_S=0,836$, $df=9$, $p=0,001^*$	
Alo - prosječno vrijeme izvođenja svih osam podtestova	$r=0,817$, $df=9$, $p=0,002^*$	
	$r_S=0,809$, $df=9$, $p=0,003^*$	

	Ego - prosječno vrijeme izvođenja posljednja četiri podtesta	$r=0,527$, $df=9$, $p=0,096$ $r_s=0,764$, $df=9$, $p=0,006^*$	
	Ego - prosječno vrijeme izvođenja svih osam podtestova	$r=0,667$, $df=9$, $p=0,025^*$ $r_s=0,709$, $df=9$, $p=0,015^*$	
	Alo-Ego - prosječno vrijeme izvođenja posljednja četiri podtesta	$r=0,784$, $df=9$, $p=0,004^*$ $r_s=0,827$, $df=9$, $p=0,002^*$	
	Alo-Ego - prosječno vrijeme izvođenja svih osam podtestova	$r=0,745$, $df=9$, $p=0,009^*$ $r_s=0,791$, $df=9$, $p=0,004^*$	
P-tau₁₈₁	Alo – pogreška u prvom podtestu	$r=0,690$, $df=9$, $p=0,019^*$ $r_s=0,642$, $df=9$, $p=0,033^*$	
	Alo – vrijeme izvođenja prvog podtesta	$r=0,788$, $df=9$, $p=0,004^*$ $r_s=0,527$, $df=9$, $p=0,096$	
	Alo - prosječno vrijeme izvođenja posljednja četiri podtesta	$r=0,698$, $df=9$, $p=0,017^*$ $r_s=0,845$, $df=9$, $p=0,001^*$	
	Alo - prosječno vrijeme izvođenja svih osam podtestova	$r=0,798$, $df=9$, $p=0,003^*$ $r_s=0,755$, $df=9$, $p=0,007^*$	
	Ego - prosječno vrijeme izvođenja posljednja četiri podtesta	$r=0,470$, $df=9$, $p=0,144$ $r_s=0,655$, $df=9$, $p=0,029^*$	
	Ego - prosječno vrijeme izvođenja svih osam podtestova	$r=0,610$, $df=9$, $p=0,046^*$ $r_s=0,591$, $df=9$, $p=0,056$	
	Alo-Ego - prosječno vrijeme izvođenja posljednja četiri podtesta	$r=0,714$, $df=9$, $p=0,014^*$ $r_s=0,736$, $df=9$, $p=0,010^*$	
	Alo-Ego - prosječno vrijeme izvođenja svih osam podtestova	$r=0,711$, $df=9$, $p=0,014^*$ $r_s=0,691$, $df=9$, $p=0,019^*$	
	VILIP-1	Alo - prosječno vrijeme izvođenja posljednja četiri podtesta	$r=0,854$, $df=3$, $p=0,065$ $r_s=0,900$, $df=3$, $p=0,037^*$
		Alo - prosječno vrijeme izvođenja svih osam podtestova	$r=0,901$, $df=3$, $p=0,037^*$ $r_s=0,700$, $df=3$, $p=0,188$

6. RASPRAVA

U ovom je istraživanju očekivano jedan od najvažnijih rezultata bio nalaz da su vrijednosti izmjerene prosječne pogreške u alo, ego i alo-ego TSO pokazale veću osjetljivost, specifičnost i površinu ispod krivulje (*Area Under Curve*, AUC) nego samo vrijeme izvođenja svakog podtesta. Naime, vrijeme izvođenja prvog podtesta, prosjek vremena izvođenja posljednja četiri podtesta ili prosjek vremena izvođenja svih osam podtestova nisu dosegli dovoljnu osjetljivost, specifičnost, niti AUC da bi se upotrebljavali u dijagnostičke svrhe. Također, niti jedan od obrađenih podataka nije dosegao osjetljivost i specifičnost karakterističnu za idealni biomarker (osjetljivost i specifičnost iznad 85%).

Pored toga, kada su se uspoređivale skupine ispitanika s BSP i kontrolna skupina, nekoliko je mjerenja doseglo relativno visoku osjetljivost i specifičnost (označeno ružičastim u **Tablici 9.** i **Tablici 10.**). To se poglavito odnosi na sljedeća mjerenja: prosječna vrijednost izmjerene pogreške u posljednja četiri testa ego testa – osjetljivost 78.7%, specifičnost 67%, prosječna vrijednost izmjerene pogreške u svih osam podtestova ego testa – osjetljivost 81.8%, specifičnost 72.5%, prosječna vrijednost izmjerene pogreške svih osam podtestova alo-ego testa – osjetljivost 66.7%, specifičnost 81.3%, prosječna vrijednost izmjerene pogreške u prva četiri podtesta ego testa – osjetljivost 66.7%, specifičnost 87.9%, prosječna vrijednost izmjerene pogreške u prva četiri podtesta alo-ego testa – osjetljivost 75.8%, specifičnost 71.4%. Suprotno od očekivanja da će alocentrička varijanta testa biti najdiskriminativnija, vrijednosti izmjerene pogreške u ego testu (prosjek svih osam pokušaja) su pokazale najbolje diskriminativne vrijednosti (najveći AUC) i dijagnostičku sposobnost (najveća osjetljivost i specifičnost) (71).

Budući da točna prevalencija BSP još uvijek nije poznata, odnosno prema različitim istraživanjima podatci uvelike variraju, PPV i NPV (dijagnostički indikatori koji ovise o prevalenciji bolesti i vrijednostima osjetljivosti i specifičnosti) određivane su za različite moguće procjene prevalencije BSP od 5%, 10%, 16%, 20% i 36.7%. Niti jedna od dobivenih vrijednosti nije dosegla signifikantnu PPV i NPV (iznad 95%). Također, rezultati NPV su bili puno bolji nego rezultati PPV (i više od očekivanog, u većini slučajeva NPV je bila iznad 90%). Prosječna vrijednost izmjerene pogreške svih osam podtestova alo-ego testa je također imala visoku PPV i NPV za pojedine vrijednosti prevalencije: prevalencija 5% - 100% PPV, 97.4% NPV,

prevalencija 10% - 100% PPV, 94.6% NPV, prevalencija 16% - 100% PPV, 91.1% NPV, prevalencija 20% - 100% PPV, 88.6% NPV, prevalencija 36.7% - 100% PPV, 77% NPV (označeno plavim u **Tablici 10.**). Prosječna vrijednost izmjerene pogreške svih osam podtestova ego testa koja je imala najveću diskriminativnu sposobnost i dijagnostički potencijal, dosegla je visoku NPV (iznad 90%, osim za prevalenciju 36.7% nešto iznad 85%), ali nezadovoljavajuću PPV (ispod 65%) (**Tablica 9., Tablica 10.**). Navedeni rezultati znače da bi TSO *mogao biti dobar test probira* zbog visoke NPV, međutim čini se da ima *nešto manji potencijal kao dijagnostički test* (zbog relativno niske PPV). Na primjer, prosječna vrijednost izmjerene pogreške svih osam podtestova ego testa (izlučna vrijednost 23.8 cm) pri prevalenciji od 20% ima 40.9% PPV i 93.9% NPV, što bi značilo da postoji 59.1% vjerojatnost da ispitanik s pozitivnim TSO nema BSP i 6.1% vjerojatnost da ispitanik s negativnim TSO ima BSP. Zaključno, navedeni rezultati ukazuju da je prosječna vrijednost izmjerene pogreške svih osam podtestova ego TSO dobar test probira, međutim ipak nešto slabiji dijagnostički test.

Nadalje, pronađena je značajna razlika u vrijednostima izmjerene prosječne pogreške u svakom od tri testa između skupine ispitanika s BSP i kontrolne skupine. Vrijednosti izmjerenih prosječnih pogrešaka u alo, ego i alo-ego testu su bile značajno različite između skupina ispitanika s BSP s brojem bodova na MMSE ljestvici manjim ili jednakim 26 i većim od 26 bodova. Vrijednosti izmjerenih pogrešaka u alo, ego i alo-ego testu su također bilo značajno različite između skupina ispitanika s BSP, AB i VaD ovisno o vrijednostima MMSE, odnosno vrijednostima manjim ili jednakim 26 i većim od 26 bodova. Nakon provedene ROC analize između kontrolne (zdrave) skupine i skupine ispitanika s BSP s MMSE vrijednostima nižim ili jednakim 26 dva su mjerenja dosegla visoke vrijednosti osjetljivosti i specifičnosti karakteristične za idealni biomarker (iznad 85%): prosječna vrijednost izmjerene pogreške svih osam podtestova alo-ego testa (85.7% osjetljivost, 84.6% specifičnost) i prosječna vrijednost izmjerene pogreške prva četiri podtesta ego testa (92.9% osjetljivost i 89% specifičnost) (**Tablica 14., Tablica 15.**). PPV je bila viša u razlikovanju te skupine ispitanika s BSP od kontrolne (zdrave) skupine. U nekim slučajevima PPV su bile iznad 80%, pa čak i iznad 90% (označeno plavim u **Tablici 14. i Tablici 15.**). Kada je PPV bila 92% (kao u slučaju prosječne vrijednosti izmjerene pogreške svih osam podtestova alo-ego testa pri prevalenciji od 36.7%, **Tablica 15.**) postoji 8% vjerojatnost da ispitanik s pozitivnim testom nema BSP. Stoga se može zaključiti da bi TSO mogao biti i dobar *potvrđni dijagnostički test* prilikom analize one skupine osoba s BSP koji su pod većim rizikom

za daljnju progresiju kognitivnih simptoma. U skladu s time, očigledno je da bi kombinacija TSO s drugim biomarkerima davala sveukupno bolji (vjerojatniji) odgovor na pitanje kod koje će osobe s BSP stanje napredovati prema velikom neurokognitivnom poremećaju (sindromu demencije).

7. ZAKLJUČCI

Učinjenim istraživanjem potvrđena je ishodišna hipoteza da je TSO dobar dijagnostički pokazatelj BSP, odnosno ranog stadija Alzheimerove bolesti.

TSO se pokazao kao dobar test probira koji bi iz populacije mogao izdvojiti pojedince s BSP. Također bi iz skupine bolesnika s BSP u kombinaciji s drugim biološkim biljezima mogao poboljšati sigurnost predviđanja progresije BSP u AB. Iako je u ovom ispitivanju pregledan samo manji broj bolesnika koji su imali učinjen TSO i pojedine biološke biljege iz CST, razvidno je da su vrijednosti izmjerene pogreške i vremena pojedinih podtestova korelirale s koncentracijama bioloških biljega (obrnuto proporcionalno s $A\beta_{1-42}$, te upravo proporcionalno s biljezima t-tau, p-tau₁₈₁ i VILIP-1).

1. Razlika u vrijednosti izmjerene prosječne pogreške i vremena trajanja svih podtestova u alo, ego i alo-ego TSO je statistički značajna između skupine s BSP i kontrolne skupine ispitanika.
2. Pronađena je značajna razlika u vrijednosti izmjerene prosječne pogreške između BSP skupina s MMSE vrijednostima manjim ili jednakim i većim od 26 bodova prilikom analize vrijednosti prosjeka prva četiri podtesta, prosjeka posljednja četiri podtesta i prosjeka svih osam podtestova ego TSO.
3. Pronađena je značajna razlika u vrijednosti izmjerene prosječne pogreške između BSP skupina s MMSE vrijednostima manjim ili jednakim i većim od 26 bodova prilikom analize vrijednosti prvog podtesta, prosjeka prva četiri podtesta, prosjeka posljednja četiri podtesta i prosjeka svih osam podtestova alo TSO.
4. Pronađena je značajna razlika u vrijednosti izmjerene prosječne pogreške između BSP skupina s MMSE vrijednostima manjim ili jednakim i većim od 26 bodova prilikom analize prosjeka prva četiri podtesta, prosjeka posljednja četiri podtesta, prosjeka svih osam podtestova i prosjeka vremena trajanja izvođenja svih osam podtestova alo-ego TSO.
5. Prosječna vrijednost izmjerene prosječne pogreške svih osam podtestova ego testa je imala najveću diskriminativnu sposobnost i dijagnostički potencijal.

6. Vrijednosti izmjerene pogreške u TSO koreliraju s koncentracijom biljega u CST (obrnuto proporcionalno s $A\beta_{1-42}$, te upravno proporcionalno s biljezima t-tau, p-tau₁₈₁ i VILIP-1).
7. Dva su mjerenja dosegla vrijednosti osjetljivosti i specifičnosti potrebne za idealni biomarker: prosječna vrijednost izmjerene pogreške svih osam podtestova alo-ego testa (85.7% osjetljivost, 84.6% specifičnost) i prosječna vrijednost izmjerene pogreške prva četiri podtesta ego testa (92.9% osjetljivost i 89% specifičnost), što je potvrđeno analizom ROC krivulje između kontrolne skupine i skupine ispitanika s BSP s MMSE vrijednostima manjim ili jednakim 26.
8. Pri različitim vrijednostima prevalencije PPV i NPV nisu dosegle značajne vrijednosti (iznad 95%), iako je u većini slučajeva NPV bila i viša od očekivane (iznad 90%).
9. Za razliku od NPV, PPV je bila bolja u razlikovanju skupine ispitanika s BSP s MMSE manjim ili jednakim 26 od zdrave skupine.

8. SAŽETAK

Oštećenje epizodičkoga pamćenja i poremećaj prostorne orijentacije ubrajaju se u najranije znakove neurodegenerativnih bolesti koje zahvaćaju strukture medijalnog dijela sljepoočnog režnja. Posebnu predilekciju za nastanak patoloških promjena u tim dijelovima mozga pokazuje Alzheimerova bolest (AB). S obzirom na činjenicu da je AB jedan od vodećih javnozdravstvenih problema, postojivvelika potreba za iznalaženjem visoko osjetljivih i specifičnih bioloških biljega koji bi omogućili postavljanje dijagnoze AB u pretkliničkoj fazi bolesti. Tada bi i terapijska intervencija imala najveći učinak.

U pokušaju što ranijeg otkrivanja poremećaja prostorne orijentacije kod osoba s blagim spoznajnim poremećajem (BSP) u ovom je istraživanju upotrebljen test skrivenog objekta (TSO). Ispitanici su imali zadatak pronaći cilj koji nije vidljiv, a za orijentaciju su se morali poslužiti ranije zapamćenom pozicijom cilja u odnosu na početnu poziciju i/ili distalne orijentire.

Uspoređivanjem skupine ispitanika s BSP s kontrolnom (skupina zdravih ispitanika) nađena je statistički značajna razlika u vrijednosti izmjerene prosječne pogreške u pojedinim podtestovima alocentričkog (alo), egocentričkog (ego) i alocentričko-egocentričkog (alo-ego) TSO. Vrijednosti izmjerenih pogrešaka u alo, ego i alo-ego testu su bile značajno različite između dvije skupine ispitanika s BSP (onima s MMSE vrijednostima ≤ 26 i > 26 bodova).

Prema analiziranim podacima zaključeno je da je TSO dobar test probira, ali jednako tako i dobar dijagnostički test koji bi u skupini ispitanika s BSP mogao, u kombinaciji s drugim biološkim biljezima, pospješiti predviđanje u kojih će osoba BSP dalje progredirati u veliki neurokognitivni poremećaj (sindrom demencije).

9. SUMMARY

Evaluation of the Hidden Goal Test in early diagnosis of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease

Danira Bažadona (2019.)

Episodic memory impairment and spatial navigation deficit are often considered to be the first symptoms of impairment due to neurodegenerative changes in the structures of the medial temporal lobe particularly due to Alzheimer's disease (AD). As AD is a growing public health issue, there is a great need for development of highly sensitive and specific tests or biomarkers that would allow preclinical diagnosis of AD. This would also allow for a timely pharmaceutical intervention.

Hidden Goal Test (HGT) has been developed and used for detection of spatial navigation deficit in mild cognitive impairment (MCI) patients. Subjects were instructed to find an invisible goal using its relation to the starting position and/or the orientation cues.

Between group differences in the average error measured in allocentric (allo), egocentric (ego) and combined allocentric-egocentric (allo-ego) subtests were statistically significant for MCI patients and healthy controls. There was significant difference in errors measured in allo, ego and allo-ego HGT between MCI patients with MMSE values greater than or equal to 26 points and those below 26 points.

In conclusion, HGT proved to be a good screening tool, but also a good confirmatory diagnostic test. Used in combination with other biomarkers, HGT can improve the early identification of MCI patients who will convert to AD.

10. LITERATURA

1. Wortmann M. Dementia: a global health priority-highlights from an ADI and World Health Organization report. *Alzheimer's research & therapy*. 2012 Oct;4(5):40.
2. Patterson C. World Alzheimer report 2018: The state of the art of dementia research: New frontiers.
3. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L i sur. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*. 2000 Jun 1;54(5):S4.
4. Khachaturian ZS. Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 1985 Nov 42(11):1097-105.
5. Price JL, McKeel Jr DW, Buckles VD i sur. Neuropathology of nondemented aging: presumptive evidence for preclinical Alzheimer disease. *Neurobiology of aging*. 2009 Jul 1;30(7):1026-36.
6. Braak H, Braak E. Diagnostic criteria for neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 1997 Jul 1;18(4):S85-8.
7. Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2003 Sep 1;74(9):1206-9.
8. Cacace R, Slegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimer's & Dementia*. 2016 Jun 1;12(6):733-48.
9. Ferri CP, Prince M, Brayne C i sur. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet*. 2005 Dec 17;366(9503):2112-7.

10. Simic G, Stanic G, Mladinov M, Jovanov-Milosevic N, Kostovic I, Hof PR. Does Alzheimer's disease begin in the brainstem?. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2009 Nov;35(6):532-54.
11. Hort J, Laczó J, Vyhnálek M, Bojar M, Bureš J, Vlček K. Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007 Mar 6;104(10):4042-7.
12. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of neurology*. 1999 Mar 1;56(3):303-8.
13. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems (11th Revision). 2018. Dostupno na: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
14. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub; 2013 May 22.
15. Dubois B, Albert ML. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease?. *The Lancet Neurology*. 2004 Apr 1;3(4):246-8.
16. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M i sur. Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of internal medicine*. 2004 Sep;256(3):240-6.
17. Markesbery WR, Schmitt FA, Kryscio RJ, Davis DG, Smith CD, Wekstein DR. Neuropathologic substrate of mild cognitive impairment. *Archives of neurology*. 2006 Jan 1;63(1):38-46.

18. Farias ST, Mungas D, Reed BR, Harvey D, DeCarli C. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic-vs community-based cohorts. *Archives of neurology*. 2009 Sep 1;66(9):1151-7.
19. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*. 2004 Sep;256(3):183-94.
20. Boban M, Malojčić B, Mimica N i sur. The reliability and validity of the Mini-Mental State Examination in the elderly Croatian population. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2012;33(6):385-92.
21. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA i sur. 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 May 1;7(3):280-92.
22. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H i sur. The diagnosis of dementia 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 May 1;7(3):263-9.
23. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG i sur. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nature Reviews Neurology*. 2014 Nov;10(11):634.
24. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984 Jul 1;34(7):939-.

25. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL i sur. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001 May 8;56(9):1143-53.
26. Preische O, Schultz SA, Apel A i sur. Serum neurofilament dynamics predicts neurodegeneration and clinical progression in presymptomatic Alzheimer's disease. *Nature medicine*. 2019 Jan 21:1.
27. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D i sur. 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 May 1;7(3):270-9.
28. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. 2003 Oct 1;2(10):605-13.
29. Davies P, Resnick J, Resnick B i sur. Consensus report of the working group on: 'Molecular and biochemical markers of Alzheimer's disease'. *Neurobiology of Aging*. 1998 Mar;19(2):109-16.
30. Babić M, Švob Štrac D, Mück-Šeler D i sur. Update on the core and developing cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer disease. *Croatian medical journal*. 2014 Aug 15;55(4):347-65.
31. Gallistel C.R. *The organization of learning*. Cambridge, MA: Bradford Books/MIT Press, 1990.
32. Coughlan G, Laczó J, Hort J, Minihane AM, Hornberger M. Spatial navigation deficits—overlooked cognitive marker for preclinical Alzheimer disease?. *Nature Reviews Neurology*. 2018 Jul 6:1.

33. Kolb B., Wishaw I.Q. Fundamentals of human neuropsychology. New York, Worth Publishers, 2008.
34. O'Keefe J., Nadel L. The hippocampus as a cognitive map. Oxford University Press 1978.
35. Aguirre GK, D'Esposito M. Topographical disorientation: a synthesis and taxonomy. *Brain*. 1999 Sep 1;122(9):1613-28.
36. Feigenbaum JD, Morris RG. Allocentric versus egocentric spatial memory after unilateral temporal lobectomy in humans. *Neuropsychology*. 2004 Jul;18(3):462.
37. Moser EI, Kropff E, Moser MB. Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. *Annu. Rev. Neurosci.* 2008 Jul 21;31:69-89.
38. Bush D, Barry C, Burgess N. What do grid cells contribute to place cell firing?. *Trends in neurosciences*. 2014 Mar 1;37(3):136-45.
39. Suthana NA, Ekstrom AD, Moshirvaziri S, Knowlton B, Bookheimer SY. Human hippocampal CA1 involvement during allocentric encoding of spatial information. *Journal of Neuroscience*. 2009 Aug 26;29(34):10512-9.
40. Muller RU, Ranck Jr JB, Taube JS. Head direction cells: properties and functional significance. *Current opinion in neurobiology*. 1996 Apr 1;6(2):196-206.
41. Shine JP, Valdés-Herrera JP, Hegarty M, Wolbers T. The human retrosplenial cortex and thalamus code head direction in a global reference frame. *Journal of Neuroscience*. 2016 Jun 15;36(24):6371-81.
42. Maguire EA, Burgess N, Donnett JG, Frackowiak RS, Frith CD, O'keefe J. Knowing where and getting there: a human navigation network. *Science*. 1998 May 8;280(5365):921-4.

43. Weniger G, Siemerkus J, Schmidt-Samoa C i sur. The human parahippocampal cortex subserves egocentric spatial learning during navigation in a virtual maze. *Neurobiology of learning and memory*. 2010 Jan 1;93(1):46-55.
44. Bohbot VD, Kalina M, Stepankova K, Spackova N, Petrides M, Nadel LY. Spatial memory deficits in patients with lesions to the right hippocampus and to the right parahippocampal cortex. *Neuropsychologia*. 1998 Nov 1;36(11):1217-38.
45. Iaria G, Petrides M, Dagher A, Pike B, Bohbot VD. Cognitive strategies dependent on the hippocampus and caudate nucleus in human navigation: variability and change with practice. *Journal of Neuroscience*. 2003 Jul 2;23(13):5945-52.
46. Stepankova K, Pastalkova E, Kalova E, Kalina M, Bures J. A battery of tests for quantitative examination of idiothetic and allothetic place navigation modes in humans. *Behavioural brain research*. 2003 Dec 17;147(1-2):95-105.
47. Weniger G, Ruhleder M, Lange C, Wolf S, Irle E. Egocentric and allocentric memory as assessed by virtual reality in individuals with amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*. 2011 Feb 1;49(3):518-27.
48. Pai MC, Yang YC. Impaired translation of spatial representation in young onset Alzheimer's disease patients. *Current Alzheimer Research*. 2013 Jan 1;10(1):95-103.
49. Rosenbaum RS, Ziegler M, Winocur G, Grady CL, Moscovitch M. "I have often walked down this street before": fMRI studies on the hippocampus and other structures during mental navigation of an old environment. *Hippocampus*. 2004;14(7):826-35.
50. Hartley T, Maguire EA, Spiers HJ, Burgess N. The well-worn route and the path less traveled: distinct neural bases of route following and wayfinding in humans. *Neuron*. 2003 Mar 6;37(5):877-88.

51. Morris RG, Garrud P, Rawlins JA, O'Keefe J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*. 1982 Jun;297(5868):681.
52. Bohbot VD, Jech R, Ruzicka E i sur. Rat spatial memory tasks adapted for humans: characterization in subjects with intact brain and subjects with medial temporal lobe lesions. *Physiol Res*. 2002 Jan 1;51(Suppl 1):S49-56.
53. Overman WH, Pate BJ, Moore K, Peuster A. Ontogeny of place learning in children as measured in the radial arm maze, Morris search task, and open field task. *Behavioral neuroscience*. 1996 Dec;110(6):1205.
54. Lehnung M, Leplow B, Friege L, Herzog A, Ferstl R, Mehdorn M. Development of spatial memory and spatial orientation in preschoolers and primary school children. *British Journal of Psychology*. 1998 Aug;89(3):463-80.
55. Astur RS, Taylor LB, Mamelak AN, Philpott L, Sutherland RJ. Humans with hippocampus damage display severe spatial memory impairments in a virtual Morris water task. *Behavioural brain research*. 2002 Apr 15;132(1):77-84.
56. Jheng SS, Pai MC. Cognitive map in patients with mild Alzheimer's disease: A computer-generated arena study. *Behavioural Brain Research*. 2009 Jun 8;200(1):42-7.
57. Parslow DM, Morris RG, Fleminger S, Rahman Q, Abrahams S, Recce M. Allocentric spatial memory in humans with hippocampal lesions. *Acta psychologica*. 2005 Jan 1;118(1-2):123-47.
58. Kalová E, Vlček K, Jarolímová E, Bureš J. Allothetic orientation and sequential ordering of places is impaired in early stages of Alzheimer's disease: corresponding results in real space tests and computer tests. *Behavioural brain research*. 2005 Apr 30;159(2):175-86.

59. Cushman LA, Stein K, Duffy CJ. Detecting navigational deficits in cognitive aging and Alzheimer disease using virtual reality. *Neurology*. 2008 Sep 16;71(12):888-95.
60. Monacelli AM, Cushman LA, Kavcic V, Duffy CJ. Spatial disorientation in Alzheimer's disease The remembrance of things passed. *Neurology*. 2003 Dec 9;61(11):1491-7.
61. Hampel H, Prvulovic D, Teipel S i sur. The future of Alzheimer's disease: the next 10 years. *Progress in neurobiology*. 2011 Dec 1;95(4):718-28.
62. Modrego PJ. Predictors of conversion to dementia of probable Alzheimer type in patients with mild cognitive impairment. *Current Alzheimer Research*. 2006 Apr 1;3(2):161-70.
63. Lithfous S, Dufour A, Després O. Spatial navigation in normal aging and the prodromal stage of Alzheimer's disease: insights from imaging and behavioral studies. *Ageing research reviews*. 2013 Jan 1;12(1):201-13.
64. Vlček K, Laczó J. Neural correlates of spatial navigation changes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2014 Mar 17;8:89.
65. Grinberg LT, Rüb U, Ferretti RE i sur. Brazilian Brain Bank Study Group. The dorsal raphe nucleus shows phospho-tau neurofibrillary changes before the transentorhinal region in Alzheimer's disease. A precocious onset?. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2009 Aug;35(4):406-16.
66. Rankin KP, Mucke L, Miller BL, Gorno-Tempini ML. Spatial cognition and the human navigation network in AD and MCI. *Neurology*. 2007 Sep 4;69(10):986-97.
67. Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretschmar H, Del Tredici K. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta neuropathologica*. 2006 Oct 1;112(4):389-404.

68. Ghebremedhin E, Schultz C, Braak E, Braak H. High Frequency of Apolipoprotein E ϵ 4 Allele in Young Individuals with Very Mild Alzheimer's Disease-Related Neurofibrillary Changes. *Experimental neurology*. 1998 Sep 1;153(1):152-5.
69. Kunz L, Schröder TN, Lee H i sur. Reduced grid-cell-like representations in adults at genetic risk for Alzheimer's disease. *Science*. 2015 Oct 23;350(6259):430-3.
70. Laczó J, Andel R, Vlček K i sur. Spatial navigation and APOE in amnesic mild cognitive impairment. *Neurodegenerative diseases*. 2011;8(4):169-77.
71. Laczó J, Andel R, Vyhnalek M i sur. Human analogue of the morris water maze for testing subjects at risk of Alzheimer's disease. *Neurodegenerative Diseases*. 2010;7(1-3):148-52.
72. Weniger G, Ruhleder M, Wolf S, Lange C, Irle E. Egocentric memory impaired and allocentric memory intact as assessed by virtual reality in subjects with unilateral parietal cortex lesions. *Neuropsychologia*. 2009 Jan 1;47(1):59-69.
73. Mapstone M, Steffenella TM, Duffy CJ. A visuospatial variant of mild cognitive impairment Getting lost between aging and AD. *Neurology*. 2003 Mar 11;60(5):802-8.
74. Bird CM, Chan D, Hartley T, Pijnenburg YA, Rossor MN, Burgess N. Topographical short-term memory differentiates Alzheimer's disease from frontotemporal lobar degeneration. *Hippocampus*. 2010 Oct;20(10):1154-69.
75. Tu S, Wong S, Hodges JR, Irish M, Piguet O, Hornberger M. Lost in spatial translation—A novel tool to objectively assess spatial disorientation in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Cortex*. 2015 Jun 1;67:83-94.

76. Sachdev PS, Lipnicki DM, Kochan NA i sur. The prevalence of mild cognitive impairment in diverse geographical and ethnocultural regions: the COSMIC collaboration. PLoS One. 2015 Nov 5;10(11):e0142388.

77. Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI. Clinics in geriatric medicine. 2013 Nov 1;29(4):753-72.

11. ŽIVOTOPIS

Danira Bažadona rođena je 10.04.1985. u Rijeci. Završila je osnovnu školu “Fran Krsto Frankopan” u Omišlju, a potom jezični smjer “Prve riječke hrvatske gimnazije” u Rijeci. Diplomirala je 2009. Godine na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Nakon pripravničkog staža u trajanju od godine dana položila je stručni ispit i stekla odobrenje od Hrvatske liječničke komore za samostalan rad u ožujku 2011. Nakon rada kao odjelni liječnik u Specijalnoj bolnici za produženo liječenje Duga Resa, u ožujku 2013. započinje specijalizaciju iz neurologije. Specijalistički ispit je položila u listopadu 2018. nakon kojeg radi kao specijalist neurolog u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. U sklopu specijalizacije iz neurologije završila je stručni poslijediplomski studij Klinička neurologija, te potom doktorski studij Neuroznanost na Hrvatskom institutu za istraživanje mozga Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Sudionik je raznih tečajeva stručnog usavršavanja I. kategorije te brojnih međunarodnih skupova u Hrvatskoj i inozemstvu. Autor je ili koautor više stručnih i znanstvenih članaka u međunarodnim časopisima.