

## Zakaj izvajate ta projekt oz. kaj je namen projekta POMNI?

Namen projekta POMNI je na **prvem mestu** ozaveščanje o problematiki demence ter, vsaj začasna, usmeritev pozornosti javnosti na težave s katerimi se srečujejo bolniki, svojci ter tudi državne ustanove na tem področju.

Demenca je še vedno pogosto pozabljena, odrinjena ter stigmatizirana bolezen. In to kljub dejstvu, da je letno globalno finančno breme te bolezni ocenjeno na okoli 1000 milijard € (*podatki WHO*, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>), kar je primerljivo z bremenom vseh oblik raka ali pa vseh srčno-žilnih bolezni. Demenca torej predstavlja izredno veliko breme za cel svet in še posebej za starajoče se družbe, kakršna je tudi Slovenija. Na svetu ima demenco kar 55 milijonov ljudi (v Sloveniji 35 tisoč); to število pa se bo verjetno potrojilo še pred letom 2050. Tveganje da zbolite za demenco pri 60. letih je sicer le okoli 1%, a to tveganje narašča eksponentno s starostjo in se podvoji vsakih 5 let. Pri 80. letih je tveganje že skoraj 20%. Glede na pričakovano življensko dobo ljudi v Sloveniji, lahko ocenimo, da bo vsak deseti državljan naše države na neki točki zbolel za demenco. Demenca pa ni samo bolezen posameznih bolnikov, saj tudi bistveno vpliva na kvaliteto življenja njihovih bližnjih. Zato lahko ocenimo, da se bo demenca dejansko dotaknila kar vsakega drugega prebivalca Slovenije. Nekaterih, ker bodo zboleli sami, drugih pa, ker bo zbolel nekdo od njihovih bližnjih.

To je tudi razlog, da Svetovna zdravstvena organizacija demenco imenuje grozeči globalni problem 21. stoletja (*looming global problem of the 21<sup>st</sup> century*). Za redke oblike demence (pomanjkanje vitaminov, alkoholizem, strukturne anomalije v možganih) že sedaj obstajajo zdravila oz. kirurški posegi, ki stanje ozdravijo oz. odpravijo. Na žalost za večino primerov demence ni dokončnega zdravila, ki bi bolezen popolnoma pozdravilo ali ustavilo. Kljub temu, pa že sedaj obstajajo zdravila, ki imajo potencial bistveno izboljšati kvaliteto življenja bolnikov ter tudi podaljšati obdobje samostojnega bivanja. Ta potencial sedanjih zdravil (to velja tudi Alzheimerjevo demenco, ki predstavlja do 70% vseh primerov demence) pa je izpolnjen samo takrat, ko z zdravljenjem začnemo dovolj zgodaj v poteku bolezni. Zgodnje odkrivanje demence je torej ključno za uspešno spopadanje s tem problemom in je zato temeljni kamen strategij obvladovanja demence. To stališče zagovarja velika večina strokovnih in laičnih organizacij s tega področja (WHO, Alzheimer's Disease International, ameriški CDC itd). Takšnega mnenja je tudi organizacija Alzheimer's Europe, ki poziva k zgodnjemu odkrivanju demence. Njeno mnenje je podprl tudi Evropski parlament (<https://www.alzheimer-europe.org/policy/eu-action/european-parliament-adoption-written-declaration-alzheimers-disease>)

Ključ do uspešnega spopadanja z demenco je torej zgodnje odkrivanje te bolezni. Z bodočim prihodom novih zdravil, za katera se upa, da bodo »nevromodulatorna«, torej da bodo dejansko zdravila ali upočasnjevala procese v možganih, ki vodijo do demence, bo zgodnje odkrivanje samo še pridobivalo na pomenu. Zato je **drugi namen** projekta POMNI tudi izvajanje različnih presejalnih testov za zgodnje odkrivanje demence. V sklopu projekta bomo prostovoljcem, ki se bodo prijaviili za sodelovanje, ponudili možnost testiranja njihovih spominskih in umskih sposobnosti s kar šestimi različnimi presejalnimi testi za zgodnje odkrivanje demence. Pet od teh testov (MoCA, ADAS-cog, ACE-III, Phototest, Eurotest) predstavljajo mednarodno uveljavljeni psihološki oz. vedenjski vprašalniki za oceno umskih sposobnosti, ki so se izkazali kot dobri za zgodnjo zaznavo demence. Ti testi temeljijo na pisnem oz. ustnem reševanju določenih miselnih nalog, ki testiranje spomin, koncentracijo, govorne veščine, sposobnost načrtovanja itd. Uspešnost reševanja takih testov, torej koliko točk ste prejeli, ob koncu reševanja oceni posebej izšolan izvajalec testa. Če na testu niste dosegli primernega števila točk glede na vašo starost in izobrazbo, potem to lahko nakazuje na začetek demence. Jasno pa samo na podlagi rezultata takega presejalnega testa ni moč zagotovo trditi, da dejansko gre za demenco. Ti testi služijo zgolj kot prvi, a zelo koristen, »alarm«, da je nekaj morda narobe z vašimi možgani. Za končno diagnozo pa je potrebno vedno obiskati zdravnika, ki na

podlagi dodatnih diagnostičnih preiskav ter lastne strokovne presoje, določi, kaj je pravi vzrok za slabše reševanje takih testov.

Eden od presejalnih testov, ki jih bomo izvajali, pa bo malce drugačen, saj pri njem ne gre za vedenjsko ocenjevanje umskih ali spominskih sposobnosti, ampak za bolj neposredno meritev delovanja samih možganov. Ta test, ki je bil razvit v Sloveniji, uporablja neinvazivno metodo imenovano EEG (elektroencefalografija), da pridobi oceno integritete možganskega živčnega omrežja ter posledično učinkovitost pretoka informacij med različnimi možganskimi regijami. Ker je ta metoda precej drugačna od sedaj uveljavljenih psiholoških presejalnih testov, je  **tretji namen**  projekta POMNI tudi določanje natančnosti tega novega presejalnega testa v primerjavi s doslej uveljavljenimi vedenjskimi testi. Tudi za ta novi test velja, da služi namenu presejalnega odkrivanja demence, torej sam po sebi ni diagnostičen. Ker pa je jezikovno, kulturno in vedenjsko neodvisen ter njegovi rezultati neposredno odražajo delovanje možganov, upamo, da se bo izkazal kot izboljšava dosedaj uporabljenih metod ter kot tak pozitivno doprinesel k učinkovitejšemu zgodnjemu odkrivanju demence.

### **Kdo so partnerji projekta?**

Projekt POMNI ima partnerje, sodelavce in svetovalce iz področij skrbi za starejše (Vitadom, Dom starejših Bor in Škofljica, Simbioza), interesnih združenj (ZDUS, SRIP Zdravje-Medicina, SIS EGIZ - slovensko inovacijsko stičišče), raziskovalnih ustanov (Znanstveno raziskovalno središče Koper) ter posameznih strokovnjakov iz področij nevroznanosti (izr. prof. dr. Uroš Marušič), nevrologije (doc. dr. Rok Berlot, dr. med), psihiatrije (Andrea Užmah Kučina, dr. med.), klinične psihologije (asis. dr. Simon Brezovar). Projekt tudi sponzorsko pokriva zavarovalnica Triglav Zdravje. Koordinator in pobudnik projekta je podjetje BrainTrip, ki je tudi razvilo nov presejalni test za demenco – BDI test.

### **Kakšna je vloga podjetja BrainTrip v projektu POMNI?**

BrainTrip je podjetje za translacijsko nevroznanost, katerega misija je preoblikovati fundamentalna odkritja nevroznanosti v praktične naprave za uporabo v medicini (nevrologiji, psihiatriji) ter psihologiji. BDI test (BrainTripov Demenčni indeks), ki ga bomo tudi testirali med projektom POMNI, je v nenehnem znanstvenem razvoju že od leta 2015. V maju 2021 je BrainTrip tudi pridobil CE oznako za BDI test, ki je v EU klasificiran kot medicinska naprava I. razreda (CE oznaka: DVC-MT-21-05-000368) in se kot taka lahko uporablja za namene presejalnega odkrivanja demence na starostnikih. V želji po nadaljnjem razvoju in podrobnejšem testiranju te tehnologije pred dejanskim vstopom na trg, je BrainTrip postal pobudnik in koordinator projekta POMNI. BrainTrip služi kot povezovalna ustanova, ki organizira, usklajuje ter obvešča ostale partnerje projekta POMNI. Dodatno skrbi za logistično izvedbo presejalnih testov, ki se jih bo delalo tekom projekta. Sočasno s projektom POMNI in ob sodelovanju ZRS Koper ter izr. prof. dr. Uroša Marušiča in doc. dr. Roka Berlota, dr. med, BrainTrip izvaja znanstveno študijo primerjave različnih presejalnih testov za demenco.

### **Demenca ima veliko različnih vrst, za katero deluje vaš novi test?**

Resda, demenca je zgolj oznaka za etiološko precej heterogeno skupino bolezni, ki pa imajo podobne hude in tragične posledice na naše višje umske sposobnosti (spomin, koncentracijo, orientacijo v prostoru in času, govorne veščine itd). Z napredovanjem demence nam umske sposobnosti tako opešajo, da na neki točki nismo več sposobni opravljanja najenostavnejših vsakodnevnih opravil in posledično samostojnega življenja. Vendarle pa večino primerov demence lahko uvrstimo eno veliko skupino pri kateri pride do odmiranja živčnih celic. To so t.i. nevrodegenerativne demence: Alzheimerjeva bolezen, demenca Lewyjevih telesc, fronto-temporalna demenca ter vaskularna

demenca. Te bolezni predstavljajo okoli 95% vseh kliničnih primerov demence. Imajo sicer različne vzroke, a skupno jim je progresivno propadanje živčnih celic ter tudi živčnih povezav med preživelimi celicami. To propadanje živčnih povezav pa vodi do značilnih sprememb v električni aktivnosti naših možganov v t.i. »upočasnjevanje« oscilatornega možganskega valovanja. Prve opise tega fenomena lahko najdemo v znanstveni literaturi že pred več kot 70 leti, zanimanje pa ni upadlo, saj je EEG (elektroencefalografija - metoda merjenja možganskih valov) pri demenci še vedno intenziven fokus raziskav; zgolj ena nedavna objava v prestižni reviji Nature (<https://www.nature.com/articles/s41598-019-46789-2>).

BDI test je bil specifično zasnovan, da se opre na take močno replicirane ugotovitve fundamentalne nevroznanosti ter da na praktičen ter kvantitativen način oceni »upočasnjevanje« možganskega valovanja. Ker je upočasnjevanje možganskih valov fenomen, ki je opazen pri številnih vrstah demence, je torej test temelječ na tej meritvi tudi lahko uporabljen kot presejalni detektor za različne vrste demenc. Presejalni test BDI lahko v grobem primerjamo z npr. enim izmed najpogosteje uporabljenih testov v splošni medicini: z meritvijo koncentracije belih krvnih celic. Normalno naša kri vsebuje nekje med 5 do 10 milijard belih krvnih celic na liter. Če krvni test pokaže, da jih imamo preveč, morda precej preveč, recimo 50 milijard na liter, je to dokaj zanesljiv alarm za družinskega zdravnika, da je z nami nekaj narobe. Vzrokov za povečanje je sicer lahko veliko: morda gre za infekcijo, morda močna alergija, morda celo levkemija. Ampak vloga tega testa ni v tem, da bi točno določil vzrok za povečanje števila belih krvničk, ampak da služi kot prvi alarm, da je nekaj v našem telesu verjetno narobe. Zatem pa zdravnik naroči podrobnejše, dražje, morda bolj invazivne teste, ki lažje razjasnijo točen vzrok težav. Podobno vidimo potencialno bodočo vlogo za novorazviti presejalni test BDI v procesu zaznave demence: kot prvi alarm, da morda gre nekaj biološkega narobe v naših možganih. Za določanje točnega vzroka pa bodo seveda potrebni še dodatni testi.

## **Kako demenco diagnosticiramo sedaj?**

Ključno vlogo pri diagnozi demence igrajo visoko usposobljeni strokovnjaki, predvsem specialisti nevrologi, pa tudi psihiatri ter klinični psihologi. To centralno vlogo bodo brez dvoma obdržali tudi v bodoče, ne glede na razvoj novih testov. Za slednje pa upamo, da bodo medicinskim strokovnjakom morebiti olajšali delo. Diagnoza demence je danes postavljena na podlagi strokovnega mnenja, ki je osnovano na ovrednotenju simptomov in znakov, ki jih ima pacient, določanju umskih deficitov z različnimi psihološkimi testi, ter tudi podkrepljeno z nekaterimi biološkimi označevalci demence v možganih. Ti označevalci vključujejo slikanje možganov (MRI, CT, PET), biokemične analize beljakovin v cerebrospinalni tekočini, ter različne krvne ali urinske teste, ki izključijo druge možne vzroke za upad umskih sposobnosti. Omejitve trenutne diagnostike ležijo predvsem v tem, da je zelo draga (500-1100€ na pacienta; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19685441/> <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-017-0290-6>), v nekaterih primerih precej invazivna (lumbalna punkcija), ter tudi močno omejena z majhnim številom primerno usposobljenih strokovnjakov.

V Sloveniji imamo trenutno okoli 110 nevrologov. Število ljudi nad 60 let (ko tveganje za demenco začne eksponentno rasti) pa je okoli 590.000. Če bi vsak od teh starostnikov želel vsaj enkrat na dve leti do nevrologa na preventivni pregled za demenco in če bi nevrologi večino delovnika posvetili zgolj pregledom za demenco, bi za to potrebovali kar 200 nevrologov – ki bi cele dneve izvajali samo preglede za demenco. To je seveda popolnoma neizvedljivo. Nenazadnje, ker demenca ni edina bolezen s katero se morajo spopadati nevrologi pa tudi skupni strošek vseh takih pregledov (cca 250 milijonov €/leto) bi izbil dno slovenski zdravstveni blagajni.

Ključ za racionalno uporabo omejenih medicinskih sredstev ter tudi osebja je, da do specialistov ter dragih in morebiti invazivnih preiskav pridejo predvsem bolniki, ki imajo verjetno biološko

povzročeno in povišano tveganje za demenco. Predvsem tukaj vidimo potencialno koristno vlogo novih nevroloških presejalnih testov za demenco, kot je tudi BDI test.

## **Lahko opišete novorazviti presejalni test za demenco, t.i. BDI test.**

BDI test temelji na neboleči in neinvazivni meritvi električne možganske aktivnosti z metodo EEG (elektroencefalografija). Ta metoda je posebej dobro občutljiva na t.i. postsinaptične potenciale oz. signale, ki nastajajo pri elektro-kemični komunikaciji med živčnimi celicami. EEG nam da edinstven vpogled v sinaptično aktivnost več milijonskih skupin električno sinhronih populacij kortikalnih nevronov, katerih telesa so zvita v tanko plast na nagubani zunanji površini možganov. Električna aktivnost merjena v EEG ima številne znane povezave z višjimi umskimi funkcijami (pozornost, motorika, vid, sluh, zavest itd) (<https://oxford.universitypressscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780195340716.001.0001/acprof-9780195340716-chapter-5> ) ravno zato, ker EEG naravno odraža globalno koherentne električne možganske procese. Slednji pa nastanejo kot naravna posledica funkcijskega povezovanja anatomsko ločenih predelov možganov, kar je predpogoj za skoraj vse višje umske funkcije.

BDI test zavzema krajši EEG posnetek, ki traja 8 minut. Med snemanjem se testna oseba zgolj sprosti, saj med BDI testom ne rešujemo nobenih nalog niti ne postavljamo vprašanj. Posebej namenjena strojna (EEG ojačevalnik s pripadajočim nadzornim tabličnim računalnikom) ter programska oprema omogočata hiter, neinvaziven in nemoteč zajem EEG signalov. Pred začetkom snemanja je potrebno na lasišče namestiti posebno EEG kapo z vgrajenimi senzorji, to traja do 10 min. Zaradi uporabe naprednega EEG ojačevalnika pa ob nameščanju EEG kape ni potrebna abrazija kože oz. uporaba elektrolitskega gela na lasišču, kar našo EEG meritev naredi popolnoma nebolečo ter tudi precej prijetnejšo za testno osebo v primerjavi s klasičnimi medicinskimi EEG posnetki.

Zbrani EEG podatki se nato digitalno šifrirajo ter računsko obdelajo v oblaku, vse v skladu s pravili GDPR Evropske Unije. Analizni algoritmi, ki so v nenehnem razvoju že od leta 2015 EEG signale očistijo neželenih šumov, napak, ter motenj in nato ovrednotijo več električnih biomarkerjev demence, ki so bili replicirani v številnih znanstvenih študijah. T.i. »upočasnjevanje« možganskih valov oz. premik močnostnega spektra EEG od višjih do nižjih frekvenc je eden izmed pomembnejših EEG biomarkerjev, ki jih ovrednotimo. Različni EEG biomarkerji se nato združijo v matematičnem modelu temelječem na strojnem učenju (večplastni perceptron) za pridobitev končne ocene splošnega kognitivnega potenciala možganov testne osebe. Ker BDI test temelji na avtomatski kvantitativni obdelavi EEG podatkov od zaključka snemanja do prejema rezultatov mine zgolj nekaj minut.

Končni rezultat je podan v obliki indeksa, ki sega med 0 do 100, pri čemer nižje vrednosti pomenijo slabši rezultat, višje pa boljši. V grobem lahko rečemo, da so rezultati okoli 80 povprečni (60-80 podpovprečni, 80-100 nadpovprečni), rezultati med 40-60 že dajo sumiti, da gre za določen upad umskih sposobnosti. Rezultati pod 40 pa so v zelo veliki meri asociirani z upadom umskih sposobnosti oz. demenco. Manj kot 1% ljudi, ki nima kognitivnih znakov demence, dobi rezultat nižji od 40 točk. Ponovno pa velja posebej poudariti, da tudi zelo nizek rezultat na BDI testu nikakor ni enak kot diagnoza demence.

V maju 2021 je BrainTrip tudi pridobil CE oznako za BDI test, ki je v EU klasificiran kot medicinska naprava I. razreda (CE oznaka: DVC-MT-21-05-000368) in se kot taka lahko uporablja za namene presejalnega odkrivanja demence na starostnikih. V želji po nadaljnjem razvoju in podrobnejšem testiranju te tehnologije pred dejanskim vstopom na trg, je BrainTrip postal pobudnik in koordinator projekta POMNI.

BDI test torej ni diagnostični test za demenco, ampak presejalni test za namene ocenjevanja tveganja. BDI test sam po sebi nikakor ne zmore diagnosticirati demence, to lahko naredi zgolj primerno usposobljen zdravnik specialist ob upoštevanju rezultatov številnih testov. Želimo pa si, da bi BDI test sčasoma prišel v široko uporabo kot hiter, neinvaziven, neboleč ter tudi cenovno dostopen način za presejalno testiranje za demenco.

## Kakšna je natančnost BDI testa?

Medicina raje kot z metriko natančnosti, ki meri zgolj kolikokrat se test ne moti, operira z metrikama specifičnosti in občutljivosti. Na prvi pogled je sicer malce neintuitivno, zakaj »natančnost« ni zelo koristna metrika za medicinske teste, ampak če naredimo skupaj kratek miselni poskus, bo to postalo jasneje. Predstavljajte si, da izvajate teste za redko bolezen, ki jo ima zgolj 1% prebivalstva. Dodatno si zamislite, da uporabljate popolnoma ničvreden test, ki vedno, ne glede na to, kake podatke zbere na testni osebi, da enak odgovor: »oseba je zdrava«. Takšen test bo, čeprav je očitno popolnoma brez vsake koristi, saj vedno da enak rezultat, imel kljub temu kar 99% natančnost ob testiranju na splošni populaciji. Motil se bo zgolj pri tistem 1% ljudi, ki imajo to hipotetično redko bolezen. Ključno pri evalvaciji medicinskih testov torej ni, kakšna je natančnost na splošni populaciji, ampak (A) kakšna je natančnost na populaciji tistih, ki so zdravi, ter tudi (B), kakšna je natančnost na populaciji tistih, ki so bolni. Prvo reč (A) imenujemo specifičnost (verjetnost da test da pravilen oz. negativen rezultat na testni osebi, ki nima bolezni), drugo reč (B) pa občutljivost (verjetnost, da test da pravilen oz. pozitiven rezultat na testni osebi, ki ima bolezen).

Pri evalvaciji vsakega testa je tudi ključno s čim ga primerjamo. Torej kaj si vzamemo za zlati standard. Demenca pa je bolezen, kjer je izrazito težko imeti res zlat standard za primerjavo. Sploh, če smo omejeni s časom ter resursi za izvedbo primerjalnih študij, kar v praksi vedno smo. Na primeru Alzheimerjeve bolezni je edini res »zlati standard«, ki onkraj dvoma potrdi prisotnost te bolezni, zgolj mikroskopsko potrjena pristnost nekaterih strupenih beljakovin v možganskem tkivu. Edini način za tak test pa je pridobitev patološkega vzorca ob obdukciji bolnika. Če bi v kontekstu meritve specifičnosti in občutljivosti nekega novega testa želeli čakati na tak zlasti standard, bi študija lahko trajala več desetletij.

»Srebrni standard« pri tej bolezni (ki korelira z zlatim 90-95%) lahko dobimo na podlagi zanašanja na strokovno nevrološko mnenje o pacientu, ki je dodatno podkrepjeno z nekaterimi dosegljivimi biološkimi označevalci (MRI, CT, PET slikanje ali pa likvorski testi). To strokovno nevrološko mnenje je sploh dobro, če je narejeno na podlagi večmesečnega ali večletnega opazovanja bolnika. V naši raziskovalni bazi imamo trenutno okoli 1000 EEG posnetkov na ljudeh z različnimi umskimi sposobnostmi - od popolnoma zdravih, do precej dementnih bolnikov. Zaradi ogromnih stroškov ter časovne zahtevnosti zbiranja »srebrnega standarda« pa ima zgolj 6% teh EEG posnetkov izpolnjen tudi »srebrni standard« za primerjavo z našim BDI testom.

Zaradi težav (časovnih, stroškovnih) zbiranja t.i. zlatih in srebrnih standardov za primerjavo se večina nevroznanstvenih študij (tudi zelo prestižne npr. ta v Nature <https://www.nature.com/articles/s41598-019-46789-2>) zanašajo na t.i. »bronasti standard«. Slednji temelji na primerjavi nekega novega testa ali biološkega označevalca z enim od mednarodno uveljavljenih psiholoških presejalnih testov za demenco. Prednost takega dela je v tem, da lahko rezultate dobimo v razmeroma kratkem času (ni potrebno čakati meseca ali leta na nevrološko mnenje oz. desetletja na obdukcijo), študija je tudi stroškovno in etično precej ugodnejša (ni dragih slikanj možganov, invazivnih likvorskih testov ali izpostavitve ljudi radioaktivnemu sevanju).

V naši bazi EEG posnetkov imamo pri okoli 45% ljudi tak »bronasti« standard za primerjavo. V našem primeru gre za Montrealsko lestvico spoznavnih sposobnosti (MoCA test). Empirično vprašanje, ki si

ga na tej točki lahko postavimo, je torej sledeče: v kolikšni meri se rezultati BDI testa ujemajo z »bronastim standardom« oz. rezultatom na psihološkem vprašalniku - MoCA testu

**Na doslej zbranih podatkih ima BDI test specifičnost okoli 95%, občutljivost pa okoli 50-60% v primerjavi z MoCA testom.** To pomeni, da naš test skoraj nikoli ne trdi, da ima neka testna oseba povečano tveganje za demenco, če podobno ne zazna tudi MoCa test. Po drugi strani pa BDI test potencialno zgreši okoli 40-50% ljudi, ki jih MoCA test označi kot potencialno dementne. Ampak stvari so kompleksne, sploh ko operiramo s slabšimi (bronastimi) standardi za primerjavo. MoCA test je v stroki resda poznan po svoji občutljivosti (torej sposobnosti, da res odkrije vse primere demence), a še bolj je znan po svoji NE-specifičnosti (torej da pogosto proglasi zdrave ljudi za dementne). Ko primerjamo rezultate našega testa z MoCa testom, smo torej lahko bolj prepričani v izmerjeno metriko specifičnosti kot v metriko občutljivosti. Na tej točki smo torej lahko razumno prepričani, da BDI test ne daje veliko lažno pozitivnih rezultatov (ima visoko specifičnost, cca 95%). Ne moremo pa (še) dobro oceniti njegove občutljivosti, saj bi nizka izmerjena občutljivost v primerjavi z MoCA testom lahko bila ravno posledica nizke specifičnosti tega testa.

Opisane kompleksnosti pa so glavni povod za izvedbo znanstvene študije tekom projekta POMNI, ki bo BDI test primerjala ne le z enim, ampak s kar petimi različnimi psihološkimi testi. Nekateri, kot MoCA, so bolj občutljivi, a manj specifični, drugi (kot npr. Phototest) pa ravno obratno. Tako bomo na podlagi rezultatov študije POMNI lahko natančneje triangulirali dejansko specifičnost in občutljivost BDI testa.

## **Kakšne so prednosti BDI testa pred drugimi presejalnimi testi za demenco?**

Glavna in odločilna prednost BDI testa je, da je to trenutno edini popolnoma neboleč in neinvaziven biološki (nevrolški) presejalni test za demenco. Številna podjetja sicer delajo na bioloških presejalnih testih za demenco na osnovi analize različnih krvnih biomarkerjev, a ti testi jasno zahtevajo odvzem krvi, ki je ne le invaziven ampak tudi za marsikoga precej neprijeten poseg. Dodatno potencialni krvni testi za demenco zahtevajo precej kompleksen postopek obdelave ter shrambe teh vzorcev in drago pošiljanje pri ekstremno nizkih temperaturah na analizo v specializirane oddaljene laboratorije - morda celo v druge države. Rezultati nikakor ne bodo prišli v nekaj minutah, kot to velja za BDI test.

Če se primerjamo s psihološkimi oz. vedenjskimi presejalnimi testi, so glavne prednosti katerega koli biološkega (tudi našega nevrolškega) presejalnega testa v tem, da so taki testi kulturno, jezikovno, vedenjsko, zdravstveno ter ekspertno neodvisni. Ne glede na jezik, ki ga govorimo, kulturo iz katere prihajamo, kake imamo morda druge vedenjske ali motorične težave, morebiti celo slušne, vidne ali govorne okvare – električni indikatorji merjeni iz možganov bodo vseeno dali relativno zanesljivo in nepristransko oceno možganske funkcije. To pa seveda ne velja za klasične vedenjske pisne/slušne/govorne teste, ki jih še dodatno, in vsaj deloma subjektivno, oceni druga oseba.

Tretja prednost testa BDI pa je, da uporablja metodo EEG, ki je neposreden in občutljiv način za zaznavo možganske funkcije. Drugi potencialni biološki presejalni testi (krvni testi) zgolj posredno ocenjujejo možgansko dis-funkcijo preko meritve krvne koncentracije različnih bioloških molekul, ki korelirajo z možgansko okvaro.

## **Kakšne so slabosti BDI testa?**

Noben test ni popoln, vsak ima svoje prednosti in slabosti. Glavna slabost BDI testa v primerjavi z vedenjskimi oz. psihološkimi presejalnimi testi je to, da za slednje velikokrat potrebujemo »zgoj« list papirja in svinčnik; naš test pa seveda zahteva visokotehnološko napravo, ki je pri cca 15.000€ resda

100x cenejša kot MRI naprava, a vseeno bistveno dražja kot list papirja z natisnjanim testom. Torej začetna investicija za nekoga, bi bi želel izvajati tak nevrološki presejalni test, je pri BDI vsekakor večja kot pri klasičnih psiholoških presejalnih testih. Po drugi strani pa se pri izvajanju psiholoških testov velikokrat močno podcenjuje nivo strokovnosti, ki je potreben, da te teste kompetentno izvedemo. Vedenjski test je resda napisan »zgolj« na listu papirja, a takšni testi so v večji meri vsebovani v možganih psihologa, ki jih izvajajo, kot na tistem listu papirja. Da nekoga primerno izobrazimo za kompetentno izvajanje vedenjskih testov pa pogosto traja mesece, če ne celo leta – tako znanje tudi ostane koristno zgolj, če se ga nenehno obnavlja. Kvalitetno izvajanje vedenjskih testov ima torej številne in velike skrite stroške ter zahtevnosti, ki naredijo te teste praktično nerazširljive na nivo cele države.

## **Kakšna je natančnost BDI testa v primerjavi s sedaj uporabljenimi metodami za diagnostiko demence? (slikanje možganov, CSF oz. likvorski testi itd)**

Natančnosti BDI testa ni smiselno primerjati z omenjenimi testi, saj je BDI presejalni test in ne diagnostični test. Kot presejalni test BDI nikakor ne zmora nadomeščati obstoječih diferencialno diagnostičnih testov za demenco (slikanja možganov, testov likvorja itd). BDI test je bil razvit kot dodaten, komplementaren test in ne kot zamenjava ali alternativa za obstoječe diagnostične postopke. Če zopet uporabimo primerjavo z meritvijo koncentracije belih krvnih celic iz odgovora na prvo vprašanje: nesmiselno bi bilo primerjati natančnost meritve koncentracije belih krvnih celic ter natančnost testa za infekcijo z npr. virusom SARS-CoV-2. Namen prvega testa je, da nam pove, da je *nekaj* narobe, namen drugega testa je, da nam pove, če je prisotna določena specifična infekcija. Enako velja za presejalni BDI test in obstoječe diagnostične teste za demenco. Gre torej za sinergistično in ne antagonistično delovanje v odnosu med temi testi.

## **Je test že uveljavljen v medicini oz. med stroko oz. kdaj to pričakujete ?**

BDI test je trenutno v končnih fazah testiranja in kot tak seveda (še) nikjer ni uveden v pravo klinično rutino. Poleg projekta POMNI v Sloveniji se bo BDI v nekaj mesecih začel testno uporabljati na Nizozemskem, v sodelovanju z eno od največjih nizozemskih mrež domov za starejše – Sensire. Dodatno pa se preliminarno dogovarjamo za začetek kliničnih študij v Španiji in v Avstriji, ki bi lahko, jasno če bodo rezultati ugodni, BDI test v bodoče tudi dvignile na nivo diagnostičnega testa. Pri razvoju in uvajanju novih testov v medicino, četudi so samo presejalni, moramo biti zelo previdni in tudi potrpežljivi. Na prvem mestu je vedno skrb za zdravje in dobrobit bolnika. Za doseg slednjega pa moramo biti res prepričani, da vse deluje po pričakovanjih. Eden izmed temeljnih kamnov za to pa bo tudi projekt POMNI.

## **Kakšno bodočo vlogo lahko igra BDI test v procesu obravnave demence?**

Naša želja je, da bi BDI test pozitivno doprinal k naši zmožnosti zgodnjega presejalnega odkrivanja demence. Vlogo testa vidimo kot neke vrste »prva obrambna črta« v vojni z demenco. Ta nam bi omogočala, da na velikem številu ljudi v kratkem času naredimo specifične in tudi občutljive preiskave za oceno tveganja pojava demence. Ljudi, ki bi imeli povišano tveganje, pa bi nato lahko pospešeno obravnaval obstoječi zdravstveni sistem z dosedaj že uveljavljenimi diagnostičnimi metodami. Na ta način bi lahko najracionalneje porabili omejena zdravstvena sredstva, saj bi slednja res lahko usmerili do ljudi, ki jih najbolj potrebujejo. Vlogo BDI v obravnavi demence tako vidimo predvsem kot sinergistično in nikakor ne disruptivno, saj takšen test predvsem okrepi obstoječe mehanizme za obravnavo demence.

## Kakšni so načrti podjetja BrainTrip za prihodnost?

Vizija podjetja je postati eden od ključnih akterjev za translacijsko nevroznanost. Naš prvi cilj, kateremu večina od nas posveča že več kot 7 let raziskovalnega in razvojnega dela, je bila demenca. Ampak področje nevropsihiatrije je polno najrazličnejših motenj in bolezni, ki trenutno nimajo praktičnih in klinično uporabnih bioloških označevalcev. Tukaj razmišljamo predvsem o depresiji, anksioznosti, shizofreniji in sindromu izgorelosti. Ampak to so načrti, ki so še 2 leti in več v bodočnosti. O tem raje kdaj drugič.

## Ključni poudarki

- Projekt POMNI je neprofitni partnerski projekt različnih organizacij, podjetij, društev, raziskovalcev in zdravnikov, ki delujejo na področju demence v Sloveniji. V sklopu projekta POMNI bomo na večjem številu prostovoljcev izvedli različne brezplačne presejalne teste za zgodnje odkrivanje demence.
- **Primarni** namen projekta POMNI je ozaveščanje o problemu demence. **Sekundarni** namen je širši slovenski javnosti ponuditi možnost brezplačne izvedbe različnih presejalnih testov za zgodnje odkrivanje demence in s tem narediti pozitiven doprinos v boju z demenco. **Terciarni** namen projekta POMNI pa je izvedba znanstvene študije, ki bo primerjala natančnost zaznave in praktičnost izvedbe šestih različnih presejalnih testov za demenco.
- **BDI test** (BrainTripov Demenčni indeks) **nikakor in v nobeni meri ne nadomešča** strokovnega dela nevrologov, psihiatrov in kliničnih psihologov pri obravnavi demence. Ravno obratno, namen BDI testa je tem strokovnjakom nuditi dodatno orodje za lažje in natančnejše opravljanje njihovega zahtevnega dela pri obravnavi bolnikov z demenco.
- BDI test je v razvoju že od leta 2015 in je leta 2021 tudi pridobil CE certifikat Evropske Unije kot medicinska naprava I. razreda za namene presejalnega testiranja za demenco.
- BDI test trenutno ni klasificiran kot diagnostičen test. Diagnoze demence torej ni mogoče postaviti zgolj na podlagi rezultatov tega testa. BDI test pa lahko služi kot **presejalni test**. Kot tak bi lahko bil v pomoč ljudem iz splošne populacije pri odločanju o tem ali sploh obiščejo zdravnika. Družinskim zdravnikom bi lahko bil v pomoč pri odločitvah ali nekega pacienta napotiti k specialistu. Specialistom pa bi lahko bil v pomoč pri odločitvah katere druge preiskave bi bilo smiselno naročiti za končno določitev diagnoze.
- BDI test **ne nadomešča** obstoječih kliničnih metod za diagnozo demence (slikanje možganov z MRI ali PET, biokemične preiskave likvorja oz. CSF, itd) ampak je tem (dražjim in bolj invazivnim) metodam lahko **komplementaren**.
- BDI test je prvi test, ki ponuja možnost neinvazivnega **nevrološkega presejalnega testiranja** za zgodnje znake demence (dosedaj je bilo možno samo vedenjsko presejalno testiranje s psihološkimi testi).
- Pozitiven rezultat na BDI testu moramo vedno naknadno preiskati (potrditi ali ovreči) z obstoječimi kliničnimi metodami ob dodatnem strokovnem nadzoru specialista nevrologa ali psihiatra. V tem kontekstu je BDI test zgolj »prvi alarm«, ki nakazuje potrebno po nadaljnjih diagnostičnih metodah.



- BDI test bi potencialno lahko pomagal pri racionalizaciji porabe sredstev za diagnostične namene ter tudi pri krajšanju čakalnih vrst v zdravstvu. K temu cilju bi BDI test doprinal tako, da bi do dragih ter invazivnejših diagnostičnih metod z dolgimi čakalnimi vrstami usmerjal predvsem tiste bolnike, ki imajo že objektivno zaznane težave pri delovanju možganov. To bi potencialno tudi razbremenilo specialiste, ki imajo med napotnimi bolniki trenutno tudi do 60% lažno pozitivnih ali nepotrebnih napotitev.