

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/246



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	L3-4255	
Naslov projekta	Zgodnje odkrivanje in racionalna terapija demenc: vloga biomarkerjev	
Vodja projekta	5380	Zvezdan Pirtošek
Tip projekta	L	Aplikativni projekt
Obseg raziskovalnih ur	3765	
Cenovni razred	C	
Trajanje projekta	07.2011 - 06.2014	
Nosilna raziskovalna organizacija	312	Univerzitetni klinični center Ljubljana
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	2451	Zavod Biomedicinski Raziskovalni Inštitut
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 3.03	MEDICINA Nevrobiologija
Družbeno-ekonomski cilj	13.03	Medicinske vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	3 3.02	Medicinske vede Klinična medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

2. Povzetek raziskovalnega projekta¹

SLO

Namen raziskovalnega projekta L3-4255 je bil zgodnje odkrivanje demenc v luči opredelitev vloge nevropsiholoških, slikovnih, biokemičnih in elektrofizioloških biomarkerjev pri bolnikih z (i) blago kognitivno motnjo (BKM), ki pri nekaterih lahko preide v demenco; (ii) Parkinsonovo boleznijo ter pridruženo blago kognitivno motnjo (PB-BKM), (iii) Parkinsonovo boleznijo (PB) in pri (iv) primerljivih zdravih preiskovancih (ZP). Namen nevropsiholoških pregledov je bil bolnike ter

zdrave kontrole umestiti v ustrezno skupino. Pokazalo se je, da lahko s temi preizkusi dobro razlikujemo zdrave udeležence ob bolnikov. Ena od analiz, ki je bila predstavljena na svetovnem kongresu o Alzheimerjevi bolezni, je pokazala, da se likvorski profili specifično povezujejo z BKM. Funkcijske (BOLD) posnetke v stanju mirovanja smo obdelali na dva načina: (i) po standardnem protokolu preprocesiranja BOLD slik ter (ii) po postopkih razvitih v okviru projekta Human Connectome. V nadaljnjih korakih obdelave podatkov bomo primerjali kvaliteto dveh protokolov preprocesiranja funkcijskih slik podatkov in na podlagi tega izvedli analizo funkcijske konektivnosti. S pomočjo graf-teoretičnega pristopa bomo poskušali prepoznati specifične vzorce v povezanosti možganskih struktur za vsako izmed štirih skupin vključenih udeležencev. Slednje bi namreč lahko omogočalo prepoznavati biomarkerje demence v zgodnejših, začetnih fazah bolezni. V raziskavi smo proučevali tudi vpliv kontaminacije signala cerebrospinalnega likvorja (CSFC) na navidezne mikrostrukturne spremembe pri BKM. Proučevali smo povezavo med likvorskimi biomarkerji za neurodegenerativne bolezni in spremembami v metabolizmu možganov pri pacientih z BKM. Naše ugotovitve potrjujejo vlogo metabolizma možganov in sprememb v likvorju kot najzgodnejša biomarkerja Alzheimerjeve bolezni in so bile predstavljene na srečanju Alzheimer's Association International Conference 2014. Področje metabolizma možganov in likvorskih parametrov smo naprej raziskovali z naprednejšo analizo FDG/PET slik Topographic Profile Rating, s katero smo določili individualne izraženosti mrežnega metabolnega vzorca možganov, ki je specifičen za Alzheimerjevo bolezen. Iz EEG podatkov smo za skupino z BKM pokazali a) povečano moč v območju theta nad centralnimi in frontalnimi področji, b) povečano moč v območju alfa pasu nad parietalnimi in okcipitalnimi področji. Našli smo negativno korelacijo med močjo v območju theta nad zadajšnjimi področji in uspešnostjo na testih spomina, besedne fluentnosti, Stroopove naloge, ter močjo območja theta nad centralnimi elektrodami in obsegom števil in motorično hitrostjo. Moč območja alfa je negativno korelirala z rezultati na Reyevem testu. Posnetkie ob izvajanju naloge AX-CPT še analiziramo. Uporabljamo analizo z dogodkom povezanih potencialov. Skupna statistična primerjava vseh skupin (zdravi, bolniki s BKM, bolniki s PB in bolniki s PB-BKM) glede razlik v amplitudah in latencah značilnih odsekov povprečnega signala še ni končana.

ANG

The main purpose of the research project was early detection and rational therapy by characterizing the role of neuropsychological, imaging, electrophysiological and biochemical biomarkers (i) in mild cognitive impairment (MCI) which in some patients may evolve in dementia; (ii) in Parkinson's disease with associated mild cognitive impairment (PD-MCI); (iii) in Parkinson's disease (PD); and (iv) in matched healthy controls (HC). Neuropsychological testing was used to classify healthy controls and patients in respective appropriate groups. It was found that neuropsychology discriminates well between HC and patients. One of the analyses, presented at the World Congress on Alzheimer's disease, showed that CSF profiles are specifically associated with the type of MCI. The resting state functional (BOLD) imaging was analyzed in two ways: (i) by using the standard protocol of preprocessing BOLD images and (ii) by using protocols developed for the Human Connectome project. In further steps of analysis we will compare quality of two protocols of preprocessing functional imaging data which will serve as a basis for analysis of functional connectivity. Using the graph-theoretical approach we will try to recognize specific patterns in connectivity of brain structures in each of the four included groups. This may enable recognition of dementia biomarkers in earlier stages of the disease. We also studied cerebrospinal fluid contamination (CSFC) on apparent microstructure changes in MCI and relation between CSF biomarkers in neurodegenerative disorders and metabolic changes in brain of patients with MCI. Our results confirm the role of brain metabolism and CSF changes as the earliest biomarkers for dementia and were presented at the 2014 Alzheimer's Association International Conference. Brain metabolism and CSF changes were studied with advanced analysis of FDG/PET images Topographic Profile Rating with which individual expression of the net metabolic pattern of the brain, specific for Alzheimer disease, was determined. Our EEG data for the MCI group showed a) increased power in theta band above central and frontal regions; b) a) increased power in alpha band above parietal and occipital regions. A negative correlation between the power in theta band above the posterior regions & good results on memory tests, verbal fluency and Stroop test were found as well as between the power in theta band above the central electrodes & digit span and motor speed. Alpha power band negatively correlated with results on Rey test. Using method of event-related potentials we are still analyzing results of the AX-CPT task. The overall latencies' & amplitudes' analysis in statistical comparison of all groups (HC, PD, PD-MCI and MCI) is not finished yet.

3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu²

Namen raziskovalnega projekta L3-4255 je bil zgodnje odkrivanje in racionalna terapija demenc v luči opredelitve vloge nevropsiholoških, slikovnih, biokemičnih in elektrofizioloških biomarkerjev pri bolnikih z (i) blago kognitivno motnjo (BKM), ki pri nekaterih lahko preide v demenco; (ii) Parkinsonovo boleznijo ter pridruženo blago kognitivno motnjo (PB-BKM), (iii) Parkinsonovo boleznijo (PB) in pri (iv) primerljivih zdravih preiskovancih (ZP).

Namen nevropsiholoških pregledov je bil bolnike ter zdrave kontrole umestiti v ustrezno skupino, in pridobiti nevropsihološke parametre, s pomočjo katerih bi lahko v poznejših fazah bolezni napovedovali, kateri preizkusi najboljše napovedujejo napredovanje iz blage kognitivne motnje v demenco.

Nevropsihološko smo pregledali 74 preiskovancev (20 ZP, 20 BKM, 16 PB in 18 PB-BKM). Vsi udeleženci so opravili 8 nevropsiholoških preizkusov. S temi preizkusi dobro razlikujemo ZP ob bolnikov z BKM, bolnikov s PB ter bolnikov s PB-BKM. Pokazale so se tudi pričakovane razlike med bolniki z BKM in bolniki s PB-BKM. ZP so bili na vseh preizkusih najboljši. Od bolnikov s PB so se razlikovali predvsem na preizkusih psihomotorne upočasnjenosti. V primerjavi z ZP so imeli bolniki z BKM nižje dosežke na spominskem področju, v primerjavi z bolniki s PB-BKM pa na področju hitrosti procesiranja in izvršilnih sposobnosti. Znotraj skupine bolnikov z BKM smo ugotovili vzorce, kakršni so v literaturi pogosto opisovani; nekateri bolniki so imeli spominski tip blage kognitivne motnje, drugi pa so imeli bolj težave z izvršilnimi sposobnostmi.

Pri udeležencih, ki so pristali na lumbalno punkcijo, smo odvzeli po 8ml likvorja s katerim smo izvedli osnovne preiskave likvorja ter specifične biokemijske preiskave za določanje bioloških označevalcev demenc (amiloid beta, proteina tau in fosfo tau). Za določanje označevalcev demenc smo uporabljali komercialno dostopne analize ELISA.

V eni od analiz, ki je bila predstavljena na svetovnem kongresu o Alzheimerjevi bolezni, smo ugotovili, da se likvorski profili specifično povezujejo s tipom BKM; testi, ki primarno ne merijo spominskih sposobnosti, so bolj napovedovali variabilnost v razmerju tau/A β 42 kot spominski testi. Iz tega lahko sklepamo, da likvorski markerji niso omejeni zgolj na eno kognitivno domeno (spomin), temveč se povezujejo tudi z upadom drugih kognitivnih sposobnosti.

V snemanje s funkcijsko magnetno resonanco (fMRI) je bilo vključenih 72 udeležencev (22 z BKM, 14 s PB, 15 s PB-BKM in 21 ZP). Za zagotovitev najustrežnejšega protokola obdelave podatkov smo funkcijske (BOLD) posnetke posnete v stanju mirovanja obdelali na dva načina. Prvi način je sledil standardnemu protokolu preprocesiranja BOLD slik: (1) funkcijske slike so bile časovno poravnane znotraj vsakega možganskega volumna, upoštevaje od rezin odvisne časovne zamike; (2) zaradi interpolacije pri pridobivanju podatkov smo izločili razlike v intenzivnosti sodih/lih rezin; (3) slike so bile poravnane za gibanje znotraj in preko posnetkov; (4) intenzivnost slik je bila normalizirana na modus 1000 preko celotnih možganov; (5) strukturna volumna T1 in T2 sta bila registrirana v reprezentativni Talairachov atlas s pomočjo linearne transformacije z dvanajstimi stopnjami svobode; (6) funkcijske slike so bile koregistrirane s strukturnimi slikami in transformirane v skupni atlas prostor s pomočjo linearne transformacije, z ohranitvijo reprezentacije 3x3x3mm; (7) funkcijske slike so bile prostorsko zglajene z Gaussovimi filtrom (6 mm FWHM). Z drugim načinom preprocesiranja smo sledili postopkom razvitih v okviru projekta Human Connectome. Obdelava je potekala po naslednjih korakih: (1) registracija strukturnih slik v skupni MNI atlas prostor; (2) segmentacija in identifikacija subkortikalnih struktur; (3) rekonstrukcija možganske skorje za površinsko reprezentacijo; (4) registracija funkcijskih slik v MNI prostor in registracija signala na površinsko reprezentacijo.

V nadaljnji obdelavi podatkov bomo primerjali kvaliteto dveh protokolov preprocesiranja podatkov funkcijskih slik in na podlagi tega izvedli analizo funkcijske konektivnosti. S pomočjo grafičnega pristopa bomo poskušali prepoznati specifične vzorce v povezanosti možganskih struktur za vsako izmed štirih skupin vključenih udeležencev. Slednje bi namreč lahko omogočalo prepoznavati biomarkerje demence v zgodnejših, začetnih fazah bolezni.

Difuzijsko MR slikanje se precej uporablja za oceno mikrostrukturnih sprememb pri nevroloških in psihiatričnih obolenjih. Staranje in neurodegeneracija sta tudi povezana z atrofijo, kar lahko vodi do artefaktov zaradi učinka deljene prostornine ob kontaminaciji signala cerebrospinalnega likvorja (CSFC). V raziskavi smo proučevali vpliv CSFC na navidezne mikrostrukturne spremembe pri BKM na večjih prostorskih nivojih: posameznih rekonstruiranih traktih; nivoju skeleta celotne bele možganovine (na traktih osnovana prostorska statistika); in histogramih celotne bele možganovine. Z difuzijsko MR smo posneli 25 udeležencev z BKM in 20 ZP. Učinek CSFC smo korigirali s post-akvizicijsko metodo odstranitve proste vode. Trakti so se razlikovali v dovzetnosti za CSFC. Navidezni vzorec udeležnosti traktov v bolezni se je spremenil po korekciji. Ugotovili smo tako navidezne razlike med skupinama kot zakrivanje dejanskih razlik. Na traktih osnovana

prostorska statistika se je izkazala za zanesljivo v poteku večine skeleta, vendar z nekaj lokaliziranimi učinki CSFC. Mere difuzivnosti so bile nesorazmerno prizadete pri BKM, pretirana je bila tudi ocena razlik v mikrostrukturi forniksa. Razlike med skupinama v merah histogramov bele možganovine so bile prav tako deloma posledica CSFC. Za mere difuzivnosti je učinek CSFC predstavljal do dve tretjini prikazanih razlik med skupinama. Naši rezultati kažejo, da CSFC vpliva na kvantitativne razlike med BKM in ZP. Poleg tega vpliva tudi na navidezni prostorski vzorec prizadetosti traktov. Odstranitev proste vode predstavlja korak naprej v razvozlavanju intrinzičnih in volumetričnih sprememb pri skupinah preiskovancev, ki so dovzetni za atrofijo.

S FDG/PET smo preučevali spremembe v metabolizmu možganov pri pacientih z BKM. Uporabili smo programsko orodje SPM8 in primerjali FDG/PET slike možganov skupine pacientov z BKM in skupino ZP, ter iskali področja možganov, kjer aktivnost FDG/PET slik pacientov korelira s pripadajočimi likvorskimi parametri. Naše ugotovitve potrjujejo vlogo metabolizma možganov in sprememb v likvorju kot najzgodnejša biomarkerja demence. Področje metabolizma možganov in likvorskih parametrov smo naprej raziskovali z naprednejšo analizo FDG/PET slik Topographic Profile Rating, s katero smo določili individualne izraženosti mrežnega metabolnega vzorca možganov, ki je specifičen za Alzheimerjevo bolezen. Vzorec, ki so ga identificirali na ameriškem inštitutu Feinstein Institute for Medical Research, in ga poimenovali Alzheimer Disease Related Pattern (ADRP), se uveljavlja kot biomarker za to bolezen. Pokazali smo, da osebne vrednosti ADRP značilno korelirajo z razmerjem amiloid beta-42/p-tau. Ta rezultat, je pomemben tudi za validacijo mrežnega vzorca ADRP.

V snemanje z elektroencefalografijo (EEG) je bilo vključenih 96 udeležencev (22 z BKM, 15 s PB, 15 s PB-BKM, 19 starejših ZP in 25 mlajših ZP). Obdelali smo posnetke mirovnega stanja in posnetke med izvajanjem naloge kognitivnega nadzora (AX-CPT).

Pri analizi mirovnega stanja smo pretvorili posnetke v časovno frekvenčni prostor s hitro Fourierjevo transformacijo (FFT) in določili razlike med skupino bolnikov z BKM in skupino ZP v povprečni moči v šestih frekvenčnih pasovih delta (2–4 Hz), theta (4–8 Hz), alfa (8–12 Hz), beta 1 (13–20 Hz), beta 2 (20–30 Hz) in gama (30–45 Hz). Za skupino z BKM smo pokazali a) povečano moč v območju theta nad centralnimi in frontalnimi področji, b) povečano moč v območju alfa nad parietalnimi in okcipitalnimi področji. Našli smo negativno korelacijo med močjo v območju theta nad zadajšnjimi področji in uspešnostjo na testih spomina, besedne fluentnosti, Stroopovega testa, ter močjo v območju theta nad centralnimi elektrodami in obsegom števil ter motorično hitrostjo. Moč območja alfa je negativno korelirala z rezultati na Reyevem testu.

Trenutno še analiziramo posnetke ob izvajanju naloge AX-CPT. Uporabljamo analizo z dogodkom povezanih potencialov (ERP), kjer posnetke najprej preprocesiramo (odstranimo dele posnetka z grobimi artefakti, odstranimo in interpoliramo posamezne kanale z artefakti, izločimo gibe oči in mežike s pomočjo metode ICA), nato povprečimo vse ponovitve posameznih poskusov znotraj istega od štirih pogojev (AX, BX, AY, BY), da dobimo povprečni (grand average) potek z dogodkom povezanega signala med pripravo na prikaz tarčnega dražljaja in takoj po prikazu tarčnega dražljaja. Skupna statistična primerjava vseh skupin (ZP, BKM, PB, PB-BKM) glede razlik v amplitudah in latencah značilnih odsekov povprečnega signala še ni končana, ker smo počakali na popolnitev skupin z zadostnim številom preiskovancev in ker smo dodatno v zadnjem mesecu posneli še skupino 25 zdravih mlajših kontrolnih preiskovancev za namene pravilne interpretacije rezultatov.

OBJAVE:

BERLOT, Rok, in sod. CSF contamination contributes to apparent microstructural alterations in mild cognitive impairment. *NeuroImage*, 2014; 92, 27-35.

Enache D, Cavallin L, Lindberg O, Farahmand B, Kramberger in sod. Medial temporal lobe atrophy and depressive symptoms in elderly patients with and without Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2015; 28(1):40-8.

Garcia-Ptacek S, Cavallin L, Kåreholt I, Kramberger MG, Winblad B, Jelic V, Eriksdotter M. Subjective cognitive impairment subjects in our clinical practice. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2014;11;4(3):419-30.

Lebedev AV, Westman E, Van Westen GJ, Kramberger MG, in sod. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative and the AddNeuroMed consortium. Random Forest ensembles for detection and prediction of Alzheimer's disease with a good between-cohort robustness. *Neuroimage Clin.* 2014;28;6:115-25.

GREGORIČ KRAMBERGER, Milica, in sod. The role of neuropsychological assessment in predicting CSF dementia measures in mild cognitive impairment. *Alzheimer's & dementia*, 2014;10;4,P505..

Trošt M, in sod.. The association between CSF and FDG/PET imaging biomarkers of neurodegeneration in mild cognitive impairment. *Alzheimer's & dementia*, 2014;10;4;P84.

GREGORIČ KRAMBERGER, Milica, in sod. Baseline EEG differentiates between MCI and normal cognitive aging. V: 13th International Geneva/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy, March 26-29, 2014, Geneva, Switzerland. Abstract book. Geneva:SIU,2014, str. 188.

GREGORIČ KRAMBERGER, Milica, in sod. The role of neuropsychological assessment in predicting CSF dementia measures in mild cognitive impairment. *Alzheimer's & dementia*, 2014;10;4, P505.

BERLOT, Rok, in sod. Subjective evaluation of emotional visual stimuli in patients with Parkinson's disease : a pilot study. *European journal of neurology*, 2012;19;1, 343.

Georgiev, D., Jahanshahi, M., Dreo, J., Čuš, A., Pirtošek, Z., & Repovš, G. Dopaminergic medication alters auditory distractor processing in Parkinson's disease. *Acta psychol*, 2015;156,45-56.

4. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem projektu in zastavljenih raziskovalnih ciljev³

Velika večina del na raziskovalnem projektu in večina raziskovalnih ciljev je bila dosežena. Projekt je izhajal iz nedavne ugotovitve, da se nevrodegenerativne bolezni možganov (parkinsonova bolezen, alzheimerjeva demenca) pričnejo leta, morda desetletja, pred prvimi kliničnimi znaki. Zaradi pravilne diagnoze in nato tudi ustreznega zdravljenja je zelo pomembno ugotoviti tiste biološke označevalce (biomarkerje), ki se javijo še pred začetkom bolezni ali v najbolj zgodnjih stopnjah bolezni. Tako je bil namen študije uvedba, ocena in primerjava večjih biomarkerjev pri štirih skupinah preiskovancev: i) bolniki z blago kognitivno motnjo, ii) bolniki s parkinsonovo boleznijo in iii) bolniki s kombinacijo parkinsonove bolezni in blage kognitivne motnje; skupine bolnikov smo primerjali z iv) zdravimi preiskovanci.

Preučevali, ocenjevali in primerjali smo naslednje biomarkerje:

- klinične znake bolezni
- rezultate nevropsiholoških testiranj
- rezultate biokemičnih preiskav likvorja (ob standardnih likvorskih testih še koncentracijo proteina tau, fosfo-tau, amiloid beta)
- rezultate funkcijskega slikanja možganov z magnetno resonanco, difuzijskega magnetno resonančnega slikanja, PET (metabolizem možganov)
- rezultate elektroencefalografskih meritev

Zaradi tehničnih razlogov smo se morali odpovedati proučevanju funkcije voha. Po drugi strani pa smo – upoštevajoč najnovejša spoznanja in možnosti na področju funkcijskega slikanja – dodatno opravili še analizo difuzijsko magnetno-resonančnega slikanja.

Statistična analiza podatkov v tej študiji je izjemno kompleksna; predvsem tista, ki zajema funkcijsko slikanje in elektroencefalografijo. Zato analiza še vedno poteka. Tako bomo v nadaljnjih korakih obdelave podatkov primerjali kvaliteto dveh protokolov preprocesiranja funkcijskih slik podatkov in na podlagi tega izvedli analizo funkcijske konektivnosti. S pomočjo graf-teoretičnega pristopa bomo poskušali prepoznati specifične vzorce v povezanosti možganskih struktur za vsako

izmed štirih skupin vključenih udeležencev. Slednje bi namreč lahko omogočalo prepoznavati biomarkerje demence v zgodnejših, začetnih fazah bolezni.

Skupna statistična primerjava elektroencefalografskih podatkov vseh skupin (ZP, BKM, PB, PB-BKM) glede razlik v amplitudah in latencah značilnih odsekov povprečnega signala še ni končana, ker smo počakali na popolnitev skupin z zadostnim številom preiskovancev in ker smo dodatno v zadnjem mesecu posneli še skupino 25 zdravih mlajših kontrolnih preiskovancev za namene pravilne interpretacije rezultatov.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine⁴

Ni bilo sprememb programa. Bile so le manjše in za vsebinski vidik dela nepomembne spremembe sestave projektne skupine:

Jurij Fettich - upokojitev
 Andrej Doma - prezaposlitev
 Barbara Dolenc - prezaposlitev
 Boris Vidovič – upokojitev

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	1705388	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	
		<i>ANG</i>	CSF contamination contributes to apparent microstructural alterations in mild cognitive impairment
	Opis	<i>SLO</i>	Cilj študije je bil preiskati vpliv kontaminacije preko cerebrospinalne tekočine na izmerjene mikrostrukturne spremembe pri blagi kognitivni motnji na večih velikostnih ravneh: posameznih rekonstruiranih traktih, na nivoju celotnega okostja bele snovi ter na nivoju histogramov za celotno belo snov.
		<i>ANG</i>	Diffusion MRI is used widely to probe microstructural alterations in neurological and psychiatric disease. However, ageing and neurodegeneration are also associated with atrophy, which leads to artefacts through partial volume effects due to cerebrospinal-fluid contamination (CSFC). The aim of this study was to explore the influence of CSFC on apparent microstructural changes in mild cognitive impairment (MCI) at several spatial levels: individually reconstructed tracts; at the level of a whole white matter skeleton (tract-based spatial statistics); and histograms derived from all white matter. 25 individuals with MCI and 20 matched controls underwent diffusion MRI. We corrected for CSFC using a post-acquisition voxel-by-voxel approach of free-water elimination. Tracts varied in their susceptibility to CSFC. The apparent pattern of tract involvement in disease shifted when correction was applied. Both spurious group differences, driven by CSFC, and masking of true differences were observed. Tract-based spatial statistics were found to be robust across much of the skeleton but with some localised CSFC effects. Diffusivity measures were affected disproportionately in MCI, and group differences in fornix microstructure were exaggerated. Group differences in white matter histogram measures were also partly driven by CSFC. For diffusivity measures, up to two thirds of observed group differences were due to CSFC. Our results demonstrate that CSFC has an impact on quantitative differences between MCI and controls. Furthermore, it affects the apparent spatial pattern of white matter involvement. Free-water elimination provides a step towards disentangling intrinsic and volumetric alterations in individuals prone to atrophy.

	Objavljeno v	Academic Press; NeuroImage; 2014; Vol. 92; str. 27-35; Impact Factor: 6.132; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.122; A": 1; A': 1; WoS: RU, RX, VY; Avtorji / Authors: Berlot Rok, Metzler-Baddeley Claudia, Jones Derek K., O'Sullivan Michael J.	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	1381292	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	
		ANG	Motivational modulation of bradykinesia in Parkinson's disease off and on dopaminergic medication
	Opis	SLO	
		ANG	Motivational influence on bradykinesia in Parkinson's disease may be observed in situations of emotional and physical stress, a phenomenon known as paradoxical kinesis. However, little is known about motivational modulation of movement speed beyond these extreme circumstances. In particular, it is not known if motivational factors affect movement speed by improving movement preparation/initiation or execution (or both) and how this effect relates to the patients' medication state. In the present study, we tested if provision of motivational incentive through monetary reward would speed-up movement initiation and/or execution in Parkinson's disease patients and if this effect depended on dopaminergic medication. We studied the effect of monetary incentive on simple reaction time in 11 Parkinson's disease patients both "off" and "on" dopaminergic medication and in 11 healthy participants. The simple reaction time task was performed across unrewarded and rewarded blocks. The initiation time and movement time were quantified separately. Anticipation errors and long responses were also recorded. The prospect of reward improved initiation times in Parkinson's disease patients both "off" and "on" dopaminergic medication, to a similar extent as in healthy participants. However, for "off" medication, this improvement was associated with increased frequency of anticipation errors, which were eliminated by dopamine replacement. Dopamine replacement had an additional, albeit small effect, on reward-related improvement of movement execution. Motivational strategies are helpful in overcoming bradykinesia in Parkinson's disease. Motivational factors may have a greater effect on bradykinesia when patients are "on" medication, as dopamine appears to be required for overcoming speed-accuracy trade-off and for improvement of movement execution. Thus, medication status should be an important consideration in movement rehabilitation programmes for patients with Parkinson's disease.
	Objavljeno v	Springer; Journal of neurology; 2014; Vol. 263, iss. 6; str. 1080-1089; Impact Factor: 3.841; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.8; A': 1; WoS: RT; Avtorji / Authors: Kojović Maja, Mir Pablo, Trender-Gerhard Iris, Schneider Susanne A., Pareés Isabel, Edwards Mark J., Bhatia Kailash P., Jahanshahi Marjan	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
3.	COBISS ID	1725868	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	
		ANG	Random Forest ensembles for detection and prediction of Alzheimer's disease with a good between-cohort robustness
	Opis	SLO	
			Computer-aided diagnosis of Alzheimer's disease (AD) is a rapidly developing field of neuroimaging with strong potential to be used in practice. In this context, assessment of models' robustness to noise and imaging protocol differences together with post-processing and tuning strategies are key tasks to be addressed in order to move towards

	ANG	<p>successful clinical applications. In this study, we investigated the efficacy of Random Forest classifiers trained using different structural MRI measures, with and without neuroanatomical constraints in the detection and prediction of AD in terms of accuracy and between-cohort robustness. From The ADNI database, 185 AD, and 225 healthy controls (HC) were randomly split into training and testing datasets. 165 subjects with mild cognitive impairment (MCI) were distributed according to the month of conversion to dementia (4-year follow-up). Structural 1.5-T MRI-scans were processed using Freesurfer segmentation and cortical reconstruction. Using the resulting output, AD/HC classifiers were trained. Training included model tuning and performance assessment using out-of-bag estimation. Subsequently the classifiers were validated on the AD/HC test set and for the ability to predict MCI-to-AD conversion. Models' between-cohort robustness was additionally assessed using the AddNeuroMed dataset acquired with harmonized clinical and imaging protocols. In the ADNI set, the best AD/HC sensitivity/specificity (88.6%/92.0% - test set) was achieved by combining cortical thickness and volumetric measures. The Random Forest model resulted in significantly higher accuracy compared to the reference classifier (linear Support Vector Machine). The models trained using parcelled and high-dimensional (HD) input demonstrated equivalent performance, but the former was more effective in terms of computation/memory and time costs. The sensitivity/specificity for detecting MCI-to-AD conversion (but not AD/HC classification performance) was further improved from 79.5%/75%-83.3%/81.3% by a combination of morphometric measurements with ApoE-genotype and demographics (age, sex, education). When applied to the independent AddNeuroMed cohort, the best ADNI models produced equivalent performance without substantial accuracy drop, suggesting good robustness sufficient for future clinical implementation.</p>
Objavljeno v		Elsevier; NeuroImage, Clinical; 2014; Vol. 6; str. 115-125; Avtorji / Authors: Lebedev Aleksander V., Gregorič Kramberger Milica
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁶

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	55263330 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO
		ANG Nevrofiziološki korelati vidnega delovnega spomina v zgodnji fazi Parkinsonove bolezni brez demence
	Opis	SLO
		ANG
	Šifra	D.09 Mentorstvo doktorandom
	Objavljeno v	[D. L. Georgiev]; 2014; 254 f.; Avtorji / Authors: Georgiev Dejan
	Tipologija	2.08 Doktorska disertacija

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁷

- Ustanovitev in zagon laboratorij za kognitivno nevroznanost s sledečimi aktivnostmi: a) elektrofiziološka ocena kognitivnih sposobnosti z metodo P300 in podobnih kognitivnih z dogodki izzvanih potencialov; b) elektrofiziološka ocena kognitivnih sposobnosti z metodo visokoločljivostne elektroencefalografije c) elektrofiziološka ocena vidno-motorične integracije z

metodo evociranih potencialov d) preučevanje nevroplastičnosti in moten gibanja z metodo transkraniialne magnetne stimulacije (TMS); uvedba zdravljenja depresije s TMS;

- Sodelovanje pri uspešnem pridobivanju evropskih sredstev za prvo fazo projekta TEAMINGA (ARTEMIDA) v okviru Obzorij 2020 (delovno področje neurodegenerativnih bolezni, demence in parkinsonizma);
- Sodelovanje pri uspešnem pridobivanju evropskih sredstev za projekt Živeti z demenco v okviru norveškega sklada;
- 6 mesečno bivanje specialistke nevrologije v "Centru za demenco" bolnišnice Karolinska v Stockholmu;
- 6 mesečno raziskovanje specializanta nevrologije na področju demenc v bolnišnici Karolinska v Stockholmu;
- uspešna kandidatura za organizacijo evropskega kongresa za vaskularne demence (ICVD 2015) <http://icvd.kenes.com/>;
- uspešna kandidatura za organizacijo evropskega kongresa NMDPD 2016 (Non-Motor Dysfunctions in Parkinson's disease and Related Disorders) <http://nmdpd2016.kenes.com/landing/Pages/default.aspx>;
- Aktivno sodelovanje člana raziskovalne skupine (Z. Pirtošek) pri izdelavi Nacionalnega načrta za demenco v okviru Ministrstva za zdravje RS;
- Aktivno sodelovanje člana raziskovalne skupine (Z. Pritošek) pri Delovni skupini za demenco v okviru Ministrstva za delo, družino, socialne zadeve in enake možnosti;
- Aktivno sodelovanje člana raziskovalne skupine (Z. Pritošek) pri JPND (Joint Programming for Neurodegenerative Disorders) pri Evropski komisiji.

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti²

SLO

V zadnjih letih je postalo očitno, da se neurodegenerativne bolezni živčevja (kot sta npr. alzheimerjeva bolezen, parkinsonova bolezen) začnejo že precej let, morda celo desetletij pred nastopom prvih kliničnih simptomov. Trenutno obstajajo učinkovita simptomatska zdravila za lajšanje parkinsonove bolezni, ne pa tudi demence. Zato se je vrsta znanstvenih skupin in laboratorijev po svetu posvetila iskanju tistih pokazateljev - bioloških označevalcev (biomarkerjev), ki bi začetek in predklinični razvoj bolezni pokazali kar čim bolj zgodaj. Pričujoča raziskava odraža ravno ta stremeljenja. Zajela je tiste bolnike, ki - bodisi v okviru parkinsonove bolezni ali pa navidezno zdravi - že tožijo tudi zaradi motenj spomina (blaga kognitivna motnja in parkinsonova bolezen s pridruženno blago kognitivno motnjo). Zadnji znanstveni rezultati kažejo, da verjetno okoli tretjina bolnikov z blago kognitivno motnjo razvije alzheimerjevo demenco; podatki za blago kognitivno motnjo v okviru parkinsonove bolezni še niso dorečeni, znajo pa biti še višji. Z naborom bolnikov z zelo zgodnjo stopnjo kognitivne motnje je ta raziskava odraža potrebe sodobne eksperimentalne in klinične nevrologije; obenem je z izborom metod (ob skrbni klinični obravnavi še poglobljeno nevropsihološko testiranje, najnovejše slikovne metode kot so funkcijski MRI, difuzijski MRI in PET, kognitivna elektrofiziologija in biokemični profil cerebrospinalnega likvorja) glede na trenutno znanje delovanja možganov kar najbolj povečala možnost, da se ustrezni biomarkerji odkrijejo v zgodnji stopnji bolezni. Raziskava jasno kaže, da je za zgodnjo diagnostiko (začetna demenca, blaga kognitivna motnja, subjektivna kognitivna pritožba) najbolj obetajoča kombinacija slikovnih, elektrofizioloških in vedenjskih/nevropsiholoških biomarkerjev. Ustreznost razmišljanja raziskovalcev pri tej projektu se je že potrdila z nekaj objavami (oz. čakanjem že sprejetih člankov na objavo) v visoko citiranih znanstvenih publikacijah (NeuroImage, ISSN 1053-8119, 15 May 2014, vol. 92, str. 27-35, J Geriatr Psychiatry Neurol. 2015 Mar;28(1):40-8., Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2014 Nov 11;4(3):419-30., Neuroimage Clin. 2014 Aug 28;6:115-25., European Journal of Neurology, ISSN 1351-5101, 2012, vol. 19, Acta psychologica, 2015, 156, str. 45-56., Neuroscience Letters, in press)

ANG

It became obvious in the last few years that neurodegenerative diseases (such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease) start years or even decades before the first clinical symptoms occur. At the moment there are efficacious symptomatic treatments to alleviate Parkinson's disease but not dementia. Therefore many research groups and laboratories all over the world

work enthusiastically on a search for biomarkers that could show the start and pre-clinical development of the disease as early as possible. The present project reflects those efforts. The study included patients which – either as part of Parkinson’s disease or seemingly in good health – already complain about impaired memory (mild cognitive impairment and Parkinson’s disease associated with mild cognitive impairment). Recent scientific results demonstrate that possibly more than a third of mild cognitive impairment patients may evolve to Alzheimer’s dementia. Results for PD- mild cognitive impairment are even less clear. By studying patients with very early stage of cognitive impairment, the present research project responded to the needs of experimental and clinical neurology; and choosing the range of appropriate methods (good clinical examination, detailed neuropsychological testing, most recent imaging techniques such as functional MRI, diffusion tensor MRI and PET) increased the possibility of detecting such biomarkers in the earliest possible stages of the disease. Results clearly show that for early diagnosis of mild dementia, mild cognitive impairment, and subjective cognitive impairment a combination of imaging, electrophysiological, neuropsychological and biochemical biomarkers may be the most appropriate approach. The relevance of this research was confirmed with several papers (published or in press) in high-impact journals. (NeuroImage, ISSN 1053-8119, 15 May 2014, vol. 92, str. 27-35, J Geriatr Psychiatry Neurol. 2015 Mar;28(1):40-8., Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2014 Nov 11;4(3):419-30., Neuroimage Clin. 2014 Aug 28;6:115-25., European journal of neurology, ISSN 1351-5101, 2012, vol. 19, Acta psychologica, 2015, 156, str. 45-56., Neuroscience Letters, in press)

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Evropska in slovenska populacija se hitro starata in ob tem postaja posebej pereča problematika nevrodegenerativnih bolezni možganov, med katere sodita tudi alzheimerjeva in parkinsonova bolezen. Stroški teh bolezni za Slovenijo so izjemni. Skupni stroški možganskih bolezni v Sloveniji so za leto 2010 ocenjeni na 2.425 milijarde EUR , prilagojenih na pariteto kupne moči (EUR PKM), kar pomeni 7 % bruto domačega proizvoda. Največji delež predstavljajo neposredni zdravstveni stroški (42,3 %), nekoliko manj pa posredni stroški (35,7 %) in neposredni nezdravstveni stroški (22,0 %). Neposredni zdravstveni stroški za možganske bolezni predstavljajo 32 % vseh neposrednih zdravstvenih stroškov v Sloveniji. Razrez skupnih stroškov po bolezenskih skupinah za Slovenijo v letu 2010 pokaže, da so (v milijonih EUR PKM) stroški demence 214,9, za Parkinsonovo bolezen pa 36,1.

Ob teh ekonomskih pokazateljih pa seveda ni zanemarljivo tudi duševno breme skrbnikov in cele družine in razpad socialne mreže, ko se te bolezni pričenjajo klinično izražati. Tako ekonomsko, kot tudi psihološko in socialno breme bi bilo moč omiliti, če bi bolezen spoznali in diagnosticirali čimprej - vsaj ob prvih kliničnih znakih, če ne že v tistih letih ali desetletjih, ko je bolezen patološko že prisotna, klinično pa še neizražena. Prav študij biomarkerjev je tisti, ki nam bo tako zgodnjo diagnostiko omogočil. Pričujoča raziskava jasno kaže, da so tudi že pri predstopnjah klinično izražene demence - pri bolnikih z blago kognitivno motnjo in parkinsonovo boleznijo s pridruženo blago kognitivno motnjo - jasno pristne abnormnosti, ki jih bodo bodoče raziskave strnile v prepoznaven vzorec ali v tipične profile bolnikov, ki bodo razvili določen tip kognitivne motnje in jih bo potrebno zdraviti z določeno vrsto zdravila.

Pomemben učinek delovanja raziskovalne skupine je tudi aktivno sooblikovanje nacionalnega načrta za demenco pri Ministrstvu za zdravje, pridobitev projekta Živeti z demenco v okviru norveškega sklada, predvsem pa pridobitev prve stopnje TEAMING projekta ARTEMIDA, v okviru katerega že poteka aktivno izobraževanje in raziskovanje slovenskih nevrologov v bolnišnici Karolinska v Stockholmu. Prav ta raziskovalni projekt je vzpodbudil ustanovitev Laboratorija za kognitivno nevroznanost in Enote za raziskovanje v okviru Kliničnega oddelka za bolezni živčevja Nevrološke klinike UKC v Ljubljani.

ANG

The European and Slovenian population is aging quickly and therefore neurodegenerative diseases of the brain, among them Alzheimer's and Parkinson's disease, are fast becoming preeminent health-care concerns. The costs for these diseases for Slovenia are exceptional. The cumulative cost of brain diseases in Slovenia for 2010 are estimated at 2,425 billion EUR, adjusted for buying power parity (BPP), which represents 7% of gross domestic product. The

biggest share goes to direct health-care costs (42,3%), followed by indirect costs (35,7%) and direct non-health-care costs (22,0%). Direct health-care costs for brain diseases account for 32% of all direct health-care costs in Slovenia. A breakdown of total disease-related health-care costs for Slovenia reveals that dementia costs and Parkinson's disease costs amount to 214,9 and 36,1 million EUR (BPP), respectively.

Beside these economic indices one should not neglect psychological burden for the carers as well as for the whole family and destruction of the social net, from the moment when disease becomes clinically manifest. It would be possible to decrease economic, psychological and social burdens if the disease were recognized and diagnosed as soon as possible – at least when first clinical signs occur if not already in the years or decades when the disease is present pathologically but not yet expressed clinically. Indeed the study of biomarkers can provide us with such early diagnostic possibilities. The present research definitely demonstrates that already in pre-stages of clinically expressed dementia – in patients with mild cognitive impairment and Parkinson's disease as well as with patients with pure mild cognitive impairment – it is possible to detect clear abnormalities. Future research should define recognizable patterns and typical profiles of patients with are about to develop a certain type of cognitive disorder and will need to be treated with a certain specific drug.

An important outcome of the research group's work is reflected also in active work for the national plan for dementia (Ministry of Health), in a successful application for the project "Živeti z Demenco" (Living with Dementia) for the Norwegian fund and a successful application for the first stage of the European TEAMING project ARTEMIDA, which already enables us to send Slovenian neurologists and neurology registrars to Karolinska Institutet (Stockholm, Sweden). One of the important consequences of this research project was establishment of the Laboratory for Cognitive Neuroscience and of the Research Unit at the Department of Neurology, University Clinical Centre Ljubljana.

10. Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!

Označite, katerega od navedenih ciljev ste si zastavili pri projektu, katere konkretne rezultate ste dosegli in v kakšni meri so doseženi rezultati uporabljeni

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	V celoti <input type="text"/>
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	V celoti <input type="text"/>
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	V celoti <input type="text"/>
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	V celoti <input type="text"/>
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	

	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text" value=""/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text" value=""/>
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text" value=""/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text" value=""/>
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text" value=""/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text" value=""/>
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text" value=""/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text" value=""/>
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text" value=""/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text" value=""/>
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text" value=""/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text" value=""/>
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text" value="Dosežen"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text" value="V celoti"/>
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text" value="Dosežen"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text" value="Uporabljen bo v naslednjih 3 letih"/>
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text" value=""/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text" value=""/>
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE

	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih <input type="text"/>
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih <input type="text"/>
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih <input type="text"/>
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih <input type="text"/>
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen bo v naslednjih 3 letih <input type="text"/>

	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen bo v naslednjih 3 letih
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen bo v naslednjih 3 letih
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Delno
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

Komentar

--

11. Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!**Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja**

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visokošolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	

G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01.	Dvig kvalitete življenja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.09.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Komentar

--

12.Pomen raziskovanja za sofinancerje¹¹

	Sofinancer		
1.	Naziv	Entrapharm d.o.o.	
	Naslov	Pot k sejmišču 30	
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:	10.000	EUR
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:	20	%
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja	Šifra	
	1.	Uporaba novih diagnostičnih metod	F.01
	2.	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	F.03
3.	Dvig tehnološke ravni	F.04	
4.	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	F.09	
5.			

Komentar	
Ocena	

13. Izjemni dosežek v letu 2014¹²

13.1. Izjemni znanstveni dosežek

--

13.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

Oblikovanje in zagon Laboratorija za kognitivno nevroznanost z dvema enotama. Objave v letu 2014:

SADNICKA, A., KOJOVIĆ, M., et al. Eur J Neurol. 2014, Jul 18. doi: 10.1111/ene.12521

KASSAVETIS, P., KOJOVIĆ, M., et al. Eur J Neurosci. 2014 Aug; 40(3):2541-7

KOJOVIĆ, M., et al. J Neurol. 2014 Jun; 261(6):1080-9

GARCIA-PTACEK, S., GREGORIČ KRAMBERGER, M., et al. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2014 Nov 11; 4(3):419-30

ENACHE, D., GREGORIČ KRAMBERGER, M., et al. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2015 Mar; 28(1):40-8. doi: 10.1177/0891988714541873. Epub 2014 Jul 30

MARTINEZ-MARTIN, P., GREGORIČ KRAMBERGER, M., PIRTOŠEK, Z., TROŠT, M., et al. Mov Disord. 2014 Nov 10. doi: 10.1002/mds.26067

LEBEDEV, A.V., GREGORIČ KRAMBERGER, M., et al. Neuroimage Clin. 2014 Aug 28; 6:115-25

WIMO, A., GREGORIČ KRAMBERGER, M., J Intern Med. 2014 Mar; 275(3):304-16

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki
- so z vsebino zaključnega poročila seznanjeni in se strinjajo vsi soizvajalci projekta

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
raziskovalne organizacije:*

in

vodja raziskovalnega projekta:

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Zvezdan Pirtošek

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana

23.3.2015

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/246

¹ Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)

² Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega projekta in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

⁴ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine v zadnjem letu izvajanja projekta, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁵ Navedite znanstvene dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A" ali A'. [Nazaj](#)

⁶ Navedite družbeno-ekonomske dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Družbeno-ekonomski rezultat iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A" ali A'.

Družbeno-ekonomski dosežek je po svoji strukturi drugačen kot znanstveni dosežek. Povzetek znanstvenega dosežka je praviloma povzetek bibliografske enote (članka, knjige), v kateri je dosežek objavljen.

Povzetek družbeno-ekonomskega dosežka praviloma ni povzetek bibliografske enote, ki ta dosežek dokumentira, ker je dosežek sklop več rezultatov raziskovanja, ki je lahko dokumentiran v različnih bibliografskih enotah. COBISS ID zato ni enoznačen, izjemoma pa ga lahko tudi ni (npr. prehod mlajših sodelavcev v gospodarstvo na pomembnih raziskovalnih nalogah, ali ustanovitev podjetja kot rezultat projekta ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

⁷ Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ni voden v sistemu COBISS). Največ 2.000 znakov, vključno s presledki. [Nazaj](#)

⁸ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si/> za posamezen projekt, ki je predmet poročanja [Nazaj](#)

⁹ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

¹⁰ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

¹¹ Rubrike izpolnite / prepisite skladno z obrazcem "izjava sofinancerja" <http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>, ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)

¹² Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2014 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2015 v1.00a
4D-D2-FD-DA-10-93-A5-44-20-2D-18-0C-D0-C8-DA-03-A4-16-75-1F

Priloga 1

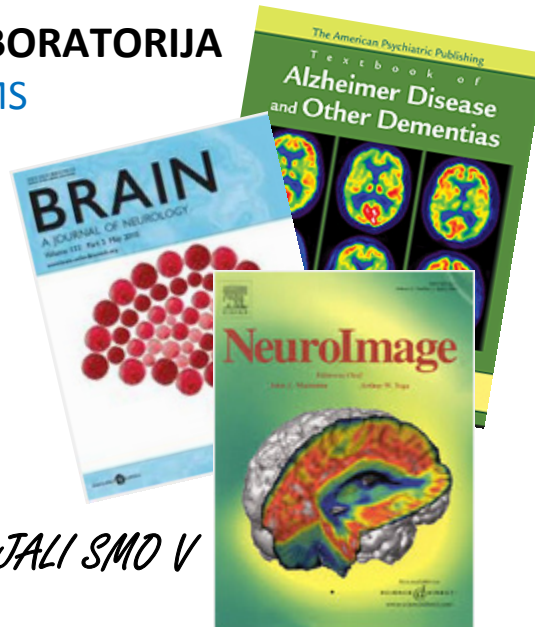
IZJEMNI DRUŽBENO-EKONOMSKI DOSEŽEK V LETU 2014

3- letno oblikovanje in zagon

LABORATORIJA ZA KOGNITIVNO NEVROZNANOST

TEHNOLOŠKE KAPACITETE LABORATORIJA

Aparat za eno- in dvo- pulzno TMS
repetitivna TMS
64 kanalni EEG
128 kanalni visoko-loč. EEG
slušna, vidna, somatosenz. stim.
sočasno EEG-EMG-TMS
sočasno fMRI-EEG



OBJAVLJALI SMO V

ZNANSTVENA POVEZOVANJA

Karolinska Institutet
Ludwig Maximilians University Munich
University Neurology Clinic Graz
University College London

