

ОБЗОРЫ

© ГРИГОРЬЕВА В.Н., СЕМАКА М.А., 2024

НАРУШЕНИЕ СПОСОБНОСТИ К ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ОРИЕНТАЦИИ И НАВИГАЦИИ КАК РАННИЙ ПРИЗНАК БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА: ДИАГНОСТИКА С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕХНОЛОГИЙ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ

Григорьева В.Н., Семака М.А.

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

Резюме

Нарушения зрительно-пространственной ориентации и навигации (ЗПОН) при болезни Альцгеймера (БА) могут возникать еще на додементной стадии и имеют важное диагностическое значение, отражая изменения тех зон головного мозга, которые при данном заболевании страдают ранее всего. Однако выявить эти нарушения с помощью классических нейропсихологических тестов трудно, а исследования в реальной окружающей среде малодоступны. Преодолеть указанные ограничения позволяют исследования в виртуальной среде.

Целью работы явилось обобщение научных данных по использованию технологий виртуальной реальности для ранней диагностики нарушений зрительно-пространственной ориентации и навигации при умеренном когнитивном расстройстве (УКР) разной природы и легкой деменции при БА.

Проанализировано 16 опубликованных за последние 15 лет статей, посвященных применению технологий виртуальной реальности для оценки ЗПОН при УКР и БА. Из этого числа исследований 13 работ выявили нарушения пространственной ориентации и навигации уже на стадии УКР. Снижение ЗПОН было более выраженным при БА. Наибольшей чувствительностью в диагностике нарушений ЗПОН обладали тесты, требовавшие переключения между эгоцентрической и аллоцентрической системами пространственных представлений. Оценка ЗПОН, проводившаяся одновременно с нейрофизиологическими и нейровизуализационными исследованиями, позволила расширить представления о морфо-функциональных основах зрительно-пространственных расстройств. Раннее выявление расстройств ЗПОН с помощью технологий виртуальной реальности при БА требует разработки стандартизированных и легко воспроизводимых тестов, направленных на оценку различных компонентов этих нарушений у пациентов с поражением головного мозга.

Ключевые слова: пространственная навигация; зрительная пространственная ориентация; виртуальное задание; виртуальная среда; умеренные когнитивные расстройства; болезнь Альцгеймера.

Для цитирования: Григорьева В.Н., Семака М.А. Нарушение способности к пространственной ориентации и навигации как ранний признак болезни Альцгеймера: диагностика с применением технологий виртуальной реальности. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(6):4–14. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-6-4-14

Для корреспонденции: Семака М.А., e-mail: marinasemaka7@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Григорьева В.Н., <https://orcid.org/0000-0002-6256-3429>; e-mail: vrgr@yandex.ru

Семака М.А., <https://orcid.org/0009-0000-8309-9816>; e-mail: marinasemaka7@gmail.com

IMPAIRED SPATIAL ORIENTATION AND NAVIGATION AS AN EARLY SIGN OF ALZHEIMER'S DISEASE: DIAGNOSIS USING VIRTUAL REALITY TECHNOLOGIES

Grigoryeva V.N., Semaka M.A.

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

In Alzheimer's disease (AD), disturbances in spatial orientation and navigation occur even at the pre-dementia stage and can have important diagnostic significance, reflecting changes in those areas of the brain that suffer earlier than others in this pathology. However, it is difficult to identify such disorders using classical neuropsychological tests, and studies in the real environment are not readily available in routine practice. These difficulties can be overcome by researches in a virtual environment.

The purpose was to summarize scientific data on the use of virtual reality computer technologies for early diagnosis. The article provides an overview of 16 papers published over the past 15 years on the use of virtual reality technologies for the assessment of visuospatial orientation and navigation in mild cognitive impairment (MCI) and mild dementia AD patients. 13 studies revealed deficit in spatial orientation and navigation already at the stage of MCI. The deterioration in spatial orientation and navigation was more pronounced in patients with AD. The most sensitive tests for the diagnosis of orientation and navigation impairments were those that required switching between egocen-

tric and allocentric spatial representations. Assessment of orientation in a virtual environment, carried out simultaneously with neurophysiological and neuroimaging studies of the brain, made it possible to expand the understanding of the morpho-functional basis of visuospatial disorders in humans. Early detection of deficit in spatial orientation and navigation using virtual reality technologies in Alzheimer's disease requires the development of standardized tests aimed at assessing the various components of these disorders and their individual combinations in patients with brain damage.

Key words: spatial navigation; visuospatial orientation; virtual task; virtual environment; mild cognitive impairment; Alzheimer's disease.

For citation: Grigoryeva V.N., Semaka M.A.

Impaired spatial orientation and navigation as an early sign of Alzheimer's disease: diagnosis using virtual reality technologies. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(6):4–14. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-6-4-14

For correspondence: Semaka M.A., e-mail: marinasemaka7@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Grigoryeva V.N., <https://orcid.org/0000-0002-6256-3429>; e-mail: vrgr@yandex.ru

Semaka M.A., <https://orcid.org/0009-0000-8309-9816>; e-mail: marinasemaka7@gmail.com

Received 27.01.2024

Accepted 08.06.2024

Сокращения: аУКР – амнестический тип умеренного когнитивного расстройства; БА — болезнь Альцгеймера; ВП — вызванные потенциалы; ЗПОН — зрительно-пространственная ориентация и навигация; ЛВД — лобно-височная деменция; УКР — умеренное когнитивное расстройство; ЭЭГ — электроэнцефалограмма.

Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание головного мозга, которое связано с патологическим накоплением бета-амилоида в головном мозге и проявляется нарастающими нарушениями когнитивных функций, приводящими к полному их распаду [1–3]. Развитию деменции при БА предшествуют доклиническая, а затем — додементная стадия с умеренным когнитивным расстройством (УКР) [4]. Наибольшая вероятность БА у больных с УКР отмечается при их амнестическом типе [1, 5]. Выяснение связи УКР с БА имеет важное значение для определения прогноза заболевания и тактики его лечения [1, 3]. Верификация БА основана прежде всего на выявлении ликворологических биомаркеров либо визуализации отложений бета-амилоида в головном мозге по данным ПЭТ, однако это не отменяет необходимости поиска других, неинвазивных и доступных для рутинной практики, индикаторов данной патологии [2, 3]. Одним из потенциальных клинических индикаторов додементной стадии БА могут служить нарушения зрительно-пространственной ориентации и навигации (ЗПОН), раннее возникновение которых при данной патологии объясняют первоочередным поражением обеспечивающих их областей головного мозга [5–8].

Зрительно-пространственная ориентация — это способность человека определять свое местоположение в окружающей среде, а пространственная навигация — как способность определять свое

местоположение и прокладывать маршрут от заданной точки до пункта назначения [6, 9–11]. ЗПОН считаются сложными познавательными процессами и нередко обозначаются не только как «способности», но и как «многокомпонентные зрительно-пространственные функции» [12, 13]. ЗПОН тесно связаны с целым рядом других когнитивных функций — предметным и пространственным гнозисом (распознавание геометрии окружающего пространства, размеров, форм, цвета и взаиморасположения пространственных ориентиров, представление их с разных ракурсов), ментальным пространственным праксисом (мысленная трансформация и вращение объектов), зрительной предметной и пространственной памятью (запоминание ориентиров и маршрутов), вниманием и управляющими функциями (выбор и управление стратегией ориентации и навигации) [6, 9–23].

Мысленные представления и зрительные образы окружающего пространства («когнитивные карты») у человека формируются обычно в прямоугольной системе координат Декарта [9, 13, 15, 17, 23]. В зависимости от местоположения точки отсчета различают эгоцентрическую («телоцентрированную») систему координат, с точкой отсчета на теле наблюдателя, и аллоцентрическую («объект-центрированную») систему координат, с точкой отсчета в условном центре окружающей наблюдателя среды [9, 15, 16, 24–26]. Репрезентации в аллоцентрической системе координат включают информацию о расположении объектов относительно друг друга в окружающей среде, не зависят от положения самого человека и не изменяются по мере его перемещения в пространстве, а соответствующие «обзорные когнитивные карты» отражают геометрию расположения объектов в окружающей среде [9, 24, 27]. В эгоцентрической системе координат местоположение объектов кодируется относительно позиции

самого человека, и при его перемещении информация о местоположении и направлении движения обновляется («интеграция траектории» (англ. path integration)) за счет получения проприоцептивной, вестибулярной и зрительной обратной связи, а также анализа числа сделанных поворотов и затраченного времени [5, 17, 18, 20, 21, 24, 26, 28]. «Когнитивные карты» в эгоцентрической системе координат включают отправную точку пути, последовательность близко расположенных ориентиров, направление движения и его конечную точку [21, 26]. Эгоцентрические и аллоцентрические представления и стратегии в большинстве ситуаций дополняют друг друга [21, 25].

Классические нейропсихологические тесты с применением «бумаги и карандаша» недостаточно информативны для оценки ЗПОН [29], а исследования в реальной среде мало пригодны для рутинной практики [30]. В этой связи все больший интерес вызывают компьютерные диагностические методики, которые обеспечивают контролируемое предъявление заданий, облегчают стандартизацию процедуры тестирования и позволяют получить точные количественные результаты [13, 19, 27, 31–37]. Новые возможности исследования пространственного познания открылись с развитием технологий виртуальной реальности, как неиммерсивных (двумерные презентации с использованием джойстика и клавиатуры для ввода данных в систему и взаимодействия с объектами на экране компьютера), так и иммерсивных. В последнем случае использование дополнительных устройств, в том числе отслеживающих движения головы и конечностей, позволяет испытуемому погружаться в виртуальную среду, взаимодействовать с окружающими объектами и получать обратную связь [11, 18, 27, 35, 38]. Технологии виртуальной реальности позволяют оценить способности человека к ориентации и навигации на больших пространствах в сценариях, имитирующих естественную природную среду [11, 13]. Виртуальная среда безопаснее, чем реальная, и позволяет преодолевать физические ограничения людей с двигательным дефицитом [6, 38]. Такого рода технологии могут занять важное место в диагностике БА на доклинической стадии, поскольку возникающие уже на ранних стадиях заболевания изменения в гиппокампе вызывают затруднения аллоцентрической ориентации, а изменения в ассоциативных зонах теменной коры — ухудшение эгоцентрической ориентации [24, 25, 39].

Поиск источников информации проводился по электронным медицинским базам данных MEDLINE (веб-платформа PubMed) и Scopus, по ключевым словам «болезнь Альцгеймера» (Alzheimer's disease) ИЛИ «умеренные когнитивные расстройства» (mild cognitive impairment) И «пространственная навигация» (spatial navigation), «топографическая ориентация» (topographic orientation), «зрительная пространственная ориентация» (visuospatial/visual spatial orientation), «компьютеризированный тест» (computerized test), «виртуальное задание» (virtual task), «виртуальный тест» (virtual

test), «виртуальная среда» (virtual environment). Глубина поиска составила 15 лет (с 2010 по 2024 г.). Исследования включались в анализ, если они представляли собой полнотекстовые статьи и описывали применение технологий виртуальной реальности для оценки ЗПОН у пациентов с УКР и/или БА. Из анализа исключались тезисы конференций и описания отдельных клинических наблюдений. В итоге для данного обзора было отобрано 16 публикаций.

Анализ публикаций (таблица 1) показал, что для оценки ЗПОН предлагаются разные варианты виртуальной среды, в том числе природные ландшафты, виртуальные улицы известных или вымышленных городов, внутренние пространства зданий, а также разного рода лабиринты. Задания направлены на проверку возможностей испытуемого запоминать траектории своего пути и внешние ориентиры, различать направления поворотов, мысленно представлять трехмерные объекты с разных точек зрения, воспроизводить маршруты с переключением пространственных представлений между эгоцентрической и аллоцентрической системами координат. Большинство исследований в той или иной мере используют идеи, которые еще в «докомпьютерную эру» были положены в основу методик с поиском скрытой цели в водном лабиринте Морриса и прохождением маршрута в тесте дорожной карты Моне [11]. Приводим краткие описания вариантов сценариев виртуальной реальности, предлагаемых для диагностики нарушений ЗПОН.

G. Weniger и соавт. [5] использовали сценарии с парком и лабиринтом в трехмерной виртуальной среде для оценки ЗПОН и пространственной памяти в эгоцентрической и аллоцентрической системах координат.

Виртуальный парк представлял собой сеть дорожек с перекрестками и тупиками, в одном из которых был скрыт клад. Испытуемому предлагалось кратчайшим путем добраться до клада, основываясь на внешних ориентирах. Испытуемый видел перед собой путь «от первого лица», поэтому для выполнения задания ему необходимо было переключиться из эгоцентрической в аллоцентрическую систему пространственных представлений. Виртуальный лабиринт также включал перекрестки и тупики, в одном из которых находился клад, но внешних ориентиров не было, поэтому обнаружение цели требовало применения только эгоцентрической стратегии навигации. Больные с амнестическим УКР (аУКР) совершали существенно больше ошибок в обоих тестах, чем здоровые лица. Нарушение аллоцентрической ориентации у них было сопряжено со снижением объема гиппокампа по данным воксель-ориентированной морфометрии, а ухудшение эгоцентрической ориентации — с поражением гиппокампа, задних отделов нижней теменной коры и предклинья [5].

A.O. Saffo и соавт. [14] для оценки пространственной памяти и ориентации в пространстве демонстрировали на компьютере комнату, в которой испытуемый мог свободно перемещаться «от первого лица», управляя джойстиком (табл. 1).

Таблица 1

Исследования с применением технологий виртуальной реальности для оценки зрительно-пространственной ориентации/ навигации, опубликованные с 2010 по 2024 годы

| 1-й автор, год | | Участники (число n; средний возраст [стандартное отклонение]) |
|---|--|---|
| Методики, основанные на парадигме водного лабиринта Морриса, с заданиями на поиск «скрытой цели» | | |
| Weniger G. и соавт., 2011 | Методики «Виртуальный парк» и «Виртуальный лабиринт» | Когнитивно здоровые люди (n = 29; 59 [8]); больные с аУКР (n = 29; 59[8]) |
| Caffo` A.O. и соавт., 2012 | Методика «Переориентация в виртуальном пространстве» | Когнитивно здоровые люди (n = 53; 68,06 [5,96]); больные с монофункциональным аУКР (n = 28; 69,89 [5,17]); больные с мультифункциональным аУКР (n = 23; 73,91 [4,72]) |
| Lee J.Y. и соавт., 2014 | Методика «Виртуальный радиальный рукавный лабиринт» | Когнитивно здоровые люди (n = 20; 70,8 [5,2]); больные с аУКР (n = 20; 70,7 [5,0]); больные с легкой деменцией, обусловленной БА (n = 20; 72,4 [5,6]) |
| Migo E. и соавт., 2015 | Задание на навигацию в виртуальном аналоге лабиринта Олттона с радиальными рукавами, сопряженное с функциональной магнитно-резонансной томографией головного мозга | Когнитивно здоровые люди (n = 10; 70,3 [6,5]); больные с аУКР (n = 8; 69,6 [5,8]) |
| Plaza-Rosales I. и соавт., 2023 | Тест на навигацию в виртуальном аналоге водного лабиринта Морриса с одновременной регистрацией вызванных потенциалов, связанных с фиксацией взгляда, и ай-трекингом | Когнитивно здоровые люди (n = 9; 71,22 [8,48]); больные с аУКР на ранних стадиях БА (n = 9; 76,67 [6,16]) |
| Hanert A. и соавт., 2024 | Методика «Виртуальный водный лабиринт», применявшаяся до и после ночного сна, во время которого проводилась полисомнография | Когнитивно здоровые люди (n = 12; 72,67 [1,58]); больные с легкой деменцией, обусловленной БА, верифицированной ликворологическими биомаркерами (n = 12; 71,25 [2,16]) |
| Методики, использующие принципы «дорожной карты Моне», с заданиями на прохождение маршрута | | |
| Morganti F. и соавт., 2013 | Методики «Виртуальная версия теста дорожной карты» и «Виртуальный пространственный тест с лабиринтом» | Когнитивно здоровые люди (n = 26; 77,23 [5,2]); больные с ранней стадией БА (n = 26; 80,96 [6,3]) |
| Tu S. и соавт., 2015 | Методика «Виртуальный супермаркет» | Когнитивно здоровые люди (n = 23; 68,0 [3,4]); больные с деменцией, обусловленной БА (n = 20; 66,7 [8,0]), больные с поведенческим вариантом ЛВД (n = 24; 64,7 [9,3]) и с семантическим вариантом ЛВД (n = 14; 64,5 [8]) |
| Tarnanas I. и соавт., 2015 | Методика «Виртуальный музей для планирования действий», сочетающаяся с последующей регистрацией поздних компонентов связанных с событием слуховых потенциалов | Когнитивно здоровые люди (n = 25; 77,2 [4,9]); больные с аУКР (n = 25; 78,0 [4,7]) |
| Howett D.и соавт., 2019 | Задание на «интеграцию траектории» в иммерсивной виртуальной реальности | Здоровые люди (n = 41; 69,3 [7,5]); больные с УКР (n = 45; 71,7 [8,3]), из числа которых ликворологические биомаркеры БА исследовались у 26 человек, с положительным результатом в 12 случаях и отрицательным — в 14 случаях. |
| Lowry E. и соавт., 2020 | Методика «Виртуальный супермаркет» | Когнитивно здоровые люди (n = 20; 69,6[6,45]); больные с додементным когнитивным снижением сосудистого генеза (n = 9; 70,22[4,57]); больные с ранней стадией БА (n = 10; 69,9 [7,7]) |
| Bayahya A.Y. и соавт., 2021 | Когнитивные тесты в трехмерной виртуальной полуиммерсивной среде для оценки пространственной ориентации и навигации, зрительной и слухо-речевой памяти. | Когнитивно сохранные люди (n = 55; 60,0 [7,85]); пациенты с УКР (n = 20; 68,5 [9,34]); пациенты с деменцией (n = 30; 80,0 [8,08]) |
| Poos J.M. и соавт., 2021 | Тест «Виртуальный Тюбинген» и компьютерный тест для оценки памяти на расположение объектов | Лица с субъективными когнитивными расстройствами (n = 21; 62,2 [8,9]); больные с УКР (n = 22; 69,6 [8,3]); больные с легкой деменцией при БА (n = 21; 66,9 [6,9]) |
| Laczó M. и соавт., 2021 | Три задания в виртуальной среде: на повторение маршрута, прохождение маршрута в обратном направлении и представление уличных ориентиров с нового ракурса | Когнитивно сохранные лица (n = 78; 68,22 [6,80]); больные с аУКР (n = 75; 71,49 [7,38]); больные с легкой деменцией при БА (n = 66; 75,91 [8,06]) |
| Laczó M. и соавт., 2022 | Три вышеописанных теста, использованных Laczó и др. в 2021 году | Когнитивно сохранные лица (n = 30; 68,73 [5,82]); больные с аУКР без БА (n = 31; 70,32 [7, 67]); больные с аУКР при БА (n = 33; 72,27 [6,35]); больные с легкой деменцией, вызванной БА (n = 28; 74,32 [5,92]) |
| da Costa и соавт., 2022 | Тест на пространственную ориентацию в иммерсивной виртуальной среде с лабиринтом и тест на пространственную ориентацию в иммерсивной виртуальной среде с прохождением маршрута | Когнитивно сохранные лица (n = 29; 70,21 [5,28]); больные с УКР (n = 19; 72,53 [6,50]) |

Примечание: БА — болезнь Альцгеймера; УКР — умеренные когнитивные расстройства; аУКР — амнестический тип УКР; ЛВД — лобно-височная деменция.

Прогуливаясь по виртуальной комнате, испытуемый должен был запомнить расположение желтого мяча,

размещенного в одном из углов на полу. На этапе тестирования человек входил в ту же комнату, но

Studies using virtual reality technologies to assess visuospatial orientation/navigation, published from 2010 to 2024 years

| 1st author, year | | Study participants (number n; average age [Mean + SD]) |
|---|---|---|
| Computerized cognitive assessment methods based on the MorrisWater Maze paradigm, with tasks to find a "hidden goal" | | |
| Weniger G. et al., 2011 | Virtual reality tasks "Virtual park" and "Virtual maze" | Cognitively healthy controls ($n = 29$; 59[8]); patients with aMCI ($n = 29$; 59[8]) |
| Caffo` A.O. et al., 2012 | "The Virtual reorientation task" | Cognitively healthy controls ($n = 53$; 68,06 [5,96]); patients with single domain amnesic MCI ($n = 28$; 69,89 [5,17]); patients with multiple domain amnesic MCI ($n = 23$; 73,91 [4,72]) |
| Lee J.Y. et al., 2014 | Virtual radial arm maze task | Cognitively healthy controls ($n = 20$; 70,8 [5,2]); patients with aMCI ($n = 20$; 70,7 [5,0]); patients with mild dementia due to AD ($n = 20$; 72,4 [5,6]) |
| Migo E. et al., 2015 | Navigation task using a virtual analog of Olton Radial Arm Maze combined with brain fMRI | Cognitively healthy controls ($n = 10$; 70,3 [6,5]); patients with aMCI ($n = 8$; 69,6 [5,8]) |
| Plaza-Rosales I. et al., 2023 | Virtual Morris water navigation task with simultaneous recording of fixation-event-related potentials and eye-tracking | Cognitively healthy controls ($n = 9$; 71,22 [8,48]); patients with aMCI at the early phase of AD ($n = 9$; 76,67 [6,16]) |
| Hanert A. et al., 2024 | The Virtual water maze task, assessed before and after a night's sleep during which polysomnography was performed | Cognitively healthy controls ($n = 12$; 72,67 [1,58]); patients with mild dementia due to AD which was verified using cerebrospinal fluid biomarkers ($n = 12$; 71,25 [2,16]) |
| Computerized methods using the principles of "Money's RoadMap test", with way-finding tasks for following a route | | |
| Morganti F. et al., 2013 | Virtual reality version of the Road Map task and Virtual reality maze spatial task | Cognitively healthy controls ($n = 26$; 77,23 [5,2]); early-stage Alzheimer's patients ($n = 26$; 80,96 [6,3]) |
| Tu S. et al., 2015 | Virtual supermarket task | Cognitively healthy controls ($n = 23$; 68,0 [3,4]); patients with dementia due to AD ($n = 20$; 66,7 [8,0]), patients with behavioural variant of FTD ($n = 24$; 64,7 [9,3]); patients with semantic variant of FTD ($n = 14$; 64,5 [8]) |
| Tarnanas I. et al., 2015 | Virtual action planning museum task with subsequent recording of late components in event-related potential | Cognitively healthy controls ($n = 25$; 77,2 [4,9]); patients with aMCI ($n = 25$; 78,0 [4,7]) |
| Howett D. et al., 2019 | The immersive virtual reality path integration task | Cognitively healthy controls ($n = 41$; 69,3 [7,5]); patients with MCI ($n = 45$; 71,7 [8,3]), of which 26 with cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarker data: 12 biomarker-positive and 14 biomarker-negative |
| Lowry E. et al., 2020 | Virtual Supermarket task | Cognitively healthy controls ($n = 20$; 69,6[6,45]); patients with early-stage of vascular cognitive impairment ($n = 9$; 70,22[4,57]); early stage AD patients ($n = 10$; 69,9 [7,7]) |
| Bayahya A.Y. et al., 2021 | Cognitive tests based on 3D semi-immersive virtual reality environments for the assessment of spatial orientation, navigation, visual memory and auditory-speech memory | Cognitively healthy controls ($n = 55$; 60,0 [7,85]); patients with MCI ($n = 20$; 68,5 [9,34]); dementia patients ($n = 30$; 80,0 [8,08]) |
| Poos J.M. et al., 2021 | Virtual Tübingen test and Object location memory test | Participants with subjective cognitive decline ($n = 21$; 62,2 [8,9]); patients with MCI ($n = 22$; 69,6 [8,3]); patients with mild AD dementia ($n = 21$; 66,9 [6,9]) |
| Laczó M. et al., 2021 | Three tasks in a virtual environment, namely the route-repetition task, the route-retracing task, and the directional-approach task | Cognitively healthy controls ($n = 78$; 68,22 [6,80]); patients with a MCI ($n = 75$; 71,49 [7,38]); patients with mild AD dementia ($n = 66$; 75,91 [8,06]) |
| Laczó et al., 2022 | The three tests described above, used by Laczó et al. in 2021 | Cognitively healthy controls ($n = 30$; 68,73 [5,82]); AD aMCI patients ($n = 33$; 72,27 [6,35]); non-AD aMCI patients ($n = 31$; 70,32 [7, 67]); mild AD dementia patients ($n = 28$; 74,32 [5,92]) |
| da Costa et al., 2022 | Spatial orientation in immersive virtual environment test maze and spatial orientation in immersive virtual environment test route | Cognitively healthy controls ($n = 29$; 70,21 [5,28]); MCI patients ($n = 19$; 72,53 [6,50]) |

Note: AD—Alzheimer's disease; MCI—mild cognitive impairment; a MCI — amnesic MCI; FTD—frontotemporal dementia.

представленную в новом ракурсе, и ему предлагали из всех расставленных по углам коробочек выбрать ту, в которой был спрятан мяч (остававшийся в прежнем углу). Выполнение этого задания требовало перехода от эгоцентрического представления мяча к его аллоцентрической репрезентации, то есть мысленного представления положения мяча относительно ориентиров, которыми служили цвет и геометрия стен. Больные с аУКР выполняли этот тест значительно хуже здоровых людей; его чувствительность и специфичность составили 80,4% и 94,3%, соответственно. Авторы отметили, что ухудшение ЗПОН возникает уже на стадии аУКР, и разработанный ими

тест применим для мониторинга прогрессирования когнитивной дисфункции.

J.Y. Lee и соавт. [31] для оценки пространственной памяти и ЗПОН использовали виртуальную комнату-лабиринт с шестью исходящими из нее коридорами и «призами» в тупиках трех из них (табл. 1). Испытуемый, видевший окружающую среду «от первого лица», должен был найти все три приза как можно быстрее; подсказками направления служили разные цветные предметы в комнате. Больные с аУКР при БА тратили гораздо больше времени для отыскания скрытых целей, чем когнитивно сохраненные люди. При аУКР увеличение времени выполнения

задания было связано со снижением скорости обработки визуальных стимулов, ухудшением внимания и долговременной «референтной» памяти (относящейся к общей схеме лабиринта), а при связанной с БА деменции — также и с нарушением кратковременной зрительно-пространственной памяти.

Е.М. Migo и соавт. [40] сочетали оценку выполнения испытуемым задания в виртуальном радиальном лабиринте с проведением функциональной МРТ (фМРТ) головного мозга (таблица 1) для исследования зрительной памяти, пространственной аллоцентрической ориентации/навигации и тех структур головного мозга, которые обеспечивают эти процессы. Виртуальная среда представляла собой арену с несколькими круглыми платформами, окруженную разноцветными ориентирами. Во время тестирования проводилась фМРТ головного мозга, и компьютерные изображения транслировались на экран у подножия стола в МР-сканере, в котором находился пациент. Испытуемого просили по очереди «посетить» каждую виртуальную платформу, но затем не возвращаться на нее повторно. После того, как испытуемый с помощью трекбола указывал на платформу, он автоматически перемещался на нее и поворачивался лицом к центру арены так, что начинал видеть другие платформы уже с новой точки зрения. Выполнение задания требовало от испытуемого определения его расположения относительно окружающих арену зрительных ориентиров (аллоцентрическая система пространственных представлений). Для исключения использования эгоцентрических стратегий (например, поворота направо для посещения следующей платформы) испытуемого просили выбирать платформы только определенного цвета, при этом после каждого его выбора цвет всех платформ автоматически изменялся. У больных с аУКР результаты теста оказались не хуже, чем у здоровых лиц, но в процессе выполнения задания отмечалась более низкая нейрональная активность в ключевых для обеспечения навигации зонах — обоих гиппокампах, ретроспленальной зоне коры и левой дорсолатеральной префронтальной зоне коры. Авторы полагают, что фМРТ во время такого теста может применяться для выявления ранних нейрональных изменений при аУКР и додементных стадий БА.

I. Plaza-Rosales и соавт. [41] проводили обследование здоровых лиц и больных с аУКР при вероятной БА в виртуальном круглом бассейне со скрытой под водой платформой, окруженном визуальными ориентирами-подсказками. Испытуемого просили найти спрятанную под водой платформу, нажимая кнопки клавиатуры и перемещаясь в виртуальной среде. Если он не находил платформу за одну минуту, то она становилась видимой. Во время тестирования у участников регистрировали электроэнцефалограмму (ЭЭГ) и регистрировали вызванные потенциалы (ВП), «связанные с фиксацией взгляда» (связанные с событием вызванные потенциалы, регистрируемые в затылочной коре мозга при таких условиях эксперимента, когда испытуемому разрешают перемещать

и последовательно фиксировать взгляд во время выполнения задания на идентификацию объекта). Наряду с этим осуществляли также отслеживание движения глаз с помощью ай-трекинга (англ. eye tracking) — специальной методики регистрации направлений перемещения взгляда.

У больных с аУКР при БА отмечалось ухудшение пространственной навигации, снижение амплитуды связанных с фиксацией взгляда ВП, а также уменьшение показателей так называемой «функциональной связности» префронтальной коры, т.е. уменьшение степени корреляции функциональной активности префронтальной коры с активностью других отделов головного мозга по данным анализа ЭЭГ, отражавшее затруднения планирования навигации. Был сделан вывод о том, что одновременный анализ параметров визуально-пространственной навигации и показателей ЭЭГ может помочь диагностике додементной стадии БА и головного мозга при БА.

А. Hanert и соавт. [42] в своей работе исходили из представлений о том, что нейрофизиологическое обеспечение функции пространственной памяти, ориентации и навигации связано с нейрональной активностью гиппокампа и энторинальной коры. Для оценки пространственной памяти и способности к навигации авторы предлагали испытуемому найти шкатулку с сокровищами, спрятанную на виртуальном острове. Остров был разделен на четыре квадрата, обозначенных заметными ориентирами (мост, ветряная мельница, водонапорная башня и пришвартованный к берегу парусник). Испытуемый перемещался по острову «от первого лица» с помощью джойстика; цель поиска становилась видна ему лишь при непосредственном приближении к ней. Эксперимент включал обучающие тренировки до ночного сна и одно испытание для отложенного воспроизведения пути к скрытой цели, проводившееся после ночного сна. Вопреки ожиданиям авторов, больные с легкой деменцией при БА не отличались от здоровых пожилых лиц в плане успешности заучивания пути, однако у больных была ухудшена ночная консолидация следов слухо-речевой памяти и выявлялись изменения показателей полисомнографии в виде существенного снижения амплитуды «сонных веретен» на ЭЭГ во время ночного сна.

Если вышеописанные задания использовали парадигму «поиска скрытой цели», то перечисляемые далее сценарии оценивали ЗПОН с помощью заданий на прохождение маршрута.

F. Morganti и соавт. [27] изучали возможность перевода представлений о пройденном маршруте из аллоцентрической в эгоцентрическую систему координат у пациентов с БА, применив виртуальную версию теста дорожной карты Моне и задание с виртуальным пространственным лабиринтом. Испытуемый управлял перемещением в виртуальной реальности (вперед/назад и налево/направо) с помощью клавиатуры компьютера. В первом задании участнику сначала предлагалось выполнить на бумаге тест «дорожной карты», после чего в виртуальном городе пройти аналогичный маршрут, смотря

на окружающий мир «от первого лица», то есть отождествляя себя с главным персонажем и наблюдая внешнюю среду со своей позиции так, как это бывает в реальной жизни (словосочетание «перспектива от первого лица» укрепились в современном языке компьютерных игр после создания новых интерфейсов виртуальной реальности). В качестве подсказки испытуемый использует бумажный рисунок, проговаривая на каждой развилке, следует ли ему повернуть направо или налево.

В тесте с пространственным виртуальным лабиринтом участника просили сначала на бумаге найти выход из нарисованного лабиринта, а затем предлагали использовать этот рисунок для того, чтобы пройти такой же путь в виртуальном лабиринте, демонстрируемом в перспективе от «первого лица». Вращать бумагу с чертежом лабиринта не разрешалось. Возможность переключения из аллоцентрической в эгоцентрическую систему координат у пациентов с БА оказалась существенно нарушенной, но ориентация в аллоцентрической системе изменялась мало.

S. Tu и соавт. [43] для оценки ориентации в пространстве использовали виртуальный супермаркет, в котором испытуемого проводили в перспективе «от первого лица» по маршруту, делающему несколько поворотов под углом 90° , и в конечной точке маршрута просили указать направление на начало пути. Визуальных ориентиров в супермаркете не было, и поэтому участника заранее просили на протяжении всего перемещения отслеживать направление на начальную точку маршрута. Поскольку требовалось указать лишь направление к исходному пункту маршрута, но не вспомнить сам путь, то точность ответа не зависела от состояния эпизодической памяти. Результаты теста указали на дефицит пространственной ориентации в эгоцентрической системе координат у пациентов с БА, который был сопряжен с изменениями ретроспленальной коры по данным воксель-ориентированной морфометрии. У здоровых лиц и больных с ЛВД таких нарушений не было.

I. Tarnanas и соавт. [44] разработали методику «Виртуальный музей для планирования действий», предназначенную для оценки способности к пространственной ориентации, проспективной памяти и управляющих функций. Виртуальная среда воспроизводила шесть залов археологического музея с коллекцией артефактов. Во время тренировки пользователь мог свободно прогуливаться по музею, исследовать экспонаты, поворачивая их и читая надписи на табличках. После этого участнику в течение двух минут демонстрировали для запоминания фотографии пяти археологических артефактов и описание их мест в залах музея, после чего давали время для их отыскания. Эта часть задания предназначалась для оценки зрительно-пространственной рабочей памяти, управляющих функций и проспективной памяти (выделяемой рядом авторов особой когнитивной «метафункции»), требующей участия эпизодической памяти и управляющих функций для запоминания человеком своего намерения

и вспоминания этого намерения в будущем). На втором этапе участнику задавали вопросы, касавшиеся деталей каждого из пяти указанных артефактов, очередности знакомства с ним и его расположения по отношению к другим объектам (аллоцентрическая система координат), а также того направления, в котором шел испытуемый после осмотра соответствующего экспоната (эгоцентрическая система координат). Наряду с этим, у испытуемых осуществляли регистрацию поздних компонентов связанных с событием слуховых потенциалов (англ. late components in event-related potential). Тест в виртуальной реальности у больных с аУКР указал на ухудшение отсроченного воспроизведения пространственной информации как в эгоцентрической, так и аллоцентрической системах координат (чувствительность и специфичность теста в диагностике аУКР составила 100% и 98%, соответственно). Результаты оценки поздних компонентов, связанных с событием вызванных слуховых потенциалов, также различались у больных с аУКР и здоровых лиц, что, по мнению авторов, расширяет возможности скрининга на аУКР.

D. Howett и соавт. [45] разработали задание на «интеграцию траектории» в иммерсивной виртуальной реальности с прохождением маршрута с перспективой от первого лица и возвращением к исходной точке без опоры на внешние ориентиры. При выполнении задания участник ходил по небольшой площадке перед монитором, что отражалось в перемещении его аватара в виртуальной открытой местности с удаленными ориентирами на горизонте. Отсутствие близко расположенных ориентиров требовало от испытуемого применения стратегии навигации, основанной на запоминании движений своего туловища и головы во время передвижения («интеграции траектории пути») и зависящей от активности «нейронов решетки» энторинальной коры. На пути имелось три синих маркера, но в каждый момент времени был виден только один из них. Как только испытуемый доходил до него, перед взором появлялся следующий. Маркеры располагались по углам треугольника, и после того, как участник доходил до третьего маркера, ему предлагалось вернуться по памяти к невидимому им первому маркеру. Пациенты с УКР при наличии ликворных биомаркеров БА выполняли задание на интеграцию пути значительно хуже, чем здоровые люди и пациенты с УКР без биомаркеров БА. Объем энторинальной коры по данным МРТ головного мозга был отрицательно связан с числом ошибок при выполнении задания. Авторы объяснили высокую чувствительность и специфичность теста в диагностике додементной стадии БА тем, что его выполнение предполагает интеграцию порождаемых движением человека мультисенсорных сигналов, которая обеспечивается нейронами энторинальной коры, рано страдающей при БА.

E. Lowry и соавт. [46] использовали тот же «Виртуальный супермаркет», ранее применявшийся в работе S. Tu и соавт. [43], но расширили методику исследования для возможности оценки способности

к ориентации не только в эгоцентрической, но и в аллоцентрической системе координат. Наряду с предложением указать направление на исходную точку из конечной точки маршрута (эгоцентрическая ориентация), испытуемого также просили на карте супермаркета отметить конечную точку маршрута (аллоцентрическая ориентация) и направление его движения на конечном отрезке этого пути. Тест не выявил статистически значимого ухудшения эгоцентрической и аллоцентрической ориентации у больных с легкой деменцией при БА, хотя у больных с сосудистым поражением головного мозга соответствующие показатели были ухудшены. Эти результаты, по мнению авторов, могут быть использованы для дифференциации начальных стадий БА и сосудистых когнитивных нарушений.

А.У. Вауауа и соавт. [47] предложили набор из тестов в виртуальной трехмерной полумерсивной среде для диагностики нарушений ЗПОН, зрительной памяти и слухо-речевой памяти. В тесте на ЗПОН испытуемому на экране компьютера демонстрировали в перспективе от первого лица городской маршрут, после чего предлагали самому пройти этот путь, перемещая свой аватар с помощью джойстика. Во время передвижения компьютерная система задавала испытуемому вопросы о направлении его поворотов. Тест на зрительную память включал задания на узнавание объектов на фотографиях разных участков маршрута, а тест на слухо-речевую память — задания на запоминание и отсроченное воспроизведение трех слов. Показатели ЗПОН были существенно ухудшены у больных с УКР и еще в большей степени — у больных с деменцией.

Ј.М. Роос и соавт. [48] в своей работе применяли тест «Виртуальный Тюбинген» для оценки возможностей пространственной навигации и запоминания маршрута в эгоцентрической системе координат. Испытуемого проводили по виртуальным улицам средневекового немецкого города Тюбинген, а затем оценивали, как он запомнил этот маршрут в эгоцентрической системе координат. Для этого проверяли узнавание вида встречавшихся на пути перекрестков; давали задания на продолжение маршрута от заданной точки (просили указать, следует ли он далее прямо либо поворачивает налево/направо), предлагали расположить по порядку фотографии разных участков маршрута, а также сравнить расстояния между разными парами участков маршрута. Наряду с этим, авторы применяли компьютерный тест для оценки памяти на расположение объектов. Авторы исходили из представлений, согласно которым узнавание сцен опосредовано прежде всего активностью парагиппокампальной коры, а возможность продолжения маршрута из его разных точек — активностью теменно-лобной нейронной сети, включающей лобную долю, внутритеменную борозду и переднюю часть цингулярной извилины. Больные с УКР и легкой деменцией при БА выполняли оба теста хуже, чем лица с субъективными когнитивными расстройствами. Показатели тестов у больных с УКР и легкой деменцией при БА существенно не различались.

Результаты компьютерного тестирования слабо коррелировали с данными «бумажных» тестов. Авторы указывают на важность включения проводимых в виртуальной среде исследований пространственной памяти и навигации в стандартное нейропсихологическое обследование лиц пожилого возраста для своевременного выявления характерных для БА когнитивных расстройств.

М. Laczó и соавт. [49] предложили для оценки навигации набор из трех тестов в виртуальной среде, которая включала несколько улиц и перекрестков. Все дома на улицах были одинаковыми, кроме тех, которые выходили на перекрестки и служили ориентирами. Участник в каждый момент времени видел только ближайший перекресток. В тесте на повторение маршрута испытуемый находился на переднем сиденье виртуального автомобиля и видел окружающее через лобовое стекло в перспективе от первого лица. Его просили запомнить путь, по которому его везли, а затем воспроизвести тот же маршрут, проговаривая вслух перед каждым перекрестком в каком направлении надо повернуть автомобиль (эгоцентрическая система координат). В задании на прохождение маршрута в обратном направлении участник должен был найти дорогу от конечной точки маршрута к его началу с использованием внешних ориентиров. В задании на мысленное представление уличных ориентиров с нового ракурса испытуемого подвозили к перекрестку, парковали машину и просили запомнить это место. Затем его привозили к этому же перекрестку с другой стороны и предлагали указать, в каком направлении находится припаркованный автомобиль. Результаты описанных тестов оказались ухудшенными у больных аУКР и, еще в большей степени, — у больных с деменцией при БА. Показатели успешности навигации оказались связаны со степенью сохранности памяти и управляющих функций.

М. Laczó и соавт. [50] при обследовании здоровых лиц, больных с легкой деменцией при БА и больных с аУКР, связанных и не связанных с БА использовали те же три теста, как и в предыдущей работе М. Laczó и соавт. [49]. Участникам исследования также проводились МР-волнометрия структур головного мозга, анализ ликворных биомаркеров БА и ПЭТ с амилоидным лигандом. Авторы описали у больных с аУКР различные профили нарушений пространственной ориентации/навигации, характер которых зависел от наличия или отсутствия БА и был связан с атрофией теменной или задне-медиальной височной коры. В отличие от виртуальных заданий, классические когнитивные тесты не выявили различий между больными с аУКР, имевших и не имевших связь с БА.

Р.Q.M. da Costa и соавт. [29] применили два теста на пространственную ориентацию в иммерсивной виртуальной среде. В первом тесте испытуемый должен был использовать демонстрируемую ему на экране компьютера двухмерную карту с проложенным через лабиринт маршрутом (аллоцентрическая система координат) для прохождения этого же

пути с перспективой от первого лица в лабиринте улиц виртуального города без внешних ориентиров (эгоцентрическая система координат). Второй тест был направлен на прохождение маршрута с использованием ориентиров и требовал переключения пространственных представлений из эгоцентрической в аллоцентрическую систему координат. Виртуальная среда воспроизводила вестибюль больницы. Испытуемый вначале следовал «от первого лица» за аватаром и запоминал ориентиры, а затем должен был пройти тот же путь самостоятельно. Результаты выполнения обоих тестов у больных с УКР оказались значительно хуже, чем у здоровых лиц.

Применение технологий виртуальной реальности позволило выявить нарушения ЗПОН в 5 из 6 проанализированных выше работ, в которых обследовались больные с УКР без выяснения связи когнитивного снижения с БА [5, 14, 29, 40, 44, 47]. Из числа 10 работ, включавших больных с ранними проявлениями БА (аУКР и/или легкая деменция), 8 исследований указали на ухудшение ЗПОН у пациентов [27, 31, 41, 43, 45, 48–50].

Чувствительность разных методик к нарушениям ЗПОН может существенно различаться [5, 6, 11, 38, 48, 51]. В большинстве проанализированных работ наиболее информативными для диагностики додементных стадий БА оказывались задания, требовавшие переключения пространственных представлений испытуемого между эгоцентрической и аллоцентрической системами координат [5, 14, 27, 29, 31, 44, 49, 50]. Этот факт может объясняться тем, что гиппокамп и ретросплениальная кора, обеспечивающие переход между этими двумя системами пространственных представлений, подвержены наиболее ранним изменениям при БА.

Перспективным представляется подход М. Laczó и соавт. [50], заключавшийся в определении различных «профилей» зрительно-пространственных нарушений путем анализа показателей сразу нескольких тестов, что расширяет возможности дифференциальной диагностики БА на ее ранней стадии.

Отдельное место занимают исследования Е Migo и соавт. и I. Plaza-Rosales и соавт. [40,41], в которых оценка ЗПОН в виртуальной среде сочеталась с инструментальными исследованиями головного мозга. Это позволило авторам получить новые знания о нейровизуализационных и нейрофизиологических коррелятах пространственных нарушений при БА.

Ограничения при исследованиях ЗПОН в виртуальной среде связано с тем, что результаты большинства методик отражают не только способность к пространственной ориентации, но также и состояние зрительной памяти и управляющих функций. Такая закономерность объясняется связью этих функций со способностью к ориентации в пространстве, что делает практически невозможной ее изолированную оценку. Однако методика, предложенная S. Tu и соавт. [43], позволила нивелировать влияние эпизодической зрительно-пространственной памяти на показатели ЗПОН, и это расширило возможности диагностики пространственных нарушений при БА.

Общим недостатком оценки ЗПОН в виртуальной среде также считается отсутствие предоставления испытуемому той проприоцептивной и вестибулярной обратной связи, которую он получает при ходьбе в естественных условиях [6]. Для преодоления этой проблемы D. Howett. и соавт. [45] предложили методику с реальным передвижением пациента на площадке перед компьютером, сочетающимся с перемещением его аватара в виртуальной реальности, и это позволило повысить точность распознавания ранних зрительно-пространственных нарушений при БА.

Заключение. Нарушения зрительно-пространственной ориентации и навигации могут служить чувствительными клиническими индикаторами додементной стадии болезни Альцгеймера, что определяет важность их своевременного выявления. Такую диагностику облегчает использование технологий виртуальной реальности, которая безопаснее, чем реальный мир, и позволяет обследовать даже маломобильных пациентов. Перспективы развития этого направления связывают с созданием стандартизированных и доступных методик оценки разных аспектов зрительно-пространственной ориентации/навигации, позволяющих описывать индивидуальные профили нарушений у пациентов с болезнью Альцгеймера и другими нейродегенеративными заболеваниями головного мозга.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Левин О.С., Васенина Е.Е. 25 лет амилоидной гипотезе происхождения болезни Альцгеймера: достижения, неудачи и новые перспективы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Спецвыпуски. 2016;116(6 2):3 9. DOI: 10.17116/jnevro2016116623-9
Levin O.S., Vasenina E.E. Twenty-five years of the amyloid hypothesis of alzheimer disease: advances, failures and new perspectives. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova)*. 2016;116(6 2):3 9 (Russian). DOI: 10.17116/jnevro2016116623-9
2. Яхно Н.Н., Коберская Н.Н., Перепелов В.А., Смирнов Д.С., Солодовников В.И., Труфанов М.И., Гридин В.Н. Магнитно-резонансная морфометрия гиппокампов и нейропсихологические показатели у пациентов с болезнью Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):28–32. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-28-32
Yakhno N.N., Koberskaya N.N., Perepelov V.A., Smirnov D.S., Solodovnikov V.I., Trufanov M.I., Gridin V.N. Hippocampal magnetic resonance imaging morphometry and neuropsychological parameters in patients with Alzheimer's disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics (Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika)*. 2019;11(4):28–32 (Russian). DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-28-32
3. Захаров В.В. Современные подходы к ранней диагностике болезни Альцгеймера. *Поведенческая неврология*. 2023;2:16–23. DOI: 10.46393/27129675_2023_2_16
Zakharov V.V. Modern approaches to early diagnosis of Alzheimer's disease. *Behavioral Neurology (Povedencheskaja nevrologija)*. 2023;2:16–23 (Russian). DOI: 10.46393/27129675_2023_2_16
4. Локшина А.Б., Захаров В.В., Вахнина Н.В. Современные аспекты диагностики и лечения когнитивных расстройств

- (обзор литературы). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):83–89. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-83-89
- Lokshina A.B., Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Modern aspects of diagnosis and treatment of cognitive impairments (literature review). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics (Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika)*. 2023;15(1):83–89 (Russian). DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-83-89
5. Weniger G, Ruhleder M, Lange C, Wolf S, Irle E. Egocentric and allocentric memory as assessed by virtual reality in individuals with amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*. 2011 Feb;49(3):518–27. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.031
 6. Cogné M, Taillade M, N’Kaoua B, Tarruella A, Klinger E, Larue F, Sauzón H, Joseph PA, Sorita E. The contribution of virtual reality to the diagnosis of spatial navigation disorders and to the study of the role of navigational aids: A systematic literature review. *Ann Phys Rehabil Med*. 2017 Jun;60(3):164–176. DOI: 10.1016/j.rehab.2015.12.004
 7. Coughlan G, Laczó J, Hort J, Minihane AM, Hornberger M. Spatial navigation deficits — overlooked cognitive marker for preclinical Alzheimer disease? *Nat Rev Neurol*. 2018 Aug;14(8):496–506.
 8. Plácido J, de Almeida CAB, Ferreira JV, de Oliveira Silva F, Monteiro-Junior RS, Tangen GG, Laks J, Deslandes AC. Spatial navigation in older adults with mild cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*. 2022 Aug;165:111852. DOI: 10.1016/j.exger.2022.111852
 9. Huang Y, Xu J, Zhang X, Liu Y, Yu E. Research progress on vestibular dysfunction and visual-spatial cognition in patients with Alzheimer’s disease. *Front Aging Neurosci*. 2023 Apr 20;15:1153918. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1153918
 10. Iachini T., Ruotolo F., Iavarone A., Mazzi M. C., Ruggiero G. . From amci to ad: the role of visuo-spatial memory span and executive functions in egocentric and allocentric spatial impairments. *Brain Sci*. (2021)11:1536. DOI: 10.3390/brainsci11111536
 11. Thornberry C, Cimadevilla JM, Commins S. Virtual Morris water maze: opportunities and challenges. *Rev Neurosci*. 2021 Apr 12;32(8):887–903. DOI: 10.1515/revneuro-2020-0149
 12. Geva D, Henik A. Perspective taking in judgment of relative direction tasks. *Mem Cognit*. 2019 Aug;47(6):1215–1230. DOI: 10.3758/s13421-019-00929-1
 13. Zhong JY, Goh SK, Woo CJ, Alam S. Impact of Spatial Orientation Ability on Air Traffic Conflict Detection in a Simulated Free Route Airspace Environment. *Front. Hum. Neurosci*. 2022; 16:739866. DOI: 10.3389/fnhum.2022.739866
 14. Caffò AO, De Caro MF, Picucci L, Notarnicola A, Settanni A, Livrea P, Lancioni GE, Bosco A. Reorientation deficits are associated with amnesic mild cognitive impairment. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2012;27(5):321–30. DOI: 10.1177/1533317512452035
 15. Hegarty M., & Waller D. (2004). A dissociation between mental rotation and perspective taking spatial abilities. *Intelligence*. 2004;32:175–191.
 16. Stewart E. E. M., Hartmann F.T., Morgenstern Y., Storrs K.R., Maiello G., Fleming R.W. Mental object rotation based on two-dimensional visual representations. *Curr. Biol*. 2022;32:R1224–R1225. DOI: 10.1016/j.cub.2022.09.036
 17. Julian JB, Keinath AT, Marchette SA, Epstein RA. The neurocognitive basis of spatial reorientation. *Curr Biol*. 2018;28(17):R1059–R1073. DOI: 10.1016/j.cub.2018.04.057
 18. Montana JI, Tuena C, Serino S, Cipresso P, Riva G. Neurorehabilitation of Spatial Memory Using Virtual Environments: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2019 Sep 20;8(10):1516. DOI: 10.3390/jcm8101516
 19. Huang Y, Zhang X, Tang J, Xia Y, Yang X, Zhang Y, Wei C, Ruan R, Ying H, Liu Y. Vestibular cognition assessment system: Tablet-based computerized visuospatial abilities test batter. *Front Psychol*. 2023;14:1095777. DOI: 10.3389/fpsyg.2023.1095777
 20. Piccardi L, Iaria G, Bianchini F, Zompanti L, Guariglia C. Dissociated deficits of visuo-spatial memory in near space and navigational space: evidence from brain-damaged patients and healthy older participants. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 201;18(3):362–84. DOI: 10.1080/13825585.2011.560243
 21. Carelli L, Rusconi ML, Scarabelli C, Stampatori C, Mattioli F, Riva G. The transfer from survey (map-like) to route representations into virtual reality mazes: effect of age and cerebral lesion. *J Neuroeng Rehabil*. 2011;8:6. DOI: 10.1186/1743-0003-8-6
 22. Salimi S, Irish M, Foxe D, Hodges JR, Piguet O, Burrell JR. Can visuospatial measures improve the diagnosis of Alzheimer’s disease? *Alzheimers Dement (Amst)*. 2017;10:66–74. DOI: 10.1016/j.dadm.2017.10.004
 23. Liu S, Wei W, Chen Y, Hugo P, Zhao J. Visual–Spatial Ability Predicts Academic Achievement Through Arithmetic and Reading Abilities. *Front. Psychol*. 2021; 11:591308. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.591308
 24. Serino S, Pedrol E, Tuena C, De Leo G, Stramba-Badiale M, Goulene K, Mariotti NG and Riva G. (2017) A Novel Virtual Reality-Based Training Protocol for the Enhancement of the “Mental Frame Syncing” in Individuals with Alzheimer’s Disease: A Development-of-Concept Trial. *Front. Aging Neurosci*. 2017; 9:240. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00240
 25. Tuena C, Mancuso V, Stramba-Badiale C, Pedrol E, Stramba-Badiale M, Riva G, Repetto C. J Egocentric and Allocentric Spatial Memory in Mild Cognitive Impairment with Real-World and Virtual Navigation Tasks: A Systematic Review. *Alzheimers Dis*. 2021;79(1):95–116. DOI: 10.3233/JAD-201017
 26. Moresku S, Hammer J, Janca R, Jezdik P, Kalina A, Marusic P, Vlcek K. Timing of Allocentric and Egocentric Spatial Processing in Human Intracranial EEG. *Brain Topogr*. 2023;36(6):870–889. DOI: 10.1007/s10548-023-00989-2
 27. Morganti F., Stefanini, S., & Riva, G. From allo- to egocentric spatial ability in early Alzheimer’s disease: a study with virtual reality spatial tasks. *Cognitive Neuroscience*. 2013;4(3–4):171–180. DOI: 10.1080/17588928.2013.854762
 28. Laczó J, Andel R, Vyhnaek M, Vlcek K, Nedelska Z, Matoska V, Gazova I, Mokrisova I, Sheardova K, Hort J. APOE and Spatial Navigation in Amnesic MCI: Results From a Computer-Based Test. *Neuropsychology*. 2014;28(5):676–684. DOI: 10.1037/neu0000072
 29. da Costa RQM, Pompeu JE, Moretto E, Silva JM, Dos Santos MD, Nitri R, Brucki SMD. Two Immersive Virtual Reality Tasks for the Assessment of Spatial Orientation in Older Adults with and Without Cognitive Impairment: Concurrent Validity, Group Comparison, and Accuracy Results. *J Int Neuropsychol Soc*. 2022 May;28(5):460–472. DOI: 10.1017/S1355617721000655
 30. Tangen GG, Nilsson MH, Stomrud E, Palmqvist S, Hansson O. Spatial Navigation and Its Association With Biomarkers and Future Dementia in Memory Clinic Patients Without Dementia. *Neurology*. 2022;99(19):e2081–e2091. DOI: 10.1212/WNL.0000000000201106
 31. Lee JY, Kho S, Yoo HB, Park S, Choi JS, Kwon JS, Cha KR, Jung HY. Spatial memory impairments in amnesic mild cognitive impairment in a virtual radial arm maze. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:653–60. DOI: 10.2147/NDT.S58185
 32. Thompson S.B.N., Ennis E., Coffin T., Farman S. Design and evaluation of a computerized version of the Benton visual retention test. *Computers in Human Behavior*. 2007;23(5):2383–2393. DOI: 10.1016/j.chb.2006.03.014
 33. Tippett WJ, Lee JH, Zakzanis KK, Black SE, Mraz R, Graham SJ. Visually navigating a virtual world with real-world impairments: a study of visually and spatially guided performance in individuals with mild cognitive impairments. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2009;31(4):447–54. DOI: 10.1080/13803390802251360
 34. Diersch N., Wolber T. The potential of virtual reality for spatial navigation research across the adult lifespan. *Journal of Experimental Biology*. 2019;222:jeb187252. DOI: 10.1242/jeb.187252

35. Terruzzi S, Albini F, Massetti G, Etzi R, Gallace A, Vallar G. The Neuropsychological Assessment of Unilateral Spatial Neglect Through Computerized and Virtual Reality Tools: A Scoping Review. *Neuropsychol Rev.* 2023;13:1–39. DOI: 10.1007/s11065-023-09586-3
36. Claessen MH, van der Ham IJ, van Zandvoort MJ. Computerization of the Standard Corsi Block-Tapping Task Affects Its Underlying Cognitive Concepts: A Pilot Study. *Applied Neuropsychology: Adult.* 2015;22:3:180–188. DOI: 10.1080/23279095.2014.892488
37. Campbell A, Gustafsson L, Grimley R, Gullo H, Rosbergen I, Summers M. Mapping the trajectory of acute mild-stroke cognitive recovery using serial computerised cognitive assessment. *Brain Impair.* 2023;24(3):629–648. DOI: 10.1017/BrImp.2022.24
38. Jeung S, Hilton C, Berg T, Gehrke L, Gramann K. Virtual Reality for Spatial Navigation. *Curr Top Behav Neurosci.* 2023;65:103–129. DOI: 10.1007/7854_2022_403
39. Ruggiero G, Ruotolo F, Iavarone A, Iachini T. Allocentric coordinate spatial representations are impaired in aMCI and Alzheimer's disease patients. *Behav Brain Res.* 2020;393:112793. DOI: 10.1016/j.bbr.2020.112793
40. Migo EM, O'Daly O, Mitterschiffthaler M, Antonova E, Dawson GR, Dourish CT, Craig KJ, Simmons A, Wilcock GK, McCulloch E, Jackson SH, Kopelman MD, Williams SC, Morris RG. Investigating virtual reality navigation in amnesic mild cognitive impairment using fMRI. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn.* 2015;23(2):196–217. doi: 10.1080/13825585.2015.1073218
41. Plaza-Rosales I, Brunetti E, Montefusco-Siegmund R, Madariaga S, Hafelin R, Ponce DP, Behrens MI, Maldonado PE, Paula-Lima A. Visual-spatial processing impairment in the occipital-frontal connectivity network at early stages of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2023; 15:1097577. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1097577
42. Hanert A, Schönfeld R, Weber FD, Nowak A, Döhring J, Philippen S, Granert O, Buralossi A, Born J, Berg D, Göder R, Häussermann P, Bartsch T. Reduced overnight memory consolidation and associated alterations in sleep spindles and slow oscillations in early Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2024;190:106378. DOI: 10.1016/j.nbd.2023.106378
43. Tu S, Wong S, Hodges JR, Irish M, Piguet O, Hornberger M. Lost in spatial translation — A novel tool to objectively assess spatial disorientation in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Cortex.* 2015;67:83–94. DOI: 10.1016/j.cortex.2015.03.016
44. Tarnanas I, Laskaris N, Tsolaki M, Muri R, Nef T, Mosimann UP. On the comparison of a novel serious game and electroencephalography biomarkers for early dementia screening. *Adv Exp Med Biol.* 2015;821:63–77. DOI: 10.1007/978-3-319-08939-3_11
45. Howett D, Castegnaro A, Krzywicka K, Hagman J, Marchment D, Henson R, Rio M, King JA, Burgess N, Chan D (2019) Differentiation of mild cognitive impairment using an entorhinal cortex-based test of virtual reality navigation. *Brain.* 2019 Jun 1;142(6):1751–1766. DOI: 10.1093/brain/awz116
46. Lowry E, Puthusserypady V, Coughlan G, Jeffs S, Hornberger M. Path Integration Changes as a Cognitive Marker for Vascular Cognitive Impairment?—A Pilot Study. *Front. Hum. Neurosci.* 2020; 14:131. DOI: 10.3389/fnhum.2020.00131
47. Bayahya AY, Alhalabi W, AlAmri SH. Smart Health System to Detect Dementia Disorders Using Virtual Reality. *Healthcare (Basel).* 2021;9(7):810. DOI: 10.3390/healthcare9070810
48. Poos JM, van der Ham IJM, Leeuwis AE, Pijnenburg YAL, van der Flier WM, Postma A. Short Digital Spatial Memory Test Detects Impairment in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Brain Sci.* 2021 Oct 14;11(10):1350. DOI: 10.3390/brainsci11101350
49. Laczó M, Wiener JM, Kalinova J, Matuskova V, Vyhnalek M, Hort J, Laczó J. Spatial Navigation and Visuospatial Strategies in Typical and Atypical Aging. *Brain Sci.* 2021 Oct 27;11(11):1421. DOI: 10.3390/brainsci11111421
50. Laczó M, Martinkovic L, Lerch O, Wiener JM, Kalinova J, Matuskova V, Nedelska Z, Vyhnalek M, Hort J, Laczó J. Different Profiles of Spatial Navigation Deficits In Alzheimer's Disease Biomarker-Positive Versus Biomarker-Negative Older Adults With Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Front Aging Neurosci.* 2022 Jun 2;14:886778. DOI: 10.3389/fnagi.2022.886778
51. Clay F., Howett D., FitzGerald J., Fletcher P., Chan D., Price A. Use of Immersive Virtual Reality in the Assessment and Treatment of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis.* 2020;75(1):23–43. DOI: 10.3233/JAD-191218