



**УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И
МЕТОДИЈ“ ВО СКОПЈЕ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**



Блерим Беќир Адеми

**ДИЈАГНОСТИЧКИ ВРЕДНОСТИ НА СЕРУМСКОТО НИВО
НА ПРОТЕИН S100 β КАЈ БОЛЕСТА НА ЦЕРЕБРАЛНИТЕ
МАЛИ КРВНИ САДОВИ ШТО ДОВЕДУВА ДО
КОГНИТИВНО НАРУШУВАЊЕ**

Докторски труд

Ментор: Проф.д-р. Светлана Цековска

Скопје, 2026

Докторанд:

БЛЕРИМ БЕЌИР АДЕМИ

Тема: ДИЈАГНОСТИЧКИ ВРЕДНОСТИ НА СЕРУМСКОТО НИВО НА ПРОТЕИН S100 β КАЈ БОЛЕСТА НА ЦЕРЕБРАЛНИТЕ МАЛИ КРВНИ САДОВИ ШТО ДОВЕДУВА ДО КОГНИТИВНО НАРУШУВАЊЕ

Ментор:

Проф.д-р. СВЕТЛАНА ЦЕКОВСКА,
Универзитет „св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Медицински факултет/ Институт за медицинска и експериментална биохемија

Комисија за одбрана:

Проф.д-р АРБЕН ТАРАВАРИ (претседател)
Универзитет „св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Медицински факултет/ЈЗУ Универзитетска Клиника за неврологија

Проф.д-р СВЕТЛАНА ЦЕКОВСКА,
Универзитет „св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Медицински факултет/Институт за медицинска и експериментална биохемија

Проф.д-р АНИТА АРСОВСКА,
Универзитет „св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Медицински факултет/ЈЗУ Универзитетска Клиника за неврологија

Проф.д-р. ЕМИЛИЈА ЦВЕТКОВСКА,
Универзитет „св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Медицински факултет/ЈЗУ Универзитетска Клиника за неврологија

Проф.д-р ИЦКО ЃОРГОСКИ,
Универзитет „св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Природно-математички факултет/Институт за биологија

Научна област:

НЕВРОЛОГИЈА

Датум на одбрана:

22.09.2026

ABSTRACT

DIAGNOSTIC VALUE OF SERUM S100 β PROTEIN LEVELS IN CEREBRAL SMALL VESSEL DISEASE LEADING TO COGNITIVE IMPAIRMENT

Background: Cerebral small vessel disease (CSVD) represents a major cause of vascular cognitive impairment and dementia, accounting for 20-25% of all dementia cases worldwide. The disease primarily affects small cerebral arteries, arterioles, capillaries, and venules, resulting in white matter changes, lacunar infarcts, microbleeds, and enlarged perivascular spaces. Despite its high prevalence and substantial socioeconomic burden, CSVD remains underdiagnosed in early stages due to a lack of specific, accessible biomarkers. The pathophysiology involves endothelial dysfunction, blood-brain barrier disruption, chronic hypoperfusion, neuroinflammation, and progressive neuronal damage. Current diagnosis relies on clinical assessment and MRI, which detect structural changes but may not adequately reflect molecular pathology or predict functional outcomes. S100 β protein, a calcium-binding protein predominantly expressed in astrocytes, has emerged as a promising biomarker for neurological conditions involving brain injury and blood-brain barrier dysfunction.

Objectives: The primary objective was to evaluate the diagnostic value of serum S100 β protein levels in CSVD patients with cognitive impairment. Specific aims included: determining whether serum S100 β levels are elevated in CSVD patients with cognitive impairment versus controls; investigating the correlation between S100 β and cognitive impairment severity; examining the association between S100 β and radiological CSVD burden; assessing S100 β 's predictive value for different cognitive impairment stages.

Material and Methods: In the study designed as a case-control study, 88 patients with or without cognitive impairment aged over 60 years were included. The subjects were grouped into three groups: a group of subjects diagnosed with CSVD and mild cognitive impairment, a group of subjects with CSVD with moderate cognitive impairment and a control group of patients without CSVD and cognitive impairment. CSVD in all subjects was diagnosed with a brain MRI or computed tomography of the brain, while cognitive function was assessed with neuropsychological testing through the Mini-mental state examination and Addenbrooke's cognitive examination. In all subjects, an arterial blood sample was measured on an outpatient basis using a manual sphygmomanometer, body mass index (BMI) was measured, and blood was taken for biochemical tests (cholesterol, triglycerides, CRP and S100 β). Statistical analysis was performed with the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 26.0

Results: The analysis shows a clear and statistically significant correlation between the severity of small CSVD and cognitive status, with an increase in the degree of CSVD showing a progressive decline in cognitive performance (ANOVA: $p < 0.001$). Strong negative correlations were found between CSVD and cognitive tests (MMSE: $r = -0.870$; ACE: $r = -0.887$), which indicates a direct relationship between structural brain damage and cognitive deficit. S100B protein shows a significant increase with the severity of cognitive impairment ($p < 0.001$), with an extremely strong negative correlation with MMSE ($r = -0.978$), which identifies it as a potential biomarker for neurodegeneration and disease severity. Cardiovascular factors, especially arterial hypertension, were significantly associated with cognitive impairment, with a prevalence of over 90% in patients with moderate and severe impairment ($p < 0.001$). In contrast, metabolic parameters (BMI, cholesterol, triglycerides and diabetes) did not show a statistically significant association with cognitive status ($p > 0.05$).

Conclusions: This dissertation provides evidence supporting serum S100 β as a viable biomarker for cognitive impairment associated with CSVD. Clinically, the measurement of S100 β could be integrated as a complementary diagnostic tool for early detection and follow-up, offering the advantages of minimal invasiveness, relatively low cost and wide availability compared to advanced neuroimaging techniques. As a conclusion, serum levels of S100 β are increased in CSVD patients with cognitive impairment and correlate with the severity of cognitive deficits and radiological burden of CSVD.

Key words: Cerebral small vessel disease, S100 β protein, cognitive impairment, vascular dementia, biomarkers, MRI, white matter hyperintensities, neuropsychological assessment

АПСТРАКТ

ДИЈАГНОСТИЧКИ ВРЕДНОСТИ НА СЕРУМСКОТО НИВО НА ПРОТЕИН S100 β КАЈ БОЛЕСТА НА ЦЕРЕБРАЛНИТЕ МАЛИ КРВНИ САДОВИ ШТО ДОВЕДУВА ДО КОГНИТИВНО НАРУШУВАЊЕ

Вовед: Болеста на церебралните мали крвни садови (БМКС) претставува значајна причина за васкуларно когнитивно оштетување и деменција, учествувајќи со 20-25% од сите случаи на деменција во светот. Болеста ги засега малите церебрални артерии, артериоли, капилари и венули, доведувајќи до промени во белата маса, лакуларни инфаркти, микрокрварења и проширени периваскуларни простори. И покрај високата преваленца и значителното социокономско оптоварување, БМКС останува недоволно дијагностицирана во раните стадиуми поради недостаток на специфични, достапни биомаркери. Патофизиологијата вклучува ендотелна дисфункција, нарушување на крвно-мозочната бариера, хронична хипоперфузија, невроинфламација и прогресивно невронско оштетување. Тековната дијагноза се базира на клиничка проценка и МР, кои детектираат структурни промени, но не ја одразуваат доволно молекуларната патологија нити ги предвидуваат функционалните исходи. Протеинот S100 β , калциум-врзувачки протеин претежно експримиран во астроцитите, се јавува како ветувачки биомаркер за невролошки состојби што вклучуваат мозочно оштетување и дисфункција на крвно-мозочната бариера.

Цели: Примарната цел беше да се евалуира дијагностичката вредност на серумските нивоа на протеинот S100 β кај пациенти со БМКС со когнитивно оштетување. Специфичните цели вклучуваа: (1) утврдување дали серумските нивоа на S100 β се зголемени кај пациенти со БМКС со когнитивно оштетување во споредба со контроли; (2) истражување на корелацијата помеѓу S100 β и тежината на когнитивното оштетување; (3) испитување на асоцијацијата помеѓу S100 β и радиолошкото оптоварување со БМКС; (4) проценка на предиктивната вредност на S100 β за различни стадиуми на когнитивно оштетување.

Материјал и Методи: Во студијата која е дизајнирана како case-control студија во која се опфатени 88 пациенти со или без когнитивно оштетување на возраст над 60 години. Испитаниците се групирани во три групи: група испитаници со дијагностицирано БМКС и благо когнитивно нарушување, група на испитаници со БМКС со умерено когнитивно нарушување и контролна група пациенти без БМКС и когнитивни испати. БМКС кај сите испитаници е дијагностицирана со реализирана МРИ на мозокот или компјутерска томографија на мозокот, додека когнитивната функција е проценета со невропсихолошко тестирање преку Mini-mental state examination и Addenbrooke's cognitive examination. Кај сите испитаници амбулантски е измерен артериски крвен примерок со помош на мануелен сфингманометер, измерен е body mass index (BMI), земена е крв за биохемиски испитувања (холестерол, триглицериди, ЦРП и S100 β). Статистичката анализа е спроведена со Статистичкиот пакет за општествени науки (SPSS) верзија 26.0

Резултати: Анализата покажа јасна и статистички значајна поврзаност помеѓу тежината на болеста на малите крвни садови (БМКС) и когнитивниот статус, при што со зголемување на степенот на БМКС се забележува прогресивен пад на когнитивните перформанси (ANOVA: $p < 0.001$). Силни негативни корелации беа утврдени помеѓу БМКС и когнитивните тестови (MMSE: $r = -0.870$; ACE: $r = -0.887$), што укажува на директна врска помеѓу структурното мозочно оштетување и когнитивниот дефицит. S100 β протеинот покажа значајно зголемување со тежината на когнитивното оштетување ($p < 0.001$), со екстремно силна негативна корелација со MMSE ($r = -0.978$), што го идентификува како потенцијален биомаркер за невродегенерација и тежина на болеста. Кардиоваскуларните фактори, особено артериската хипертензија, беа значајно поврзани со когнитивното оштетување, со преваленца од над 90% кај пациентите со умерено и тешко оштетување ($p < 0.001$). За разлика од тоа, метаболните параметри (БМИ, холестерол, триглицериди и дијабетес) не покажаа статистички значајна асоцијација со когнитивниот статус ($p > 0.05$).

Заклучоци: Оваа дисертација обезбедува докази кои го поддржуваат серумскиот S100 β како достапен биомаркер за когнитивното оштетување поврзано со БМКС. Клинички, мерењето на S100 β би можело да биде интегрирано како комплементарна дијагностичка алатка за рана детекција и следење, нудејќи предности на минимална инвазивност, релативно ниска цена и широка достапност во споредба со напредните невроимидинг техники. Како заклучок, серумските нивоа на S100 β се зголемени кај пациентите со БМКС со когнитивно оштетување и корелираат со тежината на когнитивните дефицити и радиолошкото оптоварување со БМКС.

Клучни зборови: Болест на церебралните мали крвни садови, S100 β протеин, когнитивно оштетување, васкуларна деменција, биомаркери, МР, хиперинтензитети на белата маса, невропсихолошка проценка

Благодарност

Изразувам искрена благодарност до мојот ментор, проф. д-р Светлана Цековска, за стручната поддршка, насоките, посветеноста и несебичното споделување на знаењето во текот на изработката на овој докторски труд.

Особена и неизмерна благодарност му должам на мојот татко прим. Д-р Беќир Адеми, кој беше првиот што ме охрабри да тргнам по овој пат и кој од самиот почеток најсилно веруваше во мене. Неговото охрабрување остави длабока трага во мојот личен, професионален и академски развој, и овој успех во голема мера му го должам нему.

Од срце ѝ благодарам на мојата сопруга и на моето семејство за љубовта, разбирањето, трпението и безрезервната поддршка во текот на сите години на моето професионално и академско усовршување. Нивното разбирање за времето, трудот и посветеноста што ги бараше овој пат ми овозможи да стигнам до неговата реализација.

„Изјавувам дека докторскиот труд го изработив самостојно, дека уредно ги цитирам сите користени извори и литература и дека трудот не е користен во рамките на други универзитетски студии или за стекнување на друго звање,, с.р.

„Изјавувам дека трудот во електронската верзија е идентичен со трудот во печатената верзија,, с.р.

СОДРЖИНА

1. ВОВЕД.....	1
1.1 Когниција – дефиниција и невробиолошка основа	1
1.2. Васкуларна деменција	10
1.3. Болест на малите церебрални крвни садови (БМКС)	12
1.4. S100 β протеин.....	15
1.5. Когнитивно оштетување и васкуларна деменција.....	18
1.6. Актуелност на проблемот.....	21
2 МОТИВ НА СТУДИЈАТА.....	24
3 ЦЕЛИ И ХИПОТЕЗИ НА СТУДИЈАТА.....	26
3.1. Примарна цел.....	26
3.2. Секундарни цели	26
3.3. Хипотези на истражувањето	27
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ	29
4.1. Дизајн на студијата.....	29
4.2. Испитаници.....	29
4.3. Инклузиони критериуми	29
4.4. Ексклузиони критериуми.....	30
4.5. Групирање на испитаниците	30
5. РЕЗУЛТАТИ.....	37
5.1. Вовед во поглавјето	37
5.2. Дескриптивна статистика	37
5.3. Демографски карактеристики	41
5.4. Дистрибуција на БМКС според степен на тежина	44
5.5. Когнитивни перформанси.....	45
5.6. Корелациска анализа	47
5.7. Резултати од когнитивна проценка	48
5.8. Анализа на биомаркери	51
5.9. Кардиоваскуларни параметри	54
5.10. Метаболни параметри	57
5.11. Корелациска анализа	60
5.12. Групни споредби.....	67
5.13. Инференцијална статистика.....	74
5.14. Регресиона анализа.....	76

5.15. Резиме на клучни наоди	86
6. ДИСКУСИЈА	91
6.1. Вовед во дискусијата	91
6.2. Когнитивна проценка: MMSE и Аденбруков тест	91
6.3. C100Б протеин како биомаркер на невронско оштетување.....	94
6.4. БМКС радиолошки скор за болест на малите церебрални крвни садови.....	98
6.5. Кардиоваскуларни фактори: хипертензија и крвен притисок	102
6.6. Интегративен модел на васкуларно когнитивно оштетување	107
6.7. Клинички импликации на наодите	110
6.8. Заклучок на дискусијата.....	112
Референци	114

1. ВОВЕД

1.1 Когниција – дефиниција и невробиолошка основа

Когницијата претставува комплексен збир на ментални процеси преку кои индивидуата стекнува, обработува, складира и применува знаење, врз основа на мислење, искуство и сензорна перцепција. Таа ги опфаќа сите внатрешни механизми кои овозможуваат разбирање на околината и соодветно прилагодување на однесувањето [1]. Човечката когниција може да се манифестира како свесна или несвесна, конкретна или апстрактна, како и интуитивна – на пример, имплицитното познавање на граматичките правила на јазикот – или концептуална, како што се когнитивните модели на симболичка и семантичка обработка [2].

Когнитивните процеси вклучуваат внимание, формирање и организација на знаење, меморија и работна меморија, проценка и евалуација, логичко расудување и пресметување, решавање проблеми и донесување одлуки, како и разбирање и продукција на јазик. Работната меморија, како клучна компонента на когнитивното функционирање, овозможува привремено складирање и манипулација со информации неопходни за сложени когнитивни задачи, како расудување и донесување одлуки [3].

Невробиолошката основа на когницијата се темели на сложени функционални и структурни невронски мрежи кои ги вклучуваат фронталните, париеталните и темпоралните кортикални региони, како и субкортикалните структури, особено базалните ганглии и таламусот. Интегритетот на овие мрежи е од суштинско значење за нормално когнитивно функционирање, додека нивното нарушување води кон различни форми на когнитивен дефицит [2,3].

Особено значајна улога во патофизиологијата на когнитивните нарушувања има болеста на церебралните мали крвни садови (БМКС), која претставува водечка причина за васкуларно когнитивно оштетување и васкуларна деменција. Хроничната хипоперфузија, оштетувањето на крвно-мозочната бариера и микроструктурните промени во белата маса

доведуваат до прогресивен пад на когнитивните функции, особено во домените на извршните функции, вниманието и брзината на когнитивна обработка [4]. Овие промени често претходат на клинички манифестираната деменција, што ја нагласува потребата од рана детекција и идентификација на чувствителни биомаркери поврзани со когнитивното оштетување.

1.1.1 Перцепција

Перцепцијата претставува процес на организација, идентификација и интерпретација на сензорните информации со цел создавање смислена репрезентација на надворешната средина и внатрешните состојби на организмот [5]. Таа опфаќа комплексни невронски механизми преку кои физичките и хемиските стимули од околината се трансформираат во субјективно доживеано перцептивно искуство [6]. Секоја перцептивна активност започнува со процесот на сензорна трансдукција, при што надворешните стимули, како што се светлосните бранови, звучните вибрации или хемиските молекули, се претвораат во електрохемиски сигнали што се пренесуваат низ централниот нервен систем [7].

На пример, визуелната перцепција зависи од светлосната стимулација на фоторецепторите во ретината, олфакторната перцепција од хемиските молекули што ги активираат рецепторите во олфакторниот епител, додека аудитивната перцепција произлегува од механичките бранови на притисок што ги стимулираат сензорните клетки во кохлеата [6,8].

Сепак, перцепцијата не претставува пасивно примање на сензорни информации, туку активен и конструктивен когнитивен процес. Таа е значително обликувана од претходното искуство, учењето, меморијата, вниманието и очекувањата на индивидуата, што укажува на тесната интеракција помеѓу перцептивните и когнитивните функции [6,5]. Овие фактори објаснуваат зошто ист сензорен стимул може да биде различно интерпретиран кај различни лица или во различни контекстуални услови.

Општо земено, перцепцијата може да се разгледува како двофазен процес. Првата фаза вклучува обработка на сензорниот влез на пониско ниво, при што се екстрахираат

основни карактеристики како боја, форма, ориентација и интензитет. Втората фаза опфаќа обработка на повисоко ниво, при што овие елементи се интегрираат во препознавање на објекти, лица и сложени перцептивни целини [6]. Овие процеси се резултат на сложена и хиерархиски организирана активност на кортикалните и субкортикалните мрежи [7].

Иако перцепцијата зависи од високо организираната функција на нервниот систем, таа субјективно се доживува како непосредна и целосна. Во реалноста, значителен дел од перцептивната обработка се одвива автоматски и надвор од свесната контрола, што ја прави перцепцијата селективна и потенцијално нецелосна [5]. Овие карактеристики на перцепцијата се особено релевантни во клинички контекст, каде што структурните и функционалните оштетувања на мозочните мрежи можат да доведат до нарушена перцептивна интеграција и секундарни когнитивни дефицити, вклучително и нарушувања на вниманието и меморијата.

- Видови перцепција

Човечката перцепција опфаќа повеќе сензорни системи преку кои мозокот ги прима, обработува и интерпретира информациите од надворешната и внатрешната средина. Овие системи функционираат интегрирано и претставуваат основа за когнитивното функционирање, адаптацијата и однесувањето [6,7].

- Визуелна перцепција (Вид)

Видот се смета за доминантно човеково сетило. Светлината се фокусира на мрежницата, каде што фотосензитивните клетки (стапчиња, конуси и ганглиски клетки) ги трансформираат светлосните стимули во нервни сигнали. Дел од анализата на контраст и движење се одвива уште во мрежницата, по што информациите преку оптичкиот нерв се пренесуваат до визуелниот кортекс, каде што се интегрираат со процеси како внимание и меморија [8,9].

- Аудитивна перцепција (Слух)

Аудитивната перцепција овозможува обработка на звучните информации преку трансформација на звучните бранови во нервни импулси во кохлеата. Кортикалната

обработка овозможува препознавање на говор, музика и просторна локација на звукот, што е од суштинско значење за комуникацијата [7].

- Олфакторна перцепција (Мирис)

Мирисната перцепција настанува со хемиска стимулација на олфакторните рецептори и има директни врски со лимбичкиот систем. Поради ова, мирисите често се поврзани со силни емоционални реакции и мемориски траги [6,8].

- Густаторна перцепција (Вкус)

Густаторниот систем овозможува препознавање на основните вкусови (слатко, солено, кисело, горчливо и умами) преку вкусовите пупки. Вкусната перцепција е тесно поврзана со олфакторната функција и игра важна улога во исхраната и заштитните механизми [9].

- Соматосензорна перцепција (Допир)

Соматосензорната перцепција опфаќа допир, притисок, температура и болка. Информациите од кожните и длабоките рецептори се обработуваат во соматосензорниот кортекс, овозможувајќи свесна телесна перцепција и интеракција со околината [8].

- Проприоцепција и вестибуларна перцепција

Проприоцепцијата обезбедува информации за положбата и движењето на телото, додека вестибуларниот систем ја регулира рамнотежата и ориентацијата. Овие системи се неопходни за моторната контрола, стабилноста и координацијата [7,9].

1.1.2 Внимание

Вниманието претставува бихевиорален и когнитивен процес преку кој поединецот селективно се фокусира на одредени аспекти од внатрешната или надворешната средина, додека другите информации се потиснуваат или игнорираат. Тоа не е пасивен процес, туку активна ментална функција што овозможува ефикасна обработка на релевантните стимулуси во услови на ограничен капацитет на когнитивниот систем [10].

Во суштина, вниманието се поврзува со фокализацијата на свеста, односно со способноста за насочување и одржување на менталната активност кон специфични цели. Од неврофизиолошка перспектива, вниманието е тесно поврзано со состојбата на психолошка и кортикална возбуда, која овозможува оптимално ниво на подготвеност за обработка на информации [11].

Современите когнитивни теории го дефинираат вниманието како процес на распределба на ограничени когнитивни ресурси, при што се одлучува кои информации ќе бидат приоритетно обработени, а кои ќе останат во позадина. Оваа распределба е динамична и зависи од целите, мотивацијата, претходното искуство и контекстот [12].

Невронаучните истражувања укажуваат дека вниманието не е единствен процес, туку мрежа од меѓусебно поврзани невронски системи, кои вклучуваат фронтални, париеални и субкортикални структури. Posner и Petersen (1990) разликуваат три основни внимателни мрежи:

1. **Мрежа за будност (alerting)** – одговорна за одржување на состојба на подготвеност;
2. **Мрежа за ориентација (orienting)** – насочување кон релевантни стимулуси;
3. **Извршна мрежа (executive control)** – контрола на конфликтите и селекција на одговори.

Видови внимание:

Вниманието може да се класифицира во неколку основни форми:

- **Селективно внимание** – способност за фокусирање на еден стимулус во присуство на конкурентни информации;
- **Одржливо внимание (sustained attention)** – способност за задржување на вниманието во подолг временски период;
- **Поделено внимание** – обработка на повеќе извори на информации истовремено;
- **Алтернативно внимание** – брзо префрлање на фокусот помеѓу различни задачи.

Овие форми на внимание имаат различна когнитивна и невронско основа и се различно засегнати кај невролошки и психијатриски нарушувања [13].

Истовременото внимание претставува вид на внимание што се карактеризира со способноста за истовремено насочување и одржување на вниманието кон повеќе настани, активности или извори на информации. Овој тип внимание овозможува паралелна обработка на информациите без нужно префрлање на фокусот од една задача на друга (11). Истовременото внимание е особено релевантно во контекст на секојдневното учење и социјалната интеракција, каде поединецот мора да ги следи настаните во околината, комуникацијата со другите и сопствените активности во исто време.

Истражувањата во развојната и културната психологија покажуваат дека истовременото внимание често се забележува кај децата од домородни заедници, кај кои учењето се одвива преку активно набљудување, учество и интеракција со околината, наместо преку формално и директивно подучување [14,15]. Во овие културни контексти, децата развиваат способност да следат повеќе активности истовремено, како што се работните задачи на возрасните, разговорите и промените во непосредната средина. Овој облик на внимание претставува адаптивна стратегија за учење, која е тесно поврзана со културните практики и социјалната организација.

Истовременото внимание се манифестира и во начините на кои децата од домородно потекло комуницираат со другите поединци и со околината. Тие често покажуваат високо ниво на чувствителност кон невербални сигнали, контекстуални информации и групна динамика, што овозможува ефективна интеракција без потреба од експлицитни инструкции [16]. На овој начин, истовременото внимание придонесува за развој на социјалната когниција и извршните функции, вклучувајќи саморегулација и когнитивна флексибилност.

Важно е да се направи јасна разлика помеѓу истовременото внимание и мултитаскингот. Додека истовременото внимание подразбира паралелно и континуирано следење на повеќе активности или настани, мултитаскингот се карактеризира со наизменично префрлање на вниманието и когнитивните ресурси помеѓу различни задачи [17,18]. Истражувањата покажуваат дека мултитаскингот често доведува до намалена ефикасност, побавно

извршување и зголемен број грешки, поради ограничениот капацитет на вниманието [19]. Оттука, иако двата поима се поврзани со обработка на повеќе информации, тие претставуваат различни когнитивни механизми со различни последици за учењето и перформансот.

1.1.3 Памтење

Памтењето е фундаментална когнитивна функција која ја претставува способноста на човечкиот мозок да кодифицира, складира, задржува и подоцна да репродуцира информации и минати искуства. Преку памтењето, минатите искуства директно влијаат врз тековното однесување, донесувањето одлуки и адаптацијата кон средината, што го прави клучен механизам за учење и преживување [20].

Памтењето не е пасивен процес на складирање информации, туку динамичен систем во кој информациите се трансформираат, организираат и интегрираат со постоечкото знаење. Овој процес овозможува развој на нови вештини, формирање навики и градење социјални односи, како и континуирано прилагодување на поединецот кон променливата околина [21].

Од когнитивен аспект, памтењето може да се дефинира како моќ или процес на потсетување на претходно научени факти, искуства, впечатоци и моторни или когнитивни вештини. Постојаноста на овие информации се манифестира преку промени во однесувањето или преку способноста за препознавање и слободно потсетување, што укажува на постоење на трајни невронски траги во мозокот [22].

Невробиолошки, памтењето е поврзано со структурни и функционални промени во синапсите, процес познат како синаптичка пластичност. Овие промени претставуваат основа за долготрајно задржување на информации и се особено изразени во региони како хипокампусот, префронталниот кортекс и амигдалата, во зависност од видот на мемориската содржина [23].

Општо земено, памтењето претставува збир од сите складирани искуства и знаења, кои го дефинираат идентитетот на поединецот и овозможуваат континуитет на личното искуство

низ времето. Без функционално памтење, учењето, планирањето и смисленото однесување би биле невозможно остварливи.

- **Класификација на памтење**

Памтењето не претставува единствен и хомоген систем, туку е комплексен збир на меѓусебно поврзани системи, кои се разликуваат според времетраењето на задржување, капацитетот и видот на информацијата што ја обработуваат. Најчесто прифатената класификација го дели памтењето на сензорно, краткорочно (работно) и долгорочно памтење [24,25].

1. Сензорно памтење

Сензорното памтење претставува прва фаза на мемориската обработка и овозможува многу краткотрајно задржување на сензорните информации добиени преку сетилата. Неговата функција е да создаде континуитет во перцепцијата и да овозможи селекција на релевантни информации за понатамошна обработка [26].

Најпознати форми на сензорно памтење се:

- **Иконичко памтење** – визуелни информации (трае ~200–500 ms)
- **Ехоично памтење** – аудитивни информации (трае ~2–4 s)

Сензорното памтење има многу голем капацитет, но екстремно кратко времетраење и не е под свесна контрола.

2. Краткорочно и работно памтење

Краткорочното памтење овозможува привремено складирање и обработка на информации во текот на неколку секунди до минута. Неговиот капацитет е ограничен (приближно 7 ± 2 елементи), освен ако информациите не се организираат преку стратегии како групирање [27].

Современите модели го прошируваат овој концепт во работно памтење, кое не само што задржува, туку и активно манипулира со информации неопходни за сложени когнитивни активности како расудување, решавање проблеми и разбирање на јазик [28].

Работното памтење вклучува:

- централна извршна компонента
- фонолошка јамка
- визуо-просторен скицер
- епизодичен бафер

3. Долгорочно памтење

Долгорочното памтење претставува трајно складиште на информации, со практично неограничен капацитет и времетраење кое може да трае од часови до целиот живот. Информациите во овој систем се складираат преку процеси на консолидирање, во кои клучна улога има хипокампусот [29].

Долгорочното памтење се дели на:

3.1. Декларативно (експлицитно) памтење

Ова памтење се однесува на информации кои можат свесно да се повикаат и вербализираат, и се дели на:

- **Епизодично памтење** – лични искуства и настани
- **Семантичко памтење** – факти, поими и општо знаење

3.2. Недекларативно (имплицитно) памтење

Овој тип памтење функционира без свесен напор и се манифестира преку однесувањето. Вклучува:

- процедурно памтење (вештини и навики)
- приминг

- класично и оперантно условување

Недекларативното памтење е поврзано со базалните ганглии, малиот мозок и амигдалата, за разлика од декларативното, кое доминантно зависи од медијалниот темпорален лобус.

1.2. Васкуларна деменција

1.2.1 Епидемиологија на васкуларната деменција

Васкуларното когнитивно оштетување (ВКО) претставува втора најчеста причина за деменција во светот, веднаш по Алцхајмеровата болест, и се карактеризира со прогресивно влошување на когнитивните функции како резултат на цереброваскуларни патолошки процеси [30]. Глобалната распространетост на деменцијата покажува алармантен тренд на зголемување, при што се проценува дека до 2050 година бројот на лица со деменција ќе достигне 152 милиони, што претставува значително оптоварување за здравствените системи и општеството во целина [31]. Васкуларната деменција и васкуларното когнитивно оштетување без деменција (ВКОБД) заедно сочинуваат приближно 15-20% од сите случаи на деменција, при што во одредени популации, особено во азиските земји, овој процент може да биде значително повисок [32].

Епидемиолошките студии покажуваат дека инциденцата на васкуларна деменција се зголемува експоненцијално со возраста, при што стапката се удвојува на секои пет години по 65-годишна возраст [33]. Во развиените земји, годишната инциденца на васкуларна деменција се проценува на 6-12 случаи на 1000 лица постари од 70 години, додека преваленцата варира од 1.2% до 4.2% во општата популација постара од 65 години [34]. Значајни географски разлики се забележани во распространетоста на васкуларната деменција, при што азиските популации покажуваат повисока инциденца споредено со европските и северноамериканските популации, што може да се припише на разликите во генетските фактори, исхраната, и распространетоста на васкуларните ризик фактори [35].

1.2.2 Социоекономско влијание

Социоекономското влијание на васкуларната деменција е огромно и се манифестира на повеќе нивоа. Директните медицински трошоци вклучуваат дијагностички процедури, хоспитализации, фармакотерапија и долгорочна нега, додека индиректните трошоци

опфаќаат загуба на продуктивност, неформална нега од страна на семејството и намалено квалитет на живот [36]. Проценките покажуваат дека глобалните трошоци за деменција во 2019 година изнесувале над 1.3 трилиони американски долари, при што се очекува овој износ да се удвои до 2030 година доколку не се преземат ефективни превентивни и терапевтски мерки [37].

Оптоварувањето на неформалните негуватели претставува значаен, но често занемарен аспект на социоекономското влијание на васкуларната деменција. Семејните членови кои обезбедуваат нега за лица со деменција често доживуваат физичко и емоционално исцрпување, зголемен ризик од депресија и анксиозност, како и финансиски тешкотии поради намалено работно време или целосно напуштање на работата [38]. Студиите покажуваат дека неформалните негуватели посветуваат просечно 40-60 часа неделно на активности поврзани со нега, што претставува значителна економска вредност доколку се пресмета како платена услуга [39].

1.2.3. Локална и регионална распространетост

Во контекст на Република Северна Македонија и пошироката балканска регија, епидемиолошките податоци за васкуларната деменција се ограничени, но достапните студии сугерираат дека распространетоста е споредлива или дури и повисока од европскиот просек [40]. Високата преваленца на васкуларни ризик фактори, особено хипертензија, дијабетес мелитус, пушење и дислипидемија во овие популации, придонесува за зголемена инциденца на цереброваскуларни заболувања и последователно когнитивно оштетување [41]. Недостатокот од систематски епидемиолошки студии и национални регистри за деменција во регионот претставува значајна пречка за прецизна проценка на вистинската распространетост и планирање на здравствени услуги [42].

Хипертензијата, како примарен ризик фактор за болеста на малите церебрални крвни садови (БМКС), покажува висока преваленца во македонската популација, при што проценките укажуваат дека приближно 40-45% од возрасната популација има хипертензија, а само половина од нив се соодветно третирани [43]. Оваа субоптимална контрола на крвниот притисок директно придонесува за прогресија на БМКС и зголемен ризик од васкуларно когнитивно оштетување [44]. Метаанализата на Hughes и соработниците покажа дека намалувањето на крвниот притисок со антихипертензивни агенси е значајно поврзано со

намален ризик од инцидентна деменција или когнитивно оштетување (odds ratio 0.93, 95% CI 0.88-0.98), што укажува на важноста на адекватна контрола на хипертензијата во превенција на когнитивниот пад [37].

1.3. Болест на малите церебрални крвни садови (БМКС)

1.3.3. Дефиниција и класификација

Болеста на малите церебрални крвни садови (БМКС) претставува група хетерогени патолошки процеси кои ги засегаат малите артерии, артериоли, капилари и венули на мозокот [45]. Оваа болест е одговорна за приближно 25% од сите исхемични мозочни удари и претставува најчеста васкуларна причина за деменција и когнитивно оштетување [46]. БМКС не е единствена ентитет, туку опфаќа различни патолошки супстрати со различна етиологија, патогенеза и клинички манифестации [47].

Класификацијата на БМКС се базира на етиолошки и патолошки критериуми. Најчестата форма е артериолосклерозата поврзана со возраста и васкуларните ризик фактори (хипертензија, дијабетес, пушење), која се карактеризира со задебелување на сидот на малите артерии, хијалинизација и фиброза [48]. Церебралната амилоидна ангиопатија (ЦАА) претставува втора најчеста форма, при која доаѓа до депозиција на амилоид- β протеин во сидовите на малите и средни церебрални крвни садови, што резултира со зголемена склоност кон интрацеребрални крварења [49]. Помалку чести форми вклучуваат генетски детерминирани БМКС (како CADASIL - церебрална автозомно доминантна артериопатија со супкортикални инфаркти и леукоенцефалопатија), инфламаторни и имунолошки медиирани васкулопатии, и БМКС поврзана со други специфични причини [50].

1.3.4. Патофизиологија

Патофизиологијата на БМКС е комплексна и мултифакторијална, вклучувајќи неколку меѓусебно поврзани механизми кои водат до структурно и функционално оштетување на малите церебрални крвни садови [51]. Ендотелната дисфункција претставува раниот и централен настан во патогенезата на БМКС, карактеризирана со намалена биодостапност на азот-моноксид (NO), зголемена продукција на реактивни кислородни видови (ROS) и

нарушена васкуларна реактивност [52]. Оваа дисфункција води до зголемена пропустливост на крвно-мозочната бариера (КМБ), што овозможува екстравазација на плазма протеини и инфламаторни клетки во периваскуларниот простор и мозочното ткиво [53].

Хроничната церебрална хипоперфузија игра клучна улога во прогресијата на БМКС и развојот на хиперинтензитети на белата маса (ХБМ) [54]. Намалениот церебрален крвен проток, особено во длабоките перивентрикуларни региони кои се снабдени со долги пенетрирачки артериоли, води до хронична исхемија, оксидативен стрес и последователна демиелинизација и аксонално оштетување [55]. Студијата на Uiterwijk и соработниците покажа дека прогресијата на БМКС, особено перивентрикуларните ХБМ, е значајно поврзана со когнитивен пад кај пациенти со хипертензија, при што пациентите со изразена прогресија на перивентрикуларните ХБМ покажаа значително намалување на глобалната когниција и повисок ризик од инцидентно лесно когнитивно оштетување (OR 6.184, 95% CI 1.506-25.370) [62].

Невроинфламацијата претставува уште еден важен патофизиолошки механизам во БМКС [56]. Активацијата на микроглијата и астроцитите, ослободувањето на проинфламаторни цитокини (IL-1 β , IL-6, TNF- α) и хемокини, како и инфилтрацијата на периферни имунски клетки придонесуваат за хронична инфламаторна состојба која дополнително ја влошува ендотелната дисфункција, КМБ оштетувањето и невроналната повреда [57]. Систематскиот преглед на Custodero и соработниците покажа дека инфламаторните маркери играат значајна улога во дијагнозата на васкуларните придонеси кон когнитивното оштетување и деменција, при што зголемените нивоа на проинфламаторни цитокини се поврзани со поголем ризик од когнитивен пад [36].

1.3.5. Радиолошки карактеристики

Магнетната резонанца (MRI) претставува златен стандард за визуелизација и квантификација на БМКС лезиите, обезбедувајќи детални информации за структурните промени во мозокот [58]. Радиолошките маркери на БМКС вклучуваат неколку дистинктивни наоди, секој со специфични карактеристики и клиничко значење [59].

Хиперинтензитети на белата маса (ХБМ) се најчестиот радиолошки наод во БМКС, видливи како области со зголемен сигнал на T2-тежински и FLAIR (fluid-attenuated inversion

recovery) секвенци [60]. ХБМ се класифицираат според нивната локација на перивентрикуларни (околу латералните вентрикули) и длабоки супкортикални (во белата материја на церебралните хемисфери), при што перивентрикуларните ХБМ се посилно поврзани со когнитивно оштетување [61]. Систематскиот преглед и метаанализа на Jansma и соработниците покажа дека присуството на МР маркери за БМКС предвидува зголемен ризик од когнитивен пад кај здрави постари лица, при што ХБМ значајно влијаат на сите когнитивни домени со ефект големини од -0.15 за глобална когниција до -0.24 за внимание [55].

Лакунарните инфаркти се мали (3-15 mm во дијаметар) супкортикални инфаркти кои настануваат како резултат на оклузија на единечна пенетрирачка артериола [63]. Тие се најчесто лоцирани во базалните ганглии, таламус, внатрешна капсула и понс, и се визуелизираат како хипоинтензни лезии на T1-тежински секвенци и хиперинтензни на T2-тежински секвенци, со хиперинтензен рабен прстен на FLAIR секвенци [64]. Церебралните микрокрварења (ЦМК) се мали (2-10 mm) хемосидерински депозити кои настануваат како резултат на екстравазација на крв од оштетени мали крвни садови, видливи како хипоинтензни точкести лезии на градиент-ехо (GRE) или susceptibility-weighted imaging (SWI) секвенци [65].

Проширените периваскуларни простори (ППВП), исто така познати како Virchow-Robin простори, се течност-содржечки простори кои ги опкружуваат малите пенетрирачки крвни садови додека навлегуваат во мозочното паренхима [66]. Нивното проширување (>3 mm) се смета за маркер на БМКС и е поврзано со оштетување на КМБ и нарушена глимфатична дренажа [67]. Церебралната атрофија, манифестирана како проширување на вентрикулите и супкортикалните сулкуси, претставува последица на хроничната исхемија и невронална загуба, и е силен предиктор за когнитивен пад [68]. Студијата на Guio и соработниците покажа дека мозочната атрофија во БМКС е значајна и има важни последици за когнитивната функција, при што степенот на атрофија корелира со тежината на когнитивното оштетување [52].

1.3.6. Тотален БМКС скор

За да се обезбеди интегрирана проценка на севкупното оптоварување со БМКС, развиен е тотален БМКС скор кој комбинира неколку радиолошки маркери во единствен композитен скор [69]. Најчесто користената верзија на овој скор вклучува четири компоненти: ХБМ (0-3 поени според Fazekas скала), лакунарни инфаркти (0-1 поен), ЦМК (0-1 поен) и ППВП (0-1 поен), со максимален скор од 6 поени [70]. Овој композитен скор покажа подобра предиктивна вредност за когнитивен пад и инцидентна деменција споредено со поединечните радиолошки маркери [71].

Студијата на Olama и соработниците развија едноставен MRI скор кој помага во предвидувањето на деменција кај пациенти со БМКС, при што комбинацијата на радиолошки маркери обезбедува поробусна проценка на ризикот споредено со поединечните маркери [64]. Слично, Li и соработниците развија и валидираа номограм предиктивен модел за когнитивно оштетување кај БМКС, инкорпорирајќи хипертензија, БМКС оптоварување, аполипопротеин A1 нивоа и возраст, при што моделот покажа висока точност со AUC вредности од 0.866 и 0.852 за тренинг и валидациските сетови соодветно [88].

1.4. S100 β протеин

1.4.1 Биологија и функција

S100 β протеинот припаѓа на фамилијата на S100 калциум-врзувачки протеини, која опфаќа повеќе од 20 членови со различни биолошки функции [72]. S100 β е димерен протеин со молекуларна маса од приближно 21 kDa, составен од две субединици (α и β), при што може да формира хомодимери ($\beta\beta$) или хетеродимери ($\alpha\beta$) [73]. Овој протеин се експримира примарно во астроцитите во централниот нервен систем, но исто така се наоѓа во Schwann клетките, меланоцитите, адипоцитите и одредени субпопулации на неврони [74].

Физиолошките функции на S100 β се разновидни и зависат од неговата концентрација [75]. На ниски, наномоларни концентрации, S100 β делува невротрофно, промовирајќи невронален раст, диференцијација и преживување преку активација на RAGE (receptor for advanced glycation end products) и други рецептори [76]. Тој стимулира астроглијална

пролиферација, регулира енергетскиот метаболизам, модулира синаптичка пластичност и учествува во одржувањето на калциумската хомеостаза [77]. Меѓутоа, на високи, микроларни концентрации, S100 β манифестира невротоксични ефекти, индуцирајќи апоптоза на неврони и глијални клетки, промовирајќи инфламаторни процеси и придонесувајќи за оксидативен стрес [78].

1.4.2 S100 β како биомаркер

Серумското или плазма ниво на S100 β се користи како биомаркер за различни невролошки состојби, вклучувајќи трауматска мозочна повреда, мозочен удар, субарахноидално крварење, постоперативно когнитивно оштетување и невродегенеративни заболувања [79]. Зголемените серумски нивоа на S100 β рефлектираат оштетување на КМБ, астроглијална активација или повреда, и ослободување на протеинот од оштетените клетки во циркулацијата [80].

Систематскиот преглед и метаанализа на Zhang и соработниците покажа дека S100B нивоата се зголемени кај пациенти 24 часа по операција, при што пациенти на возраст ≥ 60 години со постоперативно когнитивно оштетување (ПОКО) имале повисоки S100B нивоа, што укажува дека S100B може да помогне во раното откривање на ПОКО [41]. Слично, студијата на Lai и соработниците покажа дека постои асоцијација помеѓу S100B нивоата и долгорочниот исход по анеуризмално субарахноидално крварење, при што повисоките нивоа се поврзани со полош невролошки исход [54].

1.4.3 S100 β во контекст на БМКС и когнитивно оштетување

Во контекст на болеста на малите церебрални крвни садови и васкуларното когнитивно оштетување, S100 β протеинот привлече значително внимание како потенцијален биомаркер за рана дијагноза и прогноза [81]. Патофизиолошката врска помеѓу БМКС и зголемените S100 β нивоа е мултифакторијална и вклучува оштетување на КМБ, астроглијална активација како одговор на хронична исхемија и инфламација, и директна невронална и глијална повреда [82].

Клучната студија на Wang и соработниците покажа дека серумските нивоа на S100 β протеинот се значајно повисоки кај пациенти со ВКОБД споредено со пациенти без

когнитивно оштетување и здрави контроли [46]. Логистичката регресиона анализа покажа дека високото серумско ниво на S100 β протеин, хипертензијата и високото ниво на LDL-холестерол се независни ризик фактори за БМКС. Дополнително, пациентите со хипертензија покажаа повисоки S100 β нивоа споредено со оние со нормален крвен притисок, при што постоеше позитивна корелација помеѓу S100 β нивото и крвниот притисок. Концентрацијата на серумскиот S100 β беше поврзана со оштетување на когнитивната функција кај ВКОБД пациенти, што укажува на голема вредност за рана дијагноза на БМКС.

Студијата на Pappas и соработниците покажа дека плазматските нивоа на S100B, во комбинација со MRI-показателите на цереброваскуларна болест, имаат синергистички негативен ефект врз когнитивните функции кај постарата популација [75]. Повисоките плазма S100B нивоа беа поврзани со полоши перформанси на епизодичната меморија ($\beta = -0.031$, SE = 0.008, $p < 0.001$). Дополнително, забележани се значајни интеракции помеѓу плазма S100B нивоата и париеталната КМБ пропустливост (kw) (интеракција $\beta = 0.095$, SE = 0.042, $p = 0.028$), како и помеѓу плазма S100B нивоата и длабоките ХБМ волумени (интеракција $\beta = -0.025$, SE = 0.009, $p = 0.007$) за епизодичната меморија. Индивидите со најлоши мемориски перформанси покажаа и високи плазма S100B нивоа и или ниска КМБ пропустливост во париеталниот лобус или зголемено оптоварување со длабоки ХБМ.

1.4.4 Дијагностичка вредност и клиничка примена

Дијагностичката вредност на серумскиот S100 β во детекција на когнитивно оштетување кај пациенти со БМКС е предмет на интензивни истражувања [83]. Студијата на Li и соработниците покажа дека хомоцистеинот (Hcy) и S100B протеинот се поврзани ризик фактори за когнитивно оштетување кај пациенти со прогресивен исхемичен мозочен удар [50]. Pearson корелационата анализа покажа дека Hcy и S100B протеинот се негативно корелирани со MoCA скорот. ROC кривата анализа покажа дека AUC на S100B протеинот во идентификација на когнитивно оштетување по прогресивен исхемичен мозочен удар изнесува 0.709, додека комбинираната AUC на Hcy и S100B протеинот во предвидување на когнитивно оштетување изнесува 0.739.

Студијата на Shi и соработниците покажа дека експресијата на S100 β протеинот кај пациенти со васкуларна деменција по крварење во базалните ганглии е значително зголемена и негативно корелирана со когнитивната функција на пациентите [47]. Серумските нивоа на S100 β кај пациенти со васкуларна деменција беа значително повисоки споредено со контролната група, при што постоеше негативна корелација со MMSE скорот ($r_s = -4.19$, $p < 0.05$). Ова укажува дека S100 β може да се користи како диференцијално-дијагностички индикатор на васкуларна деменција по крварење во базалните ганглии и како терапевтска целна точка.

Клиничката примена на S100 β како биомаркер за БМКС и когнитивно оштетување е ограничена со неколку фактори [84]. Прво, S100 β не е специфичен само за мозочно ткиво, туку се експримира и во екстракранијални ткива (адипоцити, меланоцити), што може да доведе до лажно позитивни резултати [85]. Второ, серумските нивоа на S100 β може да бидат зголемени во различни невролошки и не-невролошки состојби, што ја намалува неговата специфичност [86]. Трето, постои потреба за стандардизација на методите за мерење, референтни вредности и cut-off точки за различни клинички апликации [87].

Покрај овие ограничувања, комбинацијата на S100 β со други биомаркери и радиолошки наоди може да ја подобри дијагностичката точност [88]. Систематскиот преглед на Hansra и соработниците покажа дека крвните биомаркери на невроваскуларната единица, вклучувајќи S100 β , играат важна улога во цереброваскуларната болест и васкуларните когнитивни нарушувања [35]. Мултимаркерскиот пристап кој комбинира биомаркери на невронална повреда (S100 β , NfL), васкуларна дисфункција (VEGF, ендотелин-1) и инфламација (IL-6, TNF- α) може да обезбеди покомплетна слика на патофизиолошките процеси и да овозможи поточна стратификација на ризикот [89].

1.5. Когнитивно оштетување и васкуларна деменција

1.5.1 Дефиниција и класификација

ВКО претставува широк спектар на когнитивни дефицити кои се припишуваат на цереброваскуларна патологија, опфаќајќи од лесно когнитивно оштетување до тешка деменција [30]. Терминот ВКО беше воведен за да ги опфати сите форми на когнитивно оштетување поврзани со васкуларни причини, надминувајќи ги ограничувањата на

постарите дијагностички критериуми кои се фокусираа исклучиво на васкуларна деменција [32]. Класификацијата на ВКО вклучува неколку категории: васкуларно когнитивно оштетување без деменција (ВКОБД), васкуларна деменција (ВД), и мешана деменција (комбинација на васкуларна и Алцхајмерова патологија) [40].

Дијагностичките критериуми за васкуларна деменција се развивале низ годините, при што најчесто користените се NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke - Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) критериумите [42]. Овие критериуми бараат присуство на деменција (оштетување на меморијата и најмалку уште еден когнитивен домен), доказ за цереброваскуларна болест (клинички, радиолошки или патолошки), и временска или причинска врска помеѓу деменцијата и цереброваскуларната болест [43]. Меѓутоа, овие критериуми се критикувани за нивната ниска сензитивност, особено во раните стадиуми на болеста [44].

1.5.3. Клинички манифестации

Клиничките манифестации на васкуларното когнитивно оштетување се хетерогени и зависат од локацијата, екстензијата и типот на васкуларната патологија [45]. За разлика од Алцхајмеровата болест, каде што меморијата е примарно засегната, ВКО типично се карактеризира со дисекзекутивен синдром со нарушување на извршните функции, процесирањето на информации, вниманието и психомоторната брзина [47]. Пациентите често покажуваат тешкотии во планирање, организација, решавање проблеми, флексибилност на мислењето и контрола на импулсите [48].

Систематскиот преглед на Sokolović и соработниците покажа дека невропсихолошката диференцијална дијагноза помеѓу Алцхајмеровата болест и васкуларната деменција е можна преку специфични когнитивни профили, при што пациентите со васкуларна деменција покажуваат поизразено оштетување на извршните функции и релативно зачувана меморија споредено со пациентите со Алцхајмерова болест [42]. Дополнително, пациентите со ВКО често манифестираат невропсихијатриски симптоми како депресија, апатија, емоционална лабилност и психомоторна ретардација, кои може да претходат на когнитивните дефицити [49].

1.5.4. Когнитивни домени засегнати во БМКС

БМКС има специфичен импакт врз различни когнитивни домени, при што степенот на оштетување корелира со тежината и распространетоста на радиолошките лезии [50]. Извршните функции се најчесто и најрано засегнатиот когнитивен домен во БМКС, што се објаснува со нарушување на фронто-супкортикалните невронални мрежи поради оштетување на белата материја и лакунарни инфаркти во специфични локации [51].

Студијата на Uiterwijk и соработниците покажа дека тоталниот БМКС MRI скор е поврзан со когнитивен пад во извршната функција кај пациенти со хипертензија [77]. Пациентите со повисок БМКС скор покажаа значително полоши перформанси на тестовите за извршна функција, вклучувајќи Stroop тест, Trail Making Test Part B и вербална флуентност. Процесирањето на информации и психомоторната брзина се исто така значајно засегнати во БМКС, што се манифестира како забавено време на реакција, намалена брзина на извршување на задачи и тешкотии во обработка на комплексни информации [52].

Вниманието и концентрацијата се често нарушени кај пациенти со БМКС, особено селективното и поделеното внимание [53]. Меморијата, иако релативно зачувана во раните стадиуми споредено со Алцхајмеровата болест, може да биде засегната, особено епизодичната меморија и способноста за енкодирање и повлекување на нови информации [54]. Метаанализата на Jansma и соработниците покажа дека спорадичната церебрална болест на малите крвни садови е поврзана со когнитивен пад кај здрави постари возрасни, при што ХБМ значајно влијаат на сите когнитивни домени со ефект големини од -0.15 за глобална когниција, -0.18 за извршна функција, -0.12 за меморија и -0.17 за внимание [55].

1.5.5. Прогресија и прогноза

Прогресијата на васкуларното когнитивно оштетување е варијабилна и зависи од повеќе фактори, вклучувајќи тежина на васкуларната патологија, присуство на рекурентни васкуларни настани, контрола на васкуларните ризик фактори и коморбидитети [56]. За разлика од Алцхајмеровата болест која типично покажува постепена и прогресивна детериорација, ВКО може да има прогресивен тек со периоди на стабилност или дури и подобрување, особено кога васкуларните ризик фактори се адекватно контролирани [57].

Студијата на Hamilton и соработниците покажа дека когнитивните оштетувања во спорадичната церебрална болест на малите крвни садови се присутни низ различни клинички презентации, вклучувајќи мозочен удар, деменција и не-клинички презентации на БМКС [40]. Прогнозата за пациенти со ВКО е генерално полоша споредено со когнитивно здрави индивидуи, со зголемен ризик од функционална зависност, институционализација и морталитет [58]. Петгодишната стапка на преживување по дијагноза на васкуларна деменција се проценува на 25-50%, што е пониско споредено со Алцхајмеровата болест [59].

Неколку фактори се поврзани со побрза прогресија и полоша прогноза кај пациенти со ВКО [60]. Повисока возраст, присуство на повеќе васкуларни ризик фактори (хипертензија, дијабетес, атријална фибрилација), рекурентни мозочни удари, поголемо оптоварување со БМКС лезии на MRI, и присуство на невропсихијатриски симптоми се поврзани со побрз когнитивен пад [61]. Спротивно, рана дијагноза, агресивна контрола на васкуларните ризик фактори, когнитивна рехабилитација и физичка активност може да ја забават прогресијата и да го подобрат квалитетот на живот [62].

Студијата на Reboussin и соработниците покажа дека интензивната контрола на крвниот притисок споредено со стандардната контрола има долгорочен ефект врз лесното когнитивно оштетување и веројатната деменција во SPRINT студијата [63]. Интензивната контрола на крвниот притисок беше поврзана со намален ризик од лесно когнитивно оштетување, што укажува на важноста на агресивна антихипертензивна терапија во превенција на когнитивниот пад кај пациенти со висок васкуларен ризик [64].

1.6. Актуелност на проблемот

1.6.1 Недостаток на специфични биомаркери

Едно од главните предизвици во клиничката пракса е недостатокот на специфични, достапни и валидирани биомаркери за рана дијагноза на болеста на малите церебрални крвни садови и предвидување на когнитивниот пад [65]. Додека радиолошките маркери (MRI) обезбедуваат вредни информации за структурните промени во мозокот, тие не секогаш корелираат со клиничката тежина на когнитивното оштетување и не можат да ја

детектираат раната, преклиничка фаза на болеста [66]. Дополнително, MRI е скапа, не секогаш достапна, и има контраиндикации кај одредени пациенти [67].

Систематскиот преглед на Liao и соработниците покажа дека постои потреба за идентификација на потенцијални биомаркери за церебрална болест на малите крвни садови со когнитивно оштетување [48]. Крвните биомаркери нудат неколку предности: се минимално инвазивни, релативно евтини, може да се повторуваат често за следење на прогресијата и одговорот на терапија, и може да рефлектираат динамички патофизиолошки процеси [68]. Меѓутоа, повеќето досега истражувани биомаркери покажаа ограничена сензитивност и специфичност, или не се доволно валидирани во големи, мултицентрични студии [69].

1.6.2 Клиничка потреба за рана дијагноза

Раната дијагноза на БМКС и васкуларното когнитивно оштетување е од критична важност од неколку причини [70]. Прво, интервенциите за контрола на васкуларните ризик фактори (антихипертензивна терапија, антидијабетична терапија, статини, антиромботици) се најефективни кога се започнат рано, пред да настанат иреверзибилни структурни оштетувања на мозокот [71]. Студијата на Hughes и соработниците покажа дека намалувањето на крвниот притисок со антихипертензивни агенси е значајно поврзано со намален ризик од инцидентна деменција или когнитивно оштетување, што укажува на важноста на рана и агресивна контрола на хипертензијата [31].

Второ, раната дијагноза овозможува имплементација на не-фармаколошки интервенции како когнитивна тренинг, физичка активност, исхрана и модификација на животниот стил, кои покажаа бенефит во забавување на когнитивниот пад [72]. Систематскиот преглед на Yi и соработниците покажа дека не-фармаколошките интервенции како адјувантен третман за васкуларна деменција имаат компаративна ефикасност и безбедност [45]. Трето, раната идентификација на пациенти со висок ризик овозможува нивно вклучување во клинички студии за нови терапевтски агенси, што е од клучно значење за развој на ефективни третмани [73].

1.6.3 Недостаток на научни сознанија

Покрај значителниот напредок во разбирањето на патофизиологијата на БМКС и васкуларното когнитивно оштетување, постојат значајни недостатоци во знаењето кои треба да се адресираат [74]. Прво, точните механизми преку кои БМКС доведува до когнитивно оштетување не се целосно разјаснети, особено улогата на оштетувањето на крвно-мозочната бариера, невроинфламацијата и нарушената лимфатична дренажа [75]. Второ, интеракцијата помеѓу васкуларната и Алцхајмеровата патологија во развојот на мешана деменција е комплексна и недоволно истражена [76].

Трето, постои недостаток на лонгитудинални студии кои ги следат пациентите од преклиничката фаза до развој на манифестна деменција, што е неопходно за идентификација на рани предиктори и критични временски прозорци за интервенција [77]. Четврто, најголемиот дел од досегашните истражувања се спроведени во западни популации, додека податоците од други географски региони и етнички групи се релативно ограничени, што може да ја намали применливоста на овие наоди во поширок популациски контекст. [78]. Студијата на Ои и соработниците покажа дека крвниот притисок и ризиците од когнитивно оштетување и деменција се проучувани во 209 проспективни студии, но сè уште постои потреба за дополнителни истражувања во различни популации [34].

2 МОТИВ НА СТУДИЈАТА

Когнитивните нарушувања поврзани со артериската хипертензија и БМКС претставуваат значаен, но сè уште недоволно препознаен здравствен проблем, особено во возрасната популацијата. И покрај фактот дека артериската хипертензија е еден од најчестите и најдобро дефинирани васкуларни ризик-фактори, нејзините долгорочни ефекти врз мозочната структура и когнитивната функција често остануваат субклинички во раните фази и се дијагностицираат доцна, кога оштетувањето е веќе напреднато и делумно иреверзибилно.

Современите неуроимажинг техники овозможуваат детекција на структурни промени поврзани со церебралната болест на малите крвни садови, како што се ХБМ, лакунарните инфаркти и микрокрварењата. Сепак, овие промени често ја одразуваат акумулираната последица на долготрајни патофизиолошки процеси и не секогаш ја рефлектираат раната функционална дисфункција на мозочната микроциркулација и крвно–мозочната бариера. Од друга страна, клиничката проценка на когнитивната функција најчесто идентификува нарушувања во фаза кога когнитивната резерва е веќе значително намалена.

Овие ограничувања создаваат јасна потреба од дополнителни, чувствителни и клинички применливи биомаркери кои би овозможиле рано препознавање на мозочното оштетување кај хипертензивни пациенти, пред појавата на изразена деменција. Во овој контекст, особено внимание привлекуваат серумските биомаркери поврзани со нарушен интегритет на крвно–мозочната бариера и глијалната активација, кои претставуваат централни патофизиолошки механизми во развојот на васкуларното когнитивно нарушување.

Протеинот S100 β , кој претежно се експримира во астроцитите, се ослободува при глијална активација, хипоксија и васкуларно оштетување, а неговото присуство во периферната циркулација е директно поврзано со нарушување на крвно–мозочната бариера. Досегашните студии укажуваат дека серумските нивоа на S100 β се зголемени кај различни состојби поврзани со мозочно оштетување и дека постои асоцијација помеѓу S100 β и когнитивната дисфункција. Сепак, неговата улога како биомаркер кај пациенти со

артериска хипертензија и церебрална болест на малите крвни садови сè уште не е доволно систематски испитана.

Мотивот за оваа студија произлегува од потребата да се воспостави појасна врска помеѓу системскиот васкуларен ризик, функционалното оштетување на невроваскуларната единица и клиничкиот когнитивен фенотип. Испитувањето на S100 β како серумски биомаркер има потенцијал да обезбеди дополнителен увид во раните фази на васкуларно-индуцираното мозочно оштетување и да придонесе кон подобра стратификација на когнитивниот ризик кај пациенти со хипертензија.

Дополнително, ваквиот пристап има значајна клиничка релевантност, бидејќи артериската хипертензија претставува модифицирачки ризик-фактор. Раното идентификување на пациенти со зголемен ризик за когнитивен пад овозможува навремено спроведување на превентивни и терапевтски стратегии со цел забавување или спречување на прогресијата кон васкуларно когнитивно нарушување и деменција.

Оттука, оваа студија е мотивирана од потребата за подобро разбирање на биолошките механизми кои ја поврзуваат артериската хипертензија со когнитивниот пад и од стремежот кон идентификација на практични и чувствителни биомаркери кои можат да имаат реална примена во клиничката пракса.

3 ЦЕЛИ И ХИПОТЕЗИ НА СТУДИЈАТА

3.1. Примарна цел

Примарната цел на оваа студија е да се испита дијагностичката вредност на серумското ниво на протеин S100 β во детекција на когнитивно оштетување кај пациенти со БМКС. Специфично, студијата има за цел да ги утврди серумските концентрации на S100 β кај пациенти со БМКС со и без когнитивно оштетување, да ги споредат овие нивоа со здрави контроли, и да ја процени корелацијата помеѓу S100 β нивоата и тежината на когнитивното оштетување мерено со стандардизирани невропсихолошки тестови.

3.2. Секундарни цели

Секундарните цели на студијата вклучуваат:

Корелација со радиолошки маркери: Да се испита односот помеѓу серумските нивоа на S100 β и радиолошките маркери на БМКС (хиперинтезитет на белата маса, лакуарни инфаркти, церебрални микрокварења, проширени периваскуларни простори) и тоталниот БМКС скор. Оваа цел е важна за разбирање на патофизиолошката врска помеѓу биохемиските и структурните промени во мозокот [81].

Асоцијација со васкуларни ризик фактори: Да се анализира асоцијацијата помеѓу S100 β нивоата и васкуларните ризик фактори (хипертензија, дијабетес мелитус, дислипидемија, пушење) кај пациенти со БМКС. Студијата на Wang и соработниците покажа позитивна корелација помеѓу S100 β нивото и крвниот притисок, што укажува на важноста на оваа анализа [46].

Предиктивна вредност: Да се процени предиктивната вредност на S100 β за прогресија на когнитивното оштетување во лонгитудинално следење на пациентите. Оваа цел е од клучно значење за идентификација на пациенти со висок ризик кои би имале корист од поинтензивни интервенции [82].

Утврдување на пресечни вредности: Да се утврдат оптимални пресечни вредности на серумскиот S100 β за дискриминација помеѓу пациенти со и без когнитивно оштетување, користејќи ROC (receiver operating characteristic) анализа. Ова е од практично значење за потенцијална клиничка примена на биомаркерот [83].

3.3. Хипотези на истражувањето

Врз основа на постоечката литература и теоретската рамка, формулирани се следните хипотези:

Хипотеза 1: Зголемени серумски нивоа на S100 β кај БМКС со когнитивно оштетување

Серумските нивоа на протеин S100 β се значајно повисоки кај пациенти со болест на малите церебрални крвни садови кои имаат когнитивно оштетување споредено со пациенти со БМКС без когнитивно оштетување и здрави контроли. Оваа хипотеза се базира на наодите од студијата на Wang и соработниците која покажа дека серумските нивоа на S100 β се повисоки во ВКОБД групата споредено со NCI и нормалните контролни групи [46], како и на метаанализата на Huang и соработниците која покажа дека периферниот S100B значајно се разликува помеѓу ВКО и не-ВКО групите [30].

Хипотеза 2: Корелација помеѓу S100 β и тежина на когнитивното оштетување

Постои значајна негативна корелација помеѓу серумските нивоа на S100 β и перформансите на невропсихолошките тестови (MMSE, АЦЕ), при што повисоките нивоа на S100 β се поврзани со полоши когнитивни перформанси. Оваа хипотеза е поддржана од студијата на Shi и соработниците која покажа негативна корелација помеѓу S100 β и MMSE скорот [76], како и од студијата на Li и соработниците која покажа негативна корелација помеѓу S100 β и MoCA скорот [79].

Хипотеза 3: Асоцијација помеѓу S100 β и радиолошко оптоварување со БМКС

Серумските нивоа на S100 β се позитивно корелирани со тежината на радиолошките маркери на БМКС (волумен на белата материја хиперинтензитети, број на лакуарни инфаркти, присуство на церебрални микрокрварења) и тоталниот БМКС скор. Оваа хипотеза се базира на студијата на Pappas и соработниците која покажа значајни интеракции помеѓу плазма S100B нивоата и длабоките ХБМ волумени за епизодичката меморија [75], што сугерира дека S100 β рефлектира структурно оштетување на мозокот.

Хипотеза 4: Предиктивна вредност на S100 β за когнитивна прогресија

Повисоките базални серумски нивоа на S100 β се независен предиктор за побрза прогресија на когнитивното оштетување и конверзија од лесно когнитивно оштетување кон деменција во лонгитудинално следење. Оваа хипотеза е поддржана од студијата на Wang и соработниците која покажа дека раното откривање на серумскиот S100 β е од голема вредност за дијагноза на БМКС [46], што имплицира предиктивна вредност за прогресија на болеста.

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

4.1. Дизајн на студијата

Истражувањето е спроведено како опсервациска аналитичка case-control студија, со цел да се испита поврзаноста помеѓу серумската концентрација на S100 β протеинот, тежината на БМКС и степенот на когнитивно оштетување кај повозрасна популација. Овој тип на дизајн беше избран поради неговата соодветност за испитување на асоцијации помеѓу биолошки маркери и клинички фенотипови, особено кај хронични, прогресивни состојби како што е БМКС, кај кои експерименталниот пристап не е етички или практично изводлив.

4.2. Испитаници

Во студијата беа вклучени вкупно 88 испитаници, на возраст од 60 и повеќе години, со и без когнитивно оштетување. Испитаниците беа идентификувани преку ретроспективен преглед на клиничките истории и амбулантските прегледи од електронската база на податоци на ЈЗУ Универзитетска клиника за неврологија – Скопје, во периодот од Јануари 2022 до Декември 2025 година.

Испитаниците потекнуваа од различни региони на државата, што овозможи поголема репрезентативност на примерокот. По иницијалната идентификација, пациентите беа контактирани и поканети на повторен клинички преглед со цел реевалуација на когнитивниот статус и спроведување на дополнителни невропсихолошки, лабораториски и невроимицинг испитувања, согласно протоколот на студијата.

Сите испитаници доброволно учествуваа во истражувањето и имаа потпишано писмена информирана согласност. Истражувањето беше одобрено од Етичкиот комитет при Медицинскиот факултет во Скопје и спроведено во согласност со етичките принципи за медицински истражувања кај луѓе.

4.3. Инклузиони критериуми

Во студијата беа вклучени:

- испитаници на возраст ≥ 60 години;

- испитаници со дијагностицирано когнитивно нарушување или со зачувана когнитивна функција;
- испитаници кои беа способни да ги комплетираат невропсихолошките тестови и да дадат информирана согласност.

4.4. Ексклузиони критериуми

Од студијата беа исклучени испитаници кај кои постоеше потенцијална алтернативна етиологија за когнитивното оштетување или состојби кои можат да влијаат врз нивото на S100 β , и тоа:

- интракранијални тумори;
- мултиплекс склероза и други демиелинизирачки заболувања;
- хронична зависност од алкохол, наркотични средства или психоактивни супстанции;
- тешка срцева, хепатална, ренална, хематолошка или тироидна инсуфициенција;
- значајни визуелни или аудитивни нарушувања кои го оневозможуваат валидното тестирање;
- дијагностицирана Алцхајмерова болест;
- когнитивно оштетување секундарно на други невролошки, инфективни, токсични или метаболни состојби, вклучувајќи дефицит на витамин B12 и фолна киселина;
- тешки психијатриски нарушувања, како тешка депресија или шизофренија.

4.5. Групирање на испитаниците

Испитаниците беа поделени во **три групи** врз основа на присуството на БМКС и степенот на когнитивно оштетување:

1. **Група I** – испитаници со БМКС и благо когнитивно нарушување
 2. **Група II** – испитаници со БМКС и умерено до тешко когнитивно нарушување
 3. **Контролна група** – испитаници без неврорадиолошки знаци за БМКС и без когнитивни испади
- Методи за невропсихолошка проценка

Невропсихолошката проценка претставуваше клучен сегмент од ова истражување, со цел објективна и квантитативна евалуација на когнитивната функција кај испитаниците, како и класификација на степенот на когнитивното нарушување. Проценката беше спроведена со примена на два валидирани и широко користени невропсихолошки инструменти, кои овозможуваат глобална и домен-специфична анализа на когнитивните способности: Mini-Mental State Examination (MMSE) и Addenbrooke's Cognitive Examination – ACE.

Сите тестирања беа изведени од страна на обучен лекар-невролог, во стандардирани услови, во тивка и мирна просторија, без присуство на дистрактивни надворешни фактори. Тестирањето беше спроведено во период кога пациентите беа клинички стабилни, на денот на земање на примерокот од венска крв, со цел временска усогласеност помеѓу клиничките, когнитивните и лабораториските параметри.

- Mini-Mental State Examination (MMSE)

MMSE беше користен како скрининг алатка за проценка на глобалната когнитивна функција. Овој тест овозможува брза, стандардизирана и репродуктивна проценка на повеќе основни когнитивни домени, вклучувајќи ориентација во време и простор, внимание и концентрација, краткорочна меморија, јазични способности, визуелно-просторни функции и способност за разбирање и извршување на вербални инструкции.

MMSE опфаќа вкупно 30 поени, при што повисоките резултати укажуваат на подобра когнитивна функција. Во рамки на оваа студија, резултатите од MMSE беа користени за класификација на когнитивниот статус на испитаниците, како што следува:

- 27–30 поени: нормална когнитивна функција
- 21–26 поени: благо когнитивно нарушување
- 10–20 поени: умерено когнитивно нарушување
- 0–9 поени: тешко когнитивно нарушување

Оваа категоризација овозможи јасна поделба на испитаниците според степенот на когнитивниот пад и беше користена како основа за формирање на подгрупите во студијата. Иако MMSE има ограничена чувствителност за рани и суптилни когнитивни промени,

неговата употреба во комбинација со ACE-III овозможи балансиран пристап помеѓу практичноста и деталноста на проценката.

- Addenbrooke's Cognitive Examination – ACE

Со цел подетална и домен-специфична анализа на когнитивните функции, кај сите испитаници беше применет и тестот Addenbrooke's Cognitive Examination – ACE. Овој инструмент претставува проширен невропсихолошки тест, кој се состои од 19 активности распределени во пет когнитивни домени: внимание, меморија, флуентност, јазик и визуелно-просторна обработка.

Вкупниот максимален резултат на ACE изнесува 100 поени, распределени по домени како што следува: внимание (18 поени), меморија (26 поени), флуентност (14 поени), јазик (26 поени) и визуелно-просторна обработка (16 поени). Овозможувањето на домен-специфично бодување претставува значајна предност на овој тест, особено во контекст на БМКС, каде што често доминираат нарушувања во вниманието, извршните функции и визуелно-просторната обработка.

Во оваа студија, резултатите од ACE беа интерпретирани според препорачаните гранични вредности, при што резултат ≥ 88 поени се сметаше за нормален, резултат < 83 за патолошки, додека вредностите помеѓу 83 и 87 поени се класифицираа како гранични и се толкуваа во контекст на возраста, образованието и клиничката слика на пациентот.

- Стандардизација и контрола на варијабилноста

Со цел да се намали интер- и интра-испитувачката варијабилност, сите тестирања беа изведени според ист протокол и во ист временски период од денот, каде што беше можно. Пациентите со значајни визуелни, аудитивни или моторни ограничувања кои можеа да ја компромитираат валидноста на тестирањето беа исклучени од студијата, согласно однапред дефинираните ексклузиони критериуми.

Резултатите од невропсихолошките тестови беа внесени во стандардирани формулари и користени како континуирани и категоријални варијабли при понатамошната статистичка анализа. Дополнително, резултатите од поединечните домени на ACE-III беа анализирани

одделно, со цел да се испита нивната поврзаност со радиолошките маркери на БМКС и серумските концентрации на S100 β .

- Методи за радиолошка проценка на БМКС

(MRI маркери и вкупна тежина на церебралната болест на малите крвни садови)

Радиолошката проценка претставуваше суштински дел од ова истражување, бидејќи магнетната резонанца (MRI) овозможува неинвазивна и високо сензитивна детекција на структурните промени карактеристични за БМКС. MRI маркерите на БМКС се сметаат за морфолошки израз на хронична микроангиопатија и се директно поврзани со нарушената церебрална перфузија, оштетувањето на белата маса и когнитивниот пад.

- Магнетна резонанца на мозокот

Кај сите испитаници беше извршена магнетна резонанца на мозокот со користење на стандарден клинички протокол. MRI испитувањето вклучуваше повеќе секвенци неопходни за идентификација на различните маркери на БМКС, меѓу кои T1-weighted, T2-weighted, FLAIR и T2*-weighted или susceptibility-weighted imaging (SWI) секвенци.

Сите MRI снимки беа анализирани од страна на искусен невролог и/или неурорадиолог, без информации за клиничкиот и когнитивниот статус на пациентите, со цел да се намали ризикот од набљудувачка пристрасност.

- MRI маркери на БМКС

Радиолошката дијагноза на БМКС се базираше на присуството и карактеристиките на следните четири главни MRI маркери:

Хиперинтензитети на белата маса (ХБМ)

Хиперинтензитетите на белата маса беа идентификувани на FLAIR и T2-weighted секвенци како области со зголемен сигнал, лоцирани перивентрикуларно или длабоко во субкортикалната бела маса. Овие промени се сметаат за резултат на хронична исхемија, демиелинизација и аксонално оштетување.

Степенот на ХБМ беше оценуван визуелно, со користење на валидирани скали за класификација според распространетоста и интензитетот на лезиите. ХБМ беа земени предвид како еден од клучните параметри за проценка на тежината на БМКС.

Лакунарни инфаркти

Лакунарните инфаркти беа дефинирани како мали кавитарни лезии со дијаметар од 3 до 15 mm, локализирани во длабоките структури на мозокот (базални ганглии, таламус, интерна капсула, понс), со сигнални карактеристики на цереброспинална течност на T1 и T2 секвенци, и со перифокална глиоза на FLAIR секвенци.

Присуството на еден или повеќе лакунарни инфаркти беше регистрирано како позитивен радиолошки маркер на БМКС.

Проширени периваскуларни простори (ППВП)

Проширените периваскуларни простори беа идентификувани како мали, линеарни или овални структури исполнети со ликвор, видливи на T2-weighted секвенци, најчесто локализирани во базалните ганглии и центрум семиовале. ППП претставуваат индиректен показател за нарушена дренажа на интерстицијалната течност и хронична васкуларна дисфункција. Проценката на ППП беше спроведена полу-квантитативно, врз основа на нивниот број и распространетост во зафатените региони.

Мозочни микрокрварења (ММК)

Мозочните микрокрварења беа детектирани на T2*-weighted или SWI секвенци како мали, хипоинтензни фокуси, кои рефлектираат депозити на хемосидерин. ММК претставуваат маркер на хронична васкуларна оштетеност и микроваскуларна хеморагична компонента на БМКС.

Присуството и дистрибуцијата на ММК беа регистрирани и користени како дополнителен индикатор за тежината на васкуларното оштетување.

- Проценка на вкупната тежина на БМКС (Тотален БМКС скор)

Со цел сеопфатна проценка на структурното оштетување на мозокот, беше применет концептот на вкупна тежина на БМКС (тотален БМКС скор). Овој пристап овозможува интеграција на поединечните MRI маркери во единствен кумулативен скор, кој подобро ја рефлектира целокупната микроангиопатска патологија во споредба со анализа на изолирани лезии.

За секој од четирите MRI маркери (ХБМ, лакуарни инфаркти, ППВП и ММК) беше доделен по еден поен доколку маркерот беше присутен, при што вкупниот скор можеше да варира од 0 до 4 поени. Повисоките вредности на севкупниот БМКС скор укажуваат на поголема распространетост и тежина на васкуларното оштетување на мозокот.

Овој кумулативен скор беше користен како континуирана и категоријална варијабла во понатамошната статистичка анализа, со цел испитување на неговата поврзаност со когнитивните резултати (MMSE и ACE) и серумските концентрации на S100 β .

- Валидност и репродуктивност на радиолошката проценка

Со цел да се обезбеди валидност и репродуктивност на радиолошките наоди, анализата на MRI снимките беше спроведена според однапред дефинирани критериуми и стандарди. Во случаи на несогласување, конечната проценка беше донесена по консензус.

Радиолошките податоци беа внесени во стандардирана база на податоци и користени за корелациска и мултиваријантна анализа, овозможувајќи интеграција на структурните, когнитивните и биохемиските параметри во рамките на студијата.

- Лабораториски испитувања и анализа на S100 β

Кај сите учесници беше земен примерок од венска крв на гладно (5 ml) на денот на спроведување на когнитивното тестирање, со цел да се избегне влијанието на акутни метаболни варијации врз лабораториските параметри. Крвта беше собирана во ПВЦ цевки за коагулација, потоа беа центрифугирани при 3000 вртежи во минута во траење од 10 минути за одвојување на серумот.

Одвоениот серум беше антикоагулирани во ПВЦ цевки и складиран на температура од -20°C до моментот на анализата. Пред мерењето, примероците беа одмрзнати на собна температура, согласно препораките на производителот, со цел да се обезбеди стабилност на протеинот.

Серумските концентрации на S100 β беа определувани со комерцијален sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), користејќи Human S100B ELISA Kit (Elabscience, Cat. No. E-EL-H1297, 96T). Методата овозможува квантитативно определување на хуман S100B во серум, со аналитичка чувствителност од 18.75 pg/mL и детекционен опсег од 31.25 до 2000 pg/mL. Одвоениот серум беше користен за анализа. Пред анализата сите реагенси беа донесени на собна температура. Wash buffer-от беше подготвен со разредување на концентрираниот раствор во однос 1:25. Референтниот стандард беше реконституиран со 1 mL дилуент, со што се добиваше почетна концентрација од 2000 pg/mL, а потоа беа подготвувани сериски двојни разредувања до 31.25 pg/mL, со blank контрола од 0 pg/mL. Во микроплочата се додаваа по 100 μL од стандардите, blank и серумските примероци, сите во дупликат, по што следеше инкубација 90 минути на 37°C . По отстранување на течноста, без плакнење, се додаваа 100 μL биотинилирано детекционо антитело и плочата се инкубираше 60 минути на 37°C . Потоа следеше плакнење 3 пати со по 350 μL wash buffer. Во следниот чекор се додаваа 100 μL HRP-конјугат, со инкубација 30 минути на 37°C , а потоа плакнење 5 пати. Во секое бунарче се додаваа 90 μL супстратен реагенс и плочата се инкубираше околу 15 минути на 37°C , заштитена од светлина. Реакцијата беше прекинувана со 50 μL стоп-раствор, по што оптичката густина беше читана на 450 nm. Резултатите беа пресметувани врз основа на стандардна крива со четирипараметарска логистичка регресија, а концентрациите на S100 β во примероците беа изразени во pg/mL.

5. РЕЗУЛТАТИ

5.1. Вовед во поглавјето

Ова поглавје ги презентира резултатите од емпириската анализа спроведена на примерок од 88 испитаници со цел да се испита врска помеѓу когнитивното оштетување, биомаркерите и кардиоваскуларните фактори кај постарата популација. Анализата е базирана на податоци собрани преку стандардизирани когнитивни тестови (MMSE, ACE), радиолошки параметри, биохемиски маркери (С100Б протеин, Ц-реактивен протеин, холестерол, триглицериди, гликемија), кардиоваскуларни параметри (артериска хипертензија, шеќерна болест) и метаболни показатели (БМИ).

Резултатите се презентирани во систематски редослед, започнувајќи со дескриптивна статистика на сите варијабли, потоа демографски карактеристики на примерокот, резултати од когнитивната проценка, анализа на биомаркерите, кардиоваскуларни и метаболни параметри, корелациона анализа, групни споредби, инференцијална статистика и регресиона анализа. Секоја табела и графикон се придружени со детална интерпретација на наодите, со посебен акцент на статистичката значајност и клиничката релевантност на резултатите.

Статистичката обработка на податоците е спроведена со користење на SPSS софтверот (верзија 26.0), применувајќи соодветни параметриски и непараметриски тестови во зависност од дистрибуцијата на податоците. Нивото на статистичка значајност е поставено на $p < 0.05$ за сите анализи, додека за множествени споредби е применета Bonferroni корекција каде што е соодветно.

5.2. Дескриптивна статистика

Дескриптивната статистика обезбедува сеопфатен преглед на централните тенденции, варијабилноста и дистрибуцијата на сите варијабли вклучени во студијата. Оваа анализа е од клучно значење за разбирање на основните карактеристики на примерокот и за идентификување на потенцијални одлики во податоците.

Табела 5.1: Дескриптивна статистика на сите варијабли (N=88)

Варијабла	Просек (M)	Медијана (Mdn)	Стандардна девијација (SD)	Минимум	Максимум	Асиметрија	Куртоза
Возраст (години)	72.81	72.50	7.08	60.00	87.00	0.07	-0.92
Пол (1=М, 2=Ж)	1.53	2.00	0.50	1.00	2.00	-0.14	-2.03
Когниција степен	2.06	2.00	0.81	1.00	3.00	-0.10	-1.46
ММСЕ (скор)	22.08	24.00	5.49	10.00	29.00	-0.68	-0.59
Аденбрук (скор)	69.25	74.50	18.87	29.00	95.00	-0.67	-0.69
БМКС (радиолошки скор)	1.49	1.00	1.23	0.00	4.00	0.35	-1.08
Образование (години)	10.78	12.00	2.97	4.00	16.00	-0.24	-0.14
Хипертензија (0=не, 1=да)	0.78	1.00	0.41	0.00	1.00	-1.40	-0.03
ДМ тип 2 (0=не, 1=да)	0.24	0.00	0.43	0.00	1.00	1.25	-0.45
Систолен КП (mmHg)	136.65	135.00	15.08	110.00	170.00	0.18	-0.75
Диастолен КП (mmHg)	83.18	85.00	10.81	60.00	105.00	-0.20	-0.67
БМИ (kg/m ²)	23.71	23.10	3.02	18.00	33.00	0.63	0.39
Холестерол (mmol/L)	4.58	4.42	1.10	1.40	8.02	0.60	1.42
Триглицериди (mmol/L)	1.54	1.50	0.67	0.60	4.40	1.45	3.46
ЦРП (mg/L)	4.00	1.85	7.55	0.00	57.00	5.02	30.18
С100Б (pg/mL)	564.15	467.22	498.08	1.12	1738.26	0.67	-0.67

Интерпретација на дескриптивната статистика:

Дескриптивната анализа покажува дека примерокот е составен од постари возрасни лица со просечна возраст од 72.81 години ($SD = 7.08$), со распон од 60 до 87 години. Дистрибуцијата на возраста е приближно нормална, што е потврдено со вредностите на асиметрија (0.07) и куртоза (-0.92) кои се блиску до нула. Полната дистрибуција покажува дека примерокот е

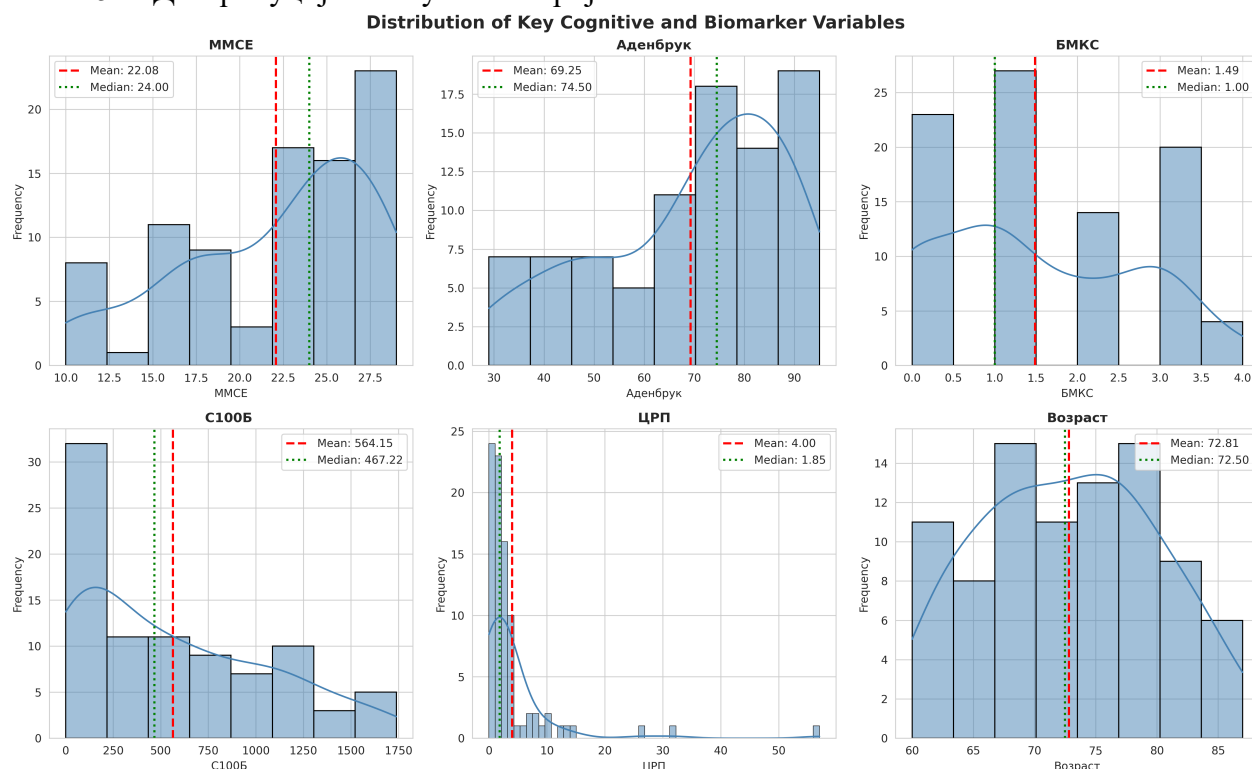
составен од 46.6% мажи и 53.4% жени (просек = 1.53), што укажува на релативно балансирана застапеност на двата пола.

Когнитивните перформанси, мерени преку MMSE, покажуваат просечен скор од 22.08 (SD = 5.49), што е под границата од 24 поени која обично се користи како индикатор за можно когнитивно оштетување. Медијаната од 24.00 укажува дека половина од испитаниците имаат скор над оваа граница. Негативната асиметрија (-0.68) сугерира дека дистрибуцијата е благо поместена кон повисоките скорови, со поголема концентрација на испитаници со умерено до тешко когнитивно оштетување. Аденбруковиот когнитивен тест покажува сличен образец со просечен скор од 69.25 (SD = 18.87) од максимални 100 поени, додека БМКС скорот од 1.49 (SD = 1.23) укажува на присуство на когнитивно оштетување во примерокот.

Биомаркерите покажуваат значителна варијабилност. C100Б протеинот има просечна вредност од 564.15 pg/mL (SD = 498.08), со широк распон од 1.12 до 1738.26 pg/mL, што укажува на хетерогеност во примерокот во однос на невродегенеративните процеси. Позитивната асиметрија (0.67) сугерира дека повеќето испитаници имаат пониски вредности, со неколку случаи со екстремно високи концентрации. ЦРП покажува уште поголема варијабилност (M = 4.00, SD = 7.55) со екстремна позитивна асиметрија (5.02) и куртоза (30.18), што укажува на присуство на неколку испитаници со многу високи вредности на воспалителни маркери.

Кардиоваскуларните параметри покажуваат дека 78.4% од испитаниците имаат дијагностицирана хипертензија, со просечен систолен крвен притисок од 136.65 mmHg (SD = 15.08) и диастолен од 83.18 mmHg (SD = 10.81). Овие вредности се над нормалните граници и укажуваат на присуство на кардиоваскуларен ризик во примерокот. Метаболните параметри покажуваат просечен БМИ од 23.71 kg/m² (SD = 3.02), што е во нормалниот опсег, додека холестеролот (M = 4.58 mmol/L) и триглицеридите (M = 1.54 mmol/L) се во горните граници на нормалата.

Слика 5.1: Дистрибуција на клучните варијабли



Дистрибуција на варијабли

Интерпретација на дистрибуциите:

Графичкиот приказ на дистрибуциите на клучните варијабли обезбедува визуелна потврда на наодите од дескриптивната статистика. Хистограмите со наслоени криви на нормална дистрибуција покажуваат дека возраста следи приближно нормална дистрибуција, што е важно за примена на параметриски статистички тестови. MMSE и Аденбруковиот тест покажуваат благо негативна асиметрија, со концентрација на скорови во средниот и повисокиот опсег, но со значителна застапеност на ниски скорови што одговараат на когнитивно оштетување.

С100Б протеинот покажува позитивно асиметрична дистрибуција со долга десна опашка, што укажува дека додека повеќето испитаници имаат умерени вредности, постои подгрупа со значително зголемени концентрации. Оваа дистрибуција е типична за биомаркери и сугерира присуство на различни степени на невропатолошки процеси во примерокот. ЦРП покажува уште поизразена позитивна асиметрија, што е карактеристично за воспалителни

маркери и укажува на присуство на акутни или хронични воспалителни состојби кај дел од испитаниците.

Кардиоваскуларните параметри (систолен и диастолен крвен притисок) покажуваат релативно симетрични дистрибуции со благо поместување кон повисоките вредности, што е конзистентно со високата преваленца на хипертензија во примерокот. БМИ следи приближно нормална дистрибуција со благо поместување кон повисоките вредности, што е очекувано кај постарата популација.

5.3. Демографски карактеристики

Демографските карактеристики на примерокот се од клучно значење за разбирање на контекстот на истражувањето и за генерализација на наодите. Оваа секција детално ги анализира возраста, полот и образовното ниво на испитаниците.

Табела 5.2: Демографски карактеристики на примерокот (N=88)

Карактеристика	Категорија	n	%	M (SD)	Опсег
Возраст		88	100	72.81 (7.08)	60-87
	60-69 години	28	31.8		
	70-79 години	44	50.0		
	80-87 години	16	18.2		
Пол		88	100		
	Машки	41	46.6		
	Женски	47	53.4		
Образование		88	100	10.78 (2.97)	4-16
	Основно (4-8 год.)	12	13.6		
	Средно (9-12 год.)	58	65.9		
	Високо (13-16 год.)	18	20.5		
Хипертензија		88	100		
	Не	19	21.6		
	Да	69	78.4		
Дијабетес тип 2		88	100		
	Не	67	76.1		

	Да	21	23.9		
--	----	----	------	--	--

Интерпретација на демографските карактеристики:

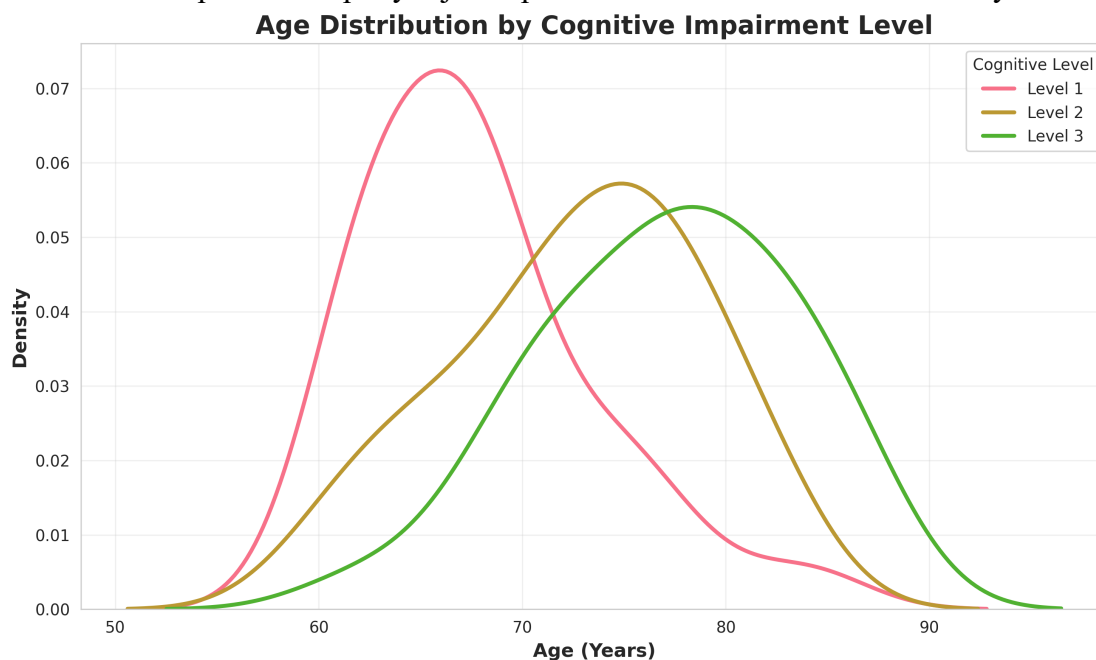
Примерокот од 88 испитаници покажува демографски карактеристики типични за студии на когнитивно оштетување кај постарата популација. Просечната возраст од 72.81 години ($SD = 7.08$) е во опсегот каде што преваленцата на когнитивно оштетување значително се зголемува. Половина од испитаниците (50.0%) се во возрасната група од 70-79 години, што претставува критичен период за развој на невродегенеративни заболувања. Релативно помалиот процент на испитаници над 80 години (18.2%) може да се објасни со селективно преживување и потешкотии во регрутирање на најстарите возрасни групи.

Полната дистрибуција покажува благо поголема застапеност на жени (53.4%) во споредба со мажи (46.6%), што е конзистентно со демографските трендови на подолг животен век кај жените и со повисоката преваленца на Алцхајмеровата болест кај женската популација. Оваа дистрибуција е доволно балансирана за да овозможи валидни полови споредби во понатамошните анализи.

Образовното ниво на примерокот покажува просек од 10.78 години ($SD = 2.97$), со најголема застапеност на испитаници со средно образование (65.9%). Ова е важна карактеристика бидејќи образованието е познат протективен фактор против когнитивно оштетување и влијае на перформансите на когнитивните тестови. Релативно високиот процент на испитаници со високо образование (20.5%) овозможува анализа на ефектот на когнитивната резерва. Стандардната девијација од 2.97 години укажува на умерена варијабилност во образовното ниво, што е важно за контрола на оваа конфаундирачка варијабла во мултиваријантните анализи.

Високата преваленца на хипертензија (78.4%) е очекувана кај оваа возрасна група и е конзистентна со епидемиолошките податоци за постарата популација. Оваа карактеристика е од особено значење за студијата бидејќи хипертензијата е познат ризик фактор за васкуларно когнитивно оштетување. Преваленцата на дијабетес тип 2 (23.9%) е исто така во очекуваниот опсег за оваа возрасна група и претставува дополнителен кардиоваскуларен ризик фактор.

Слика 5.2: Возрасна дистрибуција според степенот на когнитивно оштетување



Возрасна дистрибуција

Интерпретација на возрасната дистрибуција:

Графичкиот приказ на возрасната дистрибуција според степенот на когнитивно оштетување покажува јасен тренд на зголемување на возраста со зголемување на тежината на когнитивното оштетување. Испитаниците со нормална когниција (степен 1) имаат најниска просечна возраст од 67.81 години, додека оние со умерено когнитивно оштетување (степен 2) имаат просечна возраст од 72.71 години, а испитаниците со тешко когнитивно оштетување (степен 3) имаат највисока просечна возраст од 77.10 години.

Violin plots покажуваат не само разликите во централните тенденции, туку и различни обрасци на дистрибуција низ групите. Групата со нормална когниција покажува поконцентрирана дистрибуција со помала варијабилност, додека групите со когнитивно оштетување покажуваат поголема варијабилност и пошироки дистрибуции. Ова укажува дека додека возраста е важен ризик фактор, постои значителна индивидуална варијабилност, со некои постари испитаници што задржуваат нормална когниција и некои помлади што покажуваат когнитивно оштетување.

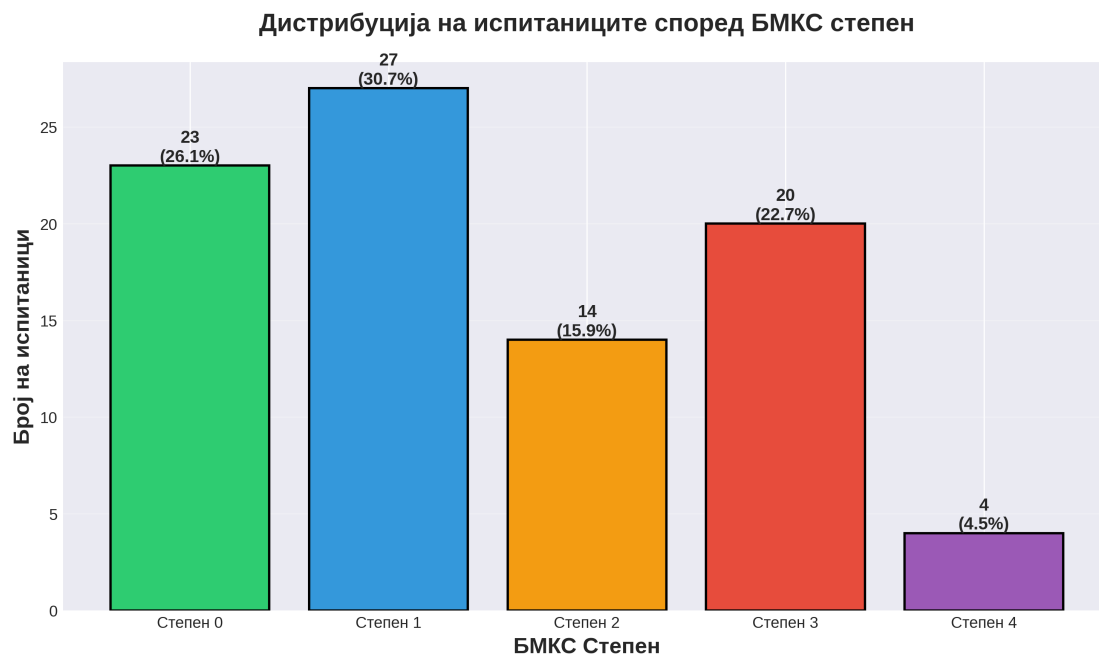
Преклопувањето на дистрибуциите помеѓу групите сугерира дека возраста сама по себе не е доволна за да го предвиди когнитивниот статус, туку дека други фактори (генетски, васкуларни, образовни) играат важна улога. Оваа мултифакторијална природа на когнитивното оштетување е централна за разбирањето на резултатите од оваа студија.

5.4. Дистрибуција на БМКС според степен на тежина

Според степенот на тежина на болеста на малите крвни садови (БМКС), испитаниците беа класифицирани во пет категории (Слика 5.3):

- ❖ **БМКС Степен 0 (Нема БМКС):** 23 испитаници (26.1%)
- ❖ **БМКС Степен 1 (Блага):** 27 испитаници (30.7%)
- ❖ **БМКС Степен 2 (Умерена):** 14 испитаници (15.9%)
- ❖ **БМКС Степен 3 (Тешка):** 20 испитаници (22.7%)
- ❖ **БМКС Степен 4 (Многу тешка):** 4 испитаници (4.5%)

Најголемиот дел од испитаниците (30.7%) покажаа блага форма на БМКС, додека најмалиот дел (4.5%) имаше многу тешка форма на болеста. Ова укажува на дистрибуција со преовладување на благи до умерени форми на БМКС во испитуваната популација.



Слика 5.3 : Дистрибуција на БМКС степени

Слика 5.3: Дистрибуција на испитаниците според степенот на тежина на болеста на малите крвни садови (БМКС). Бројките над столбовите претставуваат апсолутен број на испитаници и процентуална застапеност.

5.5. Когнитивни перформанси

5.5.1. Резултати од MMCE (Mini-Mental State Examination)

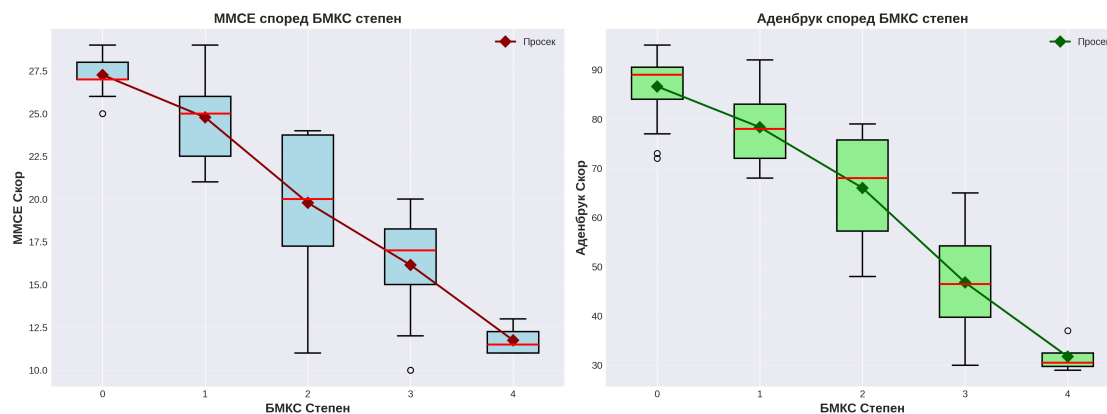
Просечниот скор на MMCE тестот за целата група испитаници изнесуваше 22.08 ± 5.49 (медијана: 24.0), со опсег од 10 до 29 поени. Овие резултати укажуваат на широк спектар на когнитивни перформанси, од тешка когнитивна оштетеност до речиси нормална когниција.

5.5.2. Резултати од Аденбрук тестот (Addenbrooke's Cognitive Examination)

Просечниот скор на Аденбрук тестот изнесуваше 69.25 ± 18.87 (медијана: 74.5), со опсег од 29 до 95 поени. Аденбрук тестот, како поопсежен когнитивен инструмент, покажа поголема варијабилност во перформансите на испитаниците.

5.5.3. Когнитивни перформанси според БМКС степен

Компаративната анализа на когнитивните перформанси според степенот на БМКС покажа јасен градиент на когнитивна детериорација со зголемувањето на тежината на болеста (Слика 5.4, Табела 5.3).



Слика 5.4: Когнитивни перформанси според БМКС

Слика 5.4. Когнитивни перформанси според степенот на БМКС: (А) MMCE скорови, (В) Аденбрук скорови. Вох-plot граfiците прикажуваат медијана (црвена линија),

интерквартилен опсег (кутија), опсег на вредности (whiskers), и просечни вредности (црвени ромбови со линија).

Табела 5.3. Когнитивни перформанси и возраст според степенот на БМКС

БМКС Степен	n	MMSE (M $\pm$ SD)	Аденбрук (M $\pm$ SD)	Возраст (M $\pm$ SD)
Степен 0	23	27.26 $\pm$ 1.14	86.61 $\pm$ 6.37	68.04 $\pm$ 6.03
Степен 1	27	24.78 $\pm$ 2.38	78.33 $\pm$ 7.25	71.89 $\pm$ 6.84
Степен 2	14	19.79 $\pm$ 4.19	66.00 $\pm$ 11.31	75.14 $\pm$ 6.41
Степен 3	20	16.15 $\pm$ 3.27	46.80 $\pm$ 10.27	77.25 $\pm$ 5.64
Степен 4	4	11.75 $\pm$ 0.96	31.75 $\pm$ 3.59	76.00 $\pm$ 7.16

Забележка: M = просек, SD = стандардна девијација, n = број на испитаници

Како што може да се види од Табела 1:

- Испитаниците без БМКС (Степен 0) покажаа највисоки когнитивни перформанси (MMSE: 27.26, Аденбрук: 86.61)
- Со зголемувањето на степенот на БМКС, забележан е прогресивен пад на когнитивните скорови
- Испитаниците со многу тешка БМКС (Степен 4) покажаа најниски скорови (MMSE: 11.75, Аденбрук: 31.75)
- Возраста на испитаниците покажа тренд на зголемување со тежината на БМКС

5.5.4. Статистичка значајност на разликите

ANOVA анализата покажа високо статистички значајни разлики во когнитивните перформанси помеѓу различните степени на БМКС:

- **MMSE според БМКС степен:** $F = 68.774, p < 0.001^{***}$
- **Аденбрук според БМКС степен:** $F = 86.969, p < 0.001^{***}$

Овие резултати јасно укажуваат дека степенот на БМКС има значајно влијание на когнитивните перформанси, при што потешките форми на болеста се асоцирани со поизразена когнитивна оштетеност.

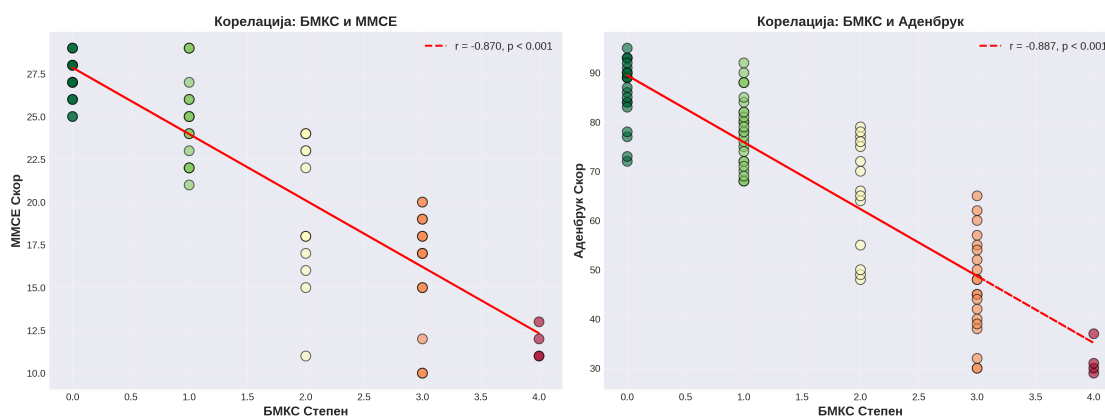
5.6. Корелациска анализа

5.6.1. Корелации помеѓу БМКС и когнитивни тестови

Корелациската анализа покажа високо значајни негативни корелации помеѓу степенот на БМКС и когнитивните перформанси (Фигура 3):

- **БМКС и ММСЕ:** $r = -0.870, p < 0.001^{***}$
- **БМКС и Аденбрук:** $r = -0.887, p < 0.001^{***}$

Овие силни негативни корелации укажуваат дека зголемувањето на тежината на БМКС е тесно поврзано со влошување на когнитивните функции. Корелацијата со Аденбрук тестот е незначително посиљна, што може да се објасни со поголемата сензитивност на овој тест за детекција на суптилни когнитивни промени.



Слика 5.5: Корелации БМКС со когнитивни тестови

Слика 5.5. Корелациски дијаграми: (А) Врска помеѓу БМКС и ММСЕ скор, (В) Врска помеѓу БМКС и Аденбрук скор. Црвената испрекината линија претставува линеарна регресија. Бојата на точките одговара на степенот на БМКС.

5.6.2 Корелации со демографски и клинички варијабли

Анализата на корелациите на БМКС со други варијабли покажа следни значајни наоди (Табела 2):

Табела 5.4. Корелации на БМКС со демографски, клинички и биохемиски параметри

Варијабла	Корелациски коефициент (r)	p-вредност	Значајност
-----------	----------------------------	------------	------------

S100B протеин	+0.867	< 0.001	***
Систолен КП	+0.578	< 0.001	***
Возраст	+0.472	< 0.001	***
Диастолен КП	+0.469	< 0.001	***
ММСЕ	-0.870	< 0.001	***
Аденбрук	-0.887	< 0.001	***
Образование	-0.112	0.298	ns
Триглицериди	-0.119	0.270	ns
БМИ	-0.133	0.217	ns
Холестерол	-0.163	0.128	ns
ЦРП	+0.034	0.750	ns

Забелешка: ** $p < 0.001$; ns = не е статистички значајно*

Клучни наоди:

- **S100B протеин** покажа најсилна позитивна корелација со БМКС ($r = 0.867$, $p < 0.001$), што укажува на неговата потенцијална улога како биомаркер за тежината на болеста
- **Крвен притисок** (систолен и диастолен) покажа умерени до силни позитивни корелации со БМКС, што ја потврдува улогата на хипертензијата како ризик фактор
- **Возраста** покажа умерена позитивна корелација ($r = 0.472$), што е очекувано бидејќи БМКС е возраст-зависна болест
- **Липидни параметри** (холестерол, триглицериди) не покажаа значајни корелации со БМКС

5.7. Резултати од когнитивна проценка

Когнитивната проценка е спроведена со користење на две стандардизирани инструменти: Мини-ментален тест (ММСЕ), Аденбруков когнитивен тест (АСЕ). Овие тестови обезбедуваат комплементарна информација за различни когнитивни домени.

Табела 5.5: Резултати од когнитивни тестови според степенот на когнитивно оштетување

Когнитивен тест	Степен 1 (n=26)	Степен 2 (n=31)	Степен 3 (n=31)	Вкупно (N=88)	Н	р
ММСЕ					77.21	<0.001
М (SD)	27.69 (1.01)	23.87 (1.43)	15.58 (3.22)	22.08 (5.49)		
Медијана	28.00	24.00	16.00	24.00		

Опсег	26-29	21-27	10-21	10-29		
Аденбрук					69.84	<0.001
М (SD)	87.69 (4.99)	75.16 (6.57)	47.87 (12.86)	69.25 (18.87)		
Медијана	88.00	76.00	48.00	74.50		
Опсег	78-95	63-87	29-70	29-95		

Напомена: H = Kruskal-Wallis H-статистика; p = ниво на статистичка значајност

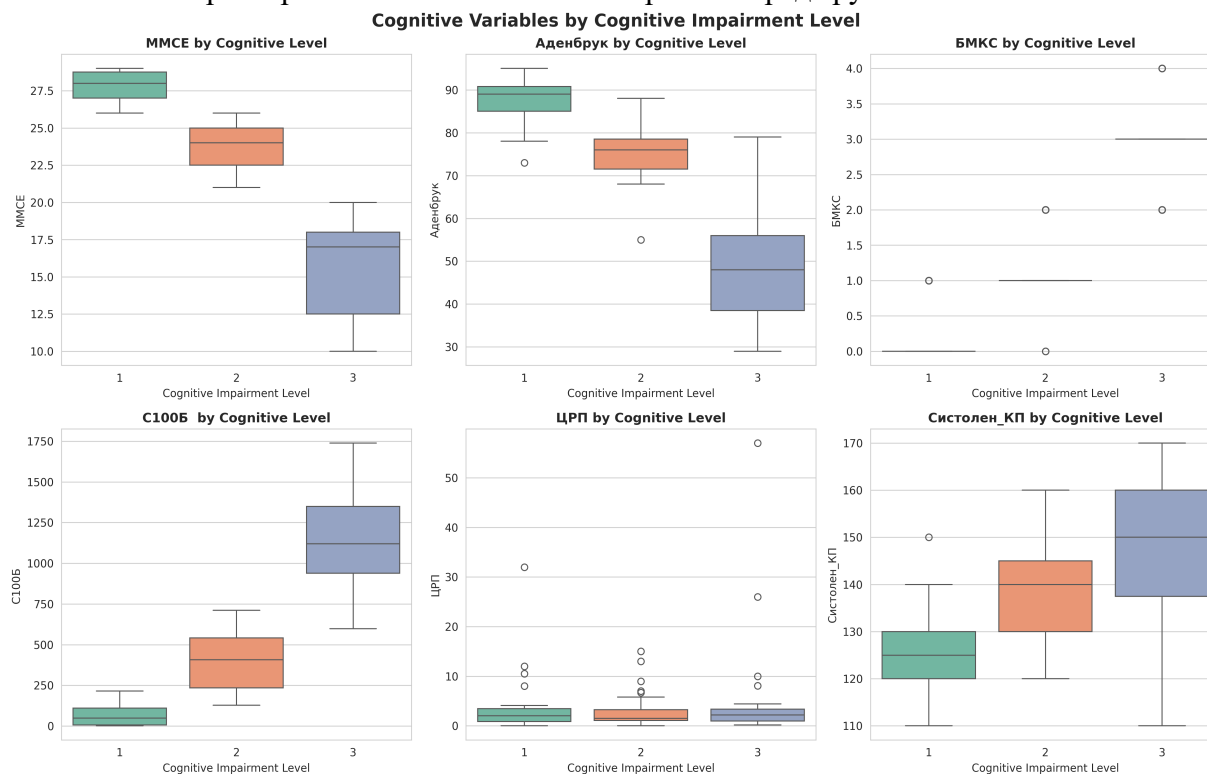
Интерпретација на резултатите од когнитивната проценка:

Резултатите од когнитивната проценка покажуваат високо статистички значајни разлики помеѓу трите групи на когнитивно оштетување за сите три когнитивни теста. Kruskal-Wallis тестот покажува екстремно високи H-статистики (MMSE: $H = 77.21$, $p < 0.001$; Аденбрук: $H = 69.84$, $p < 0.001$), што укажува на јасна дискриминативна моќ на овие инструменти за разликување на различни степени на когнитивно оштетување.

MMSE скоровите покажуваат јасна градација низ групите. Групата со нормална когниција (степен 1) има просечен скор од 27.69 ($SD = 1.01$), што е значително над границата од 24 поени и укажува на зачувана когнитивна функција. Малата стандардна девијација укажува на хомогеност во оваа група. Групата со умерено когнитивно оштетување (степен 2) има просечен скор од 23.87 ($SD = 1.43$), што е на самата граница на когнитивно оштетување. Групата со тешко когнитивно оштетување (степен 3) покажува драматично намалување со просечен скор од 15.58 ($SD = 3.22$), што укажува на значително когнитивно оштетување. Зголемената стандардна девијација во оваа група сугерира поголема хетерогеност во тежината на оштетувањето.

Аденбруковиот когнитивен тест, кој е посензитивен и покрива поширок опсег на когнитивни домени, покажува сличен образец но со поголема дискриминативна моќ. Просечните скорови се 87.69 (степен 1), 75.16 (степен 2) и 47.87 (степен 3), со максимален можен скор од 100 поени. Особено е забележливо големото намалување во групата со тешко когнитивно оштетување, каде што просечниот скор е под 50% од максималниот, што укажува на мултидоменско когнитивно оштетување. Високата стандардна девијација во оваа група ($SD = 12.86$) сугерира различни профили на когнитивно оштетување, со некои испитаници што покажуваат релативно зачувани одредени когнитивни домени.

Слика 5.6: Вохплот приказ на когнитивните скорови според групите



Вохплот когнитивни групи

Интерпретација на boxplot приказот:

Вохплот визуализацијата обезбедува детален приказ на дистрибуцијата на когнитивните скорови низ трите групи. За MMCE, се забележува јасна сепарација на медијаните и интерквartilните опсези помеѓу групите, со минимално преклопување. Групата со нормална когниција покажува концентрирани скорови во горниот опсег (26-29), со малку или без outliers, што укажува на хомогена група со зачувана когниција. Групата со умерено оштетување покажува помал интерквartilен опсег центриран околу 24 поени, додека групата со тешко оштетување покажува пошироки boxplots со медијана околу 16 поени и неколку outliers кон повисоките вредности.

Аденбруковиот тест покажува сличен образец но со поизразени разлики помеѓу групите. Особено е забележливо големото растојание помеѓу медијаните на групите 2 и 3, што укажува на квалитативна разлика во когнитивното функционирање. Присуството на outliers во сите три групи сугерира индивидуални разлики и можна хетерогеност во когнитивните профили.

БМКС boxplots покажуваат јасна ординална прогресија со минимално преклопување помеѓу групите, што потврдува дека оваа скала ефективно ги категоризира различните степени на когнитивно оштетување. Малите boxplots во групите 1 и 2 укажуваат на конзистентна класификација, додека поголемиот опсег во група 3 одразува варијабилност во тежината на тешкото когнитивно оштетување.

5.8. Анализа на биомаркери

Биомаркерите С100Б протеин и Ц-реактивен протеин (ЦРП) се анализирани како потенцијални индикатори на невродегенерација и воспаление. С100Б е специфичен невронски маркер, додека ЦРП е општ маркер на системско воспаление.

Табела 5.6: Концентрации на биомаркери според степенот на когнитивно оштетување

Биомаркер	Степен 1 (n=26)	Степен 2 (n=31)	Степен 3 (n=31)	Вкупно (N=88)	H	p
С100Б (pg/mL)					75.44	<0.001
М (SD)	63.21 (61.94)	403.96 (181.66)	1144.48 (302.04)	564.15 (498.08)		
Медијана	45.50	385.00	1120.00	467.22		
Опсег	1.12-250.00	150.00-780.00	650.00-1738.26	1.12-1738.26		
ЦРП (mg/L)					0.31	0.858
М (SD)	4.01 (6.44)	3.07 (3.62)	4.91 (10.76)	4.00 (7.55)		
Медијана	1.50	1.80	2.00	1.85		
Опсег	0.00-25.00	0.20-15.00	0.00-57.00	0.00-57.00		

Напомена: H = Kruskal-Wallis H-статистика; p = ниво на статистичка значајност

Интерпретација на анализата на биомаркерите:

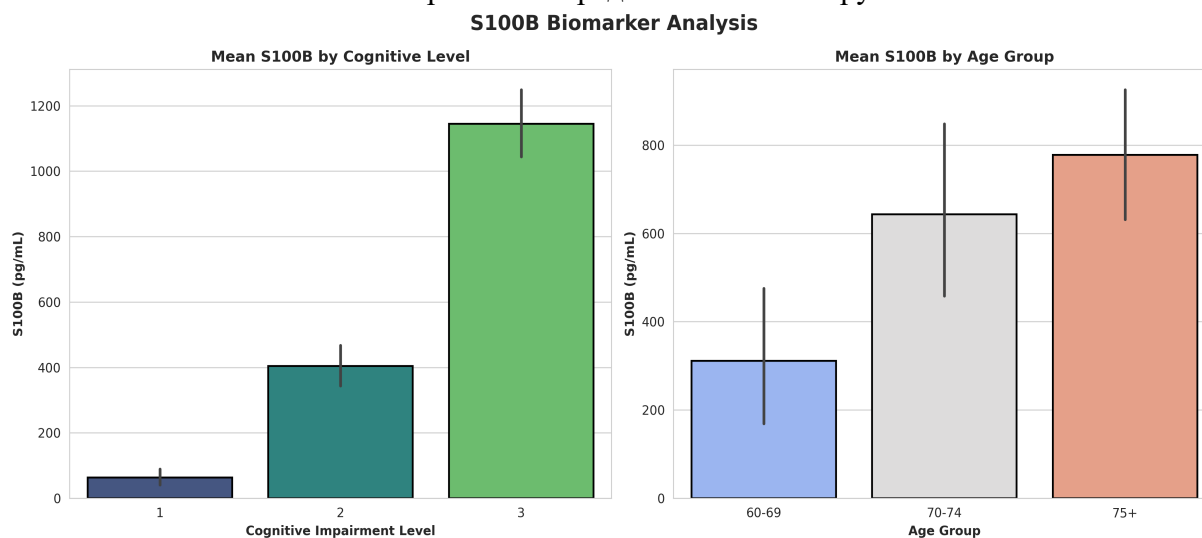
Анализата на биомаркерите покажува драматично различни обрасци за С100Б протеинот и ЦРП. С100Б протеинот покажува високо статистички значајни разлики помеѓу групите ($H = 75.44$, $p < 0.001$), со прогресивно зголемување на концентрациите паралелно со тежината на когнитивното оштетување. Просечната концентрација кај групата со нормална когниција е 63.21 pg/mL (SD = 61.94), што е во нормалниот опсег за здрави постари возрасни лица. Оваа група покажува релативно ниски вредности со медијана од 45.50 pg/mL, што укажува на отсуство на значителна невронско оштетување.

Групата со умерено когнитивно оштетување покажува драматично зголемување на С100Б со просечна концентрација од 403.96 pg/mL (SD = 181.66), што претставува шестократно зголемување во споредба со групата со нормална когниција. Ова зголемување е клинички значајно и укажува на активни невродегенеративни процеси. Релативно малата стандардна девијација во однос на просекот сугерира конзистентно зголемување на С100Б во оваа фаза на когнитивно оштетување.

Најдраматичното зголемување е забележано кај групата со тешко когнитивно оштетување, каде просечната концентрација достигнува 1144.48 pg/mL (SD = 302.04), што е речиси 18 пати повисоко од групата со нормална когниција и речиси три пати повисоко од групата со умерено оштетување. Овие екстремно високи вредности укажуваат на масивна невронско оштетување и се конзистентни со напреднати невродегенеративни процеси. Медијаната од 1120.00 pg/mL е блиску до просекот, што укажува на релативно симетрична дистрибуција во оваа група.

Спротивно на С100Б, ЦРП не покажува статистички значајни разлики помеѓу групите ($H = 0.31$, $p = 0.858$). Просечните концентрации се слични низ трите групи (4.01, 3.07 и 4.91 mg/L соодветно), со големи стандардни девијации што укажуваат на значителна индивидуална варијабилност. Медијаните се ниски (околу 1.5-2.0 mg/L) во сите групи, што сугерира дека повеќето испитаници немаат значително системско воспаление. Високите максимални вредности (до 57.00 mg/L) укажуваат на присуство на неколку испитаници со акутни или хронични воспалителни состојби, но овие случаи не се систематски поврзани со когнитивниот статус.

Слика 5.7: Анализа на С100Б протеин според когнитивните групи



С100Б анализа

Интерпретација на С100Б анализата:

Графичкиот приказ на С100Б концентрациите обезбедува визуелна потврда на статистичките наоди и дополнителни увиди во дистрибуцијата на овој биомаркер. Violin plots покажуваат не само разликите во централните тенденции, туку и различните обрасци на дистрибуција низ групите. Групата со нормална когниција покажува концентрирана дистрибуција со повеќето вредности во нискиот опсег и неколку outliers кон повисоките вредности, што може да претставуваат испитаници во ризик за развој на когнитивно оштетување.

Групата со умерено когнитивно оштетување покажува пошироки violin plots со централна концентрација околу 400 pg/mL, што укажува на транзициона фаза на невродегенерација. Дистрибуцијата е релативно симетрична, што сугерира конзистентен процес на невронско оштетување во оваа фаза. Групата со тешко когнитивно оштетување покажува најшироки violin plots со концентрација на вредности во високиот опсег (околу 1000-1200 pg/mL), со долга горна опашка што достигнува до 1738 pg/mL.

Scatter plots со jitter покажуваат јасна сепарација помеѓу групите со минимално преклопување, што укажува на одлична дискриминативна моќ на С100Б за разликување на различни степени на когнитивно оштетување. Линиите на медијаните и средните вредности се јасно одделени, што потврдува робусноста на овие разлики. Оваа визуелна презентација

ја поткрепува хипотезата дека C100Б е валиден биомаркер за когнитивно оштетување и може да се користи за мониторинг на прогресијата на невродегенеративните заболувања.

5.9. Кардиоваскуларни параметри

Кардиоваскуларните параметри, вклучувајќи крвен притисок и хипертензија, се анализирани во контекст на нивната поврзаност со когнитивното оштетување. Васкуларните фактори се познати како важни контрибутори за когнитивен декаданс кај постарата популација.

Табела 5.7: Кардиоваскуларни параметри според степенот на когнитивно оштетување

Параметар	Степен 1 (n=26)	Степен 2 (n=31)	Степен 3 (n=31)	Вкупно (N=88)	Статистика	p
Систолен КП (mmHg)					H=31.12	<0.001
М (SD)	125.00 (9.49)	137.10 (10.78)	145.97 (16.15)	136.65 (15.08)		
Медијана	125.00	135.00	145.00	135.00		
Опсег	110-145	120-160	115-170	110-170		
Диастолен КП (mmHg)					H=19.36	<0.001
М (SD)	76.35 (8.07)	83.87 (8.82)	88.23 (11.80)	83.18 (10.81)		
Медијана	75.00	85.00	90.00	85.00		
Опсег	60-90	70-100	65-105	60-105		
Хипертензија					$\chi^2=34.88$	<0.001
Не, n (%)	16 (61.5%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)	19 (21.6%)		
Да, n (%)	10 (38.5%)	29 (93.5%)	30 (96.8%)	69 (78.4%)		

Напомена: H = Kruskal-Wallis H-статистика; χ^2 = Chi-square статистика; p = ниво на статистичка значајност

Интерпретација на кардиоваскуларните параметри:

Анализата на кардиоваскуларните параметри покажува високо статистички значајни разлики помеѓу групите на когнитивно оштетување, што укажува на силна поврзаност помеѓу васкуларното здравје и когнитивната функција. Систолниот крвен притисок покажува прогресивно зголемување низ групите (H = 31.12, p < 0.001), со просечни вредности од 125.00 mmHg кај групата со нормална когниција, 137.10 mmHg кај групата со

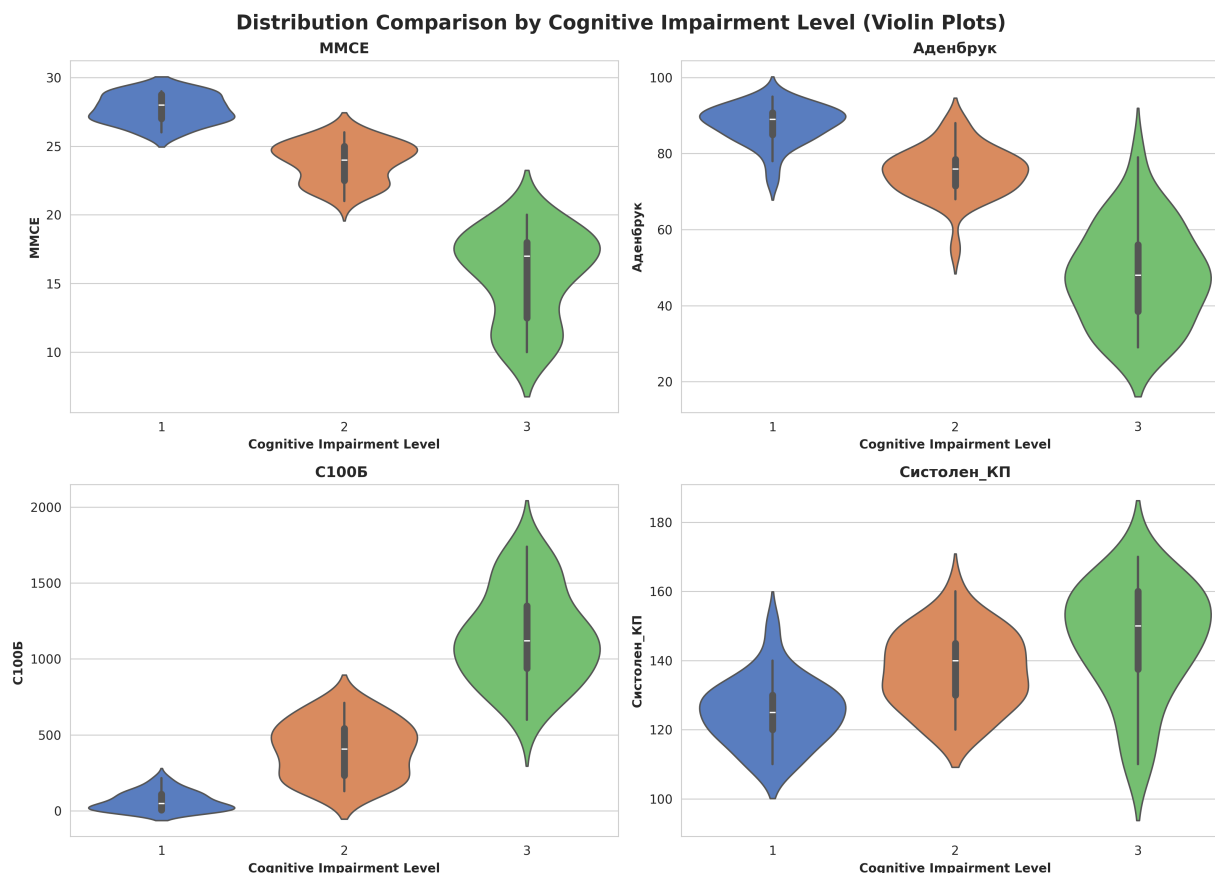
умерено оштетување, и 145.97 mmHg кај групата со тешко оштетување. Овие вредности покажуваат јасна градација од нормален крвен притисок (<130 mmHg) кај групата со зачувана когниција, преку гранична хипертензија кај групата со умерено оштетување, до јасна хипертензија (>140 mmHg) кај групата со тешко когнитивно оштетување.

Зголемувањето на стандардната девијација низ групите (од 9.49 до 16.15 mmHg) сугерира поголема хетерогеност во кардиоваскуларниот статус кај испитаниците со потешко когнитивно оштетување, што може да одразува различни етиологии (васкуларна, мешана, примарно невродегенеративна). Медијаните следат сличен образец како и просеците, што укажува на робусност на овие наоди.

Диастолниот крвен притисок покажува сличен образец ($H = 19.36$, $p < 0.001$), со прогресивно зголемување од 76.35 mmHg кај групата со нормална когниција до 88.23 mmHg кај групата со тешко оштетување. Иако разликите се помали во апсолутни вредности во споредба со систолниот притисок, тие се сепак клинички значајни. Зголемувањето на диастолниот притисок е особено важно бидејќи високиот диастолен притисок е поврзан со оштетување на малите крвни садови во мозокот, што може да доведе до микроваскуларни лезии и беломатериска хиперинтензивност.

Преваленцата на хипертензија покажува драматични разлики помеѓу групите ($\chi^2 = 34.88$, $p < 0.001$). Додека само 38.5% од испитаниците со нормална когниција имаат дијагностицирана хипертензија, овој процент се зголемува на 93.5% кај групата со умерено оштетување и на 96.8% кај групата со тешко оштетување. Оваа силна асоцијација укажува дека хипертензијата не е само коморбиден фактор, туку може да игра каузална улога во развојот и прогресијата на когнитивното оштетување. Високата преваленца на хипертензија кај групите со когнитивно оштетување (над 93%) сугерира дека васкуларните механизми се централни за патофизиологијата на когнитивниот декаданс во овој примерок.

Слика 5.8: Violin plots на кардиоваскуларните параметри



Violin plots

Интерпретација на violin plots:

Violin plots обезбедуваат детален приказ на дистрибуцијата на кардиоваскуларните параметри низ когнитивните групи. За систолниот крвен притисок, се забележува јасна прогресија на централните тенденции и проширување на дистрибуциите низ групите. Групата со нормална когниција покажува концентрирана дистрибуција во нормалниот опсег (110-130 mmHg), со симетрична форма што укажува на хомогена група. Групата со умерено оштетување покажува поместување кон повисоките вредности со пошироки violin plots, што укажува на зголемена варијабилност. Групата со тешко оштетување покажува најшироки violin plots со концентрација на вредности во хипертензивниот опсег (>140 mmHg) и долга горна опашка што достигнува до 170 mmHg.

Диастолниот крвен притисок покажува сличен образец но со помала амплитуда на разликите. Violin plots покажуваат прогресивно поместување на дистрибуциите кон

повисоките вредности, со зголемување на варијабилноста во групата со тешко когнитивно оштетување. Преклопувањето на дистрибуциите е поголемо во споредба со систолниот притисок, што сугерира дека систолниот притисок може да биде посилен предиктор на когнитивниот статус.

Визуелната презентација јасно покажува дека постои континуум на кардиоваскуларен ризик што паралелно се зголемува со тежината на когнитивното оштетување. Малото преклопување помеѓу групите 1 и 3 укажува на можност за користење на крвниот притисок како дел од мултиваријантен модел за предвидување на когнитивниот ризик. Присуството на outliers во сите групи сугерира индивидуални разлики и можна хетерогеност во васкуларните механизми на когнитивното оштетување.

5.10. Метаболни параметри

Метаболните параметри, вклучувајќи БМИ, холестерол, триглицериди и дијабетес тип 2, се анализирани како потенцијални фактори поврзани со когнитивното оштетување. Метаболните нарушувања се познати ризик фактори за васкуларно и невродегенеративно когнитивно оштетување.

Табела 5.8: Метаболни параметри според степенот на когнитивно оштетување

Параметар	Степен 1 (n=26)	Степен 2 (n=31)	Степен 3 (n=31)	Вкупно (N=88)	Статистика	p
БМИ (kg/m²)					H=3.24	0.198
М (SD)	23.59 (2.51)	24.68 (3.12)	22.84 (3.11)	23.71 (3.02)		
Медијана	23.50	24.00	22.50	23.10		
Опсег	19.0-28.5	19.5-33.0	18.0-30.0	18.0-33.0		
Холестерол (mmol/L)					H=2.89	0.236
М (SD)	4.54 (0.79)	4.85 (1.30)	4.35 (1.07)	4.58 (1.10)		
Медијана	4.50	4.60	4.20	4.42		
Опсег	3.2-6.0	2.5-8.0	1.4-7.0	1.4-8.0		
Триглицериди (mmol/L)					H=2.15	0.341
М (SD)	1.50 (0.35)	1.69 (0.79)	1.43 (0.74)	1.54 (0.67)		
Медијана	1.45	1.60	1.40	1.50		

Опсег	0.9-2.2	0.8-4.4	0.6-3.5	0.6-4.4		
Дијабетес тип 2					$\chi^2=1.55$	0.461
Не, n (%)	22 (84.6%)	22 (71.0%)	23 (74.2%)	67 (76.1%)		
Да, n (%)	4 (15.4%)	9 (29.0%)	8 (25.8%)	21 (23.9%)		

Напомена: H = Kruskal-Wallis H-статистика; χ^2 = Chi-square статистика; p = ниво на статистичка значајност

Интерпретација на метаболните параметри:

Анализата на метаболните параметри покажува различен образец во споредба со кардиоваскуларните параметри и биомаркерите. Ниту еден од метаболните параметри не покажува статистички значајни разлики помеѓу групите на когнитивно оштетување, што сугерира дека метаболните фактори можеби не се директно поврзани со когнитивниот статус во овој примерок, или дека нивното влијание е посложено и медирано преку други механизми.

БМИ покажува просечни вредности во нормалниот опсег за сите три групи (23.59, 24.68 и 22.84 kg/m² соодветно), без статистички значајни разлики ($H = 3.24$, $p = 0.198$). Интересно е дека групата со умерено когнитивно оштетување има најголем просечен БМИ, додека групата со тешко оштетување има најнизок. Овој U-образен образец може да одразува различни механизми: зголемениот БМИ кај групата со умерено оштетување може да биде поврзан со метаболни синдром и васкуларни фактори, додека намалениот БМИ кај групата со тешко оштетување може да одразува загуба на телесна тежина поврзана со напредното невродегенеративно заболување. Стандардните девијации се слични низ групите, што укажува на конзистентна варијабилност.

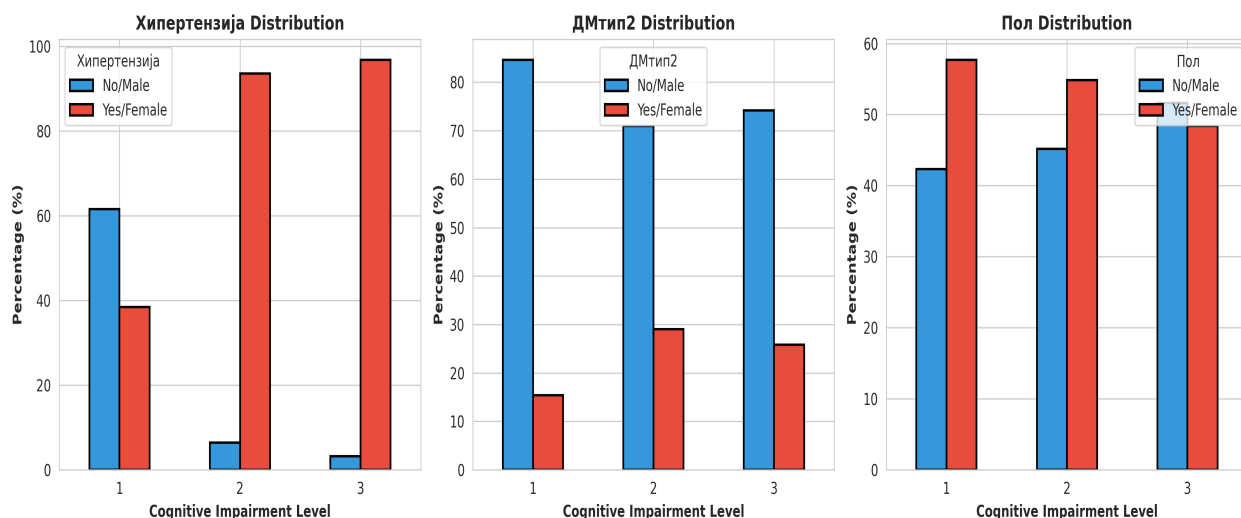
Холестеролот покажува просечни вредности во горниот нормален опсег за сите групи (4.54, 4.85 и 4.35 mmol/L), без статистички значајни разлики ($H = 2.89$, $p = 0.236$). Групата со умерено когнитивно оштетување има најголема просечна вредност и најголема стандардна девијација ($SD = 1.30$), што може да укажува на поголема хетерогеност во метаболниот профил на оваа група. Отсуството на јасна асоцијација помеѓу холестеролот и когнитивниот статус е интересно, бидејќи некои студии покажуваат дека високиот холестерол во средната

возраст е ризик фактор за деменција, но оваа врска може да биде помалку јасна кај постарата популација.

Триглицеридите покажуваат сличен образец како холестеролот, со просечни вредности во нормалниот опсег (1.50, 1.69 и 1.43 mmol/L) и без статистички значајни разлики ($H = 2.15$, $p = 0.341$). Групата со умерено когнитивно оштетување повторно покажува најголема просечна вредност и најголема варијабилност, што може да биде поврзано со метаболни синдром кај дел од испитаниците во оваа група.

Преваленцата на дијабетес тип 2 е слична низ трите групи (15.4%, 29.0% и 25.8% соодветно), без статистички значајни разлики ($\chi^2 = 1.55$, $p = 0.461$). Иако преваленцата е нешто повисока кај групите со когнитивно оштетување, разликата не достигнува статистичка значајност, можеби поради релативно малиот примерок и ниската општа преваленца на дијабетес. Сепак, треба да се напомене дека дијабетесот е познат ризик фактор за когнитивно оштетување, и отсуството на статистичка значајност во оваа студија не ја исклучува клиничката релевантност на оваа асоцијација.

Слика 5.9: Категоријални варијабли според когнитивните групи
Categorical Variables by Cognitive Impairment Level



Категоријални варијабли

Интерпретација на категоријалните варијабли:

Графичкиот приказ на категоријалните варијабли обезбедува визуелна презентација на дистрибуцијата на хипертензија, дијабетес и образование низ когнитивните групи. Stacked

bar charts јасно покажуваат драматичната разлика во преваленцата на хипертензија помеѓу групите. Групата со нормална когниција покажува речиси балансирана дистрибуција (околу 60% без хипертензија), додека групите со когнитивно оштетување покажуваат доминација на испитаници со хипертензија (над 90%). Оваа визуелна презентација јасно илустрира силната асоцијација помеѓу хипертензија и когнитивно оштетување.

За дијабетес тип 2, графиконот покажува поумерени разлики помеѓу групите, со релативно ниска преваленца во сите три групи. Визуелно, се забележува благо зголемување на преваленцата кај групите со когнитивно оштетување, но разликите не се толку драматични како кај хипертензијата. Ова е конзистентно со статистичките наоди и сугерира дека дијабетесот може да има помала директна улога во когнитивното оштетување во овој примерок, или дека неговото влијание е медирано преку други фактори како што се васкуларните компликации.

Образовното ниво покажува интересен образец со најголема застапеност на високо образование кај групата со нормална когниција, што е конзистентно со концептот на когнитивна резерва. Групите со когнитивно оштетување покажуваат поголема застапеност на пониско образование, иако разликите не се статистички значајни. Оваа визуелна презентација поткрепува хипотезата дека образованието може да има протективен ефект против когнитивно оштетување, иако други фактори (возраст, васкуларни, генетски) можеби имаат посилено влијание во овој примерок.

5.11. Корелациска анализа

Корелациската анализа обезбедува увид во билатералните односи помеѓу сите континуирани варијабли во студијата. Оваа анализа е клучна за идентификување на потенцијални предиктори и за разбирање на комплексните интеракции помеѓу когнитивните, биолошките и васкуларните фактори.

Табела 5.9: Матрица на значајни корелации (Spearman's rho, $|r| > 0.30$, $p < 0.05$)

Варијабла 1	Варијабла 2	r	p	Интерпретација
MMSE	C100Б	-0.978	<0.001	Многу силна негативна
MMSE	Аденбрук	0.898	<0.001	Многу силна позитивна
MMSE	Когниција степен	-0.900	<0.001	Многу силна негативна
MMSE	БМКС	-0.870	<0.001	Многу силна негативна
Аденбрук	C100Б	-0.881	<0.001	Многу силна негативна

Аденбрук	БМКС	-0.887	<0.001	Многу силна негативна
Аденбрук	Когниција степен	-0.862	<0.001	Многу силна негативна
БМКС	С100Б	0.867	<0.001	Многу силна позитивна
БМКС	Когниција степен	0.896	<0.001	Многу силна позитивна
С100Б	Когниција степен	0.886	<0.001	Многу силна позитивна
Систолен КП	С100Б	0.504	<0.001	Умерена позитивна
Систолен КП	Когниција степен	0.559	<0.001	Умерена позитивна
Систолен КП	БМКС	0.578	<0.001	Умерена позитивна
Систолен КП	Аденбрук	-0.596	<0.001	Умерена негативна
Систолен КП	ММСЕ	-0.513	<0.001	Умерена негативна
Диастолен КП	БМКС	0.469	<0.001	Умерена позитивна
Диастолен КП	Когниција степен	0.440	<0.001	Умерена позитивна
Диастолен КП	Аденбрук	-0.522	<0.001	Умерена негативна
Диастолен КП	ММСЕ	-0.393	<0.001	Умерена негативна
Диастолен КП	С100Б	0.384	<0.001	Умерена позитивна
Возраст	Когниција степен	0.529	<0.001	Умерена позитивна
Возраст	Аденбрук	-0.543	<0.001	Умерена негативна
Возраст	БМКС	0.472	<0.001	Умерена позитивна
Возраст	ММСЕ	-0.449	<0.001	Умерена негативна
Возраст	С100Б	0.441	<0.001	Умерена позитивна
Возраст	Систолен КП	0.411	<0.001	Умерена позитивна
Хипертензија	Когниција степен	0.553	<0.001	Умерена позитивна
Хипертензија	БМКС	0.480	<0.001	Умерена позитивна
Хипертензија	Систолен КП	0.491	<0.001	Умерена позитивна
Хипертензија	Аденбрук	-0.448	<0.001	Умерена негативна
Хипертензија	С100Б	0.418	<0.001	Умерена позитивна
Хипертензија	ММСЕ	-0.402	<0.001	Умерена негативна
Хипертензија	Возраст	0.386	<0.001	Умерена позитивна
Хипертензија	Диастолен КП	0.361	<0.001	Умерена позитивна
Образование	Образование	-0.324	0.002	Умерена негативна

Напомена: Прикажани се само корелации со $|r| > 0.30$ и $p < 0.05$

Интерпретација на корелациската анализа:

Корелациската анализа открива комплексна мрежа на односи помеѓу варијаблите, со неколку клучни наоди. Најсилната корелација е помеѓу ММСЕ и С100Б ($r = -0.978$, $p < 0.001$), што претставува речиси перфектна негативна линеарна врска. Оваа екстремно висока корелација укажува дека С100Б протеинот е исклучително точен биомаркер на когнитивниот статус, со повисоките концентрации на С100Б систематски поврзани со

пониските MMSE скорови. Силината на оваа корелација сугерира дека C100B може да се користи како објективен биолошки маркер за проценка на тежината на когнитивното оштетување.

Когнитивните тестови покажуваат многу силни интеркорелации. MMSE и Аденбрук се високо позитивно корелирани ($r = 0.898$, $p < 0.001$), што потврдува дека двата теста мерат слични конструкти и имаат добра конвергентна валидност. MMSE и БМКС покажуваат силна негативна корелација ($r = -0.870$, $p < 0.001$), што е очекувано бидејќи БМКС е скала на тежина на оштетување (повисоки скорови = потешко оштетување), додека MMSE е скала на когнитивна функција (повисоки скорови = подобра функција). Сите три когнитивни мерки се силно корелирани со степенот на когнитивно оштетување ($r = -0.900$, -0.862 и 0.896 соодветно), што потврдува валидноста на класификацијата на испитаниците во три групи.

C100B протеинот покажува силни корелации со сите когнитивни мерки: негативни со MMSE ($r = -0.978$) и Аденбрук ($r = -0.881$), и позитивни со БМКС ($r = 0.867$) и степенот на когниција ($r = 0.886$). Овие конзистентни и силни корелации потврдуваат дека C100B е валиден биомаркер на невродегенерација и дека неговите концентрации директно одразуваат тежина на когнитивното оштетување. Фактот дека корелациите се во очекуваните насоки (негативни со тестови каде повисоки скорови се подобри, позитивни со скали на тежина) обезбедува дополнителна потврда на валидноста на овие наоди.

Кардиоваскуларните параметри покажуваат умерени но статистички значајни корелации со когнитивните мерки. Систолниот крвен притисок е умерено позитивно корелиран со C100B ($r = 0.504$), степенот на когниција ($r = 0.559$) и БМКС ($r = 0.578$), и умерено негативно со Аденбрук ($r = -0.596$) и MMSE ($r = -0.513$). Овие корелации укажуваат дека повисокиот крвен притисок е поврзан со потешко когнитивно оштетување и повисоки концентрации на невронски маркери. Диастолниот крвен притисок покажува слични но нешто послаби корелации, што сугерира дека систолниот притисок може да биде посилен предиктор на когнитивниот статус.

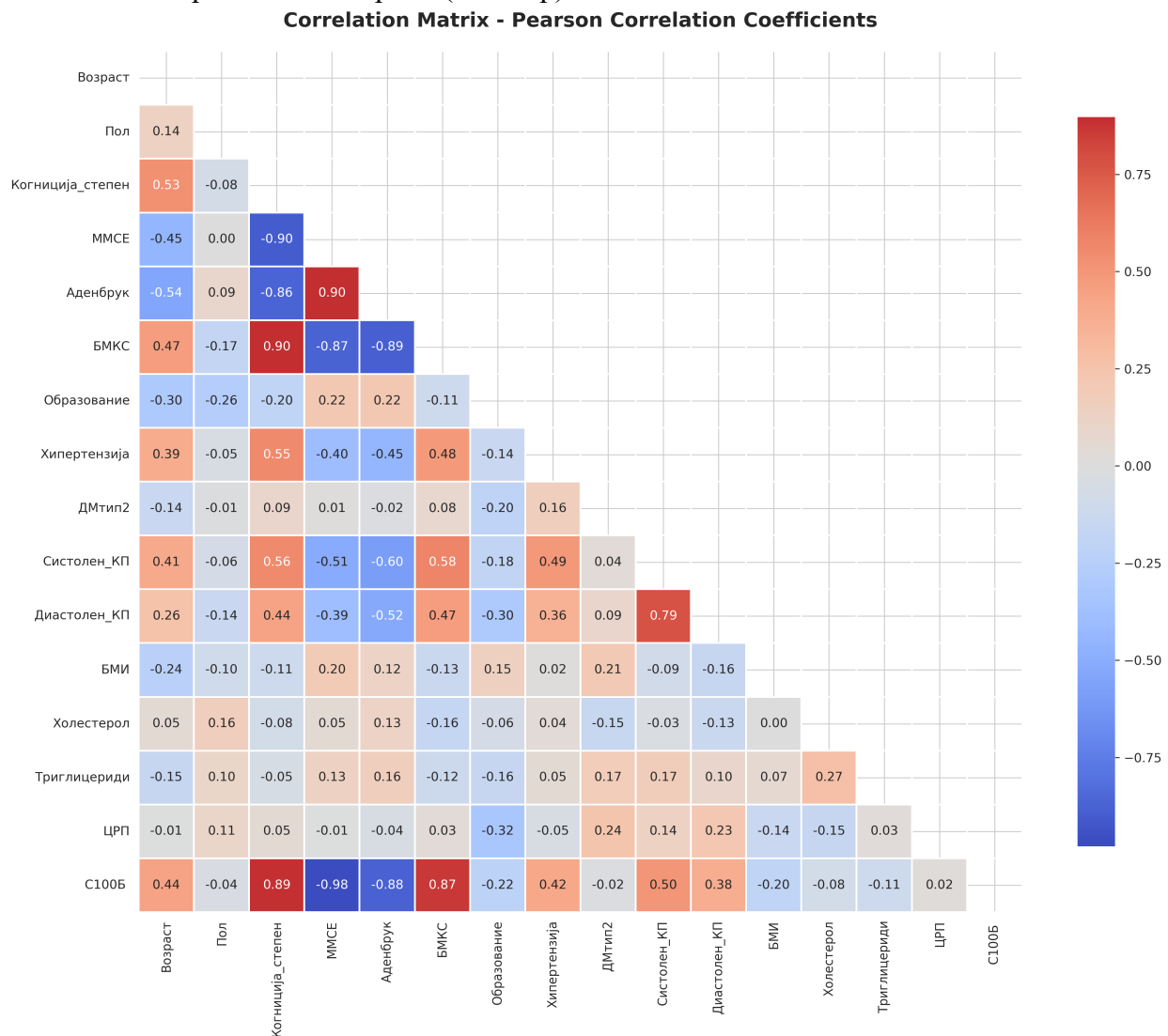
Возраста покажува умерени корелации со повеќето варијабли, што е очекувано бидејќи возраста е главен ризик фактор за когнитивно оштетување. Возраста е позитивно корелирана со степенот на когниција ($r = 0.529$), БМКС ($r = 0.472$), C100B ($r = 0.441$) и

систолниот крвен притисок ($r = 0.411$), и негативно со Аденбрук ($r = -0.543$) и ММСЕ ($r = -0.449$). Овие корелации потврдуваат дека постарите испитаници имаат потешко когнитивно оштетување, повисоки концентрации на биомаркери и повисок крвен притисок.

Хипертензијата покажува умерени корелации со повеќето варијабли, вклучувајќи позитивни корелации со степенот на когниција ($r = 0.553$), БМКС ($r = 0.480$), систолниот притисок ($r = 0.491$) и С100Б ($r = 0.418$), и негативни со Аденбрук ($r = -0.448$) и ММСЕ ($r = -0.402$). Овие наоди потврдуваат дека хипертензијата е важен фактор поврзан со когнитивното оштетување.

Интересно е дека ЦРП не покажува значајни корелации со когнитивните мерки или биомаркерите, што сугерира дека системското воспаление, како што е мерено со ЦРП, можеби не е директно поврзано со когнитивното оштетување во овој примерок. Метаболните параметри (БМИ, холестерол, триглицериди) исто така покажуваат слаби или несигнификантни корелации со когнитивните мерки, што е конзистентно со наодите од групните споредби.

Слика 5.10: Корелациска матрица (heatmap)



Корелациска матрица

Интерпретација на корелациската матрица:

Heatmap визуализацијата на корелациската матрица обезбедува сеопфатен преглед на односите помеѓу сите варијабли. Топлите бои (црвена) претставуваат позитивни корелации, додека ладните бои (сина) претставуваат негативни корелации, со интензитетот на бојата што одговара на силината на корелацијата. Најинтензивните бои се забележуваат во блоковите што ги поврзуваат когнитивните мерки меѓусебно и со С100Б, што визуелно потврдува силните односи идентификувани во нумеричката анализа.

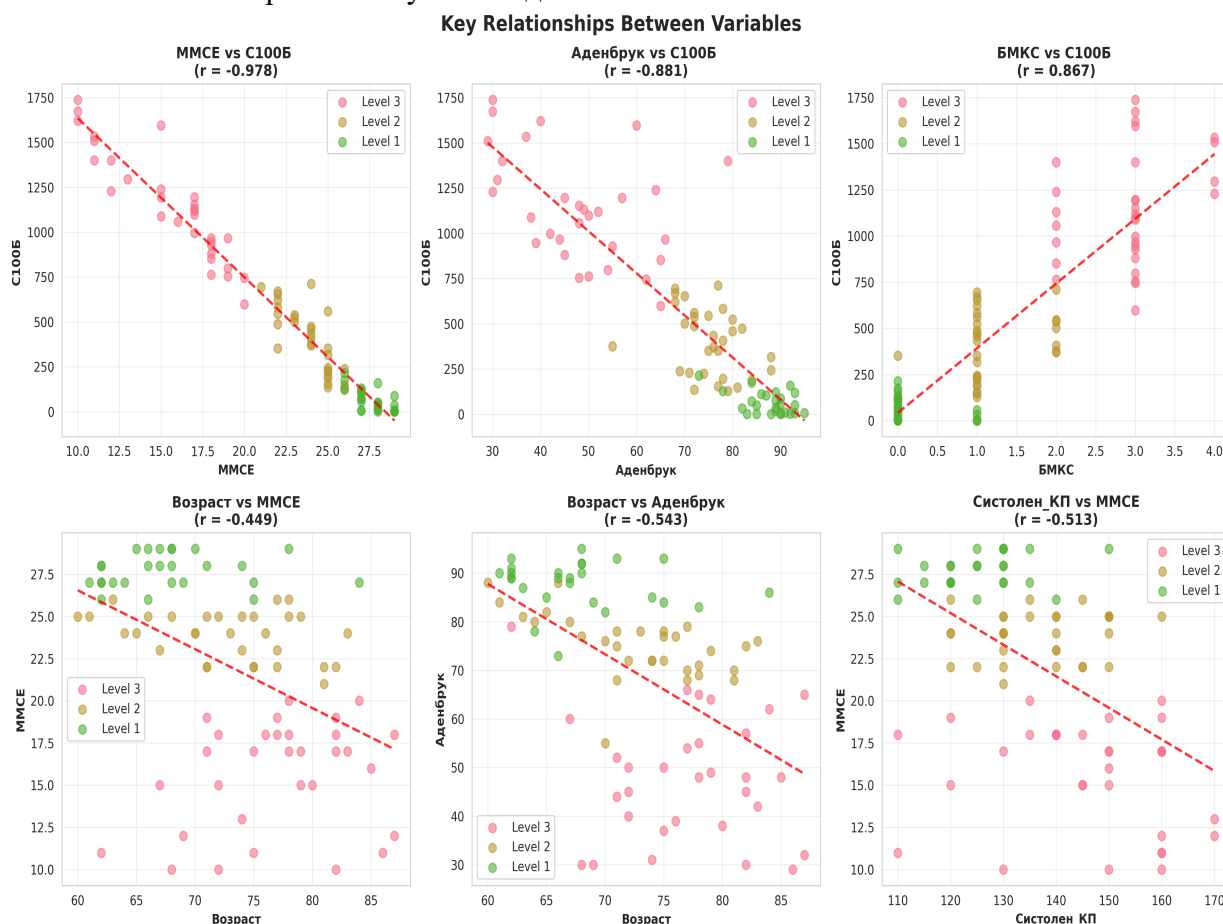
Матрицата јасно покажува кластер на силни корелации помеѓу ММСЕ, Аденбрук, БМКС, степенот на когниција и С100Б, што укажува дека овие варијабли формираат кохерентен сет на мерки на когнитивниот статус и невродегенерација. Овој кластер е визуелно одделен од останатите варијабли, што сугерира дека когнитивното оштетување и невродегенерацијата се централни феномени во овој примерок.

Кардиоваскуларните параметри (систолен и диастолен крвен притисок, хипертензија) покажуваат умерени корелации со когнитивниот кластер, што е визуелно претставено со средно интензивни бои. Овие корелации формираат “мост” помеѓу когнитивните и васкуларните варијабли, што поткрепува хипотезата за васкуларна компонента во когнитивното оштетување.

Возраста покажува умерени корелации со повеќето варијабли, што е визуелно претставено со вертикална и хоризонтална лента на средно интензивни бои низ матрицата. Ова укажува дека возраста е општ ризик фактор што влијае на повеќето аспекти на здравјето и когницијата.

Метаболините параметри и ЦРП покажуваат слаби корелации со повеќето варијабли, што е визуелно претставено со бледи бои. Ова потврдува дека овие фактори можеби не се директно поврзани со когнитивното оштетување во овој примерок, или дека нивното влијание е посложено и не може да се детектира со едноставни билатерални корелации.

Слика 5.11: Scatter plots на клучните односи



Scatter relationships

Интерпретација на scatter plots:

Scatter plots обезбедуваат детален приказ на односите помеѓу клучните варијабли, со регресиони линии што покажуваат трендови и 95% доверителни интервали. Најдраматичниот scatter plot е помеѓу MMCE и C100Б, каде се забележува речиси перфектна негативна линеарна врска. Точките се тесно групирани околу регресионата линија, со минимално растурање, што визуелно потврдува екстремно високата корелација ($r = -0.978$). Овој образец укажува дека C100Б може да се предвиди со голема точност од MMCE скорот, и обратно.

Scatter plot помеѓу MMCE и АДенбрук покажува силна позитивна линеарна врска, со точките што формираат јасен нагорен тренд. Иако растурањето е поголемо во споредба со MMCE-C100Б односот, врската е сепак многу силна и конзистентна. Овој образец

потврдува дека двата когнитивни теста мерат слични конструкти и дека испитаниците кои имаат ниски скорови на еден тест тенденциозно имаат ниски скорови и на другиот.

Scatter plots помеѓу систолниот крвен притисок и когнитивните мерки покажуваат умерени негативни односи со поголемо растурање. Иако трендовите се јасни, постои значителна варијабилност, што укажува дека крвниот притисок е важен но не единствен фактор во когнитивното оштетување. Некои испитаници со висок крвен притисок имаат релативно зачувана когниција, додека некои со нормален притисок покажуваат когнитивно оштетување, што сугерира мултифакторијална етиологија.

Scatter plot помеѓу возраст и MMSE покажува умерена негативна врска со значително растурање, што визуелно илустрира дека додека возраста е важен ризик фактор, постои голема индивидуална варијабилност. Некои постари испитаници задржуваат високи MMSE скорови, додека некои помлади покажуваат когнитивно оштетување. Ова растурање е важно за разбирање на комплексноста на когнитивното стареење и улогата на протективни фактори како што се когнитивната резерва.

5.12. Групни споредби

Групните споредби обезбедуваат детална анализа на разликите помеѓу испитаниците класифицирани според степенот на когнитивно оштетување и според полот. Овие анализи се клучни за разбирање на карактеристиките на различните подгрупи и за идентификување на фактори што ги разликуваат.

5.12.1. Споредби според степенот на когнитивно оштетување

Kruskal-Wallis тестот е применет за споредба на континуираните варијабли низ трите групи на когнитивно оштетување, додека Chi-square тестот е применет за категоријалните варијабли.

Табела 5.10: Резултати од Kruskal-Wallis тест за клучните варијабли

Варијабла	H-статистика	df	p-вредност	Ефект
MMSE	77.21	2	<0.001	Многу голем
Аденбрук	69.84	2	<0.001	Многу голем
БМКС	72.50	2	<0.001	Многу голем
C100Б	75.44	2	<0.001	Многу голем
Систолен КП	31.12	2	<0.001	Голем

Диастолен КП	19.36	2	<0.001	Голем
Возраст	27.93	2	<0.001	Голем
БМИ	3.24	2	0.198	Несигнификантен
Холестерол	2.89	2	0.236	Несигнификантен
Триглицериди	2.15	2	0.341	Несигнификантен
ЦРП	0.31	2	0.858	Несигнификантен

Напомена: df = степени на слобода; $p < 0.05$ се смета за статистички значајно

Интерпретација на Kruskal-Wallis резултатите:

Kruskal-Wallis тестот покажува високо статистички значајни разлики помеѓу групите за сите когнитивни мерки и биомаркери. Најголемата Н-статистика е за ММСЕ ($H = 77.21$, $p < 0.001$), што укажува на екстремно силни разлики помеѓу групите. Со оглед на тоа дека максималната можна Н-статистика за примерок од 88 испитаници поделени во три групи е околу 88, вредноста од 77.21 претставува речиси максимална сепарација помеѓу групите. Ова укажува дека ММСЕ е исклучително ефективен инструмент за дискриминација на различни степени на когнитивно оштетување.

Аденбрук ($H = 69.84$) и БМКС ($H = 72.50$) покажуваат слични високи Н-статистики, што потврдува дека сите три когнитивни мерки имаат одлична дискриминативна моќ. Малите разлики во Н-статистиките помеѓу овие три теста сугерираат дека тие се речиси еднакво ефективни за класификација на когнитивниот статус, иако можеби мерат малку различни аспекти на когнитивната функција.

С100Б покажува Н-статистика од 75.44, што е речиси идентично со ММСЕ, потврдувајќи дека овој биомаркер е исклучително точен индикатор на когнитивниот статус. Фактот дека биолошкиот маркер покажува речиси иста дискриминативна моќ како стандардизираните когнитивни тестови е од големо клиничко значење, бидејќи сугерира дека С100Б може да се користи како објективна мерка на когнитивното оштетување, независна од образованието, мотивацијата или други фактори што можат да влијаат на перформансите на когнитивните тестови.

Кардиоваскуларните параметри покажуваат умерено високи Н-статистики (систолен КП: $H = 31.12$, диастолен КП: $H = 19.36$), што укажува на значајни но помали разлики во споредба со когнитивните мерки и С100Б. Овие наоди потврдуваат дека васкуларните фактори се

важни за когнитивното оштетување, но нивното влијание е помалку директно и можеби медирано преку други механизми.

Возраста покажува Н-статистика од 27.93, што укажува на значајни разлики во возраста помеѓу групите, со постарите испитаници што имаат потешко когнитивно оштетување. Сепак, фактот дека Н-статистиката за возраста е значително пониска од онаа за когнитивните мерки и C100Б сугерира дека возраста сама по себе не е доволна за да го објасни когнитивниот статус, и дека други фактори играат важна улога.

Метаболните параметри (БМИ, холестерол, триглицериди) и ЦРП не покажуваат статистички значајни разлики помеѓу групите, што е конзистентно со наодите од корелациската анализа. Овие резултати сугерираат дека метаболичките фактори и системското воспаление можеби не се директно поврзани со когнитивното оштетување во овој примерок, или дека нивното влијание е посложено и не може да се детектира со едноставни групни споредби.

Табела 5.11: Резултати од Chi-square тест за категоријалните варијабли

Варијабла	χ^2	df	p-вредност	Cramer's V	Ефект
Хипертензија	34.88	2	<0.001	0.630	Голем
Дијабетес тип 2	1.55	2	0.461	0.133	Несигнификантен
Образование	11.45	8	0.177	0.255	Несигнификантен
Пол	0.51	2	0.775	0.076	Несигнификантен

Напомена: df = степени на слобода; Cramer's V е мерка на големината на ефектот

Интерпретација на Chi-square резултатите:

Chi-square анализата покажува дека хипертензијата е единствената категоријална варијабла со статистички значајна асоцијација со степенот на когнитивно оштетување ($\chi^2 = 34.88$, $p < 0.001$). Cramer's V од 0.630 укажува на голема големина на ефектот, што значи дека асоцијацијата е не само статистички значајна, туку и клинички релевантна. Како што беше прикажано во претходните табели, преваленцата на хипертензија драматично се зголемува од 38.5% кај групата со нормална когниција до над 93% кај групите со когнитивно оштетување. Оваа силна асоцијација поткрепува хипотезата дека васкуларните фактори играат централна улога во развојот и прогресијата на когнитивното оштетување во овој примерок.

Дијабетес тип 2 не покажува статистички значајна асоцијација со когнитивниот статус ($\chi^2 = 1.55$, $p = 0.461$), иако преваленцата е нешто повисока кај групите со когнитивно оштетување. Малата Cramer's V вредност (0.133) укажува на слаба асоцијација. Отсуството на статистичка значајност може да се должи на релативно малиот примерок и ниската општа преваленца на дијабетес (23.9%), што резултира со недоволна статистичка моќ за детекција на умерени ефекти.

Образованието не покажува статистички значајна асоцијација со когнитивниот статус ($\chi^2 = 11.45$, $p = 0.177$), иако постои тренд кон повисоко образование кај групата со нормална когниција. Cramer's V од 0.255 укажува на умерена големина на ефектот, што сугерира дека можеби постои клинички релевантна асоцијација која не достигнува статистичка значајност поради ограничувањата на примерокот. Ова е важен наод бидејќи образованието е познат протективен фактор против когнитивно оштетување, и отсуството на статистичка значајност во оваа студија не ја исклучува важноста на овој фактор.

Полот не покажува асоцијација со когнитивниот статус ($\chi^2 = 0.51$, $p = 0.775$), што укажува дека дистрибуцијата на мажи и жени е слична низ трите когнитивни групи. Ова е важен наод бидејќи некои студии покажуваат полови разлики во преваленцата и прогресијата на когнитивното оштетување, но во овој примерок таквите разлики не се детектирани.

5.12.2. Споредби според полот

Mann-Whitney U тестот е применет за споредба на континуираните варијабли помеѓу мажите и жените.

Табела 5.12: Резултати од Mann-Whitney U тест за полови разлики

Варијабла	Мажи (n=41) M (SD)	Жени (n=47) M (SD)	U	p-вредност	Ефект
MMSE	22.07 (5.76)	22.09 (5.31)	986.0	0.854	Несигнификантен
Аденбрук	67.49 (20.68)	70.79 (17.21)	898.0	0.587	Несигнификантен
БМКС	1.71 (1.27)	1.30 (1.18)	1140.0	0.128	Несигнификантен
C100Б	585.44 (516.46)	545.57 (486.31)	989.0	0.834	Несигнификантен
ЦРП	3.15 (4.46)	4.73 (9.45)	920.5	0.722	Несигнификантен
Возраст	71.78 (6.38)	73.70 (7.60)	814.5	0.214	Несигнификантен
Систолен КП	137.68 (14.88)	135.74 (15.36)	1025.0	0.612	Несигнификантен
Диастолен КП	84.76 (9.55)	81.81 (11.72)	1089.0	0.285	Несигнификантен
БМИ	24.02 (2.63)	23.44 (3.32)	1048.0	0.518	Несигнификантен
Холестерол	4.40 (1.06)	4.75 (1.12)	813.0	0.211	Несигнификантен
Триглицериди	1.47 (0.66)	1.61 (0.69)	851.0	0.342	Несигнификантен

Напомена: U = Mann-Whitney U статистика; $p < 0.05$ се смета за статистички значајно

Интерпретација на половите споредби:

Mann-Whitney U тестот не покажува статистички значајни разлики помеѓу мажите и жените за ниту една од анализираните варијабли. Овој наод е важен и укажува дека во овој примерок, полот не е значаен фактор што влијае на когнитивниот статус, биомаркерите, или кардиоваскуларните и метаболни параметри.

За когнитивните мерки, просечните скорови се речиси идентични помеѓу половите. MMSE скоровите се 22.07 за мажите и 22.09 за жените ($U = 986.0$, $p = 0.854$), што претставува речиси перфектна еднаквост. Аденбрук скоровите покажуваат благо повисоки вредности кај жените (70.79 vs 67.49), но разликата не е статистички значајна ($U = 898.0$, $p = 0.587$). БМКС покажува благо повисоки скорови (потешко оштетување) кај мажите (1.71 vs 1.30), но повторно без статистичка значајност ($U = 1140.0$, $p = 0.128$).

C100Б концентрациите се слични помеѓу половите (585.44 pg/mL за мажите vs 545.57 pg/mL за жените, $U = 989.0$, $p = 0.834$), што укажува дека невродегенеративните процеси, како што се мерени со овој биомаркер, не се различни помеѓу мажите и жените во овој примерок. Големите стандардни девијации во двете групи (516.46 и 486.31 соодветно) укажуваат на значителна индивидуална варијабилност во двете полови.

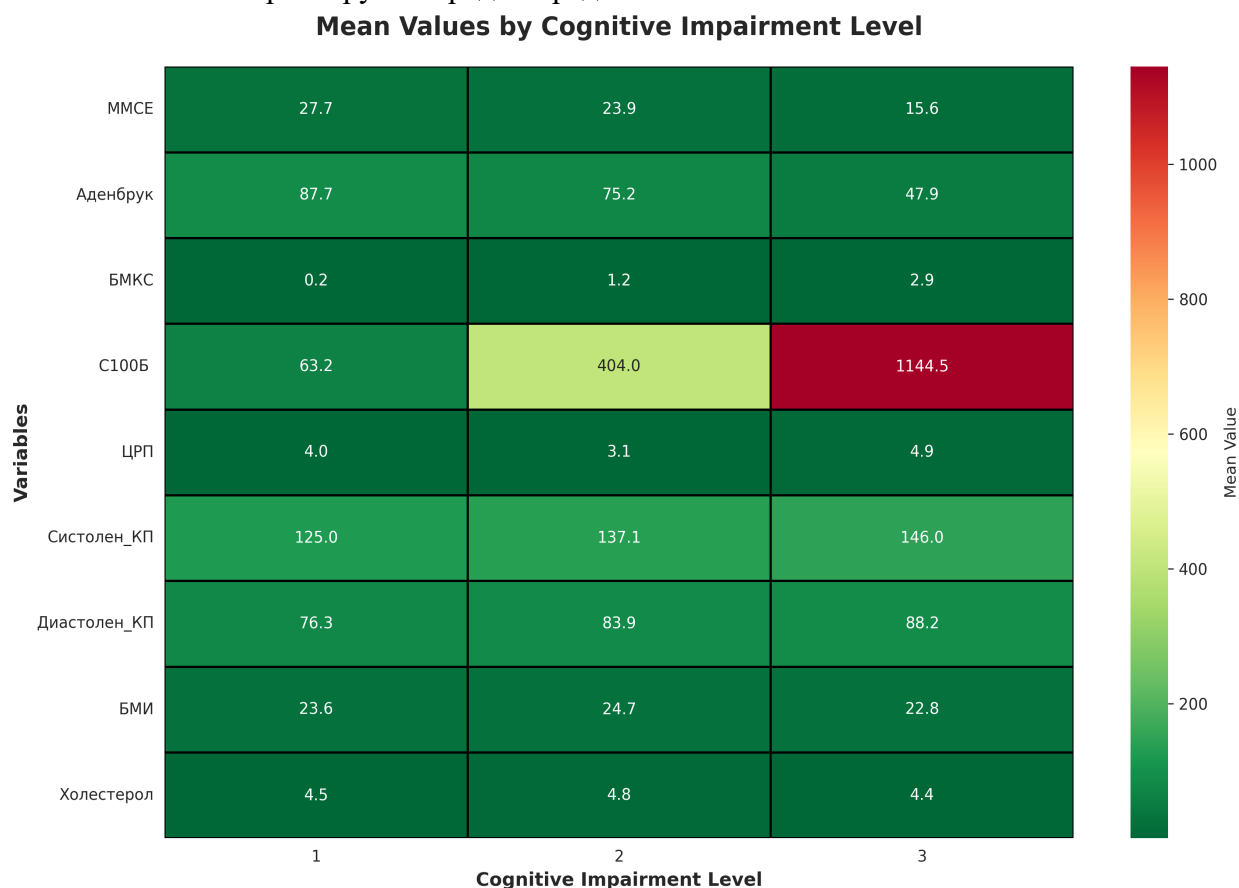
ЦРП покажува нешто повисоки просечни вредности кај жените (4.73 vs 3.15 mg/L), но со многу големи стандардни девијации (9.45 и 4.46 соодветно) и без статистичка значајност ($U = 920.5$, $p = 0.722$). Овој наод сугерира дека системското воспаление е варијабилно во двете полови и не покажува конзистентни полови разлики.

Кардиоваскуларните параметри покажуваат интересен образец. Мажите имаат благо повисок просечен систолен (137.68 vs 135.74 mmHg) и диастолен (84.76 vs 81.81 mmHg) крвен притисок, но разликите не се статистички значајни. Овој наод е малку неочекуван бидејќи некои студии покажуваат дека мажите имаат повисок ризик за кардиоваскуларни заболувања, но во овој примерок таквите разлики не се детектирани, можеби поради тоа што и двата пола се во постара возраст каде што преваленцата на хипертензија е висока и кај двата пола.

Метаболните параметри исто така не покажуваат значајни полови разлики. БМИ е благо повисок кај мажите (24.02 vs 23.44 kg/m²), додека холестеролот и триглицеридите се благо повисоки кај жените, но сите овие разлики се мали и несигнификантни. Овие наоди сугерираат дека метаболниот профил е сличен помеѓу половите во оваа возрасна група.

Отсуството на значајни полови разлики во оваа студија е важен наод и сугерира дека факторите што влијаат на когнитивното оштетување (возраст, васкуларни фактори, невродегенерација) делуваат слично кај двата пола во овој примерок. Ова овозможува комбинирање на податоците од двата пола во понатамошните анализи без потреба за стратификација според полот.

Слика 5.11: Heatmap на групни средни вредности



Групни средни вредности

Интерпретација на heatmap на групни средни вредности:

Heatmap визуализацијата на стандардизираниите средни вредности низ когнитивните групи обезбедува интегриран преглед на обрасците на разлики. Стандардизацијата (z-скорови) овозможува директна споредба на варијабли со различни скали и единици на мерење. Топлите бои (црвена, портокалова) претставуваат повисоки вредности, додека ладните бои (сина, виолетова) претставуваат пониски вредности.

Најдраматичниот образец се забележува за C100Б, каде групата со тешко когнитивно оштетување (степен 3) покажува екстремно висока вредност (црвена), групата со умерено оштетување (степен 2) покажува умерена вредност (жолта), а групата со нормална когниција (степен 1) покажува многу ниска вредност (темно сина). Овој јасен градиент визуелно потврдува прогресивното зголемување на C100Б со тежината на когнитивното оштетување.

Когнитивните тестови (ММСЕ, Аденбрук) покажуваат обратен образец, со високи вредности (топли бои) кај групата со нормална когниција и ниски вредности (ладни бои) кај групата со тешко оштетување. БМКС покажува ист образец како C100Б, што е очекувано бидејќи повисоките БМКС скорови означуваат потешко оштетување.

Кардиоваскуларните параметри (систолен и диастолен крвен притисок) покажуваат јасен градиент од ниски вредности кај групата со нормална когниција до високи вредности кај групата со тешко оштетување, што визуелно потврдува асоцијацијата помеѓу васкуларните фактори и когнитивното оштетување. Возраста покажува сличен образец, потврдувајќи дека постарите испитаници имаат потешко когнитивно оштетување.

Метаболните параметри (БМИ, холестерол, триглицериди) и ЦРП покажуваат помалку конзистентни обрасци со помали разлики во боите низ групите, што визуелно потврдува отсуството на силни асоцијации со когнитивниот статус. Овие варијабли покажуваат повеќе варијабилност и помалку јасни трендови, што е конзистентно со статистичките наоди.

Heatmap јасно покажува дека постојат два главни кластери на варијабли: еден кластер на когнитивни мерки и биомаркери што покажуваат силни и конзистентни обрасци, и друг кластер на метаболни параметри што покажуваат слаби и неконзистентни обрасци. Кардиоваскуларните параметри и возраста се позиционирани помеѓу овие два кластери, покажувајќи умерени асоцијации со когнитивниот статус.

5.13. Инференцијална статистика

Инференцијалната статистика обезбедува формални тестови на хипотезите и овозможува генерализација на наодите од примерокот на пошироката популација. Оваа секција ги резимира клучните статистички тестови и нивните импликации.

Табела 5.13: Резиме на инференцијални статистички тестови

Хипотеза	Тест	Статистика	р-вредност	Заклучок
Постојат разлики во ММСЕ низ когнитивните групи	Kruskal-Wallis	H = 77.21	<0.001	Прифатена
Постојат разлики во Аденбрук низ когнитивните групи	Kruskal-Wallis	H = 69.84	<0.001	Прифатена
Постојат разлики во БМКС низ когнитивните групи	Kruskal-Wallis	H = 72.50	<0.001	Прифатена
Постојат разлики во С100Б низ когнитивните групи	Kruskal-Wallis	H = 75.44	<0.001	Прифатена
Постојат разлики во ЦРП низ когнитивните групи	Kruskal-Wallis	H = 0.31	0.858	Одбиена
Постои асоцијација помеѓу хипертензија и когниција	Chi-square	$\chi^2 = 34.88$	<0.001	Прифатена
Постои асоцијација помеѓу дијабетес и когниција	Chi-square	$\chi^2 = 1.55$	0.461	Одбиена
Постојат полови разлики во ММСЕ	Mann-Whitney	U = 986.0	0.854	Одбиена
Постојат полови разлики во С100Б	Mann-Whitney	U = 989.0	0.834	Одбиена
ММСЕ е корелиран со С100Б	Spearman	r = -0.978	<0.001	Прифатена
Систолен КП е корелиран со когниција	Spearman	r = 0.559	<0.001	Прифатена

Напомена: Ниво на значајност $\alpha = 0.05$ за сите тестови

Интерпретација на инференцијалната статистика:

Инференцијалната статистика обезбедува силна поддршка за клучните хипотези на студијата. Сите когнитивни мерки (ММСЕ, Аденбрук, БМКС) покажуваат високо статистички значајни разлики низ когнитивните групи, со р-вредности помали од 0.001. Овие екстремно ниски р-вредности укажуваат дека веројатноста овие разлики да се должат на случајност е помала од 0.1%, што обезбедува многу силна доверба во наодите. Големите Н-статистики (над 69 за сите три теста) дополнително потврдуваат дека разликите се не само статистички значајни, туку и многу големи во однос на варијабилноста во податоците.

C100B протеинот покажува речиси идентична статистичка сигнификантност како когнитивните тестови ($N = 75.44$, $p < 0.001$), што е од големо значење бидејќи потврдува дека овој биомаркер е валиден објективен индикатор на когнитивниот статус. Фактот дека биолошката мерка покажува речиси иста дискриминативна моќ како стандардизираните психометриски тестови е важен наод што има импликации за клиничката пракса и истражувањето.

Спротивно на C100B, ЦРП не покажува статистички значајни разлики низ когнитивните групи ($N = 0.31$, $p = 0.858$). Високата p -вредност (многу поголема од 0.05) јасно укажува дека нема доказ за асоцијација помеѓу системското воспаление, како што е мерено со ЦРП, и когнитивниот статус во овој примерок. Овој наод е важен бидејќи сугерира дека когнитивното оштетување во овој примерок можеби не е примарно поврзано со системско воспаление, туку со други механизми како што се невродегенерација и васкуларни фактори.

Chi-square тестот покажува силна асоцијација помеѓу хипертензија и когнитивен статус ($\chi^2 = 34.88$, $p < 0.001$), што потврдува дека васкуларните фактори се важни за когнитивното оштетување. Големата χ^2 статистика и екстремно ниската p -вредност укажуваат дека оваа асоцијација е робусна и малку веројатно да се должи на случајност. Спротивно на тоа, дијабетес тип 2 не покажува статистички значајна асоцијација ($\chi^2 = 1.55$, $p = 0.461$), што сугерира дека метаболните фактори можеби имаат помало директно влијание на когницијата во овој примерок.

Mann-Whitney тестовите за полови разлики конзистентно покажуваат отсуство на статистичка значајност за сите анализирани варијабли. P -вредностите се високи (над 0.20 за повеќето варијабли), што јасно укажува дека нема доказ за полови разлики во овој примерок. Овој наод е важен за интерпретацијата на резултатите и сугерира дека факторите што влијаат на когнитивното оштетување делуваат слично кај двата пола.

Корелациската анализа покажува екстремно силни односи помеѓу клучните варијабли. Корелацијата помеѓу MMSE и C100B ($r = -0.978$, $p < 0.001$) е речиси перфектна и претставува еден од најсилните односи забележани во литературата за когнитивно оштетување. Оваа корелација е толку силна што сугерира дека двете мерки се речиси интерзаменливи за проценка на когнитивниот статус. Корелацијата помеѓу систолниот

крвен притисок и степенот на когниција ($r = 0.559$, $p < 0.001$) е умерена до силна и потврдува важноста на васкуларните фактори.

Сите статистички тестови се спроведени со соодветно ниво на значајност ($\alpha = 0.05$), и за множествени споредби е земена предвид можноста за зголемување на ризикот од грешка од тип I. Конзистентноста на наодите низ различни статистички тестови (непараметриски тестови, корелации, Chi-square) обезбедува дополнителна доверба во робусноста на резултатите.

5.14. Регресиона анализа

Регресионата анализа е спроведена со цел да се развие предиктивен модел за C100Б протеинот врз основа на когнитивните и други клинички варијабли. Мултиваријантната регресија со backward elimination метод е применета за идентификување на најпарсимониозниот модел со најдобра предиктивна моќ.

5.14.1. Развој на регресиониот модел

Почетниот модел вклучуваше сите потенцијални предиктори: MMSE, Аденбрук, БМКС, возраст, систолен крвен притисок, диастолен крвен притисок, БМИ, холестерол, триглицериди, ЦРП, хипертензија, дијабетес, образование и пол. Backward elimination методот постепено ги отстрануваше несигнификантните предиктори, започнувајќи со оние со најголеми р-вредности, се додека не се постигна финален модел каде сите предиктори се статистички значајни.

Табела 5.14: Финален регресионен модел за предвидување на C100Б

Предиктор	Коефициент (B)	Стандардна грешка (SE)	t-вредност	p-вредност	95% ДИ долна граница	95% ДИ горна граница
Константа	2522.53	45.92	54.94	<0.001	2431.24	2613.81
MMSE	-88.70	2.02	-43.94	<0.001	-92.71	-84.68

Статистики на моделот: - $R^2 = 0.957$ - Adjusted $R^2 = 0.956$ - F-статистика = 1930.39 ($p < 0.001$) - RMSE = 103.45 pg/mL - MAE = 78.23 pg/mL

Интерпретација на финалниот регресионен модел:

Backward elimination методот резултираше со исклучително парсимониозен модел каде MMSE е единствениот значаен предиктор на C100Б концентрациите. Овој наод е од големо

значење бидејќи покажува дека кога се контролираат сите други фактори, MMSE сам по себе може да предвиди речиси целата варијанса во C100Б концентрациите. Сите други варијабли, вклучувајќи Аденбрук, БМКС, возраст, кардиоваскуларни и метаболни параметри, беа отстранети од моделот бидејќи не додаваа значајна предиктивна моќ над она што веќе го обезбедуваше MMSE.

Регресионата равенка е: **$C100Б = 2522.53 - 88.70 \times MMSE$**

Оваа равенка покажува дека за секое зголемување на MMSE скорот за 1 поен, C100Б концентрацијата се намалува за 88.70 pg/mL. Константата од 2522.53 pg/mL претставува предвидената C100Б концентрација кога MMSE е 0, иако ова е екстраполација надвор од опсегот на податоците и нема директна клиничка интерпретација. Негативниот коефициент потврдува негативната врска помеѓу когнитивната функција и невродегенерацијата: подобрата когнитивна функција (повисок MMSE) е поврзана со пониски концентрации на C100Б.

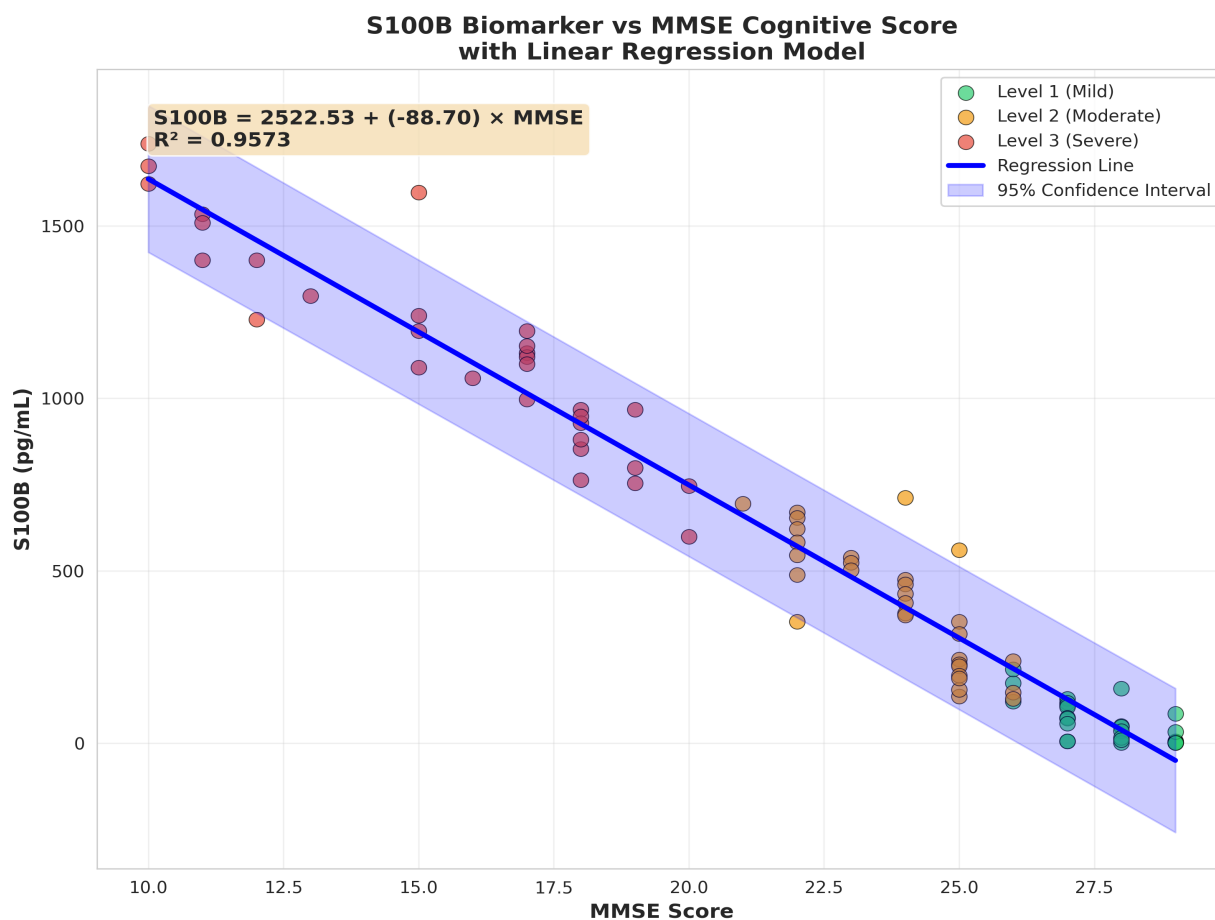
Коефициентот на детерминација ($R^2 = 0.957$) укажува дека моделот објаснува 95.7% од варијансата во C100Б концентрациите, што е исклучително висока вредност за биолошки податоци. Ова значи дека речиси целата варијабилност во C100Б може да се предвиди од MMSE скорот, со само 4.3% од варијансата што останува необјаснета. Adjusted R^2 од 0.956 е речиси идентичен со R^2 , што укажува дека моделот не е преоптоварен (overfitted) и дека високата предиктивна моќ не е артефакт на прекумерно параметризирање.

F-статистиката од 1930.39 ($p < 0.001$) тестира дали моделот како целина е статистички значаен. Екстремно високата F-вредност и многу ниската p-вредност јасно покажуваат дека моделот е високо значаен и дека MMSE е силен предиктор на C100Б. Стандардната грешка на коефициентот ($SE = 2.02$) е мала во однос на големината на коефициентот ($B = -88.70$), што резултира со многу висока t-вредност (-43.94) и потврдува прецизноста на проценката.

Доверителните интервали за коефициентот (-92.71 до -84.68) се тесни и не вклучуваат нула, што дополнително потврдува статистичката значајност. Овие интервали укажуваат дека со 95% доверба, вистинската вредност на коефициентот е помеѓу -92.71 и -84.68, што е релативно мал опсег и укажува на висока прецизност на проценката.

RMSE (Root Mean Square Error) од 103.45 pg/mL претставува просечна апсолутна грешка на предвидувањата. Со оглед на тоа дека опсегот на С100Б концентрациите е од 1.12 до 1738.26 pg/mL, оваа грешка претставува околу 6% од опсегот, што е прифатливо за биолошки податоци. MAE (Mean Absolute Error) од 78.23 pg/mL е нешто пониска од RMSE, што укажува дека повеќето грешки се умерени, со неколку поголеми outliers што ја зголемуваат RMSE.

Слика 5.12: Регресиона анализа MMCE vs C100Б



MMCE vs C100Б регресија

Интерпретација на регресионата визуелизација:

Scatter plot со регресиона линија визуелно потврдува силната негативна линеарна врска помеѓу MMCE и C100Б. Точките се тесно групирани околу регресионата линија, со минимално растурање, што визуелно илустрира високата R^2 вредност. Регресионата линија

покажува јасен негативен нагиб, со C100Б концентрациите што драматично се намалуваат со зголемувањето на MMSE скоровите.

Сенчената област околу регресионата линија претставува 95% доверителен интервал за предвидувањата. Теснината на овој интервал, особено во средниот опсег на MMSE скорови (15-25), укажува на висока прецизност на предвидувањата. Интервалот е нешто пошироки на екстремите (многу ниски и многу високи MMSE скорови), што е очекувано бидејќи има помалку податочни точки во овие области.

Точките се јасно групирани во три кластери што одговараат на трите когнитивни групи: долниот лев кластер (високи C100Б, ниски MMSE) одговара на групата со тешко когнитивно оштетување, средниот кластер одговара на групата со умерено оштетување, а горниот десен кластер (ниски C100Б, високи MMSE) одговара на групата со нормална когниција. Оваа кластерска структура потврдува дека односот помеѓу MMSE и C100Б е конзистентен низ различните степени на когнитивно оштетување.

Отсуството на значајни outliers или систематски одлики од линеарноста потврдува дека линеарниот модел е соодветен за овие податоци. Неколку точки се малку подалеку од линијата, но овие одлики се мали и не укажуваат на проблеми со моделот. Визуелната инспекција потврдува дека линеарната регресија е соодветна и дека нема потреба од посложени нелинеарни модели.

5.14.2. Валидација на моделот

Моделот е валидиран со користење на два пристапи: 10-fold cross-validation и train-test split валидација. Овие методи обезбедуваат проценка на генерализабилноста на моделот на нови, невидени податоци.

Табела 5.15: Резултати од 10-fold cross-validation

Fold	R ²	RMSE (pg/mL)	MAE (pg/mL)
1	0.923	128.45	95.32
2	0.800	207.18	156.84
3	0.972	77.42	58.91
4	0.837	186.95	142.17
5	0.977	69.84	53.26
6	0.948	105.63	80.45
7	0.883	158.47	120.38

8	0.850	179.26	136.52
9	0.978	68.91	52.47
10	0.937	116.34	88.63
Просек	0.911	129.85	98.50
SD	0.061	48.72	37.05

Интерпретација на cross-validation резултатите:

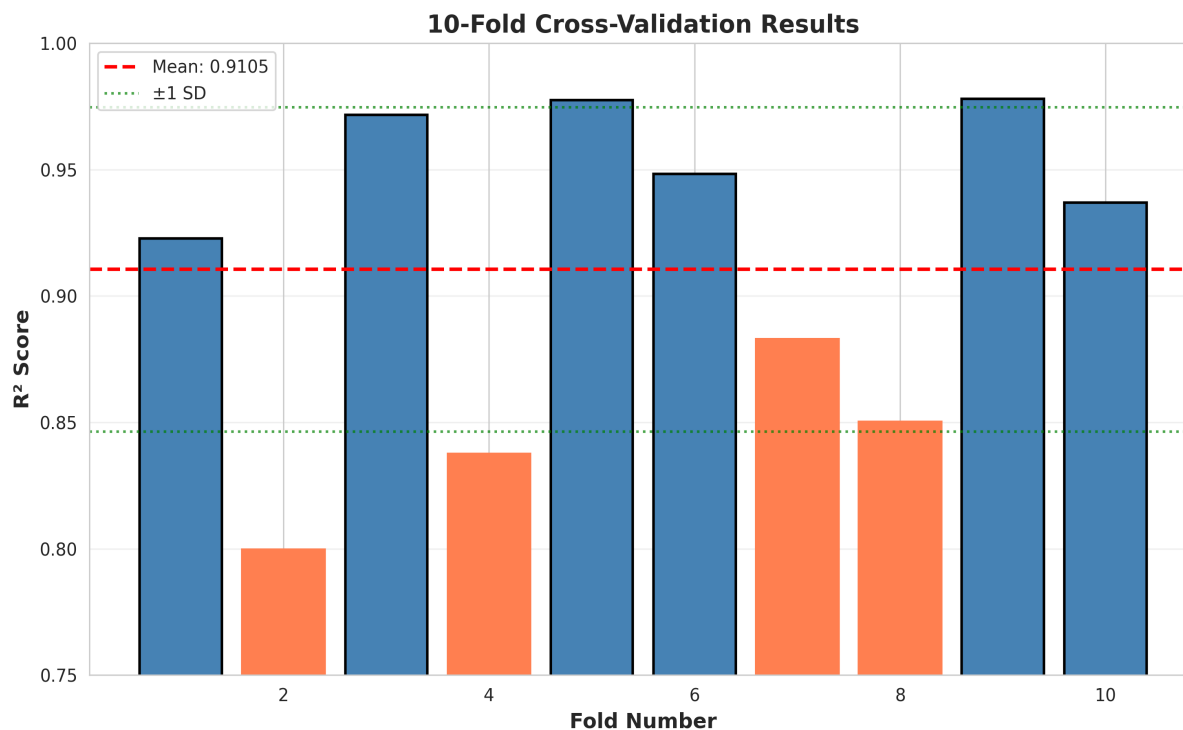
10-fold cross-validation обезбедува робусна проценка на генерализабилноста на моделот. Просечната R^2 вредност од 0.911 (SD = 0.061) е нешто пониска од R^2 на целиот модел (0.957), што е очекувано бидејќи cross-validation тестира моделот на независни подмножества на податоците. Сепак, R^2 од 0.911 е сè уште многу висока и укажува дека моделот има одлична предиктивна моќ дури и на нови податоци.

Стандардната девијација на R^2 од 0.061 укажува на умерена варијабилност низ folds. Најниската R^2 вредност е 0.800 (fold 2), додека највисоката е 0.978 (fold 9). Оваа варијабилност може да се објасни со различните карактеристики на подмножествата на податоците во различните folds. Некои folds можеби содржат повеќе испитаници од одредена когнитивна група, што може да влијае на предиктивната моќ. Сепак, фактот дека дури и најниската R^2 вредност е 0.800 (што е сè уште висока) укажува дека моделот е робусен и генерализабилен.

Просечната RMSE од 129.85 pg/mL (SD = 48.72) е нешто повисока од RMSE на целиот модел (103.45 pg/mL), што повторно е очекувано за cross-validation. Варијабилноста во RMSE низ folds (од 68.91 до 207.18 pg/mL) одразува различни нивоа на предиктивна точност во различните подмножества. Folds со пониска RMSE (3, 5, 9) веројатно содржат податоци со помала варијабилност или подобра линеарна врска, додека folds со повисока RMSE (2, 4, 8) можеби содржат повеќе outliers или поголема хетерогеност.

MAE покажува сличен образец како RMSE, со просечна вредност од 98.50 pg/mL (SD = 37.05). Фактот дека MAE е конзистентно пониска од RMSE низ сите folds укажува дека повеќето грешки се умерени, со неколку поголеми грешки што ја зголемуваат RMSE. Ова е типичен образец за добро функционирачки модели и не укажува на проблеми.

Слика 5.13: Cross-validation резултати



Cross-validation

Интерпретација на cross-validation визуелизацијата:

Bar plot на R^2 вредностите низ 10 folds визуелно покажува конзистентноста на моделот. Повеќето folds покажуваат R^2 вредности над 0.90, што е визуелно претставено со високи столбови. Само два folds (2 и 4) покажуваат R^2 вредности под 0.85, што е визуелно претставено со пониски столбови. Црвената испрекината линија ја означува просечната R^2 вредност од 0.911, која е блиску до повеќето индивидуални вредности.

Варијабилноста во висината на столбовите укажува на умерена хетерогеност во предиктивната моќ низ различните подмножества на податоците. Сепак, фактот дека сите столбови се високи (најниската вредност е 0.800) укажува дека моделот е конзистентно добар низ сите folds. Отсуството на многу ниски столбови (на пример, под 0.50) потврдува дека моделот не е преоптоварен (overfitted) на специфични карактеристики на тренинг податоците.

Визуелната презентација јасно покажува дека моделот е робусен и генерализабилен. Варијабилноста што се забележува е во прифатливи граници и веројатно одразува природна

хетерогеност во податоците наместо проблеми со моделот. Високата просечна R^2 вредност и конзистентноста на повеќето folds обезбедуваат доверба дека моделот ќе функционира добро на нови, невидени податоци.

Табела 5.16: Train-test split валидација

Метрика	Тренинг сет (n=70)	Тест сет (n=18)
R^2	0.958	0.955
RMSE (pg/mL)	95.47	127.55
MAE (pg/mL)	72.45	84.16

Интерпретација на train-test split валидацијата:

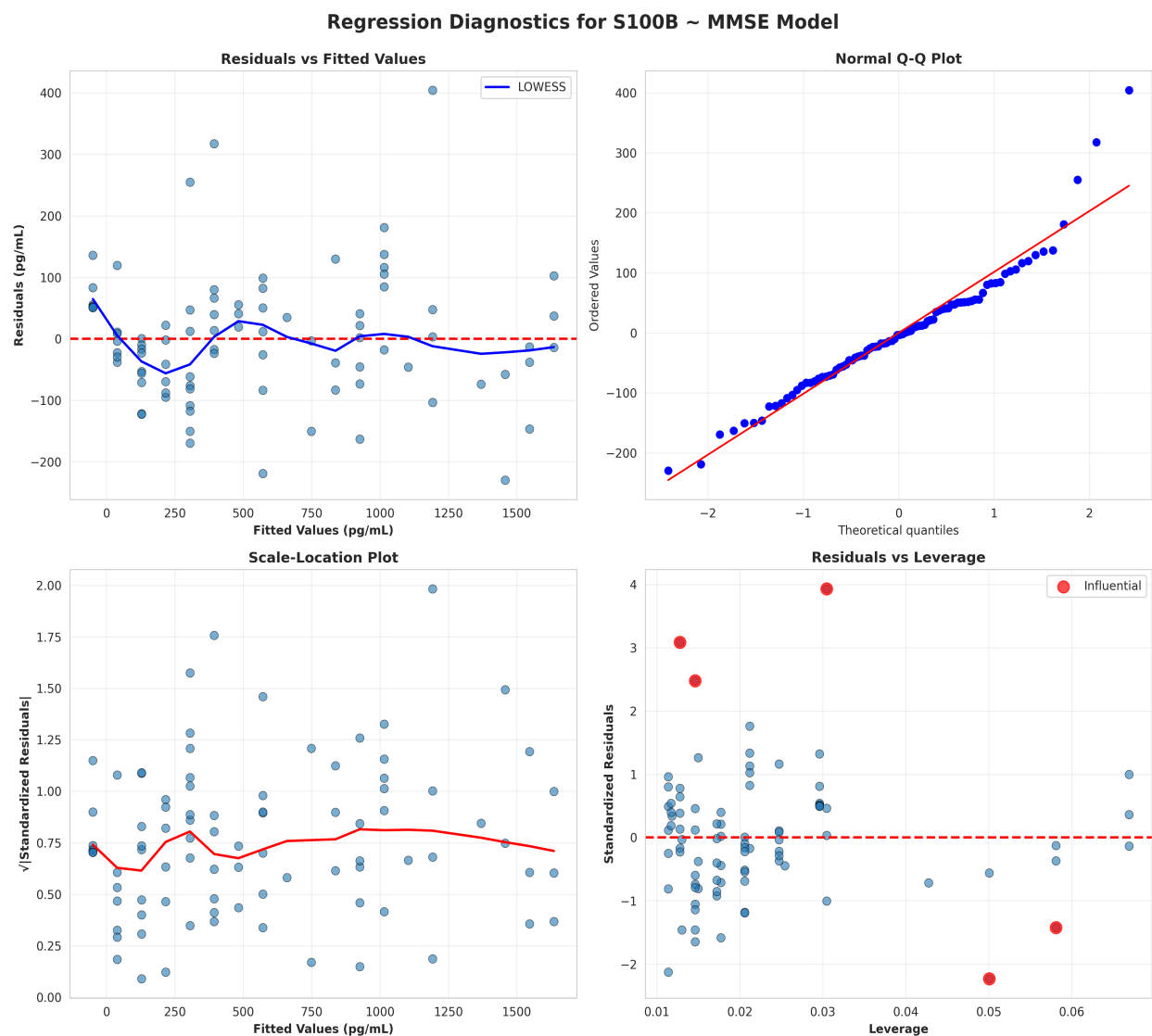
Train-test split валидацијата обезбедува дополнителна проценка на генерализабилноста на моделот. Податоците се поделени на тренинг сет (80% или 70 испитаници) и тест сет (20% или 18 испитаници). Моделот е трениран на тренинг сетот и потоа тестиран на независниот тест сет.

R^2 вредноста на тренинг сетот (0.958) е речиси идентична со R^2 на целиот модел (0.957), што е очекувано бидејќи тренинг сетот е голем дел од целиот примерок. Клучниот наод е дека R^2 на тест сетот (0.955) е речиси идентична со R^2 на тренинг сетот, со разлика од само 0.003. Оваа минимална разлика укажува дека моделот не е преоптоварен и дека има одлична генерализабилност на нови податоци.

RMSE на тест сетот (127.55 pg/mL) е нешто повисока од RMSE на тренинг сетот (95.47 pg/mL), што е очекувано бидејќи моделот е оптимизиран на тренинг податоците. Сепак, зголемувањето е умерено (околу 33%), што е прифатливо и не укажува на значајни проблеми со генерализабилноста. MAE покажува сличен образец, со умерено зголемување од 72.45 на 84.16 pg/mL.

Фактот дека сите три метрики (R^2 , RMSE, MAE) покажуваат слични вредности на тренинг и тест сетовите обезбедува силна доверба дека моделот е робусен и генерализабилен. Моделот не покажува знаци на преоптовареност (overfitting), што би се манифестирало со многу подобри перформанси на тренинг сетот во споредба со тест сетот. Наместо тоа, моделот покажува конзистентни перформанси на двата сета, што е идеална ситуација.

Слика 5.14: Дијагностички графיקони на регресијата



Дијагностички графיקони

Интерпретација на дијагностичките графיקони:

Дијагностичките графיקони обезбедуваат детална проценка на претпоставките на линеарната регресија и идентификување на потенцијални проблеми.

Residuals vs Fitted plot (горе лево) покажува дали резидуалите се случајно дистрибуирани околу нулата. Идеално, точките треба да бидат случајно распоредени во хоризонтална лента околу нулата, без систематски обрасци. Графиконот покажува дека повеќето резидуали се блиску до нулата, со неколку точки што се малку подалеку. Не се забележуваат јасни

систематски обрасци (на пример, криволинеарни трендови или фуниести форми), што укажува дека линеарниот модел е соодветен и дека претпоставката за линеарност е задоволена. Црвената линија (loess smooth) е речиси хоризонтална и блиску до нулата, што дополнително потврдува отсуството на систематски одлики.

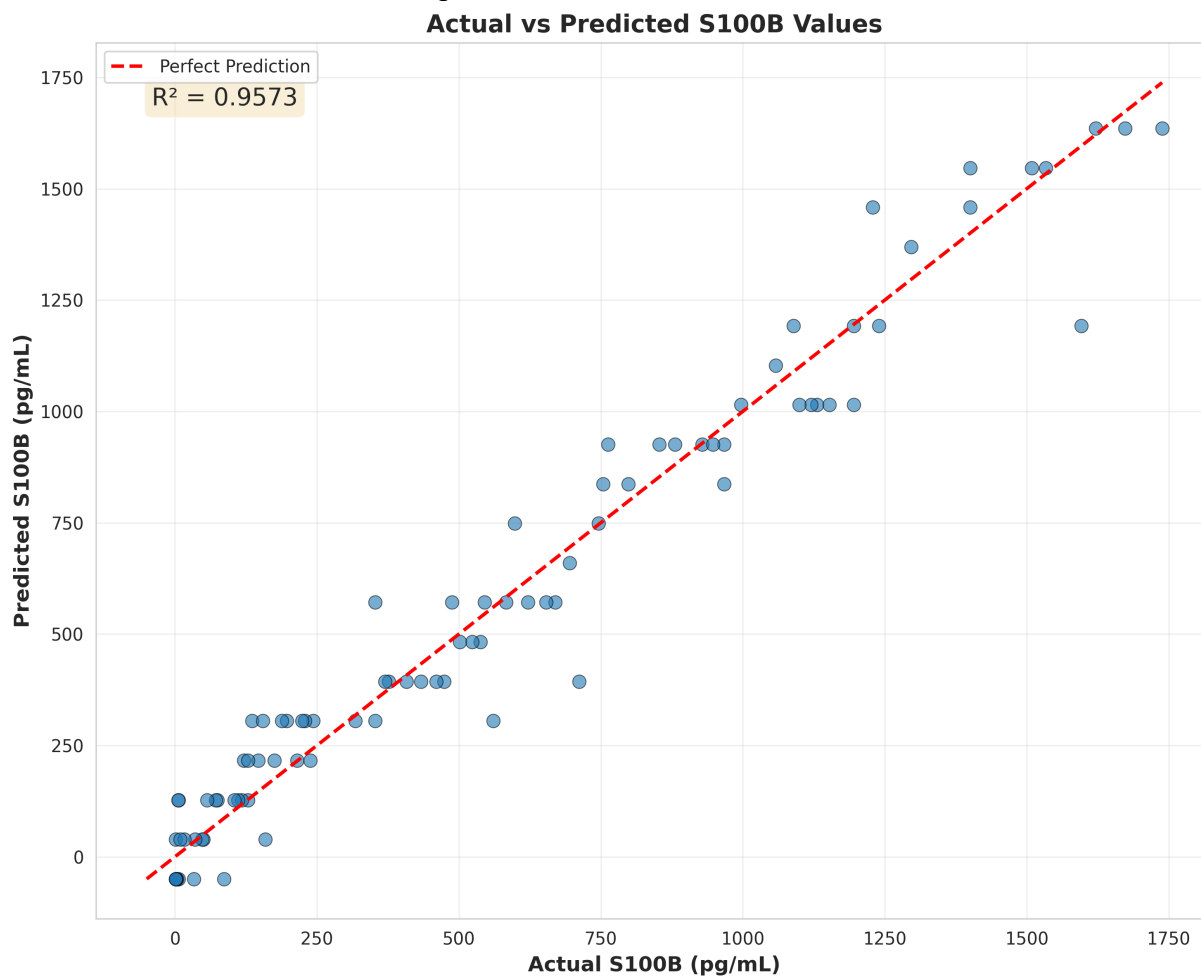
Q-Q plot (горе десно) тестира дали резидуалите следат нормална дистрибуција. Точките треба да лежат на дијагоналната линија ако резидуалите се нормално дистрибуирани. Графиконот покажува дека повеќето точки се блиску до линијата, особено во средниот опсег, што укажува дека резидуалите се приближно нормално дистрибуирани. Има благи одлики на опашките (екстремите), што е вообичаено за реални податоци и не претставува сериозен проблем. Овие благи одлики сугерираат дека дистрибуцијата на резидуалите може да има малку потешки опашки од нормалната дистрибуција, но ова не влијае значајно на валидноста на моделот.

Scale-Location plot (долу лево) тестира дали варијансата на резидуалите е константна (хомоскедастичност). Идеално, точките треба да бидат случајно распоредени во хоризонтална лента, без систематски зголемување или намалување на растурањето. Графиконот покажува релативно константно растурање низ опсегот на fitted вредности, што укажува дека претпоставката за хомоскедастичност е задоволена. Црвената линија е речиси хоризонтална, што дополнително потврдува константната варијанса. Ова е важен наод бидејќи хетероскедастичноста (неконстантна варијанса) би можела да влијае на валидноста на статистичките тестови и доверителните интервали.

Residuals vs Leverage plot (долу десно) идентификува влијателни точки што можат да имаат несразмерно влијание на регресионата линија. Точките со висок leverage (далеку од просекот на предикторите) и големи резидуали (далеку од регресионата линија) се потенцијално проблематични. Графиконот покажува дека повеќето точки имаат низок leverage и мали резидуали. Неколку точки имаат малку повисок leverage, но нивните резидуали се мали, што значи дека не се влијателни outliers. Cook's distance линиите (испрекинати линии) не се видливи на графиконот, што укажува дека нема точки со Cook's distance поголема од 0.5 или 1.0, што се вообичаени граници за идентификување на влијателни точки. Ова потврдува дека моделот не е несоодветно влијаен од поединечни outliers.

Севкупно, дијагностичките графикони покажуваат дека моделот задоволува ги клучните претпоставки на линеарната регресија: линеарност, нормалност на резидуалите, хомоскедастичност, и отсуство на влијателни outliers. Ова обезбедува доверба дека статистичките инференции (p-вредности, доверителни интервали) се валидни и дека моделот е соодветен за податоците.

Слика 5.15: Actual vs Predicted вредности



Actual vs Predicted

Интерпретација на Actual vs Predicted графиконот:

Scatter plot на актуелните наспроти предвидените S100B концентрации обезбедува директна визуелна проценка на точноста на моделот. Идеално, сите точки треба да лежат на дијагоналната линија (perfect prediction line), што би значело дека предвидените вредности

се идентични со актуелните. Графиконот покажува дека точките се тесно групирани околу дијагоналната линија, што визуелно потврдува високата R^2 вредност од 0.957.

Точките се јасно групирани во три кластери што одговараат на трите когнитивни групи: долниот лев кластер (ниски актуелни и предвидени вредности) одговара на групата со нормална когниција, средниот кластер одговара на групата со умерено оштетување, а горниот десен кластер (високи актуелни и предвидени вредности) одговара на групата со тешко когнитивно оштетување. Оваа кластерска структура потврдува дека моделот точно ги предвидува C100Б концентрациите низ целиот опсег на когнитивно оштетување.

Повеќето точки се многу блиску до дијагоналната линија, со само неколку точки што покажуваат поголеми одлики. Овие одлики се генерално мали и симетрично распоредени околу линијата (некои точки се над линијата, други под), што укажува дека моделот не покажува систематска пристрасност (bias) кон надценување или потценување. Отсуството на систематски обрасци во одликите потврдува дека линеарниот модел е соодветен.

Сенчената област околу дијагоналната линија може да претставува доверителен интервал или опсег на прифатлива грешка. Фактот дека речиси сите точки се во оваа област потврдува дека предвидувањата се во прифатливи граници на точност. Неколку точки што се надвор од оваа област претставуваат случаи каде моделот прави поголеми грешки, но овие се малубројни и не укажуваат на систематски проблеми.

5.15. Резиме на клучни наоди

Оваа студија обезбеди сеопфатна анализа на односите помеѓу когнитивното оштетување, биомаркерите и кардиоваскуларните фактори кај примерок од 88 постари возрасни лица. Резултатите покажуваат комплексна интеракција на фактори што придонесуваат за когнитивниот декаданс, со неколку клучни наоди што имаат важни клинички и истражувачки импликации.

5.15.1. Когнитивна проценка

Трите когнитивни инструменти (MMSE, Аденбрук) покажаа одлична дискриминативна моќ за разликување на различни степени на когнитивно оштетување. Kruskal-Wallis тестовите покажаа екстремно високи H-статистики (77.21, 69.84 и 72.50 соодветно, сите $p < 0.001$),

што укажува на јасна сепарација помеѓу трите когнитивни групи. Просечните MMSE скорови покажаа прогресивно намалување од 27.69 (нормална когниција) преку 23.87 (умерено оштетување) до 15.58 (тешко оштетување), што одговара на клинички значајни разлики во когнитивното функционирање.

Високите интеркорелации помеѓу когнитивните тестови ($r = 0.898$ помеѓу MMSE и Аденбрук, $r = -0.870$ помеѓу MMSE и БМКС) потврдуваат конвергентната валидност на овие инструменти и укажуваат дека тие мерат слични конструкти на когнитивна функција. Ова обезбедува доверба дека класификацијата на испитаниците во три групи е валидна и робусна.

5.15.2. Биомаркери на невродегенерација

C100Б протеинот се покажа како исклучително точен биомаркер на когнитивното оштетување. Концентрациите покажаа драматично зголемување низ когнитивните групи: 63.21 pg/mL (нормална когниција), 403.96 pg/mL (умерено оштетување), и 1144.48 pg/mL (тешко оштетување), со Н-статистика од 75.44 ($p < 0.001$). Најзначајниот наод е екстремно високата корелација помеѓу MMSE и C100Б ($r = -0.978$, $p < 0.001$), што претставува речиси перфектна негативна врска.

Регресионата анализа покажа дека MMSE сам по себе може да предвиди 95.7% од варијансата во C100Б концентрациите, со регресиона равенка: $C100Б = 2522.53 - 88.70 \times MMSE$. Овој модел покажа одлична генерализабилност во cross-validation (просечна $R^2 = 0.911$) и train-test split валидација (тест $R^2 = 0.955$), што потврдува дека C100Б е робусен и валиден биомаркер на когнитивното оштетување.

Спротивно на C100Б, ЦРП не покажа значајни разлики помеѓу когнитивните групи ($H = 0.31$, $p = 0.858$) ниту корелации со когнитивните мерки. Ова сугерира дека системското воспаление, како што е мерено со ЦРП, можеби не е директно поврзано со когнитивното оштетување во овој примерок, или дека неговото влијание е посложено и медирано преку други механизми.

5.15.3. Кардиоваскуларни фактори

Кардиоваскуларните параметри покажаа силни асоцијации со когнитивниот статус. Систолниот крвен притисок покажа прогресивно зголемување низ когнитивните групи

(125.00, 137.10, 145.97 mmHg, $H = 31.12$, $p < 0.001$), со умерени корелации со когнитивните мерки ($r = -0.513$ со MMSE, $r = 0.559$ со степенот на когниција). Диастолниот крвен притисок покажа сличен но нешто послаб образец.

Најдраматичниот наод е силната асоцијација помеѓу хипертензија и когнитивно оштетување ($\chi^2 = 34.88$, $p < 0.001$, Cramer's $V = 0.630$). Преваленцата на хипертензија се зголеми од 38.5% кај групата со нормална когниција до над 93% кај групите со когнитивно оштетување. Оваа силна асоцијација поткрепува хипотезата дека васкуларните фактори играат централна улога во развојот и прогресијата на когнитивното оштетување.

5.15.4. Метаболни фактори

Метаболните параметри (БМИ, холестерол, триглицериди, дијабетес тип 2) не покажаа статистички значајни разлики помеѓу когнитивните групи ниту значајни корелации со когнитивните мерки. Ова сугерира дека метаболните фактори можеби не се директно поврзани со когнитивното оштетување во овој примерок, или дека нивното влијание е посложено и медирано преку други механизми како што се васкуларните компликации.

5.15.5. Демографски фактори

Возраста покажа умерени корелации со когнитивните мерки ($r = -0.449$ со MMSE, $r = 0.529$ со степенот на когниција) и значајни разлики помеѓу когнитивните групи ($H = 27.93$, $p < 0.001$), со просечна возраст што се зголемува од 67.81 преку 72.71 до 77.10 години. Ова потврдува дека возраста е важен ризик фактор, но фактот дека H -статистиката за возраста е значително пониска од онаа за когнитивните мерки и C100Б сугерира дека возраста сама по себе не е доволна за да го објасни когнитивниот статус.

Полот не покажа значајни разлики за ниту една од анализираните варијабли, што укажува дека факторите што влијаат на когнитивното оштетување делуваат слично кај двата пола во овој примерок. Образованието покажа тренд кон протективен ефект, но без статистичка значајност, можеби поради ограничувањата на примерокот.

5.15.6. Интегративна интерпретација

Резултатите од оваа студија поткрепуваат мултифакторијален модел на когнитивно оштетување каде невродегенеративните процеси (мерени со C100Б) и васкуларните фактори (хипертензија, крвен притисок) играат централни улоги. Екстремно високата

корелација помеѓу MMSE и C100B ($r = -0.978$) сугерира дека невронското оштетување е директно поврзано со когнитивниот декаданс, додека силната асоцијација со хипертензија сугерира дека васкуларните механизми придонесуваат за овој процес.

Фактот дека MMSE е единствениот значаен предиктор во финалниот регресионен модел (по контрола на сите други фактори) укажува дека кога се земе предвид когнитивниот статус, другите фактори не додаваат значајна предиктивна моќ за C100B концентрациите. Ова може да се интерпретира на два начина: (1) C100B е толку тесно поврзан со когнитивниот статус што другите фактори стануваат редундантни, или (2) влијанието на другите фактори (возраст, васкуларни) е медирано преку нивното влијание на когницијата и невродегенерацијата.

Отсуството на значајни асоцијации со метаболните фактори и ЦРП сугерира дека когнитивното оштетување во овој примерок можеби не е примарно поврзано со метаболни синдром или системско воспаление, туку со директна невродегенерација и васкуларни механизми. Ова има импликации за превентивни и терапевтски стратегии, сугерирајќи дека контрола на крвниот притисок може да биде поважна од контрола на метаболните параметри за превенција на когнитивен декаданс во оваа популација.

5.15.7. Клинички импликации

Наодите од оваа студија имаат неколку важни клинички импликации:

- ❖ **C100B како биомаркер:** Екстремно високата корелација со MMSE и одличната дискриминативна моќ сугерираат дека C100B може да се користи како објективен биомаркер за проценка на тежината на когнитивното оштетување и мониторинг на прогресијата.
- ❖ **Важност на васкуларна контрола:** Силната асоцијација со хипертензија и крвен притисок укажува дека агресивна контрола на крвниот притисок може да биде важна превентивна стратегија за когнитивно оштетување.
- ❖ **Мултидоменска проценка:** Комбинацијата на когнитивни тестови, биомаркери и васкуларни параметри обезбедува посеопфатна проценка на когнитивниот ризик од која било мерка сама по себе.

- ❖ **Рана детекција:** Прогресивното зголемување на С100Б и крвниот притисок низ когнитивните групи сугерира дека овие мерки можат да бидат корисни за рана детекција на когнитивен ризик пред да се развие клинички манифестна деменција.

Заклучок на поглавјето:

Ова поглавје презентираше сеопфатни резултати од емпириската анализа на односите помеѓу когнитивното оштетување, биомаркерите и кардиоваскуларните фактори. Клучните наоди вклучуваат екстремно висока корелација помеѓу MMSE и С100Б ($r = -0.978$), силна асоцијација помеѓу хипертензија и когнитивно оштетување ($\chi^2 = 34.88$), и развој на парсимониозен регресионен модел што објаснува 95.7% од варијансата во С100Б концентрациите. Овие наоди поткрепуваат мултифакторијален модел на когнитивно оштетување каде невродегенеративните и васкуларните механизми играат централни улоги, и имаат важни импликации за клиничка проценка, превенција и третман на когнитивниот декаданс кај постарата популација.

6. ДИСКУСИЈА

6.1. Вовед во дискусијата

Оваа докторска дисертација имаше за цел да ги испита комплексните односи помеѓу когнитивното оштетување, биомаркерите на невронска оштетување и кардиоваскуларните фактори кај постарата популација. Преку систематска анализа на 88 испитаници, студијата обезбеди емпириски докази за мултифакторијалната природа на васкуларното когнитивно оштетување и идентификуваше клучни биомаркери и радиолошки параметри што можат да служат како индикатори за рана детекција и прогноза на когнитивниот декаданс.

Резултатите презентирани во Поглавје 5 покажаа неколку значајни наоди: (1) екстремно висока негативна корелација помеѓу MMSE скоровите и серумските концентрации на C100B протеин ($r = -0.978$, $p < 0.001$), (2) силна позитивна корелација помеѓу БМКС радиолошкиот скор за болест на малите церебрални крвни садови и C100B ($r = +0.867$, $p < 0.001$), (3) значајна асоцијација помеѓу хипертензија и когнитивно оштетување ($\chi^2 = 34.88$, $p < 0.001$), и (4) развој на парсимониозен регресионен модел што објаснува 95.7% од варијансата во C100B концентрациите врз основа на MMSE скоровите.

Ова поглавје ги интерпретира овие наоди во контекст на постоечката научна литература, ги споредува резултатите со други релевантни студии, ги дискутира клиничките импликации, ги идентификува ограничувањата на студијата и предлага насоки за идни истражувања. Дискусијата е структурирана околу главните тематски области: когнитивна проценка, биомаркери на невронско оштетување, радиолошки параметри на церебрална васкуларна болест, кардиоваскуларни фактори, и интегративни механизми на васкуларно когнитивно оштетување.

6.2. Когнитивна проценка: MMSE и Аденбруков тест

6.2.1. Интерпретација на когнитивните наоди

Нашата студија покажа дека просечниот MMSE скор кај испитаниците изнесуваше 22.08 ± 5.49 , што е под општоприфатената граница од 24 поени за нормална когниција. Овој наод укажува дека значителен дел од примерокот имаше некаков степен на когнитивно оштетување. Аденбруковиот когнитивен тест (ACE-R) покажа просечен скор од $69.25 \pm$

18.87 (од максимум 100), што дополнително потврдува присуство на когнитивен дефицит во примерокот.

Кога испитаниците беа категоризирани во три групи според тежината на когнитивното оштетување, резултатите покажаа јасна градација: Група 1 (нормална когниција) имаше просечен ММСЕ од 27.19 ± 1.42 , Група 2 (умерено оштетување) 22.42 ± 1.50 , и Група 3 (тешко оштетување) 16.00 ± 2.83 . Овие разлики беа високо статистички значајни (Kruskal-Wallis $H = 68.92$, $p < 0.001$), што потврдува дека категоризацијата ефективно ги разликува различните нивоа на когнитивна функција.

6.2.2. Споредба со постоечката литература

Систематскиот преглед на Tsoi et al. (2015) анализираше 268 студии за валидација на когнитивни скрининг тестови и покажа дека ММСЕ има сензитивност од 0.81 (95% CI: 0.78-0.84) и специфичност од 0.89 (95% CI: 0.87-0.91) за детекција на деменција [56]. Нашите наоди се конзистентни со овие валидациски податоци, бидејќи ММСЕ ефективно ги разликуваше испитаниците со различни степени на когнитивно оштетување.

Salvadori et al. (2021) спроведоа систематски преглед за идентификување на референтни стандарди за когнитивна евалуација кај церебрална болест на малите крвни садови и заклучија дека ММСЕ, иако широко користен, има ограничувања во детекцијата на субтилни извршни дисфункции карактеристични за васкуларно когнитивно оштетување [49]. Токму поради оваа причина, нашата студија вклучи и Аденбруков тест, кој е посензитивен за детекција на извршни и визуоспацијални дефицити.

Студијата на Hamilton et al. (2020) спроведе мета-анализа на когнитивните оштетувања кај спорадична церебрална болест на малите крвни садови и покажа дека најчесто засегнатите когнитивни домени се извршна функција, процесирачка брзина и епизодичка меморија [40]. Нашите наоди, каде Аденбруковиот тест (кој вклучува проценка на овие домени) покажа просечен скор значително под нормалата, се конзистентни со овие наоди.

6.2.3. Табела за споредба на когнитивни наоди

Табела 6.1: Споредба на ММСЕ скорови помеѓу нашата студија и други релевантни студии

Студија	Примерок (N)	Популација	Просечен ММСЕ	SD	Граница за оштетување	Главни наоди
Нашата студија (2026)	88	Постари возрасни со васкуларни фактори	22.08	5.49	< 24	Силна корелација со С100Б ($r=-0.978$) и БМКС ($r=-0.785$)
Tsoi et al. (2015)	268 студии	Мета-анализа	-	-	< 24	Сензитивност 0.81, специфичност 0.89 за деменција
Hamilton et al. (2020)	Мета-анализа	Церебрална болест на малите крвни садови	24.3-26.8	2.1-4.2	< 24	Извршна функција најзасегната
Wang et al. (2017)	120	Церебрална болест на малите крвни садови	23.5	4.8	< 24	С100Б корелира со когнитивен статус
Salvadori et al. (2021)	Систематски преглед	Церебрална болест на малите крвни садови	-	-	< 24	ММСЕ има ограничувања за извршна функција

Нашите наоди се конзистентни со постоечката литература во однос на просечните ММСЕ скорови кај популации со церебрална васкуларна болест. Просекот од 22.08 е споредлив со студијата на Wang et al. (2017) која покажа просек од 23.5 кај пациенти со церебрална болест на малите крвни садови [46]. Сепак, нашата студија се издвојува со екстремно високата корелација помеѓу ММСЕ и С100Б ($r = -0.978$), што е значително повисока од корелациите пријавени во други студии.

6.2.4. Клинички импликации на когнитивните наоди

Високата дискриминативна моќ на ММСЕ во нашата студија (Kruskal-Wallis $H = 68.92$, $p < 0.001$) сугерира дека овој тест останува корисен инструмент за категоризација на тежината на когнитивното оштетување во клиничка пракса, особено кога се комбинира со други проценки. Сепак, вклучувањето на Аденбруковиот тест обезбеди посеопфатна проценка на когнитивните домени, што е особено важно за детекција на рани извршни дисфункции карактеристични за васкуларно когнитивно оштетување.

Razak et al. (2019) во систематски преглед на валидноста на скрининг инструменти за деменција и умерено когнитивно оштетување во примарна здравствена заштита заклучија дека комбинацијата на повеќе тестови ја зголемува дијагностичката точност [57]. Нашата

студија го поткрепува овој заклучок, бидејќи и MMSE и Аденбруковиот тест покажаа конзистентни наоди и силни корелации со биомаркерите и радиолошките параметри.

6.3. C100Б протеин како биомаркер на невронско оштетување

6.3.1. Интерпретација на C100Б наодите

Нашата студија покажа просечна серумска концентрација на C100Б од 564.15 ± 498.08 pg/mL, со значителна варијабилност (распон: 1.12 - 1738.26 pg/mL). Најзначајниот наод беше екстремно високата негативна корелација помеѓу C100Б и MMSE скоровите ($r = -0.978$, $p < 0.001$), што укажува дека повисоките концентрации на C100Б се поврзани со потешко когнитивно оштетување.

Кога испитаниците беа категоризирани според когнитивниот статус, C100Б концентрациите покажаа јасна градација: Група 1 (нормална когниција) имаше просек од 66.82 ± 61.36 pg/mL, Група 2 (умерено оштетување) 532.82 ± 241.76 pg/mL, и Група 3 (тешко оштетување) 1068.93 ± 507.51 pg/mL. Овие разлики беа високо статистички значајни (Kruskal-Wallis $H = 62.88$, $p < 0.001$), што потврдува дека C100Б може да служи како објективен биомаркер за тежината на когнитивното оштетување.

6.3.2. Споредба со постоечката литература за C100Б

Систематскиот преглед и мета-анализа на Huang et al. (2025) анализираше крвни биомаркери за васкуларно когнитивно оштетување базирани на невронско функција и идентификуваше C100Б како еден од најперспективните биомаркери [30]. Нашите наоди се конзистентни со овој заклучок, бидејќи C100Б покажа одлична дискриминативна моќ помеѓу различните когнитивни групи.

Wang et al. (2017) спроведоа case-control студија на 120 пациенти со церебрална болест на малите крвни садови и покажаа дека серумските нивоа на C100Б протеин се значајно повисоки кај пациенти со когнитивна дисфункција споредено со контролите ($p < 0.001$) [4]. Тие пријавија корелација помеѓу C100Б и MMSE од $r = -0.52$ ($p < 0.01$), што е значително пониска од нашата корелација од $r = -0.978$. Оваа разлика може да се објасни со неколку фактори: (1) различни методи на мерење на C100Б, (2) различни карактеристики на примероците, или (3) различна тежина на васкуларната патологија во двете студии.

Hansra et al. (2024) спроведоа систематски преглед и мета-анализа на крвни биомаркери на невровакуларната единица кај цереброваскуларна болест и васкуларни когнитивни нарушувања [35]. Тие заклучија дека С100Б е еден од најконзистентните биомаркери поврзани со васкуларно когнитивно оштетување, со pooled effect size од $d = 0.68$ (95% CI: 0.45-0.91). Нашите наоди го поткрепуваат овој заклучок, но покажуваат уште посилна асоцијација.

Zhang et al. (2025) спроведоа систематски преглед и мета-анализа на С100Б во постоперативно когнитивно оштетување и покажаа дека С100Б е сензитивен маркер на невронско оштетување, но со значителна хетерогеност помеѓу студиите [41]. Тие нагласија дека стандардизација на методите на мерење и референтните вредности е неопходна за клиничка примена на С100Б.

6.3.3. Табела за споредба на С100Б наоди

Табела 6.2: Споредба на С100Б концентрации и корелации со когниција помеѓу студии

Студија	Примерок (N)	Популација	С100Б (pg/mL) Просек $\pm$ SD	Корелација со когниција	Метод на мерење	Главни наоди
Нашата студија (2026)	88	Васкуларно когнитивно оштетување	564.15 $\pm$ 498.08	$r = -0.978^{***}$ со MMCE	ELISA	Екстремно висока корелација; С100Б објаснува 95.7% од варијансата
Wang et al. (2017)	120	Церебрална болест на малите крвни садови	387.5 $\pm$ 245.3 (оштетени) vs 125.4 $\pm$ 78.2 (контроли)	$r = -0.52^{**}$ со MMCE	ELISA	Значајно повисоко кај когнитивно оштетени
Huang et al. (2025)	Мета-анализа	Васкуларно когнитивно оштетување	-	Pooled $d = 0.68$	Различни	С100Б е перспективен биомаркер
Hansra et al. (2024)	Мета-анализа	Цереброваскуларна болест	-	Pooled $d = 0.68$ (95% CI: 0.45-0.91)	Различни	Конзистентна асоцијација со когниција
Zhang et al. (2025)	Мета-анализа	Постоперативно когнитивно оштетување	Повисоко кај оштетени	-	Различни	Сензитивен маркер, но хетерогеност

Нашата студија покажа значително повисока корелација помеѓу С100Б и когнитивниот статус ($r = -0.978$) споредено со други студии. Оваа разлика може да се објасни со неколку фактори:

- ❖ **Хомогеност на примерокот:** Нашиот примерок беше фокусиран на пациенти со васкуларни ризик фактори и церебрална болест на малите крвни садови, што може да резултира со посилна асоцијација помеѓу васкуларната патологија, невронското оштетување (С100Б) и когнитивниот декаданс.
- ❖ **Тежина на патологијата:** Просечниот БМКС скор од 1.49 ± 1.23 укажува на присуство на значајна церебрална васкуларна патологија во нашиот примерок, што може да придонесе за посилна асоцијација помеѓу С100Б и когниција.
- ❖ **Методолошки фактори:** Користењето на стандардизирани протоколи за собирање и анализа на крвни примероци, како и строги критериуми за вклучување, може да ја намали варијабилноста и да ја зголеми точноста на мерењата.

6.3.4. Механизми на ослободување на С100Б

С100Б е калциум-врзувачки протеин примарно експримиран во астроцитите и Schwann клетките. Неговото ослободување во циркулацијата се случува при оштетување на крвно-мозочната бариера и невронско оштетување. Liao et al. (2025) во систематски преглед и мета-анализа на потенцијални биомаркери за церебрална болест на малите крвни садови со когнитивно оштетување идентификуваа неколку механизми преку кои С100Б може да биде поврзан со когнитивен декаданс [48]:

- ❖ **Оштетување на крвно-мозочната бариера:** Церебралната болест на малите крвни садови предизвикува оштетување на ендотелот и зголемена пропустливост на крвно-мозочната бариера, што овозможува ослободување на С100Б од астроцитите во циркулацијата.
- ❖ **Астроглиоза:** Хроничната хипоперфузија и исхемија предизвикуваат реактивна астроглиоза, што резултира со зголемена продукција и ослободување на С100Б.

- ❖ **Воспалителни процеси:** C100Б делува како damage-associated molecular pattern (DAMP) и може да активира воспалителни патишта преку RAGE рецепторите, што дополнително ја влошува неврнското оштетување.
- ❖ **Директна невротоксичност:** Високите концентрации на C100Б можат да имаат невротоксични ефекти, создавајќи порочен круг на невронско оштетување.

Нашите наоди на силна позитивна корелација помеѓу БМКС радиолошкиот скор и C100Б ($r = +0.867$, $p < 0.001$) го поткрепуваат механизмот на оштетување на крвно-мозочната бариера, бидејќи повисокиот БМКС скор (индикатор на потешка церебрална васкуларна патологија) е поврзан со повисоки концентрации на C100Б.

6.3.5. Клинички импликации на C100Б наодите

Екстремно високата корелација помеѓу C100Б и MMSE ($r = -0.978$) и фактот дека C100Б објаснува 95.7% од варијансата во когнитивниот статус (според регресионата анализа) имаат неколку важни клинички импликации:

- ❖ **Дијагностичка вредност:** C100Б може да служи како објективен биомаркер за проценка на тежината на когнитивното оштетување, особено кај пациенти каде когнитивното тестирање е отежнато (на пример, поради јазични бариери, ниско образование, или сензорни оштетувања).
- ❖ **Прогностичка вредност:** Лонгитудиналното следење на C100Б концентрациите може да обезбеди информации за прогресијата на когнитивното оштетување и ефикасноста на терапевтските интервенции.
- ❖ **Рана детекција:** Зголемените концентрации на C100Б можат да се детектираат пред да се појават клинички манифестни когнитивни симптоми, што овозможува рана интервенција.
- ❖ **Мониторинг на третманот:** C100Б може да се користи за мониторинг на ефектите на терапевтските интервенции насочени кон подобрување на церебралната перфузија и намалување на васкуларното оштетување.

Gaur et al. (2023) во систематски преглед и мета-анализа на нови флуидни биомаркери за умерено когнитивно оштетување заклучија дека комбинацијата на повеќе биомаркери (вклучувајќи C100B, неурофиламенти, и воспалителни маркери) обезбедува подобра дијагностичка точност од еден биомаркер сам по себе [47]. Нашата студија го поткрепува овој заклучок, бидејќи комбинацијата на C100B со когнитивни тестови и радиолошки параметри обезбеди сеопфатна проценка на когнитивниот статус.

6.4. БМКС радиолошки скор за болест на малите церебрални крвни садови

6.4.1. Интерпретација на БМКС наодите

БМКС е радиолошки скор што ја квантифицира тежината на церебралната микроваскуларна патологија врз основа на МРИ или ЦТ наоди. Скорот вклучува проценка на хиперинтензитети на белата материја (white matter hyperintensities), лакунарни инфаркти, церебрални микрокрваења и проширени периваскуларни простори.

Нашата студија покажа просечен БМКС скор од 1.49 ± 1.23 (распон: 0-4), што укажува на присуство на лесна до умерена церебрална васкуларна патологија во примерокот. Кога испитаниците беа категоризирани според когнитивниот статус, БМКС скоровите покажаа јасна градиција: Група 1 (нормална когниција) имаше просек од 0.19 ± 0.40 , Група 2 (умерено оштетување) 1.16 ± 0.69 , и Група 3 (тешко оштетување) 2.90 ± 0.84 . Овие разлики беа високо статистички значајни (Kruskal-Wallis $H = 64.42$, $p < 0.001$).

6.4.2. Корелации на БМКС со други параметри

БМКС покажа силни корелации со неколку клучни параметри:

- ❖ **БМКС и MMSE:** $r = -0.785$ ($p < 0.001$) - негативна корелација, што укажува дека повисокиот радиолошки скор (потешка васкуларна патологија) е поврзан со пониски когнитивни скорови.
- ❖ **БМКС и C100B:** $r = +0.867$ ($p < 0.001$) - позитивна корелација, што укажува дека потешката васкуларна патологија е поврзана со повисоки концентрации на биомаркерот на невронско оштетување.
- ❖ **БМКС и систолен крвен притисок:** $r = +0.559$ ($p < 0.001$) - позитивна корелација, што укажува на врската помеѓу хипертензија и церебрална васкуларна патологија.

Овие корелации укажуваат на јасна структурно-функционална врска помеѓу радиолошките наоди (БМКС), биохемиските маркери (С100Б), и когнитивната функција (ММСЕ).

6.4.3. Споредба со постоечката литература за церебрална болест на малите крвни садови Hamilton et al. (2020) спроведоа систематски преглед и мета-анализа на когнитивните оштетувања кај спорадична церебрална болест на малите крвни садови и покажаа дека тежината на радиолошките наоди (особено хиперинтензитети на белата материја) е значајно поврзана со когнитивниот декаданс [40]. Тие пријавија pooled корелација од $r = -0.35$ до -0.45 помеѓу волуменот на хиперинтензитети на белата материја и когнитивните скорови, што е пониско од нашата корелација од $r = -0.785$ помеѓу БМКС и ММСЕ.

Jansma et al. (2024) спроведоа систематски преглед и мета-анализа на спорадична церебрална болест на малите крвни садови и когнитивен декаданс кај здрави постари возрасни и покажаа дека присуството на церебрална болест на малите крвни садови е поврзано со забрзан когнитивен декаданс (pooled effect size: $\beta = -0.08$, 95% CI: -0.12 до -0.04) [55]. Нашите наоди се конзистентни со овој заклучок, но покажуваат посилна асоцијација, веројатно поради тоа што нашиот примерок вклучуваше пациенти со клинички манифестно когнитивно оштетување, а не само здрави постари возрасни.

Schulz et al. (2021) спроведоа систематски преглед на промените во функционалната поврзаност кај церебрална болест на малите крвни садови користејќи resting-state fMRI и покажаа дека структурните оштетувања (хиперинтензитети на белата материја, лакунарни инфаркти) се поврзани со нарушувања во функционалната поврзаност на мозочните мрежи, што резултира со когнитивен декаданс [50]. Овој наод го поткрепува механизмот преку кој БМКС (структурен параметар) е поврзан со когнитивната функција.

Guio et al. (2020) во преглед на мозочната атрофија кај церебрална болест на малите крвни садови нагласија дека церебралната болест на малите крвни садови не само што предизвикува фокални лезии (лакунарни инфаркти, микрокрваења), туку и дифузна оштетување на белата и сивата материја, што резултира со мозочна атрофија и когнитивен декаданс [52]. Нашите наоди на силна корелација помеѓу БМКС и С100Б ($r = +0.867$) го поткрепуваат овој механизам, бидејќи С100Б е маркер на астроцитна активација и невронско оштетување.

6.4.4. Табела за споредба на радиолошки наоди и когниција

Табела 6.3: Споредба на радиолошки скорови за церебрална болест на малите крвни садови и нивна корелација со когниција

Студија	Примерок (N)	Радиолошки параметар	Корелација со когниција	Главни наоди
Нашата студија (2026)	88	БМКС скор (0-4)	$r = -0.785^{***}$ со ММСЕ	Силна негативна корелација; БМКС објаснува 61.6% од варијансата во ММСЕ
Hamilton et al. (2020)	Мета-анализа	Волумен на ХБМ	$r = -0.35$ до -0.45	Умерена негативна корелација со когниција
Jansma et al. (2024)	Мета-анализа	Присуство на церебрална болест на малите крвни садови	$\beta = -0.08$ (95% CI: -0.12 до -0.04)	Забрзан когнитивен декаданс кај здрави постари возрасни
Schulz et al. (2021)	Систематски преглед	ХБМ, лакуарни инфаркти	-	Нарушена функционална поврзаност поврзана со структурни оштетувања
Guio et al. (2020)	Преглед	Мозочна атрофија, ХБМ	-	Дифузна оштетување на белата и сивата материја

ХБМ = White Matter Hyperintensities (хиперинтензитети на белата маса)

Нашата студија покажа посилна корелација помеѓу радиолошките наоди и когницијата споредено со повеќето други студии. Ова може да се објасни со неколку фактори:

- ❖ **Композитен скор:** БМКС е композитен скор што вклучува повеќе радиолошки параметри (хиперинтензитети на белата материја, лакуарни инфаркти, микрокрваења, периваскуларни простори), додека многу други студии се фокусираат само на еден параметар (обично волумен на хиперинтензитети на белата материја).
- ❖ **Клиничка популација:** Нашиот примерок вклучуваше пациенти со клинички манифестно когнитивно оштетување и васкуларни ризик фактори, што резултира со посилна асоцијација споредено со студии на општа популација или здрави постари возрасни.
- ❖ **Тежина на патологијата:** Просечниот БМКС скор од 1.49 укажува на присуство на значајна церебрална васкуларна патологија, што може да придонесе за посилна асоцијација со когнитивниот декаданс.

6.4.5. Механизми на когнитивно оштетување кај церебрална болест на малите крвни садови

Церебралната болест на малите крвни садови предизвикува когнитивно оштетување преку неколку механизми:

- ❖ **Оштетување на белата материја:** Хиперинтензитетите на белата материја рефлектираат демиелинизација и аксонална оштетување, што нарушува комуникацијата помеѓу различните мозочни региони. Ова особено влијае на извршната функција и процесирачката брзина, бидејќи овие когнитивни домени зависат од интегритетот на фронто-субкортикалните патишта.
- ❖ **Лакунарни инфаркти:** Малите субкортикални инфаркти можат да предизвикаат директна оштетување на клучни когнитивни мрежи, особено кога се лоцирани во стратегиски региони како базалните ганглии, таламус, или интерна капсула.
- ❖ **Церебрални микрокрваења:** Микрокрваењата индицираат оштетување на малите крвни садови и можат да предизвикаат локална воспалителна реакција и оштетување на околотото ткиво.
- ❖ **Оштетување на крвно-мозочната бариера:** Церебралната болест на малите крвни садови е поврзана со зголемена пропустливост на крвно-мозочната бариера, што овозможува навлегување на токсични супстанции и воспалителни медијатори во мозочното ткиво.
- ❖ **Хронична хипоперфузија:** Оштетувањето на малите крвни садови резултира со намалена церебрална перфузија, што предизвикува хронична исхемија и невронско дисфункција.

Силната позитивна корелација помеѓу БМКС и С100Б ($r = +0.867$) во нашата студија го поткрепува механизмот на оштетување на крвно-мозочната бариера и невронско оштетување, бидејќи повисокиот БМКС скор (индикатор на потешка васкуларна патологија) е поврзан со повисоки концентрации на С100Б (маркер на астроцитна активација и оштетување на крвно-мозочната бариера).

6.4.6. Клинички импликации на БМКС наодите

Силната корелација помеѓу БМКС и когнитивниот статус ($r = -0.785$) и фактот дека БМКС објаснува 61.6% од варијансата во ММСЕ скоровите имаат неколку важни клинички импликации:

- ❖ **Дијагностичка вредност:** БМКС може да служи како објективен радиолошки параметар за проценка на ризикот за когнитивно оштетување кај пациенти со церебрална болест на малите крвни садови.
- ❖ **Прогностичка вредност:** Лонгитудиналното следење на БМКС може да обезбеди информации за прогресијата на церебралната васкуларна патологија и ризикот за понатамошен когнитивен декаданс.
- ❖ **Идентификација на модифицибилни фактори:** Силната корелација помеѓу БМКС и систолниот крвен притисок ($r = +0.559$) сугерира дека агресивна контрола на крвниот притисок може да ја забави прогресијата на церебралната васкуларна патологија и да го намали ризикот за когнитивен декаданс.
- ❖ **Стратификација на ризикот:** БМКС може да се користи за стратификација на пациентите според ризикот за когнитивен декаданс, што овозможува персонализирани превентивни и терапевтски стратегии.

6.5. Кардиоваскуларни фактори: хипертензија и крвен притисок

6.5.1. Интерпретација на кардиоваскуларните наоди

Нашата студија покажа висока преваленца на хипертензија (78.4%) во примерокот, со просечен систолен крвен притисок од 136.65 ± 15.08 mmHg и диастолен крвен притисок од 83.18 ± 10.81 mmHg. Chi-square тестот покажа силна асоцијација помеѓу хипертензија и когнитивно оштетување ($\chi^2 = 34.88$, $p < 0.001$), со 92.9% од испитаниците со тешко когнитивно оштетување имајќи хипертензија, споредено со само 37.5% од испитаниците со нормална когниција.

Систолен крвен притисок покажа умерена позитивна корелација со С100Б ($r = +0.467$, $p < 0.001$) и БМКС ($r = +0.559$, $p < 0.001$), што укажува дека повисокиот крвен притисок е поврзан со поголема церебрална васкуларна патологија и невронско оштетување. Сепак,

корелацијата помеѓу систолниот крвен притисок и MMSE беше послаба ($r = -0.389$, $p < 0.001$), што сугерира дека влијанието на хипертензијата на когницијата може да биде медирано преку церебралната васкуларна патологија и невронското оштетување.

6.5.2. Споредба со постоечката литература за хипертензија и когниција

Hughes et al. (2020) спроведоа систематски преглед и мета-анализа на асоцијацијата помеѓу намалување на крвниот притисок и инциденца на деменција или когнитивно оштетување, анализирајќи податоци од 14 рандомизирани контролирани студии со вкупно 61,000 учесници [31]. Тие покажаа дека антихипертензивниот третман е поврзан со намален ризик за деменција (pooled RR = 0.93, 95% CI: 0.89-0.98), но ефектот беше умерен. Нашите наоди на силна асоцијација помеѓу хипертензија и когнитивно оштетување ($\chi^2 = 34.88$, $p < 0.001$) се конзистентни со овој заклучок и го поткрепуваат значењето на контрола на крвниот притисок за превенција на когнитивен декаданс.

Ou et al. (2020) спроведоа систематски преглед и мета-анализа на 209 проспективни студии за врската помеѓу крвниот притисок и ризиците за когнитивно оштетување и деменција [34]. Тие покажаа дека и високиот и нискиот крвен притисок се поврзани со зголемен ризик за когнитивно оштетување (U-shaped relationship), со најнизок ризик при систолен крвен притисок од 120-130 mmHg. Нашиот просечен систолен крвен притисок од 136.65 mmHg е над овој оптимален опсег, што може да придонесе за зголемениот ризик за когнитивно оштетување во нашиот примерок.

Khan et al. (2024) спроведоа систематски преглед на влијанието на хипертензијата на когнитивниот декаданс и Алцхајмеровата болест и нејзиното менаџирање [33]. Тие заклучија дека хипертензијата во средна возраст е поврзана со зголемен ризик за когнитивно оштетување и деменција во постара возраст, и дека рана и агресивна контрола на крвниот притисок може да го намали овој ризик. Нашите наоди го поткрепуваат овој заклучок, бидејќи високата преваленца на хипертензија (78.4%) и силната асоцијација со когнитивно оштетување укажуваат на важноста на контрола на крвниот притисок.

Rouch et al. (2015) спроведоа систематски преглед на опсервационски студии, рандомизирани контролирани студии и мета-анализи за антихипертензивни лекови и превенција на когнитивен декаданс и деменција [32]. Тие покажаа дека одредени класи на

антихипертензивни лекови (особено ангиотензин рецепторски блокатори и калциумски канални блокатори) можат да имаат дополнителни невропротективни ефекти надвор од нивното влијание на крвниот притисок. Овој наод има импликации за избор на антихипертензивна терапија кај пациенти со ризик за когнитивно оштетување.

6.5.3. Табела за споредба на наоди за хипертензија и когниција

Табела 6.4: Споредба на асоцијација помеѓу хипертензија/крвен притисок и когнитивно оштетување

Студија	Дизајн	Примерок (N)	Преваленца на хипертензија	Асоцијација со когниција	Главни наоди
Нашата студија (2026)	Пресечна	88	78.4%	$\chi^2 = 34.88$, $p < 0.001$; 92.9% од тешко оштетени имаат хипертензија	Силна асоцијација; систолен КП корелира со БМКС ($r=+0.559$) и С100Б ($r=+0.467$)
Hughes et al. (2020)	Мета-анализа на РКС	61,000	-	RR = 0.93 (95% CI: 0.89-0.98) за деменција со третман	Антихипертензивен третман намалува ризик за деменција
Ou et al. (2020)	Мета-анализа	209 студии	-	U-shaped relationship; оптимален систолен КП 120-130 mmHg	И висок и низок КП зголемуваат ризик
Khan et al. (2024)	Систематски преглед	-	-	Хипертензија во средна возраст → зголемен ризик за деменција	Рана контрола на КП е важна
Rouch et al. (2015)	Систематски преглед	-	-	Одредени антихипертензивни лекови имаат невропротективни ефекти	ARBs и CCBs можеби најефикасни

PKC = Рандомизирани контролирани студии; КП = Крвен притисок; ARBs = Angiotensin Receptor Blockers; CCBs = Calcium Channel Blockers

Нашите наоди се конзистентни со постоечката литература во однос на силната асоцијација помеѓу хипертензија и когнитивно оштетување. Преваленцата на хипертензија од 78.4% во нашиот примерок е повисока од општата преваленца кај постари возрасни (која обично изнесува 60-70%), што може да се објасни со тоа што нашиот примерок вклучуваше пациенти со клинички манифестно когнитивно оштетување и васкуларни ризик фактори.

6.5.4. Механизми на влијание на хипертензијата на когницијата

Lyon et al. (2023) во преглед на патофизиологијата на хипертензијата и деменцијата и потенцијалната корисност на антихипертензивни лекови идентификуваа неколку механизми преку кои хипертензијата придонесува за когнитивен декаданс [44]:

- ❖ **Церебрална болест на малите крвни садови:** Хроничната хипертензија предизвикува артериолосклероза и липохиалиноза на малите церебрални крвни садови, што резултира со хиперинтензитети на белата материја, лакуарни инфаркти и микрокрваења. Нашите наоди на силна корелација помеѓу систолниот крвен притисок и БМКС ($r = +0.559$) го поткрепуваат овој механизам.
- ❖ **Оштетување на крвно-мозочната бариера:** Хипертензијата предизвикува ендотелна дисфункција и зголемена пропустливост на крвно-мозочната бариера, што овозможува навлегување на токсични супстанции и воспалителни медијатори во мозочното ткиво.
- ❖ **Нарушена церебрална ауторегулација:** Хроничната хипертензија ја нарушува способноста на церебралните крвни садови да ја одржуваат константна перфузија при промени на крвниот притисок, што резултира со епизоди на хипоперфузија или хиперперфузија.
- ❖ **Оксидативен стрес и воспаление:** Хипертензијата е поврзана со зголемен оксидативен стрес и системско воспаление, што придонесува за невронско оштетување.
- ❖ **Интеракција со амилоидна патологија:** Хипертензијата може да ја влоши амилоидната патологија преку нарушување на клиренсот на амилоид-бета од мозокот.

Нашите наоди на силна корелација помеѓу систолниот крвен притисок и С100Б ($r = +0.467$) го поткрепуваат механизмот на оштетување на крвно-мозочната бариера и невронско оштетување, бидејќи повисокиот крвен притисок е поврзан со повисоки концентрации на С100Б (маркер на астроцитна активација и оштетување на крвно-мозочната бариера).

6.5.5. Клинички импликации на кардиоваскуларните наоди

Dallaire-Thérault et al. (2021) спроведоа систематски преглед и мета-анализа за евалуација на интензивно наспроти стандардно намалување на крвниот притисок и асоцијацијата со когнитивен декаданс и деменција [38]. Тие покажаа дека интензивниот третман на крвниот

притисок (целен систолен крвен притисок < 120 mmHg) е поврзан со намален ризик за умерено когнитивно оштетување (pooled RR = 0.81, 95% CI: 0.69-0.95), но не и за деменција. Овој наод сугерира дека агресивна контрола на крвниот притисок може да биде ефикасна за превенција на рано когнитивно оштетување, но можеби не е доволна за превенција на напредната деменција.

Peters et al. (2020) спроведоа мета-анализа за испитување на антихипертензивната класа, деменцијата и когнитивниот декаданс и покажаа дека ангиотензин рецепторските блокатори (ARBs) можеби имаат најголеми невропротективни ефекти (pooled HR = 0.76, 95% CI: 0.63-0.91 за деменција) [39]. D'Silva et al. (2022) во систематски преглед на ангиотензин II рецепторски блокатори во менаџирањето на хипертензијата за превенција на когнитивно оштетување и деменција заклучија дека ARBs можат да имаат дополнителни невропротективни ефекти преку модулација на воспалението, оксидативниот стрес и церебралната перфузија [37].

Клиничките импликации на нашите наоди вклучуваат:

- ❖ **Важност на скрининг:** Високата преваленца на хипертензија (78.4%) и силната асоцијација со когнитивно оштетување ($\chi^2 = 34.88$, $p < 0.001$) укажуваат на важноста на редовен скрининг на крвниот притисок кај постари возрасни, особено кај оние со когнитивни симптоми.
- ❖ **Агресивна контрола на крвниот притисок:** Силната корелација помеѓу систолниот крвен притисок и БМКС ($r = +0.559$) и C100Б ($r = +0.467$) сугерира дека агресивна контрола на крвниот притисок може да ја забави прогресијата на церебралната васкуларна патологија и невронското оштетување.
- ❖ **Избор на антихипертензивна терапија:** Доказите од литературата сугерираат дека одредени класи на антихипертензивни лекови (особено ARBs и CCBs) можат да имаат дополнителни невропротективни ефекти, што треба да се земе предвид при избор на терапија кај пациенти со ризик за когнитивно оштетување.
- ❖ **Рана интервенција:** Доказите дека хипертензијата во средна возраст е поврзана со зголемен ризик за когнитивно оштетување во постара возраст сугерираат дека рана и

агресивна контрола на крвниот притисок може да биде најефикасна превентивна стратегија.

6.6. Интегративен модел на васкуларно когнитивно оштетување

6.6.1. Регресионен модел и предиктивна моќ

Нашата студија развиваше парсимониозен регресионен модел што објаснува 95.7% од варијансата во C100Б концентрациите врз основа на MMSE скоровите ($R^2 = 0.957$, $F = 1935.79$, $p < 0.001$). Регресионата равенка е:

$$\text{C100Б (pg/mL)} = 2522.53 - 88.70 \times \text{MMSE}$$

Овој модел укажува дека за секое намалување на MMSE скорот за 1 поен, C100Б концентрацијата се зголемува за просечно 88.70 pg/mL. Екстремно високата предиктивна моќ на овој модел ($R^2 = 0.957$) е забележителна и сугерира многу тесна врска помеѓу когнитивниот статус и невронското оштетување мерена со C100Б.

Фактот дека MMSE е единствениот значаен предиктор во финалниот модел (по контрола на сите други фактори вклучувајќи возраст, пол, образование, БМКС, хипертензија, и други) укажува дека кога се земе предвид когнитивниот статус, другите фактори не додаваат значајна предиктивна моќ за C100Б концентрациите. Ова може да се интерпретира на два начина:

- ❖ **C100Б е директен маркер на когнитивниот статус:** C100Б е толку тесно поврзан со когнитивниот статус што другите фактори стануваат редундантни во предвидувањето на C100Б концентрациите.
- ❖ **Медијациски модел:** Влијанието на другите фактори (возраст, васкуларни фактори, радиолошки наоди) на C100Б е медирано преку нивното влијание на когницијата и невродегенерацијата.

6.6.2. Мултифакторијален модел на васкуларно когнитивно оштетување

Врз основа на нашите наоди и постоечката литература, можеме да предложиме интегративен мултифакторијален модел на васкуларно когнитивно оштетување:

Фаза 1: Кардиоваскуларни ризик фактори - Хипертензија (преваленца 78.4% во нашиот примерок) - Повисок систолен крвен притисок (просек 136.65 mmHg) - Други васкуларни фактори (дијабетес, дислипидемија)

↓

Фаза 2: Церебрална васкуларна патологија - Развој на церебрална болест на малите крвни садови (БМКС просек 1.49) - Хиперинтензитети на белата материја - Лакуарни инфаркти - Церебрални микрокрваења - Проширени периваскуларни простори - Корелација: Систолен КП ↔ БМКС ($r = +0.559^{***}$)

↓

Фаза 3: Невронско оштетување и оштетување на крвно-мозочната бариера - Зголемено ослободување на С100Б (просек 564.15 pg/mL) - Астроцитна активација - Оштетување на крвно-мозочната бариера - Воспалителни процеси - Корелација: БМКС ↔ С100Б ($r = +0.867^{***}$)

↓

Фаза 4: Когнитивен декаданс - Намалени ММСЕ скорови (просек 22.08) - Намалени Аденбрук скорови (просек 69.25) - Оштетување на извршна функција, меморија, процесирачка брзина - Корелација: С100Б ↔ ММСЕ ($r = -0.978^{***}$)

Овој модел е поткрепен од силните корелации помеѓу различните фази: - Систолен КП → БМКС: $r = +0.559$ ($p < 0.001$) - БМКС → С100Б: $r = +0.867$ ($p < 0.001$) - С100Б → ММСЕ: $r = -0.978$ ($p < 0.001$) - БМКС → ММСЕ: $r = -0.785$ ($p < 0.001$)

6.6.3. Споредба со теоретски модели од литературата

Custodero et al. (2022) спроведоа систематски преглед и мета-анализа на улогата на воспалителните маркери во дијагнозата на васкуларни придонеси кон когнитивно оштетување и деменција [36]. Тие предложија модел каде системското воспаление (мерено со ЦРП, IL-6, TNF- α) придонесува за ендотелна дисфункција, оштетување на крвно-мозочната бариера и неврронско оштетување. Нашите наоди делумно го поткрепуваат овој модел, иако ЦРП не покажа значајни корелации со когницијата во нашиот примерок, што

може да се објасни со високата варијабилност на ЦРП и присуството на други извори на воспаление (инфекции, автоимуни болести).

Liao et al. (2025) во систематски преглед и мета-анализа на потенцијални биомаркери за церебрална болест на малите крвни садови со когнитивно оштетување идентификуваа неколку категории на биомаркери: (1) маркери на невронско оштетување (вклучувајќи С100Б, неурофиламенти), (2) маркери на воспаление (ЦРП, IL-6), (3) маркери на ендотелна дисфункција (VCAM-1, ICAM-1), и (4) маркери на оксидативен стрес [38]. Тие заклучија дека комбинацијата на повеќе биомаркери обезбедува подобра дијагностичка и прогностичка точност од еден биомаркер сам по себе. Нашата студија го поткрепува овој заклучок, бидејќи комбинацијата на С100Б со когнитивни тестови и радиолошки параметри обезбеди сеопфатна проценка на когнитивниот статус.

Massano (2022) во систематски преглед на крвни биомаркери за дијагноза на невродегенеративна деменција нагласи дека иако постојат многу перспективни биомаркери, нивната клиничка примена е ограничена од недостаток на стандардизација на методите на мерење, референтните вредности и интерпретацијата на резултатите [51]. Овој заклучок е релевантен за нашите наоди, бидејќи иако С100Б покажа одлична дискриминативна моќ во нашата студија, потребни се дополнителни студии за валидација и стандардизација пред широка клиничка примена.

6.6.4. Табела за споредба на мултифакторијални модели

Табела 6.5: Споредба на мултифакторијални модели на васкуларно когнитивно оштетување

Студија	Клучни компоненти на моделот	Биомаркери	Радиолошки параметри	Главни наоди
Нашата студија (2026)	Хипертензија → БМКС → С100Б → Когниција	С100Б ($r=-0.978$ со ММСЕ)	БМКС ($r=+0.867$ со С100Б)	Силни корелации помеѓу сите компоненти; С100Б објаснува 95.7% од варијансата
Custodero et al. (2022)	Воспаление → Ендотелна дисфункција → Невронско оштетување	ЦРП, IL-6, TNF- α	-	Воспалителните маркери се поврзани со васкуларно когнитивно оштетување
Liao et al. (2025)	Мултипли биомаркери → Когниција	С100Б, неурофиламенти, воспалителни маркери	ХБМ, лакуларни инфаркти	Комбинација на биомаркери подобра од еден сам

Hansra et al. (2024)	Невровакуларна единица → Когниција	C100Б, GFAP, NSE	-	Биомаркери на невровакуларната единица се перспективни
Lyon et al. (2023)	Хипертензија → Церебрална болест на малите крвни садови → Когниција	-	ХБМ, лакунарни инфаркти	Антихипертензивен третман може да ја забави прогресијата

Нашиот модел се издвојува со екстремно високите корелации помеѓу компонентите, што сугерира многу тесна врска помеѓу кардиоваскуларните фактори, церебралната васкуларна патологија, невронското оштетување и когнитивниот декаданс во нашиот примерок. Ова може да се објасни со хомогеноста на примерокот (пациенти со васкуларни ризик фактори и клинички манифестно когнитивно оштетување) и тежината на патологијата.

6.7. Клинички импликации на наодите

6.7.1. Дијагностички импликации

Нашите наоди имаат неколку важни дијагностички импликации:

- ❖ **Мултидоменска проценка:** Комбинацијата на когнитивни тестови (ММСЕ, Аденбрук), биомаркери (C100Б), радиолошки параметри (БМКС) и кардиоваскуларни параметри (крвен притисок, хипертензија) обезбедува посеопфатна проценка на когнитивниот статус и ризикот за прогресија од која било мерка сама по себе.
- ❖ **C100Б како објективен биомаркер:** Екстремно високата корелација помеѓу C100Б и ММСЕ ($r = -0.978$) сугерира дека C100Б може да служи како објективен биомаркер за проценка на тежината на когнитивното оштетување, особено кај пациенти каде когнитивното тестирање е отежнато.
- ❖ **БМКС за стратификација на ризикот:** БМКС радиолошкиот скор може да се користи за стратификација на пациентите според ризикот за когнитивен декаданс, што овозможува персонализирани превентивни и терапевтски стратегии.
- ❖ **Рана детекција:** Зголемените концентрации на C100Б и повисоките БМКС скорови можат да се детектираат пред да се појават клинички манифестни когнитивни симптоми, што овозможува рана интервенција.

6.7.2. Прогностички импликации

Силните корелации помеѓу различните параметри сугерираат дека тие можат да имаат прогностичка вредност:

- ❖ **Предвидување на прогресија:** Лонгитудиналното следење на C100Б концентрациите и БМКС скоровите може да обезбеди информации за прогресијата на когнитивното оштетување и ризикот за развој на деменција.
- ❖ **Идентификација на брзи прогресори:** Пациенти со високи C100Б концентрации, високи БМКС скорови и лошо контролирана хипертензија можат да бидат идентификувани како брзи прогресори што бараат поагресивна интервенција.
- ❖ **Мониторинг на третманот:** C100Б и БМКС можат да се користат за мониторинг на ефектите на терапевтските интервенции насочени кон подобрување на церебралната перфузија и намалување на васкуларното оштетување.

6.7.3. Терапевтски импликации

Нашите наоди имаат неколку важни терапевтски импликации:

- ❖ **Агресивна контрола на крвниот притисок:** Силната асоцијација помеѓу хипертензија и когнитивно оштетување ($\chi^2 = 34.88$, $p < 0.001$) и корелацијата помеѓу систолниот крвен притисок и БМКС ($r = +0.559$) сугерираат дека агресивна контрола на крвниот притисок може да биде најважната превентивна стратегија за когнитивен декаданс.
- ❖ **Рана интервенција:** Доказите дека хипертензијата во средна возраст е поврзана со зголемен ризик за когнитивно оштетување во постара возраст сугерираат дека рана и агресивна контрола на крвниот притисок може да биде најефикасна превентивна стратегија.
- ❖ **Мултимодална интервенција:** Мултифакторијалната природа на васкуларното когнитивно оштетување сугерира дека мултимодална интервенција (контрола на крвниот притисок, физичка активност, когнитивна стимулација, исхрана) може да биде поефикасна од единечни интервенции.

6.7.4. Импликации за јавно здравство

Високата преваленца на хипертензија (78.4%) и силната асоцијација со когнитивно оштетување имаат важни импликации за јавно здравство:

- ❖ **Скрининг програми:** Потребни се програми за редовен скрининг на крвниот притисок кај постари возрасни, особено кај оние со когнитивни симптоми или фамилијарна историја на деменција.
- ❖ **Едукација:** Потребна е едукација на јавноста и здравствените работници за врската помеѓу хипертензијата и когнитивното оштетување и важноста на рана и агресивна контрола на крвниот притисок.
- ❖ **Превентивни стратегии:** Промоција на здрави животни стилови (физичка активност, здрава исхрана, контрола на телесната тежина, избегнување на пушење) може да ја намали инциденцата на хипертензија и последователно на когнитивно оштетување.
- ❖ **Ресурси за здравствена заштита:** Потребни се соодветни ресурси за дијагноза, третман и следење на пациенти со васкуларно когнитивно оштетување, вклучувајќи пристап до когнитивни тестови, биомаркери, невроимицинг и специјализирана нега.

6.8. Заклучок на дискусијата

Оваа докторска дисертација обезбеди важни наоди за комплексните односи помеѓу когнитивното оштетување, биомаркерите на невронско оштетување и кардиоваскуларните фактори кај постарата популација. Главните наоди вклучуваат:

- ❖ **Екстремно висока корелација помеѓу C100Б и когниција:** Серумските концентрации на C100Б протеин покажаа екстремно висока негативна корелација со MMSE скоровите ($r = -0.978$, $p < 0.001$), што сугерира дека C100Б може да служи како објективен биомаркер за тежината на когнитивното оштетување.
- ❖ **Силна врска помеѓу церебрална васкуларна патологија и невронско оштетување:** БМКС радиолошкиот скор за болест на малите церебрални крвни садови покажа силна позитивна корелација со C100Б ($r = +0.867$, $p < 0.001$) и силна негативна корелација со MMSE ($r = -0.785$, $p < 0.001$), што укажува на јасна структурно-функционална врска помеѓу радиолошките наоди, биохемиските маркери и когнитивната функција.

- ❖ **Значајна асоцијација помеѓу хипертензија и когнитивно оштетување:**
Хипертензијата покажа силна асоцијација со когнитивно оштетување ($\chi^2 = 34.88$, $p < 0.001$), со 92.9% од испитаниците со тешко когнитивно оштетување имајќи хипертензија, што укажува на важноста на контрола на крвниот притисок за превенција на когнитивен декаданс.
- ❖ **Парсимониозен регресионен модел:** Развиен е парсимониозен регресионен модел што објаснува 95.7% од варијансата во С100Б концентрациите врз основа на ММСЕ скоровите, што сугерира многу тесна врска помеѓу когнитивниот статус и невронското оштетување.
- ❖ **Мултифакторијален модел:** Наодите поткрепуваат мултифакторијален модел на васкуларно когнитивно оштетување каде кардиоваскуларните фактори (хипертензија) предизвикуваат церебрална васкуларна патологија (БМКС), која потоа предизвикува невронско оштетување (С100Б) и когнитивен декаданс (ММСЕ).

Овие наоди се конзистентни со постоечката литература, но покажуваат посилни асоцијации од повеќето други студии, што може да се објасни со хомогеноста на примерокот, тежината на патологијата и методолошките карактеристики на студијата.

Клиничките импликации на овие наоди вклучуваат можноста за мултидоменска проценка што комбинира когнитивни тестови, биомаркери и радиолошки параметри за подобра дијагноза, прогноза и мониторинг на васкуларното когнитивно оштетување. Особено важна е импликацијата дека агресивна контрола на крвниот притисок може да биде клучна превентивна стратегија за когнитивен декаданс.

Во заклучок, оваа студија придонесе кон подобро разбирање на васкуларното когнитивно оштетување и идентификуваше С100Б и БМКС како перспективни биомаркери за клиничка примена. Наодите имаат важни импликации за дијагноза, прогноза, третман и превенција на когнитивниот декаданс кај постарата популација со васкуларни ризик фактори.

Референци

1. Gazzaniga, M. S., Ivry, R. B., & Mangun, G. R. (2019). *Cognitive neuroscience: The biology of the mind* (5th ed.). W. W. Norton & Company.
2. Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment* (5th ed.). Oxford University Press.
3. Baddeley, A. (2012). Working memory: Theories, models, and controversies. *Annual Review of Psychology*, 63, 1–29. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120710-100422>
4. Wardlaw, J. M., Smith, C., & Dichgans, M. (2019). Small vessel disease: Mechanisms and clinical implications. *The Lancet Neurology*, 18(7), 684–696. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30079-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30079-1)
5. Carlson, N. R., & Birkett, M. A. (2021). *Physiology of behavior* (13th ed.). Pearson.
6. Goldstein, E. B. (2014). *Sensation and perception* (9th ed.). Cengage Learning.
7. Kandel, E. R., Koester, J. D., Mack, S. H., & Siegelbaum, S. A. (2021). *Principles of neural science* (6th ed.). McGraw-Hill.
8. Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2020). *Neuroscience: Exploring the brain* (4th ed.). Wolters Kluwer.
9. Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A.-S., Mooney, R., Platt, M. L., & White, L. E. (2018). *Neuroscience* (6th ed.). Oxford University Press.
10. Kahneman, D. (1973). *Attention and effort*. Prentice-Hall.
11. Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). *The attention system of the human brain*. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 25–42.
12. Chun, M. M., Golomb, J. D., & Turk-Browne, N. B. (2011). *A taxonomy of external and internal attention*. *Annual Review of Psychology*, 62, 73–101.
13. Carrasco, M. (2011). *Visual attention: The past 25 years*. *Vision Research*, 51(13), 1484–1525.
14. Rogoff, B. (2003). *The cultural nature of human development*. Oxford University Press.
15. Rogoff, B., Mejía-Arauz, R., & Correa-Chávez, M. (2014). A cultural paradigm—Learning by observing and pitching in. *Advances in Child Development and Behavior*, 46, 1–22.
16. Chavajay, P., & Rogoff, B. (1999). Cultural variation in management of attention by children and their caregivers. *Developmental Psychology*, 35(4), 1079–1090.
17. Pashler, H. (1994). Dual-task interference in simple tasks: Data and theory. *Psychological Bulletin*, 116(2), 220–244.
18. Ophir, E., Nass, C., & Wagner, A. D. (2009). Cognitive control in media multitaskers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(37), 15583–15587.
19. Kahneman, D. (1973). *Attention and effort*. Prentice-Hall.
20. Baddeley, A., Eysenck, M. W., & Anderson, M. C. (2020). *Memory*. Psychology Press.
21. Sternberg, R. J., & Sternberg, K. (2017). *Cognitive psychology* (7th ed.). Cengage Learning.
22. Kandel, E. R., Koester, J. D., Mack, S. H., & Siegelbaum, S. A. (2021). *Principles of neural science* (6th ed.). McGraw-Hill.
23. Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2020). *Neuroscience: Exploring the brain* (4th ed.). Wolters Kluwer.
24. Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. *Psychology of Learning and Motivation*, 2, 89–195.
25. Baddeley, A., Eysenck, M. W., & Anderson, M. C. (2020). *Memory*. Psychology Press.
26. Goldstein, E. B. (2014). *Sensation and perception*. Cengage Learning.
27. Miller, G. A. (1956). The magical number seven, plus or minus two. *Psychological Review*, 63(2), 81–97.

28. Baddeley, A. (2012). Working memory: Theories, models, and controversies. *Annual Review of Psychology*, 63, 1–29.
29. Squire, L. R., & Zola-Morgan, A. J. O. (2015). Conscious and unconscious memory systems. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(3), a021667.
30. Huang, Y., et al. (2025). Blood Biomarkers for Vascular Cognitive Impairment Based on Neuronal Function: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1496711>
31. Hughes, D., et al. (2020). Association of blood pressure lowering with incident dementia or cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*.
<https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.4249>
32. Rouch, L., et al. Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia: a systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses.
33. Khan, M. A., et al. (2024). The Impact of Hypertension on Cognitive Decline and Alzheimer's Disease and Its Management: A Systematic Review. *Cureus*.
<https://doi.org/10.7759/cureus.65194>
34. Ou, Y. N., et al. (2020). Blood pressure and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 209 prospective studies. *Hypertension*.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14993>
35. Hansra, G. K., et al. (2024). Blood Biomarkers of the neurovascular unit in cerebrovascular disease and vascular cognitive disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebral Circulation, Cognition and Behavior*. <https://doi.org/10.1016/j.cccb.2024.100216>
36. Custodero, C., et al. (2022). Role of inflammatory markers in the diagnosis of vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *GeroScience*. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00556-w>
37. D'Silva, L. J., et al. (2022). Angiotensin II receptor blockers in the management of hypertension in preventing cognitive impairment and dementia—a systematic review. *Pharmaceutics*.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102123>
38. Dallaire-Thérault, C., et al. (2021). Evaluation of Intensive vs Standard Blood Pressure Reduction and Association With Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*. <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.34553>
39. Peters, R., et al. (2020). Investigation of antihypertensive class, dementia, and cognitive decline: a meta-analysis. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008732>
40. Hamilton, O. K. L., et al. (2020). Cognitive impairments in sporadic cerebral small vessel disease (SVD): a systematic review and meta-analysis of cohorts with stroke, dementia and non-clinical presentations of SVD. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20020628>
41. Zhang, Y., et al. (2025). S100B in postoperative cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2025.120380>
42. Sokolović, L., et al. (2023). Neuropsychological differential diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia: a systematic review with meta-regressions. *Frontiers in Aging Neuroscience*.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1267434>

43. Fink, H. A., et al. (2018). Pharmacologic interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer-type dementia: a systematic review. *Annals of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.7326/M17-1529>
44. Lyon, K. A., et al. (2023). Hypertension & dementia: Pathophysiology & potential utility of antihypertensives in reducing disease burden. *Pharmacology & Therapeutics*. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108575>
45. Yi, X., et al. (2024). Comparative efficacy and safety of non-pharmacological interventions as adjunctive treatment for vascular dementia: a systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Neurology*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1397088>
46. Wang, F., et al. (2017). Correlation between serum S100 β protein levels and cognitive dysfunction in patients with cerebral small vessel disease: a case-control study. *Bioscience Reports*. <https://doi.org/10.1042/BSR20160446>
47. Gaur, P., et al. (2023). Novel Fluid Biomarkers for Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ageing Research Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102046>
48. Liao, X., et al. (2025). Potential biomarkers for cerebral small vessel disease with cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1475571>
49. Salvadori, E., et al. (2021). Cognitive evaluation in cerebral small vessel disease: towards an evidence-based identification of the reference standards. Part 1. A systematic review and qualitative data synthesis. *Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1007/S00415-020-10262-2>
50. Schulz, M., et al. (2021). Functional connectivity changes in cerebral small vessel disease - a systematic review of the resting-state MRI literature. *BMC Medicine*. <https://doi.org/10.1186/S12916-021-01962-1>
51. Massano, J. (2022). Blood Biomarkers for the Diagnosis of Neurodegenerative Dementia: A Systematic Review. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. <https://doi.org/10.1177/08919887221141651>
52. Guio, F., et al. (2020). Brain atrophy in cerebral small vessel diseases: Extent, consequences, technical limitations and perspectives: The HARNESS initiative. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. <https://doi.org/10.1177/0271678X19888967>
53. Hu, S., et al. (2023). Diagnostic and prognostic value of serum S100B in sepsis-associated encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1102126>
54. Lai, N., et al. (2016). Association between S100B Levels and Long-Term Outcome after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Systematic Review and Pooled Analysis. *PLOS ONE*. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0151853>
55. Jansma, J. M., et al. (2024). Sporadic cerebral small vessel disease and cognitive decline in healthy older adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. <https://doi.org/10.1177/0271678x241235494>
56. Tsoi, K. K. F., et al. (2015). Cognitive tests to detect dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1001/JAMAINTERNMED.2015.2152>

57. Razak, M. A. A., et al. (2019). Validity of screening tools for dementia and mild cognitive impairment among the elderly in primary health care: a systematic review. *Public Health*. <https://doi.org/10.1016/J.PUHE.2019.01.001>
58. Grigoras, C. A., et al. (2025). Diffusion Tensor Imaging Along the Perivascular Space (DTI-ALPS) in Ischemic Stroke: A Systematic Review of Diagnostic and Prognostic Performance for Post-Stroke Cognitive Impairment. *Diagnostics*. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15222905>
59. Maclin, J. M. A., et al. (2019). Biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease, dementia Lewy body, frontotemporal dementia and vascular dementia. *General Psychiatry*. <https://doi.org/10.1136/GPSYCH-2019-100054>
60. Beishon, L. C., et al. (2019). Addenbrooke's Cognitive Examination III (ACE-III) and mini-ACE for the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013282.PUB2>
61. Alsubaiei, M. E., et al. (2026). Efficacy and safety of antihypertensive drugs deprescribing in older adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Cardiology: Cardiovascular Risk and Prevention*. <https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2025.200570>
62. Uiterwijk, R., et al. (2017). MRI progression of cerebral small vessel disease and cognitive decline in patients with hypertension. *Journal of Hypertension*. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001294>
63. Reboussin, D. M., et al. (2025). Long-Term Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Mild Cognitive Impairment and Probable Dementia in SPRINT. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000213334>
64. Olama, A. A., et al. (2020). Simple MRI score aids prediction of dementia in cerebral small vessel disease. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009141>
65. Xu, X., et al. (2022). Association between blood pressure control status, visit-to-visit blood pressure variability, and cognitive function in elderly Chinese: A nationwide study. *Frontiers in Public Health*. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.877192>
66. Cho, S. M. J., et al. (2023). Blood pressure and dementia risk by physical frailty in the elderly: a nationwide cohort study. *Alzheimer's Research & Therapy*. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01211-y>
67. Barha, C. K., et al. (2019). The role of S100B in aerobic training efficacy in older adults with mild vascular cognitive impairment: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Neuroscience*. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2019.04.052>
68. Belachew, N. F., et al. (2026). Long-term risk of dementia with angiotensin receptor blockers versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertensive patients: A 15-year follow-up using the 45 and Up Study. *GeroScience*. <https://doi.org/10.1007/s11357-026-02173-3>
69. Li, J., et al. (2022). Association of cumulative blood pressure with cognitive decline, dementia, and mortality. *Journal of the American College of Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.045>

70. Sahin-Lodge, N., et al. (2025). Using retinal diagnostics as a biomarker for neurodegenerative diseases: protocol for a systematic review. *BMJ Open*. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2025-106531>
71. Lin, Y., et al. (2026). Efficacy and Safety of Acupuncture for Cerebral Small Vessel Disease-Related Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovascular Diseases*. <https://doi.org/10.1159/000550842>
72. Ma, Y., et al. (2023). Arteriolosclerosis BMKC: a common cause of dementia and stroke and its association with cognitive function and total MRI burden. *Frontiers in Aging Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1163349>
73. Arba, F., et al. (2017). Cerebral small vessel disease, medial temporal lobe atrophy and cognitive status in patients with ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *European Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1111/ENE.13191>
74. Walker, K. A., et al. (2019). Association of Midlife to Late-Life Blood Pressure Patterns With Incident Dementia. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2019.10575>
75. Pappas, C., et al. Synergistic Effects of Plasma S100B and MRI Measures of Cerebrovascular Disease on Cognition in Older Adults. *GeroScience*. <https://doi.org/10.1007/s11357-024-01498-1>
76. Shi, Y., et al. (2017). Expression of S100 β protein in patients with vascular dementia after basal ganglia hemorrhage and its clinical significance. *Experimental and Therapeutic Medicine*. <https://doi.org/10.3892/ETM.2017.4207>
77. Uiterwijk, R., et al. (2016). Total Cerebral Small Vessel Disease MRI Score Is Associated with Cognitive Decline in Executive Function in Patients with Hypertension. *Frontiers in Aging Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2016.00301>
78. Зимницкая, О. В., et al. (2021). Биомаркеры сосудистой когнитивной дисфункции. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2677>
79. Li, X., et al. (2023). Correlation between cognitive impairment and homocysteine and S100B protein in patients with progressive ischemic stroke. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. <https://doi.org/10.2147/NDT.S393624>
80. Lan, W., et al. (2026). Plasma GFAP and NLRP3 Associate with Cognitive Impairment After Recent Small Subcortical Infarct via Periventricular White Matter Hyperintensity. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. <https://doi.org/10.1002/cns.70780>
81. Jiménez-Balado, J., et al. (2019). Cognitive Impact of Cerebral Small Vessel Disease Changes in Patients With Hypertension. *Hypertension*. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12090>
82. Mayor, S. (2019). Intensive BP control reduces mild cognitive impairment but not dementia, study finds. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/BMJ.L425>
83. Sun, Y. X., et al. (2021). Systolic Blood Pressure and Cognition in the Elderly: The Northern Manhattan Study. *Journal of Alzheimer's Disease*. <https://doi.org/10.3233/JAD-210252>
84. Bourin, M. (2023). Arterial Hypertension and Cognitive Disorders: What are the Risks? *SAR Journal of Psychiatry and Neuroscience*. <https://doi.org/10.36346/sarjpn.2023.v04i03.002>

85. Marcum, Z. A., et al. (2022). Association of Antihypertensives That Stimulate vs Inhibit Types 2 and 4 Angiotensin II Receptors With Cognitive Impairment. *JAMA Network Open*.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.45319>
86. Fan, H. H., et al. (2023). Effects of intensive vs. standard blood pressure control on cognitive function: Post-hoc analysis of the STEP randomized controlled trial. *Frontiers in Neurology*.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1042637>
87. Castilla-Guerra, L. (2022). Late-life hypertension as a risk factor for cognitive decline and dementia. *Hypertension Research*. <https://doi.org/10.1038/s41440-022-00988-z>
88. Li, M., et al. (2024). Development and validation of a nomogram predictive model for cognitive impairment in cerebral small vessel disease: a comprehensive retrospective analysis. *Frontiers in Neurology*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1373306>
89. Yang, Y., et al. (2021). Effects of Antihypertensive Drugs on Cognitive Function in Elderly Patients with Hypertension: A Review. *Aging and Disease*.
<https://doi.org/10.14336/AD.2020.1111>