

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI
LÉKAŘSKÁ FAKULTA
ÚSTAV PREVENTIVNÍHO LÉKAŘSTVÍ

Epidemiologie a genetika Alzheimerovy choroby

DISERTAČNÍ PRÁCE

Autor práce: MUDr. Jana Povová
Vedoucí práce: prof. MUDr. Vladimír Janout, CSc.

2013

PALACKÝ UNIVERSITY OLMOUC
FACULTY OF MEDICINE AND DENTISTRY
DEPARTMENT OF PREVENTIVE MEDICINE

Epidemiology and Genetics of Alzheimer's disease

DISSERTATION

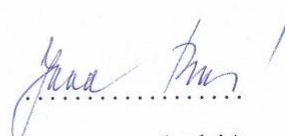
Author: MUDr. Jana Povová

Supervisor: prof. MUDr. Vladimír Janout, CSc.

2013

Prohlašuji, že předložená práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerou literaturu a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, v práci řádně cituji a jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

V Ostravě dne 19. 4. 2013


.....
(podpis)

Poděkování

Děkuji svému školiteli prof. MUDr. Vladimíru Janoutovi, CSc. za odborný dohled, trpělivou a obětavou pomoc a cenné rady během studia a při zpracování disertační práce, Ing. Haně Tomáškové, Ph.D. za rady a pomoc při statistickém zpracování dat a doc. RNDr. Omaru Šerému, Ph.D. za rady a pomoc při zpracování genetických dat. Je mi ctí s těmito odborníky spolupracovat.

ABSTRAKT

Začátkem 19. století žil na Zemi necelý milion obyvatel, na začátku 21. století až 6,1 miliardy. Střední délka života obyvatel, hlavně ekonomicky vyspělých zemí, se stále prodlužuje. Lze předpokládat, že bude přibývat i chronických degenerativních onemocnění, mimo jiné i onemocnění spojených s demencí, jako je například Alzheimerova choroba (ACH). Alzheimerova choroba je nejčastější forma demence, postihuje až 75 % z více než 38 milionů lidí na světě, kteří jsou postiženi demencí. Oficiální statistiky skutečný výskyt ACH pravděpodobně značně podhodnocují. Její etiologie je stále neznámá a proto je třeba intenzivně studovat všechny potenciální rizikové faktory, které mohou k jejímu vzniku přispívat.

V práci jsou zpracovány výsledky dotazníkového šetření a odběru biologického materiálu provedeného v rámci studie Epidemiologie a genetika Alzheimerovy choroby. Data byla zpracována u 361 pacientů psychiatrických léčeben s diagnózou ACH a u 130 pacientů kontrolní skupiny bez ACH dle stanovených kritérií. Otázky z dotazníku byly zaměřeny na identifikační údaje, rodinný stav, vzdělání, životní styl, vybrané rizikové faktory, zájmy, zaměstnání, výskyt ACH v rodině a výsledky Minimal Mental State Examination – dále MMSE. Z odebraného biologického materiálu byly analyzovány některé geny, které mají vztah k ACH.

Ze sledovaných rizikových faktorů dosud získané výsledky naznačují, že u pacientů s ACH se v anamnéze častěji vyskytuje kardiovaskulární onemocnění, i když nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi případy a kontrolami. U ostatních významných faktorů, jako například diabetes mellitus, cévní mozková příhoda nebo hypertenze se očekávané výsledky zatím nepotvrdily, oproti předpokladům vycházejí inverzně. U hypertenze byl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi případy a kontrolami. Statisticky významný rozdíl byl zjištěn u požívání alkoholu a kouření. V zájmových aktivitách nebyl mezi sledovanými soubory zjištěn statisticky významný rozdíl. V rámci genetického testování byly porovnávány alelické a genotypové frekvence polymorfizmů genů pro angiotenzinkovertázu, apolipoprotein E a receptor CD36 mezi pacienty s ACH a kontrolní skupinou. Z výsledků vyplývá pouze vztah mezi přítomností alely E4 genu pro apolipoprotein E a vyšším rizikem Alzheimerovy choroby.

Klíčová slova: *epidemiologie, Alzheimerova choroba, rizikové faktory, genetika, prevence*

ABSTRACT

In 19th century lived one million people in the World, at start of 21th century there are 1,6 of billion. Midlife is still extended, we expect to increase chronic degenerative diseases, such as Alzheimer's disease.

Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia. It is a degenerative incurable terminal disease. AD affects a high percentage of persons all over the world. Etiology is still unknown. Numerous etiological factors of AD have already been discovered. Pilot evaluation of 361 cases and 130 controls from mental hospitals in project Epidemiology and genetic of Alzheimer's disease provided following results.

The questionnaires contain questions about identification, education, lifestyle, vascular risk factors, hobbies, occupation, incidence of the disease in the family, results of Minimental State Examination (MMSE). There were analysed some genes from buccal swab that related with AD.

There are some of the first results from part of study, some questions are presented. Results suggest, that persons with AD have often a cardiovascular disease. Conversely they did not have diabetes mellitus, hypertension and cerebrovascular disease.

We found a statistical significant difference between persons with AD and controls in drinking alcohol a smoking. In hobbies and sport activities there are no significant difference between persons with AD and controls now. We found relation among the ApoE4 allele and the higher risk of AD.

Keywords: Epidemiology, Alzheimer 's disease, Risk factors, Genetics, Prevention

OBSAH

ÚVOD.....	10
1 DEMENCE	11
1.1 Mírná kognitivní porucha.....	11
1.2 Primární demence.....	12
1.3 Sekundární demence	13
1.4 Kognitivní funkce.....	13
1.4.1 Paměť	13
- Explicitní paměť	14
- Implicitní paměť	14
1.4.2 Myšlení	15
1.4.3 Intelekt	15
1.4.4 Další kognitivní funkce.....	16
1.4.5 Behaviorální a psychologické příznaky demence.....	16
2 ALZHEIMEROVA CHOROBA.....	17
2.1 Historie vzniku onemocnění	17
2.2 Neuropatologie Alzheimerovy choroby	19
2.2.1 Makroskopické změny mozkové tkáně.....	19
2.2.2 Zánik neuronů	21
2.2.3 Tvorba amyloidu.....	21
2.2.4 Tau protein.....	22
2.2.5 Acetylcholinergní systém	23
2.3 Klinický obraz Alzheimerovy choroby	24
2.3.1 Varovné klinické příznaky ACH	24
2.4 Diagnostika Alzheimerovy choroby	25
2.4.1 Doporučené postupy pro diagnostiku Alzheimerovy choroby	26
3 EPIDEMIOLOGIE ALZHEIMEROVY CHOROBY	28
3.1 Výskyt demence ve světě	28
3.2 Výskyt demence V Evropě.....	29
3.3 Výskyt demence a Alzheimerovy choroby v České republice.....	30
4 RIZIKOVÉ FAKTORY ALZHEIMEROVY CHOROBY	31
4.1 Vaskulární rizikové faktory.....	31
4.1.1 Diabetes mellitus.....	31

4.1.2	Hypertenze	32
4.1.3	Hypercholesterolémie	33
4.1.4	Nadváha a obezita	34
4.1.5	Kardiovaskulární a cerebrovaskulární onemocnění.....	34
4.1.6	Kouření a alkohol.....	35
4.1.7	Výživové faktory	36
4.2	Psychosociální rizikové faktory	37
4.3	Genetické rizikové faktory	37
4.3.1	Základní genetické nálezy	38
4.3.2	Apolipoprotein E.....	38
4.3.3	Amyloid prekurzorový protein	39
4.3.4	Presenilin 1	40
4.3.5	Presenilin 2	40
4.3.6	Kandidátní geny	41
4.3.7	Gen pro angiotenzinkonvertázu	41
5	PREVENCE ALZHEIMEROVY CHOROBY	42
5.1	Primární prevence	42
5.1.1	Primární prevence zaměřená na vaskulární cestu vzniku ACH.....	42
5.1.2	Primární prevence zaměřená na udržení aktivního a sociálně integrovaného životního stylu.....	43
5.1.3	Očkování jako prevence Alzheimerovy choroby.....	44
5.2	Sekundární prevence	44
5.3	Terciární prevence.....	45
5.3.1	Možnosti biologického ovlivnění Alzheimerovy choroby	46
6	DOPADY ONEMOCNĚNÍ NA ZDRAVOTNICTVÍ A SPOLEČNOST	47
6.1	Program přípravy na stárnutí.....	47
6.2	Plán Alzheimer.....	47
6.3	Občanská sdružení	48
6.3.1	Česká alzheimerská společnost.....	48
6.3.2	Sdružení Pamatováček	49
6.3.3	Sdružení Letokruhy.....	49
6.3.4	Sdružení Volavka.....	50
7	PRAKTICKÁ ČÁST	51
7.1	Cíl práce	51

7.2	Charakteristika souboru	52
7.3	Diagnostická kritéria výběru respondentů	52
7.4	Zpracování dat.....	53
7.5	Výsledky	54
DISKUSE		65
ZÁVĚR		71
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....		73
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ.....		84
SEZNAM OBRÁZKŮ		86
SEZNAM TABULEK.....		87
TABULKY.....		88
SEZNAM PŘÍLOH.....		90
PŘÍLOHY		91

ÚVOD

Organizace spojených národů (OSN) přišla v roce 1982 s varováním, že světu hrozí čtyři globální nebezpečí a to války, hlad, rychlé vyčerpání energetických rezerv a rychlý růst a stárnutí světové populace. Začátkem 19. století žil na Zemi necelý milion obyvatel, na začátku 20. století 1,65 miliardy a na začátku 21. století 6,1 miliardy. Střední délka života obyvatel, hlavně ekonomicky vyspělých zemí, se stále prodlužuje. Očekáváme, že bude přibývat i chronických degenerativních onemocnění, která souvisí s vyšším věkem, mimo jiné chronických neurodegenerativních onemocnění spojených s demencí (1). Nejčastější formou demence je Alzheimerova choroba (ACH). Jedná se o degenerativní, neléčitelné a terminální onemocnění. Většinou je diagnostikována u osob starších 65 let, ale onemocnění s časným začátkem se mohou objevit, i když méně často, mnohem dříve.

Alzheimerova choroba postihuje většinu (až 75 %) z více než 38 milionů lidí na světě, kteří jsou postiženi demencí. Předpokládá se, že se výskyt zdvojnásobuje každých 20 let, a proto se očekává, že v roce 2050 by mohlo být postiženo ACH okolo 115 milionů osob na světě. Tato nemoc má zásadní vliv nejen na postižené osoby, ale i na osoby, které o ně pečují a v neposlední řadě na celou společnost.

Etiologické faktory jsou většinou neznámé. Vyrůstají důkazy o vlivu některých rizikových faktorů na vznik této nemoci, například genetické a vaskulární faktory nebo poruchy. Jsou také známy faktory psychosociální, které mohou příznivě ovlivnit patogenetický proces a klinickou manifestaci nemoci. Proto intervence v těchto oblastech mohou snižovat riziko vzniku nemoci, nebo alespoň oddálit klinickou manifestaci (2).

1 DEMENCE

Termínem demence označujeme choroby, jejichž hlavní charakteristikou je úpadek funkcí kognitivních (poznávacích), tedy intelektu, paměti, pozornosti a motivace a exekutivních (výkonných), kam řadíme například schopnost naplánovat akci, správně seřadit jednotlivé dílčí úkoly a shrnutí. Postupně dochází k úpadku osobnosti tak, že postižený není schopen vykonávat běžné úkony, které bývají spojené s každodenními aktivitami. Stane se zcela závislým na svém okolí, není schopen samostatné existence. Konečným důsledkem je smrt, způsobená nepřímo (úrazy) anebo přímo selháním základních životních funkcí, vyčerpáním, podvýživou nebo zápallem plic (3,4).

Úbytek kognitivních funkcí doprovází, nebo mu také může předcházet porucha kontroly emocí, sociálního chování nebo motivace, poruchy spánku (5,6). Demence nesmí být zaměňována za prosté stárnutí (fyziologické). Být starý neznamena být dementní.

1.1 Mírná kognitivní porucha

Jako mírnou kognitivní poruchu (Mild Cognitive Impairment, MCI) označujeme poruchu kognitivních funkcí, která je přechodnou fází mezi kognitivními změnami u fyziologického stárnutí a časnou demencí. Z hlediska prognózy řada pacientů s MCI progreduje do ACH, u některých se ale kognitivní výkon ani po letech nemění, dokonce se může i zlepšit. Podle struktury kognitivního postižení můžeme pacienty rozdělit do dvou skupin. První skupina jsou pacienti s amnestickými defekty bez poruch v jiných kognitivních funkcích, pacienti ve druhé skupině mají kromě amnestického deficitu postiženy i jiné kognitivní domény (7).

MCI je stav relativně závažný, zhruba u 80 % pacientů je do 6 let diagnostikována ACH. Jedná se vlastně na jedné straně o normální stárnutí a na straně druhé o demenci, proto je řadou autorů považována za ekvivalent prodromálního stádia ACH a dostává se do popředí zájmů (8).

1.2 Primární demence

Primární demence (atroficko – degenerativní) je způsobená neurodegenerativním procesem. Etiologie není zcela prozkoumána. U řady onemocnění byla zjištěna genetická podmíněnost. Vliv na onemocnění má také řada dalších rizikových faktorů.

Příklady primární demence:

Alzheimerova nemoc (představuje až 60% demenci), někteří autoři uvádějí i vyšší procento podílu.

- Demence s Lewyho tělísky – někteří autoři ji označují jako variantu ACH, někteří jako samostatnou nozologickou jednotku. Jsou přítomny typické alzheimerovské, ale i parkinsonské změny. Typická je degenerace α – synucleinu, u kortiko – subkortikálních a kortikálních forem i β – amyloidu a tau – proteinu.
- Demence při Huntingtonově chorobě – je řazena mezi podkorové demence. Jedná se o autozomálně dominantně dědičné onemocnění (pravděpodobnost onemocnění každého druhého potomka).
- Demence při Parkinsonově nemoci, která se řadí mezi synucleinopatie, primárně dochází k degeneraci α – synucleinu, který se ukládá v neronech v tzv. Lewyho tělískách. Demenci řadíme mezi podkorové demence, nejsou pro ni typické výpadkové korové jevy afázie, apraxie, agnózie. V popředí nemoci je celkové zpomalení progresu myšlení. Demence u Parkinsonovy choroby má pomalejší progresi, bývá většinou mírnější než ACH.
- Frontotemporální demence (např. Pickova choroba) – pro tuto chorobu jsou typická tzv. Pickova tělíska, charakteristická je degenerace intraneuronálního tau – proteinu.
- Progresivní supranukleární obrna je onemocnění, které postihuje především motorický systém. Poruchy kognitivních funkcí, které dosáhnou stupně demence, jsou málo četné.
- a další (3).

1.3 Sekundární demence

Na vzniku sekundární demence se podílí jiné primární poruchy postihující CNS. Například:

- vaskulární demence (multiinfarktová a mikroangiopatická, převážně podkorová vaskulární demence - Binswangerova choroba).
- metabolické demence,
- demence při nádorech CNS,
- toxické demence,
- demence prionové etiologie – Creutzfeldtova – Jakobova nemoc
- demence při kolagenózách
- traumatická demence,
- demence vznikající při infekcích a další (3).

1.4 Kognitivní funkce

Mezi kognitivní funkce řadíme paměť, myšlení, intelekt, pozornost, úsudek, schopnost plánovat, vůle a volní jednání.

1.4.1 Paměť

Paměť je kognitivní funkce, která slouží ke vstípení, uchování a vybavení informací. Vstípivost představuje schopnost přijmout novou informaci, kterou jsme pak schopni v paměti udržet, a výbavnost znamená, že jsme schopni vybavit si obsah informace z paměti (6).

- **Explicitní paměť**

Tento druh paměti bývá také označován jako *deklarativní*, vztahuje se k vědomému vybavování informací. Dělí se na paměť epizodickou a sémantickou.

- *Epizodická paměť* se týká uplynulých událostí a dějů, které jsme prožili a k nimž máme často osobní vztah (např. zážitky z dovolené, citové vztahy, vzpomínky na spolužáky).
- *Sémantická paměť* se týká všeobecných deklarativních informací (zeměpisné znalosti, matematické vzorce, rovnice atd., jsou to informace, které si v průběhu života osvojujeme).

Důležité je rozlišovat mezi pamětí, umožňující explicitní vybavení informací během krátkého intervalu po jejich uložení, a pamětí, která zahrnuje delší časové rozmezí.

- *Krátkodobá paměť* přechovává informace po omezenou dobu (většinou do 30-40 sekund) a dává je k dispozici pro další manipulaci a případné zpracovávání.
- *Dlouhodobá paměť* umožňuje vybavit si uložené informace s časovým odstupem přesahujícím jednu až dvě minuty nebo poté, co jsme se jimi přestali vědomě zabývat, například když jsme naši pozornost zaměřili jinam.

- **Implicitní paměť**

Tento druh paměti usnadňuje naše chování a motorické dovednosti tím, že do nich promítá naši dřívější zkušenost, vědomé vybavování není podmínkou. Můžeme ji rozdělit na paměť procedurální a na priming.

- *Procedurální paměť* (je v podstatě motorické učení) umožňuje, že opakování určité činnosti usnadní a zautomatizuje danou činnost do budoucna s vytvořením nové dovednosti (například jízda na kole, lyžování, plavání atd.) Ve srovnání s

deklarativní paměť je pro procedurální paměť typické pomalé učení, postupné zlepšování výkonu a odolnost vůči zapomínání.

- *Priming* je zvýšení paměťové výkonnosti záhy poté, co jsme byli vystaveni obrazovým nebo verbálním podnětům se zřejmým situačním vztahem k úkolu (9).

1.4.2 Myšlení

Myšlení je kognitivní funkce, která pomáhá poznat děj, situaci a vhodně reagovat na vzniklou skutečnost.

Poruchy myšlení:

- ***Formální*** – po obsahové stránce je myšlení v pořádku, abnormální je struktura a rychlost myšlení, ve smyslu zrychlení nebo zpomalení myšlení, myšlení paralogické, ulpívavé, dezorganizované a další.
- ***Porucha obsahu myšlení*** – objevují se bludy

1.4.3 Intelekt

Slouží ke komplexnímu zpracování informace. Vyhodnocuje, analyzuje, nalézá řešení situace.

Poruchy intelektu:

- ***Vrozené*** – souvisejí s nedostatečným vývojem intelektu v období pre a post natálním, například mentální retardace
- ***Získané*** – dochází k úbytku předchozího intelektu – v tomto případě hovoříme o demenci

1.4.4 Další kognitivní funkce

Pozornost určuje, které informace jsou důležité a které jsou pro nás nadbytečné. Vůle a jednání představují naši snahu dosáhnout výsledku, určitého cíle. Poruchy těchto funkcí doplňují obraz demence (6).

1.4.5 Behaviorální a psychologické příznaky demence

Obraz demence doplňují další poruchy, kam řadíme především poruchy chování. Jedná se o různé poruchy od různého stupně agresivity i s brachiálním projevem, agitovaností (častým neklidem), mohou se objevit afekty vzteku. Někdy mohou onemocnění provázet i psychotické projevy, například paranoidní bludy, halucinace, poruchy efektivy. Běžná bývá afektivní labilita. Často se u nemocných objevují poruchy spánku. Někdy se vyskytuje i depresivní nálada, úzkost, fatické a gnostické poruchy. Depresivní nálada pacientovi neumožňuje plně využít kognitivní funkce, takže deprese může imitovat obraz demence. Proto je velmi důležité rozlišení mezi demecí a jinými poruchami. Většina poruch se vyskytuje u středních a pokročilých stádií demence. V pokročilém stádiu demence je zcela běžná inkontinence moči a stolice (10,11).

2 ALZHEIMEROVA CHOROBA

ACH je smrtelné onemocnění, které postupně způsobuje degradaci všech kognitivních funkcí a končí těžkou demencí. Jedná se o nejčastější neurodegenerativní onemocnění, má specifický obraz neuropatologických změn. Prevalence onemocnění roste s věkem. Postupná degradace psychických a fyzických funkcí přináší nesmírné utrpení a stres jak nemocným, tak i jejich rodinám. Mimořádně velkou zátěž představuje i pro zdravotnický systém a společnost, vzhledem k vysokým nákladům na léčení a pečovatelské služby. Postihuje vysoké procento lidí na celém světě, zejména ve věkové kategorii nad 65 let. Etiologie nemoci je stále neznámá. Existuje řada rizikových faktorů, které zvyšují pravděpodobnost vzniku onemocnění například genetické, vaskulární a behaviorální (1,12).

Podle doby manifestace prvních klinických příznaků se dělí na dvě formy:

- s časným začátkem (presenilní), příznaky se manifestují před 65. rokem věku
- s pozdním začátkem (tato forma je v populaci mnohem častější) – klinické příznaky se manifestují v 65 ti letech a později (13).

2.1 Historie vzniku onemocnění

Alzheimerova choroba získala jméno po svém německém objeviteli, významném neuropatologovi a psychiatrovi Aloisi Alzheimerovi.

Alois Alzheimer se narodil 14. 6. 1864 v Marktbreitu v Bavorsku. Studoval na lékařských fakultách v Berlíně, Tübingenu a Würzburgu. Spolupracoval s významnými vědci Emilem Siolim, Franzem Nisslem a především Emilem Kraepelinem. V průběhu své práce na klinice v Mnichově se zabýval nejen ACH, ale i mozkovými změnami u epilepsie, aterosklerotickými změnami na mozku a dalšími patologickými stavy, například problematikou syfilis.

V roce 1906 na konferenci německé odborné společnosti poprvé přednesl kazuistiku, ve které popsal právě ACH (tehdy pod názvem „Zvláštní onemocnění mozkového kortexu“). Kazuistika pojednávala o ženě Augustě D., která zemřela v 51 letech v psychiatrickém

ústavu v Mnichově. U ženy se začaly asi 5 let před její smrtí objevovat progredující kognitivní deficity – nesoběstačnost, dezorientace, potíže s pamětí, psaním a čtením. Postupně se přidávaly halucinace a celková ztráta mentálních schopností. Alzheimer provedl post mortem patologicko-anatomickou pitvu mozku, při které se ukázala atrofie kortexu, senilní plaky a neurofibrilární klubka. Alzheimer tehdy popsal malé shluky (klubka) ve frontálních lalocích. Protože choroba vypukla u ženy velmi brzy, byla považována za tzv. presenilní demenci. (demence byla rozlišována jako presenilní a senilní).

Dalšími autory, kteří publikovali kazuistiky s podobnými projevy, byli například v roce 1908 Bonfiglio a 1907 Fischer, v roce 1906 Fuller a 1910 Kraepelin, který zanesl toto onemocnění do učebnic psychiatrie a to pod názvem presenilní demence. V následujících letech vědci objevili důkazy o tom, že presenilní a senilní demence Alzheimerova typu spadají do stejné skupiny onemocnění.

V roce 1911 Alzheimer publikoval další velmi podrobnou kazuistiku. Jednalo se o 56letého muže. Jeho příznaky včetně mozkových nálezů byly obdobné jako u prvního případu ale s rozdílem, že u tohoto případu byla zjištěna genetická zátěž v rodině.

Poslední tři roky svého života vedl jako profesor v Bratislavské psychiatrické klinice. Zemřel ve Vratislavi 19. prosince 1915 (14, 15, 16).



Obr. 1 Alois Alzheimer (1864 – 1915) (17)

2.2 Neuropatologie Alzheimerovy choroby

Základními neuropatologickými nálezy u Alzheimerovy choroby jsou:

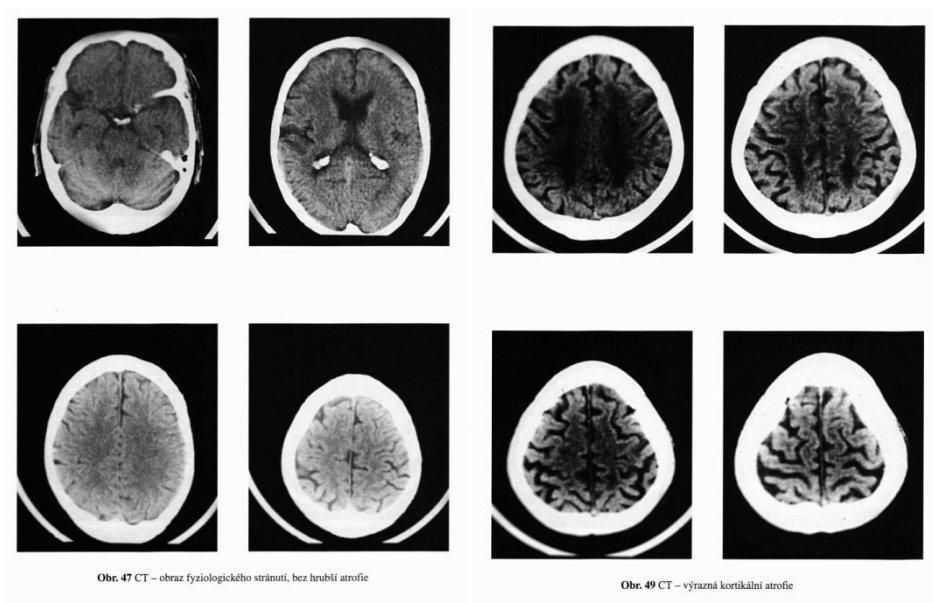
- atrofie mozku (nejvýraznější mediální temporální struktury),
- selektivní zánik především acetylcholinergních neuronů,
- tvorba β -amyloidu, formace plaků,
- amyloidová angiopatie,
- degenerace tau-proteinu, tvorba tangles,
- sterilní zánět – akutní reakční fáze,
- působení volných kyslíkových radikálů,
- mitochondriální léze s poruchami mozkového metabolismu,
- excitotoxicita,
- nedostatek nervových růstových faktorů,
- vysoký obsah monoaminoxidázy typu B, nadměrná neuronální apoptóza (3, 18).

2.2.1 Makroskopické změny mozkové tkáně

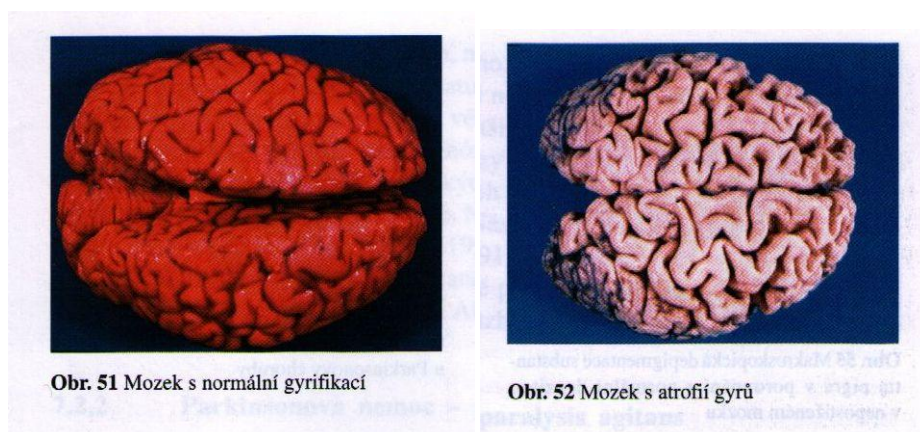
S věkem se velikost a hmotnost mozku zmenšuje. Po šedesátém roce života se rozšiřují mozkové komory. Míra jejich rozšiřování je proměnlivá. Při ACH probíhají podobné změny jako při stárnutí. Klesá hmotnost a objem mozku, snižuje se tloušťka mozkové kůry, rozšiřují se mozkové komory. Přibližně ve 40 % případů se makroskopický nález na mozku dementních osob překrývá s nálezem na mozku stejně starých nedementních jedinců. Toto je třeba brát v úvahu při hodnocení nálezů na CT a MR. Rozdíly mezi stárnutím a ACH, kde bývá postižení větší, jsou nápadnější hlavně u presenilních podob choroby. Doprovází je globální atrofie mozku, pozdní podobu doprovází atrofie temporálního laloku (19).

Nejčastějším nálezem na CT a MR u pacientů s pokročilou formou ACH je atrofie, většinou kortikosubkortikální. Charakteristické je generalizované prohloubení mozkových

rýh, dilatace mozkových komor. Mnohem častěji než u věkově stejné staré populace zdravých osob jsou přítomny změny v bílé hmotě periventrikulárně (20).



Obr. 2 Vlevo - CT obraz fyziologického stárnutí, vpravo CT obraz kortikální atrofie (20)



Obr. 3 Mozek s normální gyrifikací (vlevo), mozek s atrofií gyrů (vpravo) (20)

2.2.2 Zánik neuronů

Numerická atrofie neuronů v průběhu ACH převyšuje numerickou atrofii doprovázející stárnutí jak v kůře mozkové, tak v podkorových oblastech, důsledkem je poškození v projekčních oblastech. Mechanismus zániku neuronů při ACH není přesně znám. Vývoj ACH doprovázejí změny dendritických systémů včetně synapsí, tyto změny odpovídají stupni postižení kognitivních funkcí. Numerickou atrofii cholinergních neuronů *nc.basalis* doprovází pokles aktivity acetylcholinesterázy vázané na cholinergní axony a cholinergní neuronální receptory. Současně roste aktivita korové acetylcholinesterázy a butyrylcholinesterázy, která je v asociaci se senilními plaky, klubky v korových neuronech a amyloidovou angiopatií. Nejnápadnější pokles počtu cholinergních vláken byl zjištěn ve spánkové asociační kůře (19).

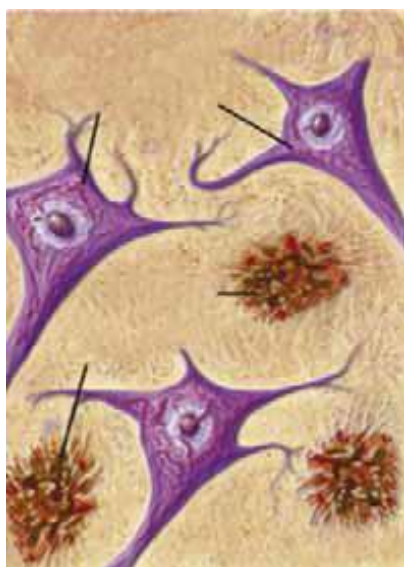
2.2.3 Tvorba amyloidu

Amyloidní prekurzorový protein (APP) je přirozeně se vyskytující dlouhý neuronální transmembránově uložený peptid, který je za normálních podmínek štěpen enzymem alfa sekretázou na krátké, plně solubilní fragmenty nazývané beta-peptid1-40. Tento peptid je důležitý při některých fyziologických funkcích, například při tvorbě nových neuronálních synapsí. U Alzheimerovy choroby se uplatňují také enzymy beta a gama sekretáza, které štěpí delší fragmenty beta peptidu o 42 a více kyselinách. Takto vzniklý beta peptid oligomeruje a molekuly jsou pak vysoce neurotoxické. V extracelulárním prostoru mozkové kůry dochází ke koagulaci těchto peptidů a vznikne patologický protein beta amyloid. Beta amyloid tvoří základ neurodegenerativních ložisek označovaných jako amyloidové plaky. V okolí pak dochází k řadě dějů – vzniká sterilní zánět s uvolňováním interleukinů, cytokinů, volných kyslíkových radikálů, mimo jiné dochází i k degradaci intraneuronálního tau proteinu (3,12).

Podrobný výzkum ukázal, že různé izoformy beta-amyloidu mohou podle délky aminokyselinové sekvence lépe rozlišit nemoc od zdraví. Snížená koncentrace beta-amyloidu o 42 aminokyselinách (beta-amyloid 42) asi na jednu polovinu v mozkomíšním moku byla opakovaně zjištěna u pacientů s ACH na rozdíl od pacientů, u kterých byla

diagnostikována jiná neurodegenerativní choroba, nebo u zdravých seniorů. Kratší řetězce beta-amyloidu o 40 aminokyselinách (beta-amyloid 40) se u těchto skupin nelišily.

Pomocí moderních biochemických přístupů byly zjištěny nové izoformy beta-amyloidů zkrácené jak na N-konci, tak C-konci: 1–37, 1–38, 1–39, 2–42. Z toho vyplývá, že vyštěpováním beta-amyloidu z APP sekretázami vznikne směs různých beta-amyloidů (21).



Patologický nález



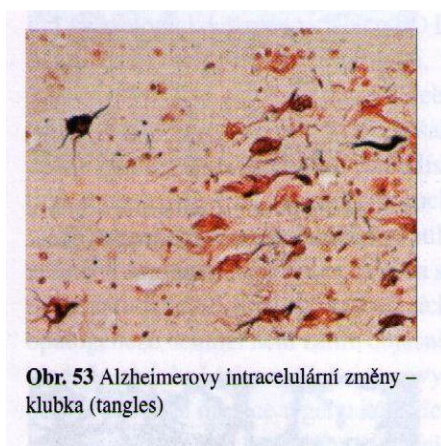
Normální nález

Obr. 4 Schématický mikroskopický obraz mozku pacienta s ACH a normální nález (21)

2.2.4 Tau protein

Tau protein je fosfoprotein, který spojuje mikrotubuly v axonech. Jeho fyziologickou funkcí je podpora polymerizace a podílí se na uspořádání a stabilitě mikrotubulů. Tau proteiny mají také důležitou úlohu v axonálním transportu. U ACH je tau protein nadměrně fosforylován. Degenerovaný tau protein vytváří párově heliakální filamenta, která formují tzv. tangles. Proteinkináza, která spouští degeneraci bývá spojována s aktivací beta amyloidem. Hyperfosforylací tau proteinu se přestává udržovat mikrotubulární síť, což vede k narušení axonálního transportu. Současně hyperfosforylované formy tau proteinu tvoří neurofibrilární smotky, které jsou jedním z hlavních rysů nemoci. Takto postižené

neurony podléhají apoptóze, naprogramované buněčné smrti. Apoptóza se u ACH zvyšuje, tím dochází ke kortikosubkortikální atrofii mozku. Dochází ke snížení synaptické plasticity, dále ke snížení tvorby některých růstových faktorů mozku a dalším degenerativním změnám (3,12).



Obr. 5 Intracelulární změny u ACH (tangles) (20)

2.2.5 Acetylcholinergní systém

Centrální acetylcholinergní systém je pro mechanismy kognitivních funkcí významný. Předpokládá se, že acetylcholinergní neurony tvoří substrát pro reverberační okruhy, které zprostředkovávají krátkodobou paměť a paměťovou konsolidaci. Acetylcholinergní neurony vycházejí z nukleus Basalis Meynerti a projikují difuzně do kortexu. Významná je projekce do entorrhinální kůry a hipokampu. Další část acetylcholinergních neuronů tvoří tzv. asociativní vlákna, která navzájem spojují jednotlivé oblasti kortexu. Významné zastoupení acetylcholinergních vláken najdeme také v oblasti bazálních ganglií a septa.

U ACH je porušena hlavně presynaptická část acetylcholinergního neuronu. Je snížena aktivita enzymu cholinacetyltransferázy, který syntetizuje acetylcholin z cholinu a z acetylkoenzymu A. Po uvolnění z vazby na receptory je acetylcholin odbouráván enzymy acetylcholinesterázami a u Alzheimerovy choroby i butyrylcholinesterázami. Je také sníženo uvolnění acetylcholinu z presynaptických zakončení. Acetylcholinesterázy mají různé formy. U Alzheimerovy choroby, na rozdíl od zdravého člověka, roste výrazně podíl formy G1(monomerní forma) a klesá podíl G4 (tetramerní forma). Navíc u Alzheimerovy

choroby se uplatňuje další enzym, který je za normálních podmínek zastoupen minimálně – butyrylcholinesteráza (22).

2.3 Klinický obraz Alzheimerovy choroby

Onemocnění vzniká většinou nenápadně, plíživě. V lehkém stádiu ACH dochází k poruchám paměti ve všech složkách. Častým příznakem je porucha prostorové a časové paměti. Pacienti brzy ztrácejí soudnost a schopnost logického uvažování. Dochází k poruchám běžných denních životních aktivit. Poměrně brzy nasává degradace osobnosti (na rozdíl od vaskulární demence). Pacienti brzy ztrácejí náhled choroby.

Ve středním stádiu se podstatně zhoršuje paměť, dochází k výrazné deterioraci intelektu. Může vzniknout amnestická dezorientace. Mohou se objevit přidružené jevy, jako například apraxie, afázie, agnózie. Poruchy denní aktivit dosahují takového stupně, že se pacienti brzy stávají zcela závislými na svém okolí. V této fázi onemocnění se objevují behaviorální a psychologické příznaky – poruchy chování, afektivní poruchy, poruchy cyklu spánku a bdění.

V těžkém stádiu nemocní nepoznávají své nejbližší, nejsou schopni se obléknout, nezvládají hygienu, jíst příborem, přestávají komunikovat, mají poruchy chůze, jsou inkontinentní. Umírají často v důsledku interkurentní choroby (např. bronchopneumonie, úraz). Onemocnění trvá od objevení prvních příznaků až k exitu průměrně 7 – 10 let (13).

2.3.1 Varovné klinické příznaky ACH

Česká Alzheimerovská společnost připravila 10 prvních příznaků, které by měly osoby varovat a upozornit, že je zde riziko ACH.

- Ztráta paměti, která ovlivňuje schopnost plnit běžné pracovní úkoly
- Problémy s vykonáním běžných každodenních činností
- Problémy s řečí
- Časová a místní dezorientace
- Špatný nebo zhoršující se racionální úsudek
- Problémy s abstraktním myšlením

- Zakládání věcí na nesprávné místo
- Změny v náladě nebo chování
- Změny osobnosti
- Ztráta iniciativy (23).

2.4 Diagnostika Alzheimerovy choroby

Mezi standardizovaná klinická diagnostická kritéria se řadí Mezinárodní klasifikace duševních poruch a poruch chování (MKN-10), Diagnostický a statistický manuál duševních poruch, 4. vydání (tzv. DSM-IV) a mezinárodně doporučená a užívaná kritéria skupiny NINCDS/ADRDA (Národní institut pro neurologické poruchy, poruchy komunikace a CMP/kritéria ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease Related Disorders Association) (24).

Tabulka č.1 DSM – IV kritéria demence (25)

1. Porucha paměti
2. Jeden z příznaků:
afázie
apraxie
agnózie
3. Porucha exekutivních funkcí (frontální lalok: snížená schopnost plánování, organizace, abstraktního myšlení a snížená pozornost
4. Snížení úrovně výkonnosti
5. Deteriorace v oblasti pracovních a sociálních aktivit

2.4.1 Doporučené postupy pro diagnostiku Alzheimerovy choroby

Doporučené postupy pro diagnostiku ACH (a jiných typů demence) vycházejí z revize doporučení European Federation of Neurological Societies (EFNS).

Velmi důležitá je anamnéza, ve které je potřeba zjistit, které oblasti kognice jsou postiženy a v jakém sledu. Důležitou informací je způsob a nástup projevů onemocnění, dále rodinná anamnéza, prodělané choroby a samozřejmě také vzdělání. Všichni pacienti s projevy demence by měli podstoupit neurologické a fyzikální vyšetření důležité pro diferenciální diagnózu.

Důležité je i neuropsychologické vyšetření, které je prováděno psychologem. K orientačnímu vyšetření nám poslouží i jedna z metod screeningových vyšetření. Nejpoužívanější z nich je MMSE (Minimal State Examination), která hodnotí orientaci, rozsah pozornosti, počítání, paměť a řeč (příloha č. 1).

Test je složen z otázek zaměřených na orientaci v čase a prostoru, všípivost, vybavnost informací a další schopnosti. Je velmi jednoduchý, trvá přibližně 10 minut. Otázky jsou hodnoceny body, vyšetřovaný může získat maximálně 30 bodů (28 – 30 normální nález), skóre pod 24 bodů znamená demenci. Test dobře rozeznává demenci kortikálního typu u ACH (26).

Neuropsychologické testy, hodnotí jednotlivé kognitivní funkce (míru kognitivního deficitu, paměť, řeč, exekutivní a frontální funkce a další). K odlišení od vaskulární demence může pomoci test Hachinského ischemické skóre (HACH) (27).

V rámci laboratorního vyšetření, které se provádí k upřesnění diagnózy a k vyloučení jiných případně přidružených onemocnění, je doporučeno provést sedimentaci krve, kompletní krevní obraz, základní biochemické vyšetření – hladinu elektrolytů, jaterní funkce, renální funkce, hladinu glykemie, tyreostimulační hormon, hladinu vitamínu B12, eventuálně sérologické testy na syfilis, HIV, borelie.

Vyšetření zobrazovacími metodami by mělo být součástí každého vyšetření každého pacienta s podezřením na demenci. CT nebo MR pomohou k diagnostice a diferenciální diagnóze, SPECT a PET mozku při dg rozpacích (28).

Často nelze ACH jednoznačně diagnostikovat a jistou diagnózu nám určí až patologické vyšetření mozku.

3 EPIDEMIOLOGIE ALZHEIMEROVY CHOROBY

3.1 Výskyt demence ve světě

Sledování incidence Alzheimerovy choroby se již věnovala řada výzkumných týmů. Například Rocca a kol. zjistili incidenci ACH u věkové skupiny 40 – 60 let 2,4/100 000 obyvatel/rok, ve věkové skupině 60 a více let vzrostla incidence na 127/100 000 obyvatel/rok. Di Carlo se svým týmem zjišťovali incidenci ACH u italské populace, která je podobná populaci v dalších vyspělých zemích. Zde ve skupině osob ve věku 65 – 85 let zjistili incidenci ACH 6,55/ 1000 osoboroků. U žen bylo riziko vzniku nemoci 1,67krát větší než u mužů. Dle poměrně rozsáhle prospektivní studie (Kukull at al., 2002) lze usuzovat odhad incidence ACH. Tato prospektivní studie začala v roce 1994. Probíhá sledování 2356 pacientů ve dvouletých intervalech. Z celkového počtu sledovaných případů bylo 215 subjektů diagnostikováno jako demence, z čehož 151 jako ACH. Z výsledků vyplývá, že v pětiletých intervalech vzrůstala incidence z 2,8 případů na 1000 obyvatel za rok (ve věkové kategorii 65-69 let) na 56,1 případů na 1000 obyvatel za rok (ve věkové kategorii nad 90 let). Mezi věkovými kategoriemi 75-79 let a 80-84 let se počet případů demence ztrojnásobuje. Výsledky další studie rámcově ukázaly, že incidence ACH je ve věkové skupině 70 – 80 let 1 nemocný /100 obyvatel/rok, ve skupině starší 80 let 2/100 obyvatel/rok.

Strmý růst prevalence ACH v závislosti na věku byla prokázána u řady dalších studií (29,30).

Dle WHO a Alzheimer's Disease International se v současnosti počet lidí s demencí odhaduje na 38 miliónů na světě. Toto číslo se dle prognóz v roce 2030 zdvojnásobí a do roku 2050 více než ztrojnásobí. V roce 2050 bude podle těchto odhadů žít na světě přibližně 115 miliónů s demencí. V roce 2010 se objevilo dle WHO 7,7 miliónu nových případů demence. Celosvětové náklady na demenci v roce 2010 dosáhly 604 miliard USD (31,32).

3.2 Výskyt demence V Evropě

Podle tiskové zprávy Alzheimer Europe z 13. července 2009, která shrnuje výsledky projektu EuroCoDe (European Collaboration on Dementia) financovaného Evropskou komisí a koordinovaného evropskou asociací Alzheimer Europe, jsou počty lidí s demencí vyšší, než se dosud předpokládalo. Na základě obsáhlé analýzy dostupných odborných pramenů (po prostudování celkem 194 článků vybrali autoři 26 studií odpovídajících metodickým požadavkům Cochrane Collaboration a data těchto studií dále zpracovali) došel autorský tým podle Dr. Emmy Reynish, primářky geriatrického oddělení Victoria Hospital v Kirkcaldy ve Velké Británii k závěru, že dosavadní údaje o prevalenci demencí odpovídají pouze u lidí do 85 let. Výsledky nové studie ukazují, že s narůstajícím věkem prevalence narůstá rychleji, než předpokládaly dřívější studie a výskyt demence je tak výrazně vyšší, než se dosud předpokládalo, a to zejména u lidí 85letých a starších. V celé Evropě tak žije téměř o milion lidí s demencí více, než se dosud předpokládalo - tedy 7,3 miliónu.

Tabulka č. 2 Prevalence demence v Evropě (33).

Prevalence demence v Evropě				
věk	muži EuroCode	EURODEM	ženy EuroCode	EURODEM
	2009	1991	2009	1991
30-59		0,16%		0,09 %
60 - 64	0,20%	1,58 %	0,90%	0,47 %
65 - 69	1,80%	2,17 %	1,40%	1,10 %
70 - 74	3,2 %	4,61 %	3,80%	3,86 %
75 - 79	7,00%	5,04 %	7,60%	6,67 %
80 - 84	14,5 %	12,12 %	16,40%	13,5 %
85 - 89	20,90%	18,45 %	28,5 %	22,76 %
90 - 94	29,20%	32,10 %	44,4 %	32,25 %
95 +	32,40%	31,58 %	48,8 %	36,00 %

3.3 Výskyt demence a Alzheimerovy choroby v České republice

V České republice (ČR) zatím neexistují zcela spolehlivé statistické údaje prevalence a incidence ACH. Pozitivem je, že jsou u nás zakládána specializovaná centra, která se zaměřují na problematiku kognitivních a neuropsychiatrických poruch. Tato centra vznikají nejčastěji při neurologických a psychiatrických klinikách. V nedávné době také došlo k založení sekce Kognitivní neurologie v rámci Neurologické společnosti při ČSL JEP.

V ČR Koukolík na základě epidemiologické autopsie v letech 1988–1992 usoudil na demograficky standardizovanou úmrtnost na ACH. U mužů byla úmrtnost v 285 případech na 100 tisíc obyvatel a u žen 602 případech na 100 tisíc obyvatel (34).

Na základě výše uvedené prevalence demence v Evropě (viz tab. 2) je možné odhadnout počet lidí s demencí v České republice na přibližně 120 tisíc.

4 RIZIKOVÉ FAKTORY ALZHEIMEROVY CHOROBY

Alzheimerova choroba je nejčastější formou demence ve vyšším věku. Rizikovými faktory jinými než věk jsou například ženské pohlaví, rodinná historie, v neposlední řadě také přítomnost alely apolipoproteinu E (ApoE4) (35).

Na základě epidemiologických studií, neurozobrazovacích metod a neuropatologického výzkumu jsou uváděny tři etiologické hypotézy vzniku Alzheimerovy choroby se střední nebo silnou mírou důkazu:

- genetická,
- vaskulární,
- psychosociální.

U etiologické úlohy ostatních faktorů, například nutričních, profesionální expozice různým látkám nebo zánětu je míra důkazu v současné době nedostatečná (36).

4.1 Vaskulární rizikové faktory

Vaskulární rizikové faktory, jako je kouření, obezita a vysoký celkový cholesterol a současně vaskulární morbidita jako je hypertenze, diabetes a asymptomatické mozkové infarkty, jsou spojeny s vyšším rizikem demence včetně Alzheimerovy choroby (2).

4.1.1 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) je metabolická porucha spojována spolu s dalšími rizikovými faktory, jako je věk, hypertenze, metabolický syndrom s Alzheimerovou chorobou.

Diabetes mellitus II. typu (DM II) je uváděn jako faktor zvyšující riziko demence ve většině, nikoli však ve všech prospektivních epidemiologických studiích. Zároveň hraniční stavy jako prediabetes (nebo porucha glukózové tolerance), definován hladinou glykemie mezi 7,8 – 11,0 mmol/l, je spojován s demencí (HR 1,77, 95% CI 1,02-3,12) a ACH (HR

1,98, 1,12-3,5) (35, 37). Tento vztah může být částečně vysvětlen i komorbiditou u diabetu, jako je hypertenze a dyslipidémie (38, 39, 40).

L. A. Profenno a kol. ve své metaanalýze, ve které použili materiály získané v databázi Pubmed, zjistili, že obezita a diabetes mírně, ale signifikantně, zvyšují riziko vzniku ACH. Dále také ve své publikaci uvádí, že pochopení a znalost role diabetu a také obezity jsou velmi důležité pro časnou diagnostiku ACH, klinickou intervenci a prevenci vedoucí ke snížení rizika ACH (41).

Řada epidemiologických studií ukazuje vztah mezi DM II. typu a úbytkem kognitivních funkcí, ale asociace kognitivní poruchy se zdá být daleko silnější k pozdní formě ACH. Tím je naznačeno, že cerebrovaskulární onemocnění může být hlavním mechanismem vztahu DM II a kognitivního úbytku. Vzhledem k epidemii DM II na světě je nezbytné objasnit, kdy je asociace mezi DM II a kognitivním deficitem, především ACH, kauzální, a pokud ano, na základě jakého mechanismu (42).

4.1.2 Hypertenze

Některé longitudinální studie uvádějí zvýšený krevní tlak nebo hypertenzi ve spojení s vyšším rizikem kognitivního defektu, demence a ACH. Ačkoli některé studie se tímto neztotožňují, naopak uvádějí jako rizikový faktor nízký krevní tlak (35).

V posledních deseti letech se informace o hypertenzi jako rizikovém faktoru ACH objevují stále častěji. Pacienti s ACH mívají vaskulární patologické nálezy na mozku, například mikroinfarkty, lakunární a mozková krvácení, které bývají typické pro pacienty s hypertenzí. U hypertenzních pacientů bývá zjišťováno větší množství neuritických plak a neurofibrilárních tangles a atrofie některých částí mozku. Tyto nálezy bývají označovány jako klíčové pro další vývoj ACH. Hypertenze může způsobit změny v cévní stěně a tím snižovat prokrvení mozku a vést k ischemii a hypoxii. Toto také může mít vliv na vznik ACH (35, 43).

Někteří autoři ve svých publikacích uvádějí, že studie s poměrně krátkým obdobím sledování (méně než 3 roky) nenašly žádnou asociaci nebo dokonce inverzní asociaci mezi hodnotou krevního tlaku a rizikem demence a ACH (44).

Vzhledem k tomu, že demence má poměrně dlouhé období latence a krevní tlak může být snižován v její preklinické fázi, chybní asociace nebo inverzní asociace může být interpretována jako důsledek tohoto procesu (45,46).

4.1.3 Hypercholesterolémie

Vysoká hladina celkového sérového cholesterolu ve středním věku byla v řadě studií zjištěna jako rizikový faktor vzniku demence, ACH, kognitivního defektu v pozdějším věku (47,48). Některé studie vztah cholesterolu a vznik Ach neuvádějí, naopak nacházejí inverzní asociaci.

Otázka asociace cholesterolu a ACH je částečně druhotná. APOE je proteinový nosič cholesterolu v mozku. Alela APOE je marker jak zvýšeného rizika ACH, tak zvýšené koncentrace cholesterolu v plasmě (35).

Několik průřezových studií a studií případů a kontrol uvedlo, že užívání statinů významně snižuje prevalenci ACH (49,50). Některé prospektivní studie nenašly prospěšný efekt nebo pouze velmi mírně snížené riziko ACH ve vztahu k užívání statinů (51,52).

Experimentální studie naznačily, že statiny mohou snižovat produkci beta amyloidu in vitro a in vivo. Statiny mají také další různé účinky, které mohou být prospěšné pro CNS a tak snižovat riziko ACH.

Vysoká hladina cholesterolu bývá spojována s nadprodukcí beta amyloidu. Jednou z fyziologických funkcí A β je kontrola transportu cholesterolu. Osoby ve věku 50 let a starší, kteří užívají statiny, mají částečně snížené riziko vývoje demence nezávisle na přítomnosti či absenci neléčené hyperlipidemie, nebo užívání nestatinových léčiv na snižování hladiny lipidů. Cholesterol významně snižuje hladinu sAPP α . ADAM10

není schopný štěpit APP za přítomnosti vyšší hladiny cholesterolu. Změny v buněčných hladinách cholesterolu mohou u ACH přispívat k neuronální degeneraci snižováním produkce (16).

4.1.4 Nadváha a obezita

Dalším zkoumaným rizikovým faktorem je nadváha a obezita.

Vyšší BMI ve středním věku je považováno za rizikový faktor pro ACH a ostatní demence. Vyšší BMI nebo obezita (zejména centrální obezita) ve věku okolo 50 ti let znamenala zvýšené riziko demence o 20 – 25 let později. Někteří autoři však uvádějí opak, tedy pokles BMI jako riziko (53, 54,55, 56).

4.1.5 Kardiovaskulární a cerebrovaskulární onemocnění

Ačkoli je ACH označována jako neurodegenerativní onemocnění, výzkumy ukazují velmi silný vztah mezi vaskulárním onemocněním a vznikem ACH. Je známo, že kardiovaskulární a cerebrovaskulární onemocnění zvyšují produkci a agregaci A β 40-42 amyloidu a přispívají k patologii a symptomatologii ACH (57).

Osoby, které prodělaly mozkovou příhodu, ale i klinicky němé mozkové infarkty, potvrzené na magnetické rezonanci jsou v signifikantně zvýšeném riziku vzniku ACH (58,59). Také kardiovaskulární nemoci jsou spojovány se zvýšenou incidencí demence a ACH s nejvyšším rizikem demence u osob s periferní arteriální nemocí. Periferní ateroskleróza je tedy považována za jeden z rizikových faktorů ACH (60,61).

Neuropatologické studie naznačily, že cerebrovaskulární léze, ateroskleróza a neurodegenerativní změny v mozku často existují vedle sebe a vyvolávají klinickou manifestaci syndromu demence (62, 63).

Zvýšené kardiovaskulární riziko bylo také spojováno s redukcí objemu a tloušťky šedé hmoty v oblastech postižených ACH nezávisle na infarktech a genotypu APOE. Tento výsledek ukazuje, že osoba s počínající ACH má zároveň vysoké kardiovaskulární riziko (64).

4.1.6 Kouření a alkohol

Kouření

Kouření je považováno za významný rizikový faktor řady onemocnění. Tento návyk je samozřejmě zkoumán i ve vztahu k ACH. V řadě analytických studií bylo zjištěno signifikantně zvýšené riziko ACH spojené s kouřením cigaret, zejména mezi osobami, které nebyly nosiči ApoE4 alely (65,66,67).

Jedna z prvních zpráv identifikujících kouření cigaret jako rizikový faktor ACH byla publikována asi před 25 lety. Případy ACH pozitivně korelovaly s počtem vykouřených cigaret, ačkoli výsledky nebyly signifikantní. (68).

V posledních dvaceti letech se někteří výrobci cigaret snažili prokázat protektivní efekt tabáku u ACH. Zároveň se v řadě odborných publikací objevují rozporuplné výsledky. Kardiovaskulární onemocnění je hlavním rizikovým faktorem ACH, kouření je zase riziko pro KVN. Výsledky analýzy z roku 2010 ukázaly, že kouření je jeden z rizikových faktorů ACH (69). Metaanalýza 19 ti prospektivních studií ukázala, že kuřáci mají větší riziko vzniku ACH (70).

Alkohol

Názory na účinky alkoholu na kognitivní funkce a riziko demence jsou dvojí.

Obecně uznávaným faktem je, že abúzus alkoholu způsobuje alkoholovou demenci. Zároveň bylo zjištěno, že silnější konzumenti ve středním věku měli více než trojnásobné riziko demence a ACH v pozdějším životě, zejména mezi nosiči ApoE4 alely (71).

U silných konzumentů má alkohol jednoznačně mozek poškozující efekt a dokonce i mírná a střední konzumace alkoholu je spojována s mozkovou atrofií a menším objemem mozku (72,73). Někteří autoři naopak uvádějí u mírných a středních konzumentů alkoholu redukováné riziko vzniku demence a ACH (74,75).

Studie, které se zabývaly vztahem alkohol a kognice ve vyšším věku v letech 1971 až 2011 byly zpracovány a porovnávány. Alkohol má jak neurotoxické, tak neuroprotektivní účinky. Existují důkazy, že malé množství alkoholu ve vyšším věku má protektivní efekt. Při interpretaci těchto informací je však potřeba díky různé metodologii a nedostatečné

definici velké opatrnosti. Je potřeba nadále studovat vhodnými studiemi vztah mezi alkoholem a jeho možným protektivním účinkem na kognitivní funkce (76). Požívání většího množství alkoholu, uvádí se více než 3 – 4 nápoje denně, má kromě jiných již známých negativních účinků na organismus vztah ke zvýšenému riziku demence. Malé množství alkoholu definované National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism's zejména pití vína, je uváděno jako faktor snižující riziko demence (77).

4.1.7 Výživové faktory

V souvislosti s ACH jsou zkoumány antioxidanty a vitamíny. Názory se rozcházejí. Několik analytických studií ukázalo snížené riziko ACH spojené se zvýšeným příjmem antioxidantů, například vitamínu E a C, ať už přímo v potravě nebo v potravinových doplňcích (78,79). Některé studie však zjistily spíše negativní efekt (80).

Systematický přehled z Cochranovy databáze zhodnotil, že suplementace kyselinou listovou a vitamínem B12 nemá prospěšný vliv na kognitivní funkce, přestože kyselina listová s vitamínem B12 jsou účinné ve snižování sérového homocysteinu (81).

Zvýšený příjem nasycených mastných kyselin může mít negativní efekt na kognitivní funkce. Současné výzkumy ukazují na asociaci mezi konzumací ryb, příjmem mononasycených a polynasycených kyselin a redukcí rizika demence. Je známo, že tato dieta snižuje riziko ACH, progresi z MCI v ACH, snižuje mortalitu těchto pacientů. Středozemní dieta (vysoký příjem ryb, ovoce a zeleniny bohaté na antioxidanty) je kombinací různých typů potravin, mikro a makro nutrientů. Z toho vyplývá, že je zde efekt nejen na snížení rizika již vzniklé ACH, ale i predemence před progresí v rozvinuté onemocnění. Zde se nabízí možnosti prevence demence a ACH (82).

Dvě studie, které byly publikovány v roce 2012 se zabývaly vlivem vitamínu D na kognitivní funkce u žen. Dle vědeckého týmu vedeného Dr. Anweilerem z Angers University Hospital in France strava bohatá na vitamín D snižuje riziko vzniku ACH. Obdobné výsledky získala také Dr. Yelena Slinin z VA Medical Center in Minneapolis, která zjistila, že ženy, které přijímají málo vitamínu D, jsou ve významnějším riziku kognitivního deficitu. Vitamín D lze přijímat nejen stravou, ale i ve formě slunečního záření nebo vitamínových doplňků (83).

4.2 Psychosociální rizikové faktory

V řadě studií bylo zjištěno, že psychosociální faktory a aktivní životní styl v průběhu života mohou snižovat riziko ACH (84).

Mezi významné psychosociálními faktory patří vzdělání a socioekonomická úroveň. V řadě longitudinálních studií byla zjištěna skutečnost, že nižší vzdělání je spojeno se zvýšeným rizikem demence včetně ACH (85, 86). Vyšší vzdělání a sociální aktivita posiluje kognitivní funkce a snižuje tedy riziko vzniku ACH.

Longitudinální observační studie naznačují, že chudá sociální síť nebo chybění sociální angažovanosti je spojeno s poklesem kognitivních funkcí a demencí (84, 87).

Riziko demence a ACH bylo také zvýšeno u starších osob, které žijí v sociální izolaci, u kterých je kontakt s blízkými, příbuznými nebo přáteli, málo četný (88).

Dalším studovaným faktorem je pohybová aktivita. Pravidelné tělesné cvičení je spojeno s pozdějším nástupem demence a ACH u kognitivně zdravých starších osob.

I chůze a další aktivity s nízkou intenzitou tělesné zátěže mohou snižovat riziko demence a poklesu kognitivních funkcí (89, 90).

Velmi často studovanou aktivitou je duševní činnost. Řada aktivit, například čtení, kulturní aktivity jako návštěvy divadla, společenská setkání, koncerty, ale také ruční práce (například pletení, háčkování) zahradničení, tancování, hra na hudební nástroj, sledování určitých televizních programů, vykazovala protektivní efekt u demence a ACH (91, 92).

4.3 Genetické rizikové faktory

Dle genetické hypotézy existují dvě formy onemocnění:

1. Časná familiární forma ACH - autozomálně dominantní mutace v genech pro APP (amyloid precursor protein), presenilin 1 a presenilin 2. Tato forma představuje asi 2 – 5 % všech onemocnění ACH (93)
2. Pozdní forma ACH - přítomnost ApoE4 alely apolipoproteinu.

Alela ApoE4 alela je dosud jediný prokázaný genetický faktor pro vznik jak časných tak pozdních forem ACH. Se vzrůstajícím počtem ApoE4 alel se zvyšuje riziko vzniku ACH a věk začátku onemocnění se snižuje.

Rizikový efekt přítomnosti alely ApoE4 se snižuje se vzrůstajícím věkem a celkově asi 15 až 20% ACH je možno přisoudit tomuto riziku (94).

Je studována řada dalších kandidátních genů, jejichž polymorfizmy ovlivňují riziko vzniku ACH (95).

Genetické testování u všech potomků, kde se v rodině vyskytla ACH, však není doporučováno. Dosud získané informace je potřeba dále studovat a prokázat pozitivní asociaci dalšími studiemi na různých populacích. Vztah gen a choroba není kauzální.

Uvádí se, že potomci 1. stupně mají větší riziko (asi 2,5 krát) ACH než běžná populace (96).

4.3.1 Základní genetické nálezy

- Chromozom 21: amyloidogeneze – nadměrné štěpení amyloidového prekursorového proteinu, tvorba beta amyloidu. Na chromozomu 21 je také vázán enzym superoxiddismutáza, který je odpovědný za eliminaci volných kyslíkových radikálů
- Chromozom 1 a 14 : amyloidogeneze (zjišťováno u některých pacientů s časným začátkem a familiárním výskytem). Mutace vytvářejí chybné preseniliny, které interferují se zpracováním amyloidového prekursorového proteinu.
- Chromozom 19: jsou zde vázány izofory apolipoproteinu E (3).

4.3.2 Apolipoprotein E

Apolipoprotein E (ApoE) je plazmatický protein, který přepravuje lipidy v plasmě a tělních tekutinách, je důležitý pro transport cholesterolu. Plazmatický ApoE je produkován v hepatocytech, mozkový je produktem astrocytů a mikroglií. Gen pro ApoE je lokalizován na chromozomu 19q13.2. Zvýšené koncentrace ApoE jsou pozorovány při neurodegenerativních onemocněních typu ACH, kde je vázán na senilní plaky a

neurofibrilární síťovinu. Genotyp ApoE 4 má vztah ke zvýšenému riziku jak časně, tak pozdní formy ACH.

Gen pro ApoE existuje ve třech isoformách - ApoE2, ApoE3, ApoE4. Alely ApoE 4 jsou definovány dvěma jednoduchými nukleotidovými polymorfismy, rs 429358 a rs 7412, které kódují tři izoformy. Nejfrekventnější formou je izoforma ApoE3. Dle dostupných výsledků studií, které byly publikovány, vyplývá, že ApoE 4 izoforma genu je významným rizikovým faktorem pro vznik Alzheimerovy demence, ve vztahu gen, věk a nástup poklesu kognitivních funkcí.

Prevalence alely ApoE4 se zvyšuje ze 14% u zdravé populace na 40% u osob s ACH. Riziko nemoci se zvyšuje z 20% u osob, které nemají alelu ApoE4 na 90% u osob, které mají dvě alely ApoE4 (97,98,99).

4.3.3 Amyloid prekursorový protein

Lidský amyloid prekursorový protein (APP) byl poprvé identifikován v roce 1987 v různých laboratořích. Gen pro APP je umístěn na 21. chromozomu. Má několik izoform na exonech 1-13, 13a, a 14-18. Dominantní kopie je APP695 (exony 1-6, 9-18, ne 13a), APP751 (exony 1-7, 9-18, ne 13a), a APP770 (exony 1-18, ne 13a).

APP je typ I transmembránový protein, syntetizován v endoplazmatickém retikulu. Mutace v APP představují 10 – 15% časných forem ACH. V 85 rodinách bylo identifikováno přes 32 různých mutací (16).

Až 5x větší riziko je uváděno u matek, které porodily dítě s Downovým syndromem před 35. rokem věku ve srovnání s jinými formami mentální retardace. Chromozom 21 byl dříve sledován u pacientů s Downovým syndromem (trizomie 21). Byl sledován vývoj amyloidových depozit a neuropatologická budoucnost, když dosáhli středního věku kolem 40 ti let (98,99).

Většina mutací APP začíná mezi 40 – 50 rokem věku. Prezentované výsledky v literatuře také naznačují, že estrogen v léčbě menopauzy může být preventivním faktorem a může oddálit počátek ACH. Alfa-secretasa tvoří rozpustný amyloidový protein, zatímco beta-a gama-secretasa generuje APP komponenty s prvky amyloidogeneze (16).

4.3.4 Presenilin 1

Presenilin 1(PSEN1) je lokalizován na chromozomu 14q24.2. Preseniliny jsou hlavní komponentou atypických komplexů aspartyl proteázy zodpovědných za štěpení APP gama – sekretázou. Mutace v PSEN1 jsou hlavním faktorem ovlivňujícím vznik časně formy ACH. U 390 rodin bylo identifikováno přes 176 mutací PSEN1.

PSEN1 je membránový protein, který formuje katalytické jádro komplexu gama – sekretázy. Gama – sekretáza je důležitý membránový protein na povrchu buňky, můžeme ho ale najít také v Goldiho aparátu, v endoplasmatickém retikulu a mitochondriích.

PSEN1 protein hraje významnou roli ve štěpení beta amyloidu. Mutace způsobují tvorbu dlouhých řetězců, které jsou neurotoxické a tvoří plaky (99).

4.3.5 Presenilin 2

Presenilin 2 (PSEN2) je lokalizován na chromozomu 1 (1q42.13). Má 12 exonů. Mutace PSEN2 zvyšují riziko beta 42 a beta 40, indikuje, že preseniliny mohou modifikovat štěpení APP gama sekretázou. Mutace PSEN2 mají větší vztah k familiární formě AD než PSEN1. Do současnosti bylo identifikováno 14 mutací. Mutace tohoto genu jsou vzácnější na rozdíl od mutací genu PSEN1(99).

Studie genu prokázala, že osoby s mutací genu PSEN2 mají sníženou hladinu HDL cholesterolu a naopak zvýšenou hladinu cholesterolu LDL a triglyceridů v mozkové tkáni (100). Díky mutacím působí PSEN2 (stejně tak i PSEN1) jako gama sekretáza, nebo může být spouštěčem její aktivity (101).

Uvádí se, že u nosičů PSEN2 vzniká choroba ve věkovém rozmezí 55 – 70 let, penetrance je zde ale nižší než u mutace PSEN1. Mutace genů APP, PSEN1 a PSEN2 jsou označovány jako deterministické geny. Označení vzniklo na základě poznatku, že téměř všichni nositelé těchto mutací onemocní ACH (102).

4.3.6 Kandidátní geny

Kromě výše uvedených genů jsou testována další, tzv. kandidátní geny.

- Geny pro sekretázy – např. BACE 1 (beta – site amyloid precursor protein – cleaving enzyme 1), presenilin 1
- Geny pro peptidázy – např. ECE1 (endothelin converting enzyme), IDE (insuline – degrading enzyme)
- MAPT (microtubule-associated protein Tau)
- Geny pro proteázy – ACE (97)

4.3.7 Gen pro angiotenzinkonvertázu

Angiotenzinkonvertáza (ACE) je klíčový enzym v renin angiotenzinovém (RAS) a kinin – kallikrein systému (KKS). Kromě regulace arteriálního tlaku se účastní neuropeptidového metabolismu, reprodukčních procesů a imunitních reakcí organismu. V nedávné době byl zjištěn vztah ACE a degradace beta amyloidového peptidu. Gen pro angiotenzinkonvertázu (ACE 1) je lokalizován na chromozomu 17q23, má 3 genotypy – DD, II, ID. První data o ACE 1 polymorfismech byla publikována v roce 1999. Bylo zjištěno, že genotypy II a ID mají vztah k riziku ACH, genotyp DD má neuroprotektivní efekt. Ačkoli některé studie zdůrazňují, že ACE 1 nemusí být nezbytně součástí patogeneze ACH (43, 103).

5 PREVENCE ALZHEIMEROVY CHOROBY

Etiopatogeneze ACH není dosud zcela vyjasněna. Kauzální terapii nelze dosud z těchto důvodů uplatnit. Je uváděna řada rizikových faktorů, které pravděpodobnost nemoci zvyšují. Proto je důležité uplatnit co nejširší škálu preventivních opatření, která mohou nástup a průběh nemoci ovlivnit.

5.1 Primární prevence

I když mechanismy působení vaskulárních a psychosociálních faktorů, které se účastní patogeneze a klinické manifestace ACH, se stále zkoumají, primární prevence je možná. Většina vaskulárních a psychosociálních faktorů, včetně faktorů životního stylu, jsou modifikovatelné, jsou známé a velmi často dobře preventabilní.

5.1.1 Primární prevence zaměřená na vaskulární cestu vzniku ACH

Primární prevence zaměřená na vaskulární rizikové faktory by měla být zaměřená především na:

- prevenci proti vysokému krevnímu tlaku, obezitě, zvýšené hladině glukózy a diabetu ve středním věku
- opatření proti srdečnímu selhání a zabránění velmi nízkým hodnotám krevního tlaku a tím udržení dostatečného prokrvení mozku (2).

Hlavním nástrojem je úprava životosprávy. Světová zdravotnická organizace připravila pro zajištění zdravého životního stylu tzv. 12 kroků ke zdravé stravě. Jedná se o všeobecné doporučení životosprávy pro obyvatelstvo k prevenci obezity a s ní souvisejících civilizačních chorob. Tato doporučení můžeme použít i v případě primární prevence

vaskulárních rizikových faktorů ACH. WHO doporučuje jíst stravu pestrou, potraviny spíše rostlinného původu, pravidelnou stravu několikrát denně (obvykle 5 – 6 x denně), jíst obiloviny, luštěniny, ovoce a zeleninu, upřednostnit nenasycené mastné kyseliny před nasycenými, především omega 3 a 6 nenasycené mastné kyseliny, jíst libové maso, mléko a mléčné produkty, volit potraviny s nízkým obsahem cukru a jíst střídavě rafinovaný cukr, což omezuje frekvenci sladkých nápojů a sladkostí, omezit přísun soli, který by neměl být větší než 6g denně, omezit konzumaci alkoholu, nekouřit. Zároveň doporučuje vhodnou úpravu a zpracování potravin, místo smažení a grilování spíše vaření, pečení, dušení. Nezbytnou součástí právné životosprávy je přiměřená pohybová aktivita odpovídající zdravotnímu stavu a věku (104).

5.1.2 Primární prevence zaměřená na udržení aktivního a sociálně integrovaného životního stylu

Zajištění extenzivní sociální sítě (kvalitní služby, kvalitní zdravotní a sociální péče, zajištění dostupnosti geriatrické péče, rehabilitace, zajištění kvalitní pečovatelské služby, která musí být integrována a provázána se zdravotními službami, zejména primární zdravotní péčí a domácí zdravotní péčí) je nezbytné. Zajištění zdravotní a sociální péče je u nás nedostatečné a komplikované. Je třeba vytvořit celostátní systém péče o pacienty s ACH od lékařů primární péče až po specializovaná centra. Toto je problematika, kterou se musejí zabývat organizátoři zdravotnictví a politici (viz kapitola 6.1). Je potřeba spolupráce v různých oblastech od vědeckých pracovníků, lékařů psychiatrů, neurologů a dalších medicínských oborů, přes sociální a zdravotnické pracovníky, představitele ústavní péče, občanská sdružení a společnosti a v neposlední řadě rodinné příslušníky (131).

Častá účast na sociálních tělesných a intelektuálních stimulačních aktivitách (sociální začlenění seniorů, podpora duševního zdraví) má preventivní efekt. Zde se velmi aktivně zapojuje Česká alzheimerovská společnost a s ní spolupracující sdružení, která poskytují velmi důležité služby jak nemocným, tak rodinám (84, 36,111, 114).

5.1.3 Očkování jako prevence Alzheimerovy choroby

Už několik let se v odborném světě diskutuje o možnosti vakcinace. Více než deset let se řada vědeckých týmů ve světě (například v USA, Kanadě, Japonsku, Izraeli) pokouší nalézt vhodnou a bezpečnou vakcínu.

Pokusy s první látkou, která se měla stát vakcínou proti ACH, byly provedeny v r. 2001. Testy však musely být přerušeny kvůli závažným vedlejším účinkům. K nejzávažnějším patří riziko vzniku meningoencefalitidy.

V roce 2010 uvedla rakouská společnost Affiris AG do 2. fáze klinického testování novou vakcínu označovanou AD02, která je založena na principu vpravení chemické látky organického původu podobné beta amyloidu do organismu. Vědci předpokládají, že metodou dokážou uměle vyvolat žádoucí imunitní reakci. Vakcína užívá krátké peptidy, které imitují přirozené sekvence beta amyloidu a mají tedy antigenní schopnosti. Proto se také očekává méně nežádoucích účinků, lepší snášenlivost. Testování mělo probíhat v Rakousku a některých dalších evropských zemích. Ve fázi jedna byla testována její bezpečnost a tolerance (105,106,107).

Odborný svět s očekáváním sleduje práce vědeckých týmů a věří v pozitivní výsledek.

Účinná vakcína představuje naději pro milióny nemocných a rizikových pacientů na světě.

5.2 Sekundární prevence

ACH je charakterizována preklinickou fází, která probíhá několik let, uvádí se i 10 let. Prevence je možná, pokud jsou včas identifikovány rizikové faktory a preklinická fáze onemocnění. Ještě před počátkem typických klinických příznaků se postupně v mozku objevují neurodegenerativní změny. Identifikovat tuto preklinickou fázi je obtížné, i když některé klinické neuroobrazovací a biochemické markery by k dispozici být mohly:

- Projevy mírného postižení kognitivních funkcí (projevující se většinou izolovanou ztrátou paměti)
- Přítomnost biochemických markerů v séru a mozkomíšním moku (například přítomnost beta amyloidu a tau proteinu)

- Amyloidová pozitronová emisní tomografie je schopna měřit beta amyloid v mozku in vivo – a to i v preklinickém stadiu nemoci
- Volumetrická magnetická rezonance může prokázat atrofii mediotemporálního laloku (108,109, 110).
-

5.3 Terciární prevence

Účelem terciární prevence u ACH je vyloučit funkční invaliditu, a pokud je to možné, zlepšit kvalitu života.

Oddělit zdravotní a sociální problematiku nelze, jsou vzájemně propojené. Oblast zdravotní je zaměřena především na diagnostiku, léčbu, dispenzarizaci, rehabilitaci. V oblasti sociální je to zaměření především na podporu a uchování soběstačnosti seniorů, poskytování služeb zajišťujících chod domácnosti, osobní záležitosti, zprostředkování kontaktu se společenským životem, prosazování zájmů a práv seniorů. V současnosti existuje řada služeb – od pečovatelské, ambulantní služby, denní stacionáře, domovy pro seniory, případně ústavy sociální péče.

Velmi důležité je trénovat kognitivní funkce, například formou luštění křížovek, různých kvízů, společenských her, skládání puzzle, četba novin, časopisů a knížek. Součástí udržení aktivního životního stylu je také podpora zájmů a koníčků, pohybová aktivita nebo například hudba, která je velmi pozitivním stimulem (111).

Velmi důležité je ovlivnění demence nefarmakologickou cestou. Přístupy vycházejí z kognitivně behaviorální terapie (zahrnující trénink kognitivních funkcí pomocí kvízů, křížovek, puzzle, čtení časopisů a novin), z principů nácvikové psychoterapie spojené s programováním aktivit (pravidelný denní režim podporovaný pravidelnou denní aktivitou), dále může zahrnovat prvky arteterapie, muzikoterapie, prvky rehabilitační a ergoterapeutické a další.

Hlavním cílem je zpomalení průběhu demence, oddálení těžkých stádií onemocnění, snaha o co nejdelší období zachování soběstačnosti a kvality života (112).

5.3.1 Možnosti biologického ovlivnění Alzheimerovy choroby

V současné době jsou založeny na principech Evidence Based Medicine dva postupy:

1. Kognitiva - látky zvyšující centrální acetylcholinergní transmissi
2. Látky mírně nebo parciálně blokující N – metyl - D – aspartát (NMDA) ionotropní receptory glutamátergního systému

K ovlivnění acetylcholinergního systému jsou používány například:

- Prekurzory acetylcholinu (sójový lecitin) – z lecitinu se uvolňuje cholin jako prekurzor acetylcholinu
- Podávání inhibitorů acetylcholinesteráz (rivastigmin, galantamin, donepezil) – tyto látky zpomalují průběh choroby a oddalují tak těžká stádia demence
- Zkoumány jsou další látky (například použití muskarinových a nikotinových agonistů, acetyl – L – karnitin a další).

Látky blokující NMDA glutamátový receptor snižují nadměrný přesun kalcia do neuronů, hypoteticky snižují přenosové šумы a tím zlepšují mechanismus dlouhodobé potenciace. Toto je jeden ze základních mechanismů učení. V současnosti se používá látka memantin.

V současnosti jsou perspektivní a ověřují se tzv.amtiamyloidní postupy. Řadíme zde například inhibici beta sekretáz (BACE), stimulace alfa sekretázové aktivity, inhibice oligomerace a polymerace části beta peptidu, imunoterapie tvorby a ukládání beta amyloidu. Jsou zkoušeny monoklonální protilátky proti beta amyloidu a terapie imunoglobuliny (3).

6 DOPADY ONEMOCNĚNÍ NA ZDRAVOTNICTVÍ A SPOLEČNOST

6.1 Program přípravy na stárnutí

Dle usnesení vlády ČR ze dne 9. ledna 2008 č. 8 byl schválen Národní program přípravy na stárnutí na období let 2008 až 2012.

Lepší životní a pracovní podmínky, kvalitnější zdravotní péče a sociální ochrana vedou k tomu, že méně lidí dnes umírá předčasně v dětství nebo během pracovního života. Více lidí má možnost prožít delší život. Současně se zvyšující se nadějí na dožití při narození se mění životní styl, možnosti i očekávání starších osob. Starší lidé žijí zdravěji a aktivněji.

Podle demografické prognózy zpracované Českým statistickým úřadem bude v roce 2050 žít v České republice přibližně půl milionu občanů ve věku 85 a více let (ve srovnání se 101 718 v roce 2006) a téměř tři miliony osob starších 65 let (31,3 %).

Vláda si ve svém programovém prohlášení stanovila za jednu z priorit věnovat zvýšenou pozornost kvalitě života ve stáří. Stále větší část dospělého života budeme prožívat ve stáří. Pokud lidé starší 65 let budou tvořit třetinu populace, přestává mít smysl rozlišovat mezi službami a produkty pro seniory a pro neseniory. Všechny služby a produkty musí vyhovovat také potřebám, omezením a preferencím starších lidí. Služby musí být kvalitnější a flexibilnější a musí vyhovovat všem, bez ohledu na jejich zdravotní stav a omezení spojená s věkem (113).

6.2 Plán Alzheimer

Vláda ČR zadala příslušným resortům zpracovat návrh koncepce řešení problematiky Alzheimerovy choroby a obdobných onemocnění v České republice (tzv. Plán Alzheimer). Koncepce, na níž se vedle Ministerstva práce a sociálních věcí ČR, Ministerstva zdravotnictví ČR a Ministerstva školství ČR bude podílet také Ministerstvo spravedlnosti ČR, měla být dokončena v červnu 2011. Plán Alzheimer by měl zejména analyzovat

současnou situaci lidí s demencí a jejich rodinných příslušníků, potřeby a jejich zajištění, včetně dostupnosti a kvality zdravotnických a sociálních služeb pro tuto cílovou skupinu. Plán bude obsahovat opatření v oblasti poskytování zdravotní péče (podpora zdravotních služeb a zdravotnických profesionálů poskytujících tyto služby, určení včasných diagnostických a léčebných postupů), sociálních služeb, vzdělávání (profesionálů, veřejnosti, seniorů, pečujících osob) a výzkumu (jak základního výzkumu možných mechanismů onemocnění, tak aplikovaného výzkumu zdravotnického, sociálního, etického atd. a také translačního výzkumu implementace změn v péči, službách a organizačních opatřeních (114).

6.3 Občanská sdružení

6.3.1 Česká alzheimerská společnost

Česká alzheimerská společnost (ČALS) vznikala v průběhu roku 1996 a zaregistrována byla jako občanské sdružení v roce 1997. Vznikla na základě setkávání a spolupráce profesionálů v oboru gerontologie (lékařů, sester, sociálních pracovníků, studentů sociální práce a dalších), kteří se zabývali problematikou občanů postižených demencí. Postupně se členy ČALS stávali ti, jichž se problematika demencí týká nejvíce – rodinní příslušníci a pečovatelé. V současné době je Česká alzheimerská společnost již respektovaným členem významných mezinárodních organizací – Alzheimer Europe a Alzheimer's Disease International. Cílem ČALS je pomoc a podpora lidí postižených demencí, mezi které patří nejen nemocní, ale i jejich rodinní příslušníci, protože demence postihuje stejně těžce obě skupiny.

ČALS poskytuje dvě sociální registrované služby - konzultace (poradenství) a respitní péči (odlehčovací službu). Dále ČALS spravuje několik projektů pro postižené a jejich rodiny, např.: Bezpečný návrat. Projekt Bezpečný návrat je dlouhodobým projektem ČALS, který pomáhá lidem, kteří jsou ohroženi blouděním. Do projektu jsou zapojeni nemocní a rodinní pečující, kteří poskytují základní údaje o nemocném a především telefonické kontakty na sebe a další členy rodiny.

Dalším projektem jsou tzv. Dny paměti, které začaly v roce 2008 a stále probíhají. V rámci projektu si mohou lidé pomocí testů nechat bezplatně vyšetřit paměť.

ČALS má také svůj vlastní certifikační systém (certifikace Vážka®), který je zaměřený na kvalitu zdravotně sociálních služeb pro lidi s demencí a kterým musí projít všechna kontaktní místa ČALS.

ČALS je také akreditovanou vzdělávací institucí (pořádá otevřené semináře, kurzy, Čaje o páté, a každoroční konferenci Pražské gerontologické dny).

Česká alzheimerovská společnost momentálně spolupracuje s téměř třiceti zařízeními ve všech krajích České republiky (stacionáře, domovy pro seniory atd.). Najdeme je při různých státních i nestátních institucích zdravotnických či sociálních (115).

V následující části jsou uvedena některá významná spolupracující sdružení.

6.3.2 Sdružení Pamatováček

Jedná se o kontaktní místo ČALS (Olomouc). Sdružení se zabývá odbornou sociální pomocí lidem s ACH a jejich rodinám. Sdružení spolupracuje s odborníky v oblasti neurologie a psychiatrie, v centru sdružení je provozována neurologická a psychiatrické ambulance "Pro diagnostiku a léčbu demencí, zejména Alzheimerovy choroby". I toto sdružení poskytuje služby jako krizovou telefonní linku Help-line, během roku probíhají pravidelná setkání svépomocných skupin pečovatelů s klinickým psychologem (Čaj o páté). Další aktivitou možnost preventivního vyšetření paměti formou testu. Velmi důležitou službou tohoto pracoviště je poskytnutí denního stacionáře (116).

6.3.3 Sdružení Letokruhy

Dalším občanským sdružením, které je kontaktním místem ČALS jsou Letokruhy (Vsetín, Zlín). Toto sdružení je zaměřeno na péči o občany s poruchami paměti a orientace. Sdružení bylo založeno v lednu roku 2003. Z počátku se sdružení zaměřovalo hlavně na pomoc rodinným či jiným pečovatelům, ale postupně činnost doplnilo o aktivity komplexní péče o seniory postižené ACH nebo jiným typem demence.

Letokruhy nabízejí služby buď v domácnosti klienta, nebo v prostorách denního stacionáře, telefonní linku Help line, poskytují odborné informační materiály ČASL, organizují svépomocné skupiny rodinných pečovatelů, programy pro trénink paměti a reminescenční terapie, zprostředkovávají kontakt s psychologem i odborným lékařem, v rámci projektu Dny paměti provádějí bezplatné vyšetření paměti (117).

6.3.4 Sdružení Volavka

Projekt tohoto sdružení pro komorní domácí péči pro seniory postižené demencí a ACH byl představen v rámci bakalářské práce studentkou VOŠs (Vyšší odborná škola sociální) Caritas a Cyrilometodějské teologické fakulty University Palackého v Olomouci. Cílem je rozšiřování domácí péče pro postižené demencí a Alzheimerovou chorobou.

Se vzrůstajícím zájmem o poskytované služby roste i snaha organizace tyto služby zpřístupnit co nejširší veřejnosti (118).

7 PRAKTICKÁ ČÁST

7.1 Cíl práce

V práci je zpracována část dat získaných v rámci probíhajícího (2012 – 2015) projektu Epidemiologie a genetika Alzheimerovy choroby, na kterém se podílejí Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví Lékařské fakulty Ostravské univerzity v Ostravě a Laboratoř neurobiologie a molekulární psychiatrie při Ústavu biochemie Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity v Brně. Projekt je podpořen grantem Ministerstva zdravotnictví ČR NT 11152 – 6/2010. Projekt probíhá formou studie případů a kontrol, kde na konci studie by měla být zpracována data od 800 pacientů s ACH a 800 kontrolních osob.

Cílem projektu je posoudit vliv vybraných potenciálních rizikových faktorů genetických, vaskulárních a psychosociálních na vznik ACH formou srovnání frekvence výskytu těchto faktorů ve skupině nemocných ACH a ve skupině kontrolních osob. Souběžná analýza desítek polymorfizmů tzv. kandidátních genů umožní sledovat vztahy mezi kombinacemi různých polymorfizmů (tzv. haplotypy) a fenotypovými projevy. Na základě analýzy velkého množství polymorfizmů lze vymezit jejich vztahy k patogenezi ACH.

Na základě zjištěných údajů je cílem přispět k řešení následujících otázek:

- 1) Ovlivňují polymorfizmy pro studii vybraných kandidátních genů patogenezi ACH v české populaci? Pokud ano, lze analýzu polymorfizmů použít v prevenci a pro podporu diagnostiky?
- 2) Které haplotypy ovlivňují patogenezi ACH?
- 3) Jak se uplatňují vaskulární a vybrané psychosociální faktory na vzniku ACH?

Cílem disertační práce je analýza vybraných rizikových faktorů na vznik ACH u dosud získaných dat z této studie.

7.2 Charakteristika souboru

Kontinuálně (od 2. poloviny roku 2010) probíhá sběr anamnestických dat a odběr biologického materiálu (stěr z bukalní sliznice) u pacientů z ACH z vybraných psychiatrických léčeben (PL) v České republice a kontrolních osob z těchto léčeben a dalších nepsychiatrických zařízení. Do projektu se zapojily PL Jihlava, PL Opava, PL Šternberk, PL Kroměříž a Odborný léčebný ústav neurologicko – geriatrický Moravský Beroun (OLUNG). Kontroly jsou získávány také z Oční kliniky Fakultní nemocnice v Brně Bohnicích a z nemocnice Milosrdných sester v Kroměříži.

V předložené práci jsou zpracována data od 361 případů a 130 kontrolních osob. V obou souborech je převaha žen, ve skupině případů 78 %, ve skupině kontrol 76 %.

7.3 Diagnostická kritéria výběru respondentů

Osoby jsou do souboru vybírány podle následujících diagnostických kritérií:

Nemocní na základě klinické diagnózy ACH. Podmínkou je:

- MMSE pod 24 bodů (dle hodnocení testu se jedná o demenci) (příloha č. 3)
- klinický průběh – plíživě vzniklý kognitivní defekt
- vyloučení jiných důvodů demence

Kontrolní skupina:

- pacienti nemají ACH
- MMSE 28 bodů a více (nemají kognitivní defekt)
- odpovídající věk +/- 5 let a pohlaví

7.4 Zpracování dat

Sběr epidemiologických dat probíhá formou dotazníkového šetření. Dotazník obsahuje 44 otázek zaměřených na rizikové faktory, především KVN, hypertenze, DM, CMP, úrazy hlavy, psychosociální faktory, například vzdělání, zaměstnání, návyky (alkohol, kouření), zájmy (četba, křížovky, divadlo a další), sportovní aktivitu. Součástí je také dotaz na rodinnou anamnézu, výskyt ACH v rodině. (příloha č.1)

Protože komunikace s některými pacienty, především v pokročilejších stádiích onemocnění, není vždy snadná, je dotazník vyplňován kromě pohovoru s pacientem také s jeho ošetřujícím lékařem a vchází z dokumentace pacienta.

Současně je pacientům odebírán biologický materiál, stěr z bukalní sliznice, a tento materiál je zasílán do biochemické laboratoře spoluřešitele v Brně ke genetickému vyšetření. Zde je z biologického materiálu izolována DNA, která je analyzována na DNA čípech. Je prováděna analýza již zmíněných kandidátních genů.

Respondenti podepisují informovaný souhlas, v případě nesvéprávnosti pacienta je tento souhlas řešen s opatrovníky (příloha č. 2). Projekt byl schválen Etickou komisí Lékařské fakulty Ostravské univerzity v Ostravě (dříve Fakulta zdravotnických studií).

Pro popis dat byla použita základní popisná statistika v závislosti na druhu veličin. Pro popis kvalitativních veličin byly použity frekvenční tabulky s absolutními a relativními počty, pro metrické veličiny byl použit aritmetický průměr, směrodatná odchylka. Pro hodnocení výskytů sledovaných parametrů u skupiny případů a kontrolu byly použity statistické testy pro dva výběry - t-test, χ^2 test a Fischerův exaktní test. Pro hodnocení rizika onemocnění ACH v závislosti na sledovaných parametrech byl použit výpočet OR (Odds Ratio) s 95 % intervaly spolehlivosti (95% IS).

Statistické testy byly hodnoceny na hladině významnosti 5 %. Pro statistické zpracování byl použit program Stata v. 10 a MS Excel.

Výsledky jsou zpracovány do tabulek a grafů.

7.5 Výsledky

V dotazníkovém šetření jsou zpracována data získaná od 361 případů a 130 kontrol. Průměrný věk pacientů s ACH je 79 let a u kontrolní skupiny 72 let (tabulka č. 3). Podle doby manifestace prvních klinických příznaků se ACH dělí na dvě formy. Ze souboru 361 respondentů je 3,32 % onemocnění s časným počátkem (do věku 65 let) a 96,68 % onemocnění s pozdním počátkem, tedy nad 65 let věku. Zastoupení počtu nemocných v jednotlivých formách onemocnění odpovídá trendu výskytu ACH.

Tabulka č. 3. Věk respondentů

Soubor	případy	kontroly
Počet	361	130
Ar. Průměr	79	72
Směrodatná odchylka	7,29	7,72
Minimum	58	52
Maximum	98	88

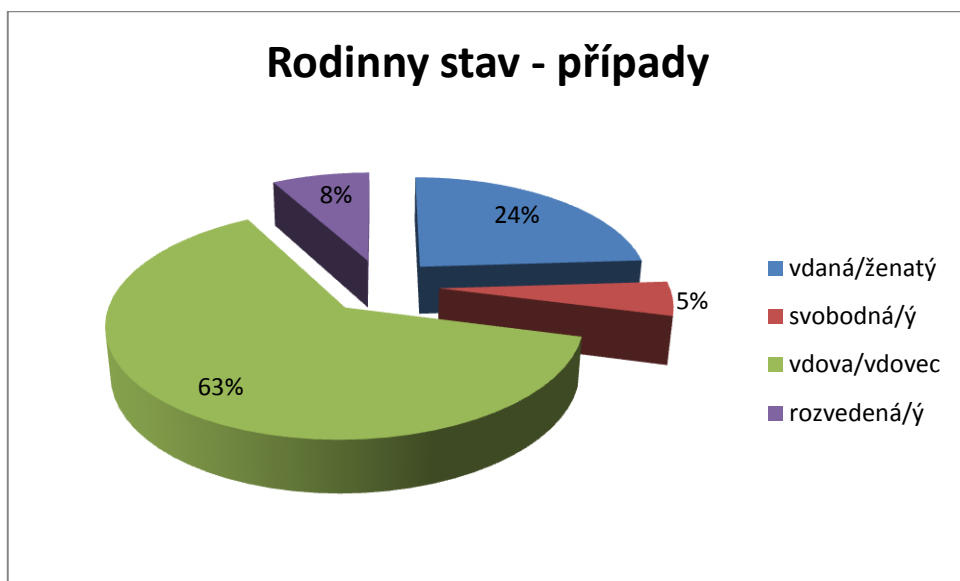
V obou souborech byla převaha žen, ve skupině případů 78 %, u kontrol 76 % (tabulka č. 4). Mezi případy a kontrolami nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ($p = 0,57$) ve složení dle pohlaví.

Tabulka č. 4 Pohlaví respondentů

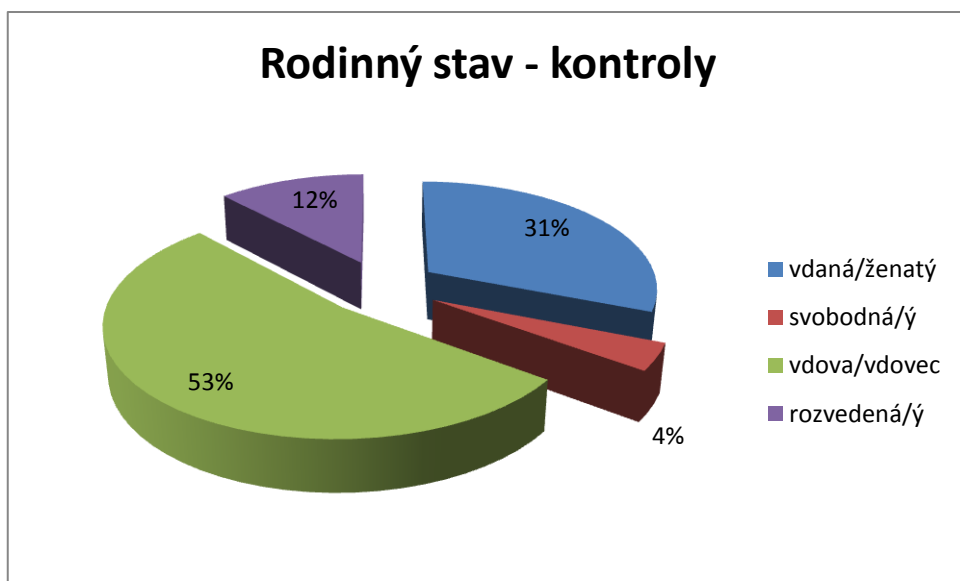
	muži	ženy
případy	78	283
	22 %	78 %
kontroly	31	98
	24 %	76 %

Jedním z dotazů v dotazníku byl také rodinný stav. U starých osob, které žijí samy a mají obvykle málo četný kontakt s rodinou, přáteli, mívají vyšší riziko demence, na rozdíl od osob udržujících si sociální vazby a kontakty do vysokého věku. V souboru případů i kontrol převládá rodinný stav vdova, vdovec.

Obr. 6 Rodinný stav - případy



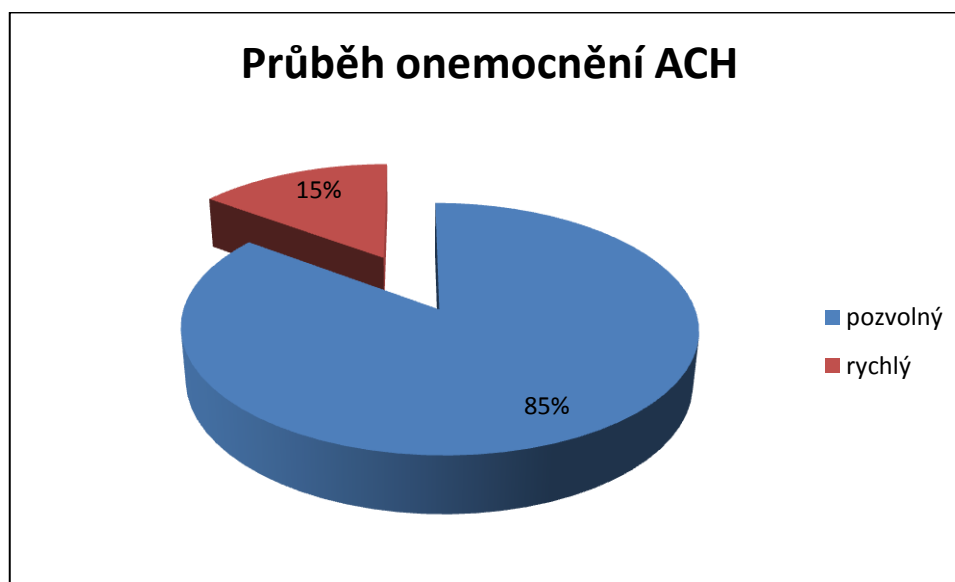
Obr. 7 Rodinný stav - kontroly



Jedním z důležitých diagnostických kritérií dle DSM-IV je plíživý vznik kognitivního defektu, tedy pozvolný průběh onemocnění, který může pomoci odlišit další typ demence a to vaskulární. Ve sledovaném souboru respondentů byl pozvolný průběh zjištěn u 85 %

nemocných ACH (obr. 8). U zbývajících 15 % byl v anamnéze uveden průběh onemocnění rychlý.

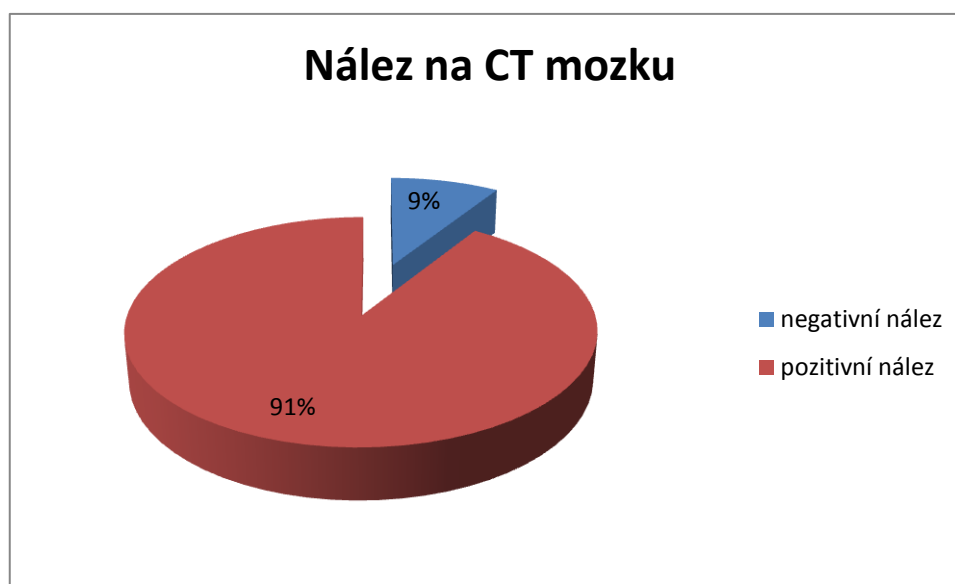
Obr. 8 Průběh onemocnění ACH



Dalším diagnostickým kritériem je patologický nález na mozku ověřený zobrazovacími metodami (CT).

Ve skupině nemocných ACH byl v 91 % (150) případů zjištěn patologický nález na CT ve smyslu neurodegenerativních změn. V 9 % se jednalo o nález bez patologie nebo s jiným druhem postižení, například vaskulárními změnami, kalcifikacemi apod.

Obr. 9 Nález na CT mozku



Genetické faktory jsou v současnosti uváděny jako jedny z hlavních rizik ACH. Proto jednou z otázek je také výskyt ACH v rodině. V obou sledovaných souborech nebyl ve většině případů výskyt v rodině v anamnéze uveden (tabulka č. 5).

Tabulka č. 5 Výskyt ACH v rodině

Výskyt onemocnění ACH v rodině		
	neuveden	uveden
Případy	93%	7%
Kontroly	94%	6%

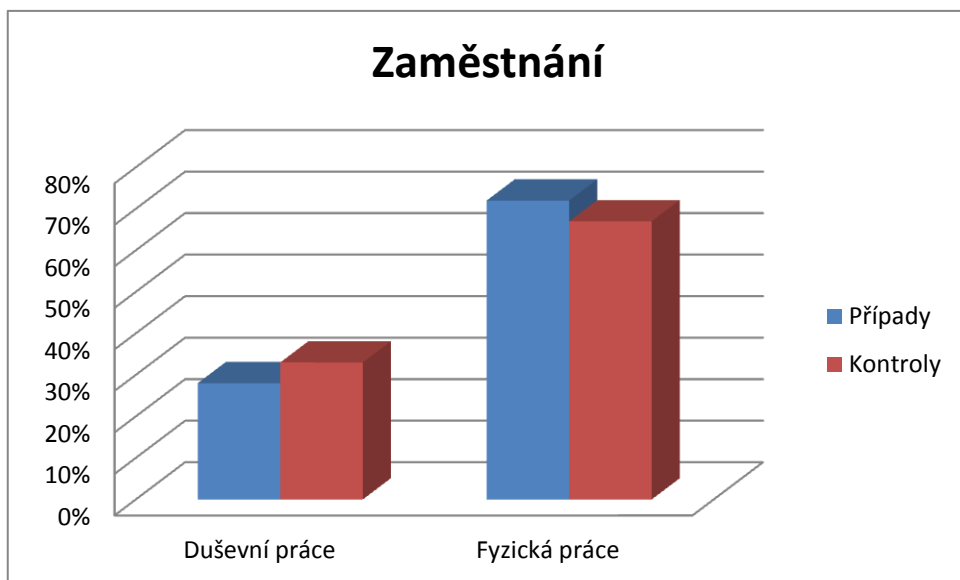
Dalším uváděným rizikovým faktorem ACH je nižší stupeň vzdělání. Ve sledovaném souboru nemocných ACH je 71 % respondentů se vzděláním nižším než středoškolským. Téměř 50 % mělo vzdělání základní, v kontrolní skupině 32 % vzdělání středoškolské (obrázek č. 10). Mezi sledovanými soubory byl zjištěn statisticky významný rozdíl ($P=0,013$).

Obr. 10 Dosažené vzdělání respondentů



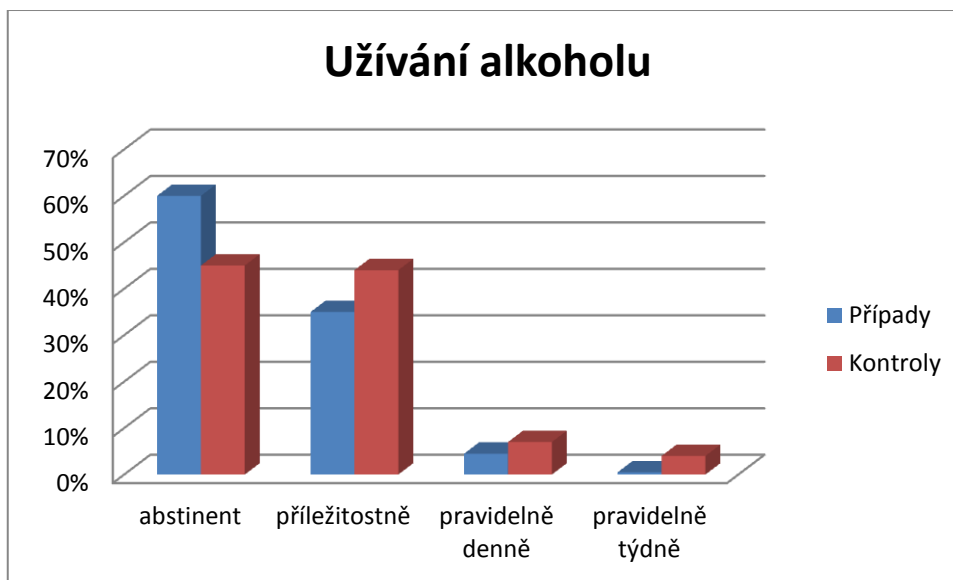
V obou sledovaných skupinách převládá fyzická práce, nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi skupinami ($P=0,265$) v druhu pracovní činnosti.

Obr. 11 Druh pracovní činnosti



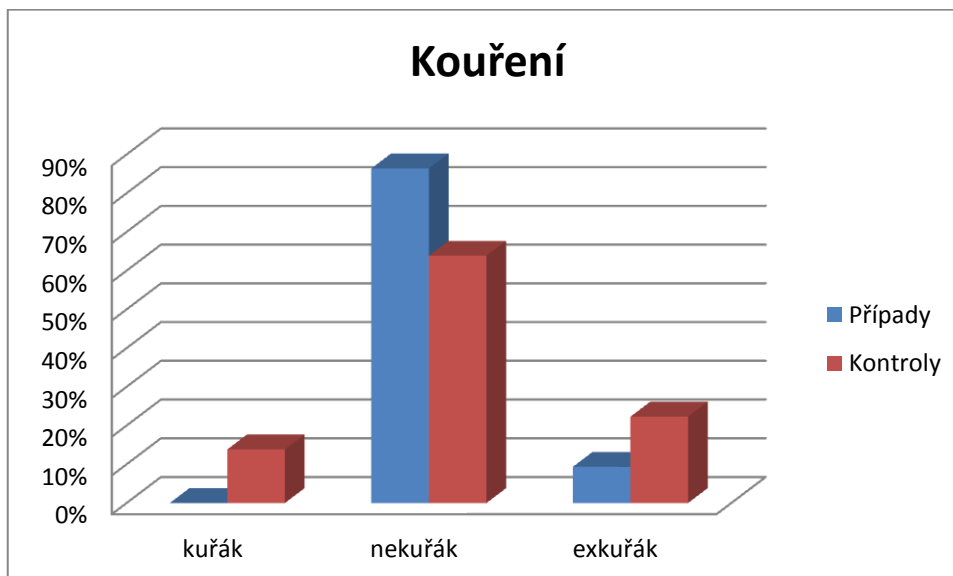
V konzumaci alkoholu byl zjištěn mezi skupinami statisticky významný rozdíl ($p=0,003$). Ve skupině případů převládala skupina abstinentů (60 %), ve skupině kontrolní tvořili nejčetněji skupinu abstinenti (45 %) a příležitostní konzumenti (44 %) (Obr. 12).

Obr. 12 Užívání alkoholu



V obou souborech převládali nekuřáci, ale u kontrol bylo větší procento jak kuřáků, tak nekuřáků ($p<0,001$) (obr. 13).

Obr. 13 Kouření



V tabulce č. 6 jsou uvedeny vaskulární rizikové faktory spolu s úrazem hlavy, které jsou také uváděny jako velmi významná rizika pro vznik ACH. Ze sledovaných rizikových faktorů se jeví jako vyšší výskyt kardiovaskulárních nemocí v anamnéze osob s ACH (OR 1,53; 95% IS 0,99 -2,33), nebyl však zjištěn statisticky významný rozdíl mezi soubory.

Frekvence diabetu byla zjištěna ve 29 % u pacientů s ACH a v 38 % u kontrolních osob. CMP byla v anamnéze pacientů v 16 % u případů a ve 22 % u kontrol. U obou sledovaných faktorů nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly mezi oběma soubory. Zde je výsledek oproti očekávání inverzní.

Obdobně u hypertenze byl zjištěn vyšší výskyt u respondentů kontrolní skupiny, tedy 79 % (OR 0,57; 95% IS 0,35 – 0,92). Zde byl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi případy a kontrolami (p=0,022). V případě úrazu hlavy nebyl mezi sledovanými soubory zjištěn statisticky významný rozdíl. V obou sledovaných skupinách se vážné úrazy hlavy vyskytovaly ve velmi malém procentu.

Tabulka č. 6 Vybrané vaskulární rizikové faktory a úraz hlavy

Onemocnění	případy	kontroly	Hrubé OR	95% IS	p-hodnota
	% (n/N)	% (n/N)			
KVO	54 % (161/299)	43 % (52/120)	1,53	0,99-2,33	0,052
Diabetes	29 % (105/361)	38 % (49/130)	0,68	0,44-1,03	0,071
Hypertenze	69 % (246/359)	79 % (103/130)	0,57	0,35-0,92	0,022
CMP	16 % (56/358)	22 % (29/130)	0,65	0,39-1,07	0,088
Úraz hlavy	5 % (17/356)	6 % (8/129)	0,76	0,31-1,80	0,531

V dotazovaných zájmových aktivitách, jako je četba, luštění křížovek, divadlo či pohybová aktivita, které bývají uváděny jako protektivní faktor demence a ACH nebyl mezi sledovanými soubory zjištěn statisticky významný rozdíl (tabulka č. 7).

Mezi nejčastěji uváděné ostatní volnočasové aktivity respondentů ve sledovaném souboru patřily například ruční práce, starost o domácnost a zahrádku.

Tabulka č. 7 Volnočasové aktivity

Zájmy	případy	kontroly	OR	95% IS	p-hodnota
	% (n/N)	% (n/N)			
Četba	79 % (158/200)	83 % (86/104)	0,79	0,43-1,45	0,444
Křížovky	48 % (81/169)	59 % (57/96)	0,62	0,38-1,05	0,074
Divadlo	49 % (73/150)	51 % (45/89)	0,92	0,55-1,57	0,777
Pohyb	65 % (132/202)	68 % (75/110)	0,88	0,53-1,44	0,613

Z biologického materiálu byly testovány genotypy ACE, APoE, CD 36.

Gen pro angiotenzinkonvertázu (ACE)

Zdostupných informací vyplývá, že genotypy s přítomnou alelou I jsou rizikové pro vznik ACH.

Tabulka č. 8 Porovnání alelických frekvencí ID/ACE

ID/ACE	Případy	Kontroly
II	79	22
ID	175	63
DD	97	42
celkem	351	127

Alelické frekvence byly srovnány pomocí Fisher exact testu. Při testování tohoto polymorfismu bylo vyšetřeno 351 případů a 127 kontrol.

Přítomnost alely I: RR 1,126; OR 1,239

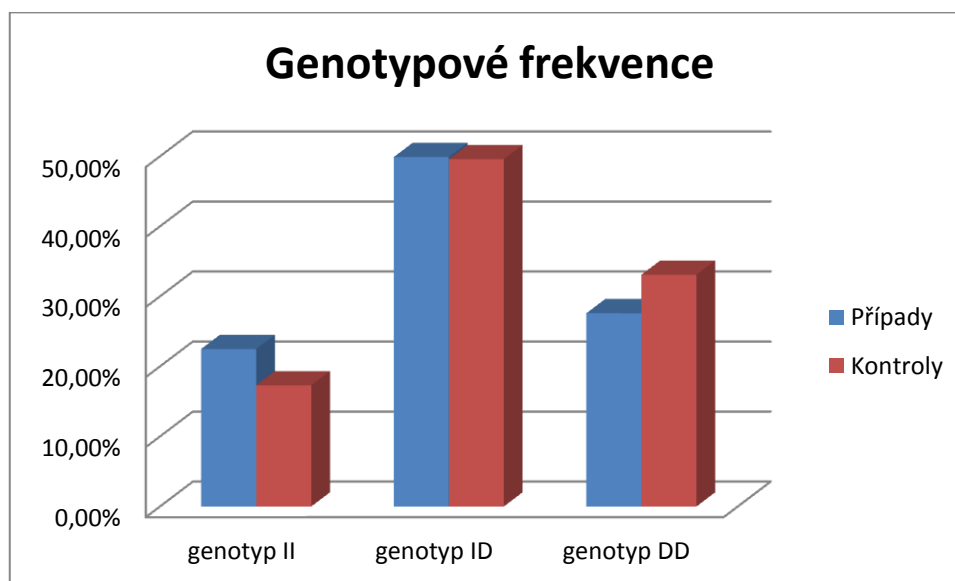
Přítomnost alely D: RR 0,9; OR 0,8

p = 0,16

Přítomnost alely I zvyšuje riziko výskytu Alzheimerovy choroby (OR 1,239; 95% IS 0,9559 – 1,3265). Dle hodnoty p=0,16 rozdíly ve výskytu nejsou statisticky významné.

V obou souborech se vyskytoval nejčastěji genotyp ID téměř v 50%, genotyp II se vyskytoval u případů v 22,5%, genotyp DD se vyskytoval u kontrol v 33,1%.

Obr. 14 Frekvence genotypů ACE v souboru



Gen pro apolipoprotein E (ApoE)

Gen má 6 genotypů v závislosti na třech alelách. Z dosud dostupných výsledků studií, které byly publikovány, vyplývá, že ApoE 4 izoforma genu je významným rizikovým faktorem pro vznik ACH.

Tabulka č. 9 Porovnání alelických frekvencí APoE

ApoE	Případy	Kontroly
E2/E2	1	1
E2/E3	26	14
E2/E4	11	5
E3/E3	163	79
E3/E4	135	26
E4/E4	9	1
celkem	345	126

Alelické frekvence byly srovnány pomocí Fisher exact testu. Při testování tohoto polymorfismu bylo vyšetřeno 345případů a 126 kontrol.

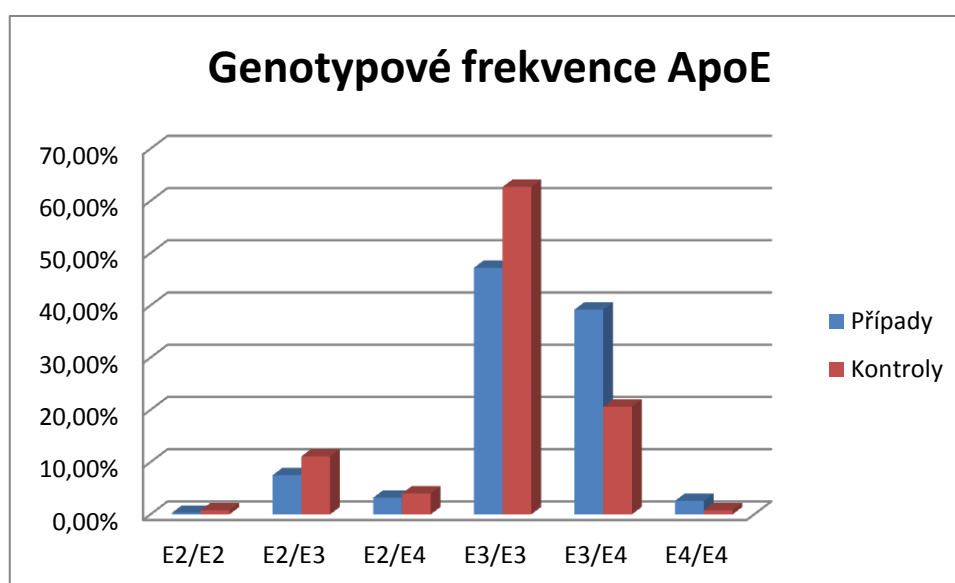
Přítomnost alely E4: RR 1,839; OR 2,105

p = 0,00026

Výskyt alely E4 signifikantně zvyšuje riziko vzniku ACH.($p=0,00026$; OR 2,105; 95% IS 1,4027 – 3,1593)

V obou souborech se vyskytoval nejčastěji genotyp E3/E3, u případů v 47,2%, v kontrolní skupině to bylo 62,7%. Genotyp E4/E4 se u případů vyskytoval v 9%, u kontrol pouze v 1%.

Obr.15 Frekvence genotypů ApoE v souboru



Gen pro receptor CD36

V případě tohoto genu je předpokládáné riziko u alely A. Polymorfismus CD36 ovlivňuje hladinu cholesterolu a LDL.

Tabulka č. 10 Porovnání alelických frekvencí CD36

CD36	Případy	Kontroly
GG	59	20
AG	167	60
AA	100	21
celkem	326	101

Alelické frekvence byly srovnány pomocí Fisher exact testu. Při testování tohoto polymorfismu bylo vyšetřeno 326 případů a 101 kontrol.

Přímnost alely G: RR 1,883 OR 0,792

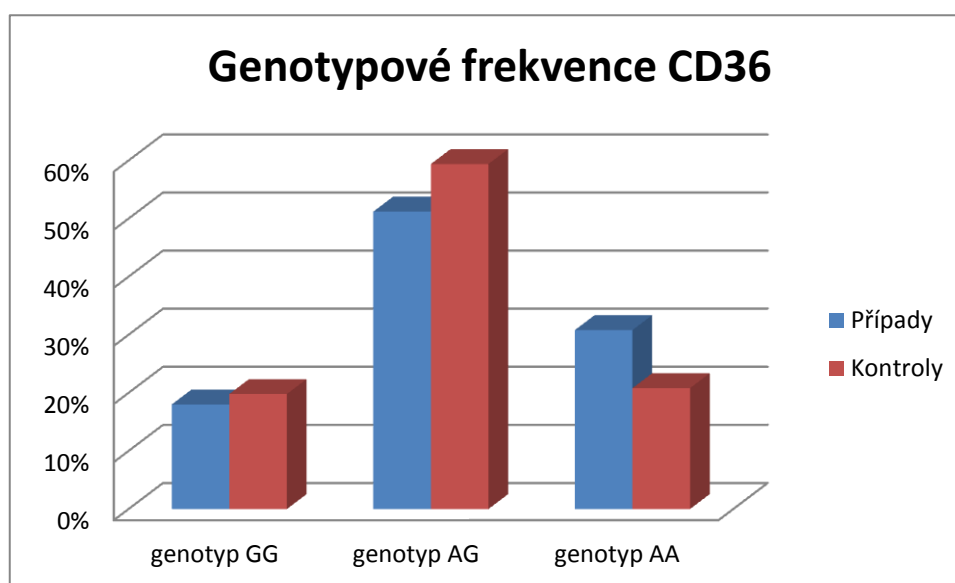
Přítomnost alely A: RR 1,114; OR 1,262

$p = 0,17$

Přítomnost alely A zvyšuje riziko výskytu ACH (OR 1,262; 95% IS 0,92 – 1,73). Dle hodnoty $p=0,17$ rozdíly ve výskytu nejsou statisticky významné.

V obou souborech se vyskytoval nejčastěji genotyp AG, u případů v 51,2%, u kontrol v 59,4%, genotyp AA se u případů vyskytoval v 30,8%, u kontrol v 20,8%.

Obr. 16 Frekvence genotypů CD36 v souboru



DISKUSE

Předložené výsledky představují pouze část studie. Počty respondentů jsou zatím poměrně malé, proto zřejmě většina analyzovaných faktorů nedosahuje významného rozdílu, nebo vychází inverzně oproti předpokladům.

Věk je považován za jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů ACH. Ve sledovaném souboru je průměrný věk u pacientů s ACH 79 let a u kontrolní skupiny 72 let. Podle doby manifestace prvních klinických příznaků se ACH dělí na dvě formy, a to s časným začátkem (presenilní), kdy se příznaky manifestují před 65. rokem věku (tato forma je v populaci méně častá a představuje asi 2 – 5 % všech onemocnění ACH) (93), a s pozdním začátkem, kde se klinické příznaky manifestují v 65 ti letech a později. Ze souboru 361 respondentů má 3,32 % onemocnění s časným počátkem a 96,68 % onemocnění s pozdním počátkem, tedy nad 65 let věku. Zastoupení počtu nemocných v jednotlivých formách onemocnění odpovídá trendu výskytu ACH ve světě. Nárůst výskytu ACH v závislosti na věku byl prokázán u řady dalších studií (29,30).

Ve vztahu k pohlaví je riziko výskytu jakékoli demence uváděno přibližně 2krát vyšší u žen než u mužů a riziko výskytu ACH dokonce až 3krát vyšší u žen než u mužů (119).

Jako příčiny tohoto jevu jsou nejčastěji uváděny vlivy změny hladin pohlavních hormonů a vyšší průměrná délka dožití u žen (120, 121). Předložené výsledky ve sledovaném souboru jsou v souladu s tímto zjištěním, i když přirozeně přepočten na populaci, ze které nemocní vycházejí, není k dispozici.

Některé longitudinální observační studie naznačují, že chudá sociální síť nebo chybění sociální angažovanosti je spojeno s poklesem kognitivních funkcí a demencí (84, 87). U starých osob, které žijí samy a mají obvykle málo četný kontakt s rodinou, přáteli, mívají vyšší riziko demence, na rozdíl od osob udržujících si sociální vazby a kontakty do vysokého věku. V souboru případů i kontrol převládá rodinný stav vdova, vdovec, u případů v 63 % a u kontrol v 53 %.

V 85 % případů probíhalo onemocnění pozvolna, což je jedno z kritérií při stanovování diagnózy a diferenciální diagnostiky, která vyloučí jiné typy primární nebo sekundární demence, například demence vaskulární. U zbývajících 15% nemocných, i když u nich byla stanovena diagnóza ACH, byl uváděn rychlý průběh nemoci. Tato studie vychází s klinické diagnózy ACH. U nemocných s rychlým průběhem se nabízí úvaha, zda se

nejedná spíše o smíšenou formu demence. Další úvahou je, že vzhledem k pozvolnému nástupu příznaků ACH může nemocný dlouhou dobu žít bez návštěvy lékaře psychiatra. Rodina a okolí nenápadným příznakům zpočátku nepřikládá význam a pacient se dostane k odbornému lékaři, kde je stanovena diagnóza až po náhlém zhoršení stavu, který mohou vyvolat různé faktory a životní situace.

Dalším diagnostickým vodítkem je vyšetření mozku pomocí neurozobrazovacích metod. Nejčastěji je prováděno CT mozku. Nejčastějším nálezem na CT a MR u pacientů s ACH je atrofie. U presenilní formy onemocnění bývá globální atrofie, senilní formu doprovází hlavně postižení parietotemporální. Typické je generalizované prohloubení mozkových rýh a dilatace mozkových komor, která doprovází korovou atrofii. Oproti stejné staré populaci zdravých osob bývají přítomny změny v bílé hmotě periventrikulárně (20, 122).

Dle dostupných výsledků CT mozku u nemocných ACH ve sledovaném souboru (počet vyšetřených 197) byl zjištěn v 91 % patologický nález na CT (ve smyslu degenerativních změn). V ostatních případech se jednalo o nález bez patologie nebo s jiným druhem postižení (například vaskulární změny, kalcifikace apod.).

Genetické faktory jsou v současnosti uváděny jako jedny z hlavních rizik ACH. Proto jednou z otázek v dotazníku je také výskyt ACH v rodině. V obou sledovaných souborech nebyl ve více než 90% výskyt v rodině v anamnéze uveden. U nemocných byl údaj o výskytu ACH v rodině zaznamenán pouze v 7 % případů. Zde se nabízí otázka, zda jsou informace získané v anamnéze a to nejen v tomto případě dostačující. Pacienti často přicházejí k hospitalizaci ve stavu, kdy je odběr anamnestických údajů nesmírně obtížný, pokud se podaří získat nějaké údaje, nejsou zcela validní. Pokud rodina s lékaři spolupracuje, lze pak tyto informace později doplnit. Pokud tomu tak není, můžou zůstat některá důležitá data neznámá.

ACH vede k úpadku kognitivních funkcí. Mezi kognitivní funkce řadíme paměť, myšlení, intelekt, pozornost, úsudek, schopnost plánovat, vůle a volní jednání. Uvádí se, že trénink kognitivních funkcí snižuje riziko vzniku ACH. S tímto faktem úzce souvisí úroveň vzdělání. Předpokládáme, že osoba s vyšším stupněm vzdělání má menší riziko vzniku demence a ACH. Nižší vzdělání je spojeno se zvýšeným rizikem demence a ACH. Tato skutečnost byla zjištěna v řadě průřezových a longitudinálních studií (85,86).

V obou skupinách převládá vzdělání základní. Ve sledovaném souboru nemocných ACH měly téměř 3/4 % respondentů vzdělání nižší než středoškolské. Zároveň v obou

sledovaných skupinách většina respondentů vykonávala fyzickou práci, nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi skupinami v druhu pracovní činnosti. Tyto údaje naznačují, že čím nižší vzdělání, tím je větší pravděpodobnost zaměstnání s převahou fyzické práce a menší zapojení kognitivních funkcí během života.

Kuřáctví a nadměrné užívání alkoholu patří mezi všeobecně uznávané rizikové faktory řady chronických neinfekčních nemocí. Oba tyto faktory jsou studovány i ve vztahu k demenci a ACH. Je obecně uznáváno, že abúzus alkoholu způsobuje alkoholovou demenci. Byly porovnávány studie, které se v letech 1971 až 2011 zabývaly vztahem mezi alkoholem a kognitivními funkcemi. Uvádí se, že malé množství alkoholu ve vyšším věku může mít protektivní efekt. Při interpretaci těchto informací je však potřeba díky různé metodologii při zpracování dat a nedostatečné definici velké opatrnosti. Je potřeba nadále studovat vhodnými studiemi vztah mezi alkoholem a jeho možným protektivním účinkem na kognitivní funkce (76). Požívání většího množství alkoholu, je uváděno více než 3 – 4 nápoje denně, má kromě již známých negativních účinků na organismus vztah ke zvýšenému riziku demence. Malé množství alkoholu definované National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism's zejména pití vína, je uváděno jako faktor snižující riziko demence (77).

Výsledky analýzy z roku 2010 ukázaly, že kouření je jeden z rizikových faktorů ACH (69). Metaanalýza 19 ti prospektivních studií z roku 2007 ukázala, že kuřáci jsou vystaveni většímu riziku vzniku ACH (70). Kuřáci jsou více ohroženi než nekuřáci a preventivně ochranným vlivem pro kognitivní funkce je přestat kouřit i po mnohaletém kuřáctví (123).

Získávání dat týkající se užívání alkoholu a kuřáctví bylo ve sledovaném souboru obtížné a ne zcela přesné. Týkalo se především nepřesného rozlišování údajů abstinent vs příležitostné užívání alkoholu a nedostatečné rozlišování mezi kuřáky, nekuřáky a exkuřáky. Otázkou tedy zůstává validita získaných výsledků u těchto faktorů. V užívání alkoholu bylo ve skupině případů uváděno 60 % abstinentů a 35 % respondentů užívá alkohol příležitostně, v kontrolní skupině byla téměř shoda mezi abstinenty a příležitostným užíváním. U kuřáctví byl zjištěn vyšší počet nekuřáků ve skupině případů. V dokumentaci však bylo bohužel málokdy rozlišeno, zda se jedná o nekuřáka či bývalého kuřáka.

Dosavadní výzkumy potvrzují, že vaskulární onemocnění mají silný vztah ke vzniku a rozvoji ACH. Je uváděno, že kardiovaskulární a cerebrovaskulární onemocnění zvyšují

produkci a agregaci patologického A β 40-42 amyloidu a přispívají k patologii a symptomatologii ACH (57). Zároveň bývá zvýšené kardiovaskulární riziko spojováno s redukcí objemu a tloušťky šedé hmoty v oblastech postižených ACH. Tento údaj uvádí, že osoba s počínající ACH je zároveň ve vysokém kardiovaskulárním riziku (64). Osoby, které prodělaly mozkovou příhodu, ale i klinicky němé mozkové infarkty, potvrzené pomocí magnetické rezonance, jsou v signifikantně zvýšeném riziku vzniku ACH (58,59).

S výskytem KVO velmi úzce souvisí životospráva. Konzumace vhodné stravy snižuje riziko vzniku metabolického syndromu, DM a KVO. Vědci z Kolumbijské univerzity v roce 2010 publikovali výsledky prospektivní kohortové studie zaměřené na vhodnou životosprávu a zjistili, že správná životospráva snižuje riziko vzniku ACH. Sledovali, mimo jiné, příjem omega – 3 a 6 nenasycených mastných kyselin, vitamíny a antioxidanty, kyselinu listovou, a jejich vliv na cévy, hladinu cholesterolu a homocysteinu a s tím souvisejících faktorů (124).

Ve zkoumaném souboru se ze sledovaných vaskulárních rizikových faktorů jeví jako vyšší výskyt kardiovaskulárních nemocí v anamnéze osob s ACH. Statisticky významný rozdíl mezi případy a kontrolami však zjištěn nebyl.

Frekvence onemocnění diabetes mellitus byla zjištěna ve 29 % u pacientů s ACH a v 38 % u kontrolních osob. CMP byla v anamnéze pacientů v 16 % u případů a ve 22 % u kontrol. U obou sledovaných faktorů nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly mezi oběma soubory. V řadě longitudinálních studií bylo zjištěno zvýšené riziko nejen neurodegenerativního typu demence, ale i vaskulární demence u osob s diabetes mellitus (125, 126,127).

V předloženém souboru zatím nebyla tato závislost prokázána., V obou případech, jak CMP, tak DM vychází dosavadní výsledky inverzně oproti očekávání. Důvodem je pravděpodobně relativně malý počet respondentů. Tyto významné rizikové faktory budou nadále sledovány a analyzovány.

V kanadské studii prováděné na Dalhousie University také nebyl zjištěn vztah mezi DM a incidencí ACH, spíše byla prokázána souvislost mezi ACH a MCI(128).

Hypertenze (obdobně jako kardiovaskulární onemocnění) je častým onemocněním osob vyššího věku. Tento fakt by mohl vysvětlovat vysokou prevalenci jak u případů (69 %), tak u kontrol (79 %). Výsledky studie publikované v British Medical Journal apelovaly na

signifikantně vyšší riziko vzniku ACH v pozdějším věku při zvýšeném systolickém tlaku nad 160mmHg (129).

Některé observační studie uvádějí, že zvýšený krevní tlak ve středním věku, zejména pokud není kontrolován, bývá spojen se zvýšeným rizikem pozdějšího vzniku ACH (130,131).

Nálezy z analytických studií, které sledovaly krevní tlak ve vztahu k riziku demence, nebyly jednotné. Některé studie s obdobím sledování kratším než 3 roky nenašly žádnou, nebo dokonce inverzní asociaci mezi hodnotou krevního tlaku a rizikem demence a ACH (44).

Jelikož má demence dlouhé období latence a krevní tlak může být snižován v její preklinické fázi, chybění asociace nebo inverzní asociace může být interpretována jako důsledek tohoto procesu (46, 45).

U hypertenzních pacientů bývá zjišťováno větší množství neuritických plak a neurofibrilárních tangles a atrofie některých částí mozku. Hypertenze může způsobit změny v cévní stěně a tím snižovat prokrvení mozku a vést k ischemii a hypoxii (35, 43).

Ačkoli některé studie se s hypertenzí jako rizikem neztotožňují, naopak uvádějí jako rizikový faktor nízký krevní tlak (35).

Obdobně jako u DM a CMP byl zjištěn v námi sledovaném souboru vyšší výskyt hypertenze u respondentů kontrolní skupiny. Zde byl potvrzen statisticky významný rozdíl mezi případy a kontrolami.

Úrazy hlavy v anamnéze osob jak s ACH, tak i v kontrolní skupině byly poměrně málo četné a zároveň nebyl mezi sledovanými soubory zjištěn statisticky významný rozdíl.

Po dokončení studie a významném zvětšení souboru osob s ACH bude tento problém znovu analyzován.

Studie z poslední doby vyzdvihují protektivní účinky volnočasových aktivit zaměstnávajících kognitivní funkce před vznikem ACH. Velmi důležité je trénovat kognitivní funkce, například formou luštění křížovek, různých kvízů, společenských her, skládání puzzle, četba novin, časopisů a knížek. Součástí udržení aktivního životního stylu je také podpora zájmů a koníčků, pohybová aktivita nebo například hudba, která je velmi pozitivním stimulem (111).

V zájmových aktivitách, jako je například četba, luštění křížovek, divadlo či pohybová aktivita, nebyl mezi sledovanými soubory zjištěn statisticky významný rozdíl.

Získávání odpovědí na dotazníkové otázky probíhá formou rozhovoru s ošetřujícím lékařem a pacientem. Vzhledem k tomu, že získat odpovědi od pacientů s demencí je někdy velmi obtížné či zcela nemožné, spoléháme především na dokumentaci pacienta. I zde však často nenacházíme potřebné odpovědi. Zdravotníci se snaží o spolupráci s rodinou, ne vždy se však snaha sejde s pozitivní reakcí z druhé strany. Snahou je, aby výsledky této studie byly přínosné nejen pro nemocné, ale i pro ošetřující lékaře a pomohly jim v jejich práci, ukázaly jim cestu vedoucí k získání důležitých informací pro diagnostiku a léčbu této závažné choroby.

V rámci asociační studie byly porovnávány alelické a genotypové frekvence polymorfizmů genů pro angiotenzinkovertázu, apolipoprotein E a receptor CD36 mezi pacienty s Alzheimerovou chorobou a kontrolními osobami. Z výsledků vyplývá pouze vztah mezi přítomností alely E4 genu pro apolipoprotein E a vyšším rizikem Alzheimerovy choroby.

U genu pro angiotenzinkovertázu (polymorfizmus I/D ACE) se projevovala v průběhu nabírání souboru pouze marginální závislost mezi přítomností alely I a vyšším rizikem vzniku Alzheimerovy choroby. Po rozšíření souboru do současného stavu se ale i tato marginální závislost vytratila. Některé práce referují o vztahu I/D ACE polymorfizmu k Alzheimerově chorobě, nicméně bude třeba počkat na finální doplnění souboru studovaných osob, aby mohlo být vysloveno konečné stanovisko. Vztah mezi alelou ApoE4 a Alzheimerovou chorobou se potvrdil také v našem souboru a jeho vysoká statistická významnost činí tento polymorfizmus možným diagnostickým markerem Alzheimerovy choroby také v české populaci. V průběhu dalších analýz bude zkoumán především vztah ApoE polymorfizmů v kombinaci s dalšími polymorfizmy na vznik Alzheimerovy choroby. V některých dříve publikovaných pracích se totiž objevují domněnky, že přítomnost nebo nepřítomnost alely ApoE4 může zcela zásadně ovlivnit vliv dalších polymorfizmů kandidátních genů na vznik Alzheimerovy choroby, kdy alela ApoE4 přímo podmiňuje vliv některých dalších polymorfizmů na vznik ACH.

A u polymorfizmu genu pro receptor CD36 je známo, že ovlivňuje sérové hladiny cholesterolu a LDL. Naším cílem je prokázat nebo vyvrátit vliv polymorfizmů genu pro receptor CD36 k Alzheimerově chorobě. Vliv na riziko vzniku ACH se na zkoumaném polymorfizmu genu pro receptor CD36 neprokázal, v přípravě je studium dalších polymorfizmů genu pro receptor CD36.

ZÁVĚR

Alzheimerova choroba je závažné neurodegenerativní onemocnění, terminální a neléčitelné. Postihuje vysoké procento osob ve světě i v ČR. Statistiky uvádějí, že ACH postihuje až 75 % z více než 38 milionů lidí na světě, kteří jsou postiženi různými formami demence. Je předpoklad, že se výskyt ACH zdvojnásobuje každých 20 let, a proto se očekává, že v roce 2050 by mohlo být postiženo touto chorobou okolo 115 milionů osob na světě. Tato nemoc má zásadní vliv nejen na postižené osoby, ale i na osoby, které o ně pečují a v neposlední řadě na celou společnost.

Projekt Epidemiologie a genetika Alzheimerovy choroby nadále pokračuje a postupně budou zpracovávána další data. Jsou sledovány rizikové faktory vaskulární, psychosociální a především genetické, které jsou v současné době v popředí zájmů vědeckých týmů na celém světě. Ze sledovaných rizikových faktorů bylo v dosud získaných výsledcích naznačeno, že u pacientů s ACH se v anamnéze častěji vyskytuje kardiovaskulární onemocnění, i když nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi případy a kontrolami. U ostatních významných faktorů, jako například DM, CMP nebo hypertenze se očekávané výsledky zatím nepotvrdily, oproti předpokladům vycházejí inverzně. V případě hypertenze byl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi případy a kontrolami. Statisticky významný rozdíl byl zjištěn u návykových látek, jako je alkohol a kouření. Zde je ovšem na místě otázka validity získaných informací vzhledem k nejistotě přesného rozlišování údajů kuřák, nekuřák, exkuřák a abstinents a příležitostné užívání alkoholu.

Vážné úrazy hlavy v anamnéze osob jak s ACH, tak i v kontrolní skupině byly poměrně málo četné a zároveň nebyl mezi sledovanými soubory zjištěn statisticky významný rozdíl.

V zájmových aktivitách, jako je například četba, luštění křížovek, divadlo či pohybová aktivita, nebyl mezi sledovanými soubory zjištěn statisticky významný rozdíl.

V rámci genetického testování byly porovnávány alelické a genotypové frekvence polymorfizmů genů pro angiotenzinkovertázu, apolipoprotein E a receptor CD36 mezi pacienty s ACH a kontrolní skupinou. Z výsledků vyplývá pouze vztah mezi přítomností alely E4 genu pro apolipoprotein E a vyšším rizikem Alzheimerovy choroby.

Vzhledem k závažnosti onemocnění, přítomnosti řady nejasností i přes intenzivní výzkum v této problematice na celém světě, je potřeba nadále sledovat dění v oblasti neurodegenerativních chorob a hledat další potvrzení předpokládaných rizik. Problematika

seniorů patří mezi prioritní programy na nejvyšší úrovni státu. Podle demografické prognózy zpracované Českým statistickým úřadem bude v roce 2050 žít v České republice přibližně půl milionu občanů ve věku 85 a více let (ve srovnání se 101 718 v roce 2006) a téměř tři miliony osob starších 65 let (31,3 %). Vláda si ve svém programovém prohlášení stanovila za jednu z priorit věnovat zvýšenou pozornost kvalitě života ve stáří. Dle usnesení vlády ČR ze dne 9. ledna 2008 č. 8 byl schválen Národní program přípravy na stárnutí na období let 2008 až 2012 (114).

Zároveň vznikla koncepce Plán Alzheimer, na níž se vedle Ministerstva práce a sociálních věcí ČR, Ministerstva zdravotnictví ČR a Ministerstva školství ČR podílí také Ministerstvo spravedlnosti ČR (115).

Velkým otazníkem zůstává možnost očkování v prevenci Alzheimerovy choroby, kterou se zabývá několik vědeckých týmů na celém světě. Poslední získanou informací o vakcinaci je intervenční studie prováděná firmou Affiris v Rakousku a dalších evropských zemích. Účinná vakcína představuje naději pro milióny nemocných a rizikových pacientů na světě.

S touto problematikou úzce souvisí studium především genetických rizikových faktorů, které jsou v současnosti v popředí zájmu.

Alzheimerova choroba představuje významný veřejně zdravotnický problém. V nejbližší době se stane obrovskou výzvou pro veřejné zdravotnictví. Její etiologie je stále neznámá, výskyt neustále stoupá, a proto je třeba intenzivně studovat všechny potenciální rizikové faktory, které mohou k jejímu vzniku přispívat. Z hlediska časné diagnostiky a možného uplatnění principů prevence jsou významné především faktory genetické.

Projekt Epidemiologie a genetika Alzheimerovy choroby bude ukončen na konci roku 2015. Výsledkem projektu bude upřesnění významu jednotlivých genetických, vaskulárních a psychosociálních rizikových faktorů, které bude zveřejněno jak v odborných publikacích, tak i zprávou pro odborné společnosti zabývající se problematikou ACH. Použitím těchto znalostí bude možno zlepšit časnou diagnostiku ACH a vytipovat rizikové skupiny osob, u kterých bude možno zajistit primární a sekundární prevenci ACH. Tato skutečnost má významný socioekonomický přínos při předpokládaném výrazném nárůstu tohoto onemocnění.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. HÖSCHL, C. et al. *Alzheimerova choroba*. Praha: Galén, 1999, s. 96. ISBN 80-7262-025-8.
2. POVOVÁ, J., AMBROZ, P., BAR, M., PAVUKOVÁ, V., ŠERÝ, O., TOMÁŠKOVÁ, H., JANOUT, V. *Epidemiology of and Risk Factors for Alzheimer's Disease: a review*. Biomed Pap Med Fac Palacky Olomouc Czech Repub. 2012 Jun, 156(2), s. 108 – 114. ISSN 1213-8118.
3. FIŠAR, Z., JIRÁK, R., BOB, P., PAPEŽOVÁ, H. *Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie*. 2., přepracované a doplněné vydání. Praha: GradaPublishing a.s., 2009, s. 384. ISBN 978-80-247-2737-0.
4. BIRD, D MD, T. *Genetic Aspects of Alzheimer's Disease*. NIH Public Access[online]. 2008, 22 [cit. 2013-01-28]. Dostupný z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>.
5. WHO. *Duševní poruchy a poruchy chování*. Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. Revize. Psychiatrické centrum Praha, 2000, s. 60 – 62. ISBN 80-85121-44-1
6. Lužný, J. *Gerontopsychiatrie*. Triton 2012, s. 12- 19. ISBN 978-80-7387-573-2
7. BAROŠ, A., ŘÍPOVÁ, D. *Pokroky v diagnostice ACH*. Psychiatrická prax, 2007, 1, s. 17-19
8. KELLER, O., RUSINA, R., KOUKOLÍK, F., MATĚJ, R. Odborné stránky: *Alzheimerova nemoc. Pracovní skupina pro diagnostiku a studium neurodegenerativních onemocnění* [online]. 2004 [cit. 2013-01-28]. Dostupné z: <http://www.neurodegenerace.cz/odbor.htm>
9. RUSINA, R. *Paměť a její poruchy*. Neurologie pro praxi [online]. 2004; 5, 4, s. 205-207 [cit. 2013-01-28]. ISSN 1803-5280. Dostupné z: <http://www.solen.cz/pdfs/neu/2004/04/04.pdf>
10. RŮŽIČKA, E a kol. *Diferenciální diagnostika a léčba demencí*. Příručka pro praxi. Galén 2003, s. 71-72. ISBN 80-7262-205-6
11. JIRÁK, R., KOUKOLÍK, F. *Demence. Neurobiologie, klinický obraz, terapie*. Galén 2004, s. 81-83. ISBN 80-7262-268-4
12. JIRÁK, R. *Diagnostika a terapie Alzheimerovy choroby*. Neurológia pre prax, 2008, 4, s. 224 – 227. ISSN 1335-9592.

13. KALVACH, Z, ZADÁK, Z., JIRÁK, R., ZAVÁZALOVÁ, H., SUCHARDA, P. *Geriatric a gerontologie*. Praha: Grada Publishing a.s., 2004, s. 547 – 548. ISBN 80-247-0548-6
14. PREISS, M., KUČEROVÁ, H. *Neuropsychologie v neurologii*. Praha: Grada, 2006, s. 362. ISBN 80-247-0843-4.
15. DONĚK, E., DOŇKOVÁ, J., DONĚK, A. *Počátky vědecké klasifikace demencí a Alois Alzheimer*. Česká a slovenská psychiatrie [online]. 2005, roč. 101, č. 1, s. 55-56 [cit. 2013-04-19]. ISSN1212-0383. Dostupné z: http://www.cspsychiatr.cz/dwnld/CSP_2005_1_55_56.pdf
16. ŠERÝ, O., POVOVÁ, J., MÍŠEK, I., PEŠÁK, L., JANOUT, V.: *Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer`s disease: a review*. Folia Neuropathologica, 2013, (51)1.
17. Alois Alzheimer 003.jpg, In: Wikipedia: the free encyclopedia [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001- [cit. 2013-04-19]. Dostupné z: http://cs.wikipedia.org/wiki/Soubor:Alois_Alzheimer_003.jpg
18. SPANGLER, FA. *Alzheimer's Disease*. [online]. 1997, [cit. 2013-01-28]. Dostupný z WWW: <<http://www.csa.com/discoveryguides/archives/alzheimers.php> <http://www.proquest.co.uk/sfe/site>>.
19. KOUKOLÍK, F., JIRÁK, R. *Alzheimerova nemoc a další demence*. Praha: Grada Publishing, 1998, s. 27-44. ISBN 8071696153.
20. JIRÁK, R. a kol. *Demence*. Maxdorf Jesenius. 1999, s. 127-128. ISBN 80-85800-44-6
21. BARTOŠ, A., ŘÍPOVÁ, D. *Pokroky v diagnostice Alzheimerovy choroby*. [online]. Praha: Psychiatrické centrum, 2007, 1, s. 17 – 19. [cit. 2013-01-28]. Dostupný z WWW: <<http://www.solen.eu>>.
22. JIRÁK, R. *Současné trendy v biologické terapii Alzheimerovy choroby*. Psychiatrie pro praxi, 2006, 1, s. 8–11.[cit. 2013-01-28]. Dostupné z <http://www.psychiatriepropraxi.cz/pdfs/psy/2006/01/02.pdf>
23. *Česká alzheimerovská společnost: Czech alzheimer society* [online]. © 2012 [cit. 2013-01-17]. Dostupné z: <http://www.alzheimer.cz/alzheimerova-choroba/priznaky/>
24. RESSNER, P. et al. *Porucha chování a nálady u demencí*. Neurologie pro praxi. 2011, 2, s. 98-103.[cit. 2013-01-28]. Dostupný také z WWW: <http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201102-0007_Porucha_chovani_a_nalady_u_demenci.php>. ISSN 1213-1814.

25. REKTOROVÁ, I. *Terapie demenci*. Neurologie pro praxi [online]. 2002, 5, 8, s. 261-263 [cit. 2013-01-17]. ISSN 1803-5280. Dostupné z: <http://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2002/05/08.pdf>
26. RŮŽIČKA, E a kol. *Diferenciální diagnostika a léčba demenci*. Příručka pro praxi. Galén 2003, s. 25. ISBN 80-7262-205-6.
27. LUŽNÝ, J. *Gerontopsychiatrie*. Triton, 2012, s. 48. ISBN 978-80-7387-573-2.
28. RESSNER, P. a kol. *Doporučené postupy pro diagnostiku Alzheimerovy nemoci a dalších onemocnění spojených s demenci*. Cesk Slov Neurol N 2008, 71, 104(4), s. 494-501. Dostupné z http://www.kognice.cz/DoporuceniDiagnostikaANdalsiDemence_CSNN08.pdf
29. JIRÁK, R., KOUKOLÍK, F. *Demence*. Galén 2004, s. 111-113. ISBN 80-7262-268-4
30. PREISS, M., KUČEROVÁ, H. *Neuropsychologie v neurologii*. Praha: Grada, 2006, s.362. Psyché. ISBN 80-247-0843-4.
31. *Česká alzheimerovská společnost: Czech alzheimer society* [online]. © 2012 [cit. 2013-02-17]. Dostupné z <http://www.alzheimer.cz/alzheimerova-choroba-ve-svete/svetova-zprava-o-alzheimerove-chorobe-2012/>
32. WHO. *World Health Organization* [online] [cit. 2013-02-18] Dostupné z http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/index.html
33. *Česká alzheimerovská společnost: Czech alzheimer society* [online]. © 2012 [cit. 2013-02-18]. Dostupné z <http://www.alzheimer.cz/alzheimerova-choroba/vyskyt-demence/>
34. POVOVÁ, J., AMBROZ, P., TOMÁŠKOVÁ, H., BAR, M., ŠERÝ, O., JANOUT, V. *Epidemiologie a genetika Alzheimerovy choroby*. In. *Životné podmienky a zdravie: Zborník vedeckých prác*. Bratislava:Úrad verejného zdravotníctva SR, 2011, s. 300-303. [2013-01-20]. ISBN 978-80-7159-208-2
35. BEERI, MS. et al. *The effects of cardiovascular risk factors on cognitive compromise*. Dialogues Clin Neurosci. 2009,11, s. 201 – 212
36. FRATIGLIONI, L., von STRAUSS, E., QIU, CX. *Epidemiology of the dementias of old age*. In DENING, T, JACOBY, R, OPPENHEIMER, C, THOMAS, A, eds. *The Oxford Textbook of Old Age Psychiatry*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press. 2008, s. 391-406.

37. XU, WL., QIU, CX., WINBLAD, B., FRATIGLIONI, L. *The effect of borderline diabetes mellitus on the risk of dementia and Alzheimer disease*. Diabetes. 2007, vol. 56, s. 211-216
38. KORF, ES., WHITE, LR., SCHELTENS, P., LAUNER, LJ. *Brain aging in very old men with type 2 diabetes: the Honolulu-Asia Aging Study*. Diabetes Care. 2006, vol. 29, s. 2268-2274.
39. RÖNNEMAA, E., ZEITHELIUS, B., SUNDELÖF, J. et al. *Impaired insulin secretion increases the risk of Alzheimer disease*. Neurology. 2008, vol. 71, s. 1065-1071
40. XU, WL., von STRAUSS, E., QIU, CX., WINBLAD, B., FRATIGLIONI, L. *Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study*. Diabetologia. 2009, vol. 52, s. 1031-1039
41. PROFENNO, LA. et al. *Meta – analysis of Alzheimer's disease Risk with Obesity, Diabetes and Related Disorders*. Biol Psychiatry 2010, vol. 67, s. 505 – 512
42. LUCHSINGER, JA. *Type 2 diabetes and cognitive impairment: linking mechanisms*. J Alzheimers Dis. 2012, 30 Suppl 2, s. 185-98.
43. KUGAEVSKAYA, EV. *Angiotensin Converting Enzyme and Alzheimer's disease*. Biomedical Chemistry, 2012, 6, 1, s. 11-12, ISSN 1990-7508.
44. QIU, C., WINBLAD, B., FRATIGLIONI, L. *The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia*. Lancet Neurol. 2005, vol. 4, s. 487-499
45. SKOOG, I., LENRNFEIT, B., LANDAHL, S. et al. *15-year longitudinal study of blood pressure and dementia*. Lancet. 1996, vol. 347, s. 1141-1145
46. PETITTI, DB., CROOKS, VC., BUCKWALTER, JG., CHIU, V. *Blood pressure levels before dementia*. Arch Neurol. 2005, vol. 62, 112-116.
47. KIVIPELTO, M., HELKALA, EL., LAAKSO, MP. et al. *Apolipoprotein E ϵ 4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease*. Ann Intern Med. 2002, vol. 137, s. 149-155
48. WHITMER, RA., SIDNEY, S., SELBY, J., JOHNSTON, SC., YAFFE, K. *Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life*. Neurology. 2005, vol. 64, s. 277- 281.
49. JICK, H., ZORNBERG, GL., JICK, SS., SESHADRI, S., DRACHMAN, DA. *Statins and the risk of dementia*. Lancet. 2000, vol. 356, s. 1627-1631

50. ROCKWOOD, K., KIRKLAND, S., HOGAN, DB. et al. *Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people.* Arch Neurol. 2002, vol. 59, s. 223-227
51. REA, TD., BREITNER, JC., PSATY, BM. et al. *Statin use and the risk of incident dementia: the Cardiovascular Health Study.* Arch Neurol. 2005, vol. 62, s. 1047-1051.
52. ZANDI, PP., SPARKS, DL., KHACHATURIAN, AS. et al. *Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer disease? The Cache County Study.* Arch Gen Psychiatry. 2005, vol. 62, s. 217-224
53. KIVIPELTO, M., NGANDU, T., FRATIGLIONI, L. et al. *Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease.* Arch Neurol. 2005, vol. 62, s. 1556-1560
54. ROSENGREN, A., SKOOG, I., GUSTAFSON, D., WILHELMSSEN, L. *Body mass index, other cardiovascular risk factors, and hospitalization for dementia.* Arch Intern Med. 2005, vol. 165, s. 321-326
55. WHITMER, RA., GUNDERSON, EP., BARRETT – CONNOR, E., QUESEBERRY, CP. Jr., YAFFE, K. *Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study.* BMJ. 2005, vol. 330, s. 1360
56. FITZPATRICK, AL., KULLER, LH., LOPEZ, OL. et al. *Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study.* Arch Neurol. 2009, vol. 66, s. 336-342.
57. HONJO, K., BLACK, SE., VERHOEFF, NP. *Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and the β -amyloid cascade.* Can J Neurol Sci. 2012 Nov, vol. 39(6), s. 712-28.
58. VERMEER, SE., PRINS, ND., den HEIJER, T., HOFMAN, A., KOUDSTAAL, PJ., BRETELIER, MM. *Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline.* N Engl J Med. 2003, vol. 348, s. 1215-1222.
59. HONIG, LS., TANG, MX., ALBERT, S. et al. *Stroke and the risk of Alzheimer's disease.* Arch Neurol. 2003, vol. 60, s. 1707-1712
60. NEWMAN, AB., FITZPATRICK, AL., LOPEZ, O. et al. *Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study cohort.* J Am Geriatr Soc. 2005, vol. 53, s. 1101-1107
61. BEERI, MS., RAPP, M., SILVERMAN, JM. et al. *Coronary artery disease is associated with Alzheimer disease neuropathology in APOE4 carriers.* Neurology. 2006, vol. 66, s. 1399-1404.

62. SNOWDON, DA., GREINER, LH., MORTIMER, JA., RILEY, KP., GREINER, PA., MARKESBERY, WR. *Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease: the Nun Study*. JAMA. 1997, vol. 277, s. 813-817
63. ESIRI, MM., NAGY, Z., SMITH, MZ., BARNETSON, L., SMITH, AD. *Cerebrovascular disease and threshold for dementia in the early stages of Alzheimer's disease*. Lancet. 1999, vol. 354, s. 919-920
64. CARDENAS, VA., REED, B., CHAO, LL., CHUI, H., SANOSSIANM N., DeCARLI, CC., MACK, W., KRAMER, J., HODIS, HN., YAN, M., BUONOCORE, MH., CARMICHAEL, O., JAGUST, WJ., WEINER, MW. *Associations among vascular risk factors, carotid atherosclerosis, and cortical volume and thickness in older adults*. Stroke. 2012, Nov, vol. 43(11), s. 2865-70.
65. OTT, A., SLOOTER, AJ., HOFMAN, A. et al. *Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study*. Lancet. 1998, vol. 351, s. 1840-1843
66. MERCHANT, C., TANG, MX., ALBERT, S., MANLY, J., STERN, Y., MAYEUX, R. *The influence of smoking on the risk of Alzheimer's disease*. Neurology. 1999, vol. 52, s. 1408-1412.
67. AGGARWAL, NT, BIENIAS, JL, BENNET, DA et al. *The relation of cigarette smoking to incident Alzheimer's disease in a biracial urban community population*. Neuroepidemiology. 2006, vol. 46, s. 140-146. ISSN 1423-0208
68. GIUNTA, B., DENG, J., JIN, J., SADIC, E., RUM, S., ZHOU, H., SANBERG, P., TAN, J. *Evaluation of how cigarette smoke is a direkt risk factor for Alzheimer's disease*. Technol Innov. 2012 Jan 1, vol. 14(1), s. 39-48. [cit. 2013-01-20] Dostupné z <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22997546>
69. CATALDO, JK., PROCHASKA, JJ., GLANTZ, SA. *Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's Disease: an analysis controlling for tobacco industry affiliation*. J Alzheimers Dis. 2010, vol. 19(2), s. 465-80. [cit. 2013-01-20] Dostupné z <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2906761/>
70. ANSTEY, KJ., von SANDEN, C., SALIM, A., O'KEARNEY, R. *Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies*. Am J Epidemiol. 2007 Aug 15, vol. 166(4), s. 367-78. Epub 2007 Jun 14.[cit. 2013-01-20]. Dostupné z <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17573335>
71. ANTTILA, T., HELKALA, EL., VIITANEN, M. et al. *Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population based study*. BMJ. 2004, s. 329:539
72. DING, J., EIGENBRODT, ML., MOSLEY, TH. Jr. et al. *Alcohol intake and cerebral abnormalities on magnetic resonance imaging in a community-based population of middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*. Stroke. 2004, vol. 35, s. 16-21.

73. PAUL, CA., AU, R, FREDMAN, L. et al. *Association of alcohol consumption with brain volume in the Framingham study*. Arch Neurol. 2008, vol. 65, s. 1363-1367
74. HUANG, W., Qiu QIU, C., WINBLAD, B., FRATIGLIONI, L. *Alcohol consumption and incidence of dementia in a community sample aged 75 years and older*. J Clin Epidemiol. 2002, vol. 55, s. 959-964
75. RUITENBERG, A., van SWIETEN, JC., WITTEMAN, JC. et al. *Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study*. Lancet. 2002, vol. 359, s. 281-286
76. KIM, JW., LEE, DY., LEE, BC., JUNG, MH., KIM, H., CHOI, YS., CHOI, IG. *Alcohol and cognition in the elderly: a review*. Psychiatry Investig. 2012, Mar, 9(1), s. 8-16. [cit. 2013-01-31]Dostupné z <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22396679>
77. NEAFSEY, EJ., COLLINS, MA. *Moderate alcohol consumption and cognitive risk*. Neuropsychiatr Dis Treat. 2011, vol. 7, s. 465-84.[cit. 2013-01-31]Dostupné z <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21857787>
78. ZANDI, PP., ANTHONY, JC., KHACHATURIAN, AS. et al. *Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study*. Arch Neurol. 2004, vol. 61, s. 82-88
79. BARBERGER – GATEAU, P., RAFFAITIN, C., LETENNEUR, L. et al. *Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study*. Neurology. 2007, vol. 69, s. 1921-1930.
80. GRAY, SL., ANDERSON, ML., CRANE, PK. et al. *Antioxidant vitamin supplement use and risk of dementia or Alzheimer's disease in older adults*. J Am Geriatr Soc. 2008, vol. 56, 291-295.
81. MALOUF, M., GRIMLEY, EJ., AREOSA, SA. *Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia*. Cochrane Database Syst Rev. 2003: CD004514.
82. SOLFRIZZI, V., PANZA, F., FRISARDI, V., SERIPA, D., LOGROSCINO, G., IMBIMBO, BP., PILOTTO, A. *Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence*. Expert Rev Neurother. 2011, May, vol. 11(5), s. 677-708. [cit. 2013-01-20]Dostupné z <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21539488>
83. ANNWEILER, C., ROLLAND, Y., SCHOTT, AM., BLAIN, H., VELLAS, B., HERRMANN, FR., BEAUCHET, O. *Higher Vitamin D Dietary Intake Is Associated With Lower Risk of Alzheimer's disease: A 7 Year Follow – up*. J Gerontol A Biol SCI Med Sci 2012, vol. 67 (11), s. 1205 – 1211

84. FRATIGLIONI, L., PAILLARD – BORG, S., WINBLAD, B. *An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia*. Lancet Neurol. 2004, vol. 3, s. 343-353
85. QIU, C., BÄCKMAN, L., Winblad WINBLAD, B., AGÜERO – TORRES, H., Fratiglioni FRATIGLIONI, L. *The influence of education on clinically diagnosed dementia: incidence and mortality data from the Kungsholmen Project*. Arch Neurol. 2001, vol. 58, s. 2034-2039
86. NGANDU, T., von STRAUSS, E., HELKALA, EL. et al. *Education and dementia: what lies behind the association?* Neurology. 2007, vol. 69, s. 1442-1450
87. FRATIGLIONI, L., WANG, HX., ERICSSON, K., MAYTAN, M., WINBLAD, B. *Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study*. Lancet. 2000, vol. 355, s. 1315-1319
88. WANG, HX., KARP, A., HERLITZ, A., CROWE, M., KÄREHOLT, I., WINBLAD, B., FRATIGLIONI, L. *Personality and lifestyle in relation to dementia incidence*. Neurology. 2009, vol. 72, s. 253-259.
89. LARSON, EB., WANG, L., BOWEN, JD. et al. *Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older*. Ann Intern Med. 2006, vol. 144, s. 73-81
90. ABBOTT, RD., WHITE, LR., ROSS, GW., MASAKI, KH., CURB, JD., PETROVICH, H. *Walking and dementia in physically capable elderly men*. JAMA. 2004, vol. 292, s. 1447-1453
91. CROWE, M., ANDEL, R., PEDERSEN, NL., JOHANSSON, B., GATZ, M. *Does participation in leisure activities lead to reduced risk of Alzheimer's disease? A prospective study of Swedish twins*. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2003, vol. 58, s. P249-P255.
92. BIESSELS, GJ., STAEKENBORG, S., BRUNNER, E., BRAYNE, C., SCHELTENS, P. *Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review*. Lancet Neurol. 2006, vol. 5, s. 64-74.
93. BLENNOW, K., de LEON, MJ., ZETTERBERG, H. *Alzheimer's disease*. Lancet. 2006, vol. 368, s. 387-403
94. QIU, C., KIVIPELTO, M., AGÜERO – TORRES, H., WINBLAD, B., FRATIGLIONI, L. *Risk and protective effects of the APOE gene towards Alzheimer's disease in the Kungsholmen project: variation by age and sex*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004, vol. 75, s. 828-833.

95. POVOVÁ, J., ŠERÝ, O., AMBROZ, P., BAR, M., TOMÁŠKOVÁ, H., PAVUKOVÁ, V., JANOUT, V. *Genetické aspekty alzheimerovy choroby*. In: JURKOVIČOVÁ, J., ŠTEFÁNIKOVÁ, Z. *Životné podmienky a zdravie: Zborník vedeckých prác*. Bratislava: Úrad verejného zdravotníctva SR, 2012, s. 78-80. ISBN 978-80-7159-211-2.
96. WILLIAMSON, J., GOLDMAN, J., MARDER, KS. *Genetic Aspects of Alzheimer Disease*. The Neurologist 2009, vol. 15, s. 80-86
97. ŠERÝ, O., LOCHMAN, J., ŠRÁMKOVÁ, T. *Nové súvislosti medzi genom pro presenilin 2 a Alzheimerovou chorobou: výsledky z analýzy na DNA čipu*. Psychiatrie. 2009, Suppl. 2, s. 28-29.
98. HOWARD, KL., M, FILLEY, CHM, *Advances in Genetic Testing for Alzheimer's Disease*. Rec Neurol Dis. 2009, vol. 6(1), s. 26-32
99. BEKRIS, LM., CH – EN YU., BIRD, TD., TSUANG, DW. *Genetics of Alzheimer Disease*. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2010, december, vol. 23(4), s. 213-227
100. ŠŤASTNÝ, F. *Genetická podstata Alzheimerovy choroby a možnosť jej predikcie*. 2008, vol. 12(4), s. 207-213. [cit. 2013-04-14]. Dostupný z [www: <http://www.solen.eu>](http://www.solen.eu).
101. RŮŽIČKA, E. a kol. *Diferenciální diagnostika a léčba demenci*. Příručka pro praxi. Galén 2003, s. 68-69. ISBN 80-7262-205-6.
102. KOUKOLÍK, F., JIRÁK, R. *Alzheimerova nemoc a další demence*. Praha: Grada Publishing, 1998, s. 116-117. ISBN 8071696153
103. KEHOE, PG. *Angiotensins and Alzheimer's disease: a bench to bedside overview*. [online] 2009vol. 1, s. 3. Alzheimer's Research &Therapy. [cit. 2013-04-14]. Dostupný z <http://alzres.com/content/1/1/3>
104. *World health organization* [online]. 2013 [cit. 2013-04-19]. Dostupné z: <http://www.euro.who.int/en/home>
105. GREENBERG, SM., BACSKAI, BJ., HYMAN, BT. *Alzheimer disease's double – edged vaccine*. Nature Medicine, 2003, vol. 9, s. 389 -390
106. SCHNEEBERGER, A., MANDLER, M., OTAWA, O., ZAUNER, W., MATTNER, F., SCHMIDT, W. *Development of AFFITOPE vaccines for Alzheimer's disease (AD)--from concept to clinical testing*. J Nutr Health Aging. 2009 Mar, vol. 13(3), s. 264-7.
107. PR Newswire. *Alzheimer's Vaccine AD02 Already in Clinical Phase IIPR* Newswire [online]. 2013 [cit. 2013-04-19]. Dostupné z: <http://www.prnewswire.com/news-releases/affiris-ag-alzheimers-vaccine-ad02-already-in-clinical-phase-ii-91898829.html>

108. BÄCKMAN, L., SMALL, BJ., FRATIGLIONI, L. *Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease*. Brain. 2001, vol. 124, s. 96-102.
109. DeKOSKY, ST., MAREK, K. *Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disorders*. Science. 2003, vol. 302, s. 830-834
110. KORCYN, AD. *Is dementia preventable?* Dialogues Clin Neurosci. 2009, vol. 11, s. 213-216
111. LUŽNÝ, J. *Gerontopsychiatrie*. Triton 2012, s. 139- 144. ISBN 978-80-7387-573-2
112. LUŽNÝ, J. *Nefarmakologické ovlivnění kognitivních funkcí u klientů s demencí*. Ošetrovatelství a porodní asistence. 2011, vol. 2(4). ISSN 1804-2740.
113. Program přípravy na stárnutí. *Ministerstvo práce a sociálních věcí* [online]. 1. 8. 2008 [cit. 2013-02-25]. Dostupné z: <http://www.mpsv.cz/cs/5045>
114. Plán Alzheimer. *Ministerstvo práce a sociálních věcí* [online]. 17. 12. 2010 [cit. 2013-02-25]. Dostupné z: <http://www.mpsv.cz/cs/11>
115. *Česká alzheimerovská společnost: Czech alzheimer society* [online]. © 2012 [cit. 2013-01-17]. Dostupné z: <http://www.alzheimer.cz/uvod/>
116. *Občanské sdružení Pamatováček Olomouc* [online]. © 2012 [cit. 2013-01-17]. Dostupné z: <http://pamatovacek.cz/>
117. *Občanské sdružení Letokruhy* [online]. © 2012 [cit. 2013-01-17]. Dostupné z: <http://www.letokruhy-vs.cz/>
118. *Volavka 2012: Občanské sdružení* [online]. © 2012, 10. 4. 2012 [cit. 2013-01-17]. Dostupné z: <http://www.volavkaos.cz/>
119. FRATIGLIONI, L., VITANEN, M., von STRAUSS, E. et al. *Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease: Incidence data from the Kungsholmen Project, Stockholm*. Neurology, 1997, vol. 48, s. 132-138.
120. VALIŠ, M., KALNICKÁ, D. *Novinky ve farmakoterapii demencí*. Neurologie pro praxi. 2011, vol. 12(1), s. 33-36. ISSN 1213-1814.
121. Vysoká škola chemicko-technologická v Praze. *Neurofyziologie II*. [online]. [cit. 2013-03-29]. Dostupný na WWW: <http://tresen.vscht.cz/kot/wp-content/uploads/fyziologie/mod-NEUROFYZIOLOGIE-II2007.pdf>
122. JIRÁK, R. et al. *Gerontopsychiatrie*. Galén, 2013, s. 73. ISBN 978-80-7262-873-5

123. ŠÍPEK, A. *Nový objev v genetice Alzheimerovy choroby*. In: Gate2Biotech: vše o českých biotechnologiích na jednom místě [online]. 2 [cit. 2013-04-13]. ISSN 1802-2685. Dostupné z: <http://www.gate2biotech.cz/novy-objev-v-genetice-alzheimerovy-choroby/>
124. GU, Y., SCARMEAS, N. *Dietary patterns in Alzheimer's disease and cognitive aging*. Curr Alzheimer Res. 2011 Aug, vol. 8(5), s. 510-519.
125. AKOMOLAFE, A., BEISER, A., MEIGS, JB. et al. *Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer disease: results from the Framingham Study*. Arch Neurol, 2006, vol. 63, s. 1551-1555.
126. ARVANITAKIS, Z., WILSON, RS., BIENIAS, JL. et al. *Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function*. Arch Neurol. 2004, vol. 61, s. 661-666.
127. IRIE, F., FITZPATRICK, AL., LOPEZ, OL. et al. *Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE e4: the Cardiovascular Health Study Cognition Study*. Arch Neurol. 2008, vol. 65, s. 89-93
128. MacKNIGHT, C, ROCKWOOD, K, AWALT, E, McDOWELL, I. *Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging*. Dement Geriatr Cogn Disord. 2002, vol. 14(2), s. 77-83.
129. KOSTIUK, P. *Vaskulární rizikové faktory a riziko vzniku Alzheimerovy choroby*. In: Medicina.cz: První český zdravotnický portál [online]. 2001 [cit. 2013-04-13]. Dostupné z: http://www.medicina.cz/verejne/clanek.dss?s_id=3483&s_rub=0&s_sv=37&s_ts=40067,6627199074
130. KIVIPELTO, M., HELKALA, EL., LAAKSO, MP. et al. *Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study*. BMJ, 2001, vol. 322, s. 1447-1451.
131. Launer LAUNER, LJ., Ross ROSS, GW., Petrovitch PETROWICH, H., et al. *Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study*. Neurobiol Aging 2000, vol. 21, s. 49-55.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ

ACH Alzheimerova choroba

AD Alzheimer's disease

MMSE Minimental State Examination

OSN Organizace spojených národů

MCI Mírná kognitivní porucha

CNS Centrální nervová soustava

CT Počítačová tomografie

MR Magnetická rezonance

SPECT

PET Pozitronová emisní tomografie

APP amyloidový prekurzorový protein

MKN-10 Mezinárodní klasifikace duševních poruch a poruch chování

DSM-IV Diagnostický a statistický manuál duševních poruch

NINCDS/ADRDA Národní institut pro neurologické poruchy, poruchy komunikace a
CMP/kritéria

EFNS European Federation of Neurological Societies

HACH Hachinského skóre

HIV Human Immunodeficiency Virus

WHO Světová zdravotnická organizace

USD Americké dolary

EuroCoDe European Collaboration on Dementia

ČR Česká republika

ČSL JEP Český spolek lékařů Jana Evangelisty Purkyně

ApoE 4 Apolipoprotein E

DM Diabetes mellitus

KVN Kardiovaskulární nemoci

BMI Body mass index

PSEN 1 Presenilin 1

PSEN2 Presenilin 2

BACE 1 Beta – site amyloid precursor protein – cleaving enzyme 1

ECE1 Endothelin converting enzyme

IDE Insuline – degrading enzyme

MAPT Microtubule-associated protein Tau

ACE Angiotenzinkonvertáza

NMDA N – metyl - D – aspartát

ČALS Česká alzheimerovská společnost

VOŠs Vyšší odborná škola sociální

PL Psychiatrická léčebna

OLUNG Odborný léčebný ústav neurologicko - geriatrický

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1. Alois Alzheimer (1864 – 1915)	str. 18
Obrázek 2. Vlevo CT obraz fyziologického stárnutí, vpravo obraz kortikální atrofie	str. 20
Obrázek 3. Mozek s normální gyrifikací (vlevo) s mozek s atrofií gyrů(vpravo)	str. 20
Obrázek 4. Schématický mikroskopický obraz mozku u ACH a normální nález	str. 22
Obrázek 5. Intracelulární změny u ACH (tangles)	str. 23
Obrázek 6. Rodinný stav – případy	str. 55
Obrázek 7. Rodinný stav – kontroly	str. 55
Obrázek 8. Průběh onemocnění ACH	str. 56
Obrázek 9. Nález na CT mozku	str. 57
Obrázek 10. Dosažené vzdělání respondentů	str. 58
Obrázek 11. Druh pracovní činnosti	str. 58
Obrázek 12. Užívání alkoholu	str. 59
Obrázek 13. Kouření	str. 59
Obrázek 14. Frekvence genotypů ACE v souboru	str.62
Obrázek 15. Frekvence genotypů ApoE v souboru	str. 63
Obrázek 16. Frekvence genotypů pro receptor CD36	str. 64

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1. DSM – IV kritéria demence	str. 25
Tabulka 2. Prevalence demence v Evropě	str. 29
Tabulka 3. Věk respondentů	str. 54
Tabulka 4. Pohlaví respondentů	str. 54
Tabulka 5. Výskyt ACH v rodině	str. 57
Tabulka 6. Vybrané vaskulární rizikové faktory a úraz hlavy	str. 60
Tabulka 7. Volnočasové aktivity	str. 61
Tabulka 8. Porovnání alelických frekvencí ID/ACE	str. 61
Tabulka 9. Porovnání alelických frekvencí ApoE	str. 62
Tabulka 10. Porovnání alelických frekvencí CD36	str. 63

TABULKY

Průběh onemocnění

Průběh onemocnění		
Pozvolný n/N	Rychlý n/N	celkem
293 (85 %)	51 (15 %)	344

Vzdělání

Dosažené vzdělání				
	základní	vyučen	středoškolské	vysokoškolské
Případy	47,63 %	23,37 %	20,12%	8,88 %
Kontroly	36,43 %	27,13 %	31,78 %	4,65 %

Užívání alkoholu

Užívání alkoholu	abstinent	příležitostně	pravidelně denně	pravidelně týdně
Případy	60%	35%	4,50%	0,50%
Kontroly	45%	44%	7%	4%

Kouření

Kouření	kuřák	nekuřák	exkuřák
Případy	4, 25%	86,40%	9,35%
Kontroly	13,85%	63,85%	22,30%

Nález na CT mozku

CT mozku	negativní nález	pozitivní nález
Případy	9%	91%
Kontroly	67%	33%

Rodinný stav

Rodinný stav	vdaná/ženatý	svobodná/ý	vdova/vdovec	rozvedená/ý
Případy	24%	5%	63%	8%
Kontroly	31%	4%	53%	12%

Genotypové frekvence ID/ACE

genotypy	Případy	Kontroly
genotyp II	22,5	17,3
genotyp ID	49,9	49,6
genotyp DD	27,6	33,1

Genotypové frekvence ApoE

	Případy	Kontroly
E2/E2	0,3	0,8
E2/E3	7,5	11,1
E2/E4	3,2	4
E3/E3	47,2	62,7
E3/E4	39,2	20,6
E4/E4	2,6	0,8

Genotypové frekvence CD36

	Případy	Kontroly
genotyp GG	18	19,8
genotyp AG	51,2	59,4
genotyp AA	30,8	20,8

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha č. 1. Dotazník

Příloha č. 2 Informovaný souhlas

Příloha č. 3 Test Minimental State Examination

Příloha č. 4 Publikace „Epidemiology of and Risk Factors for Alzheimer’s Disease: a review”

Příloha č. 5 Publikace „Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer’s disease: a review“

Příloha č. 6 Publikace „Vaskulární a psychosociální rizikové faktory Alzheimerovy choroby“

Příloha č. 7 Publikace „Alzheimerova choroba a její rizika pro další generace“

PŘÍLOHY

Příloha č.1

Dotazník

Výzkumný projekt Epidemiologie a genetika Alzheimerovy choroby

1. ID:
2. Příjmení, jméno, titul:.....
3. Rodné číslo:
4. Věk:.....
5. Pohlaví:.....
6. Vzdělání: základní – vyučen – středoškolské - vysokoškolské
7. Stav: ženatý-vdaná svobodný(á) vdovec (a) rozvedený(á)
8. Rok stanovení dg:.....
9. Průběh onemocnění: pozvolný - rychlý
10. Výskyt onemocnění v rodině – ano, ne
11. Pokud ano, kdo: matka – otec – sourozenec – dítě

Následující údaje informují o období před začátkem onemocnění:

12. Konzumace alkoholu v průběhu života: abstinent – příležitostná – pravidelná denně – pravidelná týdně
13. Kouření: kuřák – nekuřák – exkuřák
14. Exkuřák : jak dlouho nekouří:.....
15. Hmotnost v kg: současná.....před onemocněním.....
16. Výška:.....
17. Hladina cholesterolu:.....
18. Užívání statinů před onemocněním : ano x ne
19. Kardiovaskulární onemocnění: ICHS x poruchy srdečního rytmu x srdeční selhávání
20. Kardiovaskulární onemocnění: pokud ano, od jakého věku.....

21. Příznaky periferní aterosklerózy: onemocnění karotid x ICHDKK
22. Příznaky periferní aterosklerózy: pokud ano, od jakého věku.....
23. Diabetes mellitus (cukrovka): ano – ne
24. Diabetes mellitus (cukrovka):pokud ano, od jakého věku.....
25. Léčba diabetes mellitus: dieta – perorální antidiabetika - inzulín
26. Hypertenze (vysoký krevní tlak nad 140/90): ano – ne
27. Hypertenze (vysoký krevní tlak nad 140/90):pokud ano, od jakého věku.....
28. Léčba hypertenze:.....
29. Cévní mozková příhoda : ano – ne
30. Pokud ano: počet:.....V jakém věku:.....
31. Vážné úrazy hlavy s hospitalizací: ano – ne
32. Pokud ano, počet:
33. Věk počátku menopauzy u žen:.....
34. U žen substituce hormonální : ano – ne

35. Zaměstnání: duševní práce – fyzická práce
36. Spokojenost v zaměstnání: ano - ne
37. Zájmy, koníčky: četba ano – ne, křížovky ano – ne, divadlo ano – ne
38. Pohybová aktivita ano – ne
39. Pohybová aktivita: rekreačně – aktivní sportovec
40. Jiné zájmy:.....

41. Výsledek MMSE:
42. CT mozku:.....
43. Onemocnění štítné žlázy:.....
44. Hormonální léčba štítné žlázy:.....

Příloha č.2

INFORMOVANÝ SOUHLAS

Jméno a příjmení.....

Rodné číslo..... Datum.....

Vážená paní /pane,

obracím se na Vás v souvislosti s projektem, jehož cílem je zjistit hlavní rizikové faktory, které se podílejí na vzniku Alzheimerovy choroby a tím přispět k časně diagnostice tohoto závažného onemocnění, které má pro postižené osoby významné zdravotní a sociální následky.

V rámci tohoto projektu by měly být použity i výsledky Vašich vyšetření, kterým jste se při kontrolách zdravotního stavu podroboval(a). Tyto informace budou získány pohovorem s Vámi a zapsány do dotazníku. Součástí tohoto projektu je i významné genetické vyšetření pro které je třeba odebrat stěr z Vaší sliznice dutiny ústní. Všechny od Vás získané informace budou výhradně anonymního charakteru a nebudou nikdy uváděny ve spojitosti s Vaší osobou.

Pokud souhlasíte s tím, aby výsledky Vašeho vyšetření byly použity pro účely uvedeného projektu a souhlasíte s odběrem stěru z Vaší sliznice dutiny ústní, prosím o potvrzení Vašeho souhlasu podpisem tohoto formuláře. Vaše účast na tomto projektu pro Vás nepřináší žádná rizika a máte možnost kdykoliv z účasti na tomto projektu odstoupit bez udání důvodu a bez vlivu na Vaši další léčbu.

Pokud budete mít jakékoliv otázky, související s účastí v projektu, můžete mne kontaktovat na uvedené adrese nebo na email: vladimir.janout@osu.cz, případně na tel. 733784094.

Prof. MUDr. Vladimír Janout, CSc.
Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví
Lékařská fakulta Ostravské univerzity v Ostravě

Podpis výše uvedené osoby

Podpis lékaře

*Údaje budou zpracovány dle zákona 101/2000 Sb. O ochraně osobních údajů

Test kognitivních funkcí

Mini-Mental State Examination (MMSE)

Viphařm

Datum vyšetření:

	1	2	3	4	5	6	7	8
den								
měsíc								
rok								

Jméno pacienta:

I. Orientace

Každá správná odpověď se hodnotí 1 bodem. Pacient má na každou odpověď nejvíce 10 vteřin.

Kolikátého je dnes?

Který je dnes den v týdnu?

Který je měsíc?

Který je rok?

Které je roční období?

V jaké zemi se nacházíme?

Ve kterém okrese?

Ve kterém městě?

Jak se jmenuje tato nemocnice?

Na kterém jsme poschodí?

II. Zapamatování

Slova vyslovujte pomalu a zřetelně, rychlostí asi jedno slovo za vteřinu. Pokud je pacient schopen slova opakovat, započítáte 1 bod za každé správné opakované slovo. Pokud si slova není schopen vybavit, opakujte je několikrát (nejvíce však ještě 5x), než se je pacient naučí. Jinak nelze vyšetřovat položku „výbavnost“.

Nyní Vám vyjmenuji tři předměty. Pokuste se je opakovat po mně a zapamatovat si je. Za chvíli se vás na tato slova znovu zeptám.

lopata

šátek

váza

III. Pozornost a počítání

Za každou správnou odpověď započítáte 1 bod. Pokud pacient udělá chybu a dále odečítá správně, počítejte pouze jako jednu chybu. (Maximálně 5 bodů).

Za každé správné písmeno započítáte 1 bod. (maximálně 5 bodů)

Nyní prosím, odečítejte od 100 stále sedmičku. Až odečtete pětkrát za sebou, skončete.

100

93 M

86 R

79 K

72 O

65 P

Jestliže pacient tento úkol nedokáže nebo nechce provést, vyzvěte ho:

Hláskujte, prosím, pozpátku slovo POKRM po jednotlivých písmenech.

IV. Výbavnost

Za každou správnou odpověď započítáte 1 bod.

Nyní se pokuste vzpomenout na 3 slova, která jste si měl/a zapamatovat.

lopata

šátek

váza

V. Pojmenování předmětu

Za správnou odpověď započtete 1 bod.

Ukažte náramkové hodinky

Co je to?

Ukažte tužku

Co je to?

VI. Opakování

Za správnou odpověď započtete 1 bod, přípustný je pouze jeden pokus.

Opakujte, prosím, po mně:

„První pražská paroplavba“

VII. Třístupňový příkaz

Položte před pacienta list papíru a dejte mu následující pokyn:

Za každou správně provedenou činnost započtete 1 bod.

Nyní vezměte tento papír do pravé ruky, přeložte ho na polovinu a položte na zem.

Pravá ruka

Přeložení na polovinu

Položení na podlahu

VIII. Čtení a vykonání psaného příkazu

Ukažte pacientovi spodní část tohoto testu s nápisem: „Zavřete oči“ a vyzvěte ho: Nechte pacientovi 10 vteřin na provedení. Instrukci můžete opakovat nejvýše 3x. Započtete 1 bod pouze, pokud pacient skutečně zavře oči.

Přečtete, prosím, co je zde napsáno a udělejte to.

IX. Psaní

Dejte vyšetřovanému tužku a papír a vyzvěte jej:

1 bod započítejte, pokud má věta podmět (i nevyjádřený) a přísudek a dává smysl. V textu mohou být pravopisné chyby.

Napište, prosím, jakoukoliv větu.

X. Obkreslení obrazce

Dejte vyšetřovanému tužku a papír a vyzvěte jej:

Započtete 1 bod, pokud pacient nakreslí obrazec v časovém limitu do 1 minuty a jestliže jsou zachovány správné strany, počet úhlů a překřížení. Třes ani rotace nevadí.

Nakreslete obrázek co nejpřesněji podle předlohy.

Celkem:

ZAVŘETE OČI!

Vipham 

Epidemiological of and risk factors for Alzheimer's disease: A review

Jana Povova^a, Petr Ambroz^a, Michal Bar^a, Veronika Pavukova^a, Omar Sery^c, Hana Tomaskova^a, Vladimir Janout^a

Background. Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia. It is a degenerative, incurable and terminal disease. The increasing prevalence of AD is, among other reasons, due to population aging, which is, to a certain extent, seen worldwide. Continuous advances in health care keep increasing life expectancy. Official statistics are likely to significantly underestimate the actual prevalence of AD. Alzheimer's disease represents an important public health problem. Its aetiology is still unknown and for this reason, it is necessary to study all potential risk factors which may contribute to the development of this disease.

Methods. We searched original and review articles addressing Alzheimer's disease using key words Alzheimer's disease, epidemiology, risk factors and prevention. We found and used one hundred and four references.

Conclusions. Based on epidemiological studies, genetic studies, neuroimaging methods and neuropathology research, three basic etiological hypotheses of the development of AD have been formulated: genetic, vascular and psychosocial. At present, the level of evidence is insufficient for the etiological role of other factors, such as nutrition, occupational exposure to various substances and inflammation. From the point of view of early diagnosis and application of primary or secondary prevention principles, genetic factors are the most important.

Key words: Alzheimer's disease, epidemiology, risk factors, prevention

Received: September 9, 2011; Accepted with revision: May 17, 2012; Available online: June 14, 2012
<http://dx.doi.org/10.5507/bp.2012.055>

^aDepartment of Epidemiology and Public Health, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Czech Republic

^bDepartment of Clinical Studies, Faculty of Medicine, University of Ostrava

^cDepartment of Biochemistry, Faculty of Science, Masaryk University Brno

Corresponding author: Jana Povova, e-mail: Jana.povova@osu.cz

INTRODUCTION

Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia. It is a degenerative, incurable and terminal disease. Although it is mostly diagnosed in people over 65 years, a less prevalent early-onset form may develop much earlier.

Alzheimer's disease affects most (up to 75%) of the more than 35 million people suffering from dementia worldwide. The prevalence is believed to double every 20 years. Thus, it is estimated that approximately 115 million people may be affected by AD in 2050. The disease has a major impact not only on the sufferers but also on persons caring for them as well as the entire society.

The etiological factors are mostly unknown. There is increasing evidence of the role that certain risk factors play in the development of the disease, such as genetic and vascular factors or disorders. Also known are psychosocial factors which may positively influence the pathogenesis and clinical manifestation of the disease. Therefore, intervention in these areas may lower the risk of its development or at least delay the clinical manifestation.

The increasing prevalence of AD is, among other reasons, due to population aging, which is, to a certain extent, seen worldwide.

OCCURRENCE

Prevalence

Aggregate data from studies on the prevalence of AD in Europe reported the age-standardized prevalence of AD in people aged 65 or more to be 4.4% (ref.¹). A US study performed in a representative sample of persons over 70 years of age reported AD prevalence of 9.7% (ref.²). The global prevalence of AD is estimated at 3.9% in people older than 60 years, with regional variations in individual continents³.

In developed countries, approximately 1 in 10 persons over 65 years of age suffers from a form of dementia compared with more than one third of those older than 85 years^{4,5}.

Incidence

Two US studies of persons aged 65 or more reported an AD incidence of 15.0 per 1,000 person-years. The incidence rates for males and females were 13.0 and 16.9 per 1,000 person-years, respectively^{6,7}.

In a 3 year follow-up, a Swedish prospective study involving 987 persons aged 75 years or older found the incidence rates of dementia in the age group of 75-79 years to be 19.6 and 12.4 per 1,000 person-years in females and males, respectively. In those aged 90 or more, the incidence rates of dementia were 86.7 per 1,000 person-years in females and 15.0 per 1,000 person-years in males.

A similar distribution by age and gender was seen in AD. The risk of the development of any form of dementia is reported to be approximately twice as high in females as in males and the risk of Alzheimer's disease is as much as three times higher in females⁸.

Numerous other studies report the incidence rates of dementia and AD as the number of persons per year.

For example, in a British prospective cohort study of 1,070 persons aged 65 or more and followed for 3 years, the incidence of all types of dementia was 9.2 per 1,000 population and year, of which the AD incidence was 6.3 per 1,000 population and year⁹.

Koukolík reported approximately 35,000 AD patients aged 65 years or more in former Czechoslovakia in 1983 (ref.¹⁰).

According to the Czech Alzheimer Society, approximately 130,000 people in the Czech Republic currently suffer from dementia, two thirds of which have AD.

RISK FACTORS

Hypotheses

Based on epidemiological studies, neuroimaging methods and neuropathology research, three etiological hypotheses of the development have been reported, with moderate or strong evidence¹¹:

- genetic,
- vascular, and
- psychosocial.

At present, the level of evidence is insufficient for the etiological role of other factors, such as nutrition, occupational exposure to various substances and inflammation.

Genetic hypothesis

Early-onset familial AD is usually caused by autosomal dominant mutations in the genes for amyloid precursor protein (APP), presenilin 1 and presenilin 2. This form of AD accounts for approximately 2–5% of all AD cases¹².

First-degree relatives of patients with AD are at higher lifetime risk of developing the disease than the rest of the population¹³. Both genetic and other factors contribute to the increased risk and familial aggregation of AD cases. As far as genetic factors are concerned, this risk may be partly due to the presence of the apolipoprotein E (APOE) apoE4 allele. Other genes also contribute to the pathogenesis of this mental disorder¹⁴. The apoE4 allele is the only proven genetic factor so far identified in the development of both the early- and late-onset forms of AD. This factor increases susceptibility to AD but it is neither necessary nor sufficient for the development of this disease. The higher the number of the apoE4 alleles, the higher the risk of AD and the lower the age of onset. The risk effect of the presence of the apoE4 allele decreases with age. Generally, approximately 15–20% of AD cases may be attributed to this risk¹⁵.

Tens of other candidate genes with polymorphisms affecting the risk of the development of AD have been studied. Predominantly, these are secretase genes - e.g.

BACE1 (beta-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1), presenilin 1, peptidase genes - e.g. ECE1 (endothelin-converting enzyme), IDE (insulin-degrading enzyme), microtubule and cytoskeletal genes - e.g. MAPT (microtubule-associated protein tau), synaptic genes - e.g. ABCA1 (ATP-binding cassette A1 transporter), anti-apoptotic genes - e.g. IL-1 (interleukin 1), protease genes - e.g. ACE (angiotensin-converting enzyme) and other genes such as the gene for APP.

Vascular hypothesis

Vascular risk factors, such as smoking, obesity and high total cholesterol levels, together with vascular morbidity, such as hypertension, diabetes mellitus and asymptomatic cerebral infarction, are associated with a higher risk of dementia including Alzheimer's disease.

Smoking

Earlier cross-sectional studies often reported a lower prevalence of AD among smokers compared with non-smokers¹⁶. This seemingly protective effect was probably due to survivor bias since the proportion of smokers among the prevalent cases was smaller.

When incident cases of AD were studied, however, the situation was completely reversed^{17,18}. That is, numerous analytical studies found a significantly increased risk of AD associated with cigarette smoking, especially in apoE4 allele non-carriers^{20,22}. Meta-analyses of these analytical studies concluded that current smoking was associated with an increased risk of the development of AD, with RR=1.79; 95% CI 1.43–2.23 (ref.^{23,24}).

Alcohol

It is well recognized that alcohol abuse causes alcohol dementia. Moreover, middle-aged heavy drinkers, especially apoE4 allele carriers, were found to have a more than 3-fold higher risk of dementia and AD later in their lives²⁵. On the other hand, the risk of developing dementia and AD was reduced in light and moderate alcohol consumers^{26,27}.

In heavy consumers, alcohol clearly damages the brain. Even light to moderate alcohol consumption was found to be related to brain atrophy and volume loss^{28,29}.

Overweight and obesity

Higher BMI in middle age is a risk factor for AD and other dementias. Higher BMI or obesity (in particular abdominal obesity) at around the age of 50 years means an increased risk of dementia 20–25 years later^{30,31}. Several analytical studies in the elderly suggested that a significant decrease in BMI was associated with a higher risk of AD in the following 5–6 years^{37,38}.

Blood pressure and management of hypertension

Increased blood pressure in middle age, especially if uncontrolled, was associated with a higher risk of the later development of AD in several observational studies^{39,40}.

Findings from analytical studies of the association between blood pressure and the risk of dementia are not

consistent. Studies with a relatively short follow-up (less than 3 years) found no or even an inverse association between blood pressure values and the risk of dementia and AD (ref.⁴¹). Since dementia has a long latent period and blood pressure may drop in its pre-clinical stage, an absent or inverse association may be interpreted as a result of the process^{42,43}.

However, analytical studies with a longer follow-up (e.g. more than 6 years) reported an inverse association^{44,45}, suggesting that low blood pressure later in the life may contribute to the development or clinical manifestation of dementia including AD (ref.^{41,47}).

Longitudinal studies have repeatedly shown a protective effect of antihypertensive drugs against the development of dementia and AD (ref.^{41,48,49}). Recent analytical studies have suggested that the protective effect of antihypertensive therapy may depend on its duration and the patient's age. Greater protective effects were found in the younger elderly (e.g. under 75 years of age) and in those with long-term treatment^{50,51}. Antihypertensive therapy may protect against dementia and AD by delaying the atherosclerotic process, decreasing the number of atherosclerotic lesions and improving cerebral perfusion⁴¹.

Hypercholesterolemia and statin therapy

High total serum cholesterol levels in middle age were found to be a risk factor for the development of AD at a later age^{52,53}. High total cholesterol in middle age is a risk factor for the development of AD and other dementias 20 years later but decreasing serum cholesterol levels in late middle age may be due to ongoing disease processes and may represent a marker for later AD and other dementias⁵⁴.

According to several cross-sectional and case-control studies, the use of statins significantly decreases the prevalence of AD (ref.^{55,56}). Whereas an analytical study (the Rotterdam Study) showed that the use of statins was associated with a lower risk of AD (ref.⁵⁷), other prospective studies found either no beneficial effect or only a slightly decreased risk of AD related to the use of statins^{58,59}. Experimental studies have suggested that statins may decrease the production of beta amyloid both *in vitro* and *in vivo*. Statins also have various other effects that may be beneficial for the CNS and thus may lower the risk of AD.

Nutritional factors

Several analytical studies showed a decreased risk of AD associated with higher intake of antioxidants such as vitamins E and C (ref.^{60,61}), either in the diet or in dietary supplements. However, some studies found a negative effect⁶². Yet other studies showed that the Mediterranean diet (high intake of fish, fruit and vegetables rich in antioxidants) was associated with a lower risk of AD, independent of vascular risk factors^{63,64}. A Cochrane systematic review concluded that supplementation with folic acid and vitamin B12 had no beneficial effect on cognitive functions despite the fact that folic acid and vitamin B12 effectively decrease serum homocysteine levels⁶⁵.

It was also reported that a diet rich in saturated fats and cholesterol increased the risk of AD (ref.⁶⁶) whereas

polyunsaturated fatty acids and fish may be protective against dementia^{67,68}.

Diabetes mellitus

Many longitudinal studies found an increased risk of not only neurodegenerative but also vascular dementia in people with diabetes^{69–71}. This risk was confirmed by a systematic review⁷². The presence of diabetes in middle age or a longer duration of diabetes may play a key role in the development of AD and other dementias^{73,74}. Moreover, borderline conditions, prediabetes or impaired glucose tolerance are also related to an increased risk of AD and other dementias in very old people⁷⁵. This relationship may be partly explained by diabetic comorbidities such as hypertension and dyslipidaemia^{76–78}.

A relationship was also found between a higher prevalence of AD in an elderly population in Finland⁷⁹, although an analytical study of a multiethnic cohort of the elderly in the USA found no association between the metabolic syndrome and either the prevalence or incidence of AD, despite the fact that two components of the syndrome, i.e. diabetes and hyperinsulinaemia, were associated with increased risk of incident AD (ref.⁸⁰).

Cardiovascular and cerebrovascular diseases

A significantly increased risk of dementia and AD was found in patients who had suffered a stroke as well as clinically silent cerebral infarction confirmed by magnetic resonance imaging^{81,82}.

Also cardiovascular diseases are associated with an increased incidence of dementia and AD, with the highest risk of dementia in persons with peripheral artery disease, suggesting that extensive peripheral atherosclerosis is a risk factor for AD (ref.^{83,84}).

Neuropathological studies have suggested that cerebrovascular lesions, atherosclerosis and neurodegenerative changes often coexist with each other in the brain, producing a clinical manifestation of the dementia syndrome^{85,86}.

Psychosocial hypothesis

A systematic review found that psychosocial factors and an active lifestyle throughout life may decrease the risk of dementias including AD (ref.⁸⁷).

Education and socioeconomic status

Lower education is tied to increased risk of dementia and AD. This link has been confirmed by many cross-sectional and longitudinal studies^{88,89}. Although education and socioeconomic status are highly correlated with each other, when studied separately, an independent association was only found for education⁹⁰.

Social network and social engagement

Longitudinal observational studies suggest that a poor social network or a lack of social engagement are associated with decreased cognitive functions and dementia^{91,92}. The risk of dementia was also higher in elderly persons with increased social isolation and less frequent and unsatisfactory contacts with relatives and friends. Persons with low neuroticism combined with high extraversion

had a lower risk of dementia⁹². Low levels of social engagement in late life and decreased social engagement from middle to late life were associated with a two-fold increase in the risk of the development of dementia and AD later in life^{93,94}.

Physical activity

Regular physical exercise is associated with a delay in onset of dementia and AD in the elderly without cognitive impairment⁹⁵. Physical activity in the form of various leisure activities rather than sports or specific physical exercise led to a decrease in the risk of dementia⁹⁶. Even low-intensity physical activity such as walking may lower the risk of dementia and cognitive impairment⁹⁷. A significant protective effect of regular physical activity in middle age, with respect to the development of dementia and AD later in the life, was found especially in persons with the apoE4 allele⁹⁸.

Mental activity

Various activities requiring a mental effort, such as reading, social and cultural activities, knitting, gardening, dancing, tabletop games, playing musical instruments, watching specific TV programmes, showed a protective effect against dementia and AD (ref.^{99,100}). A study of Swedish twins showed that complexity of work, in particular more complex work with people, may reduce the risk of AD (ref.¹⁰¹). A recent neuroimaging study suggested that a high level of complex mental activity across the lifespan was correlated with reduced hippocampal atrophy¹⁰¹.

PREVENTION

Primary prevention

Although the mechanisms of action of vascular and psychosocial factors participating in the pathogenesis and clinical manifestation of AD have not been fully understood, primary prevention is possible since most vascular and psychosocial factors including lifestyle factors are modifiable^{11,102}.

Primary prevention strategies addressing the vascular pathway in the development of AD include:

- measures against hypertension, obesity, increased glucose levels and diabetes mellitus in middle age,
- measures against cardiac failure and preventing very low blood pressure and thus maintaining sufficient cerebral perfusion.

Primary prevention strategies focused on maintaining an active and socially integrated lifestyle:

- ensuring an extensive social network,
- frequent participation in social physical and intellectual stimulating activities^{11,87}.

Secondary prevention

AD is characterized by a pre-clinical stage lasting several years during which progressive neurodegenerative changes occur in the brain, even before the onset of

typical clinical signs¹⁰³. However, this pre-clinical stage is difficult to identify although some clinical markers, neuroimaging biomarkers and biochemical markers are available¹⁰⁴.

- mild cognitive impairment (isolated memory loss),
- biochemical markers in the serum and cerebrospinal fluid (beta amyloid and tau protein),
- neuroimaging methods are considered an effective tool for diagnosing AD in the pre-clinical stage (amyloid positron emission tomography is able to measure beta amyloid in the brain *in vivo*),
- volumetric magnetic resonance imaging detecting medial temporal lobe atrophy.

Tertiary prevention

The goal of tertiary prevention of AD is to rule out functional disability and, if possible, improve the quality of life:

- cognitive training,
- treatment with cholinesterase inhibitors (donepezil, rivastigmine, galantamine),
- treatment with N-methyl D-aspartate receptor antagonists (memantine).

CONCLUSION

Alzheimer's disease represents an important public health problem. Its aetiology is still unknown and for this reason, it is necessary to study all potential risk factors which may contribute to its development.

From the point of view of early diagnosis and potential application of primary or secondary prevention, genetic factors are the most important.

ABBREVIATIONS

AD, Alzheimer's disease.

ACKNOWLEDGMENT

Supported by the Czech Ministry of Health grant project no. NT11152-6/2010.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

Author's conflict of interest disclosure: The authors stated that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article.

REFERENCES

1. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, Jagger C, Martinez-Lage J, Soininen H, Hofman A. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000;54:54-9.

2. Plassman BL, Langa KM, Fischer GG, Heeringa SG, DR Weir, Ofstedal MB, Burke JR, Hurd MD, Potter GG, Rodgers WL, Steffens DC, Willis RJ, Wallace RB. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology* 2007;29:125–32.
3. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Sczuzka M. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366:2112–7.
4. von Strauss E, Viitanen M, De Ronchi D, Winblad B, Fratiglioni L. Aging and the occurrence of dementia: findings from a population-based cohort with a large sample of nonagenarians. *Arch Neurol* 1999;56:587–92.
5. Corrada MM, Brookmeyer R, Berlau D, Paganini-Hill A, Kawas CH. Prevalence of dementia after age 90: results from The 90+ Study. *Neurology* 2008;71:337–43.
6. Kawas C, Gray S, Brookmeyer R, Fozard J, Zonderman A. Age-specific incidence rates of Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 2000;54:2072–7.
7. Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Schellenberg GD, van Belle G, Jolley L, Larson EB. Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. *Arch Neurol* 2002;59:1737–46.
8. Fratiglioni L, Viitanen M, von Strauss E, Tontodonati V, Herlitz A, Winblad B. Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease: Incidence data from the Kungsholmen Project, Stockholm. *Neurology* 1997;48:132–8.
9. Copeland JRM, Davidson IA, Dewey ME, Gilmore C, Larkin BA, McWilliam C, Saunders PA, Scott, Sharma V, Sullivan C. Alzheimer's disease other dementias, depression and pseudodementia: Prevalence, Incidence and Three Year Outcome in Liverpool. *Br J Psychiatry* 1992;161:230–9.
10. Koukolík F, Jiráček R. Alzheimerova nemoc a další demence, Galén, 1998.
11. Fratiglioni L, von Strauss E, Qiu CX. Epidemiology of the dementias of old age. In Denning T, Jacoby R, Oppenheimer C, Thomas A, eds. *The Oxford Textbook of Old Age Psychiatry*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press 2008;391–406.
12. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet* 2006;368:387–403.
13. Green RC, Cupples LA, Go R, Benke KS, Edeki T, Griffith PA, Williams M, Hipps Y, Graff-Radford N, Bachman D, Farrer LA. Risk of dementia among white and African American relatives of patients with Alzheimer disease. *JAMA* 2002;287:329–36.
14. Huang W, Qiu C, von Strauss E, Winblad B, Fratiglioni L. APOE genotype, family history of dementia, and Alzheimer disease risk: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol* 2004;61:1930–4.
15. Qiu C, Kivipelto M, Agüero-Torres H, Winblad B, Fratiglioni L. Risk and protective effects of the APOE gene towards Alzheimer's disease in the Kungsholmen project: variation by age and sex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:828–33.
16. Fratiglioni L, Wang HX. Smoking and Parkinson's and Alzheimer's disease: review of the epidemiological studies. *Behav Brain Res* 2000;113:117–20.
17. Wang HX, Fratiglioni L, Frisvold GB, Viitanen M, Winblad B. Smoking and the occurrence of Alzheimer's disease: cross-sectional and longitudinal data in a population-based study. *Am J Epidemiol* 1999;149:640–4.
18. Hill G, Connelly J, Hébert R, Lindsay J, Millar W. Neyman's bias revisited. *J Clin Epidemiol* 2003;56:293–6.
19. Tyas SL, White LR, Petrovitch H, Webster Ross G, Foley DJ, Heimovitz HK, Launer LJ. Mid-life smoking and late-life dementia: the Honolulu Asia Aging Study. *Neurobiol Aging* 2003;24:589–96.
20. Ott A, Sliemers AJ, Hofman A, van Harskamp F, Witteman JC, Van Broeckhoven C, van Duijn CM, Breteler MM. Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. *Lancet* 1998;351:1840–3.
21. Merchant C, Tang MX, Albert S, Manly J, Stern Y, Mayeux R. The influence of smoking on the risk of Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;52:1408–12.
22. Aggarwal NT, Bienias JL, Bennett DA, Wilson RS, Morris MC, Schneider JA, Shah RC, Evans DA. The relation of cigarette smoking to incident Alzheimer's disease in a biracial urban community population. *Neuroepidemiology* 2006;26:140–6.
23. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol* 2007;166:367–78.
24. Peters R, Poulter R, Warner J, Beckett N, Burch I, Bulpitt C. Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review. *BMC Geriatr* 2008;8:36.
25. Anttila T, Helkala EL, Viitanen M, Kähöhl T, Fratiglioni L, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J, Nissinen A, Kivipelto M. Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population based study. *BMJ* 2004;329:539.
26. Huang W, Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. Alcohol consumption and incidence of dementia in a community sample aged 75 years and older. *J Clin Epidemiol* 2002;55:959–64.
27. Ruitenberg A, van Swieten JC, Witteman JC, Mehta KM, van Duijn CM, Hofman A, Breteler MM. Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Lancet* 2002;359:281–6.
28. Ding J, Eigenbrodt ML, Mosley TH Jr, Hutchinson RG, Folsom AR, Harris TB, Nieto FJ. Alcohol intake and cerebral abnormalities on magnetic resonance imaging in a community-based population of middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 2004;35:16–21.
29. Paul CA, Au R, Fredman L, Massaro JM, Seshadri S, Decarli C, Wolf PA. Association of alcohol consumption with brain volume in the Framingham study. *Arch Neurol* 2008;65:1363–7.
30. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, M Viitanen, Kähöhl T, Winblad B, Helkala EL, Tuomilehto J, H Soininen, Nissinen A. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005;62:1556–60.
31. Rosengren A, Skoog I, Gustafson D, Wilhelmsen L. Body mass index, other cardiovascular risk factors, and hospitalization for dementia. *Arch Intern Med* 2005;165:321–6.
32. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP Jr, Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ* 2005;330:1360.
33. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Diehr P, O'Meara ES, Longstreth WT Jr, Luchsinger JA. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Arch Neurol* 2009;66:336–42.
34. Buchman AS, Wilson RS, Bienias JL, Shah RC, Evans DA, Bennett DA. Change in body mass index and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* 2005;65:892–7.
35. Johnson DK, Wilkins CH, Morris JC. Accelerated weight loss may precede diagnosis in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2006;63:1312–7.
36. Dahl AK, Löppönen M, Isoaho R, Berg S, Kivela SL. Overweight and obesity in old age are not associated with greater dementia risk. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:2261–66.
37. Nourhashemi F, Deschamps V, Larrieu S, Letenneur L, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Body mass index and incidence of dementia: the PAQUID study. *Neurology* 2003;60:117–9.
38. Atti AR, Palmer K, Volpato S, Winblad B, De Ronchi D, Fratiglioni L. Late-life body mass index and dementia incidence: nine-year follow-up data from the Kungsholmen Project. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:111–6.
39. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, Havlik RJ. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging* 2000;21:49–55.
40. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K, Soininen H, Tuomilehto J, Nissinen A. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* 2001;322:1447–51.
41. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005;4:487–99.
42. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Odén A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996;347:1141–5.
43. Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. *Arch Neurol* 2005;62:112–6.
44. Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, Glynn RJ, Bennett DA, Evans DA. Association of incident Alzheimer disease and blood pressure measured from 13 years before to 2 years after diagnosis in a large community study. *Arch Neurol* 2001;58:1640–6.
45. Qiu C, von Strauss E, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol* 2003;60:223–8.

46. Verghese J, Lipton RB, Hall CB, Kuslansky G, Katz MJ. Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology* 2003;61:1667–72.
47. Ruitenberg A, den Heijer T, Bakker SL, van Swieten JC, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 2005;57:789–94.
48. Yasar S, Corrada M, Brookmeyer R, Kawas C. Calcium channel blockers and risk of AD: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurobiol Aging* 2005;26:157–63.
49. Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketsos CG, Hayden KM, Skoog I, Norton MC, Tschanz JT, Mayer LS, Welsh-Bohmer KA, Breitner JC. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study. *Arch Neurol* 2006;63:686–92.
50. Peila R, White LR, Masaki K, Petrovitch H, Launer LJ. Reducing the risk of dementia: efficacy of long-term treatment of hypertension. *Stroke* 2006;37:1165–70.
51. Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, Stricker BH. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia. A prospective cohort study. *Neurology* 2009;72:1727–34.
52. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, M Hallikainen, Alhainen K, Iivonen S, Mannermaa, Tuomilehto J, Nissinen, Soininen H. Apolipoprotein E4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med* 2002;137:149–55.
53. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 2005;64:277–81.
54. Solomon A, Kåreholt I, Ngandu T, Winblad B, Nissinen, Tuomilehto J, H Soininen, Kivipelto M. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study. *Neurology* 2007;68:751–6.
55. Jick H, Zornberg GL, Glick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000;356:1627–31.
56. Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB, MacKnight C, Merry H, Verreault R, Wolfson C, McDowell I. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol* 2002;59:223–7.
57. Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH, Breteler MM. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity: the Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:13–7.
58. Rea TD, Breitner JC, Psaty BM, Fitzpatrick AL, Lopez OL, Newman AB, Hazzard WR, Zandi PP, Burke GL, Lyketsos CG, Bernick C, Kuller LH. Statin use and the risk of incident dementia: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 2005;62:1047–51.
59. Zandi PP, Sparks DL, Khachaturian AS, Khachaturian AS, Tschanz J, Norton M, Steinberg M, Welsh-Bohmer KA, Breitner JC. Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer disease? The Cache County Study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:217–24.
60. Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, Stone SV, Gustafson D, Tschanz JT, Norton MC, Welsh-Bohmer KA, Breitner JC. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Arch Neurol* 2004;61:82–8.
61. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, C Berr, Tzourio C, Dartigues JF, Alépoult A. et al. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology* 2007;69:1921–30.
62. Gray SL, Anderson ML, Crane PK, Breitner JC, McCormick W, Bowen JD, Teri L, Larson E. Antioxidant vitamin supplement use and risk of dementia or Alzheimer's disease in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:291–5.
63. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet, Alzheimer disease, and vascular mediation. *Arch Neurol* 2006;63:1709–17.
64. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2006;59:912–21.
65. Malouf M, Grimley EL, Areosa SA. Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD004514.
66. Laitinen MH, Ngandu T, Rovio S, Helkala EL, Uusitalo U, Viitonen M, Nissinen A, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Fat intake at midlife and risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22:99–107.
67. Huang TL, Zandi PP, Tucker KL, Fitzpatrick AL, Kuller LH, Fried LP, Burke GL, Carlson MC. Benefits of fatty fish on dementia risk are stronger for those without APOE ε4. *Neurology* 2005;65:1409–14.
68. Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, Lamon-Fava S, Robins SJ, Au R, Tucker KL, Kyle DJ, Wilson PW, Wolf PA. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol* 2006;63:1545–50.
69. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* 2004;61:661–6.
70. Akomolafe A, Beiser A, Meigs JB, Au R, Green RC, Farrer LA, Wolf PA, Seshadri S. Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer disease: results from the Framingham Study. *Arch Neurol* 2006;63:1551–5.
71. Irie F, Fitzpatrick AL, Lopez OL, et al. Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE ε4: the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Arch Neurol* 2008;65:89–93.
72. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of Dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006;5:64–74.
73. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Christianson TJ, Pankratz VS, Boeve BF, Vella A, Rocca WA, Petersen RC. Association of duration and severity of diabetes mellitus with mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2008;65:1066–73.
74. Xu W, Qiu C, Gatz M, Pedersen NL, Johansson B, Fratiglioni L. Mid- and late-life diabetes in relation to the risk of dementia: a population-based twin study. *Diabetes* 2009;58:71–7.
75. Xu WL, Qiu CX, Winblad B, Fratiglioni L. The effect of borderline diabetes mellitus on the risk of dementia and Alzheimer disease. *Diabetes* 2007;56:211–6.
76. Korff ES, White LR, Scheltens P, Launer LJ. Brain aging in very old men with type 2 diabetes: the Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes Care* 2006;29:2268–74.
77. Rönnemaa E, Zethelius B, Sundelöf J, Sundström J, Degerman-Gunnarsson M, Berne C, Lannfelt L, Kilander L. Impaired insulin secretion increases the risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2008;71:1065–71.
78. Xu WL, von Strauss E, Qiu CX, Winblad B, Fratiglioni L. Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2009;52:1031–9.
79. Vanhanen M, Koivisto K, Moilanen L, Helkala EL, Hänninen T, Soininen H, K Kervinen, Kesäniemi YA, Laakso M, Kuusisto J. Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: a population-based study. *Neurology* 2006;67:843–7.
80. Muller M, Tang MX, Schupf N, Manly JJ, Mayeux R, Luchsinger JA. Metabolic syndrome and dementia risk in a multiethnic elderly cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24:185–92.
81. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003;348:1215–22.
82. Honig LS, Tang MX, Albert S, R Costa, Luchsinger J, J Manly, Stern Y, Mayeux R. Stroke and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003;60:1707–12.
83. Newman AB, Fitzpatrick AL, Lopez O, Jackson S, Lyketsos C, Jagust W, Ives D, Dekosky ST, Kuller LH. Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study cohort. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1101–7.
84. Beerli MS, Rapp M, Silverman JM, Schmeidler J, Grossman HT, Fallon JT, Purohit DP, Perl DP, Siddiqui A, Lesser G, Rosendorff C, Haroutunian V. Coronary artery disease is associated with Alzheimer disease neuropathology in APOE4 carriers. *Neurology* 2006;66:1399–1404.
85. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Marksbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: the Nun Study. *JAMA* 1997;277:813–7.
86. Esiri MM, Nagy Z, Smith MZ, Barnettson L, Smith AD. Cerebrovascular disease and threshold for dementia in the early stages of Alzheimer's disease. *Lancet* 1999;354:919–20.
87. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004;3:343–53.
88. Qiu C, Bäckman L, Winblad B, Agüero-Torres H, Fratiglioni L. The influence of education on clinically diagnosed dementia: incidence and mortality data from the Kungsholmen Project. *Arch Neurol* 2001;58:2034–9.

89. Ngandu T, von Strauss E, Helkala EL, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Education and dementia: what lies behind the association? *Neurology* 2007;69:1442–50.
90. Karp A, Käreholt I, Qiu C, Bellander T, Winblad B, Fratiglioni L. Relation of education and occupation-based socioeconomic status to incident Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol* 2004;159:175–83.
91. Fratiglioni L, Wang HX, Ericsson K, Maytan M, Winblad B. Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet* 2000;355:1315–9.
92. Wang HX, Karp A, Herlitz A, Crowe M, Käreholt I, Winblad B, Fratiglioni L. Personality and lifestyle in relation to dementia incidence. *Neurology* 2009;72:253–9.
93. Wang HX, Karp A, Winblad B, Fratiglioni L. Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *Am J Epidemiol* 2002;155:1081–7.
94. Saczynski JS, Pfeiffer LA, Masaki K, Korf ES, Laurin D, White L, Launer LJ. The effect of social engagement on incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Epidemiol* 2006;163:433–40.
95. Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, Kukull W. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 2006;144:73–81.
96. Karp A, Paillard-Borg S, Wang HX, Silverstein M, Winblad B, Fratiglioni L. Mental, physical and social components in leisure activities equally contribute to decrease dementia risk. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21:65–73.
97. Abbott RD, White LR, Ross GW, Masaki KH, Curb JD, Petrovitch H. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA* 2004;292:1447–53.
98. Rovio S, Käreholt I, Helkala EL, Viitanen M, Winblad B, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A, Kivipelto M. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2005;4:705–11.
99. Crowe M, Andel R, Pedersen NL, Johansson B, Gatz M. Does participation in leisure activities lead to reduced risk of Alzheimer's disease? A prospective study of Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2003;58:249–55.
100. Andel R, Crowe M, Pedersen NL, Mortimer J, Crimmins E, Johansson B, Gatz M. Complexity of work and risk of Alzheimer's disease: a population-based study of Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2005;60:251–8.
101. Valenzuela MJ, Sachdev P, Wen W, Chen X, Brodaty H. Lifespan mental activity predicts diminished rate of hippocampal atrophy. *PLoS ONE* 2008;3:e2598.
102. Qiu CX, De Ronchi D, Fratiglioni L. The epidemiology of the dementias: an update. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20:380–5.
103. Bäckman L, Small BJ, Fratiglioni L. Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain* 2001;124:96–102.
104. DeKosky ST, Marek K. Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disorders. *Science* 2003;302:830–4.

Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: a review

Omar Sery¹, Jana Povolná², Ivan Mišek³, Lukáš Pesák⁴, Vladimír Janoušek⁵

¹Department of Biochemistry, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Czech Republic, ²Department of Epidemiology and Public Health, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Czech Republic, ³Department of Animal Embryology, Cell and Tissue Differentiation, Institute of Animal Physiology and Genetics, Academy of Sciences of the Czech Republic, Brno, Czech Republic, ⁴Laboratory of Neurobiology and Molecular Psychiatry, Department of Biochemistry, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Czech Republic

Folia Neuropathologica 2013; 51 (1):

Abstract

More than 100 years after description of Alzheimer's disease (AD), two major pathological processes observed already by Alois Alzheimer, remain as the main explanation of the pathogenesis of Alzheimer's disease. Important molecular interactions leading to AD neuropathology were described in amyloid cascade and in tau protein function. No clinical trials with novel therapies based on amyloid cascade and tau protein hypotheses have been successful. The main aim of recent research is focused on the question what is primary mechanism leading to the molecular development of AD pathology. Promising explanation of triggering mechanism can be seen in vascular pathology that have direct influence on the development of pathological processes typical for Alzheimer disease. Novel insight into a number of cellular signaling mechanisms, as well as mitochondrial function in Alzheimer disease could also bring explanations of initial processes leading to the development of this pathology.

Key words: amyloid precursor protein, tau protein, apolipoprotein E, secretase, mitochondria, vascular.

Introduction

Alzheimer's disease (AD) was described as "presenile dementia" first in 1906 by German psychiatrist Alois Alzheimer, colleague of Emil Kraepelin. In 1901, Alzheimer observed a patient named Auguste D. with a progressive loss of cognitive functions (comprehension and memory, unpredictable behaviour etc.). Auguste D. died in April 1906. Alzheimer analysed her brain postmortem using histological methods and wrote in the description "Numerous small millary foci are found in the superior layers. They are determined by storage of peculiar

material in the cortex" [39]. Alzheimer continued: "all in all we have to face a peculiar disease process. Such peculiar disease processes have been verified recently in considerable numbers". "Millary foci, which are caused by deposition of a peculiar substance in the cortex" are recognised today as senile plaques and "very peculiar changes in the neurofibrils" are recognised today as helical tangles. Emil Kraepelin introduced the eponym "Alzheimer's disease" for "presenile dementia" [39]. More than 100 years after describing of Alzheimer's disease, two major pathological processes (amyloid beta and tau protein deposition) observed already by Alois

Communicating author:

Assoc. Prof., PhD Omar Sery, Department of Biochemistry, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Czech Republic, e-mail: omar.sery@sci.muni.cz

Alzheimer remain the main explanation of pathogenesis of Alzheimer's disease even though some other very important molecular, genetic and epidemiological hypotheses were expressed [53]. The main problem of the explanation of pathophysiology of Alzheimer's disease still could be seen in the inability to identify key mechanisms that release pathologies observed in AD.

Amyloid cascade hypothesis

The human amyloid precursor protein (APP) was first identified in 1987 by several laboratories [20,64,57]. The APP gene was then mapped to chromosome 21 [58]. It has been determined that the APP gene contains 19 exons and spans more than 170 kb [74]. APP has several isoforms generated by alternative splicing of exons 1-13, 13a, and 14-18. The predominant transcripts are APP695 (exons 1-6, 9-18, not 13a), APP751 (exons 1-7, 9-18, not 13a), and APP770 (exons 1-18, not 13a).

Amyloid precursor protein is type I transmembrane protein. Amyloid precursor protein is synthesized in the endoplasmic reticulum and then transported through the Golgi apparatus to the trans-Golgi network (TGN) where it is stored to its higher concentration at steady state [66].

Over 32 different APP missense mutations have been identified in 85 families [6]. Mutations within APP account for 10% to 15% of early-onset familial AD. Most cases containing APP mutations have an age of onset in the mid-40s and 50s [23]. It was observed that patients with Down syndrome (trisomy 21) develop amyloid deposits. Amyloid deposits cause the neuropathological features of AD patients when they are in their 40s. Three morphological subtypes of amyloid deposit are observed in the brain of AD patients: a) diffuse deposits, in which Aβ peptide is not aggregated into the amyloid, b) primitive deposits, in which the Aβ peptide is aggregated into the amyloid and associated with dystrophic neuritis and helical filaments, and c) classic deposit, in which Aβ is highly aggregated to form a central amyloid "core" surrounded by a "ring" of dystrophic neuritis [3]. Armstrong [3] found a larger average cluster size of the diffuse deposit in patients with a familial form of Alzheimer's disease in comparison with patients with sporadic Alzheimer's disease. Presented evidence suggests that postmenopausal oestrogen replacement therapy may prevent or delay the onset of AD [67]. It has been determined that the beneficial effect of oestrogen is mediated by accelerated

trafficking of beta APP through the trans-Golgi network (TGN), which precludes maximal beta-amyloid production [21].

Amyloid precursor protein can be processed at different cleavage sites by different proteases to few peptides with biological functions. Amyloid precursor protein undergoes posttranslational proteolytic processing by α-, β-, and γ-secretases. α-secretase generates soluble amyloid protein, while β- and γ-secretases generate APP components with amyloidogenic features.

α-secretase

Amyloid precursor protein processing by α-secretase precludes the production of small peptides called β-amyloid. Amyloid precursor protein is delivered to the plasma membrane by the cytoskeletal system where it is subjected to proteolytic processing by α-secretase. A soluble molecule named sAPPα is released after this cleavage. sAPPα has an important role in neuronal plasticity/survival and it is protective against excitotoxicity. sAPPα also regulates neural stem cell proliferation and is important for early CNS development [48].

α-secretase is a zinc metalloproteinase that is also type-I transmembrane protein. The family of proteins with α-secretase activity includes ADAM9, ADAM10 and ADAM17. Constitutive α-secretase is ADAM10 [33]. Disruption of ADAM10 activity has been shown to decrease the level of soluble non-amyloidogenic APP, suggesting that maintaining ADAM10 activity may play a protective role in Alzheimer's disease for processing of APP via the α-secretase pathway. Biologically important substrates of ADAM10 include the epidermal growth factor (EGF), betacellulin, Notch, and amyloid precursor protein (APP) [40]. Two potentially pathogenic mutations with incomplete penetrance for late-onset familial AD in the ADAM10 gene were described and it has been found that ADAM10 has α-secretase activity that mediates the effect of cholesterol (influence of apolipoprotein E) on APP metabolism [30,32]. Treatment of various peripheral and neural human cell lines with either a cholesterol-extracting agent or an HMG-CoA reductase (HMGCR) inhibitor resulted in a drastic increase of secreted α-secretase-cleaved soluble APP peptides. It has been demonstrated that cholesterol reduction promotes the non-amyloidogenic α-secretase pathway and the formation of neuroprotective α-secretase cleaved soluble APP by several mechanisms [32].

β -secretase

Absence of the α -secretase cleavage leads to APP molecules internalization into endocytic compartments where they are subjected to cleavage by β - and γ -secretases to generate A β . Amyloid precursor protein β -secretase 1 (BACE1) was identified and described [70,73]. β -secretase 1 is β -secretase involved in APP metabolism. β -secretase 1 is a membrane-bound aspartyl protease with a characteristic type I transmembrane domain near C-terminus. The BACE gene is located on chromosome 11 and consists of nine exons coding for a protein of 501 amino acids [64]. β -secretase 1 pre-mRNA can undergo alternative splicing in exons 3 and 4, which results in the production of four alternative variants with 501, 476, 457, and 432 amino acids. The shorter splice variants have little cleavage activity on APP substrate compared to the 501 amino acid protein [41]. Precursor of BACE1, named pro-BACE1 is modified by glycosylation, phosphorylation and then cleaved by a furin-like endoprotease to produce mature BACE1. After synthesis in the endoplasmic reticulum, BACE1 is transported through the secretory route to the plasma membrane from where it is re-internalized into endosomal compartments [55]. β -secretase 1 requires acidic environment for optimal activity. This optimal environment is provided by endosomes.

β -secretase expression increases with age [18], and is particularly elevated in the brain cortex of AD patients [24]. Several mechanisms have been proposed to explain this increase [26]. A defect in BACE trafficking due to caspase degradation of the GGA that controls BACE intracellular sorting, or a loss of control of BACE mRNA translation have been proposed as mechanisms to explain age-dependent increase of BACE expression. Oxidative stress and other conditions such as hypoxia, ischaemia, and energy deprivation have also been found to elevate BACE expression in cellular models [22]. β -secretase 1 is still recognised as the drug target for the treatment of Alzheimer's disease even though many important proteins are additional BACE1 substrates, e.g. low-density lipoprotein receptor-related protein, P-selectin glycoprotein ligand/1, neuregulin (Nrg1-type III β 1, and Nrg3) and the β 2 subunit of voltage-gated sodium channel ($\text{Na}_v1.2$), some of which play an important role in the development and normal function of the brain [16]. β -secretase 2 (BACE2) is another β -secretase that cleaves APP near the α -secretase site more efficiently than BACE1 and this suggest that BACE1 is primary β -secretase.

After APP cleavage by BACE1, ectodomain of APP is released as a soluble peptide named sAPP β . Region 1-16 of carboxyl-terminus that lacks sAPP β is the difference between sAPP α and sAPP β . The role of both peptides is dramatically different. sAPP β has a function as ligand of death receptor 6, mediates axonal pruning and neuronal cell death [46].

After α - and β -cleavage, the carboxyl terminal fragments (CTFs) of APP described as α CFT and β CFT remain membrane-associated and will be further cleaved by γ -secretase. Overproduction of β CFT has a cytotoxic effect and causes neuronal degeneration. It could be also done by cytotoxic peptides C31 and Jasp that arise from cleavage of β CFT by γ -secretase or by caspase, including APP intracellular domain [49].

γ -secretase

α CFT is processed by γ -secretase to p83 peptide that is rapidly degraded and its function was not described. β CFT is cleaved by γ -secretase to A β 40 and A β 42. Recently, other sites cleavage by γ -secretase have been described – ζ -site (A β 46) and ϵ -site (A β 49). α CFT is then processed sequentially in ϵ -site, ζ -site and finally in γ -site [75].

γ -secretase is a big complex composed from a few components, mainly from four proteins: presenilin (PS, PS1 or PS2), nicastrin, anterior pharynx-defective-1 (APH-1) and presenilin enhancer-2 (PEN-2). γ -secretase complex is located in endoplasmic reticulum, Golgi complex and trans-Golgi network, endocytic and intermediate compartments [61].

In human, two homologues of presenilin were described – presenilin 1 and presenilin 2. Mutations in PS1 (and also PS2) were described in the familial form of AD. More than 1000 point mutations in the presenilins are responsible for most of the familial forms of AD [47].

Amyloid precursor protein trafficking

Amyloid precursor protein is biosynthesized in endoplasmic reticulum and anterogradely transported to the Golgi apparatus and then to the trans-Golgi network in distinct transport vesicles by conventional kinesin. In the trans-Golgi network APP undergoes various post-translational modifications (phosphorylations, tyrosine sulfations and *N*- and *O*-glycosylations). Recently, calsyntenin-1 has been shown to be co-transported with APP along axons [69]. Calsyntenin-1 brain cellular level is reduced in persons with Alzheimer's disease and

the extent of calyntenin-1 reduction correlates with increased A β levels. GTPase activity of Rab3, a small G-protein of the Rab family that is involved in the late steps of exocytosis, is required for APP transport vesicles [65].

After insertion of APP at the plasma membrane it undergoes rapid clathrin-mediated endocytosis. C-terminal of APP with four amino acid sequence, YENPY, is the major signal for clathrin-mediated APP endocytosis [50]. Many intracellular adaptors bind to this C-terminal part of APP, for example Fe65, Mint proteins, Dab1 or JIP [11]. Lipoprotein receptor-related protein (LRP) and apolipoprotein E receptor 2 are able to interact directly with APP. Depending on the linker protein involved, apolipoprotein E receptor 2 and APP are connected intracellularly via Dab1 (disabled family member), Mint1 or Fe65 adaptors or extracellularly by F-spondin [11]. There are alternative ways of APP after internalization. Amyloid precursor protein can be transported rapidly and directly from the cell surface to lysosomes [36]. Amyloid precursor protein can be also degraded in proteasome [9]. Amyloid precursor protein can be transported from endosomes to Golgi apparatus and/or TGN from where it could be distributed back to plasma membrane.

A β function

It has been shown that the extracellular domain of APP is especially important for promoting synapse formation. Trans-synaptic interactions between pre- and postsynaptic APP contribute to the adhesion of synapses [72]. It was found that APP knock-out and also BACE1 knock-out mice show impaired memory [31]. It suggests a necessary role of A β in learning and memory. Recently, it was found that a low level of A β increases hippocampal long-term potentiation and enhances memory, indicating a novel positive, modulatory role on neurotransmission and memory [54]. Picomolar A β is present in both the cerebrospinal fluid and plasma of healthy individuals throughout life. It has been shown that picomolar concentrations of both A β 42 monomers and oligomers cause a marked increase in long-term potentiation, whereas high nanomolar concentrations lead to the well-established reduction of potentiation in the hippocampus [54].

There are two main toxic species of A β – A β 40 and A β 42. The increase in the ratio of A β 42/A β 40 is typical of AD patients [62]. Majority of A β peptides is secreted from the neurons as A β 40. A smaller fraction of A β 42

is cleaved to produce A β 42 that is the main amyloid peptide that is responsible for the production of amyloid fibrils in AD patients. A β 42 self-associates to dimers, soluble oligomers and to insoluble aggregates of fibrils. Extracellular A β can be internalized by cells for intracellular degradation, e.g. by insulin-degrading enzyme and neprilysin. Presented data imply a mechanism for the formation of A β amyloid plaques in which initially soluble and extracellular A β peptide becomes internalized and sorted into multivesicular bodies [17]. Upon spontaneous nucleation or in the presence of suitable fibril seeds, fibrils grow out, disturb the ordered multivesicular bodies function and penetrate the vesicular membrane. Ultimately cells die and all intracellular structures, including all intracellular amyloid species, become released into the extracellular space [17]. The cytotoxic effect of A β could be achieved also by the above described C31 and Jcasp peptides released during β -CTF cleavage.

There have been more than 30 investigations assessing plasma amyloid beta A β 40 and A β 42 as a diagnostic or as a biological risk factor. A β 42 and A β 42/A β 40 ratio levels were elevated in unaffected familial AD mutation carriers compared with unaffected individuals with familial AD without mutations [56]. However, A β 42 levels were lower in mutation carriers with incipient AD characterized as having a clinical dementia rating (CDR) = 0.5 [25], supporting the hypothesis that A β 42 decreases prior to overt disease.

Recently, the transfer of A β between neurons has been described. This transfer is dependent on the synaptic connection between neurons [44]. Previously, the degeneration of entorhinal cortex in the initial stage of AD and subsequent degeneration of connected areas was described. The exogenous intracerebral injection of A β aggregates taken from brain extracts of AD patients induced cerebral amyloidogenesis that progresses from the injection site in APP transgenic mice. Newly described transfer of A β between neurons could explain spreading the neurodegenerative pathology to anatomically connected brain areas [44].

Tau protein (microtubule-associated protein tau, MAPT)

The human gene for tau protein (MAPT gene) is located on chromosome 17 [45]. It contains 15 exons. Exons 2, 3 and 10 are alternatively spliced resulting in six isoforms. There are 79 potential serine and threonine phosphate acceptor residues in the longest iso-

form of tau. Tau has more than 30 phosphorylated sites. Normal tau protein stabilizes microtubules in the cytoskeleton of neurons, promote neurite outgrowth, membrane interactions, facilitate enzyme anchoring and facilitate axonal transport of organelles to nerve terminals [27]. The phosphorylation of tau protein regulates microtubule binding and assembly [71]. It has been demonstrated that in solution normal tau associated with the hyperphosphorylated tau protein to form large tangles of filaments [1]. In AD, tau protein is hyperphosphorylated then it accumulates in neurons and forms paired helical filaments. Tau protein loses its capability to bind with microtubules and it leads to neurodegeneration. Astrocytes are essential for the A β -induced tau phosphorylation observed in primary neurons [19].

Causal factors affecting phosphorylation of tau are not fully understood but according to observation, multiple factors in this process are expected.

Abnormal binding of hyperphosphorylated tau protein on microtubules typical of AD patients causes instability of microtubules and lead to abnormal axonal transport that is dependent on microtubules. A β and mitochondria are transported along microtubules by molecular motors. Inhibition of axonal transport leads to accumulation of APP in cell body. It was found that impaired axonal transport of organelles including mitochondria causes oxidative stress [38].

In the tau gene no mutation related to AD was found. There was reported the association between the H1c subhaplotype of the MAPT gene and the risk of Alzheimer's disease in 360 autopsy-confirmed cases with ages at death over 65 years of age and 252 controls [42].

It was demonstrated that the MAPT gene rs242557 polymorphism that is part of the H1c subhaplotype, results in increased MAPT gene expression [34]. The authors also provided evidence that the H1/H2 MAPT haplotype interacts with functional SNPs in the GSK3B gene to affect the risk of Alzheimer's disease.

The relationship between tau protein and mitochondria was recently described. Tau protein was found on mitochondrial membranes. It is increasingly accepted that the trafficking to, and density of, mitochondria at subcellular locations with the energy and Ca²⁺-buffering requirements, including synapses, is important for correct neuronal function [37]. The distribution of mitochondria in axons and dendrites correlates closely with the predicted energy usage of these compartments. Mitochondria undergo rapid trafficking in axons and dendrites. Synaptic activity modulates mitochondrial

motility and morphology and controls mitochondrial distribution in dendrites and their recruitment to the base of dendritic spines [35]. In the experiment conducted on neurons transfected with tau protein, mitochondria disappeared from the neurites and became concentrated in the cell body [63]. Preferential inhibition of plus-end-directed transport (outside the cell centre) of mitochondria and other organelles by kinesin molecular motors was observed as a result of tau protein level elevation. Minus-end-directed transport (inside the cell centre) by a dynein-like motor then becomes dominant [63].

Apolipoprotein E

Apolipoprotein E is a cholesterol transport protein. It can be found mainly as a component of lipoprotein complexes along with other apolipoproteins and proteins in plasma and CSF. Three alleles (ε2 – Cys112/Cys158, ε3 – Cys112/Arg158 and ε4 – Arg112/Arg158) were described in humans, according to combinations in two polymorphic sites. Amino acid differences at these positions are crucial as they alter the charge and structural properties of the protein.

The ApoE gene has been associated with both familial late-onset and sporadic late-onset AD in numerous studies. To date only ApoE4 has been firmly identified as a genetic risk factor, although segregation analyses conducted in families of patients with LOAD support the presence of additional genetic variants [13]. With a population attributable risk that is estimated at 20–50%, the ApoE4 allele increases the risk of cognitive impairment, LOAD, and age of onset of cognitive impairment in a dose-dependent fashion: 1 ε4 allele is associated with a 2- to 3-fold increased risk, having 2 copies is associated with a 5- to 10-fold increase. Similar effect sizes have been observed for progression of cognitive impairment to dementia. Individuals carrying ApoE4 allele have higher total and LDL cholesterol [60].

High cholesterol levels have been linked to overproduction of A β . One of the physiological functions of A β has been suggested to control cholesterol transport. Individuals of 50 years and older who were prescribed statins had a substantially lowered risk of developing dementia, independent of the presence or absence of untreated hyperlipidaemia, or exposure to non-statin LLAs [28]. Cholesterol greatly reduced the levels of sAPP α . ADAM10 is unable to cleave APP in a cholesterol-rich environment [32]. Changes in cellular cholesterol levels in Alzheimer's disease could contribute

to neuronal degeneration by decreasing the production of sAPP α [7].

Possible mechanisms triggering Alzheimer's disease pathology

Vascular and mitochondrial hypotheses of pathogenesis of AD were also stated. Several vascular risk factors e.g. diabetes mellitus, hypertension, atherosclerosis, hypercholesterolemia, metabolic syndrome and obesity, have been found to be associated with Alzheimer's disease [51,52]. The apolipoprotein E genotype with the link to dynamics of cholesterol transport is also implicated as a vascular risk factor in influencing AD [29]. AD patients often exhibit various cerebrovascular pathologies including cerebral microbleeding [14,15,43] and cerebral microinfarcts. Microinfarcts are common in patients with vascular dementia (weighted average 62%), Alzheimer's disease (43%), and demented patients with both Alzheimer-type and cerebrovascular pathology (33%) compared with non-demented older individuals (24%) [8]. Cerebral hypoperfusion may initiate and/or accelerate the neurodegeneration cascade causing amyloid deposition, synaptic and neural dysfunction and lead to cognitive impairment [29,51,52]. A β deposition into the capillary wall is strongly associated with the ApoE4 allele as a risk factor [4]. Oxidative stress that can be influenced by hypoxia and also by mitochondrial dysfunction is associated with AD pathogenesis.

Mitochondrial dysfunction relationship with AD could be explained by abnormalities in mitochondrial metabolism, biogenesis, axonal transport, fusion and fission processes and by autophagy [10,12]. Functional mitochondria are supplied to the synaptic terminals by anterograde transport by microtubule associated protein kinesin and dysfunctional mitochondria are transported back to cell soma by dynein [59]. Tau protein has been implicated in abnormal mitochondrial trafficking when hyperphosphorylation of Tau protein negatively affects the transport of mitochondria to synapses and back. The lack of ATP energy in synaptic terminals affects synaptic function and it leads to synaptic damage. The accumulation of transmembrane arrested APP block protein translocation, disrupts mitochondrial function, and impair brain energy metabolism [5]. It has been shown that the interaction between A β and NH $_2$ -tau fragment inhibit the mitochondrial adenine nucleotide translocator-1 (ANT-1) [2]. ANT-1 has a function in export of mitochondrial ade-

nosine triphosphate into the cytosol and has a role in the regulation of the intrinsic apoptosis pathway.

Conclusions

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia, affecting more than 10% of people over the age of 65. Although considerable progress in the understanding of the molecular mechanisms of the pathogenesis of AD has been made, many aspects, especially key mechanisms that release pathologies, remain controversial. Promising research is focused on the research of hypoxia and oxidative stress caused by different mechanisms, e.g. by vascular and mitochondrial pathologies. A β deposition in different cell compartments and in extracellular areas and its pathophysiological role remains to be explained in relationship to other molecular mechanisms. It could be concluded that up to date we know many mechanisms that could affect set up and progress of AD pathogenesis. It seems like AD is not only one or two types of diseases but it could be a group of diseases with similar APP and Tau pathologies that are triggered by different mechanisms. Genetic disposition to AD would play an important role in the mechanisms of Alzheimer's disease initiations. Thus, we could expect a group of diseases specified as Alzheimer's disease when the interplay of environmental and genetic factors would be responsible for the type of initiation of AD pathogenesis.

Acknowledgement

This work has been supported by the internal grant agency of the Ministry of Health of the Czech Republic (IGA MZCR) No. NT/11152-6.

Reference

- Alonso AC, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Alzheimer's disease hyperphosphorylated tau sequesters normal tau into tangles of filaments and disassembles microtubules. *Nat Med* 1996; 2: 783-787.
- Amadoro G, Corsetti V, Atlante A, Florenzano F, Caporini S, Busani R, Mercanti D, Calissano P. Interaction between NH $_2$ -tau fragment and A β in Alzheimer's disease mitochondria contributes to the synaptic deterioration. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 833.e1-25; doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.08.001
- Armstrong RA. Spatial patterns of β -amyloid (A β) deposits in familial and sporadic Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol* 2011; 49: 153-161.
- Attems J, Yamaguchi H, Saldo TC, Thal DR. Capillary CAA and perivascular A β -deposition: two distinct features of Alzheimer's disease pathology. *J Neurol Sci* 2010; 299: 155-162.

5. Baloyannis SJ. Mitochondria are related to synaptic pathology in Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis* 2011; doi:10.4061/2011/305395. In press.
6. Bekris LM, Yu CF, Bird TD, Tsuang DW. Genetics of Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010; 23: 213-227.
7. Bodovitz S, Klein WL. Cholesterol modulates alpha-secretase cleavage of amyloid precursor protein. *J Biol Chem* 1996; 271: 4436-4440.
8. Brunel M, de Bresser J van Dillen JJ, Kappelle LJ, Bles GJ. Cerebral microinfarcts: a systematic review of neuropathological studies. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012; 32: 425-436.
9. Buoso E, Lanni C, Schettini G, Govoni S, Racchi M. beta-Amyloid precursor protein metabolism: focus on the functions and degradation of its intracellular domain. *Pharmacol Res* 2010; 62: 308-317.
10. Carvalho C, Cardoso S, Correia SC, Santos RX, Santos MS, Baldeiras I, Oliveira CR, Moreira PI. Metabolic alterations induced by sucrose intake and Alzheimer's disease promote similar brain mitochondrial abnormalities. *Diabetes* 2012; 61: 1234-1242.
11. Claeyen S, Cochet M, Donnerer R, Dumuis A, Bockaert J, Gnanoni P. Alzheimer's disease: cellular crossroads and interplay. *Cell Signal* 2012; 24: 1831-1840.
12. Correia SC, Santos RX, Cardoso S, Carvalho C, Candelas E, Duarte AJ, Plácido AJ, Santos MS, Moreira PI. Alzheimer disease as a vascular disorder: Where do mitochondria fit? *Exp Gerontol* 2012; 11: 878-886.
13. Daw BW, Payami H, Nemens EJ, Nochlin D, Bird TD, Schellenberg GD, Wilkman BM. The number of trait loci in late-onset Alzheimer disease. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 196-204.
14. De Reuck J, Cordonnier C, Desamcourt V, Auger F, Dufieux N, Boret R, Maurice CA, Leys D, Pasquier F. Microbleeds in Postmortem Brains of Patients With Alzheimer Disease: A T2*-weighted Gradient-Echo 7.0 T Magnetic Resonance Imaging Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2012; in press.
15. De Reuck J, Desamcourt V, Cordonnier C, Leys D, Pasquier F, Maurice CA. Cerebrovascular lesions in patients with frontotemporal lobar degeneration: a neuropathological study. *Neurodegener Dis* 2012; 9: 170-175.
16. Evin G, Barakat A, Masters CL. BACE: Therapeutic target and potential biomarker for Alzheimer's disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2010; 42: 1923-1926.
17. Friedlich RP, Tepper K, Ronick R, Soom M, Westermann M, Reymann K, Kaether C, Fandrich M. Mechanism of amyloid plaque formation suggests an intracellular basis of Abeta pathogenicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 1942-1947.
18. Fukumoto H, Rosene DL, Moss MB, Raju S, Hyman BT, Itzany MC. Beta-secretase activity increases with aging in human, monkey, and mouse brain. *Am J Pathol* 2004; 164: 719-725.
19. Garwood CJ, Podder AM, Atherton J, Hanger DP, Noble W. Astrocytes are important mediators of Abeta-induced neurotoxicity and tau phosphorylation in primary culture. *Cell Death Dis* 2011; in press; doi:10.1038/cddis.2011.50.
20. Goldgaber D, Lerman M, McBride OW, Saffioti U, Gajdusik DC. Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. *Science* 1987; 235: 877-880.
21. Greenfield JP, Leung LW, Cai D, Kaslik K, Gross RS, Rodriguez-Boulan E, Greengard P, Xu H. Estrogen lowers Alzheimer beta-amyloid generation by stimulating trans-Golgi network vesicle biogenesis. *J Biol Chem* 2002; 277: 12128-12136.
22. Guglielmo M, Aragno M, Autelli R, Gilierto L, Novo E, Colombatto S, Danni C, Parola M, Smith MA, Perry G, Tamagno E, Tabaton M. The up-regulation of BACE1 mediated by hypoxia and ischemic injury: role of oxidative stress and HIF1alpha. *J Neurochem* 2009; 108: 1045-1056.
23. Hardy J. Genetic dissection of primary neurodegenerative diseases. *Biochem Soc Symp* 2001; 67: 51-57.
24. Holsinger RM, McLean CA, Beyreuther K, Masters CL, Evin G. Increased expression of the amyloid precursor beta-secretase in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2002; 51: 783-786.
25. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Cohen LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982; 140: 566-572.
26. Hunt CE, Turner AJ. Cell biology, regulation and inhibition of beta-secretase (BACE-1). *FEBS J* 2009; 276: 1845-1859.
27. Iqbal K, Liu F, Gong CX, Grundke-Iqbal I. Tau in Alzheimer disease and related tauopathies. *Curr Alzheimer Res* 2010; 7: 656-664.
28. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356: 1627-1631.
29. Kalata RN, Akinyemi R, Ihara M. Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes? *J Neurol Sci* 2012; 322: 141-147.
30. Kim M, Suh J, Romano D, Truong MH, Mullin K, Hoshi R, Norton D, Tesco G, Elliott K, Wagner SL, Mair RD, Becker KD, Tanzi RE. Potential late-onset Alzheimer's disease-associated mutations in the ADAM10 gene attenuate (alpha)-secretase activity. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 3987-3996.
31. Kobayashi D, Zeller M, Cole T, Buttini M, McConlogue L, Sinha S, Freedman M, Morris RG, Chen KS. BACE1 gene deletion: impact on behavioral function in a model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 861-873.
32. Kojima F, Gimpl G, Lammich S, Mazar W, Fahrenholz F. Low cholesterol stimulates the non-amyloidogenic pathway by its effect on the alpha-secretase ADAM 10. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 5815-5820.
33. Kuhn PH, Wang H, Dislich B, Colombo A, Zeitschel U, Ellwart JW, Kiemer E, Rosner S, Lichtenthaler SE. ADAM10 is the physiologically relevant, constitutive alpha-secretase of the amyloid precursor protein in primary neurons. *EMBO J* 2010; 29: 3020-3032.
34. Kwok JB, Loy CT, Hamilton G, Lau E, Hallupp M, Williams J, Owen MJ, Broe GA, Tang N, Lam L, Powell JF, Lovestone S, Schofield PR. Glycogen synthase kinase-3beta and tau genes interact in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2008; 64: 446-454.
35. Li Z, Okamoto K, Hayashi Y, Sheng M. The importance of dendritic mitochondria in the morphogenesis and plasticity of spines and synapses. *Cell* 2004; 119: 873-887.
36. Lorenzen A, Samosh J, Vandewerk K, Anboigh PH, Seah C, Magalhães AC, Cregan SP, Ferguson SS, Pasternak SH. Rapid and direct transport of cell surface APP to the lysosome defines a novel selective pathway. *Mol Brain* 2010; 3: 11.
37. MacAskill AF, Atkin TA, Kittler J. Mitochondrial trafficking and the provision of energy and calcium buffering at excitatory synapses. *Eur J Neurosci* 2010; 32: 231-240.
38. Mandelkow EM, Stamer K, Vogel R, Thies E, Mandelkow E. Clogging of axons by tau: inhibition of axonal traffic and starvation of synapses. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 1079-1085.
39. Maurer K, Volk S, Gerbaldo H, Auguste D and Alzheimer's disease. *The Lancet* 1997; 349: 1546-1549.

40. Moss MJ, Boman M, Liu Q, Sage H, Dempsey P, Lenhart PM, Gillespie PA, Stoeckli A, Wilderboer D, Bartsch JW, Palmisano R, Zhou P. The ADAM10 prodomain is a specific inhibitor of ADAM10 proteolytic activity and inhibits cellular shedding events. *J Biol Chem* 2007; 282: 35712-35721.
41. Mower KR, Wolfe MS. Promotion of BACE1 mRNA alternative splicing reduces amyloid beta-peptide production. *J Biol Chem* 2008; 283: 18694-18701.
42. Myers AJ, Kabeem M, Marlowe L, Pittman AM, Lees AJ, Fung HC, Duxworth J, Leung D, Gibson A, Morris CM, de Silva R, Hardy J. The H1c haplotype at the MAPT locus is associated with Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 2399-2404.
43. Nakata-Kudo Y, Mizuno T, Yamada K, Shiga K, Yoshikawa K, Mori S, Nishimura T, Nakajima K, Nakagawa M. Microbleeds in Alzheimer disease are more related to cerebral amyloid angiopathy than cerebrovascular disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 22: 8-14.
44. Nath S, Agholme L, Kurudenkandy FR, Granseth B, Marmoson J, Hallbeck M. Spreading of neurodegenerative pathology via neuron-to-neuron transmission of β -amyloid. *J Neurosci* 2012; 32: 8767-8777.
45. Neve RL, Harris P, Kosik KS, Kunitz DM, Donlon TA. Identification of cDNA clones for the human microtubule-associated protein tau and chromosomal localization of the genes for tau and microtubule-associated protein 2. *Brain Res* 1986; 387: 271-280.
46. Nikolev A, McLaughlin T, O'Leary DD, Tessier-Lavigne M. APP binds DR6 to trigger axon pruning and neuron death via distinct caspases. *Nature* 2009; 457: 981-989.
47. Obuse M, Somashekhar R, Venk R. Genetics of Alzheimer's disease: an insight into presenilins and apolipoprotein E. *Int J Neurosci* 2011; 121: 229-236.
48. Ohnawa I, Takamura C, Morimoto T, Ishiguro M, Kohsaka S. Amino-terminal region of secreted form of amyloid precursor protein stimulates proliferation of neural stem cells. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 1907-1913.
49. Park SA, Shaked GM, Bredesen DE, Koo EH. Mechanism of cytotoxicity mediated by the C31 fragment of the amyloid precursor protein. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 388: 450-455.
50. Perez RG, Soriano S, Hayes JD, Ostaszewski B, Xia W, Selkoe DJ, Chen X, Stokin GB, Koo EH. Mutagenesis identifies new signals for beta-amyloid precursor protein endocytosis, turnover, and the generation of secreted fragments, including Abeta42. *J Biol Chem* 1999; 274: 18851-18856.
51. Pluta R, Jablonski M, Czuczwar SJ. Postischemic dementia with Alzheimer phenotype: selectively vulnerable versus resistant areas of the brain and neurodegeneration versus β -amyloid peptide. *Folia Neuropathol* 2012; 50: 101-109.
52. Pluta R, Ułamek M, Jablonski M. Consideration of the ischaemic basis and treatment of Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol* 2010; 48: 11-26.
53. Povolná J, Ambroz P, Bar M, Pavulová V, Sery O, Tomášková H, Janout V. Epidemiological and risk factors for Alzheimer's disease: A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2012; 156: 108-114.
54. Puzo D, Riviere L, Lenz E, Fa M, Stanislawski A, Palmeri A, Arancio O. Ricomolar amyloid-beta positively modulates synaptic plasticity and memory in hippocampus. *J Neurosci* 2008; 28: 14537-14545.
55. Rajendran L, Honsho M, Zahn TR, Keller P, Gelger KD, Verkade P, Simons K. Alzheimer's disease beta-amyloid peptides are released in association with exosomes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 11172-11177.
56. Ringman JM, Younkin SG, Pratico D, Seltzer W, Cole GM, Geschwind DH, Rodriguez-Agudelo Y, Schaffer B, Rein J, Soloway S, Rosario ER, Gyllys KH, Vazquez A, Medina LD, Cummings JL. Biochemical markers in persons with preclinical familial Alzheimer disease. *Neurology* 2008; 71: 85-92.
57. Robakis NK, Ramakrishna N, Wolfe G, Wisniewski HM. Molecular cloning and characterization of a cDNA encoding the cerebrovascular and the neuritic plaque amyloid peptides. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 4190-4194.
58. Robakis NK, Wisniewski HM, Jenkins RC, Devine-Gage EA, Houdt GE, Yao XL, Ramakrishna N, Wolfe G, Silverman WP, Brown WT. Chromosome 21q21 sublocalization of gene encoding beta-amyloid peptide in cerebral vessels and neuritic (senile) plaques of people with Alzheimer disease and Down syndrome. *Lancet* 1987; 1: 384-385.
59. Sheng ZH, Cai Q. Mitochondrial transport in neurons: impact on synaptic homeostasis and neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13: 77-93.
60. Sing CF, Davignon J. Role of the apolipoprotein E polymorphism in determining normal plasma lipid and lipoprotein variation. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 268-285.
61. Spasic D, Raemackers T, Dillen K, Declercq I, Baert V, Semeels L, Fulekang J, Annaert W. Rer1p competes with APh-1 for binding to nicastrin and regulates gamma-secretase complex assembly in the early secretory pathway. *J Cell Biol* 2007; 176: 629-640.
62. Spies PE, Slats D, Sjogren JM, Kiemer BP, Verhey FR, Rikier MG, Verbeek MM. The cerebrospinal fluid amyloid beta42/40 ratio in the differentiation of Alzheimer's disease from non-Alzheimer's dementia. *Curr Alzheimer Res* 2010; 7: 470-476.
63. Stamer K, Vogel R, Thies E, Mandelkow E, Mandelkow EM. Tau blocks traffic of organelles, neurofilaments, and APP vesicles in neurons and enhances oxidative stress. *J Cell Biol* 2002; 156: 1051-1063.
64. Stockley JH, O'Neill C. Understanding BACE1: essential protease for amyloid-beta production in Alzheimer's disease. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 3265-3289.
65. Szodrai A, Kuan YH, Hunzelmann S, Engel U, Sakane A, Sasaki T, Takai Y, Kirsch J, Müller U, Beyreuther K, Brady S, Morfini G, Kins S. APP anterograde transport requires Rab3A GTPase activity for assembly of the transport vesicle. *J Neurosci* 2009; 29: 14534-14544.
66. Tan J, Evin G. beta-Site APP-cleaving enzyme 1 trafficking and Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neurochem* 2012; 120: 869-880.
67. Tang MX, Jacobs D, Stein Y, Marder K, Schofield P, Gurand B, Andrews H, Mayeux R. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348: 429-432.
68. Tanzi RE, Gusella JF, Watkins PC, Bruns GA, St George-Hyslop P, Van Keuren ML, Patterson D, Pagan S, Kurnit DM, Neve RL. Amyloid beta protein gene: cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science* 1987; 235: 880-884.
69. Vagnoni A, Parkinson MS, Gray EH, Francis PT, Noble W, Miller CC. Calyculin-A mediates axonal transport of the amyloid precursor protein and regulates APP production. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 2845-2854.

70. Vassar R, Bennett BD, Babu-Khan S, Kahn S, Mendiaz EA, Denis P, Teplow DB, Ross S, Amarante P, Lodloff R, Luo Y, Fisher S, Fuller J, Edenson S, Lile J, Jarosinski MA, Biere AL, Curran E, Burgess T, Louis JC, Collins F, Treanor J, Rogers G, Citron M. Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science* 1999; 286: 735-741.
71. Wang JZ, Liu F. Microtubule-associated protein tau in development, degeneration and protection of neurons. *Prog Neurobiol* 2008; 85: 148-175.
72. Wang Z, Wang B, Yang L, Guo Q, Althmit N, Songyang Z, Zheng H. Presynaptic and postsynaptic interaction of the amyloid precursor protein promotes peripheral and central synaptogenesis. *J Neurosci* 2009; 29: 10788-10801.
73. Yan R, Bienkowski MJ, Shuck ME, Miao H, Tory MC, Pauley AM, Beshier R, Stratman NC, Mathews WR, Buhl AE, Carter DB, Tomaselli AG, Parodi LA, Heinrikson RL, Gurney ME. Membrane-anchored aspartyl protease with Alzheimer's disease beta-secretase activity. *Nature* 1999; 402: 533-537.
74. Yoshikai S, Sasaki H, Dohura K, Furuya H, Sakaki Y. Genomic organization of the human amyloid beta-protein precursor gene. *Gene* 1990; 87: 257-263.
75. Zhao G, Cui MZ, Mao G, Dong Y, Tan J, Sun L, Xu X. gamma-Cleavage is dependent on zeta-cleavage during the proteolytic processing of amyloid precursor protein within its transmembrane domain. *J Biol Chem* 2005; 280: 37689-37697.

Vaskulární a psychosociální rizikové faktory Alzheimerovy choroby

POVOVÁ J.¹, AMBROZ P.¹, TOMÁŠKOVÁ H.¹, BAR M.², ŠERÝ O.³, ŠTĚPÁNOVÁ J.⁴, VAŘECHOVÁ K.¹, JANOUT V.¹

¹Lékařská fakulta Ostravské univerzity v Ostravě

Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví

Vedoucí: prof. MUDr. Vladimír Janout, CSc.

²Lékařská fakulta Ostravské univerzity v Ostravě

Katedra interních oborů LF

Vedoucí: MUDr. Ivo Vařechovský

³Přírodovědecká fakulta Masarykovy univerzity v Brně

Ústav biochemie

Reditel: doc. Ing. Martin Mandl, CSc.

⁴Krajská nemocnice Tomáše Bati, a.s., Zlín

Reditel: MUDr. Bohuslav Škubal, CSc.

Prakt. Léč. 2013; 93(2): 59-xx

ÚVOD

Již v roce 1982 přišla OSN s varováním, že světu hrozí čtyři globální nebezpečí, a to války, hlad, rychlé vyčerpání energetických rezerv a konečně rychlý růst a stárnutí světové populace. Začátkem 19. století na Zemi žilo 978 milionů obyvatel, na začátku 20. století pak 1,65 miliardy a na začátku 21. století až 6,1 miliard. Vzhledem k tomu, že střední délka života obyvatel, hlavně ekonomicky vyspělých zemí, se stále prodlužuje, jsou nejrychleji rostoucí částí populace osoby ve vyšším věku. Z těchto informací je patrné a zcela logické, že

bude přibývat i chronických degenerativních onemocnění, která souvisejí s vyšším věkem, zejména kardiovaskulárních a nádorových onemocnění, ale také onemocnění neurodegenerativních, jako je Alzheimerova choroba (ACH). Dle WHO Alzheimerova choroba postihuje většinu (až 75 %) z více než 38 milionů lidí na světě, kteří jsou postiženi demencí. Předpokládá se, že se výskyt zdvojnásobuje každých 20 let, a proto se očekává, že v roce 2050 by mohlo být postiženo ACH okolo 115 milionů osob na světě. Dle zprávy Alzheimer Europe žije v Evropě téměř o milion lidí s demencí více, než

SOUHRN

Alzheimerova choroba (ACH) je nejčastější forma demence. Jedná se o degenerativní, nevyléčitelné a terminální onemocnění. Postihuje vysoké procento lidí na celém světě. Etiologie nemoci není stále známa, ale existuje řada rizikových faktorů, které zvyšují pravděpodobnost vzniku onemocnění. V publikaci jsou zpracovány výsledky dotazníkového šetření provedeného v rámci studie Epidemiologie a genetiky Alzheimerovy choroby u 307 pacientů psychiatrických léčeben s diagnózou ACH a u 96 pacientů kontrolní skupiny bez ACH dle stanovených kritérií. Otázky z dotazníku byly zaměřeny na iden-

tifikační údaje, rodinný stav, vzdělání, životní styl, vybrané rizikové faktory včetně vaskulárních, zájmy, zaměstnání, průběh onemocnění, výskyt ACH v rodině a výsledky Minimental State Examination (MMSE). Přestože se jedná o první zpracování menšího pilotního souboru, z výsledků bylo naznačeno, že pacienti s ACH mají v anamnéze častěji kardiovaskulární onemocnění (KVN) a úraz hlavy. Naopak neměli v anamnéze častěji diabetes mellitus, hypertenzi a centrální mozkovou přírodu.

KLÍČOVÁ SLOVA

demence – Alzheimerova choroba – rizikové faktory

SUMMARY

Povová J, Ambroz P, Tomášková H, Bar M, Šerý O, Štěpánová J, Vařechová K, Janout V. Vascular and psycho-social risk factor of Alzheimer disease. Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia. It is a degenerative incurable terminal disease. AD affects a high percentage of persons all over the world. Aetiology is still unknown. Numerous etiological factors of AD have already been discovered. Pilot evaluation of 307 cases and 96 controls from mental hospitals in project "Epidemiology and genetic of Alzheimer's disease" provided following

results. The questionnaires contain questions about identification, education, lifestyle, vascular risk factors, hobbies, occupation, incidence of the disease in the family, results of Minimental State Examination (MMSE). Though there are the first results from pilot part of study, some questions are presented. Results suggest, that persons with AD have often a cardiovascular disease and head injury in history. Conversely they did not have diabetes mellitus, hypertension and cerebrovascular disease.

KEYWORDS

dementia – Alzheimer's disease – risk factors

se dosud předpokládalo – tedy 7,3 miliónu. V České republice spolehlivé statistiky o výskytu ACH chybí. Odhaduje se, že v ní žije více než 120 000 nemocných s ACH.

ACH je smrtelné onemocnění, které postupně způsobuje degradaci všech kognitivních funkcí a končí těžkou demencí. Postupná degradace psychických a fyzických funkcí přináší rozsáhlé utrpení a emoční stres jak nemocným, tak i jejich rodinám. Mimořádně velkou zátěží představuje i pro zdravotnický systém a společnost vzhledem k vysokým nákladům na léčení a pečovatelské služby. Postihuje vysoké procento lidí na celém světě, zejména ve věkové kategorii nad 65 let. Etiologie nemoci je stále neznámá. Existuje řada rizikových faktorů, které zvyšují pravděpodobnost vzniku onemocnění například genetické, vaskulární a behaviorální (6, 8).

Ústav Epidemiologie a ochrany veřejného zdraví LF OU v Ostravě ve spolupráci s Ústavem biochemie PFMU v Brně ve svém projektu Epidemiologie a genetika Alzheimerovy choroby zaměřil na vybrané rizikové faktory z výše uvedených skupin a jejich vztah ke vzniku ACH. Práce na projektu podpořené grantem IGA MZ ČR začala na konci roku 2010. Projekt schválila Etická komise Fakulty zdravotnických studií Ostravské univerzity v Ostravě.

SOUBOR PACIENTŮ A METODIKA

Kontinuálně probíhá sběr anamnestických dat a odběr biologického materiálu (stěr z bukalní sliznice) u pacientů s ACH z psychiatrických léčeben v České republice a kontrolních osob z těchto léčeben a dalších nepsychiatrických zařízení. Osoby jsou do souboru vybírány podle následujících diagnostických kritérií:

Nemocní s ACH:

- MMSE pod 24 bodů,
- klinický průběh – plíživě vzniklý kognitivní defekt,
- vyloučení jiných důvodů demence (20),

Kontrolní skupina:

- pacienti nemají ACH,
- MMSE 28 bodů a více,
- odpovídající věk $\pm$ 5 let a pohlaví.

Tab. 1 Rozdělení respondentů podle pohlaví a věku

Soubor	Pohlaví	Počet	%	Věk ar. průměr	SD	min.	max.
Případy	muži	71	23	79,4	7,3	62	94
	ženy	236	77	78,7	7,2	58	96
Kontroly	muži	20	21	68,4	9,6	56	86
	ženy	76	79	73,2	7	51	88

min. – minimum

max. – maximum

věk ar. – průměr věk aritmetický průměr

SD – směrodatná odchylka

Tab. 2 Vzdělání respondentů

Vzdělání	ZŠ	OU	SŠ	VŠ
Případy	139 (48 %)	67 (23 %)	58 (20 %)	25 (9 %)
Kontroly	37 (38 %)	27 (28 %)	29 (30 %)	4 (4 %)

ZŠ – základní škola

OU – odborná učiliště

SŠ – střední škola

VŠ – vysoká škola

Sběr epidemiologických dat probíhá formou dotazníkového šetření. Dotazník obsahuje 44 otázek zaměřených na rizikové faktory, především KVN, hypertenze, diabetes mellitus (DM), centrální mozková příhoda (CMP), úrazy hlavy, psychosociální faktory, například vzdělání, zaměstnání, zájmy, sportovní aktivitu. Současně je pacientům odebrán biologický materiál, stěr z bukalní sliznice, a tento materiál je zasílán do biochemické laboratoře v Brně ke genetickému vyšetření. Z bukalní sliznice je izolována DNA. Bude provedena asociativní studie s polymorfismy cca 20 vybraných kandidátních genů, kdy u celé řady z nich již byla dříve prokázána asociace s ACH. Vybrané haplotypy jsou studovány ve vztahu k době nástupu choroby, k její symptomatologii a k rychlosti progresu. Výsledkem bude seznam haplotypů, které mají vztah k etiopatogenezi ACH. Tato studie získala souhlas etické komise Lékařské fakulty Ostravské univerzity (v době podání grantu Fakulty zdravotnických studií Ostravské univerzity).

Získaná data jsou zpracovávána pomocí statistických testů: popisná statistika, testy pro dva výběry – t-test, χ^2 -test, logistické regrese. Statistické testy byly hodnoceny na 5% hladině významnosti, pro zpracování byl použit program Stata 10.

VÝSLEDKY

V pilotní fázi tohoto projektu jsou zpracovávány informace od 307 pacientů ve skupině případů a 96 pacientů ve skupině kontrolní. Průměrná hodnota testu MMSE u případů byla 14,4; u kontrol 28,6.

Dle získaných výsledků CT mozku u nemocných ACH byl zjištěn téměř v 93 % patologický nálezh na CT (ve smyslu degenerativních změn). V ostatních případech se jednalo o nálezh bez patologie nebo s jiným druhem poškození. V 86 % případů probíhalo onemocnění pomalou, což je jedno z kritérií při stanovování diagnózy a diferenciální diagnostiky, která vyloučí jiné typy demence, například vaskulární. U zbývajících 14 % nemocných, i když byla stanovena diagnóza ACH, byl uváděn rychlý průběh nemoci. Tato studie vychází z klinické diagnózy ACH. U nemocných s rychlým průběhem se nabízí

úvaha, zda se nejedná spíše o smíšenou formu demence. Ve sledovaných zařízeních byla převaha žen (tab. 1).

Ve složení souboru podle vzdělání nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ($p = 0,064$). V obou skupinách převládá vzdělání základní (případy 48 %, kontroly 38 %). Zároveň většina respondentů vykonávala v zaměstnání fyzickou práci (tab. 2).

Vzhledem k tomu, že se předpokládá vliv genetických faktorů, jednou z otázek byl výskyt ACH v rodině. Ve skupině nemocných ACH se Alzheimerova choroba vyskytovala pouze v 8 %. Předložené výsledky pilotní fáze studie možná představují malý soubor a tuto záludnost bude možno vyhodnotit až na konci studie, kdy bude analyzováno okolo 800 nemocných a 800 kontrolních osob.

Ze sledovaných rizikových faktorů se jeví jako vyšší výskyt kardiovaskulárních nemocí v anamnéze osob s ACH (OR 1,7; 95% IS 1,0–2,8).

Přestože je DM v řadě prací uváděn jako rizikový faktor ACH, byla v popisovaném pilotním souboru frekvence diabetu zjištěna ve 30 % u pacientů s ACH a ve 41 % u kontrolních osob. Obdobný výsledek byl zjištěn u hypertenze, která byla nalezena v 70 % u pacientů s ACH a v 81 % u kontrolních osob. Stejně tak CMP byla v anamnéze pacientů s ACH zjištěna v 15 % a u kontrolních osob ve 22 %.

Úrazy hlavy byly nevýznamně vyšší u pacientů s ACH ve srovnání s kontrolními osobami (OR 1,1; 95% IS 0,4–3,5).

Mezi nemocnými a kontrolní skupinou jsme nenalezli významný rozdíl ve využívání volnočasových aktivit – jako například četba, luštění křížovek, návštěvy divadla a pohybová aktivita, u kterých je uváděn protektivní vliv na kognitivní funkce.

DISKUSE

Z výsledků pilotní části studie je zřejmé, že počty analyzovaných případů ACH a kontrol jsou zatím malé, a proto většina hodnocených faktorů nedosahuje významného rozdílu, nebo vychází inverzně oproti předpokladům.

Riziko výskytu jakékoliv demence je uváděno u žen asi 3krát vyšší než u mužů a riziko výskytu ACH až 3krát vyšší u žen než u mužů (4). Jako příčiny tohoto jevu se nejčastěji uvádí vliv změny hladin pohlavních hormonů a vyšší průměrná délka dožití žen (17, 19). Předložené výsledky jsou v souladu s tímto zjištěním, i když přirozeně přepočtené na populaci, ze které nemocní přicházejí, není k dispozici.

Nízké vzdělání je spojeno se zvýšeným rizikem demence a ACH. Tato skutečnost byla zjištěna v řadě průřezových a longitudinálních studií (12, 14). Také v tomto pilotním souboru byla převaha nemocných (71 %) s nižším než středněškolským vzděláním. To naznačuje, že čím nižší vzdělání, tím větší pravděpodobnost zaměstnání s převahou fyzické práce, a tím menší zapojení kognitivních funkcí v průběhu života.

Signifikantně zvýšené riziko demence a ACH bylo zjištěno u nemocných, kteří prodělali mozkovou příhodu, ale i klinicky němé mozkové infarkty, potvrzené na magnetické rezonanci (5, 18). Také kardiovaskulární nemoci jsou spojeny se zvýšenou incidencí demence a ACH s nejvyšším rizikem demence u osob s periferní arteriální nemocí, což naznačuje, že rozsáhlá periferní ateroskleróza je rizikovým faktorem pro ACH (3, 11). I v této práci byl zjištěn vyšší výskyt kardiovaskulárních onemocnění u osob s ACH ve srovnání s kontrolami. Pro průkaz souvislosti CMP s ACH je hodnocený soubor zatím malý.

V řadě longitudinálních studií bylo zjištěno zvýšené riziko nejen neurodegenerativního typu demence, ale i vaskulární demence u osob s DM (1, 2, 7). V předloženém souboru zatím nebyla tato závislost prokázána, pravděpodobně opět pro malý počet respondentů.

Zvýšený krevní tlak ve středním věku, zejména pokud není kontrolován, byl spojen se zvýšeným rizikem pozdějšího vzniku ACH v několika observačních studiích (9, 10). Nálezy z analytických studií, které sledovaly krevní tlak ve vztahu k riziku demence, nebyly konzistentní. Studie s poměrně krátkým obdobím sledování (méně než 3 roky) nenašly žádnou asociaci nebo dokonce inverzní asociaci mezi hodnotou krevního tlaku a rizikem demence a ACH (15). Jelikož má demence dlouhé období latence a krevní tlak může být snižován v její preklinické fázi, chybění asociace nebo inverzní asociace může být interpretována jako důsledek tohoto procesu (13, 16). Stejně výsledky byly zjištěny i u tohoto pilotního souboru.

Úrazy hlavy v anamnéze osob jak s ACH, tak i v kontrolní skupině byly poměrně málo frekvencované. Zjištěné OR naznačovalo určitou souvislost, ale bylo zatím nevýznamné. Po dokončení studie a významném zvětšení souboru osob s ACH bude tento problém znovu analyzován.

Pokud se jedná o volnočasové aktivity – jako například četba, luštění křížovek, návštěvy divadla a aktivní pohyb, studie z posledních dob vyzdvihují protektivní účinky volnočasových aktivit zaměstnávajících kognitivní funkce před vznikem ACH.

ZÁVĚR

ACH představuje významný veřejně zdravotnický problém a v nejbližší budoucnosti bude obrovskou výzvou pro veřejné zdravotnictví a léčebný systém ve všech zemích světa. Onemocnění velmi zatěžuje jak nemocného, tak osoby, které o pacienta pečují, a v neposlední řadě celou společnost.

Její etiologie je stále neznámá, a proto je třeba intenzivně studovat všechny potenciální rizikové faktory, které mohou k jejímu vzniku přispívat.

Přestože se jedná o první zpracování menšího pilotního souboru, ve výsledcích bylo naznačeno, že u pacientů s ACH se v anamnéze častěji vyskytuje kardiovaskulární onemocnění a úraz hlavy. Naopak oproti očekávání neměli pacienti s ACH častěji diabetes mellitus, hypertenzi a centrální mozkovou příhodu. V zájmových volnočasových aktivitách nebyl mezi sledovanými soubory zjištěn významný rozdíl.

Ve studii Epidemiologie a genetiky Alzheimerovy choroby nadále pokračuje sběr dat. Předpokladem je, že po ukončení studie a podstatném zvětšení souboru nemocných, přinese analýza jednotlivých rizikových faktorů významnější výsledky, které budou moci být využity jako důležitý podklad pro primární a sekundární prevenci.

Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NT 11152 – 6/2010.

Literatura

1. Akomolafe A, Belser A, Meigs JB, et al. Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer disease: results from the Framingham Study. Arch Neurol 2006; 63: 1551–1555.
2. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. Arch Neurol 2004; 61: 661–666.

3. Beeri MS, Rapp M, Silverman JM, et al. Coronary artery disease is associated with Alzheimer disease neuropathology in APOE4 carriers. *Neurology* 2006; 66: 1399-1404.
4. Fratiglioni L, Vitanen M, von Strauss E, et al. Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease: incidence data from the Kungsholmen Project, Stockholm. *Neurology* 1997; 48: 132-138.
5. Honig LS, Tang MX, Albert S, et al. Stroke and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 1707-1712.
6. Höschl C, a kol. Alzheimerova choroba. 1. vyd. Praha: Galén 1999.
7. Irie F, Fitzpatrick AL, Lopez OL, et al. Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE ε4: the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Arch Neurol* 2008; 65: 89-93.
8. Jirák R. Diagnostika a terapie Alzheimerovy choroby. *Neurologia pro praxi* 2008; 4: 224-227.
9. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* 2001; 322: 1447-1451.
10. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Astoria aging study. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 49-55.
11. Newman AB, Fitzpatrick AL, Lopez O, et al. Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study cohort. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1101-1107.
12. Ngandu T, von Strauss E, Helkala EL, et al. Education and dementia: what lies behind the association? *Neurology* 2007; 69: 1442-1450.
13. Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. *Arch Neurol* 2005; 62: 112-116.
14. Gili C, Bäckman L, Winblad B, et al. The influence of education on clinically diagnosed dementia: incidence and mortality data from Kungsholmen project. *Arch Neurol* 2007; 64: 2034-2039.
15. Gili C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4: 487-499.
16. Skoog I, Lemfelt B, Landahl S, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141-1145.
17. Vališ M, Kalnická D. Novinky ve farmakoterapii demencí. *Neurologia pro praxi* 2011; 12(7): 33-36.
18. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; 348: 1215-1222.
19. Vysoká škola chemicko-technologická v Praze. *Neurofyzologie II*. [online]. 2010-04-16 [cit. 2012-10-27]. Dostupný na: <http://tresen.vscht.cz/kot/wp-content/uploads/fyzologie/mod-NEUROFYZIOLOGIE-12007.pdf>
20. WHO. Duševní poruchy a poruchy chování. Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize, Psychiatrické centrum Praha 2000; 60-62.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Jana Povářová

Ostravská univerzita v Ostravě

Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví LF

Syllabova 19, 703 00 Ostrava-Zábřeh

e-mail: jana.povarov@osu.cz

ALZHEIMEROVA CHOROBA A JEJÍ RIZIKA PRO DALŠÍ GENERACE
ALZHEIMER'S DISEASE AND IT'S RISK FOR NEXT GENERATIONS

¹Jana Povová, ¹Hana Tomášková, ²Omar Šerý, ¹Petr Ambroz, ¹Kateřina Vařechová, ¹Vladimír Janout

¹Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví, LF Ostravské univerzity v Ostravě

²Ústav biochemie, PřF, Masarykovy univerzity v Brně

MUDr. Jana Povová
Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví
Lékařská fakulta Ostravské univerzity v Ostravě
Syllabova 19
Ostrava 3
703 00
Jana.povova@osu.cz

Souhrn

Alzheimerova choroba (ACH) je nejčastější forma demence. Postihuje až 75 % z více než 38 milionů lidí na světě, kteří jsou postiženi demencí. Jedná se o degenerativní, terminální onemocnění, jehož etiologie stále není známa. Trend výskytu tohoto onemocnění je vysoký a stále vzrůstající vzhledem k rostoucímu stáří populace.

Ve sdělení jsou zpracovány výsledky dotazníkového šetření provedeného v rámci studie Epidemiologie a genetika Alzheimerovy choroby u 334 pacientů psychiatrických léčeben s diagnózou ACH a u 102 pacientů kontrolní skupiny bez ACH dle stanovených kritérií. Dotazník se skládá z otázek zaměřených kromě základních identifikačních údajů, na výskyt ACH v rodině, vzdělání, průběh onemocnění, životní styl, vybrané rizikové faktory především vaskulární, zájmy, zaměstnání, a výsledky Minimental State Examination (MMSE).

Dále jsou uvedeny výsledky části souboru, u kterého byl dosud zpracován biologický materiál (stěr z bukalní sliznice) a sledován gen pro angiotenzinkonvertázu (ACE) jako zástupce faktorů genetických.

Přestože se jedná o zpracování menšího souboru, ve výsledcích bylo naznačeno, že u pacientů s ACH se v anamnéze častěji vyskytuje kardiovaskulární onemocnění (KVN) a úraz hlavy. V zájmových aktivitách nebyl mezi sledovanými soubory zjištěn významný rozdíl. Výsledky analýz vztahu polymorfismu I/D genu pro ACE k Alzheimerově chorobě odpovídají dosud publikovaným výsledkům, tzn., že genotypy II a ID mají vztah k riziku ACH, i když zatím nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve sledovaných skupinách respondentů.

Klíčová slova:

Alzheimerova choroba, demence, rizikové faktory, prevence

Summary

Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia. It is a degenerative incurable terminal disease. AD affects a high percentage (75 %) of persons with dementia all over the world. Prevalence is very high. Etiology is still unknown. Numerous etiological factors of AD have already been discovered. Pilot evaluation of 334 cases and 102 controls from mental hospitals in project Epidemiology and genetic of Alzheimer's disease provided following results.

The questionnaires contain questions about identification, education, lifestyle, vascular risk factors, hobbies, occupation, incidence of the disease in the family, results of Minimental State Examination (MMSE). Though there are the first results from pilot part of study, some questions are presented. Results suggest, that persons with AD have often a cardiovascular disease and head injury in history.

The results of analysis of the relationship between I/D polymorphism of ACE gene and Alzheimer's disease is in accordance with results published until now, even if the statistical difference between AD patients and controls is not statistically significant.

Key words:

Alzheimer's disease , dementia, risk factors, prevention

Úvod

Organizace spojených národů (OSN) již v roce 1982 uvedla, že světu hrozí čtyři globální nebezpečí a to války, hlad, rychlé vyčerpání energetických rezerv a rychlý růst a stárnutí světové populace. Začátkem 19. století žilo na Zemi 978 miliónů obyvatel, na začátku 20. století pak 1,65 miliardy a na začátku 21. století až 6,1 miliardy. Podle tiskové zprávy Alzheimer Europe z 13. července 2009, která shrnuje výsledky projektu EuroCoDe (European Collaboration on Dementia) financovaného Evropskou komisí a koordinovaného evropskou asociací Alzheimer Europe, žije v Evropě 7,3 miliónu osob s demencí (1). V České republice (ČR) spolehlivé statistiky o výskytu Alzheimerovy choroby (ACH) nejsou. Odhaduje se, že v ČR žije více než 120 tisíc nemocných s ACH. Předpokládá se, že tyto údaje jsou jen špičkou ledovce. Vzhledem k tomu, že se střední délka života obyvatel především ve vyspělých zemích stále prodlužuje, lze v důsledku tohoto vývoje očekávat zvýšený výskyt chorob projevujících se ve vyšším věku, mezi nimi mají významné postavení právě neurodegenerativní onemocnění. Mezi nejvýznamnější a nejčetnější řadíme ACH. Tato choroba má zásadní vliv nejen na postižené osoby, ale i na osoby, které o ně pečují a v neposlední řadě na celou společnost. Onemocnění má specifický obraz neuropatologických změn (2,3). Etiologické faktory jsou většinou neznámé. Mezi rizikové faktory patří genetické a vaskulární faktory nebo poruchy (4). Jsou také známy faktory psychosociální, které mohou příznivě ovlivnit patogenetický proces a klinickou manifestaci nemoci. Proto intervence v těchto oblastech mohou snižovat riziko vzniku nemoci, nebo alespoň oddálit klinickou manifestaci (5).

Vědecké týmy na celém světě věnují problematice demence a ACH velkou pozornost. Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví Lékařské fakulty Ostravské univerzity v Ostravě a Laboratoř neurobiologie a molekulární psychiatrie při Ústavu biochemie Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity v Brně pracují na společném projektu, ve kterém studují rizikové faktory, které mají vliv na vznik Alzheimerovy choroby.

Cílem studie je posoudit vliv vybraných potenciálních rizikových faktorů na vznik ACH a dále zjistit vztah mezi ACH a desítkami polymorfizmů více než 20 kandidátních genů. Výsledkem bude seznam haplotypů, které mají vztah k etiopatogenezi ACH. Pracovníci výzkumného týmu očekávají, že výsledky výzkumu se budou v budoucnu moci uplatnit v prevenci této závažné choroby.

Metodika

Od začátku studie probíhá průběžně dotazníkové šetření a odběr biologického materiálu (stěr z bukalní sliznice) u pacientů z ACH z psychiatrických léčeben v České republice a kontrolních osob z těchto léčeben a dalších nepsychiatrických zařízení. Pro výběr osob do souboru byla stanovena následující diagnostická kritéria:

Nemocní ACH:

- Minimental State Examination (MMSE) pod 24 bodů
- klinický průběh – plíživě vzniklý kognitivní defekt
- vyloučení jiných důvodů demence (6)

Kontrolní skupina:

- pacienti nemají ACH
- MMSE 28 bodů a více
- odpovídající věk +/- 5 let a pohlaví

Vzhledem k tomu, že diagnostika ACH je obtížná, zejména pokud jde o odlišení jiných forem demencí, byli pro účely výše uvedené studie zařazeni pacienti s klinickou diagnózou ACH tak, jak byla provedena při hospitalizaci v léčebně.

Dotazník obsahuje 44 otázek zaměřených na rizikové faktory, především kardiovaskulární nemoci (KVN), hypertenze, diabetes mellitus (DM), cévní mozková příhoda (CMP), úrazy hlavy, psychosociální faktory, například vzdělání, zaměstnání, zájmy, sportovní aktivitu. Protože komunikace s některými pacienty, především v pokročilejších stádiích onemocnění, nebyla vždy snadná, byl dotazník vyplňován kromě pohovoru s pacientem také s jeho ošetřujícím lékařem. Současně je pacientům odebírán biologický materiál, stěr z bukalní sliznice, a tento materiál je zaslán do Laboratoře neurobiologie a molekulární psychiatrie v Brně ke genetickému vyšetření. Zde je izolována DNA a jsou analyzovány geny, které mohou mít vztah k ACH.

Pro statistickou analýzu dat byla použita popisná statistika a testy pro dva výběry - t-test, χ^2 test a logistické regrese. Statistické testy byly hodnoceny na 5% hladině významnosti, pro zpracování byl použit program Stata 10.

Výsledky

Předložená data jsou zpracována od 334 pacientů ve skupině případů a 102 pacientů ve skupině kontrolní.

V obou sledovaných souborech byla převaha žen. U 47 % případů a 39 % kontrolních osob bylo v anamnéze zjištěno základní vzdělání. Většina respondentů vykonávala v zaměstnání fyzickou práci. V 85 % případů probíhalo onemocnění pozvolna, což je jedno z kritérií při stanovování diagnózy a diferenciální diagnostiky, která vyloučí jiné typy demence, například vaskulární. V ostatních případech byl uveden průběh rychlý.

Z vybraných rizikových faktorů se jeví jako statisticky významně vyšší výskyt kardiovaskulárních nemocí v anamnéze osob s ACH (hrubé OR 1,7; 95% IS 1,05 - 2,73). Rizikový faktor hypertenze se vyskytoval v 69 % u případů a 82 % u kontrolních osob (hrubé OR 0,48; 95% IS 0,27 - 0,83). CMP byla v anamnéze pacientů s ACH zaznamenána v 15 %, u kontrolních osob ve 22 %.

Přestože je DM v řadě prací uváděn jako další významný rizikový faktor ACH, byla v popisovaném pilotním souboru zjištěna vyšší frekvence diabetu u osob kontrolních, a to v 39% a ve 30 % u pacientů s ACH. Často je také uváděn jako rizikový faktor úraz hlavy, v námi sledovaném souboru byly nevýznamně vyšší u pacientů s ACH ve srovnání s kontrolními osobami (OR 1,15; 95% IS 0,4-3,5).

V zájmových aktivitách, které bývají uváděny jako protektivní faktor, například četba, luštění křížovek, pohybová aktivita a další, nebyl mezi sledovanými soubory zjištěn významný rozdíl.

U menší části souboru (188 případů a 47 kontrol) byl z biologického materiálu izolován gen pro angiotenzinkonvertázu.

Angiotenzinkonvertáza je klíčový enzym v renin angiotenzinovém systému. Gen pro angiotenzinkonvertázu (ACE) je lokalizován na chromozómu 17 v oblasti q23. U polymorfismu I/D genu pro ACE rozlišujeme 3 genotypy – DD, II, ID. Genotypy II a ID mají vztah k riziku ACH, genotyp DD má neuroprotektivní efekt (7).

II a ID genotyp byl zjištěn ve vyšší míře u případů. Dle OR je riziko ACH u osob s genem ID 1,67 krát větší (OR= 1,67; 95% IS: 0,74 – 3,75) oproti DD genu a riziko ACH u osob s genem II je 2,22 krát větší (OR= 2,2; 95% IS: 0,8 – 6,08) oproti DD genu. Pozorované vztahy jsou ze statistického hlediska významné pouze okrajově. Po rozšíření souboru osob předpokládáme zvýšení statistické významnosti.

Diskuse

Vzhledem k relativně malému souboru sledovaných osob a za poměrně krátké období většina hodnocených faktorů nedosahuje významného rozdílu, nebo může vycházet oproti předpokladům inverzně.

Uvádí se, že riziko výskytu demence je u žen asi 2krát vyšší než u mužů a riziko výskytu ACH až 3krát vyšší u žen než u mužů (8). Jako příčiny tohoto jevu se nejčastěji uvádí vliv změny hladin pohlavních hormonů a vyšší průměrná délka dožití žen (9,10). Námi předložené výsledky jsou v souladu s tímto zjištěním, i když přirozeně přepočten na populaci, ze které nemocní přicházejí, není k dispozici.

Ve sledovaném souboru bylo 71 % nemocných s nižším než středoškolským vzděláním. Nižší vzdělání bývá spojováno se zvýšeným rizikem demence a ACH (11,12).

Literatura uvádí, že signifikantně zvýšené riziko demence a ACH bylo zjištěno u nemocných, kteří prodělali mozkovou příhodu, ale i klinicky němé mozkové infarkty, potvrzené na magnetické rezonanci (13,14). Někteří autoři uvádějí, že cerebrovaskulární onemocnění vznikající z hypertenze významně zvyšuje riziko demence a kognitivního defektu u hypertenzních osob (15).

Ačkoli je ACH označována jako neurodegenerativní onemocnění, výzkumy ukazují velmi silný vztah mezi vaskulárním onemocněním a vznikem ACH. Je známo, že kardiovaskulární a cerebrovaskulární onemocnění zvyšují produkci a agregaci A β 40-42 amyloidu a přispívají k patologii a symptomatologii ACH (16).

I v této práci byl zjištěn vyšší výskyt kardiovaskulárních onemocnění u osob s ACH ve srovnání s kontrolami. Pro průkaz souvislosti CMP s ACH je hodnocený soubor zřejmě zatím malý, zde se vztah zatím nepotvrdil.

Některé longitudinální studie uvádějí zvýšený krevní tlak nebo hypertenzi ve spojení s vyšším rizikem kognitivního defektu, demence a ACH. Ačkoli některé studie se tímto neztotožňují, naopak uvádějí jako rizikový faktor nízký krevní tlak (15).

Informace o hypertenzi jako rizikovém faktoru ACH objevují stále častěji. Pacienti s ACH mívají vaskulární patologické nálezy na mozku, například mikroinfarkty, lakunární a mozková krvácení, které bývají typické pro pacienty s hypertenzí. U hypertenzních pacientů bývá zjišťováno větší množství neuritických plaků a neurofibrilárních tangles a atrofie některých částí mozku. Hypertenze může způsobit změny v cévní stěně a tím snižovat prokrvení mozku a vést k ischemii a hypoxii (15,7). Studie s poměrně krátkým obdobím sledování (méně než 3 roky) nenašly žádnou asociaci nebo dokonce inverzní asociaci mezi

hodnotou krevního tlaku a rizikem demence a ACH (17). Obdobný výsledek byl zjištěn i u námi sledovaného pilotního souboru.

Úrazy hlavy v anamnéze osob jak s ACH tak i v kontrolní skupině byly poměrně málo časté. Dle OR je patrný náznak určité souvislosti, ale zatím nevýznamné. Po významném zvětšení souboru osob s ACH, bude tento problém znovu analyzován.

Studie z posledních dob vyzdvihují protektivní účinky volnočasových aktivit zaměstnávajících kognitivní funkce před vznikem ACH. Je velmi důležité trénovat kognitivní funkce, například formou luštění křížovek, různých kvízů, společenských her, skládání puzzle, četba novin, časopisů a knížek. Součástí udržení aktivního životního stylu je také podpora zájmů a koníčků, pohybová aktivita nebo například hudba, která je velmi pozitivním stimulem (18). U těchto aktivit nebyl mezi sledovanými soubory zjištěn významný rozdíl.

Výsledky genotypů genu pro ACE 1 se shodují s údaji v literatuře (7). V námi sledovaném souboru zatím nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl.

Závěr

Projekt nadále pokračuje a postupně budou zpracovávána další data. Ze sledovaných rizikových faktorů bylo ve výsledcích naznačeno, že u pacientů s ACH se v anamnéze častěji vyskytuje kardiovaskulární onemocnění a úraz hlavy. V zájmových aktivitách nebyl mezi sledovanými soubory zjištěn významný rozdíl. U ostatních významných faktorů, jako například DM, CMP nebo hypertenze se očekávané výsledky zatím nepotvrdily. U uvedeného genetického faktoru ACE byly potvrzeny poznatky z dostupné literatury, tzn., že genotypy II a ID mají vztah k riziku ACH, i když ve srovnání mezi soubory zatím nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl.

Vzhledem k závažnosti onemocnění, přítomnosti řady nejasností i přes intenzivní výzkum v této problematice na celém světě, je potřeba nadále sledovat dění v oblasti neurodegenerativních chorob a hledat další potvrzení předpokládaných rizik. Problematika seniorů patří mezi prioritní programy na nejvyšší úrovni státu. Podle demografické prognózy zpracované Českým statistickým úřadem bude v roce 2050 žít v České republice přibližně půl milionu občanů ve věku 85 a více let (ve srovnání se 101 718 v roce 2006) a téměř tři miliony osob starších 65 let (31,3 %). Vláda si ve svém programovém prohlášení stanovila za jednu z priorit věnovat zvýšenou pozornost kvalitě života ve stáří. Dle usnesení vlády ČR ze dne 9.

ledna 2008 č. 8 byl schválen Národní program přípravy na stárnutí na období let 2008 až 2012 (19). Zároveň vznikla koncepce Plán Alzheimer, na niž se vedle Ministerstva práce a sociálních věcí ČR, Ministerstva zdravotnictví ČR a Ministerstva školství ČR podílí také Ministerstvo spravedlnosti ČR. Měla být dokončena v červnu 2011 (20).

Velkým otazníkem zůstává možnost očkování v prevenci Alzheimerovy choroby, kterou se zabývá několik vědeckých týmů na celém světě (21).

Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NT 11152 – 6/2010

Literatura:

1. *Česká alzheimerovská společnost. Czech Alzheimer society* [online]. © 2012 [cit. 2013-02-26]. Dostupné z <http://www.alzheimer.cz/alzheimerova-choroba/vyskyt-demence/>
2. Höschl C et al. Alzheimerova choroba. Galén Praha. 1999; 96, ISBN 80-7262-025-8.
3. Jiráček R. Diagnostika a terapie Alzheimerovy choroby. *Neurologia pro prax*, 2008; 4: 224 – 227. ISSN 1335-9592.
4. Šerý O, Povová J, Mišek I, Pešák L, Janout V: Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: a review. *Folia Neuropathologica*, 2013,(51)1.
5. Povová J, Ambroz P, Bar M, Pavuková V, Šerý O, Tomášková H, et al. Epidemiology of and Risk Factors for Alzheimer's Disease: a review. *Biomed Pap Med Fac Palacky Olomouc Czech Repub*. 2012 Jun; 156(2): 108 – 114, ISSN 1213-8118.
6. WHO. Duševní poruchy a poruchy chování. Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. Revize. Praha - Psychiatrické centrum; 2000, s. 60 – 62, ISBN 80-85121-44-1.
7. Kugaevskaya EV. Angiotensin Converting Enzyme and Alzheimer's disease. *Biomedical Chemistry*, 2012, roč. 6, č. 1, s. 11-12, ISSN 1990-7508.
8. Fratiglioni L, Vitani M, von Strauss E, et al. Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease: Incidence data from the Kungsholmen Project, Stockholm. *Neurology*. 1997; 48: 132 – 138.
9. Vališ M, Kalnická D. Novinky ve farmakoterapii demencí. *Neurologie pro praxi*. 2011; roč. 12, 1: 33-36. ISSN 1213-1814.

10. Vysoká škola chemicko-technologická v Praze. Neurofyzilogie II. [online]. 2010-04-16 [cit. 2013-02-18]. Dostupný na WWW: <<http://tresen.vscht.cz/kot/wp-content/uploads/fyziologie/mod-NEUROFYZIOLOGIE-II2007.pdf>>
11. Ngandu T, von Strauss E, Helkala EL, et al. Education and dementia: what lies behind the association? *Neurology*. 2007; 69: 1442-1450.
12. Qiu C, Bäckman L, Winblad B, et al. The influence of education on clinically diagnose dementi: incidence and mortality data from Kungsholmen Project. *Arch Neurol*. 2001; 58: 2034-2039.
13. Honig LS, Tang MX, Albert S, et al. Stroke and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2003; 60: 1707-1712.
14. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1215-1222.
15. Beeri MS et.al. The effects of cardiovascular risk factors on cognitice compromise. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009; 11: 201 – 212.
16. Honjo K, Black SE, Verhoeff NP. Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and the β -amyloid cascade. *Can J Neurol Sci*. 2012 Nov;39(6):712-728.
17. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. 2005; 4: 487-499.
18. Lužný J. Gerontopsychiatrie. Triton 2012; 139- 144, ISBN 978-80-7387-573-2.
19. Program přípravy na stárnutí. *Ministerstvo práce a sociálních věcí* [online]. 1.8.2008 [cit. 2013-02-25]. Dostupné z: <http://www.mpsv.cz/cs/5045>
20. Plán Alzheimer. *Ministerstvo práce a sociálních věcí* [online]. 17. 12. 2010 [cit. 2013-02-25]. Dostupné z: <http://www.mpsv.cz/cs/11>
21. Schneeberger A, Mandler M, Otawa O, Zauner W, Mattner F, Schmidt W. Development of AFFITOPE vaccines for Alzheimer's disease (AD)--from concept to clinical testing. *J Nutr Health Aging*. 2009 Mar; 13(3):264-267.

