proLékaře.cz | 3.11.2026

Vztah vaskulárních rizikových faktorů a Alzheimerovy choroby

Vascular Risk Factors and Alzheimer's Disease

Souhrn

V přehledové práci jsou shrnuty současné poznatky o vlivu cévních změn mozku a jejich rizikových faktorů na rozvoj a průběh Alzheimerovy choroby. Je diskutováno o časové souvislosti a vzájemné interakci cévních a neurohistopatologických změn pro chorobu typických. Jsou popsány jednotlivé neurozobrazovací metody detekující cévní změny mozku; nálezy těchto vyšetření jsou korelovány s dopadem na kognitivní funkce či riziko vzniku Alzheimerovy choroby. Nejčastějšími strukturálními změnami provázejícími cévní patologii jsou změny bílé hmoty (white matter lesions) a drobná mozková petechiální krvácení (cerebral microbleeds) zobrazitelné pomocí MR. Funkční změny mozkové perfuze mapuje perfuzní SPECT nebo neurosonologie. Bližší specifikace cévních změn u pacientů s Alzheimerovou chorobou se může stát významným parametrem pro predikci rychlosti progrese onemocnění u pacientů s mírnou kognitivní poruchou nebo počáteční demencí. Rovněž může přispět při stanovení rizika rozvoje Alzheimerovy choroby u asymptomatických seniorů. Především neurosonologické sledování vaskulárních parametrů se pro svou finanční nenáročnost, dostupnost a neinvazivitu jeví jako slibná monitorovací metoda.

Abstract

In this paper, we summarize current knowledge on the impact of vascular brain changes and vascular risk factors on the development and course of Alzheimer's disease. The authors discuss the time relation and interactions between vascular and neurohistopathological changes typical for Alzheimer's disease, commenting on possible underlying mechanisms of their origin. Neuroimaging methods to detect vascular changes in the brain are described; findings of these methods are correlated with an impact on cognitive functions and on the risk of developing Alzheimer's disease reported in the literature. The most common structural changes associated with vascular pathology are white matter lesions and cerebral microbleeds detectable on MRI. Perfusion SPECT and neurosonology monitor functional changes in cerebral perfusion. Detailed description of vascular changes in patients with Alzheimer's disease could become a significant parameter in predicting the disease progression in patients with mild cognitive impairment or incipient dementia and assist in determining the risk of dementia in asymptomatic seniors. Neurosonology, an inexpensive, readily available and non-invasive examination of vascular parameters, is a promising monitoring method.

B. Urbanová[1], A. Tomek[1], R. Mikulík[2], H. Magerová[1], K. Sheardová[2], D. Hořínek[3,4], J. Hort[1,3]

[1] Neurologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha
[2] Mezinárodní centrum klinického výzkumu (ICRC), Neurologická klinika FN u sv. Anny v Brně
[3] Mezinárodní centrum klinického výzkumu (ICRC), FN u sv. Anny v Brně
[4] Neurochirurgická klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

✉
MUDr. Barbora Urbanová
Neurologická klinika
2. LF UK a FN v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
e-mail:
barbora.urbanova@gmail.com

Přijato k recenzi: 29. 8. 2011
Přijato do tisku: 23. 2. 2012

Klíčová slova

Alzheimerova choroba – vaskulární teorie – vaskulární rizikové faktory – white matter lesions – microbleeds – neurosonologie

Key words

Alzheimer's disease – vascular hypothesis – vascular risk factors – white matter lesions – microbleeds – neurosonology

Podpora

Granty IGA 10331, GAUK 347711, GAČR 309/09/1053.

R. Mikulík, K. Sheardová, J. Hort, A. Tomek a D. Hořínek jsou podporováni z Evropského fondu regionálního rozvoje – Projekt FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

proLékaře.cz | 3.11.2026

Úvod

Výskyt Alzheimerovy choroby (Alzheimer's Disease, AD) roste s věkem, proto v souvislosti se stárnutím populace v rozvinutých zemích počet pacientů s tímto onemocněním významně stoupá [1,2]. V posledních 20 letech byla podrobněji studována koincidence AD s výskytem vaskulárních rizikových faktorů. Je nepochybné, že cévní a neurodegenerativní změny mozku mohou být přítomny současně. Otázkou zůstává jejich vzájemný vztah v patofyziologii AD. Výsledky řady nezávislých epidemiologických studií svědčí pro cévní postižení mozku patrné při AD již ve stadiu mírné kognitivní poruchy (Mild Cognitive Impairment, MCI), tedy ještě před vznikem výrazné mozkové atrofie a rozvojem klinického syndromu demence. Ve snaze nastínit možnou souvislost cévních a neurodegenerativních změn poskytneme v tomto článku informace o vývoji patofyziologických teorií vzniku AD, o výskytu vaskulárních rizikových faktorů a o projevech cévních změn na zobrazovacích vyšetřeních mozku pacientů s tímto onemocněním.

Hypotéza etiologie AD – od amyloidu po vaskulární rizikové faktory

Od objevu choroby v roce 1906, kdy ve stejné době nemoc popsali Alois Alzheimer i český rodák Oskar Fischer [3], prodělala teorie její patogeneze další vývoj.

Jako první vznikla amyloidová hypotéza. Podle ní je na počátku neurodegenerativních změn abnormální štěpení molekuly amyloidového prekurzorového proteinu beta a gama sekretázami. Vzniklý beta amyloid se akumuluje extracelulárně v podobě mikroskopicky viditelných senilních plak. Senilní plaky spolu s neurofibrilárními smotky, tvořenými hyperfosforylovaným strukturním proteinem tau intracelulárně, způsobují ztrátu funkce neuronů, snížení počtu jejich synapsí a jejich odumírání. Na makroskopické úrovni pozorujeme kortikální atrofii nejdříve mediálního temporálního laloku a asociačních korových oblastí, v pozdějších stadiích celého mozku. V souladu s výše uvedenými objevy byly do diagnostických kritérií AD zahrnuty také rozbor mozkomíšního moku [4], kde je prokazováno snížení hladiny beta amyloidu a zvýšení hladiny fosforylovaného tau proteinu [5], a zobrazovací metoda mozku, kde lze vidět výše zmíněnou atrofii [6].

Cerebrovaskulární onemocnění do diagnózy AD podle diagnostických kritérií pro výzkumné účely nepatří [4,7]. Demence spojená s cévními změnami na zobrazovacích metodách mozku (ať již se jedná o onemocnění velkých nebo malých tepen), s ložiskovým neurologickým nálezem (i bez jasné anamnézy iktu), bez mozkové atrofie a bez průkazu likvorových markerů AD byla definována jako demence vaskulární [8].

Často však nacházíme projevy AD i cerebrovaskulárního postižení zároveň. Toto onemocnění je označováno jako demence smíšená a neexistují pro něj jednoznačná diagnostická kritéria. V praxi k této diagnóze pravděpodobně nejčastěji vede charakter kognitivního deficitu typický pro AD a nález výraznějších cévních změn na zobrazovací metodě mozku nebo jiné projevy aterosklerózy v anamnéze či v klinickém vyšetření.

V souvislosti s výše uvedenými fakty je zajímavé, že i u pacientů, kteří byli zahrnuti do epidemiologických studií jako pacienti s AD (a splnili tak diagnostická kritéria pro AD), nacházíme vaskulární projevy a rizika častěji než u kognitivně intaktní populace. Tyto objevy vedly ke vzniku alternativních hypotéz k výše uvedené klasické amyloidové hypotéze. Podle některých vaskulárních hypotéz rozvoje AD [9–11] stojí na počátku neurodegenerativního procesu cévní změny.

Ve vývoji patofyziologické teorie vzniku AD sehrály velkou roli výsledky studií zaměřených na vaskulární rizikové faktory u AD. O nich pojednáme v následující části.

Vaskulární rizikové faktory AD

Důkazy o tom, že vaskulární rizikové faktory se u AD vyskytují častěji než u zdravé populace a že cerebrovaskulární onemocnění zhoršuje klinický průběh AD, se začaly hromadit přibližně od začátku 90. let. Dosud byly těchto faktorů identifikovány desítky. Mezi nejvýznamnější patří hypertenze, diabetes mellitus a hypercholesterolemie [6,7].

Nejvýznamnějším vaskulárním rizikovým faktorem je hypertenze. V prevenci syndromu demence obecně, včetně demence při AD, je pravděpodobně faktorem nejvíce studovaným. U pacientů s AD byla více autory prokázána hypertenze spíše anamnesticky. V jedné z longitudinálních studií byly zjištěny vyšší hodnoty krevního tlaku u 70letých osob, u kterých se rozvinula AD o 10 až 15 let později, včetně většího množství senilních plaků a neurofibrilárních smotků [12]. V okamžiku rozvoje demence jsou však již přítomny spíše nižší hodnoty krevního tlaku a jeho celková dysregulace, pravděpodobně daná progredujícím poškozením mozku. Významné informace pocházejí také z intervenčních studií, přestože ani jejich výsledky nemusí být vždy zcela jednoznačné díky velkému počtu ztracených pacientů v průběhu studie a aktivní léčbě hypertenze i v placebo skupinách [13]. Čtyři z šesti velkých intervenčních studií zaměřených na vliv různých tříd antihypertenziv na kognici (bez ohledu na etiologii kognitivního deficitu) u vaskulárně rizikových pacientů neprokázaly pozitivní efekt těchto léků [14–17]. Pozitivní vliv na demenci (syndrom demence obecně) u starších lidí prokázala pouze studie s kalciovým blokátorem nitrendipinem (SYST-EUR) [18]. Neuroprotektivní vliv blokátorů kalciových kanálů však podle některých autorů nesouvisí se snížením krevního tlaku, nýbrž s možným přímým působením nitrendipinu na influx kalcia do neuronů [19]. Jednalo by se tedy o podobný mechanizmus účinku, jaký je patrný například u memantinu, léku používaného v léčbě středně těžké AD [20].

Významná ve vztahu k AD je dále zejména studie léčby hypertenze u velmi starých lidí (HYVET) [21], která obsahuje metaanalýzu předchozích studií. Tvrdí, že většina z nich nemohla dostatečně detekovat rozdíly v konverzi do demence, neboť byla zastavena již při dosažení kardiovaskulárních cílů, tedy ve vztahu k ozřejmení rizika demence příliš brzy. Podporuje poznatek, že léčba hypertenze významně snižuje riziko rozvoje AD. Vzhledem k výše uvedeným nálezům nelze však zatím udělat jasný závěr ohledně ideálního trvání léčby v rámci prevence AD a ohledně vlivu této léčby na progresi již rozvinuté AD.

Druhým nejvýznamnějším vaskulárním rizikovým faktorem je diabetes mellitus (DM). Byla prokázána pozitivní asociace mezi DM 2. typu a AD [22] a někteří autoři v této souvislosti dokonce hovoří o diabetu 3. typu [23]. Byla zjištěna větší inzulinorezistence nejen u pacientů s MCI či již rozvinutou demencí, ale dokonce

proLékaře.cz | 3.11.2026

i před rozvojem samotné MCI [24]. Uvažuje se o vlivu DM na mikrocirkulaci, ale také o přímém vlivu glukózy na odumírání neuronů a o interakci konečných produktů glykace se senilními plaky a neurofibrilárními smotky [25]. Následné léčebné pokusy antidiabetikem rosiglitazon však nebyly úspěšné. Podskupina pacientů bez epsilon 4 alely pro apolipoprotein E (ApoE4) však jevila trend v odpovídavosti na rosiglitazon [26,27]. Pozitivní vliv nebyl prokázán ani v případě gliklazidu s modifikovaným uvolňováním [28].

Dalším významným vaskulárním rizikovým faktorem je hypercholesterolemie považovaná za nezávislý rizikový faktor AD [29]. Není jasné, jakou roli zde hraje přítomnost ApoE4 alely. Její nosičství je spojeno s hypercholesterolemií, s častějším výskytem aterosklerózy, kardiovaskulárních onemocnění [30] i s vyšším výskytem AD [31]. Léčba statiny (simvastatin, pravastatin, atorvastatin) však navzdory očekávání neovlivňuje kognitivní poruchu, bez ohledu na její etiologii [32–34].

K intervenčním, placebem kontrolovaným studiím je nutno podotknout, že jejich proveditelnost je ze zjevných etických důvodů omezená. Zvláště u studií zaměřených primárně na vaskulární rizikové faktory u vysoce rizikových pacientů je obtížné dosáhnout dostatečného kontrastu mezi pokusnou skupinou a skupinou dostávající placebo (aktivní léčba i v placebo skupinách). V mnoha případech tedy spíše než o neúčinnost léčby může jít o zkreslení výsledku pravidly placebo studií, a někteří autoři proto navrhují srovnávat spíše standardní léčebný postup s postupem intenzifikovaným.

Od epidemiologických zjištění přejdeme k možným patofyziologickým mechanizmům a jejich projevům na zobrazovacích metodách.

Projevy cévního postižení u ACH na zobrazovacích metodách

Odhalení výskytu vaskulárních rizikových faktorů u pacientů s AD podnítilo výzkum v oblasti cévního postižení, především jeho projevů na neurozobrazovacích metodách. Cévní změny je možné ze strukturálního hlediska dobře sledovat na MR mozku nebo z funkčního hlediska pomocí perfuzního SPECT či neurosonologie. Zde se budeme zabývat lézemi bílé hmoty (White Matter Lesions, WML), drobnými petechiálními hemoragiemi (Cerebral MicroBleeds, CMB) a dále změnami mozkové perfuze.

A. Léze bílé hmoty (White Matter Lesions, WML)

WML jsou oblasti zvýšeného signálu na T2 vážených a FLAIR sekvencích na MR mozku. Přesný mechanizmus jejich vzniku není znám, mohou být mimo jiné projevem poškození malých cév mozku, zánětu a demyelinizace [35]. Vyskytují se i u zdravých osob, jejich rozsah roste s věkem [36,37] a jsou běžným nálezem na MR mozku starých lidí. Byla vyvinuta řada vizuálních škál pro hodnocení anatomické distribuce a rozsahu těchto lézí [38]. Často používanou škálou je poměrně jednoduchá Fazekašova škála [39].

Zajímá nás především výskyt WML u pacientů s vaskulárními rizikovými faktory a kognitivní poruchou. Není příliš překvapivá signifikantní souvislost WML s klasickými vaskulárními riziky (cévní mozková příhoda, infarkt myokardu, hypertenze, hypercholesterolemie) u osob nad 65 let věku, jak ji prokázala Rotterdamská studie. Tato studie ale navrhla také možnou souvislost s kognitivní poruchou [40] (MCI nebo manifestní demencí, bez rozlišení etiologie) a ta byla potvrzena pozdějšími pracemi [41,42]. Navíc větší rozsah WML u pacientů s MCI zvyšuje pravděpodobnost a rychlost progrese do demence [43]. Rozdíl v rozsahu WML u MCI a zdravých kontrol byl významnější u MCI s dominující poruchou paměti (amnestická MCI) než u MCI s postižením většího počtu kognitivních funkcí [44]. Je známo, že amnestická MCI progreduje do AD častěji než ostatní typy MCI [45]. Tento fakt by mohl svědčit pro potenciaci patogenetických mechanizmů. Koncept vylučující při přítomnosti cévních změn diagnózu AD tedy již není zcela platný, jak potvrzují i revidovaná kritéria EFNS sloužící ke klinickým účelům pro diagnózu AD z roku 2010 [6] (zatím poslední do češtiny přeložená kritéria jsou z roku 2008 [1]).

Pozornost je zaměřena také na anatomickou lokalizaci WML, protože se má za to, že léze v různých lokalizacích mohou mít různý původ. Často jsou děleny na periventrikulární a hluboké a podle některých studií rozsah periventrikulárních lézí pozitivně koreluje s věkem, vaskulárními RF a kognitivní poruchou [46–49]. Kromě tohoto dělení byla naznačena také antero-posteriorní diferenciace (s větším postižením frontálních oblastí u kognitivně zdravých osob a dominujícím postižením posteriorních periventrikulárních oblastí u pacientů s AD), která již korelaci s vaskulárními RF nemá [50].

B. Mozkové mikrohemoragie (Cerebral MicroBleeds, CMB)

CMB (malé tečkovité hyposignály na gradient echo T2 vážených sekvencích MR) jsou také projevem cévního postižení na MR mozku. Histologicky jde o fokální únik hemosiderinu z poškozených malých cév [51]. Jejich výskyt je ve srovnání s běžnou populací vyšší mimo jiné u AD a hemoragických cévních mozkových příhod [52–55].

Etiologie CMB není přesně známá, ale vzhledem k rozdílné preferenční lokalizaci CMB u různých pacientů existují pravděpodobně nejméně dva mechanizmy jejich vzniku. Dle histopatologických studií jsou CMB lokalizované hluboko v bílé hmotě a infratentoriálně spojovány s hypertenzní angiopatií [51]. U převážně kortiko-subkortikální lokalizace CMB se předpokládá souvislost s cerebrální amyloidní angiopatií (CAA – akumulace amyloidu ve stěnách cév a kolem nich) [51]. Pro kombinovanou etiologii CMB u AD svědčí jednak výskyt CMB v obou výše zmíněných lokalizacích [51] (avšak převažující postižení kortiko-subkortikální) a jednak kombinace výše uvedených patologických mechanizmů u těchto pacientů – za prvé častá přítomnost hypertenze (i anamnesticky) [12] a za druhé přítomnost CAA u většiny pacientů s AD (CAA je dokonce považována za hlavní patologický znak AD) [56].

Některými autory jsou CMB považovány za společný produkt dvou patofyziologických mechanizmů (spojovací článek amyloidové a vaskulární hypotézy) vedoucí k následné degeneraci [57]. Byla prokázána souvislost kortiko-subkortikální lokalizace CMB s ApoE4 genotypem [58] a s výrazněji sníženou hladinou beta amyloidu v mozkomíšním moku [59].

Vzhledem k výskytu CMB pouze přibližně u čtvrtiny pacientů s AD se debatuje o tom, zda pacienti s AD a CMB představují určitou podskupinu s mírně odlišným klinickým průběhem a zasluhují odlišný terapeutický přístup, či zda CMB jsou pouze projevem těžšího postižení. Klinický význam CMB není jasný, souvis-

proLékaře.cz | 3.11.2026

lost s výkonem v neuropsychologických testech u AD nebyla prokázána [55], ale byla prokázána souvislost s progresí MCI do demence [60].

C. Perfuzní parametry

Perfuzní SPECT

Jedním z vyšetření, které podává informaci o mozkové perfuzi, je SPECT. Informuje nejen o celkové mozkové perfuzi, ale také o rozdílech v různých částech mozku.

Regionální rozdíly v mozkové perfuzi jsou u AD výrazné. U pacientů s již rozvinutou AD dominuje snížení perfuze především v temporoparietální kůře korelující pozitivně s tíží choroby [61]. Odpovídá i nálezu velkého množství senilních plaků a neurofibrilárních smotků [62] v těchto oblastech na post mortem analýzách mozků pacientů s AD.

Regionální hypoperfuze je pozorována i u pacientů s prodromální AD studovanou na rodinách s mutací genu pro presenilin 1 (se 100% penetrancí způsobuje familiální AD). Mezi oblasti postižené hypoperfuzí u těchto pacientů patří amygdala, hipokampus, gyrus cinguli [63]. Ve srovnání pacientů s MCI se zdravými osobami byla zjištěna hypoperfuze opět v komplexu hipokampus-amygdala, gyrus cinguli, předním thalamu a prefrontálním kortexu [64]. V longitudinálním sledování byly jako další na řadě hypoperfuzí postiženy především výrazněji levý hipokampus a gyrus parahipocampalis [64]. V dalším průběhu (již manifestní AD) pak dominuje postižení rozsáhlých oblastí mozkové kůry, jak bylo uvedeno výše [61,65].

Oblasti regionální hypoperfuze jsou konzistentní jak s patologickými nálezy (senilní plaky a neurofibrilární smotky v těchto oblastech), tak s klinickými projevy choroby. Prvním projevem je obvykle porucha paměti, především ukládání, čemuž odpovídá postižení hipokampální formace, gyrus cinguli posterior a předního thalamu [66]. Dále následuje porucha exekutivních funkcí, kde se uvažuje o důležité roli právě prefrontálního kortexu a kaudální část gyrus cinguli anterior [66], které jsou silně propojeny jednak vzájemně a jednak s paměťovými strukturami [67].

Regionální hypoperfuze je pravděpodobně dána sníženou úrovní metabolizmu degenerujících neuronů v těchto oblastech. Zajímavým nálezem je hypoperfuze temporoparietálních oblastí také u prodromální AD, neboť v tomto stadiu ještě neodpovídá klinice ani neuropatologickému obrazu [68].

Neurosonologie

Neurosonologické vyšetření představuje atraktivní způsob hodnocení cévních změn, neboť je poměrně jednoduché, levné a neinvazivní. Lze hodnotit průtokové rychlosti ve velkých intrakraniálních tepnách, z nich výpočtem odvodit indexy informující o odporu cév, a různými způsoby zhodnotit cerebrovaskulární reaktivitu neboli schopnost mozkové cirkulace zvýšit průtok v reakci na hypoxii.

Průtokové rychlosti a cerebrovaskulární reaktivita se obecně zhoršují s věkem [69]. U pacientů s AD jsou průtokové rychlosti a objem celkové mozkové perfuze horší ve srovnání se zdravou kontrolní populací [70]. To není vzhledem k mozkové atrofii překvapivé. Několik prací prokázalo horší také rezistenční index a cerebrovaskulární reaktivitu (na různé podněty způsobující hypoxii), což by mohlo svědčit o zvýšeném odporu a poruše autoregulačních schopností malých cév. Výsledky v této oblasti jsou však různorodé [71–73].

Zajímavé je sledování vývoje neurosonologických parametrů mozkové perfuze v čase. Jednou z longitudinálních studií byla prokázána signifikantní korelace zhoršené cerebrovaskulární reaktivity s progresí kognitivního deficitu u pacientů s AD. Tento nález však rovněž neumožňuje interpretovat patofyziologický vztah vaskulárních faktorů ke kognitivnímu deficitu. Dále ovšem bylo zjištěno, že čím lepší je cerebrovaskulární reaktivita, tím menší je šance na zhoršení skóre v kognitivních testech. Je tedy naznačena možnost jakési predikce rychlosti progrese kognitivního deficitu v závislosti na postižení mozkové perfuze [74].

Dalším vyšetřitelným parametrem je míra mozkové mikroembolizace, kterou lze stanovit pomocí kontinuálního transkraniálního monitorování. Mnoho prací na toto téma není, nicméně byl prokázán signifikantně vyšší výskyt transkraniálně zjišťované mikroembolizace u AD i u VD než u zdravých kontrol. Nebyl však prokázán původ mikroembolů z aterosklerotického postižení karotid [75]. To se dá dobře hodnotit mimo jiné pomocí hodnoty intimomediální šíře a. carotis communis. Zvýšená hodnota je obecně první známkou aterosklerózy tepen a je spojena s vyšším kardiovaskulárním a cerebrovaskulárním rizikem [76]. Její vyšší hodnoty byly nalezeny právě také u pacientů s AD ve srovnání se zdravou populací, přičemž šíře IMT korelovala s tíží kognitivního deficitu u AD i vaskulární demence [77–79]. Některé práce však tuto souvislost nepotvrdily [80].

Závěr

V popředí patofyziologických hypotéz AD stojí stále hypotéza amyloidová. Řada velkých intervenčních studií s léky na AD však selhala, proto někteří autoři tuto teorii zpochybňují. To je i jedním z důvodů, proč jsme se pokusili v tomto článku znovu obrátit pozornost k možným jiným příčinám AD. Při rozvoji onemocnění se nepochybně uplatňuje více faktorů, které na sebe navazují nebo mohou probíhat i současně. Jedním z faktorů, jenž může v etiologii AD hrát podceňovanou roli, se zdá být vaskulární patologie. Vzhledem k tomu, že některé vaskulární rizikové faktory nebo symptomy cévního postižení se dají ovlivnit léčbou, mělo by být cílem ovlivnit je ještě před rozvojem kognitivního deficitu.

Literatura

1. Ressner P, Hort J, Rektorová I, Rusina R, Línek V, Sheardová K. Doporučené postupy pro diagnostiku Alzheimerovy nemoci a dalších onemocnění spojených s demencí. Cesk Slov Neurol N 2008; 71/104(4): 494–501.

2. Sheardová K, Hort J, Rusina R, Bartoš A, Línek V, Ressner P et al. Doporučené postupy pro terapii Alzheimerovy nemoci a ostatních demencí. Neurologie Praxi 2009; 10(1): 28–31.

3. Goedert M. Oskar Fischer and the study of dementia. Brain 2009; 132(Pt 4): 1102–1111.

4. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol 2007; 6(8): 734–746.

5. Hort J, Glosová L, Vyhnálek M, Bojar M, Škoda D, Hladíková M. Tau protein a beta amyloid v likvoru u Alzheimerovy choroby. Cesk Slov Neurol N 2007; 70/103(1): 30–36.

6. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. Eur J Neurol 2010; 17(10): 1236–1248.

7. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011; 7(3): 263–269.

8. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the

proLékaře.cz | 3.11.2026

NINDS-AIREN International Workshop. Neurology 1993; 43(2): 250–260.
9. de la Torre JC, Mussivand T. Can disturbed brain microcirculation cause Alzheimer's disease? Neurol Res 1993; 15(3): 146–153.
10. de la Torre JC. The vascular hypothesis of Alzheimer's disease: bench to bedside and beyond. Neurodegener Dis 2010; 7(1–3): 116–121.
11. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. JAMA 1997; 277(10): 813–817.
12. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. Lancet 1996; 347(9009): 1141–1145.
13. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev 2009; 4: CD004034.
14. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens 2003; 21(5): 875–886.
15. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S et al. PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. Arch Intern Med 2003; 163(9): 1069–1075.
16. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265(24): 3255–3264.
17. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. BMJ 1996; 312(7034): 801–815.
18. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. Lancet 1998; 352(9137): 1347–1351.
19. Breteler MM. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. Neurobiol Aging 2000; 21(2): 153–160.
20. Sakka P, Tsolaki M, Hort J, Hager K, Soininen H, López Pousa S et al. Effectiveness of open-label donepezil treatment in patients with Alzheimer's disease discontinuing memantine monotherapy. Curr Med Res Opin 2007; 23(12): 3153–3165.
21. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C et al. HYVET investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. Lancet Neurol 2008; 7(8): 683–689.
22. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. Neurology 1999; 53(9): 1937–1942.
23. Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease – is this type 3 diabetes? J Alzheimers Dis 2005; 7(1): 63–80.
24. Baker LD, Cross DJ, Minoshima S, Belongia D, Watson GS, Craft S. Insulin resistance and Alzheimer-like reductions in regional cerebral glucose metabolism for cognitively normal adults with prediabetes or early type 2 diabetes. Arch Neurol 2011; 68(1): 51–57.
25. Sasaki N, Fukatsu R, Tsuzuki K, Hayashi Y, Yoshida T, Fujii N et al. Advanced glycation end products in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. Am J Pathol 1998; 153(4): 1149–1155.
26. Tzimopoulou S, Cunningham VJ, Nichols TE, Searle G, Bird NP, Mistry P et al. A multi-center randomized proof-of-concept clinical trial applying [1F] FDG-PET for evaluation of metabolic therapy with rosiglitazone XR in mild to moderate Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2010; 22(4): 1241–1256.
27. Gold M, Alderton C, Zvartau-Hind M, Egginton S, Saunders AM, Irizarry M et al. Rosiglitazone monotherapy in mild-to-moderate Alzheimer's disease: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. Dement Geriatr Cogn Disord 2010; 30(2): 131–146.
28. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358(24): 2560–2572.
29. Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, Erkinjuntti T, Ehnholm C, Kivinen P et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. Neuroepidemiology 1998; 17(1): 14–20.
30. van Bockxmeer FM, Mamotte CD. Apolipoprotein epsilon 4 homozygosity in young men with coronary heart disease. Lancet 1992; 340(8824): 879–880.
31. Brouwers N, Sleegers K, van Broeckhoven C. Molecular genetics of Alzheimer's disease: an update. Ann Med 2008; 40(8): 562–583.
32. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360(9326): 7–22.
33. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM et al. PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet 2002; 360(9346): 1623–1630.
34. McGuinness B, O'Hare J, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. Cochrane Database Syst Rev 2010; 8: CD007514.
35. Clarke C, Howard R, Rossor M, Shorvon S. Neurology: a Queen Square textbook. 1st ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd 2009.
36. DeCarli C, Massaro J, Harvey D, Hald J, Tullberg M, Au R et al. Measures of brain morphology and infarction in the Framingham heart study: establishing what is normal. Neurobiol Aging 2005; 26(4): 491–510.
37. Christiansen P, Larsson HB, Thomsen C, Wieslander SB, Henriksen O. Age dependent white matter lesions and brain volume changes in healthy volunteers. Acta Radiol 1994; 35(2): 117–122.
38. Scheltens P, Erkinjunti T, Leys D, Wahlund LO, Inzitari D, del Ser T et al. White matter changes on CT and MRI: an overview of visual rating scales. European Task Force on Age-Related White Matter Changes. Eur Neurol 1998; 39(2): 80–89.
39. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. AJR Am J Roentgenol 1987; 149(2): 351–356.
40. Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, van den Hout JH et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. Neurology 1994; 44(7): 1246–1252
41. DeCarli C, Miller BL, Swan GE, Reed T, Wolf PA, Carmelli D. Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. Arch Neurol 2001; 58(4): 643–647.
42. Wu CC, Mungas D, Petkov CI, Eberling JL, Zrelak PA, Buonocore MH et al. Brain structure and cognition in a community sample of elderly Latinos. Neurology 2002; 59(3): 383–391.
43. Wolf H, Ecke GM, Bettin S, Dietrich J, Gertz HJ. Do white matter changes contribute to the subsequent development of dementia in patients with mild cognitive impairment? A longitudinal study. Int J Geriatr Psychiatry 2000; 15(9): 803–812.
44. Lopez OL, Jagust WJ, Dulberg C, Becker JT, DeKosky ST, Fitzpatrick A et al. Risk factors for mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 2. Arch Neurol 2003; 60(10): 1394–1399.
45. Magerová H, Vyhnálek M, Laczó J, Bojar M, Hort J. Přínos vyšetření čichu v časné diagnostice demencí neurodegenerativní etiologie. Cesk Slov Neurol N 2008; 71/104(3): 298–302.
46. De Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, van Gijn J et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. Brain 2002; 125(4): 765–772.
47. de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, Hofman A, Jolles J, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and subjective cognitive dysfunction: the Rotterdam Scan Study. Neurology 2001; 56(11): 1539–1545.
48. Ylikoski R, Ylikoski A, Erkinjuntti T, Sulkava R, Raininko R, Tilvis R. White matter changes in healthy elderly persons correlate with attention and speed of mental processing. Arch Neurol 1993; 50(8): 818–824.
49. Mirsen TR, Lee DH, Wong CJ, Diaz JF, Fox AJ, Hachinski VC et al. Clinical correlates of white-matter changes on magnetic resonance imaging scans of the brain. Arch Neurol 1991; 48(10): 1015–1021.
50. Yoshita M, Fletcher E, Harvey D, Ortega M, Martinez O, Mungas DM et al. Extent and distribution of white matter hyperintensities in normal aging, MCI, and AD. Neurology 2006; 67(12): 2192–2198.
51. Fazekas F, Kleinert R, Roob G, Kleinert G, Kapeller P, Schmidt R et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. AJNR Am J Neuroradiol 1999; 20(4): 637–642.
52. Nakata Y, Shiga K, Yoshikawa K, Mizuno T, Mori S, Yamada K et al. Subclinical brain hemorrhages in Alzheimer's disease: evaluation by magnetic resonance T2*-weighted images. Ann N Y Acad Sci 2002; 977: 169–172.
53. Hanyu H, Tanaka Y, Shimizu S, Takasaki M, Abe K. Cerebral microbleeds in Alzheimer's disease. J Neurol 2003; 250(12): 1496–1497.
54. Cordonnier C, van der Flier WM, Sluimer JD, Leys D, Barkhof F, Scheltens P. Prevalence and severity of microbleeds in a memory clinic setting. Neurology 2006; 66(9): 1356–1360.
55. Pettersen JA, Sathiyamoorthy G, Gao FQ, Szilagyi G, Nadkarni NK, St George-Hyslop P et al. Microbleed topography, leukoaraiosis, and cognition in probable Alzheimer disease from the Sunnybrook dementia study. Arch Neurol 2008; 65(6): 790–795.
56. Kalaria RN, Ballard C. Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. Alzheimer Dis Assoc Disord 1999; 13 (Suppl 3): S115–S123.
57. Cordonnier C, van der Flier WM. Brain microbleeds and Alzheimer's disease: innocent observation or key player? Brain 2011; 134(2): 335–344.

proLékaře.cz | 3.11.2026

58. Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA, Wielopolski PA, Niessen WJ, Hofman A et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. Neurology 2008; 70(14): 1208–1214.
59. Goos JD, Kester MI, Barkhof F, Klein M, Blankenstein MA, Scheltens P et al. Patients with Alzheimer disease with multiple microbleeds: relation with cerebrospinal fluid biomarkers and cognition. Stroke 2009; 40(11): 3455–3460.
60. Kirsch W, McAuley G, Holshouser B, Petersen F, Ayaz M, Vinters HV et al. Serial susceptibility weighted MRI measures brain iron and microbleeds in dementia. J Alzheimers Dis 2009; 17(3): 599–609.
61. DeKosky ST, Shih WJ, Schmitt FA, Coupal J, Kirkpatrick C. Assessing utility of single photon emission computed tomography (SPECT) scan in Alzheimer disease: correlation with cognitive severity. Alzheimer Dis Assoc Disord 1990; 4(1): 14–23.
62. Jobst KA, Barnetson LP, Shepstone BJ. Accurate prediction of histologically confirmed Alzheimer's disease and the differential diagnosis of dementia: the use of NINCDS-ADRDA and DSM-III-R criteria, SPECT, X-ray CT, and Apo E4 in medial temporal lobe dementias. Oxford Project to Investigate Memory and Aging. Int Psychogeriatr 1998; 10(3): 271–302.
63. Johnson KA, Lopera F, Jones K, Becker A, Sperling R, Hilson J et al. Presenilin-1-associated abnormalities in regional cerebral perfusion. Neurology 2001; 56(11): 1545–1551.
64. Johnson KA, Jones K, Holman BL, Becker JA, Spiers PA, Satlin A et al. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. Neurology 1998; 50(6): 1563–1571.
65. Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Uno M, Kunihiro T et al. Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. J Nucl Med 2000; 41(7): 1155–1162.
66. Johnson KA, Albert MS. Perfusion abnormalities in prodromal AD. Neurobiol Aging 2000; 21(2): 289–292.
67. Arikuni T, Sako H, Murata A. Ipsilateral connections of the anterior cingulate cortex with the frontal and medial temporal cortices in the macaque monkey. Neurosci Res 1994; 21(1): 19–39.
68. Meguro K, Blaizot X, Kondoh Y, Le Mestric C, Baron JC, Chavoix C. Neocortical and hippocampal glucose hypometabolism following neurotoxic lesions of the entorhinal and perirhinal cortices in the non-human primate as shown by PET. Implications for Alzheimer's disease. Brain 1999; 122(Pt 8): 1519–1531.
69. Peisker T, Bartos A, Skoda O, Ibrahim I, Kalvach P. Impact of aging on cerebral vasoregulation and parenchymal integrity. J Neurol Sci 2010; 299(1–2): 112–115.
70. Stefani A, Sancesario G, Pierantozzi M, Leone G, Galati S, Hainsworth AH et al. CSF biomarkers, impairment of cerebral hemodynamics and degree of cognitive decline in Alzheimer's and mixed dementia. J Neurol Sci 2009; 283(1–2): 109–115.
71. Bär KJ, Boettger MK, Seidler N, Mentzel HJ, Terborg C, Sauer H. Influence of galantamine on vasomotor reactivity in Alzheimer's disease and vascular dementia due to cerebral microangiopathy. Stroke 2007; 38(12): 3186–3192.
72. Claassen JA, Diaz-Arrastia R, Martin-Cook K, Levine BD, Zhang R. Altered cerebral hemodynamics in early Alzheimer disease: a pilot study using transcranial Doppler. J Alzheimers Dis 2009; 17(3): 621–629.
73. Asil T, Uzuner N. Differentiation of vascular dementia and Alzheimer disease: a functional transcranial Doppler ultrasonographic study. J Ultrasound Med 2005; 24(8): 1065–1070.
74. Silvestrini M, Pasqualetti P, Baruffaldi R, Bartolini M, Handouk Y, Matteis M et al. Cerebrovascular reactivity and cognitive decline in patients with Alzheimer disease. Stroke 2006; 37(4): 1010–1015.
75. Purandare N, Burns A, Daly KJ, Hardicre J, Morris J, Macfarlane G et al. Cerebral emboli as a potential cause of Alzheimer's disease and vascular dementia: case-control study. BMJ 2006; 332(7550): 1119–1124.
76. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. Circulation 1997; 96(5): 1432–1437.
77. Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slooter AJ, van Harskamp F et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. Lancet 1997; 349(9046): 151–154.
78. Silvestrini M, Gobbi B, Pasqualetti P, Bartolini M, Baruffaldi R, Lanciotti C et al. Carotid atherosclerosis and cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 2009; 30(8): 1177–1183.
79. Jurasic MJ, Popovic IM, Morovic S, Trkanjec Z, Seric V, Demarin V. Can beta stiffness index be proposed as risk factor for dementia. J Neurol Sci 2009; 283(1–2): 13–16.
80. Modrego PJ, Rios C, Pérez Trullen JM, Errea JM, García-Gómara MJ, Sanchez S. The cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease and its influence on clinical variables. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2008; 23(1): 91–96.

