

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA FARMAKOLOGIE A FARMACEUTICKÉ BOTANIKY

DIPLOMOVÁ PRÁCE

PŘÍRODNÍ LÁTKY POTENCIÁLNĚ OVLIVŇUJÍCÍ
NEURODEGENERATIVNÍ ONEMOCNĚNÍ

Vedoucí diplomové práce: prof. RNDr. Lubomír Opletal, CSc.

Vedoucí katedry: prof. Ing. Lucie Cahlíková, Ph.D.

Daniela Mňuková, Hradec Králové, květen 2022

CHARLES UNIVERSITY

FACULTY OF PHARMACY IN HRADEC KRÁLOVÉ

DEPARTMENT OF PHARMACOGNOSY AND PHARMACEUTICAL BOTANY

DIPLOMA THESIS

NATURAL COMPOUNDS POTENTIALLY INFLUENCING
NEURODEGENERATIVE DISEASES

Supervisor: prof. RNDr. Lubomír Opletal, CSc.

Head of Department: prof. Ing. Lucie Cahlíková, Ph.D.

Daniela Mňuková, Hradec Králové, May 2022

Poděkování:

Ráda bych zde poděkovala vedoucímu mé diplomové práce prof. RNDr. Lubomíru Opletalovi, CSc. za odborné vedení, velkou trpělivost a cenné rady, které mi po celou dobu vypracovávání této diplomové práce poskytoval. Další poděkování patří mému příteli a rodině za podporu během celého mého studia.

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Tato práce byla zpracována za podpory SVV 260 548.

V Hradci Králové, květen 2022

Daniela Mňuková

Obsah

1. Úvod	10
2. Cíl práce.....	12
3. Neurodegenerativní onemocnění (NDD)	13
3.1 Alzheimerova choroba.....	15
3.1.1 Charakteristika	15
3.1.2 Epidemiologie.....	15
3.1.3 Patogeneze	16
3.1.4 Klinický obraz.....	18
3.2 Synukleinopatie	20
3.2.1 Parkinsonova nemoc	21
3.2.2 Demence s Lewyho tělísky (DLB).....	23
3.2.3. Multisystémová atrofie	24
3.3. Tauopatie.....	25
3.3.1. Pickova nemoc.....	26
3.3.2. Frontotemporální lobární degenerace s parkinsonismem a mutací genu MAPT na 17. chromozomu (FTDP-17).....	27
3.3.3. Kortikobazální degenerace	28
3.3.4. Progresivní supranukleární obrna	28
3.3.5. Choroba s argyrofilními zrny	29
3.3.6. Senilní demence s neuronálními klubky (SD-NFT)	29
3.4 Tripletové choroby	30
3.4.1 Huntingtonova choroba (HD)	30
3.4.2. Spinocerebelární ataxie (39, 40)	30
3.5 Onemocnění motoneuronu (41)	32
4. Přírodní látky ovlivňující NDD.....	34

4.1	Přírodní látky ovlivňující AD.....	34
4.1.1	Bioaktivní sloučeniny.....	35
4.1.2	Přírodní extrakty.....	45
4.2	Přírodní látky ovlivňující PD a další synukleinopatie	51
4.2.1	Bioaktivní sloučeniny.....	51
4.3	Přírodní látky ovlivňující další NDD.....	57
4.4	Přírodní antioxidanty	63
5.	Diskuze	70

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AD	Alzheimerova choroba
Ach	Acetylcholin
AChE	Acetylcholinesterasa
AgD	Nemoc s argyrofilními zrny
ALS	Amyotrofická laterální skleróza
AMK	Aminokyselina
ATP	Adenosintrifosfát
BChE	Butyrylcholinesterasa
CAG	Cytosin-adenin-guanin
CAT	Cholinacetyltransferasa
CBD	Kannabidiol
CBN	Kannabinol
CMP	Cévní mozková příhoda
CNS	Centrální nervový systém
DHA	Dokosahexaenová kyselina
DLB	Demence s Lewyho tělísky
DR3, DR4	Direct-repeats – počty opakování vazebného místa pro molekuly mikrotubulů
EGCG	(-)-epigallokatechin gallát
FTDP-17	Frontotemporální lobární degenerace s parkinsonismem a mutací genu MAPT na 17. chromozomu
FTLD	Frontotemporální lobární degenerace
GSK-3 β	Glykogensyntasa kinasa 3 β
HD	Huntingtonova choroba
HPLC	Vysokoúčinná kapalinová chromatografie
KBD	Kortikobazální degenerace
MAPT	Gen kódující tau protein
MS	Mozečkový syndrom
MSA	Multisystémová atrofie
NDD	Neurodegenerativní onemocnění
NMDA	<i>N</i> -metyl-D-aspartát
PKC	Proteinkinasa C
PKC ϵ	Proteinkinasa isoforma ϵ
PD	Parkinsonova nemoc
PS	Parkinsonský syndrom
PSP	Progresivní supranukleární obrna
ROS	Reaktivní formy kyslíku
SCA	Spinocerebelární ataxie
SD-NFT	Senilní demence s neurofibrilárními klubky
TAG	Triacylglycerol
TCM	Tradiční čínská medicína
THC	Δ^9 -tetrahydrokannabinol
TSG	2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O- β -D-glukosidu

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1	Schéma obecného principu neurodegenerací
Obr. 2	Vznik senilních plaků
Obr. 3	Vznik senilních plaků a neuronálních klubek
Obr. 4	Model chybného skládání α -synukleinu
Obr. 5	Degenerace frontálního a temporálního laloku při Pickově nemoci
Obr. 6	Kořen kurkumy dlouhé
Obr. 7	Listy jinanu dvoulaločnatého
Obr. 8	Meduňka lékařská
Obr. 9	Šalvěj lékařská
Obr. 10	Čajovník čínský
Obr. 11	Kořen ženšenu pravého
Obr. 12	Přehled chemických struktur ginsenosidů
Obr. 13	Konopí seté

SEZNAM TABULEK

Tab. 1	Rizikové a protektivní faktory ovlivňující AD
Tab. 2	Symptomy Parkinsonovy nemoci
Tab. 3	Základní dělení tauopatií

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1	Počet pacientů léčených s Alzheimerovou nemocí v daném věku v roce 2017
Graf 2	Zhoršování funkcí v průběhu AD
Graf 3	Zhoršování duševních schopností v závislosti na postupu AD

SEZNAM CHEMICKÝCH VZORCŮ

1	Berberin
2	Huperzin A
3	Nikotin
4	Resveratrol
5	Kurkumin
6	Bryostatin
7	Homotaurin
8	Vitamín C
9	Vitamín E
10	Vitamín D
11	DHA
12	Melatonin
13	Baikalein
14	EGCG
15	Theanin
16	Kvercetin
17	THC
18	CBD
19	Vanilin
20	Kyselina rosmarinová
21	6-gingerol
22	Eugenol
23	Cinnamaldehyd
24	Karvakrol
25	Thymol

1. Úvod

Neurodegenerativní onemocnění (NDD) patří mezi zdravotně a sociálně-ekonomicky nejzávažnější. Jsou to progredující onemocnění zasahující primárně centrální nervový systém (CNS), charakteristická postupným úbytkem specifických skupin neuronů, což následně podmiňuje klinický obraz jednotlivých onemocnění. Podstatou neurodegenerací je ukládání specifického proteinu, který je typický pro dané onemocnění, do mozkové tkáně v kombinaci s obecnými mechanismy apoptózy. Neurony se normálně samy nereprodukuje nebo nenahrazují, takže pokud se poškodí nebo zahynou, lidské tělo je nedokáže nahradit.

NDD se mohou projevovat různými způsoby, například jako poruchy paměti, chování, myšlení a jiných duševních funkcí, pohybové problémy, třes a poruchy dalších tělesných funkcí. Současně platná klasifikace těchto onemocnění respektuje v názvech jednotlivých skupin chorob uplatnění nejvýznamnějších patofyziologických dějů. Proto v názvu skupin onemocnění bývá zastoupen klíčový změněný protein. Například synukleinopatie, mezi které patří Parkinsonova nemoc, demence s Lewyho tělísky a další, jsou charakteristické patologickými agregáty proteinu α -synukleinu a tauopatie charakteristické inkluzemi hyperfosforylovaného tau proteinu, které se objevují i u nejčastějšího NDD, Alzheimerovy nemoci.

Současná medicína neumí NDD kauzálně léčit. Máme k dispozici pouze léčbu symptomatickou, která významně ovlivňuje průběh choroby, zlepšuje kvalitu života nemocných i pečovateli, redukuje výskyt behaviorálních projevů a oddaluje těžká stadia nemoci s nutností institucionalizace nemocných. Mnohdy je však tato léčba špatně snášena a může se projevit celá řada nežádoucích účinků. Součástí symptomatické léčby bývá často i léčba přidružených obtíží, jako jsou deprese, poruchy spánku a bolesti. Vzhledem k současnému způsobu terapie a faktu, že se prevalence NDD stále zvyšuje, především kvůli prodlužující se průměrné délce života, jsou NDD předmětem podrobných výzkumů, jak z hlediska zkoumání příčiny onemocnění, tak z hlediska objevování nových léčiv.

Vznik NDD je zdlouhavý proces, který trvá mnohdy i desítky let. V průběhu života jsou nervové buňky vystavovány různým faktorům, které je poškozují. Může se jednat o látky z vnějšího prostředí, jako je alkohol, toxiny z ovzduší a dalších zdrojů, těžké kovy, omamné a psychotropní látky, anebo látky z vnitřního prostředí, které vznikají v těle při dlouhodobém

vystavení poškozujícím mechanismům, jako je oxidační stres. Ten je způsoben zvýšenou produkcí reaktivních forem kyslíku (ROS) a dusíku, mezi něž patří například superoxid, peroxid vodíku nebo oxid dusnatý. Může být způsoben i selháním protektivních mechanismů zahrnujících superoxiddismutasu nebo glutathionperoxidasu. ROS peroxidují lipidy plazmatické membrány buněk, tím zvyšují její permeabilitu pro různé molekuly, vápenaté ionty a vodu, což vede ke zhoršení neuronálních funkcí. Pokud dojde k porušení rovnováhy mezi tvorbou ROS a antioxidační ochranou, buňka může zemřít.

Část výzkumů se zaměřuje na přírodní látky, které mohou sloužit jako prevence, k doplnění terapie nebo působit jako léčiva. Některé přírodní látky jsou zkoumány pro svůj farmakologický účinek ovlivňující patologické procesy NDD a jeví se jako slibná léčiva.

Právě příčina onemocnění je častým důvodem, proč nejsou NDD léčena kauzálně. U některých onemocnění totiž není doposud jasná a panují o ní pouze domněnky, nebo je multifaktoriální a ani ovlivnění některého z faktorů nedokáže onemocnění zastavit.

První část diplomové práce uvádí přehled nejvýznamnějších neurodegenerací spolu s patofyziologickými aspekty, epidemiologií a klinickým obrazem jednotlivých onemocnění. Zaměřuje se především na dvě nejčastější, Alzheimerovu nemoc a Parkinsonovu nemoc. Druhá část shrnuje aktuálně nejvýznamnější přírodní látky, které jsou zkoumány pro své neuroprotektivní, antiapoptotické, antioxidační a protizánětlivé účinky. Některé přírodní látky přímo zasahují do patologického procesu změny klíčového proteinu a jsou součástí preklinických a klinických studií jako potenciální léčiva.

2. Cíl práce

Cílem diplomové práce je:

- Poskytnutí přehledu o nejčastějších neurodegenerativních onemocněních, jejich patogenezi, epidemiologii a klinickém obrazu
- Zpracování literární rešerše v oblasti přírodních látek ovlivňujících neurodegenerativní onemocnění
- Popsání účinků přírodních látek na jednotlivá onemocnění
- Zhodnocení získaných informací a posouzení potenciálního využití přírodních látek při ovlivnění neurodegenerativních onemocnění a jejich léčbě

3. Neurodegenerativní onemocnění

„Neurodegenerativní onemocnění byla dlouho chápána velmi obecně a neurčitě jako důsledek mysteriózního zániku neuronů a mnohdy byly do této skupiny nemocí zařazovány choroby, u nichž nebyl jasný původ a/nebo mechanismus postižení.“ (1)

Rozvoj diagnostických a terapeutických možností v posledních letech změnil chápání NDD, nyní jsou považovány za skupinu onemocnění s definovanou patofyziologií, klinickým obrazem, prognózou a terapií, při nichž dochází k úbytku specifických skupin neuronů především působením apoptózy. Ukládání abnormálních proteinových agregátů tvořených jinak normálními proteiny do neuronů mozkové tkáně působí toxicky a spouští kaskádu dějů, která končí zánikem daného neuronu. Celkově je můžeme označit jako specifické proteinopatie a podle tohoto konceptu bývají NDD klasifikovány (1).

NDD se rozvíjí v důsledku působení většího počtu patologických vlivů a jejich kombinací. U jednotlivých onemocnění se podíl těchto faktorů liší, ale v různé míře se uplatní vždy všechny.

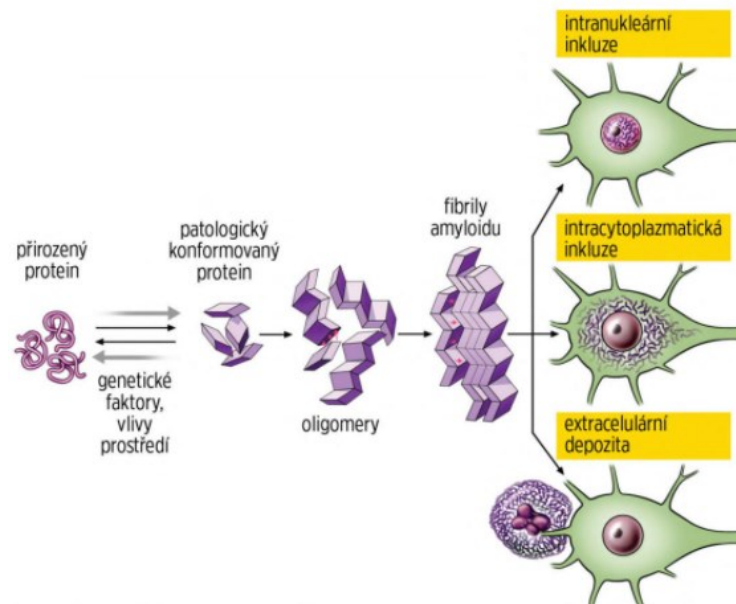
Patofyziologické jevy s vlivem na NDD:

- Apoptóza
- ROS
- Abnormální proteinové agregáty, specifické pro jednotlivá onemocnění
- Genetika

Nejdůležitějším mechanismem způsobujícím odumírání neuronů je apoptóza neboli programovaná buněčná smrt. Za fyziologických podmínek slouží k odstranění nepotřebných nebo poškozených buněk. Působením vnitřních a vnějších vlivů dochází k interakci proapoptotických faktorů s antiapoptotickými. V důsledku dané interakce se mohou a nemusí spustit kaskádovité reakce vedoucí ke smrti postižené buňky (2).

S apoptózou souvisí i působení (ROS). Jedná se o energeticky velice náročný děj, který spotřebovává ATP produkované mitochondriemi, a právě mitochondrie produkují nejvíce ROS. Pokud jsou ROS produkovány v nadbytku, nebo naopak nedochází k jejich dostatečné inhibici, působí na vnitřní buněčné struktury a poškozují je (1, **Chyba! Nenalezen zdroj odkazů.**3).

Vznik a ukládání abnormálních proteinových agregátů specifických pro jednotlivá onemocnění úzce souvisí s přítomností ROS a jejich vlivem na posttranslační úpravu proteinů. Kromě patologické změny proteinů dochází k poruše intracelulárních degračních mechanismů a takto poškozené proteiny nelze fyziologicky odstranit (3).



Obr. 1 Schéma obecného principu neurodegenerací (1)

Změnou konformace fyziologického peptidu vznikají fibrily a ukládají se extra- nebo intracelulárně v plazmě, popřípadě přímo v jádře buňky.

Rozvoj genetiky a odhalení lidského genomu přinesly nový pohled na NDD. V současné době je až 20 % NDD považováno za geneticky podmíněné a s dalším rozvojem genetického výzkumu a jeho uplatňování v psychiatrii a dalších medicínských oborech přibývají nové genetické variace (1, 4).

V dnešní době je výskyt NDD vyšší než v minulosti, a to nejen v důsledku nových způsobů diagnostiky, ale souvisí i s prodlužujícím se lidským životem, kdy věk bývá často největším rizikovým faktorem. V kombinaci s dalšími rizikovými faktory, jako jsou kouření, hypertenze, *diabetes mellitus* druhého typu a zvýšené hladiny cholesterolu a TAG, se výrazně zvyšuje pravděpodobnost výskytu NDD.

Tato skupina onemocnění je jedním z hlavních zdravotnických a sociálně-ekonomických problémů současnosti a má vysokou prevalenci. NDD nepostihují pouze starší pacienti, ale mohou se objevit i u dospělých osob v produktivním věku.

3.1 Alzheimerova choroba (AD)

3.1.1 Charakteristika

AD je progresivní chronické onemocnění nervové soustavy. Rozvíjí se na podkladě degenerativního zániku neuronů a je nejčastější příčinou demence ve středním a vyšším věku (5). Symptomy se začínají poprvé objevovat u lidí starších 60 let a postupně progredují, progres je však u každého jedince individuální (6). Postupná degenerace všech psychických funkcí je ireverzibilní, končí hlubokou demencí a má fatální následky (7). Prodleva mezi výskytem prvních příznaků onemocnění a úmrtím pacienta bývá přibližně 8 až 10 let.

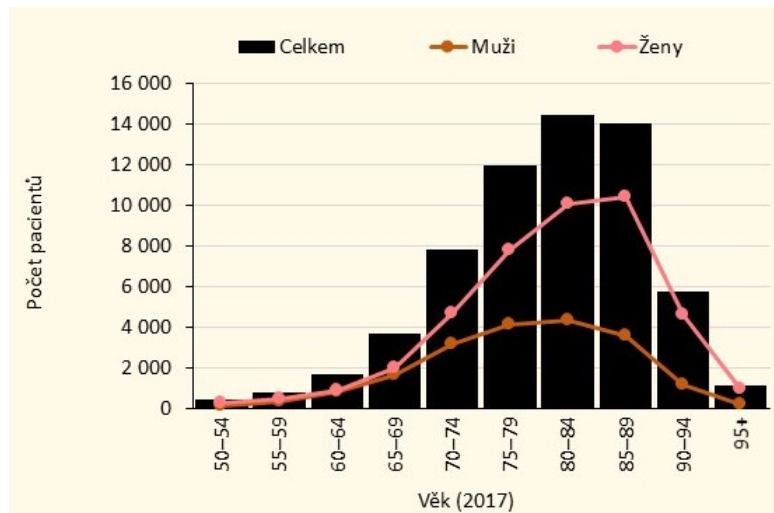
Tab. 1 Rizikové a protektivní faktory ovlivňující AD

Rizikové faktory	Protektivní faktory
Vyšší věk	Vyšší vzdělání
Genetické faktory	Psychická aktivita i ve vyšším věku
Demence v rodinné anamnéze	Antioxidanty/zhášeče volných radikálů
Prodělaný úraz hlavy	Lecitin
Ženské pohlaví	Hormonální substituce u žen
Downův syndrom	Nesteroidní antiflogistika
Hypotyreóza	Včasná a účinná léčba depresí
Deprese	Užívání statinů
Deficience vitamínu B ₁₂	
Expozice toxinům	
Nízká úroveň vzdělání	
Nízká duševní aktivita	

Z hlediska genetiky patří AD k nejlépe prozkoumaným a popsáným NDD. Vyšší pravděpodobnost výskytu nebo nástup onemocnění v nižším věku souvisí s genetickými mutacemi chromozomu 21, na kterém se nachází gen pro prekurzorový protein β -amyloidu a také chromozomů 19, 14, 12 a 1. Genové mutace na těchto chromozomech vedou k vyšší produkci β -amyloidu nebo jeho akumulaci v mozkové tkáni a k zvýšené náchylnosti k apoptóze.

3.1.2 Epidemiologie

AD patří mezi nejvíce invalidizující onemocnění ve stáří a celkově je jednou z nejčastějších příčin demence. Celosvětově jí trpí přibližně 17–25 miliónů lidí a je příčinou více než 60 % demencí (6, 7). Stárnutí populace a prodloužování střední délky života výrazně zvyšuje počty osob ohrožených AD. Je odhadováno, že do roku 2030 se počty nemocných zdvojnásobí (1, 7).



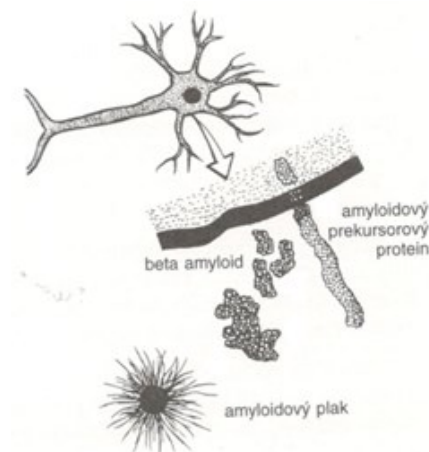
Graf 1 Počet pacientů léčených s Alzheimerovou nemocí v daném věku v roce 2017 (8)

Graf znázorňuje zvyšující se počet pacientů s AD v závislosti na rostoucím věku. Zároveň je i zřetelný vyšší výskyt AD u žen.

3.1.3 Patogeneze

U pacientů s AD se běžně vyskytují neurochemické změny, které doprovázejí stárnutí, kromě nich lze pozorovat i další charakteristické patologické změny na orgánové, buněčné a biochemické úrovni (7).

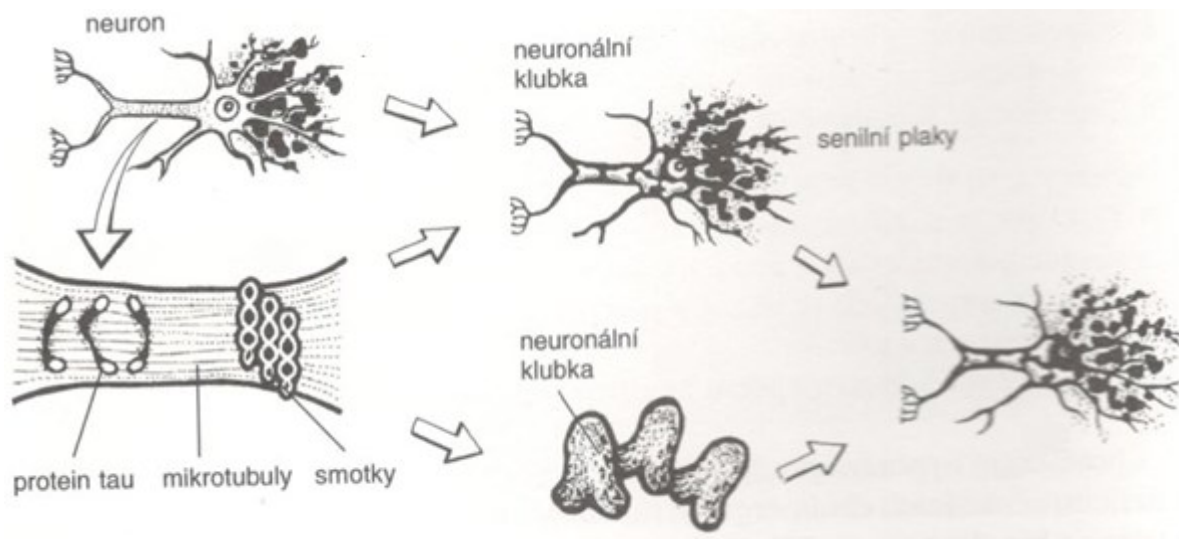
Pro AD je typické, že neuropatologické změny běžně se vyskytující v mozku ve vyšším věku probíhají výrazně intenzivněji. Jedná se především o odumírání neuronů, které se projevuje atrofií mozkové tkáně, zejména v oblasti kůry a hipokampu, akumulací senilních plaků a neurofibrilárních klubek a celkovou dezorganizací neurální sítě. Senilní plaků jsou tvořeny shluky odumřelých nervových buněk s velkým jádrem tvořeným proteinem β -amyloidem.



Obr. 2 Vznik senilních plaků (7)

Tento protein vzniká z amyloidového prekurzorového proteinu, který je součástí buněčné membrány a za běžných okolností plní svou fyziologickou funkci. V případě AD nedochází k jeho dostatečnému fyziologickému štěpení α -sekretázou a je štěpen pomocí β -sekretasy a γ -sekretasy. Takto vzniklý β -amyloid je obtížně degradovatelný a akumuluje se v mozkové tkáni, kde tvoří depozita, z nichž se postupně vyvíjejí senilní plaky i v dalších mozkových strukturách (1).

S dalším rozvojem nemoci vznikají později nerozpustná neurofibrilární klubka z hyperfosforylovaného tau proteinu. Tau protein ztrácí svou fyziologickou funkci, následkem čehož je porušen axonální transport, jeho mikrotubulární cytoskelet kolabuje a z mikrotubulů vznikají klubka stmelená tau proteinem (1Chyba! Nenalezen zdroj odkazů.,



REF Obr. 3 Vznik senilních plaků a neuronálních klubek (7)

_Ref92301445 \r \h * MERGEFORMAT 7).

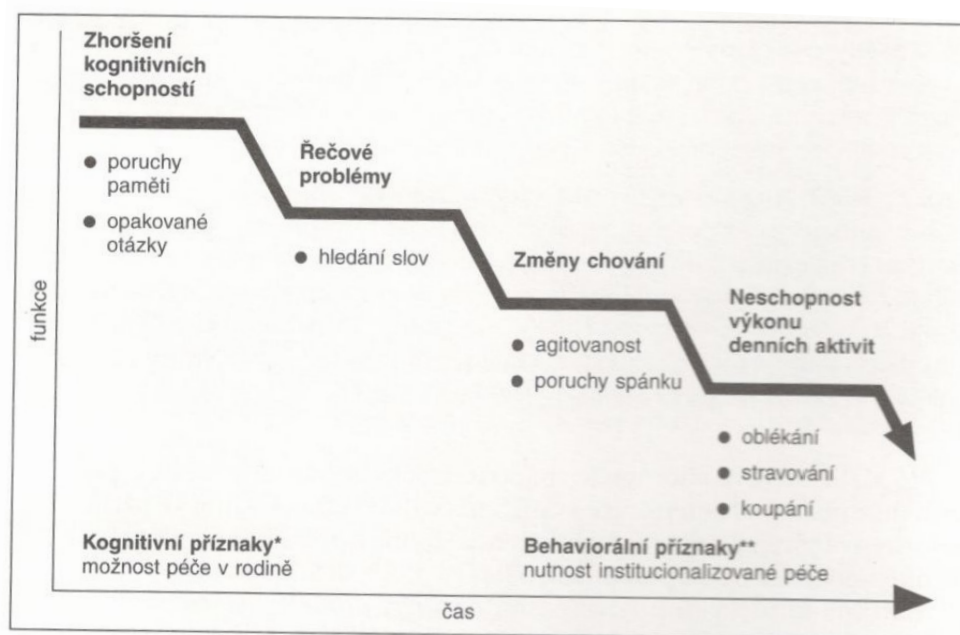
Další mechanismus, který se uplatňuje u AD, je poškození cholinergního systému. U poškození cholinergního systému bývají postiženy především cholinergní neurony vedoucí z *nucleus basalis Meynerti* do hipokampu. Postižení cholinergních neuronů bývá převážně v presynaptické části těchto buněk. Na presynaptických membránách dochází k úbytku muskarinových a nikotinových receptorů, jež jsou charakteristické pro acetylcholin (ACh). Postsynaptická membrána zůstává beze změn, stejně jako enzym acetylcholinesterasa (AChE), jež odbourává ACh. Může dojít ke snížení množství CAT, jež má schopnost syntetizovat ACh z cholinu a acetylkoenzymu A. Díky tomu nastává úbytek ACh. Při poškození cholinergního systému dochází u pacientů ke kognitivním poruchám, poněvadž ACh je

významný neuromediátor, který zajišťuje paměťové mechanismy a udržuje normální úroveň vědomí (1, 5).

3.1.4 Klinický obraz

Pro AD je typický nenápadný začátek, po němž následuje postupná deteriorace nervových funkcí. Ústředním příznakem je porucha vyšších korových funkcí spojená s progresivním zhoršováním kognitivních schopností. Nejčastějším a nejvýraznějším klinickým projevem AD jsou poruchy paměti, zmatenost a poruchy prostorové orientace (7).

Klinické příznaky se nejčastěji objeví poprvé po 60. roce a incidence stoupá s přibývajícím věkem, avšak toto onemocnění se může objevit i u lidí po čtyřicátém nebo padesátém roce života. Každý případ AD je individuální, ne všechny mají totožné příznaky a konkrétní projevy jsou ovlivňovány i osobností, předchozím tělesným a duševním stavem a stylem života (1, 7). Jednotlivé fáze onemocnění lze charakterizovat postupnou ztrátou paměti a soběstačnosti.



Graf 2 Zhoršování funkcí v průběhu AD (7)

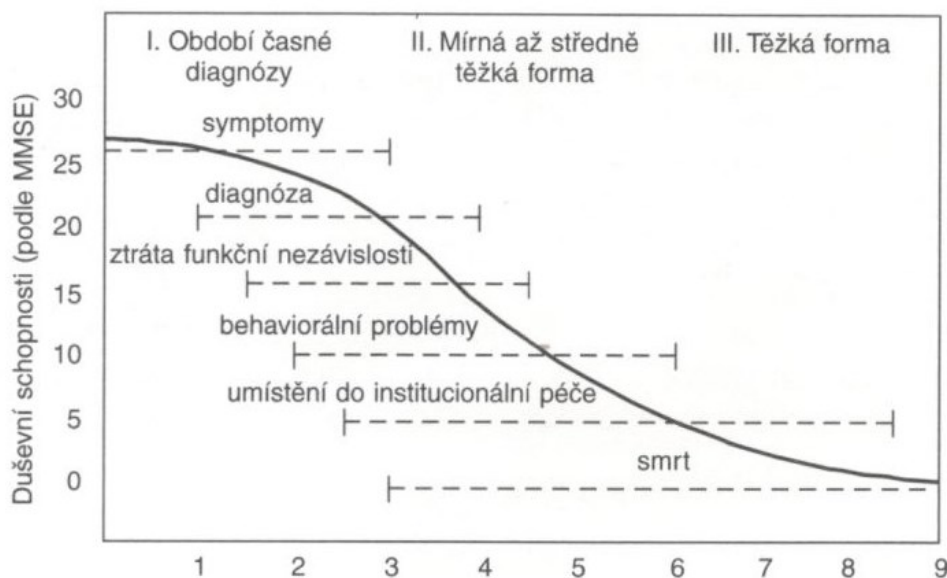
V počátečním stádiu se objevují pouze mírné, často přehlédnutelné příznaky. Toto stádium trvá obvykle jeden až čtyři roky a projevuje se mírnějším zhoršováním paměti, zejména pro nedávné události a poruchou učení nových informací. Pacient se často opakuje, ztrácí odložené předměty, zapomíná vykonávat běžné činnosti a obtížně hledá pojmenování pro běžně užívané předměty. Vybavování starších údajů zůstává poměrně dobře zachované.

Pokles paměti a zhoršení dalších schopností se stávají překážkou v denních činnostech, ale neomezují soběstačnost nemocného (6, 7).

Ve druhém stádiu, obvykle mezi druhým až desátým rokem od začátku AD, se projevuje závažná porucha paměti, která nezasahuje pouze do hluboce vštípených informací, často z mládí nemocného. Nevybavuje si však ani svou domácí adresu a zapomíná i jména členů vlastní rodiny. Pacient bývá dezorientovaný, ztrácí se na známých místech, bývá více zmatený, hašteřivější a nesnášenlivější. Jeho soběstačnost je výrazně omezena spolu s aktivitami běžného denního života. V tomto stádiu je již potřeba trvalý dohled (1, 6, 7).

V pozdním těžkém stádiu onemocnění, mezi sedmým až čtrnáctým rokem od počátku onemocnění, je pacient úplně odkázán na péči druhých. Nastává úplná ztráta paměti, vybavují se jen nesourodé útržky dříve získaných informací. Nemocný má obtíže při příjmu potravy, chůzi, řeči, nepoznává ani členy své rodiny a přátele. Toto stádium často doprovází inkontinence, sklony k podvýživě, infekcím a dalším onemocněním. Stádium trvá jeden až tři roky a život pacientů často končí v důsledku úrazů, způsobených ztíženým pohybem a orientací, nebo nějaké další komorbiditě (6, 7).

Poruchy dalších kognitivních funkcí kromě paměti jsou výrazně individuální a liší se u jednotlivých pacientů ve výskytu i rychlosti progresu. Narušení řečových funkcí, jež se projevují poruchou plynulosti řeči, poruchou pojmenovávání předmětů, činností a porozumění mluvenému slovu, a narušení zrakoprostorové orientace mohou být u některých pacientů prvním projevem onemocnění. U jiných zůstávají zachované relativně dlouhou dobu. Soběstačnost postižených AD je závažným způsobem snižována při poruše exekutivních funkcí, které zajišťují cílenou činnost, řešení problémů a přizpůsobivost vnějším vlivům (7). Nemocný není schopen pracovat, samostatně cestovat, nakupovat, nakládat s penězi ani provádět další běžné činnosti. Nakonec se rozvíjí klasické trias afázie-apraxie-agnózie. Nemocný ztrácí schopnost souvisle a srozumitelně mluvit a nedokáže vykonávat koordinované, účelové a naučené pohyby. Celkově ztrácí schopnost rozpoznat různé typy podnětů a porozumět jim, přestože smyslová ústrojí zůstávají zachována. S rozvojem onemocnění dochází zároveň ke změnám osobnosti, objevují se emoční poruchy a změny chování projevující se depresí, úzkostí, agitovaností až agresivitou.



Graf 3 Zhoršování duševních schopností v závislosti na postupu AD (7)

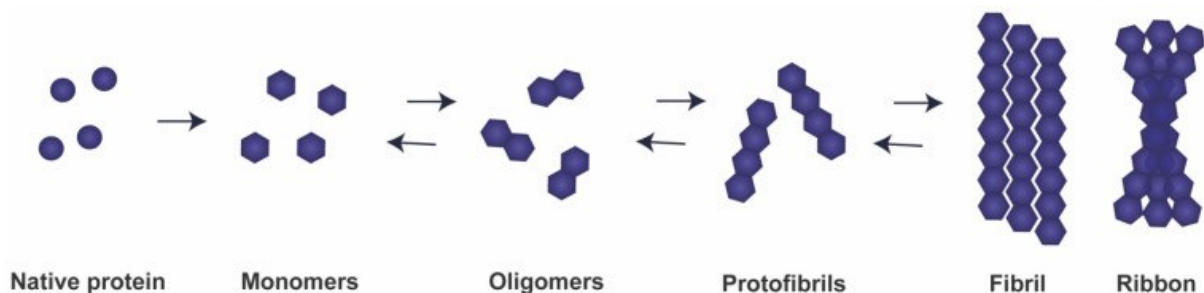
3.2 Synukleinopatie

Synukleinopatie jsou skupina NDD charakteristická přítomností intracelulárních inkluzí obsahujících patologicky konformovaný α -synuklein. Jde o protein složený ze 140 aminokyselin a jeho součástí je silně hydrofobní non- β -amyloidová část, která je zodpovědná za jeho agregaci. Tato složka je obsažena mimo jiné i v β -amyloidových placích přítomných u AD, ze kterých byla původně izolována (1).

Hojně se α -synuklein vyskytuje v mozku, erytrocytech a několika dalších tkáních. V mozku je za normálních podmínek exprimován hlavně v neuronových buňkách, lokalizovaný v presynaptických zakončeních a případně vázán na membrány synaptických vezikul (9). Ačkoli jeho přesná funkce je stále předmětem diskuse, má se za to, že hraje roli v recyklaci synaptických vezikul.

Při patologických stavech se oligomery α -synukleinu agregují a vytváří intracelulární inkluze, které se hromadí v neuronech v mozku a mají často patologickou roli (10).

Do této skupiny onemocnění řadíme Parkinsonovu nemoc a demenci s Lewyho tělísky, jež jsou charakteristické přítomností Lewyho tělísek a neuritů ve specifických skupinách neuronů v mozkovém kmeni, a multisystémovou atrofii charakteristickou nálezem α -synukleinových inkluzí v cytoplazmě oligodendroglíí.



Obr. 4 Model chybného skládání alfa-synukleinu (10)

Za patologických podmínek jsou nativně rozvinuté monomery α -synukleinu schopny samoagregace v patologické oligomery a polymery, které tvoří inkluzní tělíska.

3.2.1 Parkinsonova nemoc (PD)

3.2.1.1 Charakteristika

PD je chronické progresivní onemocnění charakteristické poruchou pohybu, tzv. parkinsonským syndromem (PS) představujícím kombinaci snížené pohyblivosti, rigidity, třesu a posturální nestability. PD dále zahrnuje i řadu nemotorických projevů postižení centrálního i autonomního nervového systému (1, 11). Některé z těchto nemotorických příznaků mohou předcházet motorické i o více než deset let (12). Řadí se mezi tzv. extrapyramidová onemocnění, která jsou charakteristická právě omezením volní a automatické hybnosti a také abnormálním držením těla či jeho částí nebo mimovolními pohyby (13).

Hlavní příčinou pohybových poruch je numerická atrofie nervových buněk v *substantia nigra* způsobující nedostatek dopaminu v jinak nepoškozeném *corpus striatum*. Po podání dopaminergní medikace se příznaky PS zmírňují. Co způsobuje odumírání dopaminergních buněk, a tedy snížení tvorby dopaminu, není doposud zcela známo. Zásadním rizikovým faktorem pro rozvoj PD je věk. Přesto se první klinická manifestace může objevit už kolem třicátého roku života, ale naopak i v období opravdu pokročilého stáří (14).

3.2.1.2 Epidemiologie

Stejně jako u většiny NDD i u PD počet pacientů vzrůstá na základě zvyšujícího se věku populace. Všeobecně se výskyt onemocnění v populaci uvádí 84–187 postižených na 100 000 obyvatel, tedy cca každý 1000. člověk je postižený PD. Zaměříme-li se na prevalenci onemocnění u osob starších 60 let, vyskytuje se až u 1 %, tedy téměř každý 100. člověk trpí PD (13). Roční přírůstek pacientů je pak kolem 10–50 nových případů na 100 000 obyvatel.

Tyto údaje se však mohou výrazně lišit v závislosti na geografii a etnické příslušnosti (15). Rozdíl ve výskytu je závislý i na pohlaví, kdy lehkou převahu mají muži vůči ženám v poměru 1,2:1 (13).

3.2.1.3 Patogeneze

PD se rozvíjí na podkladě ztráty neuronů v *pars compacta*, části *substantia nigra*, ve středním mozku, což vede ke snížení produkce dopaminu v této oblasti a degeneraci nigrostriární dráhy. Co způsobuje odumírání dopaminergních buněk, a tedy snížení tvorby dopaminu, není doposud zcela známo. Nejpravděpodobněji je příčina multifaktoriální, nejvíce se uplatňují vlivy hereditární, vlivy životního prostředí a jeho toxinů a v neposlední řadě celkový proces stárnutí. První příznaky se objevují při poklesu množství dopaminu na 50–60 % normálního obsahu. S úbytkem dopaminu klesá zároveň i koncentrace jeho metabolitů (16).

3.2.1.4 Klinický obraz

PD se vyznačuje pomalou progresí. Od prvních příznaků k plně rozvinutému onemocnění může uběhnout několik měsíců až let. První klinické příznaky bývají nespecifické, projevují se jako bolest ramen a zad, pocity těžkých končetin, únava, poruchy spánku, obtíže s stolováním, deprese a snížená potence (13). Motorické příznaky pak obvykle začínají asymetricky na jedné z horních nebo dolních končetin, šíří se rovnoměrně na druhostranné končetiny, trup a šíji. Postupně omezují běžné denní aktivity pacienta a brání mu v soběstačnosti (1).

Tab. 2 Symptomy Parkinsonovy nemoci (13)

<p>Hlavní motorické příznaky</p> <ul style="list-style-type: none"> tremor rigidita bradykineze, hypokineze, akineze posturální nestabilita a poruchy chůze 	<p>Non-motorické symptomy Parkinsonovy nemoci</p> <ul style="list-style-type: none"> mentální dysfunkce vegetativní dysfunkce senzorická dysfunkce senzitivní dysfunkce
<p>Vedlejší motorické příznaky</p> <ul style="list-style-type: none"> ztráta sdružených a simultánních pohybů hypomimie dysartrie a hypofonie, aprosodie mikrografie dyskineze nenavozené léčbou akatzize či »restless legs« syndrom periodické pohyby ve spánku abnormální chování ve spánku porucha pohybů očí a víček 	<p>Motorické a non-motorické symptomy Parkinsonovy nemoci navozené progresí onemocnění a léčbou</p> <ul style="list-style-type: none"> fluktuační hybnosti dyskineze mentální dysfunkce

3.2.2 Demence s Lewyho tělísky (DLB)

3.2.2.1 Charakteristika

Demence s Lewyho tělísky je po AD druhá nejčastější neurodegenerativní demence a třetí nejčastější demence vůbec. Podobně jako u PD dochází k ukládání intracelulárních inkluzí patologicky změněného α -synukleinu, ale jsou postiženy v různé míře i korové neurony. Zároveň se často v různé míře vyskytují alzheimerovské změny, degenerace neuronálního tau proteinu a tvorba amyloidových plaků. Klinicky existují dvě formy, které přecházejí vzájemně jedna v druhou – forma subkortikální a forma kortikosubkortikální.

Významným rozlišovacím znakem mezi PD a DLB je časový faktor. U DLB dochází nejdříve k behaviorálním a kognitivním změnám s následným rozvojem parkinsonismu. DLB se objevuje až v pozdějším věku a mívá rychlejší a agresivnější průběh (17).

3.2.2.2 Epidemiologie

DLB se vyskytuje převážně u lidí ve věku nad 60 let. Nejčastější skupinou jsou pak muži ve věku nad 75 let. Prevalence se odhaduje na 10–15 %. U mužů je výskyt častější než u žen (1).

3.2.2.3 Patogeneze

Neuropatologicky jde u DLB o kombinaci postižení struktur mozkového kmene, zvláště *substantia nigra*, podobně jako u PD, a výskyt Lewyho tělísek v dalších korových oblastech mozku, paralimbických a neokortikálních strukturách. U DLB byly zjištěny charakteristické imunoreaktivní degenerativní procesy. Tyto extenzivní neuritické změny zodpovídají pravděpodobně za tvorbu neuropsychiatrických symptomů více než relativně řídké distribuovaná korová Lewyho tělíčka. Zřídka je nacházena tzv. čistá DLB, až v 90 % jsou přítomny i alzheimerovské změny, jako neuritické plaky a tauopatie (18).

3.2.2.4 Klinický obraz

DLB je charakteristická především rychlejším průběhem. V krátkém časovém horizontu je značná fluktuace stavu. Z kognitivních funkcí je nejdříve a nejnápadněji postižena pozornost. Častá jsou i přidružená deliria. Vyskytují se zrakové nebo komplexní halucinace doprovázené produkcí paranoidních bludů. Přechodně se může objevit dezorientace, spavost, pacienti prázdně hledí před sebe, vyjadřují se nesouvisle nebo nekomunikují. Častý je výskyt

parkinsonských potíží, hlavně svalové rigidity, často s pády. Pacienti jsou citliví na podávání antipsychotik, jež zvyšují četnost pádů (1,17).

3.2.3 Multisystémová atrofie (MSA)

Multisystémová atrofie je relativně vzácné progresivní neurodegenerativní onemocnění středního a vyššího věku s fatální prognózou. U MSA se kombinují různé motorické i nemotorické příznaky. Hlavními projevy jsou PS s převahou akineze a mozečkový syndrom (MS) s dominancí poruchy chůze a stability. Často bývají doprovázeny vegetativními dysfunkcemi, především erektilní dysfunkcí, dysfunkcí sfinkterů a hypotenzí.

Epidemiologie MSA není přesně známá. Podle některých pozorování jsou postiženi častěji muži než ženy, a to v poměru 1,3:1. Statistické údaje mohou být pravděpodobně zkresleny přehlížením manifestace nemoci ve stáří, nedostatečnou diagnostickou zkušeností s PS a MS, netypickým průběhem nemoci nebo úmrtím pacienta ještě před rozvojem typického klinického obrazu. Udává se, že přibližně 10 % diagnostikovaných případů PD ve skutečnosti odpovídá MSA. Na základě těchto údajů by předpokládaná prevalence byla 16–17 nemocných na 100 000 obyvatel. Některé zdroje uvádějí prevalenci nižší, 2–5 nemocných na 100 000 obyvatel. Incidence je uváděna 3 nové případy na 100 000 obyvatel za rok. Průměrný věk počátku nemoci se pohybuje mezi 55. – 60. rokem života (1, 19, 20).

Pro MSA je typická kombinace autonomní dysfunkce, PS anebo MS s příznaky postižení kortikospinální dráhy. Variabilita klinického obrazu způsobila, že v minulosti byla u nemocných s dominantními mozečkovými příznaky obvykle stanovena diagnóza olivopontocerebelární degenerace a s převahou PS diagnóza striatonigrální degenerace. Z hlediska histopatologické klasifikace se však jedná o stejné onemocnění (19).

Hlavními znaky klinického obrazu jsou:

- Poruchy hybnosti
- Sexuální dysfunkce
- Poruchy mikce
- Poruchy regulace krevního tlaku a srdečního rytmu
- Gastrointestinální poruchy
- Poruchy termoregulace
- Poruchy spánku a dýchání

- Kognitivní deficit
- Poruchy chování
- Bolest

3.3 Tauopatie

Název této skupiny onemocnění je odvozen z anglického označení **tubulin-associated unit** (tau) pro protein, který se váže na tubulin mikrotubulů, startuje jejich polymerizaci a účastní se intracelulárního transportu. Jakmile je defosforylován, podílí se na jejich stabilizaci. Onemocnění označovaná jako tauopatie jsou způsobena abnormálním metabolismem tau proteinu a jeho intracelulárním ukládáním do buněk CNS.

V normálním mozku se tau protein vyskytuje v šesti isoformách o molekulové hmotnosti 50–65 kDa, obsahujících 352–441 AMK. Za patologických okolností dochází k hyperfosforylaci na specifických vazebných místech.

Vzniknou tak obtížně odbouratelné proteinové agregáty ve formě i velmi objemných inkluzí a následně spouštějí apoptózu postižené buňky. Tauopatie se dělí do tří základních skupin dle počtu opakování vazebného místa pro molekuly mikrotubulů, které mohou být převážně tři nebo čtyři.

Tab. 3 Základní dělení tauopatií (21)

Tauopatie s průkazem DR3 tau FTLD – tau s Pickovými tělísky (Pickova nemoc) FTLD s parkinsonismem a mutací genu <i>MAPT</i> na 17. chromozomu (FTDP-17)
Tauopatie s průkazem DR4 tau Kortikobazální degenerace Progresivní supranukleární obrna Choroba s argyrofilními zrny Sporadická mnohotná systémová tauopatie s demencí a mutací <i>MAPT</i>
Tauopatie s průkazem DR3 + DR4 tau Senilní demence s neuronálními klubky (tangles-only dementia) FTLD s mutací <i>MAPT</i> (Alzheimerova nemoc*)

* vzhledem k přítomnosti neurofibrilárních klubek obsahujících hyperfosforylovaný tau protein bývá mezi tauopatie některými autory řazena i AD

3.3.1 Pickova nemoc

Jako první popsal toto onemocnění významný pražský psychiatr Arnold Pick. Historicky se po dlouhou dobu, hlavně v průběhu 20. století, používalo označení Pickova nemoc pro všechny frontální demence s časnými poruchami chování a řeči. Pro Pickovu chorobu jsou typická Pickova tělíska – kulovité argyofilní intracelulární inkluze. Postupně se však ukázalo, že pouze část pacientů s frontální demencí má v mozku prokazatelné inkluze typu Pickových tělísek. Koncem 60. let 20. století se začaly rozlišovat Pickova nemoc a non-pickovské demence. V 90. letech 20. století bylo prokázáno, že Pickova tělíska jsou podskupinou deponit tau proteinu, formou se třemi opakováními vazebného místa pro mikrotubuly (1).

Argyofilní tělíska vznikají na koncích dendritů, výběžků nervových buněk, a jejich přítomnost je příčinou postupného zániku kůry hemisfér a úbytku bílé hmoty mozkové. Zanikají nervová vlákna a tím se přerušuje přenos nervových vzruchů. Dochází k pozvolnému zmenšování celého laloku. K atrofii však může dojít i v jiných úsecích CNS (22).

V bílé hmotě dochází k demyelinizaci, úbytku nervových vláken a ke zmnožení glií. V typických případech se tato atrofie vyskytuje ve frontálním a temporálním laloku. Závity, které jsou postižené, se zmenšují, dochází ke zmenšení celého laloku a vzniku tuhé konzistence. V netypických případech může být kůra postižena nepravidelně, popř. difuzně. Atrofie se může tvořit i v bazálních gangliích, hipokampu nebo v jiných oblastech CNS (23).



Obr 5. Degenerace frontálního a temporálního laloku při Pickově nemoci (24)

Příznaky nastupují zpravidla mezi 50. a 70. rokem života. Zpočátku se Pickova nemoc projevuje narůstajícími poruchami paměti, později se přidávají změny nálady. Porucha paměti u Pickovy choroby není na úplném počátku příliš výrazná, ale v průběhu choroby nabývá na významu. Nejprve se objevují spíše poruchy sociálního chování, ve společnosti se

chovají tito lidé nevhodně, jsou hrubí a netrpěliví a mají nevhodné poznámky. Poruchy se často týkají i nepřiměřeného a nevhodného sexuálního chování. K počátečním příznakům Pickovy nemoci patří i sobecké jednání, které v minulosti u pacienta nebylo obvyklé. Může se objevit agresivita. Časté je přejídání a alkoholismus, celkově jsou nezdrženliví. Terminálně se objevují poruchy příjmu potravy, pseudobulbární syndrom zahrnující dysartrii (porucha artikulace), dysfagii (porucha polykání), dávivý reflex, emoční labilitu a akinezi. Postižení temporálních laloků u Pickovy choroby se projevuje poruchou řeči (22).

„Jde tedy o jakousi odbržděnost, ztrátu schopnosti myslet operativně a flexibilně, řešit nové situace a přizpůsobovat své názory změněným podmínkám, názorovou rigidnost, nekontrolovatelnou upovídanost, stereotypní a nutkavé jednání, těkavost, rozržitost, nevybíravé a společensky nevhodné způsoby, impulzivnost. Emočně se nemocný nachází nejčastěji v jedné rovině následující triády – apatie, povznesená nálada, vypjatá emocionalita. Tyto rysy se u pacienta objevují zcela nově, nijak tedy neodpovídají charakteru člověka před vypuknutím nemoci. Taková změna často vyvolává u blízkých nemocného dojem, že jedná úmyslně, že to dělá naschvál.“ (25)

Pickova nemoc rychle postupuje a po 10–15 letech od prvních příznaků dochází k těžkým změnám osobnosti a úplnému rozkladu duševního zdraví.

Uvádí se, že celá skupina frontotemporálních demencí je po AD považována za druhou nejčastější degenerativní demenci, ovšem konkrétní údaj výskytu Pickovy demence uváděn není (22).

3.3.2 Frontotemporální lobární degenerace s parkinsonismem a mutací genu MAPT na 17. chromozomu (FTDP–17)

Frontotemporální demence a parkinsonismus spojený s 17. chromozomem je autosomálně dominantní NDD způsobené mutacemi genu MAPT. Tato dědičná tauopatie je závažným neurodegenerativním syndromem, zejména u pacientů s příznaky začínajícími před 65. rokem života. Předpokládá se, že porucha souvisí se změněným podílem isoformem tau proteinu nebo s jeho schopností vázat se na mikrotubuly a podporovat jejich sestavení a organizaci.

FTDP–17 zahrnuje behaviorální, kognitivní a motorické abnormality. Má variabilní průběh i fenotyp. Dochází k atrofii mozku, zejména frontálního a temporálních laloků, ale i selektivní

atrofii bazálních ganglií a jader mozkového kmene. Distribuce a množství depozit proteinu tau se liší v závislosti na typu mutace MAPT (26, 27).

3.3.3 Kortikobazální degenerace

KBD je progresivní NDD ze skupiny tauopatií s převahou DR4 isoformy, které se projevuje kombinací extrapyramidových symptomů a korové dysfunkce. Jedná se o velmi heterogenní onemocnění, klinicky se v typických případech projevuje nápadně asymetrickým parkinsonismem, dystonií, končetinovou apraxií, syndromem cizí ruky, myoklonem a poruchou kognice a řeči. V popředí je postižení zrakově-prostorových funkcí a apraxie, alterace pracovní paměti a exekutivní dysfunkce, často bývá přidružena deprese a iritabilita (1, 28).

KBD se vyskytuje nejčastěji v šestém decenniu života a tvoří přibližně 4–6 % onemocnění parkinsonského typu. Nástup příznaků je postupný, ale onemocnění rychle progreduje a doba přežití od počátku nemoci je 5–7 let, pacienti většinou umírají na interkurentní onemocnění (28, 29).

3.3.4 Progresivní supranukleární obrna (PSP)

PSP je progresivní NDD dospělého věku a řadí se mezi vzácné příčiny PS. Etiologie choroby není dosud zcela známá. Existuje však také familiární výskyt, kde se předpokládá autosomálně dominantní typ dědičnosti. Onemocnění se může projevovat už po 40. roce života, ale typicky až později, mezi 44. a 75. rokem, s maximem kolem 63. roku věku. Délka přežití od prvních projevů onemocnění bývá 5–7 let, ale může být i mnohem delší. Pacienti umírají většinou na interkurentní nemoci nebo v důsledku pádů, které jsou typické (1, 30).

Patologicky je nacházena atrofie mesencefala a pontinního tegmenta, dyskolorace v oblasti *substantia nigra*, ale atrofie kortexu v oblasti frontálních laloků je na rozdíl od většiny tauopatií nevýrazná (31).

Typický klinický obraz je tvořen kombinací čtyř hlavních projevů:

- PS – již od počátku onemocnění, dominuje těžká posturální nestabilita s pády, extenční držení trupu a šíje, axiální rigidita
- Paréza očních pohybů, zejména ve vertikálním směru dolů, ale i v ostatních směrech
- Porucha řeči s typickou dysfonií, dysartrií a tachyfemií

- Časný rozvoj demence (30)

3.3.5 Choroba s argyrofilními zrny (AgD)

AgD je sporadické progresivní NDD, které se neuropatologicky projevuje depozity tau proteinu s převahou DR4 isoformy ve formě argyrofilních, tzn. solemi stříbra barvitelných, zrn. Klinicky se obvykle projevuje jako pomalu progredující kognitivní úpadek s demencí v pozdním věku, může být doprovázena i psychiatrickými projevy, jako je deprese. Neuropatologické rysy zahrnují argyrofilní zrna v limbických oblastech spolu s oligodendroglialními stočenými tělísky v hipokampální a amygdaloidní bílé hmotě a balónovité neurony v amygdale. Definitivní diagnostika této choroby je do současné doby možná pouze posmrtným neuropatologickým vyšetřením mozkové tkáně (32, 33).

AgD je onemocnění, které bylo blíže popsáno až po roce 2 000 a na jehož definici a klinických kritériích se stále pracuje. Může být příčinou značného množství demencí ve vyšším věku, které nebyly za života pacienta blíže klasifikovány. Z tohoto hlediska by bylo vhodné u pacientů starších 60 let provádět posmrtný screening na AgD, aby nebyla pomeškána příležitost k diagnóze a byly umožněny bližší klinicko-patologické studie (34).

3.3.6 Senilní demence s neuronálními klubky (SD-NFT)

Senilní demence s neuronálními klubky je typ demence u starších osob charakteristický četnými neuronálními klubky z hyperfosforylovaného tau proteinu v oblasti hipokampu.

Klinicky se projevuje jako pomalu progredující demence, u které dominuje porucha paměti, ale ostatní kognitivní funkce zůstávají relativně zachovány podobně jako u AD. Přestože se obě tato NDD projevují podobně, neuropatologicky jsou však jasně odlišena. U SD-NFT nevznikají depozita β -amyloidu a netvoří se senilní plaky. SD-NFT lze přesně diagnostikovat pouze neuropatologickým vyšetřením, proto bývá za života pacientů často chybně diagnostikována jako AD.

SD-NFT se vyskytuje hlavně u velmi starých jedinců s mírnou formou demence. Prevalence tohoto stavu je 1,7–5,6 % u provedených pitevních vyšetření pacientů s demencí. S věkem se prevalence zvyšuje a ve věkové skupině nad 90 let dosahuje až 20 % (35).

3.4 Tripletové choroby

Tripletové choroby zahrnují variabilní skupinu dědičných NDD s velkým rozsahem prevalence. Existuje široká škála klinických projevů, ale mnoho z těchto onemocnění vede k určité formě ataxie nebo jiným pohybovým poruchám, které jsou často kombinovány s kognitivními nebo psychiatrickými poruchami. Základem onemocnění je patologický protein produkovaný na podkladě mutovaného genu, v němž dochází k expanzi trinukleotidových repetitiv. Přítomnost patologického proteinu v nervových buňkách může vést ke spuštění apoptotických procesů a k degeneraci určitých částí CNS (36).

3.4.1 Huntingtonova choroba (HD)

HD je vzácné progresivní autosomálně dominantně dědičné NDD. Vzniká na podkladu mutace genu kódujícího protein huntingtin na krátkém raménku 4. chromozomu. Jeho fyziologická funkce není doposud přesně objasněna, přítomnost patologicky změněné formy proteinu však zřejmě spouští apoptotické procesy. Podstatou mutace je zmnožení počtu tripletů cytosin-adenin-guanin v prvním exonu. Mutace vede ke zmnožení polyglutaminové sekvence v proteinu. Při 40 a více tripletech se nemoc vždy klinicky manifestuje. Čím více je CAG tripletů přítomno, tím dříve se nemoc začne klinicky projevovat. Nejčastěji se poprvé objevuje ve 4. až 5. dekádě života, obě pohlaví jsou postižena stejně. Průměrná doba přežití je zhruba 15–20 let. Velmi vzácně, přibližně v 5 % všech případů, se HD manifestuje v dětském či adolescentním věku (tzv. juvenilní forma HD), potom je arbitrárně definována jako nemoc s počátkem klinické manifestace do 20. roku věku. Tato forma nemoci obvykle vzniká, přesahuje-li počet CAG tripletů 60 repetitiv. Výskyt HD se uvádí v rozmezí 1:10 000–15 000 (37, 38).

HD se projevuje kombinací neurologické a psychiatrické symptomatologie. Z neurologických příznaků jde typicky o choreatické hyperkineze, dystonii a poruchu chůze. Z psychiatrických poruch jsou nejčastější změny osobnosti, afektivní a úzkostné poruchy, psychotické příznaky a demence. V rámci klasické formy se může rozvinout i PS, avšak až v pozdním stadiu po manifestaci typických příznaků (38).

3.4.2. Spinocerebelární ataxie (SCA) (39, 40)

Spinocerebelární ataxie jsou vázaná geneticky podmíněná neurodegenerativní onemocnění charakterizovaná rozvojem paleocerebelárních a neocerebelárních symptomů

s postupnou progresí. Na základě typu dědičnosti je lze dělit na autosomálně dominantní SCA, autosomálně recesivní SCA a ataxie vázané na X chromozom.

Etiopatogeneticky jsou SCA podmíněny mutacemi v různých lokusech chromozomů. Na základě mutace vznikají patologické elongované proteiny, které se hromadí v jaderných či cytoplazmatických inkluzích buněk. Je poškozena proteolýza a tyto proteiny buňka nedokáže odbourat, proto dochází k aktivaci apoptotických dějů a k poškození celé funkce buňky. Velká část autosomálně dominantních SCA je způsobena expanzemi tripletů bazí, ale jsou známy i netripletové mutace, jako například delece a bodové mutace.

U nejčastěji se vyskytujících SCA, jako jsou typy SCA 1–3, 6, 7, 12 a 17, je příčinou expanze CAG tripletů kódujících abnormálně dlouhý polyglutaminový řetězec v jinak normálních genových proteinech, z nichž část byla označena jako ataxiny. Jejich exprese probíhá většinou v řadě míst CNS, ale i v jiných orgánových soustavách. V důsledku prodloužení řetězce ataxinů a dalších patologicky změněných proteinů dochází ke změně jejich sekundární struktury, s čímž zřejmě souvisí tvorba intranukleárních, méně často i cytoplazmatických inkluzí v buňce.

Společným znakem pro všechny typy SCA je trupová ataxie a ataxie chůze, později ataxie končetinová, k níž se často přidává nystagmus a dysartrie. K symptomům provázejícím SCA se v závislosti na typu přidávají i další symptomy, např. oftalmoplegie, demence, retinopatie, amyotrofie, PS, epileptické záchvaty, mentální retardace nebo myoklonus. Tato skutečnost společně s variabilním věkem a různou rychlostí rozvoje prvních příznaků činí z SCA velmi heterogenní skupinu chorob náročnou na diferenciální diagnostiku.

Jedná se o onemocnění relativně vzácná, s celkovou prevalencí přibližně 3–5 případů na 100 000 obyvatel. Nejčastěji se vyskytují autosomálně dominantní SCA a prevalence jednotlivých typů se liší v závislosti na geografické poloze a na etniku. V současné době zahrnuje skupina autosomálně dominantních SCA 29 chorob. Ve světových DNA laboratořích a v posledních letech i v České republice je rutinní diagnostika zavedena u 10 z nich.

3.5 Onemocnění motoneuronu (41)

Amyotrofická laterální skleróza (ALS), označovaná také jako nemoc motoneuronu, je progresivní NDD charakteristické ztrátou mozkových a spinálních motoneuronů. Vyskytuje se převážně ve formě sporadické, ale 5–10 % onemocnění je familiárních.

Obvykle se poprvé projevuje v šestém až sedmém decenniu, ale může se objevit i mnohem dříve. Manifestace v mladším věku je častěji pozorována u familiární ALS. Prevalence se uvádí 6 případů na 100 000 obyvatel. Výskyt je častější u mužů než u žen v poměru 1,2–1,6:1. Předpokládá se ztráta až 40 % motoneuronů předních rohů míšních před klinickou manifestací.

Existují různé hypotézy o možné etiologii ALS, ale nejvíce je podporována teorie, že vznik ALS se selektivní lézí neuronů je způsoben kombinací různých mechanismů, které zahrnují působení excitačních toxinů, oxidační stres, dysfunkci nervových vláken, poruchu kalciové homeostasy, mitochondriální dysfunkci, zvýšenou apoptózu motoneuronů a působení prozánětlivých cytokinů.

ALS má několik klinických forem. Klasická forma ALS s postižením centrálního i periferního motoneuronu se vyskytuje asi v 65 %. Progresivní bulbární paralýza představuje 25 %, progresivní svalová atrofie s pouze periferním postižením tvoří 8 % a primární laterální skleróza s pouze centrálním postižením se vyskytuje asi ve 2 %. Další variantou je monomelická spinální muskulární atrofie, kde léze zůstávají bez výraznějších progresů lokalizovány jen v končetinách.

ALS má často fokální začátek s postižením nejprve menší, specifické skupiny svalů. Vyskytují se tři hlavní typy začátku onemocnění. Nejčastější je začátek na končetinách, na horních končetinách v 50–60 %, na dolních končetinách ve 25–30 %. Převaha motorického deficitu je většinou distální. Na horní končetině začíná postižením ruky, nemocní si stěžují na neobratnost a potíže při jemné manipulaci, jako jsou obtíže při odemykání a zamykání, zapínání knoflíků apod. Na dolní končetině dochází nejprve k oslabení dorzální flexe nohy. Někdy může být prvním příznakem i slabost šijových svalů s přepadáváním hlavy do anteflexe, která však bývá častěji u myastenické nebo polymyozitidy. Bulbární začátek bývá asi ve 20–30 % případů. Prvním příznakem je obvykle dysartrie, mohou být patrné atrofie a fascikulace jazyka a dalším projevem je dysfagie. Nejméně častým typem počátečního

stadia bývá postižení respiračních svalů (asi v 1–2 %). U pacientů se může projevit dyspnoe nebo klinické příznaky související s noční hypoventilací zahrnující časté probouzení, zvýšenou ospalost a ranní bolesti hlavy. Fascikulace čili samovolné záškuby svalových vláken sice nepatří do počátečních příznaků, ale poměrně brzy se objeví u většiny nemocných. Časté jsou svalové křeče, které mohou předcházet ostatním příznakům i o několik měsíců. Hojná je také únava, úbytek hmotnosti způsobený jednak svalovými atrofiemi, jednak zhoršením kalorického příjmu v důsledku časté dysfagie.

4. Přírodní látky ovlivňující NDD

Příroda se zdá být nevyčerpatelným zdrojem aktivních látek, které dokáží pozitivně ovlivňovat lidský organismus. Přírodní látky byly po dlouhou dobu jediná léčiva dostupná pro člověka. S rozvojem vědy se však od používání přírodních látek začalo ustupovat a byly nahrazovány látkami syntetickými. Nelze říci, že by byly v současnosti zdroje syntetických léčiv vyčerpány, ale hledání nových syntetických sloučenin s příznivým biologickým účinkem pro konkrétní onemocnění je značně náročné. I proto se vědci znovu obracejí k přírodním látkám a inspirují se jimi pro tvorbu nových léčiv.

Účinky některých přírodních látek jsou známé po staletí a používají se doposud v rámci tradičního lidového léčení, jiné byly objeveny teprve v nedávné době pomocí moderních chemických a analytických metod. I dobře známé přírodní látky jsou intenzivně studovány z hlediska jejich dalších účinků jakožto potenciální léčiva a doplňky stravy.

4.1 Přírodní látky ovlivňující AD

Jak již bylo zmíněno, AD je onemocnění, které současná medicína nedokáže vyléčit. Veškerá používaná léčiva v terapii AD slouží především k zmírňování projevů a oddálení progresu nemoci. Vzhledem k přibývajícemu počtu výskytů této choroby se věnuje velká pozornost výzkumu a vědecké týmy po celém světě pracují na vývoji dalších léčiv. Značná část těchto výzkumů je zaměřena právě na přírodní látky jako na kandidáty na léčiva nebo na léčiva strukturálně odvozená od přírodních látek.

Současné výzkumy i terapie cílí na patofyziologické mechanismy uplatňující se u AD. Dostupná symptomatická léčiva ovlivňují postižený cholinergní systém inhibicí AChE a BChE, čímž zabraňují štěpení Ach a zvyšují tím jeho koncentraci v nervové synapsi (donepezil, galantamin, rivastigmin), a snižují nadměrnou stimulaci NMDA receptorů svým antagonistickým působením (memantin). Při AD jsou NMDA receptory dlouhodobě vystavené nadměrné stimulaci, intracelulární hladina vápníku je zvýšená a způsobuje v nervových buňkách excitační toxicitu. Další patofyziologické cesty, na které cílí současné výzkumy jsou inhibice GSK-3 β , inhibice sekretáz, působení protizánětlivých látek, snížení ROS a β -amyloidových proteinových agregátů, snaží se ovlivnit každý z těchto biologických cílů a tím modifikovat chorobné procesy.

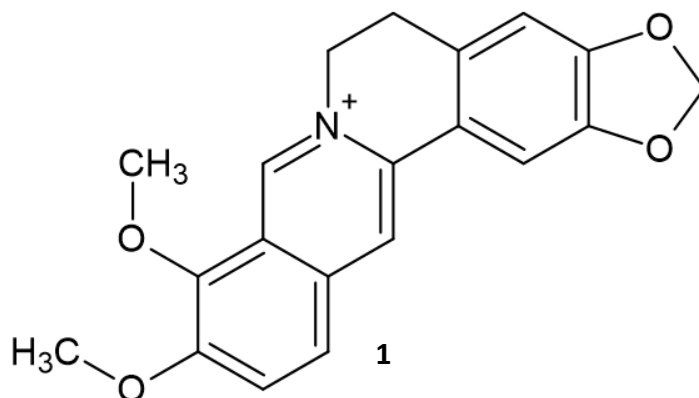
Vzhledem k tomu, že příčina AD je multifaktoriální, postupně přibývá důkazů, že i změny příjmu potravy a životního stylu by mohly být prospěšné pro prevenci nebo léčbu AD.

4.1.1 Bioaktivní sloučeniny

4.1.1.1 Alkaloidy

Berberin

Berberin (**1**) je isochinolinový alkaloid vyskytující se v různé míře v kořenech, oddencích, stonku a kůře rostlin především z čeledi dřišťalovitých (*Berberidaceae*), ale i u některých zástupců čeledi pryskyřníkovitých (*Ranunculaceae*) a routovitých (*Rutaceae*). Je to lék TCM a jsou mu přisuzovány významné terapeutické účinky na široké spektrum onemocnění. Předpokládá se, že dokáže léčit srdeční hypertrofii, vaskulární remodelaci a zánět, inzulínovou rezistenci, hyperlipidemii, rakovinu prsu a další onemocnění. Četné důkazy prokázaly, že se berberin účastní procesů proti poškození neuronů a v tomto směru je nadále důkladně zkoumán pro svůj potenciál léčit NDD.



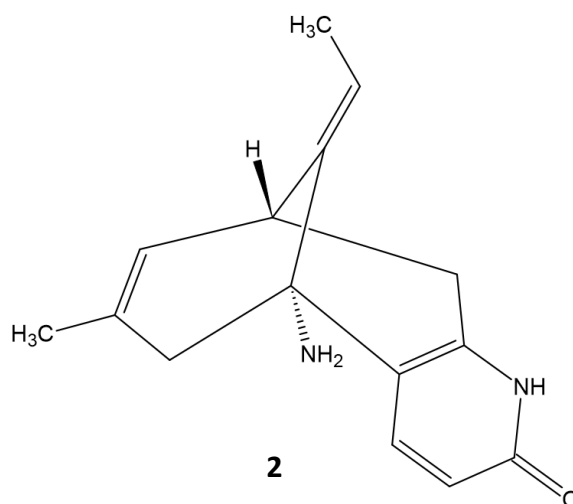
Jedním z mechanismů působících na NDD, které berberin ovlivňuje, je apoptóza. Jeho antiapoptotická aktivita tkví v ovlivnění signálních molekulárních drah a buněčných mediátorů, které vedou ke smrti buňky. Tento mechanismus by mohl být nejvíce prospěšný u PD, protože působí proti nigrostriární dopaminergní neuronální ztrátě (42, 43).

Dalšími mechanismy uplatňujícími se v patologii NDD, které dokáže berberin ovlivnit, jsou oxidační stres a neuronální zánět. Právě ovlivněním některých působků, které jsou společné pro signální dráhy indukující buněčnou odpověď na zánět a oxidační stres, brání berberin poškození buněk. Zároveň dokáže snižovat poškození buněk omezením produkce zánětlivých mediátorů z gliových buněk (42, 44).

Berberin může být slibným lékem pro prevenci a ochranu před AD. Kromě ochrany před zánětem a oxidačním stresem může působit i regulací produktů přímo spojených s AD. Snižuje hladiny fragmentů amyloidového prekurzorového proteinu a také jeho hyperfosforylaci, tím brání syntéze β -amyloidu a jeho ukládání. Zároveň snižuje i hyperfosforylaci tau proteinu (45).

Huperzin A

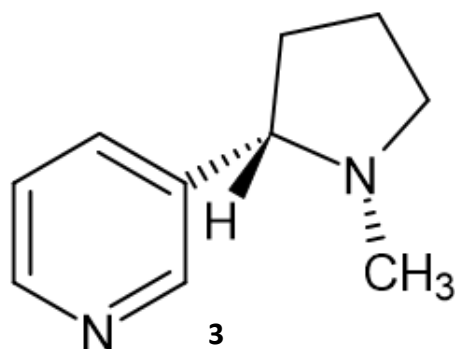
Huperzin A (**2**) je seskviterpenový alkaloid obsažený v čínské bylině vranec zubatý, *Huperzia serrata* Thunb. (*Lycopodiaceae*). Tato bylina je součástí TCM a bývá používána ke zmírnění ztráty paměti, k podpoře krevního oběhu a k potlačení horečky a zánětu (46). Huperzin A je od 80. let minulého století považován za silný reverzibilní selektivní inhibitor AChE s účinkem podobným působení donepezilu, rivastigminu či galantaminu (47). Působí neuroprotektivně proti β -amyloidu a vykazuje antioxidační vlastnosti (48). Po provedení velkého množství studií s huperzinem A byl jeho účinek prokázán, je považován za prospěšný v několika aspektech AD, významně zlepšuje paměť a chování pacientů s AD (46) a také je dobře tolerován (49). V poslední době se zvyšuje zájem o hupriny, syntetické sloučeniny se strukturálními rysy huperzinu A. Některé vykazují inhibiční účinky na AChE *in vitro*, ale dosud nebyl žádný klinicky testován (50).



Nikotin

Nikotin (**3**) je pyridinový alkaloid obsažený v rostlinách tabák virginský, *Nicotiana tabacum* L., a tabák selský, *Nicotiana rustica* L. (*Solanaceae*). Obvykle je užíván v přirozené formě kouřením, žvýkáním nebo šňupáním tabákové drogy. Nikotin je prudký jed, jeho letální dávky však nelze dosáhnout kouřením ani jinou běžně používanou formou. Navzdory

své jedovatosti nezpůsobuje při pravidelném užívání běžných dávek závažnější zdravotní problémy. Způsobuje pouze silnou závislost (51).



Nikotin snadno prochází hematoencefalickou bariérou a proniká do mozku, kde se váže na nikotinové receptory a stimuluje centrální sympatická i parasympatická ganglia. Užití nikotinu vyvolává pocity uvolnění, lehké euforie a zlepšení soustředění. Kvůli svému účinku na CNS je nikotin zkoumán i v rámci ovlivnění NDD. Bylo zjištěno, že nikotin zpomaluje tvorbu β -amyloidu, pravděpodobně vazbou na α -helikální strukturu amyloidového proteinu, tím jej stabilizuje a brání konverzi na β -skládaný list a zpomaluje tak nástup agregace (52).

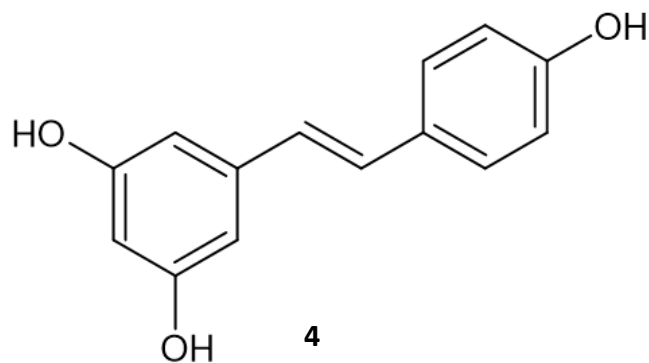
Nikotin také snižuje expresi β -sekretasy (53). Celkově tedy podle provedených studií dokáže nikotin snižovat množství β -amyloidových plaků a předcházet nebo alespoň zpomalovat tvorbu nových. Zároveň se v terapeutických dávkách jeví jako bezpečný a zlepšuje kognitivní funkce, paměť a pozornost.

4.1.1.2 Polyfenolové sloučeniny

Resveratrol

Resveratrol (**4**) je neflavonoidní polyfenolová sloučenina příbuzná stilbenům. Ve velkém množství se nachází v hroznech vinné révy, tvoří 5–10 % biomasy hroznových slupek a je ve většině vín a hroznových šťáv v koncentraci od 0,05 do 25 mg/l. Dále je obsažen ve slupkách malin, moruší, v borůvkách, arašídách a pistáciích (54).

Epidemiologické studie prováděné ve Francii v oblasti Bordeaux ukázaly, že červené víno snižuje zhoršování prostorové paměti související s AD u myšího modelu (56) a mírná konzumace červeného vína může zmírnit klinickou demenci způsobenou AD u lidí (55).



Přestože resveratrol nemá žádný vliv na produkci β -amyloidu, neboť nijak neovlivňuje aktivitu β - a γ -sekretas, mohl by být přínosnou sloučeninou v terapii AD. Jeho účinek spočívá v intracelulární proteosomální degradaci β -amyloidních peptidů její nepřímou stimulací (57). Kromě toho se předpokládá, že resveratrol vykazuje svou neuroprotektivní aktivitu v rámci AD prostřednictvím zvýšení intracelulárního lapače ROS glutathionu (58).

Navzdory všem těmto údajům neexistuje žádný přímý experimentální důkaz, že červené víno příznivě ovlivňuje AD. Podle některých studií není úloha resveratrolu zcela jasná, protože červené víno použité v těchto studiích obsahuje velmi nízké množství resveratrolu, někdy až desetkrát nižší než minimální účinná koncentrace, u které se prokázalo, že má účinky *in vitro* (54). Skutečnost, že je resveratrol obsažen v široké škále potravinových zdrojů, umožňuje domnívat se, že pravidelná konzumace resveratrolu ve stravě může příznivě ovlivnit nejen AD, ale i řadu jiných onemocnění.

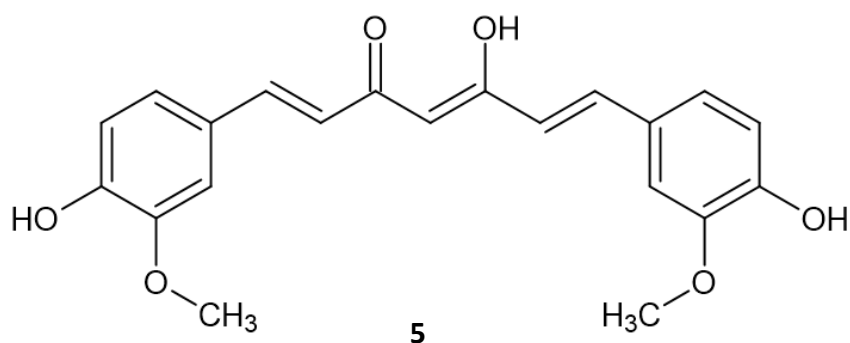
Kurkumin

Kurkumin (5) je přírodní polyfenolové barvivo získávané z oddenků kurkumy dlouhé, *Curcuma longa* L. (*Zingiberaceae*).



Obr. 6 Kořen kurkumy dlouhé (59)

Má žlutou až žlutooranžovou barvu a hojně se používá v potravinářství jako koření a barvivo. Kurkuma jako taková patří mezi rostliny využívané v TCM i v dalších tradičních národních medicínách a léčitelství pro své antioxidační, hepatoprotektivní, protizánětlivé, antikarcinogenní a antimikrobiální vlastnosti. Tyto vlastnosti byly potvrzeny nesčetnými vědeckými výzkumy, které se kurkumou a kurkuminem zabývají více než čtyřicet let (60).



Antioxidační a protizánětlivé účinky kurkuminu (61) jsou prospěšné nejen v terapii AD, ale i dalších NDD doprovázených sterilním zánětem. Schopnost zabránit agregaci β -amyloidu a disagregovat již vytvořené β -amyloidové fibrily (62) se zdá být úspěšná v terapii, ale její mechanismus stále není dostatečně prozkoumán. Jedním z mechanismů tohoto účinku je i snížení hladin β -sekretasy indukované kurkuminem (63).

Vzhledem k tomu, že akumulace amyloidu začíná desetiletí před diagnózou, léčba antiamyloidem, za který lze kurkumin považovat, by v ideálním případě měla začít před klinickými příznaky. Přístupy, které zůstávají účinné v pokročilých stádiích akumulace amyloidu, jsou jednoznačně potřebné a pozorování *in vivo* naznačují, že kurkumin může být prospěšný dokonce i poté, co se onemocnění rozvine (62).

Výsledky prováděných studií poskytují stále přesvědčivější odůvodnění pro provedení klinické studie kurkuminu k prevenci a dokonce i k léčbě AD.

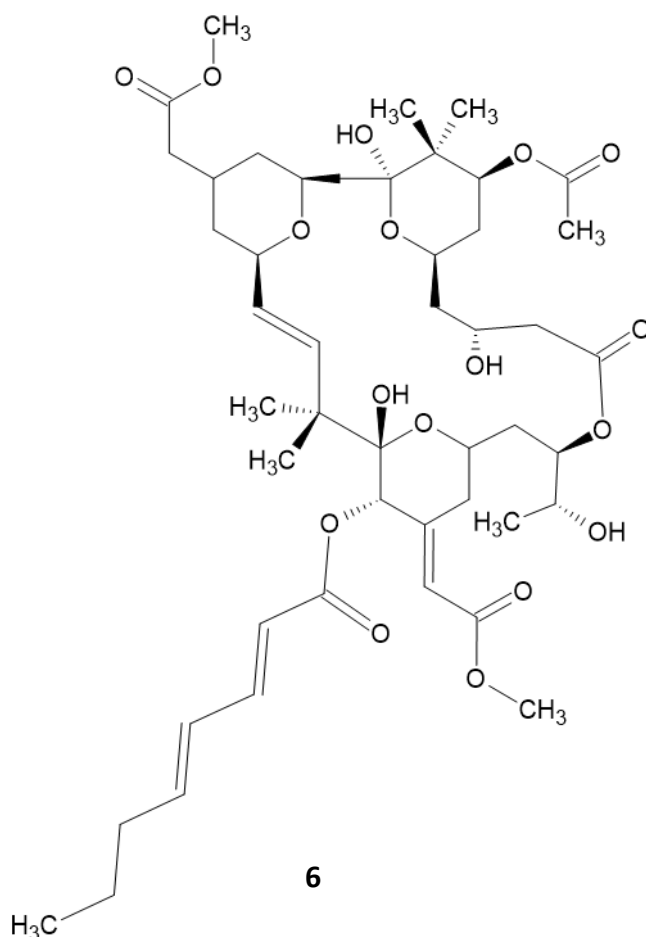
4.1.1.3 Přírodní látky původem z moře

Bryostatin

Bryostatiny patří mezi přírodní produkty, které pocházejí z mořských mechovek. Mořské mechovky jsou bezobratlí živočichové žijící téměř ve všech mořských oblastech, od tropických po polární oblasti a od přílivových až po hluboká moře. Existuje více než 6 000 druhů mechovek a v posledních letech jsou zdrojem a velkou inspirací pro objevování nových

bioaktivních sloučenin. Tyto sloučeniny mají rozmanité struktury včetně makrocyclických laktonů, sterolů, alkaloidů a dalších.

Bryostatin 1 (**6**) je prvním makrocyclickým laktonem identifikovaným v roce 1982 v mořské mechovce *Bugula neritina* L. (*Bugulidae*), v následujících letech potom byla objevena celá řada dalších analogů bryostatatinu. Bryostatiny jsou stále podrobně zkoumány především kvůli své protinádorové aktivitě, která souvisí se schopností selektivně se vázat na regulační domény různých isoenzymů proteinkinasy C (PKC), což je enzym, který aktivuje velké množství významných buněčných procesů, včetně růstu buňky, jejího metabolismu až po genovou expresi (64).



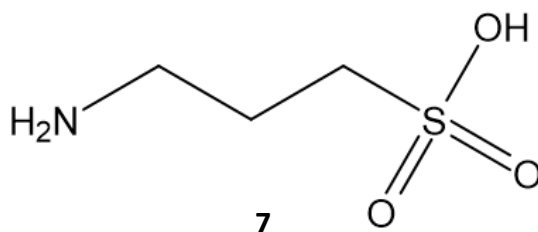
Isoenzym PKC ϵ se účastní synaptického růstu a synaptogeneze, ovlivňuje učení a paměť. U pacientů s AD byl v nedávné době zjištěn deficit PKC ϵ . V terapii AD je bryostatin 1 zkoumán především pro svou schopnost přes aktivaci PKC ϵ zvrátit a/nebo zabránit synaptické ztrátě, která je u AD typická a jejímž následkem jsou kognitivní dysfunkce a ztráta paměti (65, 66). Tímto směrem se ubírá několik klinických studií, které zatím probíhají na

hlodavcích, ale bryostatin 1 se už nyní jeví jako slibný kandidát na léčivo pro terapii AD (67, 68).

Homotaurin

Mořské organismy představují obrovský zdroj přírodních sloučenin a mezi nimi jsou zejména řasy zvláště ceněným zdrojem důležitých bioaktivních složek, jako jsou antioxidanty, bílkoviny, vitamíny, minerály, vláknina využitelná v lidské výživě, polynenasycené mastné kyseliny, polysacharidy, steroly, karotenoidy, terpeny, fykobiliny, fykokoloidy a fykocyaniny. Nedávno byla z mořských řas izolována řada protizánětlivých sloučenin s potenciální ochrannou účinností proti neuronálním zánětům.

Homotaurin, kyselina 3-amino-1-propansulfonová (**7**), nazývaný také tramiprost, je aminosulfonátová sloučenina extrahovaná z některých druhů mořských červených řas (69). Tato sloučenina se váže na rozpustný β -amyloidový peptid, který částečně ve své struktuře obsahuje i α -helikální uspořádání. Brání tím jeho agregaci a snižuje tak tvorbu plaků. Má tedy účinek proti tvorbě β -amyloidových fibril a chrání neurony před cytotoxicitou vyvolanou β -amyloidovými senilními plaky (70).



Z provedených studií vyplývá, že homotaurin interaguje i s tau proteinem a ovlivňuje jeho roli v patologii AD. Váže se na jeho C-terminální oblasti. Neovlivňuje sice přímo funkci mikrotubulů, ale zabraňuje v agregaci tau proteinu a tvorbě neurofibrilárních klubek (71). Tato vlastnost by mohla být prospěšná nejen pro podporu terapie AD, ale také ostatních tauopatií.

4.1.1.4 Další přírodní látky

Vitamíny

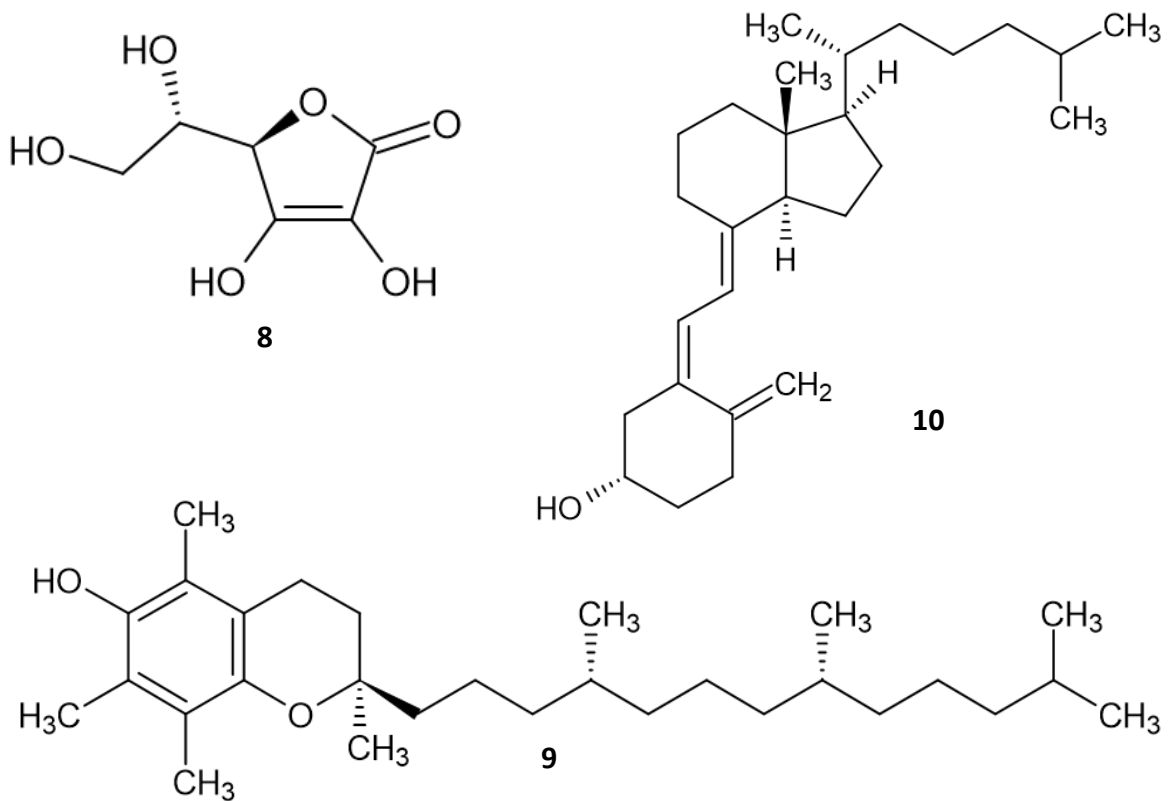
Vitamíny jsou dlouhodobě sledovanou skupinou látek s terapeutickými účinky pro AD. Velký zájem budí především vitamíny C, E a D.

Vitamin C (**8**) je přirozeně obsažen v různých druzích ovoce a zeleniny. Nejbohatšími zdroji jsou šípek, černý rybíz a citrusové plody, ze zeleniny pak paprika, brokolice, kapusta a květák. Hlavní účinky vitamínu C na lidský organismus a jeho zdraví jsou všeobecně známé. Podílí se na syntéze kolagenu a tím podporuje normální funkci cév, kostí, chrupavek, dásní, zubů a kůže. Dále přispívá k normální funkci imunitního systému podporou vstřebávání železa, stimuluje tvorbu bílých krvinek a podílí se na antioxidační obraně buněk. Studie *in vivo* uvádějí, že vitamin C díky své silné antioxidační aktivitě zabraňuje neuronálním zánětům a oxidačnímu poškození mozku (72). U myších modelů AD bylo také pozorováno snížení hladin β -amyloidu vlivem vysokých dávek vitamínu C (73). Neuroprotektivní role kyseliny askorbové spočívá při AD tedy hlavně v zachycování ROS, v potlačení prozánětlivých genů, zmírnění neuronálního zánětu a supresi β -amyloidu (74).

Vitamin E (**9**), který je obsažen v potravinách především rostlinného původu, jako jsou mandle, slunečnicová semínka, kešu ořechy a olivový olej, také vykazuje *in vivo* antioxidační a protizánětlivé účinky (75). Včasné podávání vitamínu E dokonce snižuje hladiny β -amyloidu a jeho ukládání (76). Tyto teze byly úspěšně testovány na myších modelech.

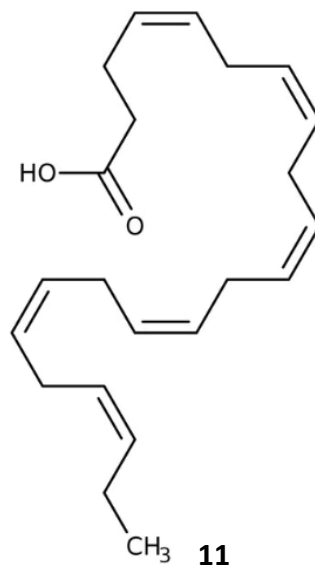
Dalším vitamínem s uváděným příznivým účinkem na AD je vitamin D₃ (**10**). Kromě jeho známých účinků byl v posledních letech zkoumán také pro terapeutické účinky na AD (72). Přestože hlavním zdrojem vitamínu D₃ pro člověka je vystavení slunečnímu záření, přibližně 20 % lze získat z potravy konzumací tučných ryb a olejů z rybích jater. Studie *in vivo* probíhající 8 týdnů odhalily, že vitamin D₃ v dávce 50 000 I. U./ týden dokáže snižovat produkci a zvyšovat degradaci β -amyloidového proteinu a amyloidních plaků (77). Suplementace vitamínu D₃ dokáže zlepšit výkonnost učení a paměti (79), ukázala se být prospěšná i u pacientů s AD s kognitivní poruchou, avšak u pacientů ve velmi časně fázi AD příjem vitamínu D₃ není schopen progresi onemocnění oddálit (80).

Běžně doporučovaná denní dávka vitamínu D₃ se pohybuje okolo 1 000 I. U. pro dospělého člověka. Dlouhodobý vyšší příjem bez jasného odůvodnění (např. obezita, postmenopauzální období) a doporučení lékaře může vést k hypervitaminóze a řadě nepříznivých vedlejších účinků.



DHA

DHA (**11**) je esenciální polynenasycená mastná kyselina získávaná především z mořských ryb a řas. U lidí je v malé míře biosyntetizována konverzí z kyseliny α -linolenové, je nezbytná pro prenatální vývoj mozku a udržování normálních mozkových funkcí a zraku u dospělých. Tvoří jednu ze základních složek často užívaného rybího oleje, který je zdrojem nejen nenasycených mastných kyselin, ale také několika základních vitamínů rozpustných v tucích (vitamíny A a D₃).



Bylo prokázáno, že DHA má antioxidační aktivitu a snižuje hladinu lipidového peroxidu a ROS (81). Nízký dietární příjem DHA vede ke snížení její hladiny v séru a membránách buněk. Neuronální membrány pacientů s AD především v oblasti hipokampu, bílé hmoty, frontální šedé hmoty a oblasti Varolova mostu mají sníženou hladinu obsahu DHA a dalších mastných kyselin, což může nepříznivě ovlivňovat jejich funkce (82). Pokles DHA u nemocných s AD může odrážet sklon k peroxidaci lipidů zprostředkovanou volnými radikály. Celkově tedy snížený příjem DHA v potravě a zvýšený oxidační stres vedou u pacientů s AD k depleci DHA v mozku a k nízkým hladinám v krvi. Její vyčerpání může vést ke vzniku neuronálního zánětu, který spolu s nadměrným oxidačním stresem zvyšuje produkci β -amyloidu (83).

Podle studií *in vitro* a na zvířecích modelech AD dokáže DHA i snižovat produkci β -amyloidu. Molekulární mechanismus, jakým DHA interferuje s amyloidovým prekursorovým proteinem, není dosud zcela objasněn. DHA snižuje tvorbu β -amyloidu nikoli jediným převládajícím způsobem, ale spíše mírnou modulací více buněčných funkcí najednou. Jedním z těchto mechanismů je i snížení hladiny β - a γ -sekretasy (84).

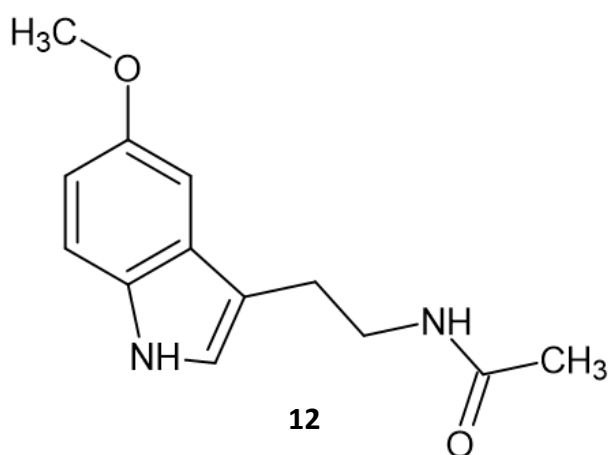
Bylo provedeno velké množství studií zkoumajících účinek DHA na AD. Některé z nich účinky ve zkoumané oblasti neprokazují, podle jiných byly účinky potvrzeny. Celkově však lze učinit závěr, že DHA účinkuje především preventivně a může oddálit rozvoj AD.

Melatonin

Melatonin (12), nazývaný také jako hormon spánku, je hormon regulující chronobiologické rytmy. U lidí je produkován epifýzou především v noci. Jeho sekrece je závislá na střídání světla a tmy. Maxima dosahuje mezi druhou a čtvrtou hodinou ranní. Se zvyšujícím se věkem dochází ke snížení sekrece melatoninu, často spojené s poruchami spánku. Bylo by předčasné usuzovat, že nedostatek tohoto hormonu související s věkem může způsobovat AD i přesto, že u pacientů s demencí bývají hladiny ještě výrazně nižší. Tato možnost je přinejmenším zajímavá a podle doposud zjištěných údajů by se na patologii AD mohla částečně podílet.

Melatonin produkují nejen lidé a zvířata, ale také rostliny a houby. U těch funguje jako obrana proti oxidačnímu stresu. Tato jeho schopnost se uplatňuje i u lidí. Před poškozením oxidačním stresem, ale také před akutním zánětem a apoptotickou smrtí chrání

melatonin buňky, ve kterých se vyskytuje, např. neurony, makrofágy, monocyty a další. Melatonin je silný antioxidant díky své schopnosti pohlcovat volné radikály (85). Dále prokazuje schopnost inhibovat konformaci β -skládaného listu a následný vznik β -amyloidových fibril. Tato schopnost závisí především na jeho specifické strukturální charakteristice (86). Melatonin také inhibuje aktivitu β - a γ -sekretasy, které způsobují syntézu β -amyloidu a zároveň zvyšuje aktivitu α -sekretasy, která fyziologicky štěpí amyloidový prekurzorový protein a netvoří patologický β -amyloid (87).



Podle provedených klinických studií, při kterých byly pacientům s AD podávány 2 mg melatoninu s prodlouženým uvolňováním, zlepšuje melatonin kognitivní funkce u pacientů s mírnou až středně těžkou formou AD oproti placebo, což naznačuje, že by melatonin mohl být vhodnou terapeutickou strategií pro léčbu AD (88).

4.1.2 Přírodní extrakty

Jinan dvoulaločný

Jinan dvoulaločný, *Ginkgo biloba* L. (*Ginkgoaceae*), je dvoudomý strom původem z Číny. Jeho listy se v Číně používají jako tradiční bylinný lék po stovky let především k podpoře prokrvení a celkově k podpoře kardiovaskulárního systému. Přispívá k duševní rovnováze, zlepšuje paměť a působí jako antioxidant (89).

O použití extraktu z jinanu k výše zmíněným účelům a o jeho účinnosti se spekuluje již dlouhá léta. Moderní metody však umožňují zaměřit se nejen na extrakt jako takový, ale i na konkrétní sloučeniny, které obsahuje, a jejich vzájemné poměry ve standardizovaném extraktu. Obsah účinných látek v extraktu se může lišit podle jeho původu, zpracování i skladování. Klinické užití v západní medicíně umožnilo až zavedení standardizovaného

extraktu, který obsahuje 24 % flavonoidních glykosidů, 6 % terpenových laktonů, 3,2 % ginkgolidů A, B, C a dalších, 2,8 % bilobalidu a méně než 5 ppm kyseliny ginkgolové, která je hlavním alergenem v přípravcích z jinanu. Ta u citlivých jedinců bílé rasy může způsobit silné kožní alergické reakce, proto nejsou tinktury a nálevy připravované laicky vhodné k užívání. Stejně důležité jsou i ostatní složky extraktu. Převážně v semenech jinanu se také vyskytuje nebezpečný ginkgotoxin, který může vyvolat epileptiformní křeče, paralýzu končetin až ztrátu vědomí. Nejbezpečnější je užití registrovaných léčiv s přesně definovaným složením a patentovaným způsobem výroby, jako je nejčastěji užívaný EGb 761 (91).



Obr. 7 Listy jinanu dvoulaločnatého (90)

Podle provedených studií *in vitro*, ve kterých se pracuje především se standardizovaným extraktem EGb 761, dokáže extrakt z jinanu zabránit agregaci β -amyloidu, snížit tvorbu fibril a destabilizovat již vzniklé fibrily β -amyloidu, a to především díky polyfenolovým sloučeninám typu katechinů a procyanidinů (92). Zároveň působí antioxidačně a má protizánětlivé účinky, což může zlepšovat kognitivní a paměťové funkce (93).

V posledních letech bylo provedeno několik klinických studií za účelem testování extraktu EGb 761 při léčbě pacientů s demencí. Byl zkoumán jeho účinek na kognici a neuropsychiatrické symptomy, mezi které patří mimo jiné i apatie, podrážděnost a

deprese. Celkově lze říci, že v denní dávce 240 mg extraktu je léčba bezpečná a zlepšuje kognitivní funkce a neuropsychiatrické symptomy (94, 95).

Meduňka lékařská

Meduňka lékařská, *Melissa officinalis* L. (*Lamiaceae*), je vytrvalá aromatická bylina, jedna z nejstarších a nejpoužívanějších bylin ve fytoterapii. Používá se k prevenci a léčbě nervových poruch spánku a gastrointestinálních poruch, jako hypnotikum a sedativum. Silice obsahuje terpenové aldehydy citral a citronellal, proto voní příjemně po citrónu. Lékopisnou drogou jsou *Melissae folium* a *Melissae herba* (96).



Obr. 8 Meduňka lékařská (97)

Studie ethanolového extraktu z drogy *Melissae folium* prokázaly na modelu AD jeho schopnost zlepšit paměť pravděpodobně v důsledku inhibice aktivity β -sekretasy (98). Zároveň má extrakt schopnost vázat se na cholinergní receptory, tím umožňuje modulaci nálady a také kognitivních funkcí, které zlepšuje (99).

Hlavními složkami extraktu jsou fenolové sloučeniny, kyselina kávová, kyselina rosmarinová, kyselina salvianolová a jejich bioaktivní estery. Ethanolový extrakt je komplexní směs čtyřiceti různých chemických struktur identifikovaných pomocí HPLC, proto jeho působení může být součtem aktivit několika složek (98).

Šalvěj

Rod šalvěj, *Salvia*, je jedním z nejrozsáhlejších rodů čeledi hluchavkovitých (*Lamiaceae*) a zahrnuje přes 900 různých druhů rozšířených po celém světě. Mezi běžně rozšířené a běžně používané patří šalvěj lékařská, *Salvia officinalis* L., šalvěj levandulolistá, *Salvia lavandulaefolia* L., šalvěj muškátová, *Salvia sclarea* L., nebo také šalvěj hispánská, *Salvia hispanica* L., jejíž semena jsou známá jako chia semínka a jsou považována za superpotravinu.



Obr 9. Šalvěj lékařská (100)

V lidovém léčení se různé druhy šalvěje tradičně používají k léčbě řady problémů včetně poruch trávení a krevního oběhu, bronchitidy, kašle, astmatu, problémů s pamětí, anginy pectoris, zánětů úst a krku, deprese a nadměrného pocení. Jsou známé také svými antioxidačními účinky a schopností zlepšit paměť a zrychlit smyslové vnímání.

Rostliny rodu šalvěj jsou bohatým zdrojem polyfenolových sloučenin s více než 160 identifikovanými polyfenoly, které zahrnují řadu fenolových kyselin a flavonoidů. Tyto fenolové sloučeniny zahrnují kyselinu kávovou a její deriváty, kyselinu rosmarinovou, kyseliny salvianolové a další. Jsou také bohaté na silice s velkým množstvím terpenoidů včetně α - a β -thujonu, kafru, cineolu, a navíc jsou bohatým zdrojem diterpenových a triterpenových sloučenin. Složení a poměr jednotlivých chemických sloučenin se u různých

druhů liší (101). Obsah β -thujonu v šalvějových drogách a silicích, především u šalvěje lékařské, může být nebezpečný, protože způsobuje trvalé degenerativní změny CNS.

Na myším modelu AD bylo prokázáno, že šalvěj červenokořená, *Salvia miltiorrhiza* L., chrání před neurotoxicitou indukovanou β -amyloidem inhibicí působků, jejichž hladiny kumulace β -amyloidu v buňce zvyšuje a jež vedou k apoptóze (102). Účinnými složkami extraktů šalvěje, které se podílejí na ochraně před neurotoxicitou vyvolanou β -amyloidem, jsou především kyselina rosmarinová, kyselina salvinolová, kyselina karnosová a kvercetin (103, 104, 105).

Studie *in vitro* a studie na zvířatech odhalily, že několik druhů šalvěje a jejich složky jsou účinnými inhibitory AChE. AChE je enzym, který katalyzuje rozklad ACh a je cílem několika léčiv používaných v terapii AD, které inhibují její aktivitu a vedou ke zvýšení celkové koncentrace ACh. Tato léčiva jsou založena na předpokladu, že zvýšení dostupnosti ACh na acetylcholinových receptorech v mozku zvyšuje jeho transport mezi neurony a v konečném důsledku zlepšuje kognitivní funkce. Vodný extrakt šalvěje lékařské snižoval aktivitu AChE u myšího modelu AD a analýzy *in vitro* odhalily, že etanolové extrakty šalvěje lékařské také dokáží redukovat AChE (106, 107).

Rostliny šalvěje a jejich jednotlivé složky mají silnou antioxidační aktivitu. Při analýze 10 druhů šalvěje bylo potvrzeno, že významnou antioxidační aktivitu vykazovaly všechny tyto druhy. Její rozsah se u různých druhů a použitých extrakčních metod lišil, nejvyšší aktivitu vykazoval etanolový extrakt šalvěje lékařské. Většina antioxidačních účinků je připisována fenolovým sloučeninám šalvěje, jako je kyselina rosmarinová, kyselina salvianolová, sagekumarin a kyselina sagerinová, protože vykazují silnou aktivitu vychytávání ROS (108).

Rostliny šalvěje se historicky používaly k léčbě celé řady onemocnění, přičemž tradiční poznatky naznačují, že mají přínos i pro kognitivní a neurologické poruchy. Zdá se, že znalosti předávané našimi předky mají své opodstatnění a studie potvrzují, že různé druhy šalvěje a jejich jednotlivé aktivní složky ovlivňují několik biologických procesů, které mohou příznivě ovlivňovat neurologické a kognitivní funkce.

Šafrán

Šafrán čili zlaté koření, jsou sušené blizny květu šafránu setého, *Crocus sativus* L. (*Iridaceae*), známé a hojně používané nejen pro svou výraznou chuť a vůni, ale i pro své

léčivé vlastnosti. Jsou mu přisuzovány protinádorové, antioxidační, protizánětlivé a antidiabetické účinky a mnoho dalších.



Obr. 11 Šafrán setý (109)

Rostlina je charakteristická červenou čnělkou rozdělenou do tří dlouhých úseků, třemi žlutými tyčinkami a šesti fialovými okvětními lístky. Šafrán, má výraznou barvu, chuť a vůni, obsahuje více než 150 těkavých a netěkavých sloučenin. Těkavé látky se skládají z více než 34 složek, především terpenových alkoholů a jejich esterů, zatímco netěkavé látky zahrnují krociny, karoteny, krocetin a pikrokrocín (96, 110).

Šafrán má tři hlavní účinné látky. Krociny, ve vodě rozpustné karotenoidy, dodávají červenou pigmentaci bliznám, pikrokrocín, monoterpenový glykosid, který je zodpovědný hlavně za výraznou hořkou chuť šafránu, a hlavní složku silice safranal, který dodává šafránu charakteristickou vůni (110).

Pro studie účinků šafránu na AD se používá převážně methanolvý extrakt a je zkoumán jeho vliv na fibrilogenezi. Obsah krocínu v extraktech šafránu je ovlivněn zeměpisnou polohou, kde se *C. sativus* L. pěstuje, a metodami zpracování použitými k výrobě extraktů (111). Krociny mohou zabránit tvorbě amyloidních fibril tím, že se vážou přes svou hydrofobní karotenovou kostru, stíní a stabilizují centrální hydrofobní klastr náchylný k agregaci a tím brání konformačnímu přechodu z α -helixové nebo náhodné spirálové struktury na β -skládaný list, který je nezbytný pro vytváření patologických amyloidních struktur. Krocetin také dokáže inhibovat agregaci β -amyloidu do fibril, stabilizovat jeho

oligomery a zabránit jejich přeměně na fibrily. Podporuje i degradaci již vytvořených fibril (112).

Provedené klinické studie (113, 114) poskytly důkaz, že šafrán a zejména krocín by mohly mít pozitivní účinky na oddálení progresu AD. Ještě důležitější je, že krocín se zdá být multifunkční při ochraně mozkových buněk, modulaci agregace β -amyloidu a zmírnění kognitivních a paměťových poruch. Jako ve vodě rozpustný karotenoid s relativně bezpečným profilem by mohl být krocín zvláště prospěšný, protože vykazoval podpůrné účinky při zlepšování deprese, úzkosti a oxidačního stresu, což jsou symptomy často spojené s AD. Karotenoidní látky z *Crocus sativus* jsou v poslední době pokládány za jedny z nejperspektivnějších látek z hlediska ovlivnění progresu AD.

4.2 Přírodní látky ovlivňující PD a další synukleinopatie

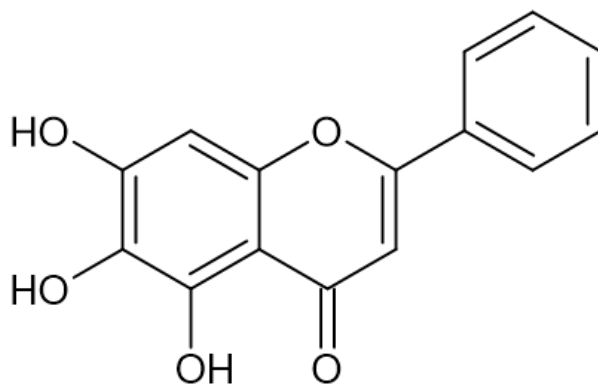
V současnosti dostupné léky zmírňují symptomy PD, ale nejsou dostatečné pro zastavení progresu PD. Nežádoucí účinky dostupných léků a nemotorické symptomy však představují velké výzvy pro dlouhodobou terapii, a proto jsou naléhavě vyžadována nová potenciální terapeutická činidla a strategie k oddálení nebo zastavení progresivních rysů onemocnění.

4.2.1 Bioaktivní sloučeniny

4.2.1.1 Polyfenolové sloučeniny

Baikalein

Jedná se o flavonoid extrahovaný z šiřáku bajkalského, *Scutellaria baicalensis* Georgi. (*Lamiaceae*). Tato vytrvalá bylina je součástí tradiční medicíny jihovýchodní Sibiře a bývá používána pro své antibakteriální a antioxidační účinky. Působí také jako diuretikum (96).



13

Baikalein (**13**) má prokázané *in vivo* neuroprotektivní účinky (115). Antioxidační a protizánětlivé účinky snižují poškození dopaminergních neuronů v *substantia nigra* a tím snižují i jejich ztrátu (116). Zároveň přímo inhibuje tvorbu fibril α -synukleinu a to kovalentní modifikací prostřednictvím tvorby Schiffovy báze. Pro inhibiční aktivitu je nutná autooxidace baikaleinu. Flavonoidy, jako je baikalein, podléhají autooxidaci v přítomnosti kyslíku. Nejpravděpodobnějším produktem oxidace je odpovídající chinon. Ten by pak zajišťoval tvorbu iminu s postranními řetězci α -synukleinu, což by vedlo ke kovalentní modifikaci a inhibici skládání fibril (117).

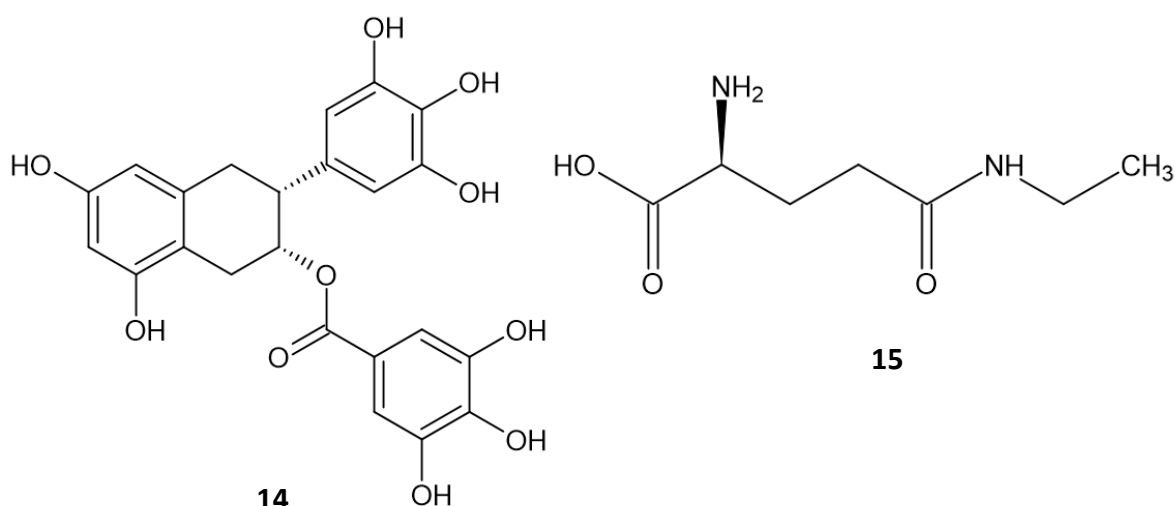
Čaj

Čaj se jako nápoj konzumuje již více než 2 000 let a jeho celosvětová spotřeba je snad na druhém místě po vodě. Termín čaj se vztahuje na sušené listy rostliny čajovníku čínského, *Camellia sinensis* L. (*Theaceae*), stálezeleného keře. Tři hlavní odrůdy čaje jsou obecně kategorizovány podle procesu používaného při jejich výrobě. Fermentovaný černý čaj tvoří asi 78 % celkové spotřeby, je konzumován hlavně v západní Evropě, Spojených státech amerických, Austrálii a některých asijských zemích. Nefermentovaný zelený čaj představuje 20 % celkové spotřeby a je používán hlavně v Číně, Japonsku a Indii. Zbývající dvě procenta světové spotřeby čaje tvoří polofermentovaný čaj oolong a bývá nejčastěji konzumován v jihovýchodní Číně a na Tchaj-wanu.



Obr. 10 Čajovník čínský (118)

Čaj obsahuje více než 300 chemických látek, jako jsou methylxanthiny, lipidy, aminokyseliny, polyfenoly, minerální látky a těžké sloučeniny. Černý i zelený čaj obsahují podobné množství flavonoidů, liší se však chemickou strukturou. Zelené čaje obsahují více jednoduchých flavonoidů zvaných flavanoly nebo také katechiny. Nejhojněji je zastoupen (-)-epigallokatechin gallát (**14**) (EGCG, 5-12 %) a další estery katechinu s kyselinou gallovou (-)-epikatechin a (+)-katechin. Oxidace, kterou listy procházejí při výrobě černého čaje, převádí tyto jednoduché flavonoidy na složitější sloučeniny zvané theaflaviny a thearubiginy. Chemické složení čaje se liší i podle odrůdy rostliny a stáří listu, podmínek, za kterých se pěstuje, klimatu, ročního období a místních zemědělských postupů (119).



V čerstvých čajových listech se vyskytuje specifická AMK theanin (**15**), která má příznivé účinky na lidské zdraví. Uvádí se, že zlepšuje schopnost učení, paměť, podporuje relaxaci a mírnou sedaci. V posledních letech četné studie prokázaly, že theanin má i neuroprotektivní účinky. Theanin může procházet hematoencefalickou bariérou prostřednictvím transportního systému pro leucin. Jeho chemická struktura se podobá chemické struktuře glutamátu a theanin tedy může s glutamátem soutěžit o vazebná místa na receptorech. Avšak účinek theaninu na receptorech je opačný než účinek glutamátu a theanin působí jako kompetitivní antagonist glutamátových receptorů včetně NMDA receptorů. Mohl by se tedy uplatnit v terapii různých NDD, především pak v terapii AD podobně jako inhibitor NMDA receptorů memantin. (120)

Četné studie *in vitro* jasně prokázaly, že specifické čajové polyfenoly mohou přispět k prevenci patologie PD. Poskytují neuroprotektivní účinky prostřednictvím různých

biologických účinků, jako jsou antioxidační, antichelatační, antiagregační, protizánětlivé, antikarcinogenní, antivirové, antimikrobiální a antikoagulační aktivity. Co se týče specifických čajových polyfenolů, nejdůležitějšími zmiňovanými pravděpodobnými mechanismy, které mohou vykazovat neuroprotektivní účinky u PD, jsou antioxidační a antichelatační aktivity, inhibice agregace α -synukleinu a modulace buněčných signálních drah. Například čajové polyfenoly, jako je EGCG, a extrakt z černého čaje, inhibují skládání α -synukleinových filamentů a bylo také zjištěno, že disagregují předem vytvořené fibrily a zároveň transformují velké fibrily α -synukleinu na menší netoxické amorfní proteinové agregáty. Antiagregační účinky polyfenolů určují spíše specifické strukturní vlastnosti než široké biochemické charakteristiky.

Schopnost polyfenolů působit jako antioxidanty závisí na jejich molekulární struktuře, poloze hydroxylových skupin a na dalších substitucích v jejich chemické struktuře. Ačkoli proces oxidace modifikuje typ přítomných flavonoidů, celková hladina a jejich celková antioxidační aktivita je u obou čajů podobná (119, 121).

Obecně panuje shoda, že účinnost zeleného čaje je pravděpodobně zprostředkována účinky EGCG, zatímco hlavní bioaktivní složkou černého čaje jsou theaflaviny. Existují přesvědčivé důkazy, které naznačují, že konzumace zeleného a černého čaje má příznivý účinek na snižování rizika PD.

Kurkumin

Toto již výše zmiňované žlutooranžové přírodní polyfenolové barvivo s neuroprotektivními účinky může být prospěšné nejen při prevenci a terapii AD, ale i dalších NDD.

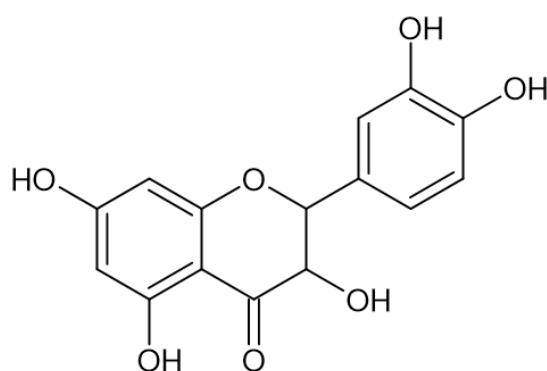
Jeho antioxidační a protizánětlivé vlastnosti se mohou uplatnit v celé řadě NDD. Schopnost kurkuminu procházet hematoencefalickou bariérou mu umožňuje uplatnit svůj antioxidační účinek na neurony *substantia nigra* a zvýšit tak hladiny striatálního dopaminu, což je prospěšné především pro PD (122).

Kurkumin ovlivňuje i patologické procesy typické pro PD a další synukleinopatie. Významně zvyšuje rozpustnou frakci α -synukleinu ve formě monomerů, dimerů a oligomerů. Agregáty ošetřené kurkuminem se stávají méně kompaktní a rozpadají se na menší části. Zároveň brání kurkumin jejich další agregaci a sestavování α -synukleinu do fibril (123).

Tyto vlastnosti dělají z kurkuminu velmi přínosnou a slibnou sloučeninu pro ovlivnění NDD. Vzhledem k tomu, že se jedná o velice rozšířené a běžně používané koření, je jeho konzumace bezpečná i v poměrně vysokých dávkách.

Kvercetin

Kvercetin (**16**) je jedním z důležitých bioflavonoidů přítomných ve více než dvaceti druzích rostlin, známý svými protizánětlivými, antihypertenzními a vazodilatačními účinky, rovněž i antiobezitní, antihypercholesterolemickou a antiaterosklerotickou aktivitou. Potravinovým zdrojem s nejvyšším obsahem kvercetinu jsou kapary, poupata rostliny kapary trnité, *Capparis spinosa* L. (*Capparaceae*), listy libečku lékařského, *Levisticum Officinale* Koch (*Apiaceae*), listy koriandru setého, *Coriandrum sativum* L. (*Apiaceae*), a další ovoce, zelenina, ořechy a obiloviny (124).



16

Podle řady studií působí kvercetin neuroprotektivně a má potenciál chránit neurony před poškozením vyvolaným neurotoxiny. Má také schopnost potlačit neuronální zánět a podporuje paměť, učení a kognitivní funkce. Bylo zjištěno, že flavonoidy jako kvercetin vykazují ochranné vlastnosti schopné předcházet závažnějším degenerativním onemocněním a mnoha formám cerebrovaskulárních onemocnění spojených s demencí a s CMP, které postihují převážně starší osoby. Stejně jako u ostatních flavonoidů byly fyziologické výhody kvercetinu z velké části připisovány jeho antioxidačním vlastnostem a schopnostem pohlcovat volné radikály. Tyto vlastnosti jsou prospěšné pro celou řadu NDD. Oxidovaná forma kvercetinu se dokáže navázat na monomery a oligomery α -synukleinu, čímž brání jejich poskládání do polymerických soustav, což vede k inhibici tvorby a růstu fibril. Zároveň již vzniklé fibrily se po ošetření kvercetinem rozpadají na menší fragmenty (125). Interakce

kvercetin s α -synukleinem by mohla být prospěšná pro léčbu PD a dalších synukleinopatií, avšak kvercetin prochází přes hematoencefalickou membránu pouze v malé míře. (126)

Resveratrol

Přírodní antioxidant s polyfenolou strukturou vyskytující se v červeném víně, vinné révě, brusinkách, borůvkách a dalším ovoci je stále předmětem výzkumů pro své protizánětlivé, protinádorové, kardioprotektivní a neuroprotektivní účinky (127).

Objevující se důkazy uvádějí, že resveratrol je schopen překonat hematoencefalickou bariéru, vstoupit do mozku a působit jako neuroprotektivní činidlo proti NDD svým antioxidantním a protizánětlivým účinkem. Dále bylo prokázáno, že resveratrol zabraňuje agregaci α -synukleinu (128) a brání buněčné ztrátě dopaminergních neuronů v *substantia nigra*, stejně tak jako brání vyčerpání striatálního dopaminu (129).

Přesné mechanismy účinků, jakými resveratrol působí, jsou stále předmětem zkoumání, ale zdá se, že strava bohatá na resveratrol by mohla být vhodným doplňkem k terapii PD.

4.2.1.2 Další přírodní látky

Nikotin

Nikotin je pyridinový alkaloid obsažený v rostlinách tabák virginský, *Nicotiana tabacum* L., a tabák selský, *Nicotiana rustica* L. (*Solanaceae*). K myšlence, že by mohl nikotin mít neuroprotektivní účinky proti PD, vedl fakt, že kouření je spojeno s nižším výskytem PD. U kuřáků se PD vyskytuje s pravděpodobností o 50 % nižší než u nekuřáků (130, 131). Přesto však potenciální pozitivní účinek na PD nemění nic na tom, že cigaretový kouř obsahuje celou řadu dalších nebezpečných látek, které jsou prokazatelně škodlivé pro lidské zdraví, působí kancerogenně a způsobují spousty dalších onemocnění.

Neuroprotektivní účinky nikotinu proti PD spočívají v inhibici tvorby fibril α -synukleinu. Při studiích dokázal nikotin stabilizovat α -synukleinovými oligomery, tím zabránil tvorbě fibril a vzniku intracelulárních α -synukleinových inkluzí (132). Ochranné účinky nikotinu se pravděpodobně projevují i interakcí na nikotinových receptorech. Mechanismus, kterým stimulace nikotinových receptorů vede k neuroprotekcii, může zahrnovat počáteční zvýšení intracelulární koncentrace vápenatých iontů, které následně ovlivňují celou řadu signálních drah, včetně apoptotické dráhy vedoucí ke smrti buňky a signální dráhy vedoucí k uvolnění dopaminu v *substantia nigra* (133).

4.3 Přírodní látky ovlivňující další NDD

Rdesno mnohokvěté

Rdesno mnohokvěté, *Reynoutria multiflora* L. (*Polygonaceae*), je vytrvalá bylina TCM a zároveň i oficiálně uvedená v čínském lékopise, českém lékopise a dalších národních lékopisech. V TCM se různé části rostliny využívají pro různé léčebné účely. Z listů, kořenové hlízy a oddenků bývá připravováno tonikum jako prostředek proti stárnutí, zatímco stonek se používá ke zmírnění nespavosti. Laboratorní studie a klinická praxe prokázaly, že rdesno mnohokvěté má různé biologické a terapeutické účinky včetně protinádorových, antibakteriálních a protizánětlivých, antioxidačních, hepatoprotektivních, nefroprotektivních, antidiabetických a antiaterosklerotických účinků. Uvádí se také, že působí preventivně proti neurodegenerativním a kardiovaskulárním onemocněním a také snižuje hyperlipidémii (134).

Nedávné studie připisují většinu těchto účinků jeho hlavní bioaktivní složce, 2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O- β -D-glukosidu (TSG), jenž je přímo spojován s antioxidační, protizánětlivou aktivitou, zachycováním ROS a s kardioprotektivní aktivitou. V neuroprotektci, ačkoli přesný mechanismus účinku nebyl dosud zcela objasněn, má TSG významné účinky, které by mohly být prospěšné pro podporu terapie AD, PD, HD, roztroušené sklerózy a ALS (135). Kromě těchto obecných neuroprotektivních účinků dokáže TSG zmírnit agregaci α -synukleinu ve striatu (136) a také snížit jeho expresi (137).

Ženšen

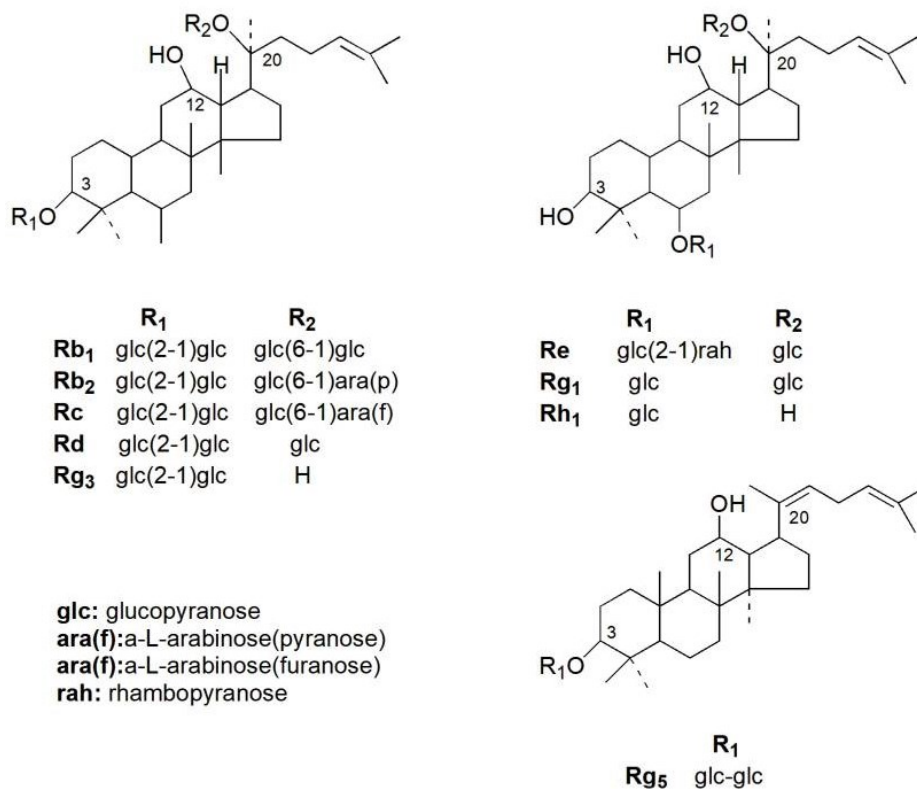
Všehoj pravý, také ženšen pravý, *Panax ginseng* C. A. Mey. (*Araliaceae*), je bylina korejského původu známá pro své zdraví prospěšné účinky po celém světě. Droga z kořene,



Obr. 11 Kořen ženšenu pravého (138)

Ginseng radix, je součástí většiny světových lékopisů včetně Českého. Ženšen je považován za adaptogen, dokáže zvyšovat odolnost organismu vůči fyzickému i psychickému stresu. V TCM je ženšen oceňovaný jako nejvýznamnější léčivá rostlina. Lidé jej používají podpůrně při léčbě nejrůznějších chorob i při prevenci. Působí na oběhový systém, CNS, soustavu žláz s vnitřní sekrecí i na imunitní systém. Zvyšuje psychickou i tělesnou kondici, podporuje mozkové funkce i paměť a sexuální zdraví, pomáhá udržet normální hladiny glykemie a celkově podporuje dlouhověkost, vitalitu a dobrou náladu.

V lékopisné droze bylo identifikováno značné množství různých metabolitů včetně polysacharidů, vitamínů, sterolů, aminokyselin a peptidů, silic a také značné množství saponinů. Celá skupina saponinů je označována jako ginsenosidy a právě jim je přisuzována valná část účinků ženšenu (96).



Obr. 12 Přehled chemických struktur ginsenosidů (144)

Kromě ženšenu pravého se využívají i další druhy ženšenu pěstované po celém světě. Nejčastěji používaný je ženšen pětistý, *Panax quinquefolius* L., populárně známý jako americký ženšen, ženšen japonský a vietnamský, *Panax japonicus* C. A. Mey. a *Panax vietnamensis* Ha. et Grushv., a také ženšen nepravý, *Panax notoginseng* Burk., pěstovaný v Číně a Vietnamu (96, 139). Všechny druhy ženšenu obsahují celou řadu stejných i odlišných metabolitů v různých poměrech.

Velké množství výsledků experimentů *in vitro* a *in vivo* ukázalo, že ženšen má významnou neuroprotektivní aktivitu. Jeho antioxidační a protizánětlivé účinky jsou prospěšné u většiny NDD. Ginsenosid Rb1 prokazuje výhodné vlastnosti pro terapii AD. Chrání neurony před neurotoxitou vyvolanou β -amyloidem a hyperfosforylovaným tau proteinem (140), zvyšuje extracelulární sekreci rozpustného amyloidového prekursorového proteinu a také α -sekretasy, tudíž podporuje jeho fyziologickou přeměnu a zabraňuje tak patologické transformaci na β -amyloid (141). Mechanismus účinku může také spočívat v prevenci hyperfosforylace tau modulací hladin GSK-3 β a proteinové fosfatasy, což naznačuje, že Rb1 je potenciální profylaktické léčivo pro AD a další neurodegenerativní onemocnění spojená s patologií tau proteinu (141). Ginsenosid Rh2 dále snižuje senilní plaky a hraje důležitou roli v neuronální diferenciaci (142).

Několik studií nedávno prokázalo, že ženšen pravý i jeho farmakologicky aktivní sloučeniny ginsenosidy vykazují širokou škálu účinků v CNS se slibnými účinky v několika buněčných kulturách a na zvířecích modelech PD. Tyto účinky zahrnují zlepšení přežití buněk a záchranu neuronů před neurotoxickým poškozením, zejména prostřednictvím jejich antioxidačních a protizánětlivých účinků. Bylo prokázáno, že ginsenosid Rb1 je silným inhibítozem agregace α -synukleinu a adekvátně blokuje toxicitu vyvolanou α -synukleinem. Ginsenosid Rb1 také rozkládal předem vytvořené fibrily α -synukleinu (143).

Další potenciální využití by mohly ginsenosidy nalézt v terapii HD. HD je autosomálně dominantní, dědičná, progresivní neurodegenerativní porucha způsobená opakovanou expanzí CAG na chromozomu 4, při níž pacienti vykazují četné symptomy, včetně kognitivních, motorických a behaviorálních poruch. Doposud nebyla na trhu dostupná žádná medikamentózní léčba, která by účinně zlepšila nebo předcházela HD. Vzhledem k tomu, že prozatím neexistují žádné dostupné léčebné postupy k zlepšení celkové progresivní neuronální dysfunkce, behaviorální a psychiatrické symptomy jsou kompenzovány pomocí symptomatické terapie.

Značné úsilí bylo v poslední době věnováno použití rostlinných produktů k prevenci a léčbě HD. V tomto směru studie na myším modelu HD prokázaly, že při nízkých dávkách by ginsenosidy Rb1, Rc a Rg5 mohly zeslabit neuronální apoptózu indukovanou glutamátem. Stejně ginsenosidy také inhibovaly glutamátem indukované neuronální signály vápenatých iontů, což naznačuje, že alespoň zčásti byly jejich ochranné účinky způsobeny inhibicí

signalizace závislé na těchto iontech. Ačkoli buněčné a molekulární mechanismy, které jsou základem ochranného působení ginsenosidů, nejsou zcela známy, výsledky naznačují, že ginsenosidy Rb1, Rc a Rg5 by mohly být potenciálně užitečné pro léčbu HD (144, 145).

Konopí

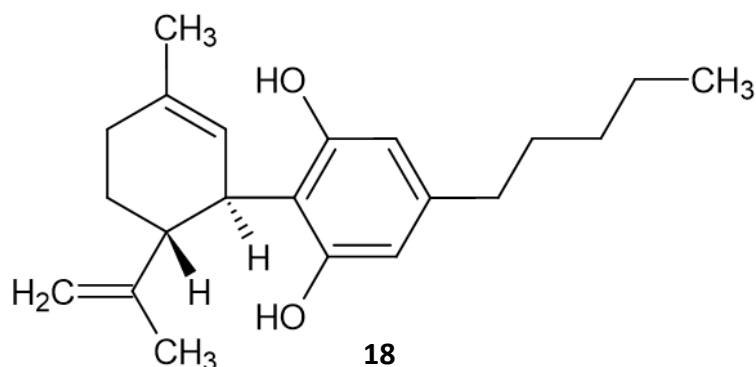
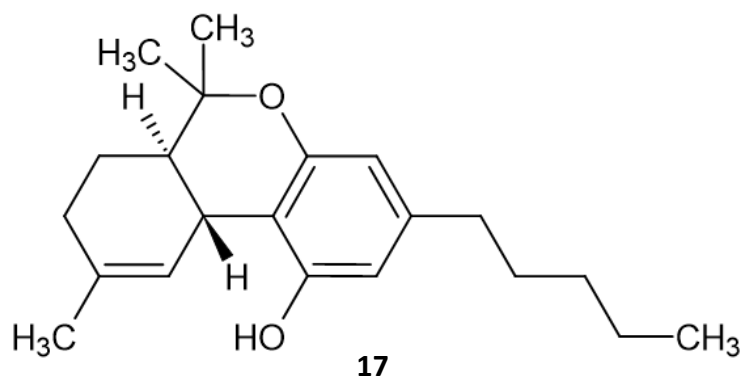
Konopí seté, *Cannabis sativa* L. (*Cannabaceae*), je jedním z nejstarších rostlinných druhů využívaných lidmi k léčebným účelům. Nejstarší čínský lékopis Pen Ts'ao Ching napsaný ve třetím století n. l. je prvním historickým důkazem o použití konopí v tradiční medicíně (147). Botanická definice *Cannabis sativa* L. byla cílem mnoha studií kvůli její morfologické a chemické diferenciaci. V současnosti přijímaná klasifikace rozlišuje dva poddruhy, jmenovitě ssp. *sativa* a ssp. *indica*.



Obr. 13 Konopí seté (146)

Doposud bylo v *Cannabis* sp. identifikováno přes 100 kannabinoidů. Nejznámější a odpovědné za jeho farmakologickou aktivitu jsou psychoaktivní Δ^9 -tetrahydrokannabinol (**17**) a kannabidiol (**18**). Tyto kannabinoidy jsou produkovány v rostlině v kyselé formě a vyžadují dekarboxylaci, která může být způsobena především vysokou teplotou. V rostlině jsou také další kannabinoidy, jako je kannabigerol, kannanbichromen, kannabidivarin a kannabinol. Nicméně konopí neobsahuje pouze kannabinoidy. Dosud byla hlášena přítomnost více než 600 sloučenin s více než 150 různými terpeny, včetně monoterpenů,

seskviterpenů a také di- a triterpenů, jakož i cukrů, steroidů, mastných kyselin, nekannabinoidních fenolů, flavonoidů, fenylypropanoidů, alkanů a dusíkatých sloučenin (148). Jednotlivé sloučeniny se vzájemně synergicky ovlivňují. Extrakt z drogy květu konopí, *Cannabis flos*, má vyšší účinnost než jednotlivé izolované kannabinoidy. V důsledku toho lze u pacientů dosáhnout účinnějšího farmakologického účinku a vyšší terapeutické účinnosti (149).



Kannabinoidy mají prokazatelné protizánětlivé a antioxidační účinky, čímž mohou být prospěšné pro terapii NDD obecně, nejvíce prozkoumané jsou u CBD. Neuroprotektivní role kannabinoidů proti AD byla prokázána v několika studiích *in vitro* a *in vivo* a souvisí s interakcí na kannabinoidních receptorech. Agonisté receptoru CB₂ usnadňují clearance β -amyloidu stimulací fagocytární aktivity makrofágů a upřednostňováním jeho transportu přes choroidální plexus. Na neuroprotekcii proti AD zprostředkované kannabinoidními sloučeninami se může podílet více mechanismů, které působí paralelně nebo s nimi interagují. Kromě schopnosti kannabinoidů nepřímo zmírňovat škodlivé účinky β -amyloidu, tj. zánět a oxidační stres, byl také popsán přímý účinek kannabinoidů na zpracování β -amyloidového proteinu. Δ^9 -THC přímo interaguje s β -amyloidem, tím inhibuje jeho

agregaci, a CBD indukuje ubikvitinaci amyloidového prekursorového proteinu a následné snížení produkce β -amyloidu.

Kannabinoidy jsou schopny modulovat hyperfosforylaci tau proteinu, další patologický znak AD, ale i dalších NDD. V provedených studiích inhibovaly hyperfosforylaci tau proteinu redukcí aktivní formy GSK-3 β přímou aktivací receptoru CB₁. V souladu s těmito studiemi bylo hlášeno významné snížení hladin hyperfosforylovaného tau proteinu v oblasti obklopující β -amyloidové plaky (150).

Je známo, že některé kannabinoidy působí na stejné cíle jako současné léky na AD, tj. inhibitory AChE a nekompetitivní antagonisté NMDA receptoru. Δ^9 -THC kompetitivně inhibuje AChE a tím zvyšuje dostupnost acetylcholinu. Agonisté receptoru CB₂ vykazují inhibiční účinky na BChE. Syntetický kannabinoid HU-211 inhibuje NMDA receptory, a tak chrání buňky před neurotoxicitou vyvolanou glutamátem (150).

Studie na zvířatech naznačují, že kannabinoidy zlepšují motorické symptomy PD a mají neuroprotektivní účinky prostřednictvím mechanismů závislých a nezávislých na kannabinoidních receptorech. Blokáda CB₁ receptorů usnadňuje dopaminovým receptorem typu 2 zprostředkovanou facilitaci pohybu, antagonisté CB₁ by mohli zvyšovat dopaminergní přenos. Kannabinoidy mají i antiparkinsonické vlastnosti nezávislé na kannabinoidních receptorech. CBD a Δ^9 -THC dokáží obnovit hladiny dopaminu v krysím modelu PD pravděpodobně působením stejných mechanismů neuroprotektce, jako u AD.

Kannabinoidy jsou zkoumány i ve směru ovlivnění HD. Ve vzorcích z mozku pacientů s HD a zvířecích modelů HD byly popsány četné změny v endokannabinoidních elementech, které ovlivňují především CB₁ a CB₂ receptory. Časté byly defekty striatální CB₁ receptorové signalizace s progresivní ztrátou těchto receptorů, která byla patrná ještě před neuronální smrtí. Včasná stimulace receptorů CB₁ umístěných v neuronech striata tlumila jejich poškození, a tak zlepšila jejich schopnost inhibovat cytotoxické děje, které poškození iniciují. Aktivace CB₁ receptoru pomocí Δ^9 -THC zeslabila degeneraci striatálních neuronů u myších modelů HD. Kannabinoidy, které selektivně aktivují receptory CB₂, jsou také účinné u HD, působí přednostně na zánětlivé jevy.

První klinické studie s kannabinoidy u HD byly provedeny v 90. letech a zkoumaly, zda CBD nebo syntetický analog Δ^9 -THC nabilon mohou zlepšit choreické pohyby. Některé studie

však hlásily spíše zhoršení těchto pohybů (151, 152), ale v pozdějších klinických studiích prokázal nabilon příznivý vliv na choreické pohyby (153, 154). V roce 2016 byla zveřejněna klinická studie s přípravkem Sativex®, standardizovaným extraktem z drogy s přibližně ekvimolární kombinací Δ^9 -THC a CBD. Studie byla provedena ve Španělsku a byla první studií navrženou k testování neuroprotektivní strategie kannabinoidů na lidech. Ačkoli byl Sativex® bezpečný a dobře tolerovaný u pacientů s HD, bohužel se nepodařilo prokázat, že může zpomalit progresi onemocnění. Takové selhání může souviset s relativně krátkou dobou testování pro aktivní léčbu (12 týdnů) a s neočekávaným prodlouženým účinkem placeba. To naznačuje potřebu dalšího klinického testování s použitím delšího období léčby (155).

Výzkum neuroprotektivních terapií ALS založených na kannabinoidech byl omezen na preklinickou úroveň podporující význam aktivace receptoru CB₂ na podporu trofie astrocytů, mikrogliální reaktivity a neuronálního zánětu. Zahrnuje také určité účinky zprostředkované receptorem CB₁, které by mohly přispět ke zmírnění poškození buněk. Kannabinoidy s antioxidačními vlastnostmi, např. Δ^9 -THC a CBN s mechanismem účinku nezávislým na kannabinoidních receptorech, nabízejí zajímavou terapeutickou alternativu, ale než se dostanou ke klinickému testování, je zapotřebí provést důkladné preklinické studie.

Klinické důkazy pro použití kannabinoidů u ALS jsou vzácné. První studie byly výhradně observační, založené na subjektivních dojmech pacientů s ALS, kteří se sami léčili konopím, a výsledky naznačovaly mírné zlepšení různých symptomů. Randomizovaná dvojitě zaslepená studie provedená s perorálním podáním Δ^9 -THC ukázala, že ačkoliv byl lék pacienty dobře tolerován, nepodařilo se mu snížit frekvenci a intenzitu křečí (156). Nebyly provedeny žádné klinické studie, které by zkoumaly potenciál kannabinoidů pro terapii modifikující onemocnění.

4.4 Přírodní antioxidanty

Oxidační stres je dlouho spojován s neurodegenerací, ať už jako příčina nebo jako součást důsledků způsobených jinými faktory. Použití antioxidantů k potlačení buněčného oxidačního stresu v nervovém systému bylo navrženo jako potenciální možnost léčby NDD. Přestože mají buňky vlastní antioxidační mechanismy, při nadměrném vystavení oxidačnímu stresu nemusí stačit, nebo může být jejich exprese poškozena a jsou syntetizovány v menším

množství, než by bylo potřeba i za normálních okolností. V takových případech je potřeba antioxidační mechanismy lidského těla podpořit.

Za poslední desetiletí se výzkum zaměřil na potenciální využití přírodních antioxidantů k cílení na oxidační stres. Výsledky klinických studií však nebyly příliš úspěšné pro léčbu, protože značná část antioxidantů účinných *in vitro* je polárního charakteru a nepřechází přes hemoencefalickou bariéru. Poznatky, že přírodní extrakty mají kromě antioxidační aktivity i jiné pozitivní účinky, vedly k dalšímu výzkumu přírodních extraktů pro jejich potenciální využití pro prevenci nebo léčbu neurodegenerativních onemocnění, jak je uvedeno výše.

Antioxidanty působí jako lapač radikálů, donor vodíku, donor elektronů, rozkladač peroxidu, zhášec singletového kyslíku, inhibitor enzymu, synergista a chelatační činidlo. Enzymatické i neenzymatické antioxidanty existují v intracelulárním i extracelulárním prostředí pro detoxikaci ROS.

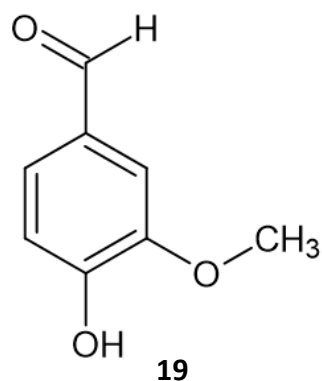
Pro antioxidanty byly navrženy dva základní mechanismy účinku. Prvním je mechanismus narušování řetězce, kterým primární antioxidant daruje elektron volnému radikálu přítomnému v systémech. Druhý mechanismus zahrnuje odstranění ROS/dusíkatých radikálů zhášením katalyzátoru iniciujícího řetězec. Antioxidanty mohou uplatňovat svůj účinek na biologické systémy různými mechanismy, jako je darování elektronů, chelatace kovových iontů, koantioxidace nebo regulace genové exprese.

Mnoho antioxidačních sloučenin, přirozeně se vyskytujících v rostlinných zdrojích, bylo identifikováno jako lapače volných radikálů nebo aktivního kyslíku. Byl zkoumán antioxidační potenciál široké škály zeleniny, jako jsou brambory, špenát, rajčata a luštěniny, (157) a také ovoce (158). Značná část významných antioxidantů byla zmíněna výše a zařazena v jiných kapitolách, neboť kromě antioxidačního účinku ovlivňují NDD i jiným způsobem. Kromě zeleniny a ovoce mají antioxidační vlastnosti i přírodní látky konzumované jako koření.

Vanilin

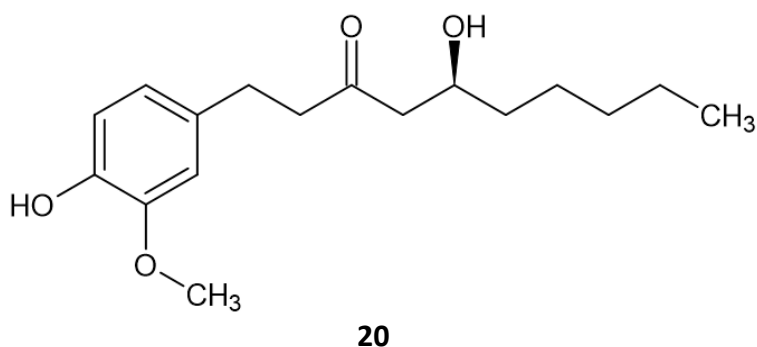
Vanilin (**19**) (4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyd) je fenolová sloučenina nacházející se ve fazolích a v luscích tropických vanilkových orchidejí, vanilovníku plocholitého a vanilovníku velkokvětého, *Vanilla planifolia* Andr. a *Vanilla pompona* Schiede (*Orchidaceae*), která se v současnosti používá jako aroma do potravin a nápojů nebo v kosmetice.

Bylo prokázáno *in vitro*, že chrání DNA a mitochondriální membránu před oxidačním stresem. Vanilin vykazoval antimutagenní aktivitu v bakteriálních i savčích buňkách. Snižoval poškození chromozomů vyvolané mitomycinem C, peroxidem vodíku a ionizujícím zářením, inhiboval také chemicky indukovanou hepatokarcinogenezi u potkanů. Dále bylo prokázáno, že má schopnost vychytávat dusíkaté radikály a inhibuje reakce jimi zprostředkované (159, 160).



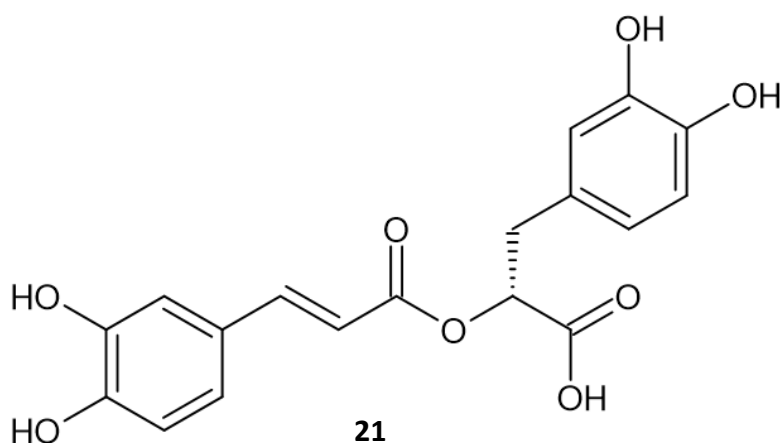
Kyselina rosmarinová

Významnou bioaktivní sloučeninou se silnými antioxidačními účinky je kyselina rosmarinová (**20**). Tato fenolová sloučenina se vyskytuje v běžně používaném koření a kulinářských bylinách jako rozmarýn, tymián, dobromysl, šalvěj, skořice, kmín a vavřík. Kromě antioxidačních účinků má také účinky antibakteriální (proti grampozitivním i gramnegativním bakteriím), antivirové, adstringentní, analgetické, protizánětlivé, antihyperglykemické (zprostředkované inhibicí pankreatické amylasy a glukosidasy a senzibilizací přenašečů glukosy), hepatoprotektivní (zprostředkované inhibicí fibrózy), imunomodulační (zprostředkované stimulací buněčného imunitního systému), protinádorové a kardioprotektivní (161).



Zázvor

Zingiberis rhizoma, oddenek zázvorovníku lékařského, *Zingiber officinale* Rosc. (*Zingiberaceae*), je lékopisná droga Českého lékopisu a běžné a široce používané koření pod lidovým názvem zázvor. Je bohatý na různé chemické složky, včetně fenolových a terpenových sloučeniny. Fenolové sloučeniny v zázvoru jsou hlavně gingeroly, shogaoly a paradoly. V čerstvém zázvoru jsou hlavními polyfenoly gingeroly, jako je 6-gingerol (**21**), 8-gingerol a 10-gingerol. V zázvoru se nachází také mnoho dalších fenolových sloučenin, např. kvercetin, zingeron, gingerenon-A a 6-dehydrogingerdion. Kromě toho zázvor obsahuje několik terpenových sloučenin, jako je β -bisabolen, α -kurkumen, zingiberen, α -farnesen a β -seskvifelandren, které jsou považovány za hlavní složky zázvorové silice. Výzkumy prokázaly, že zázvor má četné biologické aktivity, včetně antioxidačních, protizánětlivých, antimikrobiálních, protinádorových, neuroprotektivních, kardioprotektivních, respiračně ochranných, antiobezitních, antidiabetických, antinauzeálních a antiemetických aktivit.

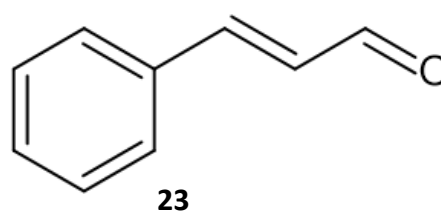
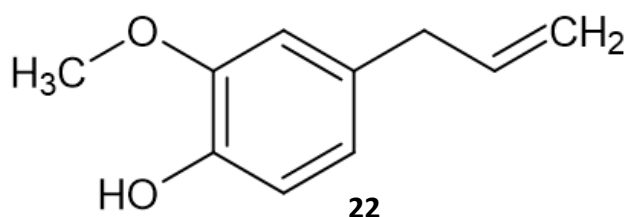


Nejsilnější antioxidační aktivitu má sušený zázvor, neboť obsahuje nejvíce fenolových sloučenin v porovnání se zázvorem čerstvým, smaženým a karbonizovaným. Několik studií ukázalo, že zázvor byl účinný při ochraně před oxidačním stresem. Základní mechanismy antioxidačního působení byly zkoumány na buněčných modelech. Extrakt zázvoru prokázal antioxidační aktivitu, stimuloval expresi několika antioxidačních enzymů a snižoval tvorbu ROS (162).

Hřebíček

Koření hřebíček je celé poupě hřebíčkovce kořenného, *Syzygium aromaticum* L. (*Myrtaceae*), které je sušeno tak dlouho, dokud nezíská červenohnědou barvu. Představuje

jeden z hlavních rostlinných zdrojů fenolových sloučenin, jako jsou flavonoidy, jmenovitě kvercetin a kempferol, a fenolové kyseliny, jako je kyselina ferulová, kávová, ellagová, salicylová, přitom je obsahuje ve vysokých koncentracích. Hlavní bioaktivní sloučeninou hřebíčku je eugenol (**22**). Právě kvůli vysoké koncentraci účinných látek má hřebíček silné antioxidační, protizánětlivé a antibakteriální účinky. Jeho silná antioxidační schopnost souvisí se schopností darovat vodík, zachycovat peroxid vodíku, volné radikály a superoxid a schopností chelátovat kovy (163, 164).



Skořice

Koření skořice je usušená kůra skořicovníku pravého, *Cinnamomum verum* J. S. Presl (*Lauraceae*). Po staletí byl používána jako koření v mnoha starých kulturách. Kromě svého kulinářského využití se používá jako žaludeční a protizánětlivý prostředek při gastrointestinálních potížích, stejně jako i při jiných onemocněních a v mnoha zemích se pro tyto účely stále používá. Tři z hlavních složek silice získané z kůry skořicovníku jsou cinnamaldehyd (**23**), eugenol a linalool, přičemž cinnamaldehyd tvoří více než polovinu obsahu z celkového množství účinných látek.

Cinnamaldehyd prokazuje stejně jako eugenol silné antioxidační, protizánětlivé a antimikrobiální vlastnosti. Testované vodné a ethanolové extrakty prokazují významnou inhibici enzymatické peroxidace lipidů závislé na lipooxygenáze v testu peroxidace lipidů *in vitro*, vysokou aktivitu vychytávání superoxidových aniontů a vynikající antioxidační aktivitu v enzymatických i neenzymatických oxidačních systémech (165).

Pískavice řecké seno

Pískavice řecké seno, *Trigonella foenum graecum* L. (*Fabaceae*), je jednoletá bylina a jedna z nejstarších užitkových plodin. Její semena se používají jako koření hlavně ve středomořské a východní kuchyni k dochucování. Léčivá hodnota semen pískavice je zmíněna v ájurvédských textech i v řeckém a latinském lékopisu. Ájurvédské texty chválí tuto bylinu

pro její sílu jako afrodiziakum, ale zdá se, že modernější lékopisy ji doporučují spíše na zažívací a dýchací potíže. Ve starověkém Egyptě se pískavice používala k usnadnění porodu a ke zvýšení toku mléka, moderní Egyptanky ji dodnes používají k úlevě od menstruačních křečí a také si z ní připravují čaj, aby zmírnily i jiné druhy bolesti břicha. Také TCM ji používá k léčbě bolestí břicha. Přestože se tato plodina pěstuje na mnoha místech světa, její použití a povědomí lidí o její hodnotě se značně liší. V Indii se čerstvé stonky a listy rostliny běžně vaří jako zimní zelenina a semena se celoročně využívají jako dochucovadlo různých pokrmů. Semena se používají v lékařství a po naklíčení se konzumují i syrová.

Semena a listy jsou bohatým zdrojem steroidních saponinů, známých jako grekuniny. Tyto sloučeniny jsou glykosidy diosgeninu. Dále obsahují i bílkoviny, sacharidy a minerální látky, jako vápník, zinek, železo, fosfor, ale i karoteny, thiamin, niacin a vitamín C (166).

Extrakt ze semen pískavice s methanolem, ethanolem, dichlormethanem, acetonem, hexanem a ethylacetátem má aktivitu pohlcující radikály. Uvádí se ochranný účinek pískavice řecké seno na peroxidaci lipidů a na enzymatické antioxidanty (167, 168).

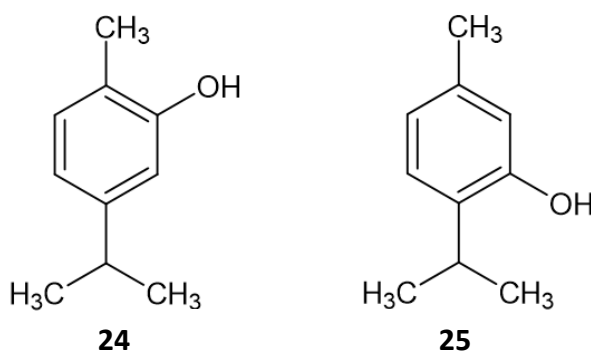
Hořčice

Brukev sítinovitá, *Brassica juncea* L. (*Brassicaceae*), pochází z Číny, ale hojně se pěstuje i v Koreji a v Japonsku. Je to jednoletá bylina, která se používá hlavně pro své jedlé listy, stonky a semena k výrobě hořčice. Má vynikající aroma a je široce pěstována jako hlavní složka pro přípravu kimchi a orientálních štiplavých hořčic. Jedinečnou a štiplavou chuť způsobuje hlavně allylisoithiokyanát, hlavní těkavá a kořeněná složka hořčice. Ostrá chuť vzniká, když enzym myrosinasa degraduje sinigrin, tj. glukosinolát přítomný v rostlině, přičemž se uvolňuje allylisoithiokyanát. Brukev sítinovitá je bohatá na sekundární metabolity, jako jsou flavonoidy, polyfenoly a sloučeniny síry. Flavonoidy jsou přítomny ve všech částech rostliny, tzn. v listech, květech, plodech, stoncích i kořenech, a uvádí se, že mají antioxidační vlastnosti, které mohou pomoci odstranit reaktivní formy kyslíku (169, 170).

Dobromysl

Dobromysl obecná, *Origanum vulgare* L. (*Lamiaceae*) patří mezi rostliny, které obsahují silice. Tyto silice budí velký význam ve farmaceutickém, potravinářském a kosmetickém průmyslu. Existují důkazy o tom, že silice z dobromysli mají pozitivní účinky na lidské zdraví, projevují antioxidační, protizánětlivé, antidiabetické a antiproliferativní

vlastnosti. Jsou to velmi složité směsi sloučenin, ve kterých jsou hlavními složkami terpeny, obecně mono- a seskviterpeny. Hlavními identifikovanými terpeny jsou karvakrol (**24**), thymol (**25**), γ -terpinen a *p*-cymen. Dále jsou obsaženy také terpinen-4-ol, linalool, β -myrcen, *trans*-sabinen a β -karyofylen. Silice z dobromysli obsahují kolem 47 sloučenin včetně flavonoidů a derivátů hydroxyskořicových kyselin, např. kyseliny rosmarinové, které patří mezi hlavní antioxidační složky. Je také důležité zmínit, že složky a koncentrace sloučenin v silici se obvykle liší v důsledku velké rozmanitosti faktorů, jako jsou půdní podmínky, škůdci, období sklizně, zeměpisná poloha, klimatické a růstové podmínky. Způsob sušení dobromysli, technika extrakce a anatomická část rostliny použitá k extrakci také ovlivňují výtěžnost a složení silice (171).



Silice z dobromysli mají výraznou antioxidační schopnost. I jednotlivé složky obsažené v silici působí samostatně jako antioxidanty, např. karvakrol a thymol, ale u celé silice je potenciál větší, což je pravděpodobně způsobeno tím, že jednotlivé složky působí synergicky a vzájemně potencují svůj účinek (172). Faktem ale je, že některé antioxidanty mohou působit i jako prooxidanty v závislosti na dávce. V tomto smyslu mohou právě karvakrol a thymol, monoterpeny nacházející se v dobromysli, vyvolat oxidační stres v některých buňkách, jsou-li použity ve vysokých koncentracích (171).

5. Diskuze

Výše bylo uvedeno několik bioaktivních přírodních látek a přírodních extraktů, u kterých byly sledovány a popsány potenciální účinky pro prevenci a léčbu NDD. Většina těchto studovaných přírodních sloučenin pochází z rostlinných zdrojů, jen několik molekul bylo izolováno ze zvířat nebo mořských organismů.

Vzhledem k tomu, že patogeneze většiny NDD je multifaktoriální, může být jedno onemocnění ovlivňováno různými přírodními látkami za pomoci různých mechanismů účinků. Tyto účinky jsou buď obecné, např. antioxidační či protizánětlivé nebo zasahují do specifických patologických metabolických procesů proteinů.

Oxidační stres a zánět s následnou apoptózou jsou procesy, které probíhají téměř u všech NDD. Všechny zmiňované přírodní látky s antioxidačními, protizánětlivými a antiapoptotickými účinky mohou být prospěšné pro doplnění terapie většiny NDD.

U AD zasahují přírodní látky do přeměny amyloidového prekurzorového proteinu na patologický β -amyloid i do vzniku senilních plaků. Berberin snižuje hladiny fragmentů amyloidového prekurzorového proteinu. Melatonin a ginsenosid Rb1 zvyšují hladiny α -sekretasy, tudíž se zvyšuje přeměna amyloidového prekurzorového proteinu na fyziologickou α -helikální strukturu. Nikotin, kurkumin, DHA a extrakt z meduňky naopak snižují hladiny β - a γ -sekretáz a tím snižují přeměnu na patologickou strukturu β -skládaného listu. Další přírodní látky zasahují do tvorby fibril z již vzniklého β -amyloidového proteinu, nebo dokonce destabilizují a rozkládají vytvořené fibrily a tím snižují množství amyloidních plaků. Homotaurin, melatonin a nikotin se dokáží navázat na určité části β -amyloidového proteinu, který obsahuje α -helikální strukturu a tím brání konverzi na β -skládaný list a tvorbě fibril, nebo ji alespoň zpomalují. Obdobnou schopnost má i extrakt z šafránu, ve kterém ji pravděpodobně zprostředkovávají krociny.

Specifickým mechanismem ovlivňují AD huperzin A a extrakt ze šalvěje. Tyto látky působí jako přírodní inhibitory AChE, podobně jako léčiva donepezil, rivastigmin a galantamin, která se běžně používají v terapii AD.

Významnou roli pak mají látky, které dokáží disagregovat již vzniklé β -amyloidové fibrily. Resveratrol, kurkumin, standardizovaný extrakt *Ginkgo biloba* EGb 761 i vitamin D₃ prokazují v některých studiích tento účinek (57, 62, 77, 92). Pokud by byl tento účinek potvrzen i u lidí,

nejen *in vitro* nebo na zvířecích modelech AD, mohlo by se jednat o potenciální léčiva pro kauzální terapii AD. V tomto směru už probíhají klinické studie účinků kurkuminu a prozatím se jeví jako slibné léčivo. Nejdále z přírodních látek testovaných jako potenciální léčiva AD je homotaurin, který dosáhl již třetí fáze klinických studií (87).

Současná terapie PD spočívá v doplnění deficitu dopaminu a symptomatické léčbě. Symptomatická léčba se zaměřuje na zlepšení motorických a nemotorických symptomů. Nejsou k dispozici žádné choroby modifikující léky. Pro terapii PD a dalších synukleinopatií jsou v textu práce uvedeny převážně přírodní látky, které cílí na patologickou agregaci α -synukleinu, inhibují agregaci fibril a tvorbu buněčných inkluzí, které vedou k apoptotické smrti buňky. Nikotin a čajové polyfenoly však zasahují do signálních drah buněčných procesů včetně apoptózy. Tím mohou apoptózu oddálit, zpomalit, nebo jí zabránit. Tyto neuroprotektivní mechanismy zpomalují ztrátu neuronů v *substantia nigra* a pokles hladiny dopaminu, která je pro PD klíčová.

Ginsenosidy z ženšenu pravého a kannabinoidy z konopí setého mají multifaktoriální potenciál, příznivě ovlivňují různá NDD za pomoci různých mechanismů.

Jak již bylo zmiňováno u dobromysli, složení a koncentrace sloučenin v rostlinách a jejich extraktech se obvykle liší v důsledku velké rozmanitosti faktorů. Půdní podmínky a půdní biom, období sklizně, zeměpisná poloha, klimatické podmínky, vzdušná vlhkost a množství srážek, růstové podmínky, to vše ovlivňuje množství a složení účinných látek v rostlinách před sklizením. Způsob sušení, skladování, technika extrakce a anatomická část rostliny použitá k extrakci také ovlivňují složení extraktů a koncentraci jednotlivých složek. Právě tyto okolnosti mohou být příčinou rozdílných výsledků jednotlivých studií i přesto, že jsou prováděny obdobným způsobem. Z velké části by mělo těmto problémům předcházet používání standardizovaných extraktů, ty však bohužel v některých případech nejsou k dispozici. Při použití lékopisných drog tyto nesnáze odpadají, protože používané lékopisné drogy a jejich extrakty musí být standardizovány na určité množství obsahových látek a prochází kontrolou kvality, na rozdíl od rostlin a jejich produktů, které jsou běžně konzumovány v lidské stravě.

Schvalovací proces, během kterého se z potenciálně účinné látky stane klinicky použitelné léčivo je zdlouhavý a má několik náročných fází. Než je možné podat konkrétní látku lidem,

musí být nové sloučeniny vyhodnoceny v preklinických studiích *in vitro* a *in vivo* na zvířecích modelech jednotlivých onemocnění. Vzhledem k fyziologickým rozdílům mezi testovanými zvířaty a lidmi jsou však klinické studie stále nutné k ověření bezpečnosti a účinnosti těchto sloučenin. Klinické studie jsou nanejvýš důležité pro vývoj nových terapeutických sloučenin a léků. Studie na lidech umožňují posoudit bezpečnost, toleranci a účinné terapeutické dávky pro léčbu onemocnění a vlastní terapeutické účinky. V diplomové práci jsou uváděny i přírodní látky, které dosáhly první fáze klinického testování. Vzhledem k tomu, že rostliny, ze kterých tyto látky pochází, jsou běžně konzumovány v každodenním životě, je třeba vzít v úvahu, že je snazší dosáhnout první fáze klinických studií, neboť se předpokládá, že jsou pro člověka bezpečné. Bohužel ne všechny tyto přírodní produkty prokázaly v dalších fázích testování významné účinky při ovlivnění NDD.

Některé z provedených klinických studií popsanych v tomto přehledu neprokázaly významné zlepšení v oddálení nebo léčbě příznaků. Přestože studie nevykazují pozitivní výsledky, získané poznatky mohou být stále použity k tomu, aby vědce navedly na správnou cestu k objevu léků. Navzdory tomu, že v klinických studiích bylo zkoumáno celkově pouze několik přírodních produktů, mnohé sloučeniny prokázaly v preklinických studiích příznivé vlastnosti. V příštích několika letech se očekává, že počet přírodních sloučenin sledovaných v klinických studiích pro prevenci a léčbu NDD významně vzroste.

V posledním desetiletí zaznamenala preventivní medicína velký pokrok zejména ve vyspělých zemích. Výzkum ukázal, že výživa hraje klíčovou roli v prevenci chronických onemocnění, protože většina z nich může souviset se stravou. Do popředí vystupují funkční potraviny, které mají kromě své výživové hodnoty i další příznivé účinky na lidské zdraví. Na rozdíl od léčiv se konzumují jako součást běžné denní stravy. Měli bychom potraviny považovat nejen za nezbytné pro život, ale také za zdroj duševní a fyzické pohody, přispívající k prevenci a snižování rizikových faktorů některých onemocnění nebo posilující některé fyziologické funkce.

Potravinu lze považovat za funkční, pokud je uspokojivě prokázáno, že příznivě ovlivňuje jednu nebo více cílových funkcí v těle nad rámec adekvátních nutričních účinků způsobem, který je relevantní buď pro stav pohody a zdraví, nebo pro snížení rizika nemoci. Příznivými účinky by mohlo být buď udržení nebo podpora dobrého stavu nebo zdraví a/nebo snížení rizika patologického procesu nebo onemocnění.

Vzhledem k tomu, že obohacování potravin a nápojů je trendem poslední doby, strategie obohacování pomocí přírodních produktů by mohly být slibným přístupem k prevenci NDD.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Rusina R., Matěj R.: *Neurodegenerativní onemocnění*. 2., přepracované a doplněné vydání. Praha: Mladá fronta, 2019, ISBN 978-80-204-5123-1.
2. Alberts B., Bray D., Johnson A.: *Základy buněčné biologie*. 2. vydání. Espero Publishing, 2005. 740 s. s. 584-587. ISBN 80-902906-2-0.
3. Scheckel C., Agussi A.: *Prions, prionoids and protein misfolding disorders*. Nature Reviews Genetics, 2018; 19: 405–418
4. Raboch J., Pavlovský P.: *Psychiatrie*. Praha: Karolinum, 2012. ISBN 9788024619859.
5. Nevšímalová S., Růžička E., Tichý J.: *Neurologie*. Praha: Galén, 2002, xiv, 368 s.: il.; ISBN 80-246-0502-3
6. Anonymus: National Institutes of Health: Alzheimer's disease – fact sheet. NIH Publication 2011, 1.
7. Hořejší J.: *Alzheimerova choroba*. Praha: Galén, [1999]. Symposium (Galén). ISBN 8072620258
8. [UZIS] Pokorná A., Benešová K., Jarkovský J., Májek O., Dušek L.: Alzheimerova nemoc: zdravotnická péče v datech NRHZS. 2017
Dostupné z: <https://psychiatrie.uzis.cz/cs/psychiatrie-v-datech/oborove-statistiky/alzheimerova-nemoc-nrhzs/>
9. Burre J.: The Synaptic Function of alpha-Synuclein. J. Parkinsons Dis. 2015; 5:699–713.
doi: 10.3233/JPD-150642
10. Brás I. C., Outeiro T. F.: Alpha-Synuclein: Mechanisms of Release and Pathology Progression in Synucleinopathies. Cells. 2021, 12; 10(2): 375.
doi: 10.3390/cells10020375.
11. Anonymus.: Continuum (MINNEAP MINN) 2019;25(4, MOVEMENT DISORDERS): 896–918
12. Lang A. E.: Parkinson's disease. The Lancet. 2015 Volume 386, Number 9996, p829-930.
13. Růžička E., Roth J., KAŇOVSKÝ P.: Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy. Praha: Galén, 2000. Extrapyramidová onemocnění. ISBN 8072620487
14. Obeso J. A., Stamelou M., Goetz C. G., et al.: Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. Mov Disord. 2017; 32(9): 1264-1310. doi: 10.1002/mds.27115.

15. Bartoníková T., Menšíková K., Janout V., Kaňovský P.: Epidemiologie Parkinsonovy nemoci. *Neurologie pro praxi*. 2020, 21(5), 390-394.
16. Bareš, M.: Diagnostika a klinické příznaky Parkinsonovy nemoci. *Neurologie pro praxi*. 2001, (1), 22-24
17. Jiráček R.: Demence s Lewyho tělísky. *Psychiatrie pro praxi*. 2013, 14(4), 158-160.
18. Konrád J.: Demence s Lewyho tělísky, diagnostika, klinický význam, možnosti léčby, kazuistika. *Psychiatrie pro praxi*. 2004, 5(1), 9-11.
19. KLEMPÍŘ, Jiří a BARTOŠOVÁ T. Multisystémová atrofie. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2019, 82(4), 370-380.
20. Ressler P., Bártová P.: Parkinsonské syndromy – MSA a PSP jako charakterističtí zástupci. *Neurologie pro praxi*. 2012, 13(3), 127-130.
21. Matěj R., Rusina R.: Neurodegenerativní onemocnění: přehled současné klasifikace a diagnostických neuropatologických kritérií. *Čes.-slov. patol.*, 48, 2012, No. 2, p. 83-90
Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/cesko-slovenska-patologie/2012-2-10/neurodegenerativni-onemocneni-prehled-soucasne-klasifikace-a-diagnosticky-ch-neuropatologicky-ch-kriterii-37983>
22. Halová M.: Nemocný v domácí péči II, Demence a demence Alzheimerova typu. Bouzov: VEF Enterprises. 2010, 157 s. ISBN 978-80-904-6110-9.
23. Frederick J.: Pick disease: a brief overview. *Archives of pathology & laboratory medicine* vol. 130,7 (2006): 1063-6. doi:10.5858/2006-130-1063-PDABO
24. Pištorová K.: Pickova nemoc, choroba – příznaky, projevy, symptomy. 2012
Dostupné z: <https://www.priznaky-projevy.cz/neurologie-neurochirurgie/348-pickova-nemoc-choroba-priznaky-projevy-symptomy>
25. Holmerová I., Jarolímová E. et al.: Péče o pacienty s kognitivní poruchou. 2. vydání. Praha: Česká alzheimerovská společnost: Gerontologické centrum. 2009, str. 46. ISBN 978-80-86541-28-0.
26. Wszolek Z. K., Słowiński J., Golan M., Dickson D. W.: Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17. *Folia Neuropathol.* 2005; 43 (4): 258-270.
27. Boeve B. F., Hutton M.: Refining frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17: introducing FTDP-17 (MAPT) and FTDP-17 (PGRN). *Archives of neurology* vol. 65,4 (2008): 460-4. doi:10.1001/archneur.65.4.460

28. Johanidesová S., Rusina R., Houška P., Kelleriash J.: Alzheimerova nemoc probíhající pod obrazem kortikobazální degenerace – kazuistika. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2012, 75/108(3), 373-377.
29. Rektorová I.: Frontotemporální lobární degenerace – diagnóza z neuro-psychiatrického pomezí. *Neurologie pro praxi*. 2006, 7(4), 199-202.
30. Grussmannová Š.: Kazuistika nemocného se supranukleární progresivní paralýzou hospitalizovaného v psychiatrické léčebně. *Psychiatrie pro praxi*. 2009, 10(3), 142-143.
31. Kaňovský P.: Diferenciální diagnostika neurodegenerativních chorob doprovázených demencí. *Interní medicína pro praxi*. 2003, 4(4), 5-12.
32. Das S., Abdullah I.: Argyrophilic grain disease: a clinicopathological review of an overlooked tauopathy. *Folia neuropathologica* vol. 56,4 (2018): 277-283.
doi:10.5114/fn.2018.80859
33. Matěj R., Koukolík F.: Argyrophilic Grain Disease: Case Report of the First Two Cases in the Czech Republic and Review of the Literature. *Česko-slovenská patologie*. 2006, 42(2), 66-70.
34. Rusina R., Matěj R., Růžička E., Roth J.: Diferenciální diagnostika tauopatií – klinický pohled. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2015, 78/111(5), 526-534.
35. Yamada M.: Senile dementia of the neurofibrillary tangle type (tangle-only dementia): neuropathological criteria and clinical guidelines for diagnosis. *Neuropathology: official journal of the Japanese Society of Neuropathology* vol. 23,4 (2003): 311-7.
doi:10.1046/j.1440-1789.2003.00522.x
36. Gonzalez-Alegre P.: Recent advances in molecular therapies for neurological disease: triplet repeat disorders. *Hum Mol Genet*. 2019;28(R1): R80-R87.
doi:10.1093/hmg/ddz138
37. Zelená V., Fanfrdlová Z., Rektorová I.: Klasická forma Huntingtonovy nemoci manifestovaná asymetrickým parkinsonským syndromem s rigiditou odpovídající na levodopu. *Neurologie pro praxi*. 2009, 10(1), 50-53.
38. Roth J.: Juvenilní forma Huntingtonovy nemoci. *Neurologie pro praxi*. 2012, 13(3), 131-134.
39. Krakorová K., Polívka J., Šlauf F.: Spinocerebelární ataxie typu 6 – kazuistika. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2015, 78/111(4), 482-485.

40. Zumrová A., Kopečková M., Mušová Z., Křepelová A., Apltová L., Paděrová K.: Autosomálně dominantní spinocerebelární ataxie. *Neurologie pro praxi*. 2007, 8(5), 277–282.
41. Vlčková E.: Amyotrofická laterální skleróza. *Neurologie pro praxi*. 2016, 17(6), 362–365.
42. Lin X., Zhang N.: Berberine: Pathways to protect neurons. *Phytotherapy research: PTR* vol. 32,8 (2018): 1501-1510. doi:10.1002/ptr.6107
43. Kim M. et al.: Berberine prevents nigrostriatal dopaminergic neuronal loss and suppresses hippocampal apoptosis in mice with Parkinson's disease. *International journal of molecular medicine* vol. 33,4 (2014): 870-8. doi:10.3892/ijmm.2014.1656
44. Fang Z. et al.: Traditional Chinese medicine for anti-Alzheimer's disease: berberine and evodiamine from *Evodia rutaecarpa*. *Chinese medicine* vol. 15 82. 5. 2020, doi:10.1186/s13020-020-00359-1
45. Huang M. et al.: The Role of Berberine in the Multi-Target Treatment of Senile Dementia. *Current topics in medicinal chemistry* vol. 16, 8 (2016): 867-73. doi:10.2174/1568026615666150827095433
46. Howes M.-J. R., Houghton P. J.: Traditional medicine for memory enhancement, K.G. Ramawat (Ed.), *Herbal drugs: Ethnomedicine to modern medicine*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg (2009), pp. 239-291
47. Yang G., Wang Y., Tian J., Liu J. P.: Huperzine A for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*. 2013, 23;8(9): e74916. doi: 10.1371/journal.pone.0074916.
48. Xiao X. Q., Zhang H. Y., Tang X. C.: Huperzine A attenuates amyloid β -peptide fragment 25–35 induced apoptosis in rat cortical neurons via inhibiting reactive oxygen species formation and caspase-3 activation. *J. Neurosci. Res.* 2002, 67, 30–36.
49. Xing S. H., Zhu C. X., Zhang R.: Huperzine a in the treatment of Alzheimer's disease and vascular dementia: a meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014: 363985. doi: 10.1155/2014/363985.
50. Camps P., Cusack B., Mallender W. D., El Achab R., Morral J., Muñoz-Torrero D., et al.: Huprine X is a novel high-affinity inhibitor of acetylcholinesterase that is of interest for treatment of Alzheimer's disease, *Molecular Pharmacology*, 57 (2000), pp. 409-417
51. Pilařová L.: Problematika závislosti na nikotinu. *Psychiatrie pro praxi*. 2003, 4(5), 205-208.

52. Salomon A. R. et al.: Nicotine inhibits amyloid formation by the β -peptide. *Biochemistry* vol. 35,42 (1996): 13568-78. doi:10.1021/bi9617264
53. Srivareerat M. et al.: Chronic nicotine restores normal A β levels and prevents short-term memory and E-LTP impairment in A β rat model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging* vol. 32,5 (2011): 834-44. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.04.015
54. Rocha-González H. I., Ambriz-Tututi M., Granados-Soto V.: Resveratrol: a natural compound with pharmacological potential in neurodegenerative diseases. *CNS Neurosci Ther.* 2008; 14(3): 234-47. doi: 10.1111/j.1755-5949.2008.00045.x.
55. Wang J., Ho L., Zhao Z., Seror I., Humala N., Dickstein D. L., Thiagarajan M., Percival S. S., Talcott S. T., Pasinetti G. M.: Moderate consumption of Cabernet Sauvignon attenuates A β neuropathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2006; 20(13):2313-20. doi: 10.1096/fj.06-6281com.
56. Orgogozo J. M., Dartigues J. F., Lafont S., Letenneur L., Commenges D., Salamon R., Renaud S., Breteler M. B.: Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. *Rev Neurol (Paris).* 1997;153(3):185-92.
57. Marambaud P., Zhao H., Davies P.: Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid- β peptides. *J Biol Chem.* 2005, 11;280(45):37377-82. doi: 10.1074/jbc.M508246200.
58. Savaskan E., Olivieri G., Meier F., Seifritz E., Wirz-Justice A., Müller-Spahn F.: Red wine ingredient resveratrol protects from β -amyloid neurotoxicity. *Gerontology.* 2003; 49(6): 380-3. doi: 10.1159/000073766.
59. Eugster S. A.: Kurkuma (*Curcuma longa*): čerstvý oddenek a prášek. Dostupné z: https://en.wikipedia.org/wiki/Turmeric#mediaviewer/File:Curcuma_longa_roots.jpg
60. Priyadarsini K. I.: The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. *Molecules.* 2014; 19(12):20091-112. doi: 10.3390/molecules191220091.
61. Reddy P. H., Manczak M., Yin X., Grady M. C., Mitchell, A., Kandimalla R., Kuruva C. S.: Protective effects of a natural product, curcumin, against amyloid β induced mitochondrial and synaptic toxicities in Alzheimer's disease. *J. Investig. Med.* 2016, 64, 1220–1234
62. Yang F., Lim G. P., Begum A. N., Ubeda O. J., Simmons M. R., Ambegaokar S. S., Chen P. P., Kaye R., Glabe C. G., Frautschy S. A., et al.: Curcumin inhibits formation of amyloid β

- oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 5892–590
63. Xiong Z., Hongmei Z., Lu S., Yu L.: Curcumin mediates presenilin-1 activity to reduce β -amyloid production in a model of Alzheimer's Disease. *Pharmacol. Rep. PR* 2011, 63, 1101–1108.
64. Tian X. R. et al.: Review of bioactive secondary metabolites from marine bryozoans in the progress of new drugs discovery. *Future medicinal chemistry* vol. 10,12 (2018): 1497-1514. doi:10.4155/fmc-2018-0012
65. Nelson T. J. et al.: Bryostatin Effects on Cognitive Function and PKC ϵ in Alzheimer's Disease Phase IIa and Expanded Access Trials. *Journal of Alzheimer's disease: JAD* vol. 58,2 (2017): 521-535. doi:10.3233/JAD-170161
66. Etcheberrigaray R. et al.: Therapeutic effects of PKC activators in Alzheimer's disease transgenic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* vol. 101,30 (2004): 11141-6. doi:10.1073/pnas.0403921101
67. Schrott L. et al.: Nanoparticle-Encapsulated Bryostatin-1 Activates α -Secretase and PKC Isoforms In vitro and Facilitates Acquisition and Retention of Spatial Learning in an Alzheimer's Disease Mouse Model. *Current Alzheimer research* vol. 17,14 (2020): 1302-1310. doi:10.2174/1567205018666210218155835
68. Schrott L. et al.: Acute oral Bryostatin-1 administration improves learning deficits in the APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Current Alzheimer research* vol. 12,1 (2015): 22-31. doi:10.2174/1567205012666141218141904
69. Mehdinia A., Rostami S., Dadkhah S. et al.: Simultaneous screening of homotaurine and taurine in marine macro-algae using liquid chromatography–fluorescence detection. *J IRAN CHEM SOC* 14, 2135–2142 (2017). <https://doi.org/10.1007/s13738-017-1150-9>
70. Gervais F. et al.: Targeting soluble A β peptide with Tramiprosate for the treatment of brain amyloidosis. *Neurobiology of aging* vol. 28,4 (2007): 537-47. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.02.015
71. Santa-Maria I. et al.: Tramiprosate, a drug of potential interest for the treatment of Alzheimer's disease, promotes an abnormal aggregation of tau. *Molecular neurodegeneration* vol. 2, 2007, doi:10.1186/1750-1326-2-17
72. Sil S., Ghosh T., Gupta P., Ghosh R., Kabir S.N., Roy A.: Dual Role of Vitamin C on the Neuroinflammation Mediated Neurodegeneration and Memory Impairments in

- Colchicine Induced Rat Model of Alzheimer Disease. *J. Mol. Neurosci.* 2016; 60:421–435.
doi: 10.1007/s12031-016-0817-5.
73. Kook S.Y., Lee K.M., Kim Y., Cha M.Y., Kang S., Baik S.H., Lee H., Park R., Mook-Jung I.: High-dose of vitamin C supplementation reduces amyloid plaque burden and ameliorates pathological changes in the brain of 5XFAD mice. *Cell Death Dis.* 2014;5: e1083.
doi: 10.1038/cddis.2014.26.
74. Monacelli F., Acquarone E., Giannotti C., Borghi R., Nencioni A.: Vitamin C, Aging and Alzheimer's Disease. *Nutrients.* 2017 Jun 27;9(7):670. doi: 10.3390/nu9070670.
75. Rosales-Corral S., Tan D. X., Reiter R. J., Valdivia-Velazquez M., Martinez-Barboza G., Acosta-Martinez J. P., Ortiz G. G.: Orally administered melatonin reduces oxidative stress and proinflammatory cytokines induced by amyloid- β peptide in rat brain: A comparative, in vivo study versus vitamin C and E. *J. Pineal Res.* 2003; 35:80–84.
doi: 10.1034/j.1600-079X.2003.00057.x.
76. Sung S., Yao Y., Uryu K., Yang H., Lee V.M., Trojanowski J.Q., Pratico D.: Early vitamin E supplementation in young but not aged mice reduces A β levels and amyloid deposition in a transgenic model of Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2004; 18:323–325.
77. Miller B. J. et al.: Vitamin D Supplementation Appears to Increase Plasma A β 40 in Vitamin D Insufficient Older Adults: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's disease: JAD* vol. 52,3 (2016): 843-7. doi:10.3233/JAD-150901
78. Grimm M., Thiel A., Lauer A., Winkler J., Lehmann J., Regner L., Nelke C., Janitschke D., Benoist C., Streidenberger O., et al.: Vitamin D and Its Analogues Decrease Amyloid- β (A β) Formation and Increase A β -Degradation. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18:2764.
doi: 10.3390/ijms18122764.
79. Morello M., Landel V., Lacassagne E., Baranger K., Annweiler C., Féron F., Millet P.: Vitamin D Improves Neurogenesis and Cognition in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Mol. Neurobiol.* 2018; 55:6463–6479. doi: 10.1007/s12035-017-0839-1.
80. SanMartín C. D., Henriquez M., Chacon C., Ponce D. P., Salech F., Rogers N. K., Behrens M. I.: Vitamin D Increases A β 140 Plasma Levels and Protects Lymphocytes from Oxidative Death in Mild Cognitive Impairment Patients. *Curr. Alzheimer Res.* 2018; 15:561–569.
doi: 10.2174/1567205015666171227154636.

81. Hashimoto M. et al.: The binding of A β 1-42 to lipid rafts of RBC is enhanced by dietary docosahexaenoic acid in rats: Implicates to Alzheimer's disease. *Biochimica et biophysica acta* vol. 1848,6 (2015): 1402-9. doi: 10.1016/j.bbamem.2015.03.008
82. Prasad M. R., Lovell M. A., Yatin M., Dhillon H., Markesbery W. R.: Regional membrane phospholipid alterations in Alzheimer's disease. *Neurochem Res.* 1998;23(1):81-8. doi: 10.1023/a:1022457605436.
83. Lim G. P. et al.: A diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in an aged Alzheimer mouse model. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* vol. 25,12 (2005): 3032-40. doi:10.1523/JNEUROSCI.4225-04.2005
84. Grimm M. O. W. et al.: Docosahexaenoic acid reduces amyloid β production via multiple pleiotropic mechanisms. *The Journal of biological chemistry* vol. 286,16 (2011): 14028-39. doi:10.1074/jbc.M110.182329
85. Shah S. A. et al.: Melatonin Stimulates the SIRT1/Nrf2 Signaling Pathway Counteracting Lipopolysaccharide (LPS)-Induced Oxidative Stress to Rescue Postnatal Rat Brain. *CNS neuroscience & therapeutics* vol. 23,1 (2017): 33-44. doi:10.1111/cns.12588
86. Pappolla M. et al.: Inhibition of Alzheimer β -fibrillogenesis by melatonin. *The Journal of biological chemistry* vol. 273,13 (1998): 7185-8. doi:10.1074/jbc.273.13.7185
87. Andrade S. et al.: Natural Compounds for Alzheimer's Disease Therapy: A Systematic Review of Preclinical and Clinical Studies. *International journal of molecular sciences* vol. 20,9 2313. 2019, doi:10.3390/ijms20092313
88. Wade A. G. et al.: Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6 month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Clinical interventions in aging* vol. 9 947-61. 18 Jun. 2014, doi:10.2147/CIA.S65625
89. Tian J., Liu Y., Chen K.: Ginkgo biloba Extract in Vascular Protection: Molecular Mechanisms and Clinical Applications. *Curr Vasc Pharmacol.* 2017;15(6):532-548. doi: 10.2174/1570161115666170713095545.
90. Hoskovec L.: Ginkgo biloba L. 2007
Dostupné z: <https://botany.cz/cs/ginkgo-biloba/>
91. Vranová V.: Fytofarmakologie standardizovaného extraktu z listů Ginkgo biloba EGb 761. *Neurologie pro praxi.* 2018, 19(1), 19-21. doi:10.36290/neu.2018.144

92. Xie H., Wang J. R., Yau L. F., Liu Y., Liu L., Han Q. B., Zhao Z., Jiang Z. H.: Catechins and procyanidins of Ginkgo biloba show potent activities towards the inhibition of β -amyloid peptide aggregation and destabilization of preformed fibrils. *Molecules*. 2014;19(4):5119-34. doi: 10.3390/molecules19045119.
93. Zhang L. D., Ma L., Zhang L., Dai J. G., Chang L. G., Huang P. L., Tian X. Q.: Hyperbaric Oxygen and Ginkgo Biloba Extract Ameliorate Cognitive and Memory Impairment via Nuclear Factor Kappa-B Pathway in Rat Model of Alzheimer's Disease. *Chin. Med. J.* 2015, 128, 3088–3093
94. Herrschaft H., Nacu A., Likhachev S., Sholomov I., Hoerr R., Schlaefke S.: Ginkgo biloba extract EGb 761[®] in dementia with neuropsychiatric features: A randomised, placebo-controlled trial to confirm the efficacy and safety of a daily dose of 240 mg. *J. Psychiatr. Res.* 2012, 46, 716–723
95. Ihl R., Tribanek M., Bachinskaya N.: Efficacy and Tolerability of a Once Daily Formulation of Ginkgo biloba Extract EGb 761[®] in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia: Results from a Randomised Controlled Trial. *Pharmacopsychiatry* 2012, 45, 41–46
96. Jahodář L.: *Farmakobotanika: Semenné rostliny*. Praha: Karolinum, 2006. ISBN 978-80-246-2015-2.
97. Michalcová D.: *Melissa officinalis*. 2019. Dostupné z: <https://www.botanickafotogalerie.cz/fotogalerie.php?lng=cz>
98. Ozarowski M. et al.: Influence of the *Melissa officinalis* Leaf Extract on Long-Term Memory in Scopolamine Animal Model with Assessment of Mechanism of Action. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM* vol. 2016 (2016): 9729818. doi:10.1155/2016/9729818
99. Kennedy D. O. et al.: Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of single doses of *Melissa officinalis* (Lemon balm) with human CNS nicotinic and muscarinic receptor-binding properties. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* vol. 28,10 (2003): 1871-81. doi: 10.1038/sj.npp.1300230
100. Štěpánková P.: *Salvia officinalis*. 2004. Dostupné z: <https://www.botanickafotogalerie.cz/fotogalerie.php?lng=cz>
101. Lopresti A. L.: *Salvia* (Sage): A Review of its Potential Cognitive-Enhancing and Protective Effects. *Drugs in R&D* vol. 17,1 (2017): 53-64. doi:10.1007/s40268-016-0157-5

102. Teng Y. et al.: Compound danshen tablet ameliorated a β 25-35 induced spatial memory impairment in mice via rescuing imbalance between cytokines and neurotrophins. BMC complementary and alternative medicine vol. 14. 2014, doi:10.1186/1472-6882-14-23
103. Lee Y. W., Kim D. H., Jeon S. J., Park S. J., Kim J. M., Jung J. M., et al.: Neuroprotective effects of salvianolic acid B on an A β 25-35 peptide-induced mouse model of Alzheimer's disease. Eur J Pharmacol. 2013;704(1–3):70–7.
104. Rasoolijazi H., Azad N., Joghataei M. T., Kerdari M., Nikbakht F., Soleimani M.: The protective role of carnosic acid against β -amyloid toxicity in rats. SciWorldJ. 2013; 2013:917082.
105. Patil C. S., Singh V. P., Satyanarayan P. S., Jain N. K., Singh A., Kulkarni S. K.: Protective effect of flavonoids against aging-and lipopolysaccharide-induced cognitive impairment in mice. Pharmacology. 2003;69(2):59–67.
106. Smach M. A. et al.: Effects of sage extract on memory performance in mice and acetylcholinesterase activity. Annales pharmaceutiques francaises vol. 73,4 (2015): 281-8. doi: 10.1016/j.pharma.2015.03.005
107. Kennedy D. O. et al.: Effects of cholinesterase inhibiting sage (*Salvia officinalis*) on mood, anxiety and performance on a psychological stressor battery. Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology vol. 31,4 (2006): 845-52. doi: 10.1038/sj.npp.1300907
108. Šulniūtė V. et al.: Comprehensive Evaluation of Antioxidant Potential of 10 *Salvia* Species Using High Pressure Methods for the Isolation of Lipophilic and Hydrophilic Plant Fractions. Plant foods for human nutrition (Dordrecht, Netherlands) vol. 71,1 (2016): 64-71. doi:10.1007/s11130-015-0526-1
109. Kocna P.: *Crocus sativus*. 2017. Dostupné z: <https://www.botanickafotogalerie.cz/fotogalerie.php?lng=cz>
110. Hatziagapiou K., Kakouri E., Lambrou G. I., Bethanis K., Tarantilis P. A.: Antioxidant Properties of *Crocus Sativus* L. and Its Constituents and Relevance to Neurodegenerative Diseases; Focus on Alzheimer's and Parkinson's Disease. Curr Neuropharmacol. 2019;17(4):377-402. doi: 10.2174/1570159X16666180321095705.
111. Finley J. W., Gao S.: A Perspective on *Crocus sativus* L. (Saffron) Constituent Crocin: A Potent Water-Soluble Antioxidant and Potential Therapy for Alzheimer's Disease. J Agric Food Chem. 2017 Feb 8;65(5):1005-1020. doi: 10.1021/acs.jafc.6b04398.

112. Tiribuzi R., Crispoltoni L., Chiurchiù V., Casella A., Montecchiani C., Del Pino A. M., Maccarrone M., Palmerini C. A., Caltagirone C., Kawarai T., Orlacchio A., Orlacchio A.: Trans-croctin improves amyloid- β degradation in monocytes from Alzheimer's Disease patients. *J Neurol Sci.* 2017; 372:408-412. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.004.
113. Akhondzadeh S., Sabet M. S., Harirchian M. H., Togha M., Cheraghmakani H., Razeghi S., Hejazi S. S., Yousefi M. H., Alimardani R., Jamshidi A., Zare F., Moradi A.: Saffron in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a 16 week, randomized and placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther.* 2010 Oct;35(5):581-8. doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01133.
114. Akhondzadeh S. et al.: A 22 week, multicenter, randomized, double-blind controlled trial of *Crocus sativus* in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Psychopharmacology* 207.4 (2010): 637-643
115. Sowndhararajan K. et al.: Baicalein as a potent neuroprotective agent: A review. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* vol. 95 (2017): 1021-1032. doi: 10.1016/j.biopha.2017.08.135
116. Li S. et al.: Research Progress on Natural Product Ingredients' Therapeutic Effects on Parkinson's Disease by Regulating Autophagy. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM* vol. 2021 5538200. 2021, doi:10.1155/2021/5538200
117. Zhu M. et al.: The flavonoid baicalein inhibits fibrillation of alpha-synuclein and disaggregates existing fibrils. *The Journal of biological chemistry* vol. 279,26 (2004): 26846-57. doi:10.1074/jbc.M403129200
118. Boldt A.: Detailní záběr na listy čajovníku *Camellia sinensis*. 2004. Dostupné z: https://cs.wikipedia.org/wiki/%C4%8Cajovn%C3%ADk_%C4%8D%C3%ADnsk%C3%BD#/media/Soubor:Csinensis.jpg
119. Caruana M., Vassallo N.: Tea Polyphenols in Parkinson's Disease. *Advances in experimental medicine and biology* vol. 863 (2015): 117-37. doi:10.1007/978-3-319-18365-7_6
120. Chen S. et al.: Neuroprotective Effects and Mechanisms of Tea Bioactive Components in Neurodegenerative Diseases. *Molecules (Basel, Switzerland)* vol. 23,3 512. 2018. doi:10.3390/molecules23030512
121. Singh N. A. et al.: Potential neuroprotective properties of epigallocatechin-3-gallate (EGCG). *Nutrition journal* vol. 15,1 60. 2016, doi:10.1186/s12937-016-0179-4

122. Carrera I., Cacabelos R.: Current Drugs and Potential Future Neuroprotective Compounds for Parkinson's Disease. *Current neuropharmacology* vol. 17,3 (2019): 295-306. doi:10.2174/1570159X17666181127125704
123. Pandey N. et al.: Curcumin inhibits aggregation of alpha-synuclein. *Acta neuropathologica* vol. 115,4 (2008): 479-89. doi:10.1007/s00401-007-0332-4
124. Anand D., Alexander V. et al.: Overviews of Biological Importance of Quercetin: A Bioactive Flavonoid. *Pharmacognosy reviews* vol. 10,20 (2016): 84-89. doi:10.4103/0973-7847.194044
125. Zhu M. et al.: Oxidized quercetin inhibits α -synuclein fibrillization. *Biochimica et biophysica acta* vol. 1830,4 (2013): 2872-81. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.12.027
126. Dajas F. et al.: Neuroprotection by flavonoids. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas* vol. 36,12 (2003): 1613-20. doi:10.1590/s0100-879x2003001200002
127. Csiszar A.: Anti-inflammatory effects of resveratrol: possible role in prevention of age-related cardiovascular disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* vol. 1215 (2011): 117-22. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05848.x
128. Wang Z.-H. et al.: MicroRNA-214 participates in the neuroprotective effect of Resveratrol via inhibiting α -synuclein expression in MPTP-induced Parkinson's disease mouse. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* vol. 74 (2015): 252-6. doi: 10.1016/j.biopha.2015.08.025
129. Blanchet J. et al.: Resveratrol, a red wine polyphenol, protects dopaminergic neurons in MPTP-treated mice. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* vol. 32,5 (2008): 1243-50. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.03.024
130. Fratiglioni L., Wang H. L.: Smoking and Parkinson's and Alzheimer's disease: review of the epidemiological studies. *Behavioural brain research* vol. 113,1-2 (2000): 117-20. doi:10.1016/s0166-4328(00)00206-0
131. Quik M.: Smoking, nicotine and Parkinson's disease. *Trends in neurosciences* vol. 27,9 (2004): 561-8. doi: 10.1016/j.tins.2004.06.008
132. Hong D.-P. et al.: Smoking and Parkinson's disease: does nicotine affect alpha-synuclein fibrillation? *Biochimica et biophysica acta* vol. 1794,2 (2009): 282-90. doi: 10.1016/j.bbapap.2008.09.026

133. Quik M. et al.: Nicotine neuroprotection against nigrostriatal damage: importance of the animal model. *Trends in pharmacological sciences* vol. 28,5 (2007): 229-35. doi: 10.1016/j.tips.2007.03.001
134. Bounda G.-A., Feng Y. U.: Review of clinical studies of *Polygonum multiflorum* Thunb. and its isolated bioactive compounds. *Pharmacognosy research* vol. 7,3 (2015): 225-36. doi:10.4103/0974-8490.157957
135. Zhang F. et al.: Tetrahydroxystilbene glucoside attenuates neuroinflammation through the inhibition of microglia activation. *Oxidative medicine and cellular longevity* vol. 2013 (2013): 680545. doi:10.1155/2013/680545
136. Huang Ch. et al.: Tetrahydroxystilbene Glucoside Produces Neuroprotection against 6-OHDA-Induced Dopamine Neurotoxicity. *Oxidative medicine and cellular longevity* vol. 2018 7927568. 2018, doi:10.1155/2018/7927568
137. Zhang L. et al.: Tetrahydroxystilbene glucoside antagonizes age-related α -synuclein overexpression in the hippocampus of APP transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Restorative neurology and neuroscience* vol. 31,1 (2013): 41-52. doi:10.3233/RNN-120260
138. Anonymus: Panax ginseng. Dostupné z: <https://www.yaomedica.cz/clanky-ren-shen-neboli-zensen-pravy-panax-ginseng.html>
139. González-Burgos E. et al.: Potential neuroprotective activity of Ginseng in Parkinson's disease: a review. *Journal of neuroimmune pharmacology: the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology* vol. 10,1 (2015): 14-29. doi:10.1007/s11481-014-9569-6
140. Zhao R. et al.: Implication of phosphatidylinositol-3 kinase/Akt/glycogen synthase kinase-3 β pathway in ginsenoside Rb1's attenuation of β -amyloid-induced neurotoxicity and tau phosphorylation. *Journal of ethnopharmacology* vol. 133,3 (2011): 1109-16. doi: 10.1016/j.jep.2010.11.054
141. Shi Ch. et al.: Ginsenoside Rg1 promotes nonamyloidgenic cleavage of APP via estrogen receptor signaling to MAPK/ERK and PI3K/Akt. *Biochimica et biophysica acta* vol. 1820,4 (2012): 453-60. doi: 10.1016/j.bbagen.2011.12.005
142. Qiu J. et al.: Ginsenoside Rh2 promotes nonamyloidgenic cleavage of amyloid precursor protein via a cholesterol-dependent pathway. *Genetics and molecular research: GMR* vol. 13,2 3586-98. 9 May. 2014, doi:10.4238/2014.May.9.2

143. Ardah M. T. et al.: Ginsenoside Rb1 inhibits fibrillation and toxicity of alpha-synuclein and disaggregates preformed fibrils. *Neurobiology of disease* vol. 74 (2015): 89-101. doi: 10.1016/j.nbd.2014.11.007
144. Huang X. et al.: Neuroprotective Effects of Ginseng Phytochemicals: Recent Perspectives. *Molecules (Basel, Switzerland)* vol. 24,16 2939. 14 Aug. 2019, doi:10.3390/molecules24162939
145. Wu J. et al.: Ginsenosides protect striatal neurons in a cellular model of Huntington's disease. *Journal of neuroscience research* vol. 87,8 (2009): 1904-12. doi:10.1002/jnr.22017
146. Motyčka V.: *Cannabis sativa*. 2001. Dostupné z: <https://www.botanickafotogalerie.cz/fotogalerie.php?lng=cz>
147. Jiang H.-E. et al.: A new insight into *Cannabis sativa* (Cannabaceae) utilization from 2500-year-old Yanghai Tombs, Xinjiang, China. *Journal of ethnopharmacology* vol. 108,3 (2006): 414-22. doi: 10.1016/j.jep.2006.05.034
148. Stasiłowicz A. et al.: *Cannabis sativa* L. as a Natural Drug Meeting the Criteria of a Multitarget Approach to Treatment. *International journal of molecular sciences* vol. 22,2 778. 14 Jan. 2021, doi:10.3390/ijms22020778
149. Ferber S. G. et al.: The "Entourage Effect": Terpenes Coupled with Cannabinoids for the Treatment of Mood Disorders and Anxiety Disorders. *Current neuropharmacology* vol. 18,2 (2020): 87-96. doi:10.2174/1570159X17666190903103923
150. Aymerich M. S. et al.: Cannabinoid pharmacology/therapeutics in chronic degenerative disorders affecting the central nervous system. *Biochemical pharmacology* vol. 157 (2018): 67-84. doi: 10.1016/j.bcp.2018.08.016
151. Consroe P. et al.: Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* vol. 40,3 (1991): 701-8. doi:10.1016/0091-3057(91)90386-g
152. Müller-Vahl K. R. et al.: Nabilone increases choreatic movements in Huntington's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* vol. 14,6 (1999): 1038-40. doi:10.1002/1531-8257
153. Curtis A., Rickards H.: Nabilone could treat chorea and irritability in Huntington's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* vol. 18,4 (2006): 553-4. doi:10.1176/jnp.2006.18.4.553

154. Curtis A. et al.: A pilot study using nabilone for symptomatic treatment in Huntington's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* vol. 24,15 (2009): 2254-9. doi:10.1002/mds.22809
155. López-Sendón M., Luis J. et al.: A double-blind, randomized, cross-over, placebo-controlled, pilot trial with Sativex in Huntington's disease. *Journal of neurology* vol. 263,7 (2016): 1390-400. doi:10.1007/s00415-016-8145-9
156. Weber M. et al.: Tetrahydrocannabinol (THC) for cramps in amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind crossover trial. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* vol. 81,10 (2010): 1135-40. doi:10.1136/jnnp.2009.200642
157. Furuta S., Nishiba Y., Suda I.: Fluorometric assay for screening antioxidative activities of vegetables. *J Food Sci.* 1997; 62:526–8.
158. Wang H., Cao G., Prior R. L.: Total antioxidant capacity of fruits. *J Agric Food Chem*
159. Pohl F., Kong Thoo Lin P.: "The Potential Use of Plant Natural Products and Plant Extracts with Antioxidant Properties for the Prevention/Treatment of Neurodegenerative Diseases: In Vitro, In Vivo and Clinical Trials." *Molecules (Basel, Switzerland)* vol. 23,12 3283. 2018, doi:10.3390/molecules23123283
160. Kumar S. S. et al.: Inhibition of peroxynitrite-mediated reactions by vanillin. *Journal of agricultural and food chemistry* vol. 52,1 (2004): 139-45. doi:10.1021/jf030319d
161. Hitl M. et al.: Rosmarinic Acid-Human Pharmacokinetics and Health Benefits. *Planta medica* vol. 87,4 (2021): 273-282. doi:10.1055/a-1301-8648
162. Mao Q.-Q. et al.: Bioactive Compounds and Bioactivities of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Foods (Basel, Switzerland)* vol. 8,6 185. 2019, doi:10.3390/foods8060185
163. Batiha El-Saber G. et al.: *Syzygium aromaticum* L. (Myrtaceae): Traditional Uses, Bioactive Chemical Constituents, Pharmacological and Toxicological Activities. *Biomolecules* vol. 10,2 202.2020, doi:10.3390/biom10020202
164. Cortés-Rojas D. F. et al.: Clove (*Syzygium aromaticum*): a precious spice. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine* vol. 4,2 (2014): 90-6. doi:10.1016/S2221-1691(14)60215-X
165. Gruenwald J. et al.: Cinnamon and health. *Critical reviews in food science and nutrition* vol. 50,9 (2010): 822-34. doi:10.1080/10408390902773052

166. Wani S. A., Kumar P.: Fenugreek: A review on its nutraceuticals properties and utilization in various food products. *J. Saudi Soc. Agric. Sci.* 2016
doi: 10.1016/j.jssas.2016.01.007.
167. Naidu M. M., Shyamala B. N., Naik P. J., Sulochanamma G., Srinivas P.: Chemical composition and antioxidant activity of the husk and endosperm of fenugreek seeds, *Food Sci. Technol.*, 44 (2010), pp. 451-456
168. Bhatia K., Kaur M., Atif F., Ali M., Rehman H., Rahman S.: Aqueous extract of ameliorates additive urotoxicity of buthionine sulfoximine and cyclophosphamide in mice. *Food Chem. Toxicol.*, 44 (2006), pp. 1744-1750
169. Kwon H.-Y. et al.: Comparative Analysis of the Nutritional Components and Antioxidant Activities of Different *Brassica juncea* Cultivars. *Foods (Basel, Switzerland)* vol. 9,6 840. 2020, doi:10.3390/foods9060840
170. Kim, Hyun-Young et al. "In vitro and in vivo antioxidant effects of mustard leaf (*Brassica juncea*)."
Phytotherapy research: PTR vol. 17,5 (2003): 465-71.
doi:10.1002/ptr.1174
171. Leyva-López N. et al.: Essential Oils of Oregano: Biological Activity beyond Their Antimicrobial Properties. *Molecules (Basel, Switzerland)* vol. 22,6 989. 2017,
doi:10.3390/molecules22060989
172. El Babili F. et al.: Oregano: chemical analysis and evaluation of its antimalarial, antioxidant, and cytotoxic activities. *Journal of food science* vol. 76,3 (2011): C512-8.
doi:10.1111/j.1750-3841.2011.02109.x