

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra biochemických věd

Možné teorie vzniku Alzheimerovy choroby

Bakalářská práce



Vedoucí bakalářské práce: doc. Ing. Barbora Szotáková, Ph.D.

Odborný konzultant: Mgr. Lucie Drtinová, Ph.D.

Hradec Králové 2015

Andrea Vernerová

„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.“

Andrea Vernerová

Ráda bych poděkovala odborné konzultantce Mgr. Lucii Drtinové, Ph.D. a vedoucí mé bakalářské práce doc. Ing. Barboře Szotákové, Ph.D. za rady, odborné vedení a čas, které mi věnovaly při vypracování této práce.

Andrea Vernerová

OBSAH

1	Úvod.....	6
2	Alzheimerova choroba (AD)	8
2.1	Definice AD.....	8
2.2	Prevalence a incidence	10
2.3	Symptomy.....	11
2.4	Diagnostická kritéria a testy pro odhalení AD	13
2.4.1	Kritéria	14
2.4.2	Screeningové testy.....	16
2.4.2.1	Mini-Mental State Examination (MMSE).....	16
2.4.2.2	Test kreslení hodin	19
2.4.2.3	Složitější testy	20
2.4.3	Zobrazovací metody v diagnostice AD	20
2.4.3.1	Počítačová tomografie (CT) a magnetická resonance (MR)	20
2.4.3.2	Pozitronová emisní tomografie (PET), jednofotonová emisní tomografie (SPECT).....	21
2.4.4	Laboratorní testy.....	22
2.4.5	Nové metody diagnostiky AD.....	22
2.5	Rizikové faktory	24
2.5.1	Věk.....	24
2.5.2	Genetické dispozice	24
2.5.3	Mírná kognitivní porucha (MCI).....	25
2.5.4	Rizikové faktory kardiovaskulárního onemocnění.....	26
2.5.5	Další rizikové faktory	26
3	Molekulární mechanismus vzniku AD.....	28
3.1	Cholinergní teorie	28

3.1.1 Acetylcholin (ACh)	28
3.1.2 Cholinesterasa (ChE)	29
3.1.2.1 Butyrylcholinesterasa (BuChE)	29
3.1.2.2 Acetylcholinesterasa (AChE)	29
3.1.2.3 Receptory cholinesteras.....	30
3.1.3 Cholinergní teorie	31
3.2 Amyloidní teorie	32
3.2.1 Amyloidní β protein ($A\beta$)	32
3.2.2 β -sekretasa (BACE).....	33
3.2.3 Amyloidní teorie.....	34
3.3 Tau proteinová teorie	36
3.3.1 Tau protein	36
3.3.2 Mechanismus excitotoxicity	36
3.3.3 Tau proteinová teorie.....	39
4 Změny v mozku související s AD	41
4.1 Makroskopické změny	41
4.2 Histopatogeneze (mikroskopické změny mozku).....	42
4.2.1 Senilní plaky.....	44
4.2.2 Neurofibrilární klubka	45
5 Léčba a prevence.....	47
5.1 Inhibitory acetylcholinesterasy (IACHe)	47
5.2 Inhibitory NMDA receptorů.....	52
5.3 Další pomocná léčba	53
6 Závěr.....	55
7 Seznam zkratk	56
8 Použitá literatura	57

1 ÚVOD

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Student: Andrea Vernerová

Odborný konzultant: Mgr. Lucie Drtinová, Ph.D.

Vedoucí: doc. Ing. Barbora Szotáková, Ph.D.

Název práce: Možné teorie vzniku Alzheimerovy choroby

Demence Alzheimerova typu je progresivní neurodegenerativní onemocnění mozku, které vede k nevratnému úbytku neuronů. Projevuje se postupnou ztrátou paměti a kognitivních funkcí. Alzheimerova choroba (AD) je jednou z chorob, u které dosud nebyla zjištěna přesná příčina vzniku. V současné době existuje pouze symptomatická léčba. Předpokládá se, že celosvětově trpí demencí 36 milionů obyvatel (zejména AD) a do roku 2050 se toto číslo téměř zdvojnásobí [1]. Tento jev jde ruku v ruce se stárnutím populace a celosvětově se jedná o nejčastější formu demence. V České republice (ČR) je celkový počet pacientů s demencí odhadován na 120-130 tisíc osob [2]. Američanů trpících AD se odhaduje na 5,2 milionů [3]. Každým rokem přibývá nových případů, a to převyšuje incidenci cévních mozkových příhod, diabetu mellitu nebo rakoviny prsu [2]. Jako první toto onemocnění popsal Alois Alzheimer v roce 1906 na 37. schůzi jihoněmeckých psychiatrů v Tübingenu v přednášce nazvané „O svérázném onemocnění mozkové kůry“ [4].

Tato práce se zaměřuje na nejdiskutovanější možné příčiny vzniku, a to především na molekulární úrovni. Příčin vzniku AD existuje celá řada, ale žádná z nich nebyla dosud zcela potvrzena.

Vzhledem k vysoké incidenci a absenci kauzální léčby AD je toto onemocnění předmětem mnoha vědeckých studií a odborných kongresů. Zájem o AD z hlediska vědecké obce i nadále roste. Experimentálně je dokázáno, že včasnou léčbou je možné stav nemocného do jisté míry zlepšit a progresi onemocnění aspoň dočasně zastavit,

nebo zpomalit. Přesto se znovu vedou diskuze o tom, zda je správné mluvit v případě AD o léčbě, když stejně nakonec progresi až do stavu těžké demence a letálního konci nezabráníme.

Hlavním cílem mé práce je zaměřením se na možné příčiny vzniku AD a jejich mechanismus.

2 ALZHEIMEROVA CHOROBA (AD)

Demence Alzheimerova typu je jednou z chorob, u které dosud nebyla zjištěna přesná příčina vzniku. AD je významným zástupcem skupiny degenerativních onemocnění. AD způsobuje progresivní odumírání nervových buněk v mozkové tkáni a dochází tak k její atrofii.

Dříve byla AD považována za běžnou senilní demenci. Tento předpoklad byl v roce 1910 vyvrácen Bonfiglionem, Kraepelinem a Perusim jejich nálezem neuronálních klubek u pacientů s demencí Alzheimerova typu [4]. Ačkoli byla AD poprvé identifikována před více než 100 lety, tak předmětem intenzivního výzkumu vedoucího k objasnění příčin, symptomů, rizikových faktorů a zkvalitnění léčby se stala až v posledních 30 letech [3].

2.1 Definice AD

Slovo demence pochází ze spojení řeckých slov „de“ (bez) a „mens“ (mysl, vědomí, rozum). Demence je podmíněný, trvale progredující (nezvratný) pokles různých složek intelektu, který významně limituje kognitivní, funkční a behaviorální schopnost (tedy každodenní sociální a ekonomické aktivity postiženého) [5].

AD je vůbec nejčastější formou demence, která představuje 55-60% všech demencí. Od běžných neurochemických změn provázejících stárnutí se liší tím, že je to progresivní neurodegenerativní proces, začínající degenerací a destrukcí neuronů především cholinergního systému, které se podílejí na vyšších nervových funkcích. Nejvíce postiženými částmi mozku jsou bazální ganglia a mozková kůra [5]. V důsledku poškození neuronů dochází u pacientů, ke ztrátě paměti, změnám chování a schopnosti jasně myslet a uvažovat. V konečném stádiu onemocnění lidé potřebují pomoc se základními činnostmi z každodenního života jako je koupání, oblékání, stravování, a použití toalety. Ztrácejí schopnost komunikovat, nerozpoznávají své blízké ani neudrží oční kontakt s lidmi, kteří o ně pečují a stávají se odkázáni na lůžko a ošetrovatelskou pomoc. Objevuje se i inkontinence a poruchy hybnosti. Pacienti v tomto stavu jsou náchylnější k infekcím, včetně pneumonie (infekce plic). A právě pneumonie může být

častou příčinou úmrtí pacienta [3]. AD obvykle trvá 3-8 let od první diagnózy demence [4]. Odlišnosti AD od jiných napodobujících demencí zobrazuje tab. 1.

V anglické literatuře se vysvětlení pojmu demence zkracuje pod souhrnné čtyři „D“. Toto označení často užívané v geriatrické medicíně označuje demenci, delirium, depresi a drogově závislou psychopatologii. Hlavní klinické problémy demencí, s nimiž se potýkáme v současné době, se od roku 1983 příliš nezměnily [5].

Klinické problémy demence dle Reisberga (1983):

1. Vyhledávání rizikových osob v terénu ještě před rozvojem demence
2. Včasná diagnostika
3. Stanovení prognózy podle průběhu a rozvoje demence
4. Včasná léčba a zajištění komplexní péče o pacienta
5. Léčení celé rodiny pacienta

Tab. 1 Odlišnost AD od jiných napodobujících demencí [7]

	Alzheimerova choroba	Parkinsonova choroba	Demence s Lewyho tělísky	Frontotemporální demence	Vaskulární demence
Dlouhodobý průběh bez větších fluktuací	+++	+++	++	++	+
Krátkodobé výkyvy	-	+	+++	+	+++
Deteriorace ve skocích	-	-	+	+	+++
Přidružená deprese	+	+	++	++	++
Přidružená deliria	+ (hl. při výsktu somatické komorbidity)	+	+++	+	++ (hl. při výskytu somatické komorbidity)

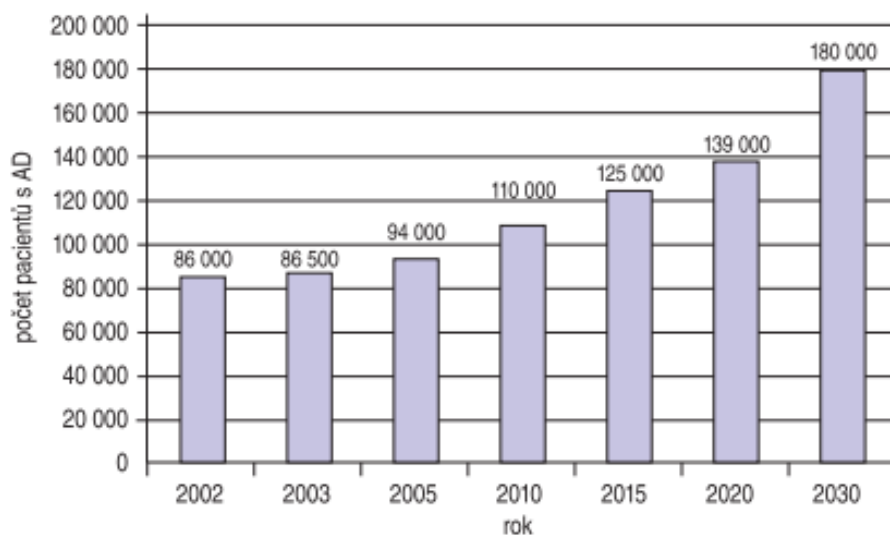
2.2 Prevalence a incidence

AD je jednou ze závažných chorob ve stáří. Celosvětově je nejčastější příčinou demence a obrovských problémů pro postižené i jejich rodiny, a také pro společnost [5].

Frekvence AD se zvyšuje exponenciálně s rostoucím věkem [8]. Pokud bychom porovnávali počet let, kdy pacienti starší 60 let mají diagnostikovanou nějakou chorobu, tak by na prvním místě byla AD (11,2%), před cévními mozkovými příhodami (9,5%), poruchami pohybového aparátu (8,9%), kardiovaskulárními onemocněními (5,0%), a všemi formami rakoviny (2,4%) [9]. Podle odhadů v roce 2010 žilo s AD 35,6 miliónů lidí [10].

Více trpí AD ženy než muži a to o 19% až 29% [10,11]. Velký podíl starších žen trpících demencí se vysvětluje skutečností, že ženy žijí v průměru déle než muži [11].

V roce 2009 se v Evropě odhaduje prevalence AD na 7,3 milionů lidí. V rámci této skutečnosti se dá předpokládat, že v ČR žije asi 123 194 lidí s demencí Alzheimerova typu (údaje z roce 2009) [12]. Přesné informace o prevalenci v ČR však chybí. Přibližný odhad vývoje počtu pacientů s AD v ČR v letech 2002 až 2030 ukazuje obr. 1.



Obr. 1 Přibližný odhad vývoje počtu pacientů s AD v ČR v letech 2002-2030 [13]

Studie DISMOD odhaduje míru výskytu na 4,6 milionů nových případů demence ročně (asi jeden nový případ každých 7 sekund). Počet lidí, kteří žijí s demencí, se téměř každých 20 let zdvojnásobí. V roce 2020 se předpokládá výskyt AD u 42,3 milionů pacientů a v roce 2040 u 81,1 milionů. Předpokládá se, že tempo růstu počtu lidí

s demencí bude třikrát až čtyřikrát vyšší v rozvojových oblastech než v rozvinutých regionech [10].

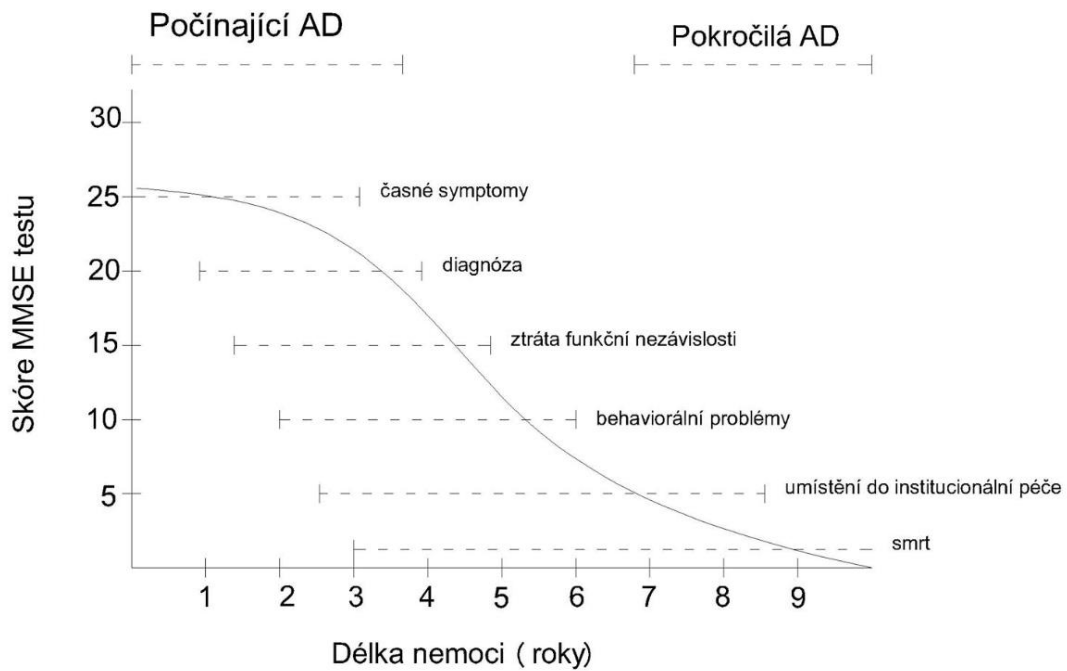
2.3 Symptomy

Příznaky AD se vyvíjejí plíživě. Rozlišení od příznaků doprovázejících klinicky normální stárnutí nemusí být zpočátku jednoznačné [4]. AD postihuje lidi různým způsobem. Nejběžnějším počátečním příznakem je postupně zhoršující se schopnost zapamatovat si nové informace. Fyziologicky dochází k odumírání neuronů v oblastech mozku, které se podílejí na formování nových vzpomínek [3]. Přirozený vývoj AD ukazuje obr. 2 a progresi symptomů AD v čase obr. 3.

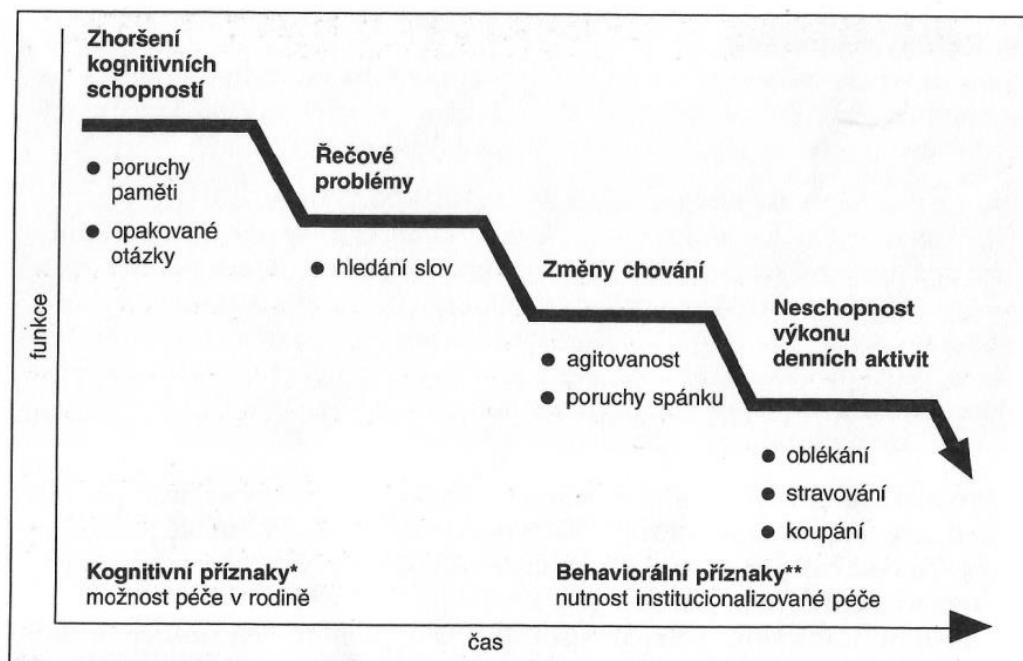
Mezi hlavní příznaky AD patří:

- ztráta paměti, která narušuje schopnost plnit běžné pracovní úkoly
- problémy s vykonáváním běžných každodenních činností
- zapomínání slov a problémy s vyjadřováním
- neschopnost se orientovat v čase a prostoru
- neschopnost racionálního uvažování, úbytek úsudku a soudnosti
- problémy s abstraktním myšlením
- ukládání věcí na nesprávná nebo nevhodná místa a neschopnost je poté najít
- změny osobnosti
- změny v náladě včetně apatie a deprese, ztráta životní energie, aktivity a chuti do života

Zdaleka ne všechny případy AD mají totožné příznaky. Konkrétní projevy onemocnění jsou totiž ovlivňovány i typem osobnosti, předchozím tělesným a duševním stavem i stylem života [3].



Obr. 2 Přirozený vývoj AD dle testování MMSE [5]



Obr. 3 Progrese symptomů AD v čase [5]

2.4 Diagnostická kritéria a testy pro odhalení AD

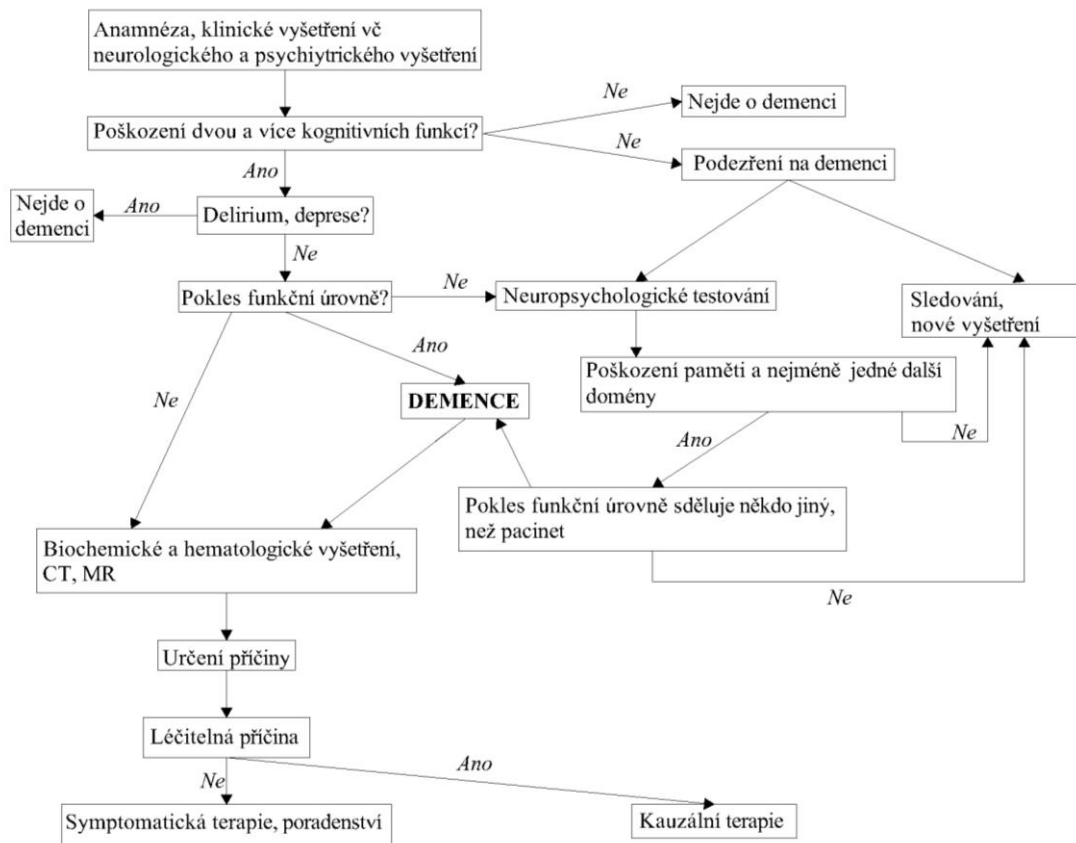
Diagnóza AD vychází z výše uvedených klinických příznaků a vývoje onemocnění [4]. Včasná diagnóza umožňuje brzké zahájení odpovídající léčby, informování pacienta i jeho blízkých o očekávaném vývoji onemocnění [5]. V současné době jsou odborníci schopni správně diagnostikovat AD. Lékaři využívají několik testů, na základě jejichž výsledků a zkušeností jsou schopni diagnostikovat nemoc s přesností až na 90%. Na obr. 4 je ukázán doporučený postup pro diagnostiku demence. Definitivní diagnóza AD je histologická, která je však možná až po smrti pacienta. Stále se hledají spolehlivá, levná a raná diagnostická vyšetření pro stanovení markerů AD, které by se daly využít přímo v ordinaci lékaře [14].

Současnými nástroji pro diagnostiku AD jsou pro lékaře:

1. Podrobná anamnéza pacienta (popis, jak a kdy se příznaky začaly rozvíjet, popis zdravotního stavu pacienta a jeho celé rodiny, hodnocení emočního stavu a životního prostředí člověka).
2. Získávání informací od rodinných příslušníků nebo blízkých přátel (mohou poskytnout cenný pohled do chování pacienta a změně jeho osobnosti).
3. Provádění fyzických a neurologických vyšetření a laboratorních testů (z krve či jiného biologického materiálu).
4. Provádění neuropsychologického testování (otázky a odpovědi, zkoušky nebo jiné úkoly, které měří paměť, jazykové dovednosti, schopnost počítat a ukazují nám, jaké kognitivní změny se odehrávají).
5. Počítačová tomografie (CT) nebo magnetická rezonance (MR). CT a MR vyšetření může odhalit mrtvici nebo nádory a také může odhalit změny ve struktuře mozku, které naznačují AD.

Demence bývá často definována na základě kritérií uvedených v Diagnostickém a statistickém manuálu duševních poruch (DSM), který vydává Americká psychiatrická asociace. V roce 2013 vydala páté vydání DSM (DSM-5), které rozděluje demence do dvou diagnostických kategorií (na těžké a mírné neurokognitivní) [6]. Testování dle DSM-5 kritérií pro těžké neurokognitivní poruchy určuje do jaké míry má pacient tyto funkce postižené (například pokles paměti, poruchy řeči nebo neschopnost učení). Součástí kritérií je i část, která zjišťuje jeho schopnosti v každodenních činnostech

(např. neschopnost děláná hygieny, nerozpoznává prostředí, ve kterém se pohybuje nebo nespolupracuje při užívání léků). Pro splnění DSM-5 kritéria pro mírné neurokognitivní poruchy, pacient prokazuje pouze malý úbytek kognitivních funkcí. Tento pokles není v rozporu s neschopností při každodenní činnosti. Podle těchto dvou kritérií by lékař měl určit, zda se jedná o AD nebo o jinou demenci [3].



Obr. 4 Doporučený postup při diagnostice demence [15]

2.4.1 Kritéria

V minulém století byla stanovena standardizovaná diagnostická kritéria a standardizované postupy pro jejich použití. Tato skutečnost výrazně zlepšila spolehlivost a přesnost diagnózy [5].

V současné době se používají nejčastěji tři základní standardizované diagnostické klasifikace. Jsou to Mezinárodní klasifikace nemocí – 10. verze (MKN-10), dále

Diagnostický a statistický manuál duševních poruch, 4. vydání (DSM-IV) definovaný Americkou psychiatrickou asociací a Národním institutem pro neurologické poruchy, poruchy komunikace a cévní mozkovou příhodu a kritéria Asociace pro AD a související poruchy (NINCDS/ADRDA) definovaná McKhannem a kol. v roce 1994. Všechny diagnostické klasifikace předpokládají mnohočetný kognitivní deficit, progresivní zhoršování kognitivních poruch a normální vědomí (nikoli somnolenci ani zmatenost) [5].

Nejvíce používanou klasifikací jsou NINCDS/ADRDA, která vyžadují i potvrzení demence pomocí neuropsychologických metod, ostatní klasifikace tuto vlastnost nemají [5].

Kritéria NINCDS/ADRDA:

1. Kritéria pro klinickou diagnózu pravděpodobné AD (pozitivní klinická vyšetření na demenci - Mini-Mental State Examination (MMSE), progresivní zhoršení paměti a kognitivních funkcí, začátek nejčastěji po 65. roce života a absence systémových onemocnění či onemocnění mozku).
2. Nálezy, jejichž přítomnost diagnózu pravděpodobné AD podporují (afázie, apraxie, narušení aktivit každodenního života, rodinná anamnéza, mozková atrofie na CT a normální nález lumbální punkce).
3. Ostatní klinické rysy, jež jsou s diagnózou pravděpodobné AD ve shodě po vyloučení jiných možných příčin demence (deprese, nespavost, inkontinence, halucinace, slovní či emoční výbuchy a přítomnost křečí v pokročilejších stádiích).
4. Nálezy, jejichž přítomnost činí diagnózu pravděpodobné AD nejistou nebo vyloučenou (náhlý začátek, hemiparéza či senzorické výpadky).
5. Nálezy, které svědčí pro (pouze) možnou demenci Alzheimerova typu (dementní syndrom v nepřítomnosti jiných neurologických, psychiatrických nebo systémových onemocnění).

Na každé kritérium se odpovídá: ano, ne, nevím, nevyšetřeno nebo nezjištěno. Kritéria NINCDS/ADRDA pro vaskulární demence obsahují diagnostický stupeň „možná“, „nejistá“, „pravděpodobná“ a „jistá“ AD. Diagnóza možné AD se stanoví, jestliže alespoň jedno z kritérií 1-3 a alespoň jedno z kritérií části 4-5 má odpověď ano. Diagnóza pravděpodobné AD se stanoví, zda odpovědi na všechna 1-3 kritéria znějí ano, zatímco žádné z kritérií části 4-5 nemá odpověď ano. Za jistou AD se považují

pouze případy prokázané pitvou či biopsií. Nejsou-li kritéria 1-5 splněny, tak se podle NINCDS/ADRDA nejedná o AD [5].

2.4.2 Screeningové testy

2.4.2.1 Mini-Mental State Examination (MMSE)

Jako screeningový test je používán nejčastěji MMSE, avšak tento test není vždy spolehlivý. Může poskytovat především falešně negativní výsledky – i člověk s poměrně vysokým skóre v tomto testu může trpět AD [7]. Test je vhodný pro monitorování, stanovení diagnózy, sledování progresu a indikace k léčbě i ústavní péči. Tímto testem ověřují psychiatři jak přítomnost AD, tak i její závažnost. Zaměřuje se pouze na kognitivní funkce, nikoli na poruchy nálady nebo myšlení. Obsahuje 11 otázek a doba provedení je cca 20 min. Senzitivita (=citlivost testu, vyjadřuje úspěšnost, s níž test zachytí přítomnost sledované nemoci) je 87%, specifita (schopnost testu přesně vybrat případy, u nichž nemoc nenastává) pro demenci či delirium je 82%. Před zahájením testu je nutné navázat s pacientem kontakt, vytvořit povzbudivou atmosféru a netrvat na úkolech, které jsou pro pacienta příliš obtížné. Škála je rozdělena na dvě části. První vyžaduje pouze ústní odpovědi, testuje orientaci, paměť a pozornost, a její maximální skóre je 21 bodů. Druhá část testuje schopnost pojmenovat a opakovat, sledovat verbální a písemné pokyny, spontánně napsat větu a podle předlohy nakreslit geometrické obrazce. Maximální skóre druhé části je 9 bodů. Celkové maximální skóre testu je 30, přičemž pro diagnózu demence se jako hraniční považuje většinou 25. Méně než 25 již svědčí pro poruchu kognitivních funkcí [5]. S výhodou se používá jeho kombinace s testem hodin (Clock test), který referuje o postižení topografických schopností [16].

MMSE (mini-mental state examination)

1. část

A. ORIENTACE: (nemocný má 10 sekund na odpověď na každou položenou otázku)

1. Co je dnes za den?
2. Který měsíc teď máme?
3. Kolikátého dnes je?
4. Které roční období teď je?
5. Který rok teď máme?
6. Ve kterém jste městě?
7. Ve kterém jste okrese / kraji?
8. Ve které jste zemi?
9. Jak se jmenuje tato nemocnice/ústav/zdravotnické zařízení
10. V kolikátém jste poschodí?

B. ROZSAH POZORNOSTI, ZAPAMATOVÁNÍ

„Teď vám vyjmenuju předměty. Až je vyjmenuju všechny, budu chtít, abyste je zopakoval. Zapamatujte si je dobře, protože se Vás na ně ještě jednou zeptám za několik minut.“

Slova se vyslovují s jednosekundovou přestávkou mezi nimi

11. lopata
12. šátek
13. váza

„Nyní prosím řečená slova opakujte“

Nemocnému je nutné nechat na odpověď 20 sekund. Skóre se přiděluje za každou správnou odpověď bez ohledu na pořadí. Pokud pacient nezopakuje všechny tři výrazy, opakujte alespoň pětkrát, anebo, než se to pacient naučí. Jinak by nebylo možné vyšetřit odstavec "výbavnost".

C. POZORNOST A POČÍTÁNÍ

„Odečítejte od 100 po 7 a skončete po pěti odečtech.“

(Pokud se pacient jednou zmýlí a ostatní výsledky jsou proto posunuty, počítá se to jako jedna chyba)

14. 93
15. 86
16. 79
17. 72
18. 65

V případě, že pacient nechce anebo nemůže počítat, lze jej místo toho požádat: *„Hláskujte pozpátku slovo POKRM.“* (Opakujte nejvýše třikrát, až nemocný rozumí. Skóre udává počet písmen ve správném pořadí - např. MRKOP= 5, PKORM = 3.)

D. PAMĚŤ, VÝBAVNOST

„Můžete nyní zopakovat slova, která je Vám před chvílí řekl?“

19. lopata
20. šátek
21. váza

2. část

E. POJMENOVÁNÍ

22. *Jak se to jmenuje* (ukážte náramkové hodinky)

23. *Co to je?* (ukážte tužku)

F. OPAKOVÁNÍ

24. Opakujte po mně větu: „Žádná kdyby anebo ale.“

(Na odpověď nechce 10 sekund, skóre 1 platí za celou větu a jen za úspěch na první pokus.)

G. TŘÍSTUPŇOVÝ PŘÍKAZ

Vložte pacientovi do ruky kus čistého papíru a dejte mu následující příkaz:

„Vezměte teď do pravé ruky tento papír, přeložte ho na polovinu a položte ho na podlahu.“

(Ponechte na provedení 30 sekund. Za každý provedený stupeň přísluší jeden bod.)

25. uchopení do pravé ruky

26. přehnutí na polovinu

27. položení na podlahu

H. ČTENÍ A VYHOVĚNÍ PŘÍKAZU

28. Ukažte nemocnému kartu s nápisem: *Zavřete oči*. Zároveň ho požádejte: „*Přečtěte si, co je na papíru a proveďte, co se od Vás žádá.*“

(Na provedení nechte 10 sekund. Pokyn je možno opakovat nejvýše třikrát. Bod lze přidělit pouze tehdy, zavře-li pacient skutečně oči.)

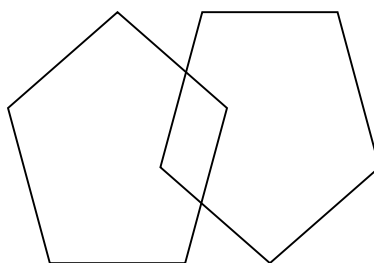
I. PSANÍ

29. Dejte nemocnému tužku a papír a požádejte ho: „*Napište jakoukoli větu!*“

(Na splnění příkazu ponechte 30 sekund. Věta musí mít podstatné jméno a sloveso a musí dávat smysl. Pravopisné chyby však nevadí.)

J. OBKRESLOVÁNÍ

30. Dejte nemocnému papír, tužku a mazací gumu. Požádejte ho, aby obkreslil obraz, který mu ukážete (viz níže). Ponechte mu jednu minutu, aby mohl udělat několik pokusů. Bod přísluší pouze tehdy, jsou-li zachovány všechny strany a úhly a tvoří-li průnik obou obrazců čtyřúhelník. Roztřesenost ani rotace obrazců nevadí.



Obr. 5 Screeningové vyšetření MMSE [5]

2.4.2.2 Test kreslení hodin

Test kreslení hodin (Clock – drawing test) je pro AD specifitější, avšak jednoznačně specifický není [7]. Provádí se tak, že dáme pacientovi předkreslený kruh s instrukcí, aby napsal čísla jako na hodinách a uspořádal ručičky tak, aby ukazovaly čas 11 hodin a 10 minut [17].

TEST KRESLENÍ HODIN

Instrukce:

Dáte pacientovi předkreslený kruh s instrukcí, aby napsal čísla jako na hodinách a uspořádal ručičky tak, aby ukazovaly čas 11 hodin a 10 minut.

Skórování:

1 bod (nejlepší hodnocení) - perfektní hodiny i se správně vyznačeným časem

2 body (lehce nepřesný) - mírné zrakově-prostorové chyby

3 body - chyby v označení požadovaného času

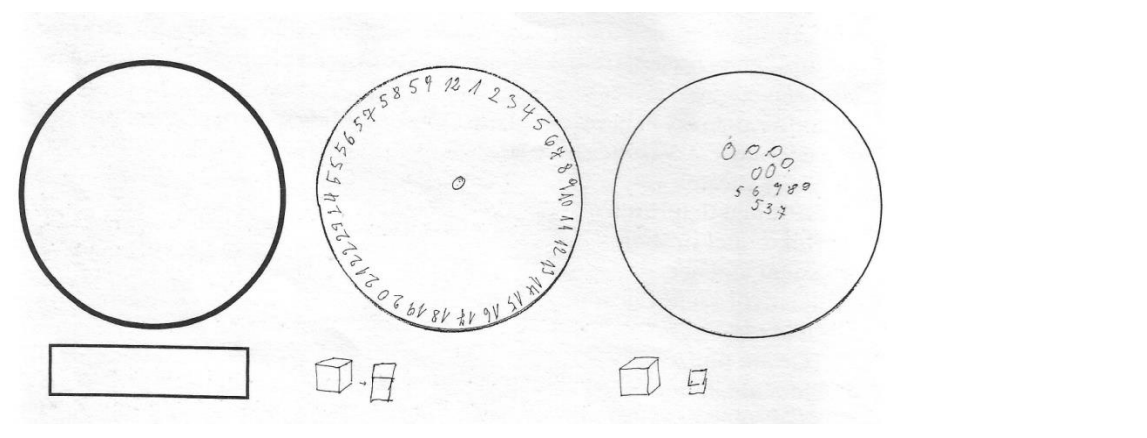
4 body - mírné až středně vyjádřené poruchy (dezorganizace)

5 bodů - vážné poruchy (dezorganizace)

6 bodů - žádná spojitost s hodinami

(4,5,6 - neudávají požadovaný čas)

Patologie: horší než dva body (cut off 2/3)



Obr. 6 Test kreslení hodin (Clock test) [18]

2.4.2.3 Složitější testy

Užitečné jsou složitější testy kognitivních funkcí, především ADAS – cog (Alzheimer disease assessing test – kognitivní složka). ADAS byl navržen tak, aby měřil závažné a nejdůležitější příznaky AD. Skládá se z 11 úkolů: měření poruch paměti, jazyka, pozornosti a dalších kognitivních schopností, které jsou často označovány jako hlavní příznaky AD [19].

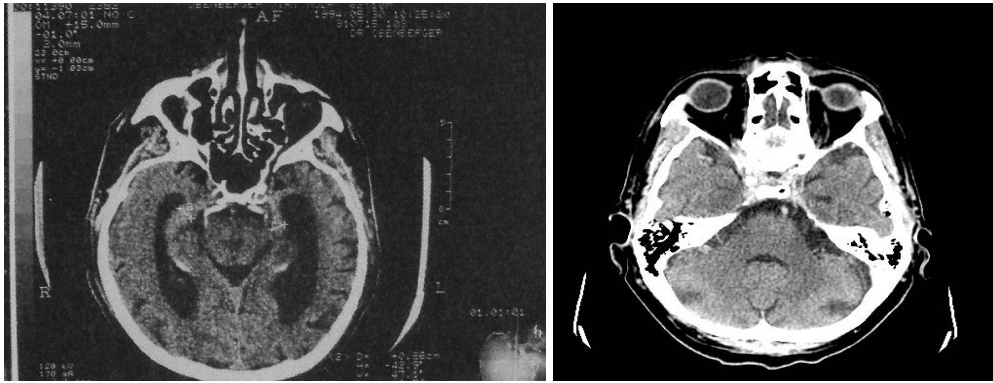
Diagnosticky důležitý je průběh a klinický obraz demence – pomalá progresse, lineární progresse deteriorace, poruchy epizodické paměti a postupně i dalších složek paměti, časný úpadek osobnosti aj.

2.4.3 Zobrazovací metody v diagnostice AD

Některé známky onemocnění můžeme detekovat také zobrazovacími metodami v diagnostice AD. Nejčastěji používanými zobrazovacími metodami jsou CT, MR, pozitronová emisní tomografie (PET) a jednofotonová emisní tomografie (SPECT).

2.4.3.1 Počítačová tomografie (CT) a magnetická resonance (MR)

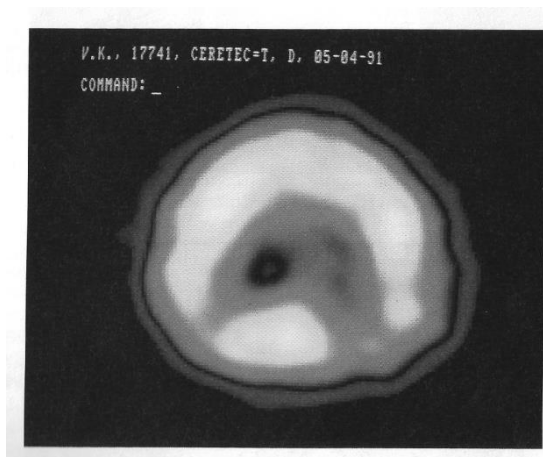
CT a MR se při diagnóze AD zaměřují na ložiskovou nebo celkovou atrofii mozku, dále na výskyt a stupeň postižení bílé hmoty. CT nalézá zmenšení temporálních laloků, které je obvykle vyššího stupně než zmenšování doprovázející klinicky normální stárnutí, rozšíření postranních komor, hluboká přední štěrbina a boční štěrbina míšní (obr. 7). Změny jsou diagnosticky výraznější u rané podoby onemocnění. MR určuje jako poměrně spolehlivý diagnostický znak AD výrazné zmenšení hipokampu a rozšíření spánkového rohu postranní komory [4].



Obr. 7 CT - axiální řez mozkiem; proměření mediálních spánkových struktur u pokročilé AD (vlevo) a normální nález (vpravo) [5, 20]

2.4.3.2 Pozitronová emisní tomografie (PET), jednofotonová emisní tomografie (SPECT)

PET prokazuje při AD pokles perfúze kůry temenního a spánkového laloku a čelní mozkové kůry společně s poklesem utilizace glukózy [21]. K diagnóze se obvykle využívá poměr utilizace glukózy mezi nejpostiženější a nejméně postiženou oblastí mozku [22]. V raném vývojovém stupni onemocnění změny patrně odpovídají poruše neuronální funkce. V pozdějším vývojovém stádiu zmenšení objemu odpovídá numerická atrofie neuronů [23]. SPECT reprezentuje hlavně aspekt funkční. Pomocí této metody můžeme detekovat oboustrannou hypoperfúzi kůry temenního a spánkového laloku, která je velmi časným, ale bohužel vysoce nespecifickým příznakem AD (obr. 8). Jeho validita stoupá při pozitivní anamnéze a odpovídajících výsledcích ostatních pomocných vyšetření [5].



Obr. 8 SPECT - axiální řez mozkiem; symetrický výpadek perfúze v oblasti temenního nebo i spánkového laloku při současné demenci zvyšuje podezření na AD [5].

2.4.4 Laboratorní testy

Velmi důležité jsou v diagnostice AD také laboratorní testy. Mezi nejběžnější testy patří vyšetření krve a moče. Vyšetření krve může být také použito k hledání přítomnosti specifického genu pro apolipoprotein E (APOE), který byl identifikován jako rizikový faktor pro AD. Při vyšetření moče se zjišťují hladiny glukózy a proteinů. Tento test může být použit, aby lékař vyloučil jiné poruchy, které mohou způsobovat symptomy podobné těm, které způsobují AD. V některých případech může být užitečný odběr a testování malého množství mozkomíšního moku [24].

Všechny zkoušky a testy je možné opakovat tak často, aby lékařům prohloubily informace o pacientovi, jak se mění jeho paměť a další příznaky v průběhu času. Na základě výsledků z těchto zkoušek a testů mohou lékaři diagnostikovat nebo vyloučit jiné příčiny demence.

2.4.5 Nové metody diagnostiky AD

V dnešní době se objevují nové moderní techniky pomáhající při diagnóze AD. Jednou z nejzajímavějších oblastí pro další výzkum jsou zobrazovací metody. Během posledních deseti let, vědci vyvinuli několik vysoce sofistikovaných zobrazovacích systémů, které byly použity v mnoha oblastech medicíny. Například vyšetření PET,

SPECT a MR. Tyto zobrazovací metody mohou vědcům pomoci zachytit nejdříve změny ve funkci a struktuře mozku. Pomáhají ke snadnější identifikaci pacientů, u kterých již probíhá první fáze onemocnění, dlouho předtím, než se u nich vyvinou klinicky zjevné příznaky.

Národní institut pro stárnutí (National institute of aging, NIA) zahájil víceletý program Hledání nových zobrazovacích metod v diagnostice AD (Alzheimer's disease neuroimaging iniciativy, ADNI) v roce 2004, který stále ještě trvá. Novým aspektem ADNI je, že vědci jsou schopni korelovat obrazovou informaci účastníků s klinickými informacemi, pamětí a dalšími kognitivními funkčními testy a také s informacemi z krve, mozkomíšního moku a moče. Výsledky z těchto vzorků mohou poskytnout cenné biomarkery probíhajícího onemocnění, jako je změna hladiny amyloidního β proteinu ($A\beta$) a tau proteinu, ukazatele zánětu, oxidativního stresu a měnící se kognitivní funkce. Cílem ADNI je vytvoření veřejně přístupné databáze obrazů, údajů o biomarkerech a klinických informací, která bude dostupná všem kvalifikovaným výzkumným pracovníkům po celém světě. Studie ADNI probíhá v Evropě, Japonsku a Austrálii [14].

Vědci, kteří se snaží vyvinout metody pro včasnou diagnostiku AD, se neustále potýkají se dvěma problémy. Za prvé, je třeba najít jednoduché a přesné způsoby, jak sbírat data od starších lidí, kteří mají často fyzické, emocionální nebo kognitivní problémy. Za druhé, je třeba najít způsob, jak přesně posoudit velmi časně změny ve fyzikálních nebo kognitivních schopnostech, které by mohly naznačovat, že AD pokračuje. Určitým řešením by bylo sbírání dat přímo v domácím prostředí pacienta, ale nové technologie, které by toto umožňovaly, se stále vyvíjejí. Díky grantu v rámci NIA na Oregon Centru pro stárnutí a technologie (ORCATECH) na Oregon Health & Science University byly použity nenápadné jednoduché technologie a inteligentní systémy pro detekci a sledování jemných změn v pohybu, které mohou naznačovat kognitivní změny. Toto zařízení bylo nainstalováno v domově seniorů, kde výzkum probíhá doposud. Na základě tohoto pozorování bychom do budoucna měli přesně rozlišit pacienty s postižením AD a pacienty bez AD [14].

2.5 Rizikové faktory

Z epidemiologických studií plynou rizikové vlivy, které se mohou na AD podílet [25]. Jde o progresivní onemocnění nezávislé na stáří pacienta. S výjimkou vzácných případů AD způsobenými známými genetickými mutacemi na chromozomech 21, 14 a 1 se onemocnění vyvíjí spíše jako výsledek souhry několika faktorů [5]. Mezi hlavní rizikové faktory patří věk, genetická dispozice (zejména APOE ϵ 4), familiární výskyt, traumatické poranění mozku, rizikové faktory kardiovaskulárního onemocnění, mírná kognitivní porucha (MCI), vzdělání, životní prostředí a životní styl.

Význam těchto faktorů je velmi individuální. Některé rizikové faktory mohou být ovlivněny nebo částečně změněny léčbou, zatímco jiné jsou neovlivnitelné. Výzkum ukazuje, že AD způsobuje změny v mozku v důsledku stáří, mohou to být i desítky let, než se objeví první příznaky AD. Vědci vyvíjejí sofistikovanější testy (viz. diagnostika), které pomáhají včasné určení prvních příznaků AD, aby zabránily či oddálily progresi nemoci [26].

2.5.1 Věk

Největším rizikovým faktorem pro AD je pokročilý věk [3]. Riziko vzniku onemocnění se zdvojnásobí každých 5 let po dosažení věku 65 let. U lidí mladších, pod 65 let, může také nastat AD, ale tento výskyt je spíše vzácný. V důsledku stárnutí populace se stává AD stále častějším onemocněním objevujícím se v populaci. Americké studie při sčítání lidu odhadují, že počet Američanů starších 65 let vzroste z 13% populace nyní až na 20% v roce 2030. Skupina s nejvyšším rizikem AD je populace starší 85 let a je dnes také nejrychleji rostoucí věkovou skupinou [26].

2.5.2 Genetické dispozice

AD s časným začátkem je vzácná, představuje pouze 5% pacientů. Její příznaky se obvykle objeví u populace mezi 30 až 50 lety. Ve většině těchto případů se jedná o AD familiárního typu, způsobenou mutacemi genů přenesených od rodičů (zejména se jedná o genové mutace na chromozomech 21, 14 a 1) [4].

AD s pozdním nástupem je nejběžnější typ, obvykle se projeví po dosažení 65 let věku. Příčina AD s pozdním nástupem není dosud zcela známa, ale bylo identifikováno několik rizikových genů. Jeden z těchto genů pro kódování APOE má tři formy ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, a $\epsilon 4$) [26]. Gen pro APOE určuje pohyb proteinu, který nese cholesterol v krevním řečišti [3]. Zejména APOE $\epsilon 4$ zvyšuje riziko onemocnění AD. Je přítomen v asi 25 až 30% populace. Nicméně to nutně nemusí znamenat onemocnění AD, a právě naopak u osob bez APOE $\epsilon 4$ to neznámá, že se u nich nemůže nikdy objevit AD [26].

Tab. 2 ukazuje přehled genetických kauzálních a rizikových faktorů a rozděluje je na genové produkty, chromozomy, na kterých se genové produkty nacházejí, dále o jaký typ dědičnosti se jedná, v jakém věku propuká a zaměřuje se také na patogenetický mechanismus (viz. Molekulární mechanismus vzniku AD).

Tab. 2 Genetické kauzální a rizikové faktory AD [27]

Faktor	Genový produkt	Chromozom	Dědičnost	Manifestace (roky)	Patogenetický mechanismus
Kauzální	β -amyloidový prekurzorový protein	21	autosóálně dominantní	35. - 50.	vzestup β -amyloidového peptidu vzestup oxidativních radikálů porucha Ca^{2+} pokles rozpustného amyloidového prekurzorového proteinu
	presenilin 1	14	autosóálně dominantní	30. - 45.	vzestup β -amyloidového peptidu vzestup oxidativních radikálů porucha Ca^{2+}
	presenilin 1	14	autosóálně dominantní	30. - 45.	vzestup β -amyloidového peptidu vzestup oxidativních radikálů porucha Ca^{2+}
Rizikový	Apolipoprotein E	19	polymorfismus	60. - 85.	odlišný metabolismus β -amyloidového peptidu cévní změny
	cytochrom-c-oxidáza I a II	mitochondriální DNA	maternální	60. - 85.	oxidativní stres poškození metabolismu

2.5.3 Mírná kognitivní porucha (MCI)

MCI je stav, při kterém má pacient mírné, ale měřitelné změny ve schopnosti myšlení, které jsou patrné i pro okolí a mohou je ovlivnit členové rodiny a přátelé, kteří se podílejí na každodenní činnosti. Pacienti s MCI mají problémy s pamětí, je tedy u nich větší pravděpodobnost rozvoje AD a jiných forem demence, ale nemusí nutně vést k demenci. U některých jedinců se MCI vrátí do normálního stavu nebo se dále již

nezhoršuje. V některých případech, může být MCI diagnostikována mylně, například když použitá farmakoterapie způsobuje kognitivní poruchy. Z tohoto důvodu je důležité, aby pacienti postižení kognitivní poruchou, vyhledali pomoc pro časnou diagnostiku a možnou léčbu. Navrhovaná kritéria a pokyny pro diagnózu AD publikované v roce 2011 [28-31] ukazují, že v některých případech je MCI vlastně ranou fází AD nebo jiné demence.

2.5.4 Rizikové faktory kardiovaskulárního onemocnění

Z mnoha provedených studií vyplývá fakt, že zdraví mozku úzce souvisí s celkovým zdravím srdce a krevním zásobením. Mozek je vyživován jednou z nejbohatších sítí cév. Zdravé srdce pomáhá zajistit, aby mozkem proudil dostatek krve. Zdravé krevní cévy pomáhají, aby mozek byl zásobován kyslíkem a živinami. Toto vše přispívá k jeho normální funkci. Mnoho faktorů, které zvyšují riziko kardiovaskulárních onemocnění, je spojeno s vyšším rizikem vzniku AD a jiných forem demence. Mezi tyto faktory patří kouření, obezita (zejména ve středním věku), diabetes mellitus, vysoká hladina cholesterolu ve středním věku a hypertenze ve středním věku [3]. Naopak faktory, které srdce chrání, mohou chránit mozek. Z výše uvedeného vyplývá, že zdravý kardiovaskulární systém přispívá ke snižování rizik rozvoje AD a jiných forem demence. Objevují se i důkazy, které naznačují, že konzumace stravy, prospěšné pro srdce, jako je strava s nízkým obsahem nasycených tuků a bohatá na zeleninu a rostlinné oleje, může být spojena se sníženou predispozicí pro vznik AD a jiné demence [32]. Na rozdíl od genetických rizikových faktorů, mohou být kardiovaskulární rizika onemocnění modifikovatelná [3].

2.5.5 Další rizikové faktory

Jedním z dalších rizikových faktorů, který může rozvoj AD ovlivnit, je i vzdělání populace. Je prokázáno, že lidé s menším vzděláním mají vyšší riziko pro vznik AD a jiné formy demence, než ti, kteří dosáhli vyššího vzdělání. [33-37]. Někteří vědci se domnívají, že s víceletým vzděláním vzniká „kognitivní rezerva“, která umožňuje jednotlivcům lépe kompenzovat změny v mozku, které by mohly mít za následek AD nebo jinou formu demence [36, 38-40]. Podle této hypotézy se zvyšuje propojení mezi

neurony v mozku a umožňuje to mozku kompenzovat počáteční změny spojené s AD pomocí alternativní trasy neuron-do-neuronu, která slouží k dokončení kognitivních úkolů. Například jedinci pocházející z nižší socioekonomické skupiny mají zvýšené riziko onemocnění a celkově složitější přístup k zdravotní péči [41]. Tento faktor souvisí s dalším možným rizikovým faktorem, kterým je duševní a sociální schopnost [3].

Středně těžké a těžké traumatické poranění mozku také zvyšují riziko rozvoje AD a jiné formy demence [42]. Dále můžeme považovat za rizikové faktory ženské pohlaví, hypotyreózu, deprese nebo deficienci vitamínu B₁₂ [5].

3 MOLEKULÁRNÍ MECHANISMUS VZNIKU AD

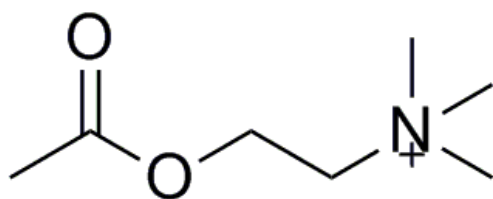
3.1 Cholinergní teorie

3.1.1 Acetylcholin (ACh)

ACh (obr. 9) je neurotransmitter autonomní nervové soustavy. Podílí se na nervovém přenosu v periferní i centrální nervové soustavě (CNS) a na nervosvalové ploténce. ACh zajišťuje pozornost, operační paměť a také schopnost učení [5].

ACh je syntetizován v presynaptických neuronech z cholinu a acetylkoenzymu-A prostřednictvím enzymu acetylcholintransferasy (ChAT). Nasyntetizovaný ACh je pak následně uskladněn ve váčcích uvnitř neuronu. Cholinergní neurony si tedy produkují ACh samy, příkladem jsou centrální cholinergní oblasti a oblast nucleus basalis Meynerti v bazálním předním mozku. Po depolarizaci nervové membrány se ACh uvolňuje z váčků, přestupuje přes membránu presynaptického neuronu a vylévá se do synaptické štěrbině [5].

ACh stimuluje muskarinové receptory (mAChR) a nikotinové receptory (nAChR). Může působit nejen jako neurotransmitter, ale i jako neuromodulátor, který dokáže uplatňovat svůj excitační nebo inhibiční účinek na vzdálenější neurotransmiterové systémy. Příkladem aktivačního účinku ACh je vazba na receptor, který stimuluje kontrakci kosterních svalů. Příkladem inhibičního účinku ACh je vazba na mAChR, který inhibuje kontrakci srdečních svalových vláken. Reakce navozené ACh odeznívají, hned jak se neurotransmitter ACh vyváže z receptoru v synaptické štěrbině. Ten je následně rozštěpen enzymem acetylcholinesterasou (AChE), na cholin a kyselinu octovou [5].



acetylcholin

Obr. 9 Struktura ACh

3.1.2 Cholinesterasa (ChE)

ChE patří do skupiny hydrolas serinového typu, které hydrolyzují estery cholinu s různou účinností [43]. Existují dvě formy ChE kódované dvěma různými geny. První forma se nazývá AChE, kterou kóduje gen na chromozomu 7. Druhá forma se nazývá butyrylcholinesterasa (BChE), známá také jako „pseudocholinesterasa“ nebo „nespecifická“ ChE, kterou kóduje gen na chromozomu 3 [46].

3.1.2.1 Butyrylcholinesterasa (BuChE)

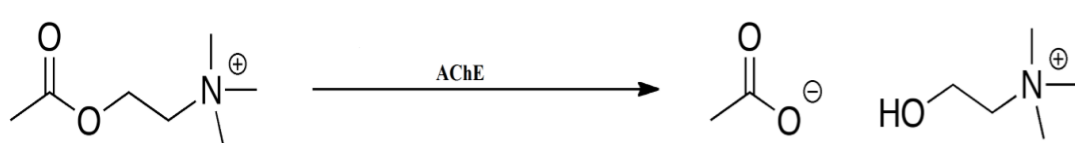
Od AChE se odlišuje vyšší afinitou k butyrylcholinu, ale ACh hydrolyzuje také. BuChE je lokalizována v játrech (kde je i syntetizována), v plazmě, pankreatu, v endotelu kapilár a v CNS. Fyziologická funkce BuChE není dosud přesně známá [47]. Prozatím je známo, že více než 90% neuronů v jádrech thalamu vykazuje intenzivní zbarvení při BuChE - pozitivním imunobarvení. Jádra thalamu mají specifickou i nespecifickou projekci do různých kortikálních oblastí. Specifická projekce je obvykle z jader, které vykazují BuChE aktivitu a jejich poškození je spojeno s výskytem poruch paměti, pozornosti, exekutivních funkcí a poruchami chování [46].

3.1.2.2 Acetylcholinesterasa (AChE)

AChE je enzymem ze skupiny hydrolas a podskupiny esteras, kódovaná genem na chromozomu 7 [46]. Je jedním z klíčových enzymů v organismu živočichů, který se účastní cholinergního přenosu nervového vzruchu. AChE je lokalizována v neuronech, (zejména na synapsích), v erytrocytech, v srdci, v nervosvalové ploténce a elektrických

orgánech některých ryb. Hlavní úloha AChE tkví v odbourávání ACh na cholin a kyselinu octovou (obr. 10). Hydrolýza ACh katalytickým působením AChE probíhá ve více stupních. Nejprve je ACh vázán kvartérním dusíkem na α -anionické místo enzymu a karboxylovou skupinou na esteratické místo molekuly AChE, vzniká komplex enzym-substrát, odštěpením cholinu vzniká acetylovaný enzym, který reaguje s vodou na komplex kyselina-enzym a tento se spontánně hydrolyzuje na kyselinu a AChE. AChE je pak znovu připravena štěpit další molekuly ACh [47].

Oproti BuChE má vyšší afinitu k ACh, butyrylcholin však neštěpí vůbec nebo velmi malou rychlostí.



Obr. 10 Reakce odbourávání ACh na cholin a kyselinu octovou

3.1.2.3 Receptory cholinesteras

Cholinergní přenos je zprostředkován prostřednictvím dvou typů cholinergních receptorů, mAChR a nAChR [48]. Podtyp mAChR M1 je zejména lokalizovaný postsynapticky (na neuronech bez AChE aktivity) v takových mozkových oblastech, jako je mozková kůra, hipokampus. Díky této lokalizaci je často označován jako "kortikální" podtyp mAChR. mAChR podtypu M2 (neurony a žlázné typy) se nachází v centrálních cholinergních presynaptických zakončeních, kde funguje jako autoreceptor (receptor, který se podílí na regulaci množství ACh uvolněného do synaptické štěrby). Vzhledem k tomu, že M1 receptory jsou lokalizovány hlavně postsynapticky, tak obecně nejsou zapojeny do hlavního cholinergního systému podléhajícímu degeneraci v průběhu AD. Tyto informace vedou k závěru, že hustota M2 receptorů v mozkové tkáni pacientů AD je snížena v mnoha oblastech mozku, což i prokazuje úbytek cholinergních neuronů [48].

Druhou skupinou cholinergních receptorů jsou nAChR. nAChR jsou ionotropní receptory propustné pro sodné, draselné, a vápenaté ionty. Jsou stimulovány nikotinem a ACh. Stejně jako mAChR, tak i nAChR jsou rozděleny do několika podtypů. nAChR se rozděluje na dva hlavní podtypy, a to svalový a neuronální podtyp [48].

3.1.3 Cholinergní teorie

Jedna z prvních hypotéz vzniku AD je hypotéza o porušeném cholinergním přenosu signálu a ubývání (tvorba i výdej) samotného neurotransmiteru ACh i nesprávná funkce enzymu ChAT. U AD bývá tento systém postižen jako první [49].

Cholinergní hypotéza vznikla ve druhé polovině 70. let 20. století [5]. Primární úlohou ve studiích cholinergních funkcí bylo zpočátku pozorování, které nasvědčovalo tomu, že anticholinergika mají amnestický účinek a opakovatelné deficity paměti podobné těm, které byly pozorovány u non-dementních pacientů [50]. Biochemická podpora tohoto pohledu objasnila deficity enzymu zodpovědného za syntézu ACh a to ChAT. Další objevy sníženého příjmu cholinu v nervových zakončeních doplnilo depolarizačně indukované uvolňování ACh a ztráta cholinergního těla neuronu (perikaryon) z nucleus basalis Meynerti [50, 51]. Z těchto důkazů vyplývá, že u pacientů s AD je těžce poškozena ACh projekce z nucleus basalis Meynerti difúzně do kortexu a také je výrazně poškozen oddíl pronikající do oblasti hipokampů. Dále je porušen presynaptický oddíl ACh neuronu, který je zodpovědný za vstup cholinu do neuronu, syntézu ACh i za jeho uvolňování [49].

V rámci cholinergní hypotézy byl studován enzym pro syntézu ACh, pyruvátdehydrogenasa, který je vysoce aktivní v cholinergních neuronech v nucleus basalis Meynerti. U pacientů s AD byla prokázána jeho snížená aktivita [51]. Funkce pyruvátdehydrogenasy spočívá v rozkladné reakci pyruvátu za vzniku acetylkoenzymu-A a oxidu uhličitého. Tato oxidativní dekarboxylace je jedním z hlavních kroků energetického metabolismu, protože spojuje pyruvát s acetylkoenzymem-A, který může vstupovat do metabolických drah (např. Krebsův cyklus) [52].

Přestože samotná cholinergní teorie neobjasňuje celou etiopatogenezi AD, tak její objev vedl k pochopení dalších molekulárních a patofyziologických mechanismů demenci a AD [50,53]. Její praktický důsledek spočívá v používaném a dostupném terapeutickém ovlivnění průběhu nemoci, které je založeno na zvyšování hladiny ACh v mozku blokováním jeho odbourávání enzymem AChE [54].

3.2 Amyloidní teorie

3.2.1 Amyloidní β protein ($A\beta$)

$A\beta$ je tvořen 38 až 43 aminokyselinami a má hmotnost 4 kDa [55]. V nervové tkáni se samovolně agreguje a ukládá v podobě amyloidního plaku. Bývá také označován za hlavního spouštěče kaskády patologických procesů vedoucích k neurodegeneraci.

V průběhu stárnutí a AD se $A\beta$ objevuje v mozku v senilních placích, v cévních stěnách a v leptomeninx. Vzniká z podstatně větších transmembránových proteinových jednotek, které se nazývají amyloidní prekurzorový protein (APP) [4]. Lidský APP gen je lokalizován na chromozómu 21 a kóduje transmembránové proteiny o délce 695-770 aminokyselin a hmotnosti 100 až 130 kDa [55].

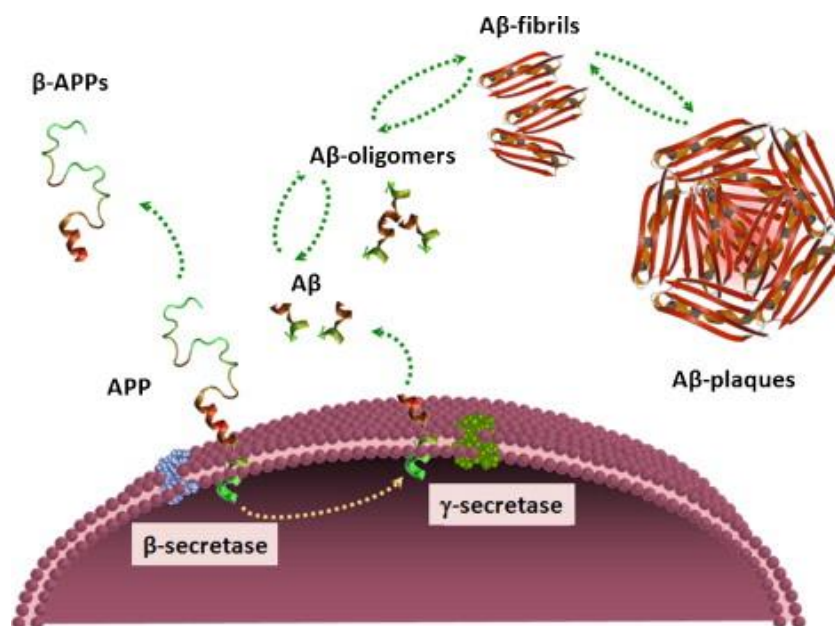
Amyloidní depozita v amyloidním plaku obsahují peptidy tvořené 42-43 aminokyselinami. V cévních stěnách je $A\beta$ tvořen 39-40 aminokyselinami. $A\beta$ je patofyziologicky v nadbytku secernován enzymem nervových buněk a je tvořen z 90% 40 aminokyselinami ($A\beta_{1-40}$). Tato forma se účastní až pozdních fází vývoje nemoci a považuje se za toxickou. V rané fázi vývoje onemocnění je přítomen protein tvořený 42 aminokyselinami ($A\beta_{1-42}$), který je oproti $A\beta_{1-40}$ toxičtější a více amyloidogenní [4]. Tento protein je hlavní složkou amyloidních plaků. Tento peptid je štěpen γ -sekretasou, která následuje až po štěpení β -sekretasy (BACE, beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme). Po rozštěpení, $A\beta_{1-42}$ přestává být solubilní, začíná koagulovat a dochází k jeho polymeraci, což způsobuje patogenezi v mozku [49]. $A\beta_{1-42}$ se tvoří odštěpením z APP odlišnou proteázou, než je odštěpován $A\beta_{1-40}$, což by mohlo být základem pro léčebné cíle AD [4].

$A\beta$ se považuje za klíčový patogenetický článek degenerativního procesu při AD. Jeho zvýšená tvorba je důsledkem mutací genu pro APP na 21. chromozomu, genu kódujícího tvorbu preselininu 1 na 14. chromozomu a genu kódujícího tvorbu preselininu 2 na 1. chromozomu [5].

3.2.2 β -sekretasa (BACE)

BACE je specifická transmembránová aspartyllová proteasa patřící do skupiny endopeptidas, nacházející se v myelinové pochvě neuronů, která je tvořena řetězcem o délce 501 aminokyselin [56]. K syntéze BACE dochází hlavně v endoplazmatickém retikulu, ale v malém množství k syntéze dochází také v lysozomech a plazmatické membráně. Je produkována jako proenzym o molekulové hmotnosti 60 kDa a dozrává v Golgiho aparátu do velikosti okolo 70 kDa [57]. Na povrch molekuly je transportována endosomy. Orgánově je syntéza lokalizována především v mozku a v menší míře také ve slinivce. V mozku existuje BACE ve dvou formách, a to jako monomer nebo jako dimer. Uvádí se, že v lidském mozku dominují homodimery s aktivním místem v Asp 93 a Asp 289, které mají vyšší enzymatickou aktivitu než monomerní [58].

Hlavní funkcí BACE je štěpení APP. Tato štěpná reakce představuje první krok k produkci $A\beta$ v organismu, který se poté hromadí v depozitech v mozku a tvoří amyloidní plak. APP je BACE štěpen na dva fragmenty v místě Met 671 a Asp 672 [59]. APP má stavbu transmembránového receptoru s delším extracelulárním N-terminálním segmentem a kratším intracelulárním C-terminálním segmentem [4]. Při štěpení APP se rozpustný N-konec, který se označuje jako APPs β , uvolňuje do cytosolu a C-konec zůstává ukotvený v membráně [59]. Ve zdravém mozku je přednostně APP štěpen α -sekretasou, která z membrány uvolňuje rozpustnou složku APPs α s neuroprotektivní funkcí [60]. APPs β je menší než neuroprotektivní protein APPs α . Po rozštěpení BACE zůstane větší část APP proteinu ukotvená v membráně, která následně může být štěpena γ -sekretasou. γ -sekretasa odštěpuje peptidy tvořené 36 až 43 aminokyselinami, zejména se jedná o peptidy $A\beta_{1-40}$ a $A\beta_{1-42}$ [61]. Tyto peptidy jsou mnohem více toxické a amyloidogenní než ostatní $A\beta$. Štěpení APP sekretasami ukazuje obr. 11.

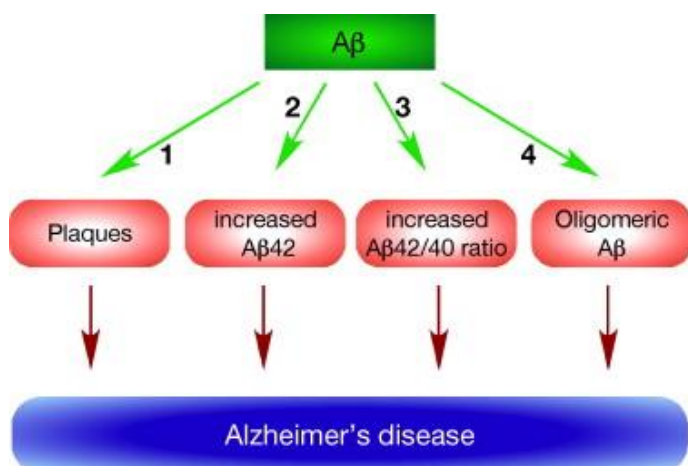


Obr. 11 Obrázek znázorňuje štěpení APP sekretasami v buněčné membráně a uvolňování Aβ. Dále schéma ukazuje vlastní agregaci Aβ a tvorbu oligomerů před tvorbou vláken, které tvoří hlavní složku extracelulárních senilních plaků [55].

3.2.3 Amyloidní teorie

I když dlouho přetrvávaly důkazy o vzniku AD pouze cholinergní teorií, tak objev z roku 1991 otevřel pohled na příčinu AD z jiného hlediska. Předpokládá se, že příčina vzniku AD by mohla být i v ukládání Aβ. Amyloidní teorie se zabývá nerovnováhou metabolismu Aβ, agregací Aβ (akumulace hydrofobních Aβ₁₋₄₀ a Aβ₁₋₄₂) a ukládáním Aβ v amyloidních placích jako hlavní příčinu zániku neuronů nebo jejich dysfunkce, které vedou k demenci [62,63]. Ačkoli přesná příčina AD je stále předmětem debat, je tato teorie zatím nejlépe definovanou a prostudovanou koncepční teorií vzniku AD.

Hypotéza amyloidní příčiny vzniku AD se během výzkumu měnila a došlo k několika změnám i popisu povahy patogenního Aβ (obr. 12). Hlavním principem amyloidní teorie je, že Aβ je primární příčinou onemocnění. V současné době si vědci pohrávají s jinou myšlenkou a to, že Aβ tvoří rozpustné oligomery, které jsou patogenní a mohou způsobovat AD [64].



Obr. 12 Možné teorie vzniku AD amyloidní teorií. Tento obrázek ukazuje čtyři možné teorie. První je ukládání A β . Druhá poukazuje na zvyšování A β_{1-42} . Třetí na možnost, že absolutní hladiny A β_{1-42} jsou méně důležité než poměr A β 42/40 (poměr mezi hladinou A β_{1-42} a věkem nástupu nemoci), který může způsobit AD. Poslední čtvrtá teorie se zabývá myšlenkou, že A β tvoří rozpustné oligomery [60].

V oblastech ukládání A β dochází také k projevům zánětlivé reakce. Nastává aktivace gliových elementů, mikrogliové buňky se transformují do makrofágů a astrocyty začnou produkovat velké množství látek. Postupně se uvolňují cytokiny. Velkého významu nabývá také uvolňování interleukinu 1 a 6. Dále dochází k aktivaci zánětlivého enzymu cyklooxygenasy (COX-2) a syntetizují se prostaglandiny. V hojné míře jsou uvolňovány v CNS obsažené neuromediátory v podobě excitačních aminokyselin (glutamát, aspartát). Všechny tyto látky vyvolávají aktivaci enzymů, destabilizaci vnitřního prostředí neuronů a to vše vede k aktivaci apoptických mechanismů a k zániku neuronu [49].

Jedním z dalších systémů, který může reagovat na zvýšenou expresi A β jsou mitochondrie. Po prostupu cytoplazmatickou membránou se A β naváže na specifický nosič A β -vázající-alkoholdehydrogenasa (amyloidbeta-binding-alcoholdehydrogenase-ABAD) a je přenášen specifickými transportéry do mitochondrie [65]. Navázaný A β na ABAD v mitochondriální matrix mění propustnost mitochondriální membrány a způsobuje tak dysfunkci mitochondrie. Pokles mitochondriální respirační aktivity poté může vést ke zvýšené tvorbě reaktivních forem kyslíku [66]. Volné reaktivní formy kyslíku následně způsobují lipidovou peroxidaci a proteinovou oxidaci, které signalizují průběh oxidačního stresu v buňce a aktivaci apoptózy [4].

3.3 Tau proteinová teorie

3.3.1 Tau protein

Tau proteiny jsou bílkovinné fragmenty, které stabilizují mikrotubuly. Tyto fragmenty se vyskytují hojně v nervových buňkách a v menší míře v oligodendritech a astrocytech. V případě, že dojde k poškození stabilizační sítě tvořené tau proteinem, dochází k destabilizaci mikrotubulů a následnému poškození nervu nebo dokonce k jeho zániku. Tau protein je produkován prostřednictvím alternativního sestřihu jediného genu zvaného MAPT (mikrotubuly asociovaný protein tau). Bílkovinné fragmenty byly objeveny Marcem Kirschnerem na Princetonské univerzitě v roce 1975 [67]. Základní funkce tau proteinu je kontrola nad stabilitou mikrotubulů, prostřednictvím různých izoform a fosforylace [68].

V normálním mozku se tau protein vyskytuje v šesti izoformách, které kóduje gen na 17. chromozomu. Velikost izoform tau proteinu je kolem 352-441 aminokyselin, jejich molekulová hmotnost je 50-65 kDa [5]. Tau protein je fyziologicky fosforylován na 2-3 aminokyselinových zbytcích serinu nebo threoninu. U AD se vyskytuje až 9 fosforylových aminokyselin na jednu molekulu. Fosforylace tau proteinu je zprostředkována několika typy proteinových kinas, zejména typy serin/threoninových kinas. Aktivovaná proteinkinasa fosforyluje tau protein a to přispívá k destabilizaci nervového vlákna. Hyperfosforylace je nadměrná fosforylace tau proteinu a může způsobit zhroucení stabilizační sítě a následné zkroucení vláken do neuronálních klubek. Právě tato klubka byla nalezena v mozku u pacientů s AD [68].

3.3.2 Mechanismus excitotoxicity

Hyperfosforylace tau proteinu vyvolává kaskádu reakčních dějů a způsobuje nadměrné dráždění (excitotoxicitu) neuronu. Excitotoxicita v případě neurodegenerativních onemocnění získává stále větší váhu. Excitotoxicita je základním mechanismem zapojeným do neuronální degenerace, která je definována jako buněčná smrt v důsledku toxických akcí excitačních aminokyselin. Vzhledem k tomu, že je glutamát hlavním excitačním neurotransmiterem v savčím CNS, se neuronální excitotoxicita obvykle

připisuje nějakému zranění. Neuronální smrt dle literatury nejčastěji vyplývá z delšího působení glutamátu a souvisí s nadměrným vstupem iontů do buňky [69]. První ucelené vysvětlení pojmu excitotoxicita podal John Olney na konci 70. let. Excitotoxicitu definuje jako proces vedoucí k zániku nervových buněk, způsobený excesivní aktivací glutamátových receptorů [70]. Mechanismy excitotoxicity mohou být rozděleny do tří skupin. Natrium-dependentní, kalcium-dependentní excitotoxicita a glutamátová smyčka (obr. 13).

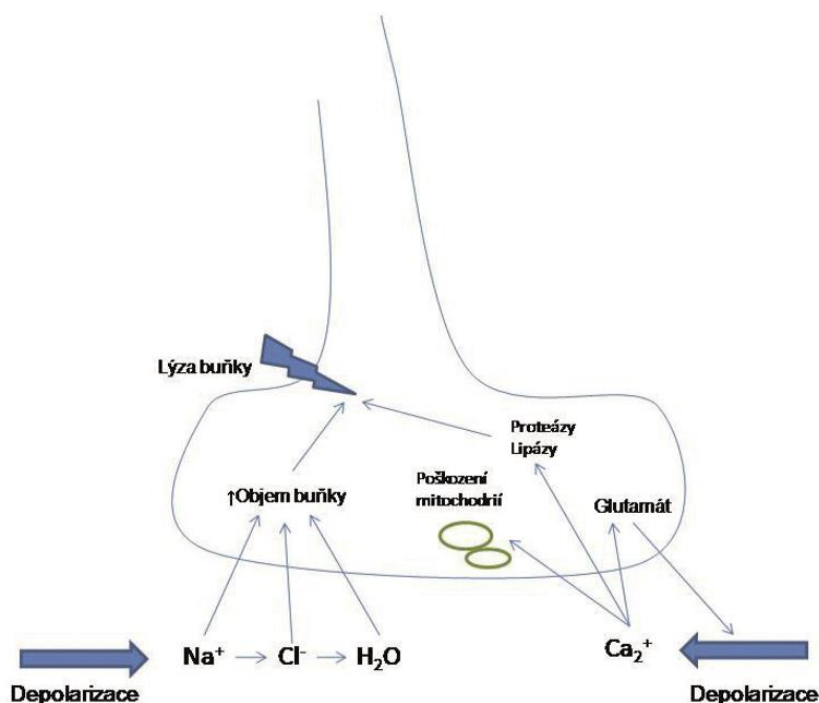
Natrium-dependentní excitotoxicita je spojená s aktivací napěťově řízeného iontového receptoru AMPA/KA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionyllová kyselina/kainate receptor), při které dochází k influxu sodných iontů intracelulárně. Tato depolarizace může vést až k funkčnímu přetížení nervové buňky. Influx sodných iontů do nervové buňky je následován pasivním přestupem chloridových iontů k zachování elektrické rovnováhy. V nervové buňce vzniká osmotický gradient, po kterém přestupují molekuly vody do intracelulární matrix, dochází k zvětšení objemu buňky a k poškození organel. Konečným stádiem tohoto procesu může být i rozpad buňky. Tato osmotická excitotoxicita je reverzibilní, pokud je depolarizační stimul odstraněn [70].

Kalcium-dependentní excitotoxicita vzniká na základě aktivace napěťově řízených kalciových receptorů. V rámci aktivace se dostávají extracelulární vápenaté ionty do buňky. Dochází k aktivaci NMDA receptoru glutamátem, přerušeni aktivity sodno-kalciové pumpy a zvýšení intracelulární koncentrace vápenatých iontů. Excitotoxicita je tedy indukovaná nadměrným influxem vápenatých iontů přes NMDA receptor, aktivací proteinkinas a následnou expresí nežádoucích genů. Důsledkem je aktivace neurotransmiterů neuronu na zakončení nervových výběžků následovaná zvýšením apoptózy a zánikem neuronů [70].

Mechanismem glutamátové smyčky je postupné uvolňování glutamové kyseliny extracelulárně, které je způsobené předchozími mechanismy excitotoxicity. Glutamát je neesenciální aminokyselina, která by neměla překročit hematoencefalickou bariéru a musí být syntetizována v neuronech z místních prekurzorů. Nejrozšířenějším prekurzorem glutamátu v synaptických zakončeních je glutamin. Glutamin je uvolňován z gliových buněk v presynaptických zakončení, poté je glutamin metabolizován na glutamát pomocí mitochondriálního enzymu glutaminasy. Glutamát může být také syntetizován pomocí transaminace 2-oxoglutarátu, který je meziproductem citrátového cyklu. Glutamát je nezbytný pro normální funkci mozku. Téměř všechny excitační

neurony v CNS jsou glutamátergního charakteru a předpokládá se, že více než polovina všech mozkových synapsí ho uvolňuje. Glutamát hraje zvláště důležitou roli v klinické neurologii. Zvýšená koncentrace extracelulárního glutamátu, který bývá uvolňován v důsledku poranění nervového vlákna, je toxická pro ostatní neurony[71].

K vzestupu extracelulární koncentrace glutamátu dochází jeho uvolněním rozpadem buňky, reakcí na depolarizaci buňky a kalcium-dependentním mechanismem ze synaptických váčků. Zvýšená koncentrace extracelulárního glutamátu vede k šíření depolarizačních vln, a to i mimo původní zaměření a buňky v okolí se stávají citlivými k ACh. Tento proces vede k opětovnému uvolnění glutamátu a glutamátová smyčka se uzavírá [70].



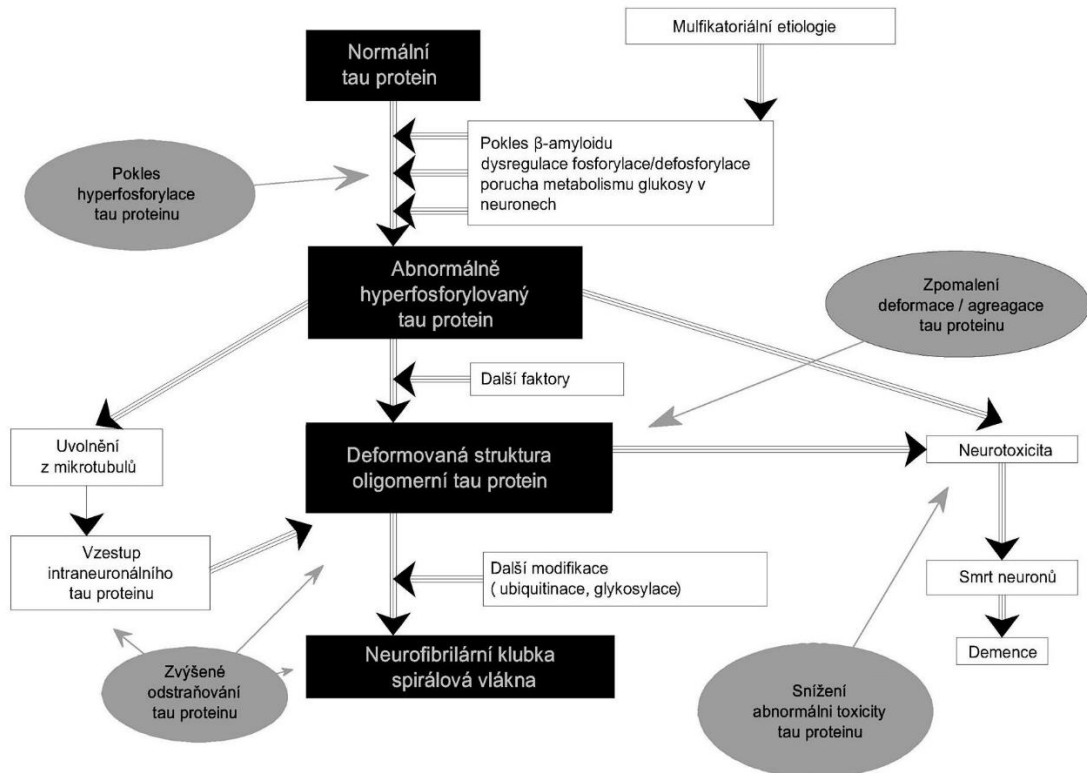
Obr. 13 Mechanismus excitotoxicity sodíku, vápníku a glutamátu [70]

Intracelulární ukládání tau proteinu i extracelulární ukládání A β jsou zahajovacími faktory pro více neurotoxických cest jako je excitotoxicita, oxidační stres, zánět nebo apoptóza [69].

3.3.3 Tau proteinová teorie

Degenerace tau proteinu je hlavní intracelulární změnou u AD. Tato bílkovina spojuje neuronální vlákna (mikrotubuly). U AD je tau protein hyperfosforylován. Dochází ke zkracování vláken, ztrátě jejich funkce a k tvorbě neuronálních klubek. Postižené neurony podléhají silné apoptóze a zanikají [49].

Možný mechanismus neurofibrilární degenerace a cílů pro terapeutické užití ukazuje obr. 14. Většina etiologických faktorů způsobuje abnormální hyperfosforylaci tau proteinu prostřednictvím různých cest (cestou A β , dysregulací fosforylace/defosforylace a poruchou metabolismu glukózy v mozku). Abnormálně hyperfosforylovaný tau protein ztrácí nejenom svou biologickou aktivitu a disociuje z mikrotubulů, ale také podporuje jejich polymeraci. Rozpustný abnormálně hyperfosforylovaný tau protein nebo jeho oligomery jsou toxické pro neurony a mohou vést k zániku neuronů a demenci. S velkou pravděpodobností v důsledku obranného mechanismu neuronu, abnormálně hyperfosforylovaný tau protein dále polymeruje do vysoce agregovaných spárovaných spirálových vláken a neurofibrilárních klubek, které by mohly být inertní, ale mohou vést k postižení neuronů a apoptóze. Tau protein je také cílem pro vývoj léčby AD. Šedé šipky na obrázku ukazují několik léčebných strategií zaměřených na neurofibrilární degeneraci [69].



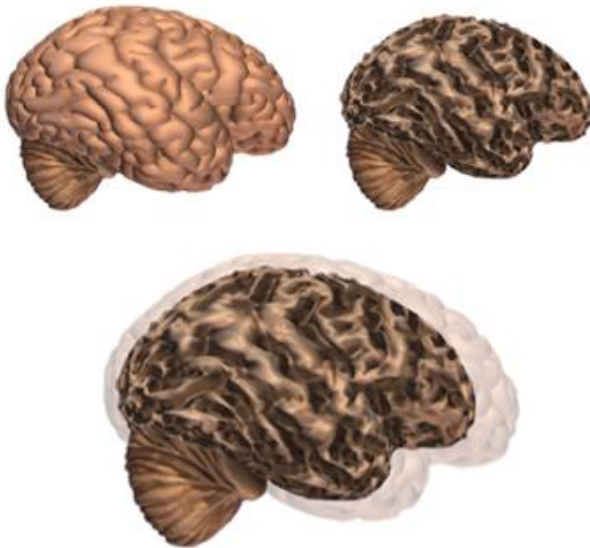
Obr. 14 Možný mechanismus neurofibrilární degenerace a cílů pro terapeutické užití [69]

Důležitou úlohu v regulaci fosforylace tau proteinu za patologických podmínek hraje proteinkinasa GSK-3. Zejména její izoforma GSK-3 β , která spouští degeneraci tau proteinu. Na zvířecích modelech bylo zjištěno, že zvýšení činnosti GSK-3 β se podílí na tau hyperfosforylaci, neurodegeneraci v hipokampu, deficitu paměti, zánětlivé reakci, zvýšené produkci A β a snížené ACh syntéze [72].

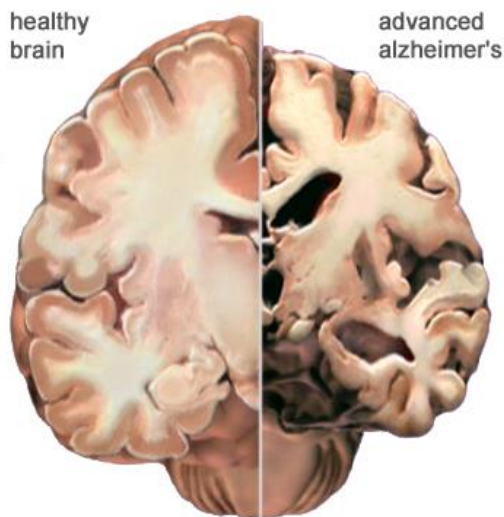
4 ZMĚNY V MOZKU SOUVISEJÍCÍ S AD

4.1 Makroskopické změny

AD vede ke smrti nervových buněk a makroskopicky se projevuje kortiko-subkortikální atrofií, jejíž rozsah nemusí vždy korelovat se závažností demence [49]. V průběhu AD, se mozek dramaticky zmenšuje a nemoc postihuje téměř všechny jeho funkce (Obr. 15). Masivní ztráty nervové tkáně probíhají nejprve lokálně. Další progresse AD změní celou stavbu a funkci mozku, to je patrné na příčném řezu mozku (Obr. 16). U pacientů s diagnostikovanou AD se mozková kůra smršťuje (jsou ztenčeny mozkové gyry a rozšířeny sulky). Nervová tkáň tedy bývá nejčastěji poškozena v oblastech souvisejících především s myšlením, plánováním a vzpomínáním. Degenerace mozkové tkáně postihuje hipokampus, což je oblast mozkové kůry, která má klíčovou roli při vytváření paměti. Další degenerace mozku má za následek patologické zvětšování a plnění mozkových komor likvorem, které se v souvislosti se zvyšováním úbytku nervové tkáně zvětšují [73].



Obr. 15 Na obrázku můžeme vidět porovnání zdravého (vlevo) a postiženého (vpravo) mozku AD. Obrázek dole ukazuje rozdíl ve velikosti mezi nimi [73].



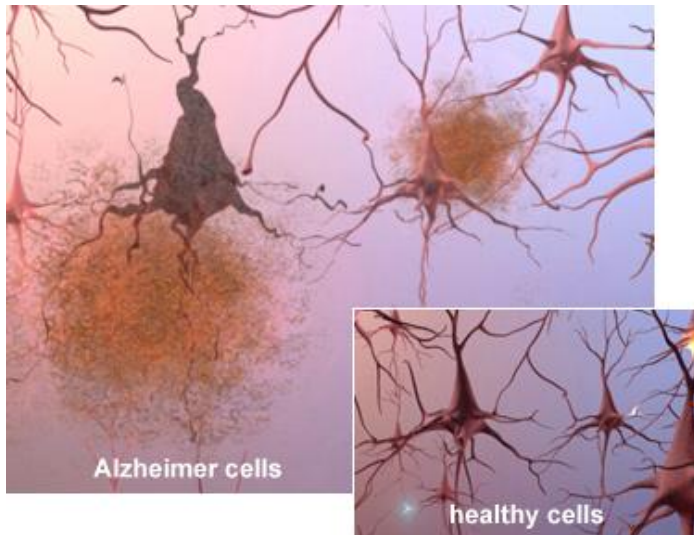
Obr. 16 Porovnání mezi zdravou mozkovou kůrou (vlevo) a poškozenou AD (vpravo) [73]

4.2 Histopatogeneze (mikroskopické změny mozku)

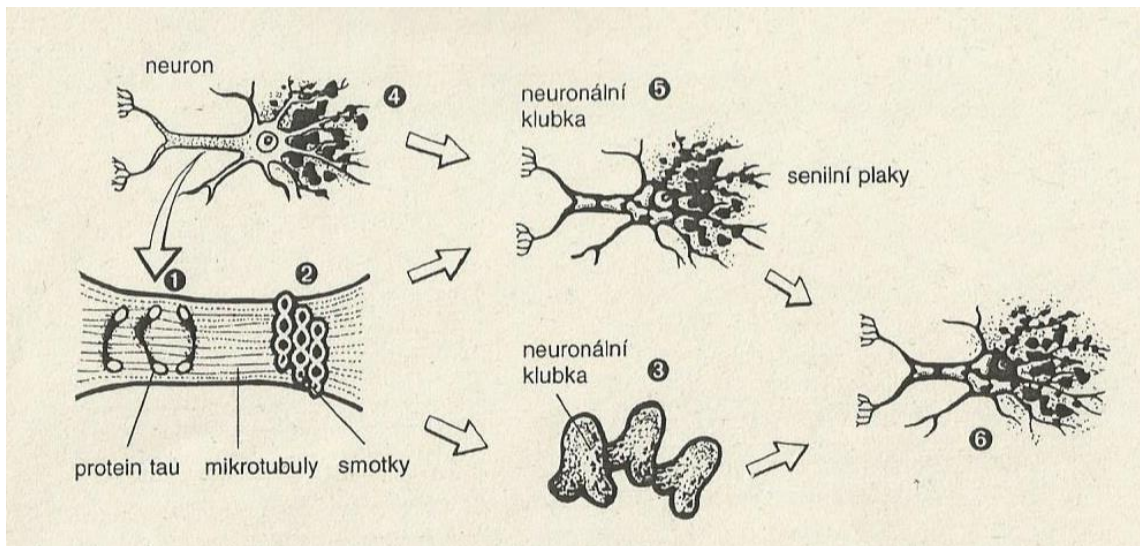
Mikroskopické změny v mozku u pacientů s AD se vyznačují tím, že:

1. Nervová tkáň postižená AD má o mnoho méně nervových buněk a synapsí, než je tomu u zdravého mozku (obr. 17).
2. Vytvářejí se abnormální shluky fragmentů amyloidních proteinů a následně amyloidní plaky mezi nervovými buňkami (obr. 18).
3. Mrtvé a umírající nervové buňky obsahují klubka, která jsou vytvořena ze zkroucených vláken tau proteinu (obr. 18).

Příčina AD není dodnes známá, ale jednou z hlavních možných teorií vzniku je porucha cholinergní transmise, tvorba $A\beta$, který se pak stáčí v amyloidní plak a neuronální klubka tvořená tau proteinem (viz molekulární mechanismus vzniku AD) [73].



Obr. 17 Obrázek poukazuje na rozdíl mezi zdravými nervovými buňkami (vpravo) a poškozenými AD (vlevo) [73].

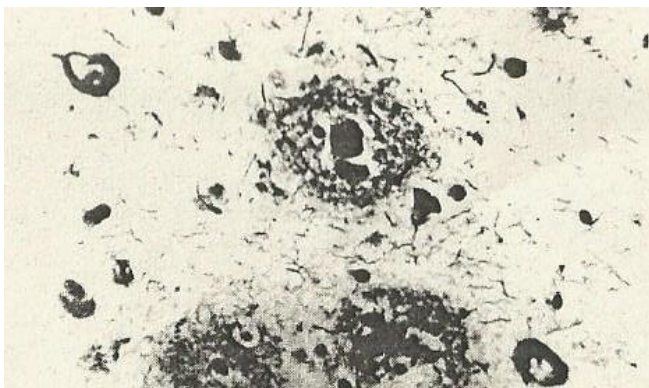


Obr. 18 Vznik senilních plaků a neuronálních klubek. Číslo 1 na obrázku znázorňuje hyperfosforylaci tau proteinu a vznik smotků. Číslo 2 ukazuje na vlákna, která se hromadí uvnitř neuronu. U čísla 3 vznikají neuronální klubka narušující funkci nervové buňky a u čísla 4 můžeme sledovat nerozpustná depozita $A\beta$, která se mění na senilní plaků. Číslo 5 upozorňuje na to, že přítomnost tau proteinu a spletených vláken také přispívá ke vzniku senilních plaků. A nakonec číslo 6, kde se neuron degeneruje a umírá [5].

4.2.1 Senilní plaky

Senilní plaky (obr. 19) v histologických řezech můžeme vidět jako nepravidelně okrouhlé, heterogenní útvary velké asi 10-200 μm , které obsahují amyloid. Můžeme je nalézt v mozkové kůře, v podkorové šedi a kůře mozečku. Plak se nachází v malém počtu i u klinicky normálního stárnutí mozku, ale pokud se objeví vyšší množství plaků, poukazuje to na možný rozvoj AD [4].

Plak se tvoří, když se $A\beta$ stáčí a shlukuje. $A\beta$ je chemicky "lepkavý", a proto se postupně shlukuje do plaků. Malé shluky mohou blokovat buněčnou signalizaci přímo na synapsích, ale mohou také kaskádovitě aktivovat buňky imunitního systému, které vyvolávají zánět a odstranění postižených buněk [73]. Stále, ale není jasné, zda $A\beta$ je příčinou AD nebo produktem neurální degenerace. Předpokládá se, že agregovaná forma $A\beta$ je neurotoxická, protože vytváří po agregaci arteficiální a neřízené patologické kalciové kanály. Těmito kanály dochází k velkému influxu vápníku, buňka nedokáže osmoticky srovnat vnitřní prostředí buňky, pufrovat a umírá díky toxické koncentraci volného intracelulárního vápníku, která je pro buňku nezvladatelná. Přítomnost i malého počtu neuritických plaků v mozkové kůře je považována za klinicky významnou, protože je základem poškození kognitivních funkcí [5].

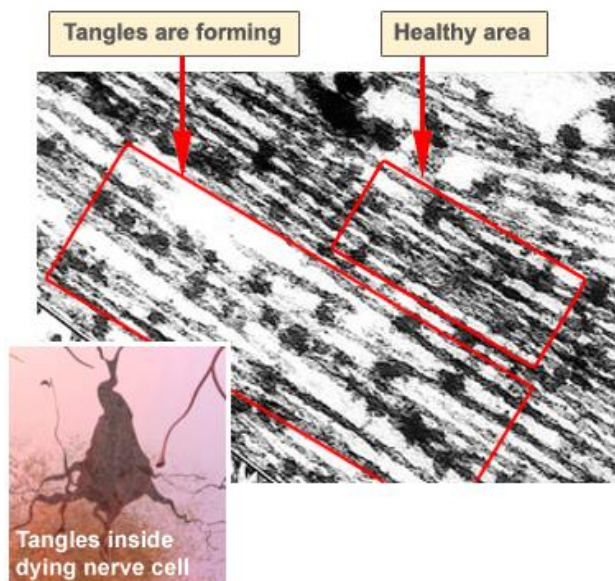


Obr. 19 Senilní plaky s centrálním jádrem tvořeným $A\beta$ [5]

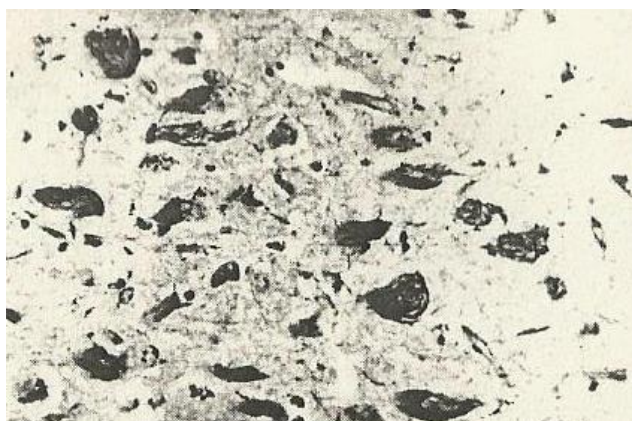
4.2.2 Neurofibrilární klubka

Neuronální klubka (obr. 21) jsou také někdy označována jako „Alzheimerovy změny neurofibril“. V elektronovém mikroskopickém obrazu jde o párová spirální vlákna s periodicitou, která je pro ně charakteristická [4]. Klubka se vyskytují v neuronech, zejména v hipokampu a v mozkové kůře, jsou tedy úzce spjata se závažností kognitivních poruch [5]. Velice důležitou součástí klubek je tau protein, který ve zdravém mozku pomáhá udržet tvar a strukturu buněk. Objevuje se v nich v jednodušší izoformě a má vyšší molekulární hmotnost danou hyperfosforylací. Kromě hyperfosforylace se může na vzniku spirálních vláken podílet i glykosylace a ubikvitinace [4]. Glykosylací rozumíme navázání molekuly cukru (např. glukosy, galaktosy či různých oligosacharidů) na jinou molekulu (bílkovinu), která může pozměnit její vlastnosti (např. antigenní). Glykosylace probíhá v endoplazmatickém retikulu a v Golgiho aparátu. Ubikvitinace značí specifické odbourávání proteinu v proteasomu za spotřebování energie ve formě ATP. Protein určený k degradaci je označen navázáním více než čtyř molekul ubikvitinu. Ubikvitinace hraje významnou roli v regulaci buněčného cyklu, apoptóze, replikaci a reparaci DNA. Mutace v systému ubikvitinace mohou také vést k patologickým změnám v organismu [74].

Mechanismus excitotoxicity, který tau protein vyvolává, způsobuje tvorbu neuronálních klubek, které se podílejí na rozpadu buněčného transportního systému. Ve zdravých oblastech mozku je transportní systém organizován v rovnoběžně rozloženém pletivu, jako „železniční trať“. Živiny a látky syntetizované neuronem (např. neurotransmitery) cestují podél rovnoběžného rozložení pletiva. Tau protein pomáhá k tomu, aby toto rozložení zůstalo stabilní. V oblastech, kde se tvoří klubka, dochází k deformaci rovnoběžně rozloženého pletiva. Rovnoběžné dráhy poté už nemohou zůstat rovné a rozpadají se. Dále dochází k nedostatečnému zásobování buňky živinami a buňka umírá (Obr. 20) [73].



Obr. 20 Rozdíl mezi buněčným transportním systémem ve zdravých oblastech mozku a oblastech, kde se tvoří klubka. Dolní obrázek ukazuje klubka uvnitř umírající nervové buňky [73].



Obr. 21 Neuronální klubka [5]

5 LÉČBA A PREVENCE

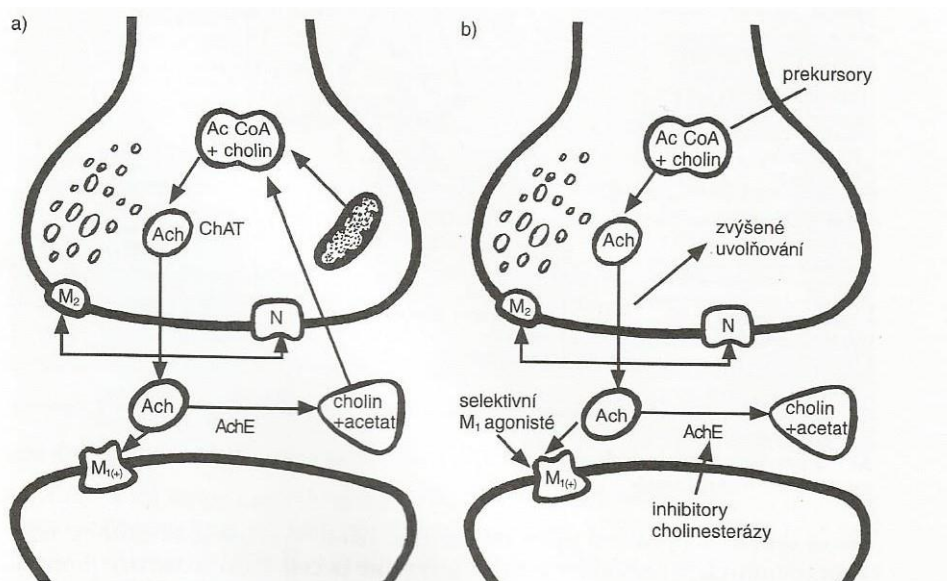
Vzhledem k tomu, že etiopatogeneze AD nebyla dodnes zcela objasněna, není proto možné zvolit vhodnou a hlavně účinnou kauzální farmakoterapii [49]. V současné době se na AD nahlíží z trochu jiného směru, a to z pohledu etiopatogenetických řetězců, které spolu vzájemně souvisejí. V závislosti na zkoumání tohoto oboru a včasném vyšetření genetických predispozicí můžeme výrazně ovlivnit jak terapii, tak průběh celého onemocnění a zpomalit degeneraci nervové tkáně a následně i demenci, a to především tehdy, pokud začneme s terapií včas. Terapie AD by měla být komplexní. Je nutno kombinovat farmakoterapii s dalšími typy terapie, především s psychosocioterapií (kognitivní trénink), s léčbou přidružených onemocnění (deprese, poruchy spánku), s rehabilitací tělesných funkcí a v neposlední míře i s prací s rodinou a dalšími pečovateli nemocného [4].

Neméně důležitá v terapii AD je i samotná prevence. Primárně jde především o ovlivnění možných rizikových faktorů způsobující AD. Sekundárně je pak důležitá včasná diagnóza a zabránění dalšího rozvoje demence. Terciární prevence se pak zaměřuje na zpomalení progresu, zmírnění symptomů kognitivního deficitu, zlepšení kvality života a ovlivnění poruch chování, které jsou většinou důvodem nevhodné ústavní péče [5].

Farmakoterapie se rozděluje do dvou skupin. První skupinou je kognitivní terapie, která zahrnuje především inhibitory acetylcholinesteras (IChE) a inhibitory N-methyl-D-aspartátových (NMDA) receptorů. Druhou skupinou je pomocná symptomatická farmakoterapie.

5.1 Inhibitory acetylcholinesterasy (IChE)

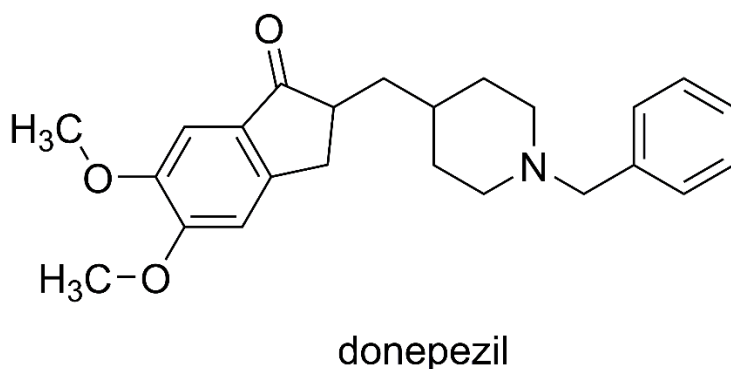
Standardem léčby pro AD je v současné době pouze kauzální terapie, a to léčba IChE, které jsou indikovány u lehkých až středně těžkých stádií AD [49,54]. IChE vedou k blokadě AChE, která odbourává v synaptické štěrbině ACh, a tím zlepšují porušenou acetylcholinergní transmissi (obr. 22). Vzhledem k tomu, že počet mAChR se podstatně nemění, i když počet některých typů nAChR klesá, je tato léčba účinná [7]. Přehled terapie IChE ukazuje tab. 3.



Obr. 22 Cholinergní synaptická aktivita (a) a místo účinku cholinergních agonistů a inhibitorů AChE (b) [5]

Donepezil (Aricept, Yasnal)

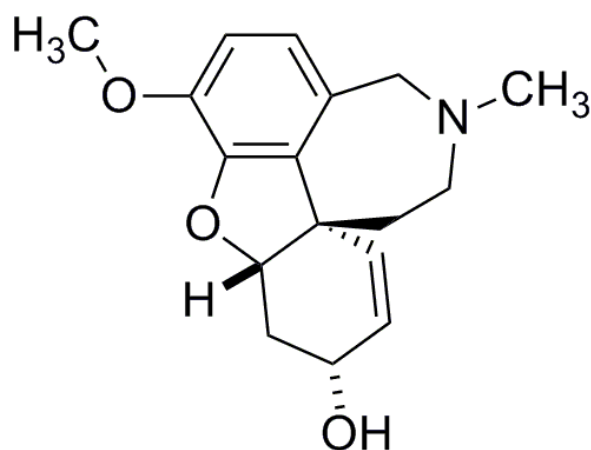
Donepezil (obr. 23) je specifický reverzibilní inhibitor AChE a snižuje tak degradaci ACh v mozku. Zkoušky in vitro ukázaly, že je donepezil 1000x silnějším inhibitorem AChE než BuChE, která převládá mimo centrální soustavu. Donepezil je po perorálním podání rychle absorbován a maximální plazmatické koncentrace je dosaženo za 3 až 4 hodiny [75]. Donepezil je metabolizován v játrech cytochromem P450 (CYP), přesněji izoenzymy CYP3A4 a CYP2D6, čímž vzniká vysoká možnost lékových interakcí. Jeho poločas eliminace je 70 hodin, což umožňuje podávání jedenkrát denně. Začíná se dávkou 5 mg/den, při dobré toleranci se stoupá po měsíci na dávku 10 mg/den. Je to dobře tolerovaná látka s malým výskytem nežádoucích účinků [7].



Obr. 23 Struktura donepezilu

Galantamin (Reminyl, Galantamin-teva)

Jedná se o terciární alkaloid, který je selektivním, kompetitivním inhibitorem AChE. Galantamin (obr. 24) mimo jiné také zesiluje účinek ACh na nikotinové receptory, a to nejspíše vazbou na alosterické místo receptoru. Díky této vlastnosti dochází u pacientů s AD ke zvýšení aktivity cholinergního přenosu a zlepšení kognitivních funkcí. Je považován za acetylcholinergního dualistu, v působení na acetylcholinergní systém. Inhibuje AChE a také BuChE [49]. Má kratší poločas rozpadu, podává se jedenkrát denně v retardované formě nebo dvakrát denně v neretardované formě léčiva. Dávkování je jedenkrát 8 mg (dvakrát 4 mg)/den 1 měsíc, druhý měsíc jedenkrát 16 (dvakrát 8) mg/den, a od třetího měsíce dvakrát 12 (jedenkrát 24) mg/den. Galantamin je obvykle dobře snášen, má minimum nežádoucích účinků [7].



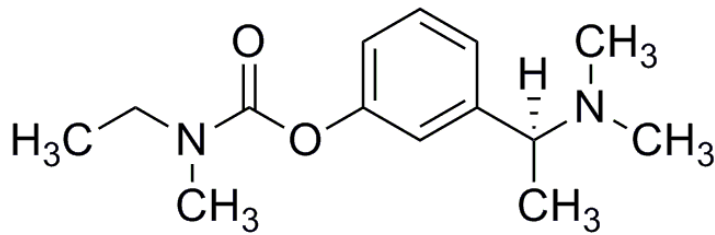
galantamin

Obr. 24 Struktura galantaminu

Rivastigmin (Exelon, Evertas)

Rivastigmin (obr. 25) je inhibitor AChE i BuChE karbamátového typu, který zajišťuje lepší cholinergní přenos tím, že zpomaluje degradaci ACh uvolněného na nervové synapsi. Může zlepšovat poruchy kognitivních funkcí, které jsou spojené s deficitem cholinergního přenosu u AD a Parkinsonovy choroby [76]. Rivastigmin se vstřebává rychle a kompletně, plazmatické koncentrace jsou dosaženy přibližně za jednu hodinu. Má naprosté minimum lékových interakcí. Rivastigmin se také titruje – první měsíc se podává dvakrát 1,5 mg/den, druhý měsíc dvakrát 3,0 mg/den, třetí měsíc dvakrát 4,5 mg/den a od čtvrtého měsíce se používá dávka dvakrát 6,0 mg/den per os. Rivastigmin

je zdravotními pojišťovнами hrazen jen tehdy, když je stanovena diagnóza AD a hodnoty testu MMSE se pohybují v rozmezí 20-13 bodů. Nejčastější nežádoucí účinky jsou gastrointestinální, především dyspepsie, nechutenství, nauzea, výjimečně vomitus. Zřídka se vyskytuje zpomalení srdeční frekvence, křeče, cefalalgie, neklid [7].



rivastigmin

Obr. 25 Struktura rivastigminu

Tab. 3 Shrnutí terapie IAChE [46]

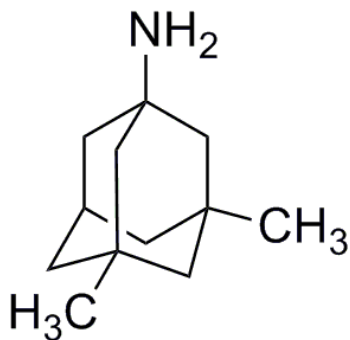
	Donepezil	Rivastigmin	Galantamin
Chemická třída	Piperidin	Karbamát	Terciární alkaloid
Inhibice ChE	Nekompetitivní, rychle reverzibilní (<1ms), pouze AChE	Nekompetitivní, velmi pomalu reverzibilní (6-8 hodin), AChE i BuChE	Kompetitivní, rychle reverzibilní (<1ms), pouze AChE
Místo inhibice cílového enzymu	Pokrývá katalytické aktivní místo a periferní aniontové místo cholinu	Katalytické vazebné místo	Aniontové místo cholinu a katalytické vazebné místo
Selektivita vůči mozku oproti periferním tkáním	Neurčitá	Ano	Žádná
Preferenční selektivita vůči izoformám	U většiny studií žádná (G1 v jedné studii)	Selektivní pro G1	Žádná
Allosterická modulace podtypů nAChR	Ne	Ne	Jednotlivé podtypy
Vazba na plazmatické proteiny	-96%	-40%	-20%
Plazmatický poločas (hodiny)	70	1-2	4-6
Metabolismus	Jaterní CYP Izoenzymy 3A4 a 2D6	AChE a BuChE	Jaterní CYP Izoenzymy 3A4 a 2D6
Eliminace	Játra	Ledviny	Játra a ledviny
Možnost akumulace	Vysoká	Velmi malá	Nízká
Možnost lékových interakcí	Střední	Velmi nízká	Střední
Doporučená denní dávka/dávkování	5-10mg/d, jednou denně	6-12mg/d, dvakrát denně při jídle	16-24mg/d, jednou nebo dvakrát denně při jídle
Přípravky	Tablety, Perorální roztok (ve vývoji)	Tobolky, Perorální roztok, Transdermální náplasti (ve vývoji)	Tablety, Tobolky s řízeným uvolňováním

5.2 Inhibitory NMDA receptorů

Memantin (Ebixa, Axura) je dimethylovým derivátem amantadinu. Účinkuje jako nekompetitivní antagonist NMDA receptorů (obr. 26) [49]. Brání nadměrnému vstupu vápenatých iontů do nitra buněk, a tím potlačuje excitotoxické poškození neuronů v CNS a inhibuje indukci apoptózy. Glutamát je hlavním excitačním neurotransmiterem, který umožňuje přenos až na 60% synapsích v mozku. Mimo jiné též snižuje tvorbu beta-amyloidu a tau-proteinu. Za fyziologických podmínek glutamát ovlivňuje schopnost učení se a zlepšuje paměť.

Memantin je kompletně absorbován z trávicího traktu a vyznačuje se vysokou biologickou dostupností. Maximálních plazmatických koncentrací dosahuje za 3-8 hodin po podání [77]. Memantin je indikován pro léčbu středně těžkých a těžkých forem AD. V dnešní době se však široce diskutuje teorie, že pokud se zastaví poškození mozku excitotoxitou v začátku nemoci, lze zmírnit celkové následky. Aplikace memantinu u pacientů s lehkou formou demence, tedy může celkově oddálit stav, kdy se pacient o sebe již nedokáže sám postarat [78].

Memantin je podáván perorálně v dávce dvakrát denně 10 mg (titrace probíhá tak, že se začíná jedenkrát 5 mg/den a každý týden se přidává 5 mg). Je to látka obecně dobře snášená, s minimem nežádoucích účinků. Pokud se vyskytnou, projevují se nejčastěji jako nežádoucí excitace nebo přechodný výskyt halucinací či jiných psychotických symptomů. Zdravotní pojišťovny hradí tuto účinnou látku, pokud je diagnostikována AD a hodnoty testu MMSE se nacházejí v rozmezí 17-6 bodů [7].



memantin

Obr. 26 Struktura memantinu

V praxi jsou používány IChE a inhibitory NMDA receptorů v různých kombinacích s jinými léčivými látkami. Používají se nootropní farmaka, nesteroidní antirevmatika a hojně se využívá i extrakt z ginkgo biloby EGb 761 (Tanakan, Tebokan) [49]. V ČR bylo v roce 2006 z celkového počtu odhadovaných 50 až 70 tisíc pacientů s demencí léčeno IChE a memantinem pouze 4760 pacientů (6,8%). Tím výrazně zaostáváme za zeměmi Evropské unie, kde ve Francii je léčeno cca 21% pacientů. V USA je dokonce léčeno 27,5% pacientů. Významně se na tomto stavu podílí i skutečnost, že v ČR jsou nevhodně nastavena kritéria pro zahájení léčby IChE. Zcela v rozporu s odbornými poznatky je nastavena horní hranice MMSE testu pro zahájení léčby v ČR. Tato hranice je nastavena na nízkých 20 bodů, i když v řadě zemí se tyto léky mohou podávat již od 24 bodů a níže. Toto opatření je diskriminující pro pacienty v počátečním stádiu nemoci a také i u osob s vyšším vzděláním, kteří by ve stejné fázi onemocnění měli hypoteticky dosahovat na škále MMSE vyšších hodnot [54]. Přitom je důležité si uvědomit, že léčba zahájena v počátečním stádiu onemocnění má velký význam.

5.3 Další pomocná léčba

Dalšími způsoby terapie AD je nekognitivní farmakoterapie a nefarmakologická terapie. Nekognitivní farmakoterapie se používá k léčbě přidružených, nekognitivních symptomů AD. Mezi takovéto symptomy patří paranoidně-halucinatorní syndromy,

stavy neklidu, poruchy spánku, depresivní nebo úzkostlivé stavy [4]. V terapii deprese u AD se preferují antidepresiva s minimálním anticholinergním efektem, které selektivně inhibují zpětné vychytávání serotoninu ze synaptických štěrbin (SSRI - selective serotonin reuptake inhibitors). Anticholinergní působení musí být minimální, protože působí vedle kardiotoxicity i porušení kognitivních funkcí [49]. Pro stavy neklidu, zmatenosti a agitovanosti jsou vhodná neuroleptika (antipsychotika) s minimálním adrenolytickým efektem, nejlépe atypická, při jejich neúspěchu používáme butyrofenony. U AD jsou také časté poruchy spánku. Při nespavosti jsou vhodná některá neuroleptika nebo z hypnotik nebenzodiazepinová léčiva [79].

Léčba AD se neskládá pouze z farmakoterapie, ale mnoho pacientů je potřeba přenechat zkušeným psycho a socioterapeutům. Důležitá je reedukační terapie, u které se snažíme procvičovat s postiženými ty funkce, které zůstaly ještě zachovány [7]. Reedukací se především snažíme zachovat základní aktivity běžného života. Důležité je, že nesmí být prováděna násilně. Pacient nesmí mít pocit provinění v případě selhání. V pokročilejších stádiích AD je důležitá kontrola s realitou, pacient musí být konfrontován s realitou co nejvíce, jak je to možné (kalendář s aktuálním datem, označení místností) [49]. Velmi významná složka léčby postižených AD je práce s jejich pečovateli, zpravidla nejbližšími příbuznými. Tyto osoby jsou vystaveny silné zátěži emoční, pracovní i ekonomické (často v důsledku péče o nemocného člena rodiny ztrácejí své zaměstnání a postavení). Významná je jejich edukace včetně vysvětlení, že nemohou mít nadměrné očekávání příznivého efektu léčby svých příbuzných (pacientů). U pacientů dokážeme pouze zpomalit progresi onemocnění, ne ji vyléčit. Příbuzné je třeba zbavit pocitu viny, který často mají a který se někteří snaží kompenzovat tím, že obviňují zdravotnický personál z nedostatečné nebo nesprávné péče [7]. V ČR se o edukaci pečovatelů stará Česká alzheimerovská společnost. Pro pacienty s AD je optimální, když mohou zůstat ve svém původním prostředí, ve své rodině [4]. Hospitalizace je vhodná pouze tehdy, když pacient žije osaměle, nemá prostředky na pečovatelskou službu a nezvládá péči o sebe, nebo když má poruchy chování takového stupně, že je pečovatelé nezvládají, nebo když pečovatelé již nejsou schopni v péči o pacienta pokračovat z důvodů osobního selhání [7].

6 ZÁVĚR

Má bakalářská práce je věnována celosvětově nejčastější formě demence, tedy AD. V jednotlivých kapitolách jsem popsala charakter nemoci, její symptomy, diagnostická kritéria (podle nichž se AD definuje), velkou škálu testů pro odhalení AD, rizikové faktory, změny mozku související s AD a nakonec současné možnosti léčby a prevence. Konkrétně jsem se zaměřila na etiopatogenezi AD. Rozebírala jsem tři hlavní teorie vzniku AD. Cholinerní teorii, která se zabývá poruchou acetylcholinegní transmise. Další teorií byla amyloidní teorie, kde jsem se zabývala problematikou ukládání amyloidního β proteinu a následné apoptózy neuronů. V neposlední řadě jsem se zaměřila také na tau teorii, která objasňuje mechanismus excitotoxicity a hyperfosforylaci tau proteinu.

Toto téma jsem si vybrala z několika důvodů. Hlavním důvodem byla aktuálnost problematiky, což souvisí s celosvětovým trendem stárnutí populace a současným prodlužováním střední délky života. Nemocných AD stále přibývá, ale vznik AD zůstává i nadále nejasný. Bohužel AD není vyléčitelné onemocnění a my stále nemáme prostředky ke kauzální léčbě pacientů. V současnosti existuje pouze symptomatická léčba, s kterou však můžeme zmírnit progresi onemocnění, a tím prodloužit kvalitu života nemocných. Výběrem tohoto tématu jsem také chtěla sama získat nové poznatky o AD a nacházet nové informace o jejím vzniku.

AD je jedno z onemocnění, které dosud nemůžeme vyléčit a vede ke změně života postižených i jejich příbuzných. Tyto skutečnosti vedou k zahajování různých výzkumných projektů, které mají za cíl zjistit etiopatogenezi AD. Když budeme znát etiopatogenezi AD, můžeme nalézt účinnou kauzální terapii a uzdravit pacienty.

7 SEZNAM ZKRATEK

ABAD	A β -vázající-alkoholdehydrogenasa
A β	amyloidní β protein
ACh	acetylcholin
AChE	acetylcholinesterasa
AD	Alzheimerova choroba
ADAS	cog Alzheimer's disease assessing test-kognitivní složka
ADNI	Alzheimer's disease neuroimaging iniciativy
APOE	apolipoprotein E
APP	amyloidový prekurzorový protein
BACE	β -sekretasa
BuChE	butyrylcholinesterasa
CNS	centrální nervová soustava
CT	počítačová tomografie
ČR	Česká republika
DSM	Diagnostický a statistický manuál duševních poruch
ChE	cholinesterasa
IACHe	inhibitory acetylcholinesteras
mAChR	muskarinový acetylcholinový receptor
MCI	mírná kognitivní porucha
MKN	Mezinárodní klasifikace nemocí
MR	magnetická rezonance
nAChR	nikotinový acetylcholinový receptor
NIA	National institute of aging
NINCDS/ADRDA	Národní institut pro neurologické poruchy, poruchy komunikace a cévní mozkové příhody/kritéria ADRDA
NMDA	N-methyl-D-aspartát
PET	pozitronová emisní tomografie
SPECT	jednofotonová emisní tomografie

8 POUŽITÁ LITERATURA

1. BROOKMEYER, Ron, Elizabeth JOHNSON, Kathryn ZIEGLER-GRAHAM a H. Michael ARRIGHI. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's* [online]. 2007, vol. 3, issue 3, s. 186-191 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1016/j.jalz.2007.04.381. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S155252600700475X>
2. Alzheimerova choroba. [online]. [cit. 2014-11-16]. Dostupné z: <http://alzheimermf.cz/alzheimerova-choroba/>
3. *Alzheimer's* [online]. 2014, vol. 10, issue 2 [cit. 2015-04-06]. ISSN 15525260. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1552526014000624>
4. KOUKOLÍK, František a Roman JIRÁK. *Alzheimerova nemoc a další demence*. Vyd. 1. Praha: Grada, 1998, 229 s. ISBN 80-716-9615-3.
5. *Alzheimerova choroba: tichá epidemie dneška, hrozící katastrofa zítřka : zavírání očí, nebo hledání řešení? : zpracováno na základě panelové diskuse Praha, 2. března 1999*. 1. vyd. Praha: Galén, 96 s. Symposium. ISBN 80-726-2025-8.
6. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. Fifth edition. 2013. ISBN 978-089-0425-572.
7. JIRÁK CSc., doc MUDr. Roman, Diagnostika a terapie Alzheimerovy choroby. *Neurologie pro praxi: Přehledové články* [online]. 2008, 9 (4), s. 240-244 [cit. 2014-11-16].
8. BAJDA, M., N. GUZIOR, M. IGNASIK a B. MALAWSKA. Multi-Target-Directed Ligands in Alzheimer's Disease Treatment. *Current Medicinal Chemistry* [online]. 2011-11-01, vol. 18, issue 32, s. 4949-4975 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.2174/092986711797535245. Dostupné z: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article>
9. FERRI, Cleusa P, Martin PRINCE, Carol BRAYNE, Henry BRODATY, Laura FRATIGLIONI, Mary GANGULI, Kathleen HALL, Kazuo HASEGAWA, Hugh HENDRIE, Yueqin HUANG, Anthony JORM, Colin MATHERS, Paulo R MENEZES, Elizabeth RIMMER a Marcia SCAZUFCA. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet* [online]. 2005, vol. 366, issue 9503, s. 2112-2117 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67889-0. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673605678890>

10. PRINCE, Martin, Renata BRYCE, Emiliano ALBANESE, Anders WIMO, Wagner RIBEIRO a Cleusa P. FERRI. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's* [online]. 2013, vol. 9, issue 1, 63-75.e2 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1016/j.jalz.2012.11.007. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1552526012025319>
11. *Alzheimer's* [online]. 2012, vol. 8, issue 2 [cit. 2015-04-06]. ISSN 15525260. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1552526012000325>
12. Výskyt demence. [online]. [cit. 2015-04-06]. Dostupné z: <http://www.alzheimer.cz/alzheimerova-choroba/vyskyt-demence/>
13. BARTOŠ, PH.D., MUDr. Aleš a RNDr. Daniela ŘÍPOVÁ, CSS. *Pokroky v diagnostice Alzheimerovy choroby: Přehledové články, Psychiatrie pro praxi* [online]. 2007, č. 1 [cit. 2015-03-24]. Dostupné z: www.solen.eu
14. Alzheimer's disease: Untraveling the Mystery. [online]. [cit. 2014-11-16]. Dostupné z: http://www.nia.nih.gov/sites/default/files/alzheimers_disease_unraveling_the_mystery_0.pdf
15. COREY-BLOOM, J., L. J. THAL, D. GALASKO, M. FOLSTEIN, D. DRACHMAN, M. RASKIND a D. J. LANSKA. Diagnosis and evaluation of dementia*. *Neurology* [online]. 1995-02-01, vol. 45, issue 2, s. 211-218 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1212/WNL.45.2.211. Dostupné z: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.45.2.211>
16. Gray, K. F. (1998): Neurocognitive screening of the geriatric patient: clinical essentials. AAGP annual meeting. Resource book. San Diego.
17. SHULMAN, Kenneth I., Dolores PUSHKAR GOLD, Carole A. COHEN a Carla A. ZUCCHERO. Clock-drawing and dementia in the community: A longitudinal study. *International Journal of Geriatric Psychiatry* [online]. 1993, vol. 8, issue 6, s. 487-496 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1002/gps.930080606. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/gps.930080606>
18. STÄHELIN, Hannes B., Andreas U. MONSCH a Ren SPIEGEL. Early Diagnosis of Dementia via a Two-Step Screening and Diagnostic Procedure. *International Psychogeriatrics* [online]. 1999, vol. 9, S1, s. 123-130 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1017/S1041610297004791. Dostupné z: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S1041610297004791

19. KOLIBAS, E., V. KORINKOVA, V. NOVOTNÝ, K. VAJDICKOVA a D. HUNAKOVA. ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale)--validation of the Slovak version. [online]. 2000 [cit. 2014-11-16]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11218956>
20. HEŘMAN, PHD., Prof. MUDr. Miroslav. Radiologické zobrazování mozku: Výpočetní tomografie (CT). [online]. 2012 [cit. 2015-04-23]. Dostupné z: <http://pfyziol.fup.upol.cz/castwiki/?p=2036>
21. NORDBERG, A. Application of PET in dementia disorders. *Acta Neurologica Scandinavica* [online]. 1996, vol. 94, s. 71-76 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1996.tb00377.x. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0404.1996.tb00377.x>
22. Herholz K., Perani D., Salmon E., Franck G., Fazio F., Heiss WD., Comar D.: Comparability of FDG PET studies in probable Alzheimer's disease. *J. Nucl. Med.* 34, 1993, s. 1460-1465. Dostupné z: <http://jnm.snmjournals.org/content/34/9/1460.long>
23. Duara, R.-Barker, W.W. –Chang, J.-Yoshii, F.-Loewenstein, D. A.-Pascal, S.: Viability of neocortical function in behavioural activation state PET studies in Alzheimer's disease. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 12,1992, s. 927-934. Dostupné z: http://www.researchgate.net/profile/David_Loewenstein/publication/21754361_Viability_of_neocortical_function_shown_in_behavioral_activation_state_PET_studies_in_Alzheimer_disease/links/02e7e53cc2f2b5080c000000.pdf.
24. LAVA, Neil. WebMD: Making the Diagnosis of Alzheimer's Disease. [online]. 2014 [cit. 2014-11-18]. Dostupné z: <http://www.webmd.com/alzheimers/guide/making-diagnosis?page=2#3>
25. FRATIGLIONI, L. Epidemiology of Alzheimer's disease and current possibilities for prevention. *Acta Neurologica Scandinavica* [online]. 1996, vol. 94, S165, s. 33-40 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1996.tb05870.x. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0404.1996.tb05870.x>
26. Preventing Alzheimer's Disease: What Do We Know?. [online]. 2012 [cit. 2014-11-18]. Dostupné z: <http://www.nia.nih.gov/alzheimers/publication/preventing-alzheimers-disease/what-alzheimers-disease>

27. Mattson, MP.: Mother's legacy: mitochondrial DNA mutations and Alzheimer's disease. *Trends Neurosci.* 20, 1997, s. 373. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9292960>
28. JACK, Clifford R., Marilyn S. ALBERT, David S. KNOPMAN, Guy M. MCKHANN, Reisa A. SPERLING, Maria C. CARRILLO, Bill THIES a Creighton H. PHELPS. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's* [online]. 2011, vol. 7, issue 3, s. 257-262 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.004. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1552526011001002>
29. MCKHANN, Guy M., David S. KNOPMAN, Howard CHERTKOW, Bradley T. HYMAN, Clifford R. JACK, Claudia H. KAWAS, William E. KLUNK, Walter J. KOROSHETZ, Jennifer J. MANLY, Richard MAYEUX, Richard C. MOHS, John C. MORRIS, Martin N. ROSSOR, Philip SCHELTENS, Maria C. CARRILLO, Bill THIES, Sandra WEINTRAUB a Creighton H. PHELPS. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's* [online]. 2011, vol. 7, issue 3, s. 263-269 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1552526011001014>
30. ALBERT, Marilyn S., Steven T. DEKOSKY, Dennis DICKSON, Bruno DUBOIS, Howard H. FELDMAN, Nick C. FOX, Anthony GAMST, David M. HOLTZMAN, William J. JAGUST, Ronald C. PETERSEN, Peter J. SNYDER, Maria C. CARRILLO, Bill THIES a Creighton H. PHELPS. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's* [online]. 2011, vol. 7, issue 3, s. 270-279 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.008. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S155252601100104X>
31. SPERLING, Reisa A., Paul S. AISEN, Laurel A. BECKETT, David A. BENNETT, Suzanne CRAFT, Anne M. FAGAN, Takeshi IWATSUBO, Clifford R. JACK, Jeffrey KAYE, Thomas J. MONTINE, Denise C. PARK, Eric M. REIMAN, Christopher C. ROWE, Eric SIEMERS, Yaakov STERN, Kristine YAFFE, Maria C. CARRILLO, Bill THIES, Marcelle MORRISON-BOGORAD,

- Molly V. WAGSTER a Creighton H. PHELPS. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's* [online]. 2011, vol. 7, issue 3, s. 280-292 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.003. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1552526011000999>
32. WU, William, Adam M. BRICKMAN, Jose LUCHSINGER, Peter FERRAZZANO, Paola PICHIULE, Mitsuhiro YOSHITA, Truman BROWN, Charles DECARLI, Carol A. BARNES, Richard MAYEUX, Susan J. VANNUCCI a Scott A. SMALL. The brain in the age of old: The hippocampal formation is targeted differentially by diseases of late life. *Annals of Neurology* [online]. 2008, vol. 64, issue 6, s. 698-706 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1002/ana.21557. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.21557>
33. FITZPATRICK, Annette L., Lewis H. KULLER, Diane G. IVES, Oscar L. LOPEZ, William JAGUST, John C. S. BREITNER, Beverly JONES, Constantine LYKETSOS a Corinne DULBERG. Incidence and Prevalence of Dementia in the Cardiovascular Health Study. *Journal of the American Geriatrics Society* [online]. 2004, vol. 52, issue 2, s. 195-204 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2004.52058.x. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1532-5415.2004.52058.x>
34. KUKULL, Walter A., Roger HIGDON, James D. BOWEN, Wayne C. MCCORMICK, Linda TERI, Gerard D. SCHELLENBERG, Gerald VAN BELLE, Lance JOLLEY a Eric B. LARSON. *Archives of Neurology* [online]. 2002-11-01, vol. 59, issue 11, s. 1737- [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1001/archneur.59.11.1737. Dostupné z: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.59.11.1737>
35. EVANS, Denis A., David A. BENNETT, Robert S. WILSON, Julia L. BIENIAS, Martha Clare MORRIS, Paul A. SCHERR, Liesi E. HEBERT, Neelum AGGARWAL, Laurel A. BECKETT, Rajiv JOGLEKAR, Elizabeth BERRY-KRAVIS a Julie SCHNEIDER. Incidence of Alzheimer Disease in a Biracial Urban Community. *Archives of Neurology* [online]. 2003-02-01, vol. 60, issue 2, s. 185- [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1001/archneur.60.2.185. Dostupné z: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.60.2.185>

36. STERN, Yaakov. Influence of Education and Occupation on the Incidence of Alzheimer's Disease. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* [online]. 1994-04-06, vol. 271, issue 13, s. 1004- [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1001/jama.1994.03510370056032. Dostupné z: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1994.03510370056032>
37. EVANS, D. A., L. E. HEBERT, L. A. BECKETT, P. A. SCHERR, M. S. ALBERT, M. J. CHOWN, D. M. PILGRIM a J. O. TAYLOR. Education and Other Measures of Socioeconomic Status and Risk of Incident Alzheimer Disease in a Defined Population of Older Persons. *Archives of Neurology* [online]. 1997-11-01, vol. 54, issue 11, s. 1399-1405 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1001/archneur.1997.00550230066019. Dostupné z: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=594800>
38. ROE, C. M., C. XIONG, J. P. MILLER a J. C. MORRIS. Education and Alzheimer disease without dementia: Support for the cognitive reserve hypothesis. *Neurology* [online]. 2007-01-15, vol. 68, issue 3, s. 223-228 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1212/01.wnl.0000251303.50459.8a. Dostupné z: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.wnl.0000251303.50459.8a>
39. STERN, Yaakov. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology* [online]. 2012, vol. 11, issue 11, s. 1006-1012 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70191-6. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442212701916>
40. STERN, Yaakov. Cognitive Reserve and Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease* [online]. 2006, vol. 20, issue 2, s. 112-117 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1097/01.wad.0000213815.20177.19. Dostupné z: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage>
41. MCDOWELL, Ian, Guoliang XI, Joan LINDSAY a Mary TIERNEY. Mapping the connections between education and dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* [online]. 2007-02-06, vol. 29, issue 2, s. 127-141 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1080/13803390600582420. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13803390600582420>
42. LYE, Tanya C. a E. Arthur SHORES. *Neuropsychology Review* [online]. vol. 10, issue 2, s. 115-129 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1023/A:1009068804787. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1023/A:1009068804787>

43. TALESIA, Vincenzo Nicola. Acetylcholinesterase in Alzheimer's disease. *Mechanisms of Ageing and Development* [online]. 2001, vol. 122, issue 16, s. 1961-1969 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1016/S0047-6374(01)00309-8. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0047637401003098>
44. DARVESH, Sultan, David A. HOPKINS a Changiz GEULA. Neurobiology of butyrylcholinesterase. *Nature Reviews Neuroscience* [online]. 2003, vol. 4, issue 2, s. 131-138 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1038/nrn1035. Dostupné z: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrn1035>
45. Chatonnet, A.; Lockridge, O. Comparison of butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase *Biochem. J.* 1989, 260, 625-634. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1138724/>
46. BRUNOVSKÝ, PHD., MUDr. Martin. I INHIBITORY CHOLINESTERÁZ NHIBITORY CHOLINESTERÁZ V LÉČBĚ ALZHEIMEROVY NEMOCI. *Neurologie v praxi: Přehledové články* [online]. 2007, č. 2, s. 112-117 [cit. 2015-03-18].
47. NAVRÁTIL, CSC., MUDr. Leoš a Doc. MUDr. Jíří BAJGAR, CSC. *Prostaglandiny v klinické medicíně, Cholinesterázy a jejich klinický význam*. první. Prahač: Státní pedagogické nakladatelství, 1989.
48. KÁSA, Peter, Zoltan RAKONCZAY a Karoly GULYA. The cholinergic system in Alzheimer's disease. *Progress in Neurobiology* [online]. 1997, vol. 52, issue 6, s. 511-535 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1016/S0301-0082(97)00028-2. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301008297000282>
49. RŮŽIČKA, Evžen. *Diferenciální diagnostika a léčba demencí: příručka pro praxi*. 1. vyd. Praha: Galén, 2003, 175 s. ISBN 80-726-2205-6.
50. CONTESTABILE, Antonio. The history of the cholinergic hypothesis. *Behavioural Brain Research* [online]. 2011, vol. 221, issue 2, s. 334-340 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.12.044. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166432810000124>
51. FRANCIS, P. T, A. M PALMER, M. SNAPE a G. K WILCOCK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *Journal of Neurology, Neurosurgery* [online]. 1999-02-01, vol. 66, issue 2, s. 137-147 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1136/jnnp.66.2.137. Dostupné z: <http://jnnp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jnnp.66.2.137>

52. HOLEČEK, Milan. *Regulace metabolismu cukrů, tuků, bílkovin a aminokyselin*. 1. vyd. Praha: Grada, 2006, 286 s. ISBN 80-247-1562-7.
53. CRAIG, Laura A., Nancy S. HONG, Robert J. MCDONALD a G. K WILCOCK. Revisiting the cholinergic hypothesis in the development of Alzheimer's disease: a review of progress. *Neuroscience* [online]. 2011, vol. 35, issue 6, s. 1397-1409 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2011.03.001. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763411000443>
54. HORT, Jakub a Robert RUSINA. *Paměť a její poruchy: paměť z hlediska neurovědního a klinického*. 1. vyd. Praha: Maxdorf, 2007, 422 s. ISBN 978-807-3450-045.
55. FODERO-TAVOLETTI, Michelle T., Victor L. VILLEMAGNE, Christopher C. ROWE, Colin L. MASTERS, Kevin J. BARNHAM a Roberto CAPPAL. Amyloid- β : The seeds of darkness. *The International Journal of Biochemistry* [online]. 2011, vol. 43, issue 9, s. 1247-1251 [cit. 2015-03-04]. DOI: 10.1016/j.biocel.2011.05.001. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357272511001245>
56. VASSAR, Robert. B-Secretase (BACE) as a drug target for alzheimer's disease. *Advanced Drug Delivery Reviews* [online]. 2002, vol. 54, issue 12, s. 1589-1602 [cit. 2015-04-10]. DOI: 10.1016/S0169-409X(02)00157-6. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X02001576>
57. WILLEM, M., Sven LAMMICH, Christian HAASS, P. MOORTHI, K.S. JAYACHANDRAN, M. ANUSUYADEVI a G. MULTHAUP. Function, regulation and therapeutic properties of β -secretase (BACE1). *Seminars in Cell* [online]. 2012, vol. 20, issue 2, s. 171-178 [cit. 2015-04-10]. DOI: 10.1016/j.semcdb.2009.01.003. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000989811200410X>
58. SCHMECHEL, A., M. STRAUSS, A. SCHLICKSUPP, R. PIPKORN, C. HAASS, T. A. BAYER a G. MULTHAUP. Human BACE Forms Dimers and Colocalizes with APP. *Journal of Biological Chemistry* [online]. 2004-09-10, vol. 279, issue 38, s. 39710-39717 [cit. 2015-04-10]. DOI: 10.1074/jbc.M402785200. Dostupné z: <http://www.jbc.org/cgi/doi/10.1074/jbc.M402785200>
59. SATHYA, M., P. PREMKUMAR, C. KARTHICK, P. MOORTHI, K.S. HAASS, T. A. ANUSUYADEVI a G. MULTHAUP. Human BACE Forms Dimers and Colocalizes with APP. *Clinica Chimica Acta* [online]. 2012, vol. 414, issue 38, s.

- 39710-39717 [cit. 2015-04-10]. DOI: 10.1016/j.cca.2012.08.013. Dostupné z: <http://www.jbc.org/cgi/doi/10.1074/jbc.M402785200>
60. FURUKAWA, Katsutoshi, Bryce L. SOPHER, Russell E. RYDEL, James G. BEGLEY, Dao G. PHAM, George M. MARTIN, Michael FOX a Mark P. MATTSON. Increased Activity-Regulating and Neuroprotective Efficacy of α -Secretase-Derived Secreted Amyloid Precursor Protein Conferred by a C-Terminal Heparin-Binding Domain: a review of progress. *Journal of Neurochemistry* [online]. 1996, vol. 67, issue 5, s. 1882-1896 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1996.67051882.x. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1471-4159.1996.67051882.x>
61. SHANKAR, Ganesh M, Shaomin LI, Tapan H MEHTA, Amaya GARCIA-MUNOZ, Nina E SHEPARDSON, Imelda SMITH, Francesca M BRETT, Michael A FARRELL, Michael J ROWAN, Cynthia A LEMERE, Ciaran M REGAN, Dominic M WALSH, Bernardo L SABATINI a Dennis J SELKOE. Amyloid- β protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory: a review of progress. *Nature Medicine*[online]. 2008-6-22, vol. 14, issue 8, s. 837-842 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1038/nm1782. Dostupné z:<http://www.nature.com/doi/10.1038/nm1782>
62. VERDILE, A.V., S. BYSTRYAK, O.V. GALZITSKAYA, Amaya GARCIA-MUNOZ, Nina E SHEPARDSON, Imelda SMITH, Francesca M BRETT, Michael A FARRELL, Michael J ROWAN, Cynthia A LEMERE, Ciaran M REGAN, Dominic M WALSH, Bernardo L SABATINI a Dennis J SELKOE. The role of beta amyloid in Alzheimer's disease: a review of progress. *Pharmacological Research* [online]. 2004, vol. 10, issue 4, s. 440-452 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1016/j.phrs.2003.12.028. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568163711000237>
63. MALTSEV, A.V., S. BYSTRYAK, O.V. GALZITSKAYA, Amaya GARCIA-MUNOZ, Nina E SHEPARDSON, Imelda SMITH, Francesca M BRETT, Michael A FARRELL, Michael J ROWAN, Cynthia A LEMERE, Ciaran M REGAN, Dominic M WALSH, Bernardo L SABATINI a Dennis J SELKOE. The role of β -amyloid peptide in neurodegenerative diseases: a review of progress. *Ageing Research Reviews* [online]. 2011, vol. 10, issue 4, s. 440-452 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1016/j.arr.2011.03.002. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568163711000237>

64. PIMPLIKAR, Sanjay W. Reassessing the amyloid cascade hypothesis of Alzheimer's disease. *The International Journal of Biochemistry* [online]. 2009, vol. 41, issue 6, s. 1261-1268 [cit. 2015-03-04]. DOI: 10.1016/j.biocel.2008.12.015. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357272508005116>
65. LIM, Yun-An, Amandine GRIMM, Maria GIESE, Ayikoe Guy MENSAH-NYAGAN, J. Ernest VILLAFRANCA, Lars M. ITTNER, Anne ECKERT, Jürgen GÖTZ a Joseph EL KHOURY. Inhibition of the Mitochondrial Enzyme ABAD Restores the Amyloid- β -Mediated Deregulation of Estradiol. *PLoS ONE* [online]. 2011-12-12, vol. 6, issue 12, e28887- [cit. 2015-04-10]. DOI: 10.1371/journal.pone.0028887. Dostupné z: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0028887>
66. HENSLEY, K., J. M. CARNEY, M. P. MATTSON, M. AKSENOVA, M. HARRIS, J. F. WU, R. A. FLOYD, D. A. BUTTERFIELD a Joseph EL KHOURY. A model for beta-amyloid aggregation and neurotoxicity based on free radical generation by the peptide: relevance to Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 1994-04-12, vol. 91, issue 8, s. 3270-3274 [cit. 2015-04-10]. DOI: 10.1073/pnas.91.8.3270. Dostupné z: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.91.8.3270>
67. MANDAL, MD, Dr Ananya. What are Tau Proteins?. In: *News Medical: The Latest Developments in Life Sciences & Medicine* [online]. 20.10. 2014. [cit. 2015-03-13]. Dostupné z: <http://www.news-medical.net/health/What-are-Tau-Proteins.aspx>
68. MANDAL, MD, Dr. Ananya. Tau Protein Function. In: *News Medical: The Latest Developments in Life Sciences & Medicine* [online]. 20.10. 2014. [cit. 2015-03-13]. Dostupné z: <http://www.news-medical.net/health/Tau-Protein-Function.aspx>
69. DONG, Xiao-xia, Yan WANG a Zheng-hong QIN. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacologica Sinica* [online]. 2009, vol. 30, issue 4, s. 379-387 [cit. 2015-03-15]. DOI: 10.1038/aps.2009.24. Dostupné z: <http://www.nature.com/doi/10.1038/aps.2009.24>
70. RILJAK, V., D. MAREŠOVÁ, K. JANDOVÁ, M. LANGMEIER a J. POKORNÝ. Mechanismy excitotoxicity. *Čs. fyziologie: Přehledové články* [online]. 2009, 1., č. 58, s. 23-25 [cit. 2015-03-18].

71. PURVES, Dale a S WILLIAMS. *Neuroscience*. 2nd ed. Sunderland, Mass.: Sinauer Associates, c2001, xviii, 681, [16, 3, 25] p. ISBN 08-789-3917-2.
72. MARTIN, Ludovic, Xenia LATYPOVA, Cornelia M. WILSON, Amandine MAGNAUDEIX, Marie-Laure PERRIN, Catherine YARDIN a Faraj TERRO. Tau protein kinases: Involvement in Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews* [online]. 2013, vol. 12, issue 1, s. 289-309 [cit. 2015-03-22]. DOI: 10.1016/j.arr.2012.06.003. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568163712000888>
73. Braintour. *Alzheimer's association* [online]. [cit. 2015-03-15]. Dostupné z: http://www.alz.org/alzheimers_disease_4719.asp
74. ČERVINKA. CSC., Prof. MUDr. RNDr. Miroslav. *Lékařská biologie I* [online]. 1. vyd. Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové [cit. 2015-03-25]. Dostupné z: <https://publi.cz/admin/books/89/Impresum.html>
75. BIRKS, JS, R HARVEY a Jacqueline BIRKS. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*[online]. Chichester, UK: John Wiley, 1996-09-01 [cit. 2015-04-08]. DOI: 10.1002/14651858.CD001190. Dostupné z:<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001190>
76. Muller T.: Rivastigmine in the treatment of patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007, 3 (2):211-218. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2654625/>
77. GOMOLIN, Irving H., Candace SMITH a Thomas M. JEITNER. ONCE-DAILY MEMANTINE: PHARMACOKINETIC AND CLINICAL CONSIDERATIONS. *Journal of the American Geriatrics Society* [online]. Chichester, UK: John Wiley, 2010, vol. 58, issue 9, s. 1812-1813 [cit. 2015-04-08]. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.03048.x. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1532-5415.2010.03048.x>
78. Goertelmeyer R., Erbler H.: Memantin in treatment of mild to moderate dementia syndrome. A double-blind placebo-controlled study. *Arzneimittelforschung*. 1992, 42 (7):904-13. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1418054>
79. AMBLER, Zdeněk. *Neurologické poruchy ve vyšším věku: základní principy jejich farmakoterapie*. Vyd. 1. Praha: Triton, 2000, 186 s. Levou zadní. ISBN 80-725-41