

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra biofyziky a fyzikální chemie

**ÚMRTNOST PODLE HLAVNÍCH PŘÍČIN
V ZÁVISLOSTI NA VĚKU**

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: Mgr. Monika Kuchařová, Ph.D.

Hradec Králové 2014

Jana Palátová

Poděkování

Ráda bych poděkovala paní Mgr. Monice Kuchařové, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady a připomínky, které mi pomohly zpracovat tuto bakalářskou práci a za čas, který mi při konzultacích věnovala.

Prohlášení

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

V Hradci Králové

PODPIS STUDENTA

.....

Obsah

1 Úvod.....	6
2 Základní pojmy.....	7
2.1 Stárnutí.....	7
2.2 Stáří.....	7
2.3 Gerontologie.....	7
2.4 Geriatrie.....	7
3 Teorie stárnutí.....	8
3.1 Teorie volných radikálů.....	8
3.2 Genetické teorie stárnutí.....	9
3.2.1 Mutační teorie.....	9
3.2.2 Teorie programovaného stárnutí.....	10
3.3 Pacemakerové teorie stárnutí.....	11
3.3.1 Neuroendokrinní teorie stárnutí.....	11
4 Demografické údaje v České republice.....	12
4.1 Úmrtnost v roce 2012.....	13
4.2 Úmrtnost podle příčin smrti.....	13
4.3 Úmrtnost v mezinárodním srovnání.....	15
4.4 Úmrtnost na neurodegenerativní nemoci.....	15
5 Neurodegenerativní onemocnění.....	16
5.1 Amyloidopatie.....	16
5.1.1 Alzheimerova nemoc.....	17
5.2 Tauopatie.....	24
5.2.1 Frontotemporální demence.....	25

5.2.2	Progresivní supranukleární obrna	25
5.2.3	Kortikobazální degenerace	26
5.3	Alfa-synukleinopatie	27
5.3.1	Parkinsonova choroba	27
5.3.2	Multisystémová atrofie	34
5.3.3	Demence s Lewyho tělísky	34
5.4	Polyglutaminová onemocnění.....	35
5.4.1	Huntingtonova choroba	35
6	Závěr.....	37
7	Seznam literatury	39

1 Úvod

V poslední době pozorujeme fenomén prodlužování lidského života. Lidé se dožívají daleko vyššího věku, než tomu bylo dřív. Tento jev však nemusí být jen pozitivní, jak by se na první pohled mohlo zdát. Jedním z důvodů je, že s rostoucím věkem se zvyšuje i výskyt některých neurodegenerativních onemocnění. Právě na tato onemocnění se ve své práci zaměřím.

Na počátku práce čtenáře seznámím se současnými teoriemi stárnutí. Dále uvedu demografické údaje o úmrtnosti v České republice a jejich mezinárodní srovnání. V závěrečné části se pokusím co nejlépe objasnit problematiku neurodegenerativních nemocí, kde se zaměřím především na Alzheimerovu nemoc a Parkinsonovu chorobu.

Neurodegenerativní onemocnění patří mezi zdravotně nejzávažnější, ale také sociálně a ekonomicky nejnáročnější choroby, jaké lidstvo zná. V současné době probíhá ve světě rozsáhlý výzkum těchto nemocí, neboť dodnes neznáme přesnou příčinu vzniku těchto onemocnění a nedokážeme je tedy ani účinně léčit. Nejčastější neurodegenerativní onemocnění je Alzheimerova nemoc. Odhaduje se, že v současné době u nás trpí Alzheimerovou nemocí přibližně 135 tisíc lidí, přitom ještě před patnácti lety to byla sotva polovina. V celém světě je postižených touto chorobou zhruba 30 milionů lidí. Počty nemocných v poslední době dramaticky rostou. Odhaduje se, že počet nemocných se do roku 2050 téměř zdvojnásobí. Odborníci proto Alzheimerově nemoci začali přezdívat „novodobý mor“. Parkinsonovou chorobou trpí, dle odhadů, přes 20 tisíc lidí v ČR, ve světě jsou to asi 4 miliony. Počet nemocných také přibývá, ne však tak dramaticky jako v případě Alzheimerovy nemoci.

2 Základní pojmy

2.1 Stárnutí

Stárnutí (involuce) se definuje jako komplex přirozeně probíhajících dějů, které vedou ke zhoršení fyziologických funkcí organismu, ztrátě životaschopnosti a zvýšení zranitelnosti (1).

Probíhá od okamžiku splnutí spermie muže s vajíčkem ženy, ale projevuje se až po dosažení sexuální dospělosti a to poklesem funkcí.

Z morfolického hlediska pohlížíme na stárnutí jako na fyziologickou atrofii¹ (2).

2.2 Stáří

Stáří se definuje jako poslední fáze ontogeneze, která završuje život člověka. Jedná se o následek funkčních a morfolických involučních změn (3).

Za počátek stáří se v dnešní době uvádí věk 65 let (2).

2.3 Gerontologie

Gerontologie je vědní disciplína, která se zabývá involucí člověka i živočichů (4).

Čvela gerontologii definuje jako vědu, která zkoumá zákonitosti, příčiny a projevy stárnutí, problematiku života starých lidí a života ve stáří (3).

2.4 Geriatrie

Geriatrie je medicínský obor, který se zabývá u starého člověka problémy se zdravím (4).

¹ Atrofie znamená zmenšení normálně vyvinutého orgánu či tkáně, podmíněné úbytkem buněk nebo zmenšením jejich velikosti.

3 Teorie stárnutí

Existuje celá řada teorií stárnutí. Ve své práci se zabývám těmi v současné době nejvýznamnějšími.

3.1 Teorie volných radikálů

Volné radikály jsou obecně velmi reaktivní chemické látky s nepárovým elektronem. Mohou se vytvářet v buňkách buď náhodně jako vedlejší produkty metabolismu nebo záměrně např. při fagocytóze. Nejdůležitějšími reakčními složkami volných radikálů v aerobních buňkách jsou kyslík a jeho deriváty (superoxid, hydroxylový radikál, peroxid vodíku) a přechodné kovy (5). Hlavním místem vzniku kyslíkových radikálů jsou buněčné organely mitochondrie, které jsou také radikály nejvíce poškozovány (2).

Vzniklé radikály reagují především s biologicky významnými makromolekulami, jako jsou proteiny, lipidy a nukleové kyseliny. Následkem těchto chemických reakcí dochází k poruše činnosti enzymů v bílkovinách, což se projeví nesprávným plněním funkcí bílkovin, dále může dojít k vymizení informací u DNA, díky čemuž vzniká nebezpečí poškození a zániku buňky a zvýšené riziko tvorby buněk nádorových. Dalším následkem mohou být i změněné vlastnosti plazmatické membrány, což může způsobit opět poškození či zánik buňky a dále pak poškození tkání a orgánů. Reakce volných radikálů je také spojována s řadou patologických stavů, jejichž výskyt se s rostoucím věkem zvyšuje. Jsou jimi především ateroskleróza, nádory, Parkinsonova choroba či Alzheimerova nemoc (4).

Proti negativnímu účinku volných radikálů se organismus umí bránit a to v podstatě dvěma mechanismy. Jedním z mechanismů je rozklad radikálů antioxidantními enzymy, kterými jsou glutathion-S-transferáza, glutathionperoxidáza, superoxiddismutáza a jiné peroxidy, dále kataláza a cytochromoxidáza. Druhým mechanismem je eliminace radikálů přirozenými endogenními antioxidanty, což jsou chemické látky, které samy snadno podléhají oxidaci, proto přednostně vstupují do reakce s radikály kyslíku, čímž zamezují jejich reakci s biologicky významnými makromolekulami. Mezi jejich představitele patří například bilirubin, ceruloplazmin, ubichinon, transferin, cystein, glutathion, melatonin, taurin a pyrogallol. Účinnost antioxidantů je u

každého jedince individuální. Jako nejúčinnější antioxidační enzym se uvádí superoxidodismutáza. V průběhu involuce se aktivita superoxidodismutázy snižuje, což způsobuje pomalejší rozklad volných radikálů a následně tedy rychlejší degenerativní změny v tkáních. Proti volným radikálům se také můžeme preventivně chránit a to vhodnou stravou s obsahem zejména vitamínu C a E. Vzhledem k tomu, že se na vzniku volných radikálů podílí i vnější prostředí jako je záření či rakovinotvorné látky, považuje se tedy za prevenci i omezení nadměrného působení UV záření (2).

Současné výzkumy, které se zabývají teoriemi stárnutí, potvrzují, že teorie volných radikálů, kterou předložil již v roce 1954 prof. Denham Harman, stojí v popředí v primárních procesech stárnutí, ale celkové objasnění hlavních mechanismů stárnutí nám neposkytuje (4).

3.2 Genetické teorie stárnutí

Jedním ze stěžejních mechanismů ovlivňující proces involuce je dědičnost. Uplatňuje se nejen při určování délky života, ale působí i na průběh stárnutí. Genetické teorie stárnutí můžeme rozdělit do dvou skupin. První skupina teorií vychází z vědomosti, že v somatických buňkách dochází v průběhu života člověka k hromadění mutací, které se považují za prvotní důvod involuce. Nazývají se tedy teorie mutační. Druhá skupina teorií se uvádí jako teorie programovaného stárnutí a předpokládají, že funkce genů je předem naprogramována a časově limitována (4).

3.2.1 Mutační teorie

Mutační teorie říkají, že stárnutí je způsobeno nahromaděním mutací v DNA (2). Mutace je dědičná změna v genetické informaci. Může vzniknout spontánně následkem chybného replikačního či reparačního mechanismu DNA nebo je vyvolána uměle chemickými či fyzikálními mutageny (6).

Buňky jsou schopné reparačními mechanismy opravit chyby při syntéze DNA. Četnost chyb při syntéze DNA je významně zvýšena při narušení funkce DNA polymerázy, což je enzym účastnící se replikace DNA. Tato skutečnost byla prokázána kupříkladu u nádorových buněk (4). Proto se značný nárůst

novotvarů u stárnoucích lidí přisuzuje zvýšenému výskytu a hromadění mutací v tělních buňkách (2).

Mutace se mohou projevit také u chromozomů. Jedná se o významnou poruchu funkce buněk zasahující často větší počet genů. Mohou se objevit v pohlavních buňkách. V tělních buňkách vznikají samovolně v průběhu života jedince. Následkem těchto mutací může docházet k narušení funkce či smrti buněk, tím pádem ke špatným funkcím tkání, orgánů a celého organismu.

Dále může docházet k mutacím mitochondriální DNA. Předpokládá se, že tyto mutace jsou důvodem větší citlivosti membrány mitochondrie k poškození metabolickými produkty a k poruchám metabolických funkcí, což vede k rychlejším degenerativním procesům a k rychlejšímu stárnutí buňky.

V posledních letech se upíná pozornost k onemocněním s genetickým podkladem, které se projevují předčasným stárnutím. Mezi tato genetická onemocnění se řadí například Fanconiho anémie², systémový lupus erythematodes³ nebo Downův syndrom⁴ (4).

3.2.2 Teorie programovaného stárnutí

Teorie programovaného stárnutí se domnívá, že stárnutí a smrt jsou nutnou součástí evoluce. Dle této teorie tedy nejsou důsledkem opotřebení, ale jsou naprogramovány jako přirozená a nezbytná součást geneticky určeného vývoje. Stručně řečeno, jsme naprogramováni tak, abychom v určitém věku zemřeli. Důkazem podporujícím tuto teorii jsou poznatky, že v rámci jednoho druhu nejsou velké rozdíly v délce života. Například sloni se dožívají zhruba 70ti let, pavoučí opice 25ti a lidé umírají zhruba v 80ti letech. Změny mohou být způsobeny výživou nebo zdravotní péčí, ale celková životnost v rámci jednoho druhu je poměrně konstantní. Kdyby tedy, dle této teorie, bylo stárnutí důsledkem opotřebení, byla by délka života v rámci každého druhu více variabilní (7).

² Fanconiho anémie je vrozené dědičné onemocnění krvetvorby charakterizované poruchou tvorby krvinek v kostní dřeni. Příčinou jsou mutace v genech, které mají za následek snížení až vymizení kmenových zárodečných buněk, ze kterých jednotlivé krvinky vznikají.

³ Systémový lupus erythematodes je autoimunitní onemocnění, při němž tělo napadá své vlastní tkáně a orgány jako např. kůži, klouby, ledviny, cévy, srdce a další.

⁴ Downův syndrom je geneticky podmíněné onemocnění zapříčiněné genomovou mutací, jejímž výsledkem je trisomie 21. chromozomu, tedy jeden chromozom navíc.

3.3 Pacemakerové teorie stárnutí

Současný výzkum zkoumající involuci člověka i živočichů postrádá jednotnou univerzální teorii stárnutí. V této době žádná z teorií nedokáže vysvětlit stěžejní podstatu procesu involuce. Dle některých názorů je dokonce zbytečné hledat univerzální mechanismus řízení involuce, neboť stárnutí je procesem multifaktoriálním. Zastánci volně radikálové teorie však vidí prvotní příčinu involuce právě ve tvorbě volných radikálů a s ní spojenou poruchu životně důležitých pochodů v buňkách.

Cílem pacemakerových teorií stárnutí je právě vytvořit univerzální teorii stárnutí. Hledají řídicí časovací systém (pacemaker) v některém z orgánových systémů (4). K nejdéle známým časovacím systémům stárnutí patří zastavení tvorby pohlavních hormonů a somatotropního hormonu s dramatickým dopadem na plodnost, náladu, svalovou a kostní hmotu, kůži, tělesný fenotyp (3). Do pacemakerových teorií stárnutí patří též v posledních letech hodně diskutovaná tzv. neuro-endokrinní teorie stárnutí (4).

3.3.1 Neuroendokrinní teorie stárnutí

Neuroendokrinní teorie stárnutí předpokládá, že s procesem involuce je těsně spjat endokrinní systém. Řídicím centrem endokrinního systému je epifýza, která produkuje melatonin. Právě melatonin, dle této teorie, hraje klíčovou roli v procesu stárnutí (8).

Melatonin je hormon, který vylučuje epifýza, neboli šišinka, což je endokrinní žláza uložená v centru našeho mozku. Je znám od roku 1958, kdy ho objevil americký lékař Lerner spolu s jeho kolegy. Jeho produkce je regulována denní dobou. Tvoří se výhradně za tmy a největší produkce je zaznamenána mezi jedenáctou a jednou hodinou v noci. Melatonin hraje důležitou roli v regulaci spánkových cyklů (9). Některé nedávné výzkumy ukazují, že nízká hladina melatoninu v těle může být pojena s vyšším rizikem některých typů rakoviny (10). Je to podloženo řadou studií, které zjistili, že ženy, které pracující dlouhou dobu na noční směny mají vyšší výskyt rakoviny prsu. Naopak u slepých žen, které mají vyšší hladiny melatoninu, je zaznamenán

výskyt rakoviny prsu nižší (11). K dispozici jsou také tvrzení, že melatonin může snížit toxické účinky radiační terapie a chemoterapie. Tvorba melatoninu v těle s rostoucím věkem klesá, což můžeme považovat za vysvětlení, proč má mnoho starších lidí problémy se spaním. Někteří lékaři jsou přesvědčeni, že melatonin ovlivňuje v těle hormony, které regulují reprodukci, načasování ovulace a stárnutí. Proto se někdy podává k prevenci Alzheimerovy choroby a je často užíván jako anti-aging hormon (10). Dalším významným zjištěním je poznatek, že melatonin je silný antioxidant. Neutralizuje škodlivé oxidační radikály a je schopen aktivovat některé antioxidantní enzymy, čímž pozitivně působí na proces stárnutí. Melatonin také hraje roli v modulaci určitých funkcí imunitního systému (9). Dále má blahodárné účinky na srdeční onemocnění, snižuje krevní tlak, omezuje frekvenci srdečního selhání. Nedávný výzkum dokonce ukázal, že lidé s nižší hladinou melatoninu mají dvojnásobné riziko vzniku diabetu. Melatonin je k dispozici i jako uměle vyráběný potravinový doplněk. V malém množství se vyskytuje i v některých potravinách jako jsou mandle, slunečnicová semínka nebo třešně (11).

4 Demografické údaje v České republice

Demografie je vědní obor, který studuje proces reprodukce lidské populace. Objektem zkoumání je tedy proces obnovy obyvatelstva v důsledku rození a vymírání (12).

K nezkrácenému srovnávání úmrtnosti populací lišících se svou věkovou strukturou se používá ukazatel standardizovaná úmrtnost. K odstranění zkreslujícího vlivu věkové struktury je nejčastěji užíván výpočet metodou přímé standardizace, kdy jsou věkově specifické míry úmrtnosti reálné populace aplikovány na populaci standardní. Za standardní populaci se považuje většinou světový či evropský standard stanovený Světovou zdravotnickou organizací (WHO). Standardizovaná úmrtnost se zpravidla udává v přepočtu na 100 000 obyvatel (13).

4.1 Úmrtnost v roce 2012

V průběhu roku 2012 zemřelo v České republice 108 189 osob. Standardizovaná úmrtnost v ČR klesá již od 80. let 20. století avšak k největšímu poklesu došlo v průběhu 90. let (viz tabulka 1), a to především díky snížené úmrtnosti na nemoci kardiovaskulárního systému. V souvislosti se snižující se úmrtností se zvyšuje naděje dožití a to na 75 let u mužů a 80,9 let u žen (13).

Tab. 1 Vývoj počtu obyvatel a zemřelých (13)

Rok	Počet obyvatel k 31. 12.		Počet zemřelých		Úmrtnost na 100 000 obyvatel		Standardizovaná úmrtnost na 100 000 obyvatel		Střední délka života při narození	
	muži	ženy	muži	ženy	muži	ženy	muži	ženy	muži	ženy
1970	4 750 499	5 059 168	65 003	58 324	1 368,7	1 153,6	1 656,2	1 037,0	66,1	73,0
1980	4 988 799	5 303 918	68 791	66 746	1 372,8	1 255,6	1 641,8	1 003,4	66,8	73,9
1990	5 036 872	5 327 252	66 468	62 698	1 319,7	1 177,2	1 565,3	888,3	67,6	75,4
2000	4 996 731	5 269 815	54 882	54 119	1 097,8	1 026,3	1 161,5	690,4	71,7	78,4
2005	5 002 648	5 248 431	54 072	53 866	1 083,3	1 027,5	1 076,6	657,2	72,9	79,1
2010	5 168 799	5 363 971	54 150	52 694	1 049,3	983,7	940,8	557,1	74,4	80,6
2011	5 158 210	5 347 235	54 141	52 707	1 050,7	986,3	918,4	545,5	74,7	80,7
2012	5 164 349	5 351 776	54 550	53 639	1 057,0	1 002,9	903,1	542,6	75,0	80,9

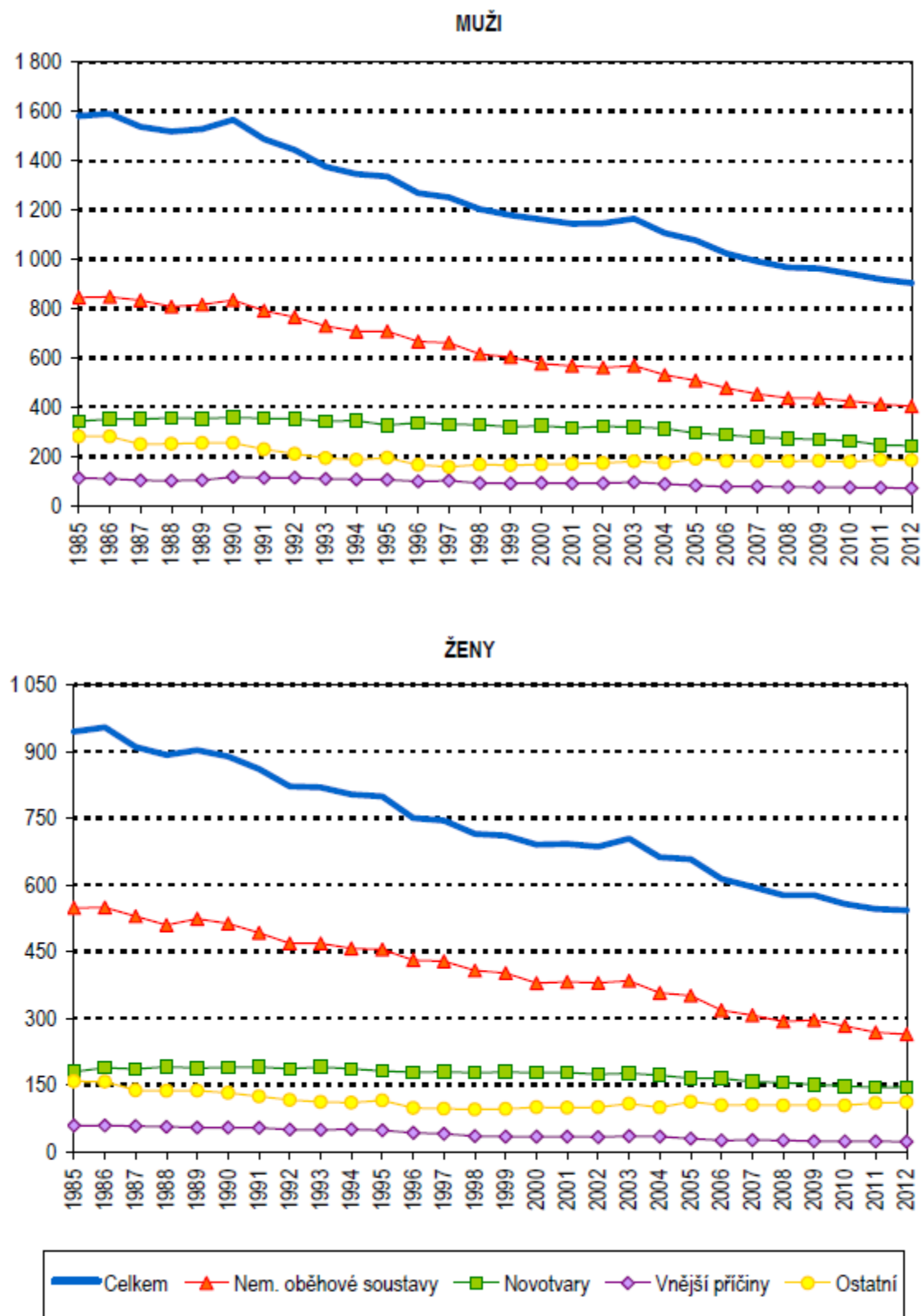
4.2 Úmrtnost podle příčin smrti

Z dlouhodobého hlediska mezi prvotní příčiny smrti v ČR patří nemoci oběhové soustavy. V roce 2012 na tato onemocnění zemřelo 49 % z celkového počtu zemřelých, tj. 53 046 osob.

Druhým nejčastějším důvodem úmrtí jsou dlouhodobě zhoubné nádory. Počet zemřelých v roce 2012 na zhoubné novotvary činil 25,3 %, tj. 27 334 osob.

Třetí nejčastější příčina smrti se u mužů a žen liší. U mužů se jedná o vnější příčiny, kterými jsou například dopravní nehody, pády nebo sebevraždy a celkový podíl zemřelých z této příčiny byl 7,4 %. U žen jsou to nemoci dýchací soustavy a z celkového počtu úmrtí zaujímají 4,9 % (13).

Obr. 1 Vývoj standardizované úmrtnosti podle příčin smrti (na 100 000 osob)
(13)



4.3 Úmrtnost v mezinárodním srovnání

Poměr úmrtí v České republice je v mezinárodním pohledu stále horší oproti průměru EU. Poslední dostupná data z roku 2011 ukazují, že standardizovaná míra úmrtnosti v ČR byla u mužů o 21% a u žen o 18% vyšší než jaký byl průměr v EU. Nejvíce převyšovala průměr standardizovaná míra úmrtnosti na nemoci kardiovaskulárního systému a to o více než 53%. I v případě zhoubných novotvarů a vnějších příčin jsme nad průměrem, zatímco u onemocnění dýchací soustavy se dlouhodobě pohybujeme kolem průměru EU (13).

4.4 Úmrtnost na neurodegenerativní nemoci

Nemoci nervové soustavy zauímají 7. příčku úmrtnosti v České republice. Z neurodegenerativních onemocnění je hlavní příčinou úmrtnosti Alzheimerova nemoc, na kterou v roce 2012 zemřelo 1220 osob a Parkinsonova choroba, která byla v témže roce příčinou úmrtí 256 jedinců. Vývoj počtu zemřelých na tato onemocnění uvádí následující tabulka (14).

Tab. 2 Vývoj počtu zemřelých na Alzheimerovu a Parkinsonovu nemoc (14)

Rok	Alzheimerova nemoc	Parkinsonova nemoc
2003	668	247
2004	746	232
2005	822	265
2006	919	227
2007	489	107
2008	546	96
2009	397	90
2010	403	104
2011	1046	191
2012	1220	256

5 Neurodegenerativní onemocnění

Do skupiny neurodegenerativních onemocnění patří celá řada chorob centrálního nervového systému, které vedou k postupné degeneraci a smrti nervových buněk (neuronů). To způsobuje poruchy hybnosti (tzv. ataxie) nebo zhoršení mentálních funkcí (tzv. demence) (15).

Podle převažujících patogenetických dějů můžeme tuto heterogenní skupinu onemocnění rozdělit do několika podskupin a to na:

1. Amyloidopatie
2. Tauopatie
3. Alfa-synukleinopatie
4. Polyglutaminová onemocnění

Příčiny vzniku neurodegenerace (ND) nejsou doposud zcela objasněny, pravděpodobně se uplatňuje více patologických jevů. „V současnosti převládá názor, že ND jsou způsobeny kombinací několika hlavních patogenetických vlivů, jejichž podíl se u jednotlivých onemocnění může lišit“ (16). Za nejvýznamnější proces je považována apoptóza, což je hlavní forma programované buněčné smrti. Interakcí pro- a anti-apoptických faktorů dochází k nezadržitelné kaskádové reakci vedoucí k zániku postižené buňky. Dalším patofyziologickým mechanismem je dysfunkce mitochondrií, které jsou významným producentem volných kyslíkových radikálů. Škodlivé působení volných kyslíkových radikálů je dáno jejich sníženou inhibicí nebo zvýšenou produkcí díky postižení enzymatické výbavy mitochondrií. Třetím, neméně významným jevem jsou abnormální patologické proteinové agregáty, specifické pro jednotlivá onemocnění. Souhra výše uvedených faktorů spolu s genetickým pozadím jsou tedy zřejmě příčinou vzniku neurodegenerativních onemocnění (17).

5.1 Amyloidopatie

Beta-amyloid vzniká odštěpením z amyloidového prekurzorového proteinu (APP). Toto štěpení umožňuje enzym alfa-sekretáza, přičemž vznikají

krátké rozpustné bílkoviny. Za patologických podmínek je však APP štěpen beta- a gama-sekretázami, díky čemuž vznikají delší nerozpustné bílkoviny, které koagulují a polymerují, čímž vzniká beta-amyloid. Hlavním zástupcem amyloidopatií je Alzheimerova choroba (18).

5.1.1 Alzheimerova nemoc

Alzheimerova nemoc (AN) je progresivní, degenerativní onemocnění mozku, které vede k poruchám paměti a myšlení a nakonec až k neschopnosti provádět ty nejjednodušší úkoly. Je nejčastější příčinou demence, tedy získaného poklesu intelektových schopností doprovázeného změnou osobnosti. Představuje zhruba 50-70% všech případů demence. Výskyt onemocnění exponenciálně roste s postupujícím věkem (19). Statistiky ukazují, že ve věku 65 let jsou postiženy zhruba 2-3% populace a každých 5 let je toto procento dvojnásobně vyšší. Po 85. roce života už onemocněním trpí téměř polovina populace (20). Odhaduje se, že v České republice je onemocněním postiženo zhruba 135 tisíc lidí. Na celém světě je postižených AN přes 30 milionů (21).

Alzheimerovu chorobu poprvé popsal německý psychiatr Alois Alzheimer roku 1906 na kongresu jihoněmeckých psychiatrů v Tübingenu. Tehdy však kolegové nejevili o jeho objev větší zájem a potíže přiřazovali k normálnímu projevu stárnutí. O rok později publikoval případ své pacientky v článku ve Zeitschrift für Psychiatrie. Uvedl, že u jeho pacientky Auguste Deterové, která zemřela v 55 letech zcela dementní, se nejprve objevila zhoršená paměť, problémy se čtením a psáním a dezorientace. Příznaky se postupně zhoršovaly. Později se přidaly halucinace, chorobná žárlivost a celkové omezení vyšších mentálních funkcí. Po smrti pacientky zkoumal její mozek, kde objevil velké množství bílkovinných usazenin a odumřelých neuroglií. *„Bláznivý lékař s mikroskopem“, jak se Alzheimerovi říkalo, tak jako první zjistil základní mechanismus nejtěžší a nejčastější formy stařecké demence: ukládání jednoho druhu bílkoviny v mozkové kůře vede k pozměněné struktuře a odumírání nervových buněk“* (22).

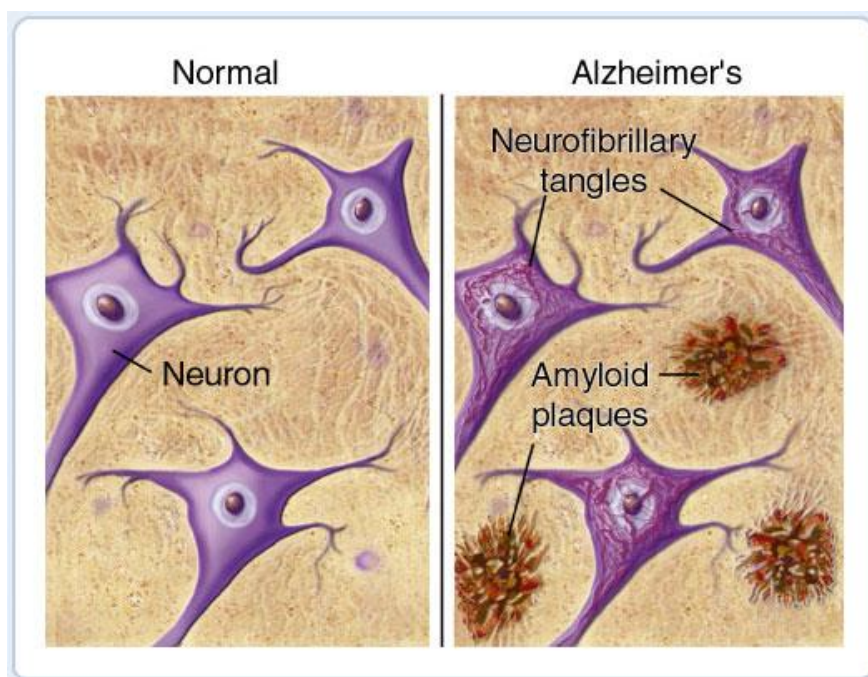
5.1.1.2 Příčiny vzniku Alzheimerovy choroby

Primární příčina vzniku onemocnění není doposud plně objasněna. Známe však několik patogenetických faktorů, mezi kterými je hledána souvislost a vzájemná podmíněnost.

Za stěžejní faktor je pokládána tvorba a ukládání patologické bílkoviny beta-amyloidu v mozkové tkáni. Tento protein vzniká z amyloidového prekurzorového proteinu, který je fyziologickou součástí buněčné membrány neuronů. Za fyziologických podmínek je APP štěpen převážně alfa-sekretázou na krátké fragmenty o délce do 39 aminokyselin a malá část je následně štěpena na fragmenty delší o 40-42 aminokyselinách, což provádějí enzymy beta a gama-sekretáza. Takto odštěpené fragmenty, označované jako beta-peptid, jsou rozpustné a mají své fyziologické role, například při tvorbě nových synapsí. U Alzheimerovy choroby je však převážná část APP štěpena beta a gama-sekretázou, čímž vzniká nadbytek nerozpustných delších fragmentů, které oligomerují. Tyto velmi neurotoxické oligomery koagulují v mezibuněčných prostorech mozkové kůry a následně polymerují. Takto vzniká vlastní beta-amyloid, jehož krystalické drúzy tvoří centra neurodegenerativních útvarů, označovaných jako alzheimerovské plaky (viz obr. 2) (18). V oblasti plaků dochází k projevům zánětu, uvolňování cytokinů, volných kyslíkových radikálů, k aktivaci zánětlivých enzymů cyklooxygenáz. Dále dochází k zvýšenému uvolňování excitačních aminokyselin, což zvyšuje aktivaci tzv. ionotropních receptorů, čímž dochází k nadměrnému otevření kalciových kanálů a s tím spojenému zvýšenému vstupu vápenatých iontů do nervových buněk, nastává nerovnováha vnitřního prostředí neuronů a odkrytí patologických genů, včetně genu pro apoptózu. Tímto způsobem dochází k zániku neuronů (2). Mezi funkčním postižením mozku a počtem plaků platí přímá úměra (18).

Druhou, tentokrát intraneuronální změnou je degenerace proteinu tau. Tento protein se za normálních podmínek podílí na stabilizaci sítě cytoskeletu nervové buňky a vazbou na mikrotubuly udržuje správnou funkci transportního systému axonu (23). U Alzheimerovy choroby je tau protein hyperfosforylován, čímž ztrácí svoji funkci, polymeruje a vytváří heliakální filamenta, která jsou podkladem tzv. neurofibrilárních tangles (uzlíčků) (viz obr. 2). Takto postižené neurony opět podléhají apoptóze (18).

Dalším patogenetickým článkem je postižení neurotransmiterových systémů. Nejvíce postiženým systémem je systém acetylcholinergní, který je zásadní pro mechanismy paměti a vědomí. Je narušena tvorba a uvolňování acetylcholinu z presynaptických zakončení, snižuje se počet nikotinových acetylcholinových receptorů. Významnou roli v neurodegeneraci mají acetylcholinesteráza a butyrylcholinesteráza, tedy enzymy cholinsterázy, které odbourávají acetylcholin. Tyto enzymy se navíc účastní tvorby beta amyloidu, se kterým tvoří toxické komplexy (2).



Obr. 2 Alzheimerovské plaky a neurofibrilární uzlíčky (24)

5.1.1.3 Příznaky Alzheimerovy choroby

Alzheimerova choroba způsobuje pomalé, progresivní odumírání neuronů v mozkové tkáni. „Mozek se liší od ostatních orgánů těla tím, že každá nervová buňka má svou unikátní funkci, kterou vykonává jen ona a žádná jiná. Tedy každá část mozku vykonává specifickou funkci a všechny části musí pracovat koordinovaně, aby mozek fungoval správně. Ztráta funkčnosti kterékoliv části mozku automaticky vede ke ztrátě činnosti, protože ji nelze nijak nahradit“ (25). Hlavním příznakem AN je porucha paměti a to zejména pro nedávné události nebo nově naučené informace. Člověk si detailně pamatuje,

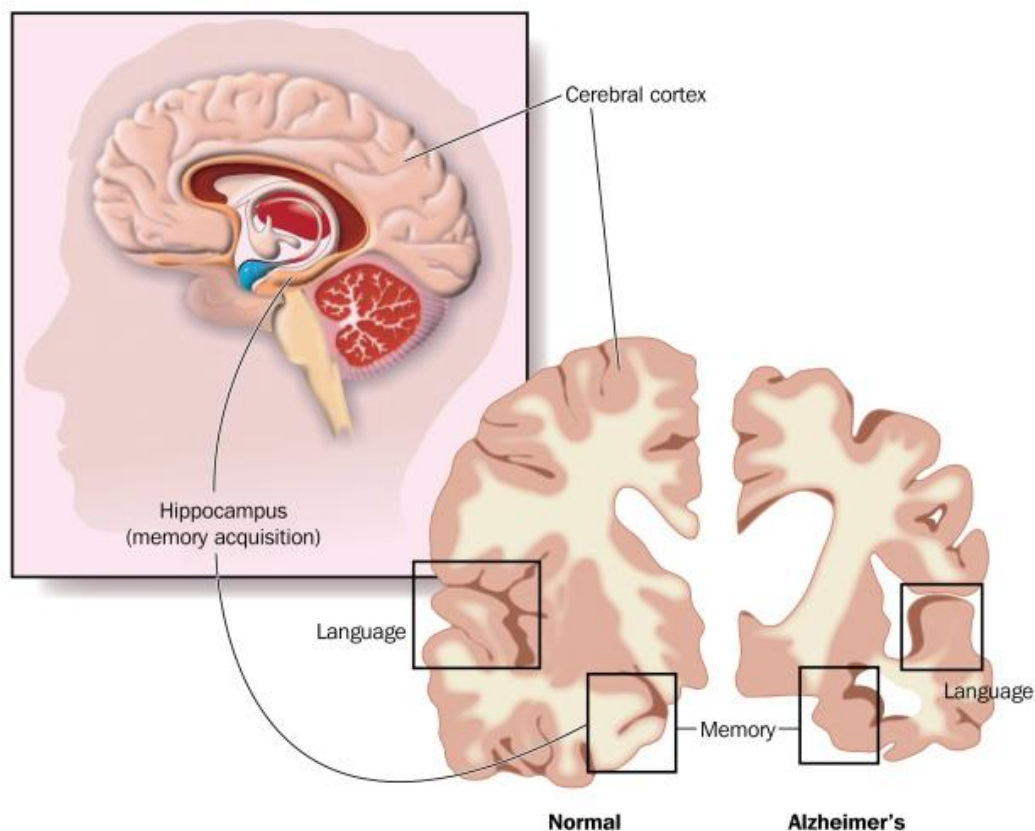
co se událo v dávné minulosti a přitom si nepamatuje, co se stalo před chvílí. Výpadky paměti jsou však na počátku nepatrné, proto je mnoho lidí přisuzuje projevům stárnutí. Průběh a příznaky onemocnění se obvykle dělí do třech stádií a to na lehké, střední a těžké. Je však důležité si uvědomit, že každý člověk je individuální, proto se u každého jedince projevují trochu jinak (19).

V lehkém stádiu onemocnění začínají nervové buňky nejprve odumírat v oblasti, kde se nachází centrum paměti. Tato oblast se nazývá *hippocampus*. Prvním symptomem, který můžeme pozorovat, jsou tedy výpadky paměti. Zbytek mozku však pracuje normálně. Úsudek a logické myšlení je zcela normální, člověk se normálně pohybuje, vidí, slyší, cítí a je schopen vstřebávat informace. V tomto počátečním stádiu si proto obvykle nikdo problém neuvědomuje. Postupem času se plaky přesouvají z *hippocampu* do spánkového laloku, který má rozhodující význam pro funkce spojené s lidskou řečí. Objevují se proto potíže s porozuměním slovu a člověk často nemůže najít správný výraz (25).

Ve středním stádiu onemocnění se plaky šíří do temenních laloků. Nemocný pak ztrácí schopnost integrovat zrakové vjemy, zvuky a pocity těla. Objevují se bludy, problémy se zrakem či halucinace. Roste zmatenost a dezorientace, nemocní nevědí, kde jsou a ztrácejí se. Časté jsou změny nálad, deprese, nervozita, někdy dokonce agresivita. Jedinec nepoznává rodinu ani přátele. Mívá problémy s úkoly, které zahrnují více kroků např. s oblékáním. V tomto stádiu je obvykle onemocnění diagnostikováno (26).

V těžkém stádiu Alzheimerovy nemoci se plaky a uzlíky rozšiřují po celém mozku a mozková tkáň se výrazně zmenšuje (viz obr. 3). Nemocný je zcela závislý na péči druhých. Není schopen komunikovat, neudrží moč ani stolici a nakonec zůstává upoután na lůžko. Postižený většinou umírá na interkurentní (přidružené) nemoci, nejčastěji na infekci, zápal plic nebo selhání srdce (19).

Choroba trvá od objevení se prvních příznaků až po smrt průměrně 7-10 let. Jsou však známy případy, kdy nemocní žili i déle jak 15 let (2).



Obr. 3 Porovnání zdravého mozku (vlevo) s mozkiem v těžkém stádiu AN (27)

5.1.1.4 Genetika Alzheimerovy choroby

U AN rozlišujeme 2 formy a to ranou, kdy se první příznaky objevují před dosažením 65 let a podstatně častější pozdní formu, kdy se první symptomy manifestují po tomto věku (28).

Rané formy Alzheimerovy nemoci jsou podmíněny genovými mutacemi tří genů. Jsou to geny presenilin 1 na chromozomu 14, presenilin 2 na chromozomu 1 a amyloidový prekurzorový protein na chromozomu 21. Tyto geny ovlivňují zpracování APP a zvyšují tvorbu toxického beta-amyloidu. Tato autozomálně dominantní forma je velmi vzácná a tvoří méně než 1 na 1000 případů AN (19).

Gen, který má souvislost s pozdní fází Alzheimerovy choroby se nazývá apolipoprotein E (APOE). Tento gen se nachází na chromozomu 19 a vyskytuje se ve třech formách APOE ϵ_2 , APOE ϵ_3 , APOE ϵ_4 . APOE ϵ_4 je hlavním rizikovým faktorem vzniku AN. Statistiky ukazují, že lidé, kteří zdědí jednu alelu

genů, mají čtyřnásobně vyšší riziko vzniku AN a při zdědění obou alel už je to desetkrát i více zvýšené riziko (28).

Tyto geny nejsou jedinými rizikovými faktory vzniku Alzheimerovy nemoci. Za hlavní rizikový faktor je považován vysoký věk, jelikož četnost onemocnění prudce stoupá s rostoucím věkem. Dále jsou to poranění hlavy, nízká úroveň vzdělání a ženské pohlaví (29). Server denik.cz uvedl, že BBC nedávno zveřejnila výzkum Cambridgeské univerzity, ze kterého vyplývá, že možnými rizikovými faktory podílející se na vypuknutí této nemoci jsou i cukrovka, vysoký krevní tlak, obezita, nedostatečná fyzická aktivita a deprese. Právě nedostatečná fyzická aktivita je dle nich nejčastější příčinou vypuknutí AN a zvyšuje riziko vzniku i dalších onemocnění jako jsou kardiovaskulární nemoci či rakovina. Výzkumníci se tedy domnívají, že zdravou životosprávou je možné předejít zhruba třetině hrozících případů AN (30).

5.1.1.5 Diagnostika Alzheimerovy choroby

Přes veškeré výzkumné snahy není dosud znám jediný specifický marker, který by spolehlivě prokázal Alzheimerovu chorobu. Lékaři jsou však schopni z klinického stavu a průběhu onemocnění stanovit diagnózu AN s vysokou pravděpodobností. Diagnóza se stanovuje především vyloučením jiných příčin demence. Z psychických funkcí se lékaři zaměřují především na kognitivní funkce⁵. Běžně používaným testem na vyšetření kognitivních funkcí je tzv. MMSE (Mini-Mental State Examination). Jedná se o velmi orientační test, neboť je ovlivněn řadou faktorů, např. úrovní verbálního intelektu pacienta, vzděláním, pozorností a dalšími faktory. MMSE se zaměřuje na funkce dominantní hemisféry a téměř si nevšímá jiných funkčních oblastí mozkové kůry. Dalším používaným testem je tzv. Test hodin (Clock Drawing Test, CDT), kdy má pacient nakreslit hodiny, se všemi čísly a ciferníky, aby ukazovaly konkrétní čas. Někteří pacienti mohou mít zcela normální hodnocení testu MMSE ale v CDT testu výrazně selhávají. Oba testy informují o přítomnosti a stupni demence, nejsou však specifické pro AN. Zobrazovací metody CT

⁵ Kognitivní funkce jsou jednou z hlavních součástí lidské psychiky, jejich centra jsou uložena v různých částech mozku. Prostřednictvím kognitivních funkcí člověk vnímá svět kolem sebe, jedná, reaguje, zvládá různé úkoly. Kognitivní funkce zahrnují kromě paměti i koncentraci, řečové funkce, rychlost myšlení, schopnost pochopení informací, schopnost posuzování a řešení problémů, plánování, organizování.

(počítačová tomografie) a MR (magnetická rezonance) často zobrazují kortikální atrofii mozku, která však nemusí korelovat s tíží klinického stavu. Neukazují žádné specifické patologické obrazy typické pro Alzheimerovu nemoc. V poslední době se lékaři pokoušejí vyšetřit beta-amyloid a tau protein v mozkomíšním moku. Metoda je však stále předmětem výzkumu a nepatří mezi rutinní vyšetření. Biochemické a hematologické testy pomáhají vyloučit sekundární demence a sérologické testy zase demence na podkladě AIDS či lymfské boreliózy. Diagnóza AN je tedy stanovena až po vyloučení jiných etiologií demence a to pouze jako pravděpodobná, nikoliv jistá. Alzheimerova choroba může být diagnostikována s úplnou přesností až po smrti nemocného, kdy mikroskopické vyšetření mozku odhalí charakteristické plaky (2,31).

Nejnovější výzkumy v oblasti diagnostiky hlásí velký pokrok. *„Britský výzkum, do kterého se zapojila více než tisícovka lidí, určil kombinaci deseti proteinů v krvi, která může s přesností 87 procent signalizovat počátek choroby. Může tak jít podle odborníků o důležitý krok pro včasné odhalení této nemoci“* (32). Testy budou nejprve použity pro klinické zkoušky experimentálních způsobů léčby. V běžné praxi se budou moci uplatnit až za několik let (32). Dalším slibným testem je jednoduchý krevní test na vyšetření lipidů. Američtí vědci zjistili, že s postupným odumíráním nervových buněk se současně snižuje i hladina deseti konkrétních lipidů v krvi. Tato metoda, o níž odborníci mluví jako o zlatém grálu neurologie, by mohla pomoci diagnostikovat AN dva až tři roky před rozvinutím prvotních příznaků nemoci. Test zatím prochází fází testování, avšak dosavadní výsledky ukazují, že jsou testy až v 90 procentech úspěšné. Po důkladném odzkoušení by dle objevitelů mohl být připraven během několika let (33).

5.1.1.6 Terapie Alzheimerovy nemoci

Vzhledem k tomu, že doposud není plně objasněna primární příčina vzniku onemocnění, nedokáže současná terapie Alzheimerovu chorobu plně vyléčit. Léčba se zaměřuje na zlepšení kvality života pacientů a oddálení těžkého stádia nemoci. Kombinuje se farmakologická léčba s nefarmakologickými přístupy (2).

U lehkých až středních forem onemocnění požíváme inhibitory mozkových acetylcholinesteráz, které zvyšují acetylcholinergní přenos a tím vedou ke zlepšení kognitivních i nekognitivních funkcí. Navíc snižují tvorbu a toxicitu patologického beta-amyloidu. U nás, i ve většině zemí světa, jsou v současné době podávány tři preparáty z inhibitorů acetylcholinesteráz. Jsou jimi donepezil, galantamin a rivastigmin. V těžkých stádiích demence se podává memantin. Ten inhibuje ionotropní receptory excitačních aminokyselin, které se u AN nadměrně uvolňují. Zkoušeny jsou vakcinace beta-amyloidem, inhibitory beta- a gama-sekretáz, inhibitory cyklooxygenázy-2 a jiné.

Z nefarmakologické léčby je nejdůležitější neustálá aktivizace a stimulace pacienta. Významný je laskavý přístup, neboť může snížit pacientovu hladinu úzkosti a následně zlepšit jeho koncentraci a výkon v paměťových funkcích. Důležitá je také edukace pečovatелů, na což se v ČR zaměřuje Česká alzheimerovská společnost a péče o jejich zdravotní stav, jelikož jsou vystaveni enormní psychické, fyzické i ekonomické zátěži (2,31). *„Alzheimerova choroba je jednou z nejzávažnějších chorob, pokud se týká snížení kvality života nemocných i jejich rodinných příslušníků (pečovatелů), mortality i finanční zátěže veřejného zdravotnictví i sociální sféry a rodin pacientů“* (2).

5.2 Tauopatie

Tauopatie jsou charakterizovány hromaděním abnormálně modifikovaného proteinu tau (34). Tau protein se podílí na tvorbě a stabilitě sítě mikrotubulů. Nachází se převážně v axonech a je významný pro růst axonu a transport látek uvnitř nervových buněk (16). Za patologických podmínek je tento intracelulární protein hyperfosforylován, přičemž vzniknou proteinové agregáty, které se těžko odbourávají. Tím dochází k poruchám fyziologických funkcí tau proteinu a k nahromadění neodbouratelných patologických forem proteinu v mozkové tkáni. Následkem tohoto procesu dochází k selhání funkce nervové buňky a postupně k jejímu zániku (34). Doposud není jasné, zda jsou agregáty tau proteinu příčinou neurodegenerace nebo vznikají jako produkt při obranných mechanismech neuronu. Mezi hlavní tauopatie řadíme frontotemporální demence, progresivní supranukleární obrnu a kortikobazální degeneraci (16).

5.2.1 Frontotemporální demence

Frontotemporální demence je heterogenní skupina onemocnění vznikající v důsledku progresivní atrofie frontální a temporální kůry mozku. Jedná se o třetí nejčastější demenci. Objevuje se obvykle mezi 45. a 65. rokem věku a v porovnání s Alzheimerovou nemocí rychleji progreduje a doba přežití je kratší.

Příčina vzniku onemocnění není objasněna. Hlavním etiopatogenetickým dějem je porucha metabolismu tau proteinu a jeho intraneuronální ukládání.

Podle převahy postižení se často dělí na formu frontální a formu temporální s odlišnými klinickými projevy (35). Frontální varianta se projevuje postižením osobnostních rysů a chování, s apatií, nerozhodností a ztrátou společenského taktu. Pro časná stádium nemoci je typický kontrast mezi poruchou chování a téměř normálním nálezem při psychologickém vyšetření. Z paměťových funkcí bývá postižena výbavnost, ostatní funkce jsou na rozdíl od AN relativně zachovány. Atrofie mozku a hypoperfuze jsou nejvýraznější ve frontálních oblastech. Temporální varianta je vzácnější a zahrnuje sémantickou demenci a primární progresivní afázii. Projevují se postižením řečových funkcí bez morfologického korelátu v CT nebo MR oblastech. Atrofie je největší v oblasti temporální. U primární progresivní afázie je řeč obtížná, těžkopádná s gramatickými chybami a obtížným vybavováním slov. Porozumění je však zachováno. U sémantické demence je řeč plynulá a gramaticky správná, ale porozumění je těžce poškozeno. Namáhavé je rozpoznání významu a obsahu zrakových vjemů (34).

Léčba frontotemporálních demencí je zatím omezená. Progrese onemocnění zvrátit nejde. Slibné jsou zkušenosti s podáváním neuroleptik a některých antidepresiv, zkoušen je i memantin (36).

5.2.2 Progresivní supranukleární obrna

Progresivní supranukleární obrna známá také jako nemoc Steeleho-Richardsona-Olszewského je progresivní sporadické onemocnění řazené mezi vzácné příčiny parkinsonského syndromu s obvyklým začátkem mezi 50. a 70. rokem života.

Etiologie onemocnění není dosud objasněna. Neuropatologickým podkladem je agregace hyperfosforylovaného tau proteinu v subkortikální oblasti (16,37).

Klinický obraz je tvořen kombinací čtyř hlavních projevů. Jsou jimi parkinsonský syndrom, projevující se extenčním držením trupu a šije, obvykle nebývá přítomný třes, chůze bývá nejistá s častými pády. Druhým nálezem je paréza očních pohybů, především vážne pohyb dolů. Typický je vytřeštěný pohled a neschopnost sledovat předmět, který se pohybuje v zorném poli. Dále se objevuje porucha řeči s chraptivostí, špatnou artikulací, rychlým mluvením a nutkavým opakováním poslední slabiky či slova. Posledním charakteristickým projevem je subkortikální postižení kognitivních funkcí s rozvojem demence frontálního typu.

Účinná terapie není známa, důležitá je včasná rehabilitace a podpůrná léčba. Průměrná doba přežití je 5 až 6 let, postižení umírají na interkurentní choroby (37).

5.2.3 Kortikobazální degenerace

Kortikobazální degenerace, nověji kortikobazální syndrom je vzácné onemocnění vyskytující se obvykle kolem 60. až 70. roku života (16).

Klinické projevy se nejprve objeví na jedné straně těla, s postupem onemocnění postihuje obě strany těla. Časné příznaky se podobají Parkinsonově chorobě. Objevuje se špatná koordinace, porucha rovnováhy či mimovolné stahování svalů. Dalšími obvyklými příznaky jsou apraxie (neschopnost vykonávat složitější a účelné pohyby, vlastní hybnost končetiny přitom není narušena), myoklonus (svalové záškuby postižené končetiny), dysfagie (poruchy polykání) či kognitivní deficit (38).

Neuropatologicky se kortikobazální syndrom vyznačuje nahromaděním abnormálně modifikovaného tau proteinu a atrofií především parietální, někdy i frontální mozkové kůry (16).

Specifická terapie, která by zpomalila průběh onemocnění, v současné době neexistuje. Léčba je pouze symptomatická. Průměrná doba přežití je 6 až 8 let (38).

5.3 Alfa-synukleinopatie

Alfa-synuklein je nízkomolekulární protein cytosolu, který se nachází především v presynaptických zakončeních nervových buněk. Za fyziologických podmínek se pravděpodobně podílí na axonálním transportu a udržování cytoskeletu, přesná funkce však doposud není známá. Za patologických okolností tento protein agreguje a vytváří nerozpustné fibrily v mozku, nazývané jako Lewyho tělíska. Ta jsou typická pro Parkinsonovu chorobu, multisystémovou atrofii, a demenci s Lewyho tělísky. Někdy se mohou vyskytovat i u Alzheimerovy choroby. Doposud není zcela jasné, zda jsou Lewyho tělíska příčinou zániku neuronů nebo jsou naopak projevem protektivních mechanismů (39).

5.3.1 Parkinsonova choroba

Parkinsonova nemoc (PN) je druhé nejčastější neurodegenerativní onemocnění a nejčastější příčinou poruchy hybnosti. Je charakterizována progresivní ztrátou svalové kontroly, což způsobuje třes končetin a hlavy, tuhost, pomalost a poruchy rovnováhy. Pojmenovaná je podle britského lékaře Jamese Parkinsona, který ji v roce 1817 poprvé popsal. Tehdy byla nemoc považována za vzácnou. Původní název by se dal do češtiny přeložit jako obrna třaslavá (shaking palsy). Na výročí narození Jamese Parkinsona, který se narodil 11. dubna 1755, byl stanoven světový den Parkinsonovy nemoci.

Onemocnění se nejčastěji objevuje mezi 50. a 60. rokem. Existuje však i forma s časným nástupem onemocnění, která se manifestuje mezi 21. a 40. lety a vzácná juvenilní forma, která se objevuje do 21 let. Stejně jako v případě Alzheimerovy choroby se jedná o chronické progresivní onemocnění. Onemocněním trpí přibližně 1% osob ve věku 60 let, ve věku 80 let jsou to asi 4%. V důsledku prodlužování délky života bude tedy přibývat i počet nemocných trpících Parkinsonovou chorobou (40). Odhaduje se, že PN trpí na celém světě 4 miliony lidí. V ČR je to přibližně 20 tisíc (41).

5.3.1.1 Příčiny Parkinsonovy choroby

Parkinsonova choroba je charakterizována přítomností Lewyho tělísek a postižením dopaminergních neuronů v *substantia nigra*. Příčina vzniku tohoto postižení není objasněna, vědci se však domnívají, že se jedná o kombinaci genetických a environmentálních faktorů (16,40).

Ve většině případů je PN idiopatická, to znamená, že vzniká z neznámé příčiny. Nicméně asi 15% postižených jedinců má rodinné příslušníky s Parkinsonovou chorobou. Vědci identifikovaly 5 genů, které jsou přímo spojeny s Parkinsonovou chorobou.

1. SNCA gen vytváří protein alfa-synuklein, který agreguje a vytváří Lewyho tělíška. Mutace v tomto genu se nachází v časném začátku PN.
2. PARK2 gen vytváří protein parkin, který je součástí komplexu, jež odpovídá za odbourávání jiných bílkovin. V případě mutace parkinu dochází k hromadění těchto nezpracovaných proteinů v mozku, což je pravděpodobně příčinou odumírání neuronů. Mutace tohoto genu se většinou nachází u osob s juvenilní PN.
3. PARK7 gen vytváří DJ-1 protein, který chrání buňku před oxidačním stresem. Pojí se s časným nástupem PN.
4. PINK1 gen vytváří protein pten, přesná funkce proteinu není známa, pravděpodobně chrání mitochondrie před stresem. Mutace tohoto genu se nachází u jedinců s časným začátkem PN.
5. LRRK2 gen vytváří bílkovinu dardarin. Mutace tohoto genu jsou spojeny s pozdním nástupem PN.

Kromě těchto genů mohou být také spojeny s Parkinsonovou nemocí geny GBA (glukosidázy beta kyseliny), SNCAIP (alfa-synuklein interagující protein) a UCHL1 (ubikvitin karboxyl-terminální esterázy L1) (40).

Rizikové faktory životního prostředí spojené s rozvojem PN zahrnují dlouhodobou expozici pesticidů, herbicidů, insekticidů, organických rozpouštědel (např. trichlorethylen) a některých kovů jako je mangan či olovo. Riziko vypuknutí nemoci je zde dle studií vyšší o 33% až 80%. Také poranění hlavy, při kterém dojde ke ztrátě paměti nebo vědomí je spojeno se zvýšeným rizikem vzniku PN. Vědci se domnívají, že takové zranění může vyvolat zánět v mozku, což by mohlo vést k rozvoji PN. Parkinsonova choroba se častěji

objevuje u mužů než u žen, není však známo, zda je to způsobeno genetickými faktory, hormony nebo rozdíly v chování (42).

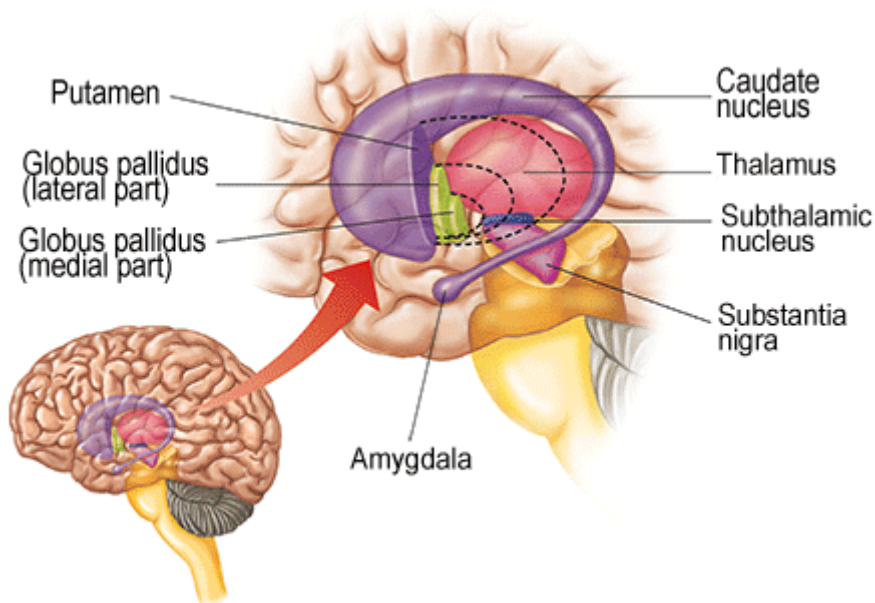
Naopak potenciálními ochrannými faktory jsou dle studií káva, čaj, protizánětlivé léky jako je ibuprofen, vitamin D, cvičení, ale překvapivě i kouření cigaret. Vědci předpokládají, že nikotin blokuje škodlivé procesy způsobující PN, ale přesné účinky nejsou známy (43).

5.3.1.2 Patofyziologie Parkinsonovy choroby

Na koordinaci pohybu člověka se podílí jádra šedé hmoty v mozku, nazývaná jako bazální ganglia. K bazálním gangliím řadíme *nucleus caudatus* (ocasaté jádro) a *nucleus lentiformis* (čočkovité jádro), které se skládá z *putamen* a *globus pallidus*. Jádra se souhrně označují jako *corpus striatum*. Funkčně k bazálním gangliím patří *nucleus subthalamicus*, *substantia nigra* a *nucleus ruber*, které anatomicky řadíme do středního mozku (viz obr. 4) (44).

Hlavním patofyziologickým podkladem onemocnění je ztráta nervových buněk v oblasti *substantia nigra*. Neurony v této části mozku jsou zodpovědné za produkci chemické látky zvané dopamin, což je posel (neurotransmitter) odpovědný za přenos signálů v mozku. Nedostatek dopaminu způsobí, že člověk postupně ztrácí schopnost ovládat a kontrolovat svůj pohyb. Příznaky PN se obvykle projeví, až když je zničeno zhruba 80% neuronů v *substantia nigra* (45). Mimo dopamin dochází také k narušení dalších neurotransmiterů a to noradrenalinu, acetylcholinu a serotoninu (46).

Další významnou změnou u lidí s PN jsou agregáty proteinů uvnitř nervových buněk. Hlavní složkou těchto shluků, nazývaných jako Lewyho tělíška, je protein alfa-synuklein. Lewyho tělíška se nacházejí v mnoha oblastech mozku, ale studie naznačují, že *substantia nigra* je prvním místem, kde se u PN tvoří. Vědci zatím nevědí, jakou roli hrají agregáty alfa-synukleinu v rozvoji PN, jsou však nutné pro její diagnostiku (47).



Obr. 4 Lokalizace bazálních ganglií (48)

5.3.1.3 Příznaky Parkinsonovy choroby

Klinický obraz PN je dán primárními motorickými příznaky, sekundárními motorickými příznaky a nemotorickými příznaky. Opět zde platí, že příznaky onemocnění a míra progresu se liší od člověka k člověku. Symptomy často začínají na jedné straně těla nebo končetině a s progresí onemocnění nakonec ovlivňuje obě strany.

Primární motorické příznaky zahrnují čtyři základní symptomy a to zpomalení pohybu (bradykinezi), třes (tremor), svalovou ztuhlost (rigiditu) a chyby v držení těla (posturální nestabilitu).

- Bradykineze omezuje pacienta nejvýrazněji a nejlépe koreluje s poškozením *substantia nigra*. Projevuje se zmenšením rozsahu a zpomalením pohybů, případně poruchou startu pohybu. V důsledku bradykineze má pacient rostoucí obtíže a vyžaduje pomoc při řadě každodenních činností jako je oblékání, krájení potravin nebo čištění zubů. Později není dokonce schopen sám se obrátit na lůžku.
- Třes nejčastěji postihuje končetiny, výjimečně čelist, jazyk nebo rty. Nejvíce je patrný, když jsou svaly v klidu. Zvýrazňuje se stresem, mentálním úsilím či únavou. Zlepšuje se úmyslným

pohybem a obvykle vymizí během spánku. Klidový třes je značně specifický pro PN, nepřítomnost třesu však diagnózu PN nevylučuje.

- Rigidita se projevuje svalovými bolestmi a ztuhlostí končetin. Postihuje výrazněji axiální⁶ svalstvo a flexory⁷, což je podstatou flekčního držení šíje, trupu a končetin.
- Posturální nestabilita patří k základním příznakům PN. Charakteristické je pro ni flekční držení trupu, šouravé drobné kroky a zárazy na začátku chůze při procházení úzkým prostorem, např. ve dveřích.

Mezi sekundární motorické příznaky doprovázející Parkinsonovu chorobu patří zmenšení písma (mikrografie), otupělý, maskovitý výraz obličeje, monotónní tichý hlas nebo zrychlená řeč s opakováním posledních slabik či celých slov, mimovolní pohyby a prodloužené svalové stahy (dystonie) a v neposlední řadě svalové křeče.

Z nemotorických příznaků je to např. zácpa, kožní problémy, poruchy polykání a trávení, slintání, problémy se spánkem, sexuální dysfunkce, inkontinence moči, ortostatická hypotenze⁸. Z psychických změn je nejčastější deprese, která se v průběhu onemocnění vyskytuje nejméně u poloviny nemocných a velmi narušuje kvalitu života pacientů. Další poruchou je kognitivní dysfunkce a demence, která postihuje zhruba třetinu lidí s PN a obvykle se projevuje v pozdějších stádiích onemocnění (2,46,49,50).

5.3.1.4 Diagnostika Parkinsonovy nemoci

V současné době neexistuje žádný test, který by jasně prokázal PN. Diagnóza je založena na anamnéze a neurologickém vyšetření (49). Pravděpodobná diagnóza Parkinsonovy nemoci je stanovena, je-li přítomna bradykineze a jeden z dalších hlavních příznaků PN, tedy rigidita, třes nebo posturální nestabilita. Hlavním diagnostickým testem je odpovídavost na dopaminergní léčbu. V počátečních stádiích onemocnění však může dojít k

⁶ Axiální svalstvo (osové) je svalstvo zad a trupu, jehož prvořadou úlohou je udržovat vzpřímenou polohu těla

⁷ Flexory jsou svalové ohybače

⁸ Ortostatická hypotenze je náhlý pokles krevního tlaku způsobený změnou polohy z lehu (případně sedu) do stoji

částečné odpovídavosti i na další neurodegenerativní onemocnění, např. na multisystémovou atrofii nebo progresivní supranukleární paralýzu. Stanovení diagnózy je tedy obtížné a vyžaduje delší sledování a hodnocení příznaků nemocného (46). Při netypickém obrazu onemocnění se provádí CT a MR mozku, biochemická, hematologická či genetická vyšetření (2). Definitivní diagnózu PN stanoví až patolog na základě histopatologického nálezu. Nejtypičtějším histopatologickým nálezem jsou Lewyho tělíčka (46).

5.3.1.5 Terapie Parkinsonovy choroby

Léčebný postup, který by zastavil progresi onemocnění nebo dokonce nemoc zcela vyléčil, dosud není znám. Symptomy onemocnění je však možné účinně a dlouhodobě potlačovat a zkvalitnit i prodloužit tak život nemocného. V léčbě se kombinuje farmakoterapie a neurochirurgická léčba, které doplňuje rehabilitace, pohybová reedukace a sociální podpora (2).

Základním a nejúčinnějším lékem Parkinsonovy choroby je levodopa. Jak již víme, podkladem PN je nedostatek dopaminu, nabízí se tak logická myšlenka doplnit pacientům chybějící dopamin podobně, jako se diabetikům podává inzulin. Přímé podání dopaminu však není možné, neboť špatně proniká z krevního řečiště do mozku. Navíc působí přímo v krevním oběhu, čímž dochází u PN k nežádoucím účinkům, jako jsou kolísání krevního tlaku, srdeční arytmie, nauzea a zvracení. Proto je používán prekurzor dopaminu levodopa, ze kterého jednoduchou enzymatickou přeměnou (působením enzymu dopa-dekarboxylázy) vzniká dopamin. Levodopa na rozdíl od dopaminu snadno proniká do mozku, v jehož buňkách pak z něho vzniká dopamin. Aby se zamezilo přeměně levodopy v krevním oběhu a z toho vyplývajícím nežádoucím účinkům, používají se dnes kombinované přípravky levodopy s inhibitory dopa-dekarboxylázy benserazidem nebo karbidopou. Levodopa je obecně bezpečný a dobře tolerovaný lék, jedinou chorobou, kdy je jeho podání striktně kontraindikováno je glaukom s uzavřeným úhlem, což je vzácná forma zeleného zákalu. Dlouhodobé podávání levodopy má také své komplikace a to především kolísání stavu hybnosti a dyskineze. Ukázalo se, že tyto pozdní komplikace PN jsou způsobeny jednak vlastní progresí onemocnění, ale i dlouhodobým nepřirozeným drážděním nervového systému působením léků. Ke vzniku

pozdních komplikací PN prokazatelně přispívá kolísání hladiny dopaminu, proto se od začátku léčby podávají menší dávky léku a pomalu se zvyšují přiměřeně stavu pacienta a podle potřeby se levodopa kombinuje s dalšími přípravky. Další možnost náhrady dopaminu jsou tzv. agonisté dopaminu (pramipexol, ropinirol aj.). Tyto látky přecházejí z krevního oběhu do mozku a účinkují přímo na receptory pro dopamin ve *striatu*. Hlavní léčebné využití agonistů dopaminu je právě při zmiňovaných pozdních komplikacích PN. Kombinace agonistů a levodopy tlumí kolísání stavu hybnosti a zmírňují dyskinezi. Nově se ukazuje, že při podání agonistů v časném stádiu onemocnění, se oddaluje potřeba léčby levodopou a tím se snižuje výskyt pozdějších komplikací, dokonce dle některých studií může mít neuroprotektivní (ochranný) účinek. U agonistů dopaminu je symptomatický účinek nižší než u levodopy a je zde vyšší riziko nežádoucích duševních projevů. Levodopa a agonisté dopaminu jsou základní léky používané v léčbě PN. Dalšími přídatnými léky jsou anticholinergika, inhibitory monoaminoxidázy typu B (MAO-B), amantadin, antidepressiva, atypická neuroleptika a další (2,51).

Jestliže selhává farmakoterapie, uplatňuje se neurochirurgická léčba. V dnešní době je užívána především tzv. hluboká mozková stimulace (Deep Brain Stimulation – DBS), kdy je do určité mozkové oblasti trvale zavedena elektroda vysílající nízkonapěťový signál o frekvenci 100 Hz. Neurostimulátor, ve kterém vzniká signál, je implantován podobně jako kardiostimulátor v podkoží hrudní krajiny. Trvalou stimulací je utlumena funkce určité mozkové oblasti a tím je ovlivněn příslušný příznak. Nejvýhodnější oblastí mozku je *nucleus subthalamicus*, jehož stimulací lze potlačit hlavní parkinsonské symptomy. Dalším důležitým následkem stimulace toho jádra je podstatné snížení dávek léků, čímž zpravidla dojde k odstranění pozdních komplikací PN. Kromě subtalamického jádra je k DBS využíváno též vnitřní *pallidum*, jehož stimulací dochází k totožným účinkům. „*Příznivé efekty léčby DBS mohou vést k návratu předtím těžce postižených pacientů do běžného života, což je mimo jiné též zdůvodněním ekonomické výhodnosti tohoto postupu – přes jeho nákladnost a technickou náročnost*“ (51).

Průměrná doba přežití postižených Parkinsonovou nemocí činí 14 let, pacienti umírají na interkurentní nemoci (2).

5.3.2 Multisystémová atrofie

Multisystémová atrofie (MSA) je vzácné progresivní neurodegenerativní onemocnění, které řadíme do skupiny synukleinopatií. Onemocnění se vyvíjí zpravidla mezi 50. a 60. rokem života.

Podle převažující klinických symptomů můžeme MSA rozdělit na formu parkinsonskou a formu mozečkovou. Parkinsonské projevy zahrnují bradykinezu, rigiditu, posturální nestabilitu a dysartrií. Může být přítomen třes, který ale na rozdíl od PN nebývá klidový. Odpověď na levodopu bývá zpravidla omezená. Hlavní mozečkové poruchy jsou nejistá chůze a ztráta rovnováhy. Nezřídka se objevují také poruchy vidění, jako je rozmazané nebo dvojité vidění a problémy se zaostřením, obtížné polykání nebo žvýkání a dysartrie. Dalšími obecnými příznaky MSA je ortostatická hypotenze, zácpa, inkontinence, poruchy spánku, sexuální dysfunkce a další.

Příčina vzniku nemoci je nejasná. MSA je spojena s atrofií a úbytkem počtu nervových buněk v mozečku, bazálních gangliích a mozkovém kmeni. Základním neuropatologickým diagnostickým znakem je přítomnost Lewyho tělísek (17,52).

Léčba je symptomatická. Lékem volby parkinsonského syndromu je levodopa, důležitá je podpůrná léčba ortostatické hypotenze (droxidopa), rehabilitace, případně logopedická terapie. Průměrná doba přežití pacientů s MSA je 10 let (53).

5.3.3 Demence s Lewyho tělísky

Demence s Lewyho tělísky (DLB) je po Alzheimerově nemoci druhá nejčastější degenerativní demence. Nejčastěji se vyskytuje kolem 70. roku života (16).

Klinicky se projevuje demencí převážně frontálního typu a alespoň dvěma ze tří základních příznaků, kterými jsou parkinsonský syndrom, zrakové či sluchové halucinace a výrazně kolísavý průběh. Další projevy podporující diagnózu jsou časté pády, synkopy, přechodné poruchy vědomí, apatie, poruchy nálady a deprese. Stále je předmětem diskusí, zda není DLB variantou Alzheimerovy či Parkinsonovy nemoci.

Podkladem onemocnění jsou Lewyho tělíška, která pravděpodobně nejsou identická s Lewyho tělísky u Parkinsonovy nemoci.

Terapie je opět symptomatická, zkouší se inhibitory acetylcholinesterázy, levodopa a antidepresiva (17). Průměrná doba přežití je 5 let (16).

5.4 Polyglutaminová onemocnění

Polyglutaminová onemocnění je skupina neurodegenerativních chorob, při kterých se díky mutaci patologicky zvýší počet sekvencí určitých tripletů v jednom genu. Jedná se o tzv. expanzi trinukleotidových repetitivních sekvencí. Opakující se triplet cytosin-adenin-guanin (CAG) způsobuje při přepisu genetické informace z DNA do mRNA (transkripci) patologické zvýšení aminokyseliny glutaminu v kódované bílkovině. Dochází tak k hromadění polyglutaminových útvarů (inkluzí) v jádrech nervových buněk a k porušení jejich funkcí. Expanze tripletu CAG se podílí na rozvoji několika neurodegenerativních onemocnění, především Huntingtonovy choroby (54).

5.4.1 Huntingtonova choroba

Huntingtonova nemoc je vzácné autozomálně dominantní neurodegenerativní onemocnění, s nejčastějším výskytem mezi 30. až 45. rokem (55).

Příčinou je mutace genu pro protein huntingtin na krátkém raménku 4. chromozomu. Za normálních okolností se v této oblasti vyskytuje maximálně 37 tripletů CAG. U jedinců trpících Huntingtonovou chorobou je jich však mnohem více a to 40 až 121. Platí zde pravidlo, že čím více je tripletů CAG, tím dříve onemocnění začíná (54).

Typickými projevy onemocnění jsou neovladatelné záškuby končetin, hlavy i trupu, ale i psychický rozklad nemocného a vznik demence. Před rozvojem mimovolných pohybů jsou časté poruchy chování a nálad a to zejména podráždění, agrese, apatie, náladovost a deprese. Dále je nemoc doprovázena dysartrií, dysfagií, hubnutím, inkontinencí, poruchami spánky, halucinacemi či bludy.

Terapeutické možnosti jsou opět omezené na symptomatickou léčbu. Při opravdu závažných případech mimovolných pohybů se užívají neuroleptika, které však mají mnoho vedlejších účinků (55).

6 Závěr

Hlavní příčiny úmrtnosti v ČR jsou z dlouhodobého hlediska nemoci oběhové soustavy, na které v roce 2012 zemřelo 53 046 osob, za nimi jsou zhoubné novotvary, které byly v témže roce příčinou úmrtí 27 334 osob. Třetí nejčastější příčinou úmrtí jsou u žen nemoci dýchací soustavy a u mužů jsou to vnější příčiny (dopravní nehody, pády, sebevraždy). Z neurodegenerativních onemocnění se nejvíce umírá na Alzheimerovu a Parkinsonovu chorobu. Alzheimerova nemoc byla v roce 2012 příčinou úmrtí 1 220 osob, Parkinsonova nemoc 256 osob. Nemoci nervové soustavy jsou sedmou příčinou úmrtnosti v České republice.

Neurodegenerativní onemocnění jsou chronická progresivní onemocnění centrálního nervového systému, při kterých postupně zanikají některé populace nervových buněk, což je spojeno s velmi vážnými psychickými a neurologickými příznaky. Ty psychické se projevují ztrátou paměti a rozumových schopností, poruchami chování, často i halucinacemi, bludy a celkovým úpadkem osobnosti. Neurologické se projevují především poruchou koordinace a řízení pohybu a řeči. Jedná se o velmi vážná onemocnění, která jsou velkou zátěží pro pacienty, ale i jejich rodiny a společnost. Nejčastějším neurodegenerativním onemocněním je Alzheimerova nemoc, která se nejprve projevuje zhoršením paměti, ale vede až k naprosté zmatenosti a ztrátě většiny rozumových schopností. Druhou nejčastější neurodegenerativní nemocí je Parkinsonova choroba, která na sebe upozorní třesem, svalovou ztuhlostí a omezením hybnosti. Příčiny vzniku těchto onemocnění nejsou dosud zcela jasné, léčebné možnosti jsou tudíž omezené a prognóza onemocnění zůstává špatná.

Sepsání této rešeršní práce pro mě bylo velkým přínosem, neboť jsem do této chvíle nedoceňovala závažnost těchto chorob. Především rapidní nárůst Alzheimerovi nemoci mě nemile překvapil. Dle mého názoru by se lidé v dnešní době měli zaměřit především na prevenci, neboť jakmile nemoc u člověka propukne, není mu pomoci, jelikož současná medicína nezná účinnou léčbu. Významnými preventivními faktory se jeví zdravá životospráva, duševní a fyzická aktivita, ale i bohaté sociální vztahy. Dnešní uspěchaná doba je plná stresu a právě stres, stejně jako alkohol nebo tabák, jsou „zabíjící“ nervových

buněk a zvyšují tak šanci vypuknutí těchto nemocí. Čím méně nervových buněk si tedy člověk během života zničí, tím později se u něj případná choroba objeví.

7 Seznam literatury

- (1) What is aging?. *Senescence.info* [online]. 1997 [cit. 2014-03-10]. Dostupné z: http://www.senescence.info/aging_definition.html
- (2) KALVACH, Zdeněk. *Geriatric a gerontologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2004, 861 s. ISBN 80-247-0548-6
- (3) ČEVELA, Rostislav, Zdeněk KALVACH a Libuše ČELEDVÁ. *Sociální gerontologie: úvod do problematiky*. 1. vyd. Praha: Grada, 2012, 263 s. ISBN 978-802-4739-014.
- (4) ĎOUBAL, Stanislav, Petr KLENERA, Marie FILIPOVÁ a Josef DOLEJŠ. *Teoretická gerontologie*. Praha: Karolinum, 1997, 94 s. ISBN 382-168-97
- (5) CHEESEMAN a SLATER. An introduction to free radical biochemistry. *Oxford Journals: British Medical Bulletin* [online]. 1993 [cit. 2014-03-11]. Dostupné z: <http://bmb.oxfordjournals.org/content/49/3/481.short>
- (6) Mutace. *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001 [cit. 2014-03-11]. Dostupné z: <http://cs.wikipedia.org/wiki/Mutace>
- (7) STIBICH, Mark. Programmed Theories of Aging. *About.com: Healthy Aging* [online]. 2007 [cit. 2014-03-11]. Dostupné z: http://longevity.about.com/od/researchandmedicine/p/age_programmed.htm
- (8) ĎOUBAL, Stanislav. Současné teorie stárnutí. *Web Gerontologie* [online]. 2000 [cit. 2014-03-12]. Dostupné z: http://apps.faf.cuni.cz/Gerontology/mechanisms/theory/theory_contemporary.asp#
- (9) Melatonin. *Encyclopædia Britannica* [online]. 2013 [cit. 2014-03-12]. Dostupné z: <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/373799/melatonin>
- (10) Melatonin. *American Cancer Society* [online]. 2008 [cit. 2014-03-12]. Dostupné z: <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/complementaryandalternativemedicine/pharmacologicalandbiologicaltreatment/melatonin>
- (11) Melatonin Regulates Our Cycles, Mood, Reproduction, Weight and May Help Combat Cancer. *Mercola.com: Take Control of Your Health* [online]. 2013 [cit. 2014-03-12]. Dostupné z: <http://articles.mercola.com/sites/articles/archive/2013/10/10/melatonin.aspx>

- (12) O demografii obecně. *Demografie* [online]. 2005 [cit. 2014-06-23]. Dostupné z: http://www.demografie.info/?cz_obecne=
- (13) Zemřelí 2012. *Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR* [online]. 2013 [cit. 2014-03-16]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/zemreli>
- (14) Zemřelí podle seznamu příčin smrti, pohlaví a věku v ČR, krajích a okresech 2003 až 2012. *Český statistický úřad* [online]. 2013 [cit. 2014-08-16]. Dostupné z: http://www.czso.cz/csu/2013edicniplan.nsf/kapitola/4017-13-r_2013-01
- (15) What is neurodegenerative disease?. *JPND research: EU Joint Programme - Neurodegenerative Disease Research* [online]. 2012 [cit. 2014-06-25]. Dostupné z: <http://www.neurodegenerationresearch.eu/about/what/>
- (16) PŘIKRYLOVÁ VRANOVÁ, Hana. *Biologické a klinické markery poškození nervové soustavy u neurodegenerativních onemocnění: Analýza mozkomíšního moku u pacientů s Parkinsonovou nemocí*. Olomouc, 2011. Dostupné z: http://theses.cz/id/xxm805/Dizertace_Pikrylov.pdf. Disertační práce. Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci.
- (17) Odborné stránky. *Pracovní skupina pro diagnostiku a studium neurodegenerativních onemocnění* [online]. 2004 [cit. 2014-06-25]. Dostupné z: <http://www.neurodegenerace.cz/odbor.htm>
- (18) JIRÁK, Roman. Farmakoterapie Alzheimerovy choroby. *Remedia: Internetové stránky českého farmakoterapeutického dvouměsíčníku* [online]. 2009 [cit. 2014-07-21]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2009/5-2009/Farmakoterapie-Alzheimerovy-choroby/e-a7-ac-L6.magarticle.aspx>
- (19) Alzheimer's Disease. *UCSF Memory and Aging Center* [online]. 2014 [cit. 2014-07-20]. Dostupné z: <http://memory.ucsf.edu/education/diseases/alzheimer>
- (20) O Alzheimerově chorobě. *Gerontologie: Informační servis o službách pro seniory* [online]. 2003 [cit. 2014-07-20]. Dostupné z: <http://www.gerontologie.cz/showdoc.do?docid=25>
- (21) Zákeřný alzheimer: šestá nejčastější smrtelná nemoc. *Lidovky.cz* [online]. 2013 [cit. 2014-08-17]. Dostupné z: http://relax.lidovky.cz/zakerny-alzheimer-sesta-nejcastejsi-smrtelna-nemoc-fyg-/zdravi.aspx?c=A130920_155109_In-zdravi_mc
- (22) TESAŘÍK, Bohumil. Alzheimerova choroba: skrytá epidemie 21. století. *Vitalia.cz* [online]. 2014 [cit. 2014-07-20]. Dostupné z: <http://www.vitalia.cz/clanky/alzheimerova-choroba-skryta-epidemie-21-stoleti/>

(23) HORT, Jakub. Tau protein a beta amyloid v likvoru u Alzheimerovy choroby. *ProLékaře.cz* [online]. 2006 [cit. 2014-07-21]. Dostupné z: http://www.prolekare.cz/pdf?ida=nn_07_01_05.pdf

(24) MÁLEK, Jakub. Léčba Alzheimerovy choroby s použitím specializovaných buněk imunitního systému. *Gate2Biotech* [online]. 2011 [cit. 2014-08-08]. Dostupné z: <http://www.gate2biotech.cz/lecba-alzheimerovy-choroby-s-pouzitim-specializovanych-bunek-imunitniho-systemu/>

(25) CALLONE, Patricia R. *Alzheimerova nemoc: 300 tipů a rad, jak ji zvládnout lépe*. 1. vyd. Překlad Jitka Klinkerová. Praha: Grada, 2008, 118 s. ISBN 978-802-4723-204.

(26) Symptoms of Alzheimer's disease. *NHS choices* [online]. 2014 [cit. 2014-07-22]. Dostupné z: <http://www.nhs.uk/Conditions/Alzheimers-disease/Pages/Symptoms.aspx>

(27) Free lecture on dementia and the caregiver burden at Queen's Medical Center. *Khon 2* [online]. 2014 [cit. 2014-08-08]. Dostupné z: <http://khon2.com/2014/07/28/free-lecture-on-dementia-and-the-caregiver-burden-at-queens-medical-center/>

(28) Genetics of dementia. *Alzheimer's Society* [online]. 2014 [cit. 2014-07-23]. Dostupné z: http://www.alzheimers.org.uk/site/scripts/documents_info.php?documentID=168

(29) KOUKOLÍK, František a Roman JIRÁK. *Alzheimerova nemoc a další demence*. Vyd. 1. Praha: Grada, 1998, 229 s. ISBN 80-716-9615-3.

(30) Každému třetímu případu Alzheimerova může zabránit životospráva. *Deník.cz* [online]. 2014 [cit. 2014-07-23]. Dostupné z: <http://www.denik.cz/aktuality/kazdemu-tretim-pripadu-alzheimeru-muze-zabranit-zivotosprava-20140716.html>

(31) RESSNER, Pavel. Alzheimerova choroba – diagnostika a léčba. *Neurologie pro praxi* [online]. 2004 [cit. 2014-07-23]. Dostupné z: <http://www.solen.cz/pdfs/neu/2004/01/04.pdf>

(32) Velký pokrok. Poznat Alzheimerova lze mnohem dříve. *Lidovky.cz* [online]. 2014 [cit. 2014-07-23]. Dostupné z: http://www.lidovky.cz/velky-pokrok-britove-pokrocili-v-diagnostikovani-alzheimeru-pu1-/veda.aspx?c=A140709_101607_In-zdravi_ape

(33) Krevní test odhalí Alzheimerova tři roky předem. *Aktuálně.cz* [online]. 2014 [cit. 2014-07-24]. Dostupné z: <http://zpravy.aktualne.cz/zahranici/krevni-test-odhali-alzheimeru-tri-roky-predem/r~ec0e955ea92311e3a4150025900fea04/>

- (34) MATĚJ, Radoslav a Robert RUSINA. Tauopatie a frontotemporální demence. *ProLékaře.cz* [online]. 2006 [cit. 2014-08-09]. Dostupné z: http://www.prolekare.cz/pdf?ida=gr_06_04_05.pdf
- (35) FRANKOVÁ, Vanda. Frontotemporální demence. *Zdravotnictví a medicína* [online]. 2013 [cit. 2014-08-09]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/frontotemporalni-demence-472917>
- (36) HORT, Jakub. Demence frontotemporální. *Medicabaze.cz: lékařské repertorium online* [online]. 2007 [cit. 2014-08-10]. Dostupné z: http://www.medicabaze.cz/index.php?&sec=term_detail&termId=54&tname=Demence+frontotempor%C3%A1ln%C3%AD
- (37) GRUSSMANNOVÁ, Šárka. Kazuistika nemocného se supranukleární progresivní paralýzou hospitalizovaného v psychiatrické léčebně. *Psychiatrie pro praxi* [online]. 2009 [cit. 2014-08-10]. Dostupné z: <http://www.psychiatriepropraxi.cz/pdfs/psy/2009/03/09.pdf>
- (38) NINDS Corticobasal Degeneration Information Page. *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* [online]. 2014 [cit. 2014-08-11]. Dostupné z: http://www.ninds.nih.gov/disorders/corticobasal_degeneration/corticobasal_degeneration.htm
- (39) *Alfa-synukleina* [online]. 2013 [cit. 2014-08-12]. Dostupné z: <http://bioinfo.imdik.pan.pl/wiki/Alfa-synukleina>
- (40) Parkinson's Disease. *MedicineNet.com: We Bring Doctors Knowledge to You* [online]. 2013 [cit. 2014-08-12]. Dostupné z: http://www.medicinenet.com/parkinsons_disease/article.htm
- (41) Den parkinsonovy choroby si Brňané připomenou výstupem na Špilberk. In: *Brněnský deník.cz* [online]. 2014 [cit. 2014-08-16]. Dostupné z: http://brnensky.denik.cz/zpravy_region/svetovy-den-parkinsonovy-choroby-si-brnane-pripomenou-vystupem-na-spilberk-20140.html
- (42) HAUSER, Robert. Parkinson's Disease. *Medscape* [online]. 2014 [cit. 2014-08-13]. Dostupné z: <http://emedicine.medscape.com/article/1831191-overview#aw2aab6b2b5>
- (43) Environmental Factors and Parkinson's: What Have We Learned?. *Parkinson's Disease Foundation* [online]. 2014 [cit. 2014-08-13]. Dostupné z: http://www.pdf.org/environment_parkinsons_tanner
- (44) Parkinsonova choroba. *ACADEMY: spektrum zdraví* [online]. 2013 [cit. 2014-08-13]. Dostupné z: <http://www.spektrumzdravi.cz/academy/parkinsonova-choroba-1>

- (45) Parkinson's disease - Causes. *NHS choices* [online]. 2014 [cit. 2014-08-13]. Dostupné z: <http://www.nhs.uk/Conditions/Parkinsons-disease/Pages/Causes.aspx>
- (46) BROŽOVÁ, Hana. Léčba Parkinsonovy nemoci. *Zdravotnictví a medicína* [online]. 2010 [cit. 2014-08-13]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/lecba-parkinsonovy-nemoci-451455>
- (47) Pathophysiology of Parkinson's Disease. *A Train Education: Continuing Education for Health Professionals* [online]. 2014 [cit. 2014-08-13]. Dostupné z: https://www.atrainceu.com/course-module/1941240-085_parkinsons-module-02
- (48) RHAWN, Joseph. The Basal Ganglia. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, Clinical Neuroscience* [online]. 2000 [cit. 2014-08-16]. Dostupné z: <http://brainmind.com/BasalGanglia.html>
- (49) Parkinson's Disease: Symptoms and Diagnosis. *NIH Senior Health* [online]. 2012 [cit. 2014-08-14]. Dostupné z: <http://nihseniorhealth.gov/parkinsonsdisease/symptomsanddiagnosis/01.html>
- (50) All About Parkinson's Disease: What are the Signs and Symptoms of Parkinson's Disease? *MNT Knowledge Center* [online]. 2014 [cit. 2014-08-14]. Dostupné z: <http://www.medicalnewstoday.com/info/parkinsons-disease/symptoms-of-parkinsons-disease.php>
- (51) RŮŽIČKA, Evžen. *Léčba Parkinsonovy nemoci* [online]. [cit. 2014-08-15]. Dostupné z: <http://www.expy.cz/userfiles/file/KAPITOLA-9.pdf>
- (52) Multiple system atrophy. *Mayo Clinic* [online]. 2014 [cit. 2014-08-16]. Dostupné z: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/multiple-system-atrophy/basics/treatment/con-20027096>
- (53) Multisystem Atrophy (MSA) Treatment. *Remedy's health communities.com* [online]. 2014 [cit. 2014-08-16]. Dostupné z: <http://www.healthcommunities.com/multisystem-atrophy/treatment.shtml>
- (54) Horáček, J., Motlová, L. Neurodegenerativní onemocnění: Od molekulární genetiky k léčbě. *Vesmír*, červen 1999, 78, s. 307-309
- (55) Huntingtonova nemoc. *Vitalion: Lepší informace, lepší zdraví* [online]. 2014 [cit. 2014-08-16]. Dostupné z: <http://nemoci.vitalion.cz/huntingtonova-nemoc/>

