

**Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích  
Přírodovědecká fakulta**

# **Geny a Alzheimerova choroba, možnosti diagnostiky**

Bakalářská práce

**Kateřina Koudelková**

Školitelka: Mgr. Dagmar Bystřická, Ph.D., Genlabs s.r.o.

České Budějovice 2017

Koudelková, K., 2017: Geny a Alzheimerova choroba, možnosti diagnostiky. [Genes and Alzheimer's disease, diagnostic options. Bc. Thesis, in Czech.] – 93 p., Faculty of Science, University of South Bohemia, České Budějovice, Czech Republic.

### **Annotation**

The aim of this work is to summarize findings about Alzheimer's disease, which is the most common neurodegenerative disorder, its pathophysiology, epidemiology, risk factors, treatment options and genetics of disease. Further aim was to describe diagnostic options that are important to confirm the diagnosis of Alzheimer's disease and to timely initiation of treatment.

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci jsem vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích, 7. 12. 2017

.....

## **Poděkování**

Na tomto místě bych velice ráda poděkovala vedoucí mé bakalářské práce Mgr. Dagmar Bystřické, Ph.D. za cenné rady, odborný dohled a čas věnovaný při vypracování mé bakalářské práce. Dále bych chtěla poděkovat své rodině, která mě podporovala po celou dobu mého studia.

# Obsah

Úvod.....	1
<b>1 Demence .....</b>	<b>2</b>
1.1 Rozdělení demencí .....	2
1.1.1 Neurodegenerativní demence .....	2
1.1.1.1 Amyloidopatie .....	3
1.1.1.2 Synukleinopatie .....	3
1.1.1.3 Tautopatie.....	4
1.1.2 Symptomatické demence .....	5
1.1.2.1 Ischemicko-vaskulární demence .....	6
1.1.2.2 Ostatní symptomatické demence .....	6
1.1.3 Smíšená demence .....	6
<b>2 Alzheimerova choroba .....</b>	<b>8</b>
2.1 Historie .....	8
2.2 Epidemiologie .....	8
2.3 Stádia Alzheimerovy choroby.....	11
2.4 Průběh Alzheimerovy choroby .....	12
2.5 Neuropatologie a patofyziologie Alzheimerovy choroby .....	12
2.5.1 Makroskopické změny .....	12
2.5.2 Mikroskopické změny.....	13
2.5.2.1 Neurony.....	13
2.5.2.2 Senilní plaky.....	14
2.5.2.3 Neuronální klubka .....	14
2.5.2.4 Glie, zánětlivé mechanismy a oxidativní stres .....	16
2.5.2.5 Amyloidová angiopatie.....	17
2.5.2.6 Amyloidóza .....	18
<b>3 Genetika Alzheimerovy choroby .....</b>	<b>22</b>
3.1 Geny spojené s EOAD.....	22
3.1.1 APP .....	22
3.1.2 PSEN1 .....	24
3.1.3 PSEN2.....	26
3.1.4 PEN2.....	28
3.1.5 NCT .....	29
3.1.6 MAPT .....	29
3.2 Geny spojené s LOAD.....	29
3.2.1 APOE .....	29
3.2.2 SORL1 .....	32
3.2.3 A2M .....	32
3.2.4 IDE.....	33
<b>4 Rizikové faktory .....</b>	<b>35</b>
4.1 Pohlaví a věk.....	35
4.2 Cerebrovaskulární nemoci .....	35
4.3 Krevní tlak (hypertenze).....	36
4.4 Diabetes 2.typu.....	37
4.5 Tělesná váha.....	38
4.6 Kouření .....	38
4.7 Traumatické poranění mozku .....	39
4.8 Hladina plasmatických lipidů .....	39
4.9 Hyperhomocysteinémie .....	39

4.10	Používání benzodiazepinů .....	40
<b>5</b>	<b>Ochranné faktory</b> .....	<b>41</b>
5.1	Strava .....	41
5.2	Fyzická aktivita .....	42
5.3	Kognitivní rezerva .....	42
<b>6</b>	<b>Diagnostika Alzheimerovy choroby</b> .....	<b>44</b>
6.1	Psychologické metody – Diagnostika kognitivních funkcí, screeningové testy ..	45
6.1.1	Paměťový test učení.....	45
6.1.2	Test verbální fluence.....	45
6.1.3	Trail Making test .....	45
6.1.4	MMSE.....	45
6.1.5	Test hodin.....	46
6.1.6	Ischemické skóre dle Hachinského.....	46
6.1.7	MoCA test .....	46
6.1.8	Sedmiminutový test .....	46
6.1.9	Adenbrookský kognitivní test .....	46
6.1.10	ADL, IADL .....	46
6.2	Genetické vyšetření .....	47
6.3	Laboratorní vyšetření .....	47
6.4	Zobrazovací metody .....	48
6.4.1	CT .....	48
6.4.2	MRI.....	48
6.4.3	PET .....	49
6.4.4	SPECT.....	50
6.4.5	Neurofyziologické metody.....	51
6.5	Biomarkery .....	51
6.6	Čich .....	53
<b>7</b>	<b>Léčba Alzheimerovy choroby</b> .....	<b>54</b>
7.1	Kognitivní farmakoterapie.....	54
7.1.1	Inhibitory mozkových acetylcholinesteráz .....	54
7.1.2	Mírné blokátory glutamátergních NMDA receptorů.....	55
7.1.3	Další farmaka .....	56
7.1.4	Nová farmaka .....	57
7.2	Nekognitivní farmakoterapie .....	58
<b>8</b>	<b>Péče v ČR a ve světě</b> .....	<b>60</b>
<b>9</b>	<b>Záchyt jedinců s mutací APOE</b> .....	<b>63</b>
<b>10</b>	<b>Diskuse</b> .....	<b>64</b>
	<b>Závěr</b> .....	<b>66</b>
	<b>Zdroje</b> .....	<b>67</b>
	<b>Internetové zdroje</b> .....	<b>85</b>
	<b>Seznam obrázků</b> .....	<b>88</b>
	<b>Seznam tabulek</b> .....	<b>89</b>
	<b>Seznam příloh</b> .....	<b>90</b>
	<b>Přílohy</b> .....	<b>91</b>

## Seznam zkratek

A2M	$\alpha$ -2-makroglobulin
A $\beta$	amyloid $\beta$
ABAD	A $\beta$ -binding alcohol dehydrogenase
ABCA7	ATP-binding cassette subfamily A member
AD	Alzheimer's disease
ADAM	a disintegrin and metalloprotease
ADAS	Alzheimer's Disease Assessment Scale
ADL	Activities of daily living
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
APH-1	anterior pharynx-defective 1
APOE	apolipoprotein E
APOJ	apolipoprotein J
APP	amyloid precursor protein
ATP	adenosintrifosfát
BACE	beta secretase (beta-site APP cleaving enzyme)
BDNF	brain-derived neurotrophic factor
BMI	body mass index
CDK5	cyklin-dependentní kináza 5
CLU	clusterin
CMP	cévní mozková příhoda
CNS	centrální nervová soustava
CREB	cAMP response element binding protein
ČR	Česká republika
CT	počítačová tomografie
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DS	Downův syndrom
EEG	elektroencefalografie
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EKG	elektrokardiografie
EOAD	early-onset Alzheimer disease
ERAB	ER-associated binding protein
EU	The European Union

FW	sedimentace erytrocytů
GDS	Global Deterioration Scale
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HDL cholesterol	vysokodenzitní lipoprotein
HSD-10	7 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 10
IADL	Instrumental activities of daily living
IDE	inzulin degrading enzym
IL-1	interleukin 1
IL-6	interleukin 6
kDa	kilodalton
LOAD	late-onset Alzheimer disease
LDL cholesterol	nízkodenzitní lipoprotein
LDN	léčebna dlouhodobě nemocných
LRP	low-density lipoprotein receptor-related protein
MAP	mikrotubule associated proteins
MAPT	microtubule-associated protein tau
MCI	mild cognitive impairment, mírná kognitivní porucha
MHC	hlavní histokompatibilní systém
MMSE	Mini-Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MRI	magnetická rezonance
MSA	mnohotná systémová atrofie
MSA-C	MSA s predominantně mozečkovými příznaky
MSA-P	MSA s predominantně parkinsonskými příznaky
MTA	mediotemporální atrofie
NCT	nikastrin
NEP	neprilysin
NFT	neurofibrilar tangles, neurofibrilární klubka
NMDA	N-methyl-D-aspartate receptor
OECD	Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj
PEN2	presenilin enhancer 2
PET	pozitronová emisní tomografie
PIB	Pittsburgh compound B
PSEN1	presenilin 1

PSEN2	presenilin 2
RAGE	receptor for advanced glycation endproducts
SORL1	sortilin related receptor 1
SPECT	jednofotonová emisní počítačová tomografie
TNF- $\alpha$	tumor necrosis factor $\alpha$
UPSIT	Univesity of Pennsylvania Smell Identification Test
USA	United States of America
VLDL	lipoproteiny o velmi nízké hustotě, very low-density lipoprotein
WHO	Světová zdravotnická organizace
$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO	$^{99m}\text{Tc}$ -hexamethylpropyleneamineoxime



# Úvod

Alzheimerova choroba je závažné neurodegenerativní onemocnění vedoucí k úbytku neuronů, což vede k mozkové atrofii. To má pak za následek vznik syndromu demence. (Jirák et al., 2009). Alzheimerova choroba je nejčastější se vyskytující formou demence, kde tvoří zhruba 70 % všech demencí. (Krombholz, 2011).

V mozkové tkáni u pacientů s demencí dochází k patologickému ukládání beta-amyloidu, který vzniká z amyloidového prekurzorového proteinu, který má v těle své vlastní, nezbytné funkce. Dále dochází při Alzheimerově chorobě v neuronech k degeneraci  $\tau$ -proteinu, což vede k tvorbě vláken, která mění funkci těchto postižených neuronů, které nakonec zanikají. (Jirák et al., 2009).

Podle věku, kdy se objevují první příznaky nemoci, se Alzheimerova choroba rozděluje na formu se začátkem před 65. a po 65. roce života. Za formu s časným začátkem jsou zodpovědné mutace 3 genů – amyloidového prekurzorového proteinu, presenilinu 1 a presenilinu 2. S formou s pozdním začátkem se pojí gen apolipoprotein E (APOE), jehož alela  $\epsilon 4$  je faktorem, který zvyšuje riziko tohoto onemocnění. (Koukolík, 2000; Šťastný, 2008).

Alzheimerova choroba patří mezi jedno z nejzávažnějších onemocnění z hlediska prognózy, postižení kvality života nemocných a jejich pečovateli i ekonomické náročnosti nemoci. (Jirák et al., 2009).

Alzheimerova choroba je čtvrtou až pátou nejčastější příčinou smrti, ale zůstává tichou epidemií, jelikož mnoho případů zůstává nediodagnostikováno a neléčeno. V současné době zůstává nevléčitelnou nemocí, včasným zahájením léčby lze však její průběh zpomalit a pomáhá udržet pacienty v lehkých stádiích demence. (Zvěřová, 2017).

Výzkum Alzheimerovy choroby je ve světě zařazen mezi priority podobně jako výzkum kardiovaskulárních onemocnění, zhoubných nádorů nebo Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). Jsou zkoumány především mechanismy neurodegenerace a z toho vyplývající možnosti jejího ovlivnění. (Jirák et al., 2009).

Cílem této bakalářské práce je shrnutí základních poznatků o Alzheimerově chorobě. Práce je rozdělena do několika kapitol, z nichž první bude věnována obecnému rozdělení demencí a jejich popisu. V další části bude popsána patofyziologie onemocnění a geny spojené s Alzheimerovou chorobou. Další kapitoly se budou věnovat rizikovým faktorům souvisejícím s onemocněním. V neposlední řadě budou popsány diagnostické přístupy a současná léčba a poslední kapitola bude věnována srovnání péče v České republice a ve světě.

# 1 Demence

Jako demence se označují poruchy, u nichž dochází nejen ke snížení úrovně paměti, ale i ke zhoršování tzv. kognitivních neboli poznávacích funkcí, což jsou funkce, které zajišťují cílené chování, přizpůsobení se okolnímu prostředí a komunikaci s ním. Mezi ně patří kromě paměti také myšlení, pozornost, vnímání, motivace, orientace, chápání, uvažování, řeč a úsudek. Postižení kognitivních funkcí je dříve nebo později doprovázeno narušením emocí, chování, spánku a aktivit denního života. Později dochází ke ztrátě soběstačnosti a sociálních a hygienických návyků, což nakonec vede k tomu, že se postižený stává zcela závislým na své rodině nebo na ústavu sociální péče. (Hrdlička a Hrdličková, 1999; Jiráček et al., 2009).

## 1.1 Rozdělení demencí

Demence může být způsobena celou řadou onemocnění, kterých je v současné medicíně známo více než 50. Nejčastěji se dělí do dvou základních skupin:

- neurodegenerativní demence (atroficko-degenerativní demence);
- symptomatické (sekundární) demence.

Obě tyto skupiny se vzájemně prolínají a u řady nemocných můžeme nalézt projevy dvou či více základních onemocnění projevující se syndromem demence, jedná se o tzv. smíšené demence. (Jiráček et al., 2009; Krombholz, 2011).

### 1.1.1 Neurodegenerativní demence

Neurodegenerativní demence neboli proteinopatie tvoří absolutní většinu všech demencí. Můžeme je dle přítomnosti patologického proteinu v mozku rozdělit na amyloidopatie, synukleinopatie a tautopatie. (Krombholz, 2011).

Jejich společným znakem je především atrofie mozku, ale také předčasný zánik nebo degenerace nervových buněk a tvorba a ukládání patologických proteinů, u nichž probíhá mnoho dalších degenerativních dějů. (Příkrylová a Vranová, 2011; Zvěřová, 2017).

Tyto proteiny se ukládají extracelulárně i intracelulárně a jejich společnou vlastností je sekundární  $\beta$ -struktura ( $\beta$ -sheet), špatná rozpustnost ve většině běžných rozpouštědel a tvoření vláken o průměru asi 9nm, která nejsou uspořádána paralelně. (Koukolík a Jiráček, 1998).

### **1.1.1.1 Amyloidopatie**

Typickým zástupcem amyloidopatie je Alzheimerova choroba (AD), která představuje nejčastější formu demence vůbec a tvoří asi 70 % všech demencí. (Krombholz, 2011).

Charakteristickým poškozením u amyloidopatií jsou senilní nebo neuritické plaky a neurofibrilární klubka v mediálním spánkovém laloku a kortikální oblasti mozku a s tím související degenerace neuronů a synapsí. (Blennow et al., 2006). Spánkový lalok má značný význam pro chování jedince v procesech učení, vytváření paměťových stop a podílí se také na funkcích spojených s lidskou řečí. (Trojan, 2003). U amyloidopatie dochází k produkci a ukládání beta-amyloidu (A $\beta$ ), který je hlavní složkou neuritických plaků. (Jirák et al., 1998). Ukládání A $\beta$  je časným a rozhodujícím znakem pro diagnózu AD. (Vassar et al., 1999).

### **1.1.1.2 Synukleinopatie**

Mezi synukleinopatie se řadí demence s Lewyho tělísky, Parkinsonova choroba a mnohotná systémová atrofie (MSA), které tvoří až 25 % všech demencí a jsou druhou nejčastější příčinou demence. (Krombholz, 2011).

U synukleinopatie dochází k degeneraci bílkoviny  $\alpha$ -synukleinu, který se nachází především v centrálním nervovém systému (CNS). Funkce  $\alpha$ -synukleinu není zcela objasněna, ale předpokládá se, že je nezbytný pro normální vývoj kognitivních funkcí. Degenerace této bílkoviny vede k tvorbě tzv. Lewyho tělísek v neuronech. Lewyho tělíska jsou sférické eozinofilní intraplazmatické inkluze, které se vyskytují jednotně i mnohotně. Přítomnost těchto tělísek je charakteristická pro Parkinsonovu chorobu a demenci s Lewyho tělísky, ale prokazuje se také u jiných stavů jako např. u AD nebo dalších neurodegenerativních onemocnění provázených parkinsonismem. (Jirák a Koukolík, 2004; Růžička et al., 2000).

### **Demence s Lewyho tělísky**

Demence s Lewyho tělísky je nemocí vyskytující se kolem 75-80 let, kdy nejčastěji postiženými jsou muži ve věku 75 let a více. Výskyt v populaci se odhaduje na 10-20 % ze všech demencí. Jedná se o neurodegenerativní onemocnění na pomezí Alzheimerovy a Parkinsonovy choroby, kdy se objevují příznaky obou chorob, ale také vlastní příznaky – zejména zrakové halucinace lidských postav a zvířat. Toto onemocnění má specifickou patologii, dochází k degeneraci proteinu  $\alpha$ -synukleinu podobně jako u Parkinsonovy choroby. Často se také v různé míře vyskytují degenerace  $\tau$ -proteinu a tvorba amyloidových plak, tedy alzheimerovské změny. Typickým neuropatologickým nálezem je výskyt tzv. Lewyho tělísek v neuronech, která jsou tvořena degenerovaným proteinem  $\alpha$ -synukleinem. Tato demence není

ve většině případů správně diagnostikována a je často zaměněna s demencí typu AD. (Jirák, 2013; Konrád, 2004).

### **Parkinsonova choroba**

Jedná se o chronické progresivní onemocnění nervové soustavy vznikající na podkladu degenerativního zániku neuronů vedoucího k nedostatku dopaminu. Parkinsonova choroba je z 80 % nejčastější příčinou parkinsonismu klinického syndromu způsobeného postižením oblasti bazálních ganglií, což vede zejména k poruše hybnosti. Prevalence onemocnění je 1:1000 a u osob starších 60 let 1:100. Zhruba 10 % případů se objevuje před 75. rokem života, ale 10 % případů ještě před 40. rokem života, přičemž více postižení jsou muži než ženy v poměru zhruba 3:2. Mezi základní motorické příznaky patří třes, ztuhlost a pohybové zpomalení. Nemotorickým příznaky jsou zácpa a zvýšená tvorba mazu. (Bareš, 2001; Růžička, 2006).

### **Mnohotná systémová atrofie (MSA)**

Jedná se o sporadické, progresivní, neurodegenerativní onemocnění se začátkem v dospělosti klinicky charakterizované autonomní dysfunkcí, parkinsonismem anebo mozečkovými poruchami. Rozlišujeme se dvě formy MSA. MSA s predominantně parkinsonskými příznaky (MSA-P) a MSA s predominantně mozečkovými příznaky (MSA-C). U mužů se často vyskytuje erektilní dysfunkce, u žen inkontinence moči. Může být přítomen i syndrom obstrukční spánkové apnoe a poruchy spánku. Pro MSA nejsou typické halucinace nebo zmatenost. Muži jsou postiženi častěji než ženy, a to v poměru 1,3:1. Udává se, že zhruba 10 % pacientů s diagnostikovanou Parkinsonovou chorobou ve skutečnosti odpovídá mnohotné systémové atrofii. (Jirák a Koukolík, 2004; Ressler a Bártová, 2012).

#### **1.1.1.3 Tautopatie**

Existuje více než 20 různých neurodegenerativních onemocnění, které mohou být označeny jako tautopatie, mezi ně patří např. AD, progresivní supranukleární obrna, kortikobazální degenerace, frontotemporální demence s parkinsonismem, Pickova choroba nebo Downův syndrom (DS). (Williams, 2006).

$\tau$ -protein byl objeven v polovině sedmdesátých let 20. století při studiu mikrotubulů. Je to rozpustný, tepelně stabilní protein, jehož biologická aktivita je dána stupněm jeho fosforylace (Zvěřová, 2017). V normálním mozku se vyskytuje v šesti izoformách, které kóduje gen microtubule-associated protein tau (MAPT) na 17. chromozomu. Tento gen obsahuje 16 exonů. Molekulová hmotnost těchto izoform se pohybuje kolem 50-65

kilodaltonů (kDa) v závislosti na jejich velikosti, která kolísá mezi 352-441 aminokyselinami. (Jirák a Koukolík, 2004; Kolářová et al., 2012).

U tautopatie dochází k degeneraci  $\tau$ -proteinu také jiným způsobem než u AD. (Jirák et al., 2009). V případě AD vazbu  $\tau$ -proteinu na mikrotubuly narušuje hyperfosforylace  $\tau$ -proteinu. Zatímco u jiných tautopatií vazbu narušují mutace, které mění jeho funkci nebo mění expresi jeho jednotlivých izoform. Porucha této vazby vede k akumulaci  $\tau$ -proteinu, což vede ke vzniku neuronálních klubek. (Jirák a Koukolík, 2004). Bylo zjištěno, že v mozku pacientů s AD byl  $\tau$ -protein nejméně 3x-4x více fosforylován než u zdravých osob. (Zvěřová, 2017). Původní funkční  $\tau$ -protein patří mezi tzv. mikrotubule associated proteins (MAP). Je všudypřítomný v dospělém mozku a jeho normální funkcí je kompletace a stabilizace mikrotubulů. Normální  $\tau$ -protein se váže na mikrotubuly v axonech, ale při některých neurodegenerativních onemocněních se šíří do těla nervové buňky, kde vytváří nerozpustné fibrilární usazeniny. (Williams, 2006).

$\tau$ -protein se ve svém defosforylovaném nebo částečně fosforylovaném stavu váže na mikrotubuly, které zpevňuje. Změny ve struktuře nebo množství  $\tau$ -proteinu mohou ovlivnit jeho roli ve stabilizaci mikrotubulů a jeho interakci s mikrotubuly. Porucha mikrotubulů v neuronech oslabuje axonální transport, což vede k jejich degeneraci, která se projeví demencí. Za patologických podmínek dochází ke zvyšování volného, nenavázaného  $\tau$ -proteinu, zároveň dochází k odštípnutí krajních aminokyselin proteinu a k jeho hyperfosforylaci (Zvěřová, 2017).

Neurofibrilární klubka byla rozpoznána jako znak neurodegenerace už v roce 1907 Alzheimerem. Význam  $\tau$ -proteinu pro neurodegeneraci byl zjištěn objevením několika rodin s autosomálně dominantní frontotemporální demencí a parkinsonismem s mutacemi v genu MAPT. U jiných tautopatií jsou molekulární události, které vedou od konformačních změn v normálním proteinu k neuronální dysfunkci a buněčné smrti, do značné míry nejasné a pravděpodobně se liší. (Williams, 2006).

### **1.1.2 Symptomatické demence**

Ty se dále mohou dělit na demence ischemicko-vaskulární na podkladě poškození mozkové tkáně či cév a na ostatní symptomatické demence na podkladě např. infekcí, úrazů, intoxikací nebo metabolických poruch. (Jirák et al., 2009).

### **1.1.2.1 Ischemicko-vaskulární demence**

Tyto demence tvoří asi 20 % všech demencí, což po AD představuje 2.- 3. místo ve výskytu demencí. Jsou způsobeny narušením mozkové tkáně v důsledku cévních změn včetně mozkové hypoperfúze neboli sníženého prokrvení tkáně. Někdy také tyto demence vznikají po cévní mozkové příhodě (CMP), která postihne oblast mozku důležitou pro kognitivní funkce. Prevalence je 9x vyšší u lidí, kteří prodělali CMP a častěji jsou postiženi muži. Běžně se kombinují s AD, což bude zmíněno v následující kapitole. Na rozdíl od ní však vaskulární demence vznikají rychleji a zhoršování stavu není plynulé. Existuje několik subtypů vaskulární demence:

- forma s rychlým začátkem – po větší CMP postihující oblasti významné pro kognitivní funkce, zpravidla se rozvíjí v průběhu několika měsíců po prodělané CMP;
- multiinfarktová demence – vzniká na podkladě mnohočetných infarktů mozkové kůry;
- subkortikální ischemická leukoencefalopatie (Binswangerova choroba) – jsou postiženy hlavně podkorové oblasti mozku, zejména bílá hmota. Onemocnění vzniká především u lidí trpících hypertenzí. (Jiráček, 2009b; Jiráček, 2011a).

### **1.1.2.2 Ostatní symptomatické demence**

Tyto demence jsou způsobeny řadou různých nemocí, ve smyslu intoxikací nebo otrav, které ovlivňují činnost CNS. Můžeme mezi ně zařadit demence prionové etiologie (např. Creutzfeldt-Jakobova nemoc), demence při epilepsii, demence intoxikační etiologie (např. alkoholová demence, otrava oxidem uhelnatým), demence při HIV-AIDS a mnoho dalších demencí. (Jiráček et al., 2009).

### **1.1.3 Smíšená demence**

Pojem smíšená demence se nejčastěji vztahuje ke kombinaci AD a vaskulární demence. Zhruba 10-20 % demencí je způsobeno právě smíšenou demencí. Rozlišení mezi AD a vaskulární demencí je mnohdy nesnadné. Dle několika autorů lze až u 60 % pacientů s AD nalézt cerebrovaskulární změny a přibližně 1/3 pacientů s vaskulární demencí má naopak v mozku změny, které odpovídají AD. Pro vaskulární demenci je typické skokovité horšení, kolísavý průběh, přítomnost vaskulárních rizikových faktorů jako je hypertenze, diabetes nebo iktus. Pro AD bude svědčit porucha paměti a pozvolné horšení kognitivních výkonosti ještě

před cévní mozkovou příhodou. V poslední době vychází najevo, že některé vaskulární rizikové faktory mohou přispět k rozvoji nejen vaskulární demence, ale i AD. Jde například o hypertenzi nebo hyperhomocysteinémii. (Rusina a Matěj, 2007)

K odlišení vaskulární demence od AD slouží neuropsychologické vyšetření a zobrazovací metody jako je počítačová tomografie (CT) a magnetická rezonance (MRI). Stanovování některých biomarkerů v likvoru by mohlo být další možností vedoucí k jejich odlišení. U vaskulární demence dochází při neuropsychologickém vyšetření k obtížnému vybavování obsahu uloženého v paměti, zatímco u AD je větší porucha epizodické paměti (události, zážitky, minulost) a také porucha ukládání nových informací do dlouhodobé paměti. MRI u vaskulární demence prokazuje přítomnost izolovaných nebo splývajících ischemických ložisek, často také přítomnost četných dutinek v mozkové tkáni, které ukazují na její zánik neboli status lacunaris. V případě Binswangerovy nemoci jsou viditelné změny v bílé hmotě. Lze zjistit také atrofii mozku, ale její míra je menší než u AD. (Rusina a Matěj, 2007).

Situace je komplikována tím, že u AD dochází k ukládání A $\beta$  nejen do senilních plak, ale často i do stěny drobných cév. Přítomnost drobných změn v bílé hmotě u pacientů s pravděpodobnou diagnózou AD nemusí znamenat, že se jedná o smíšenou demenci nebo o demenci vaskulární. (Jirák a Koukolík, 2004).

V posledních letech dochází ke zvýšenému zájmu o biomarkery v mozkomíšním moku. Byly publikovány studie popisující negativní nález u pacientů s vaskulární demencí, zatímco u AD bylo možné nalézt snížené hladiny A $\beta$  při zvýšené hladině celkového  $\tau$ -proteinu a fosforylované formy  $\tau$ -proteinu. (Rusina a Matěj, 2007).

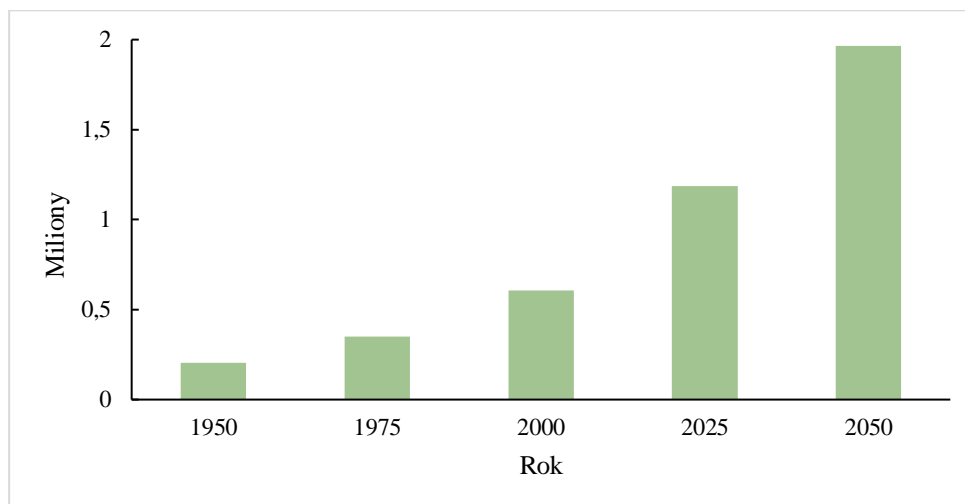
## 2 Alzheimerova choroba

### 2.1 Historie

Alzheimerova choroba je pojmenována po německém lékaři Aloisi Alzheimerovi, který se narodil 14. června 1861. Začátek výzkumu AD může být brán ze dvou pohledů. Prvním je objev senilních plak v roce 1892, které popsali Blocq a Marinesco. Druhým je Alzheimerova přednáška v roce 1906 nebo uveřejnění jeho práce v roce 1907. Na přednášce referoval o 51leté Augustě D., která měla známky demence. Při vyšetřování jejího mozku zjistil přítomnost senilních plaků a neurofibrilárních klubek. Senilní plakky byly objeveny již dříve, ale neurofibrilární klubka byly jeho vlastním objevem. V roce 1976 byl ustálen název Alzheimerova choroba (Jirák a Koukolík, 2004).

### 2.2 Epidemiologie

Centrum pro kontrolu nemocí (The Center for Disease Control) odhadlo, že během let 2000 až 2030 se zvýší počet lidí starších 65 let až na 1 miliardu. (Centers for Disease Control and Prevention, 2003). Vzhledem k tomu, že AD je asociována s věkem, stává se toto onemocnění globálním problémem, protože neustále roste stáří populace po celém světě. AD je v současnosti čtvrtou až pátou nejčastější příčinou smrti. (Zvěřová, 2017).

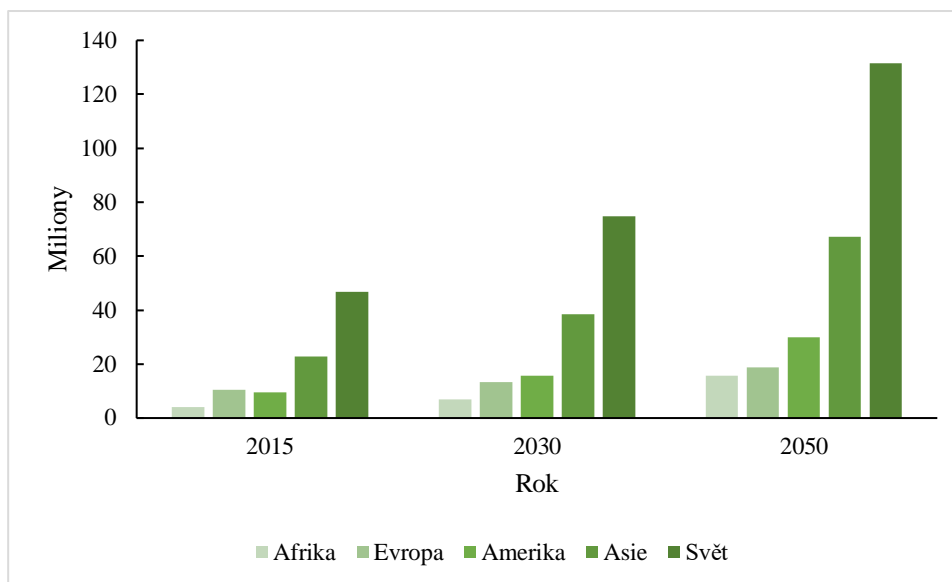


**Obr. 1:** Zvyšování počtu lidí starších 60 let v letech 1950–2050 (převzato a upraveno dle World population ageing, 2002).

V současné době žije na světě zhruba 47 miliónů lidí s demencí, což převyšuje počet obyvatel Španělska. Z toho počtu představuje asi 70 % AD. Předpokládá se, že toto číslo se

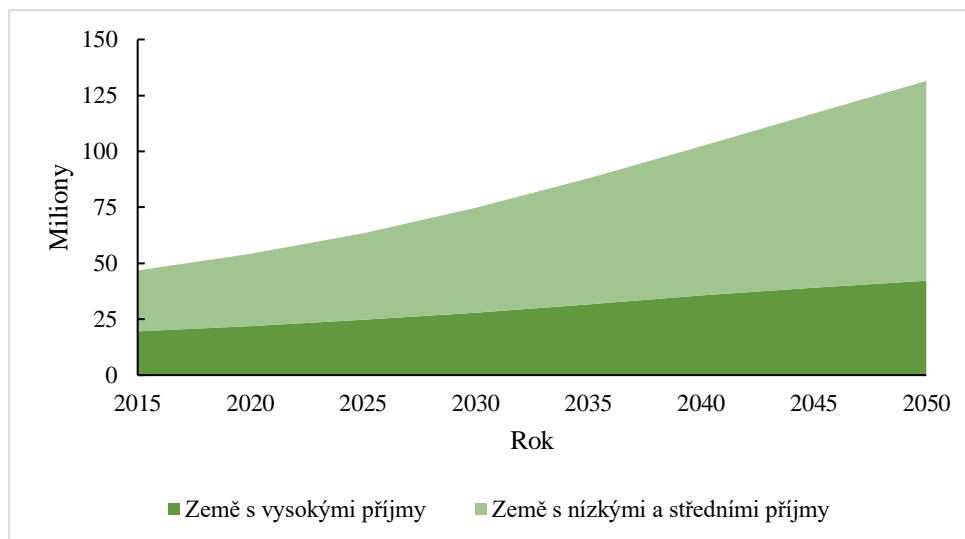


do roku 2050 zvýší na 131 milionů (Prince et al., 2016). Každý rok přibude 9,9 milionů nových případů demence, což představuje jeden případ na každou 3,2 vteřinu. (Prince et al., 2015). Incidence AD roste exponenciálně s věkem, mezi 65 a 74 lety představuje 3 %, mezi 75 a 84 lety pak 19 % a po 85. roce života dosahuje už 47 % (Van Giau et al., 2015).



**Obr. 2:** Růst počtu lidí s demencí v jednotlivých světadílech ve srovnání s růstem ve světě v letech 2015-2030 (převzato a upraveno dle Prince et al., 2015).

Většina lidí s demencí (58 %) žije ve státech méně rozvinutých či státech se středními příjmy (Prince et al., 2015). Tento podíl by se měl do roku 2050 zvýšit na 68 % (Zvěřová, 2017). Země jsou hodnoceny podle Světové banky, která kategorizuje ekonomiky států na základě hrubého národního důchodu (HND). Čím je HND vyšší, tím má obyvatelstvo delší životnost, vyšší míru gramotnosti, lepší přístup k čisté vodě a nižší míru dětské úmrtnosti. Mezi země s nízkými příjmy patří především státy Afriky nebo Afghánistán či Haiti. Do zemí s nižšími středními příjmy opět patří především státy Afriky, ale např. také Indie, Ukrajina či Vietnam. Zemí s vyššími středními příjmy je např. Bělorusko, Brazílie, Bulharsko, Čína, Chorvatsko, Egypt, Mexiko či Rusko. Do zemí s vysokými příjmy patří většina států Evropy včetně České republiky (ČR), ale např. také Austrálie, Kanada, Spojené státy americké (USA), Izrael, Japonsko, Nový Zéland, Omán, Katar, San Marino či Saudská Arábie. (GNI per capita. [online]).



**Obr. 3:** Růst počtu lidí s demencí v zemích s nízkými a středními příjmy ve srovnání se zeměmi s vysokými příjmy v letech 2015-2050 (převzato a upraveno dle Prince et al., 2015).

Ve Spojených státech žije v roce 2017 odhadem zhruba 5,3 milionu lidí s AD. (Alzheimer's Association, 2017). Údaje o sčítání lidu předpokládaly, že do roku 2050 bude v USA 13,8 milionu lidí s AD. (Hebert et al., 2013). Incidence v USA pro rok 2017 se předpokládá kolem 480 000 lidí starších 65 let (Alzheimer's Association, 2017).

V ČR dosud neexistuje žádný relevantní výzkum, který by se otázkou prevalence či incidence AD zabýval, proto existují jen kvalifikované odhady, které vycházejí z evropských a světových prací a studií. V roce 2015 žilo v ČR zhruba 155,9 tisíc lidí s demencí, 50,9 tisíce mužů a 105 tisíc žen. Vzhledem k vývoji v okolních podobně vyspělých státech bude počet lidí s demencí neustále narůstat, v roce 2020 u nás bude žít téměř 183 tisíc lidí s demencí, v roce 2050 už dokonce 383 tisíc lidí. Jedná se o předpokládaný počet, jelikož ne všichni lidé s demencí ji mají diagnostikovanou. (Zpráva o stavu demence 2016. [online]). Udává se, že zhruba ½ demencí je diagnostikována, v méně rozvinutých státech je to pak méně než 10 %. (Dementia statistics. [online]). Správnou diagnózu v ČR má zhruba 20-30 % pacientů. (Zpráva o stavu demence. [online]).

Dle statistik nejvíce lidí s demencí žije v Královéhradeckém kraji (1,599 %), v Praze (1,582 %) a ve Zlínském kraji (1,573 %), nejméně pak v Ústeckém (1,291 %), Středočeském (1,345 %) a Karlovarském kraji (1,366 %). Celorepubliková průměr činil 1,477 %. (Zpráva o stavu demence. [online]).

Dostupná srovnání Alzheimer's Disease International ukazují, že ve střední Evropě, kam patří i ČR, je zastoupení lidí s demencí nižší, než je průměr jinde na světě. (Dementia statistics. [online]). Rozdíly v Evropské unii (EU) jsou však poměrně velké, nejvíce zatížená Itálie má

dvojnásobnou prevalenci než např. Kypr. (Zpráva o stavu demence 2016. [online]). Tyto rozdíly však mohou být dány tím, že Itálie patří mezi státy s největším počtem seniorů. Na začátku roku 2017 měla Itálie 60,6 miliónů obyvatel, z toho 13,5 milionů lidí ve věku nad 65 let, tedy asi 22,3 % celkového obyvatelstva. (Population in Italy: estimates for the year 2016. [online]). Podobně je na tom Německo a Řecko. V ČR je počet lidí starších 65 let přibližně 2 miliony, což činí 18,8 % všech obyvatel. (Věková struktura ČR. [online]).

## 2.3 Stádia Alzheimerovy choroby

V současnosti víme, že patologické a patofyziologické změny u AD začínají již několik desítek let před vznikem demence. Můžeme rozlišit 3 stádia AD:

- preklinické stádium;
- stádium mírné kognitivní poruchy;
- stádium demence.

### 1) Preklinické stádium

V tomto stádiu jsou u pacienta v mozku již přítomny patologické známky AD, ale nemá dosud žádné subjektivní ani objektivní příznaky kromě malých odchylek, které lze prokázat zejména komplexními kognitivními úlohami nebo jejich pomalým zhoršováním v čase při opakovaných neuropsychologických vyšetřeních. Pro správnou diagnostiku je klíčové využití biochemických a funkčních zobrazovacích biomarkerů.

### 2) Stádium mírné kognitivní poruchy (MCI)

V tomto stádiu je pacient plně soběstačný, ale může si stěžovat na poruchu poznávacích funkcí. Tento deficit lze prokázat neuropsychologickým vyšetřením, ve kterém pacient dosahuje patologických výsledků ve srovnání s věkově vázanými kontrolami.

Ne u všech pacientů je MCI projevem patologie AD, dalšími příčinami mohou být ostatní neurodegenerativní onemocnění, cévní onemocnění nebo další vnitřní onemocnění (např. *diabetes mellitus*). Asi 15 % pacientů s MCI přechází každoročně do demence, z nichž určitá část zůstává po dlouho dobu stabilní a malá část se může opět normalizovat.

### 3) Stádium demence

V tomto stádiu dochází u pacienta v důsledku poškození mozku k narušení aktivit denního života. Stádium demence je dnes považováno za vyvrcholení patologických

procesů u AD a výraznější terapeutické ovlivnění průběhu tohoto onemocnění je ve stádiu demence již velmi obtížné. (Vyhnálek et al., 2012).

## 2.4 Průběh Alzheimerovy choroby

V klinické praxi se setkáváme s dělením průběhu choroby na 3 stádia:

- počáteční;
- středně pokročilé;
- těžké, terminální.

### 1) Počáteční demence

Vyznačuje se poruchami paměti, kdy se u pacienta zhoršuje zapamatování nových věcí. Mohou již nastat poruchy orientace a mohou se objevit poruchy nálad a aktivit denního života.

### 2) Středně pokročilá demence

Projevuje se výrazným zhoršováním paměti, kdy si pacient dokáže vybavit jen hluboce vštípené informace. Pacient není orientován v čase ani prostoru.

### 3) Těžká demence

U pacientů dochází k téměř úplné ztrátě paměti, nepoznává ani blízké osoby, není schopen komunikace a je zcela nesoběstačný. (Hrdlička a Hrdličková, 1999; Nikolai, 2013).

AD trvá průměrně od objevení prvních příznaků do smrti 7-10 let. Někdy pacienti přežívají i déle než 15 let, jindy umírají časně, např. do 3 let od objevení prvních příznaků, a to především u geneticky podmíněných forem s časným začátkem. (Jirák, 2008).

## 2.5 Neuropatologie a patofyziologie Alzheimerovy choroby

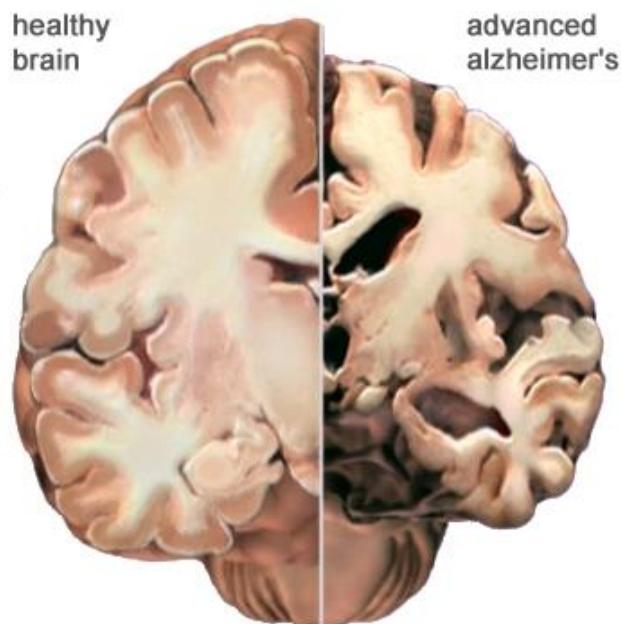
Přesná patogeneze vzniku AD není ještě zcela objasněna. Dochází při ní k úbytku neuronů, snížení synaptické plasticity, a především tvorbě a ukládání A $\beta$ . (Zvěřová, 2017).

### 2.5.1 Makroskopické změny

Při AD probíhají na mozku podobné změny jako při jeho fyziologickém stárnutí. Snižuje se hmotnost (až o 18 %), velikost i objem (až o 7 %) mozku, snižuje se tloušťka mozkové kůry (až o 37 % v různých oblastech) a rozšiřují se mozkové komory. Makroskopický nález na mozku pacienta s AD při její nejčastější, pozdní, formě je velmi často nenápadný. Onemocnění se projevuje lehkým zužováním závitů a mírným rozšiřováním rýh mezi závitů zejména

v temenní a spánkové kůře. Rozdíly mezi stárnutím a AD jsou nápadnější hlavně u presenilních podob choroby. (Jirák a Koukolík, 2004; Koukolík a Jirák, 1998).

Na CT a MRI lze nalézt úbytek mozkové hmoty neboli atrofii. V pokročilých stádiích AD je tento úbytek enormní, u méně pokročilých stádií je atrofie minimální či vůbec žádná. Atrofie u AD je oproti normálnímu stárnutí značně zrychlená. Atrofie temporálního laloku je v průběhu jednoho roku u pacientů s AD zhruba 15 %, zatímco u stejně starých zdravých jedinců nedosahuje ani 2 %. (Koukolík a Jirák, 1998).



**Obr. 4:** Řez zdravým mozkem (vlevo) a mozkem postiženým těžkým stupněm AD (vpravo); (převzato z Brain Image. [online]).

## 2.5.2 Mikroskopické změny

### 2.5.2.1 Neurony

Při normálním stárnutí klesá počet neuronů jen v určitých oblastech mozku, a to v různém stupni. Výsledky studií, které se zabývali poklesem počtu neuronů, se značně rozcházejí. Jedna studie říká, že nejvíce neuronů ubývá v korových oblastech, kde se vyskytují malé neurony, zatímco druhá studie říká, že největší úbytek se týká velkých neuronů. Tyto rozpory mohou být způsobeny použitými metodami, ale také tím, že velké neurony se v průběhu stárnutí spíše zmenšují, než že by úplně vymizely. Mechanismus zániku neuronů při AD není přesně znám. Jedním z procesů, který by mohl za zánik neuronů, jsou odchylky v činnosti genové rodiny Bcl-2, která se podílí na regulaci reakcí vedoucích k apoptóze, tvorbě neuronálních klubek

i oxidativnímu stresu. Při srovnání pacientů s a bez AD je počet apoptotických buněk u každého jedince různý, ale u pacientů s AD byl vždy vyšší (Koukolík a Jirák, 1998).

U AD byl zjištěn nedostatek některých antiapoptotických faktorů a nadbytek faktorů působících proapoptoticky. Bývá prokázána např. nižší produkce faktoru CREB (cAMP response element binding protein) a s tím související nižší tvorba nervového růstového faktoru brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Dále je popisována snížená tvorba dalších nervových růstových faktorů. Zároveň také dochází k úbytku receptorů pro nervové růstové faktory, což vede ke snížení neuronální plasticity, tedy k nižší tvorbě dendritických trnů, nových synapsí a nových neuronových okruhů. Pravděpodobně se také snižuje neurogeneze. Zvyšuje se hladina toxicky působícího metabolismu methioninu – homocysteinu. (Jirák, 2009a).

### **2.5.2.2 Senilní plaky**

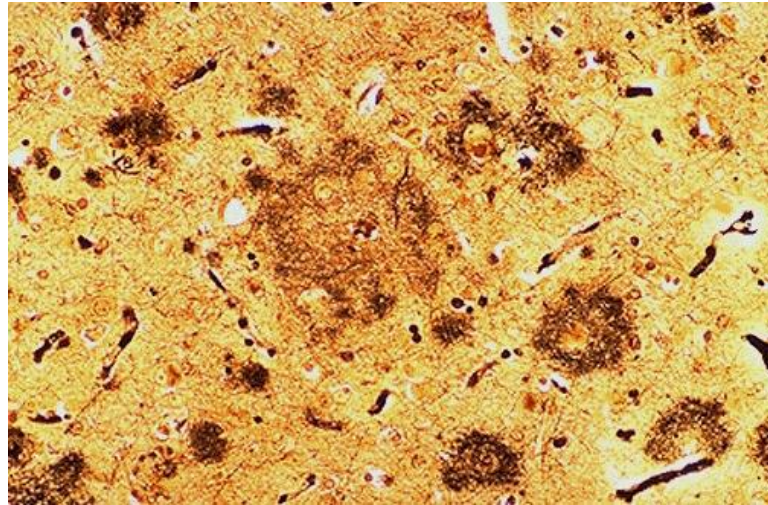
Senilní plaky jsou v histologických řezech mozku nepravidelně okrouhlé, heterogenní útvary velké asi 10-200  $\mu\text{m}$ , které obsahují A $\beta$ . Tyto plaky se vyskytují i během normálního stárnutí, avšak nenáhodně, od čichového kortexu přes hipokampus až po neokortex. U osob s AD se však vyskytuje mnohem vyšší počet těchto plaků. Vzniku těchto plaků by mohlo přecházet ukládání 100 kDa proteinu, který nemá vlastnosti amyloidu. Tento protein se dá prokázat 4 typy protilátek, které byly vytvořeny z neurofibril změněných při AD. Jedna z těchto protilátek byla označena AMY117 a tato protilátka označuje útvary, které vypadají jako senilní plaky, ale nedá se v nich prokázat amyloid, ale také plaky, v nichž se amyloid nachází. Plaky označené AMY117, které jsou zároveň negativní na amyloid se vyskytují u všech pacientů se sporadickou AD a v mozku starších jedinců s DS, ale při normálním stárnutí a jiných neurodegenerativních onemocněních se objevují vzácně. Při normálním stárnutí se prokazují plaky pozitivní na AMY117, v nichž je současně amyloid. (Koukolík a Jirák, 1998).

Dá se rozlišit 8 typů senilních plak na základě přítomnosti a druhu degenerace neuritů a přítomnosti amyloidu, z nichž pro AD jsou typická neuropilová vlákna, která mají neurity s párovými spirálními vlákny, což jsou neurity prvního typu. Druhým typem neuritů jsou dystrofické neurity, které se vyskytují v průběhu normálního stárnutí. (Jirák a Koukolík, 2004).

### **2.5.2.3 Neuronální klubka**

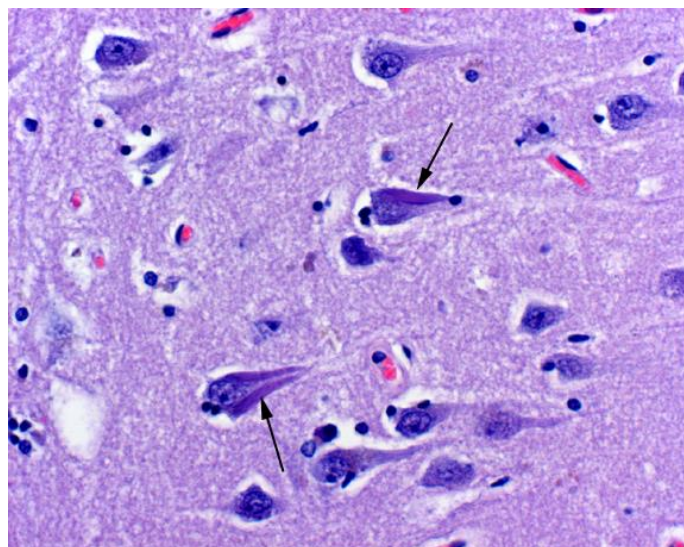
Neuronální klubka mohou být v mikroskopu pozorovány jako chomáče hrubších vláken. Studie prokázaly, že hlavní složkou těchto klubek je protein  $\tau$ . Tento protein se váže na tubulin

mikrotubulů a startuje jejich polymerizaci. Po jeho defosforylaci se podílí na jejich stabilizaci. (Koukolík a Jiráček, 1998).



**Obr. 5:** Neuritické plaky tvořené v jádru A $\beta$  obaleným neurofibrilárními tangles (spletěmi); (převzato z CNS Pathology. [online]).

V normálním mozku se  $\tau$ -protein vyskytuje v šesti izoformách. V neuronálních klubkách se  $\tau$ -protein vyskytuje v jednodušší izoformě a má vyšší molekulovou hmotnost, kvůli nadměrné fosforylaci. Na hyperfosforylaci se může podílet  $\tau$ -protein kináza I (totožná s glykogen syntáza kinázou 3- $\beta$ ) a II. Za normálních okolností oba enzymy spolupracují při vzájemném zapojování neuronů během fetálního a novorozeneckého vývoje mozku. (Koukolík a Jiráček, 1998).



**Obr. 6:** Neurofibrilární tangles, splete tvořené  $\tau$ -proteinem (převzato z Neurofibrillary Tangles and Branulovacuolar Degeneration. [online]).



Kromě hyperfosforylace se na vzniku párových spirálních vláken může podílet i glykosylace a ubiquitinizace. Ubikvitin je malý protein, který se podílí na degradaci poškozených nebo abnormálních bílkovin. Předpokládá se, že se nejdříve protein  $\tau$  odlučuje od mikrotubulů díky hyperfosforylaci a vzniká  $\tau$ -protein neuronálních klubek. Tento komplex se štěpí na menší kousky, které redistribuují v neuronech, poté dojde k ubiquitinaci a polymerizaci do nerozpustných neuronálních klubek. (Jirák a Koukolík, 2004; Koukolík a Jirák, 1998).

#### **2.5.2.4 Glie, zánětlivé mechanismy a oxidativní stres**

Mikroglie se v CNS podílejí zejména na obranných a úklidových funkcích, a to především za patologických stavů (Trojan, 2003). V senilních plakách lze rozpoznat aktivovanou mikroglia, která se odlišuje od klidové mikroglie tvarově i imunitní aktivitou. Produkuje velké množství histokompatibilních antigenů II. třídy v blízkosti úložiště amyloidu. Byl prokázán také vysoký počet receptorů hlavního histokompatibilního komplexu I (MHC I), C3 a C1q složek komplementu, interleukinu 1 (IL-1) a feritinu. Vývoj senilních plak u AD je charakteristický proměnou mikroglie z lehce aktivované formy u difúzně uspořádaných uloženin amyloidu, na formu fagocytární u klasických senilních plaků s amyloidovým jádrem. Imunitně aktivované fagocyty mohou vylučovat neurotoxické cytokiny. Z toho se usuzuje, že se aktivace mikroglie podílí na tvorbě senilních plak a tím na patogenezi AD. Pokud se k buňkám tkáňové kultury mikroglie přidá  $A\beta$ , začnou mikroglie produkovat oxid dusnatý a tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), který způsobuje nekrózu nádorů. APOE $\epsilon$ 3 blokuje aktivaci mikroglie způsobenou  $A\beta$ , zatímco APOE $\epsilon$ 4 ji neblokuje. Kolem neuritických plak jsou mikroglie ve shlucích, zatímco v ostatních částech mozku jsou mikroglie rozptýlené. Čím více je v mozku APOE $\epsilon$ 4, tím je více mikroglíí kolem plak. Aktivovaná mikroglie spolu s aktivovanými astrocyty, což jsou makroglie, které mají výživnou a podpůrnou funkci, se podílí na poškozování neuronů, v nichž jsou při AD vytvořena klubka. (Koukolík a Jirák, 1998).

IL-1 je prozánětlivý cytokin, který vytváří mikroglie v průběhu aktivace. Je to signál pro astrocyty, které začnou tvořit cytokin S-100  $\beta$ , který stimuluje růst neuritů, což ukazuje na možnost účasti tohoto mechanismu na vzniku neuritických plaků. IL-1 také zvyšuje míru syntézy a zpracovávání amyloidového prekurzorového proteinu (APP), C3 složky komplementu, APOE $\epsilon$ 3 a dalších. V mozku pacientů s AD se prokazuje přítomnost interleukinu 6 (IL-6), což je také prozánětlivý cytokin, který se u nepostižených pacientů nevyskytuje. V současné době se prokazuje časný výskyt IL-6 v senilních placích, takže by se mohlo jednat o událost, která předchází výskytu poškozených neuritů. Z toho by mohla



vyplývat možnost terapeutického ovlivnění vývoje choroby protizánětlivými léky, které tlumí syntézu IL-6. (Koukolík a Jirák, 1998).

V patogenezi AD se může uplatňovat oxidativní stres a volné radikály, což jsou vedlejší produkty oxidačně-redukčních reakcí a jsou nositeli nepárového elektronu, některé z nich jsou vysoce reaktivní. K doplnění orbitu si berou elektron ze sousedních molekul, což může poškodit důležité molekuly, jako je DNA, buněčné proteiny a lipidy buněčných membrán. Mohou také nastartovat řetězové reakce, např. peroxidaci lipidů. Oxidační stres může být způsoben různými toxickými látkami, včetně glutamátu. Tyto látky jsou uvolňovány mikrogliovými buňkami aktivovanými zánětem a makrofágy, které se vyskytují na periférii amyloidních plaků. Výsledkem je úbytek fosfátů, především adenosintrifosfátů (ATP), což vede k apoptóze neuronů. (Šťastný, 2008). Glutamát a příbuzné aminokyseliny se považují za hlavní nervové přenašeče, které využívá asi 40 % mozkových synapsí. Oxidativní stres a nadměrná stimulace těchto synapsí jsou považovány za složky patogeneze řady neurodegenerativních onemocnění jako je familiární amyotrofická laterální skleróza nebo idiopatická Parkinsonova choroba. Za přímý důkaz toho, že neurony jsou poškozovány oxidativním stresem, se považuje zvýšené množství železa, hliníku a rtuti nalezené v mozcích pacientů. Přičemž o těchto kovech je známo, že mohou tvorbu volných radikálů podněcovat. V těchto mozcích byla také zjištěna vyšší míra peroxidace lipidů. (Koukolík a Jirák, 1998).

Oxidační stres způsobuje dysbalanci hladin volného  $\text{Ca}^{2+}$  uvnitř nervové buňky a iniciuje její poškození. Stres podmíněný nadprodukcí volných kyslíkových radikálů je také příčinou odlišné degradace  $\tau$ -proteinu. Změněný poměr jeho izoform způsobí, že se  $\tau$ -protein uvolňuje z mikrotubulárního aparátů neuronů, což je postupně destabilizuje. (Šťastný, 2008).

### **2.5.2.5 Amyloidová angiopatie**

Amyloidová angiopatie je nejčastější příčinou mozkového krvácení. Původně byla dávána do souvislosti s AD a pro ni typickými amyloidovými plaky, ale dnes se spojitost obou chorob jeví jako nepravděpodobná, protože se amyloidová angiopatie vyskytuje i bez klinických atributů AD. Histologicky se jedná o pruhovitá úložiště amyloidu (hlavně  $\text{A}\beta$ ) ve svalové vrstvě korových tepen, kde je syntetizován svalovými buňkami. Nachází se u 5-10 % lidí mezi 60-69 lety a u 40 % mezi 80-89 lety, koreluje tedy s věkem i u asymptomatických jedinců. (Kalina, 2011).

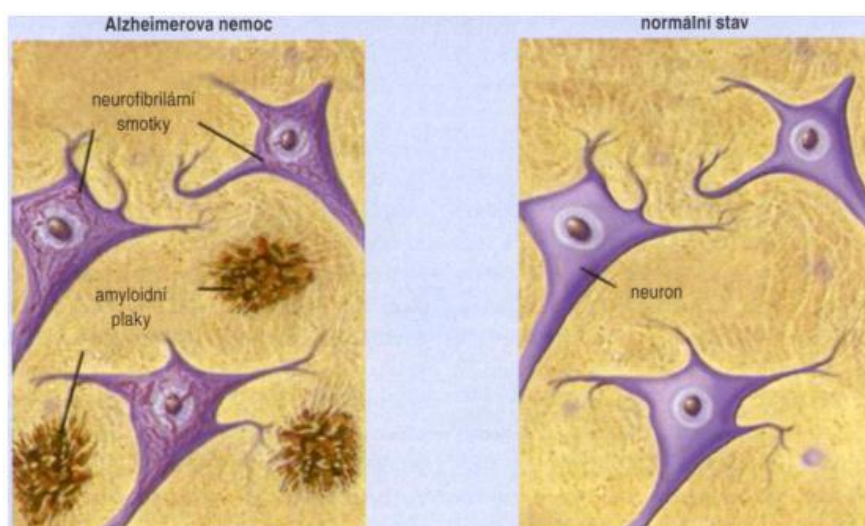
Amyloidová angiopatie však postihuje i lidi s AD. Asi 1/3 nemocných bývá postižena jednotlivými nebo mnohočetnými mozkovými infarkty, ischemickými změnami v bílé hmotě nebo drobnými ložisky krvácení. (Jirák a Koukolík, 2004).

### 2.5.2.6 Amyloidóza

Amyloidóza znamená chronické ukládání abnormálních vláknitých proteinů extra i intracelulárně. V případě AD se jedná o ukládání A $\beta$ , který je hlavní složkou neuritických plaků. (Jirák, 2009a). Ukládání A $\beta$  je časným a rozhodujícím znakem AD. (Vassar et al., 1999).

Původně byl A $\beta$  považován za abnormální protein, a proto bylo důležité zjištění, že je produkován během normálního metabolismu buněk a má své fyziologické funkce, např. při tvorbě nových neuronálních synapsí. (Haass et al., 1992; McLoughlin et al., 1996). Většina, ne-li všechny, buňky a tkáně exprimují APP a vytváří A $\beta$ . (Vassar et al., 1999) a je také přítomen v mozkomíšním moku a krevní plazmě. (Seubert et al., 1992).

A $\beta$  je 4 kDa velký peptid, který byl poprvé izolován jako hlavní složka amyloidových ložisek v mozku a jeho cévách u pacientů s AD a DS. (Masters et al., 1985).



**Obr. 7:** Srovnání zdravých neuronů (vpravo) a neuronů s neuronálními klubky a amyloidními plakami (vlevo); (převzato z O Alzheimerově nemoci. [online]).

Centrální hypotéza o příčině AD je tzv. hypotéza amyloidní kaskády, které uvádí, že nerovnováha mezi produkcí a degradací A $\beta$  v mozku je iniciační událostí, která nakonec vede k degeneraci neuronů (neuronální degeneraci) a demenci. (Hardy a Selkoe, 2002). Tuto teorii zastávají tzv. baptisté. Druhou teorii zastávají tzv. tauisté, kteří říkají, že A $\beta$  se podílí na procesu onemocnění až sekundárně a klíčovou událostí je vznik neuronálních klubek. Avšak významným dokladem hypotézy amyloidové kaskády jsou familiární případy AD podmíněné různými mutacemi genu pro APP, na druhou stranu je také jasné, že se amyloid ukládá i v mozku stárnoucích lidí bez AD. Ve prospěch této hypotézy také svědčí toxicita A $\beta$ , čímž

zvysuje citlivost neuronu vuci dalším poškozujícím vlivům jako je nedostatek glukózy nebo vlivům excitačních aminokyselin. (Koukolík a Jiráek, 1998).

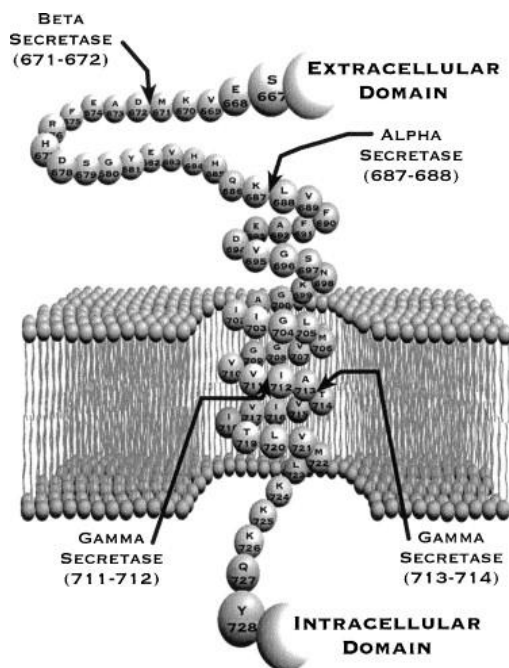
Podle teorie amyloidové kaskády existují dvě dráhy tvorby A $\beta$ , amyloidní (za patologických podmínek) a neamyloidní (za normálních podmínek). V obou drahách dochází ke vzniku A $\beta$  z jeho prekurzoru, z APP. (Blennow et al., 2006).

V neamyloidní dráze dochází ke štěpení APP enzymem  $\alpha$ -sekretázou na krátké rozpustné fragmenty o 1-40 aminokyselinách označovaných jako sAPP $\alpha$ . (Jiráek, 2008; Jiráek a Koukolík, 2004). Tyto fragmenty jsou plně rozpustné a mají své fyziologické role. (Zvěřová, 2017). Bylo identifikováno několik proteáz s  $\alpha$ -sekretázovou aktivitou patřící do tzv. disintegrin and metalloprotease rodiny proteinů (ADAM), které jsou ukotveny na membráně. Patří mezi ně ADAM 9, ADAM 10, ADAM 17 a ADAM 19. (Buxbaum et al., 1998; Koike et al., 1999; Lammich et al., 1999; Tanabe et al., 2007).

V amyloidní dráze dochází ke štěpení APP pomocí dvou na membránu vázaných enzymů,  $\beta$ -sekretázy a  $\gamma$ -sekretázy. (Murphy a Levine, 2010). Tyto dva enzymy štěpí APP i v neamyloidní dráze, ale pouze v malém, nevýznamném množství. (Jiráek, 2008).  $\beta$ -sekretáza nejprve rozštěpí APP a uvolní se velký derivát, sAPP $\beta$ . Fragment 99 aminokyselin CTF $\beta$  zůstává vázaný na membránu a je rychle štěpen  $\gamma$ -sekretázou na A $\beta$ . (Selkoe, 1999). Tyto enzymy rozštěpí APP na fragmenty o 40-42 aminokyselinách. (Jiráek, 2009a). Štěpení  $\gamma$ -sekretázou je poněkud nepřesné, což vede k heterogenitě C-terminální oblasti ve výsledném peptidu. Z toho důvodu existuje mnoho různých typů A $\beta$  dle počtu aminokyselinových zbytků, ale ty, které končí na pozici 40 (A $\beta$ 40) jsou ty nejhojnější (~ 80 – 90 %) následované těmi, které končí na pozici 42 (A $\beta$ 42, ~5 - 10 %). (Murphy a Levine, 2010). Předpokládá se, že A $\beta$ 40 se účastní až pozdních fází vývoje nemoci, zatímco raných fází vývoje se účastní A $\beta$ 42. (Koukolík a Jiráek, 1998). Fragmenty vzniklé štěpením  $\beta$ - a  $\gamma$ -sekretázou přestávají být rozpustné a srážejí se v extracelulárních prostorech mozkové kůry a polymerují. Tím dojde ke vzniku patologického proteinu A $\beta$ , který vytváří plaky, v jejichž místě dochází k neurodegenerativním dějům, které vedou až k zániku neuronů. Tím, že je A $\beta$  vysoce toxický, dochází k aktivaci některých proteinkináz, které fosforylují  $\tau$ -protein, čímž dojde k vytvoření tzv. neurofibrilárních tangles neboli spleť, klubek. Dochází k uvolňování zánětlivých cytokinů a řadě dalších reakcí, což vede ke zvýšenému zániku neuronů. (Jiráek, 2008; Jiráek, 2009a).

Zvýšení tvorby A $\beta$  je důsledkem mutací v genu pro APP, genu pro presenilin 1 (PSEN1) a genu pro presenilin 2 (PSEN2). (Koukolík a Jiráek, 1998).  $\gamma$ -sekretáza je proteázový komplex, který se skládá ze čtyř proteinů (částí) –PSEN1, nicastrin (NCT), presenilin enhancer

2 (PEN2) a anterior pharynx-defective 1 (APH-1). (Jiráček a Koukolík, 2004). Všechny čtyři komponenty jsou nezbytné pro zrání a správnou funkci  $\gamma$ -sekretázy, protože se vzájemně ovlivňují. (Kimberly et al., 2003). Tento proteázový komplex je zodpovědný za štěpení řady membránových proteinů. (Murphy a Levine, 2010). Ačkoliv se nezdá, že by se množství  $\gamma$ -sekretázové aktivity zvyšovalo při AD, změny aktivity  $\gamma$ -sekretázy, které vedou k produkci delších forem A $\beta$  jsou hlavní genetickou příčinou AD s časným nástupem. (Scheuner et al., 1996; Younkin, 1998).



**Obr. 8:** Schematický pohled na membránové oblasti a místa štěpení APP. Fragment A $\beta$ 40 obsahuje zbytky 672-711 APP, fragment A $\beta$ 42 zahrnuje zbytky 672-713 (převzato Turner et al., 2003).

Nejvíce  $\beta$ -sekretázové aktivity pochází z transmembránové aspartyl proteázy, která se nazývá  $\beta$ -site APP-cleaving enzym (BACE). (Vassar et al., 1999). Existují dvě formy tohoto enzymu, BACE1 a BACE2, které jsou z více než 65 % homologní. (Bennett et al., 2000). Hlavní forma enzymu, BACE1, zodpovědná za produkci A $\beta$  je vysoce exprimována v mozku, ale je také nalezena v jiných orgánech, ale v nižších koncentracích. (Vassar et al., 1999). Knokout BACE1 enzymu, který byl proveden u myši, vedl ke snížení hladin následných produktů tohoto enzymu v mozku, což jsou A $\beta$  a CTF $\beta$ . (McConlogue et al., 2007). BACE2 je málo exprimován v mozku, ale ve větším množství ve většině periferních tkání. (Bennett et al., 2000). Aktivita  $\beta$ -sekretázy se také zvyšuje s věkem u hlodavců a primátů, i když se u těchto druhů nevyvíjí AD. (Fukumoto et al., 2004).

Bylo zjištěno, že A $\beta$  se váže na intracelulární polypeptid zvaný ER-associated binding protein (ERAB, znám také jako ABAD a HSD-10), který je považován za hydroxysteroid dehydrogenázu a je exprimován v normálních tkáních v endoplazmatickém retikulu, ale nadměrně se vyskytuje v mozkových neuronech u pacientů s AD. Nachází se především v neuronech, které jsou v blízkosti plaků obsahujících A $\beta$ . Pokud je ERAB vystaven v neuronech A $\beta$ , přesune se k vnitřní straně cytoplazmatické membrány. Cytotoxický vliv A $\beta$  je možno utlumit blokováním ERAB, při zvýšení jeho tvorby se však toxicita zvyšuje. Předpokládá se, že se vzniklý komplex A $\beta$ -ERAB přesouvá ke spodní straně cytoplazmatické membrány, což nakonec vede k jejímu poškození a ukládání extracelulárního A $\beta$  do plaků, čímž se uvolní ERAB z ER. (Koukolík a Jiráček, 1998; Yan et al., 1997).

Za normálních podmínek je A $\beta$  v mozku degradován dvěma peptidázami, inzulin degradujícím enzymem (IDE, insulysin) a neprilysinem (NEP). NEP a IDE jsou metaloproteázy, které jsou zodpovědné za degradaci různých peptidů. Hladina NEP a IDE se snižuje s věkem a také v regionech zasažených AD. I přes katabolismus, který probíhá uvnitř mozku, velké množství A $\beta$  zůstává nedegradováno. (Murphy a Levine, 2010).

Proto je A $\beta$  také odstraněn z mozku různými mechanismy přenosu A $\beta$  přes hematoencefalickou bariéru a ven do oběhu. (Blennow et al., 2006). Rozpustný A $\beta$  je vyměněn přes hematoencefalickou bariéru dvěma hlavními mechanismy, LRP proteiny (low-density lipoprotein receptorrelated protein) na abluminální (mozkové) straně. (Shibata et al., 2000) a RAGE (receptor for advanced glycation endproducts) receptory na luminální (krevní) straně. (Deane et al., 2003). Zásahy do těchto mechanismů způsobí zvýšení množství A $\beta$ , který zůstává v mozku, což vede k jeho akumulaci. (Van Uden et al., 2002). Pod pojem hematoencefalická bariéra spadají tři bariéry. Bariéra mezi krví a tkání CNS (hematoencefalická), bariéra mezi krví a mozkomíšním mokem (hematolikvorová) a bariéra mezi likvorem a nervovou tkání (likvorencefalická). (Trojan, 2003).

## 3 Genetika Alzheimerovy choroby

Podle věku, kdy se objevují první příznaky nemoci, lze rozdělit AD na formu s časným začátkem (presenilní, familiární, autozomálně dominantní, early-onset, EOAD) a formu s pozdním začátkem (senilní, idiopatická, late-onset, LOAD). (Hrdlička a Hrdličková, 1999; Šťastný, 2008).

Forma s časným začátkem vzniká před 65. rokem života a má velmi rychlou progresi. Existují mutace 3 genů, které jsou zodpovědné za tuto formu AD: APP, PSEN1 a PSEN2. Touto formou trpí méně než 10 % pacientů a vykazuje autosomálně dominantní dědičnost. (Van Cauwenberghe et al., 2015).

Forma s pozdním začátkem vzniká po 65. roce života, progresi onemocnění je pomalejší než u presenilní formy (až 10 a více let) a nejčastějším příznakem je zhoršující se paměť. Byl prokázán pouze 1 gen, který je zodpovědný za idiopatickou formu AD: APOE. Tato forma je považována za multifaktoriální a trpí jí zhruba 90 % osob. (Šťastný, 2008; Van Cauwenberghe et al., 2015). Zvýšené riziko bylo také prokázáno napříč etnickými skupinami, a to 2-4x větší u Afroameričanů a 2x vyšší u karibských Hispánců. (Reitz a Mayeux, 2013). Obě formy však vykazují familiární agregaci, ale předpokládá se, že je podmíněna kombinací genetických vlivů s vlivy zevního prostředí. (Jirák a Koukolík, 2004).

Online databáze AlzGene ([www.alzgene.org](http://www.alzgene.org)), která sbírá informace o aktuálních genetických studiích, má v současnosti ve své databázi přes 1300 studií a téměř 700 genů týkajících se AD. (AlzGene – Field Synopsis of Genetic Association Studies in AD. [online]).

### 3.1 Geny spojené s EOAD

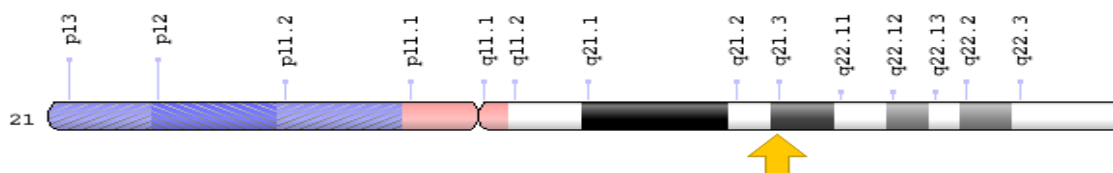
Forma AD s časným začátkem je dědičné onemocnění spojené s geny na chromozomech 1, 14 a 21. Touto formou onemocní 10 % všech pacientů s AD. (Šťastný, 2008).

#### 3.1.1 APP

Tento gen je umístěn na dlouhém raménku chromozomu 21 v pozici 21.3 (21q21.3). Jeho velikost je 290578 párů bází. Je uváděn také pod jmény A4-HUMAN, AAA, ABETA, ABPP, AD1 a další. (APP gene. [online]; APP gene – A4\_HUMAN [online]). Skládá se z 18 exonů. (Yoshikai et al., 1990).

Jedná se o membránový glykoprotein, který má velký extracelulární řetězec, jedinou transmembranózní doménu a krátký cytoplazmatický úsek. Má několik různých izoform, z nichž nejčastěji se vyskytující jsou izoformy APP 695, APP 751 a APP 770. Expres

jednotlivých izoforem je buněčně specifická. APP 770 a APP 751 se vyskytují ve většině tkání, zatímco APP 695 převažuje v neuronálních buňkách. APP je vysoce konzervovaný protein a v různé míře homologní proteiny byly zjištěny u octomilky, hlístice bílé, skokana nebo myši. (Jirák a Koukolík, 2004).



**Obr. 9:** Umístění genu APP na chromozomu 21 (převzato z APP gene. [online]).

APP se nachází v mnoha tkáních a orgánech, včetně CNS. Největší hladiny byly nalezeny v mozku, ledvinách, srdci a slezině, nejmenší v játrech. (APP gene – A4\_HUMAN [online]). Spekuluje se, že se může vázat na jiné proteiny na povrchu buněk nebo že může napomáhat připevňování buněk. (APP gene. [online]). Jeho funkce není zcela jasná a pravděpodobně se podílí i na migraci a umístění neuronů v průběhu vývoje mozku. (Jirák a Koukolík, 2004). APP je štěpen na menší fragmenty, rozpustný APP (sAPP) a A $\beta$ . Protein sAPP může kontrolovat funkci některých dalších proteinů vypnutím jejich aktivity. A $\beta$  se pravděpodobně podílí na plasticitě neuronů, což znamená, že jsou schopny měnit a přizpůsobovat se v čase. (APP gene. [online]).

Mutace tohoto genu se podílejí na AD a cerebrální amyloidní angiopatii. V současné době je známo 36 mutací genu APP, které mají souvislost s AD. V tabulce I jsou uvedeny ty nejčastější, u kterých je potvrzena jejich patogenita v AD s časným začátkem. Tyto mutace tvoří méně než 10 % případů EOAD. (APP gene. [online]; Lanoiseée et al., 2017).

Nejběžnější mutace APP zodpovědná za EOAD mění jednu aminokyselinu v proteinu, kdy dojde k nahrazení valinu izoleucinem v poloze 717. Mutace v genu APP mohou vést ke zvýšené tvorbě A $\beta$  nebo k produkci nepatrně delších řetězců A $\beta$ . Když se A $\beta$  uvolní z buňky, může se hromadit v mozku a tvořit amyloidní plaky, které jsou pro AD charakteristické. (APP gene. [online]). Všechny mutace byly nalezeny v místech působení  $\beta$ - a  $\gamma$ -sekretázy nebo v jejich blízkosti. (Šťastný, 2008). Tzv. „holandská“ mutace (E693Q) podmiňuje ukládání A $\beta$  pouze do stěn mozkových cév a její nositelé jsou vážně ohroženi mozkovým krvácením. (Šťastný, 2008).

**Tab. I:** Vybrané patogenní mutace APP zodpovědné za EOAD (převzato a upraveno dle Mutations. [online]).

Pozice	Mutace	Biologický efekt na A $\beta$
673	Alanin $\rightarrow$ valin	Zvýšená agregace
678	Aspartát $\rightarrow$ histidin	Zvýšená tvorba
678	Aspartát $\rightarrow$ asparagin	Zvýšená cytotoxicita
687	Lysin $\rightarrow$ asparagin	Zvýšená tvorba
693	Glutamát $\rightarrow$ delece	Odolnější vůči degradaci IDE a NEP
693	Glutamát $\rightarrow$ glycin	Zvýšená tvorba
714	Threonin $\rightarrow$ alanin	Neznámý
714	Threonin $\rightarrow$ izoleucin	Zvýšené množství A $\beta$ 40
715	Valin $\rightarrow$ alanin	Zvýšený poměr A $\beta$ 42/A $\beta$ 40
717	Valin $\rightarrow$ fenylalanin	Zvýšený poměr A $\beta$ 42/A $\beta$ 40
717	Valin $\rightarrow$ izoleucin	Zvýšený poměr A $\beta$ 42/A $\beta$ 40
717	Valin $\rightarrow$ leucin	Zvýšený poměr A $\beta$ 42/A $\beta$ 40
719	Threonin $\rightarrow$ prolin	Menší množství v CSF
722	Methionin $\rightarrow$ lysin	Zvýšený poměr A $\beta$ 42/A $\beta$ 40
723	Leucin $\rightarrow$ prolin	Neznámý

V roce 2012 byla provedena studie u 1795 Island'anů a byla nalezena mutace, která chrání před AD a kognitivním úpadkem ve staří u pacientů bez AD. V této mutaci dojde v pozici 673 k nahrazení alaninu throninem (A673T). Tato mutace sousedí s místem působení  $\beta$ -sekretázy, což vede k téměř 40 % snížení tvorby amyloidogenních peptidů. To potvrzuje hypotézu, že snížení štěpení APP  $\beta$ -sekretázou může chránit před AD. (Jonsson et al., 2012).

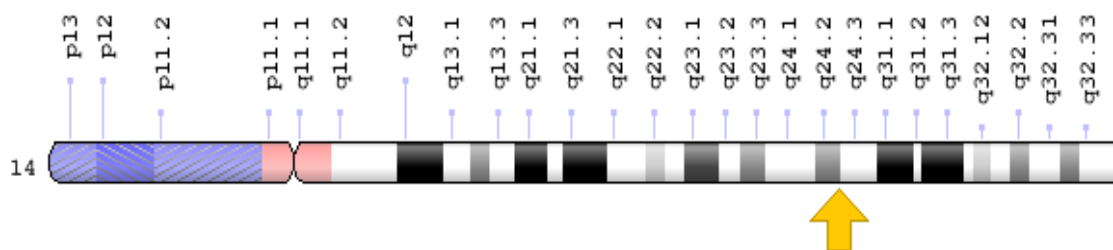
### 3.1.2 PSEN1

Tento gen se nachází na dlouhém raménku chromozomu 14 v pozici 24.2 (14q24.2). Jeho velikost je 87256 párů bází. Je znám také pod jmény AD3, FAD, PS1, PSN1\_HUMAN, S182 protein a další. (PSEN1. [online]). Skládá se ze 14 exonů. (PSEN1 presenilin 1. [online]).

Gen PSEN1 kóduje protein nazývaný presenilin 1, který je součástí komplexu  $\gamma$ -sekretázy. Presenilin 1 vykonává hlavní funkci tohoto komplexu rozštěpením ostatních proteinů na menší peptidy, což je proces, který se nazývá proteolýza, a proto je presenilin 1



popsán jako proteolytická podjednotka  $\gamma$ -sekretázy. Tato sekretáza je důležitá při zpracování APP na sAPP a A $\beta$ , který vytváří amyloidové plaky typické pro AD. (PSEN1. [online]).



**Obr.10:** Umístění genu PSEN1 na chromozomu 14 (převzato z PSEN1. [online]).

Tento gen se také nachází u šimpanzů, makaků, psů, krav, myší, krys, kuřat, ryby dánia pruhovaného, háďátka obecného, huseníčku rolního, žab a v rýži. (PSEN1 presenilin 1. [online]).

Mutace tohoto genu způsobují AD s časným začátkem, hidradenitis suppurativa (zánětlivé kožní onemocnění) a familiární dilatační kardiomyopatii (onemocnění myokardu). V současné době je známo 239 mutací PSEN1, které mají souvislost s AD. V tabulce II jsou uvedeny ty nejčastější, u kterých je potvrzena jejich patogenita v AD s časným začátkem. Mutace v tomto genu jsou nejčastější příčinou této AD, a to až v 70 % případů. Téměř všechny tyto mutace mění původní sekvenci genu a vedou k produkci abnormálního proteinu, který narušuje funkci  $\gamma$ -sekretázy, což vede k tvorbě delší, toxické verze A $\beta$ . (Lanoiseée et al., 2017; PSEN1. [online]).

Metaanalýza 1307 jedinců z roku 2014 ukázala, že mutace PSEN1 způsobují AD s dřívějším počátkem onemocnění (35-60 let) než mutace APP (40-65 let) nebo PSEN2 (45-85 let). (Ryman et al., 2014).

**Tab. II:** Vybrané patogenní mutace PSEN1 zodpovědné za EOAD (převzato a upraveno dle Mutations. [online]).

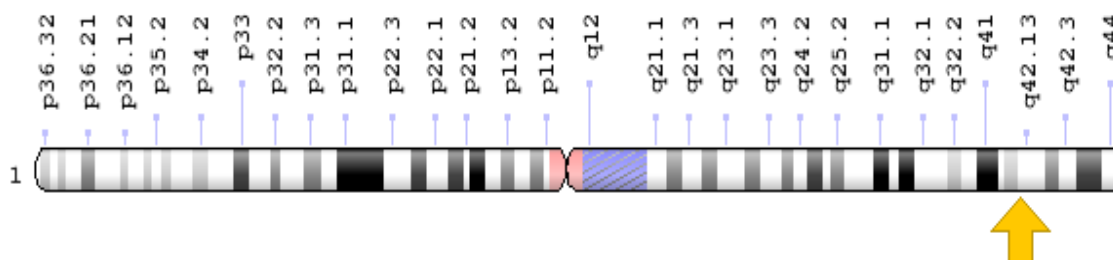
Pozice	Mutace	Biologický efekt na A $\beta$
79	Alanin → valin	Zvýšený poměr A $\beta$ 42/A $\beta$ 40
115	Tyrosin → cystein	Zvýšená tvorba
139	Methionin → valin	Zvýšený poměr A $\beta$ 42/A $\beta$ 40
139	Methionin → threonin	Zvýšený poměr A $\beta$ 42/A $\beta$ 40
143	Isoleucin → threonin	Zvýšený poměr A $\beta$ 42/A $\beta$ 40
146	Methionin → leucin	Neznámý
163	Histidin → arginin	Zvýšený poměr A $\beta$ 42/A $\beta$ 40
206	Glycin → alanin	Zvýšená tvorba A $\beta$ 42
233	Methionin → threonin	Zvýšená tvorba A $\beta$ 42
261	Valin → fenylalanin	Neznámý
264	Prolin → leucin	Zvýšený poměr A $\beta$ 42/A $\beta$ 40
280	Glutamát → alanin	Zvýšený poměr A $\beta$ 42/A $\beta$ 40
280	Glutamát → glycin	Zvýšený poměr A $\beta$ 42/A $\beta$ 40
392	Leucin → valin	Zvýšená tvorba A $\beta$ 42
410	Cystein → tyrosin	Zvýšená tvorba A $\beta$ 42
431	Alanin → glutamát	Neznámý

### 3.1.3 PSEN2

Gen pro presenilin 2 je umístěn na dlouhém raménku chromozomu 1 v pozici 42.13 (1q42.13). Jeho velikost je 33257 párů bazí. Je znám také pod jmény AD3-like protein, AD3LP, AD4, AD5, PSN2\_HUMAN a další. Skládá se z 12 exonů. Tento gen kóduje protein nazývaný presenilin 2, který je složen ze 448 aminokyselin a má molekulovou hmotnost 50 kDa. Jedná se o transmembránový protein s 9 předpokládanými transmembránovými doménami. (*PSEN2* (presenilin 2 (Alzheimer disease 4)). [online]). Tento protein vykazuje 67 % homologii s presenilinem 1. (Šťastný, 2008).

Izoforma 1 se nachází v placentě, kostním svalstvu a srdci, zatímco izoforma 2, které chybí aminokyseliny 263-296, se nachází v srdci, mozku, placentě, játrech, kosterních svalstvu a ledvinách. PSEN2 se nachází se v jádru  $\gamma$ -sekretázy, která katalyzuje štěpení membránových proteinů jako je Notch a APP. Uvolnění intracelulární domény Notch nebo APP tvoří komplexy s dalšími proteiny regulujícími transkripci. PSEN2 byl také nalezen

u šimpanzů, psů, krav, myší, krys, kuřat a ryby dání pruhovaného. (*PSEN2* (presenilin 2 (Alzheimer disease 4)). [online]).



**Obr. 11:** Umístění genu *PSEN2* na chromozomu 1 (převzato z *PSEN2* gene. [online]).

*PSEN2* napomáhá zpracovávat proteiny, které přenášejí chemické signály z buněčné membrány do jádra. V jádře aktivují geny, které jsou důležité pro růst a zrání buněk. *PSEN2* je nejlépe znám svou úlohou při zpracování APP, kde spolu s dalšími enzymy štěpí APP na menší segmenty, sAPP a A $\beta$ . (*PSEN2* gene. [online]).

Mutace tohoto genu se podílejí na AD s časným začátkem, rakovině prsu, frontotemporální demenci a demenci s Lewyho tělísky. (*PSEN2* (presenilin 2 (Alzheimer disease 4)). [online]). V současnosti je známo 34 mutací genu *PSEN2*, které mají souvislost s AD. V tabulce III jsou uvedeny ty, u kterých je potvrzena jejich patogenita v AD s časným začátkem. Tyto mutace představují méně než 5 % všech případů EOAD. Dvě nejběžnější mutace způsobují záměnu aminokyseliny v proteinu, kdy dojde k nahrazení asparaginu izoleucinem v pozici 141. Druhá mění methionin za valin v pozici 239. Tyto mutace zřejmě narušují zpracování APP, což vede k nadprodukci A $\beta$ , který vytváří amyloidové plaky. (Lanoiseée et al., 2017; *PSEN2* gene. [online]).

**Tab. III:** Patogenní mutace PSEN2 zodpovědné za EOAD (převzato a upraveno dle Mutations. [online]).

Pozice	Mutace	Biologický efekt
85	Alanin → valin	Neznámý
115	Lysin (AAG) → A--	Zkrácený protein
122	Threonin → prolin	Zvýšený poměr Aβ42/Aβ40
126	Glutamát → lysin	Neznámý
141	Asparagin → izoleucin	Zvýšený poměr Aβ42/Aβ40
141	Asparagin → tyrosin	Neznámý
161	Lysin → arginin	Neznámý
175	Serin → cystein	Neznámý
212	Glycin → valin	Neznámý
214	Valin → leucin	Neznámý
228	Glutamin → leucin	Neznámý
238	Leucin → prolin	Neznámý
239	Methionin → izoleucin	Zvýšený poměr Aβ42/Aβ40
239	Methionin → valin	Zvýšený poměr Aβ42/Aβ40
430	Threonin → methionin	Neznámý

Další mutace v pozici 148, kdy se mění valin za izoleucin, je zodpovědná za AD s pozdním začátkem. (Lao et al., 1998).

### 3.1.4 PEN2

Gen PEN2 se nachází na dlouhém raménku chromozomu 19 v pozici 13.12 (19q13.12) a kóduje protein tvořený 101 aminokyselinami, který je spolu s APH1 součástí komplexu, který stabilizujícího a zajišťujícího funkční aktivitu  $\gamma$ -sekretázy. Zvýšená exprese tohoto genu zvyšuje enzymovou aktivitu tohoto komplexu, což vede k tvorbě Aβ42. (Dries a Yu, 2008; Šťastný, 2008).

### 3.1.5 NCT

NCT gen se nachází na dlouhém raménku chromozomu 1 v pozici 23 (1q23). (Šťastný, 2008). Tento gen kóduje glykoprotein nikastrin mající v komplexu  $\gamma$ -sekretázy funkci substrátového receptoru. Je tvořen 709 aminokyselinami. Mutace nebo delece 5 aminokyselin v pozici 336-340 vedou ke změně tvorby A $\beta$ . (Dries a Yu, 2008).

### 3.1.6 MAPT

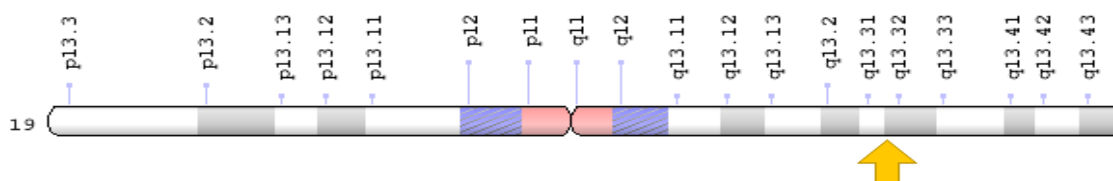
MAPT gen se nachází na dlouhém raménku chromozomu 17 v pozici 21-22 (17q21-22). Mutace MAPT genu kódujícího  $\tau$ -protein jsou zodpovědné za frontotemporální demence. V minulosti byla věnována pozornost mutaci Arg406Trp v MAPT genu, která způsobuje dědičnou tautopatii, která se však klinicky podobá AD. Pozdější mapování polymorfismů označených H1 a H2 také podpořilo asociaci MAPT genu s AD. V řadě případů se však asociace netýkala AD s časným začátkem, neboť se příznaky objevovaly až po 65. roce života. (Šťastný, 2008).

## 3.2 Geny spojené s LOAD

AD s pozdním začátkem je multifaktoriálně podmíněné onemocnění, které vykazuje nemendelovský typ dědičnosti. (Šťastný, 2008).

### 3.2.1 APOE

Gen pro APOE se nachází na dlouhém raménku chromozomu 19 v pozici 13.32 (19q13.32). (APOE gene. [online]). APOE gen kóduje polymorfní glykoprotein apolipoprotein E exprimovaný v játrech, mozku, kůži, makrofázích a monocytech s molekulovou hmotností 33 kDa tvořený 299 aminokyselinami. (Šťastný, 2008). Jeho velikost je 3647 párů bází a je znám také pod jmény APOE\_HUMAN, Apo-E nebo Apolipoproteins E. (APOE gene. [online]).



Obr. 12: Umístění genu APOE na chromozomu 19 (převzato z APOE gene. [online]).

Tento protein se v těle kombinuje s tuky (lipidy) a tvoří molekuly zvané lipoproteiny, a to jejich podstatnou složku o velmi nízké hustotě označovanou jako VLDL. Jejich úkolem je pak vychytávat přebytečný cholesterol a transportovat ho krevní cestou do jater, kde je následně odbourán. (APOE gene. [online]). Dále se podílí na transportu dalších lipidů a je také zapojen do růstu neuronů, regenerace nervů, imunoregulace a aktivace lipolytických enzymů. (Koukolík a Jiráček, 1998). Lidský mozek obsahuje až 25 % tělesného cholesterolu, což je podstatné pro produkci, funkci a integritu myelinu. Cholesterolová homeostáza je důležitá pro normální funkci mozku, protože je základním prvkem pro růst axonů, formování synapsí a pro učení a paměť. (Van Giau et al., 2015). Udržování normálních hladin cholesterolu je nezbytné pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění, včetně infarktu a mrtvice. (APOE gene. [online]).

Protein APOE je součástí několika plazmatických lipoproteinů a podílí se na přerozdělení lipidů mezi buňkami jednotlivých orgánů i mezi buňkami jednoho orgánu, protože je mediátorem jejich metabolismu potom, co se naváže na své receptory. (Koukolík a Jiráček, 1998).

Gen pro APOE je polymorfní a vyskytuje se ve třech alelách, které kódují vznik tří různých izoform – APOE $\epsilon$ 2, APOE $\epsilon$ 3 a APOE $\epsilon$ 4. Tyto izoformy se mezi sebou liší pouze ve dvou aminokyselinách, cysteinu a argininu v pozicích 112 a 158. Lokus  $\epsilon$ 2 má 2 cysteiny v těchto pozicích, lokus  $\epsilon$ 3 cystein/arginin a lokus  $\epsilon$ 4 arginin/arginin. Protože lidské buňky mají dvě kopie každého genu, existuje šest různých APOE genotypů: tři homozygotní ( $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 3,  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4) a tři heterozygotní ( $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 3,  $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 4,  $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 4). (Šťastný, 2008).

**Tab. IV:** Procentuální zastoupení genotypů APOE v populaci (převzato a upraveno dle Hallman et al., 1991).

Genotyp	Procentuální zastoupení
$\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 2	1,1 %
$\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 3	62,6 %
$\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4	2,6 %
$\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 3	11,9 %
$\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 4	1,7 %
$\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 4	20 %

Nejčastější izoformou zastoupenou v populaci je APOE $\epsilon$ 3. V roce 1993 se zjistilo, že u lidí s AD se alela APOE $\epsilon$ 4 vyskytovala s mnohem vyšší frekvencí než u kontrolní populace.

Zvýšená frekvence byla také pozorována u některých jedinců s vaskulární demencí, ne však u všech. (Koukolík a Jirák, 1998). V současnosti zhruba 40 - 65 % pacientů s AD nese alelu  $\epsilon 4$ . (Van Cauwenberghe et al., 2015). Tento gen nezpůsobuje AD, ale pouze zvyšuje pravděpodobnost jejího vzniku. (Alzheimer's disease. [online]).

Alela APOE $\epsilon 4$  je spojena se zvýšeným rizikem vzniku AD, zatímco alela  $\epsilon 2$  s jeho sníženým rizikem. (Šťastný, 2008).

**Tab. V:** Zastoupení jednotlivých alel APOE v populaci a u pacientů s AD (převzato a upraveno dle Van Giau et al., 2015; AlzGene Meta-analysis [online]).

Izoforma	Výskyt v populaci	Výskyt u pacientů s AD
APOE $\epsilon 3$	79 %	59,4 %
APOE $\epsilon 4$	14 %	36,7 %
APOE $\epsilon 2$	7 %	3,9 %

Mutace v APOE genu vedou k hyperlipoproteinémii typu III a familiární dysbetalipoproteinémii, u kterých je zvýšený plazmatický cholesterol a triglyceridy následkem poškozeného odstraňování chylomikronů a VLDL lipoproteinů. (APOE. [online]). Dále má APOE souvislost s vaskulární demencí, kardiovaskulárními onemocněními, Parkinsonovou chorobou, diabetem 2. typu, roztroušenou sklerózou a cévní mozkovou příhodou. (Van Giau et al., 2015).



Figure 3 APOE is associated with disease progression in various conditions.  
Abbreviation: APOE, apolipoprotein E.

**Obr. 13:** Spojitost genu APOE s onemocněními (převzato z Van Giau et al. 2015).

U homozygotů pro APOE $\epsilon$ 4 je riziko rozvoje pozdní formy AD asi 15x vyšší, u heterozygotů s touto alelou zhruba 3x vyšší než u lidí bez alely APOE $\epsilon$ 4. (Šťastný, 2008). Příbuzenský vztah k lidem s AD zvyšuje riziko vzniku stejného onemocnění bez ohledu na přítomnost alely APOE $\epsilon$ 4. Studie rodin s AD a jejich nepostižených příbuzných vedli k závěru, že nosičství alely APOE $\epsilon$ 4 je význačným rizikovým faktorem vzniku AD. Homozygoti pro APOE $\epsilon$ 4 onemocní dříve než lidé, kteří nesou jen jednu nebo žádnou alelu. Průběh AD u lidí, kteří nesou alelu APOE $\epsilon$ 4 je méně agresivní než u lidí, kteří alelu nenesou. (Koukolík a Jiráček, 1998).

APOE je považován za protein vázající se na A $\beta$ , který indukuje patologickou změnu v konformaci  $\beta$  sheet. APOE $\epsilon$ 4 pravděpodobně zvyšuje riziko AD tím, že iniciuje a zrychluje akumulaci, agregaci a ukládání A $\beta$  v mozku. (Van Giau et al., 2015).

Místa v mozku, kde je uložen APOE jsou větší než uloženiny A $\beta$ . V uloženině APOE může být přítomen A $\beta$  a v některých uloženinách APOE se amyloid vůbec nevyskytuje. Ve zralých plakách s amyloidním jádrem APOE téměř není. Z toho vyplývá, že ukládání APOE by mohl být krok předcházející ukládání A $\beta$ . (Koukolík a Jiráček, 1998).

### **3.2.2 SORL1**

Sorlitin-1 gen (SORL1) se nachází na dlouhém raménku chromozomu 11 v pozici 24.1 (11q24.1). Asociace mezi mutacemi tohoto genu a AD s pozdním začátkem byla prokázána i pro expresi receptoru se vztahem k sorlitinu, což je další z receptorů pro nízkodenzitní lipoproteiny. Tento receptor odpovídá za buněčný přenos a umístění APP. Pokud je jeho exprese snižena, APP je přesunut do metabolické dráhy, kde je z něho přednostně uvolňován A $\beta$ . V tomto genu však zatím nebyla zjištěna specifická mutace, proto musí být nalezena, aby byl SORL1 užitečný pro klinické účely. V různých populacích navíc mohou existovat různé varianty SORL1. Stejně jako APOE, SORL1 možná nebude dostatečný k předpovědi onemocnění, ale pořád hraje roli v procesech APP a tím ovlivňuje riziko vzniku AD. (Rogaeva et al., 2007).

### **3.2.3 A2M**

Gen  $\alpha$ -2 makroglobulin (A2M) je zodpovědný za expresi  $\alpha$ -2 makroglobulinu a nachází se na krátkém raménku chromozomu 12 v pozici 13.31 (12p13.31).  $\alpha$ -2 makroglobulin je ligandem pro receptoru pro nízkodenzitní lipoproteiny. V krevní cirkulaci na sebe váže kromě některých proteáz také A $\beta$ 42, čímž ovlivňuje jeho degradaci. (Šťastný, 2008).



### 3.2.4 IDE

Gen IDE, který kóduje inzulin degradující enzym, se nachází na dlouhém raménku chromozomu 10 v pozici 23.33 (10q23.33). Enzym pak štěpí peptidy inzulinu, ale i peptidy A $\beta$ . Tudíž zvýšení A $\beta$ 42 při hyperinzulinémii vede k soutěžení obou peptidů o jeden enzym. Proto je hyperinzulinémie významným rizikovým faktorem pro vznik AD s pozdním začátkem. (Šťastný, 2008). Studie z roku 2007 prokázala souvislost mezi IDE a AD s pozdním nástupem ve finské populaci. (Vepsalainen et al., 2007).

Dalšími vysoce kandidátními geny pro AD jsou geny TFAM, CH25H, SORCS1, DAPK1, UBQLN1, GAB2 (u nosičů alely APOE $\epsilon$ 4).

K AD mohou mít vztah i změny ve dvou buněčných kaskádách označovaných notch a wnt.

#### NOTCH

Tento gen byl objeven ve 20. letech 20. století u *Drosophila melanogaster*. Jeho recesivní mutace způsobuje zářezy na okrajích křídel. Signální dráha notch zprostředkovává mezibuněčné interakce v průběhu neurogeneze, myogeneze a vývoje sítnice. U myší se např. podílí na řízení diferenciaci nervových kmenových buněk. (Jirák a Koukolík, 2004).

#### Wnt

Jedná se o signální kaskádu, která ovlivňuje transkripci genů. Poprvé byla popsána u drozofil, jímž chyběly křídla. Wnt proteiny jsou exprimovány v řadě tkání a kontrolují proliferaci, polarizaci, diferenciaci a organogenezi. Aktivace této kaskády se popisuje u většího počtu lidských maligních nádorů. (Jirák a Koukolík, 2004).

Tyto dvě kaskády vzájemně interagují a cokoliv ovlivní kaskádu notch, ovlivní i kaskádu wnt a naopak. Je pravděpodobné, že signalizace kaskádou wnt snižuje míru fosforylace  $\tau$ -proteinu. Normální úroveň této signalizace je klíčová k uchování tvorby APP a regulaci míry fosforylace  $\tau$ -proteinu. Ztráta wnt signalizace vede ke zvýšení míry fosforylace  $\tau$ -proteinu a k poklesu neamyloidní dráhy APP. Hypoteticky by mohlo spolu vše souviset. Zánik neuronů by mohl snížit míru wnt signalizace, tím zvýšit tvorbu A $\beta$  a míru fosforylace  $\tau$ -proteinu, což opět vede ke zvýšení počtu zaniklých neuronů.  $\gamma$ -sekretáza, která odštěpuje A $\beta$  z APP, odštěpuje z notch nitrobuněčný fragment označovaný NICD, který se dostává do jádra neuronů a reguluje genovou expresi týkající se jak vývoje mozku, tak plasticity neuronů. (Jirák a Koukolík, 2004).

V následující tabulce jsou shrnuty všechny geny, které mají spojitost s AD.

**Tab. VI:** Geny spojené s AD a jejich patogenita.

<b>Gen</b>	<b>Forma AD</b>	<b>Patogenita v AD</b>
APOE	pozdní	potvrzená
A2M	pozdní	nejasná
SORL1	pozdní	nejasná
IDE	pozdní	nejasná
APP	časná	potvrzená
MAPT	časná	nejasná
NCT	časná	nejasná
PEN2	časná	nejasná
PSEN1	časná	potvrzená
PSEN2	časná	potvrzená
SORL1	pozdní	nejasná

## 4 Rizikové faktory

Existuje také velké množství nedědičných faktorů, které také zvyšují riziko AD. Patří mezi ně např. pohlaví a věk, cerebrovaskulární poruchy (onemocnění), hypertenze, diabetes 2. typu, váha, kouření a traumatické poranění mozku.

### 4.1 Pohlaví a věk

Vystavení se v raném věku škodlivým podmínkám souvisejícím s chudobou, včetně infekčních onemocnění, podvýživy a prenatálního stresu, by mohlo ovlivnit proces stárnutí a snížit dlouhověkost lidí v rozvojových zemích. (Reynolds et al., 2007; Wong et al., 2006). I přes tyto skutečnosti je zvyšující se věk nejvíce konzistentním faktorem demence.

Téměř všechny studie v Latinské Americe, Africe a Asii potvrdili, že u žen je nepatrně více pravděpodobný vznik demence a AD, a to zejména ve velmi starém věku. (Nitrini et al., 2004). Jiná studie udává, že incidence AD byla u mužů vyšší než u žen před 80. rokem života, ale vyšší u žen než u mužů po 80. roku života. (Letenneur et al., 1999).

### 4.2 Cerebrovaskulární nemoci

Jedná se o skupinu onemocnění mozku, které vznikají na podkladě poruch mozkových cév s následným špatným prokrvením mozku neboli ischemií nebo s krvácením do mozkové tkáně. Nejčastější příčinou je ateroskleróza spojená s hypertenzí, embolie mozkových cév, trombóza a některé vrozené vady mozkových cév. (Vokurka a Hugo, 2007).

Cerebrovaskulární změny jako jsou hemoragické infarkty, malé a velké ischemické kortikální infarkty, vaskulopatie a změny bílé hmoty zvyšují riziko demence, ale konkrétní základní mechanismus zůstává nejasný. Infarkty nebo změny bílé hmoty mohou vést přímo k poškození mozkových oblastí důležitých pro funkci paměti, jako je thalamus a thalamokortikální projekce. Nicméně, mohou také zvýšit ukládání A $\beta$ , což může vést k poklesu kognitivních funkcí nebo mohou vyvolat zánětlivé odpovědi zhoršující kognitivní funkce. (Reitz a Mayeux, 2014).

Pendlebury a Rothwell (2009) analyzovali data 7511 pacientů a odhadli frekvenci nově vzniklé demence přibližně u 7 % po první mozkové mrtvici. Je zajímavé, že dvojnásobné zvýšení rizika demence po mozkové mrtvici bylo nezávislé na úrovni nebo rychlosti změny kognitivních funkcí před mrtvicí, což naznačuje, že kognitivní funkce před mrtvicí nejsou hlavním určujícím faktorem dopadu mrtvice na riziko pomrtvicové demence. (Reitz et al., 2008).

Navrhovaný mechanismus, kterým by mrtvice mohla vést ke kognitivním poruchám zahrnuje destrukci mozkového parenchymu s atrofií (Fein et al., 2000), poškození ve strategických místech, což vede k poškození thalamu, zvýšení A $\beta$  a kombinaci vaskulární a Alzheimerovy patologie (Blennow et al., 2006). Jako jeden možný mechanismus zvyšování A $\beta$  se ukazuje nadměrná exprese p25 a cdk5 (cyklin-dependentní kinázy – rozhodující pro utváření synapsí a plasticity synapsí (Cheung et al., 2008)) způsobená ischemií a hypoxií kvůli hypoperfúzi. Tyto proteiny zvyšují množství BACE1, což zase zvyšuje množství APP. CDK5 může být také zapojena v abnormální fosforylaci  $\tau$ -proteinu, což přispívá ke vzniku neurofibrilárních klubek (NFT), a mohla by být klíčovým proteinem spojujícím NFT s amyloidními plaky. (Wen et al., 2007).

### **4.3 Krevní tlak (hypertenze)**

Hypertenze neboli vysoký krevní tlak patří mezi kardiovaskulární onemocnění, která se významně podílí na celkové úmrtnosti obyvatelstva. Toto onemocnění postihuje 10-20 % dospělé populace a je jedním z hlavních rizikových faktorů aterosklerózy, často je příčinou náhlé cévní mozkové příhody a může vést až k selhávání ledvin a srdce. (Karnetová, 2010). Světová zdravotnická organizace (WHO) nyní udává jako hranici normálního tlaku hodnotu 140/90. (Lippincott Williams & Wilkins, 2003).

Prevalenční a longitudinální studie zahrnují krevní tlak jako možného přispěvatele k demenci v pozdním věku. Observační studie závislosti mezi zvýšeným krevním tlakem během středního věku a kognitivní poruchou v pozdním věku naznačují, že hypertenze ve středním věku zvyšuje riziko demence v pozdním věku. (Elias et al., 2004; Launer et al., 2000; Wu et al., 2003). Když je hypertenze hodnocena v pozdním věku, je spojení poněkud nejednoznačné, a v obou případech, jak vysoký, tak nízký tlak je spojen s demencí. (Hebert et al., 2004; Morris et al., 2001; Petitti et al., 2005; Skoog et al., 1996; Qiu et al., 2003). Se začátkem a vývojem AD se krevní tlak začíná snižovat, což je pravděpodobně spojeno se zatuhnutím cév, ztrátou hmotnosti a změnami v autonomní regulaci krevního oběhu. Hypertenze je léčitelná porucha, ale pokusy s antihypertenzivními léky u pacientů s AD vedly k nekonzistentním výsledkům. (Forette et al., 2002; Tzourie et al., 2003).

## 4.4 Diabetes 2.typu

Diabetes mellitus 2. typu je komplexní metabolická porucha, při níž organismus není schopen správně využít glukosu, což je způsobeno relativním nedostatkem inzulínu a současně inzulínovou rezistencí, kdy tělo není schopno přiměřeně reagovat na inzulín. (Vokurka a Hugo, 2007).

Přítomnost diabetu 2. typu je spojena se zhruba dvojnásobně zvýšením rizikem AD. (Luchsinger et al., 2004; Peila et al., 2002).

Bylo navrženo, že diabetes přímo ovlivňuje akumulaci A $\beta$  v mozku, protože hyperinsulinémie (zvýšená koncentrace inzulínu v krvi), která doprovází diabetes 2. typu, narušuje odstraňování A $\beta$  z mozku soutěžením o IDE, který za normálních podmínek odstraňuje A $\beta$  z mozku. (Farris et al., 2003). IDE má přibližně 20krát vyšší afinitu k inzulínu ve srovnání s A $\beta$ , ale hydrolyzuje inzulín mnohem pomaleji. Inzulín tedy působí jako účinný inhibitor štěpení A $\beta$  pomocí IDE, který může tvořit základ pro spojení mezi diabetem 2. typu, hyperinzulinémií a AD. (Luchsinger et al., 2004; Qiu a Folstein, 2006).

Receptory pro koncové produkty glykace, které také hrají roli v patogenezi diabetu, jsou přítomny v buňkách asociovaných se senilními plaky a neurofibrilárními klubky, a ukázali se jako jeden příklad receptorů pro A $\beta$  na buněčném povrchu. Nadbytečná tuková tkáň může také predisponovat k diabetu 2. typu produkcí adipokinů (proteiny (bílkoviny) tvořeny tukovou tkání) důležitých pro metabolismus a cytokinů, které hrají důležitou roli v zánětu. Adiponektin, leptin, rezistin, TNF- $\alpha$ , IL-6 jsou také produkovány a souvisí s inzulínovou rezistencí a hyperinsulinémií, které mohou přímo nebo nepřímo ovlivnit riziko AD. (Trujillo a Scherer, 2005; Yu a Ginsberg, 2005).

Reger et al. (2008) ukázali, že podávání intranazálního inzulínu zlepšilo kognitivní výkonnost v časných fázích AD a u pacientů s mírnou kognitivní poruchou, stejně jako 6 měsíční podávání rosiglitazonu (antidiabetikum používané k léčbě diabetu 2. typu (Vokurka a Hugo, 2007)). Další studie Risner et al. (2006) u pacientů s AD s chybějící alelou APOE  $\epsilon$ 4 vykazovala významné, ale přesto malé kognitivní a funkční zlepšení v reakci na rosiglitazon, zatímco ve studii Sato et al. (2009) léčba 15-30 mg pioglitazonu (antidiabetikum používané k léčbě diabetu 2. typu (Vokurka a Hugo, 2007)) denně po dobu 6 měsíců vedla ke zlepšení kognitivní funkce a regionálního mozkového krevního toku v parietálním laloku.

## 4.5 Tělesná váha

BMI neboli body mass index je parametr umožňující posouzení stavu výživy a míry eventuální obezity. Za normální hodnotu je považován BMI od 18,5 do 25. (Vokurka a Hugo, 2007).

Některé studie provedené na několika místech ukázaly, že nízké BMI nebo podváha jsou zjevnými rizikovými faktory pro rozvoj demence a změn v mozku souvisejících s věkem, jako je atrofie. (Faxen-Irving et al., 2005). Naproti tomu několik výhledových studií spojuje jak nízkou, tak vysokou tělesnou hmotnost, úbytek hmotnosti a přírůstek hmotnosti s rizikem vzniku AD. (Atti et al., 2008; Buchamn et al., 2005; Goble, 2005; Kivipelto et al., 2005; Nourhashemi et al., 2002; Nourhashemi et al., 2003, Stewart et al., 2005; Whitmer et al., 2005). Mechanismy, kterými tělesná hmotnost mění riziko onemocnění, nejsou známy, ale mohou zahrnovat např. rezistenci na inzulin nebo koexistenci diabetu typu II. (Mayeux a Stern, 2012).

## 4.6 Kouření

Při kouření se do organismu dostává více jak 4000 látek, z nichž některé mají významný vliv na lidský organismus. Je to zejména nikotin, alkaloid tabáku, který má vliv na nervový systém, srdce a cévy i další orgány. Kouření se mimo jiné podílí také na vzniku chorob srdce a cév jako je ateroskleróza či ischemická choroba srdeční, dále také na vzniku chorob dýchacích cest jako je např. bronchitida a také na vzniku nádorů zejména bronchogenního charakteru, ale i močového ústrojí. (Vokurka a Hugo, 2007).

Kouření může zvýšit riziko demence zvýšením cholinergního metabolismu, tedy zvýšením počtu nikotinových receptorů v mozku. (Whitehouse et al., 1988). Cholinergní deficit, který je charakterizován sníženým množstvím acetylcholinu, cholin acetyl transferázy a/nebo receptorů pro nikotin, je neustále nalézán v mozku lidí s AD. Nicméně sám nikotin zvyšuje odbourávání acetylcholinu, zvyšuje množství receptorů pro nikotin a zlepšuje pozornost a zpracování informací. Tyto účinky mohou být v protikladu ke zvýšenému oxidativnímu stresu způsobeného kouřením, a oxidativní stres byl prokázán jako údajný mechanismus AD. (Perry et al., 2002; Rotkamp et al., 2000) skrze volné radikály a imunitní systém, který může pro změnu aktivovat fagocyty, které dále způsobují oxidativní poškození. (Traber et al., 2000).

Oxidační stres je událostí, která předchází vzniku patologických známek onemocnění, jako jsou neurofibrilární klubka a senilní plaky. I když je stále nejasné, jaký je počáteční zdroj

oxidativního stresu u AD, je pravděpodobné, že tento proces je vysoce závislý na redoxně-aktivním přechodu kovů jako je železo a měď. (Perry et al., 2002).

## 4.7 Traumatické poranění mozku

Traumatické poranění mozku (traumatic brain injury) je takové poškození mozku způsobené vnější mechanickou silou, která může vést k trvalému nebo dočasnému narušení kognitivních, fyzických a psychosociálních funkcí. (Dawodu. 2017).

Lidé s traumatickým poškozením mozku mají na rozdíl od lidí, kteří neměli trauma v anamnéze, vyšší riziko demence, zejména ti, kteří jsou nositeli alely APOE  $\epsilon$ 4. (Koponen et al., 2004). Metaanalýza (zevšeobecnění výsledků různých klinických studií) ukázala, že riziko demence je vyšší u mužů s anamnézou traumatického poškození mozku. (Fleminger et al., 2003). Postmortem (posmrtné) a experimentální studie podporují teorii, že po poranění mozku se zvyšuje ukládání A $\beta$  (Iwata et al., 2002) a  $\tau$ -proteinu, a to i u mladších pacientů (Smith et al., 2003).

## 4.8 Hladina plasmatických lipidů

Studie, které zkoumaly souvislost mezi lipidy měřenými ve středním věku a rizikem AD většinou ukazují na škodlivý účinek lipidů. Tato zjištění jsou podpořena studii, které identifikovali několik genů zapojených do metabolismu cholesterolu nebo transportu genů se sklonem k AD, včetně apolipoproteinu E (APOE), apolipoproteinu J (APOJ, CLU), ATP-binding cassette subfamily A member 7 (ABCA7) a SORL1. Studie funkční buněčné biologie podporují zapojení cholesterolu do modulace APP enzymy  $\beta$ - a  $\gamma$ -sekretázou, což vede k produkci A $\beta$ . Vyčerpání membránového cholesterolu inhibuje štěpení APP amyloidní cestou, čímž se snižuje hladina A $\beta$ 40 a A $\beta$ 42. Konfliktní důkazy pochází z epidemiologických studií, které ukazují žádný nebo kontroverzní vztah mezi dyslipidemií a rizikem AD, dále také z klinických studií které vykazují nepříznivý účinek statinové terapie (statiny redukují hladinu cholesterolu) a studie buněčné biologie, které naznačují, že je pouze malá výměna mezi cirkulujícím a mozkovým cholesterolem. (Reitz a Mayeux, 2014).

## 4.9 Hyperhomocysteinémie

Homocystein se nachází v buňkách všech vyšších organismů a také v buňkách rostlin a bakterií a je syntetizován z esenciální aminokyseliny methioninu. Homocystein se uplatňuje v buněčném dýchání, řízené tvorbě energie, jejím ukládání a využívání, v syntéze a recyklaci

některých klíčových metabolitů a v rozmnožování buněk. Normální hladiny homocysteinu se pohybují v rozmezí 5-15  $\mu\text{mol/l}$ , po 40. a zejména po 70. roku života však začnou prudce stoupat. Metabolismus homocysteinu závisí na přítomnosti vitaminů B. Jejich nedostatek vede ke zvýšení hladin homocysteinu. Se vzrůstající koncentrací homocysteinu byla u pacientů na MRI zjištěna jednak mediotemporální atrofie (MTA) a zmenšení šíře hipokampů. Dále byl také prokázán vliv homocysteinu na strukturální a funkční změny mozkových cév a neuronů. (Zvěřová, 2017).

Metaanalýza 42 studií, které zkoumaly souvislosti polymorfismu MTHFR C677T s AD, z roku 2017 ukázala silnou souvislost mezi MTHFR C677T a AD. Methyltetrahydrofolátreduktáza (MTHFR) je důležitý enzym, který se podílí na metabolismu homocysteinu, který zprostředkovává nevratnou konverzi 5,10- methyltetrahydrofolátu (5,10-MTHF) na 5-methyltetrahydrofolát (5-MTHF). Nedostatek folátu a termolabilní enzym MTHFR (genotyp TT) s nízkou aktivitou zvyšují koncentraci homocysteinu. Nedostatek MTHFR způsobuje akumulaci 5,10- methyltetrahydrofolátu a také inhibici syntézy 5-methyltetrahydrofolátu, což vede ke snížení remetylace homocysteinu. Hyperhomocysteinemie může souviset s AD tím, že mimo jiné zvyšuje oxidační stres, vytváří volné kyslíkové radikály, zlepšuje tvorbu A $\beta$  a podporuje neuronální expresi  $\tau$ -proteinu a APP. (Rai et al., 2017).

#### **4.10 Používání benzodiazepinů**

Benzodiazepiny jsou používány při léčbě úzkostných poruch a nespavosti. Léčba by však měla být pouze krátkodobá, protože po 4-5 týdne vzniká tolerance a při léčbě delší než 5-6 týdnů může vzniknout závislost. Předpokládá se, že mají i jiné nežádoucí účinky a to, že mohou souviset s rozvojem AD. V roce 2014 byla provedena studie pacientů starších 66 let s AD, kteří užívali benzodiazepiny nejméně před pěti lety. Z výsledků této studie vyplynulo, že riziko AD stoupá o 43-51 % u pacientů, kteří v minulosti užívali benzodiazepiny. Je však možné, že příznaky, kvůli kterým byly pacientům benzodiazepiny předepsány, jako je nespavost, úzkost nebo deprese mohou být už znaky počínající demence. (Billioti de Gage et al., 2014; Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2014).



## 5 Ochranné faktory

Patří mezi ně faktory, které mohou snížit riziko AD, jako je strava, fyzická aktivita a kognitivní rezerva.

### 5.1 Strava

Tuky v potravě mohou zvýšit hladinu cholesterolu, což zase může zvýšit vaskulární riziko v mozku. Tato posloupnost může také zvýšit riziko AD. (Sparks et al., 2000). Příjem nasycených tuků v pátém (nejvyšším) kvantilu ve srovnání s prvním kvantilem potravinových tuků byl spojen se zdvojnásobením rizika AD. Trans-nenasycené tuky byly spojeny s třikrát vyšším rizikem vývoje AD, zatímco nejvyšší přísun n-6 polynenasycených tuků a mononenasycených tuků snížil riziko AD. (Morris et al., 2003). Zvýšené riziko AD je také spojeno s vyšším příjmem celkových kalorií a tuků u jedinců homozygotních nebo heterozygotních pro alelu APOE- $\epsilon$ 4. U jedinců bez této alely, příjem kalorií a tuků nebyl spojen s rizikem AD. (Luchsinger et al., 2002).

Omega-3 mastné kyseliny jsou nezbytnými složkami potravy v časném vývoji mozku. Mnoho studií zjistilo, že konzumace ryb nebo omega-3 mastných kyselin je spojena se sníženým rizikem AD. (Morris et al., 2003; Schaefer et al., 2006; Van Gelder et al., 2007). Například studie ve Francii zjistila, že týdenní konzumace ryb byla spojena se sníženým rizikem AD, ale pouze mezi těmi, kteří nemají alelu APOE- $\epsilon$ 4. (Barberger-Gateau et al., 2007).

AD byla také zkoumána v souvislosti s hladinami vitamínů B. Na základě hladiny folátů v séru byly ve dvou studiích podány důkazy, že nízké hladiny folátů jsou spojeny se zvýšeným rizikem AD. (Ravaglia et al., 2005; Wang et al., 2001). Některé další studie uvádějí konfliktní výsledky. Jedna uvádí vztah mezi vyšším příjmem folátů a sníženým rizikem AD. (Luchsinger et al., 2007), zatímco jiná studie nenašla významné snížení rizika AD ve spojení s příjmem folátů. (Morris et al., 2006).

Protichůdné názory ve stávající literatuře mohou být důsledkem toho, že nebyly zohledněny možné účinky mezi nutričními složkami, které mohou být lépe zachyceny ve způsobu stravování jako je středomořská strava. (Mayeux a Stern, 2012). Ta je charakterizována vysokým příjmem zeleniny, luštěnin, ovoce a obilovin, nenasycených mastných kyselin (nejčastěji ve formě olivového oleje), ale nízkým příjmem nasycených mastných kyselin, vysokým příjmem ryb, nízkým až středním příjmem mléčných produktů

(většinou sýr nebo jogurt), nízkým příjmem masa a drůbeže, a pravidelným, ale přiměřeným množstvím ethanolu především ve formě vína a obecně během jídla. (Willett et al., 1995).

Ve dvou analýzách byla středomořská strava spojena se sníženým rizikem vzniku mírné kognitivní poruchy a progresu až k AD. (Scarmeas et al., 2009; Scarmeas et al., 2006).

## 5.2 Fyzická aktivita

Cvičení může zlepšit učení u mladých i starších zvířecích modelů (Van Praag et al., 1999), aktivovat mechanismy plasticity mozku, remodelovat neuronální obvody v mozku (Cotman a Berchtold, 2002), podporovat vaskularizaci mozku (Black et al., 1990) a stimulovat neurogenezi (Van Praag et al., 1999). Může také zvýšit přežívání neuronů a odolnost proti mozkovým poškozením (Carro et al., 2001) a snížit hladiny CRP a IL-6, dvou zánětlivých markerů (Reuben et al., 2003). Ačkoli některé studie nezjistily souvislost mezi fyzickou aktivitou a demencí (Verghese et al., 2003; Wilson et al., 2002) jiné pozorovaly pozitivní roli (Larson et al., 2006; Podewils et al., 2005; Rovis et al., 2005; Wang et al., 2006). Studie 1880 starších obyvatel bez demence žijících v New Yorku zkoumala kombinovanou souvislost stravování a fyzické aktivity s rizikem AD. Kombinace dodržování přísné středomořské stravy a pravidelná fyzická aktivita (ve srovnání s žádnou nebo minimální fyzickou aktivitou) byla spojena s významným snížením rizika AD. (Scarmeas et al., 2009).

Existuje však mnoho nezodpovězených otázek týkajících se vztahu mezi fyzickou aktivitou, stárnutím a mozkiem. Například ještě nevíme jak moc a jaké typy fyzické aktivity vedou k nejrychlejším a nejsilnějším účinkům. Také nevíme, jak dlouho trvají účinky po ukončení tréninku nebo kolik cvičení je potřeba ke snížení rizika AD. (Kramer et al., 2006).

## 5.3 Kognitivní rezerva

Osoby s intelektuálně obohaceným životním stylem jako jsou osoby s vysokým vzděláním mají snížené riziko AD. Zatímco několik studií nevedlo žádnou souvislost mezi úrovní vzdělání a rizikem AD (Hall et al., 2000), nižší riziko demence u subjektů s vysokoškolským vzděláním bylo uvedeno v několika dalších studiích po celém světě (Letenneur et al., 1999; Qiu et al., 2001; Stern et al., 1994; White et al., 1994).

Existují také důkazy o významu vzdělání pro věkem ovlivněný kognitivní úpadek, v několika studiích o „normálním stárnutí“, které uvádějí pomalejší kognitivní a funkční pokles u jedinců s vyšším vzděláním. (Chodosch et al., 2002). Tyto studie naznačují, že stejné faktory týkající se vzdělání, které zpožďují nástup AD, také umožňují jedincům lépe se

vypořádat se změnami mozku, ke kterým dochází při normálním stárnutí. V etnicky různorodé skupině starších lidí v New Yorku byla zvýšená gramotnost spojena s pomalejším poklesem paměti, výkonných funkcí a jazykovými dovednostmi. (Manly et al., 2005).

Četné studie také zkoumaly vztah mezi volnočasovými aktivitami a demencí. Zapojení se do duševních, společenských a jiných produktivních činností bylo spojeno se sníženým rizikem demence. (Wang et al., 2002). Účast na nejrůznějších volnočasových aktivitách jako jsou intelektuální (např. čtení, hraní her, ...) nebo společenské akce (např. navštěvování přátel nebo příbuzných) byla zhodnocena v populační studii nedementních starších lidí v New Yorku. Subjekty s vysokou aktivitou ve volném čase měly 38% menší riziko vzniku demence. (Scarmeas et al., 2001). V jiné studii z New Yorku, účast na volnočasových aktivitách jako je čtení, hraní stolních her, hraní na hudební nástroj nebo tanec, byla spojena se sníženým rizikem demence. (Verghese et al., 2003).

## 6 Diagnostika Alzheimerovy choroby

V dnešní době neexistuje žádný test, který by dokázal AD stoprocentně diagnostikovat. Některá vyšetření však mohou na tuto chorobu ukázat. Důležité je rozlišit demence od jiných chorob či poruch, které by s ní mohli být zaměněny. Obraz demence můžou napodobovat těžké deprese, deliria (stavy spojené s kvalitativními poruchami vědomí), mentální retardace či benigní zapomnětlivost stárnoucích. (Hrdlička a Hrdličková, 1999; Jiráček et al., 1998).

Diagnóza je prováděna na základě psychiatrického vyšetření a typického klinického obrazu a rodinné anamnézy. Pro zpřesnění diagnózy se používají další pomocná vyšetření jako je nukleární magnetická rezonance, počítačová tomografie a další. (Jiráček et al., 1998). Vždy se však jedná pouze o pravděpodobnou AD, protože definitivní diagnóza je možná až post mortem neuropatologickým vyšetřením při pitvě. (Franková, 2017).

Důležité je AD diagnostikovat včas a zahájit tak odpovídající léčbu, která vede ke zpomalení progresu nemoci a ke zlepšení kvality života. Tato léčba je nejúčinnější právě v počátečních fázích nemoci. AD je obtížné odlišit od poklesu kognitivních funkcí souvisejících s normálním stárnutím, nástup onemocnění je postupný a obtíže mohou být zpočátku zaměněny za běžné příznaky vyššího věku. (Höschl a Šolar, 1999).

### Postup při diagnóze:

- Objektivní anamnéza (údaje od pečujícího, blízké osoby);
- Základní fyzikální a neurologické vyšetření;
- Neuropsychologické vyšetření (testy kognitivních funkcí);
- Hodnocení chování;
- Hodnocení denních aktivit (nakupování, používání různých nástrojů, cestování, jídlo, oblékání, hygiena);
- Laboratorní vyšetření krve;
- Elektrokardiografie (EKG);
- Zobrazovací vyšetření mozku (CT/MRI);
- Speciální vyšetření v případě atypického klinického obrazu, diagnostických pochybností či zjištěné patologie (vyšetření likvoru, elektroencefalografie (EEG), při podezření na epilepsii či prionová onemocnění), jednofotonová emisní počítačová tomografie (SPECT), pozitronová emisní tomografie (PET), genetika). (Franková, 2017, Vyhnálek et al., 2011).

## **6.1 Psychologické metody – Diagnostika kognitivních funkcí, screeningové testy**

Existuje řada testů, které mohou potvrdit či vyvrátit přítomnost demence u AD a určit její stupeň.

### **6.1.1 Paměťový test učení**

V tomto testu je pacientovi přečteno 15 jednoduchých slov, které si má po přečtení všech vybavit. Tento postup je opakován 5x a je sledován proces učení. Důležité je pozorovat tzv. konfabulaci (pacient přidá slovo, které v původním seznamu nebylo) a opakování slov (pacient opakuje slovo, které již řekl). Již v preklinickém stádiu AD je možno zachytit občasné konfabulace a nejistotu projevující se opakováním slov. (Jirák et al., 1998).

### **6.1.2 Test verbální fluence**

Tento test je založen na schopnosti pacienta vybavit si maximální počet slov začínajících na určitá písmena. Výsledky testu se liší u lidí se středoškolským a vysokoškolským vzděláním. Např. minimální skóre, u kterého již začíná pásmo poruch, u pacientů se středoškolským vzděláním mezi 65. a 69. rokem života je 16 slov a u vysokoškolsky vzdělaných pacientů ve stejném věku je to 23 slov. (Jirák et al., 1998).

### **6.1.3 Trail Making test**

Pacient má v tomto testu spojovat čísla postupně od 1 do 25 (část A) nebo čísla a písmena (část B), kde spojuje číslo 1 s písmenem A, číslo 2 s písmenem B atd. Především část B je v počátcích choroby oslabena, protože pro pacienty je problém přesouvat pozornost z čísel na písmena. (Jirák et al., 1998).

### **6.1.4 MMSE**

MMSE neboli Mini-Mental State Examination je test, který se používá nejčastěji k hodnocení kognitivních funkcí, ale není v něm zahrnuta možná visospaciální dysfunkce (porucha zrakové prostorového vnímání), proto se doporučuje tento test doplnit o Test hodin, který podává informace o této oblasti. (Ressner, 2000).

V testu může pacient dosáhnout maximálně 30 bodů. Za každou správnou odpověď je udělen 1 bod, za nesprávnou 0 bodů. (Jirák et al., 1998). Vzor takového testu je uveden v příloze č. 1.

### **6.1.5 Test hodin**

V testu hodin pacient doplňuje do předem předkresleného ciferníku všechna čísla a ručičky nastavené na určitý čas. (Hrdlička a Hrdličková, 1999). Výsledek takového testu je názorně ukázán v příloze č. 2.

### **6.1.6 Ischemické skóre dle Hachinského**

Používá se k diferenciální diagnostice mezi vaskulární demencí a AD. Hodnocení se provádí na základě údajů získaných z psychiatrického a neurologického vyšetření. Jednotlivé příznaky mají vážené skóre 1-2 body, při nepřítomnosti znaku se skóruje 0. (Hrdlička a Hrdličková, 1999; Jiráček et al., 1998). Ukázka takového testu je uvedena v příloze č. 3.

### **6.1.7 MoCA test**

MoCA neboli Montreal Cognitive Assessment má rozmezí bodů jako MMSE 0-30, přičemž tento test hodnotí navíc i frontální funkce, detailněji hodnotí paměť a zrakově-prostorové funkce. Tento test dokáže spolehlivě odlišit lehkou demenci nebo MCI. Méně než 26 bodů svědčí pro MCI nebo počínající AD. (Rektorová, 2011).

### **6.1.8 Sedmiminutový test**

Tento test patří k základním screeningovým metodám v ČR. Jedná se o 4 jednotlivé testy, které hodnotí detailní orientaci v čase, paměť, exekutivní, zrakově-prostorové funkce a řeč. Test má vysokou senzitivitu i specifitu pro stanovení diagnózy AD. Tento test je časově minimálně náročný. (Čermák, 2016; Rektorová, 2011).

### **6.1.9 Adenbrookský kognitivní test**

Tento test slouží k diferenciální diagnostice AD od dalších typů demence. Je také citlivější k zachycení počátečních stádií demence. Jeho součástí je i test MMSE. Hodnotí se paměť, řeč, zrakově-prostorové schopnosti a exekutivní funkce. Bodová škála je v rozmezí 0-100 bodů, přičemž jako hodnota pro demenci je považováno 82 bodů. (Čermák, 2016; Rektorová, 2011).

### **6.1.10 ADL, IADL**

Test Activities of daily living (ADL) je jednoduchý screeningový test testující oblasti jako je stravování, osobní hygiena, pohyb, kontinence. V testu je možno získat maximálně 100 bodů, přičemž platí, že čím je pacient soběstačnější, tím větší má skóre. Za kritickou hodnotu je

považováno méně jak 40 bodů, kdy je pacient zcela odkázán na pomoc druhých. (Čermák, 2016).

Test Instrumental activities of daily living (IADL) je test, který zkoumá oblasti života týkající se schopnosti samostatně plnit základní sociální úkony spojené s nakupováním, přípravou jídla, manipulací s financemi atd. Nízké skóre znamená sníženou kvalitu života, ne však sníženou soběstačnost. (Čermák, 2016).

Mezi další testy patří například Global Deterioration Scale (GDS) určující stádium demence a přítomnost deprese nebo test Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) sloužící k hodnocení výsledků léčby AD. (Jirák a Koukolík, 2004).

## 6.2 Genetické vyšetření

Genetickým vyšetřením lze u AD stanovit mutace v genu pro APP, PSEN1 a PSEN2, a přítomnost rizikové faktoru APOE $\epsilon$ 4, tento test však nezaručuje, jestli pacient AD onemocní nebo ne. Jedná se pouze o zvýšené riziko. Existují lidé, kteří měli alelu APOE $\epsilon$ 4 a nikdy se u nich AD neobjevila a také ti, kteří tuto alelu neměli a onemocnění se u nich vyvinulo. (Alzheimer's disease. [online]). Testy na stanovení mutací APP, PSEN1 a PSEN2 však zatím nejsou na trhu, ale už se v současnosti používají k výzkumným účelům. Klinické testování je v USA dostupné pro jedince se symptomy AD a příbuzné pacienta se známou mutací. Pokud není známá rodinná mutace a vzorek od postižené osoby není k dispozici, nemělo by být presymptomatické vyšetření nabízeno, aby nedošlo k chybné interpretaci. (Williamson et al., 2009).

## 6.3 Laboratorní vyšetření

K diagnostice demencí je nezbytný laboratorní biochemický, hematologický a serologický screening, případně další vyšetření. Základní biochemické vyšetření pomůže odhalit možné sekundární především metabolické demence. Hrubé abnormality iontové rovnováhy, celkové bílkoviny, albuminu ukazují na míru hydratace a nutrice pacienta a spolu s hodnotami urey, kreatininu a kyseliny močové mohou poukazovat na renální selhání, které se může prezentovat jako demence. Abnormality jaterních testů vedou k podezření na hepatocerebrální syndrom, zatímco abnormální výsledky hodnot cholesterolu, poměru HDL-/LDL-cholesterolu a triacylglycerolů mohou signalizovat výskyt arteriosklerózy, a tedy vyvolat podezření na demenci vaskulárního typu. Hypo- i hyperglykémie mohou ukazovat na přítomnost delirií, ale také mohou být součástí metabolických demencí. Nižší hladina vit. B12 a kyseliny listové

rovněž poukazuje na symptomatické demence, i když u pacientů s AD se vyskytují nižší hladiny vitamínu B12 až 5x častěji než u zdravých pacientů. Sérologické testy identifikují přítomnost onemocnění syfilis, AIDS nebo lymeské borreliózy jako příčiny demence. V rámci laboratorních vyšetření jsou sledovány tyto faktory:

- Sedimentace erytrocytů (FW), moč + sediment, krevní obraz;
- Sérum – jaterní testy, urea, kreatinin, minerály, glykemie;
- Osmolalita;
- Hormony štítné žlázy, kortizol, vitamín B12, kyselina listová v séru;
- Hladiny farmak v krvi;
- Toxikologický screening při podezření na předávkování farmaky;
- Ceruloplazmin, měď v séru a moči, vyšetření těžkých kovů v séru;
- EKG, EEG, pulz, TK. (Hrdlička a Hrdličková, 1999; Jiráček et al., 1998).

## **6.4 Zobrazovací metody**

Mezi tyto metody patří metody anatomické – CT, MRI a metody funkční – SPECT a PET. Úkolem anatomických metod je zachycení orgánové struktury a úkolem funkčních metod je zachycení probíhajících dějů uvnitř tkání a orgánů. Tyto metody samy o sobě nemohou stanovit diagnózu AD, ale jejich přínos je především v tom, že mohou prokázat jinou organickou příčinu, jako je např. výsledný stav po rozsáhlé cévní příhodě, mozkové nádory, rozšíření mozkových komor či další ložisková postižení. Tyto metody jsou také významné při sledování pacientů podezřelých z demence. (Jiráček et al., 1998).

### **6.4.1 CT**

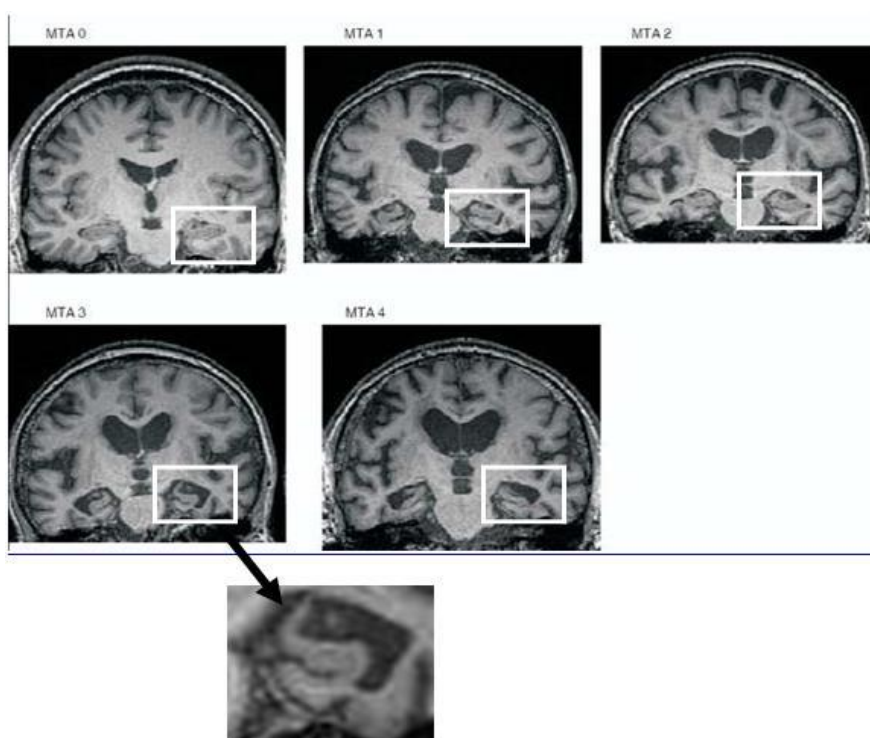
CT (Computer Tomography) slouží k měření tloušťky určité části mozku, která se u lidí s AD výrazně zmenšuje. (Alzheimer's disease. [online]). Nejčastěji se však využívá k vyloučení onemocnění, která by mohla být léčitelná, jako jsou např. tumory, krvácení atd. Jedná se o základní vyšetření pacienta s podezřením na demenci. (Ressner et al., 2008).

### **6.4.2 MRI**

MRI (Magnetic Resonance Imaging) umožňuje detailní zobrazení struktury mozku. Pokud je jeden obraz překryt druhým pořízeným o několik měsíců později, je možné vidět změny v určité části mozku. (Alzheimer's disease. [online]). MRI zpřesňuje diagnostiku AD a identifikuje jiné příčiny demence. Slouží také k určení cévních změn mozku a napomáhá tak



v odlišení AD od vaskulární demence. Atrofie způsobená ubýváním neuronů se projevuje zejména v mediální části temporálního laloku, a proto se označuje mediotemporální atrofie (MTA). MTA se vyznačuje zmenšováním zejména hipokampu, entorinální kůry, amygdal a parahipokampálního gyru, současně s rozšířením temporálních rohů postranních komor. (Bartoš et al., 2007; Jiráček, 2011b). MTA má 4 stupně od žádné atrofie (0, normální hipokampus) až po masivní atrofii (4, sevřklý hipokampus). (Bartoš et al., 2007). Atrofie u osob s AD je oproti normálnímu stárnutí značně zrychlená. (Jiráček et al., 1998; Krombholz, 2011). U osob starších 70 let je míra atrofie ročně mezi 0,8-1,2 %, zatímco u pacientů v časném stádiu AD se míra atrofie pohybuje mezi 4-8 %. (Fox a Schott, 2004). Atrofie temporálního laloku je v průběhu jednoho roku u pacientů s AD zhruba 15 %, zatímco u stejně starých zdravých jedinců nedosahuje ani 2 %. (Koukolík a Jiráček, 1998).



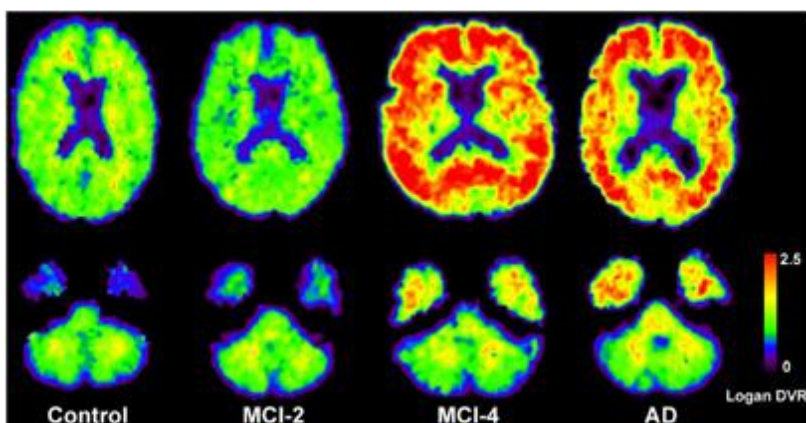
**Obr. 14:** Ukázkové snímky MRI mozku se všemi 5 stupni mediotemporální atrofie (MTA) od žádné (0) až po masivní (4); (převzato z Bartoš et al., 2007).

### 6.4.3 PET

PET (Positron-emission Tomography) je schopna mapovat metabolismus mozku tak, že sleduje např. nitrožilně podanou glukózu ve formě 18F-fluorodeoxyglukóza. (Jiráček et al., 1998; Rensner et al., 2008). V mozcích lidí s AD klesá glukózový metabolismus v parietotemporálních oblastech mozku. (Rensner et al., 2008). PET také umožňuje měřit

poškození centrálního cholinergního systému podáním radioaktivní látky analogické acetylcholinu,  $^{11}\text{N}$ -metyl-4-piperidylacetátu. U všech pacientů s AD byla aktivita tohoto enzymu nižší. (Koukolík a Jiráček, 1998).

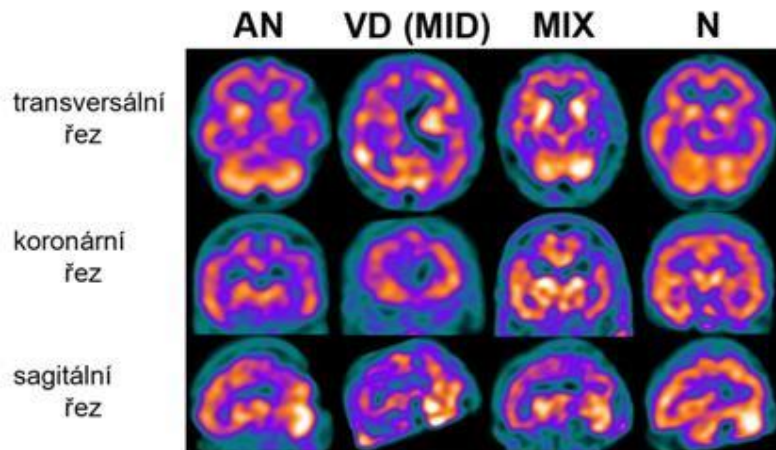
PET pomocí radioaktivního ligandu vázajícího se na amyloid slouží také k zjištění přítomnosti amyloidu v mozku, i když toto vyšetření je poměrně drahé a stojí zhruba 38 tisíc Kč. Radioaktivní látka se označuje Pittsburgh compound B (PIB), proto se tato metoda nazývá PIB-PET. Amyloid se však vyskytuje i u jiných diagnóz a i v mozku zdravých seniorů, proto pouze podle PET nelze určit diagnózu AD. (Sheardová et al., 2016). Vzhledem k malé dostupnosti a vysokým nákladům je alternativou vyšetření SPECT. Metodu PET s podáním radiofarmaka Vizamyl však na začátku letošního roku začali používat lékaři oddělení nukleární medicíny a PET/CT v Krajské nemocnici T. Bati ve Zlíně jako jedni z prvních v ČR. (Lékaři v KNTB začnou používat novou metodu k diagnostice Alzheimerovy nemoci. [online]).



**Obr. 15:** Ukázka PIB-PET mozku odrážející větší vazbu PIB v kortikálních oblastech subjektů s MCI-4 a AD (převzato z Price et al., 2005).

#### 6.4.4 SPECT

SPECT (Single Foton Emission Computerised Tomography) zobrazuje metabolismus mozku, přesněji snížení mozkového korového glukózového metabolismu. Zobrazuje okamžitý rozsah průtoku krve mozkiem těsně po podání radiofarmaka  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO. (Jiráček et al., 1998; Ressler et al., 2008). Pomocí SPECT lze detekovat hypoperfúzi neboli snížené prokrvení mozku v důsledku nesprávného fungování nervových buněk. (Alzheimer's disease. [online]; Höschl a Šolar, 1999). Charakteristická redukce perfúze je u AD v temporální či temporoparietální kůře převážně vlevo. (Bartoš et al., 2008).



**Obr. 16:** Ukázka SPECT mozku pacientů s Alzheimerovou chorobou (AD), vaskulární demencí (VD), smíšenou demencí (MIX) a normálním nálezem (N) (převzato z Bartoš et al., 2008).

### 6.4.5 Neurofyziologické metody

Mezi tyto metody patří EEG a evokované potenciály, což jsou změny elektrické aktivity mozku po působení úmyslného podnětu z vnějšího prostředí. Podobně jako u EKG jsou elektrodami snímány bioelektrické potenciály z povrchu hlavy (namísto z hrudníku). Přístroje tyto potenciály zpracují a výsledkem jsou křivky, z nichž lze rozpoznat případné poškození mozku. (Jirák et al, 1998). EEG je v diagnostice demencí nescifická metoda s malým významem. Používá se zejména k diagnostice Creutzfeldt-Jakobovy nemoci. (Ressner et al., 2008).

## 6.5 Biomarkery

Biomarkery se používají ke stanovení rizika onemocnění, ale jsou také neocenitelné při stanovení diagnózy. Autosomálně dominantně děděné mutace jsou jasnými markery AD, další biomarkery, které byly identifikovány a zahrnují měření z mozkomíšního moku, krve a zobrazení mozku, přispívají pouze ke zvýšení specifity diagnózy. Mezi markery vyšetřované v souvislosti s AD patří tzv. triplet neboli celkový  $\tau$ -protein, fosforylovaný  $\tau$ -protein a forma  $A\beta_{42}$  v mozkomíšním moku. Vzhledem k jejich volnému transportu mezi mozkiem a mozkomíšním moku, odrážejí metabolické procesy v mozku, a proto je lze použít k přesné diagnostice. (Reitz a Mayeux, 2014). Zatímco obsah likvorového  $A\beta$  u pacientů s AD klesá, obsah  $\tau$ -proteinu a fosforylovaného  $\tau$ -proteinu stoupá. (Jirák a Koukolík, 2004). Ukládání  $A\beta$  v placích může vést ke snížení rozpustného  $A\beta$  v mozku a CSF, toto spojení však ještě není zcela vysvětleno nebo se mezi studiemi značně liší. Stejně tak jako pozitivní korelace mezi

hladinami  $\tau$ -proteinu v CSF a koncentrací neurofibrilárních klubek. Tyto odlišnosti mohou být způsobeny faktory, které ovlivňují hladiny  $A\beta$  a  $\tau$ -proteinu v CSF. Například alela  $APOE\epsilon 4$  nebo vyšší věk zvyšují hladiny  $A\beta_{42}$  v mozku a snižují jeho hladiny v CSF. (Reitz a Mayeux, 2014). U  $A\beta_{42}$  je pro AD průkazná hodnota  $<500\text{pg/l}$ , u  $\tau$ -proteinu  $>600\text{pg/ml}$  a u fosforylovaného  $\tau$ -proteinu  $>60\text{pg/ml}$ . (Jirák, 2011b). Toto vyšetření umožňuje s vysokou specifitou a senzitivitou potvrdit diagnózu AD, a to již ve fázi MCI. Z průzkumu však vyplývá velmi malé využívání tohoto vyšetření, což i přes celosvětová doporučení může být způsobeno tím, že není v ČR hrazeno pojišťovny a je prováděno pouze ve specializovaných centrech. (Vyhnálek et al., 2011). Problémem tohoto vyšetření jsou různé hodnoty vycházející v různých laboratořích, což může souviset s typem odběrových zkumavek, preanalytickým zpracováním primárního vzorku, způsobem skladování likvoru či stabilitou ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) setů od různých výrobců. (Sheardová et al., 2016).

Plasmatické biomarkery AD zahrnují pouze malé nebo lipofilní proteiny a proteiny, které jsou nesené transportéry schopnými překročit hematoencefalitickou bariéru. Za fyziologických podmínek je v mozku ustálená hladina  $A\beta$ , která je vyvážená produkcí a ukládáním  $A\beta$  v mozku a periferní produkcí destiček. V důsledku toho se u zdravých jedinců hladina  $A\beta$  v mozku odráží v hladině  $A\beta$  v plazmě. U pacientů s demencí, u kterých se  $A\beta$  ukládá v amyloidních placích, není vztah mezi hladinou  $A\beta$  v mozku a plazmě jasný. (Reitz a Mayeux, 2014).

U familiární AD je zvýšená celková hladina  $A\beta$  a hladina  $A\beta_{42}$  v plazmě. U sporadických forem AD existují studie, které zkoumají užitečnost detekce  $A\beta$  v plazmě jako rizikového biomarkeru, kontroverzní pravděpodobně kvůli použití jiných protilátek k detekci  $A\beta$  a variabilitě načasování sběru vzorků mezi studii. Existuje důkaz, že zvýšená hladina  $A\beta_{42}$  je přecházejícím rizikovým faktorem pro sporadickou AD, zatímco klesající hladina nebo pokles poměru  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  indikují familiární AD. (Reitz a Mayeux, 2014).

V současnosti je zkoumáno několik dalších molekul, které by mohly být použity jako biomarkery AD. Patří mezi ně cholesterol, homocystein, zánětlivé proteiny včetně CRP,  $IL1\beta$ , TNF,  $IL-6$  a transformační růstový faktor  $\beta$ . (Reitz a Mayeux, 2014).

## 6.6 Čich

Několik studií naznačuje, že čichová dysfunkce je časným příznakem AD. Čichový bulbus a entorinální kůra jsou struktury, které jsou při AD postiženy jako první, a proto mohou změny čichu sloužit jako ukazatel průběhu preklinického stádia AD. (Lafaille-Magnan et al., 2013). Čich je narušen také u normálního stárnutí. (Lafaille-Magnan et al., 2017). Pacienti jsou hodnoceni pomocí testu University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT). (Lafaille-Magnan et al., 2013). UPSIT je nejčastěji užívaným testem čichové identifikace, který se skládá ze 40 čichových podnětů jako je např. máta, kokos, motorový olej, mentol, pizza atd. Jedná se o multiple choice test a pacient vždy vybírá jednu ze 4 alternativních odpovědí. Hlavním skóre testu je počet správně identifikovaných vůní. K testu existují podrobné normy vázané na věk i pohlaví. (University of Pennsylvania Smell Identification Test. [online]).

Deficit v testech čichu je spojen s přítomností biomarkerů CSF AD. (Lafaille-Magnan et al., 2017). Ukazuje se, že čichová identifikace se u nositelů ApoE $\epsilon$ 4 alely horší s věkem rychleji v porovnání s nositeli ostatních alel. (Calhoun-Haney a Murphy, 2005).

Dosavadní výsledky ukazují, že lidé s dobrým rozpoznáním pachů mají lepší skóre v testech kognitivních funkcí a zvýšený objem hipokampu. Tyto data naznačují, že čich by mohl být využíván jako biomarker preklinického stádia AD. (Lafaille-Magnan et al., 2014). V současnosti by mělo vyšetření čichu sloužit pouze pro výzkumné účely jako jednoduchý a nenákladný ukazatel vyvíjející se patologie AD. Využití čichu jako biomarkeru je zkoumáno v klinických studiích. (Lafaille-Magnan et al., 2017).

## 7 Léčba Alzheimerovy choroby

Vzhledem k tomu, že ještě nebyla plně popsána etiopatogeneze choroby, nelze AD vyléčit (Jirák, 2008), lze pouze zpomalit progresi demence, oddálit těžká stádia a oddálit dobu, kdy jsou pacienti s demencí nesoběstační (Jirák, 2009a).

V současné době se předpokládá, že účinný lék na AD nebude vynalezen ani v průběhu deseti, možná patnácti let. Vědci a politici upozorňují na to, že do výzkumu AD a ostatních demencí se investuje 20x méně prostředků než na výzkum onkologických nebo kardiovaskulárních onemocnění. (Holmerová et al., 2014).

Farmakoterapii AD můžeme rozdělit na dvě skupiny: kognitivní farmakoterapii a nekognitivní farmakoterapii. Kognitivní i nekognitivní funkce se však vzájemně úzce prolínají a toto dělení není zcela jednoznačné. (Jirák a Koukolík, 2004).

### 7.1 Kognitivní farmakoterapie

Tato terapie by měla ovlivňovat především primárně postižené kognitivní funkce. V současné době se používají dvě skupiny látek. (Jirák, 2009a).

#### 7.1.1 Inhibitory mozkových acetylcholinesteráz

U AD byly zjištěny poruchy tvorby a uvolňování některých neurotransmiterů, především acetylcholinu. Mozkový acetylcholinergní systém je důležitý pro paměť, zejména pro krátkodobou paměť. (Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2014). Acetylcholinergní systém je první, který je poškozen u AD. (Jirák, 2009a). Acetylcholin je syntetizován pomocí enzymu cholinacetyltransferázy z cholinu a acetyl koenzymu A. Cholin se do neuronu dostává mechanismem zpětného vychytávání, který je u AD porušen. Výsledkem je, že se do synaptické štěrbině dostává málo acetylcholinu. Ten je v synaptické štěrbině odbouráván acetylcholinesterázami. Zablokováním těchto esteráz dochází ke zvýšení počtu molekul acetylcholinu schopného se vázat na své nikotinové i muskarinové receptory. Proto inhibitory acetylcholinesteráz mohou zlepšit projevy demence u pacientů s AD. (Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2014). Zobrazovacími metodami bylo zjištěno, že molekuly cholinesteráz se vyskytují i v jiných oblastech mozku než tam, kde se nachází acetylcholinergní vlákna a mají tedy i jiné funkce než odbourávání acetylcholinu. Bylo prokázáno, že se podílejí na tvorbě A $\beta$ , a tak zasahují přímo do základních mechanismů AD. (Jirák a Koukolík, 2004).

V ČR podobně jako jinde ve světě jsou používány 3 acetylcholinové esterázy – Donepezil, Rivastigmin a Galantamin. (Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2014). Tyto léky jsou

užívány pro symptomatickou léčbu mírné a středně pokročilé AD. (Krombholz, 2011). Léky jsou hrazeny Zdravotními pojišťovnami v ČR, pokud je hodnota MMSE testu 20-13 bodů. V mnoha zemích jsou hrazeny při hodnotě testu 24 bodů, což je výhodné pro pacienty – čím dříve se začne léčit, tím lépe. (Jirák, 2009a).

### **Donepezil**

Řada rozsáhlých klinických studií prokázala příznivý účinek donepezilu v dávce 10mg/den u pacientů s lehkou až středně těžkou AD. Došlo k výraznému zlepšení kognitivních funkcí, ale i ke zlepšení aktivit denního života a chování. Obecně je donepezil dobře snášen, z nežádoucích účinků se nejčastěji vyskytují gastrointestinální příznaky. (Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2014).

### **Rivastigmin**

U této léčivé látky se zvyšuje pravděpodobnost nežádoucích gastrointestinálních příznaků. Je podáván v perorální formě nebo ve formě náplastí. (Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2014). Tím, že se obejde gastrointestinální trakt při používání náplastí, dochází ke snížení nežádoucích gastrointestinálních účinků. Kromě AD je určen také k léčbě Parkinsonovy choroby. (Jirák, 2009a).

### **Galantamin**

Jedná se o alkaloid sněženek a narcisů, který je pro účely farmaceutického průmyslu připravován synteticky. Podobně jako předešlé dva se jedná o léčivou látku podávanou u lehké až středně těžké AD. (Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2014).

## **7.1.2 Mírné blokátory glutamátergních NMDA receptorů**

Glutamátergní N-methyl-D-aspartate receptory (NMDA) jsou nezbytné pro učení a paměť. Otevírají kalciové kanály a kalcium proudí směrem do buněk. U AD vzniká excitotoxicita neboli je nadbytek molekul glutamátu a snižuje se jeho zpětné vychytávání. Glutamát se tak nadměrně váže na NMDA receptory, čímž dochází k nadměrnému zvyšování a prodlužování vstupu kalcia do neuronů, čímž dochází k aktivaci některých proteinkináz a fosfatáz a dochází k neuronální apoptóze. (Jirák, 2009a).

Z této skupiny je používán memantin. Ten snižuje proudění kalcia. Působí také na nikotinové receptory, kde blokuje především alfa7 receptory, které jsou důležité pro kognitivní funkce. Těchto receptorů je u AD nedostatek a předpokládá se, že po podání memantinu dojde k přechodnému poklesu těchto receptorů a poté ke zvyšování jejich počtu. (Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2014).

Tyto léky jsou hrazeny Zdravotními pojišťovnami v ČR, pokud je hodnota MMSE testu 17-6 bodů, není tedy určen pro nejtěžší demence. (Jirák, 2009a).

Všechny tyto čtyři léčivé látky se musí při podávání titrovat, což znamená, že se postupně při dobré toleranci zvyšuje dávka až do maximální terapeutické dávky. (Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2014).

**Tab. VII:** Současná farmakoterapie Alzheimerovy choroby (převzato z Jirák, 2009a).

Léčivá látka	Použití	Hodnoty MMSE, při které jsou léky hrazeny pojišťovnami ČR
<b>Donepezil</b>	Lehká až střední AD	20-13
<b>Rivastigmin</b>	Lehká až střední AD, parkinsonská demence	20-13
<b>Rivastigmin náplast</b>	Lehká až střední AD, parkinsonská demence	20-13
<b>Galantamin</b>	Lehká až střední AD	20-13
<b>Memantin</b>	Střední až těžká AD, nikoliv nejtěžší	17-6

### 7.1.3 Další farmaka

Dále je podávána celá řada farmak, u kterých však není prokázán pozitivní účinek na léčbu demence u AD tolika důkazy jako u předešlých farmak nebo důkazy zcela chybí. (Jirák, 2009a).

#### **Ginkgo biloba**

Bylo zjištěno, že léčba extraktem Ginkgo biloba EGb761 má určité pozitivní účinky u pacientů s AD, ale jsou menší než účinky acetylcholinesteráz a memantinu. Byl také prokázán určitý protektivní efekt na rozvoj AD. Je obvykle podáván u mírných poruch poznávacích funkcí a u počínajících demencí na podkladě AD a také jako přídatná léčba při podávání acetylcholinesteráz a memantinu. Podávání extraktu je značně poddávkováno a účinná dávka by měla být 240 mg/den. (Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2014).

#### **Nicergolin**

Tato léčivá látka zlepšuje mozkovou mikrocirkulaci a má slabší efekty na zesílení acetylcholinergního přenosu. (Jirák, 2009a).



## **Antioxidanty**

Jako antioxidanty k léčbě demence u AD se používá vitamin E,  $\beta$ -karoten, kyselina lipoová a další. Navzdory teoretickým předpokladům nevykazují dostatečné klinické účinky a často se používají jako přídatná léčiva k inhibitorům cholinesteráz a memantinu. (Jirák, 2009a).

## **Nootropní farmaka**

Tato farmaka pomáhají zvyšovat odolnost nervové tkáně k hypoxii, oxidativní metabolismus glukózy a neuronální proteosyntézu, ale tato farmaka jako např. piracetam nebo pyritinol nevykazují v léčbě AD dostatečnou účinnost. (Jirák, 2009a; Jirák a Koukolík, 2004).

## **Cerebrolysin**

Cerebrolysin, což je hydrolyzát vepřových mozků, který obsahuje aminokyseliny a velmi krátké peptidy se využívá jako prekurzor pro tvorbu nervových růstových faktorů. Nutné je parenterální neboli mimostřevní podání. V klinických studiích však nebyly podány dostatečné důkazy o jeho účinnosti. (Jirák, 2009a; Vokurka a Hugo, 2007).

## **Inhibitory monoaminoxidázy typu B**

Používá se především selegilin, který by měl snižovat tvorbu volných kyslíkových radikálů a zlepšovat volně-motivační stránku učení, přesvědčivé důkazy však nebyly podány. (Jirák, 2009a).

## **Estrogeny u postklimakterických žen**

Estrogeny zlepšují prokrvení mozku vlivem na hladkou svalovinu mozkových cév a také mají příznivý výživový a růstový efekt na mozkovou tkáň. Efekt léčby u postklimakterických žen však nebyl prokázán a preventivní účinnost je sporná. (Jirák, 2009a).

Dále jsou používány látky jako např.  $\omega$ -3 nenasycené mastné kyseliny, koenzym Q10, nesteroidní antirevmatika, které však potřebují klinické studie k prokázání pozitivního účinku. (Jirák, 2009a).

### **7.1.4 Nová farmaka**

Existuje celá řada farmak, která jsou zkoušena u AD a mají naději na klinické uplatnění. V současné době se ověřuje účinnost látek blokujících tvorbu a ukládání  $A\beta$ , ale také látek, které blokují oligomeraci  $A\beta$ , likvidují již uložená depozita  $A\beta$ , inhibují degradaci  $\tau$ -proteinu, zlepšují mitochondriální funkce apod. (Jirák, 2009a).

Jsou podávány blokátory  $\beta$ - a  $\gamma$ -sekretáz, které jsou však v klinických studiích málo účinné nebo v případě  $\gamma$ -sekretáz dokonce toxické s poruchou imunity a krvetvorby. Dále je

zkoušena imunoterapie proti A $\beta$ , kde však imunizace A $\beta$ 42 způsobila v 6 % případů postvakcinační encefalitidy. Jsou tedy zkoušeny především monoklonální protilátky proti A $\beta$  a také imunoglobuliny. (Jirák, 2009a; Krombholz, 2011).

Dále je testováno i velké množství farmak a látek, které by mohly mít pozitivní efekt na léčbu demence u AD, jako je např. látka obsažená v koření curry nebo v zeleném čaji, či příznivý účinek kávy či kurkumy. (Holmerová et al., 2014; Ringman et al., 2005).

V současnosti probíhají klinické studie společnosti Biogen na účinnost léku Aducanumab. Aducanumab je lidská IgG1 monoklonální protilátka, která zabraňuje tomu, aby A $\beta$  vytvářel plaky. Na základě studií na zvířatech a počátečních údajích podpořených zobrazovacími metodami lidských mozků se zdá, že aducanumab redukuje amyloidní plaky. Pacientům s AD bylo podáváno buď placebo nebo aducanumab ve výši 1, 3, 6 a 10 mg/kg. Léčba vyvolala zlepšení kognitivních funkcí a paměti a množství amyloidních plaků se snížilo nebo dokonce úplně vymizelo ve skupině pacientů, kteří dostávali nejvyšší dávku léku (Therapeutics, Aducanumab. [online]).

## 7.2 Nekognitivní farmakoterapie

Tato terapie se používá k léčbě přidružených nekognitivní symptomů AD, tedy např. poruchy spánku, chování a nálad. (Koukolík a Jirák, 1998).

Pro léčbu deprese jsou používána antidepresiva. Doporučuje se používat antidepresiva bez anticholinergního působení, proto jsou první volbou preparáty III. generace, z nichž se nejčastěji podává citalopram, escitalopram a sertralin. Dále se používají antidepresiva II. a IV. generace – nejčastěji mianserin, trazodon, bupropion, mirtazapin či venlafaxin. Úzkost je léčena antidepresivy nebo případně lze užít tiaprid. V léčbě neklidu, zmatenosti a psychotických projevů se používají antipsychotika II. generace – atypika. Tato farmaka by však měla být podávána pouze v jasných indikacích, protože je prokázáno, že antipsychotika zvyšují riziko cerebrovaskulárních komplikací u pacientů trpících demencí a zvyšují mortalitu. (Krombholz, 2011).

Léčba není založena pouze na farmakoterapii, ale důležité jsou také psychoterapeutické a socioterapeutické přístupy. S pacienty by se měly procvičovat zejména ty funkce, které ještě zůstaly zachovány, nikoliv učit je znovu funkce, které už zapomněli. (Jirák, 2008). Kognitivní terapií se pacienti učí postupy ke zvládnání běžných životních situací, čímž u nich dochází ke zlepšení kvality života a ubývá i přídatných depresí. Byly vytvořeny i počítačové programy k rehabilitaci kognitivních funkcí, ale ty se používají zejména v zemích, kde i starší lidé jsou zvyklí pracovat s počítačem, např. v USA. Velký význam mají

i některé podpůrné terapie, např. léčba pomocí domácího zvířete, muzikoterapie nebo terapie pomocí her. (Jirák a Koukolík, 2004).

Velice důležitou součástí terapie AD je práce s pečovateli či rodinnými příslušníky pacientů, kteří jsou vystaveni jak zátěži finanční, tak také pracovní a emoční. Pečování o pacienty s AD je extrémně náročné a kvalita života lidí pečujících o tyto pacienty se rapidně snižuje, často trpí depresemi, úzkostnými poruchami, poruchami spánku a jinými neurotickými projevy. Velmi významná je proto psychoedukace, kdy pečovatelům je vysvětleno vše o demencích, AD, o přístupu k pacientů, prognóze atd. Terapeut by měl také pravidelně sledovat stav pečovatelů. (Jirák a Koukolík, 2004).

## 8 Péče v ČR a ve světě

V ČR poskytuje péči pro pacienty s AD celá řada zdravotnických zařízení i nezdravotnických sociálních služeb, ať už se jedná o domovy se zvláštním režimem či specializovaná centra. Zdravotní a sociální služba je však v ČR rozdělena, což činí značné problémy v péči o pacienty s demencí, kteří potřebují jak zdravotní, tak sociální péči. Pokud jsou pacienti umístěni v zařízení sociálního typu, mají tato zařízení velké problémy se zajištěním zdravotnické péče, protože sami nejsou jejím poskytovatelem. Pokud jsou naopak pacienti v zařízení zdravotnického typu (následná péče, léčebna dlouhodobě nemocných (LDN), psychiatrické oddělení), nemají tato zařízení dostatek pomocného personálu právě pro pacienty se sníženou soběstačností. (Zpráva o stavu demence 2016. [online]).

Zdravotní péče je poskytována především formou ambulantní a lůžkové péče. V roce 2015 bylo v psychiatrických ambulancích léčeno více než 38 tisíc pacientů s demencí, další byli léčeni v neurologických a geriatrických ambulancích. Podle posledních údajů z roku 2013 bylo přes 8,5 tisíce osob hospitalizováno s demencí, přičemž průměrná ošetrovací doba byla 78 dnů. Z mezinárodního srovnání vyplývá, že průměrná délka hospitalizací lidí s AD je u nás nejvyšší ze všech unijních států, v jiných státech se nejčastěji pohybuje okolo 20 dní. (Zpráva o stavu demence 2016. [online]).

Sociální péče je lidem s demencí poskytována terénní formou přímo v jejich domovech, formou ambulantní a formou institucionální. V oblasti pobytových sociálních služeb se některá zařízení zaměřují přímo na péči pacientů s AD, jsou to domovy se zvláštním režimem a zvláštní oddělení domovů pro seniory. V roce 2009 bylo domovů se zvláštním režimem 199, zatímco v roce 2016 to bylo již 307. Lidé s demencí představují v domovech pro seniory 70 % pacientů, zatímco v domovech se zvláštním režimem více než 90 %. (Zpráva o stavu demence 2016. [online]).

Jedním z problémů je častá nedostupnost služeb, obsazenost kapacit je více než 95 % a čekací lhůta na umístění se pohybuje v řádech měsíců. Počet žádostí, kterým nebylo vyhověno, se v roce 2016 vyšplhal na 21334 v domovech se zvláštním režimem a na 65764 v domovech pro seniory. (Ministerstvo práce a sociálních věcí. [online]; Zpráva o stavu demence 2016. [online]).

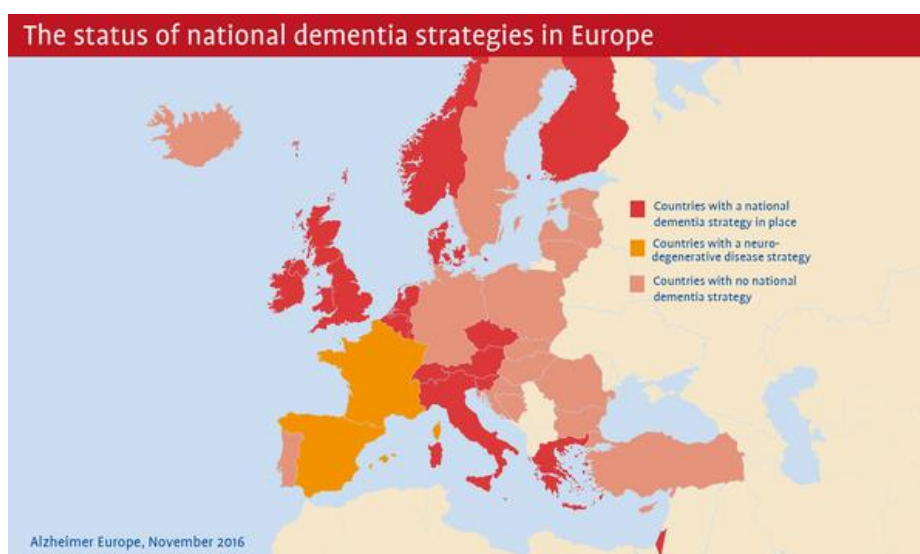
ČR výrazně zaostává za Evropou v poskytování péče tohoto typu. Nejlépe je o lidi s demencí postaráno v Řecku, kde jsou služby poskytnuty 95 % osob trpících demencí. V sousedním Německu je to 26 %, v ČR se jedná o pouhých 10 %. Pokud bychom se chtěli

vyrovnat průměrně Evropě, museli bychom stávající kapacity ztrojnásobit. (Zpráva o stavu demence 2016. [online]).

Další možnou péčí je tzv. neformální péče, která podle odhadů Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj (OECD) tvoří zhruba 70-90 % dlouhodobé péče. Uvádí se, že o každého postiženého demencí, pečují 2-3 rodinní příslušníci. (Zpráva o stavu demence 2016. [online]).

Jednou ze soukromých organizací poskytujících péči o pacienty s AD jsou Alzheimercentra. Tato Alzheimercentra se nachází v Českých Budějovicích, Filipově, Jihlavě, Louckém Mlýně, Písku, Průhonicích, Zábřehu, Zlosyňi a Zlíně. (Alzheimer centrum. [online]). Další organizací poskytující péči pacientům s AD je projekt Alzheimer home, který se nachází v Praze-Libni, Pyšelech a Zátíši. (Alzheimer home. [online]). Tato centra se na rozdíl od domovů důchodců zaměřují na péči pouze pacientů s AD a jinými typy demencí. Mezi další soukromé řetězce patří domovy společností Anavita, Centrin CZ, Delta Capital, EBM Group nebo SeniorHolding. Počet a kapacita soukromých domovů za poslední roky zásadně vzrostla a aktuálně činí zhruba 1/3 celkové kapacity. (Ministerstvo práce a sociálních věcí. [online]; Zpráva o stavu demence 2016. [online]).

V roce 2014 byla přijata Glasgowská deklarace, která má za cíl vytvořit strategie demence v každém státě Evropy. Následující obrázek ukazuje státy, ve kterých byly tyto strategie v roce 2016 již vytvořeny a kde naopak ne. Německo, Portugalsko, Rumunsko a Slovensko v současnosti své strategie připravují (Ministerstvo práce a sociálních věcí. [online]).



**Obr. 17:** Mapa se zeměmi, které mají vytvořené Národní strategie demence (převzato z Ministerstvo práce a sociálních věcí. [online]).

ČR v roce 2016 vytvořila Národní akční plán pro Alzheimerovu nemoc a další obdobná onemocnění na léta 2016-2019. Jeho hlavním úkolem je zlepšení kvality života pacientů s AD a obdobnými onemocněními, zvýšení informovanosti v poskytování zdravotních a sociálních služeb i v rámci široké veřejnosti, podpora a rozvoj vzdělávání a podpora výzkumných aktivit v oblasti demence. Dalším cílem je úprava sběru statistických dat, aby bylo možné plánovat zdravotní a sociální služby a odhadnout budoucí finanční náklady. (Národní akční plán pro Alzheimerovu nemoc a další obdobná onemocnění na léta 2016–2019. [online]).

Péče o lidi s demencí je náročná také z ekonomického hlediska. Náklady na AD a podobná onemocnění byly vyčísleny státy EU v roce 2005 zhruba na 130 miliard euro za rok. Náklady na lékařskou péči na jednu osobu pak představovaly přibližně 21 tisíc euro za rok (171). V ČR pak představují náklady na jednu osobu měsíčně zhruba 30-50000 Kč. Podstatnou část těchto nákladů přitom hradí sami klienti či jejich rodiny. Ke krytí péče slouží také příspěvky na péči (Holmerová et al., 2016; Zpráva o stavu demence 2016. [online]).

V roce 2015 organizace Alzheimer's Disease International odhadla celosvětové náklady na demenci na 818 miliard amerických dolarů. Předpokládá se, že do roku 2030 se náklady vyšplhají na 2 bilióny amerických dolarů. (Prince et al., 2015).

Náklady na demenci jsou ve vyspělejších státech tvořeny zejména náklady na neformální péči (45 %) a na sociální péči (40 %), zatímco náklady na zdravotnickou péči tvoří zhruba 15 %. (Zpráva o stavu demence 2016. [online]). Tři největší české zdravotní pojišťovny vydali na léčbu AD v roce 2016 zhruba 1,2 miliardy korun, což představuje zhruba 0,5 % všech prostředků veřejného zdravotního pojištění (265 miliard korun). Všeobecná zdravotní pojišťovna vydala v roce 2016 na léčbu zhruba 1 miliardu korun, Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra 150 miliónů korun a Česká průmyslová zdravotní pojišťovna pak zhruba 112 miliónů korun (Náklady na léčbu. [online]; Náklady na léčbu VZP. [online]).

Rodiny lidí s demencí vydají ze soukromých rozpočtů značné prostředky na péči o své blízké, ať už se jedná o dobrovolné dary, poplatky za nadstandardy a fakultativní služby. Tyto náklady se pohybují od 11 tisíc až po více než 60 tisíc korun za měsíc. (Zpráva o stavu demence 2016. [online]).

## 9 Záchyt jedinců s mutací APOE

V genetické laboratoři GENLABS s.r.o. bylo v letech 2014-2017 vyšetřeno celkem 174 jedinců bez diagnózy AD, kdy byl testován gen APOE, který je jedním z prokázaných rizikových faktorů AD. Alela APOE $\epsilon$ 4 je spojena se zvýšeným rizikem, zatímco alela  $\epsilon$ 2 se sníženým rizikem vzniku AD. Nejčastěji zastoupeným genotypem byl homozygot  $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 3 v 72,99 %, následovaný heterozygotem  $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 3 v 12,64 % případů. Třetím nejčastějším genotypem byl heterozygot  $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 4 v 10,93 % případů. Homozygot  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4 a heterozygot  $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 4 byly zastoupeni stejně a to v 1,72 % případů. Homozygot  $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 2 nebyl prokázán ani v jednom případě. V následující tabulce jsou shrnuty nalezené genotypy s příslušnými počty jedinců.

**Tab. VIII:** Počty jedinců a procentuální zastoupení genotypů APOE u jedinců vyšetřených v laboratoři GENLABS, s.r.o. v letech 2014-2017.

Genotyp	Počet jedinců	Procentuální zastoupení
$\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 2	0	0 %
$\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 3	127	72,99 %
$\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4	3	1,72 %
$\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 3	22	12,64 %
$\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 4	3	1,72 %
$\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 4	19	10,93 %

## 10 Diskuse

Alzheimerova choroba, nejčastější příčina demence, představuje komplexní zdravotnický, sociální i ekonomický problém. Jedná se o stav, který s sebou nese zhoršení kvality života nemocného i jeho rodiny a přináší obrovskou zátěž pro systémy zdravotní, sociální i dlouhodobé péče. V současné době žije na světě zhruba 47 miliónů lidí s demencí a předpokládá se, že se toto číslo se v dalších letech bude výrazně zvyšovat. (Prince et al., 2016).

Velkým problémem v současnosti je postup při diagnostice demencí. Je kladen velký důraz na diagnostiku ještě před vznikem demence nebo nejdéle v preklinické fázi onemocnění. V letech 2009-2010 proběhl rozsáhlý výzkum mezi neurology, psychiatry a geriatri v České republice. Existuje obrovské množství testů, které jsou extrémně důležité pro diagnostiku demencí, avšak ne všechny testy jsou mezi českými lékaři využívány. Standardem je testování kognitivních funkcí pomocí testu MMSE. CT vyšetření používá 79 % výše uvedených lékařů, MRI byla použita k diagnostice pouze u 40 % lékařů. Tyto zobrazovací metody jsou nejméně využívány psychiatry, u kterých až u 1/3 pacientů nebyla použita žádná morfologická zobrazovací metoda mozku. Pouze 5 % lékařů používá v běžné diagnostice vyšetření mozkomíšního moku, které je v dnešní době používáno k přesné diagnostice AD už ve fázi MCI. Zvláště neurologové využívají poměrně často EEG vyšetření, jehož rutinní využití pro diagnostiku demencí je dle Evropských doporučení sporné a je doporučováno pouze u podezření na epilepsii či prionové onemocnění. V tuto chvíli je v České republice velká část pacientů diagnostikována pozdě, až ve stádiu středně těžké a těžké demence. Jednou z možností řešení tohoto problému by mohlo být vytvoření interdisciplinárních center, kde by svou činnost vykonávali neurologové, psychiatři, geriatři, neuroradiologové, pracovníci oddělení nukleární medicíny, genetici a psychologové. Tím by mohlo dojít k sjednocení diagnostiky a využívání pouze těch testů, které jsou pro diagnostiku AD rozhodující. (Vyhnálek et al., 2011).

V posledních letech se začínají objevovat nové přístupy v diagnostice AD. Hledají se nové biomarkery, které by souvisely s AD, jako jsou např. biomarkery přítomné v krevní plasmě. Za významný biomarker je považován také čich, který je poškozen už v presymptomatických fázích onemocnění. V současnosti probíhají klinické studie, které by tento biomarker potvrdily. (Lafaille-Magnan et al., 2017).

Velký význam je věnován také vrozeným faktorům pro vznik AD. Doposud byly popsány 3 geny, které jsou zodpovědné za onemocnění s časným začátkem (APP, PSEN1



a PSEN2) a jeden gen, který představuje výrazný rizikový faktor onemocnění s pozdním začátkem (alela  $\epsilon 4$  genu APOE). Online databáze AlzGene ([www.alzgene.org](http://www.alzgene.org)), která sbírá informace o aktuálních genetických studiích, má v současnosti ve své databázi přes 1300 studií a téměř 700 genů týkajících se AD, takže se dá předpokládat, že dojde k objevení dalších dědičných faktorů souvisejících s AD. (Van Cauwenberghe et al., 2015).

V genetické laboratoři GENLABS s.r.o. bylo v letech 2014-2017 vyšetřeno 174 jedinců na zjištění mutací v genu pro APOE, který je jedním z prokázaných rizikových faktorů AD. Alela APOE $\epsilon 4$  je spojena se zvýšeným rizikem, zatímco alela  $\epsilon 2$  se sníženým rizikem vzniku AD. Procentuální zastoupení zjištěných genotypů zhruba odpovídá údajům uváděným v odborné literatuře.

Dodnes zůstává AD nevléčitelnou nemocí, jelikož není známá přesná příčina onemocnění. Výzkum se v současné době věnuje právě patofyziologii onemocnění a jeho cílem je vyvinout léky, které by AD byly schopny zcela vyléčit. Zatím existují pouze léky, které zpomalují progresi a oddalují těžká stádia onemocnění. Jedním z důležitých směrů výzkumu je ovlivnění tvorby A $\beta$ , přesněji ovlivnění sekretáz, které štěpí APP a ovlivnění agregace amyloidu. Přestože už proběhly klinické studie některých látek, u žádné z nich zatím nebyl prokázán klinicky významný účinek. Jednou ze strategií, která pokročila ve vývoji i klinickém výzkumu nejdále je imunoterapie AD. Pokrok ve výzkumu bude záviset nejen na zájmu odborné i laické veřejnosti, ale také na uvolnění odpovídajících finančních zdrojů určených na výzkum této nemoci, která je v současnosti čtvrtou až pátou nejčastější příčinou úmrtí. (Holmerová et al., 2014).

V současné době přibývá studií o možných rizikových faktorech v souvislosti s AD, a tedy její prevenci. Jedná se především o ovlivnění kardiovaskulárních rizikových faktorů ve středním věku (hypertenze, obezita a diabetes), o vyvarování se škodlivých návyků a závislostí, které představují zejména kouření a nadměrné užívání alkoholu. Člověk by měl mít dostatek fyzické i duševní aktivity. Celkově se dá říci, že zdravým životním stylem a zdravou životosprávou se dá oddálit rozvoj demence. (Holmerová et al., 2014).

## **Závěr**

V rámci bakalářské práce byly shrnuty poznatky o Alzheimerově chorobě, což je závažné neurodegenerativní onemocnění vedoucí k úbytku neuronů a mozkové atrofii projevující se snížením úrovně paměti a kognitivních funkcí a narušením emocí, chování a aktivit denního života. Nakonec se postižený stává zcela závislým na své rodině nebo na ústavu sociální péče.

Vzhledem k neustálému stárnutí populace se Alzheimerova choroba stává novodobou epidemií, proto je důležité podporovat výzkum v této oblasti a objevit přesnou příčinu tohoto onemocnění proto, aby bylo možno najít účinnou látku k léčbě. V současné době je včasná diagnóza a zahájení léčby to nejdůležitější pro kvalitu života každého jedince ohroženého tímto typem demence.

## Zdroje

1. ALZHEIMER'S ASSOCIATION. (2017). Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 13, 325-373.
2. ATTI, A. R., PALMER, K., VOLPATO, S., WINBLAD, B., DE RONCHI, D., FRATIGLIONI, L. (2008). Late-life body mass index and dementia incidence: Nine-year follow-up data from the Kungsholmen Project. *Journal of the American Geriatrics Society*. 56, 111–116.
3. BARBERGER-GATEAU, P., RAFFAITIN, C., LETENNEUR, L., BERR, C., TZOURIO, C., DARTIGUES, J. F., ALPEROVITCH, A. (2007). Dietary patterns and risk of dementia: The Three-City cohort study. *Neurology*. 69, 1921-1930.
4. BAREŠ, M. (2001). Diagnostika a klinické příznaky Parkinsonovy nemoci. *Neurologie pro praxi*. 1, 22-24.
5. BARTOŠ, A., PÍCHOVÁ, R., TROJANOVÁ, H., LANG, O., ŘÍPOVÁ, D. (2008). SPECT mozku v diagnostice Alzheimerovy nemoci. *Psychiatrie*. 12(3), 8-11.
6. BARTOŠ, A., ZACH, P., DIBLÍKOVÁ, F., TINTĚRA, F., ŘÍPOVÁ, D., BRUNOVSKÝ, M. (2007). Vizuální kategorizace mediotemporální atrofie na MR mozku u Alzheimerovy nemoci. *Psychiatrie*. 11(3), 49-52.
7. BENNETT, B. D., BABU-KHAN, S., LOELOFF, R., LOUIS, J., CURRAN, E., CITRON, M., VASSAR, R. (2000). Expression Analysis of BACE2 in Brain and Peripheral Tissues. *The Journal Of Biological Chemistry*. 275(27), 20647-20651.
8. BILLIOTI DE GAGE, S., MORIDE, Y., DUCRUET T., KURTH, T., VERDOUX, H., TOURNIER, M., PARIENTE, A., BÉGAUD, B. (2014). Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *British Medical Journal*. 349.
9. BLACK, J. E., ISAACS, K., ANDERSON, B. J., ALCANTARA, A. A., GREENOUGH, W. T. (1990). Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 87, 5568–5572.
10. BLENNOW, K., J DE LEON, M., ZETTERBERG, H. (2006). Alzheimer's disease. *The Lancet*. 368, 387-403.
11. BUCHAMN, A. S., WILSON, R. S., BIENIAS, J. L., SHAH, R. C., EVANS D. A., BENNETT, D. A. (2005). Change in body mass index and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*. 65, 892-897.

12. BUXBAUM, J. D., LIU, K., LUO, Y., SLACK, J. L., STOCKING, K. L., PESCHON, J. J., RICHARD S., JOHNSON, R. S., CASTNER, B. J., CERRETTI, D. P., BLACK, R. A. (1998). Evidence That Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Converting Enzyme Is Involved in Regulated  $\alpha$ -Secretase Cleavage of the Alzheimer Amyloid Protein Precursor. *The Journal of Biological Chemistry*. 273(43), 27765-27767.
13. CALHOUN-HANEY, R., MURPHY, C. (2005). Apolipoprotein  $\epsilon$ 4 is associated with more rapid decline in odor identification than in odor threshold or Dementia Rating Scale scores. *Brain and Cognition*, 58(2), 178-182.
14. CARRO, E., TREJO, J. L., BUSIGUINA, S., TORRES-ALEMAN, I. (2001). Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. *Journal of Neuroscience*. 21, 5678–5684.
15. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. (2003). Public health and aging: Trends in aging-United States and worldwide. *The Journal of the American Medical Association*. 289, 1371-1373.
16. COTMAN, C. W., BERCHTOLD, N. C. (2002). Exercise: A behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in Neurosciences*. 25, 295–301.
17. ČERMÁK, Z. (2016). Screeningové metody vyšetření seniorů s diagnózou demence. *Péče o psychiku ve zdraví a nemoci (20th April 2016, Pardubice, Czech Republic)*, 35-40.
18. DEANE, R., DU YAN, S., SUBMAMARYAN, R. K., LARUE, B., JOVANOVIĆ, B., HOGG, E., WELCH, D., MANNES, L., LIN, CH., YU, J., ZHU, H., GHISO, J., FRANGIONE, B., STERN, A., SCHMIDT, A. M., ARMSTRONG, D. L., ARNOLD, B., LILIENSIEK, B., NAWROTH, P., HOFMAN, F., KINDY, M., STERN, D., ZLOKOVIC, B. (2003). RAGE mediates amyloid-beta peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain. *Nature Medicine*. 9, 907-913.
19. DRIES, D. R., YU, G. (2008). Assembly, maturation, and trafficking of the  $\gamma$ -secretase complex in Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*. 5(2), 132-146.
20. ELIAS, P. K., ELIAS, M. F., ROBBINS, M. A., BUDGE, M. M. (2004). Blood pressure-related cognitive decline: Does age make a difference?. *Hypertension*. 44, 631–636.
21. FARRIS, W., MANSOURIAN, S., CHANG, Y., LINDSLEY, L., ECKMAN, E. A., FROSCH, M. P., ECKMAN, C. B., TANZI, R. E., SELKOE, D. J., GUENETTE, S., (2003). Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid  $\beta$ -protein,

- and the b-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 100, 4162–4167.
22. FAXEN-IRVING, G., BASUN, H., CEDERHOLM, T. (2005) Nutritional and cognitive relationships and long-term mortality in patients with various dementia disorders. *Age Ageing*. 34(2), 136–141.
  23. FEIN, G., DI SCLAFANI, V., TANABE, J., CARDENAS, V., WEINER, M. W., JAGUST, W. J., REED, B. R., NORMAN, D., SCHUFF, N., KUSDRA, L., GREENFIELD, T., CHUI, H. (2000). Hippocampal and cortical atrophy predict dementia in subcortical ischemic vascular disease. *Neurology*. 55(11), 1626-1635.
  24. FLEMINGER, S., OLIVER, D. L., LOVESTONE, S., RABE-HESKETH, S., GIORA, A. (2003). Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: The evidence 10 years on; a partial replication. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 74, 857–862.
  25. FORETTE, F., SEUX, M. L., STAESSEN, J. A., THIJS, L., BABARSKIENE, M. R., BABEANU, S., BOSSINI, A., FAGARD, R., GIL-EXTREMER, B., LAKS, T., KOBALAVA, Z., SARTI, C., TUOMILEHTO, J., VANHANEN, H., WEBSTER, J., YODFAT, Y., BIRKENHÄGER, W. H. (2002). The prevention of dementia with antihypertensive treatment: New evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Archives of Internal Medicine*. 162, 2046–2052.
  26. FOX, N. C., SCHOTT, J. M. (2004). Imaging cerebral atrophy: normal ageing to Alzheimer's disease. *The Lancet*. 363, 392–394.
  27. FRANKOVÁ, V. (2017). Demence u Alzheimerovy choroby. *Psychiatrie pro praxi*. 18(1), 30-33.
  28. FUKUMOTO, H., ROSENE, D. L., MOSS, M. B., RAJU, S., HYMAN, B. T., IRIZARRY, M. C. (2004).  $\beta$ -Secretase Activity Increases with Aging in Human, Monkey, and Mouse Brain. *American Journal of Pathology*. 164(2), 719-725.
  29. GOBLE, A. J. (2005). Obesity in middle age and future risk of dementia: Problem is probably greater for women. *British Medical Journal*. 331, 454.
  30. HAASS, CH., SCHLOSSMACHER, M. G., HUNG, A. Y., VIGO-PELFREY, C., MELLON, A., OSTASZEWSKI, B. L., LIEBERBURG, I., KOO, E. H., SCHENK, D., TELOW, D. B., SELKOE, D. J. (1992). Amyloid beta-peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. *Nature*. 359, 322-325.

31. HALL, K. S., GAO, S., UNVERZAGT, F. W., HENDRIE, H. C. (2000). Low education and childhood rural residence: Risk for Alzheimer's disease in African Americans. *Neurology*. 54, 95–99.
32. HALLMAN, D. M., BOERWINKLE, E., SAHA, N., SANDHOLZER, CH., MENZEL, H. J., CSAZAR, A., UTERMANN, G. (1991). The Apolipoprotein E Polymorphism: A Comparison of Allele Frequencies and Effects in Nine Populations. *The American Journal of Human Genetics*. 49, 338-349.
33. HARDY, J., SELKOE, D. J. (2002). The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. *Science*. 297, 353-356.
34. HEBERT, L. E., SCHERR, P. A., BENNETT, D. A., BIENIAS, J. L., WILSON, R. S., MORRIS, M. C., EVANS, D. A. (2004). Blood pressure and late-life cognitive function change: A biracial longitudinal population study. *Neurology*. 62, 2021–2024.
35. HEBERT, L. E., WEUVE, J., SCHERR, P. A., EVANS, D. A. (2013). Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*. 80, 1778-1783.
36. HOLMEROVÁ, I., BAUMANOVÁ, M., JURAŠKOVÁ, B., VAŇKOVÁ, H., JIRÁK, R. (2014). Komplexní přístup v léčbě pacientů s Alzheimerovou nemocí. *Remedia*. 24, 474-478.
37. HOLMEROVÁ, I., ŠTEFFL, M., HORT, J., WIMO, A. (2016). Costs of dementia in the Czech Republic. *The European Journal of Health Economics*. 18(8), 979-986.
38. HÖSCHL, C., ŠOLAR, P. (1999). *Alzheimerova choroba*. Praha: Galén. ISBN 80-7262-025-8.
39. HRDLIČKA, M., HRDLIČKOVÁ, D. (1999). *Demence a poruchy paměti*. Praha: Grada. Psyché (Grada). ISBN 8071697974.
40. CHEUNG, Z. H., GONG, K., Ip, N. Y. (2008). Cyclin-dependent kinase 5 supports neuronal survival through phosphorylation of Bcl-2. *The Journal of Neuroscience*. 28(19), 4872-4877.
41. CHODOSH, J., REUBEN, D. B., ALBERT, M. S., SEEMAN, T. E. (2002). Predicting cognitive impairment in high-functioning community-dwelling older persons: MacArthur Studies of Successful Aging. *Journal of the American Geriatrics Society*. 50, 1051–1060.
42. IWATA, A., CHEN, X. H., MCINTOSH, T. K., BROWNE, K. D., SMITH, K. D. (2002). Long-term accumulation of amyloid-beta in axons following brain trauma

- without persistent upregulation of amyloid precursor protein genes. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 61, 1056–1068.
43. JIRÁK, R. (2008). Diagnostika a terapie Alzheimerovy choroby. *Neurologie pro praxi*. 4, 240-244.
44. JIRÁK, R. (2009a). Farmakoterapie Alzheimerovy choroby. *Remedia*. 19, 342-345.
45. JIRÁK, R. (2009b). Vaskulární demence. *Postgraduální medicína*. 7, 727-732.
46. JIRÁK, R. (2011a). Demence. *Postgraduální medicína*. 11(2), 160-164.
47. JIRÁK, R. (2011b). Stará a nová diagnostická kritéria pro Alzheimerovu chorobu v podmínkách ČR. *Neurologie pro praxi*. 12(2), 131-133.
48. JIRÁK, R. (2013). Demence s Lewyho tělísky. *Psychiatrie pro praxi*. 14(4), 158-160.
49. JIRÁK, R., HOLMEROVÁ I., BORZOVÁ C. (2009). *Demence a jiné poruchy paměti: komunikace a každodenní péče*. Praha: Grada. Sestra (Grada). ISBN 9788024724546.
50. JIRÁK, R., KOUKOLÍK, F. (2004). *Demence: neurobiologie, klinický obraz, terapie*. Praha: Galén. ISBN 80-7262-268-4.
51. JIRÁK, R., OBENBERGER, J., PREISS, M. (1998). *Alzheimerova choroba*. Praha: Maxdorf. ISBN 8085800888.
52. JONSSON, T., ATWAL, J. K., STEINBERG, S., SNAEDAL, J., JONSSON, P. V., BJORNSSON, S., STEFANSSON, H., SULEM, P., GUDBJARTSSON, D., MALONEY, J., HOYTE, K., GUSTAGSON, A., LIU, Y., LU, Y., BHANGALE, T., GRAHAM, R. R., HUTTENLOCHER, J., BJORNSDOTTIR, G., ANDREASSEN, O. A., JONSSON, E. G., PALOTIE, A., BEHRENS, T. W., MAGNUSSON, O. T., KONG, A., THORSTEINSDOTTIR, U., WATTS, R. J., STEFANSSON, K. (2012). A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature*. 488, 96-99.
53. KALINA, M. (2011). Příčiny, klinický obraz a diferenciální diagnostika spontánního intracerebrálního krvácení. *Neurologie pro praxi*. 12(2), 80-83.
54. KARNETOVÁ, Z. (2010). Arteriální hypertenze. *Sestra*. 10.
55. KIMBERLY, W. T., LAVOIE, M. J., OSTASZEWSKI, B. L., YE, W., WOLFE, M. S., SELKOE, D. J. (2003).  $\gamma$ -Secretase is a membrane protein complex comprised of presenilin, nicastrin, aph-1, and pen-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 100(11), 6382-6387.
56. KIVIPELTO, M., NGANDU, T., FRATIGLIONI, L., VIITANEN, M., KAREHOLT, I., WINBLAD, B., HELKALA, E. L., TUOMILEHTO, J., SOININEN, H.,

- NISSINEN, A. (2005). Obesity and vascular risk factors at mid life and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Archives of neurology*. 62, 1556-1560.
57. KOIKE, H., TOMIOKA, S., SORIMACHI, H., SAIDO, T., MARUYAMA, K., OKUYAMA, A., FUJISAWA-SEHARA, A., OHNO, S., SUZUKI, K., ISHIURA, S. (1999). Membrane-anchored metalloprotease MDC9 has an  $\alpha$ -secretase activity responsible for processing the amyloid precursor protein. *Biochemical Journal*. 343, 371-375.
58. KOLÁŘOVÁ, M., GARCÍA-SIERRA, F., BARTOŠ, A., ŘÍČNÝ, J., ŘÍPOVÁ, D. (2012). Structure and pathology of tau protein in Alzheimer disease. *International Journal of Alzheimer's Disease*. 2012.
59. KONRÁD, J. (2004). Demence s Lewyho tělísky, diagnostika, klinický význam, možnosti léčby, kazuistika. *Psychiatrie pro praxi*. 1, 9-11.
60. KOPONEN, S., TAIMINEN, T., KAIRISTO, V., PORTIN, R., ISONIEMI, H., HINKKA, S., TENOVUO, O. (2004). APOE- $\epsilon$ 4 predicts dementia but not other psychiatric disorders after traumatic brain injury. *Neurology*. 63, 749-750.
61. KOUKOLÍK, F. (2000). Alzheimerova nemoc a vaskulární demence. *Postgraduální medicína*. 1.
62. KOUKOLÍK, F., JIRÁK, R. (1998). *Alzheimerova nemoc a další demence*. Praha: Grada. ISBN 80-7169-615-3.
63. KRAMER, A. F., ERICKSON, K. I., COLCOMBE, S. J. (2006). Exercise, cognition, and the aging brain. *Journal of Applied Physiology*. 101(4), 1237-42.
64. KROMBHOLZ, R. (2011). Nejčastější demence a jejich léčba. *Neurologie pro praxi*. 12(3), 196-200.
65. LAFAILLE-MAGNAN, M.-E., BREITNER, J., ETIENNE, P., POIRIER, J., FONTAINE, D., ROSA-NETO, P., RAJAH, N. (2013). Olfactory identification as a potential marker of presymptomatic Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 9(4), 208.
66. LAFAILLE-MAGNAN, M.-E., COLLINS, L., FONROY, V., FONTAINE, D., ETIENNE, P., POIRIER, J., BREITNER, J. C. S. (2014). Association of olfactory performance and hippocampal volume in persons at risk of Alzheimer's demetia. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 10(4). 85-86.
67. LAFAILLE-MAGNAN, M.-E., POIRIER, J., ETIENNE, P., TREMBLAY-MERCIER, J., FRENETTE, J., ROSA-NETO, P., BREITNER, J. (2017). Odor



- identification as a biomarker of preclinical AD in older adults at risk. *Neurology*. 89(4), 327-335.
68. LAMMICH, S., KOJRO, E., POSTINA, R., GILBERT, S., PFEIFFER, R., JASIONOWSKI, M., HAASS, CH., FAHRENHOLZ, F. (1999). Constitutive and regulated a-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by a disintegrin metalloprotease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 96, 3922-3927.
69. LANOISEÉE, H-M., NICOLAS, G., WALLON, D., ROVELET-LECRUX, A., LACOUR, M., ROUSSEAU, S., RICHARD, A-C., PASQUIER, F., ROLLIN-SILLAIRE, A., MARTINAUD, O., QUILLARD-MURAINÉ, M., DE LA SAYETTE, V., BOUTOLEAU-BRETONNIERE, C., ETCHARRY-BOUYX, F., CHAUVIRÉ, V., SARAZIN, M., LE BER, I., EPELBAUM, S., JONVEAUX, T., ROUAUD, O., CECCALDI, M., FÉLICIAN, O., GODEFROY, O., FORMAGLIO, M., CROISILE, B., AURACOMBE, S., CHAMARD, L., VINCENT, J-L., SAUVÉE, M., MARELLI-TOSSI, C., GABELLE, A., OZSANCAK, C., PARIENTE, J., PAQUET, C., HANNEQUIN, D., CAMPION, D. (2017). APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in earlyonset Alzheimer disease: A genetic screening study of familial and sporadic cases. *PLOS Medicine*. 14(3).
70. LAO, J. I., BEYER, K., FERNANDEZ-NOVOA, L., CACABELOS, R. (1998). A novel mutation in the predicted TM2 domain of the presenilin 2 gene in a Spanish patient with late-onset Alzheimer's disease. *Neurogenetics*. 4, 293-296.
71. LARSON, E. B., WANG, L., BOWEN, J. D., MCCORMICK, W. C., TERI, L., CRANE, P., KUKULL, W. (2006). Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Annals of Internal Medicine*. 144, 73–81.
72. LAUNER, L. J., ROSS, G. W., PETROVITCH, H., MASAKI, K., FOLEY, D., WHITE, L. R., HAVLIK, R. J. (2000). Midlife blood pressure and dementia: The Honolulu–Asia aging study. *Neurobiology of Aging*. 21, 49–55.
73. LETENNEUR, L., GILLERON, V., COMMENGES, D., HELMER, C., ORGOGOZO, J. M., DARTIGUES, J. F. (1999). Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 66, 177–183.

74. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS. (2003). 2003 World Health Organization (WHO)/ International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *Journal of hypertension*. 21(11), 1983-1992.
75. LUCHSINGER, J. A., TANG, M. X., MILLER, J., GREEN, R., MAYEUX, R. (2007). Relation of higher folate intake to lower risk of Alzheimer disease in the elderly. *Archives of neurology*. 64, 86-92.
76. LUCHSINGER, J. A., TANG, M. X., SHEA, S., MAYEUX, R. (2002). Caloric intake and the risk of Alzheimer disease. *Archives of neurology*. 59, 1258–1263.
77. LUCHSINGER, J. A., TANG, M. X., SHEA, S., MAYEUX, R. (2004). Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology*. 63, 1187–1192.
78. MANLY, J. J., SCHUPF, N., TANG, M. X., STERN, X. (2005). Cognitive decline and literacy among ethnically diverse elders. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 18, 213–217.
79. MASTERS, C. L., SIMMS, G., WEINMAN, N. A., MULTHAUP, G., MCDONALD, B. L., BEYREUTHER, K. (1985). Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 82, 4245–4249.
80. MAYEUX, R., STERN, Y. (2012). Epidemiology of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2(8).
81. MCCONLOGUE, L., BUTTINI, M., ANDERSON, J. P., BRIGHAM, E. F., CHEN, K. S., FREEDMAN, S. B., GAMES, D., JOHNSON-WOOD, K., LEE, M., ZELLER, M., LIU, W., MOTTER, R., SINHA, S. (2007). Partial Reduction of BACE1 Has Dramatic Effects on Alzheimer Plaque and Synaptic Pathology in APP Transgenic Mice. *The Journal Of Biological Chemistry*. 282(36), 26326–26334.
82. MCLOUGHLIN, D. M., C. K. MILLER., CH. (1996). The intracellular cytoplasmic domain of the Alzheimer's disease amyloid precursor protein interacts with phosphotyrosine-binding domain proteins in the yeast two-hybrid system. *FEBS Letters*. 397(2-3), 197-200.
83. MORRIS, M. C., EVANS, D. A., BIENIAS, J. L., TANGNEY, C. C., BENNETT, D. A., AGGARWAL, N., SCHNEIDER, J., WILSON, R. S. (2003). Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Archives of neurology*. 60, 194–200.
84. MORRIS, M. C., EVANS, D. A., SCHNEIDER, J. A., TANGNEY, C. C., BIENIAS, J. L., AGGARWAL, N. T. (2006). Dietary folate and vitamins B-12 and B-6 not

- associated with incident Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 9, 435-443.
85. MORRIS, M. C., SCHERR, P. A., HEBERT, L. E., GLYNN, R. J., BENNETT, D. A., EVANS, D. A. (2001). Association of incident Alzheimer disease and blood pressure measured from 13 years before to 2 years after diagnosis in a large community study. *Archives of neurology*. 58, 1640–1646.
86. MURPHY, M. P., LEVINE III, H. (2010). Alzheimer's disease and the  $\beta$ -amyloid peptide. *Journal of Alzheimers Disease*. 19(1), 311-323.
87. NIKOLAI, T. (2013). *Neuropsychologická diagnostika kognitivního deficitu u Alzheimerovy choroby*. Praha: Psychiatrické centrum. ISBN 9788087142257.
88. NITRINI, R., CARAMELLI, P., HERRERA, E., BAHIA, V. S., CAIXETA, L. F., RADANOVIC, M., ANGHINAH, R., CHARCHAT-FICHMAN, H., PORTO, C. S., CARTHERY, M. T., HARTMANN, A. P. J., HUANG, N., SMID, J., LIMA, E. P., TAKADA, L. T., TAKAHASHI, D. Y. (2004). Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 18, 241-246.
89. NOURHASHEMI, F., ANDRIEU, S., GILLETTE-GUYONNET, S., REYNISH, E., ALBAREDE, J. L., GRADNJEASN, H., VELLAS, B. (2002). Is there a relationship between fat-free soft tissue mass and low cognitive function? Results from a study of 7,105 women. *Journal of American Geriatrics Society*. 50, 1796-1801.
90. NOURHASHEMI, F., DESCHAMPS, V., LARRIEU, S. LETENNEUR, L. DARTIGUES, J. F., BARBERGER-GATEAU, P. (2003). Body mass index and incidence of dementia: ThePAQUIDstudy. *Neurology*. 60, 117-119.
91. PEILA, R., RODRIGUEZ, B. L., LAUNER, L. J. (2002). Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu–Asia Aging Study. *Diabetes*. 51, 1256–1262.
92. PENDLEBURY, S. T., ROTHWELL, P. M. (2009). Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 8, 1006-1018.
93. PERRY, G., CASH, A. D., SMITH, M. A. (2002). Alzheimer disease and oxidative stress. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2, 120–123.
94. PETITTI, D. B., CROOKS, V. C., BUCKWALTER, J. G., CHIU, V. (2005). Blood pressure levels before dementia. *Archives of neurology*. 62, 112–116.

95. PODEWILS, L. J., GUALLAR, E., KULLER, L. H., FRIED, L. P., LOPEZ, O. L., CARLSON, M., LYKETSOS, C. G. (2005). Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: Findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. *American Journal of Epidemiology*. 161, 639–651.
96. PRICE, J. C., KLUNK, W. E., LOPRESTI, B. J., LU, X., HOGE, J. A., ZIOLKO, S. K., HOLT, D. P., MELTZER, C. C., DEKOSKY, S. T., MATHIS, CH. A. (2005). Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 25, 1528–1547.
97. PŘIKRYLOVÁ VRANOVÁ, H. (2011). *Biologické a klinické markery poškození nervové soustavy u neurodegenerativních onemocnění. Analýza mozkomíšního moku u pacientů s Parkinsonovou nemocí*. Olomouc. Disertační práce. Univerzita Palackého v Olomouci. Lékařská fakulta.
98. QIU, C., BACKMAN, L., WINBLAD, B., AGUERO-TORRES, H., FRATIGLIONI, L. (2001). The influence of education on clinically diagnosed dementia incidence and mortality data from the Kungsholmen Project. *Archives of neurology*. 58, 2034–2039.
99. QIU, W. Q., FOLSTEIN, M. F. (2006). Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid-beta peptide in Alzheimer's disease: review and hypothesis. *Neurobiology of Aging*. 27, 190–198.
100. QIU, C., VON STRAUSS, E., FASTBOM, J., WINBLAD, B., FRATIGLIONI, L. (2003). Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: A 6-year follow-up study. *Archives of neurology*. 60, 223–228.
101. RAI, V. (2017). Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) C677T Polymorphism and Alzheimer Disease Risk: a Meta-Analysis. *Molecular neurobiology*. 54(2), 1173-1186.
102. RAVAGLIA, G., FORTI, P., MAIOLI, F., MARTELLI, M. SERVADEI, L., BRUNETTI, N., PORCELLINI, E., LICASTRO, F. (2005). Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 82, 636-643.
103. REGER, M. A., WATSON, G. S., GREEN, P. S., WILKINSON, C. W., BAKER, L. D., CHOLERTON, B., FISHEL, M. A., PLYMATE, S. R., BREITNER, J. C., DEGROODT, W., MEHTA P., CRAFT, S. (2008). Intranasal insulin improves cognition and modulates b-amyloid in early AD. *Neurology*. 70, 440–448.

104. REITZ, CH., BOS, M. J., HOFMAN, A., KOUDSTAAL, P. J., BRETELER, M. M. B. (2008). Prestroke Cognitive Performance, Incident Stroke, and Risk of Dementia: The Rotterdam Study. *Stroke*. 39, 36-41.
105. REITZ, CH., MAYEUX, R. (2013). Genetics of Alzheimer's disease in Caribbean Hispanic and African American Populations. *Biological Psychiatry*. 75(7), 534-541.
106. REITZ, CH., MAYEUX, R. (2014). Alzheimer disease: Epidemiology, Diagnostic Criteria, Risk Factors and Biomarkers. *Biochemical Pharmacology*. 88(4), 640-651.
107. REKTOROVÁ, I. (2011). Screeningové škály pro hodnocení demence. *Neurologie pro praxi*. 12(G), 37-45.
108. RESSNER, P. (2000). Diferenciální diagnostika demencí. *Neurologie pro praxi*. 1, 17-22.
109. RESSNER, P., BÁRTOVÁ, P. (2012). Parkinsonské syndromy – MSA a PSP jako charakterističtí zástupci. *Neurologie pro praxi*. 13(3), 127-130.
110. RESSNER, P., HORT, J., REKTOROVÁ, I., BARTOŠ, A., RUSINA, R., LÍNEK, V., SHEARDOVÁ, K. (2008). Doporučené postupy pro diagnostiku Alzheimerovy nemoci a dalších onemocnění spojených s demencí. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 71/104(4), 494-501.
111. REUBEN, D. B., JUDD-HAMILTON, L., HARRIS, T. B., SEEMAN, T. E. (2003). The associations between physical activity and inflammatory markers in high-functioning older persons: MacArthur Studies of Successful Aging. *Journal of the American Geriatrics Society*. 51, 1125–1130.
112. REYNOLDS, R. M., GODFREY, K. M., BARKER, M., OSMOND, C., PHILLIPS, D. I. (2007). Stress responsiveness in adult life: influence of mother's diet in late pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 92, 2208–2210.
113. RINGMAN, J. M., FRAUTSCHY, S. A., COLE, G. M., MASTERMAN, D. L., CUMMINGS, J. L. (2005). A potential role of the curry spice curcumin in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*. 2(2), 131–136.
114. RISNER, M. E., SAUNDERS, A. M., ALTMAN, J. F., ORMANDY, G. C., CRAFT, S., FOLEY, I. M., ZVARTA-HIND, M. E., HOSFORD, D. A., ROSES, A. D. (2006). Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *The Pharmacogenomics Journal*. 6, 246–254.

115. ROGAEVA, E., MENG, Y., LEE, J. H., GU, Y., KAWARAI, T., ZOU, F., KATAYAMA, T., BALDWIN, C. T., CHENG, R., HASEGAWA, H., CHEN, F., SHIBATA, N., LUNETTA, K. L., PARDOSSI-PIQUARD, R., BOHM, CH., WAKUTANI, Y., CUPPLES, A., CUENCO, K. T., GREEN, R. C., PINESSI, L., RAINERO, I., SORBI, S., BRUNI, A., DUARA, R., FRIEDLAND, R. P., INZELBERG, R., HAMPE, W., BUJO, H., SONG, Y. Q., ANDERSEN, O., WILLNOW, T. E., GRAFF-RADFORD, N., PETERSEN, R., DICKSON, D., DER, S. D., FRASER, P. E., SCHMITT-ULMS, G., YOUNKIN, S., MAYEUX, R., FARRER, L. A., ST GEORGE-HYSLOP, P. (2007). The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer's Disease. *Nature Genetics*. 39(2), 168-177.
116. ROTTKAMP, C. A., NUNOMURA, A., RAINA, A. K., SAYRE, L. M., PERRY, G., SMITH, M. A. (2000). Oxidative stress, antioxidants, and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 14(1), 62–66.
117. ROVIS, S., KAREHOLT, I., HELKALA, E. L., VIITANEN, M., WINBLAD, B., TUOMILEHTO, J., SOININEN, H., NISSINEN, A., KIVIPELTO, M. (2005). Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. 4, 705–711.
118. RUSINA, R., MATĚJ, R. (2007). Vaskulární demence. *Psychiatrie pro praxi*. 2, 81-84.
119. RŮŽIČKA, E. (2006). Parkinsonova nemoc. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 4, 241-258.
120. RŮŽIČKA, E., ROTH, J., KAŇKOVSKÝ, P. (2000). *Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy*. Praha: Galén. Extrapyramidová onemocnění [Galén]. ISBN 80-7262-048-7.
121. RYMAN, D. C., ACOSTA-BAENA, N., AISEN, P. S., BIRD, T., DANEK, A., FOX, N. C., GOATE, A., FROMMELT, P., GHETTI, B., LANGBAUM, J. B. S., LOPERA, F., MARTINS, R., MASTERS, C. L., MAYEUX, R. P., MCDADE, E., MORENO, S., REIMAN, E. M., RINGMAN, J. M., SALLOWAY, S., SCHOFIELD, P. R., SPERLING, R., TARIOT, P. N., XIONG, CH., MORRIS, J. C., BATEMAN, R. J. (2014). Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 83, 253-260.

122. SATO, T. HANYU, H., HIRAO, K., KANETAKA, H., SAKURAI, H. IWAMOTO, T. (2009). Efficacy of PPAR-g agonist pioglitazone in mild Alzheimer disease. *Neurobiology of Aging*. 32, 1626–1633.
123. SCARMEAS, N., LEVY, G., TANG, M. X., MANLY, J. STERN, Y. (2001). Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology*. 57, 2236–2242.
124. SCARMEAS, N., LUCHSINGER, J. A., SCHUPF, N., BRICKMAN, A. M., COSENTINO, S., TANG, M. X., STERN, Y. (2009). Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *The Journal of American Medical Association*. 302, 627-637.
125. SCARMEAS, N., STERN, Y., TANG, M. X., MAYEUX, R., LUCHSINGER, J. A. (2006). Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*. 59, 912–921.
126. SELKOE, D. J. (1999). Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. *Nature*. 399, 23-31.
127. SEUBERT, P., VIGO-PELFREY, C., ESCH, F., LEE, M., DOVEY, H., SINHA, S., SCHLOSSMACHER, M. G., WHALEY, J., SWINDLEHURST, C., MCCORMACK, R., WOLFERT, R., SELKOE, D. J., LIEBERBURG, I., SCHENK, D. (1992). Isolation and quantification of soluble Alzheimer's  $\beta$ -peptide from biological fluids. *Nature*. 359, 325-327.
128. SHEARDOVÁ, K., HUDEČEK, D., HROMKOVÁ, O., MARCINIÁK, R., HORT, J. (2016). Alzheimerova nemoc jako neuropatologické kontinuum v klinické praxi Jak jsme se v praxi zdokonalili v diagnóze od roku 1984 a proč stále nemáme kauzální terapii?. *Neurologie pro praxi*. 17(4), 219-223.
129. SHIBATA, M., YAMADA, S., KUMAR, S. R., CALERO, M., BADING, J., FRANGIONE, B., HOLTZMAN, D. M., MILLER, C. A., STRICKLAND, D. K., GHISO, J., ZLOKOVIC, B. V. (2000). Clearance of Alzheimer's amyloid- $\beta$ 1-40 peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier. *The Journal of Clinical Investigation*. 106, 1489-1499.
130. SCHAEFER, E. J., BONGARD, V., BEISER, A. S., LAMON-FAVA, S., ROBINS, S. J., AU, R., TUCKER, K. L., KYLE, D. J., WILSON, P. W., WOLF, P. A. (2006). Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: The Framingham Heart Study. *Archives of neurology*. 63, 1545-1550.

131. SCHEUNER, D., ECKMAN, C., JENSEN, M., SONG, X., CITRON, M., SUZUKI, N., BIRD, T. D., HARDY, J., HUTTON, M., KUKULL, W., LARSON, E., LEVY-LAHAD, E., VIITANEN, M., PESKIND, E., POORKAJ P, SCHELLENBERG, G., TANZI, R., WASCO, W., LANNFELT, L., SELKOE, D., YOUNKIN S. (1996). Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nature Medicine*. 2, 864-870.
132. SKOOG, I., LERNFELT, B., LANDAHL, S., PALMERTZ, B., ANDREASSON, L. A., NILSSON, L., PERSSON, G., ODEN, A., SVANBORG, A. (1996). 15-Year longitudinal study of blood pressure and dementia. *The Lancet*. 347, 1141–1145.
133. SMITH, C., GRAHAM, D. I., MURRAY, L. S., NICOLL, J. A. (2003). Tau immunohistochemistry in acute brain injury. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 29, 496–502.
134. SPARKS, D. L., KUO, Y. M., ROHER, A. MARTIN, T., LUKAS, R. J. (2000). Alterations of Alzheimer's disease in the cholesterol-fed rabbit, including vascular inflammation. Preliminary observations. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 903, 335–344.
135. STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. (2014). *Farmakoterapeutické informace: Měsíčník pro lékaře a farmaceuty*. 12, 1-4.
136. STERN, Y., GURLAND, B., TATEMICH, T. K., TANG, M. X., WILDE, D., MAYEUX, R. (1994). Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *The Journal of the American Medical Association*. 271, 1004–1010.
137. STEWART, R., MASAKI, K., XUE, Q. L., PEILA, R., PETROVITCH, H., WHITE, L. R., LAUNER, L.J. (2005). A 32-year prospective study of change in body weight and incident dementia: The Honolulu-Asia Aging Study. *Archives of neurology*. 62, 55-60.
138. ŠŤASTNÝ, F. (2008). Genetická podstata Alzheimerovy choroby a možnosti její predikce. *Psychiatrie*. 12(4), 207-213.
139. TANABE, CH., HOTODA, N., SASAGAWA, N., FUJISAWA, A. S., MARUYAMA, K., ISHIURA, S. (2007). ADAM19 is tightly associated with constitutive Alzheimer's disease APP a-secretase in A172 cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 352, 111–117.



140. TRABER, M. G., VAN DER VLIET, A., REZNICK, A. Z., CROSS, C. E. (2000). Tobacco-related diseases. Is there a role for antioxidant micronutrient supplementation?. *Clinics in Chest Medicine*. 21, 173.
141. TROJAN, S. (2003). *Lékařská fyziologie*. 4. přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada Publishing. Avicenum [Grada]. ISBN 80-247-0512-5.
142. TRUJILLO, M. E., SCHERER, P. E. (2005). 2005. Adiponectin-journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *Journal of Internal Medicine*. 257, 167–175.
143. TURNER, P. R., O'CONNOR, K., TATE, W. P., ABRAHAM, W. C. (2003). Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory. *Progress in Neurobiology*. 70, 1–32.
144. TZOURIE, C., ANDERSON, C., CHAPMAN, N., WOODWARD, M., NEAL, B., MACMAHON, S., CHALMERS, J. (2003). Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Archives of Internal Medicine*. 163, 1069–1075.
145. VAN CAUWENBERGHE, C., VAN BROECKHOVEN, CH., SLEEGERS, K. (2015). The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genetics in Medicine*. 18(5), 421-430.
146. VAN GELDER, B. M., TIJHUIS, M., KALMIJN, S., KROMHOUT, D. (2007). Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: The Zutphen Elderly Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 84, 1142-1147.
147. VAN GIAU, V., BAGYINSZKY, E., AN, S. S. A., KIM, S. Y. (2015). Role of apolipoprotein E in neurodegenerative diseases. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 11, 1723–1737.
148. VAN PRAAG, H., KEMPERMANN, G., GAGE, F. H. (1999). Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nature Neuroscience*. 2, 266–270.
149. VAN UDEN, E., MALLORY, M., VEINBERGS, I., ALFORD, M., ROCKENSTEIN, E., MASLIAH, E. (2002). Increased Extracellular Amyloid Deposition and Neurodegeneration in Human Amyloid Precursor Protein Transgenic Mice Deficient in Receptor-Associated Protein. *The Journal of Neuroscience*. 22(21), 9298–9304.

150. VASSAR, R., BENNETT, B. D., BABU-KHAN, S. et al. (1999). Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science*. 286, 735–741.
151. VEPSALAINEN, S., PARKINSON, M., HELISALMI, S., MANNERMAA, A., SOININEN, H., TANZI, R. E., BERTRAM, L., HILTUNEN, M. (2007). Insulin-degrading enzyme is genetically associated with Alzheimer's disease in the Finnish population. *Journal of Medical Genetics*. 44, 606–608.
152. VERGHESE, J., LIPTON, R. B., KATZ, M. J., HALL, C. B., DERBY, C. A., KUSLANSKY, G., AMBROSE, A. F., SLIWINSKI, M., BUSCHKE, H. (2003). Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *The New England Journal of Medicine*. 348, 2508-2516.
153. VOKURKA, M., HUGO, J. (2007). *Velký lékařský slovník*. 7., aktualiz. vyd. Praha: Maxdorf, Jessenius. ISBN 978-80-7345-130-1.
154. VYHNÁLEK, M., BARTOŠ, A., DOSTÁL, V., FRNAKOVÁ, V., HOLMEROVÁ, I., LACZÓ, J., LÍNEK, V., REKTOROVÁ, I., RESSNER, P., RUSINA, R., SHEARDOVÁ, K., VALIŠ, M., HORT, J. (2011). Diagnostikujeme a léčíme demence správně a včas? Výsledky průzkumu ve světle nových doporučení. *Neurologie pro praxi*. 12(5), 352-358.
155. VYHNÁLEK, M., LACZÓ, J., NIKOLAI, T., SHEARDOVÁ, K., HORT J. (2012). Časná diagnostika Alzheimerovy nemoci ve světle nových diagnostických kritérií. *Neurologie pro praxi*. 13(6), 325-329.
156. WANG, H. X., KARP, A., WINBLAD, B., FRATIGLIONI, L. (2002). Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: A longitudinal study from the Kungsholmen project. *American Journal of Epidemiology*. 155, 1081–1087.
157. WANG, L., LARSON, E. B., BOWEN, J. D., VAN BELLE, G. (2006). Performance-based physical function and future dementia in older people. *Archives of Internal Medicine*. 166, 1115–1120.
158. WANG, H. X., WAHLIN, A., BASUN, H., FASTBOM, J., WINBLAD, B., FRATIGLIONI, L. (2001). Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology*. 56, 1188-1194.
159. WEN, Y., YANG, S. H., LIU, R., PEREZ, E. J., BRUN\_ZINKERNAGEL, A. M., KOULEN P., SIMPKINS, J. W. (2007). Cdk5 is involved in NFT-like tauopathy

- induced by transient cerebral ischemia in female rats. *Biochimica et biophysica acta*. 1772(4), 473-483.
160. WHITE, L., KATZMAN, R., LOSONCZY, K., SALIVE, M., WALLACE, R., BERKMAN, L., TAYLOR, J., FILLENBAUM, G., HAVLIK, R. (1994). Association of education with incidence of cognitive impairment in three established populations for epidemiologic studies of the elderly. *Journal of Clinical Epidemiology*. 47, 363–374.
  161. WHITEHOUSE, P. J., MARTINO, A. M., WAGSTER, M. V., PRICE, D. L., MAYEUX, R., ATACK, J. R., KELLAR, K. J. (1988). Reductions in [3H]nicotinic acetylcholine binding in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: An autoradiographic study. *Neurology*. 38, 720–723.
  162. WHITMER, R. A., GUNDERSON, E. P., BARRETT-CONNOR, E., QUESENBERRY, C. P., YAFFE, K. (2005). Obesity in middle age and future risk of dementia: A 27 year longitudinal population based study. *British Medical Journal*. 330, 1360.
  163. WILLETT, W. C., SACKS, F. TRICHOPOULOU, A., DRESCHER, G., FERRO-LUZZI, A., HELSING, E., TRICHOPOULOS, D. (1995). Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 61(6), 1402-1406.
  164. WILLIAMS D.R. (2006). Tauthopathies: classification and clinical update on neurodegenerative diseases associated with mikrotubule-associated protein tau. *Internal Medicine Journal*. 36 (10), 652-660.
  165. WILLIAMSON, J., GOLDMAN, J., MARDER, K. S. (2009) Genetic Aspects of Alzheimer Disease. *Neurologist*. 15(2), 80–86.
  166. WILSON, R. S., BENNETT, D. A., BIENIAS, J. L. AGGARWAL, N. T., MENDES DE LEON, C: F., MORRIS, M. C., SCHNEIDER, J. A., EVANS, D. A. (2002). Cognitive activity and incident AD in a population based sample of older persons. *Neurology*. 59, 1910-1914.
  167. WONG, R., PELAEZ, M., PALLONI, A., MARKIDES, K. (2006). Survey data for the study of aging in Latin America and the Caribbean: selected studies. *Journal of Aging and Health*. 18,157–79.
  168. WU, C., ZHOU, D., WEN, C., ZHANG, L., COMO, P, QIAO, Y. (2003). Relationship between blood pressure and Alzheimer's disease in Linxian County, China. *Life Sciences*. 72, 1125–1133.

169. YAN, S. D., FU, J., SOTO, C. CHEN, X., ZHU, H., AL-MOHANNA, F., COLLISON, K., ZHU, A., STERN, E., SAIDO, T., TOHYAMA, M., OGAWA, S., ROHER, A, STERN, D. (1997). An intracellular protein that binds amyloid-b peptide and mediates neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature*. 389, 689-695.
170. YOSHIKAI, S., SASAKI, H., DOH-URA, K., FURUYA, H., SAKAKI, Y. (1990). Genomic organization of the human amyloid beta-protein precursor gene. *Gene*. 87(2), 257-263.
171. YOUNKIN S. G. (1998). The role of A $\beta$ 42 in Alzheimer's disease. *The Journal of Physiology*. 92, 289-292.
172. YU, Y. H., GINSBERG, H. N. (2005). Adipocyte signaling and lipid homeostasis: Sequelae of insulin-resistant adipose tissue. *Circulation Research*. 96, 1042–1052.
173. ZVĚŘOVÁ, M. (2017). *Alzheimerova demence*. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-271-0561-8.

## Internetové zdroje

1. *ALZGENE – FIELD SYNOPSIS OF GENETIC ASSOCIATION STUDIES IN AD.* [cit. 21. 11. 2017]. Dostupné z: <http://www.alzgene.org/>.
2. *AlzGene Meta-analysis of all published AD association studies (case-control only) APOE\_E2/3/4.* [cit. 21. 11. 2017]. Dostupné z: <http://www.alzgene.org/meta.asp?geneID=83>.
3. *Alzheimer centrum.* [cit. 3. 11. 2017]. Dostupné z: <http://www.alzheimercentrum.cz/nase-zarizeni/>.
4. *Alzheimer's disease.* [cit. 14. 11. 2017]. Dostupné z: <http://www.alzheimer-europe.org/Dementia/Alzheimer-s-disease>.
5. *Alzheimer home.* [cit. 3. 11. 2017]. Dostupné z: <http://www.alzheimerhome.cz/>.
6. *APOE gene.* [cit. 21. 11. 2017]. Dostupné z: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/APOE#location>.
7. *APOE.* [cit. 21. 11. 2017]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/348>.
8. *APP gene.* [cit. 21. 10. 2017]. Dostupné z: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/APP#location>.
9. *APP gene – A4\_HUMAN.* [cit. 21. 10. 2017]. Dostupné z: <http://www.uniprot.org/uniprot/P05067>.
10. *Brain image.* [cit. 24. 11. 2017]. Dostupné z: [http://data.gate2biotech.com/editor\\_images/Image/Eva/Alzheimer\\_brain\\_-\\_comparison.jpg](http://data.gate2biotech.com/editor_images/Image/Eva/Alzheimer_brain_-_comparison.jpg).
11. *CNS Pathology.* [cit. 26. 11. 2017]. Dostupné z: <https://library.med.utah.edu/WebPath/CNSHTML/CNS090.html>.
12. DAWODU, S. T. (2017). *Traumatic Brain Injury (TBI) - Definition, Epidemiology, Pathophysiology.* [cit. 14. 10. 2017]. Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/article/326510-overview>.
13. *Dementia statistics.* [cit. 21. 10. 2017]. Dostupné z: <https://www.alz.co.uk/research/statistics>.
14. *GNI per capita.* [cit. 23. 11. 2017]. Dostupné z: <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GNP.PCAP.PP.CD?locations=XD>.
15. *Lékaři v KNTB začínou používat novou metodu k diagnostice Alzheimerovy nemoci.* [cit. 16. 11. 2017]. Dostupné z: <http://www.kntb.cz/lekari-v-kntb-zacnou-pouzivat-novou-metodu-k-diagnostice-alzheimerovy-nemoci>.

16. Ministerstvo práce a sociálních věcí. (2017). Statistická ročenka z oblasti práce a sociálních věcí 2016. [cit. 14. 11. 2017] Dostupné z: [https://www.mpsv.cz/files/clanky/31493/Statisticka\\_rocenka\\_z\\_oblasti\\_prace\\_a\\_sociálních\\_veci\\_2016.pdf](https://www.mpsv.cz/files/clanky/31493/Statisticka_rocenka_z_oblasti_prace_a_sociálních_veci_2016.pdf).
17. *Mutations*. [cit. 26. 11. 2017]. Dostupné z: <http://www.alzforum.org/mutations>.
18. *National Dementia Strategies*. [cit. 3. 11. 2017]. Dostupné z: <http://www.alzheimer-europe.org/Policy-in-Practice2/National-Dementia-Strategies>.
19. *Náklady na léčbu*. [cit. 3. 11. 2017]. Dostupné z: <https://www.zpmvcr.cz/pojistovna/aktuality/tiskova-zprava-naklady-na-lecibu-alzheimerova-choroba/>.
20. *Náklady na léčbu VZP*. [cit. 4. 11. 2017]. Dostupné z: <https://www.vzp.cz/onas/aktuality/analyza-nemocnych-s-alzheimerem-pribylo-za-tri-roky-o-22-naklady-se-blizi-miliarde>.
21. *Národní akční plán pro Alzheimerovu nemoc a další obdobná onemocnění na léta 2016–2019*. [cit. 4. 11. 2017]. Dostupné z: [https://www.mzcr.cz/dokumenty/narodni-akcni-plan-pro-alzheimerovu-nemoc-a-dalsi-obdobna-onemocneni-na-leta-201\\_12997\\_3216\\_1.html](https://www.mzcr.cz/dokumenty/narodni-akcni-plan-pro-alzheimerovu-nemoc-a-dalsi-obdobna-onemocneni-na-leta-201_12997_3216_1.html).
22. *Neurofibrillary Tangles and Granulovacuolar Degeneration*. [cit. 26. 11. 2017]. Dostupné z: [http://missinglink.ucsf.edu/lm/ids\\_104\\_neurodegenerative/Case1/Case1Micro2.htm](http://missinglink.ucsf.edu/lm/ids_104_neurodegenerative/Case1/Case1Micro2.htm).
23. *O Alzheimerově nemoci*. [cit. 24. 11. 2017]. Dostupné z: [http://www.nudz.cz/adcentrum/klinicka\\_cast.html](http://www.nudz.cz/adcentrum/klinicka_cast.html).
24. *Population in Italy: estimates for the year 2016*. [cit. 21. 10. 2017]. Dostupné z: <http://www.istat.it/en/files/2017/03/demographic-indicators.pdf>.
25. PRINCE, M., COMAS-HERRERA, A., KNAPP, M., GUERCHET, M., KARAGIANNIDOU, M. (2016). *World Alzheimer Report 2016, Improving healthcare for people living with dementia coverage, Quality and costs now and in the future*. *Alzheimer's Disease International*. [cit. 21. 10. 2017]. Dostupné z: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2016.pdf>.
26. PRINCE, M., WIMO, A., GUERCHET, M., ALI, G.-C., WU, Y.-T., PRINA, M. (2015). *World Alzheimer Report 2015, The Global Impact of Dementia An analysis of prevalence, incidence, cost and trends*. *Alzheimer's Disease International*. [cit. 4. 11. 2017]. Dostupné z: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>.
27. *PSEN1*. [cit. 26. 10. 2017]. Dostupné z: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PSEN1#location>.

28. *PSEN1 presenilin 1*. [cit. 26. 10. 2017]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5663>.
29. *PSEN2 (presenilin 2 (Alzheimer disease 4))*. [cit. 26. 10. 2017]. Dostupné z: <http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/PSEN2ID41883ch1q42.html>.
30. *PSEN2 gene*. [cit. 26. 10. 2017]. Dostupné z: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PSEN2#location>.
31. *Test kreslení hodin*. [cit. 12. 11. 2017]. Dostupné z: <http://neurolog.wz.cz/6-Demence/skaly/testhodin.htm>.
32. *Therapeutics, Aducanumab*. [cit. 24. 11. 2017]. Dostupné z: <http://www.alzforum.org/therapeutics/aducanumab>.
33. *University of Pennsylvania Smell Identification Test*. [cit. 26. 11. 2017]. Dostupné z: [http://en.wikipedia.org/wiki/University\\_of\\_Pennsylvania\\_Smell\\_Identification\\_Test](http://en.wikipedia.org/wiki/University_of_Pennsylvania_Smell_Identification_Test).
34. *Věková struktura ČR*. [cit. 21. 10. 2017]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/staticke/animgraf/cz/>.
35. *World population ageing, 1950-2050*. (2002). [cit. 25. 10. 2017]. New York: United Nations. ISBN 92-1-051092-5. Dostupné z: <http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/>.
36. *Zpráva o stavu demence 2016*. [cit. 21. 10. 2017]. Dostupné z: <http://www.alzheimer.cz/res/archive/004/000480.pdf?seek=1492589048>.

## Seznam obrázků

<b>Obr. 1:</b> Zvyšování počtu lidí starších 60 let v letech 1950–2050 (převzato a upraveno dle World population ageing, 2002).....	8
<b>Obr. 2:</b> Růst počtu lidí s demencí v jednotlivých světadílech ve srovnání s růstem ve světě v letech 2015-2030 (převzato a upraveno dle Prince et al., 2015).....	9
<b>Obr. 3:</b> Růst počtu lidí s demencí v zemích s nízkými a středními příjmy ve srovnání se zeměmi s vysokými příjmy v letech 2015-2050 (převzato a upraveno dle Prince et al., 2015).....	10
<b>Obr. 4:</b> Řez zdravým mozkem (vlevo) a mozkem postiženým těžkým stupněm AD (vpravo); (převzato z Brain Image. [online]).....	13
<b>Obr. 5:</b> Neuritické plaky tvořené v jádru A $\beta$ obaleným neurofibrilárními tangles (spletěmi); (převzato z CNS Pathology. [online]).....	15
<b>Obr. 6:</b> Neurofibrilární tangles, spletě tvořené $\tau$ -proteinem (převzato z Neurofibrillary Tangles and Branulovacuolar Degeneration. [online]).....	15
<b>Obr. 7:</b> Srovnání zdravých neuronů (vpravo) a neuronů s neuronálními klubky a amyloidními plaky (vlevo); (převzato z O Alzheimerově nemoci. [online]).....	18
<b>Obr. 8:</b> Schematický pohled na membránové oblasti a místa štěpení APP. Fragment A $\beta$ 40 obsahuje zbytky 672-711 APP, fragment A $\beta$ 42 zahrnuje zbytky 672-713 (převzato Turner et al., 2003).....	20
<b>Obr. 9:</b> Umístění genu APP na chromozomu 21 (převzato z APP gene. [online]).....	23
<b>Obr.10:</b> Umístění genu PSEN1 na chromozomu 14 (převzato z PSEN1. [online]).....	25
<b>Obr. 11:</b> Umístění genu PSEN2 na chromozomu 1 (převzato z PSEN2 gene. [online]).....	27
<b>Obr. 12:</b> Umístění genu APOE na chromozomu 19 (převzato z APOE gene. [online]).....	29
<b>Obr. 13:</b> Spojitost genu APOE s onemocněními (převzato z Van Giau et al. 2015).....	31
<b>Obr. 14:</b> Ukázkové snímky MRI mozku se všemi 5 stupni mediotemporální atrofie (MTA) od žádné (0) až po masivní (4); (převzato z Bartoš et al., 2007).....	49
<b>Obr. 15:</b> Ukázka PIB-PET mozku odrážející větší vazbu PIB v kortikálních oblastech subjektů s MCI-4 a AD (převzato z Price et al., 2005).....	50
<b>Obr. 16:</b> Ukázka SPECT mozku pacientů s Alzheimerovou chorobou (AD), vaskulární demencí (VD), smíšenou demencí (MIX) a normálním nálezem (N) (převzato z Bartoš et al., 2008).....	51
<b>Obr. 17:</b> Mapa se zeměmi, které mají vytvořené Národní strategie demence (převzato z Ministerstvo práce a sociálních věcí. [online]).....	61



## Seznam tabulek

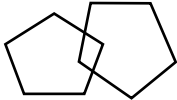
<b>Tab. I:</b> Vybrané patogenní mutace APP zodpovědné za EOAD (převzato a upraveno dle Mutations. [online]).....	24
<b>Tab. II:</b> Vybrané patogenní mutace PSEN1 zodpovědné za EOAD (převzato a upraveno dle Mutations. [online]).....	26
<b>Tab. III:</b> Patogenní mutace PSEN2 zodpovědné za EOAD (převzato a upraveno dle Mutations. [online]).....	28
<b>Tab. IV:</b> Procentuální zastoupení genotypů APOE v populaci (převzato a upraveno dle Hallman et al., 1991).....	30
<b>Tab. V:</b> Zastoupení jednotlivých alel APOE v populaci a u pacientů s AD (převzato a upraveno dle Van Giau et al., 2015; AlzGene Meta-analysis [online]).....	31
<b>Tab. VI:</b> Geny spojené s AD a jejich patogenita.....	34
<b>Tab. VII:</b> Současná farmakoterapie Alzheimerovy choroby (převzato z Jiráková, 2009a).....	56
<b>Tab. VIII:</b> Počty jedinců a procentuální zastoupení genotypů APOE u jedinců vyšetřených v laboratoři GENLABS, s.r.o. v letech 2014-2017.....	63

## Seznam příloh

<b>Příloha č. 1:</b> Test Mini-Mental State Examination (převzato a upraveno dle Jirák et al., 1998; Nikolai, 2013).....	91
<b>Příloha č. 2:</b> Test hodin (převzato z Test kreslení hodin. [online]).....	92
<b>Příloha č. 3:</b> Ischemické skóre dle Hachinského (převzato a upraveno dle Hrdlička a Hrdličková, 1999).....	93

## Přílohy

**Příloha č. 1** Test Mini-Mental State Examination (převzato a upraveno dle Jirák et al., 1998; Nikolai, 2013).

<b>Test kognitivních funkcí – Mini-Mental State Examination</b>	
Za každou správnou odpověď je dán 1 bod	Skóre
<p><b>A. Orientace</b>            Kolikátého je dnes?            Který je měsíc?            Který je rok?            Jaký je den v týdnu?            Které je roční období?            Ve kterém jsme státě?            Ve kterém jsme městě?            Jak se jmenuje tato nemocnice?            Ve kterém jsme poschodí?</p>	
<p><b>B. Bezprostřední vybavení</b>            Vyšetřující jmenuje 3 libovolné předměty a vyzve pacienta, aby je opakoval</p>	
<p><b>C. Pozornost a počítání</b>            Pacient odečítá číslo 7 od čísla 100, a to pětkrát</p>	
<p><b>D. Vybavení</b>            Pacient si má vybavit 3 dříve zopakované předměty</p>	
<p><b>E. Řeč</b>            Pacientovi jsou ukázány 2 předměty, které má pojmenovat</p> <p>Pacient má zopakovat – Žádná ale, jestliže, kdyby</p> <p>Pacientovi je dán třístupňový příkaz – Vezměte papír do pravé ruky, přeložte ho na polovinu a položte ho na zem</p> <p>Pacient má přečíst nápis „Zavřete oči!“ a udělat, co je napsáno</p> <p>Pacient má napsat smysluplnou větu obsahující podmět a přísudek.</p> <p>Pacient má okopírovat obrázek 2 protínajících se pětiuhelníků dle předlohy, musí být zachovány všechny úhly a dva úhly se musí protínat</p> <div style="text-align: center;">  </div>	
<p>Hodnocení</p> <p>0-5 bodů těžká demence            6-17 bodů středně těžká demence            18-24 bodů lehká kognitivní porucha            25-26 bodů hraniční nález (může jít o MCI nebo počínající demenci)            27-30 bodů normální kognitivní funkce</p>	

**Příloha č. 2** Test hodin (převzato z Test kreslení hodin. [online]).

Skóre	Popis	Příklady
<b>1</b>	<b>Bezchybné provedení</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• číslice 1–12 ve správném pořadí i místě</li> <li>• dvě ručičky ve správné poloze</li> </ul>	
<b>2</b>	<b>Lehká prostorová chyba ciferníku hodin</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vzdálenosti mezi číslicemi nerovnoměrné</li> <li>• číslice mimo kruh</li> <li>• otočení papíru s otočením číslic</li> <li>• použití pomocných čar pro lepší orientaci</li> </ul>	
<b>3</b>	<b>Chybné zaznamenání času, zachované prostorové uspořádání hodin</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pouze jedna ručička</li> <li>• čas zaznamenán slovně „10 hodin 10 minut“</li> <li>• čas vůbec nezaznamenán</li> </ul>	
<b>4</b>	<b>Střední stupeň prostorové dezorganizace, takže zaznamenání času není možné</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nepravidelné mezery</li> <li>• zapomenutí čísel</li> <li>• perseverace: opakování kruhu, číslice na jednu stranu od 12</li> <li>• záměna pravý-levý (čísllice proti směru)</li> <li>• dysgrafie – chybějí čitelné číslice</li> </ul>	
<b>5</b>	<b>Těžká prostorová dezorganizace</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jako u skóre 4, ale silněji vyjádřeno</li> </ul>	
<b>6</b>	<b>Chybí zakreslení hodin (CAVE: vylučte depresi/delirium)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• žádný pokus zakreslit hodiny</li> <li>• ani vzdálená podobnost s hodinami</li> <li>• napsáno slovo nebo jméno</li> </ul>	

**Příloha č. 3** Ischemické skóre dle Hachinského (převzato a upraveno dle Hrdlička a Hrdličková, 1999).

<b>Ischemické skóre dle Hachinského</b>	
1. Náhlý začátek	2
2. Postupující deteriorace	1
3. Fluktuující průběh	2
4. Noční stavy zmatenosti	1
5. Relativní zachovalost osobnosti	1
6. Deprese	1
7. Tělesné potíže	1
8. Emoční labilita	1
9. Hypertenze	1
10. Cévní mozková příhoda v anamnéze	2
11. Jiné známky arteriosklerózy	1
12. Neurologické ložiskové příznaky (motorické příznaky...)	2
13. Ložiskový neurologický nález	2
<b>Hodnocení:</b>	
0-4	pravděpodobná AD
5-6	nediskriminující skóre, smíšená demence
7 a více	pravděpodobná vaskulární demence