

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Vývoj terapeutických strategií u Alzheimerovy choroby

Adéla Jakubů

Bakalářská práce

2019

University of Pardubice

Faculty of Chemical Technology

Evolution of therapeutic strategies in Alzheimer's Disease

Adéla Jakubů

Bachelor's thesis

2019

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2018/2019

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Adéla Jakubů**
Osobní číslo: **C16183**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Klinická biologie a chemie**
Název tématu: **Vývoj terapeutických strategií u Alzheimerovy choroby**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Vypracovat teoretickou rešerši týkající se Alzheimerovy choroby.
2. V první části stručně popsat neurodegenerativní choroby a rozdělit je do skupin.
3. Druhou část věnovat popisu Alzheimerovy choroby se zaměřením na projevy, diagnostiku a možnostem současné léčby.
4. Třetí část věnovat podrobnému popisu hypotézám vzniku této choroby, hlavně cholinerní hypotéze, hypotéze proteinu Tau a amyloidové hypotéze.
5. V poslední části popsat oblasti výzkumu nových léčiv z oblasti jednotlivých hypotéz vzniku této choroby.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Katarína Vorčáková, Ph.D.**

Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **21. prosince 2018**

Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2019**



Ing. Petr Kalenda, Ph.D.
děkan

L.S.



prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2019

Prohlašuji

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnici Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 30. 6. 2019

.....

Jakubů Adéla

PODĚKOVÁNÍ

Veliké děkuji, patří mé rodině, která mě vždy podporovala během celého studia. Poděkovat bych také chtěla mé vedoucí bakalářské práce Mgr. Kataríně Vorčákové, Ph.D., za její trpělivost při čtení a kontrole této bakalářské práce.

ANOTACE

První část této práce je věnovaná popisu neurodegenerativních chorob, jejich rozdělení do skupin a popisu patologických jevů. Dále obsahuje popis Alzheimerovy choroby, který je zaměřen na historii a příčiny vzniku, klinické projevy a hypotézy vzniku Alzheimerovy choroby. Další část práce je věnována současné léčbě z oblasti cholinergního a glutamatergního systému. Poslední část poskytuje informace z oblasti výzkumu nových léčiv.

KLÍČOVÁ SLOVA

Neurodegenerativní choroby; Alzheimerova choroba; léčba Alzheimerovy choroby; inhibitory cholinesteraz; Tau protein; A β

TITLE

Evolution of therapeutic strategies in Alzheimer's disease

ANNOTATION

The first part of this thesis deals with description of neurodegenerative diseases, their distribution to the groups and with description of pathological signs. Furthermore, it includes description of Alzheimer's disease which is focused on history and causes of the disease, clinical aspects and hypothesis. Next part of this thesis is focused on recent treatment, especially on cholinergic system and glutamatergic system. The last part offers information about research of new medicines.

KEYWORDS

Neurodegenerative disease; Alzheimer's Disease; Treatment of Alzheimer's Disease; Cholinesterase Inhibitors; Tau protein; A β

Obsah

1	ÚVOD.....	14
2	NEURODEGENERATIVNÍ CHOROBY	15
2.1	Neurodegenerativní demence	16
2.1.1	Frontotemporální demence	16
2.1.2	Demence s Lewyho tělísky.....	17
2.1.3	Parkinsonova choroba s demencí.....	18
2.1.4	Creutzfeldtova-Jakobova choroba.....	18
2.1.5	Huntingtonova choroba	19
2.2	Vaskulární demence	20
2.3	Smíšené demence	20
2.4	Dělení podle postižené části mozku	21
2.4.1	Kortikální demence	21
2.4.2	Subkortikální demence	21
3	ALZHEIMEROVA CHOROBA	22
3.1	Historie vzniku.....	22
3.2	Příčiny vzniku	22
3.2.1	Apolipoprotein E.....	22
3.2.2	Hematoencefalická bariéra	23
3.2.2.1	Stavba.....	23
3.2.2.2	Funkce	23
3.3	Formy Alzheimerovy choroby	23
3.3.1	Rozdělení dle dědičnosti.....	23
3.3.2	Rozdělení dle prvních příznaků	23
3.4	Klinické projevy Alzheimerovy choroby	24
3.4.1	Lehké stádium.....	24
3.4.2	Střední stádium	24
3.4.3	Těžké stádium	25
3.5	Diagnostika.....	25

3.6	Histologie.....	26
3.7	Genetické predispozice.....	26
4	HYPOTÉZY VZNIKU AD.....	28
4.1	Cholinergní hypotéza.....	28
4.1.1	Acetylcholin.....	28
4.2	Tau hypotéza.....	29
4.3	Amyloidová hypotéza.....	29
4.3.1	Amyloidové/senilní/neuritické plaky.....	30
4.3.2	Amyloid- β prekurzorový protein.....	30
4.4	Mitochondriální hypotéza.....	30
4.5	Patogenní hypotéza.....	30
4.6	Vaskulární hypotéza.....	31
4.6.1	Mozková mrtvice neboli mozkový infarkt.....	32
4.6.2	Srdeční onemocnění.....	32
4.6.3	Ateroskleróza.....	32
5	SOUČASNÁ LÉČBA ALZHEIMEROVY CHOROBY.....	33
5.1	Inhibitory cholinesteraz.....	33
5.1.1	Donepezil.....	33
5.1.2	Rivastigmin.....	35
5.1.3	Galantamin.....	37
5.2	Glutamátergní systém.....	38
5.2.1	Memantin.....	38
5.3	Kombinace ChEI s memantinem.....	40
5.4	Léčba non-kognitivních symptomů.....	40
5.5	Léčba pomocí výživy.....	41
5.5.1	Středomořská dieta.....	41
5.5.2	Ketogenní dieta.....	41
5.5.3	Léčebné potraviny.....	41
5.5.3.1	Axona.....	42
5.5.3.2	Souvenaid.....	42

5.5.3.3	CerefolinNAC.....	42
5.6	Nefarmakologická léčba.....	42
6	VYVÍJEJÍCÍ SE NOVÁ LÉČBA	43
6.1	Léčba v oblasti A β	43
6.1.1	Aktivace degradujících enzymů.....	43
6.1.2	Imunoterapie	43
6.1.3	Zablokování A β	44
6.1.4	Snížení produkce A β – inhibitory β - a γ -sekretázy.....	44
6.2	Léčba v oblasti Tau proteinu	44
6.2.1	Inhibice hyperfosforylace Tau proteinu	44
6.2.2	Inhibice tau agregace.....	45
6.2.3	Imunoterapie	45
7	ZÁVĚR.....	46
8	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	47

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obr. 1: Počet lidí trpících demencí v ČR podle pohlaví	15
Obr. 2: Lewyho tělíska	18
Obr. 3: Vlevo je pacient trpící AD a vpravo je zdravý pacient	26
Obr. 4: Syntéza acetylcholinu	28
Obr. 5: Acetylcholinesterázové inhibitory	33
Obr. 6: Struktura memantinu	39
Graf 1: Typy demencí a jejich četnost v České republice	21
Graf 2: Porovnání koncentrací rivastigminu v plazmě	36
Tabulka 1: Výčet léku používaných při stádiích AD	40

SEZNAM ZKRATEK

ACE-R	Addenbrookský kognitivní test (Addenbrooke's Cognitive Examination Revised)
AD	Alzheimerova choroba (Alzheimer's Disease)
ADAS-Cog	hodnocení míry poškození kognitivních funkcí (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive)
ACh	acetylcholin
AChE	acetylcholinesteráza
AChEIs	acetylcholinesterázové inhibitory (Acetylcholinesterase Inhibitors)
ApoE	Apolipoprotein E
APP	prekurzor proteinu amyloidu
A β	amyloid- β peptid, beta-amyloid
A β PP	amyloid- β prekurzorový protein
BuChE	butyrylcholinesteráza
CABG	aortokoronární bypass (Coronary Artery Bypass Graft)
CHD	koronární srdeční choroby (Coronary Heart Disease)
CJD	Creutzfeldtova-Jakobova choroba (Creutzfeld-Jakob Disease)
CNS	centrální nervová soustava
CT	výpočetní tomografie (Computed Tomography)
CYP	cytochrom P-450
CYP2D6	cytochrom P-450 isoenzym 2D6
CYP3A4	cytochrom P-450 isoenzym 3A4
DLB	demence s Lewyho tělísky (Dementia with Lewy Bodies)
EBV	virus Epstein- Barrové
ECE	Endotelin konvertující enzym (Endothelin-converting enzyme)
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration)
FFI	fatální familiární insomnie (Fatal Familial Insomnia)
FTLD	frontotemporalní lobární degenerace (Frontotemporal Lobar Degeneration)
FTLD-tau	frontotemporalní lobární degenerace – tau
FTLD-TDP	frontotemporalní lobární degenerace – TDP
GSK3	glykogen syntáza kináza (Glycogen Synthase Kinase 3)
GSS	Gerstmann-Straussler syndrom (Gerstmann-Straussler Syndrome)
HGH	lidský růstový hormon (Human Growth Hormone)

HHV	lidský herpes virus (<i>Human Herpesvirus</i>)
HIV	virus lidské imunitní nedostatečnosti (Human Immunodeficiency Virus)
HSV-1	Herpes Simplex Virus orální
HSV-2	Herpes Simplex Virus genitální
ChAT	cholin acetyltransferáza
ChEI	inhibitory cholinesteráz (Cholinesterase Inhibitor)
IDE	inzulín degradující enzym (Inzulin-Degrading Enzyme)
LDL	lipoprotein o nízké hustotě
MMP	Matrixová metaloproteináza (Matrix Metalloproteinases)
MMSE	krátký test kognitivních funkcí (Mini-Mental State Exam)
MoCA	Montrealský kognitivní test (Montreal Cognitive Assessment)
MRI	magnetická rezonance (Magnetic Resonance Imaging)
NEP	neutrální endopeptidáza
NFTs	neurofibrilární klubka (Neurofibrillary Tangles)
NMDA	<i>N</i> -methyl- <i>D</i> -aspartát
PD	Parkinsonova choroba (Parkinson's Disease)
PDD	Parkinsonova choroba s demencí (Parkinson's Disease with Dementia)
PNS	periferní nervová soustava
PRNP	prion proteinový gen (Prion Protein Gene)
PSEN1	presenilin-1
PSEN2	presenilin-2
RBD	REM spánková porucha chování (REM Sleep Behavior Disorder)
sCJD	sporadická CJD (Sporadic Creutzfeld-Jakob Disease)
SFK	Src kinázová rodina (Src Family Kinases)
vCJD	nová varianta CJD (Variant Creutzfeld-Jakob Disease)

1 ÚVOD

Neurodegenerativní choroby se týkají poruch centrální nervové soustavy (CNS), které jsou způsobeny neustálou ztrátou neuronů, jejich dysfunkcí nebo jejich smrtí. Mnohé studie uvádějí, že na neurodegenerativní poruchy má vliv hematoencefalická bariéra. Změny v hematoencefalické bariéře zabraňují vykonávání běžných funkcí, jako je transport živin, udržování homeostázy a zábrana vstupu drog do CNS. [1]

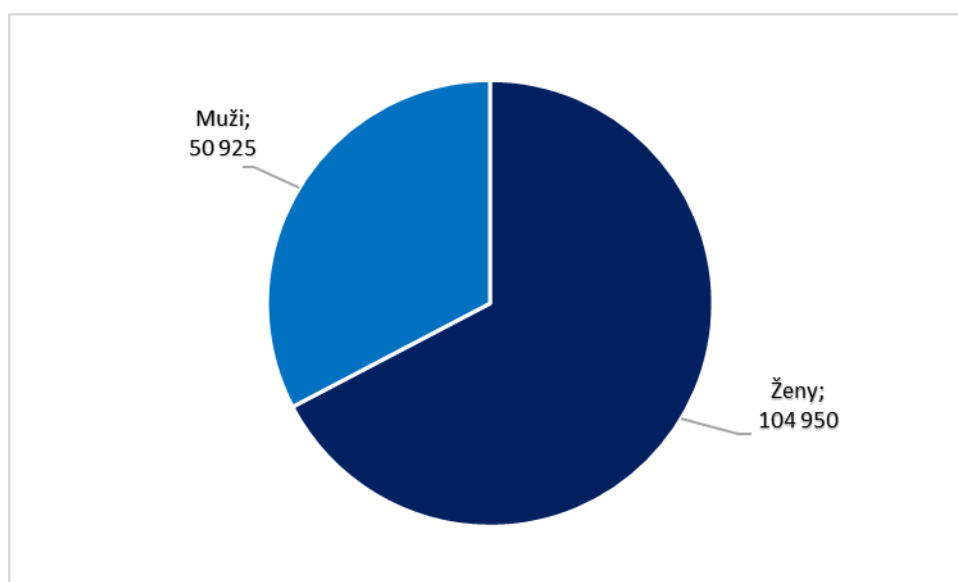
Riziko vývoje onemocnění roste v pokročilejším věku. Mezi hlavní neurodegenerativní onemocnění patří Alzheimerova choroba (AD), Parkinsonova choroba (PD) a Huntingtonova choroba. [1]

Alzheimerovou chorobou trpí kolem 35 milionů lidí na celém světě, což je ve skutečnosti 1 z 9 lidí starších 65let. Předpokládá se, že tato choroba začíná u člověka vznikat již 20 nebo více let před tím, než se projeví první patrné symptomy, jako ztráta paměti a problémy s řečí. S časem dochází ke zvyšování symptomů zasahujících do každodenních aktivit. Alzheimerova choroba je nakonec fatální. [2, 3]

2 NEURODEGENERATIVNÍ CHOROBY

Neurodegenerativní choroby jsou příčinou kognitivních poruch a vzniku demence. Demence je klinický syndrom vyskytující se zejména u lidí starších 65 let. Podle evidencí každý rok přibývá zhruba 4-6 milionů nových případů (jeden nový případ za každých 7 sekund). Počet pacientů se každých 20 let skoro zdvojnásobí. V roce 2015 na celém světě trpělo demencí okolo 47 milionů lidí a předpokládá se, že v roce 2030 se počet lidí s demencí zvýší na 66 milionů a v roce 2050 na 131 milionů. Je předpokládáno, že v rozvojových zemích je rychlost vzestupu pacientů s demencí 3–4× větší než u vyspělých zemí. [4-7]

Demence nepředstavuje jedno specifické onemocnění, ale jedná se o skupinu klinických symptomů, které jsou způsobené neurodegenerací. Demence je způsobena poškozením nervových buněk v mozku. Neurony u pacientů trpících AD, které již jednou přestaly správně fungovat, ztrácejí připojení s ostatními mozkovými buňkami a umírají. Je známo, že s věkem všichni ztrácejí neurony, ale u lidí trpících demencí je ztráta mnohem větší. Demence je definována jako porucha paměti, osobnosti, dochází ke změnám chování, kognitivních funkcí a nastává problém při vykonávání denních aktivit. Mezi rizikové faktory pro vznik demence patří: nízké vzdělání, ztráta sluchu, Diabetes, obezita, vysoký tlak, málo pohybu, kouření, deprese a další. [2,4,5] Na obrázku č. 1 můžeme vidět počet žen a mužů trpících demencí v ČR.



Obr. 1: Počet lidí trpících demencí v ČR podle pohlaví [8]

Demence můžeme rozdělit do tří skupin: neurodegenerativní, vaskulární a smíšené demence. [5, 6]

2.1 Neurodegenerativní demence

Jedná se o progresivní a nevratné nemoci s proměnlivými neurologickými poruchami, které zahrnují zhoršení progresivních kognitivních funkcí a demenci. Tyto choroby často souvisí i s dalšími symptomy, jako jsou poruchy pohybu a emocionální změny. Jsou způsobené chybným poskládáním konkrétních proteinů, které jsou náchylné na agregaci. Podle akumulace abnormálního proteinu, jako například tauopatie nebo A β amyloido-patie, jsou řazeny do určitých tříd. [6]

Mezi nejznámější neurodegenerativní demence patří: Alzheimerova choroba, které se věnuje tato práce a která je rozepsána v další kapitole, dále pak frontotemporální lobární degenerace tau-proteinu (FTLD-tau), frontotempolární lobární degenerace-TDP (FTLD-TDP), demence s Lewyho tělísky (DLB), Parkinsonova choroba s demencí (PDD), Creutzfeldtova-Jakobova choroba (CJD) a Huntingtonova choroba. [6]

2.1.1 Frontotemporální demence

Tato demence je třetí nejčastější formou demence v pořadí za AD a demencí s Lewyho tělísky a jedná se o demenci s brzkým nástupem. V roce 1892 Arnold Pick poprvé popsal pacienta trpící frontotemporální demencí. Podle Picka pacient trpěl afasií, lobární atrofií a presenilní demencí. [9]

Frontotemporální demence lze rozdělit do tří klinických variant:

1. **Behaviorální forma FTD** – je spojována s brzkým nástupem behaviorálního deficitu, např. změna osobnosti, apatie, impulzivní a neopatrné jednání, kriminální jednání, jako je např. krádež, močení na veřejnosti
2. **Nonfluentní forma primární progresivní afázie** – spadá sem pomalá a nejistá mluva, problémy s gramatikou a výpadky slov
3. **Sémantická forma primární progresivní afázie** – tato forma je charakterizována agnózií, spadají sem problémy s hledáním správných slov a porozumění slovům [9]

Frontotemporální lobární demence (FTLD), jenž je nejčastěji zmiňovaným pododdílem FTD, se rozlišuje na několik typů podle převládajícího speciálního proteinu, který agreguje v neuronech. Jedním z typů FTLD je FTLD-tau, během kterého dochází k akumulaci Tau

proteinu v neuronech a v gliových buňkách a způsobuje 36-50 % případů FTDL. Dalším typem je FTLD-TDP, který se dále rozlišuje na typ A, B a C, a způsobuje 50 % případů FTLD. [6, 9]

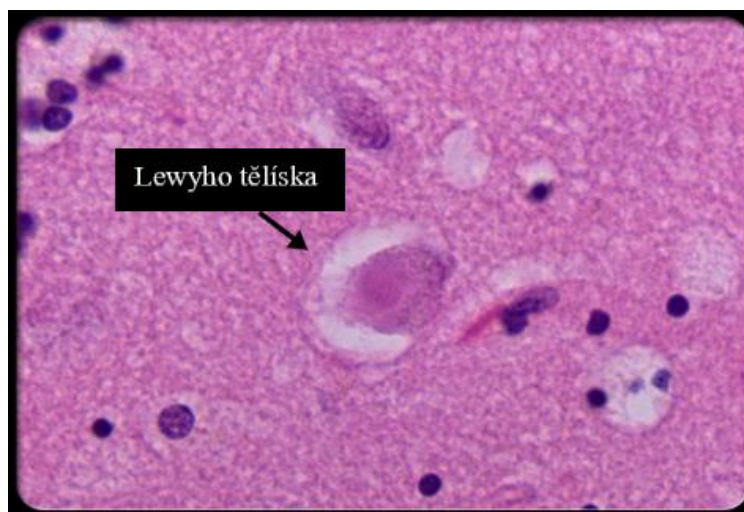
2.1.2 Demence s Lewyho tělísky

Tato demence je druhou nejčastější neurodegenerativní chorobou v pořadí za AD vyskytující se u lidí starších 65 let a způsobuje asi 10-20 % ze všech případů demence. [10]

Co se týká diagnózy, tak jediným neuropatologickým rysem u DLB je přítomnost Lewyho tělísek v mozku pacienta. Lewyho tělíška jsou umístěna v cytoplazmě uvnitř neuronů, jsou to eosinofilní a sférická tělíška, která jsou složena z alfa-synukleinu a ubiquitinu. Při této demenci dochází k abnormálnímu dělení a fosforylaci proteinu alfa-synukleinu, který se začne akumulovat, což vede ke vzniku Lewyho tělísek. Ta se mohou nacházet v mozkové kůře, v předním mozku, v mozkovém kmeni a v ostatních částech nervového systému. [10-12]

Symptomy u pacientů trpící DLB se začínají nejprve projevovat u kognitivních funkcí a duševních poruch, a nakonec postihují motorický systém a autonomní soustavu. Pacienti ze začátku nemají problémy se ztrátou paměti, ale spíše s pozorností, s psychickými projevy, mají problémy s chováním, s apatií a více než 70 % pacientů s DLB trpí halucinacemi. Dalším charakteristickým znakem je REM spánková porucha chování (RBD), která se projevuje agresivními slovy a pohyby během REM spánku. RBD je diagnostikována pomocí polysomnografie. Mezi další symptomy patří: motorické znaky, jako jsou časté pády a autonomní nefunkčnost, dále pak dochází k synkopám, což je náhlá ztráta vědomí, a to může být problematické pro pečovatele. U těchto pacientů se vyskytuje vyšší riziko citlivosti na antipsychotické látky. [10-12]

Alfa-synukleopatie, neboli přítomnost Lewyho tělísek, se dále nachází například u Parkinsonovy choroby, u Parkinsonovy choroby s demencí (PDD) a u dalších chorob. [11] Lewyho tělíška jsou znázorněna na obrázku č. 2.



Obr. 2: Lewyho tělíska [13]

2.1.3 Parkinsonova choroba s demencí

PDD je charakterizována jako kombinace demence s Parkinsonovou chorobou, která je způsobena ztrátou dopaminových neuronů v části mozku nazvané *Substantia nigra* (černá substance). Úbytek dopaminu je hlavní příčinou vzniku symptomů nemoci, je totiž zodpovědný za motorickou koordinaci. Mezi hlavní symptomy patří třes, snížená hybnost, ztuhlost těla, hypokináza a ztráta rovnováhy. Tyto hlavní symptomy jsou dále doprovázeny vizuálními halucinacemi, poruchami spánku, jako jsou problémy s nadměrnou ospalostí během dne. Změny v CNS související s Parkinsonovou chorobou mohou být způsobeny oxidativním stresem, mitochondriální dysfunkcí, agregací proteinů či poškozením celistvosti hematoencefalické bariéry. [1, 14]

Jak klinicky, tak i patologicky se PDD velmi podobá demenci s Lewyho tělísky. Co se týká klinických symptomů, u obou chorob dochází ke snížení kvality života, zvyšuje se riziko odchodu do pečovatelského domu, dochází k vážnému postižení a ke zvýšení úmrtnosti. Obě choroby jsou z patologického hlediska charakterizovány výskytem Lewyho tělísek. [14]

2.1.4 Creutzfeldtova-Jakobova choroba

Jedná se o nejdůležitější lidskou formu transmisivní spongiformní encefalopatie neboli prionové choroby. Jedná se o progresivní a fatální neurologické onemocnění bez efektivní léčby. Prionové choroby jsou způsobené infekční formou chybně složeného proteinu. Tyto choroby mají dlouhou inkubační dobu, v rozmezí několika let nebo dokonce až desetiletí a není dostupný žádný test, který by identifikoval, u koho už dochází k inkubaci choroby. Rozlišují se 4 formy tohoto onemocnění. [15]

A. Sporadická (sCJD)

Dochází k rapidnímu vývoji demence, často spojovány s ataxií, dále pak dochází k myoklonickým nedobrovolným pohybům končetin a trupu. sCJD se od ostatních forem demence liší tím, že průměrně nemocní pacienti umírají do 4 měsíců od nástupu symptomů. [15]

B. Dědičná forma

Zahrnuje Gerstmann-Straussler syndrom (GSS) s přítomností ataxie a fatální familiární insomnie (FFI) s přítomností nespavosti a automatického rozrušení. Je způsobena mutací prion proteinového genu (PRNP). [15]

C. Laterogenní

Je způsobena přenosem infekce z člověka na člověka během lékařského či chirurgického ošetření. Přenosy infekce přes kontaminované neurochirurgické nástroje nebo přes rohovkové štěpy se vyskytují jen výjimečně, častějšími případy jsou přenosy skrz hormony hypofýzy, a to konkrétně přes lidský růstový hormon (HGH), a přes tvrdou plenu mozkovou. [15]

D. Nová varianta (vCJD)

Byla identifikována v roce 1996 ve Spojeném království. Tento typ choroby je odlišný od ostatních tím, že je způsoben odlišným kmenem infekčního agens. Jedná se o zoonózu. Navíc se začátek tohoto onemocnění vyskytuje v mladém věku (okolo 29 let) a průměrně pacienti umírají do 14 měsíců od nástupu prvních symptomů. Mezi první symptomy patří psychiatrické poruchy, jako jsou deprese, úzkosti a bludy, které trvají po dobu 6 měsíců. Načež se začnou projevovat ataxie, nedobrovolné pohyby jako je myoklonus, kdy dochází k náhlým, krátkým svalovým záškubům vycházející z nervové soustavy, nebo chorea. Nakonec dochází ke vzniku progresivní kognitivní poruchy. [15, 16]

2.1.5 Huntingtonova choroba

Jedná se o genetické onemocnění, které postihuje motorické a poznávací schopnosti. Mezi příznaky spadají psychózy, změny nálady, neschopnost umět se vcítit do pocitů někoho jiného a sebestřednost. Hlavním charakteristickým fyzickým symptomem jsou náhodné a nekontrolovatelné pohyby nazývané chorea. Symptomy na počátku Huntingtonovy choroby se velmi podobají symptomům schizofrenii, a to především ohledně nedostatečného sociálního poznání. [1]

2.2 Vaskulární demence

Vaskulární demence je druhou nejčastější formou demence v pořadí za neurodegenerativní demencí Alzheimerovou chorobou a má rostoucí dopad na stárnoucí populaci. [17]

Při této demenci dochází k poklesu myšlení, které je způsobeno cerebrovaskulárními chorobami, kdy cévy nacházející se v mozku jsou poškozeny a dochází tak i k postižení mozkové tkáně. Mozek tak dostává nedostatečné množství krve nesoucí kyslík a živiny, které potřebuje. Změny v myšlení obvykle nastávají po mrtvici, kdy dojde k blokaci hlavních mozkových cév, nebo mohou vznikat pomalu a postupně se zhoršovat v důsledku několika menších mrtvic, při kterých dochází k ovlivnění malých mozkových cév, což později vede k hromadnému poškození. [18]

Symptomy vaskulární demence se mohou lišit, v závislosti na závažnosti poškození mozkové cévy a ovlivnění části mozku. Symptomy, které se objevují po proděláním mrtvice, jsou: zmatenost, dezorientace, problémy s mluvením nebo s porozuměním řeči, ztráta zraku, dále pak problémy s chůzí, znecitlivění nebo paralýza na jedné straně obličeje nebo těla. Několik malých mrtvic může způsobovat mnohem závažnější problémy, mezi které patří potíže s plánováním a posuzováním, nekontrolovatelný smích a pláč, problém najít správná slova. [18]

Pacienti trpící vaskulární demencí mají nejvyšší riziko morbidit a mortality, i než pacienti trpící AD. Průměrně nemocní pacienti umírají do 3 let od nástupu choroby. [17]

2.3 Smíšené demence

Do této skupiny spadají takové demence, které mají znaky více než jedné příčiny. Nejčastější příčinou vzniku smíšené demence je kombinace AD s vaskulární nemocí, další kombinace smíšené demence může být AD s hypertyreózou. Vaskulární rizikové faktory představují riziko pro vznik kognitivních poruch. Na druhou stranu, mírné kognitivní poškození a mírná demence mohou být rizikem pro vznik mrtvice. Vykytuje se třikrát více případů s několika původními patologiemi než demence s jednou patologií. [5, 6, 19]

2.4 Dělení podle postižené části mozku

Demence může být dále rozdělena do dvou skupin podle toho, jaká část mozku je postižená. [20]

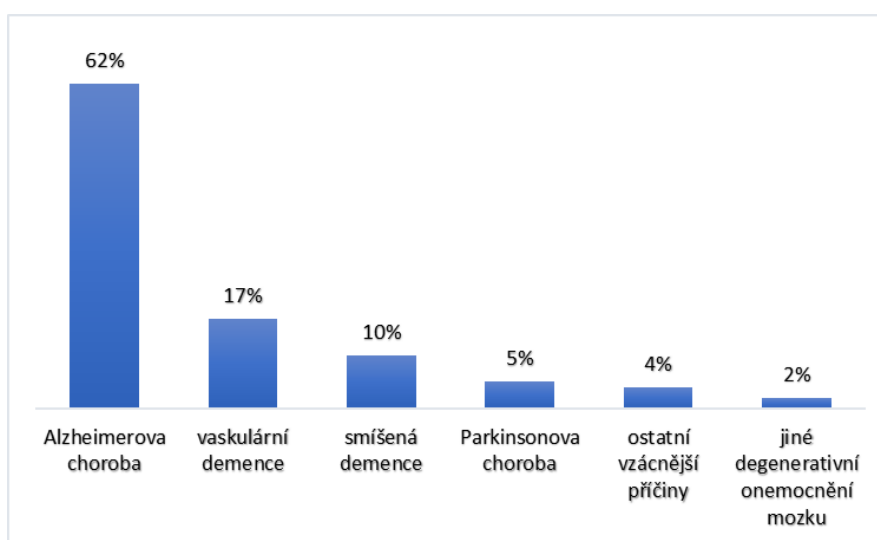
2.4.1 Kortikální demence

Vzniká při problémech, které se nachází na mozkové kůře, což je svrchní část mozku. Spadají sem poruchy zapamatování a poruchy řeči. Lidé s tímto typem demence mají obvykle problém se ztrátou paměti a nemůžou si vzpomenout na určitá slova nebo nerozumí svému jazyku. Mezi kortikální demence řadíme Alzheimerovu chorobu a Creutzfeldtovu-Jakobovu chorobu. [20]

2.4.2 Subkortikální demence

Tato demence je způsobena postižením částí mozku pod mozkovou kůrou. Lidé se subkortikální demencí nemají problém se zapomnětlivostí a s řečí, ale mají tendenci ke změnám rychlosti myšlení a schopnosti zahájit činnost. Řadíme sem Parkinsonovu chorobu, Huntingtonovu chorobu a HIV. [20]

Některé typy demencí mohou postihovat obě části mozku [20]. Na grafu č. 1 můžeme vidět typy demencí a jejich četnost v České republice.



Graf 1: Typy demencí a jejich četnost v České republice [8]

3 ALZHEIMEROVA CHOROBA

Jedná se o chronické progresivní neurodegenerativní onemocnění, které postihuje skoro 1% populace ve věku 50 – 60 let a u lidí starších 70 let trpí AD až 50 % populace. Jde o nejčastější příčinu vzniku demence. [1, 21]

3.1 Historie vzniku

Alois Alzheimer, před více než 100 lety, poprvé popsal klinické a patologické znaky této neobvyklé mozkové choroby a Emil Kraepelin toto onemocnění v roce 1910 pojmenoval jako „Alzheimerova choroba“. Alzheimer se narodil v roce 1864, vystudoval gymnázium a poté medicínu v Berlíně. [22]

Dr. Alzheimer měl jako první pacientku ženu, která se jmenovala Auguste Deter a narodila se v roce 1850. Poprvé se setkali v roce 1901 a její symptomy začaly v 51 letech. Po dobu 8 měsíců docházelo k progresivním změnám její osobnosti, rapidně se zhoršovala její paměť, duševní postižení, často si myslela, že jí někdo chce zabít a že na ní někdo křičí. Její stav se zhoršoval, její řeč byla zcela nesrozumitelná. V posledních letech byla apatická a většinu času trávila v posteli. Auguste Deter zemřela 5 týdnů před svými 56. narozeninami a její mozek byl poslán Dr. Alzheimerovi na výzkum. Ten popsal veškeré změny týkající se histologie, které se dodnes shodují s popisem AD. Mezi histologické znaky spadá zvýšená ztráta neuronů a přítomnost neurofibrilárních klubek a amyloidních plaků. [22]

3.2 Příčiny vzniku

Hlavní příčina vzniku není známá, ale existuje řada rizikových faktorů, které mohou způsobit AD. S přibývajícím věkem roste riziko vzniku AD, dále také záleží na pohlaví. Co se týče národnostního a etnického profilu, existují evidence o regionálních rozdílech. Genetické nemoci způsobující změny na chromosomech 1, 14 a 21 spadají též mezi rizikové faktory. Downův syndrom je genetická porucha 21. chromosomu a téměř u všech pacientů trpících tímto onemocněním se vyvíjejí neuropatologické znaky Alzheimerovy choroby. Apolipoprotein E4 (ApoE4) je taktéž jedním z rizikových faktorů. Pacienti s diabetes, vysokým cholesterolem, vysokým tlakem, poraněním hlavy, depresemi a s nízkou fyzickou a kognitivní aktivitou mají větší sklon k AD. [21]

3.2.1 Apolipoprotein E

Apolipoprotein E je plazmatický glykoprotein, který hraje klíčovou roli v metabolismu lipidů. Podle studií na zvířatech se prokázalo, že ApoE ovlivňuje neuronální reakci na akutní

poškození mozku. Spojení mezi ApoE a vážným poškozením CNS je jasné, avšak zůstává stále nejasný mechanismus tohoto propojení. ApoE se nachází na 19. chromozomu a má tři isoformy: ApoE2, ApoE3 a ApoE4. Z těchto tří forem je ApoE4 nejvíce propojen jak se sporadickou, tak i familiární formou a způsobuje pozdějšího nástup AD. [21, 23]

Jak už bylo zmíněno v úvodu, mnoho studií uvádí, že na neurodegenerativní onemocnění má vliv hematoencefalická bariéra. [1]

3.2.2 Hematoencefalická bariéra

3.2.2.1 Stavba

Hematoencefalická bariéra je semi-permeabilní a je složena ze specializovaných endotelových buněk, které slouží jako fyzické rozhraní mezi systémovým oběhem a mozkovým parenchymem. Má univerzální strukturu, která obsahuje bazální membránu s těsným spojením buněk, což znamená, že nemá žádné fenestrace, a dále obsahuje pericyty, astrocyty, mikroglialní buňky a neurony. [1, 24]

3.2.2.2 Funkce

Hematoencefalická bariéra je považována za dynamickou a komplexní strukturu, která je schopna rychlé modulace a která je schopna reagovat na podněty. Dynamická bariéra umožňuje regulovat mozkovou homeostázu, kompenzovat výkyvy v systémovém oběhu, zvyšovat metabolické funkce a udržovat nezměněné prostředí v průběhu ochrany mozkových buněk. Hematoencefalická bariéra také chrání mozek před vstupem potenciálních toxických látek. U novorozenců během vývoje produkuje specifické vnitřní prostředí, které napomáhá neuronům se propojovat a růst. [1, 24]

3.3 Formy Alzheimerovy choroby

3.3.1 Rozdělení dle dědičnosti

- familiární autosomálně dominantní forma (FAD)
- sporadická forma (SAD) [25]

3.3.2 Rozdělení dle prvních příznaků

- s časným začátkem (EOAD) – první symptomy se projeví u lidí mladších 65let
- s pozdním začátkem (LOAD) – nástup symptomů se projeví u lidí starších 65let, tento typ postihuje 90 % lidí trpících AD ze všech případů. [26]

3.4 Klinické projevy Alzheimerovy choroby

Symptomy AD jsou nejprve mírné, kdy dochází ke ztrátě paměti, a poté nastupuje závažná demence. Ztráta paměti je univerzální a je prvním příznakem u většiny případů. Projevuje se u většiny starších lidí, proto je rozpoznání počátku Alzheimerovy choroby obtížné. Pokud však ztráta paměti přetrvává a stoupá ohledně závažnosti, jedná se o podezření na AD. [21, 27]

Symptomy tohoto onemocnění se dělí do tří základních skupin: [2]

- A. kognitivní dysfunkce
- B. non-kognitivní dysfunkce (psychiatrické symptomy a poruchy chování)
- C. obtíže při každodenních činnostech [2]

Toto onemocnění probíhá v několika stádiích: [21]

3.4.1 Lehké stádium

Hlavním symptomem je postupná ztráta paměti. V tomto stádiu mají někteří lidé trpící AD problémy s epizodickou pamětí, zatímco se vzpomínkami z dávné minulosti nemají žádné problémy nebo jen minimální. Nepamatují si nedávné konverzace, zapomínají názvy věcí a míst, spadají sem poruchy řeči a myšlení, kdy si nevzpomenou na správný tvar slova, mnohokrát se ptají na ty samé věci. Mají problémy se ztrátami a špatným umístováním věcí, s plánováním a organizací. Dochází ke změnám nálady, trpí úzkostmi a obavami. V tomto stádiu mohou lidé žít samostatně a chodit do práce. Tomu to stádiu se také říká kognitivní dysfunkce. [21, 27, 28]

3.4.2 Střední stádium

Jedná se o nejdelší stádium AD a může trvat až několik let. V této fázi se problémy s pamětí zhoršují, avšak si stále pamatují základní detaily o svých životech. Pacienti v tomto stádiu mají potíže se zapamatováním jmen lidí, které znají, a dělá jim problém rozeznat rodinu a přátele. Nejsou schopni si vybavit vlastní adresu a své telefonní číslo. Toto stádium se projevuje psychickými symptomy a poruchou nálady, pacienti jsou impulzivní. Roste nejasnost a dezorientace, kdy nemají pojem o čase, o jaký den se jedná a snadno se ztratí. Spadají sem halucinace, deprese, přeludy a neklidný spánek. S denními aktivitami, jako je koupel, příprava jídla a výměna prádla, jim musí pomáhat pečovatelka. Těmto projevům se říká non-kognitivní dysfunkce. [21, 27, 28]

3.4.3 Těžké stádium

V tomto stádiu mohou být pacienti agresivní, nároční a nedůvěřiví na lidi, kteří se o ně starají. Patří sem poruchy vykonávání běžných aktivit, jedná se o nakupování, řízení auta, stravování, polykání. V těžkém stádiu už pacienti nerozeznávají svoji rodinu a přátele, mají potíže i s dlouhodobou pamětí. Dochází ke ztrátě řeči, nechtěnému úniku moči a stolice. V této fázi potřebuje každý pacient rozsáhlou pomoc na vykonávání denních a osobních aktivit. Vážným problémem je i úbytek na váze, ztráta schopnosti chodit. Všechny již zmíněné symptomy se dále jen zhoršují. Během této fáze dochází postupně k dalším komplikacím, mezi které patří hluboká žilní trombóza, malnutrice, aspirace jídla a vznik infekcí, což většinou vede k smrti pacienta. [21, 27, 28]

3.5 Diagnostika

Zpočátku je velmi těžké rozeznat, zda se jedná o AD. Pokud má pacient podezření a strach, měl by navštívit svého praktického lékaře, který ho vyslechne a zeptá se na změny, které pacient a jeho rodina v poslední době zaznamenali. Ztráta paměti není způsobena jen demencí, ale může být způsobena i depresemi, stresem, léky, alkoholem, ale i drogami. Pokud si praktický lékař nebude jist, zda se jedná o AD, doporučí odborníka, a to psychiatra nebo neurologa. Odborníci testují krátkodobou a dlouhodobou paměť, soustředěnost, komunikační dovednosti, orientaci a další důležité aspekty. [27]

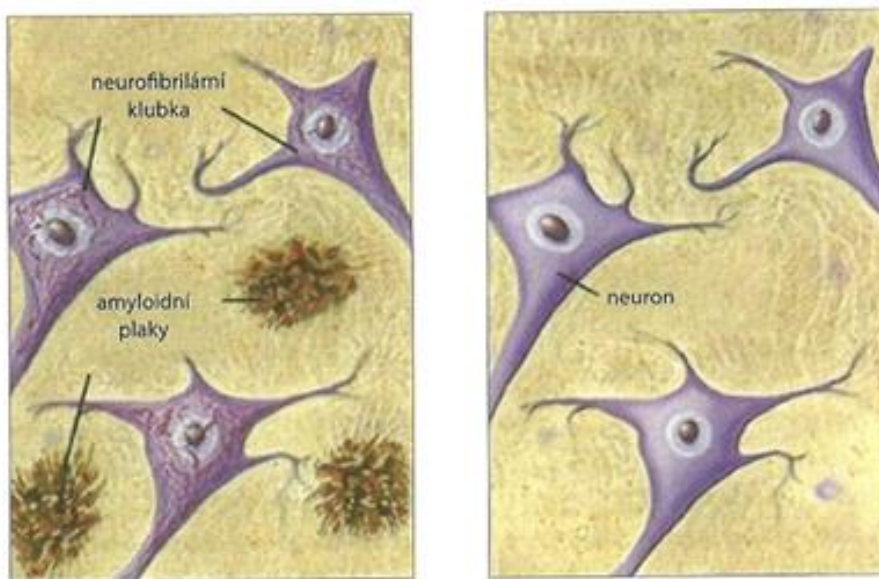
Klinická diagnóza je obvykle založena na lékařských záznamech, fyzikálních a neurologických vyšetření, neuropsychologických vyhodnocení, na historii rodiny, laboratorních testech a neurozobrazovacích technikách. Do neurozobrazovacích technik patří CT a magnetická rezonance (MRI). CT znamená v překladu výpočetní tomografie. Jedná se o vyšetření, které nám poskytne detailní snímky jakékoliv části těla, díky kterým lze zjistit vaskulární abnormality, ischemické poruchy a další poškození. Laboratorní testy se používají k vyloučení syfilis a metabolických problémů, jako jsou například poruchy štítné žlázy, onemocnění ledvin, dále se měří hladina vitamínu B12 a těžkých kovů. [27-29]

Pro diagnózu Alzheimerovy choroby se nejčastěji využívají neuropsychologické testy jako Krátký test kognitivních funkcí (MMSE), Montrealský kognitivní test (MoCA) nebo Addenbrookský kognitivní test (ACE-R) ke stanovení kognitivních funkcí. MMSE je desetiminutový test, který určí míru poškození myšlení u postižených osob nebo u starší populace. Hladina jednotlivých položek poukazuje na závažnost kognitivních poruch. Dále

tento test zkoumá orientaci v prostoru, paměť, jazykové schopnosti, pozornost a kalkulační. MoCA je novější test, který vyhodnocuje stejné oblasti jako MMSE. [2, 28]

3.6 Histologie

Pitva mozku pacienta s AD poukazuje na ztrátu bazálních ganglií a synapsí a neuronů v hipokampu, což je oblast, která se nachází v mozkové kůře. Hodně neuronů v mozkové kůře, které jsou spojené s kortikálními neurony, jsou taktéž degradovány. Na konci těžkého stádia AD je celková šíře neokortexu dramaticky zredukována a aktivita mozku je těžce postižena. Navíc se v hipokampu a v ostatních částech mozku nachází více senilních plaků než neuronů. V jádře senilních plaků se nachází hustá fibrilární struktura z těl amyloidů, která obsahují A β protein. Tyto proteiny jsou produkty štěpení prekursoru proteinu amyloid. Pokud jsou senilní plaky obklopeny zbytky z rozpadajících se axonů a dendritů, říká se jim neuritické plaky neboli amyloidové plaky. V neuronech dochází k agregaci fibril, čímž vznikají neurofibrilární klubka (NFTs). [30] Na obr. 3 můžeme vidět porovnání pacienta trpícího AD a vpravo zdravého pacienta.



Obr. 3: Vlevo je pacient trpící AD a vpravo je zdravý pacient [31]

3.7 Genetické predispozice

U příbuzných s AD je odhadován risk na zdědění nemoci o 10-40 % vyšší než u nepříbuzných vztahů. Mutace bývají popsány u třech genů: prekursor proteinu amyloidu (APP), presenilin-1 (PSEN1) a presenilin-2 (PSEN2) a na chromosomech 1, 14 a 21, které způsobují méně než 5 % všech případů AD. Jediný známý genetický rizikový faktor pro

pozdější nástup AD je ApoE, který existuje ve třech formách: ApoE2, ApoE3 a ApoE4. Pokud vlastníme jednu alelu ApoE4 souvisí to s trojnásobně vyšším rizikem vývoje AD, kdežto u homozygotů je riziko osminásobné. [21, 30]

4 HYPOTÉZY VZNIKU AD

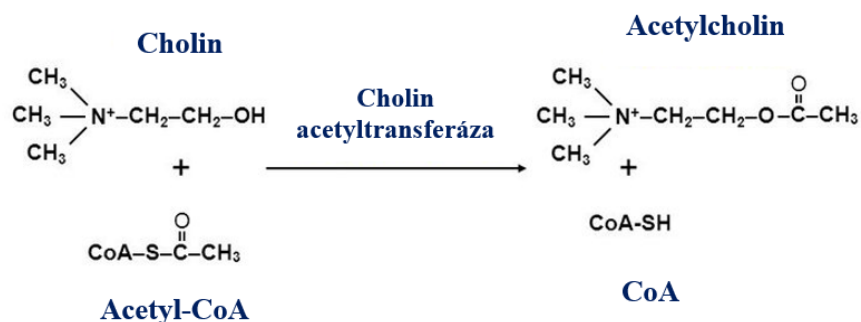
4.1 Cholinergní hypotéza

Tato hypotéza byla zformulována před více než 30 lety. Jde o nejstarší hypotézu týkající se AD. Tato hypotéza tvrdí, že AD je způsobena sníženou syntézou neurotransmiteru acetylcholinu (ACh) v neuronech. Dysfunkce neuronů obsahujících acetylcholin v bazální části předního mozku přispívá k značnému poklesu kognitivních funkcí. Za ztrátu a dysfunkci neuronů podle studií může acetylcholinesteráza (AChE), která snižuje acetylcholin a dochází tak i k poklesu nikotinových a muskarinových receptorů u pacientů. [32]

V současné době jsou k dispozici tři acetylcholinesterázové inhibitory (AChEIs): donepezil, rivastigmin a galantamin, které byly schválené Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) k léčbě pacientů s lehkým až středním stádiem AD. [33]

4.1.1 Acetylcholin

Je jeden z nejdůležitějších a nejvíce se vyskytujících neurotransmiterů v lidském těle. Nachází se v centrální nervové soustavě (CNS) a v periferní nervové soustavě (PNS). Je zodpovědný za přenos signálů z jedné buňky do dalších pomocí cholinergních synapsí. Acetylcholin vzniká pomocí enzymu cholin acetyltransferáza, který představuje klíčovou roli v cholinergní neurotransmisí. [34, 35] Na obr. 4 můžeme vidět syntézu acetylcholinu.



Obr. 4: Syntéza acetylcholinu [36]

Acetylcholin se nachází ve všech motorických neuronech. Tento neurotransmitter zprostředkovává mimo jiné pohyby žaludku, srdce, účastní se mrknutí oka a veškerých dalších pohybů. Dále se nachází v mnoha mozkových neuronech, hraje důležitou roli v mentálních procesech, jako je paměť a kognitivní funkce, je zodpovědný za udržení pozornosti, vzrušení a motivaci. Co se týká autonomního nervového systému, řídí řadu funkcí na pregangliových

neuronech v sympatickém a parasympatickém systému. V periferním nervovém systému přenáší signály mezi motorickými nervy a kosterním svalstvem. [34]

4.2 Tau hypotéza

Tato hypotéza tvrdí, že Tau protein je základním spouštěčem všech patologických jevů během AD, při kterých dochází k hyperfosforylaci Tau proteinu. Tau hypotéza se zaměřuje na mikrotubuly vážící Tau protein, které jsou hlavní komponentou neurofibrilárních klubek (NFTs). NFTs se nacházejí uvnitř neuronů a při nahromadění dochází k poruše správné funkce cytoskeletální architektury neuronů, a nakonec až k smrti neuronů. [32, 37]

Co se týká Tau hypotézy, tak podle rostoucích důkazů je jednou z nejuznávanějších hypotéz a ze všech hypotéz nejvíce odpovídá klinickým znakům pacienta s AD: [38]

- I. Závažnost demence souvisí se vzrůstající akumulací NFTs v mozku.
- II. Existuje vysoká vzájemná souvislost mezi hyperfosforylovanými Tau proteiny v mozkomíšním moku u pacientů trpící AD a mírou poškození kognitivních funkcí.
- III. Pomocí cílených léků dochází ke snížení Tau filament, což vede ke zmírnění poškození kognitivních funkcí. [38]

Tau protein se nachází na mikrotubulech na axonech neuronů. Za fyziologických podmínek je jeho funkcí stabilizovat mikrotubuly, čímž napomáhá vést vezikulární transport a udržovat správnou funkci neuronů. Fosforylace Tau proteinu je stav, který běžně probíhá a který zajišťuje správnou funkci Tau proteinu. [39]

Tau protein se skládá ze dvou částí na základě interakcí s mikrotubuly a vyskytuje se v 6 izoformách. Snadno podléhá intracelulárním mutacím a post-translačním modifikacím. Missense mutace, což jsou mutace, které jsou způsobené začleněním nesprávného zbytku aminokyseliny, snižují vaznost Tau proteinu na mikrotubuly, což vede k mikrotubulární destabilizaci. V tomto momentě dále dochází k buněčným poruchám, do kterých spadá poškození mitochondriálního transportu, pokles funkcí mitochondrií, synaptický deficit a porucha axonálního transportu. [37,39,40]

4.3 Amyloidová hypotéza

Je také známá pod názvem kaskádová amyloidová hypotéza. Po dvě desetiletí byla tato hypotéza považována za velice uznávanou. Je toho názoru, že amyloidové plaky jsou hlavní

příčinou vzniku patologických změn u AD. Amyloidová hypotéza již není tolik uznávanou, protože amyloidové senilní plaky dostatečně neodpovídaly patologii AD. [37, 38]

Na počátku 90 tých let tato hypotéza tvrdila a stále tvrdí, že podstatou amyloidové kaskády je zvýšená produkce nebo snížené odstraňování amyloid- β ($A\beta$) peptidu. Akumulace hydrofobního $A\beta$ peptidu poté vede k utváření nerozpustných plaků a dochází ke spuštění kaskády, která způsobuje smrt neuronálních buněk, což vede k AD. [32]

4.3.1 Amyloidové/senilní/neuritické plaky

Jedná se o patologické seskupení obsahující $A\beta$ peptidy, které pocházejí z proteolýzy amyloid prekurzorového proteinu působením β - a γ -sekretázy. Autozomálně dominantní mutace genů APP, PSEN1 a PSEN2 jsou spojovány se zvýšenou akumulací $A\beta$ peptidu. U ojedinělé formy AD se mutace genů obvykle vyskytují v sedmdesáti až osmdesáti letech nebo u starších lidí. U familiárních forem mohou mutace vyvolat předčasný nástup AD, kdy se jedná o pacienty mladších 65 let. Jak u formy familiární, tak u ojedinělé dochází k nerovnováze mezi tvorbou $A\beta$ a odstraňováním, což vede k akumulaci $A\beta$ peptidů. [37]

4.3.2 Amyloid- β prekurzorový protein

Nachází se na chromosomu 21 a existuje 8 isoform, z nichž 3 jsou nejznámější: $A\beta$ PP695, $A\beta$ PP751 a $A\beta$ PP770. Aminokyselina formy 695 z velké části působí v CNS a aminokyseliny forem 751 a 770 působí všude. [32]

Funkce $A\beta$ PP není přesně známá, avšak mnohé studie poukazují na pozitivní efekt ohledně zdraví buněk a jejich růstu. [32]

4.4 Mitochondriální hypotéza

V roce 2004 byla navržena mitochondriální kaskádová hypotéza, která je založena na názoru, že mitochondriální dysfunkce je primární příčinou $A\beta$ depozice, vzniku neurofibrilárních klubek a synaptických degenerací u AD. Mitochondriální dysfunkce je systematická a vede k amyloidóze, tau fosforylaci a opakovanému buněčnému cyklu. Můžeme ji sledovat v několika tkáních, jako jsou krevní destičky, mitochondrie, fibroblasty a v mozku. Mitochondriální dysfunkce může být způsobena oxidativním stresem nebo poruchou proteasomu. [32]

4.5 Patogenní hypotéza

Této hypotéze se také říká infekční hypotéza nebo antimikrobiální ochranná hypotéza. Tato hypotéza je toho názoru, že chronické infekce, které jsou způsobené viry, bakteriemi

nebo plísňovými patogeny, mohou být příčinou sporadické formy AD. Mezi tyto patogeny mnoho let patří: *herpes simplex virus* typu 1 (HSV-1), genitální herpes HSV-2, infekce vyvolané HHV- 6A a HHV-7, virus Epstein- Barrové (EBV), který je také znám jako lidský herpesvirus 4 a způsobuje infekční mononukleózu. Mezi další patogeny patří cytomegaloviry, HIV neboli virus lidské imunitní nedostatečnosti, střevní bakterie, bakterie jater *Helicobacter pylori*, periodontální patogeny, kdy se jedná o bakterie spojované se zánětem dásní, dále pak bakterie *Chlamydomphila pneumoniae*, která způsobuje zánět plic, a další. Tyto patogeny se translokací dostávají přes hematoencefalickou bariéru a mozkomíšni mok a přímo napadají CNS, kde vylučují toxické látky cirkulující do mozku způsobující poruchy v regulaci neurologických funkcích, jež jsou spojovány s AD. Patogeny se k CNS dostávají přes trojklaný nervový systém, pronikáním přes gastrointestinální trakt nebo ústní či nosní cestou. [37, 40]

4.6 Vaskulární hypotéza

Co se týče sporadické AD, existují značné a rostoucí evidence ze studií z oblasti epidemiologie, farmakologie, klinické medicíny, histologie a z buněčné molekulární biologie, které prohlašují, že sporadická AD je vaskulární onemocnění způsobené poškozením nebo snížením průtoku krve mozkiem. Podle epidemiologických studií existuje řada rizikových faktorů, které způsobují oslabení nebo poškození mozkové perfuze a stávají se tak primárním spouštěčem vývoje AD.

- rizikové faktory související s onemocněním srdce: kongestivní srdeční selhání, srdeční arytmie, hypertenze, hypotenze, trombotické stavy, fibrilace síní, ateroskleróza, přítomnost alely ApoE4 a zvýšená hladina homocysteinu v séru. Vzestup hladiny homocysteinu je značně spojován se třemi kognitivními doménami, mezi které patří výkonné funkce, epizodická paměť a rychlost poznávání.
- rizikové faktory související s onemocněním mozku: vysoký věk, ischemická mrtvice, mrtvice bez symptomů, poranění hlavy, menopauza, migrény, nízké vzdělání, deprese.
- periferní rizikové faktory: kouření, alkohol, vysoký cholesterol v séru a v plazmě, Diabetes mellitus. [41, 42]

Mezi tři nejdůležitější vaskulární rizikové faktory patří mozková mrtvice neboli infarkt, srdeční onemocnění a ateroskleróza, protože způsobují hypoxie, cévní poruchy a ischemii mozku. [41]

4.6.1 Mozková mrtvice neboli mozkový infarkt

Jedná se o kardiovaskulární případ, který je způsoben prasknutím cévy nebo tvorbou sraženiny, což ovlivňuje strukturu a správnou funkci mozku. Dochází k nervové dysfunkci a k smrti neuronálních buněk. Asi 87 % mozkových mrtvic/mozkového infarktu jsou ischemické, které jsou způsobené vytvořením sraženiny a dochází tak k zablokování průtoku krve mozkiem. U mozkové mrtvice/mozkového infarktu se v mnoha studiích ukázalo, že je úzce spjata s AD. U pacientů, kteří trpěli AD, byly prozkoumány jejich mozky a prokázalo se, že obsahovaly amyloidové angiopatie a mikrovaskulární degenerace, které postihují kapilární endotel, cévní buňky hladkého svalstva a bazální laminu. Studia dále prokázala, že u lidí ve věku 60-90 let, kteří netrpěli demencí a projevila se u nich tichá mozková mrtvice (bez symptomů), je riziko vzniku AD dvojnásobně větší. [41, 43]

4.6.2 Srdeční onemocnění

Infarkt myokardu, fibrilace síní a srdeční selhání jsou rizikovými faktory pro vznik AD. Velká pravděpodobnost vzniku AD nastává při operaci srdce, a to konkrétně u aortokoronárního bypassu (CABG). CABG je typ operace, při které dochází k obnově průtoku krve srdcem. Provádí se u pacientů, kteří trpí ischemickými neboli koronárními srdečními chorobami (CHD), kdy dochází k narůstání plaku uvnitř koronárních tepen, které zásobují srdce okysličenou krví. Může dojít buď ke ztuhnutí plaku, což vede k zúžení arterie a ke snížení průtoku okysličené krve do srdce, což je příčinou vzniku bolesti na hrudi a angíny, nebo může dojít k prasknutí plaku, čímž dojde ke vzniku sraženiny na povrchu, která může částečně nebo úplně zablokovat průtok krve přes koronární tepnu, což je hlavní příčinou vzniku infarktu myokardu. [41, 44]

Podle studií, které byly zaměřené na pacienty, jež podstoupili CABG, se prokázalo, že u skoro 50 % pacientů se ihned po operaci zhoršily kognitivní funkce. U většiny těchto lidí porucha kognitivních funkcí pokračovala ještě dalších 5 let po operaci, což naznačuje permanentní poškození mozku a nejvyšší riziko vzniku demence. [41]

4.6.3 Ateroskleróza

Tato choroba je charakterizována akumulací tuku, konkrétně lipoproteinu o nízké hustotě (LDL), na stěně arterioly, což má za následek vznik zánětu, který přitahuje monocyty a T-buňky a začne se tak vyvíjet léze a dochází k lumenálnímu zúžení. U lidí, kteří trpí vážnou aterosklerózou, je riziko vzniku AD nebo vaskulární demence třikrát vyšší. [41, 45]

5 SOUČASNÁ LÉČBA ALZHEIMEROVY CHOROBY

V současné době neexistuje žádná léčba, která by zastavila vývoj onemocnění. Léky, které se momentálně používají, mají mírný, ale významný a terapeutický efekt na globální a kognitivní funkce a na aktivity denního života. [46]

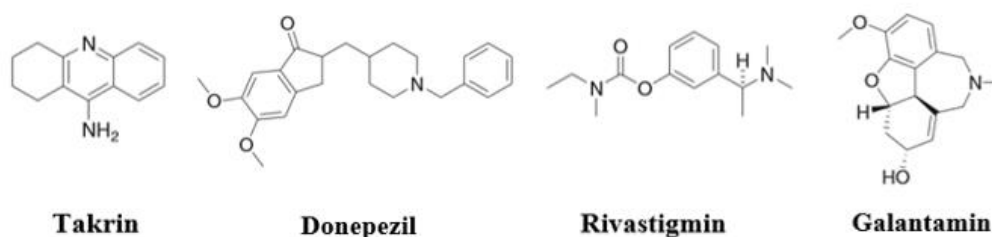
Používá se léčba, která je zaměřená na cholinergní systém a glutamatergní systém. [47]

5.1 Inhibitory cholinesteraz

Inhibitory cholinesteraz (ChEIs) zablokují hydrolýzu acetylcholinesterázy, tím zvýší hladinu acetylcholinu v synaptické štěrbině a zlepší centrální cholinergní vedení. To má za následek zlepšení kognitivních funkcí a funkcí týkající se chování. [46]

Mezi hlavní acetylcholinesterázové inhibitory patří: donepezil, rivastigmin, galantamin a takrin. [47]

Jako první byl schválený takrin a to v roce 1993, ale dnes se předepisuje jen zřídka, protože je spojován s nežádoucími účinky, mezi které patří například poškození jater. Donepezil byl schválený v letech 1996/1997, rivastigmin v roce 2000 a galantamin byl certifikovaný v roce 2001. [48] Na obr. 5 můžeme vidět všechny acetylcholinesterázové inhibitory.



Obr. 5: Acetylcholinesterázové inhibitory [49]

5.1.1 Donepezil

Od roku 1996 byl schválený Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv ve Spojených státech amerických (FDA) a určený pro léčbu symptomů u lehkých a středních stádií AD a od roku 2006 zahrnuje i léčbu těžkých stádií AD. Jedná se o specifický a reverzibilní inhibitor AChE s nekompetitivní aktivitou. Donepezil působí na acetylcholinesterázu a má zároveň relativně

malý efekt i na butyrylcholinesterázu (BuChE). Napomáhá vykompenzovat ztrátu funkčních cholinergních neuronů u AD. [46, 48, 50]

Empirický vzorec donepezilu je $C_{24}H_{29}NO_3$ a je znám pod názvem Aricept. [50]
Strukturu donepezilu můžeme vidět na obr. 5.

Mechanismus působení

Donepezil ze všech dostupných ChEIs působí nejdéle. Dávkuje se jednou denně vzhledem k tomu, že biologický poločas této látky je 70 h. Donepezil je metabolizován pomocí enzymu cytochromu P450 (CYP), který se nachází v játrech. [51]

Pozitivní účinky

Léčba tímto lékem může pacientovi oddálit umístění do pečovatelského domu, ubyde práce pečovatele s nemocným a zkrátí se čas strávený s péčí. Dále se zmenšuje počet úmrtí pacientů v pečovatelských domech, a i ve společnosti. Nicméně zda má tento lék účinek na úmrtí, je ale stále nejasné. Existují silné důkazy, že donepezil zlepšuje kognitivní funkce, což se projeví mezi 12-24 týdnem užívání, které odpovídá krátkodobému až střednědobému horizontu. Dochází k značnému zlepšení nebo jen k mírnému zhoršení funkčních schopností, které se většinou dostaví až po 1 roce užívání léku. Co se týká chování a nálady, tak v krátkodobém až střednědobém horizontu dochází ke zlepšení nebo k omezení zhoršení. Dále dochází ke zlepšení neuropsychiatrických symptomů. [48, 52, 53]

Pomocí studií jednofotonové emisní CT se zjistilo, že po užití donepezilu dochází ke stimulaci psychomotorické rychlosti a pozornosti. U pacientů, kteří trpí středním až těžkým stádiem AD, se po užívání donepezilu zlepšily běžné denní aktivity. [52]

Negativní účinky

Vysoké dávky mohou vyvolat nežádoucí účinky: gastrointestinální rozrušení, nevolnost, zvracení, průjem a svalové křeče. [53]

Dávkování

Podává se jednou denně ve formě tablety obvykle večer a může být užíván jak s jídlem, tak i bez jídla. Počáteční dávka je 5 mg/den a po 4-6 týdnech, pokud nenastanou žádné problémy a lék je dobře tolerován, tak se dávka zvýší na 10 mg/den. [48]

5.1.2 Rivastigmin

Jedná se o cholinesterazový inhibitor, který se na trhu objevil jako třetí. Rivastigmin inhibuje AChE a také inhibuje BuChE. Na rozdíl od donepezilu, galantaminu a takrinu, které jsou rapidně reverzibilní, je rivastigmin klasifikován jako pseudoirreverzibilní. Používá se k léčbě lehkého až středního stádia AD a k léčbě Parkinsonovy choroby s demencí (PDD). V USA se transdermální náplasti s rivastigminem používají ke zlepšení stavu pacientů, kteří trpí těžkým stádiem AD. [51, 54]

Vzorec pro rivastigmin je $C_{14}H_{22}N_2O_2$ a ve farmakologické literatuře je označován jako SDZ ENA 713 a ENA 713 nebo je označován jako Exelon. [51, 54] Strukturu rivastigminu můžeme vidět na obr. 5

Mechanismus působení

Rivastigmin je metabolizován pomocí enzymů AChE a BuChE v synapsích. Eliminace je z více než 90 % uskutečněná do 24 h, většina je vylučována ledvinami a 1 % je detekováno ve výkalech. U pacientů trpících AD ve věku od 50 do 92 let dosud nebyly nalezeny žádné rozdíly, co se týče expozice a vstřebávání léčiva. [51]

Pozitivní účinky

U pacientů trpících mírným až středním stádiem AD se po 26 týdenní léčbě pomocí kapslí rivastigminu (6-12 mg/den) objevily pozitivní změny, které byly zachyceny díky ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive). U pacientů trpících středně těžkým stádiem AD došlo rovněž ke kladným změnám na ADAS-Cog. Prostřednictvím klinických testů na rivastigmin byly prokázány přínosy při měření globálních funkcí, činností běžného denního života a symptomů chování. [54]

Negativní účinky

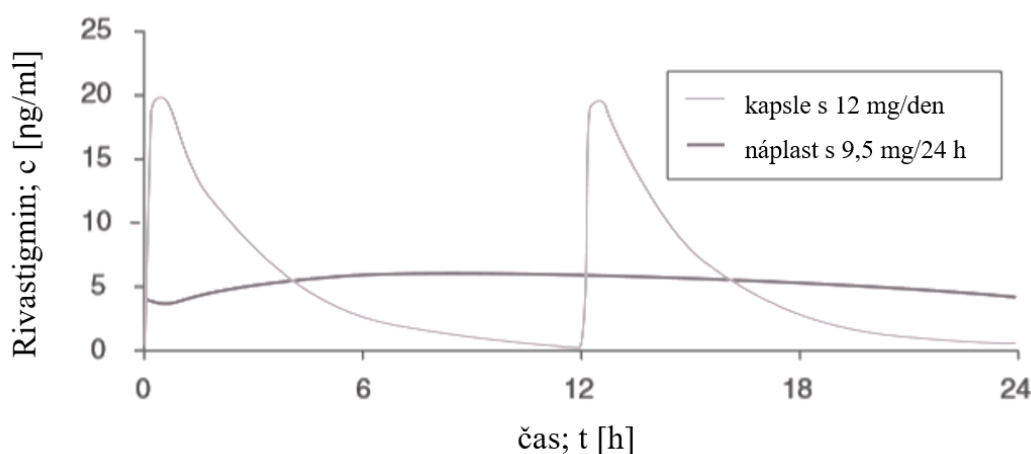
Pacienti, kteří používají náplasti s dávkou rivastigminu 9,5 mg/24 h, trpí nevolnostmi a zvracením třikrát méně než ti, kteří užívají kapsle o dávce 12 mg/den. Snášenlivost náplasti v místě styku s kůží je velmi dobrá a přerušování léčby na základě nepříznivé reakce kůže se objevuje vzácně. [54]

Dávkování

Dávkování rivastigminu je dvojího typu. Při orálním podávání se užívají dvě tablety denně v dávce 1-4 mg/den nebo 6-12 mg/den zároveň s jídlem a jako druhý způsob podání je prostřednictvím transdermální náplasti, která se aplikuje jednou za den. [46]

Transdermální náplast byla schválena v roce 2007, za účelem usnadnit starším lidem dodržování braní léků, kterých již mají nespočet na jeden den. Transdermální náplast poskytuje hladký a nepřetržitý přísun léčiva přes kožní bariéru přímo do krevního oběhu. Podle studií z farmakokinetiky by se náplast měla aplikovat na horní oblast zad, hrudník nebo paži. Adheze náplasti je velmi dobrá. Většina z nich (okolo 96 %) zůstává plně nebo po většinu času na kůži, a to po dobu 24 hodin od aplikace. Studie, které se prováděly ve 21 zemích včetně těch, kde je tropické a vlhké podnebí, prokázaly, že adheze na kůži je excelentní. Pacienti se mohou koupat a vykonávat běžné aktivity během nošení náplasti. [46, 54]

Náplast s dávkou rivastigminu 9,5 mg/24 h má srovnatelnou expozici s nejvyšší dávkou rivastigminu v kapsli (12 mg/den) s rozdílem, že náplast má prodlouženou maximální koncentraci a nižší maximum. Na grafu č. 2 můžeme vidět porovnání koncentrací rivastigminu v plasmě po dobu 24 h po použití náplasti s 9,5 mg/24 h a kapsule s dávkou 6 mg, kterou pacienti pozřeli 2x za den. Tato studie byla prováděna na 51 pacientech trpících AD. [54]



Graf 2: Porovnání koncentrací rivastigminu v plasmě [54]

5.1.3 Galantamin

Jedná se o alkaloid získaný z čeledi rostlin z výtažku Amarylkovitých, tato čeleď zahrnuje narcisy a sněženky (*Galanthea woronowii*). Galantamin byl schválený k léčbě AD jako poslední ze tří hlavních ChEIs v roce 2001 prostřednictvím FDA. Používá se k léčbě lehkého až středně těžkého stádia. [46, 55, 56]

Patří do skupiny ChEIs, který má dva mechanismy účinku. Jedná se selektivní, reverzibilní a kompetitivní inhibitor AChE, což je enzym, který je zodpovědný za rozpad neurotransmiteru acetylcholinu na acetát a cholin. A navíc galantamin působí jako alosterický modulátor na neuronální nikotinové acetylcholinové receptory (nAChRs), které synergicky působí s acetylcholinem a tím dochází ke zvýšení aktivity nAChRs. [55]

Galantamin je známý také pod názvem Reminyl nebo Razadyne. [56] Na obr. 5 můžeme vidět strukturu galantaminu.

Mechanismus působení

Galantamin je metabolizován v játrech pomocí cytochromu P450 isoenzymem 2D6 (CYP2D6) a 3A4 (CYP3A4), které napomáhají jeho vylučování močí. Léky, jako například parotexin, erytromycin a ketokonazol, mohou inhibovat CYP2D6 a CYP3A4, což vede k vzestupu koncentrace galantaminu. Pomocí látek, které inhibují CYP2D6 a CYP3A4, dojde k redukci koncentrace galantaminu. Biologický poločas látky galantaminu je 7-8 h. [46, 55]

Pozitivní účinky

Ke zlepšení symptomů došlo v několika oblastech. K velkému zlepšení došlo u kognitivních funkcí, kde byla proměřována paměť, pozornost, řeč a orientace, a i u symptomů chování. Dále byly zaměřené testy na aktivity běžného denního života, které byly rozdělené do tří kategorií: [55]

- I. základní aktivity běžného denního života – do kterých spadá oblékání, stravování a hygiena
- II. instrumentální aktivity běžného denního života – které se skládají z přípravy jídla, telefonování, práce v domácnosti, starání se o finance a o korespondenci a být schopný bezpečně zůstat sám doma
- III. volnočasové aktivity [55]

Negativní účinky

Mezi hlavní nežádoucí účinky patří gastrointestinální poruchy, jako je nevolnost, zvracení, průjem, bolesti v dutině břišní a dyspepsie, což je funkční porucha střeva, která může vést až k podvýživě. Mezi další nežádoucí účinky patří: anorexie, ztráta váhy, bolest hlavy, závratě, nespavost, zmatenost, třes, infekce močových cest a mimořádně dochází k těžké bradykardii. [55, 57]

Dávkování

Doporučuje se užívat galantamin 2x denně s jídlem a dávka by měla po 4 týdnech pomalu stoupat. Počáteční dávka začíná na 8 mg/den, poté dávka stoupá na 16 mg/den, kterou by měl pacient užívat minimálně 4 týdny, a nakonec vzroste až na maximální dávku a to 24 mg/den. Podle studií je pro pacienty trpící lehkým stádiem AD doporučená dávka 16 mg/den a u pacientů se středním stádiem AD je doporučena dávka 24 mg/den. [55, 56]

5.2 Glutamátergní systém

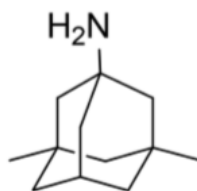
Glutamát je aminokyselina, která jako excitační neurotransmitér na *N*-methyl-*D*-aspartát (NMDA) receptoru. Tyto receptory se nacházejí rozptýleně po celém mozku. Nejvíce se jich nachází v dendritech pyramidových neuronů v hipokampu a v mozkové kůře čili v oblastech, které jsou spojené s pamětí, kognitivními funkcemi a s učením. Během normálního působení glutamátergního systému Mg^{2+} osidluje NMDA receptor a blokuje vstup Ca^{2+} do neuronu. Pokud dojde k uvolnění velkého množství glutamátu do synapsí, což nastává například při psychologickém učení nebo při zapamatování, Mg^{2+} opustí NMDA receptor, a to umožní vstup Ca^{2+} do neuronů. [58, 59]

5.2.1 Memantin

V roce 2002 byl v Evropě schválen k léčbě středního až těžkého stádia AD a v roce 2003 byl poprvé schválen prostřednictvím FDA. Jedná se o nekompetitivní antagonistický NMDA receptor. Memantin, na rozdíl od inhibitorů cholinesteráz, pracuje jinak. Memantin blokuje aktivitu glutamátu, který excituje neurony v mozku. Pokud jsou neurony nadměrně stimulovány, dojde ke vstupu kalcia do neuronů, které je však pro neurony toxické. [58, 60]

Podle studie, která se zaměřila na léčbu pacientů s lehkým až středním stádiem AD, měl memantin také pozitivní výsledky, ale ne tak výrazné jako u léčby středního a těžkého stádia. [59]

Empirický vzorec pro memantin je $C_{12}H_{12}N$ a prodává se pod názvem: Actavis, Ebixa, Axura, Memary atd. [61] Strukturu memantinu můžeme vidět na obrázku č. 6.



Obr. 6: Struktura memantinu [61]

Mechanismus působení

Memantin je vysoce vstřebáván gastrointestinálním traktem se 100 % biodostupností. Má dlouhý biologický poločas a to 60-80 h, kdy maximální koncentrace v séru po požití dosáhne za 3-7 h. Většinou je vylučován močí v nezměněné formě v závislosti na pH moči. Při zvýšení pH moči dojde ke snížení eliminace memantinu, výsledkem je zvýšená hladina plazmy. U pacientů, kteří trpí onemocněním ledvin, se doporučuje snížit dávku memantinu o 50 %. [58, 59, 61]

Pozitivní účinky

Podle studií, které proměřovaly působení memantinu po dobu šesti měsíců, byl účinek příznivý na kognitivní funkce, aktivity běžného denního života a chování, které bylo prozkoumáno klinicky. V léčbě by se mělo pokračovat jen tehdy, pokud bude mít pozitivní efekt. [62]

Negativní účinky

Nežádoucí účinky se oproti negativním účinkům ChEIs liší. Mezi nejběžnější negativní účinky memantinu patří: závratě, bolest hlavy, zácpa, ospalost, zmatení, infekce močového traktu, úrazy a pády. [58, 59, 61]

Dávkování

Memantine je dostupný v dávkách 5 mg a 10 mg. Doporučuje se začít na dávce 5 mg, poté se dávka zvedne na 10 mg, kdy si pacient vezme tabletu s dávkou 5 mg dvakrát za den, pak se dávka zvedne na 15 mg (5 mg a 10 mg odděleně) a nakonec na 20 mg (10 mg a 10 mg

odděleně). Mezi postupným zvyšováním dávek by měl vždy uplynout minimálně jeden týden. Jídlo nemá vliv na absorpci memantinu gastrointestinálním traktem. U pacientů, kteří mají problém s polykáním, je memantin dostupný i ve formě roztoku. Existují různé studie, které se zabývají, zda má pacient brát dávky memantinu jednou denně nebo odděleně. Některé studie tvrdí, že dávky je lepší brát jednou denně, protože to pacienti lépe snáší je to pro ně výhodnější. Jiné studie tvrdí, že když se memantin bere odděleně dvakrát denně, více to stabilizuje funkce a kognitivní schopnosti. [58, 59] V tabulce č. 1 můžeme vidět výčet léků, které se používají při určitých stádiích AD.

Tabulka 1: Výčet léku používaných při stádiích AD

<i>Klinický projev AD:</i>	<i>Lehké stádium</i>	<i>Střední stádium</i>	<i>Těžké stádium</i>
<i>Donepezil</i>	✓	✓	✓
<i>Rivastigmin</i>	✓	✓	
<i>Galantamin</i>	✓	✓	
<i>Memantin</i>		✓	✓

5.3 Kombinace ChEI s memantinem

Po dobu 6 měsíců byli pacienti trpící středním až těžkým stádiem AD léčeni memantinem navíc se stávající léčbou s ChEI donepezilem. Podle studií došlo během kombinované léčby k významnému zlepšení všech čtyř hlavních symptomatických domén (poznání, funkce, chování a globálního výsledku), ve srovnání s léčbou se samotným donepezilem. [63]

5.4 Léčba non-kognitivních symptomů

U pacientů trpících AD nejčastěji ze symptomů chování převládají: poruchy nálady, nespavost, psychózy a úzkost. V současné době není prostřednictvím FDA schválena žádná léčebná terapie pro neuropsychiatrické symptomy. Nejčastěji se používají antidepresiva a antipsychotika. [64]

Léky, které se obvykle používají na neuropsychiatrické problémy u pacientů s AD:

- deprese a/nebo úzkost – pomocí selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu, nejčastěji se používají: citalopram, escitalopram a sertralin. Někteří

pacienti s AD můžou trpět i vážnou ztrátou serotoninových receptorů a vaznosti serotoninových transportérů, což může mít dopad na léčbu.

- agitace a/nebo psychózy – používají se antipsychotika: risperidon, quetiapin, olanzapin a aripiprazol.
- apatie – jedná se o pocit nedostatku motivace, emocionální lhostejnost a pokles iniciativy. Některé studie tvrdí, že apatie klesne při léčbě s methyfenidátu.
- poruchy spánku – používají se: nonbenzodiazepinová hypnotika jako například zolpidem a jako antidepresiva se používá trazodon. [64, 65]

5.5 Léčba pomocí výživy

Věk je nejrizikovější faktor pro vznik demence, avšak další faktory jako obezita a vysoký tlak jsou ovlivnitelné stravou. [66]

5.5.1 Středomořská dieta

Jde o stravovací návyk obyvatelstva žijící v regionu sousedícím se Středozezemním mořem a tato strava je charakteristická relativně vysokým konzumováním čerstvého ovoce, zeleniny, luštěnin, celozrnných výrobků a oříšků, hlavním zdrojem tuku je olivový olej, poté ryby, drůbež, mléčné výrobky, je snížený příjem červeného masa, rafinovaného cukru a průmyslově zpracovaných potravin. Jedná se o typ diety, která má neuroprotektivní účinky, a to díky bohatosti na nenasycené mastné kyseliny, antioxidanty, karotenoidy, vitamíny, minerály a polyfenoly. Tyto látky interferují s agregací amyloidu a snižují hladinu LDL cholesterolu. [64, 66]

5.5.2 Ketogenní dieta

Ketogenní dieta zvyšuje spotřebu tuku. Zaměřuje se na energetický deficit snížením využití glukózy. Glukóza je hlavním palivem v mozku. Během půstu, hladovění nebo při náročném cvičení mohou glukózu zastoupit kyselina β -hydroxymáselná a acetoacetát. [66]

5.5.3 Léčebné potraviny

Jedná se o potraviny se speciálním léčivým účinkem, které jsou produkovány ve speciální receptuře pro potřeby specifických diet u lidí trpících metabolickými poruchami nebo jinými chorobami. Mezi léčebné potraviny patří: [66]

5.5.3.1 Axona

Skládá se z kaprilových triglyceridů se středně dlouhým řetězcem. Kaprilové triglyceridy jsou určeny k metabolizování ketonů, které pak produkují alternativní zdroj energie do mozku. Nicméně, Axona není FDA schválena k terapii AD. [66]

5.5.3.2 Souvenaid

Neuronální membrána se skládá z větší části z fosfolipidů, špatné fungování synapsí vede k nefunkčnosti a špatnému složení membrány, což může být příčinou zhoršení kognitivních funkcí. Souvenaid se skládá z fosfatidových prekurzorů a podporujících výživových látek, které společně synergicky působí na neuronální membránu s cílem zlepšit funkci synapsí. Studie prokázaly, že užívání Souvenaidu vedlo ke zlepšení paměti u pacientů s lehkým stádiem AD. [66, 67]

5.5.3.3 CerefolinNAC

Homocysteinémie je jedním z rizikových faktorů AD. CerefolinNAC nebo Cerefolin se používá na snížení hladiny homocysteinu. Řeší metabolickou nerovnováhu hyperhomocysteinémie a oxidativního stresu, který je spojován se zhoršením kognitivních funkcí. [66, 68]

5.6 Nefarmakologická léčba

Zahrnuje trénování paměti na počítači, poslouchání oblíbené písničky jako způsob vyvolání vzpomínek a speciální osvětlení ke zmírnění poruch spánku. Nefarmakologická léčba slouží ke zlepšení kognitivních funkcí, schopnosti vykonávat běžné denní aktivity a celkově slouží ke zlepšení kvality života. Dále se používá ke zmírnění symptomů chování, jako jsou deprese, apatie, poruchy spánku, agitace a agrese. [3]

6 VYVÍJEJÍCÍ SE NOVÁ LÉČBA

6.1 Léčba v oblasti A β

6.1.1 Aktivace degradujících enzymů

Dvě nejdůležitější fyziologické cesty, které jsou zodpovědné za degradaci peptidů v lidském těle, jsou: ubikvitinový systém a lysozomální systém. Zahrnují tyto enzymy: [69]

Inzulín degradující enzym (IDE) – výhradně se váže na membránu neuronů. Aktivita IDE klesá se zvyšujícím se věkem a během raných stádií AD. Prokázalo se, že IDE hraje důležitou roli jak v degradaci inzulínu, tak je i hlavní proteázou, která je zodpovědná za odstranění A β z cytoplazmy a z mozkomíšního moku. [69, 70, 71]

Neprilysin (NEP) – jedná se o neutrální endopeptidázu, která se váže na membránu. Přímou degraduje jak monomerní formy, tak i oligomerní formy A β peptidů v mozku. [69, 72]

Endotelin konvertující enzym (ECE) – jde o metaloproteinázu vyžadující zinek. Je zodpovědný za intracelulární degradaci a eliminaci amyloidu. [69]

Plazmin – serinová proteáza, která degraduje A β . Existují důkazy, že plazminogenný systém, ve kterém plazmin hraje klíčovou enzymatickou roli, může hrát určitou roli při vývoji AD. U pacientů trpících AD je hladina plazminu snížena. [69, 73]

Matrixová metaloproteináza (MMP) – hlavní MMPs, které jsou úzce spojené s degradací A β , jsou: MMP2, MMP3 a MMP9. MMP2 a MMP9 vedou přímo k degradaci rozpustných A β fragmentů, kdežto MMP3 aktivuje další latentní MMP. [69]

6.1.2 Imunoterapie

Používají se protilátky zaměřené na amyloidové plaky uložené v mozku. Solanezumab je humanizovaná monoklonální protilátka, která by měla odstranit solubilní β -amyloid. Všechny studie ale selhaly a v roce 2018 bylo prokázáno, že solanezumab nemá žádný pozitivní efekt na kognitivní funkce. Azeliragon a pioglitazon se používaly k léčbě pacientů s lehkým stádiem AD. Nicméně u azeliragonu byla léčba v polovině roku 2018 ukončena z důvodu nedostatečné účinnosti a léčba pomocí pioglitazonu byla ukončena na počátku roku 2018 na základě selhání testů. Dále se používal idalopirdin, ale ten také při studiích selhal. Nedocházelo ke zlepšení kognitivních funkcí. [69, 74]

6.1.3 Zablokování A β

Mezi další terapeutickou strategií spadá identifikace a zablokování patologické signální dráhy iniciovanou A β . Saracatinib inhibuje Fyn, který je součástí Src kinázové rodiny (SFK) intracelulárních nereceptorových tyrosinkináz. SFK se podílejí na regulaci buněčného růstu, proliferaci, metabolismu, diferenciaci a migrace. U zvířat při nadměrné expresi Fyn kinázy došlo k urychlení zhoršení prostorové paměti. Předpokládá se, že signální patologická dráha u zvířat je obdobná i u lidí. Saracatinib se dostává přes hematoencefalickou bariéru až do centrální nervové soustavy. Tato strategie léčby by se v budoucnu mohla používat. [75-77]

6.1.4 Snížení produkce A β – inhibitory β - a γ -sekretázy

Amyloidový prekurzorový protein nacházející se na 21. chromozomu je hlavním zdrojem všech beta-amyloidů (A β). APP je postupně štěpen prostřednictvím β - a γ -sekretázy a vznikne A β . Ke snížení produkce A β dochází pomocí enzymů, které působí na již zmíněné sekretázy. Nicméně, obě tyto sekretázy mají i jiné důležité funkce. γ -sekretázy obsahuje notch receptor, což je transmembránový protein nezbytný pro procesy regulující osud buněk. Studie prokázaly, že u pacientů s AD došlo při použití inhibitoru γ -sekretázy ke klinickému zhoršení. Pomocí vysokých dávek inhibitoru β -sekretázy došlo při studiích ke snížení A β v mozkomíšním moku o 47 %. [76]

6.2 Léčba v oblasti Tau proteinu

6.2.1 Inhibice hyperfosforylace Tau proteinu

Hyperfosforylace je klíčovým znakem tau patologie. Hyperfosforylace Tau proteinů narušuje spojení s mikrotubuly, což vede ke zničení celé soustavy mikrotubulů. Inhibice enzymů, které se účastní tau fosforylace, vede k tomu, že nedojde k další tau fosforylaci. Mezi tau kinázy, u kterých docházelo k rozvoji, patří: GSK3 inhibitory (glykogen syntáza kináza), Tideglusib a lithium. Tideglusib je ireversibilní inhibitor a prokázalo se, že je pro člověka s AD bezpečný, ale současné klinické studie neodhalily žádné klinické přínosy. Chlorid lithný patří mezi GSK3 inhibitory. Lithium zvyšuje syntézu glykogenu způsobenou inaktivací enzymu (glykogen syntázy) závislého na fosforylaci po inhibici GSK-3 β . Chlorid lithný se dlouho používal na léčbu bipolární poruchy a u pacientů s AD stabilizoval kognitivní funkce. [69, 78]

6.2.2 Inhibice tau agregace

Zablokování tau agregace je jedním z dalších terapeutických strategií. Methylenová modř velmi efektivně blokuje tau agregaci in vitro. U myši, které byl dán profylakticky standardní pro-agregující lidský Tau protein, došlo i k zabránění tau agregace. Nicméně výsledky z klinických testů byly proměnlivé. Nedávné studie navrhují, že methylenová modř může mít terapeutický vliv na pacienty s lehkým stádiem AD. Další studie tvrdí, že jsou potřeba provést další průzkumy. [78]

6.2.3 Imunoterapie

Pomocí pasivní imunizace by mělo dojít k odstranění intracelulárních tau agregátů a k zabránění šíření tau patologie v mozku. Na modelech zvířat došlo k úspěšnému snížení tau patologie, což bylo dosaženo působením na epitopy určené pro mnohočetné onemocnění. Prostřednictvím aktivní imunizace došlo ke zmírnění tempa tau patologie a ke snížení množství NFTs v mozku myši. [69, 79]

7 ZÁVĚR

Cílem této bakalářské práce bylo vypracovat teoretickou rešerši týkající se léčby Alzheimerovy choroby.

Stručně byly popsány neurodegenerativní choroby a jejich rozdělení. Dále byly popsány patologické jevy Alzheimerovy choroby, klinické projevy a hypotézy vzniku AD, se kterými se pracuje. U léčby je tato práce nejprve zaměřena na jednotlivé inhibitory cholinesteráz a memantin. Je popsán jejich mechanismus působení, pozitivní a negativní účinky na pacienta a dávkování. Dále je tato práce zaměřena na léčbu non-kognitivních poruch, nefarmakologickou léčbu a léčbu pomocí výživy.

Poslední část poskytuje informace z oblasti výzkumu Tau proteinu a beta amyloidu, zejména o imunoterapii, degradujících enzymech a dalších strategiích léčby.

8 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] POOVAIAH, Nitya, Zahra DAVOUDI, Haisheng PENG, Benjamin SCHLICHTMANN, Surya MALLAPRAGADA, Balasubramanian NARASIMHAN a Qun WANG. Treatment of neurodegenerative disorders through the blood–brain barrier using nanocarriers. *Nanoscale* [online]. 2018, 10(36), 16962-16983 [cit. 2019-02-17]. DOI: 10.1039/C8NR04073G. ISSN 2040-3364. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C8NR04073G>
- [2] ZHANG, Luoping. a Iemaan RANA. CHAPTER 10. Formaldehyde-associated Neurodegenerative Diseases. *Formaldehyde* [online]. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2018, 211-240 [cit. 2019-02-17]. Issues in Toxicology. DOI: 10.1039/9781788010269-00211. ISBN 978-1-78262-973-3. Dostupné z: <http://ebook.rsc.org/?DOI=10.1039/9781788010269-00211>
- [3] 2019 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia* [online]. 2019, 15(3), 321-387 [cit. 2019-06-18]. DOI: 10.1016/j.jalz.2019.01.010. ISSN 15525260. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1552526019300317>
- [4] KUSHWAHA, Suman, Puneet TALWAR, Aldrin ANTHONY, Meena GUPTA, Kiran BALA, Rachna AGARWAL, Vibha SHARMA a Ritushree KUKRETI. Clinical Spectrum, Risk Factors, and Behavioral Abnormalities among Dementia Subtypes in a North Indian Population: A Hospital-Based Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 2017, May, 7, 2, 257-273 Hospital Premium Collection; ProQuest Central. [cit. 2019-03-27]
- [5] LIVINGSTON, Gill, Andrew SOMMERLAD, Vasiliki ORGETA, Sergi G. COSTAFREDA, Jonathan HUNTLEY, David AMES, Clive BALLARD, Sube BANERJEE, Alistair BURNS, Jiska COHEN-MANSFIELD, Claudia COOPER, Nick FOX, Laura N. GITLIN, Robert HOWARD, Helen C. KALES, Eric B. LARSON, Karen RITCHIE, Kenneth ROCKWOOD, Elizabeth L. SAMPSON, Quincy SAMUS, Lon S. SCHNEIDER, Geir SELBAEK, Linda TERI a Naaheed MUKADAM. Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet* [online]. 2017, 390(10113), 2673-2734 [cit. 2019-03-28]. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6. ISSN 01406736. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617313636>
- [6] LLORENS, Franc, Matthias SCHMITZ, Isidro FERRER a Inga ZERR. CSF biomarkers in neurodegenerative and vascular dementias. *Progress in Neurobiology* [online]. 2016, 138-140, 36-53 [cit. 2019-03-28]. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2016.03.003. ISSN

03010082. Dostupné z:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301008216300028>
- [7] FERRI, Cleusa P, Martin PRINCE, Carol BRAYNE, Henry BRODATY, Laura FRATIGLIONI, Mary GANGULI, Kazuo HASEGAWA, Hugh HENDRIE, Yueqin HUANG, Anthony JORM, Colin MATHERS, Paulo R. MENEZES, Elizabeth RIMMER a Marcia SCAZUFCA. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet* [online]. 2005, 366, 9503, 2112-2117 [cit. 2019-02-24]. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67889-0. ISSN 01406736. Dostupné z:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673605678890>
- [8] MÁTL, Ondřej, Martina MÁTLOVÁ a Iva HOLMEROVÁ. Zpráva o stavu demence 2016. Česká alzheimerovská společnost.
<http://www.alzheimer.cz/res/archive/004/000480.pdf?seek=1492589048>
- [9] BANG, Jee, Salvatore SPINA a Bruce L MILLER. Frontotemporal dementia. *The Lancet* [online]. 2015, 386(10004), 1672-1682 [cit. 2019-04-13]. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00461-4. ISSN 01406736. Dostupné z:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615004614>
- [10] MUELLER, Christoph, Clive BALLARD, Anne CORBETT a Dag AARSLAND. The prognosis of dementia with Lewy bodies. *The Lancet Neurology* [online]. 2017, 16(5), 390-398 [cit. 2019-04-02]. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30074-1. ISSN 14744422. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442217300741>
- [11] RONGVE, Arvid, Dag AARSLAND a Clive BALLARD. Current perspectives in dementia with Lewy bodies. *Aging Health* [online]. 2006, 2(3), 461-472 [cit. 2019-04-02]. DOI: 10.2217/1745509X.2.3.461. ISSN 1745-509X. Dostupné z:
<https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/1745509X.2.3.461>
- [12] LIN, Yu Wei a Daniel TRUONG. Diffuse Lewy body disease. *Journal of the Neurological Sciences* [online]. 2019, 399, 144-150 [cit. 2019-06-10]. DOI: 10.1016/j.jns.2019.02.021. ISSN 0022510X. Dostupné z:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X19300826>
- [13] *Going Gentle Into That Good Night: 2015 Research Offers New Insights Into Lewy Body Dementia – Part 2* [online]. In: February 14, 2015 [cit. 2019-04-08]. Dostupné z:
<https://goinggentleintothatgoodnight.com/tag/dementia-with-lewy-bodies/>
- [14] AARSLAND, Dag, Clive BALLARD, Arvid RONGVE, Martin BROADSTOCK a Per SVENNINGSSON. Clinical Trials of Dementia With Lewy Bodies and Parkinson's Disease Dementia. *Current Neurology and Neuroscience Reports* [online]. 2012, 12(5),

- 492-501 [cit. 2019-04-13]. DOI: 10.1007/s11910-012-0290-7. ISSN 1528-4042.
Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11910-012-0290-7>
- [15] WILL, G. Robert. Prions and Agents of TSEs: Creutzfeldt–Jakob Disease. *Encyclopedia of Food Safety* [online]. Elsevier, 2014, 2014, 12-17 [cit. 2019-04-03]. DOI: 10.1016/B978-0-12-378612-8.00003-2. ISBN 9780123786135. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123786128000032>
- [16] CAVINESS, John N. Treatment of Myoclonus. *Neurotherapeutics* [online]. 2014, 11(1), 188-200 [cit. 2019-04-08]. DOI: 10.1007/s13311-013-0216-3. ISSN 1933-7213. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s13311-013-0216-3>
- [17] BLACK, Sandra E. Vascular dementia. *Postgraduate Medicine* [online]. 2015, 117(1), 15-25 [cit. 2019-06-24]. DOI: 10.3810/pgm.2005.01.1563. ISSN 0032-5481. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3810/pgm.2005.01.1563>
- [18] *Alzheimer's Association: Vascular dementia* [online]. 2019 [cit. 2019-04-14]. Dostupné z: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-dementia/types-of-dementia/vascular-dementia>
- [19] ROCKWOOD, Kenneth. Mixed Dementia: Alzheimer's and Cerebrovascular Disease. *International Psychogeriatrics* [online]. 2003, 15(S1), 39-46 [cit. 2019-04-10]. DOI: 10.1017/S1041610203008949. ISSN 1041-6102. Dostupné z: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1041610203008949/type/journal_article
- [20] *WebMD: What Is Dementia?* [online]. 2005-2019 [cit. 2019-04-10]. Dostupné z: <https://www.webmd.com/alzheimers/types-dementia#1>
- [21] BURNS, Alistair. a Steve ILIFFE. Alzheimer's disease. *BMJ* [online]. 2009, 338(feb05 1), 467-471 [cit. 2019-02-20]. DOI: 10.1136/bmj.b158. ISSN 0959-8138. Dostupné z: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.b158>
- [22] CIPRIANI, Gabriele, Cristina DOLCIOTTI, Lucia PICCHI a Ubaldo BONUCCELLI. Alzheimer and his disease: a brief history. *Neurological Sciences* [online]. 2011, 32(2), 275-279 [cit. 2019-02-24]. DOI: 10.1007/s10072-010-0454-7. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10072-010-0454-7>
- [23] CHIANG, Ming-Feng., Jan-Gowth CHANG a Chaur-Jong. HU. Association between apolipoprotein E genotype and outcome of traumatic brain injury. *Acta Neurochirurgica* [online]. 2003, 145(8), 649-654 [cit. 2019-06-10]. DOI: 10.1007/s00701-003-0069-3. ISSN 0001-6268. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00701-003-0069-3>

- [24] HUBER, D. Jason. Diabetes, Cognitive Function, and the Blood-Brain Barrier. *Current Pharmaceutical Design* [online]. 2008, 14, 1594-1600 [cit. 2019-02-25]. DOI: 10.2174/138161208784705441. ISSN 13816128.
- [25] LI, Ziyang. *New APOE-related therapeutic options for Alzheimer's disease*. AIP Conference Proceedings [online]. 2019, 2058, 020002-1-02000-14 [cit. 2019-06-10]. DOI: 10.1063/1.5085515. Dostupné z: <http://aip.scitation.org/doi/abs/10.1063/1.5085515>
- [26] BATURE, Fidelia, Barbara-ann GUINN, Dong PANG a Yannis PAPPAS. Signs and symptoms preceding the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic scoping review of literature from 1937 to 2016. *BMJ Open* [online]. 2017, 7(8) [cit. 2019-06-10]. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015746. ISSN 2044-6055. Dostupné z: <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2016-015746>
- [27] NHS: *Alzheimer's disease* [online]. [cit. 2019-02-21]. Dostupné z: <https://www.nhs.uk/conditions/alzheimers-disease/>
- [28] ZVĚŘOVÁ, Martina. Clinical aspects of Alzheimer's disease. *Clinical Biochemistry* [online]. 2019 [cit. 2019-06-10]. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2019.04.015. ISSN 00099120. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009912019301328>
- [29] HINKLE, Janice. CT Scanning. *The American Journal of Nursing* [online]. 1999, 99, 6, 2400, 2403, 2433. [cit. 2019-02-28]. DOI: 10.2307/3472137. ISSN 0002936X. Dostupné z: <https://www.jstor.org/stable/3472137?origin=crossref>
- [30] Nucleic Acid Therapeutic Agents and Human Gene Therapy [online], 10, 519-592 [cit. 2019- 02-26].
- [31] *PsychoLogOn: Alzheimerova choroba: pravděpodobné příčiny a prevence* [online]. [cit. 2019-06-19]. Dostupné z: <http://psychologon.cz/component/content/article/14-psycholog-online/151-alzheimerova-choroba-pravdepodobne-priciny-a-prevence>
- [32] SINGH, Sandeep Kumar, Saurabh SRIVASTAV, Amarish Kumar YADAV, Saripella SRIKRISHNA a George PERRY. Overview of Alzheimer's Disease and Some Therapeutic Approaches Targeting A β by Using Several Synthetic and Herbal Compounds. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* [online]. 2016, 2016, 1- 22 [cit. 2019-03-07]. DOI: 10.1155/2016/7361613. ISSN 1942-0900. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/omcl/2016/7361613/>
- [33] CRAIG, Laura A., Nancy S. HONG a Robert J. McDONALD. Revisiting the cholinergic hypothesis in the development of Alzheimer's disease. *Neuroscience &*

- Biobehavioral Reviews* [online]. 2011, 35(6), 1397-1409 [cit. 2019-06-18]. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2011.03.001. ISSN 01497634. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763411000443>
- [34] *Verywell Mind: Discovery and Functions of Acetylcholine* [online]. 18.12. 2018 [cit. 2019-03-07]. Dostupné z: <https://www.verywellmind.com/what-is-acetylcholine-2794810>
- [35] PRADO, Marco A. M, Ricardo A.M REIS, V. F PRADO, Maria Christina DE MELLO, Marcus V. GOMEZ a Fernando G. e MELLO. Regulation of acetylcholine synthesis and storage. *Neurochemistry International* [online]. 2002, 41(5), 291-299 [cit. 2019-06-18]. DOI: 10.1016/S0197-0186(02)00044-X. ISSN 01970186. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S019701860200044X>
- [36] *BRAIN STUFF: What is the synthetic pathway for acetylcholine?* [online]. [cit. 2019-06-18]. Dostupné z: <https://brainstuff.org/blog/what-is-the-synthetic-pathway-for-acetylcholine>
- [37] LI, Hongmei, Chia-Chen LIU, Hui ZHENG a Timothy Y. HUANG. Amyloid, tau, pathogen infection and antimicrobial protection in Alzheimer's disease –conformist, nonconformist, and realistic prospects for AD pathogenesis. *Translational Neurodegeneration* [online]. 2018, 7 ,1, 1-16 [cit. 2019-03-07]. DOI: 10.1186/s40035-018-0139-3. ISSN 2047-9158. <https://translationalneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40035-018-0139-3>
- [38] MACCIONI, Ricardo B., Gonzalo FARÍAS, Inelia MORALES a Leonardo NAVARRETE. The Revitalized Tau Hypothesis on Alzheimer's Disease. *Archives of Medical Research* [online]. 2010, 41(3), 226-231 [cit. 2019-06-10]. DOI: 10.1016/j.arcmed.2010.03.007. ISSN 01884409. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0188440910000500>
- [39] SONAWANE, Shweta Kishor a Subashchandrabose CHINNATHAMBI. Prion-Like Propagation of Post-Translationally Modified Tau in Alzheimer's Disease: A Hypothesis. *Journal of Molecular Neuroscience* [online]. 2018, 65, 4, 480-490 [cit. 2019-03-10]. DOI: 10.1007/s12031-018-1111-5. ISSN 0895-8696. <http://link.springer.com/10.1007/s12031-018-1111-5>
- [40] CAMMACK, Richard. *Oxford dictionary of biochemistry and molecular biology*. Rev. ed. New York: Oxford University Press, 2011. ISBN 978-0-19-852917-0.

- [41] DE LA TORRE, Jack C. Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *The Lancet Neurology* [online]. 2004, 3, (3), 184-190 [cit. 2019-03-20]. DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00683-0. ISSN 14744422. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442204006830>
- [42] NARAYAN, Sunil K., Brian K. SAXBY, Michael J. FIRBANK, John T. O'BRIEN, Frances HARRINGTON, Ian G. McKEITH, Monica HANSRANI, Gerard STANSBY a Gary A. FORD. Plasma homocysteine and cognitive decline in older hypertensive subjects. *International Psychogeriatrics* [online]. 2011, 23, (10), 1607-1615 [cit. 2019-03-21]. DOI: 10.1017/S1041610211000779. ISSN 1041-6102. Dostupné z: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S1041610211000779
- [43] JAVERI, Indu a Naresh CHAND. Curcumin. *Nutraceuticals* [online]. Elsevier, 2016, 2016, 435-445 [cit. 2019-03-22]. DOI: 10.1016/B978-0-12-802147-7.00031-0. ISBN 9780128021477. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128021477000310>
- [44] *National Heart, Lung, and Blood Institute: Coronary Artery Bypass Grafting* [online]. [cit. 2019-03-24]. Dostupné z: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/coronary-artery-bypass-grafting>
- [45] ZOLTANI, Csaba K. Nutraceuticals in Cardiovascular Diseases. *Nutraceuticals* [online]. Elsevier, 2016, 2016, 49-59 [cit. 2019-03-24]. DOI: 10.1016/B978-0-12-802147-7.00004-8. ISBN 9780128021477. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128021477000048>
- [46] HERRMANN, Nathan, Sarah A. CHAU, Ida KIRCANSKI a Krista L. LANCTÔT. Current and Emerging Drug Treatment Options for Alzheimer's Disease. *Drugs* [online]. 2011, 71(15), 2031-2065 [cit. 2019-06-10]. DOI: 10.2165/11595870-000000000-00000. ISSN 0012-6667. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.2165/11595870-000000000-00000>
- [47] CORBETT, Anne, Jessica SMITH a Clive BALLARD. New and emerging treatments for Alzheimer's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics* [online]. 2014, 12(5), 535-543 [cit. 2019-06-10]. DOI: 10.1586/ern.12.43. ISSN 1473-7175. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/ern.12.43>
- [48] KNOWLES, Joanne. Donepezil in Alzheimer's disease: an evidence-based review of its impact on clinical and economic outcomes. *Core Evidence* [online]. 2006, 1-Issues 3 & 4, 195-219, [cit. 2019-06-10]. DOI: 10.2147/CE.S7447. ISSN 1555-175X.

- Dostupné z: <https://www.dovepress.com/donepezil-in-alzheimer-disease-an-evidence-based-review-of-its-peer-reviewed-article-CE>
- [49] SADIQ, Abdul, Fawad MAHMOOD, Farhat ULLAH, Muhammad AYZAZ, Sajjad AHMAD, Faizan Ul HAQ, Ghazan KHAN a Muhammad Saeed JAN. Synthesis, anticholinesterase and antioxidant potentials of ketoesters derivatives of succinimides: a possible role in the management of Alzheimer's. *Chemistry Central Journal* [online]. 2015, 9(1) [cit. 2019-06-20]. DOI: 10.1186/s13065-015-0107-2. ISSN 1752-153X. Dostupné z: <https://bmcchem.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13065-015-0107-2>
- [50] BREWSTER, James T., Simone DELL'ACQUA, Danny Q. THACH a Jonathan L. SESSLER. Classics in Chemical Neuroscience: Donepezil. *ACS Chemical Neuroscience* [online]. 2018, 10(1), 155-167 [cit. 2019-06-11]. DOI: 10.1021/acschemneuro.8b00517. ISSN 1948-7193. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/10.1021/acschemneuro.8b00517>
- [51] DESAI, Abhilash K a George T GROSSBERG. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics* [online]. 2014, 5(5), 563-580 [cit. 2019-06-11]. DOI: 10.1586/14737175.5.5.563. ISSN 1473-7175. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14737175.5.5.563>
- [52] MEGURO, Kenichi, Mari KASAI, Kyoko AKANUMA, Mitsue MEGURO, Hiroshi ISHII a Satoshi YAMAGUCHI. Donepezil and life expectancy in Alzheimer's disease: A retrospective analysis in the Tajiri Project. *BMC Neurology* [online]. 2014, 14(1) [cit. 2019-06-10]. DOI: 10.1186/1471-2377-14-83. ISSN 1471-2377. Dostupné z: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-14-83>
- [53] LI, Qi, Siyu HE, Yao CHEN, Feng FENG, Wei QU, Haopeng SUN. Donepezil-based multi-functional cholinesterase inhibitors for treatment of Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry* [online]. 2018, 158, 463-477 [cit. 2019-06-17]. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.09.031. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523418308031?via%3Dihub>
- [54] CUMMINGS, Jeffrey a Bengt WINBLAD. A rivastigmine patch for the treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. *Expert Review of Neurotherapeutics* [online]. 2014, 7(11), 1457-1463 [cit. 2019-06-11]. DOI: 10.1586/14737175.7.11.1457. ISSN 1473-7175. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14737175.7.11.1457>
- [55] RAZAY, George a Gordon K WILCOCK. Galantamine in Alzheimer's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics* [online]. 2014, 8(1), 9-17 [cit. 2019-06-12]. DOI:

- 10.1586/14737175.8.1.9. ISSN 1473-7175. Dostupné z:
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14737175.8.1.9>
- [56] SELTZER, Ben. Galantamine-ER for the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Clinical Interventions in Aging* [online]. 1-6 [cit. 2019-06-12]. DOI: 10.2147/CIA.S4819. ISSN 1178-1998. Dostupné z:
<http://www.dovepress.com/galantamine-er-for-the-treatment-of-mild-to-moderate-alzheimerersquos-d-peer-reviewed-article-CIA>
- [57] McTIGUE, Nancy E. a James M. SYMONS. (2010). *Water Dictionary - A Comprehensive Reference of Water Terminology (2nd Edition) - D to decentralized treatment system*. (pp. 143-185). American Water Works Association (AWWA) . Retrieved from
<https://app.knovel.com/hotlink/pdf/id:kt00C4ZAI1/water-dictionary-comprehensive/d-decentralized-treatment>
- [58] LO, Daphne a George T. GROSSBERG. Use of memantine for the treatment of dementia. *Expert Review of Neurotherapeutics* [online]. 2014, 11(10), 1359-1370 [cit. 2019-06-13]. DOI: 10.1586/ern.11.132. ISSN 1473-7175. Dostupné z:
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/ern.11.132>
- [59] PORSTEINSSON, Anton P. a Kelly M. COSMAN. Memantine in the treatment of Alzheimer's disease. *Aging Health* [online]. 2006, 2(6), 891-904 [cit. 2019-06-13]. DOI: 10.2217/1745509X.2.6.891. ISSN 1745-509X. Dostupné z:
<https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/1745509X.2.6.891>
- [60] HOPKINS, Tanne Janice. Treatment Slows Moderate To Severe Alzheimer's Disease. *British Medical Journal*. Vol. 326, No. 7393 (Apr. 12, 2003), p. 784. Dostupné z:
https://www.jstor.org/stable/25454163?seq=1#metadata_info_tab_contents
- [61] ALAM, Shahrina, Kaelyn Skye LINGENFELTER, Aaron M. BENDER a Craig W. LINDSLEY. Classics in Chemical Neuroscience: Memantine. *ACS Chemical Neuroscience* [online]. 2017, 8(9), 1823-1829 [cit. 2019-06-14]. DOI: 10.1021/acscemneuro.7b00270. ISSN 1948-7193. Dostupné z:
<http://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscemneuro.7b00270>
- [62] RODDA, Joanne a Janet CARTER. (2012). THERAPEUTICS: Cholinesterase inhibitors and memantine for symptomatic treatment of dementia. *BMJ: British Medical Journal*, 344(7856), 43-47. Dostupné z: <http://www.jstor.org/stable/23231889>
- [63] GAUTHIER, Serge a José L. MOLINUEVO. Benefits of combined cholinesterase inhibitor and memantine treatment in moderate-severe Alzheimer's disease. *Alzheimer's*

- & *Dementia* [online]. 2013, 9(3), 326-331 [cit. 2019-06-14]. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.11.005. ISSN 15525260. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1552526011030457>
- [64] ULEP, Maileen Gloriane, Simrit Kaur SARAON a Samantha McLEA. Alzheimer Disease. *The Journal for Nurse Practitioners* [online]. 2018, 14(3), 129-135 [cit. 2019-06-14]. DOI: 10.1016/j.nurpra.2017.10.014. ISSN 15554155. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S155541551730819X>
- [65] LANCTÔT, Krista L., Joan AMATNIEK, Sonia ANCOLI-ISRAEL, Steven E. ARNOLD, Clive BALLARD, Jiska COHEN-MANSFIELD, Zahinoor ISMAIL, Constantine LYKETSOS, David S. MILLER, Erik MUSIEK, Ricardo S. OSORIO, Paul B. ROSENBERG, Andrew SATLIN, David STEFFENS, Pierre TARIOT, Lisa J. BAIN, Maria C. CARRILO, James A. HENDRIX, Heisi JURGENS a Brendon BOOT. Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: New treatment paradigms. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* [online]. 2017, 3(3), 440-449 [cit. 2019-06-14]. DOI: 10.1016/j.trci.2017.07.001. ISSN 23528737. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352873717300458>
- [66] LANGE, Klaus W., Jianjun GUO, Shigehiko KANAYA, Katharina M. LANGE, Yukiko NAKAMURA a Shiming LI. Medical foods in Alzheimer's disease. *Food Science and Human Wellness* [online]. 2019, 8(1), 1-7 [cit. 2019-06-15]. DOI: 10.1016/j.fshw.2019.02.002. ISSN 22134530. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213453019300059>
- [67] SCHELTENS, Philip, Patrick J. KAMPHUIS, Tobias HARTMANN a Hilikka SOININEN. The Souvenaid® clinical trial program for Alzheimer's disease. *European Journal of Pharmacology* [online]. 2011, 668 [cit. 2019-06-15]. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.09.264. ISSN 00142999. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299911013173>
- [68] SHANKLE, William, Richard PERRY, Junko HARA a Julie RUSSELL. Effect of disease severity on cognitive decline among people using Cerefolin®. *Alzheimer's & Dementia* [online]. 2013, 9(4) [cit. 2019-06-15]. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.05.1660. ISSN 15525260. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1552526013023170>
- [69] MADAV, Yamini, Sarika WAIRKAR a Bala PRABHAKAR. Recent therapeutic strategies targeting beta amyloid and tauopathies in Alzheimer's disease. *Brain*

- Research Bulletin* [online]. 2019, 146, 171-184 [cit. 2019-06-16]. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2019.01.004. ISSN 03619230. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0361923018308499>
- [70] KUROCHKIN, Igor V., Enrico GUARNERA a Igor N. BEREZOVSKY. Insulin-Degrading Enzyme in the Fight against Alzheimer's Disease. *Trends in Pharmacological Sciences* [online]. 2018, 39(1), 49-58 [cit. 2019-06-16]. DOI: 10.1016/j.tips.2017.10.008. ISSN 01656147. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165614717302031>
- [71] QIU, Q. Wei a Marshal F. FOLSTEIN. Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid- β peptide in Alzheimer's disease: review and hypothesis. *Neurobiology of Aging* [online]. 2006, 27(2), 190-198 [cit. 2019-06-16]. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.01.004. ISSN 01974580. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197458005000199>
- [72] OH, Jae Hoon, Sunghyun CHOI, Jeehae SHIN a Jong-Sang PARK. Protective effect of recombinant soluble neprilysin against β -amyloid induced neurotoxicity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* [online]. 2016, 477(4), 614-619 [cit. 2019-06-16]. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.06.103. ISSN 0006291X. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X1631021X>
- [73] BARKER, Rachel, Seth LOVE a Patrick G. KEHOE. Plasminogen and plasmin in Alzheimer's disease. *Brain Research* [online]. 2010, 1355, 7-15 [cit. 2019-06-16]. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.08.025. ISSN 00068993. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006899310017725>
- [74] FISH, Paul V., David STEADMAN, Elliott D. BAYLE a Paul WHITING. New approaches for the treatment of Alzheimer's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [online]. 2019, 29(2), 125-133 [cit. 2019-06-16]. DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.11.034. ISSN 0960894X. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960894X18309016>
- [75] NYGAARD, Haakon B. Targeting Fyn Kinase in Alzheimer's Disease. *Biological Psychiatry* [online]. 2018, 83(4), 369-376 [cit. 2019-06-17]. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.06.004. ISSN 00063223. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322317316633>
- [76] NYGAARD, Haakon B. Current and Emerging Therapies for Alzheimer's Disease. *Clinical Therapeutics* [online]. 2013, 35(10), 1480-1489 [cit. 2019-06-18]. DOI:

- 10.1016/j.clinthera.2013.09.009. ISSN 01492918. Dostupné z:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291813009600>
- [77] LOHMAN, Alexander W., Nicholas L. WEILINGER, Silva MF SANTOS, Jennifer BIALECKI, Allison C. WERNER, Connor L. ANDERSON a Roger J. THOMPSON. Regulation of pannexin channels in the central nervous system by Src family kinases. *Neuroscience Letters* [online]. 2019, 695, 65-70 [cit. 2019-06-20]. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.09.019. ISSN 03043940. Dostupné z:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030439401730753X>
- [78] TAPIA-ROJAS, Cheril, Fabian CABEZAS-OPAZO, Carol A. DEATON, Erick H. VERGARA, Gail V.W. JOHNSON a Rodrigo A. QUINTANILLA. It's all about tau. *Progress in Neurobiology* [online]. 2019, 175, 54-76 [cit. 2019-06-17]. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2018.12.005. ISSN 03010082. Dostupné z:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030100821730237X>
- [79] CONGDON, Erin E., Jessica E. CHUKWU, Dov B. SHAMIR, Jingjing DENG, Devyani UJLA, Hameetha B.R. SAIT, Thomas A. NEUBERT, Xiang-Peng KONG, Einar M. SIGURDSSON. Tau antibody chimerization alters its charge and binding, thereby reducing its cellular uptake and efficacy. *EBioMedicine* [online]. 2019, 42, 157-173 [cit. 2019-06-17]. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.03.033. ISSN 23523964. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352396419301732>