

**UNIVERZITA PARDUBICE**  
**FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ**

**NEURODEGENERATIVNÍ ONEMOCNĚNÍ:**  
**ALZHEIMEROVA CHOROBA**  
**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

AUTOR PRÁCE: Pavlína Matoušová

VEDOUCÍ PRÁCE: Mgr. Katarína Svrčková, Ph.D.

2020

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

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Pavčina Matoušová**  
Osobní číslo: **C16645**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Název tématu: **Neurodegenerativní onemocnění: Alzheimerova choroba**  
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 se zaměřením na Alzheimerovu chorobu.
2. V první části popsat neurodegenerativní onemocnění a stručně popsat historickou stránku vzniku Alzheimerovy choroby.
3. Druhou část věnovat podrobnému popisu vzniku choroby, jednotlivým stádiím, diagnostice a možnostem léčby. Zahrnout také rizikové faktory vzniku a současné používané možnosti vyšetření.
4. V poslední části popsat vyhlídky do budoucnosti v oblasti farmakoterapie.

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**

L.S.

Ing. Petr Kalenda, Ph.D.  
děkan

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

V Pardubicích dne 28. února 2019

Prohlašuji:

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

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti, které vyplývají ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, 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.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

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 směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 21. 7. 2020

Pavλίna Matoušová

## **Poděkování**

Ráda bych zde poděkovala své vedoucí Mgr. Kataríně Svrčkové, Ph.D. za poskytnuté rady a čas, který mi věnovala při zpracování bakalářské práce. Dále bych ráda poděkovala své rodině za podporu a trpělivost při studiu a při psaní mé bakalářské práce.

## **ANOTACE**

Bakalářská práce pojednává o neurodegenerativním onemocnění, zejména se zaměřuje na problematiku Alzheimerovy choroby. Na začátku je vypracován stručný popis neurodegenerativního onemocnění, jež zahrnuje Alzheimerovu chorobu. Následně je popsána historie Alzheimerovy choroby a detailní popis nemoci, především patogeneze, která zahrnuje změny probíhající v mozku. Na to navazuje popis histologické stránky a jednotlivých stádií nemoci. Následně jsou popsány rizikové faktory a diagnostika zahrnující popis jednotlivých vyšetření. V závěru jsou uvedeny možnosti léčby Alzheimerovy choroby.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Alzheimerova choroba; amyloid  $\beta$ ; tau protein; diagnostika; terapie

## **TITLE**

Neurodegenerative disorder: Alzheimer's disease

## **ANNOTATION**

This thesis deals with neurodegenerative diseases, especially is focused on the issue of Alzheimer's disease. At the beginning, a brief description of a neurodegenerative disease, which includes Alzheimer's disease, is made. Subsequently, the history of Alzheimer's disease and a detailed description of the disease, especially the pathogenesis, which involves changes in the brain, are described. This is followed by a description of the histological side and individual stages of the disease. Subsequently, risk factors and diagnostics are described, including a description of individual examinations. Finally, the treatment options for Alzheimer's disease is presented.

## **KEYWORDS**

Alzheimer's disease; amyloid beta; tau protein; diagnostics, therapy

# Obsah

Úvod.....	12
1 Neurodegenerativní onemocnění.....	13
1.1 Charakteristika .....	13
1.2 Patogeneze.....	13
1.2.1 Prionový protein .....	13
1.3 Tauopatie.....	15
2 Alzheimerova choroba.....	19
2.1.1 Charakteristika Alzheimerovy choroby .....	21
2.1.2 Etiopatogeneze.....	22
2.1.2.1 Makroskopické změny.....	23
2.1.2.2 Mikroskopické extracelulární změny .....	24
2.1.2.3 Mikroskopické intracelulární změny .....	24
2.1.2.4 Další změny .....	25
2.1.2.5 Genetické faktory .....	26
2.1.3 Histopatologie.....	27
2.1.3.1 Neurofibrilární spleti .....	27
2.1.3.2 Senilní plaky .....	28
2.1.3.3 Amyloidová angiopatie .....	29
2.1.3.4 Granulovakuolární degenerace.....	30
2.1.4 Rizikové faktory .....	31
2.1.5 Stádia nemoci.....	32
2.1.5.1 Lehké stádium .....	33
2.1.5.2 Střední stádium.....	34
2.1.5.3 Těžké stádium.....	35
2.1.6 Diagnostika .....	36
2.1.6.1 Neuropsychologické vyšetření .....	37

2.1.6.2	Genetické vyšetření .....	39
2.1.6.3	Laboratorní vyšetření.....	39
2.1.6.4	Zobrazovací metody .....	40
2.1.6.5	Biomarkery .....	42
2.1.7	Terapie .....	43
2.1.7.1	Kognitivní farmakoterapie.....	43
2.1.7.2	Nekognitivní farmakoterapie.....	47
Závěr	.....	48
Seznam literatury	.....	49



## Seznam zkratek

3R-tau	izoformy tau se čtyřmi opakováními
4R-tau	izoformy tau se třemi opakováními
A $\beta$	amyloid $\beta$
A $\beta$ <sub>1-40</sub>	amyloidní $\beta$ peptid o délce 40 aminokyselin
A $\beta$ <sub>1-42</sub>	amyloidní $\beta$ peptid o délce 42 aminokyselin
ACE	Adenbrookský kognitivní test (The Addenbrooke's Cognitive Examination)
AD	Alzheimerova choroba (Alzheimer's Disease)
ADAS	testovací stupnice pro Alzheimerovu chorobu (Alzheimer's Disease Assessment Scale)
ADL	test všední denní činnosti (Activities of Daily Living)
ACh	acetylcholin
AChEI	inhibitory acetylcholinesterázy
AIDS	syndrom získaného selhání imunity (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
APOE	apolipoprotein E
APOE $\epsilon$ 4	alela 4 apolipoproteinu E
APP	amyloidový prekurzorový protein
BACE	beta-sekretáza
BMI	index tělesné hmotnosti (Body Mass Index)
CAA	cerebrální amyloidová angiopatie
CaMKII	proteinová kináza II závislá na vápníku a kalmodulinu
cdk5	cyklin-dependentní kináza 5
CNS	centrální nervová soustava
CRP	C-reaktivní protein
CT	počítačová tomografie (Computer Tomography)
DNA	deoxyribonukleová kyselina (Deoxyribonucleic Acid)
EEG	elektroencefalografie
EKG	elektrokardiografie
EOAD	Alzheimerova choroba s časným nástupem (Early-Onset Alzheimer's Disease)
FAD	familiární Alzheimerova choroba
FDG	fluorodeoxyglukóza
FTDP-17	frontotemporální demence s parkinsonismem spojeným s chromozomem 17
GSK-3	glykogen syntáza kináza-3

IADL	test instrumentální všední denní činnosti (Instrumental Activities of Daily Living)
LOAD	Alzheimerova choroba s pozdním nástupem (Late-Onset Alzheimer's Disease)
MAP1	protein asociovaný s mikrotubuly 1
MAP2	protein asociovaný s mikrotubuly 2
MAPT	protein tau asociovaný s mikrotubuly
MARK	mikrotubulární afinitní regulační kináza
MCI	mírné kognitivní změny (Mild Cognitive Impairment)
MMSE	malá duševní stavová zkouška (Mini Mental State Examination)
MoCA	montrealský kognitivní test (Montreal Cognitive Assessment)
MRI	magnetická rezonance (Magnetic Resonance Imaging)
mRNA	mediátorová ribonukleová kyselina (Messenger Ribonucleic Acid)
MTA	mediotemporální atrofie (Medial Temporal Lobe Atrophy)
MTL	střední spánkový lalok (Medial Temporal Lobe)
NFT	neurofibrilární spleti (Neurofibrillary Tangles)
NMDA	<i>N</i> -methyl- <i>D</i> -aspartát ( <i>N</i> -Methyl- <i>D</i> -Aspartate)
non-PDPK	neprolinem řízené proteinové kinázy
PDPK	prolinem řízené proteinové kinázy
PET	pozitronová emisní tomografie (Positron Emission Tomography)
PHF	spárovaná spirálová vlákna (Paired Helical Filaments)
PKA	cyklická AMP-závislá (dependentní) proteinová kináza
PRNP	gen kódující prionový protein
PrP	prionový protein
PrP <sup>C</sup>	prionový celulární protein
PrP <sup>Sc</sup>	patogenní prionový protein (scrapie)
PSEN1	presenilin 1
PSEN2	presenilin 2
sAPP	solubilní amyloidový prekurzorový protein
SPECT	pozitronová tomografie s jednoduchou fotonovou emisí (Single-Photon Computed Tomography)

## Seznam obrázků

Obrázek 1: Struktury izoform prionového proteinu (PrP) .....	14
Obrázek 2: Anatomie mozku: Normální mozek (vlevo) a mozek AD vykazuje rozšiřování rýh a zužování závitů (vpravo).....	23
Obrázek 3: Barvení NFT stříbrem (vlevo) a imunohistochemicky (vpravo).....	27
Obrázek 4: Senilní plaky obarveny pomocí barvení Bielchowského stříbra.....	28
Obrázek 5: Imunohistochemicky znázorněné difuzní plaky (vlevo) a husté jádrové plaky (vpravo).....	29
Obrázek 6: Průkaz CAA pomocí A $\beta$ imunohistochemicky (vlevo) a barvení thioflavinem S (vpravo).....	30
Obrázek 7: Granulovakuolární degenerace (vakuoly s hustými granulemi) .....	30
Obrázek 8: Výsledek hodinové kresby pacientů s AD .....	38
Obrázek 9: MRI - skenování kontroly (vlevo) a pacienta s AD (vpravo) .....	41
Obrázek 10: PET u zdravého pacienta (vlevo) a u pacienta s AD (vpravo).....	41
Obrázek 11: SPECT snímek pacienta s AD.....	42

## Úvod

Neurodegenerativní onemocnění je skupinou chronických poruch způsobených progresivní ztrátou neuronů v centrálním nervovém systému. Neurodegenerativní onemocnění zahrnuje Alzheimerovu chorobu a další poruchy, které jsou spojené s deficitem mozkových funkcí.

Při patogenezi neurodegenerativního onemocnění se špatně zpracovávají proteiny, které se následně akumulují. Nejčastějšími proteiny podílejícími se na patogenezi jsou amyloid  $\beta$ , tau protein, prionový protein a  $\alpha$  synuklein. Špatné zpracování prionů vede ke vzniku prionových chorob. Z tau proteinu vzniká tauopatie, která je charakterizovaná akumulací neurofibrilárních spleť.

Alzheimerovu chorobu popsal jako první v roce 1907 německý lékař Alois Alzheimer, který popsal příznaky Alzheimerovy choroby na pacientce A. Deter jako ztrátu paměti, dezorientaci a halucinaci. Po její smrti použil histologickou techniku k mikroskopickému vyšetření mozku, při kterém pozoroval neurofibrilární spleť, neuritické plaky a amyloidní angiopatii.

Alzheimerova choroba je nejčastější forma demence, charakterizovaná přítomností senilních plaků tvořených amyloidem  $\beta$  a neurofibrilárních spleť složených z proteinu tau. V mozku pacienta s Alzheimerovou chorobou dochází k akumulaci amyloidu  $\beta$ , který vzniká z amyloidového prekurzorového proteinu. Dále dochází k degeneraci tau proteinu v neuronech, to vede k tvorbě vláken a nakonec dochází k zániku neuronů. Onemocnění se může definitivně diagnostikovat provedením mikroskopického vyšetření mozku. Mezi mikroskopicky významné rysy Alzheimerovy choroby jsou zahrnuty mikroskopicky průkazné úbytky neuronů, senilní plaky, neurofibrilární spleť nebo granulovakuolární degenerace.

# 1 Neurodegenerativní onemocnění

## 1.1 Charakteristika

Neurodegenerativní onemocnění je heterogenní skupinou chronických poruch způsobených progresivní ztrátou neuronů v centrálním nervovém systému (CNS). Což vede k deficitům ve specifických mozkových funkcích, které jsou prováděny postiženou oblastí CNS. Jde např. o poruchy paměti, pohybu a poznávání. Ztráta neuronů bývá spjata s depozicí proteinů, které vykazují změny fyzikálně-chemických vlastností v mozku a v periferních orgánech [1-3].

Neurodegenerativní onemocnění zahrnují Alzheimerovu chorobu (AD), Parkinsonovu chorobu, roztroušenou sklerózu, amyotrofní laterální sklerózu, mnohočetnou systémovou atrofii a Huntingtonovu chorobu [1,4,5].

Nejvíce podstatným rizikovým faktorem pro neurodegenerativní onemocnění CNS se označuje věk. Zvyšující se věk lidí má za následek rostoucí zátěž neurodegenerativních chorob. Bylo zjištěno, že roční incidence AD se zvyšujícím se věkem exponenciálně roste. Parkinsonova choroba je druhá nejčastější neurodegenerativní choroba, která se také zvyšuje s věkem [3,5].

## 1.2 Patogeneze

Neurodegenerativní onemocnění je způsobeno nesprávným zpracováním proteinů. Pro každé onemocnění byl určen jeden či více specifických proteinů, které nejsou správně zpracovány. To způsobuje hromadění jednoho nebo více určitých proteinů [2,5,6].

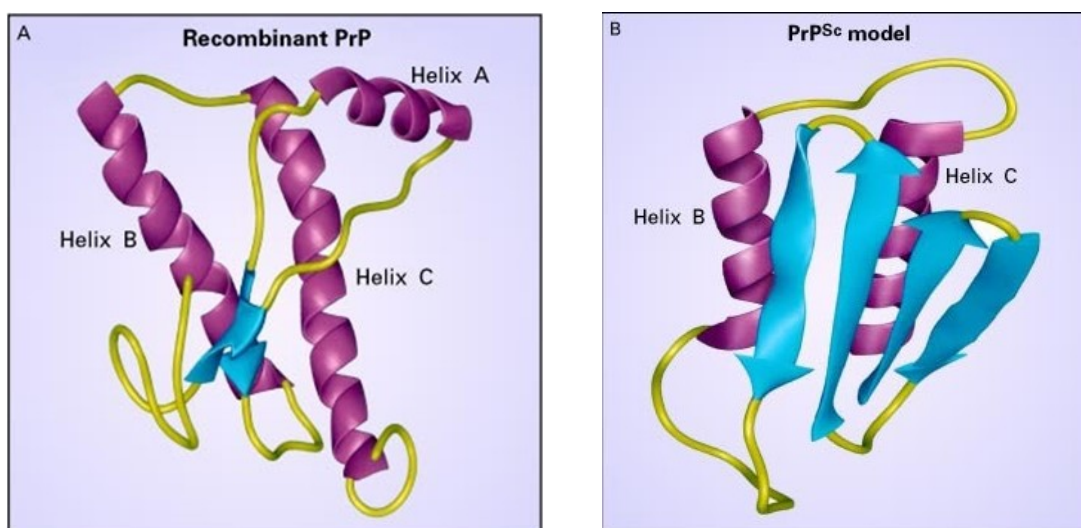
Mezi nejběžnější proteiny podílející se na patogenezi jsou zahrnuty amyloid -  $\beta$  ( $A\beta$ ), tau protein, prionový protein,  $\alpha$ -synuklein a fúzovaný protein sarkomu. Další existující proteiny spjaté hlavně s dědičnými poruchami jsou proteiny kódované geny spojenými s poruchami opakování trinukleotidů, feritinu, neuroserpinu a familiární mozkové amyloidózy [2,5].

### 1.2.1 Prionový protein

Priony jsou infekční proteiny, které způsobují degeneraci CNS. U savců dochází k množení prionů rekrutováním normálního buněčného prionového proteinu ( $PrP^C$ ) a stimulací jeho přeměny na izoformu, která způsobuje onemocnění scrapie

(PrP<sup>Sc</sup>). Hlavním rysem, který odlišuje priony od virů, je skutečnost, že obě izoformy prionového proteinu (PrP) jsou kódovány chromozomálním genem. U lidí se gen PrP označuje jako PRNP a je uložen na krátkém raménku chromozomu 20 [5,6].

Polypeptidové řetězce PrP<sup>C</sup> a PrP<sup>Sc</sup> mají odlišné trojrozměrné složené struktury, ale totožné složení. PrP<sup>C</sup> obsahuje velké množství  $\alpha$ -helixu (spirálovité uspořádání aminokyselin) a mnohem méně  $\beta$ -listu (zploštělé řetězce aminokyselin). Na proti tomu PrP<sup>Sc</sup> má menší obsah  $\alpha$ -helixu a mnohem více  $\beta$ -listu. PrP<sup>C</sup> má dva krátké řetězce  $\beta$ -listu a tři  $\alpha$ -helixy, zatímco PrP<sup>Sc</sup> má pouze dva  $\alpha$ -helixy a větší množství  $\beta$ -řetězců (obr. 1). Strukturální přechod z  $\alpha$ -helixů na  $\beta$ -list v PrP je hlavní událostí, která je základem prionových chorob [6].



Obrázek 1: Struktury izoform prionového proteinu (PrP) [6]

Nemoci prionů mají velký rozsah klinických projevů, včetně ataxie, demence, nespavosti, parestézie, paraplegie a deviantního chování [6].

Poškození prionů je charakterizováno: nástupem v určitých věkových rozsazích, genetickými rizikovými faktory, progresivními průběhy, správně formulovanými klinickými příznaky, dysfunkcí a smrtí určité populace neuronů, specifickými biochemickými abnormalitami a přítomností intra- a/nebo extracelulárního proteinu [5].

Koncept prion vysvětluje, jak může být nemoc genetická i infekční. Pojem také snadno vysvětluje, jak se může projevit jako dědičné nebo infekční onemocnění a sporadické onemocnění [5,6].

## 1.3 Tauopatie

Tauopatie je skupina neurodegenerativních onemocnění charakterizovaná hromaděním neurofibrilárních spleť (NFT), které jsou složené z agregátů proteinu tau v neuronech. Samotnou neurodegeneraci způsobuje patologie neurofibrilárních spleť [7-15].

Za nejznámější tauopatii je považována Alzheimerova choroba, u které se vyvíjí NFT a postupuje podél definovaných síťových připojení. Mimo AD jsou i jiné tauopatie, u nichž jsou pozorovány NFT, jde např. o frontotemporální demenci, Pickovu chorobu a progresivní supranukleární obrnu. Jako další typ tauopatie byla popsána Huntingtonova choroba [7-9,11-16].

Ve fyziologických podmínkách se protein tau seskupuje s mikrotubuly v axonech a je nestrukturovaný. Za patologických podmínek je tau protein hyperfosforylovaný, což směřuje k jeho disociaci z mikrotubulů a tvorbě spárových spirálových filamentů, které jsou označovány jako neurofibrilární spleti, v dendritech a buněčných tělech. Akumulace agregovaného hyperfosforylovaného tau je přítomna v nerozpustných spárovaných spirálových filamentech. Aberantní hyperfosforylace tau narušuje jeho schopnost vázat se k mikrotubulům, čímž dochází k ovlivnění stability mikrotubulů a axoplazmatickým transportům. Kvůli jeho silné hydrofilní povaze tau netvoří dobře uspořádanou fibrilární strukturu *in vitro* [7,8,14].

Protein tau je kódovaný na chromozomu 17 a skládá se ze šesti izoforem generovaných alternativním sestřihem. Převážná část tau se lokalizuje v neuronech. Všudypřítomný je u nezralých neuronů, avšak v průběhu zrání se stává axonálním. Po zrání jsou nízké hladiny tau přítomny v dalších neuronálních kompartmentech, například v dendritech, jádru a v dalších mozkových buňkách. Tau protein může mít také fyziologickou roli v jádru, kde má za úkol chránit deoxyribonukleovou kyselinu (DNA) a regulovat balení DNA. V axonech CNS má za úkol modulovat stabilitu a sestavení mikrotubulů. Organizace, polymerace a stabilita mikrotubulů jsou regulovány proteiny sdruženými s mikrotubuly, jako je např. MAP1, MAP2 a tau. Tau tvoří částečně stabilní, avšak stále dynamický stav v mikrotubulích důležitý pro efektivní transport axonů a jejich růst. Ve fosforylované formě je tau také přítomen v somatodendritickém kompartmentu neuronů, tedy i v astrocytech a perineuronálních gliových buňkách. Jelikož je tau vysoce flexibilní může interagovat s mnoha partnery, jako např. s mikrotubuly, aktinovými vlákny,

neurofilamenty a ribosomy. Tau může interagovat s aktinem, a to přímo či nepřímo, také může ovlivňovat polymerizaci aktinu, jakož i interakci aktinových vláken s mikrotubuly. Interakce mezi vláknitým aktinem a tau hraje fyziologickou roli v synaptické plasticitě. V patologickém prostředí tau podporuje tvorbu svazků vláknitého aktinu a stabilizaci vláknitého aktinu. Tau může rovněž interagovat s plazmatickou membránou a s některými proteiny, které jsou zapojeny do signální transdukce. Převládající interakce tau s mikrotubuly je krátkodobá [8,11,12,14,16].

Tau protein je kódován MAPT (tau protein spojený s mikrotubuly) genem uloženým v chromozomu 17. V dospělém lidském mozku se získá šest izoform tau proteinu, a to alternativním sestřihem mRNA (mediátorová ribonukleová kyselina) exonů 2, 3 a 10. Isoformy se odlišují přítomností či nepřítomností jednoho nebo dvou kyselých aminoterminálních inzertů a obsahem tří nebo čtyř opakování konzervovaného tubulinového vazebného motivu na karboxy-terminální polovině. Opakovaná doména, která je přítomná ve vazebné doméně mikrotubulů, se váže na mikrotubuly a podporuje jejich sestavení. Isoformy tau proteinu s větším počtem opakování (např. 4R-tau) vážou mikrotubuly mnohem silněji než kratší (např. 3R-tau) a mohou nahradit dříve vázané 3R-tau. V důsledku fosforylace některých zbytků v opakované doméně dochází k narušení vzájemného působení mezi mikrotubuly a tau, což způsobuje oddělení tau. Aminoterminální polovina tau, známá jako projekční doména, jelikož vyčnívá z povrchu mikrotubulů, obsahuje kyselou oblast a oblast hojnou na prolin. Pro stanovení se definuje projekční doména určující vzdálenosti mezi mikrotubuly a také může hrát roli při interakcích mezi tau a dalšími proteiny cytoskeletonu, jako jsou např. proteiny neurofilamentů. Projekční doména se navíc spojuje s plazmatickou membránou [7,11,16].

I když MAPT gen kódující tau není geneticky spojen s AD, mutace v MAPT způsobují frontotemporální demenci s parkinsonismem spojeným s chromozomem 17 (FTDP-17). Mezi klinické projevy FTDP-17 s mutací MAPT patří syndromy narušeného pohybu, změna chování a osobnosti a kognitivní zhoršení. Patogenní MAPT identifikované mutace se nejčastěji vyskytují v mikrotubulových vazebných doménách nebo ovlivňují počet mikrotubulárních vazebných domén obsažených ve zralém tau proteinu. Mutace tau proteinu mění relativní podíl různých izoform tau. Mutace dále znemožňují schopnost vytvářet vazby a podporovat sestavení mikrotubulů, anebo zvyšují agregaci tau do filamentů. Neurodegenerace zprostředkovaná tau proteinem je způsobena abnormalitami



tau, tedy i škodlivými důsledky, které jsou následkem ztráty normálních funkcí tau proteinu [7,10-12,16].

Neurofibrilární spleť může přímo vyvolat poškození neuronů. Tau protein se nedá snadno agregovat do filamentů a je normálně vysoce rozpustný. Jelikož nadměrná exprese tau není toxická v nepřítomnosti induktoru agregace, z těchto výsledků vyplývá, že agregace tau proteinu vyvolává buněčnou smrt nebo urychluje její nástup. Schopnost tau tvořit vláknité inkluze v cytoplazmě neuronů a glií u tauopatií může být zapříčiněna patologickými stavy. Tyto stavy zvyšují zásobu tau k dispozici pro agregaci. Koncentrace tau mohou být v průběhu nemoci zvýšeny v omezených oblastech buňky, a to spouští polymeraci tau, což zapříčiňuje tvorbu NFT. NFT může vyvolat neuronální toxicitu snížením fyziologické funkce tau. NFT nemusí měnit integritu mikrotubulů, aby došlo k aberantnímu ovlivnění rychlého axonálního transportu, což je jedna z nejdůležitějších funkcí mikrotubulů [11].

Při regulaci afinity tau pro mikrotubuly je důležitou součástí fosforylace tau. Fosforylace reguluje vazbu tau na signalizační molekuly a mohla by ovlivnit signalizaci, kterou umožnil tau protein. Větší část fosforylačních míst na tau je přítomna v oblasti bohaté na prolin a karboxy-terminální oblasti ohraničující vazebné domény mikrotubulů. Kinázy, které fosforylují tau se podle motivu specifity dělí primárně do dvou skupin. První skupinou jsou prolinem řízené proteinové kinázy (PDPK) a druhou skupinou jsou ne-prolinem řízené proteinové kinázy (non - PDPK). PDPK zahrnují mitogenem aktivovanou proteinovou kinázu, cyklin-dependentní kinázu 5 (cdk5), glykogen syntázu kinázu-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) a několik stresově aktivovaných proteinových kináz. Fosforylace tau zmíněnými kinázami inhibuje schopnost tau podporovat sestavení mikrotubulů a ulehčuje polymeraci tau na spárovaná spirálová vlákna (PHF). Mezi non-PDPK patří na vápníku a na kalmodulinu závislá proteinová kináza II (CaMKII), cyklická AMP-dependentní proteinová kináza (PKA) a mikrotubulární afinita regulující kinázu (MARK) [8,11,16].

Časnou událostí v patogenezi tauopatií je hypofosforylace tau, která se objevuje před vývojem NFT. V mozkové míše pacientů s AD jsou detekovány zvýšené hladiny hyperfosforylovaného tau a mohou předvídat neurodegeneraci. Hyperfosforylovaný tau může zapříčinit rozpad mikrotubulů interakcí s proteiny

asociovanými s mikrotubuly. U neuspořádaných nebo ochuzených mikrotubulů dochází ke zhoršení transportu na mikrotubulích [11].

## 2 Alzheimerova choroba

Pojem demence existuje tisíce let, ale teprve v minulém století byl poprvé popsán základní klinický syndrom a s tím související neurodegenerativní změny. V roce 1907 německý lékař Alois Alzheimer popsal příznaky 51leté pacientky Auguste Deter. Její příznaky byly popsány následovně: ztráta paměti, dezorientace, halucinace. Pacientka např. při čtení přeskočila z řádku na řádek, nebo správně pojmenovala předměty, ale ihned všechno zapoměla. Po smrti Auguste Deter Alzheimer použil tehdy novou histologickou techniku barvení stříbra k mikroskopickému vyšetření mozku. V tkáni pozoroval neurofibrilární spleti, neuritické plaky a amyloidní angiopatii, které měly být charakteristickými znaky nemoci. V Evropě i ve Spojených státech amerických lékařská komunita používala termín AD k diagnostice pacientů, a to až do roku 1911 [17-19].

Eugen Bleuler během této doby ve své studii schizofrenie vymyslel pojem organický psychosyndrom, který se týká dekrementů v paměti, úsudku, emoční lability a vadné kontroly impulzů, vnímání diskriminace a pozornosti. Významná změna ve studiu demence byla v roce 1976, kdy Robert Katzman shrnul údaje, které prokazují, že presenilní a senilní AD byly histopatologicky identické, a naznačují, že na základě epidemiologických údajů byla AD čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí u seniorů. Z vzácné nemoci se AD stala hlavním problémem veřejného zdraví. To vedlo ke zvýšení pozornosti jak veřejnosti, tak i Národních ústavů zdraví. Došlo ke zřízení programu Národního centra pro výzkum Alzheimerovy choroby pro studium příčiny, neuropatologie a klinických charakteristik AD [18].

Pokrok dosažený při charakterizaci neuropsychologických deficitů spojených s AD měl hlavní dopad na schopnost přesně diagnostikovat onemocnění v jeho raných stádiích. V průběhu devadesátých a začátkem dvacátých let byl významný pokrok v identifikaci genetických rizik AD. Ve velkých rodinách, které vykazovaly autozomálně dominantní vzor dědičnosti formy časného nástupu AD byly identifikovány mutace na třech samostatných genech. Časným nástupem AD je myšlený nástup obvykle před dosažením 60 let [18].

V 90. letech se studovalo, zda lze před diagnostikováním detekovat kognitivní poklesy. Koncept mírného kognitivního poškození (MCI) představili Ron Petersen, Glenn Smith a kolegové. Národní institut pro stárnutí

a Alzheimerovou asociací zveřejnil v roce 2011 aktualizované diagnostické pokyny pro MCI a zavedl výzkumná kritéria pro preklinickou AD [18].

Během posledních 20 let bylo dosaženo zlepšení schopnosti detekovat a měřit hladiny mozkomíšního moku A $\beta$  a proteinu tau, které poukazovaly na patologii AD v mozku. Klunk a kolegové vytvořili Pittsburghskou sloučeninu - B. Jde o látku, která se váže na A $\beta$ , pro použití při zobrazování pozitronovou emisní tomografií (PET, z angl. Positron Emission Tomography) k odhalení ukládání amyloidu v mozku. Popisnější klasifikační schéma pro biomarkery AD (tzv. systém A/T/N) navrhli Jack, Bennett a kolegové (2016). Toto schéma, které je známé jako systém A/T/N (A - odkazuje na A $\beta$ , T - na tau protein, N - odkazuje na neurodegeneraci), nepředpokládá žádné časové uspořádání biomarkerů. Původní Braakova teorie navrhovala, že progresse patologie NFT pokračuje podél predilekčních míst počínaje středním spánkovým lalokem (MTL), poté se rozšiřuje do sousedních asociačních kortexů a dále. Naproti tomu patologie amyloidního plaku se v neokortexu akumuluje více difúzně. Nedávno byla tato teorie aktualizovaná, aby poukázala na to, že patogenní proces začíná tvorbou materiálu předběžného zpracování v dolním mozkovém kmenu, načež se první viditelné patologické změny vyskytují v *locus coeruleus* [18].

Při charakterizaci kognitivních změn spojených s AD a souvisejícími demenčními poruchami hrála rozhodující roli neuropsychologie. To zlepšilo možnost přesně diagnostikovat AD a odlišit ji od ostatních demenčními poruch, identifikovat jemné kognitivní změny, které se vyskytují v preklinické/prodromální fázi nemoci. V budoucnosti budou diagnostikové více žádání, aby pomocí řady dostupných biomarkerů identifikovali neuropatologické determinanty, které jsou základem kognitivních změn u daného jedince, a detekovali neuropatologii v nejranějších stádiích před začátkem důležité kognitivní změny. Nehledě na základní patologii zůstává kritickou funkcí identifikovat počátek a charakter nejběžnějších kognitivních deficitů, být schopen predikovat průběh kognitivního úpadku a měřit kognitivní výsledek budoucích léčebných postupů. Tyto funkce budou vylepšeny zařazením informací o biomarkerech do hodnocení [18].

Se zvyšujícím se věkem roste heterogenita v neuropatologii, která je základem AD demence. Nelson a kolegové (2011) uvedli, že prevalence patologie AD se zvyšuje s věkem, ale plató dosahuje přibližně 90 let. Demence AD se v některých případech objevuje až po přidání dalších patologií k podlimitní

úrovni patologie AD. Jelikož je patologie tau pevněji spojena s klinickým a kognitivním poklesem než u amyloidní patologie a má schopnost se akumulovat v citlivých oblastech dříve než u amyloidu. Specifická léčiva mohou být nezbytná pro další základní patologie (např.  $\alpha$ -synuklein), která by mohla interagovat s abnormálním amyloidem a tau u starších osob se sporadickou AD demencí [18].

### 2.1.1 Charakteristika Alzheimerovy choroby

Alzheimerova choroba je nejběžnější forma demence, charakterizovaná přítomností extracelulárních senilních plaků tvořených  $A\beta$  a intracelulárních neurofibrilárních spleť složených z abnormálně fosforylovaného proteinu tau. S tím je spojena i související ztráta synapsí a neuronů [20-29].

To má za následek pokles kognitivních funkcí, mezi které spadá úsudek, paměť a myšlení. Posléze může nastat až těžká demence, která je charakterizovaná specifickými symptomy, mezi které patří např. stavy zmatení, problémy s rozhodováním a vyjadřováním nebo i problémy s dokončováním souvislé myšlenky, či změna v chování. U nemocných jedinců postihnutých AD je rychlost vývoje nemoci individuální a všechny výše zmíněny problémy se zhoršují v závislosti na pozvolném vývoji nemoci. V konečném stádiu AD jsou pohybové schopnosti, základní lidské potřeby a činnosti natolik zhoršeny, že se o sebe sami pacienti nedokáží postarat, a tak jsou odkázáni na asistenci a pomoc druhých osob. Počátek Alzheimerovy choroby je postupný a pro tuto nemoc typické příznaky postupují pozvolna, a to v průběhu několika let [20,30,31].

Průměrná délka AD od projevení se prvních klinických příznaků je 7-10 let. Načež z pravidla nastává smrt. Tato doba se může zkracovat nebo prodlužovat. Pacienti mohou žít i delší dobu než 15 let nebo kratší např. do 3 let, a to zejména u geneticky podmíněných forem s časným nástupem AD [32].

Alzheimerova choroba je způsobena abnormálním hromaděním specifických proteinů v mozkových buňkách i kolem nich. Jeden z nich je tzv. amyloid- $\beta$ , jehož ložiska tvoří plaky kolem mozkových buněk. Druhým proteinem je tau protein, jehož ložiska v mozkových buňkách tvoří spleť [20-27,33].

Na základě věku, při němž se odhalují první klinické příznaky nemoci, můžeme rozdělit AD do dvou skupin. Jako první a nejhojněji zastoupená forma Alzheimerovy choroby je tzv. sporadická Alzheimerova choroba, která je charakterizovaná jako forma nemoci s pozdním nástupem. Často bývá označovaná

také jako LOAD (z angl. Late-Onset), nebo tzv. idiopatická či senilní AD. Druhá, méně běžná forma AD je tzv. familiární Alzheimerova choroba (FAD), která bývá označovaná jako AD s časným nástupem. Mnohdy se označuje též jako EOAD (z angl. Early-Onset), jinak také autozomálně dominantní či presenilní AD [32,34].

Familiární Alzheimerova choroba se objevuje u pacientů v raném věku, a to již časně před 65. rokem života. Tato forma AD se objevuje u méně jak 10 % pacientů z celkového počtu nemocných, kteří vykazují autozomálně dominantní typ dědičnosti. Z genetického hlediska jsou za tuto formu odpovědné vrozené mutace 3 genů, mezi které patří APP (amyloidní prekurzorový protein), PSEN1 (presenilin 1) a PSEN2 (presenilin 2) [17,32,34].

Sporadická Alzheimerova choroba se začíná projevovat až po 65. roce života. Tato forma postihuje 85-90 % postižených osob, a proto je pokládána za multifaktoriální. U této formy AD existuje pouze mutace jednoho genu, který je za tuto idiopatickou formu zodpovědný, jde o APOE (apolipoprotein E) [17,32,34].

### **2.1.2 Etiopatogeneze**

U AD, při patogenezi probíhá změna látkové výměny a dochází k zániku mozkových buněk. Dochází k ukládání vláken ve formě škodlivých bílkovin, které následně vytváří amyloidní plaky, vše se odehrává v mozku a v blízkosti neuronů. Dojde k porušení přenosu vzruchu, který je narušen úbytkem acetylcholinu, jenž je pro tento přenos nutný. Spolu s poruchou přenosu dochází zároveň i ke smrti neuronů [17,32,35,36].

Základní příčiny Alzheimerovy choroby zůstávají zatím diskutabilní. Existuje mnoho teorií o příčině AD, včetně genetických faktorů, zrychleného stárnutí, amyloidní hypotézy, cholinerní hypotézy, mitochondriální dysfunkce, neurovaskulární dysfunkce, dysfunkce imunitního systému, synaptické dysfunkce a rizikových faktorů prostředí [17,21,32,34].

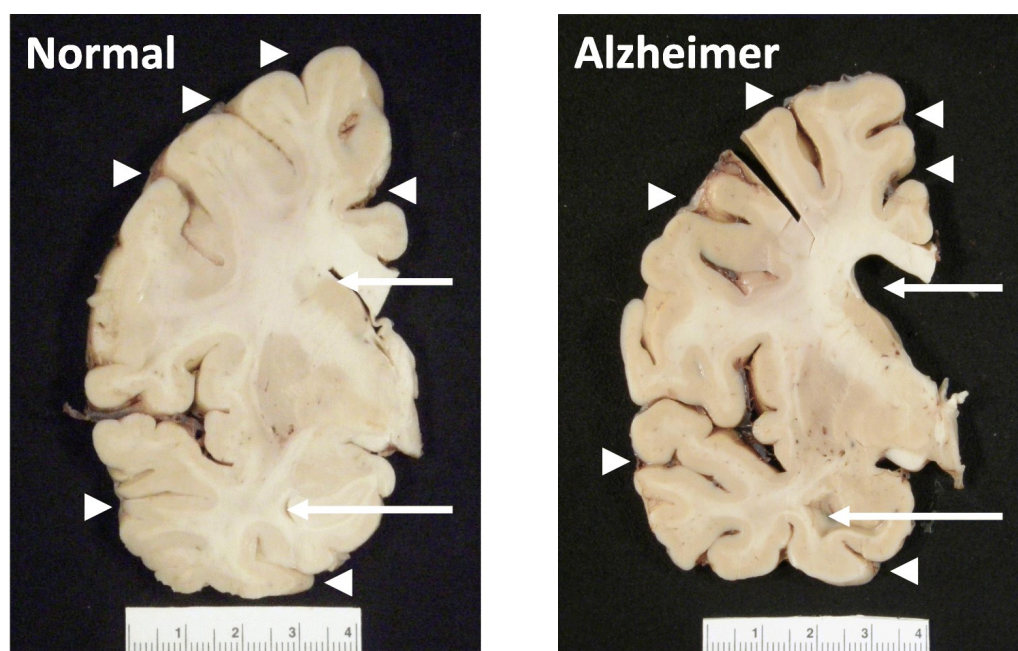
Za fyziologických podmínek i u zdravého člověka podléhá mozek určitým změnám, které jsou s přibývajícím věkem normální. Běžně dochází k redukci objemu a hmotnosti mozku, k přeměnám na synapsích a k atrofii neuronů [17,32,35,36].

Změny u Alzheimerovy choroby se rozdělují do dvou skupin, a to na makroskopické změny a mikroskopické změny. Mikroskopické změny

se následně dělí na dvě podskupiny, na extracelulární a na intracelulární mikroskopické změny [36].

### 2.1.2.1 Makroskopické změny

Změny na mozku u pacienta postiženého AD jsou značně podobné změnám, ke kterým dochází u zdravých osob za fyziologického stárnutí. Při atrofii mozku dochází k jeho snižování v objemu, velikosti a hmotnosti, dále k rozšiřování mozkové komory a ke ztenčování mozkové kůry. Makroskopický nálezn u pacienta se sporadickou formou AD je většinou méně zřetelný, avšak u familiární formy AD jsou rozdíly mezi stárnutím a touto formou mnohem zřetelnější. To se projevuje v temenní a spánkové oblasti kůry, zejména mírným rozšiřováním rýh, které jsou mezi závitů a ty jsou lehce zužovány (obr. 2) [17,32,35,36].



Obrázek 2: Anatomie mozku: Normální mozek (vlevo) a mozek AD vykazuje rozšiřování rýh a zužování závitů (vpravo) [37]

Pomocí zobrazovacích metod (např. MRI (magnetická rezonance, z angl. Magnetic Resonance Imaging) a CT (počítačová tomografie, z angl. Computer Tomography)) jsou objevovány změny ve formě úbytku mozkové hmoty. Atrofie v raných stádiích AD je minimální, vyskytuje se v mediálních temporálních strukturách, a to zejména v oblasti hipokampu a parahipokampálního kortexu. Kdežto v pozdních stádiích AD je úbytek mozkové hmoty zřetelný [17,32,35,36].

### 2.1.2.2 Mikroskopické extracelulární změny

Tato skupina změn je spjata s akumulací patologické bílkoviny, tzv. amyloidu- $\beta$  v mozkové tkáni.  $A\beta$  je tvořen enzymatickým štěpením amyloidového prekurzorového proteinu. APP je za normálních okolností štěpen enzymem  $\alpha$ -sekretázou. Tímto štěpením vznikají fragmenty s délkou aminokyselinového řetězce, obsahující 40 aminokyselin, jde tedy o formu tzv.  $A\beta_{1-40}$ . Za patologických podmínek (např. u AD) je APP sekvenčně štěpen prostřednictvím enzymů  $\beta$ -sekretázy a  $\gamma$ -sekretázy. Z tohoto štěpení vznikají fragmenty o délce 42 aminokyselin, což je forma tzv.  $A\beta_{1-42}$  [17,35,36,38-40].

V průběhu celého života dochází k produkci  $A\beta$ , který se štěpí na formu  $A\beta_{1-40}$ , jež je převládající zejména v mládí a zároveň je i rozpustná.  $A\beta_{1-42}$  se v důsledku své nadměrné produkce nebo působením mutovaného genu APP shlukuje a polymeruje  $A\beta$ , který se uloží v určitých částech mozku, kde následně dojde k vytvoření tzv. senilních plaků, u nichž je hlavní složka  $A\beta_{1-42}$ . Někdy se mohou senilní plaky objevovat v malém počtu, a to hlavně při fyziologickém stárnutí. V okolí senilních plaků dochází k neurodegeneraci společně s odumíráním neuronů [17,35,36,38-40].

Tvorba nerozpustných senilních plaků z důvodu akumulace  $A\beta$  v mozku je nejdůležitější příčinou vzniku AD [17,32,35,36,38,39].

### 2.1.2.3 Mikroskopické intracelulární změny

Změny jsou spojeny s degenerací tau proteinu v neuronech. Tau protein je hlavní protein asociovaný s mikrotubuly (MAP) zralého neuronu. Gen určený pro tau protein je tzv. MAPT gen, který je lokalizován na chromozomu 17. Tau stabilizuje vlákna mikrotubulů a zároveň podporuje axonální transport a růst neuronů. Za fyziologických podmínek je tau vázán v mikrotubulech. Tau, který je hyperfosforylovaný, nabývá nemožnosti se vázat na tubulin a dochází k rozpadu mikrotubulů. Za patologických podmínek (např. u AD) je tau třikrát až čtyřikrát více hyperfosforylovaný než normální tau a následně je polymerizován do PHF. PHF jsou základem NFT. Takto zasaženy neurony podléhají svému zániku [17,35,36,40-42].

Tvorba NFT je zároveň s tvorbou senilních plaků považována za hlavní příčinu AD [17,32,35,36,41,42].



#### 2.1.2.4 Další změny

Mezi další mechanismy, které se projevují u AD, patří např. poškození cholinergního systému, tvorba volných kyslíkových radikálů, vznik sterilního zánětu a toxické působení kalcia [17,36].

U poškození cholinergního systému bývají postiženy především cholinergní neurony vedoucí z *nucleus basalis Meynerti* do hipokampu. Postižení cholinergních neuronů platí převážně pro presynaptické části těchto neuronů. Na presynaptických membránách dochází k úbytku muskarinových a nikotinových receptorů, jež jsou charakteristické pro acetylcholin (ACh). Postsynaptická membrána zůstává beze změn, stejně jako acetylcholinesteráza, jež odbourává ACh. Může dojít ke snížení množství cholinacetyltransferázy, jež má schopnost syntetizovat ACh z cholinu a acetylkoenzymu A. Díky tomu nastává úbytek ACh. Při poškození cholinergního systému dochází u pacientů ke kognitivním poruchám, poněvadž ACh je významný neuromediátor, který zajišťuje paměťové mechanismy a udržuje správnou úroveň vědomí [17,24,36,43].

Mikroglie se za patologických stavů účastní úklidových a obranných funkcí. U mikroglíí, v oblasti senilních plaků, rozeznáváme aktivovanou mikroglíi a klidovou mikroglíi. Aktivovanou mikroglíi odlišujeme od její klidové formy jak tvarově, tak i imunitní aktivitou. Na základě vývoji senilních plaků nastává přeměna z lehce aktivované formy mikroglie na fagocytární formu mikroglie. Imunitně aktivované fagocyty mají schopnost vylučovat cytokiny, které působí toxicky. Z toho vyplývá, že se aktivace mikroglie podílí na tvorbě plaků a zároveň i na poškození neuronů, v nichž jsou za patologických okolností tvořena NFT [17,36,44].

Mezi další mechanismy uplatňující se u AD patří oxidativní stres a volné kyslíkové radikály, jež jsou vedlejšími produkty oxidačně-redukčních reakcí. Oxidační stres způsobuje dysbalanci hladiny volného vápenatého iontu uvnitř buňky a iniciuje její poškození. Tento stres je podmíněný zvýšenou produkcí volných kyslíkových radikálů a je také příčinou odlišné degenerace proteinu tau. U AD vznikají volné kyslíkové radikály v nadbytku a na jejich odbourávání už přirozené mozkové mechanismy nestačí. Z toho důvodu inaktivují některé enzymy a vyvolávají nežádoucí reakce (např. peroxidaci lipidů u níž dojde k následné apoptóze neuronů v důsledku úbytku fosfátů) [17,36].

### 2.1.2.5 Genetické faktory

U genetických faktorů je důležité odlišovat familiární a sporadickou formu AD, přičemž sporadická forma je častější. S familiární formou je často spojována mutace genu APP a mutace genu PSEN1 a PSEN2. Se sporadickou formou AD je spjata mutace genu APOE [17,34,36].

Gen APP je lokalizován na dlouhém raménku chromozomu 21 a skládá se z 18 exonů. Jeho mutace způsobují autozomálně dominantní AD a podílejí se na cerebrální amyloidové angiopatii (CAA). APP je membránový glykoprotein, který je proteolyticky štěpen  $\alpha$ -,  $\beta$ - a  $\gamma$ -sekretázami na menší fragmenty,  $A\beta$  a rozpustný APP (sAPP). Protein sAPP může regulovat funkci dalších proteinů, a to vypnutím jejich aktivity. Mutace genu APP se podílí na 5-20 % případů FAD [17,34,36].

Gen PSEN1 je umístěn na dlouhém raménku chromozomu 14 a skládá se ze 14 exonů. Již zmíněný transmembránový protein PSEN1 je součástí  $\gamma$ -sekretázy, jenž vykonává její proteolytickou funkci. Z tohoto důvodu je popsán jako hlavní proteolytická podjednotka  $\gamma$ -sekretázy. Mutace v genu PSEN1 narušuje štěpení APP na sAPP a  $A\beta$ , které je zprostředkované  $\gamma$ -sekretázou. Mutace tohoto genu jsou nejčastější příčinou autozomálně dominantní AD [17,34,36].

Gen PSEN2 je lokalizován na dlouhém raménku chromozomu 1 a skládá se z 12 exonů. Transmembránový protein PSEN2, nacházející se v jádru  $\gamma$ -sekretázy, pomáhá zpracovat proteiny přenášející chemické signály z buněčné membrány do jádra. PSEN2 napomáhá štěpit APP na menší fragmenty sAPP a  $A\beta$ . Mutace genu PSEN2 se podílí na méně než 5 % případů FAD [17,34,36].

Gen APOE je lokalizován na dlouhém raménku chromozomu 19 a kóduje polymorfní glykoprotein apolipoproteinu E, jenž je exprimován v mozku, játrech, makrofázích a monocytech. APOE se podílí na transportu některých lipidů, a především cholesterolu a podílí se i na regeneraci nervů, imunoregulaci a růstu neuronů. Gen APOE obsahuje tři alelické varianty ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ ), které kódují různé izoformy (APOE2, APOE3 a APOE4). Alela APOE $\epsilon 2$  je spojena se snížením rizika vzniku AD, kdežto alela APOE $\epsilon 4$  s jeho zvýšením. Mutace genu APOE se vyskytují u sporadické AD [17,34,36].

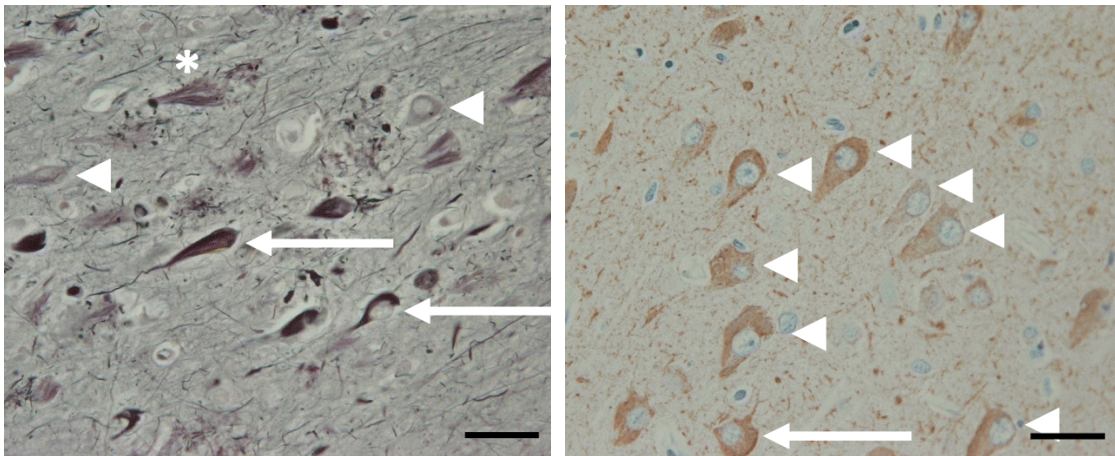
### 2.1.3 Histopatologie

Alzheimerova choroba se může definitivně diagnostikovat pomocí provedení mikroskopického vyšetření mozku. Pomocí určitých metod histologického barvení lze detekovat změny u AD, které jsou založené zejména na morfologii, hustě jednotlivých lézí a topografickém rozložení [37,45,46].

Mezi významné rysy AD, jimiž se AD diagnostikuje, jsou zahrnuty mikroskopicky průkazné úbytky neuronů, senilní plaky a neurofibrilární spleti. Mimo tyto základní rysy můžeme mikroskopicky detekovat i vlákna neuropilů, granulovakuolární degeneraci a amyloidovou angiopatii [35,37,45,46].

#### 2.1.3.1 Neurofibrilární spleti

Neurofibrilární spleti jsou považovány za nejdůležitější mikroskopicky průkaznou lézi u AD, zároveň jsou v mikroskopu pozorovány jako chomáče hrubších vláken (obr. 3). Základním barvením v histologii, hematoxylinem a eozinem, jsou NFT špatně viditelné, z tohoto důvodu se více využívá speciální techniky barvení, a to Bielschowského impregnace stříbra [37,45,46].



Obrázek 3: Barvení NFT stříbrem (vlevo) a imunohistochemicky (vpravo) [37]

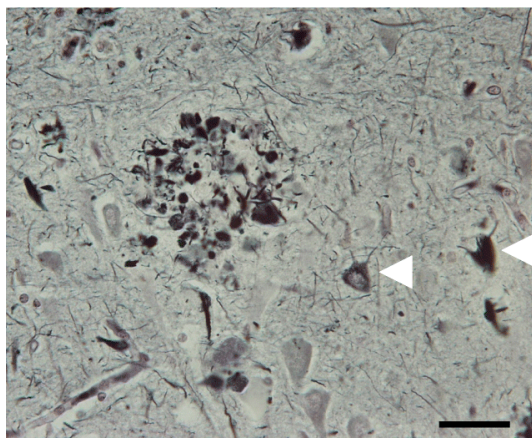
Primární složkou NFT je tau protein, jenž má schopnost se vázat na tubulin mikrotubulů, zároveň startuje jejich polymerizaci. Stabilizuje mikrotubuly, ale až po defosforylaci. V NFT se tau vyskytuje v jedné z šesti izoform. Nalézá se v jednodušší formě, ve které se prokazuje zvýšenou molekulovou hmotností z důvodu hyperfosforylace [35,37,45,46].

Kromě průkazu NFT pomocí impregnace stříbra se používají imunohistochemické metody, které používají protilátky namířené proti

hyperfosforylovanému tau proteinu. To umožňuje odlišit nesprávně lokalizovaný tauprotein od svazků PHF v neurofibrilárních spletech. Z důvodu použití speciálního vybavení a zkušených pracovníků se tato metoda provádí pouze ve specializovaných laboratořích [35,37,45,46].

### 2.1.3.2 Senilní plaky

Senilní plaky jsou společně s NFT hlavní patologickou, mikroskopicky průkaznou lézí u AD. V histologických řezech jsou tyto plaky viditelné jako sférické útvary obsahující  $A\beta$ , který je obklopen neuritickým povlakem (obr. 4). Senilní plaky tvořeny formou  $A\beta_{1-40}$  a formou  $A\beta_{1-42}$ , jsou výsledkem abnormálního zpracování APP prostřednictvím enzymů  $\beta$ -sekretázy a  $\gamma$ -sekretázy [35,37,45,46].



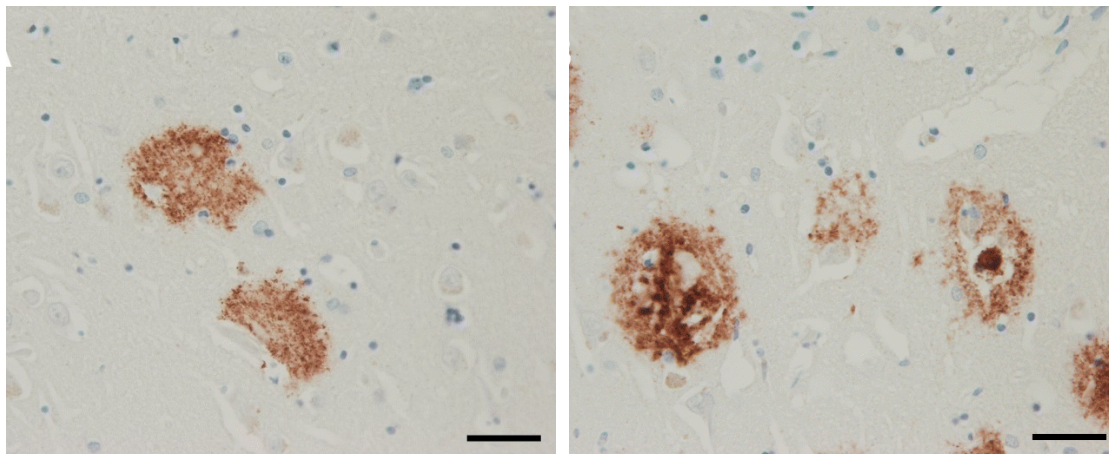
Obrázek 4: Senilní plaky obarveny pomocí barvení Bielschowského stříbra [37]

Tyto malé peptidy  $A\beta_{1-40}$  a  $A\beta_{1-42}$  (4 kDa) jsou přítomny v senilních placích spolu se  $\beta$ -skládanou konfigurací listu a označují se jako tzv.  $\beta A_4$ . Převládající konfigurace tohoto proteinu poskytuje schopnost vázat barvivo.  $A\beta$  je tedy schopen vázat planární barvivo Kongo červené a poté vytváří dvojlom po vystavení polarizačnímu světlu, což je pro  $A\beta$  typické [35,37,46].

Senilní plaky mají centrální jádro  $\beta A_4$  proteinu uložené radiálně a je obklopeno dystrofickými neurity. Tyto dystrofické neurity se prokazují stříbřícími metodami, kterými se identifikují i NFT, tedy ve zkratce dochází k impregnaci stříbrem [37,45,46].

U AD rozlišujeme kromě klasických senilních plaků další dva typy plaků, kterými jsou tzv. difúzní plaky a husté jádrové plaky (obr. 5). Difúzní plaky mají neostře ohraničené jádro a barví se např. kongo červení, která váže amyloid. Pomocí imunohistochemických metod s protilátkami proti částem molekuly  $\beta A_4$  bylo

zjištěno, že difúzní plaky se mohou nalézat v mozkové kůře bez přítomnosti doprovodných dystrofických neuritů. Takové usazeniny  $\beta$  A<sub>4</sub> se mohou barvit stříbríci metodami (např. Hedreen nebo Tago), jež se nazývají difúzními plaky [37,45,46].



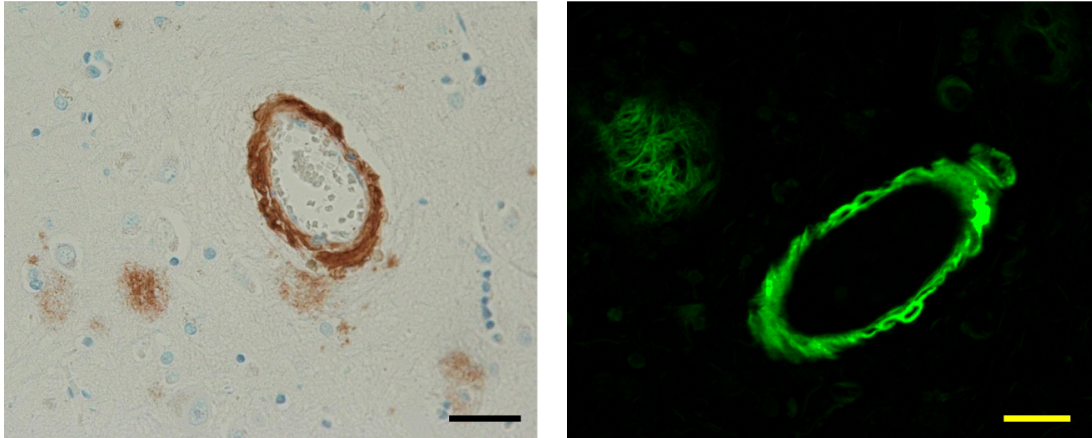
Obrázek 5: Imunohistochemicky znázorněné difúzní plaky (vlevo) a husté jádrové plaky (vpravo) [37]

Za třetí formu plaku bývají označovány tzv. vyhořelé plaky neboli husté jádrové plaky, které jsou v konečném stádiu pokládány za zbytky toho, co bylo senilními plaky. Tyto plaky jsou charakterizovány hutným jádrem  $\beta$  A<sub>4</sub> a nevykazují žádné doprovodné dystrofické neurity [37,45,46].

### 2.1.3.3 Amyloidová angiopatie

Peptidy A $\beta$  se neukládají pouze jako senilní (amyloidní) plaky v mozkovém parenchymu, ale také v cerebrálních krevních cévách. Amyloidová angiopatie je tedy definovaná jako nejhojnější příčina mozkového krvácení. Usuzuje se, že určitý stupeň CAA má 85-95 % případů s AD [35,37,45,46].

Amyloidovou angiopatií můžeme prokázat pomocí imunohistochemie A $\beta$  nebo fluorescenční mikroskopie pomocí barviva, thioflavin S (obr. 6). Z histologického hlediska se jedná o pruhovitá úložiště především A $\beta$  ve svalové vrstvě korových tepen, kde dochází k následné syntéze prostřednictvím svalových buněk [35,37,45,46].



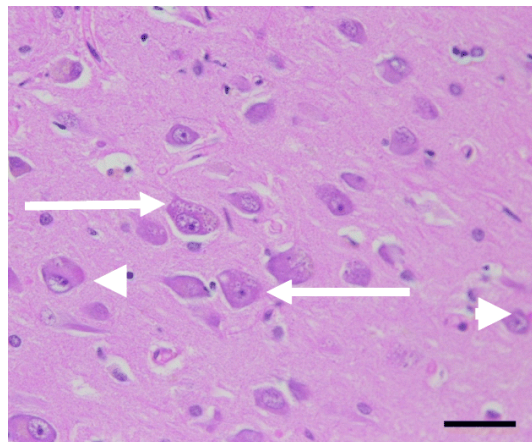
Obrázek 6: Průkaz CAA pomocí A $\beta$  imunohistochemicky (vlevo) a barvení thioflavinem S (vpravo) [37]

Amyloidová angiopatie postihuje zhruba třetinu postižených pacientů AD např. drobnými ložisky krvácení, mozkovými infarkty nebo ischemickými změnami v bílé hmotě [35,37,45,46].

#### 2.1.3.4 Granulovakuolární degenerace

Granulovakuolární degenerace je další patologická změna, není však klinicky významná. Vyskytuje se u zdravých starších osob, ačkoliv v nízké hustotě a kromě AD se vyskytuje i u dalších neurodegenerativních onemocnění [37,46].

Jde o nesprávně pochopenou lézi, která se sestává z intraneuronálního shlukování malých vakuol o průměru 2-4  $\mu$ m. Každá takováto vakuola obsahuje hustou a malou basofilní granuli, která má průměr cca 1  $\mu$ m (obr. 7). Tyto vakuoly se nejběžněji vyskytují v cytoplazmě pyramidálních neuronů v hipokampu [37,46].



Obrázek 7: Granulovakuolární degenerace (vakuoly s hustými granulemi) [37]

Mikroskopicky se mohou tyto struktury prokazovat Bielschowským stříbrným zbarvením a barvením pomocí hematoxylinu a eosinu. Dále fluorescenční mikroskopii thioflavinu S či barvivem Kongo červené [37,46].

#### 2.1.4 Rizikové faktory

Rizikové faktory lze rozdělit na dědičné a nedědičné. Do početnějších rizikových faktorů můžeme zařadit např. věk, pohlaví, hypertenzi, nadváhu, kouření, diabetes mellitus 2. typu, cerebrovaskulární poruchy, konzumaci alkoholu a traumatické poranění mozku [47,48].

**Apolipoprotein ε4** patří do skupiny dědičných rizikových faktorů. Alela APOEε4 je genetickým faktorem pro časný i pozdní nástup AD. Gen APOEε4 není nezbytně nutný ani dostačující pro vývoj AD. Se zvyšujícím se počtem alel APOEε4 se zvyšuje i riziko AD a zároveň se snižuje věk nástupu AD. Alela APOEε4 způsobuje přibližně 15-20 % případů AD [34].

**Věk** je významným rizikovým faktorem vzniku AD. Převládající většina případů má pozdní nástup AD (po 65. roku). Bylo zjištěno, že incidence AD se zvyšuje s věkem [47-49].

**Pohlaví**, zejména u ženského pohlaví ve velmi pokročilém věku dochází ke vzniku demence a AD [47].

**Kouření** cigaret je dalším rizikovým faktorem vedoucím ke vzniku Alzheimerovy choroby. Kouření může zvýšit riziko demence, a to zvýšením cholinergního metabolismu, tedy zvýšením množství nikotinových receptorů nacházejících se v mozku [47,48].

**Alkohol**, hlavně jeho velké a časté množství vede u jeho konzumentů (v pozdním životě) k více než trojnásobně zvýšenému riziku demence a AD, zejména pokud jsou nositeli alely APOEε4. Nadměrné pití alkoholu má zřetelné škodlivé účinky na mozek a mírná až střední konzumace alkoholu má souvislost se zvýšenou atrofií mozku a menšími objemy mozku [47,48].

**Tělesná váha** má souvislost s délkou života a rizikem demence. Vyšší index tělesné hmotnosti (BMI neboli Body Mass Index) v polovině života je rizikovým faktorem demence a AD. Kdežto u zrychleného poklesu BMI v pozdní fázi života se může očekávat výskyt demence [47,48].

**Krevní tlak**, zejména vysoký krevní tlak (neboli hypertenze) spadá do rizikových faktorů vzniku AD. Nekontrolovatelná hypertenze byla v několika studiích spojena se zvýšeným rizikem pozdního života AD [47,48].

**Diabetes mellitus 2. typu** je rizikovým faktorem vzniku vaskulární demence i demence neurodegenerativního typu. U starých lidí je zvýšené riziko demence a AD spojeno s hraniční nebo narušenou glukózovou tolerancí [47,48].

**Cerebrovaskulární onemocnění** patří do rizikových faktorů vzniku AD. Mrtvice, klinicky tiché infarkty mozku a změny bílé hmoty pozorované při vyšetření pomocí MRI významně zvyšují riziko demence a AD [47,48].

**Traumatické poškození mozku** je způsobené vnější mechanickou silou, jež může vést k narušení kognitivních, psychosociálních a fyzických funkcí. Osoby s traumatickým poraněním mozku, které jsou zároveň nositeli alely APOE $\epsilon$ 4 mají vyšší riziko demence. U mužů s traumatickým poškozením mozku je zvýšené riziko demence [48].

### 2.1.5 Stádia nemoci

Jednotlivá stádia Alzheimerovy choroby jsou obecně rozdělena dle příznaků do tří hlavních stádií. Některé příznaky AD jsou zpočátku chybně přiřazovány ke stárnutí. K nejčastějším příznakům postihujícím zejména osoby starších 65 let patří poruchy paměti, postupně se připojuje poškození rozumových, kognitivních, ale i fyzických schopností [30,32-34].

Onemocnění se nejvíce projevuje v oblasti paměti ve smyslu jejího selhávání. Postižený jedinec kupříkladu dokola opakuje stejné otázky, ztrácí předměty a odkládá je na špatná místa. Dochází také k urychlenému zapomínání, avšak vzpomínky a informace z předešlých dob (např. z mládí) zůstávají zachované. U nových informací je jejich zafixování velmi obtížné až téměř nemožné [20,30,32,34].

Mezi další poškození patří ztráta jazykových schopností, které se projevují obtížným vyhledáváním správných slov ve slovní zásobě a k jejímu postupnému zužování. Nastávají také mezery v jinak souvislé řeči nebo často dochází k neschopnosti vzpomenout si na konkrétní pojmenování. Pacient také používá jednodušší slovní výrazy nebo použije nesprávné vyjádření pro komplikovanější myšlenku [30,31].



Nemocný může trpět i časovou a prostorovou dezorientací. Při zhoršení vizuálního zpracování, mezi které spadá právě zhoršená prostorová orientace, mají nemocní lidé problém najít na známých místech cestu zpět nebo nepoznávají jimi známá místa. Ve vlastním domě jsou schopni se ztratit nebo nedovedou nalézt svou postel či jiné místnosti k běžné činnosti. Nemocní často trpí výkonnou dysfunkcí (dochází ke špatnému plánování relativně obyčejných aktivit, ke špatnému úsudku či rozhodování) [20,30,32].

Mezi další špatné vizuální zpracování můžeme zahrnout nesprávné rozpoznání předmětů nebo osob. Pacient v jistém stádiu není vůbec schopen rozpoznat své blízké a přátele, ani si nevzpomíná na jejich jména, ani na ně samotné. Jako další poruchy se uvádí poruchy soudnosti, myšlení a logického uvažování. Nastávají i změny v chování, kdy mohou nastat stavy vznětlivosti, úzkosti, apatie a deprese. Velmi často se objevují i halucinace, které se mohou stupňovat [20,30,32].

Objevují se i zdravotní obtíže, které se projevují poruchou příjmu potravy, nekontrolovatelným únikem moči a stolice. Nakonec nastává i zhoršení fyzických schopností, které se mohou z počátku projevovat pouze zhoršenou chůzí. Ale mohou vyústit až v neschopnost chůze a následné upoutání na invalidní vozík a nemocniční lůžko. Jelikož nejsou prakticky pohybu schopni, tak se stávají nesoběstačnými a jsou závislí na pomoci druhých. V poslední fázi nemoci může dojít ke smrti pacienta [30,32,34].

Všechny tyto zmíněné příznaky jsou individuální a rychlost jejich stupňování se může u každého jednotlivce lišit. Dané příznaky mohou být zhoršeny za určitých podmínek, jako je infekce u nemocného pacienta, mrtvice, delirium či užívání určitých léků. Již obecně zmíněné příznaky projevující se v jednotlivých stádiích Alzheimerovy choroby se dělí do skupin lehkého, středního a těžkého stádia demence [30,33,34].

### **2.1.5.1 Lehké stádium**

U pacienta v tomto stádiu dochází k narušení paměti, což pro příležitostného pozorovatele nemusí být zřetelné. Pacient zapomíná nedávné konverzace nebo události, ale starší informace zejména z mládí zůstávají do jisté míry zachované. Často dochází k zakládání věcí na místa, jež si člověk postihnout tímto nepamatuje a nevzpomíná si, že by je tam umístil. V tomto smyslu jsou ostatní osoby podezírány nemocným z přemísťování daných objektů na jiná místa [30,33].

Pacient zapomíná místa svého, i blízkého, okolí. Přičemž není schopen rozpoznat jemu blízká místa, ve kterých se běžně pohybuje. Tím je způsobena dezorientace na známých místech, a tím zapříčiněné bloudění nemocného [30,33].

Pacienti se v tomto stádiu stávají méně flexibilní. Jsou nerozhodní zkoušet nové věci a rovněž ztrácejí zájem o stávající koníčky. Dále dochází ke zhoršené schopnosti úsudku nebo je pro ně obtížné rozhodování a dochází až do fáze bezradnosti. Nemocný disponuje zhoršeným logickým myšlením a obrazovou představitivostí. Postižený se obtížně dorozumívá, má např. problémy vymyslet a navázat správným slovem, nebo zapomíná druhým položené otázky a tazající je musí vícekrát opakovat [30,33].

Mezi další poruchy tohoto stádia patří nekontrolovatelná porucha osobnosti. Často se objevují změny nálad, jako je rozrušení, fáze zmatení, nebo egocentričnost a sobeckost či zvyšující se úzkost a agresivita. Dále může postižený trpět depresí nebo snížením iniciativy. Většinou není nutná asistence dalších osob, jedinec je schopen do jisté míry postarat se sám o sebe. Přičemž popírá již aktivní stádium onemocnění, neboť si s ním související problémy nepřiznává. Délka lehkého (prvního) stádia je obvykle dva až čtyři roky [30,33,50].

### **2.1.5.2 Střední stádium**

V tomto stádiu se s vývojem AD zhoršuje i problém s pamětí ve smyslu závažných výpadků paměti, jako je zhoršené zapamatování jmen známých a příbuzných osob, které znají ze svého běžného života. Nemocný se snaží rozpoznat svou rodinu a známé. Postupně se mu vytrácí či zhoršuje i schopnost číst a psát nebo počítat [30,33].

Dále postižení nedovedou pojmenovat běžné věci z každodenního života, a to jim znemožňuje vykonávat běžné činnosti (např. vaření, telefonování, nakupování). Z tohoto důvodu potřebují pacienti v daném stádiu dohled zdravé osoby. Nemocní jedinci potřebují podporu v každodenním životě při péči o sebe, kdy jsou odkázáni na pomoc druhých ze svého blízkého okolí. Daní jedinci potřebují pomoc při dodržování osobní hygieny jako je koupání a používání toalety. Také je nezbytná pomoc při jídle nebo s oblékáním či s organizací denní aktivity [30,33].

Pacient v tomto stádiu má potíže s chováním, může trpět impulzivním, opakujícím se nebo obsedantním chováním. Dochází také k zesílení zmatečného chování, k dezorientaci v času a prostoru. Jedinci se obtížně vykonávají prostorové

úkoly, jako je špatné posuzování vzdálenosti. Nemocný se také ztrácí, např. odejde na procházku, během které zapomene kde se nachází, jinak známé místo nepoznává a nevzpomíná si jak se dané místo nebo objekt jmenuje. V danou chvíli se začne toulat a bloudit, nemůže najít cestu domů, protože dané místo ani okolí nepoznává. K tomu všemu se přidávají halucinace a bludy (jedinec věří ve věci, které nejsou pravdivé). Pacient trpí paranoidními stavy a podezírá všechny osoby jemu nápomocné nebo i pečovatelé, přátele či rodinné příslušníky [30,33].

Jako další poruchy se v tomto stádiu objevuje výrazná změna osobnosti. Často dochází ke změně nálad projevující se např. častými výkyvy nálad, depresiemi, rozrušením či frustrací a pocitem vzrušení. Dále se mohou objevit poruchy soudnosti, nekritičnost či poruchy spánku [30,33].

S nemocnými v tomto stádiu nemoci je obtížná komunikace, jelikož mají problémy s řečí nebo jazykem. Narušení řečového centra v mozku způsobuje právě problémy s řečí, což je tzv. afázie. Pacient již není schopen se o sebe sám plnohodnotně postarat. Střední stádium běžně trvá 2-10 let [30,33,50].

### **2.1.5.3 Těžké stádium**

V pozdním stádiu nemoci jde o tak velké narušení paměti, že má nemocný jedinec problémy s krátkodobou i dlouhodobou pamětí. Jeho paměť zůstává pouze ve fragmentech. V této fázi onemocnění již pacienti nerozpoznávají přátele a rodinné příslušníky [30,33].

Pacienti s tímto stádiem jsou plně odkázáni na pomoc druhých osob. Tato úplná ztráta soběstačnosti je myšlena, jak nutnost pomoci s jídlem, pohybem, tak i s osobní péčí, a to všechno jako pomoc na plný úvazek. Během tohoto stádia se objevují jak fyzické problémy, tak i narušení psychické stránky nemocného jedince. Mezi fyzické problémy spadají problémy s chůzí a tím pádem i s nimi spojené pády. Dále je pro všechny jedince postihnuté tímto pokročilým stádiem obtížné bez pomoci druhých změnit svou polohu. Navíc se obtížně pohybují bez pomoci ostatních, načež jsou často upoutáni na invalidní vozík a v horších případech jsou upoutáni na lůžko. To všechno je způsobeno vážným narušením pohyblivosti [30,33].

Jedinci v tomto stádiu nemoci trpí těžkými stavy zmatenosti, kvůli nimž jsou nároční a podezíraví vůči lidem z okolí, rodině a přátelům. Mohou trpět i násilnickým chováním a nerozumí okolnímu dění. V průběhu těžkého stádia

nemoci se mohou projevovat halucinace a bludy, které mohou s postupným zhoršováním stavu eskalovat [30,33].

Jako další poruchy jsou uváděny poruchy příjmu potravy a obtíže s polykáním, což je tzv. dysfagie. S touto poruchou je velmi často spojené hubnutí, někdy až rapidní ztráta na hmotnosti. Jako další je porucha vylučování moči a stolice, kdy se u nemocného jedince projeví nechtěné a nedobrovolné úniky moči, což je označováno jako inkontinence. Dále dochází k postupné ztrátě schopnosti souvislé řeči, která je způsobena zapomínáním slov, stavem zmatenosti a také problémy s krátkodobou pamětí [30,33].

V pokročilém stádiu nemoci se symptomy stávají mnohem závažnějšími a mohou být znepokojující, jak pro člověka postihnutého tímto stavem, tak i pro jeho přátele, rodinu a pečovatele. Konečnou fází pozdního stádia může být až smrt, jíž předchází duševní i tělesné chátrání, které je zapříčiněno již zmíněnou poruchou příjmu potravy, poruchou vylučování, obtížnou pohybovou aktivitou, následné radikální hubnutí. Nemocný jedinec není schopen postarat se sám o sebe, včetně základních lidských potřeb a činností. Z toho důvodu plně odkázán na pomoc a péči ostatních osob. Délka těžkého a zároveň posledního stádia je obvykle rok až tři roky [30,33,50].

### **2.1.6 Diagnostika**

Není známý žádný test, který by stoprocentně diagnostikoval AD. Existuje mnoho vyšetřovacích metod, které by mohly poukázat na AD. Podstatným krokem je odlišení demence od jiných poruch, z důvodu možné záměny. Důležitá je včasná diagnóza kvůli zahájení odpovídající léčby, která zlepšuje kvalitu života a zpomaluje progresi nemoci [35,36].

Základem diagnostiky je klinické hodnocení a obzvlášť rozhovor s pacientem a pečující osobou. Další hodnocení, které spadá do základní diagnostiky, je kognitivní hodnocení a fyzikální vyšetření. Pro přesnější diagnózu se využívají zobrazovací techniky (např. CT, PET atd.). Nejde o stoprocentní diagnózu, poněvadž definitivně lze AD prokázat až *post mortem* a to prostřednictvím patologických vyšetření při pitvě [35,36].

Postup jednotlivých vyšetření při diagnóze AD:

- objektivní anamnéza (údaje o pacientovi poskytnuté blízkou osobou)
- základní neurologické a fyzikální vyšetření

- neuropsychologické vyšetření (obsahuje screeningové testy a testy kognitivních funkcí)
- hodnocení chování (pacient je např. vznětlivý a bloudí)
- hodnocení denních aktivit instrumentálních (používání přístrojů, nakupování aj.)
- hodnocení denních aktivit základních (osobní hygiena, jídlo aj.)
- laboratorní vyšetření (krevní obraz, CRP (C-reaktivní protein), urea aj.)
- vyšetření EKG (tzv. elektrokardiografie)
- RTG plic
- zobrazovací vyšetření mozku (CT a MRI)
- speciální vyšetření v případě atypického klinického obrazu, zjištěné patologie či diferenciatně diagnostických pochybností (např. EEG (elektroencefalografie), vyšetření likvoru, PET, SPECT (jednofotonová emisní výpočetní tomografie, z angl. Single-Photon Computed Tomography) a genetika) [36,51].

### **2.1.6.1 Neuropsychologické vyšetření**

Neuropsychologické vyšetření obsahuje vyšetření kognitivních funkcí, u nichž dochází ke zhoršení výkonu v testu, a screeningové testy. Jde o řadu testů, které potvrzují přítomnost či nepřítomnost demence nebo její stupeň (např. MoCA (Montrealský kognitivní test), MMSE (malá duševní stavová zkouška, Mini-Mental State Examination), test kreslení hodin, ACE (Adenbrookský kognitivní test) a sedmiminutový test). V rámci neuropsychologického vyšetření musí dojít ke zhodnocení řečových, paměťových a zrakově prostorových schopností, exekutivních funkcí, intelektových schopností a zvládnání každodenních aktivit [35,36,52].

**Paměťový test učení** poskytuje informaci o schopnosti učení a ukládání do paměti. V tomto testu se pacientovi přečte určitý počet jednoduchých slov, které by si měl být schopen vybavit. Postup testu se opakuje a sleduje se schopnost učení. Při testu se pozoruje, jestli si pacient nepřidává slova, která nebyla řečena (tzv. konfabulace) anebo jestli nedochází k opakování slov již řečených pacientem [36].

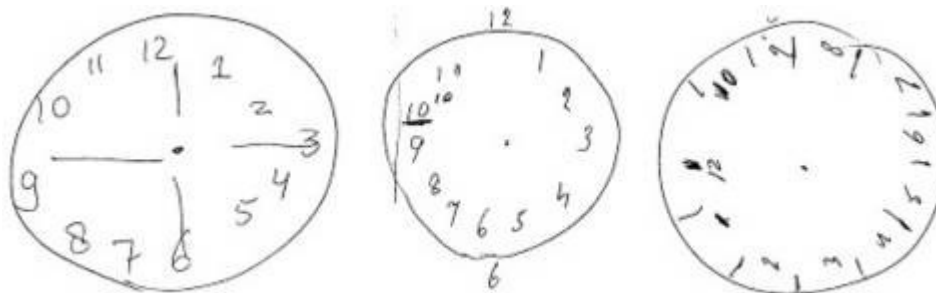
**Test verbální fluence** je založen na schopnosti nemocného vybavit si maximální počet slov, které ale musí začínat určitými písmeny. Výsledky středoškolsky a vysokoškolsky vzdělaných lidí se u tohoto testu liší [36].

**Trail Making test** je založen na pozornosti a pracovní paměti. Trail Making test A testuje psychomotorické tempo a pozornost pacienta. V testu A musí pacient spojovat čísla, tak jak jdou postupně za sebou od 1 do 25. Trail Making test B testuje exekutivní funkce a pracovní paměť. V tomto testu musí pacient spojovat čísla a písmena (např. číslo 1 s písmenem A). Na počátku AD je test B značně oslaben, poněvadž pacient není schopen přesunout pozornost z čísel na písmena [36].

**Adenbrookský kognitivní test** (ACE, z angl. The Addenbrooke's Cognitive Examination) je screeningový test, který se skládá z testů jazyka, paměti, pozornosti, orientace vizuopatiálních a vizuálních percepčních schopností. Test byl navržen k detekci demence a diagnostice AD. ACE má maximální skóre 100 bodů, přičemž vyšší skóre naznačuje lepší kognitivní funkce. Hraniční hodnota pro demenci je 82 bodů [36,53].

**Test MMSE** (z angl. Mini-Mental State Examination) je screeningový test hodnotící kognitivní schopnosti. Tento test se doplňuje o Test hodin, jelikož nezahrnuje poruchu zrakově prostorového vnímání. MMSE se používá při podezření na demenci. V testu může jedinec nasbírat maximálně 30 bodů a podle hodnocení (0-30 bodů) tohoto testu se zjistí, zda jde o normální kognitivní funkce, MCI nebo určitý stupeň demence. Skóre  $\leq 26$  svědčí o kognitivním poškození. Rozlišujeme lehkou, středně těžkou a těžkou demenci, přičemž MMSE je užitečnější pro středně těžkou a těžkou demenci [36,52].

**Test hodin** je typickým příkladem vizuoprostorových schopností. V průběhu takového testu musí pacient do předem předkresleného ciferníku doplnit čísla a ručičky na konkrétní čas (obr. 8) [36,54].



Obrázek 8: Výsledek hodinové kresby pacientů s AD [54]

**Montrealský kognitivní test (MoCA)**, spadá také do screeningových testů a zvolíme ho v případě podezření na MCI. MoCA má stejné hodnocení pomocí bodování jako MMSE. Ale oproti MMSE hodnotí zrakově prostorové funkce, a navíc hodnotí detailněji paměť. Tento test odlišuje MCI, normální kognitivní funkci a lehký stupeň demence. MoCA je citlivější a specifitější pro MCI a rané stádium AD [36].

**Sedmiminutový test** spadá do screeningových metod a je takřka časově nenáročný. Jde o 4 dílčí testy detailně hodnotící paměť, řeč, zrakově prostorové funkce a orientaci v čase. Tento test je vysoce senzitivní a specifický pro stanovení diagnózy AD [36].

Jako další testy můžeme uvést např. Test všední denní činnosti (ADL, Activites of Daily Living), který testuje oblasti stravování, kontinence, osobní hygieny a pohybu. Dalším testem je tzv. testovací stupnice pro AD (ADAS, Alzheimer's Disease Assesment Scale), jenž hodnotí výsledky léčby AD nebo Test instrumentální všední denní činnosti (IADL, Instrumental Activities of Daily Living), jenž zkoumá schopnosti samostatně zvládat základní sociální dovednosti spjaté s manipulací, nakupováním, financemi, přípravou jídla atd [36].

### **2.1.6.2 Genetické vyšetření**

Tímto vyšetřením je možnost stanovit mutace genu pro PSEN1, PSEN2, a APP, zároveň můžeme stanovit přítomnost APOEε4 jako rizikového faktoru. Tímto testem určujeme pouze zvýšené riziko výskytu AD způsobené mutacemi genů nikoli přítomnost AD v genetickém materiálu. Není tedy zaručeno, že pacient s přítomnými mutacemi určitého genu onemocní AD. Toto vyšetření se proto často nedoporučuje. Testy využívány pro stanovení mutace genu APP, PSEN1 a PSEN2 jsou zatím používány pro výzkumné účely [34,40].

### **2.1.6.3 Laboratorní vyšetření**

Pro diagnostiku bývá nepostradatelný hematologický, biochemický a sérologický screening, eventuálně ještě jiná vyšetření. Základní biochemické vyšetření může odhalit možné metabolické demence. Určité typy demencí mohou být vyvolány specifickými abnormalitami (např. abnormality iontové rovnováhy, albuminu, kyseliny močové atd.) [35,36].

Krevní testy se provádějí rutinně a obvykle zahrnují krevní obraz, funkce štítné žlázy, renální funkce a vitamín B<sub>12</sub>. Sérologické testy identifikují výskyt

onemocnění syfilis a AIDS (syndrom získaného selhání imunity, z angl. Acquired Immune Deficiency Syndrome) jako možné příčiny demence [35,36].

Laboratorním vyšetřením jsou sledovány dané faktory, a to krevní obraz, moč a z ní zhotovený sediment, sedimentace erytrocytů, hladiny farmak, toxikologický screening, osmolalita, měď a těžkých kovů, různé vitamíny, ceruloplazmin, EKG, krevní tlak, EEG a hormony štítné žlázy [35,36].

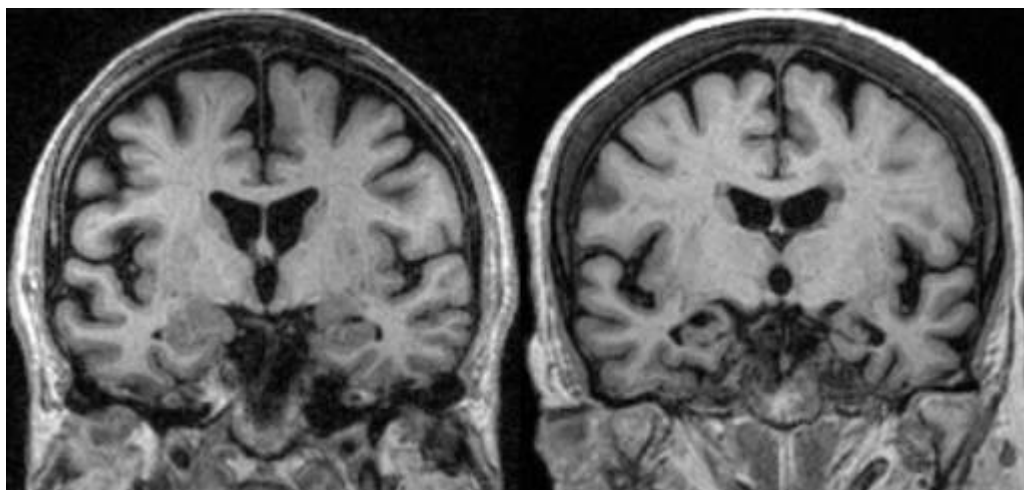
#### **2.1.6.4 Zobrazovací metody**

Pouze těmito metodami nelze stanovit diagnózu AD, ale lze jimi potvrdit přítomnost jiné organické struktury (např. nádory mozku). Metody zobrazování můžeme rozdělit na funkční a anatomické metody. Mezi metody funkční můžeme zařadit PET a SPECT, které zachycují současně probíhající děje uvnitř orgánů a tkání. Do metod anatomických řadíme CT a MRI, které zobrazují orgánové struktury [35,36,54].

**Výpočetní tomografie (CT, Computer Tomography)** je vyšetřovací metoda pro strukturální zobrazení mozku. CT se považuje za základním vyšetřením při podezření na demenci. Pomocí této metody se měří tloušťka určitých částí mozku, které bývají u AD zmenšeny [36,54].

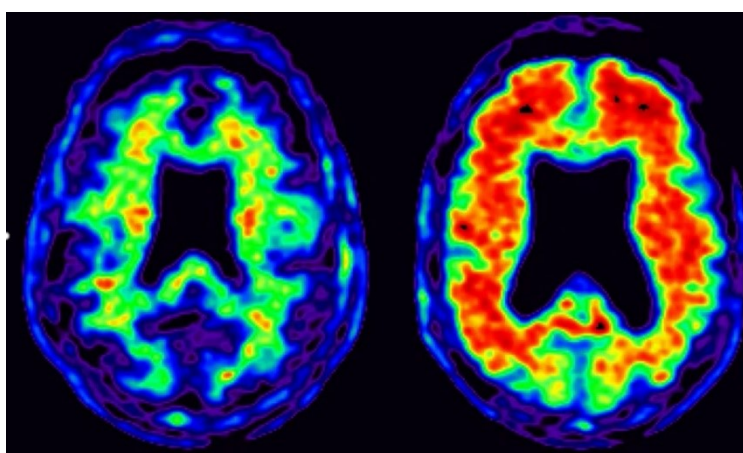
**Magnetická rezonance (MRI, Magnetic Resonance Imaging)** je z hlediska výzkumu AD nejčastěji používanou metodou, jež zobrazuje detailnější strukturu mozku. MRI určuje vaskulární změny a současně může podpořit klinickou diagnózu AD nebo jiných příčin demence. AD je spjata s atrofií mozku a projevuje se v temporálním laloku zvláště v mediálním laloku (obr. 9), z tohoto důvodu je označovaná jako tzv. mediotemporální atrofie (MTA). U MTA se vyskytují 4 stupně atrofie, od nulové (neboli žádné) atrofie až po čtvrtý stupeň, který je definován jako masivní stupeň atrofie. MTA je charakterizovaná např. zmenšováním hipokampu [35,36,51,55].





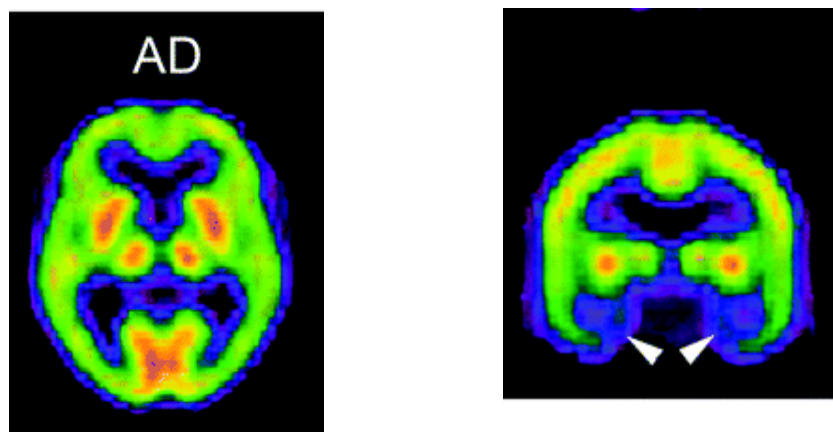
Obrázek 9: MRI - skenování kontroly (vlevo) a pacienta s AD (vpravo) [54]

**Pozitronová emisní tomografie (PET, Positron-Emission Tomography)** je nejlepší funkční metodou při zobrazování metabolismu mozku u studia AD. Tyto změny metabolismu mohou předcházet strukturálním změnám mozku. Touto metodou lze mapovat metabolismus glukózy pomocí metabolického značkovače  $^{18}\text{F}$  - fluorodeoxyglukózy (FDG). Metabolismus glukózy klesá v parietotempolárních oblastech mozku (u AD). Pomocí PET můžeme také zobrazit  $\text{A}\beta$  v mozku, na který se váže radioaktivní ligand. Výsledek tohoto vyšetření (obr. 10) prokazuje vysokou akumulaci  $\text{A}\beta$  teplými barvami.  $\text{A}\beta$  se vyskytuje i u jiných diagnóz a u starších zdravých jedinců, tudíž pouze PET není dostačující pro diagnózu AD. Z důvodu vysokých nákladů a malé dostupnosti se využívá vyšetření pomocí SPECT. Prostřednictvím PET lze měřit poškození cholinergního systému podáním radioaktivní látky [35,36,51,54,55].



Obrázek 10: PET u zdravého pacienta (vlevo) a u pacienta s AD (vpravo) [35]

**Počítačová tomografie s jednoduchou fotonovou emisí (SPECT, Single Foton Emission Computerised Tomography)** je zobrazovací metoda metabolismu mozku (obr. 11). Technika SPECT je velmi podobná metodě PET. Tato metoda se využívá k zobrazení metabolismu glukózy, přičemž dochází k zobrazení regionálního průtoku krve mozem a to ihned po podání radiofarmak. Pomocí této tomografie lze detekovat poruchu mozkové perfúze, což je prokrvení mozku [36,54,55].



Obrázek 11: SPECT snímek pacienta s AD [56]

Mezi další metody patří EEG a evokované potenciály. U této metody dochází ke snímání bioelektrických potenciálů z povrchu hlavy za pomoci elektrod (podobné je to u EKG, kde jsou snímány potenciály z hrudníku). Prostřednictvím přístrojů jsou potenciály zpracovány do křivky, z které je možné rozpoznat případné poškození mozku. EEG je tedy vyšetření elektrické aktivity mozku [35,36].

### 2.1.6.5 Biomarkery

Biomarkery se využívají nejen ke stanovení rizika onemocnění, ale i při stanovení diagnózy. Autozomálně dominantně děděné mutace jsou markery AD. Mezi vyšetřované markery související s AD patří tzv. triplet neboli celkový tau protein, forma  $A\beta$  v mozkomíšním moku a fosforylovaný tau protein. Tyto markery lze použít k přesné diagnostice. Dochází k poklesu likvorového  $A\beta$  u AD a zároveň stoupá obsah tau proteinu a fosforylovaného tau proteinu. Ukládání  $A\beta$  v placích vede ke snížení rozpustného  $A\beta$  v mozku [55,57].

Do plasmatických biomarkerů AD můžeme zahrnout pouze malé nebo lipofilní proteiny a proteiny, které jsou nesené transportéry, jež jsou schopny přeskočit hematoencefalickou bariéru. Za fyziologických podmínek je v mozku

ustálená hladina A $\beta$ , která je vyvážená produkcí a ukládáním A $\beta$  v mozku a periferní produkcí destiček. V důsledku toho se u zdravých osob hladina A $\beta$  v mozku odráží v hladině amyloidu v plazmě. U osob s AD, u kterých se A $\beta$  ukládá v placích, chybí vztah mezi hladinou v mozku a v plazmě. U familiární AD je zvýšená jak celková hladina A $\beta$ , tak i hladina A $\beta_{42}$  v plazmě [55,57].

## 2.1.7 Terapie

Dosud neexistují žádná farmaka, která by vyléčila AD. Všechna farmaka mohou pouze zpomalit progresi demence, oddálit těžká stádia a oddálit dobu nesoběstačnosti pacienta. Od roku 2003 nebyl schválen žádný nový lék. Zároveň se předpokládá, že v průběhu deseti let nebude vynalezen žádný nový a účinný lék [35,58].

Terapii AD můžeme rozdělit na dvě skupiny, a to na kognitivní farmakoterapii a nekognitivní farmakoterapii, která ovlivňuje spánek, emotivitu, chování, atd [35,58].

### 2.1.7.1 Kognitivní farmakoterapie

Jde o druh terapie, kdy dochází k ovlivnění postižené kognitivní funkce. Tato farmakoterapeutika se rozdělují do dvou skupin látek, které se snaží vyrovnat neurotransmitterovou nerovnováhu nemoci. První skupinou látek jsou inhibitory acetylcholinesterázy (AChEI) a druhou skupinou jsou mírné blokátory glutamátergických NMDA (*N*-methyl-*D*-asparagová kyselina) receptorů [20,35,58].

#### Inhibitory acetylcholinesterázy

U Alzheimerovy choroby byly nalezeny poruchy tvorby a uvolňování některých neurotransmiterů, zejména acetylcholinu. U AD je jako první poškozen acetylcholinergní systém. Prostřednictvím enzymu cholinacetyltransferázy je acetylcholin syntetizován z cholinu a acetyl koenzymu A. Cholin se dostává do neuronu pomocí mechanismu zpětného vychytávání, který je u Alzheimerovy choroby porušen. V důsledku porušeného mechanismu zpětného vychytávání se do synaptické štěrbině dostává malé množství acetylcholinu. Acetylcholin je v synaptické štěrbině odbouráván pomocí acetylcholinesterázy. V důsledku zablokování tohoto enzymu dochází ke zvýšení počtu molekul acetylcholinu, jenž je schopen se vázat na své muskarinové a nikotinové receptory. Proto AChEI mohou zlepšit projevy demence u osob s AD [20,35,58,59].

V současné době jsou používány tři inhibitory cholinesteráz a těmi jsou donepezil, rivastigmin a galantamin. Čtvrtým inhibitorem cholinesteráz je takrin, který se již nepoužívá z velké části kvůli hepatotoxicitě. Donepezil, rivastigmin a galantamin jsou schválené pro léčbu AD. Zároveň jsou předepisovány pro symptomatickou léčbu mírné a středně pokročilé AD [20,35,58,59].

### **Donepezil**

Je látka, která reverzibilně a selektivně inhibuje acetylcholinesterázu. Účinná látka donepezil je pacienty všeobecně dobře snášena. Na základě systematického přehledu a metaanalýzy účinnosti donepezilu u AD byl zjištěn pozitivní přínos v dávce 10 mg/den u pacientů s lehkou až středně těžkou AD. Užíváním této účinné látky došlo ke zlepšení kognitivních funkcí společně se zlepšením chování a aktivit každodenního života. Nejčastěji se vyskytujícím nežádoucím účinkem jsou gastrointestinální příznaky [20,35,58,59].

### **Rivastigmin**

U rivastigminu se zvyšuje pravděpodobnost nežádoucích gastrointestinálních příznaků. Je to pseudo-ireverzibilní inhibitor acetylcholinesterázy a butyrylcholinesterázy, jenž je k dispozici v orální a transdermální formě. Trvání klinického účinku po perorálním podání je cca 10 hodin, díky pseudo-ireverzibilní povaze inhibice, která umožňuje podávání dvakrát denně. Proto byla vyvinuta pomaleji absorbovatelná forma v podobě náplasti, jež se aplikuje jednou denně. Při používání těchto náplastí se obejde gastrointestinální trakt, a proto dochází ke snížení nežádoucích gastrointestinálních účinků. Rivastigmin se podává u lehké až středně těžké AD [20,35,58,59].

### **Galantamin**

Jedná se o synteticky připravený alkaloid sněženek a narcisů pro farmaceutické účely. Galantamin je kompetitivní inhibitor acetylcholinesterázy, který zvyšuje účinek acetylcholinu na nikotinové cholinergní receptory. Tato látka je k dispozici v podobě perorální formy, která má okamžitý účinek a prodloužené uvolňování. Nejnovější metaanalýza potvrdila kognitivní přínosy, ale neprokázala žádný vliv na každodenní činnost života. Toto léčivo je podáváno u lehké až středně těžké AD [20,35,58,59].

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

Glutamátergní NMDA receptory jsou nezbytné pro paměť a učení. Tyto receptory otevírají kalciové kanály a následně dochází k proudění kalcia směrem do buněk. U AD je nadměrné množství molekul glutamátu, přičemž se snižuje jeho zpětné vychytávání. Glutamát se tedy nadměrně váže na NMDA receptory a tím dochází k nadměrnému zvyšování a prodlužování vstupu kalcia do neuronů. Tímto dochází k aktivaci některých fosfatáz a proteinkináz a následně dojde k neuronální apoptóze [20,58,59].

#### **Memantin**

Je používanou účinnou látkou z této skupiny, která spadá do kognitivní farmakoterapie. Memantin je antagonistou NMDA receptorů a jeho dávkování je 28 mg/den s kombinací donepezilu (10 mg/den). Tato látka působí na nikotinové receptory a dále snižuje proudění kalcia. Memantin je podáván u středně těžké až těžké AD [20,58,59].

### **Další farmaka**

Je podávána celá řada farmak, u kterých je nedostatečně prokázán pozitivní účinek na léčbu demence u AD. Nebo nemají takový pozitivní účinek jako předešlá farmaka [60-62].

#### **Ginkgo biloba**

Zjistilo se, že léčba pomocí Ginkgo biloby (extrakt Ginkgo biloba EGb761) má určité pozitivní účinky u pacientů s AD. Extrakt je podáván např. u počínajících demencí. Účinná látka by měla být 240 mg/den [61,62].

#### **Antioxidanty**

Vitamín E,  $\beta$ -karoten, aj. jsou příklady antioxidantů, které se používají k léčbě demence u pacientů s AD. Antioxidanty nevykazují dostačující klinické účinky. Používají se jako přídatná léčiva k memantinu a inhibitorům cholinesteráz [60,62].

#### **Nicergolin**

Nicergolin je látka se schopností zlepšit mozkovou mikrocirkulaci, ale zároveň má na zesílení acetylcholinergního přenosu slabší efekt [61,62].

## **Cerebrolysin**

Cerebrolyzin, což je hydrolyzát vepřových mozků obsahující aminokyseliny a krátké peptidy, se využívá jako prekurzor nervových růstových faktorů. V klinických studiích nebyla prokázána jeho dostatečná účinnost [61,62].

Mezi další farmaka, která prošly řadou klinických studií a zároveň u nich došlo k prokázání určitého pozitivního účinku, patří např. inhibitory monoaminoxidázy typu B, nootropní farmaka a estrogeny u postklimakterických žen. Dále jsou používány látky bez klinických studií a bez prokázání pozitivního účinku (např. koenzym Q10, nesteroidní antirevmatika a omega 3 nenasycené mastné kyseliny) [60-62].

## **Nová farmaka**

U AD je zkoušeno mnoho farmak, která mají naději na klinické uplatnění. Ověřuje se účinnost látek, které blokují tvorbu a ukládání A $\beta$ , ale i látek, které blokují oligomeraci A $\beta$ , odstraňují uložená depozita A $\beta$ , zlepšují mitochondriální funkce, inhibují degradaci tau proteinu apod [20,35,58].

Jsou podávány blokátory  $\gamma$  - a  $\beta$ -sekretáz, jenž jsou v klinických studiích málo účinné nebo v případě  $\gamma$ -sekretáz mohou být toxické s poruchou krvetvorby a imunity. Jako další je zkoušena imunoterapie proti A $\beta$ , kde imunizace A $\beta$ <sub>42</sub> způsobila postvakcinační encefalitidy, ale pouze v 6 % případů. Jsou tedy testovány především monoklonální protilátky proti A $\beta$ , ale také imunoglobuliny [20,35,58].

Dále jsou testována farmaka, která by mohla mít pozitivní efekt na léčbu demence u AD. Jako je např. látka obsažená v koření curry či v zeleném čaji [20,58].

V současné době probíhají klinické studie společnosti Biogen na účinnost léku Aducanumab, což je lidská IgG1 (imunoglobulin G) monoklonální protilátka, která zabraňuje A $\beta$  vytvořit plaky. Bylo zjištěno, že Aducanumab redukuje amyloidní plaky a to na základě studií na zvířatech a počátečních údajích podpořených zobrazovacími metodami mozků. Pacientům bylo podáváno buď placebo nebo Aducanumab ve výši 1, 3, 6 a 10 mg/kg. Léčba vedla ke zlepšení kognitivních funkcí a množství amyloidních plaků se snížilo [20,58].

Inhibitory  $\beta$ -sekretáz (BACE) (v závislosti na dávce) silně inhibovaly tvorbu A $\beta$  v mozkomíšním moku u pacientů s AD, ale bohužel bez kognitivního, klinického nebo funkčního přínosu [20,58].

Od roku 2003 nebyl schválen žádný nový lék a více než 200 výzkumných projektů v posledním desetiletí selhalo [58].

### **2.1.7.2 Nekognitivní farmakoterapie**

Nekognitivní farmakoterapie je terapie určená k léčbě nekognitivních příznaků AD, mezi které patří např. poruchy chování, spánku a nálad [35,58].

K léčbě deprese se používají antidepressiva. Je doporučeno užívání antidepressiv bez anticholinergního působení, a proto se volí léčba preparáty III. generace. Z preparátů III. generace se nejvíce podává např. sertralin, citalopram a escitalopram. Jako další se užívají antidepressiva II. a IV. generace, mezi která patří nejčastější trazodon, mirtazapin, mianserin, bupropion nebo venlafaxin. Neklid, psychotické projevy a zmatenost se léčí prostřednictvím antipsychotik II. generace (např. atypika). Úzkost je léčena především antidepressivy, ale lze užít i tiaprid. Tato farmaka se musí podávat pouze v jasných indikacích, jelikož se prokázalo, že antipsychotika zvyšují riziko cerebrovaskulárních komplikací u pacientů s demencí a zároveň zvyšují úmrtnost [35,58].

Léčba se nezakládá pouze na farmakoterapii, ale i na nefarmakologických přístupech, mezi které patří psychoterapeutické a socioterapeutické přístupy. Nefarmakologické přístupy jsou preferovány a zahrnují školení v oblasti komunikačních dovedností, muzikoterapii a školení zaměřené na péči o osoby, které mají nějaký důkaz o prospěchu. S pacienty se tedy procvičují zejména zachované funkce, jelikož nemá význam učit je to, co už zapomněli [35,58].

Pomocí kognitivní terapie se pacienti učí zvládat postupy běžných životních situací čímž se u nich zlepšuje kvalita života a dochází i k úbytku depresí. Velmi významné jsou i podpůrné terapie, např. terapie pomocí her, léčba pomocí domácího zvířete či muzikoterapie [35,58].

Důležitou součástí při terapii AD je práce s rodinnými příslušníky nemocného (popř. s pečovateli), kteří jsou vystaveni emoční, finanční a pracovní zátěži. Péče o pacienty s AD je velmi náročná, a proto se kvalita života pečujících osob extrémně snižuje. Pečující osoby mohou trpět poruchami spánku, depresemi, poruchami úzkosti a dalšími neurotickými projevy. Proto je důležité pečující osoby proškolit (např. vysvětlit stavy demence, přístup k pacientům, atd.) [35,58].

## **Závěr**

V této bakalářské práci byla popsána neurodegenerativní onemocnění se zaměřením na Alzheimerovu chorobu. Alzheimerova choroba vede k úbytku neuronů a mozkové atrofii, která se projevuje snížením kognitivních funkcí, poruchami chování a poruchami aktivity denního života. V posledním stádiu se pacient stává nesoběstačným a potřebuje celodenní péči.

Alzheimerova choroba je nejběžnější forma demence charakterizovaná přítomností senilních plaků tvořených amyloidem a neurofibrilárních spleti složených z tau proteinu. To má právě za následek pokles kognitivních funkcí a posléze může nastat až těžká demence.

Je nutné objevit přesnou příčinu vzniku Alzheimerovy choroby, aby došlo k lepšímu a účinnějšímu vývoji nových farmak. V současné době je důležitá rychlá a včasná diagnóza pro zahájení účinné léčby Alzheimerovy choroby.



## Seznam literatury

- [1] H. M. Gao a J. S. Hong, „Why neurodegenerative diseases are progressive: uncontrolled inflammation drives disease progression", *Trends Immunol.*, roč. 29, č. 8, s. 357–365, 2008, doi: 10.1016/j.it.2008.05.002.
- [2] G. G. Kovacs, „Concepts and classification of neurodegenerative diseases", *Handbook of Clinical Neurology*, roč. 145, s. 301–307, 2018.
- [3] M. Kritsilis, S. V. Rizou, P. N. Koutsoudaki, K. Evangelou, V. G. Gorgoulis, a D. Papadopoulos, „Ageing, cellular senescence and neurodegenerative disease", *International Journal of Molecular Sciences*, roč. 19, č. 10, 2018, doi: 10.3390/ijms19102937.
- [4] M. W. Ma *et al.*, „NADPH oxidase in brain injury and neurodegenerative disorders", *Molecular Neurodegeneration*, roč. 12, č. 1, s. 1–28, 2017, doi: 10.1186/s13024-017-0150-7.
- [5] M. Relja, „Pathophysiology and Classification of Neurodegenerative Diseases.", *EJIFCC*, roč. 15, č. 3, s. 97–99, 2004.
- [6] S. B. Prusiner, „Neurodegenerative Diseases and Prions", *N. Engl. J. Med.*, roč. 344, č. 20, s. 1516–1526, 2001, doi: 10.1056/NEJM200105173442006.
- [7] Y. Xu, H. Martini-Stoica, a H. Zheng, „A seeding based cellular assay of tauopathy", *Mol. Neurodegener.*, roč. 11, č. 1, s. 32, 2016, doi: 10.1186/s13024-016-0100-9.
- [8] P. Saha a N. Sen, „Tauopathy: A common mechanism for neurodegeneration and brain aging", *Mechanisms of Ageing and Development*, roč. 178, s. 72–79, 2019, doi: 10.1016/j.mad.2019.01.007.
- [9] G. G. Kovacs, „Tauopathies", *Handbook of Clinical Neurology*, roč. 145, s. 355–368, 2018.
- [10] M. G. Spillantini a M. Goedert, „Tau pathology and neurodegeneration", *The Lancet Neurology*, roč. 12, č. 6, s. 609–622, 2013, doi: 10.1016/S1474-4422(13)70090-5.
- [11] T. F. Gendron, „The role of tau in neurodegeneration", *Mol. Neurodegener.*,

roč. 4, č. 1, s. 13, 2009, doi: 10.1186/1750-1326-4-13.

- [12] M. E. Orr, A. C. Sullivan, a B. Frost, „A Brief Overview of Tauopathy: Causes, Consequences, and Therapeutic Strategies", *Trends in Pharmacological Sciences*, roč. 38, č. 7, s. 637–648, 2017, doi: 10.1016/j.tips.2017.03.011.
- [13] P. D. Perez *et al.*, „In vivo functional brain mapping in a conditional mouse model of human tauopathy (tau p301l) reveals reduced neural activity in memory formation structures", *Mol. Neurodegener.*, roč. 8, č. 1, s. 9, 2013, doi: 10.1186/1750-1326-8-9.
- [14] G. Gallardo *et al.*, „Targeting tauopathy with engineered tau-degrading intrabodies", *Mol. Neurodegener.*, roč. 14, č. 1, s. 38, 2019, doi: 10.1186/s13024-019-0340-6.
- [15] V. Tudorică, T.-A. Bălșeanu, V.-C. Albu, S. Bondari, A.-M. Bumbea, a M. Pîrșcoveanu, „Tau protein in neurodegenerative diseases-a review", *Rom J Morphol Embryol*, roč. 58, č. 4, s. 1141–1150, 2017.
- [16] E. M. Mandelkow a E. Mandelkow, „Biochemistry and cell biology of Tau protein in neurofibrillary degeneration", *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, roč. 2, č. 7, 2012, doi: 10.1101/cshperspect.a006247.
- [17] R. A. Armstrong, „What causes Alzheimer's disease?", *Folia Neuropathologica*, roč. 51, č. 3, s. 169–188, 2013, doi: 10.5114/fn.2013.37702.
- [18] M. W. Bondi, E. C. Edmonds, a D. P. Salmon, „Alzheimer's disease: Past, present, and future", *Journal of the International Neuropsychological Society*, roč. 23, č. 9-10, s. 818–831, 2017, doi: 10.1017/S135561771700100X.
- [19] G. Cipriani, C. Dolciotti, L. Picchi, a U. Bonuccelli, „Alzheimer and his disease: A brief history", *Neurol. Sci.*, roč. 32, č. 2, s. 275–279, 2011, doi: 10.1007/s10072-010-0454-7.
- [20] E. Joe a J. M. Ringman, „Cognitive symptoms of Alzheimer's disease: Clinical management and prevention", *The BMJ*, roč. 367, 2019, doi: 10.1136/bmj.l6217.

- [21] R. A. Nebel *et al.*, „Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer’s disease: A call to action“, *Alzheimer’s Dement.*, roč. 14, č. 9, s. 1171–1183, 2018, doi: 10.1016/j.jalz.2018.04.008.
- [22] T. Ozben a S. Ozben, „Neuro-inflammation and anti-inflammatory treatment options for Alzheimer’s disease“, *Clinical Biochemistry*, roč. 72, s. 87–89, 2019, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2019.04.001.
- [23] R. Mancino *et al.*, „Glaucoma and Alzheimer Disease: One Age-Related Neurodegenerative Disease of the Brain“, *Curr. Neuropharmacol.*, roč. 16, č. 7, s. 971–977, 2017, doi: 10.2174/1570159x166666171206144045.
- [24] T. Kihara a S. Shimohama, „Alzheimer’s disease and acetylcholine receptors“, *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, roč. 64, č. 1, s. 99–105, 2004.
- [25] U. Yilmaz, „Alzheimer-Demenz“, *Radiologe*, roč. 55, č. 5, s. 386–388, 2015, doi: 10.1007/s00117-014-2796-2.
- [26] I. W. Weidling a R. H. Swerdlow, „Mitochondria in Alzheimer’s disease and their potential role in Alzheimer’s proteostasis“, *Experimental Neurology*, roč. 330, 2020, doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113321.
- [27] J. García-Arriaza *et al.*, „Tauopathy Analysis in P301S Mouse Model of Alzheimer Disease Immunized with DNA and MVA Poxvirus-Based Vaccines Expressing Human Full-Length 4R2N or 3RC Tau Proteins“, *Vaccines*, roč. 8, č. 1, s. 127, 2020, doi: 10.3390/vaccines8010127.
- [28] M. Jouanne, S. Rault, a A. S. Voisin-Chiret, „Tau protein aggregation in Alzheimer’s disease: An attractive target for the development of novel therapeutic agents“, *European Journal of Medicinal Chemistry*, roč. 139, s. 153–167, 2017, doi: 10.1016/j.ejmech.2017.07.070.
- [29] E. E. Congdon a E. M. Sigurdsson, „Tau-targeting therapies for Alzheimer disease“, *Nature Reviews Neurology*, roč. 14, č. 7, s. 399–415, 2018, doi: 10.1038/s41582-018-0013-z.
- [30] P. D. Weiner F. Myron, M.D.; Lipton M. Anne, M.D., Alzheimer Disease And Other Dementias. *The American Psychiatric Publishing, Inc.*, 2009.
- [31] A. Venneri, C. Jahn-Carta, M. De Marco, D. Quaranta, a C. Marra,

- „Diagnostic and prognostic role of semantic processing in preclinical Alzheimer’s disease”, *Biomarkers in Medicine*, roč. 12, č. 6, s. 637–651, 2018, doi: 10.2217/bmm-2017-0324.
- [32] F. Šťastný, „Genetická podstata Alzheimerovy nemoci a možnost její predikce”, 2008.
- [33] „Alzheimer’s disease - Symptoms - NHS”, *National Health Service (United Kingdom National Health Service)*. [Online]. Dostupné z: <https://www.nhs.uk/conditions/alzheimers-disease/symptoms/>.
- [34] C. Van Cauwenberghe, C. Van Broeckhoven, a K. Sleegers, „The genetic landscape of Alzheimer disease: Clinical implications and perspectives”, *Genetics in Medicine*, roč. 18, č. 5, s. 421–430, 2016, doi: 10.1038/gim.2015.117.
- [35] C. A. Lane, J. Hardy, a J. M. Schott, „Alzheimer’s disease”, *European Journal of Neurology*, roč. 25, č. 1, s. 59–70, 2018, doi: 10.1111/ene.13439.
- [36] M. Preiss a H. a kol. Kučerová, *Neuropsychologie v neurologii. Grada Publishing a.s.*, 2006.
- [37] M. A. DeTure a D. W. Dickson, „The neuropathological diagnosis of Alzheimer’s disease”, *Molecular Neurodegeneration*, roč. 14, č. 1, s. 1–18, 2019, doi: 10.1186/s13024-019-0333-5.
- [38] J. W. Wright a J. W. Harding, „The brain RAS and Alzheimer’s disease”, *Experimental Neurology*, roč. 223, č. 2, s. 326–333, 2010, doi: 10.1016/j.expneurol.2009.09.012.
- [39] P. G. Kehoe, S. Miners, a S. Love, „Angiotensins in Alzheimer’s disease - friend or foe?”, *Trends in Neurosciences*, roč. 32, č. 12, s. 619–628, 2009, doi: 10.1016/j.tins.2009.07.006.
- [40] S. Tiwari, V. Atluri, A. Kaushik, A. Yndart, a M. Nair, „Alzheimer’s disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics”, *International Journal of Nanomedicine*, roč. 14, s. 5541–5554, 2019, doi: 10.2147/IJN.S200490.
- [41] K. Iqbal, F. Liu, C.-X. Gong, a I. Grundke-Iqbal, „Tau in Alzheimer Disease and Related Tauopathies”, *Curr. Alzheimer Res.*, roč. 7, č. 8, s. 656–664,

2010, doi: 10.2174/156720510793611592.

- [42] H. G. Lee *et al.*, „Tau phosphorylation in Alzheimer’s disease: Pathogen or protector?“, *Trends Mol. Med.*, roč. 11, č. 4, s. 164–169, 2005, doi: 10.1016/j.molmed.2005.02.008.
- [43] M. Pákási a J. Kálmán, „Interactions between the amyloid and cholinergic mechanisms in Alzheimer’s disease“, *Neurochemistry International*, roč. 53, č. 5, s. 103–111, 2008, doi: 10.1016/j.neuint.2008.06.005.
- [44] B. Liu a J. S. Hong, „Role of microglia in inflammation-mediated neurodegenerative diseases: Mechanisms and strategies for therapeutic intervention“, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, roč. 304, č. 1, s. 1–7, 2003, doi: 10.1124/jpet.102.035048.
- [45] C. Yardin, „Histopathologie de la maladie d’Alzheimer“, *Morphologie*, roč. 91, č. 295, s. 199–201, 2007, doi: 10.1016/j.morpho.2007.10.010.
- [46] D. P. Perl, „Neuropathology of Alzheimer’s disease“, *Mount Sinai Journal of Medicine*, roč. 77, č. 1, s. 32–42, 2010, doi: 10.1002/msj.20157.
- [47] C. Qiu, M. Kivipelto, a E. Von Strauss, „Epidemiology of Alzheimer’s disease: Occurrence, determinants, and strategies toward intervention“, *Dialogues in Clinical Neuroscience*, roč. 11, č. 2, s. 111–128, 2009.
- [48] R. A. Armstrong, „Risk factors for Alzheimer’s disease“, *Folia neuropathologica*, roč. 57, č. 2, s. 87–105, 2019, doi: 10.5114/fn.2019.85929.
- [49] R. Guerreiro a J. Bras, „The age factor in Alzheimer’s disease“, *Genome Med.*, roč. 7, č. 1, s. 1–3, 2015, doi: 10.1186/s13073-015-0232-5.
- [50] K. Šimková, Alzheimerova choroba: péče a její vliv na životy rodinných pečujících. 2010.
- [51] S. E. Schindler, J. McConathy, B. M. Ances, a M. I. Diamond, „Advances in diagnostic testing for Alzheimer disease.“, *Mo. Med.*, roč. 110, č. 5, s. 401–5, 2013.
- [52] M. F. Weiner, K. E. Neubecker, M. E. Bret, a L. S. Hynan, „Language in Alzheimer’s disease“, *J. Clin. Psychiatry*, roč. 69, č. 8, s. 1223–1227, 2008,

doi: 10.4088/JCP.v69n0804.

- [53] D. Bruno a S. S. Vignaga, „Addenbrooke’s cognitive examination III in the diagnosis of dementia: A critical review“, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, roč. 15, s. 441–447, 2019, doi: 10.2147/NDT.S151253.
- [54] P. Scheltens, „Imaging in Alzheimer’s disease“, *Dialogues in Clinical Neuroscience*, roč. 11, č. 2, s. 191–199, 2009.
- [55] E. M. Reiman a W. J. Jagust, „Brain imaging in the study of Alzheimer’s disease“, *NeuroImage*, roč. 61, č. 2, s. 505–516, 2012, doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.075.
- [56] H. Matsuda, „Role of neuroimaging in Alzheimer’s disease, with emphasis on brain perfusion SPECT“, *Journal of Nuclear Medicine*, roč. 48, č. 8, s. 1289–1300, 2007, doi: 10.2967/jnumed.106.037218.
- [57] E. Bayram, J. Z. K. Caldwell, a S. J. Banks, „Current understanding of magnetic resonance imaging biomarkers and memory in Alzheimer’s disease“, *Alzheimer’s and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*, roč. 4, s. 395–413, 2018, doi: 10.1016/j.trci.2018.04.007.
- [58] K. G. Yiannopoulou a S. G. Papageorgiou, „Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update“, *J. Cent. Nerv. Syst. Dis.*, roč. 12, 2020, doi: 10.1177/1179573520907397.
- [59] J. Mendiola-Precoma, L. C. Berumen, K. Padilla, a G. Garcia-Alcocer, „Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer’s Disease“, *Biomed Res. Int.*, 2016, doi: 10.1155/2016/2589276.
- [60] D. B. Hogan, „Progress update: Pharmacological treatment of Alzheimer’s disease“, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, roč. 3, č. 5, s. 569–578, 2007.
- [61] P. Santaguida *et al.*, „Farmakologická léčba demence: Shrnutí“, 2004. [Online]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11963/>.
- [62] R. Mud. Jiráková, „Terapie Alzheimerovy choroby a příbuzných neurodegenerativních demencí“, *Neurologie pro praxi*, 2009. [Online]. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2009/06/13.pdf>.

