

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2021

Kateřina Bryčková

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Farmakologická a nefarmakologická léčba Alzheimerovy choroby

Kateřina Bryčková

Bakalářská práce

2021

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2019/2020

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Kateřina Bryčková**
Osobní číslo: **C17146**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Farmakologická a nefarmakologická léčba Alzheimerovy choroby**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracovat teoretickou rešerši týkající se Alzheimerovy choroby a způsobům možné léčby.
2. V první části stručně popsat Alzheimerovou chorobu: obecnou charakteristiku, hypotézy vzniku a jednotlivé stádia.
3. Druhou část věnovat diagnostice tohoto onemocnění.
4. V poslední části věnovat pozornost farmakologickým možnostem léčby a zaměřit se na nové trendy v léčbě tohoto onemocnění.
5. V závěru popsat možnosti nefarmakologické léčby (muzikoterapie, aromaterapie atd.).

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Katarína Svrčková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **20. prosince 2019**
Termín odevzdání bakalářské práce: **3. července 2020**

L.S.

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

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

V Pardubicích dne 28. února 2020

Prohlašuji:

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

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., 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.

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 odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 16. 12. 2020

Kateřina Bryčková

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala Mgr. Kataríně Svrčkové, Ph.D. za cenné rady, věcné připomínky a vstřícnost při konzultacích. Dále také za trpělivost a ochotu, kterou mi v průběhu zpracování bakalářské práce věnovala.

ANOTACE

Bakalářská práce popisuje Alzheimerovou chorobou a možné způsoby její léčby. Je rozdělena do dvou kapitol, přičemž první kapitola definuje Alzheimerovu chorobu, předpoklady jejího vzniku a příznaky. Značná část této kapitoly je také věnována diagnostice, která je zásadní pro včasnou léčbu. Druhá kapitola se věnuje různým přístupům k léčbě. Zabývá se léčbou vedenou lékaři, ale také alternativní léčbou, kdy se využívají různé bylinné výtažky. Poslední část je věnována nefarmakologickému způsobu léčby, při kterém se využívá pohybu, interakce se zvířaty či jiných praktik k trénování paměti a ulevení od stresu, které tuto nemoc často doprovází.

KLÍČOVÁ SLOVA

Alzheimerova choroba; příznaky; stádia; diagnóza; léčba

TITLE

Pharmacological and non-pharmacological treatment of Alzheimer's disease

ANNOTATION

The bachelor thesis describes Alzheimer's disease and possible ways of its treatment. It is divided into two chapters. The first chapter defines Alzheimer's disease, its assumptions and symptoms. A significant part of this chapter is devoted to diagnostics, which is essential for early treatment. The second chapter deals with different approaches to treatment. It deals with doctor-led treatment, but also alternative treatment using various herbal extracts. The last part is devoted to a non-pharmacological method of treatment, which uses movement, interaction with animals or other practices to train memory and relieve accompanies this disease.

KEYWORDS

Alzheimer's disease; symptoms; stages; diagnosis; treatment

OBSAH

ÚVOD.....	12
1. Alzheimerova choroba.....	13
1.1 Charakteristika.....	13
1.2 Faktory ovlivňující vznik onemocnění.....	14
1.2.1 Genetické předpoklady ke vzniku onemocnění.....	14
1.2.2 Věk.....	15
1.3 Kovy a Alzheimerova choroba.....	16
1.4 Příznaky Alzheimerovy choroby.....	17
1.4.1 Deprese.....	17
1.4.2 Apatie.....	17
1.4.3 Agrese.....	17
1.4.4 Psychóza.....	18
1.4.5 Ztráta paměti.....	18
1.4.6 Prostorová orientace.....	18
1.4.7 Porucha řeči.....	18
1.5 Možnosti dělení Alzheimerovy choroby.....	19
1.6 Stádia Alzheimerovy choroby.....	19
1.6.1 Rané stádium.....	19
1.6.2 Střední stádium.....	20
1.6.3 Pozdní stádium.....	20
1.7 Diagnostika.....	21
1.7.1 Biomarkery.....	22
1.7.2 Krev.....	22
1.7.3 Stanovení apolipoproteinu E.....	22
1.7.4 Detekce protein amyloidního prekurzoru.....	23
1.7.5 Detekce β -amyloidu.....	23
1.7.6 Detekce Tau proteinu.....	23
1.7.7 Hodinový test.....	24
1.7.8 Testování vyjadřovacích schopností.....	24
1.7.9 Genetické testování.....	25
2. Léčba Alzheimerovi choroby.....	26
2.1 Farmakologická léčba Alzheimerovi choroby.....	26
2.1.1 Cholinergní léčiva.....	27

2.1.1.1 Takrin.....	28
2.1.1.2 Donepezil.....	28
2.1.1.3 Galantamin.....	29
2.1.1.4 Rivastigmin.....	30
2.1.1.5 Memantin.....	31
2.1.1.6 Nikotin.....	32
2.1.2 Farmakoterapie nekognitivních funkcí.....	32
2.1.2.1 Antidepressiva.....	32
2.1.2.2 Léky na nespavost.....	32
2.1.2.3 Antipsychotika.....	33
2.2 Alternativní bylinná léčba.....	34
2.2.1 Ginkgo biloba.....	34
2.2.2 Vinpocetin.....	35
2.2.3 Vitání snodárná.....	35
2.2.4 Shilajit.....	35
2.2.5 Meduňka lékařská.....	35
2.2.6 Ženšen.....	35
2.2.7 Kanabinoidy.....	36
2.3 Kmenové buňky zubní buničiny.....	37
2.4 Nefarmakologická léčba Alzheimerovi choroby.....	37
2.4.1 Taneční terapie.....	38
2.4.2 Muzikoterapie.....	38
2.4.3 Umělecká terapie.....	39
2.4.4 Aromaterapie.....	40
2.4.5 Terapie masáží a akupunkturou.....	41
2.4.6 Jóga a meditace.....	41
2.4.7 Zvířecí terapie.....	42
ZÁVĚR.....	44
POUŽITÁ LITERATURA.....	45

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1 - Srovnání struktur zdravého mozku a mozku s AD [68]	13
Obrázek 2 - Ukázka hodinových testů [69]	24
Obrázek 3 - Struktura Takrinu	28
Obrázek 4 - Struktura Donepezilu	29
Obrázek 5 - Struktura Galantaminu	30
Obrázek 6 - Struktura Rivastigminu	31
Tabulka 1 - Shrnutí funkcí cholinergních léčiv proti AD	31

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

5-HT	5- hydroxytryptamin
AD	Alzheimerova choroba (Alzheimer's Disease)
AChE	Acetylcholinesteráza
APOE	Apolipoprotein E
APP	Protein amyloidní prekurzor
A β	Beta-amyloid
BDNF	Neurotrofní faktor dovozený od mozku (Brain-Derived Neurotrophic Factor)
BChE	Butyrylcholinesteráza
BPSD	Behaviorální a psychologické poruchy u demence (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia)
CB	Kanabinoid
CBD	Kanabidiol (Cannabidiol)
CFS	Bezbuněčné sliny (Cell-Free Saliva)
CT	Počítačová tomografie (Computer Tomography)
DPSC	Kmenové buňky zubní buničiny (Dental Pulp Stem Cell)
ELISA	Enzymatická imunosorbentní metoda (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay)
GDNF	Neurotrofní faktor odvozený od gliových buněk (Glial Cell-Derived Neurotrophic Factor)
NGF	Nervový růstový faktor (Nerve Growth Factor)
NMDA	<i>N</i> -methyl- <i>D</i> -aspartát
PCR	Polymerázová řetězová reakce (Polymerase Chain Reaction)
PS	Presenilin
THC	Tetrahydrokanabinol

ÚVOD

Alzheimerova choroba je velice rozšířené onemocnění, které může postihnout každého z nás. Ve vyspělých zemích je čtvrtou nejčastější příčinou smrti. Prvním, kdo popsal příznaky této nemoci, byl německý psychiatr a neuropatolog Alois Alzheimer, po kterém nese tato nemoc své pojmenování. Zkoumal pod mikroskopem mozek ženy, která trpěla ztrátami paměti. V její šedé mozkové hmotě našel abnormality, léze a spleti. U tohoto onemocnění dochází k degenerativnímu onemocnění mozku, při kterém mozkové buňky odumírají a již nejsou nahrazovány. Nemoc se řadí mezi atroficko – degenerativní onemocnění mozku, které se mikroskopicky projevuje atrofii. Atrofie se výrazně projevuje v mozkové části hippocampus. Mezi dvě další viditelné změny projevující se na mozku patří ztenčení mozkových gyrů a rozšíření mozkových komor. Uběhlo více jak sto let od objevení této nemoci a její přesný vznik nebyl doposud zcela objasněn. Věk a rodinná anamnéza jsou s touto nemocí nejčastěji spojovány. Nadále se zde řadí do rizik vzniku choroby úraz hlavy, deprese, kouření a v některých studiích i nižší vzdělání.

Na samém počátku choroby se u většiny lidí projeví poruchy paměti. Nejprve dochází k problému si zapamatovat nové věci, jména nebo čísla. Je potřeba zbystřit a včas rozpoznat, zda se jedná o AD nebo běžné stařecké zapomínání. U člověka s AD se postupně intenzita zapomínání zvětšuje, neuvědomuje si, co dělá a je narušena krátkodobá paměť. S postupem času a progresi nemoci dochází k narušení paměti dlouhodobé.

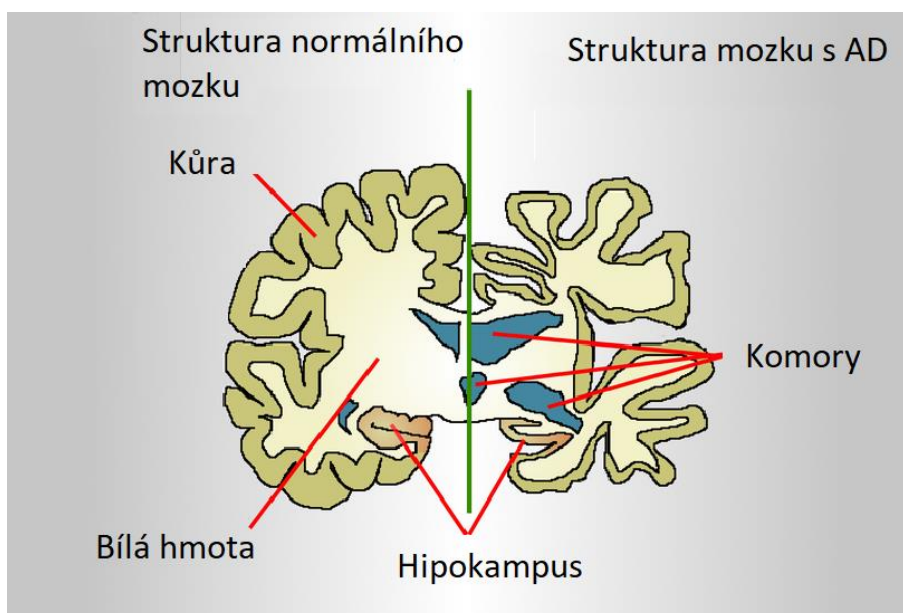
Plně účinná léčba je stále ve fázi vývoje a doposud nebyl nalezen lék, který by tuto nemoc zastavil nebo zvrátil. V současnosti je na trhu již několik léků na tuto nemoc, nicméně její příznaky jen tlumí, ale nezastavují. Výsledkem léčby je zlepšení života a oddálení posledního stádia AD. Alternativní nefarmakologická léčba má velice dobré výsledky a často se kombinuje s léčbou farmakologickou. Důraz se klade na individuální přístup k jednotlivým pacientům a každému zvlášť se tvoří léčebný plán.

1. Alzheimerova choroba

1.1 Charakteristika

Alzheimerova choroba (AD) je degenerativní onemocnění mozku, při kterém dochází ke zhoršování funkce a smrti mozkových buněk. To má za následek dezorientaci v čase a prostoru, pokles schopnosti jasně myslet, tvořit souvislé věty, změnu osobnosti, a hlavně ztrátu paměti. Postupem času je člověk neschopný vykonávat každodenní činnost a dochází k předčasné smrti. Výskyt a závažnost onemocnění se stupňuje s věkem. Ženy toto onemocnění postihuje více než muže, je možné, že je to způsobeno tím, že ženy se dožívají vyššího věku. Průměrně lidé s AD žijí od zjištění nemoci okolo 4-8 let, ale jsou známy případy, kdy žili dvacet let. [1]

V mozkových buňkách a jejich okolí se tvoří nejvíce charakteristické rysy. Kolem těchto buněk se tvoří usazeniny neurotických plaků, které jsou tvořeny agregáty extracelulárních amyloidních peptidů spojených s neurity. To má za následek vznik neurofibrilárních spleť, což jsou agregáty hyperfosforylovaného tau proteinu. Dochází ke ztrátě spojení mezi mozkovými buňkami a degeneraci nebo smrti mozkových buněk. Tento proces začíná v části mozku zodpovědné za paměť a postupně se šíří dál (Obr. 1). [1,2]



Obrázek 1 - Srovnání struktur zdravého mozku a mozku s AD [68]

1.2 Faktory ovlivňující vznik onemocnění

Přesný vznik nemoci nebyl doposud zcela objasněn, mezi možné příčiny, které se uplatňují při vzniku onemocnění, můžeme řadit vliv genetiky a věku. Hypotéz o vzniku onemocnění je hned několik. Amyloidová hypotéza vychází z hromadění proteinu beta-amiloidu ($A\beta$) v okolí neuronů, Tau hypotéza se zakládá na hromadění proteinu Tau uvnitř buněk, sloužících k transportu látek uvnitř buňky, čímž se porušuje funkce mikrotubulů. Cholesterolová hypotéza zase vychází z nefunkčního apolipoproteinu E (APOE), a tedy omezení transportu cholesterolu. Dále může být příčinou vzniku deficit neurotransmiteru acetylcholinu. [2]

1.2.1 Genetické předpoklady ke vzniku onemocnění

Predispozice k AD je přenášena jednou kopií defektního genu na jednom z 22 autozomálních chromozomů, zejména na genu chromozomu 21, který kóduje prekurzorový protein β amyloid. V menším zastoupení je gen pro preselin (PS) 2 lokalizován na chromozomu 1, gen pro preselin 1 na chromozomu 14 a na chromozomu 19 je gen apolipoproteinu E. [2,3]

Apolipoprotein E je polymorfní, jeho alelické formy se liší jednou nebo dvěma aminokyselinami v pozicích 112 a 158. Tyto rozdíly mění strukturu a funkci APOE, které jsou považovány za velice rizikové faktory při AD. Při detekci nemoci je tedy kladen důraz na APOE s přisuzovanou možností vzniku onemocnění až na 60 %. APOE 4 zvyšuje riziko AD v nižším věku, zatím co APOE 2 naopak riziko snižuje. [2,4]

Nejrozšířenější formou je APOE 3 kterou má v těle až 77 % lidí, zbylé 3 alely jsou zastoupeny v populaci kolem 10 %. Jejich úkolem je transport částic, které jsou vylučovány do neuronů pro jejich vývoj, údržbu, synaptogenezi a redistribuci cholesterolu pro opravu poškozených neuronů. APOE 4 cholesterol redistribuuje pomaleji než APOE 3, to má za následek menší účinnost regenerace neuronů a je to tedy rizikový faktor pro AD. V jeho přítomnosti se také v mozku nachází velké množství protein amyloidního prekurzoru (APP). Přesný vliv APOE na AD není zatím zcela objasněn. [2,4]

Gen APP je začleněn na chromozomu 21 a byly prokázány spojitosti s mutací tohoto genu a vzniku AD. Obsahuje 19 exonů, které kódují všudypřítomný transmembránový amyloidní prekurzorový protein. Nachází se v buněčných tělech, axonech neuronů a dendritech. V hrubém endoplazmatickém retikulu se syntetizuje a uvolňuje jako transmembránový protein do membrány, kde je jeho část do ní i začleněna. Shromažďuje se do oligomerů způsobujících záněty synapsí, což vede k buněčné disfunkci a zhoršení paměti. Dále je také štěpen do různých fragmentů, které přispívají k patogenezi AD. Jsou to například bioaktivní N-terminální a C-terminální fragmenty. [2, 5,6]

Beta-amyloid pochází z APP a jedná se o peptid z 39-42 aminokyselin vznikající působením sekretáz. Tento protein tvoří primárně cévní amyloidní depozice a plaky v mozковém parenchymu. Je jim přisuzována progresivní ztráta dendritických trnů způsobena buď nerozpustným fibrilárním A β v amyloidních placích nebo nefibrilárním A β obsahujícím rozpustné oligomery a protofibrily. Akumulace A β by mohla mít za následek zhoršení kognitivního vývoje, proto je jednou ze strategií léčby AD odstranění A β z mozku. [2,7]

Tau protein patří do skupiny proteinů asociovaných s mikrotubuly, na které se váže a stabilizuje je v neuronech. Může být posttranslačně modifikován mnoha způsoby, ale pro AD je zásadní fosforylace. Ta vede ke ztrátě schopnosti vázat mikrotubuly a tím dochází k jejich narušení a chybnému sestavení. Mutace Tau proteinu na chromozomu 17 mají za následek různá onemocnění jako je například AD, Parkinsonova nebo Pickova choroba. [2]

Další známé mutace, jsou mutace proteinů zvaných preseniliny, které mohou způsobovat předčasný nástup familiární AD. Nacházejí se na chromozomech 14 a 1. Role těchto genů v organismu není zatím zcela známa. Pravděpodobně hrají určitou roli při přenosu signálu a jsou zapojeny do genové apoptózy. Mutace genu PS 2 má za následek urychlení neurodegenerace, zatím co mutace PS 1 má za následek eliminaci exonu 9. [2,8]

Všechny tyto mutace jsou málo časté a mají za následek maximálně 1 % z celkového počtu nemocných. [8]

1.2.2 Věk

V 65 letech dochází ke dvojnásobnému zvýšení pravděpodobnosti získání AD. Tato pravděpodobnost se s rostoucím věkem zvyšuje. Každých 5 let je dvojnásobná a člověk ve věku 85 let má až šestnáctinásobnou šanci onemocnět. Je to problém hlavně v hospodářsky vyvinutých zemích, kde se lidé dožívají značně vyššího věku. [1,2]

1.3 Kovy a Alzheimerova choroba

Četné studie prokázaly souvislost mezi oxidačním stresem a množstvím kovů – zejména železa, zinku a mědi v mozku. Jsou kriticky zapojeny do patogeneze mnoha onemocnění, přičemž jedním z nich je i AD. Železnatý a mědnatý kationt jsou schopny stimulovat tvorbu volných radikálů, zprostředkovávají toxicitu A β nebo podporují hyperfosforylaci tau proteinu. [9,10]

Nedostatek či nadbytek mědi může mít nepříznivý účinek na organismus a zdraví. Při AD bylo zjištěno, že se nachází v postižených oblastech mozku ve sníženém množství. A β toxicita byla spojena zejména s vazbou na měď a urychlením agregace. [9,10]

Mozek je hlavní zásobárnou zinku v těle, je nezbytnou složkou transkripčních faktorů a enzymů. Má také roli v přenosu signálu, kdy synaptický přenos uvolňuje vysoké koncentrace zinku do synaptické štěrbině. Byly nalezeny rozdílné hladiny zinku v pitvě zdravých mozků a mozků pacientů s AD. U nemocných byl nedostatek zinku v mediálním temporálním gyrusu a thalamu, neokortexu, hipokampu, nadřazeném čelním a parietálním gyri. Zvýšené množství zinku bylo nalezeno v mozečku, čichových oblastech a amygdale. A β se váže na zinek a tvoří spolu rozpustné sraženiny, což vede ke zvýšené toxicitě a sekreci do amyloidních ložisek, kde dochází ke ztrátě funkčního zinku v synapsích. Zvýšené množství zinku může narušovat zpracování APP a zvyšovat syntézu preselinu 1. [9]

Železo je základním prvkem pro transport kyslíku. V těle se nachází zejména ve dvou oxidačních stavech – Fe²⁺ a Fe³⁺. V mozku s AD je železo obohaceno o senilní plaky s až trojnásobnou koncentrací neuropilu. Množství feritinu, který skladuje železo, se s postupujícím věkem a AD zvyšuje. Váže se na protein tau ve formě Fe³⁺, přičemž snížením množství této oxidované formy lze dosáhnout snížení agregace hyperfosforylovaného tau proteinu. V mozku s AD se na neurofibrilární spleti váže železo, které působí jako zdroj reaktivních forem kyslíku v neuronech. [9]

Hliník je široce používán v každodenním životě a člověk je mu snadno vystaven. Při testech bylo zjištěno, že vyvolává tvorbu neurofibrilárních spletek a je ve vysoké koncentraci v amyloidech. Jeho role v AD je však nízká, podílí se ve velmi malém takřka zanedbatelné množství. [10]

1.4 Příznaky Alzheimerovy choroby

Nejčastější neuropsychiatrické příznaky AD jsou deprese, apatie, neklid, ztráta paměti a jazyka, agrese a poruchy spánku. Všechny tyto aspekty naznačují přítomnost nemoci a vedou k rychlejšímu snížení kognitivních funkcí a kvality života nemocného. [11,12]

1.4.1 Deprese

Deprese je jedním z nejčastějších příznaků AD a vede k horšímu průběhu nemoci. Projevuje se u více než 40 % nemocných, ale zatím není jasné, zda deprese vede ke vzniku AD nebo naopak. Buď může být deprese psychologickou odpovědí na nemoc, nebo výsledek patogenních procesů jako je zpracování A β . Deprese je spojena s atrofií a regresí bílé hmoty, a to hlavně v čelní oblasti. Bylo zjištěno, že degenerace mohou vést až k poškození regionů spojených s regulací nálady. Je tedy zřejmé, že deprese snižuje kognitivní funkci mozku, při které pacienti vykazují hypoperfuzi v levém čelním laloku a snížení metabolismu glukózy v prefrontálních oblastech. [11,12]

1.4.2 Apatie

Apatie je definována jako ztráta emocí, cílevědomosti a motivace. Je jí přisuzován rychlejší kognitivní pokles. Většina pacientů trpících apatií má také deprese a je také spojena s hypofrontalitou. Avšak apatie je v levé orbitofrontální oblasti mozku. U lidí s apatií byla zjištěna vyšší míra A β plaků. Projevy jsou ale u každého jiné. Záleží na věku, pohlaví, užívání antidepressiv nebo inteligenci. [11]

1.4.3 Agrese

Agrese je velice nebezpečná jak pro pacienta, tak pro pečovatele. Častěji se projevuje u mužů, neboť mají větší pravděpodobnost alely 5-HT syntetického enzymu tryptofan-hydrolázy. Ten je zodpovědný za kontrolu funkce serotoninu, který najdeme v krevních destičkách, nervové soustavě nebo gastrointestinálním traktu. Serotonin poskytuje komplexní asociace mezi agresivitou a AD. Jedna studie prokázala souvislost mezi agresivitou a poškozením *locus coeruleus*, který vede ke změnám adrenergních receptorů. Je často spojována s bludy, kdy halucinace podporují agresivitu ve velké míře. Dá se krátkodobě léčit, ale při dlouhodobé léčbě převažují nežádoucí účinky. [11,13]

1.4.4 Psychóza

Neurologické příznaky jako halucinace nebo bludy jsou nejzávažnější příznaky AD, ale také nejméně časté. Nejčastěji se vyskytují bludy paranoidní nebo misidentifikační. Je to způsobeno neurodegenerací a kognitivní disfunkcí. Bludy se projevují časně a jsou spojovány s narušením frontostriálních obvodů a zkracují výrazně dobu života. Při pitvě bylo také zjištěno nadměrné množství A β a snížená metabolická aktivita v pravé boční čelní orbitofrontální a temporální kůře. Tato místa se překrývají s místy způsobujícími ztrátu paměti. [11]

1.4.5 Ztráta paměti

Nejčastějším projevem je porucha paměti. Paměť je úzce spjata s funkcí struktur spánkového laloku jako jsou hipokampus a entorhinální kůra. Nejprve se ztrácí paměť krátkodobá, kdy nové vzpomínky nejsou schopny být zakódovány do paměti dlouhodobé. Následkem toho dochází k rychlému rozpadu paměťových stop. [14]

1.4.6 Prostorová orientace

Mezi první příznaky se řadí prostorová orientace. Nemocný se ztratí ve známém prostředí, zapomene, kam si dal své věci, nebo zaparkoval auto. Špatně rozeznává objekty, barvy a neorientuje se v čase. Zraková ostrost je až na výjimky ušetřena a nedochází k jejímu poškození. [14]

1.4.7 Porucha řeči

Porucha jazyka ve formě hledání slov a tvoření slovních spojení je dalším příznakem. Problémem je pojmenování věcí a plynulost řeči. Ztráta jazyka je úzce spjata se ztrátou paměti a funkcí spánkového laloku. Snížená schopnost vnímat vede k obtížnému pojmenování různých objektů. [14]

Je známo pět forem jazyka, které mohou být ovlivněny: morfologie, fonetika a fonologie, syntaxe, pragmatika, lexikon a sémantika. Například sémantická paměť je definována jako schopnost udržet obecné znalosti o světě a není vázána na prostor a čas. Poruchy různých forem jazyka jsou závislé na formě a stádiu onemocnění. Poruchy pragmatické, sémantické a lexikální formy nastávají již v raném stádiu onemocnění, protože závisí na poznání ve vyšší míře. Syntaktické a artikulační formy zůstávají většinou neporušené až do pozdní formy AD. [15]

1.5 Možnosti dělení Alzheimerovy choroby

Jedním způsobem, jak dělit AD je podle času nástupu. Při projevu nemoci před šedesátým pátým rokem se jedná o časný nástup, projev ve vyšším věku se pak nazývá nástup pozdní. Obě dvě formy mají v sobě složku genetickou. Kauzální mutace ve třech genech – APP, presenilin 1 a presenilin 2, byly identifikovány v časných formách, které stanovily ústřední roli amyloidů v AD, která se od těchto objevů stala jednou z nejrozšířenějších cest. Ačkoliv je pozdní nástup častější, je geneticky mnohem složitější na objasnění díky zapojení epigenetických, environmentálních a genetických faktorů. Ačkoliv se liší v době nástupu tak jsou definovány stejnými patologickými rysy, jako jsou ztráta neuronů, přítomnost neurofibrilárních spleť a A β plaků. [2,5,16]

Další způsob dělení je dle dědičnosti, kdy se jedná buď o formu dědičnou (familiární) či sporadickou. Familiární forma je vzácná a tvoří maximálně 1 % z celkového počtu nemocných. Vyskytuje se s autosomálně dominantní dědičností a multifaktoriální sporadickou formou, která je výsledkem genetické náchylnosti a vlivu životního prostředí. [16,17]

V menšině se u dědičné choroby objevuje vzor autozomálně dědičný. Chromozomy 1, 14, 21 jsou nejčastěji spojovány s dědičnou AD časného nástupu, u pozdního nástupu jsou to chromozomy 12 a 19. [2]

1.6 Stádia Alzheimerovy choroby

Alzheimerovu chorobu dělíme do tří stádií – rané, střední a pozdní. Pozdní stádium je nejzávažnější, protože při něm dochází k postupnému zhoršování paměti a schopnosti samostatně fungovat. [18]

1.6.1 Rané stádium

V prvním stádiu dochází k postupným ztrátám krátkodobé paměti a poruše vyjadřování. Je zde velké riziko dopravní nehody, kdy pacient s AD nemá plnohodnotné vizuální vnímání a trpí dezorientací. [18]

Osoba v raném stádiu se snaží zakrývat a popírat poruchy krátkodobé paměti, přičemž dlouhodobá paměť je zatím neporušena. Člověk se postupem času necítí dobře a bezpečně v přítomnosti cizích lidí a následně se vyhýbá i rodině a přátelům. Změny v mozku již nějakou dobu probíhají, ale příznaky se mohou projevit až po letech. Ve vysokém věku se neklade takový důraz na lehké ztráty paměti a tím se nemusí ihned diagnostikovat AD. Díky tomu se nemoc nezačne léčit včas a nemůže se zpomalit nebo pozastavit její průběh. [18,19]

Schopnost ukládat a vyvolávat nové informace v mozku se pomalu vytrácí. Postupem času mohou nastoupit další znepokojující příznaky jako špatná koncentrace, změny osobnosti, bludy, špatná rozhodnutí, špatný čich, změna sexuality a snížená koordinace. [19]

Toto stádium trvá 2-4 roky, doba trvání záleží na včasné diagnóze a léčbě. Pro pacienta nastává období, kdy si musí zorganizovat a naplánovat život. Jeho rodina se o něj postupně musí čím dál více starat a být mu oporou. [19]

1.6.2 Střední stádium

Hlavním rysem je ztráta paměti a schopnosti samostatně fungovat. Dezorientace se zhoršuje a dochází k dezorientaci jak v prostoru, tak i v čase. Místo tvoření vět už dochází ke komunikaci pouze slovy, která ne vždy dávají smysl. Psaní, čtení a počty už nepřichází v úvahu. Nemocný již není schopen se sám o sebe plně postarat a musí mít dozor, který mu vaří, uklízí, obléká ho a stará se o jeho hygienu. Při tom dochází k poruchám nálady, kdy nemocnému nedochází, co se kolem něj děje a proč má neustálý dohled, přichází deprese a strach. [19]

1.6.3 Pozdní stádium

Ztráta paměti je již vysoká a pacient už není schopen poznat přátele, rodinu nebo pečovatele. Verbální komunikace je už na velice špatné úrovni a slovy se takřka nedorozumí. Postupem času se zhoršuje i fyzická činnost, a nakonec dochází k upoutání na lůžko. Je potřeba nepřetržitý dohled, aby se pacient neudusil při špatném polykání nebo nespádl z postele. Dochází k inkontinenci, takže se musí pravidelně přebalovat. V tuto dobu je nejvhodnější, aby byl nemocný v domě s pečovatelskou službou, kde nejlépe vědí, jak se o něj mají postarat a je nepřetržitě pod dohledem. [18,19]

Toto období trvá maximálně rok a končí smrtí pacienta. Terapie může prodloužit dobu života ale nikoliv jeho kvalitu. [18]

1.7 Diagnostika

Navzdory pokrokům v diagnostice Alzheimerovi choroby se dá stále na 100 % prokázat jen při pitvě mozku, kdy se hledají neurofibrilární spleti a A β plaky. Jelikož je hlavním příznakem ztráta paměti, tak se jako hlavní diagnóza berou neuropsychologické testy. Kromě detekce deficitu paměti se také provádí detekce specifických biomarkerů v mozkomíšním moku, emisní tomografie nebo magnetická resonance, které mohou zvýšit možnost diagnózy AD. [2,20]

Testování začíná orientačními testy. Testuje se paměť, schopnost vyjadřování, orientace v prostoru, chování a schopnost využívat různá zařízení od telefonu po automobil. Toto s pacientem testuje psychiatr, psycholog nebo neurolog. [2]

Poté následuje počítačová tomografie neboli CT, která se využívá při detekci atrofie a různých procesů v míše a mozku. U Alzheimerovi choroby mají pacienti progresivní mozkovou atrofii zhoršující se s věkem, při níž dochází k dilataci komorového systému. To značí subkortikální ztrátu tkáně, primární a senso-motorická kůra zůstávají nedotčené. [2]

Magnetická resonance zobrazuje patologické procesy, neuroanatomické struktury nebo funkční změny aktivity mozku. S rostoucím věkem se zvyšuje také množství vyměněných tekutin mezi mozkovým parenchymem a komorovým systémem. Již v raných stádiích je možné sledovat atrofie mozku. Ty jsou umístěny v hippocampu, temporálním laloku nebo parahippocampu. Moderní technologie již dokážou rozeznat různé části mozku. [2,20]

Funkční magnetická resonance je schopna prokázat využití kyslíku a průtok krve v mozku při reakci na různé podněty nebo při zpracování různorodých úkolů. Pokles aktivity v hippocampu značí přítomnost nemoci a je výrazně rozpoznatelný od aktivit se zdravými kontrolními skupinami. [2]

Emisní počítačová tomografie slouží k detekci metabolické disfunkce. Používá se radioaktivní indikátor podávaný injekčně. Dochází k jeho absorpci v mozku, kde se indikátor lokalizuje, a pořizují se obrázky aktivit. Indikátory mají krátký čas rozpadu, který se dá také změřit. [2]

1.7.1 Biomarkery

Biomarkery slouží jako indikátory patogenních a normálních procesů v různých tkáních. Již bylo dosaženo velkého pokroku diagnózy AD pomocí biomarkerů. Jelikož bylo prokázáno množství biochemických změn v mozku před nástupem nemoci, byl vznesen návrh, že by se tyto změny mohli projevit i v tělních tekutinách. Toto se zatím jistě neprokázalo a jedná se tedy jen o teorii. Probíhá výzkum a vývoj testů prokazujících AD před jejím vypuknutím, zatím ale neúspěšně. [2]

Cell-free saliva (CFS) neboli bezbuněčné sliny jsou jedním ze snadno dostupných biofluidů, které jsou jedinečné svými chemickými a biofyzikálními vlastnostmi. Není to nijak složitá tekutina, skládající se z omezeného množství metabolitů, díky kterému je možné testování regulovaných molekul. CFS má přímý kontakt s extracelulárním prostorem v mozku, čímž je v cenné pozici pro indikaci patologických procesů vyskytujících se v různých stádiích nemoci. Současné studie prokázaly, že peptidy a proteiny splňují kritéria pro rozlišování nemoci od jiných typů demence. Jejich vysoká citlivost byla úspěšně ověřena různými studii. [2,21]

1.7.2 Krev

Analýza krve představuje velké množství výhod. Jedná se o levnou, minimálně invazivní metodu, kde se vzorek snadno odebírá, zpracovává a uchovává. Avšak změny hodnot krevních metabolitů mohou odrážet mnoho změn, které nemusí být spojeny s nemocí. Krev vykazuje oscilaci v reakci na vnější vlivy, které nemusí souviset s patogenními událostmi. Nicméně by analýza specifických krevních buněk mohla být novým alternativním způsobem prokázání AD, na kterém se nyní intenzivně pracuje. [2]

1.7.3 Stanovení apolipoproteinu E

Apolipoprotein E se nejčastěji stanovuje metodou polymerázové řetězové reakce neboli PCR. Elektrochemické metody jsou rychlé, levné, jednoduché a citlivé. Byly vyvinuty speciální biosenzory pro detekci APOE v lidském genotypu v DNA extrahované z lidské krve. [22]

Další z možností detekce je komerční sendvičový test ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay). Jedná se o specifickou interakci mezi protilátkou a antigenem. Na jednu ze složek je navázán enzym, který katalyzuje chemickou přeměnu substrátu. Destička se na začátku ošetřuje různými blokovacími pufrů. APOE se s vysokou účinností váže na desku a různé pufrů mohou tuto vazbu znemožnit. Po proběhlých reakcích se měří zákal na spektrofotometru při 450 nm. [23]

1.7.4 Detekce protein amyloidního prekurzoru

Velkou efektivitu při stanovení prokázal test IDM-Interleave-Division Multiplexing. Jedná se o modulační techniku, která je vysoce efektivní, flexibilní a založena na Gaussově aproximaci. Používá se vícevrstvý detektor spojený s interakčním dekodováním. Složitost a účinnost tohoto zařízení je přímo úměrná počtu vrstev. Pomocí vícevrstvé detekce APP pro IDM se stejným příkonem lze dosáhnout vysoké efektivní šířky pásma. Účinnost šířky pásma lze zvýšit nerovnoměrným přidělováním energie. Hlavní myšlenkou je, že mezivrstvá interference spolu s Gaussovským šumem je aproximována jedinou Gaussovskou náhodnou proměnnou. Střední hodnota a rozptyl jsou aktualizovány podle informací o zpětné vazbě z dekodérové banky. [24]

1.7.5 Detekce β -amyloidu

Pro detekci β -amyloidů existuje velká řada metod stanovení, jako jsou například kolorimetrické testy, rezonanční rozptyl světla nebo elektrochemické imunosenzory. Nedávno byly vyvinuty nové metody například povrchová plazmatická rezonance, fluorescence, jaderná magnetická rezonance a elektrochemie. Tyto nové metody jsou ale relativně drahé, vyžadují speciální přístrojové vybavení a specifické protilátky. V neposlední řadě se nesmí zapomenout na biosenzory. [25]

Další možností je histochemické barvení plaků vysoce fluorescenčním barvivem. Jedná se o kongo červený derivát, který na sebe váže proteiny a peptidy s vysokou afinitou v $A\beta$. Tento test se používá na průkaz AD až po smrti nemocného, protože je zapotřebí několik řezů poškozeného mozku. [7]

1.7.6 Detekce Tau proteinu

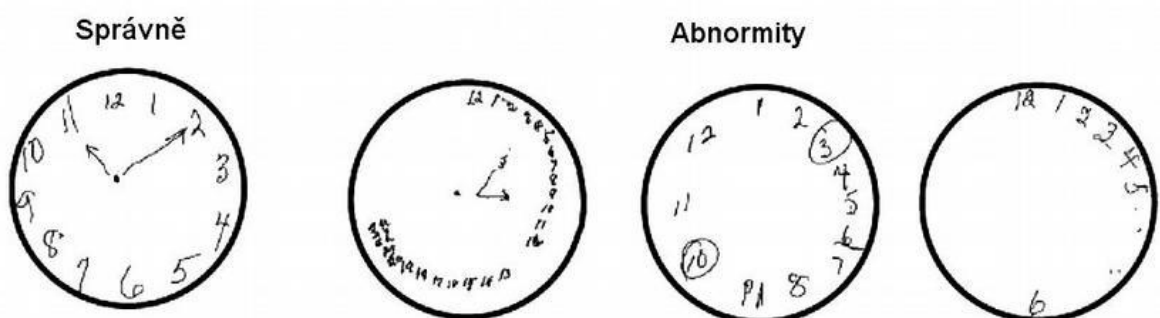
Jednou z možností je innotestTau, což je imunoenzymatická zkouška pro kvantifikaci proteinu Tau z mozkomíšního moku. Slouží ke stanovení všech izoform Tau proteinu v mozku. Protein Tau nebo fragmenty jsou zachyceny protilátkami. To je následně detekováno peroxidázou označenou streptavidinem. [26]

Další možností je innotestfosfo-Tau. V pevné fázi je enzymatická látka s fosforylovaným proteinem Tau získaného z mozkomíšního moku. Fosforylovaný Tau protein se zachytává s monoklonálními protilátkami. Tento komplex antigen-protilátka se následně detekuje streptavidinem s peroxidázou. [26]

ELISA test je nyní velice rozšířený a dá se s ním také stanovit protein Tau. Vzorek se musí nejprve centrifugovat. Tau imunoreaktivita se stanoví sendvičovým testem ELISA s pomocí monoklonálních protilátek. Desky se poté čtou při 450 nm a z hodnot absorbance se vypočítá příslušná koncentrace a celkový obsah bílkovin. Při testování se provádí také negativní a pozitivní kontrola k potvrzení funkčnosti testu. [27]

1.7.7 Hodinový test

Tento test se používá na doplnění hodnocení kognitivních funkcí. Jedná se o snadno pochopitelné úkoly pro testování paměti. Pomocí čtení a psaní se zkoumají plánovací schopnosti, orientace v čase, prostoru a výkonné funkce. Úkolem je nakreslení hodin s číslicemi a vyznačení času 10:10. Celý průběh kreslení je sledován a hodnotí se tři části, a to plánování kreslení, číslování a velikost hodinových ručiček (Obr. 2). Zda chybí alespoň jedna z číslic, nebo je posunuta jedná se o prostorové zkreslení, kde se měří úhel, o který číslice nesedí. [28]



Obrázek 2 - Ukázka hodinových testů [69]

1.7.8 Testování vyjadřovacích schopností

Fonetika či fonologie (spontánní řeč) se nejlépe testují při čtení nahlas a v mluvených úkolech. Do analýzy jsou zahrnuty parametry jako: tempo řeči, rychlost artikulace, poměr váhání, plynulost hledání slov, opakování, doslovná pojmenování, délka čtení textu nebo počet pauz. [15]

Jelikož je slovní zásoba a vyjadřování úzce spjata s pamětí, je primárně sledována funkčními neuroimagingovými technikami jako je difúzní tenzorové zobrazení, pozitronová emisní tomografie nebo funkční magnetická rezonance. Není mnoho známých postupů k detekci funkčních nebo organických změn v centrálním nervovém systému, které mají za následek jazykové poruchy. [15]

Sémantický asociační test slouží k detekci vizuálních a verbálních poruch ve zpracování. Pacienti mají značně nižší výsledky než zdravá kontrolní skupina. I když detekce poruch vyjadřování je poměrně přesná, není zatím zařazena do hlavních diagnostických testů pro AD, a zatím se stále zkoumá její užitečnost. [15]

1.7.9 Genetické testování

Genetický test má za úkol zmapovat až tři miliardy nukleotidů v genomu. V lidském těle je u všech jedinců stejných 99,9 % genomů a záleží na 0,1 % genomu, ve kterém se skrývá informace o fyzických vlastnostech a náchylnosti k onemocněním. Genotyp a fenotyp lze získat různými způsoby, a to přímo nebo nepřímo pomocí rodinné anamnézy. Jedním přímým způsobem je cytogenetika, která mikroskopicky zkoumá počet, integritu a strukturu chromozomů. Získává se odhad, zda testovaný zdědil předpoklad genetické mutace za použití DNA markerů, o nichž je známo, že úzce souvisí s lokusem onemocnění. Identifikují se 3 geny, a to jsou preseniliny, amyloidy a APOE. Testy jsou však orientační a neplatí stoprocentně. Mohou prokázat náchylnost na AD, nicméně se u testovaného nikdy nemusí projevit. [29]

2. Léčba Alzheimerovi choroby

Rozhodnutí o způsobu léčby je závislé na kulturních faktorech. Některé kultury zakazují farmakologickou či nefarmakologickou léčbu. V prvotní fázi, jedná-li se o kognitivní poruchy, přistupuje se nejprve k nefarmakologické léčbě. Nedosahuje-li požadovaného účinku, přistupuje se k léčbě farmakologické. Je potřeba vytvořit plán, který nemocnému uleví, ale nebude mu zásadně narušovat osobnost. V některých případech může léčba způsobovat více škody než užitku. S postupující AD je potřeba léčebný plán upravovat podle stavu nemocného, aby mu byla poskytnuta ta nejlepší a nejvhodnější péče. Konečné rozhodnutí na způsob léčby má významný dopad na průběh nemoci, proto je důležitá komunikace mezi pacientem, jeho rodinou a lékařem. Jejich společné rozhodnutí je pro pacienta zásadní. [30]

Při léčbě AD je zapotřebí léčit i další komorbidity, aby byla zachována kvalita života. Výzkumy naznačují, že s postupujícím věkem se zvyšuje riziko cerebrovaskulárních onemocnění, mozkové mrtvice, aterosklerózy a srdečních chorob. Následné poškození mozku by vedlo k zhoršení průběhu nemoci. [30]

2.1 Farmakologická léčba Alzheimerovi choroby

Farmakologie se může rozdělovat na farmakologii kognitivních a nekognitivních funkcí, toto dělení však není úplně jednoznačné, protože se tyto funkce vzájemně prolínají. Hlavním účelem léků je symptomatická léčba. Bohužel, je nutné včasné brání předepsaných léčiv pro jejich účinek a zpomalení progresu nemoci, což je u pacientů trpících zapomínáním velice složité. K překonání problémů s pravidelným bráním léku by měli být předepsány co nejjednodušší, uživatelsky přívětivé dávkovací režimy. Chybné brání léku není pravděpodobně spojeno se stářím, ale s fyzickými a psychickými poruchami, užívání většího množství léků či závislost na nich. Jejich různé tvary a barvy mohou napomoci ke správnému užívání. Při špatném užití hrozí velké riziko nežádoucích účinků a hospitalizace. [31]

Jsou dvě základní řady léčiv, které ovlivňují aktivitu různých neurotransmiterů. Jedním z nich jsou inhibitory cholinesterázy (dopenzil, rivastigmin, takrin, atd), které snižují degradaci acetylcholinu v synaptické štěrbině a udržují věrnost synaptického přenosu. [31]

2.1.1 Cholinerní léčiva

Cholinerní léčiva neboli kognitivní zesilovače jsou často považována jako první linie farmakologické léčby AD. Účinek léčiv spočívá hlavně v prodloužení času acetylcholinu v synaptických rozštěpech v určitých částech mozku. Je známo, že degenerace v cholinerních nervových drahách v mozku je základem projevu příznaků AD. Tyto nervové dráhy mají podíl na řízení průtoku krve mozkiem, cyklu spánku a bdění nebo kortikální aktivitě. [32]

Neokortikální cholinerní inervace je pravděpodobně ztracena již v raném stádiu AD. Ztráta této funkce přímo koreluje s kognitivní poruchou a ztrátou synapsí a pyramidových buněk perikardu. Cholinerní neuropřenos může být specifickým cílem pro A β , protože snižuje vychytávání cholinu. [33,34]

Došlo ke zkoumání účinků cholinomimetik a antagonistů cholinerních receptorů na paměť a učení. Skopolamin, který je antagonist muskarinových receptorů, dokáže vyvolat u mladých zdravých jedinců stejnou amnézii jako u starých neléčených osob. Tyto deficity mohou být zvráceny. Sloučeniny, které to zvrátí lze považovat za potenciální léky kognitivních poruch. [33,34]

Je velice důležité rozlišovat periferní a centrální účinky. Methylskopolamin, který neodkáže projít hematoencefalickou bariérou, je účinný stejně jako skopolamin. To vede ke zjištění, že periferní změny indukované těmito sloučeninami mohou nepřímo ovlivnit kognitivní funkce. [33]

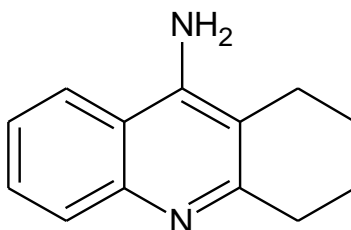
Tato léčba je specificky zaměřena na pacienty s AD, i když může být prospěšná i u jiných demencí s cholinerním deficitem. Je třeba také ohodnotit závažnost demence, neboť je tato léčba určena primárně pro mírnou a střední demenci. V tuto chvíli také není přímý test k prokázání AD, tak je třeba určit, zda jí nemocný pravděpodobně trpí a pečlivě zvážit příznaky a symptomy. [33]

Aby inhibitory cholinesterázy (ChEI) byly účinné, musí projít hematoencefalickou bariérou a inhibovat rozklad acetylcholinu hlavně v mozku, a ne ve zbytku těla. Prvním známým léčivem byl takrin, který se nyní již nepoužívá a byl nahrazen donepezilem (Aricept), rivastigminem (Exelon) a galantaminem (Reminyl). [32]

Již byla vyvinuta celá řada ChEI, jako léčiv AD, ale jejich farmakologická aktivita se značně liší. Jeden z největších rozdílů je mechanismus účinku. Například donepezil a takrin jsou inhibitory takzvaného smíšeného typu – blokují nekompetitivními i kompetitivními mechanismy. Tyto sloučeniny se reverzibilně vážou na hydrofobní oblasti enzymu a modulují katalytickou aktivitu. Obě tyto sloučeniny působí na podobných místech, jen donepezil je silnější a efektivnější. [33]

2.1.1.1 Takrin

Takrin neboli tertahydroaminoakridin (Obr. 3) byl vyvinut koncem osmdesátých let. Byl schválen pro použití v některých zemích, nikoli ve všech. Podle několika studií vykazoval pozitivní účinky na kognitivní funkce u léčby AD. Jeho použití bylo omezeno množstvím vedlejších účinků, zejména na kardiovaskulární a jaterní funkce. Hlavním důvodem stažení tohoto léku z trhu byla jeho potencionální hepatotoxicita. Další nežádoucí účinky způsobují nadměrnou stimulaci periferního cholinergního systému. Projevují se hlavně nadměrnou reaktivitou v gastrointestinálním traktu, kdy dochází k nevolnostem, zvracení, bolestem břicha a průjmům. [33]



Obrázek 3 - Struktura Takrinu

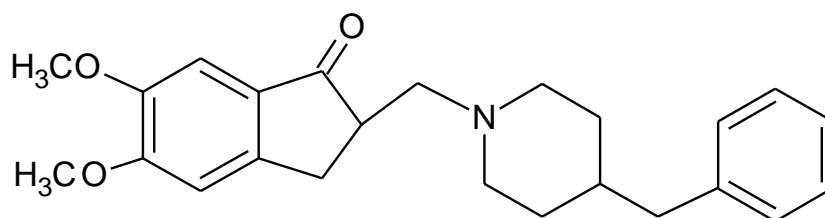
2.1.1.2 Donepezil

Donepezil hydrochlorid (Obr. 4) je specifický reverzibilní inhibitor acetylcholinesterázy. Řadí se do inhibitorů cholinesterázy druhé generace. Jeho úspěšnost je mezi 20-60 % a hraje klíčovou roli ve snížení tvorby amyloidních plaků. Je účinný i v nižších dávkách, díky čemu se dá takřka vyhnout vedlejším účinkům jako je bradykardie, akutní pankreatitida a gastrointestinální příznaky. Tyto nežádoucí účinky jsou způsobeny vychytáváním donepezilu v necílových orgánech. [35]

Podstatně větší množství pacientů jeví schopnost tolerovat donepezil na rozdíl od takrinu a také nebyli nalezeny důkazy hepatotoxicity. Nejčastější cholinergní nežádoucí účinky jsou mírné a po čase užívání léků vymizí. [33]

Heterogenita Alzheimerovy choroby na genetické, klinické, neurochemické a neuropatologické úrovni může také přispět k rozdílné míře odezvy. U každého pacienta je jiná míra účinnosti. Je velice obtížné vyvinout terapii s rovnocenným účinkem v celém rozsahu nemoci. Proto je nutné mít dávkování tzv. na míru. Je možné definovat pacienty dle genotypu a přizpůsobit léčbu konkrétním klinickým podtypům. [33,34]

Výzkumy prokázali, že tyto léky zlepšují behaviorální symptomy AD. Významně zlepšují poruchy chování, apatii nebo halucinace. Dlouhodobá léčba může oddálit nástup do pečovatelských domovů a smrt. [33]

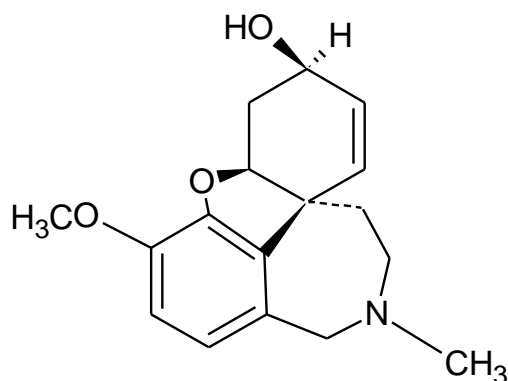


Obrázek 4 - Struktura Donepezilu

2.1.1.3 Galantamin

Jedná se o rostlinný alkaloid (Obr. 5) podobný kodeinu, který se izoluje z narcisu nebo sněženky. Byla nalezena i syntetická cesta pro jeho výrobu, ale je v porovnání rostlinou extrakcí drahá. V minulém století se používal jako svalový relaxant u progresivní svalové dystrofie. Tento lék interaguje s nikotinovými acetylcholinovými receptory jako alosterický modulátor. Mezi hlavní farmakologické vlastnosti patří reverzibilní inhibice AChE vazbou na aktivní místo a alosterickou modulací nikotinových acetylcholinových receptorů. Zvyšuje frekvenci otevírání iontových kanálů, čímž potencuje proudy aktivované agonistou, poskytuje potřebnou cholinergní stimulaci bez vyvolání desenzibilizace. Působí na buněčné kultury neuronů vystavené oxidačnímu stresu neuroprotektivně. [36,37]

Z rozsáhlých studií vyplývá, že má pozitivní účinky na poruchy chování a aktivity denního života. Při porovnání se skupinou užívající placebo byl znatelně pomalejší průběh nemoci s ohledem na normální průběh AD. [36]



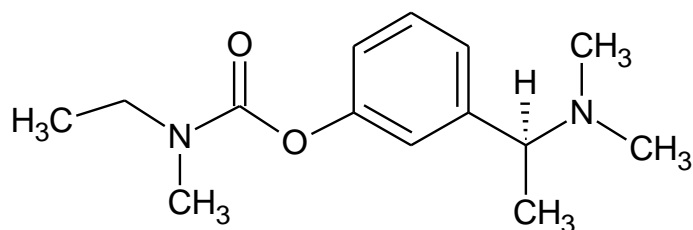
Obrázek 5 - Struktura Galantaminu

2.1.1.4 Rivastigmin

Tento karbamoylový derivát (Obr. 6) je ve světě znám pod obchodní značkou Exelon, ten je od roku 2000 podáván k léčbě střední a závažné AD. Rivastigmin, inhibitor cholinesterázy, inhibuje jak butyrylcholinesterázu, tak acetylcholinesterázu. Usnadňuje cholinergní přenos tím, že zpomaluje odbourávání acetylcholinu uvolněného cholinergními neurony. Kovalentně se váže na cílový enzym za vzniku komplexu a tím dočasně enzym inaktivuje. Asociace karbamátu s esterovým místem zůstává mnohem stabilnější než asociace acylové skupiny AChE. Dekarbamoylace, která regeneruje AChE, trvá u lidí nejméně 10 hodin. [36,38]

Rivastigmin je potřeba brát po jídle, aby jeho koncentrace v těle nebyla tak vysoká a absorpce byla pomalejší. Jídlo částečně zabraňuje nežádoucím účinkům. Lidé s poruchou vylučovacích cest – poškození jater či ledvin, by tento lék neměli užívat vůbec anebo pod dohledem lékaře. U pacientů s mírnou a střední poruchou funkce ledvin či jater není potřeba úprava dávkování, nicméně hrozí vyšší výskyt nežádoucích účinků. U pacientů s vážným poškozením jater je léčba Rivastigminem možná při pečlivém monitorování. [36,39]

Mezi nejčastější nežádoucí účinky se řadí bolesti břicha, anorexie, závratě, zvracení, únava a malátnost. Při porovnání s placebem nebyly hlášeny velké rozdíly mezi nežádoucími účinky, zmiňované obtíže tedy nemuseli přímo souviset s lékem. [36,39]



Obrázek 6 - Struktura Rivastigminu

2.1.1.5 Memantin

Memantin je antagonistou receptoru *N*-methyl-*D*-aspartátového (NMDA), který moduluje tok glutamatergního přenosu mezi neurony. Dysfunkce glutamátu se podílí na AD. Tento lék se využívá při střední a těžké formě nemoci a je u něj pozorován malý, ale příznivý účinek. Jako většina léků má nežádoucí účinky jako jsou bolesti hlavy, závratě nebo zmatenost. [40]

Při studiích srovnávaných s placebem bylo pozorováno zlepšení poznání a tělesného stavu. Tento lék oddaluje zhoršení jak fyzického, tak psychického stavu a tím se oddaluje nástup do domu s pečovatelskou službou a smrt. [40]

Každý z léků na zpomalení či pozastavení průběhu AD má své klady i zápory (Tabulka 1). Léčba se stále posouvá dopředu a testují se stále nové léky, které by mohli toto onemocnění zmírnit či zastavit bez nežádoucích účinků. [40]

Tabulka 1 - Shrnutí funkcí cholinergních léčiv proti AD

Název	Typ	Mechanismus účinku	Účinnost	Vedlejší účinky
Rivastigmin	Inhibitor AChE a butyrylcholinesterázy (BChE)	Inhibice AChE a BChE	Mírná až těžká forma	Nevolnost, zvracení, stres, závratě
Donepezil	Inhibitor AChE	Inhibice AChE	Mírná až těžká forma	Nevolnost, zvracení, průjem, nespavost
Galantamin	Inhibitor AChE, modulátor nikotinových receptorů	Inhibice AChE	Mírná až střední forma	Nevolnost, zvracení, průjem
Memantin	Antagonista NMDA	Regulace glutamátu	Střední až těžká forma	Závratě, únava, nevolnost

2.1.1.6 Nikotin

Kombinace ChEI s nikotinovými antagonisty cholinergního receptoru mohou být slibným léčivým postupem. Tabákové výrobky sice vykazují negativní souvislosti s AD, nicméně nikotin má předsynaptický účinek a může snížit hromadění A β v mozkové tkáni. Jsou známi případy, kdy docházelo díky nikotinu k zvýšení povědomí a paměti. Tato léčba je zatím v testovací fázi, a ještě se přímo nevyužívá. [32]

Nikotinové náplasti dodávají účinnou dávku nikotinu a zlepšují pozornost u lidí s AD nebo schizofrenií. Infuze nikotinu do těla ukázaly, že amygdala a hippocampus jsou důležité oblasti pro nikotinové receptory zapojené do pracování paměti. Nedávné studie tomuto tvrzení protiřecí a tvrdí, že nikotin nezlepší paměť, verbální plynulost nebo pozornost. Je tedy potřeba ještě důkladně prozkoumat účinky nikotinu na lidi s AD. [52] K prozkoumání nervových mechanismů kognitivních funkcí nikotinu jsou zapotřebí další studie. Vývoj nikotinové léčby AD se může zaměřit na parciální agonisty nikotinových acetylcholinových receptorů. [41]

2.1.2 Farmakoterapie nekognitivních funkcí

Tato léčiva se využívají zejména k úlevě pacientům s AD. Mezi nekognitivní funkce patří zejména bdělost a porucha spánku, chování, emotivita a léčba slouží ke snížení poruchy chování, agrese, deprese, poruchy vnímání a nespavosti. [42]

2.1.2.1 Antidepresiva

Hlavním důvodem předepsání antidepresiv jsou deprese, nespavost, neuropatická bolest a migréna. Oproti farmakoterapii kognitivních funkcí se zde setkáváme se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků a vytvoření závislosti na lécích. 42,43

Deprese doprovází velmi často AD a je tedy důležité se zaměřit i na její potlačení. Studie pozorující užívání antidepresiv u pacientů s AD zaznamenala výrazné snížení depresivních příznaků, ačkoliv není zatím doporučena přesná léčebná strategie. Nová antidepresiva nejsou určena jen k léčbě poruch nálady, ale i abnormálního chování jako je agrese. [42]

2.1.2.2 Léky na nespavost

Nespavost je subjektivní pojem, kdy pacienti nejsou spokojeni s délkou spánku, jeho kvalitou, dobou usínání, častým probouzením a následným fungováním během dne. Nejčastěji se přistupuje k léčbě farmaceutiky navzdory jejich vedlejším účinkům a možné závislosti, proto je častá jejich kombinace s nefarmakologickou léčbou. [44]

Hypnotika snižují příznaky nespavosti, ale je mnoho nejasností u vedlejších účinků, kognitivních poruch a možných zranění při pádech. Velké riziko je v utvoření závislosti, abstinčního syndromu a možné úmrtnosti. Tato zjištění vedou lékaře ke sníženému předepisování hypnotik a nahrazují je častěji antidepresivy. Podpora předepisování hypnotik by byla pravděpodobnější, pokud by se prokázal značně vyšší pozitivní účinek oproti rizikům. [44]

2.1.2.3 Antipsychotika

Více jak 50 % pacientů vykazuje při AD neuropsychiatrické příznaky označované také jako behaviorální a psychologické příznaky demence (BPSD), které zahrnují depresi, úzkost, neklid, agresi, apatii, bludy a halucinace. Nejen, že tyto příznaky vedou k poklesu funkce poznání, ale také mohou vést ke zvýšení míry úmrtnosti. [43]

Antipsychotika první generace nebo také neuroleptika blokují dopaminové receptory. Vedlejší účinky spojené s neuroleptiky lze rozdělit do tří základních skupin – neurologické, kardiovaskulární a anticholinergní. Metabolické účinky antipsychotik představují dlouhodobý závažný problém a mohou přispět k přírůstku hmotnosti a změně homeostázy glukózy. U pacientů s diabetem je pak zvýšené riziko hyperglykémie. Pro značné množství a závažnost vedlejších účinků se od antipsychotik 1. generace ustupuje. [45,46]

Antipsychotika 2. generace neboli atypická antipsychotika mají vyšší vazebnou afinitu k serotoninovým receptorům jak k dopaminovým. Nejznámějším je tiaprid, který lze považovat za antipsychotikum první volby. Působí jen mírně antipsychoticky, nicméně má velký účinek na myšlení a neklid. Tiaprid působí velmi šetrně a má minimum lékových interakcí. Antipsychotika se často předepisují v kombinaci s inhibitory AChE, správnou kombinací se lze vyhnout některým vedlejším účinkům. Kombinace s rivastigminem přinesla pozitivní účinky na bludy a halucinace. [45]

Porovnáním účinku antipsychotik první a druhé generace bylo zjištěno, že antipsychotika první generace mají zvýšené riziko úmrtnosti až o 30 % ve srovnání s atypickými antipsychotiky. Bylo zjištěno, že riziko úmrtí stoupá s rostoucí dávkou. Riziko úmrtnosti je u každého antipsychotika rozdílné, přičemž nevyšší je u haloperidolu. [46]

Jelikož všechna antipsychotika jsou spojena s nežádoucími účinky a zvýšenou úmrtností, doporučuje se léčbu začít pomocí nefarmakologické intervence. Atypická antipsychotika mají nižší úmrtnost, a proto by měla být upřednostněna v případě, že nefarmakologická léčba selhala. Celou léčbu je nutné pečlivě sledovat pro včasné zjištění potencionálních škodlivých účinků. [38]

2.2 Alternativní bylinná léčba

Bylinná medicína je most mezi doplňkovými terapiemi a konvenční léčbou. Má dlouholetou tradici a využívá se k léčbě mnoha nemocí. Není pochyb o tom, že se využívala ještě dříve, než se o ní začalo psát. Léčivé rostliny jsou doplňky stravy k vyrovnání různých nutričních problémů způsobených nemocemi. Ze všech níže uvedených rostlin či výtažku z rostlin se vyrábí léky pomáhající s léčbou AD. [47]

2.2.1 Ginkgo biloba

Jedná se o bylinný lék používaný v tradiční čínské medicíně. Bylo prokázáno, že zlepšuje paměť, zvyšuje mozkovou aktivitu a snižuje degenerativní účinky AD. Extrakt získávaný ze stromu *Ginkgo biloba* s původem v Asii poskytuje podobné terapeutické účinky jako léky na předpis. Ginkgolidy přítomné v tomto stromu mají antioxidační, neuroprotektivní a cholinergní účinky. Semena se využívají k léčbě astma nebo chronické bronchitidy a listy se využívají k léčbě srdečních onemocnění a krevního tlaku. V Evropě byly shledány velmi účinnými při léčbě pacientů s AD a bylo prokázáno, že zabraňují toxicitě A β v mozkových buňkách, což je klíčová součást vývoje onemocnění. Ginkolidy posouvají metabolismus APP ve prospěch non-amyloidogenní cesty. Kromě toho může bylina modulovat mozkový cholinergní přenos, zvýšit mozkovou cholinergní aktivitu a normalizovat acetylcholinové receptory v oblasti hipokampu. [47,48]

Studie posuzující užívání ginkgo biloby v porovnání s placebem prokázala značné zlepšení paměti, celkové mozkové aktivity a kognitivních funkcí u pacientů s AD. [47,48]

2.2.2 Vinpocetin

Jedná se o chemickou látku získávanou z listů *Catharanthusroseus*, běžně nazývaného brčál. Využívá se zejména na léčbu duševních poruch a ztráty paměti, zvyšuje průtok krve mozkem a má neuroprotektivní účinky. V Evropě se tento lék podává pravidelně na léčbu cerebrovaskulárních poruch a na poškození paměti spojené s věkem. Při léčbě AD poskytuje značně pozitivní výsledky. [47]

2.2.3 Vitánie snodárná

Tato rostlina je známá pro zlepšení imunity, zmírňování nemoci a dlouhověkost uživatelů. Odstraňuje neuritickou atrofii a synaptickou ztrátu, což je příčina neurodegenerativních poruch například u AD. U tohoto onemocnění zlepšuje růst nových dendritů neuronů, zvrátí kognitivní vady způsobené kyselinou ibotenovou a zlepšuje paměť. [47]

2.2.4 Shilajit

Tmavá, lepkavá, komplexní látka zvaná Shilajit vytéká z hornin himalájských kopců. Tvoří celou řadu organických a anorganických sloučenin. U nás je známá zejména pod názvem pryskyřice nebo živice. Zdrojem je rostlina *Euphorbia Royleana*, jedná se o velký keř, který má bohatou mléčnou šťávu ve všech svých částech. Hmota vzniká rozkladem této rostliny v horninách. Jako lék se využívá zejména pro své antistresové účinky. V případě léčby AD ovlivňuje události v kortikální a bazální části mozku. [47]

2.2.5 Meduňka lékařská

Melissa officinalis neboli meduňka zlepšuje kognitivní funkci a pomáhá při léčbě mírné a střední AD, modeluje náladu a kognitivní výkon. [47]

2.2.6 Ženšen

Tato rostlina roste v Asii a využívá se zejména na posílení Qi neboli energie, u nás se podává při nízké energii, sexuální disfunkci a imunitní slabosti. Výzkum ukázal, že je schopen zvýšit kognitivní výkon a psychomotoriku a v případě AD zlepšit mozkové cholinergní funkce a snížit hladinu A β . [48]

2.2.7 Kanabinoidy

Slovo kanabinoid bylo dříve spojováno zejména s rostlinou *Cannabis sativa*, která je celosvětově známá pro své léčebné a psychoaktivní účinky. V tradiční čínské medicíně slouží k léčbě malárie, astmatu nebo dny. V Indii je využívána k léčbě migrény a křečí. V Evropě a USA byla do 20. století využívána zejména k léčbě tetanu, cholery a křečí u dětí. [49]

Zkoumání vlivu marihuany a struktur THC (Tetrahydrokanabinol), který je využíván pro své psychotropní účinky a CBD (Kanabidiol), který psychotropní účinky postrádá, vedlo k objevení endogenních ligandů, které aktivují endokanabinoidy. Dnes termín kanabinoidy zahrnuje nejen rostlinné kanabinoidy, také známé jako fyto-kanabinoidy, ale také endokanabinoidy a syntetické analogy obou skupin. [49,50]

Endokanabinoidy, kanabinodní receptory a enzymy odpovědné za jejich syntézu spolu tvoří endokanabinodní systém, který je zapojen do mnoha fyziologických procesů, jako jsou například modulace bolesti, krevní tlak, energetická bilance, stimulace chuti k jídlu, embryogeneze, paměť, učení, imunitní odpověď a kontrola nevolnosti a zvracení. [49]

Endokanabinoidy se ukázali jako velice úspěšné v léčbě neurodegenerativních a neurozánětlivých onemocnění kdy aktivují receptory kanabinoid 1 (CB1) a kanabinoid 2 (CB2). Receptory CB1 jsou široce distribuovány v periferních orgánech a nervovém systému, nejvyšší hustota je v mozkové kůře a hipokampu. Tato dvě místa mají vliv na paměť a průběh AD. Tyto receptory jsou často také spojovány s agresí a úzkostmi. Při aktivaci receptorů CB2 bylo prokázáno snížení produkce protizánětlivých molekul a indikace odstranění A β z lidských tkání AD. [49,50,51]

Studiemi bylo zjištěno, že kanabinoidy mají pozitivní účinek na neuropatickou a zánětlivou bolest, hrají roli v kontrole emočních stavů a snižování stresu. V některých zemích je již schválen jejich prodej ve formě kapslí na léčbu nevolností a zvracení spojených s chemoterapií nebo bolesti spojené s roztroušenou sklerózou a rakovinou. V porovnání s placebem bylo zjištěno až dvojnásobné zlepšení při spánkových poruchách, snížení frekvence křečí a svalové ztuhlosti. Při léčbě močové inkontinence došlo ke zlepšení a snížení počtu epizod a nykturie. Užíváním CBD při AD došlo ke snížení neurozánětu, zvrátili se kognitivní deficity a zabránilo deficitům sociálního rozpoznání. [49,50]

Vzhledem ke všem těmto zjištěním lze dospět k závěru, že endokanabinoidy, a zejména receptory CB2, se podílejí na neuropatologii AD a že zaměření na tyto receptory může být užitečné při zmírňování příznaků onemocnění. Nicméně užitečnost kanabinoidů v této poruše ještě není potvrzena a jsou nezbytné další studie. [49]

2.3 Kmenové buňky zubní buničiny

Kmenové buňky zubní buničiny (DPSCs) jsou jedinečným typem mezenchymálních kmenových buněk. Oproti kmenovým buňkám kostní dřeně mají silnější neurogenitu a více imunopresivní aktivity, díky tomu jsou lepšími kandidáty na léčbu neurodegenerativních onemocnění. DPSCs podporují regeneraci axonů, zabraňují apoptóze neuronů, astrocytů a oligodendrocytů, nadále také snižuje toxicitu A β a zvyšuje životnost neuronů. [52]

Během organogeneze zubu hrají dentální kmenové buňky kritickou roli tím, že vylučují neurotrofické faktory, jako je NGF (růstový faktor nervu), GDNF (neurotrofický faktor odvozený z gliových buněk) a BDNF (neurotrofický faktor odvozený z mozku), což vede k inervaci zubních tkání. Tato neurotrofická vlastnost přináší důležitou výhodu zubním kmenovým buňkám, pokud jde o obnovu nervových tkání. [52]

Dle studií se jedná o velice slibnou alternativní léčbu AD, která je zatím v testovací fázi a mohla by pomoci s mírnějším průběhem nemoci a oddálení smrti nemocného. [52]

2.4 Nefarmakologická léčba Alzheimerovi choroby

Nefarmakologická léčba má za úkol snížit kognitivní pokles a zlepšit psychosociální aspekty zejména v prvním stádiu AD. Velkou výhodou této léčby jsou velice malé, takřka žádné vedlejší účinky, lze ji tedy bez obav použít v raném stádiu nemoci, aniž by způsobovala změny osobnosti jako je možné u léčby farmaceutickými preparáty. Cílem této léčby je vyvolat neuroplastické změny v mozku. Byla zkoumána celá řada kognitivních intervencí od počítačových her po skupinové intervence využívající různé hry a aktivity. Hlavním cílem je úleva od stresu, úzkosti či depresí formou aktivity či relaxace. Nefarmakologická léčba se stále vyvíjí a stále se hledají další a další alternativy pro neinvazivní léčbu AD, při které by nemuseli být použity léky a co nejvíce by nemocnému pomohly. [53]

Probíhá většinou v individuálních nebo skupinových sezeních, buď stejně nemocných, nebo za přítomnosti rodiny a blízkých přátel s podporou terapeutů. Používají se různé pomůcky, jako jsou hudební nástroje, potřeby na malování nebo speciálně vycvičená zvířata. Hlavním účelem je dosáhnout psychického klidu a uvolnění pro nemocné s AD a zlepšovat jim život. [53]

2.4.1 Taneční terapie

Tanec v páru je aktivita, která je pro starší lidi velice příjemná a poskytuje kvalitně strávený čas. Rozvíjí dlouhodobou paměť, soustředění a fyzický stav. Na tanečních hodinách mají na výběr z mnoha tanečních stylů jako je například tango, valčík a mnoho dalších. Hudební žánry se vybírají na základě minulosti účastníků, aby se s ní mohli ztotožnit nebo aby se pojila s nějakou jejich vzpomínkou. Výhodou je, že jsou to lekce neverbální a účastníci mohou komunikovat pomocí svých pohybů a gest. Hudba napomáhá emocionálnímu zapojení, aniž by museli přemýšlet nad choreografií. Je to pro ně forma relaxace a opuštění od myšlení na jejich zdravotní problémy. [54]

2.4.2 Muzikoterapie

Muzikoterapie se dělí na aktivní a pasivní část. V aktivní části nemocný na hudební nástroj hraje a při pasivní části hudbu poslouchá. Hudební terapie byla Munroem a Mountem definována jako: „úmyslné využití vlastností a potenciálu hudby a její dopad na člověka“. [55]

Pasivní muzikoterapie je regulovaná metoda kdy se využívá její emocionální, psychologický a fyziologický dopad. Rozlišujeme dvě základní skupiny-relaxační a analytickou. Při relaxační hudbě jde o uvolnění, má podobný záměr jako například hypnóza či obecná relaxace a využívá se při léčbě depresí, úzkostí a kognitivních poruch. V případě analytické hudby jde o médium využívané k analytické psychoterapii. Hlavním cílem je rozvíjet myšlení. Tento psychoterapeutický přístup evokuje emocionální a sebeposilující podporu. [55]

Hudbou lze snížit rozsah a frekvenci behaviorálních a psychických poruch. Dá se s ní vyjádřit emoce a napomáhá k ústnímu vyjádření. Styl hudby se vybírá podle osobních zkušeností, aby byla posluchači co nejpříjemnější a stimulovala mu paměť co nejefektivněji. Dochází pak k evokování autobiografických událostí. Proto je zásadní vybírat vhodnou hudbu, která mu je nejbližší. [55]

Do muzikoterapie lze zahrnout i zpěv, který zvyšuje kardiovaskulární a plicní výkon, verbální komunikaci, imunitní funkce a další doprovodné stavy. Mezi staršími lidmi zpěv způsobuje zlepšení nálady, pocit štěstí, redukuje stres a zlepšuje kvalitu života. Po 20-30 minutách zpěvu lze již pozorovat větší klid a smysluplnější zapojení jak za začátku. [55]

Další alternativou je propojení zpěvu a hraní na hudební nástroje, kdy pacienti s AD s pečovatelem společně vytváří hudbu pomocí nástrojů a hlasů. Byla prokázána aktivní angažovanost pacientů v boji proti nudě, osamělosti, depresi a apatii, které AD doprovázejí. Při zkoumání skupinových terapií bylo zjištěno, že dochází ke zlepšení orientace v realitě, snížení apatie a podrážděnosti, zvýšení sociální interakce a zlepšení fyziologického fungování. [56]

U léčby žen s AD se používá estrogen, který zlepšuje jejich pozornost a slovní paměť. Také bylo prokázáno, že prodlužuje délku života nemocných. Nedávné studie prokázaly, že hudba je úzce spjata s hormony, které řídí emoce a lidské chování. Jedná se o steroidní hormony včetně pohlavních hormonů. Existuje spojení mezi hudbou a tvorbou testosteronu. Bylo také prokázáno, že hudba stimuluje různé biochemické látky. To má za následek snižování a zmírňování stresu. Byly zjištěny hladiny steroidů, které se při poslechu hudby či hraní na hudební nástroj buď klesají, nebo stoupají. [57]

2.4.3 Umělecká terapie

Využití umění k podpoře blahobytu vzrůstá. Jeden z podnětů k vymyšlení využití této terapie byla potřeba najít alternativu verbální komunikace s pacienty. Bylo potřeba nalézt způsob, jak se mohou vyjádřit beze slov. Weiss, Shafer a Berghoen (1989) dodávají, že „Kreativní vizuální výraz je neverbální forma komunikace, která je vhodná pro jednotlivce, kteří trpí ztrátou ve své schopnosti komunikovat slovně“. S postupující nemocí se stále více ztrácí schopnost verbální komunikace, protože verbální dovednosti jsou omezené. Možnost pracovat s různými materiály a barvami dodává pocit kontroly a možnosti se rozhodovat. Jedná se o umění dvojrozměrné-malba, kresba či trojrozměrné – sochařství s hlínou. [58]

2.4.4 Aromaterapie

Vzhledem k tomu, že léky by se neměli užívat dlouhodobě, vzrůstá zájem o léčbu pomocí aromaterapie. Jedná se o segment fytoterapie, kde jsou používány éterické oleje získávané z různých aromatických rostlin. Získávají se z listů, semen, květů, nebo oddenků pomocí lisování za studena nebo hydrodestilací. Nejpoužívanější laboratorní metodou je parní destilace. Esenciální oleje jsou aplikovány pomocí masáže nebo inhalací. Využívají se zejména na potlačení úzkosti, bolesti a poruch nálady. [59]

Placebem kontrolovaná studie ve Velké Británii potvrdila účinek aromaterapie, kdy byl dvakrát denně pomocí masáže aplikován éterický olej po dobu 4 týdnů. Všichni zúčastnění nejevili žádné vedlejší účinky a cítili se uvolněněji. [59]

Aromaterapie se využívá ke zlepšení kvality spánku. Jednotlivé složky vonných olejů podporují tvorbu serotoninu a endorfinů což aktivuje nervový systém. Serotonin se váže na enzymy během noci, aby produkovali melatonin a endorfin má sedativní účinky, spolu tak podporují spánek. S postupujícím věkem klesá sekrece melatoninu, kterou je pro lepší spánek potřeba podpořit aromaterapií. Usnadnění sekrece endorfinů před spaním pravděpodobně způsobuje, že zůstává vysoká koncentrace melatoninu a endorfinu v krvi. V případě, že se člověk, který se léčí pomocí aromaterapie v noci probudí, nemá problém zase klidně usnout. [60]

Úzkost je stav, který se projevuje behaviorálními a emočními prvky. Tyto prvky vyvolávají pocit obav a nepokoje. Úzkost je náhlá a přichází neočekávaně. Léky, které se na úzkost podávají, mají mnoho nežádoucích vedlejších účinků, a proto je aromaterapie nejlepší alternativní řešení. Olej z levandule má širokou škálu využití a jedním z nich je využití linaloolu obsaženého v ní ke snížení lehké a střední úzkosti, proti těžké úzkosti její účinky nejsou dost silné. [61]

Levandule je používána v Asii a Evropě v tradiční medicíně. Používá se jako alternativní lék pro léčbu deprese, bolesti hlavy a stresu. Esenciální oleje z ní mají silné antiapoptotické a antioxidační účinky. Inhalace zvyšuje množství antioxidačních enzymů v organismu. Antioxidační činidla mohou být užitečná při léčbě AD, kdy zmírní zánětlivé cesty pomocí odstranění volných radikálů. Může také inhibovat cholinesterázu, což napomáhá snížení průběhu AD. [61]

2.4.5 Terapie masáží a akupunkturou

Masáž zad nebo chodidel je součástí ošetrovatelské péče. Byly prokázány vztahy mezi náladovými stavy, neurochemií a pozitivními účinky masáže. Dotykové terapie mají kompenzovat poruchy chování, psychické problémy, deprese a zlepšit kvalitu života. Uklidňují kosterní svalstvo a zmírňují bolest od svalových křečí. Je to účinný prostředek k úlevě od chronické bolesti. Dobrá masáž uvolní tělo a může dovést masírovaného až ke spánku, a to vede k uvolnění od stresu. Dotyk tedy může zlepšit psychický stav jedince. [61]

Masážní terapie může napomoci uklidnit v prostoru dezorientovaného člověka tím, že jim připomene jejich fyzickou realitu spojenou s jinými lidmi. [62]

Akupunktura je jeden z možných alternativních přírodních způsobů léčby AD. Je to součást tradiční čínské medicíny, která je ve světě známá a uznávaná, se značnou účinností a minimálními vedlejšími účinky. Systematický přehled ukázal, že je účinnější než drogy a může podpořit účinnost léků a vedlejší účinky jsou tak nízké, že jsou tolerovatelné a nezávažné. Jedná se o techniku pronikání kůží tenkými, kovovými jehlami k uvolnění bolesti a obnovení toku energie. U pacientů s AD může vést k pozitivním změnám v mozku. Je třeba zvážit vhodný výběr akupunkturálních bodů, které budou použity, aby bylo zamezeno nežádoucím účinkům. Nicméně je tento způsob léčby takřka nevyužit, protože je malé množství vyškolených akupunkturistů. [63]

2.4.6 Jóga a meditace

Jóga je cvičení mysli a těla, které vystihuje tvrzení „zdravá mysl vede ke zdravému tělu“. Tento způsob cvičení je stále více populární a je tedy mnoho důkazů, že díky ní se snižuje riziko kardiovaskulárních onemocnění, zlepšuje náladu a kvalitu spánku, vnímání stresu a snižuje krevní tlak. Jedním z cílů jógy je rozvoj všímavosti, některé meditační techniky mají podobné cíle. I když je meditace součástí jógy, existují k ní jiné přístupy. [62,64]

Jóga má snížit stres, depresi a úzkost, zlepšit duševní i fyzickou pohodu a zlepšit kvalitu života. Kombinuje se v ní rovnováha, síla, flexibilita a dýchání pomocí různých póz, které uvolňují různé svalové skupiny. Nemocní mají po cvičení lepší rovnováhu a jsou více flexibilní. Dochází k celkovému zlepšení života, spánku, síly, vytrvalosti a snížení depresí. [64]

Meditace je způsob uvolnění, kdy se snaží dosáhnout klidné mysli a probuzení vnitřního vědomí. Tento pojem se nedá přesně definovat, protože je mnoho způsobů, jak meditaci praktikovat. V duchovní tradici je vnímána jako nástroj duchovního rozvoje, pozitivních emocí, jako je láska, štěstí a růst vnitřního míru a klidu a snížení negativních emocí jako je hněv a strach. Hlavním cílem je dosažení míry klidu, blahobytu a koncentrace prostřednictvím kontroly nad duchovními procesy. [64,65]

Existují techniky, které se primárně zaměřují na zvuk nebo dech, ty jsou známi jako koncentrační meditace. Další techniky usilují o získání pozornosti, obsahují více objektů najednou nebo po sobě jdoucích, to se nazývá otevřená meditace. [65]

Jedna z nejkoumanějších technik je založena na všímavosti. Má základ v buddhistické meditaci. Zahrnuje celou řadu meditačních technik. Které osvětlí podstatu všímavosti. Jde o vnímání okamžiku bez jakéhokoliv úsudku a impulsu. To má člověka držet nad věcí a uvědomění si procesu vědění samotného. [65]

2.4.7 Zvířecí terapie

O zvířatech je známo, že mají pozitivní vliv na psychiku člověka. Nejprve se zvířata využívala na snížení pocitu samoty, ale postupem času se začala využívat i na léčbu různých zdravotních problémů. Při návštěvách psů u pacientů s AD bylo zjištěno, že se snížil výskyt křiku a chování k ošetřovatelům bylo vstřícnější. Zvířata se využívají u pacientů, kteří jeví sníženou schopnost interagovat s ostatními a straní se okolí. Je jim od zvířat poskytnuta náklonost, vstřícnost a společnost. Bylo prokázáno, že se jim díky tomu snižuje krevní tlak, zvyšuje tělesná teplota a pociťují relaxaci. [66]

Zvířata pozitivně ovlivňují život v pečovatelských domech, kam za pacienty pravidelně dochází se svými cvičiteli. Celá léčba a pobyt je pro nemocné snazší, účastní-li se sezení i zvířata. Jsou to hmatatelné zdroje potěšení, lásky a pocitu úlevy. Při kontaktu se v mozku uvolňují neurotransmitery jako je serotonin nebo endorfiny, které způsobují pocit klidu a štěstí. Zároveň je snížena sekrece stresových hormonů jako je adrenalin nebo kortizol, což má za následek snížení krevního tlaku a srdeční frekvence. Pacienti, kteří se o zvířata starají, mají větší sklony k empatii a snaze pečovat o ostatní. Utužuje se i vztah mezi nemocným a pečovatelem, dochází k získání větší vzájemné důvěry. Do procesu je zaveden i prvek smíchu, který by neměl být podceňován, protože zlepšuje emoční stav a kvalitu života obecně. [66,67]

Nemocní se často cítí na obtíž a mají pocit, že svou přítomností zatěžují ostatní kolem sebe, mají pocit méněcennosti. Zvíře jim dodává pocit, že i oni se o někoho mohou starat, cítí se díky tomu odpovědní za jiný život a musí vykonávat činnost potřebnou k jeho přežití. Díky tomu se zvedá sebevědomí a je trénována paměť. Musí vědět, zda o zvíře bylo plně postaráno a zda nepotřebuje například vyvenčit. To podporuje i snahu o hygienu u pacientů samotných. [67]

Bylo dokázáno, že interakce se zvířaty způsobuje biochemické změny v mozku. Uvolněné neurotransmitery vyvolávají pocit štěstí a relaxace. Tyto změny se ukázaly jako vysoce účinné při léčbě deprese, která doprovází AD. Zároveň se zlepšuje fyzická aktivita a verbální komunikace. Psychologickými přínosy jsou: snížení pocitu méněcennosti a izolace, emoční podpora, rehabilitace sebeobrazu, sebevědomí a orientace v prostoru a čase. [67]

ZÁVĚR

Bakalářská práce je zaměřena zejména na léčbu AD. Práce je rozdělena na dvě hlavní části – první část se zabývá obecnou charakteristikou onemocnění. Cílem bylo poskytnout souhrnné informace o nemoci, jejích nečastějších příznacích, možnostech vzniku a fázích. Část byla také věnována diagnostice, která je důležitá pro včasnou léčbu. Bohužel se dá AD s jistotou určit až po pitvě mozku. Jelikož výzkum k objasnění nemoci AD nedospěl, je nutné zabývat se prevencí. Jedná se o fyzickou aktivitu, dodržování zdravého jídelníčku a učení se novým věcem, aby mozek pracoval. Druhá část se zaměřuje na léčbu, která je stále ve fázi vývoje, ačkoliv o nemoci se ví už dlouho. Léčba Alzheimerovi choroby je pouze symptomatická, úplné vyléčení této nemoci není v současné době možné. Lékaři se snaží progredující Alzheimerovu chorobu zpomalit pomocí komplexní nefarmakologické a farmakologické terapie, zmírňovat její příznaky, udržovat dosavadní stav a prodloužit tak život jedince s tímto onemocněním.

POUŽITÁ LITERATURA

- [1] JOHN WILEY & Sons. *PART SIX: Diseases, Disorders, and Other Problems - Disorders of the Brain and Nervous System. American Medical Association Family Medical Guide*. [online]. 2004, s. 665-707. ISBN 978-0-471-26911-3
- [2] WRAGG, Michelle a další. Genetic association between intronic polymorphism in presenilin-1 gene and late-onset Alzheimer's disease. *The Lancet* [online]. 1996, vol. 347, no. 9000, s. 509-512. ISSN 01406736.
- [3] ROCCHI, Albino a další. The role of vascular factors in late-onset sporadic Alzheimer's disease. Genetic and molecular aspects. *Current Alzheimer Research* [online]. 2009, vol. 6, no. 3, s. 224-237.
- [4] MAYEUX, Richard a další. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine* [online]. 1998, vol. 338, no. 8, s. 506-511. ISSN 00284793.
- [5] SUN, Qiying a další. Alzheimer's Disease: From Genetic Variants to the Distinct Pathological Mechanisms. *Frontiers in Molecular Neuroscience* [online]. 2017, vol. 2017. ISSN 16625099.
- [6] MACCECCHINI, Maria a další. Posiphen as a candidate drug to lower CSF amyloid precursor protein, amyloid- β peptide and τ levels: target engagement, tolerability and pharmacokinetics in humans. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* [online]. 2012, vol. 83, no. 9, s. 894-903. ISSN 00223050.
- [7] KIRKWOOD, Caitlin a další. Dendritic Spine Density, Morphology, and Fibrillar Actin Content Surrounding Amyloid- β Plaques in a Mouse Model of Amyloid- β Deposition. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* [online]. 2013, vol. 72, no. 8, s. 791-800. ISSN 00223069.
- [8] WHALLEY, Lawrence a Breitner, John. *Fast Facts: Dementia - Hypotheses on the causes of Alzheimer's disease* [online]. 2nd ed. Abingdon: Health Press Limited, 2009. s. 14-109, Copyright - Copyright Health Press Limited 2009; Poslední aktualizace - 2013-02-15.
- [9] UNZETA, Mercedes a další. Multi-Target Directed Donepezil-Like Ligands for Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience* [online]. 2016. ISSN 16624548.
- [10] BUDIMIR, Ana. Metal ions, Alzheimer's disease and chelation therapy. *Acta Pharmaceutica* [online]. 2011, vol. 61, no. 1, s. 1. ISSN 13300075.
- [11] XIAO-LING, Li a další. Behavioral and Psychological Symptoms in Alzheimer's Disease. *Biological Medicine Research International* [online]. 2014, vol. 2014. ISSN 23146133.
- [12] MUNRO, Cynthia a další. Cognitive Response to Pharmacological Treatment for Depression in Alzheimer Disease: Secondary Outcomes From the Depression in Alzheimer's Disease Study (DIADS). *The American Journal of Geriatric Psychiatry* [online]. 2004, vol. 12, no. 5, s. 491-498. ISSN 10647481.
- [13] LUKIW, Walter J. a Evgeny I. Rogaev. Genetics of Aggression in Alzheimer's Disease (AD). *Frontiers in Aging Neuroscience* [online]. 2017. ISSN 16634365.

- [14] KARANTZOULIS, Stella a James E. Galvin. Distinguishing Alzheimer's disease from other major forms of dementia. *Expert Review of Neurotherapeutics* [online]. 2011, vol. 11, no. 11, s. 1579-1591. ISSN 1473-7175.
- [15] SZATLOCZKI, Greta a další. Speaking in Alzheimer's Disease, is That an Early Sign? Importance of Changes in Language Abilities in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience* [online]. 2015. ISSN 16634365.
- [16] BETTENS, Karolien, Kristel Slegers a Christine Van Broeckhoven. Genetic insights in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology* [online]. 2013, vol. 12, no. 1, s. 92-104. ISSN 14744422.
- [17] CUYVERS, Elise a Kristel Slegers. Genetic variations underlying Alzheimer's disease: evidence from genome-wide association studies and beyond. *The Lancet Neurology* [online]. 2016, vol. 15, no. 8, s. 857-868. ISSN 14744422.
- [18] MAYEUX, Richard. Early Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine* [online]. 2010, vol. 362, no. 23, s. 2194-2201. ISSN 00284793.
- [19] EPPLE, Dorothea Marie. Senile dementia of the Alzheimer type. *Clinical Social Work Journal* [online]. 2002, vol. 30, no. 1, s. 95-95. ISSN 00911674.
- [20] AREVALO-RODRIGUEZ, Ingrid a další. Diagnostic tools for alzheimer's disease dementia and other dementias: an overview of diagnostic test accuracy (DTA) systematic reviews. *BioMed Centrals Neurology* [online]. 2014, vol. 14.
- [21] NEGAMI, Masako a další. Sympathetic skin response and heart rate variability as diagnostic tools for the differential diagnosis of Lewy body dementia and Alzheimer's disease: a diagnostic test study. *British Medical Journal Open* [online]. 2013, vol. 3, no. 3.
- [22] LU, Hanwen a další. Voltammetric determination of the Alzheimer's disease-related ApoE 4 gene from unamplified genomic DNA extracts by ferrocene-capped gold nanoparticles. *Mikrochimica Acta* [online]. 2018, vol. 185, no. 12, s. 1-7. ISSN 00263672.
- [23] CALERO, Olga a další. A fast and cost-effective method for apolipoprotein E isotyping as an alternative to genotyping for patient screening and stratification. *Scientific Reports (Nature Publisher Group)* [online]. 2018, vol. 8, s. 1-8.
- [24] NOEMM, M., T. Wo a P. A. Hoehner. Multilayer APP detection for IDM. *Electronics Letters* [online]. 2010, vol. 46, no. 1, s. 1-2. ISSN 00135194.
- [25] XING, Yun a další. A sensitive and selective electrochemical biosensor for the determination of beta-amyloid oligomer by inhibiting the peptide-triggered in situ assembly of silver nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine* [online]. 2017, vol. 12, s. 3171-3179. ISSN 1176-9114.
- [26] PASSALI, G. C. a další. Tau Protein Detection in Anosmic Alzheimer's Disease Patient's Nasal Secretions. *Chemosensory Perception* [online]. 2015, vol. 8, no. 4, s. 201-206. ISSN 19365802.
- [27] INGELSON, Martin a další. Tau immunoreactivity detected in human plasma, but no obvious increase in dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* [online]. 1999, vol. 10, no. 6, s. 442-445. ISSN 14208008.

- [28] LIN, Ker-Neng a další. The three-item clock-drawing test: A simplified screening test for Alzheimer's disease. *European Neurology* [online]. 2003, vol. 49, no. 1, s. 53-58. ISSN 00143022.
- [29] SCHUTTE, Debra L. Genetic testing in alzheimer's disease. *Journal of Gerontological Nursing* [online]. 1998, vol. 24, no. 8, s. 17-23. ISSN 00989134.
- [30] FARINDE, Abimbola. EXPLORING ALZHEIMER'S DISEASE (ALZHEIMER'S TYPE DEMENTIA). *The Pharma Innovation* [online]. 2012, vol. 1, no. 10, s. 33-46
- [31] BASSIL, Nazem a George T. Grossberg. Novel Regimens and Delivery Systems in the Pharmacological Treatment of Alzheimer's Disease. *Centrral Nervous System Drugs* [online]. 2009, vol. 23, no. 4, s. 293-307. ISSN 11727047.
- [32] EVANS, John Grimley, Gordon Wolcock a Jacqueline Birks. Evidence-based pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* [online]. 2004, vol. 7, no. 3, s. 351-369. ISSN 14611457.
- [33] FRANCIS, Paul a další. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* [online]. 1999, vol. 66, no. 2, s. 137-146. ISSN 00223050.
- [34] CLARKE, Nicholas a Paul Francis. Cholinergic and glutamatergic drugs in Alzheimer's disease therapy. *Expert Review of Neurotherapeutics* [online]. 2005, vol. 5, no. 5, s. 671-682. ISSN 1473-7175.
- [35] IKUKO, Mochida a další. Whole-Body Distribution of Donepezil as an Acetylcholinesterase Inhibitor after Oral Administration in Normal Human Subjects: A donepezil PET Study. *Asia Oceania Journal of Nuclear Medicine and Biology* [online]. 2017, vol. 5, no. 1, s. 3-9. ISSN 23225718.
- [36] IBACH, Bernd a Ekkehard Haen. Acetylcholinesterase Inhibition in Alzheimer's Disease. *Current Pharmaceutical Design* [online]. 2004, vol. 10, no. 3, s. 231-251. ISSN 13816128.
- [37] ACIKARA, Özlem Bahadır a další. Quantification of Galantamine in Sternbergia Species by High Performance Liquid Chromatography. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 2019, vol. 16, no. 1, s. 32-36. ISSN 1304530X
- [38] GUREVICH Antonova a další. Are atypical antipsychotics safer than typical antipsychotics for treating behavioral and psychological symptoms of dementia?. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* [online]. 2012, vol. 16, no. 6, s. 557-561. ISSN 12797707.
- [39] HAN, Hyun Jeong a další. Response to Rivastigmine Transdermal Patch or Memantine plus Rivastigmine Patch is affected by Apolipoprotein E Genotype in Alzheimer Patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* [online]. 2012, vol. 34, no. 3-4, s. 167-173. ISSN 14208008.
- [40] WILKINSON, David, Yvonne Wirtha Claus Goebel. Memantine in Patients with Moderate to Severe Alzheimer's Disease: Meta-Analyses Using Realistic Definitions of Response. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* [online]. 2014, vol. 37, no. 1-2, s. 71-85. ISSN 14208008.

- [41] CHAN, Agnes, Yie W. Chien a Shun Jin Lin. Transdermal Delivery of Treatment for Alzheimer's Disease: Development, Clinical Performance and Future Prospects. *Drugs & Aging* [online]. 2008, vol. 25, no. 9, s. 761-775. ISSN 1170229X.
- [42] ARBUS, Christophe a další. Antidepressant use in Alzheimer's disease patients: results of the REAL.FR cohort. *International Psychogeriatrics* [online]. 2010, vol. 22, no. 1, s. 120-128. ISSN 10416102.
- [43] LEVY, Karen a další. Does Pharmacological Treatment of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease Relieve Caregiver Burden?. *Drugs & Aging* [online]. 2012, vol. 29, no. 3, s. 167-179. ISSN 1170229X.
- [44] SATEIA, Michael a Peter Nowell. Insomnia. *The Lancet* [online]. 2004, vol. 364, no. 9449, s. 1959-1973. ISSN 01406736.
- [45] PHILIPPE, Robert. Understanding and managing behavioural symptoms in alzheimer's disease and related dementias: Focus on rivastigmine. *Current Medical Research and Opinion* [online]. 2002, vol. 18, no. 3, s. 156-171. ISSN 03007995.
- [46] TRIFIRÓ, Gianluca, Janet Sultana a Edoardo Spina. Are the Safety Profiles of Antipsychotic Drugs Used in Dementia the Same? An Updated Review of Observational Studies: An International Journal of Medical Toxicology and Drug Experience. *Drug Safety* [online]. 2014, vol. 37, no. 7, s. 501-520. ISSN 01145916.
- [47] JADHAV, Rahul a další. A Review on Alzheimer's Disease (AD) and its Herbal Treatment of Alzheimer's Disease. *Asian Journal of Research in Pharmaceutical Science* [online]. 2019. ISSN 22315640.
- [48] LI-MIN, Fu a Ju-Tzu Li. A Systematic Review of Single Chinese Herbs for Alzheimer's Disease Treatment. *Evidence - Based Complementary and Alternative Medicine* [online]. 2011, vol. 2011. ISSN 1741427X.
- [49] FRAGUAS-SÁNCHEZ, Ana Isabel a Ana Isabel Torres-Suarez. Medical Use of Cannabinoids. *Drugs* [online]. 2018, vol. 78, no. 16, s. 1665-1703. ISSN 00126667.
- [50] CAMPBELL, V. A. a A.Gowran. Alzheimer's disease; taking the edge off with cannabinoids?. *British Journal of Pharmacology* [online]. 2007, vol. 152, no. 5, s. 655-662. ISSN 00071188.
- [51] LIU, Celina S. a další. Cannabinoids for the Treatment of Agitation and Aggression in Alzheimer's Disease. *CNS Drugs* [online]. 2015, vol. 29, no. 8, s. 615-623. ISSN 11727047.
- [52] NERMEEN EL-MOATAZ, Bellah Ahmed a další. Therapeutic Potential of Dental Pulp Stem Cell Secretome for Alzheimer's Disease Treatment: An In Vitro Study. *Stem Cells International* [online]. 2016, vol. 2016. ISSN 1687966X.
- [53] HERHOLZ, Sibylle C., Regina S. Herholz a Karl Herholz. Non-pharmacological interventions and neuroplasticity in early stage Alzheimer's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics* [online]. 2013, vol. 13, no. 11, s. 1235-1245. ISSN 1473-7175.
- [54] Dance therapy: a new approach to minimising the impact of ailments caused by old age. *Perspectives in Public Health* [online]. 2017, vol. 137, no. 2, s. 80. ISSN 17579139.
- [55] GUÉTIN, S. a další. Effect of Music Therapy on Anxiety and Depression in Patients with Alzheimer's Type Dementia: Randomised, Controlled Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* [online]. 2009, vol. 28, no. 1, s. 36-46. ISSN 14208008.

- [56] MCHUGH, Larisa a další. The Effect of Pre-Meal, Vocal Re-Creative Music Therapy on Nutritional Intake of Residents with Alzheimer's Disease and Related Dementias: A Pilot Study. *Music Therapy Perspectives* [online]. 2012, vol. 30, no. 1, s. 32-42. ISSN 07346875.
- [57] FUKUI, H., A. Arai a K. Toyoshima. Efficacy of Music Therapy in Treatment for the Patients with Alzheimer's Disease. *International Journal of Alzheimer's Disease* [online]. 2012, vol. 2012. ISSN 20908024.
- [58] KAMAR, Ofra. Light and death: Art therapy with a patient with Alzheimer's disease. *American Journal of Art Therapy* [online]. 1997, vol. 35, no. 4, s. 118-124. ISSN 00074764.
- [59] SCUTERI, Damiana a další. Aromatherapy and Aromatic Plants for the Treatment of Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia in Patients with Alzheimer's Disease: Clinical Evidence and Possible Mechanisms. *Evidence - Based Complementary and Alternative Medicine* [online]. 2017, vol. 2017. ISSN 1741427X
- [60] TAKEDA, Ai, Emiko Watanuki a Sachiyo Koyama. Effects of Inhalation Aromatherapy on Symptoms of Sleep Disturbance in the Elderly with Dementia. *Evidence - Based Complementary and Alternative Medicine* [online]. 2017, vol. 2017. ISSN 1741427X.
- [61] AYAZ, Muhammad a další. Neuroprotective and Anti-Aging Potentials of Essential Oils from Aromatic and Medicinal Plants. *Frontiers in Aging Neuroscience* [online]. 2017. ISSN 16634365.
- [62] KANHERKAR, Riya R. a další. Epigenetic Mechanisms of Integrative Medicine. *Evidence - Based Complementary and Alternative Medicine* [online]. 2017, vol. 2017. ISSN 1741427X.
- [63] FEI-YI, Zhao a další. Verum- versus Sham-Acupuncture on Alzheimer's Disease (AD) in Animal Models: A Preclinical Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International* [online]. 2020, vol. 2020, s. 1-21. ISSN 23146133.
- [64] LITCHKE, Lyn G. a Jan S. Hodges. The Meaning of "Now" Moments of Engagement in Yoga for Persons With Alzheimer's Disease. *Therapeutic Recreation Journal* [online]. 2014, vol. 48, no. 3, s. 229-246. ISSN 00405914.
- [65] MARCINIAK, Rafał a další. Effect of Meditation on Cognitive Functions in Context of Aging and Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* [online]. 2014. ISSN 16625153.
- [66] KOUKOURIKOS, Konstantinos a další. Benefits of Animal Assisted Therapy in Mental Health. *International Journal of Caring Sciences* [online]. 2019, vol. 12, no. 3, s. 1898-1905. ISSN 17915201.
- [67] WILLIAMS, Elizabeth a Rhiannon Jenkins. Dog visitation therapy in dementia care: a literature review. *Nursing Older People (through 2013)* [online]. 2008, vol. 20, no. 8, s. 31-35. ISSN 14720795.
- [68] ALZHEIMER_Brain_2. In: *Gate2biotech* [online]. 2010 [cit. 2020-10-28]. Dostupné z: <http://www.gate2biotech.cz/novy-objev-v-genetice-alzheimerovy-choroby>
- [69] Nový objev v genetice Alzheimerovy choroby. In: *Zdravotnictví a medicína* [online]. 2012 [cit. 2020-10-28]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/neurologicke-problemy-ve-starsim-veku-463473>