

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Alzheimerova choroba

Bakalářská práce

2020

Renata Nováková

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

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Renata Nováková**
Osobní číslo: **C17374**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Klinická biologie a chemie**
Téma práce: **Alzheimerova choroba**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

- 1) Vypracujte literární rešerši o Alzheimerově chorobě.
- 2) Definujte téma z hlediska genetického, biochemického a lékařského.
- 3) Pro vytvoření kompilačního textu využijte elektronických vědeckých databází, jako jsou např. NCBI Pubmed, ScienceDirect, Web of Science, Scopus, apod. Jako zdroje využijte zejména odborné články publikované v recenzovaných zahraničních časopisech.

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

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Lucie Stříbrná, 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

Prohlášení autora

Prohlašuji:

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

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

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (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.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 30.06.2020

Renata Nováková

.....

Poděkování

Děkuji Mgr. Lucii Stříbrné, Ph.D. za odborné vedení mé bakalářské práce, za její vstřícnost a čas, který mi věnovala při konzultacích, za poskytnuté rady, trpělivost a pomoc.

Dále bych chtěla poděkovat rodině za trpělivost a podporu.

ANOTACE

Bakalářská práce se zabývá Alzheimerovou chorobou, což je nejčastější neurodegenerativní porucha. Cílem bylo shrnout dosavadní poznatky o Alzheimerově chorobě z genetického hlediska. Dále byly popsány rizikové faktory, diagnostika a léčba nemoci. V závěru práce je porovnání výsledků testu MMSE s celorepublikovým průzkumem.

KLÍČOVÁ SLOVA

Alzheimer, genetika, mutace, diagnostika, léčba, metoda MMSE

TITTLE

Alzheimer's disease

ANNOTATION

The bachelor thesis deals with Alzheimer's disease, which is the most common neurodegenerative disorder. The aim was to summarize the current knowledge about Alzheimer's disease from a genetic point of view. Furthermore, risk factors, diagnosis and treatment of the disease were described. At the end of the work is a comparison of MMSE test results with a nationwide survey.

KEYWORDS

Alzheimer, genetics, mutation, diagnostics, treatment, MMSE method

Obsah

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK.....	9
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK	10
TERMINOLOGIE	12
ÚVOD..	13
1 DEMENCE	14
2 ALZHEIMEROVA CHOROBA	16
2.1 Alois Alzheimer	16
2.2 Vývoj pojmu Alzheimerova choroba	17
2.3 Přenos nemoci	18
3 ZÁKLADNÍ ANATOMICKÉ A PATOLOGICKÉ POZNATKY.....	20
4 EPIDEMIOLOGIE.....	22
4.1 Rizikové faktory.....	23
4.2 Další příčiny Alzheimerovy choroby	26
5 GENETICKÉ HLEDISKO	28
5.1 Amyloidový prekurzorový protein.....	29
5.2 Presenelin 1	30
5.3 Presenelin 2	33
5.4 Apolipoprotein E	33
5.5 Další mutace.....	34
6 DIAGNOSTIKA	36
6.1 Mini-Mental State Examination	36
6.1.1 Test kresby hodin.....	38
6.2 Různé diagnostické testy	39
6.3 Zobrazovací metody	39
6.4 Lumbální punkce	40

6.5	Pozitronová emisní tomografie.....	41
6.5.1	PET/MR.....	41
6.6	Jednofotonová emisní výpočetní tomografie.....	43
6.7	Biomarkery	43
6.8	Krevní test	44
7	LÉČBA.....	45
7.1	Inhibitory acetylcholinesterázy.....	45
7.2	Antagonisté N-metyl-D-aspartátu.....	47
7.3	Přírodní léčba.....	48
7.4	Kyselina 2-hydroxy-dokosaheptaenová.....	51
8	ŽIVOT S ALZHEIMEROVOU CHOROBU	52
8.1	Procvičování paměti	53
9	POROVNÁVÁNÍ VÝSLEDKŮ TESTŮ MMSE.....	54
10	ZÁVĚR	56
11	POUŽITÁ LITERATURA	57
12	SEZNAM PŘÍLOH.....	71

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Tabulka 1 – Vývoj pojmu Alzheimerovy choroby (Koukolík <i>et al.</i> , 1998, str. 13).	18
Tabulka 2 – MMSE – bodová dotace, kognitivní doména (Štěpánková <i>et al.</i> , 2015, str. 58). ..	38
Graf 1 – Prevence demence u osob starších 60 let ve světových regionech v roce 2016, mezinárodní srovnání (Mátl <i>et al.</i> , 2016)	22

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

3D – trojrozměrný

A β – amyloid beta

ACH – Alzheimerova choroba

ApoE – apolipoprotein E

ApoE-I3 – izoforma ApoE zachovávající intron 3

ApoE-NL – izoforma ApoE s normální délkou

APP – amyloidový prekurzorový protein

CADASIL – mozková autosomálně dominantní arteriopatie se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií

CJD – Creutzfeldt-Jakobova choroba

CT – Computed Tomography (počítačová tomografie)

DHA – dokosahexaenová kyselina

DHA-H – 2-hydroxy-dokosahexaenová kyselina

DNA – deoxyribonukleová kyselina

EEG – elektroencefalografie

FDG – fluorodeoxyglukóza

¹⁸F-FDOPA – ¹⁸F-fluorodihydroxyfenylalanin

¹⁸F-Florbetaben-PET – Florbetaben značený fluorem¹⁸ pro pozitronovou emisní tomografii

FTD – frontotemporální demence

HIV – Human Immunodeficiency Virus

Hg – rtuť

HDL – vysokodenzitní lipoprotein

iAChE – inhibitory acetylcholinesterázy

ICD-10 – 10. revize mezinárodní statistické klasifikace nemocí a souvisejících zdravotních problémů

LDL – nízkodenzitní lipoprotein

MAPT – microtubule-associated protein tau

MBq – megabecquerel

mg – miligram

MMSE – Mini-Mental State Examination

MRI(MR) – magnetická rezonance

mRNA – mediátorová ribonukleová kyselina

mSv – milisievert

např. – například

NfL – lehký řetězec neurofilamenta

PET – pozitronová emisní tomografie

PSEN1 – presenelin 1

PSEN2 – presenelin 2

SPECT – jednofotonová emisní výpočetní tomografie

tzv. – takzvaně

VLDL – lipoprotein o velmi nízké hustotě

WHO – World Health Organization (Světová zdravotnická organizace)

TERMINOLOGIE

Afázie – porucha řeči

Agnózie – neschopnost zpracovávat smyslové informace

Amygdala – mandle

Apraxie – neschopnost vykonávat účinné pohyby

Astrocyt – buňka nervové tkáně hvězdčovitého tvaru

Atrofie – zmenšení normálně vyvinutého orgánu

Cingulum – jedna ze struktur bílé hmoty mozkové

Cortex cingularis (posterior) – mediální část mozkové kůry (zadní)

Cortex entorhinalis – střední část závitu v mozku

Dysartrie – porucha výslovnosti z nervových příčin

Exon – část genu obsahující genetickou informaci

Globus pallidus – vnitřní část mozkového jádra

Hipokampus – obloučkový závit ve spodní části mozku

Hydrocefalus – nitrolební prostor naplněn mozkomíšním mokem

Insula – část mozkové kůry ležící pod postranní brázdou velkého mozku

Intron – část genu nekódující sekvence

Livido retikularis – nález na kůži skvrnitého vzoru fialové barvy

Mikroglie – malé buňky v nervové tkáni

Mydriáza – rozšíření zornic

Myoklonus – mimovolné svalové záškuby

Neuropil – část šedé hmoty mozkové

Praecuneus – část parietálního laloku na středu mozkové hemisféry

Putamen – součást bazálního ganglia v bazální části telencefalonu

Striatum – součást bazálního ganglia v přední části mozku

(Augustinack *et al.*, 2016; Vokurka *et al.*, 2015).

ÚVOD

Bakalářská práce se zabývá Alzheimerovou chorobou, což je závažné neurodegenerativní onemocnění charakteristické úbytkem neuronů. Díky úbytku neuronů dochází k atrofii mozku, která je patrná při diagnostice této nemoci. Toto onemocnění patří mezi nejčastější příčiny demence a je ve většině případů dědičné autozomálně dominantním způsobem. Pacientů s touto nemocí rapidně přibývá a podle statistických údajů bude v roce 2050 více jak 383 000 nemocných na světě. Výsledné číslo je zapříčiněné stárnutím populace. I když je toto onemocnění zkoumané řadu let, stále nejsou k dispozici léky, které by zajistily zastavení nebo jen potlačení rozvoje nemoci. Postupně jsou používány lepší diagnostické postupy, které by mohly pomoci diagnostikovat dřívější stádia nemoci a tím pomoci k nalezení hledaného léku. Z genetického hlediska je každým výzkumem nalezena celá řada nových mutací, nejčastěji v genu PSEN1.

Bakalářská práce je rozdělena do několika částí. V první části je definován pojem demence, dále je již pozornost věnována Alzheimerově chorobě. Po anatomických a patologických změnách v mozku následuje epidemiologie zaměřená na rizikové faktory, které mohou způsobit Alzheimerovu chorobu. Další kapitolou je genetický pohled na tuto nemoc, kde jsou zmíněné nejčastější mutace genů, např. amyloidový prekurzorový protein (dále APP), presenelin 1 (dále PSEN1) a 2 (dále PSEN2) a apolipoprotein E (dále ApoE). U každého genu je zmíněna minimálně jedna mutace, která je buď nově objevená, nebo patří mezi nejčastější.

Následuje diagnostika a léčba nemoci, která je stále předmětem klinických výzkumů, život s Alzheimerovou chorobou a typy testů na trénování paměti nejenom pro starší osoby. V závěru práce jsou prezentovány výsledky testů MMSE z provedeného výzkumu, které byly porovnány s výzkumem provedeným celostátně na více jak 500 lidech.

Téma bakalářské práce bylo vybráno proto, že je vysoká pravděpodobnost manifestace nemoci v blízkém příbuzenstvu, ale i v našem okolí a je tedy vhodné ji co nejdříve diagnostikovat. Nemoc není z genetického hlediska stále dokonale prozkoumána, což je po tolika letech celosvětového výzkumu zajímavé.

1 DEMENCE

Pojem demence pochází z latinského slova *de mens* a v překladu znamená bez myslí. Člověka postiženého demencí čeká postupný úpadek a nemoc je tak destruktivní, že v její poslední fázi se pacient stěží podobá člověku, kterým byl na jejím začátku (Buijssen, 2006). Demence jsou řazeny mezi organické duševní nemoci, které vznikají na základě makroskopického či mikroskopického postižení mozku. Podstatou demence je úpadek kognitivních, poznávacích a výkonných funkcí. Narušeny jsou převážně paměť, orientace, myšlení, jazyk, úsudek, chápání, počítání a schopnost se učit novým věcem. S postupem onemocnění dochází i k postižení nekognitivních funkcí. Jde o tzv. behaviorální a psychologické příznaky demence. Jedná se zejména o poruchy emotivity, chování, poruchy cyklu spánek – bdění, aktivity denního života a ztrátu soběstačnosti (Lukáš *et al.*, 2014; Raboch *et al.*, 2012).

Demence zahrnují komplexní postižení psychických funkcí a aktivit, nejde tedy jen o pouhé postižení paměti. Demenci může označit souhrnně zkratkou ABC: A – Activities of daily living (ADL), B – behaviour, C – cognition (Cifu *et al.*, 2018).

Pro základní diagnostiku demence je nutné, aby byly u pacienta přítomny minimálně dvě z těchto poruch: paměti, intelektu, orientace, soudnosti a abstraktního myšlení, chápání, korových funkcí typu apraxií či afázií apod., pozornosti a motivace, chování, emotivity a osobnosti.

Zároveň musí být vždy splněny následující podmínky:

- Kvalitativní porucha vědomí není přítomna (přechodný výskyt delirií je pouze doprovázeným příznakem, porucha vědomí však nesmí být primární);
- Porucha není zapříčiněna depresí (ta se může vyskytovat jen jako doprovodný příznak);
- Úbytek kognitivních funkcí je natolik vážný, že interferuje s pracovními a/nebo sociálními funkcemi;
- Je porušena schopnost abstraktního myšlení a/nebo je porušena soudnost a/nebo jsou přítomny poruchy vyšších korových funkcí;
- Je prokázán organický etiologický faktor nebo ho při jeho chybění musíme důvodně předpokládat (Buijssen, 2006).

Pro stanovení spolehlivé klinické diagnózy je podle Mezinárodní klasifikace nemocí ICD-10 nezbytné, aby výše popsané příznaky demence trvaly alespoň 6 měsíců, tak aby nedošlo

k záměně za nepravé demence, které se mohou objevit především v důsledku deprese. V současnosti některé diagnostické metody (např. počítačová tomografie (dále CT), magnetická rezonance (dále MRI), jednofotonová emisní výpočetní tomografie (dále SPECT) aj.) umožňují časně potvrzení diagnózy demence, a tím dovolují rychlejší zahájení terapie. Jednoznačná diagnóza je v podstatě možná až při pitvě. Dokud je pacient naživu, neexistuje spolehlivá metoda, s jejíž pomocí by bylo možné určit povahu a stupeň poškození mozkové tkáně. Demence je proto vždy „pravděpodobná“ diagnóza (Buijssen, 2006). Ve většině případů patří demence dosud mezi ireverzibilní onemocnění a některá z nich představují nepochybně primární příčinu smrti (Alzheimerova choroba, dále ACH) nebo se významně podílejí na mortalitě (Zvěřová, 2017).

Demence má mnoho forem a její nejběžnější formou je Alzheimerova nemoc. Mnoho lidí neví, jaké jsou rozdíly mezi Alzheimerovou chorobou a demencí. Demence je duševní porucha rozvíjející se následkem chronického nebo progresivního onemocnění mozku. Alzheimerova choroba patří mezi nejčastější spouštěče demence. Po Alzheimerově nemoci je nejběžnější vaskulární demence, která představuje asi 15 % všech případů. Ve zhruba 15 % případů je pozorována kombinace 2 nebo více poruch, které vedou k demenci. Nejčastěji je kombinace Alzheimerovy nemoci s vaskulární demencí (Buijssen, 2006; Lužný, 2012, Nikolai *et al.*, 2013).

2 ALZHEIMEROVA CHOROBA

Jde o nejčastější chronické neurodegenerativní onemocnění, při kterém dochází k nevratným změnám mozku a k poklesu kognitivních funkcí – myšlení, paměť a úsudek. Mezi dominantní příznaky demence ACH je dokládána především ztráta paměti, která vede ke zhoršení kognitivních funkcí. Rozvoj onemocnění trvá několik let a vede k rozvoji syndromu demence. Jedná se o primárně korové onemocnění, které postihuje korové oblasti (frontální, parietální a temporální lalok).

Alzheimerova choroba s pozdním nástupem nemoci je řazena mezi celosvětové postižení, které má dopady jak do ekonomické, tak i do zdravotnické oblasti. O více jak 10 let mohou klinickým příznakům předcházet neuropatologické změny.

U ACH jsou rozlišována 3 stádia nemoci. Již v preklinickém stádiu jsou v mozku přítomné patologické známky nemoci. Pacient nemá objektivní ani subjektivní příznaky, ale pouze malé odchylky při plnění kognitivních funkcí. Diagnostika tohoto stádia je velmi obtížná, avšak z hlediska výzkumu velmi důležitá. K diagnostice se využívají specifické biomarkery. Střední stádium je stádium mírné kognitivní poruchy. V tomto stádiu je jedinec stále ještě soběstačný, ale má značnou poruchu kognitivních funkcí. Tato porucha může mít různé příčiny, od demence až po cévní onemocnění mozku. K odhalení příčiny se používají podrobná vyšetření, biomarkery a zobrazovací metody. Poslední fáze je demence, která se diagnostikuje anamnézou, podrobným vyšetřením, zobrazovacími metodami nebo biomarkery. Terapie v tomto stádiu je obtížná a většinou již zbytečná. (Fish *et al.*, 2019; Beecham *et al.*, 2019; Slimáková, 2018; Nikolai *et al.*, 2013).

2.1 Alois Alzheimer

Alois Alzheimer se narodil 14. června 1864 v malém městečku Marktbreitu, které leží na Mohanu – hlavní řece Bavorska. Alzheimer studoval medicínu v Berlíně, Würzburgu a Tubingenu. Po maturitě pracoval na krátkou dobu v Koellikerově histologické laboratoři ve Würzburgu. Jako mladý se pravděpodobně seznámil s aktuálními problémy mikroskopické konstrukce nervového systému a byl zapojen do neurohistologických diskusí (Jucker *et al.*, 2006). V listopadu roku 1901 byla přijata do nemocnice ve Frankfurtu nad Mohanem se známkami demence jednapadesátiletá paní Auguste Deterová (Koukolík *et al.*, 1998). Auguste Deterová zemřela v 55 letech zcela dementní. Dvačtyřicetiletý Alzheimer o ní referoval

3. listopadu 1906 na schůzi psychiatrů v Tübingenu. Při pitvě mozku Auguste Deterové našel mnoho zvláštních plaků a vláken (Zvěřová, 2017). Případ byl publikován v roce 1907 a je základním kamenem pojmu Alzheimerovy nemoci (Koukolík *et al.*, 1998). Kolegové o jeho sdělení nejevili větší zájem a domnívali se, že se jedná pouze o kuriozitu. Alzheimer následně provedl stovky pitev a makroskopických i mikroskopických analýz mozkových tkání. Až v roce 1910 byly charakterizované změny mozkové tkáně pojmenovány po svém objeviteli (Zvěřová, 2017). Alzheimer se v roce 1912 stal ředitelem Psychiatrické a neurologické kliniky Slezské univerzity Fridricha Viléma v Breslau. Ve slezské Vratislavi Alzheimer 19. prosince 1915 umírá na selhání srdce. Pohřben je společně s manželkou ve Frankfurtu nad Mohanem v Německu (Koukolík *et al.*, 1998).

2.2 Vývoj pojmu Alzheimerova choroba

Vývoj pojmu ACH je přehledně uveden v Tabulce 1. Senilní plaky popsali Blocq a Marinesco už roku 1892. Toto datum lze brát jako počátek výzkumu Alzheimerovy choroby. Počátek je obvykle počítán od Alzheimerovy přednášky (rok 1906) případě po zveřejnění jeho práce (rok 1907).

Senilní plaky pojmenoval roku 1898 Redlich při zkoumání případů senilní demence. Fischer je podrobně popsal roku 1907 a jako první dokázal výskyt senilních plaků v mozcích starších, klinicky normálních lidí.

Alzheimer našel při pitvě mozku paní Auguste Deterové senilní plaky, které prostupovali horní vrstvou kůry tak masivně, že byly viditelné i v nebarvených preparátech.

První, kdo ve své literatuře odlišil ACH od senilní demence, byl Kraepelin roku 1910. Nové označení si zdůvodnil výskytem ložiskových korových příznaků, spastickými jevy s apoplektickými epizodami, těžkou demencí a řečovou poruchou. V průběhu desetiletí se při vyšetřování zjistilo, že nejsou kvalitativní histologické rozdíly mezi ACH a senilní demencí Alzheimerova typu. Jako první to publikoval roku 1928 Grünthal. Až roku 1976 je napsána Kartzmanova práce, která definitivně přestala rozlišovat ACH a senilní demenci Alzheimerova typu, podle způsobu zavedeným Kraepelinem.

Jako ukončení vývoje pojmu lze brát rok 1976, kdy Katzman navrhl sloučení pojmu Alzheimerovy nemoci a senilní demence Alzheimerova typu do jedné nosologické jednotky.

Pokud je zkoumána Alzheimerova choroba z genetického hlediska, pak vývoj pojmu není dosud ukončen (Koukolík *et al.*, 1998).

Tabulka 1 – Vývoj pojmu Alzheimerovy choroby. Převzato z: (Koukolík *et al.*, 1998, str. 13).

1845	Klinický popis presenilní demence (W. Griesinger: Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten)
1892	Objev senilních plak (Blocq, Marinesco)
1906-1907	Objev neuronálních klubek (tangles) (Popis pacientky Auguste D., Alzheimer)
2010	Odlišení Alzheimerovy choroby od „běžné“ senilní demence (Kraepelin, Bonfiglio, Perusini)
1928-1976	Objev, že mezi presenilní ACH a senilní demencí Alzheimerova typu nejsou kvalitativní histologické rozdíly. (Grünthal, Newton, Neumann a Cohn, Corsellis, Sourander a Sjögren)
1976	Presenilní ACH a senilní demence Alzheimerova typu jsou kontinuum. (Katzman)

2.3 Přenos nemoci

Výzkum provedený v roce 2015 odhalil amyloidní patologii u lidí trpících Creutzfeldt-Jakobovou chorobou (dále CJD) po léčbě lidským růstovým hormonem. Tento hormon byl extrahován z velkých zásob hypofýzy, která byla odstraněna při pitvě od zemřelých jedinců. Při této patologii dochází k ukládání beta-amyloidu (dále A β) v mozkové kůře a vzniklé změny způsobí rozpad nervových buněk a vláken.

Výzkum odhalil, že šarže hormonu vyrobených před rokem 1985 obsahují semena proteinu A β a priony způsobující CJD. Díky experimentální studii se na myších prokázala

amyloidová patologie, která byla přenesena růstovým hormonem. Toto odhalení podpořilo hypotézu, že A β byl přenesen na náhodné pacienty po hormonální léčbě CJD. Od kadaverózního růstového hormonu bylo upuštěno a byl nahrazen syntetickým hormonem, který nepředstavoval riziko přenosu.

Neexistuje důkaz o přenosu ACH z člověka na člověka. Současná studie se zabývá faktem, zda se může ACH přenášet na jednotlivce z kontaminovaného materiálu. Zatím nelze zcela potvrdit, zda některé chirurgické zákroky mohly způsobit ACH. Důležité je prozkoumat rizika přenosu A β chirurgickými nástroji při operacích mozku (Lane, 2018).

3 ZÁKLADNÍ ANATOMICKÉ A PATOLOGICKÉ POZNATKY

Jen málokterá nemoc vzbuzuje v současnosti větší obavy i proto, že patogeneze vzniku ACH není zcela objasněna. Alzheimerova choroba je onemocnění šedé kůry mozkové a trvá průměrně 6-10 let. Podstatou choroby je degenerativní zánik neuronů a snížení synaptické plasticity. Na mozku nemocných lidí jsou patrné makroskopické změny, jako jsou např. rozšířené mozkové komory, rozšířené shluky a ztenčená mozková kůra (viz Příloha A). Patrná je atrofie v oblasti hipokampů. Pod mikroskopem lze nalézt ještě extracelulární a intracelulární změny mozku (viz Příloha B, C).

Tvorba a ukládání A β je hlavním mechanismem pro jmenované děje. A β vzniká z tělu vlastního APP a enzymy štěpící APP jsou alfa-, beta- a gama-sekretázy. APP je za normálních okolností štěpen uvnitř sekvence α -sekretázou, kde za patologických stavů vzniká A β . Při patologických stavech dochází ke štěpení APP β -sekretázou a následně γ -sekretázou na krátké fragmenty o 40 (popřípadě 42) aminokyselinách. Tyto fragmenty se ukládají a tvoří neuritické plaky. A β je odbouráván hlavně třemi metalopeptidasy obsahující zinek. Jedná se tedy o neprilysin, endotelin s konvertujícím enzymem, popřípadě s enzymy a inzulinolysin. Vznik a odbourání A β je v dynamické rovnováze, proto při případné změně dojde k hromadění A β , což vede ke vzniku ACH (Nezbeda, 2016; Honegr *et al.*, 2015; Kučerová, 2006).

Nejzávažnější změnou uvnitř neuronů je akumulace tau-proteinu, který byl objeven až ke konci 20. století. Tau je fosfoprotein, který je rozpustný, tepelně stabilní a asociovaný s mikrotubuly. Lidský tau je umístěn na dlouhém raménku v pozici 17q21 a obsahuje 16 exonů. Tau-protein se může vázat k aktinovým filamentům mikrotubulů, díky kterým se může navázat na další cytoskeletální komponenty (neurofilamenta) a tím se omezí flexibilita mikrotubul. Jeho aktivita je regulována stupněm fosforylace.

Hyperfosforylovaný tau-protein je základní komponentou patologických útvarů nazývaných jako tauopatie. Vzniká pouze za patologických stavů odštěpením krajních aminokyselin. Následně dojde k rozvláknění proteinu a ke spojování vláken do párového helikálního filamenta. Podle studie z roku 2014 bylo zjištěno, že gen pro mikrotubulární tau-protein je zodpovědný za mnoho neurodegenerativních onemocnění, mezi které jsou řazeny Parkinsonova nemoc a Alzheimerova choroba. Mozek zdravého jedince obsahuje 2-3 moly fosfátu na mol-proteinu. V mozku pacienta, který trpí Alzheimerovou chorobou, je toto číslo nejméně 3krát až 4krát vyšší (Zvěřová, 2017).

Pro ACH jsou typická dvě hlavní patologické struktury. Jedním z nich jsou senilní plaky, které jsou tvořeny toxickými usazeninami proteinů, jak uvnitř, tak i v okolí neuronů. Plaky jsou spojovány se zánětem. Podle výzkumů ale ne všechny buňky imunitního systému tvoří plaky zhoršující průběh nemoci. Plaky tvoří mikroglie a ty senilní plaky neodstraňují. Zatímco krevní makrofágy senilní plaky odstraňují tím, že polykají proteiny, které je vytváří a tím zpomalují postup Alzheimerovy choroby. Pokud makrofágy nejsou přítomny, jsou senilní plaky v mozku rozsáhlejší a agresivnější (Schwartz *et al.*, 2015).

Druhou patologickou strukturou jsou neurofibrilární klubíčka, která obsahují párová helikální filamenta obsahující hyperfosforylovaný tau-protein. Z tau-proteinu vzniká helikální fragment několika kroky – fosforylace a polymerizace. Počet neurofibrilárních klubíček souvisí se stupněm demence.

Pomocí metody nukleární magnetické rezonance lze popsat s vysokým rozlišením tau-konformace a jejich dynamiku. Dříve byly sledovány jen jejich fragmenty nebo určité sekvence proteinu. Nyní je zaznamenána nejdelší molekula tau-proteinu, která obsahovala 441 aminokyselin. Díky této metodě lze určit i sekvence aminokyselin, které se účastní interakce s mikrotubuly.

Mezi poruchy neurotransmiterových systémů je řazena porucha tvorby acetylcholinu, který vzniká v presynaptické oblasti neuronu. Acetylcholin je důležitý pro kognitivní funkce. V pozdějších stádiích demence jsou postiženy systémy glutamátergní a další neurotransmiterové. Mezi neurotransmiterové systémy patří např. serotonin, somatostatin, noradrenalin, γ -aminomáselnou kyselinu, substance P a neuropeptid Y (Zvěřová 2017).

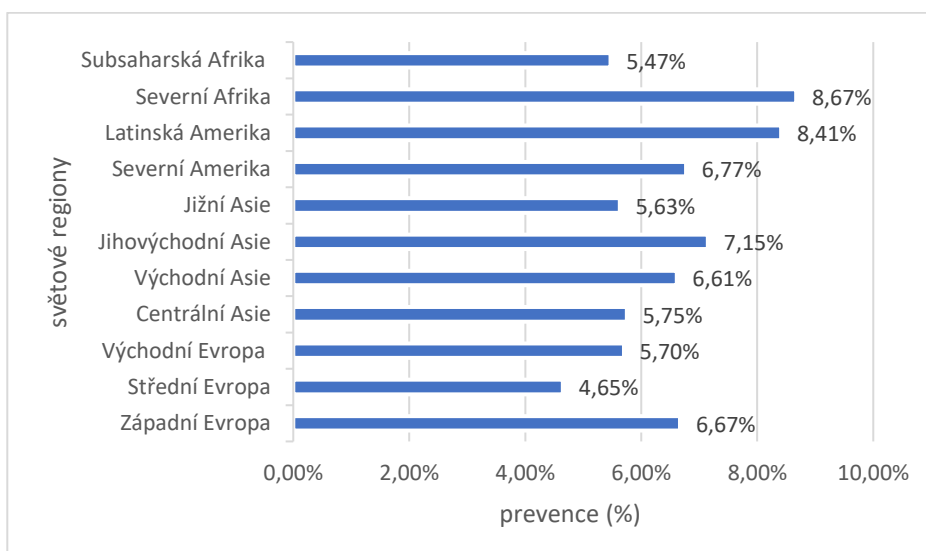
4 EPIDEMIOLOGIE

Alzheimerova choroba patří mezi nejčastější příčiny demencí a ve Spojených státech amerických je třetí příčinou úmrtí jedince, hned po srdečních chorobách a rakovině. Bývá často kombinována s vaskulárním postižením mozku nebo dalšími neurodegenerativními chorobami. V čisté formě představuje asi 60-70 % příčin demencí, smíšené formy zaujímají asi 10-20 % všech demencí, zbylých 5-10 % tvoří demence s Lewyho tělísky a skupina frontotemporálních demencí (dále FTD) (Slimáková, 2018; Hosák *et al.*, 2015).

Velmi vzácně se vyskytuje ACH v dětském věku. Podle Světové zdravotnické organizace (dále WHO) je jen 9 % případů mladé demence, což je nástup demence před 65. rokem. Incidence stoupá exponenciálně s věkem. Anglická kniha uvádí, že mezi 65.-74. rokem je incidence onemocnění okolo 3 %, mezi pacienty ve věku 75-84 let je už 19 % a po 85. roce je přes 47 % (Kumar *et al.*, 2013).

Podle studie WHO z roku 2019 asi 50 milionů lidí na celém světě trpí demencí, přičemž téměř 60 % žije v zemích s nízkými či středními příjmy. Každý rok je téměř 10 milionů nových případů (Tedros, 2020). V Grafu 1 je mezinárodní srovnání prevalence ve světových regionech z roku 2016.

Graf 1 – Prevalence demence u osob starších 60 let ve světových regionech v roce 2016, mezinárodní srovnání. Upraveno podle: (Mátl *et al.*, 2016).



Podle studie z roku 2015 žije v České republice s jakoukoli formou demence odhadem asi 155 900 lidí. Dvě třetiny nemocných jsou ženského pohlaví, což je více jak 104 000 nemocných. Vyšší číslo u žen je pravděpodobně způsobené tím, že žijí déle než muži. Tím,

že populace stárne, se předpokládá nárůst nemocných v roce 2050 více jak 2,5krát, tedy na více jak 383 000 nemocných. I při pohledu na historický vývoj demence je patrné, že počty lidí trpících demencí narůstají. V 60. letech žilo podle studií na území ČSSR 49 000 – 55 000 lidí s demencí, na počátku 90. let to bylo asi 73 000 – 81 000 lidí a v polovině 90. let přibližně 89 000 – 98 000 lidí (Mátl, *et al.*, 2016).

4.1 Rizikové faktory

Mezi rizikové faktory jsou řazeny vlastnosti člověka, životní styl, prostředí a dědičnost. Faktory nezpůsobují onemocnění, ale zvyšují riziko rozvinutí nemoci. S rozvojem Alzheimerovy choroby je jasně spojeno sedm faktorů: cukrovka, vysoký krevní tlak a obezita mezi 40. a 50. rokem života, kouření, deprese, nedostatečná duševní stimulace nebo nízká úroveň vzdělání a sedavé zaměstnání. První tři faktory lze ovlivnit zdravým jídelníčkem, proto patří všechny tyto faktory mezi rizikové faktory ovlivnitelné. Ovlivnitelné rizikové faktory jsou odpovědné za 30-50 % případů Alzheimerovy choroby. Mezi hlavní rizikové faktory neovlivnitelné jsou řazeny věk, rodinná anamnéza a genetický aspekt.

Kanadská společnost pro prevenci tohoto onemocnění sepsala několik bodů, kterými lze předcházet Alzheimerově chorobě. Mezi nejdůležitější zařadila zdravý a vyvážený jídelníček doprovázený pravidelným pohybem a neustálým vzděláváním. V dalších bodech by se měl jedinec vyvarovat kouření, konzumaci alkoholu a nadměrnému stresu. Naopak by měl udržovat dobré rodinné vztahy, společenskou aktivitu a používáním přilby předcházet úrazům hlavy. Pacient by si měl pravidelně kontrolovat hodnoty krevního tlaku, cholesterolu, hladiny cukru v krvi a váhu.

Faktory působí na mozek dlouhodobě a do šedesáti, sedmdesáti nebo osmdesáti skrytě, proto je dobré si osvojit změnu životního stylu, co nejdříve (Cuneo, 2018).

a) Jídelníček

„Jedno jablko denně!“ To je stará moudrost našich babiček a dnes i podložený lék proti Alzheimerově chorobě. Jablečný džus zvyšuje v mozku produkci acetylcholinu, který je nedostatečně obsažen v mozcích lidí trpících Alzheimerovou chorobou. Acetylcholin je důležitá látka pro správné fungování paměti a učení.

Antioxidanty jsou řazeny mezi látky, které zpomalují zhoršení kognitivních funkcí, a tedy oddalují Alzheimerovu chorobu. Podle výzkumu v Chicagu denní konzumace minimálně

tří porcí zeleniny zpomalí zhoršování paměti o 40 %. Podle vědců z Columbie patří mezi nejlepší antioxidanty proti Alzheimerově chorobě rajčata, kořenová a listová zelenina, ovoce, ořechy a ryby. Většina antioxidantů je obsažena ve slupce, proto je důležité jíst i jedlé slupky.

Bobulová ovoce zlepšují fungování, kvalitu a vzájemnou komunikaci neuronů v mozku. Mají zásadní vliv na to, zda neurony odumřou nebo zda se obnoví, omladí a budou opět funkční. Konzumací borůvek, ostružin, jahod, malin a brusinek se zlepšuje paměť a motorické schopnosti. Doporučuje se konzumace čerstvého i mraženého ovoce alespoň 2krát do měsíce.

Nedávná studie zjistila, že středomořská strava je protektivní proti Alzheimerově chorobě. Středomořská strava podle vědců brání mozku vyvíjet toxické plaky a spleti související s rozvojem ACH. Plak vytvořený A β je v mozku v mezerách mezi nervovými buňkami a spleti vláken τ -proteinu jsou přímo v mozkových buňkách. Plaky a spleti jsou brány jako klíčové ukazatele ACH.

Mezi další potravinové základy patří pravidelná konzumace ořechů a semen, luštěnin a fazolí (zejména čočky a cizrny), vajec, sýrů a mléka. Nemělo by se zapomínat ani na maso. I když červené maso obsahuje spoustu minerálů (hlavně železo) současně obsahuje i vysoké množství cholesterolu a díky tomu ho lze považovat za méně zdravé. Proto je doporučena konzumace drůbežího masa a červené maso (hovězí, vepřové a jehněčí) by se mělo konzumovat maximálně jednou týdně (Axe, 2018; Carper, 2020).

b) Pravidelný pohyb

Podle výzkumu z centra Alzheimerovy choroby je velmi důležitá fyzická aktivita. Ať se jedná např. o chůzi, běh, plavání nebo jen o vstávání z postele, oblékání, líčení, holení a poklepávání nohou jde o svalový pohyb, který je důležitý pro náš mozek. Pravidelná aktivita pomáhá vyhnout se či oddálit nástup demence a Alzheimerovy choroby (Carper, 2020).

c) Kouření a alkohol

Podle studií v San Franciscu kouření zdvojnásobuje riziko Alzheimerovy choroby. Kouření více jak 20 cigaret denně přibližuje Alzheimerovu chorobu o dva až tři roky. Podle britských vědců poškozuje paměť i pasivní kouření. Pro oddálení demence je důležité ukončit kouření co nejdříve.

Malé množství alkoholu je dobré i pro mozek. Nadměrné pití alkoholu vede u jedince k propuknutí Alzheimerovy choroby o dva až tři roky dříve. Silné a nárazové pití vede u starších lidí k rychlému rozvoji demence. Naopak jedna sklenka vína denně oddaluje nástup

demence. Pozitivní faktor proti demenci se nalézá v červeném víně v podobě antioxidantů (Carper, 2020).

d) Krevní tlak

K potlačení nástupu demence je důležité si udržovat normální krevní tlak (120/80 mm Hg sloupce) ve středním věku a ve stáří. Hypertenze dokonce zdvojnásobuje vznik Alzheimerovy choroby, protože vyvolává časté ztráty paměti. Vysoký krevní tlak poškozuje cévky, uzavírá přívod kyslíku a glukózy do mozkových buněk a tím způsobuje jejich odumírání, což vede ke ztrátě paměti a následné demenci.

Vysoký systolický tlak ve středním věku (i ve stáří) je podle výzkumu amerického ústavu nejsilnějším predikátorem demence. Správné užívání léků na krevní tlak pravděpodobnost snižuje.

Nedávné studie zveřejnily postupy na ovlivnění krevního tlaku, mezi kterými nechybí omezení soli v potravě, vysazení slazených nápojů, pravidelný pohyb a odpočinek (Carper, 2020).

e) Diabetes

Vysoká koncentrace cukru v krvi je škodlivá pro mnoho orgánů včetně mozku, a proto je diabetes jeden z ukazatelů blížící se Alzheimerovy choroby. Pro rychlé zjištění hladiny cukru v krvi je možné použít test na stanovení glykovaného hemoglobinu, který zjistí okamžitou hladinu cukru i průměrné hladiny za poslední dva nebo tři měsíce z pár kapek krve. Test změří procenta cukrem napadeného hemoglobinu a tím zjistí, jak tělo nakládá s cukrem.

Hladina cukru u zdravého jedince je mezi 4 a 6 mmol/l. Jako prediabetický stav jsou označovány hodnoty nad 6,5 mmol/l. U těchto stavů je velká pravděpodobnost rozvoje cukrovky. Někteří odborníci označují Alzheimerovu chorobu jako „mozkovou cukrovku“ (Carper, 2020).

f) Cholesterol

Výzkumníci ve Finsku tvrdí, že vysoká hladina cholesterolu (240 mg/dl a vyšší) ve středním věku zvyšuje riziko Alzheimerovy choroby. Vysoká celková hladina cholesterolu (Σ LDL, VLDL, HDL, IDL) se objevuje o čtyřicet let dříve než demence, proto je důležité udržení hladiny cholesterolu ve středním věku. Vysoká hladina pravděpodobně vyvolává tvorbu toxického A β . LDL je označován jako spoluviník vzniku Alzheimerovy choroby. Naopak důležité je mít dostatečné množství HDL, které je sice geneticky podmíněno, lze ho

však zvýšit pravidelným cvičením, zbavením se nadváhy a omezením kolových nápojů (Carper, 2020).

g) Mentální aktivita a vzdělání

Podle dalších literatur jsou velmi důležité aktivity, jak sociální, tak i mentální. Je důležitý aktivní pobyt mezi lidmi a stále udržování kontaktů nejen s rodinou, ale i s přáteli. Pozitivní vliv na jedince mají minimálně 3 rozsáhlé konverzace v jednom týdnu. Tato pravidelnost je důležitá 10 let a déle. Mezi problematické patří menší počet konverzací za týden a nedostatek blízkých vztahů, ze kterých plynou pozitivní emoce. Mentální aktivita, která probíhá několik hodin denně, nebo denní logické hry během 10 let snižují možnost Alzheimerovy choroby.

Podle studií platí, že čím déle člověk stráví učením, tím lépe se jeho mozek vyrovná s nástupem ACH. Vyšší vzdělání může potlačit i genetické predispozice k demenci. Paměť je udržována četbou knih, luštěním křížovek, kulturními akcemi, hrami a podobnými aktivitami (Janoutová *et al.*, 2020; Sherzai *et al.*, 2017).

h) Stres

Pokud je osoba ve stresu tělo vyplavuje kortikosteroidy – např. kortizol. Pokud stres přetrvává, tak se vlivem kortizolu zmenšuje mozek. Kortizol ničí mozkové buňky a potlačuje vznik nových. U lidí s vyššími hladinami kortizolu je těžce poškozená paměť a nevratně mozkové funkce. Dlouhodobý psychický stres vede ke vzniku demence, proto je dobré udržovat si psychickou rovnováhu (Carper, 2020).

i) Úrazy hlavy

Prudký pád na hlavu, úraz hlavy při autonehodě nebo menší údery urychlují nástup Alzheimerovy choroby. U vrcholových sportovců jsou poruchy paměti až 19krát častější než u lidí stejného věku bez vrcholového sportování. Do ohrožené skupiny jsou řazeni boxeři, hokejisti, fotbalisti a ragbisti. Podle lékařů už pouze tři otřesy mozku mohou způsobit nevratné změny (Carper, 2020).

4.2 Další příčiny Alzheimerovy choroby

Podle dalších zdrojů, může Alzheimerovu chorobu způsobit nedostatek cholinu nebo vitamínu B12. Z cholinu vzniká acetylcholin, který je důležitý pro nervový systém, srdeční sval, reprodukční orgány, myšlení a paměť (Višňovská, 2017).

Mezi prvky, které mohou podporovat rozvoj Alzheimerovy choroby, patří vápník. Podle hypotéz je vápník hlavní příčinou neurální dysfunkce, což vede k apoptóze. Intracelulární účinek vápníku je zprostředkován proteiny, které vápník vážou. Primární protein, který váže vápník v eukaryotických buňkách je kalmodulin (Chan, 2008).

Železo je důležitý prvek pro přenos kyslíku v mozku, elektronů, syntézu neurotransmiterů a produkci myelinu. Optimální množství železa v mozku je důležité pro prevenci nemocí. Pokud je rovnováha porušena a hromadí se železo v mozku, dochází k neurodegenerativním a chronickým neuropsychiatrickým poruchám, což je nejčastější příčina demence (Miklossy, 2017). V mozkové tkáni Alzheimerovy choroby je důležitá ferritinová imunoreakce, která doprovází senilní plaky a mnoho krevních cév (Murray, 2012).

Podle mnoha studií zvyšuje zinek agregaci beta amyloidního proteinu, což je hlavní složka senilních plaků v mozcích lidí trpících Alzheimerovou chorobou. Chelatovaný zinek se hromadí v cytoplazmě neuronů při neurologických poruchách, proto se zdá, že neurony umírají na apoptózu. Další studie překvapivě ukázaly výrazně nižší celkový obsah zinku v mozcích lidí s ACH. Zinek je redukován v několika oblastech mozku, zatímco senilní plaky obsahují zvýšenou hladinu zinku spojenou s ACH. Přímá souvislost mezi zinkem a ACH není známa. Výzkumný tým uvedl, že nadbytek zinku vede k agregaci a ukládání amyloidu v mozcích, naopak nedostatek zvyšuje neurofibrilární spleť. Pacienti s ACH měli postmortální hladiny zinku v krvi 136,4 µg/dl a kontrolní pacienti ve stejném věku 71,1 µg/dl. Přidání zinku ve stravě může zabránit nebo oddálit nástup demence. Minerál je důležitý v enzymech zabývajících se replikací, opravou nebo transkripcí DNA a v enzymech neuronálních DNA polymeráz. Mezi hlavní zdroje zinku patří maso, drůbež, mořské plody, zelenina, kvasnice a další (Murray, 2012).

U některých pacientů byla u progresivní kognitivní poruchy spojené s Alzheimerovou chorobou zaznamenána zvýšená koncentrace mědi v mozkomíšním moku s normální koncentrací mědi v plazmě. Měď interaguje s beta amyloidním peptidem a amyloidním prekurzorovým proteinem v segregáčních placích a neurofibrilární spleti. Vlivem buněčného oxidačního stresu může měď přispět k patogenezi (Murray, 2012).

Dalším prvkem, který může ovlivnit ACH je hořčík. Při pitvě mozků, která byla provedena během 48 až 72 hodin po smrti pacientů trpících Alzheimerovou chorobou a průměrným věkem 70 let byla nalezena výrazně nižší hladina hořčíku ve srovnání s kontrolami (Murray, 2012).

5 GENETICKÉ HLEDISKO

Alzheimerovu chorobu je možné označit jako multifaktoriální chorobu tedy onemocnění, které vzniká kombinací genetických i negenetických faktorů.

Alzheimerova choroba je dělena podle začátku onemocnění na časnou a pozdní formu. Jako časný nástup Alzheimerovy choroby je označováno propuknutí nemoci před 65. rokem života. Časný nástup demence je velmi vzácný (5-10 %). Běžnější jsou příznaky, které se projeví až po 65. roce značící pozdní formu demence. Dělení podle začátku onemocnění nemá v praxi význam, protože neuropatologie i klinický obraz jsou v obou formách shodné.

Druhé dělení je podle dědičnosti, kde se rozlišuje familiární a sporadickou formu. Familiární forma ACH je onemocnění, které se objevuje v jedné rodině minimálně ve dvou po sobě jdoucích generacích. Demence probíhá v těchto případech mnohem rychleji než u ostatních. Sporadická forma je onemocnění, které se v rodině objevuje poprvé.

U onemocnění s časným začátkem převažuje familiární výskyt. Sporadická forma převažuje u skupiny pacientů s pozdním začátkem nemoci. U této formy nejsou zjišťovány genetické mutace (Fish *et al.*, 2019).

Protože se ACH vyskytuje jako onemocnění, které postihuje více pokrevně příbuzných lidí, začínají se hledat genetické faktory onemocnění. Dědičnost ACH se udává až na 60-80 %. Byly nalezeny genové mutace na chromozómech 1 (viz Příloha F), 14 (viz Příloha E), 19 a 21 (viz Příloha D). S těmito více než 280 patogenními mutacemi souvisí tři hlavní geny pro ACH: APP, PSEN1 a PSEN2.

Mutace vedou k familiárně dědičné ACH s časným začátkem. Změny na chromozómu 1 a 14 vedou ke tvorbě PSEN2 a PSEN1. Genová mutace na chromozómu 21 vede ke tvorbě APP, který je nezbytnou součástí senilních plaků.

Změny na 19. chromozómu vedou ke zvýšené tvorbě ApoE4. ApoE4 je bílkovina přenášející cholesterol. Tato látka se nachází častěji u lidí trpící Alzheimerovou chorobou než u zdravých lidí. Geneticky zakódovanou bílkovinu lze nalézt v několika málo odlišných formách, avšak funkce aminokyseliny je u všech forem zachována.

Jiráček ve své knize označuje ACH jako polygenní onemocnění – rozvoj nemoci propukne, pokud je geneticky podmíněna na více místech. Hovoří se tak o autosomálně dominantně dědičné chorobě.

Už v roce 2000 byly provedeny panem Finckhem testy na těchto genech u pacientů s časným nástupem demence. Výsledky odhalily rodinné anamnézy, nové i nahlášené mutace genu, které byly považovány za nemoc způsobující mutace (Fish *et al.*, 2019; Zvěřová, 2017; Raboch *et al.*, 2012; Jiráček *et al.*, 2009; Pidrman, 2007).

5.1 Amyloidový prekurzorový protein

Tento transmembránový protein obsahuje jeden transmembránový úsek a nachází se v endoplazmatickém retikulu, Golgiho aparátu, endozomech a lysozomech. Za normálních okolností je APP štěpen endoproteolyticky uvnitř transmembránové domény, a proto vzniká malé množství $A\beta$.

APP je lokalizován na dlouhém raménku 21. chromozómu (21q21.2-3). Ze studií je známo 30 patogenních mutací. Dominantně zděděné mutace představují asi 16 % všech případů Alzheimerovy choroby. Jsou uváděny i dvě recesivní mutace APP – A673V a E693 Δ , které údajně také způsobují ACH. Většina mutací je na exonech 16 a 17, které kódují oblast sousedící s doménou $A\beta$ nebo jsou uvnitř domény $A\beta$.

Mutace APP několika mechanismy ovlivní produkci $A\beta$. Pokud mutace sousedí s α -sekretázovým štěpným místem dojde ke zvýšení celkového $A\beta$, $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$ a $A\beta_{42/40}$. $A\beta$ je hlavní složka senilních plaků, proto při zvýšené produkci (hlavně $A\beta_{42}$) dochází k patologickým jevům. Naopak nachází-li se mutace blízko štěpného místa γ -sekretázy dojde ke snížení celkového $A\beta$ a $A\beta_{40}$ a ke zvýšení $A\beta_{42/40}$.

Mutace obvykle způsobuje manifestaci mezi 45.-60. rokem života (Karch *et al.*, 2018; Zvěřová, 2017).

a) Mutace K670N/M671L

Tato mutace je označována jako švédská mutace. Nachází se těsně mimo N-konec $A\beta$ domény APP. Přednostně dochází in vitro ke štěpené β -sekretázou, což je spojeno s ukládáním $A\beta_{40}$ v mozcích lidí trpících ACH.

Pro testy byly využity myši, kterým byl nadměrně exprimován lidský APP transgen se švédskou mutací. Na myších byly pozorovány změny v mozcích, ve kterých se s rostoucím věkem ukládalo zvýšené množství $A\beta_{40}$ a $A\beta_{42}$. Ukládání $A\beta$ vedlo v mozku ke tvorbě senilních

plaků. Poprvé byly tyto plaky patrné v 11.-13. měsíci věku života. U myši docházelo k poruchám paměti a ke zhoršené prostorové orientaci (Schaeffer *et al.*, 2011).

b) Mutace D694N

Tato mutace se nazývá Indiana, je to transmembránová doména APP charakteristická velkým počtem senilních plaků a neurofibrilárních spleteí. Tato mutace byla jako první testována na myších. Senilní plaky se u myši objevovaly už po osmi měsících věku a postupně zabíraly 20-50 % neuropilu *cortex cingularis* a *cortex entorhinalis*. Postižení hipokampu bylo zaznamenáno u zvířat starších osmnácti měsíců. Tau protein byl pozorován od 14. měsíce, ale nebyly zaznamenány žádné neurofibrilární spleti (Schaeffer *et al.*, 2011).

c) Další mutace

Mezi další mutace APP je řazena mutace E693Q, známá pod názvem holandská mutace. Mutace je spojena s depozicí cerebrovaskulárního A β , což může vést k mozkovému krvácení a demenci.

Mutace E693G, arktická mutace, je spojena s těžkou depozicí cerebrovaskulárního A β . Při této mutaci nedochází ke krvácení do mozku, ale jsou přítomné neurofibrilární spleti v mozku.

Při V717I, londýnské mutaci, dochází k nárůstu A β_{42} a A $\beta_{42/40}$, což vede k nadměrnému množství senilních plaků a neurofibrilárních spleteí (Schaeffer *et al.*, 2011).

5.2 Presenilin 1

PSEN1 je protein obsahující 9 transmembránových domén spojených s hydrofilními oblastmi smyčky. Protein se nachází uvnitř i vně buněk mozku. Lze ho nalézt i např. v endoplazmatickém retikulu a Golgiho aparátu, kde je důležitý pro zpracování proteinu.

PSEN1 je nezbytný pro štěpení APP γ -sekretázou. Mutace v PSEN1 stejně jako v PSEN2 mění aktivitu γ -sekretázy a tím dochází ke zvýšení poměru A $\beta_{42/40}$.

PSEN1 je lokalizován na dlouhém raménku 14. chromozómu (14q24.3) a je popsán jako nejběžnější gen pro ACH. V PSEN1 je známo až 185 dominantně děděných patogenních mutací, což je 80 % všech případů ACH. Propuknutí nemoci spojené s touto mutací se pohybuje

mezi 40.-50. rokem života. Existuje však i případ, kdy propukla nemoc v nejnižším zaznamenaném věku (30 let) (Karch *et al.*, 2018).

a) Mutace G209

V roce 2016 byla popsána nová mutace PSEN1, G209A. Byla objevena u pacientky ve věku 50 let, která neměla postižené členy rodiny, avšak jedna z jejích dcer byla nositelkou mutace. Mezi klinické příznaky jsou řazena mírná kognitivní poškození provázená depresemi, progresivním zhoršením verbální i vizuální paměti.

Glycin 209 se nalézá v transmembránové oblasti IV proteinu PSEN1 a zpravidla se označuje jako tradiční zbytek oblasti. Pro kodon 209 byly nalezeny další 3 mutace – G209R, G209V a G209E.

G209R byl nalezen u probanda v japonské rodině, u kterého onemocnění propuklo ve 46 letech. Členové rodiny probanda byli také postiženi a vykazovali jasné klinické příznaky nemoci, mezi které patří rychlá progresse s poruchou paměti, dezorientace, amnézie, afázie, a časté změny osobnosti.

G209V byl objeven u německého probanda. Členové rodiny trpěli stejným postižením. Nástup demence se v rodině pohyboval už mezi 30-48 roky. Klinickými příznaky byly v tomto případě myoklonus, záchvaty, apraxie a agnózie.

G209E byl zaznamenán ve zprávě Rogaeva (rok 2001) u jednoho pacienta. Žádné podrobné informace o klinických příznacích ani o věku, kdy nemoc propukla, nebyly zaznamenány (An *et al.*, 2016).

b) Mutace Trp165Cys

Nově prováděné studie popisují novou mutace PSEN1 mezi Asiaty. Byla objevena u muže s pozitivní rodinnou anamnézou a s poklesem paměti. MRI odhalila mírný stupeň atrofie bilaterálního hipokampu a parietálního laloku. Pomocí ¹⁸F-Florbetaben-PET byla odhalena zvýšená depozice amyloidu v dvoustranném frontálním, parietálním, temporálním laloku a *praecuneu*.

Mutace Trp165Cys je lokalizována v transmembránové oblasti III, která je konzervována mezi PSEN1 a PSEN2. Mutace může mít za následek poruchy metabolismu amyloidu, což může vést ke snížení poměru A β _{42/40} (Van Giau *et al.*, 2019).

c) Mutace H163Y

V rodinách je velice široký rozsah nástupu věku demence a vzácně může dojít i k snížené penetraci mutace PSEN1. Mutace H163Y byla poprvé popsána Clarkem už v roce 1995. Do nynější doby byla nalezena pouze v jedné švédské rodině. Mutace byla sledována u dvou bratrů dvacet dva let. Bratři opakovaně podstupovali klinická a neuropsychické hodnocení, analýzy mozkomíšního moku a vyšetření mozku magnetickou rezonancí. U staršího z bratrů byly patrné zhoršující se příznaky, což vedlo k přijetí do pečovatelského domu. Testy odhalily zhoršení kognitivní funkce a změny v mozku podpořily diagnózu Alzheimerovy choroby. Zemřel ve věku 64 let.

U druhého z bratrů opakované neuropsychologické testy neodhalily zhoršení kognitivní funkce. V zobrazovacích metodách nebyly nalezeny žádné patologie. Až do konce testovaného věku (65 let) nevykazoval žádné příznaky Alzheimerovy choroby.

Průměrný věk pro tuto mutaci byl stanoven na 51 ± 7 let. Genetické, epigenetické a/nebo environmentální faktory ovlivní výšku nástupního věku (Thordardottir *et al.*, 2018).

d) Mutace G417S

Nová mutace se nachází v exonu 12 PSEN1. Mutace PSEN1 spojená s plaky typu „bavlněné vlny“ je vzácná forma Alzheimerovy choroby. Tyto plaky postrádají centrální kongofilní strukturu jádra, jsou eozinofilní, kulaté a velké. V rámci Alzheimerovy choroby je zaznamenána poměrně velká rozmanitost plaků: malé, střední a velké.

Charakteristický je nástup demence se spastickou paraparézou. Mutace je spojena s pomalou progresivní kognitivní a motorickou poruchou trvající až 30 let. G417S zvyšuje poměr $A\beta_{42/40}$.

Mutace byla objevena u japonské ženy, která měla snížené výpočetní schopnosti ve dvaceti pěti letech. Měla svalovou slabost obou rukou a trpěla poruchou paměti po 26. roku života. Dysartrie se objevila ve 34 letech a dysfagie propukla o rok později. Díky tomu byla od 42 let krmena ze zkumavky. Kontrolní testy krve a mozkomíšního moku byly normální. Zemřela v 54 letech na respirační selhání s diagnostikovanou demencí (Miki *et al.*, 2019; MacDonald, 2006).

e) Mutace E280A

Mutace E280A je autosomálně dědičná mutace zvyšující produkci A β . Byla objevena v kolumbijské rodině ve městě Antioquie, kde bylo zároveň nalezeno největší množství nosičů této mutace. V mozcích nosičů byly nalezeny patologické změny typické pro ACH.

Konkrétní regiony kůry byly zkoumány pomocí metody elektroencefalografie (dále EEG). EEG je málo nákladová a minimálně invazivní metoda zobrazující rytmy v kůře. Pomocí signálů EEG od nosičů a nenosičů mutace byly nalezeny rozdíly mezi vlnami v pásmech theta a alfa. Jejich vzájemný poměr koreluje s věkem a sníženými kognitivními funkcemi (Ochoa *et al.*, 2017).

5.3 Presenelin 2

PSEN2 je z 60 % podobný PSEN1, což značí příbuzné funkce obou polypeptidů. PSEN2 je lokalizován na dlouhém raménku 1. chromozómu (1q31-42). Mutace PSEN2 jsou vzácné a dosud bylo identifikováno 13 dominantně zděděných patogenních mutací, což je 6 % všech případů ACH. Onemocnění propuká mezi 58-59. rokem života (Karch *et al.*, 2018).

a) Mutace Val214Leu

V kodonu 214 byla substituce valinu za leucin objevena u 70 leté ženy trpící ACH. Mutace v kodonu 614 na kontrolních chromozómech nebyla nalezena. Předpokládaná struktura proteinu PSEN2 s nativním zbytkem Val214 a mutací Leu214, značí významné strukturální změny v oblasti. Boční řetězce zbytků aminokyselin jsou značně protažené opačným směrem. I další zbytky – Ile219 a His220, značí významné změny v postranních řetězcích.

Mezi klinické příznaky patří široké spektrum kognitivních příznaků, projevy úzkosti, podrážděnosti, potíže s pamětí a pozorností. Dále se může jednat o záchvaty a myoklonus. Tato mutace na exonu 7 nastupuje mezi 45-85. rokem života (Youn *et al.*, 2014).

5.4 Apolipoprotein E

Mutace ApoE jsou největší genetické faktory, které ovlivňují pozdní nástup ACH. Jedná se většinou o neurogenerativní onemocnění. ApoE se vyskytuje ve 3 formách: E2, E3, E4. Zvýšené riziko představuje hlavně alela ApoE4, která se vyskytuje v populaci s 15% frekvencí

a způsobuje asi 50 % všech případů ACH. Většina populace (78 %) nese variantu ApoE3, která je neutrální.

ApoE obsahuje 4 exony a 3 introny kódující 317 aminokyselin. Gen ApoE řídí produkci apolipoproteinu E, který transportuje tuky, cholesterol a moduluje A β clearance. ApoE vylučují astrocyty s mikroglie.

Nově byla identifikována izoforma ApoE zachovávající intron 3, která je odvozena od alely ApoE4 – izoforma ApoE zachovávající intron 3 (dále ApoE-I3). ApoE-I3 odpovídá sekvenci exonu 2 a intronu 3. Isoforma ApoE s normální délkou (dále ApoE-NL) odpovídá primerem exonu 2 a reverzním primerem exonu 3-4.

Izoforma ApoE-I3 je vzácná ve srovnání s ApoE-NL ve stárnoucím mozku. ApoE-I3 byl v mozku pacienta trpícího ACH zvýšen přibližně 13krát. Přesto úloha ApoE-I3 nebyla v mozku objasněna. Výskyt ApoE-I3 je omezen pouze na neurony, zatímco ApoE se převážně vyskytuje v astrocytech. ApoE-NL kóduje protein vylučovaný 317 aminokyselinami. Spojení extronu 3 a intronu 3 vede ke stop kodonu. ApoE-I3 kóduje 79 aminokyselinový fragment, který není detekovatelný v mozku nebo v transfekovaných buňkách. Protože je izoforma vzácná a nelze detekovat kódovaný protein, předpokládá se že ApoE-I3 představuje ztrátu funkčního proteinu kódující ApoE mRNA, což může být spojeno s rizikem Alzheimerovy choroby (Dieter *et al.*, 2010; Čechová *et al.*, 2019).

5.5 Další mutace

Nedávný výzkum (rok 2018) probíhající na území celé Evropy byl zaměřen na nevysvětlitelnou dědičnost ACH. Výzkumu se zúčastnilo více jak 5500 lidí trpící ACH a přes 4500 osob bez příznaků, sloužící jako kontroly. Vybírání byli lidé bez rodinné anamnézy a pouze s evropským původem. Bylo nalezeno více jak 95 mutací v různých genech související s ACH. Ve výzkumu bylo pozorováno 19 genů, které byly přítomné u pacientů s ACH a u kontrol se nenalezaly.

V 10 případech byla nalezena mutace NOTCH 3 genu (CADASIL), která se projevuje silnými bolestmi hlavy a může končit i mrtvicí. Další objevená mutace byla TREM 2 Q33X, což je homozygotní forma onemocnění Nasu-Hakola. Toto onemocnění je dědičné a vyznačuje se časným nástupem demence a multifokálních kostních cyst.

Výsledky výzkumu prokázaly, že různé mutace ve stejném genu mají za následek výrazné demence. Rozdílné klinické výsledky jsou způsobené drobnými rozdíly ve struktuře nebo množství proteinu. Díky tomu, že studie probíhají z hlediska fenotypového tak i genotypového, dokládá se tím jasná patogenní povaha mutací, která může vést k novým terapeutickým cílům (Patel *et al.*, 2019).

a) MAPT

Tato mutace je lokalizována na dlouhém raménku 17. chromozómu (17q21-22). MAPT gen byl identifikován už v roce 2006. Mutace MAPT genu kóduje τ -protein. V mozku dospělého jedince je 6 izoform proteinu tau. Jejich délka je různá od 352-441 aminokyselin.

Protein tau je primárně v mozku přesněji v neuronech. Byl objeven už v roce 1975 a byl označován jako důležitý mediátor polymerace a stabilizace mozkových mikrotubulů. Mezi další role τ -proteinu, které byly prokázány, patří i podíl na axonálním transportu, synaptickou plasticitu a ochranu NK.

Funkční význam τ -proteinu je podržen jeho zapojením do neurodegenerativních onemocnění. V degenerujících neuronech dochází k agregaci hyperfosforylovaných τ -proteinů, což vede ke tvorbě neurofibrilární spleti. Patologie s τ -proteinem je označována jako taupatie. Rozvoj Alzheimerovy choroby u této mutaci propukne u pacientů s absencí ApoE4 (Caillet-Boudin *et al.*, 2015).

6 DIAGNOSTIKA

Alzheimerova choroba je nejčastější typ demence starší populace. Její včasná detekce je velmi dobrá pro následující léčbu. Primární zájem výzkumu je soustředěn na techniku, která by jednoduše, spolehlivě a rychle dokázala detekovat ACH. Nově používaná technika pro detekci je tzv. technika strojového učení. V první fázi je použit histogram k transformaci obrazů mozku do příslušných mozkových vektorů. Následně pomocí algoritmů se identifikuje, zda se jedná o ACH. Tento model má vysokou míru přesnosti 85,77 %, ale používá se zatím krátce. (Alickovic *et al.*, 2020).

Pro diagnostiku je důležitá podrobná anamnéza od pečovatele a psychiatrické vyšetření se základními neuropsychologickými testy: mini-mental state examination (dále MMSE), test kresby hodin, vyšetření fatických funkcí. Dále je vhodné provést vyšetření krve a mozku. Avšak žádné z těchto vyšetření definitivně nediagnostikuje ACH. Celé testování probíhá i několik dní a jsou do něj zapojeni i další vysokoškolští pracovníci (psycholog, psychiatr, sociální pracovník). Testy se často opakují pro zjištění postupu nemoci a před definitivní diagnostikou se testy opakují z pravidla více jak po půl roce (Hosák *et al.*, 2015; Marshal, 2018).

6.1 Mini-Mental State Examination

Tento test je používán od roku 1975 a patří mezi rychlý screening mentálních funkcí a demence. Zaměřuje se na funkci dominantní hemisféry a je zaměřen na kognitivní funkce, hlavně řečové. K provedení testu není potřeba žádné vybavení, či školení osob zadávajících test. Výsledky testu jsou řazeny mezi přesné, i když je tento test ovlivněn řadou faktorů, jako např. vzděláním, či pozorností. Test se používá pro zjištění, zda jsou narušeny mentální funkce nebo snížené kognitivní funkce. Testem lze zjistit postup, popřípadě zhoršování demence.

Test probíhá formou kladení otázek nebo příkazů z deseti oblastí a trvá zpravidla 10-15 minut. Testovaná osoba je dotazována na orientaci v čase i prostoru. Mezi často kladené otázky patří dotazování na aktuální roční období, rok, datum, měsíc, den v týdnu, stát a zemi pobytu, město bydliště, aktuální místo (např. zdravotnické zařízení) a polohu (např. podlaží, místnost).

V druhé části testu je testována schopnost zapamatovat si určité informace. Zkoumané osobě jsou sděleny 3 věci, nejlépe z místnosti, které zopakuje.

V části třetí se testuje pozornost a počítání. Pacient pětkrát odečítá od 100 číslo 7. Pokud se pacient brání počtům lze zvolit slovní období testu. Jde o hláskování slova pozpátku, např. pokrm.

Čtvrtá část se týká vybavování pojmů. Pacient musí zopakovat testovaná slova, která slyšel dříve ve druhé části testu.

Pátá část je rychlá, zabývá se pojmenováním předmětu. Testující osoba ukáže testovanému dva předměty a ten je musí správně pojmenovat.

V šesté části musí testovaná osoba zopakovat větu (jazykolam), kterou mu přednese testující.

Sedmá část se týká stupňování příkazu. Testovaný řekne určitý povel, na který navazuje povel další. Např.: vezměte papír do pravé ruky – přeložte papír na třetinu – přeložený papír položte na stůl atd.

Osmá část testu se zabývá čtením a rychlým plněním příkazů. Na kartičkách jsou napsané povely, které testovaná osoba čte a musí je vykonat do 10 sekund. Např.: zavřete oči, vezměte tužku.

Devátá část je zaměřená na psaní. Testovaná osoba je vyzvána, aby na papír napsala jakoukoli větu, která ji napadne. Při vyhodnocení je důležitý smysl věty, zda má věta podmět a přísudek. Naopak se vůbec nehodnotí případné gramatické chyby ve větě.

Poslední částí testu je obkreslování. Testovaná osoba musí obkreslit předložený obrázek. Nejčastěji se obkreslují jednoduché tvary jako např. geometrické tvary. U obkreslovaného obrázku není hodnocena přesnost, ale zachování základních rysů (např.: správné dodržení velikosti úhlů) (Holmanová, 2019; Ressler, 2004).

Bodové ohodnocení

Do hodnocení MMSE testu je nutno zahrnout věk a vzdělání jednotlivce, protože mladší a vzdělanější jedinci dosahují zpravidla lepších výsledků než jejich starší a méně vzdělaní kolegové. Test trvá zpravidla 10-15 minut, pohotovější jedinci jej zvládnou i dříve. MMSE má 10 částí a každá z nich je hodnocena určitým počtem bodů (viz Tabulka 2).

Tabulka 2 – MMSE – bodová dotace, kognitivní doména. Upraveno podle: (Štěpánková *et al.*, 2015, str. 58).

Úloha	Max. bodová hranice	Doména
Orientace časem	5	Orientace
Orientace místem	5	Orientace
Opakování 3 slov	3	Rozsah pozornosti
Odečítání 7 od 100	5	Koncentrace/pracovní paměť
Vybavování si 3 slov	3	Verbální paměť
Pojmenování 2 předmětů	2	Řeč a praxe
Opakování věty (jazykolamu)	1	Řeč a praxe
Plnění a porozumění pokynu	3	Řeč a praxe
Porozumění psanému pokynu	1	Řeč a praxe
Napsání věty	1	Řeč a praxe
Překreslení obrazce	1	Řeč a praxe

Maximální bodová hranice je 30 bodů. Podle výše dosaženého skóre lze odlišit středně těžké demence od normálního stavu. Avšak ani tyto hranice nejsou zcela přesně dané. Zahraniční literatura, např. Tombaugh a McIntyre uvádí toto rozmezí: 24-30 bodů je bez kognitivní poruchy, 18-23 bodů značí mírnou poruchu a za závažnou poruchu se považuje dosažení skóre 0-17 bodů. V České republice jsou hranice trochu posunuty. Pokud pacient dosáhne 27-30 bodů je to stav bez kognitivní poruchy, 25-26 bodů značí mírnou kognitivní poruchu, 18-24 bodů je stav klasifikován jako lehká demence, 6-17 bodů značí středně těžkou demenci a za těžkou demenci je považovaná hranice 0-6 bodů (Štěpánková *et al.*, 2015).

6.1.1 Test kresby hodin

Jedná se o velmi jednoduchý test, který odhalí potíže kognitivních funkcí člověka. Častěji se používá v kombinaci s dalšími screeningovými testy a je vhodným doplňkem MMSE. Vizuospaciální dysfunkce mohou být první kognitivní poruchou u začínající ACH.

Test většinou provádí kvalifikovaná osoba, která testované osobě dá papír, na kterém je nakreslený kruh. Pacient má za úkol do kruhu hodin napsat čísla a nataženýma rukama ukázat libovolný čas, nejčastěji volený čas je 11:10. Druhou možností, jak lze test provést je nechat pacienta nakreslit hodiny ukazující 10 minut po 11 hodině.

Při vyhodnocení se sleduje správné uspořádání čísel, hodinových ručiček a času. Za každé správné umístění jsou udělovány body, které indikují nepřítomnost demence. Pro další testování se používají pacienti, kteří nakreslili abnormálně velké hodiny, neumístili správná čísla do kruhu, nenakreslili správný čas, či odmítli test dokončit. U těchto pacientů lze identifikovat demenci na základě testu kresby hodin (Heerema, 2019; Ressler, 2004).

6.2 Různé diagnostické testy

Před vyšetřením je pacientovi odebrána krev pro laboratorní diagnostiku, která provede kompletní krevní obraz a chemické testy. Krevní testy odhalí anemii, infekci, diabetes, poruchy ledvin a jater, funkci štítné žlázy, zvýšené množství vápníku v krvi a syfilis. Pokud je podezření lékaře na určitou nemoc, jsou provedeny další testy např. na HIV.

Dříve se provádělo měření zornic po podání anticholinergika. Předpokládalo se, že lidé trpící Alzheimerovou chorobou mají změněné funkce acetylcholinergního systému. Po podání anticholinergika u nemocných osob dochází ke zpomalené reakci zornic a déle přetrvávající mydriáze. Vyšetření bylo označeno za nespecifické a dnes se nepoužívá.

Mezi specializované testy patří genetické testování, které odhalí případné genetické mutace. Test provádí při pozitivní rodinné anamnéze, kdy lze diagnostikovat časný nástup familiární ACH. Naopak se testy neprovádí u lidí nevykazující příznaky ACH před 65. rokem a u osob bez pozitivní rodinné anamnézy (Marshall, 2018; Ressler, 2004).

6.3 Zobrazovací metody

Zobrazovací metody jsou založené na aplikaci ionizujícího a rentgenového záření. Dále mohou pracovat s ultrazvukem a magnetickou rezonancí. Všechna vyšetření začínají CT a končí MRI (Malíková, 2019). Dále je využívána metoda EEG, která patří mezi nejrychlejší dostupnou zobrazovací techniku (viz Příloha L) (Drobílková, 2018).

a) Počítačová tomografie mozku

CT je tomografická metoda zobrazení, která používá rentgenové vybavení vytvářející velké množství obrázků zevnitř těla, které slouží k detekci struktur daného orgánu. Metoda zobrazuje jednotlivé vrstvy těla a průřezové obrázky lze přeformátovat do několika rovin, proto je může lékař prohlížet i ve 3D. CT snímky poskytují podrobnější informace než tradiční metoda s rentgenovými paprsky. Lékaři pomocí CT mozku vyloučí další příčiny demence, mezi které jsou řazeny nádory, krvácení, cévní mozkové příhody a hydrocefalus. Při ACH je hipokampus neúměrně atrofován (Rubin, 2018).

b) Magnetická rezonance

Na toto vyšetření jsou posíláni lidé s náhlými mentálními změnami nebo s problémy spojenými s chůzí. Příznaky jsou typické pro hydrocefalus. Pomocí MRI lze odhalit abnormality v mozku spojené s mírnou kognitivní poruchou, což může být předpověď nástupu ACH. Mozek člověka, který trpí ACH v raném stádiu, nemusí vykazovat známky abnormality a jeví se jako mozek zdravého jedince. V pozdějších stádiích MRI odhaluje poměrně značně zmenšené oblasti mozku. Mezi oblasti, které abnormálně zmenší svou velikost, patří spánkový a parentální lalok (Ferda, 2018, Ressler, 2004). Při magnetické rezonanci se používá silné magnetické pole a pulzy o vysoké frekvenci. „*Při zobrazování na MR využíváme fyzikálního jevu, kdy se jádra atomů s lichým počtem protonů chovají jako slabý magnet a mohou tak při umístění do magnetického pole přijímat i emitovat energii ve formě elektromagnetického vlnění.*“ (Malíková, 2019, str. 28, 30).

c) Elektroencefalografie

EEG se používá k detekci elektrické aktivity mozku. Mozkové buňky mezi sebou komunikují elektrickými pulsy. EEG patří mezi nejrychlejší dostupnou zobrazovací techniku (Drobílková, 2018). Díky EEG lze pozorovat vzory mozkových vln. Záznam výsledků dostane lékař díky elektrodám, které analyzují elektrické impulsy v mozku. Jako vyšetřovací metody pro ACH jsou označovány evokované potenciály a vlna P300, díky nimž EEG může odhalit již mírnou Alzheimerovu chorobu (Drobílková, 2018; Marshall 2018; Ressler, 2004).

6.4 Lumbální punkce

Lumbální punkce slouží k odebrání mozkomíšního moku k diagnostice celé řady neurologických onemocnění. Lékaři díky ní odliší závažná onemocnění – krvácení mezi pleny

mozkové, roztroušená skleróza, klíšťová meningoencefalitida a další. Mozkomíšni mok je podroben řadě vyšetření biochemickému, mikrobiologickému a imunologickému. V likvoru se stanovuje A β a τ -protein. Jedná se o vyšetřovací metodu, která se provádí v bederní oblasti mezi dvěma bederními obratli (Mareš, 2019).

6.5 Pozitronová emisní tomografie

Pokud jsou snímky z CT a MRI neprůkazné následuje pozitronová emisní tomografie (dále PET). Toto emisní vyšetření používá malé množství radioaktivního materiálu k vyhodnocení orgánových a tkáňových funkcí. PET dokáže detekovat časný nástup nemoci mnohem dříve než zobrazovací testy.

Vědci nedávno dokázali zobrazit hromadění β -amyloidních plaků v mozku živého jedince. Toto zobrazení objevili díky skenování PET a radionuklidu ^{11}C (Marshall, 2018). PET patří mezi časově náročné vyšetření, může trvat déle než hodinu (Schmitt, 2004). Je to nejmodernější metoda diagnostického zobrazení v rámci nukleární medicíny (Pahade, 2019).

a) PET/CT

Doplněním CT je potřeba k rekonstrukci obrazu PET a také k získání morfologických informací. Jedná se o kombinovanou zkoušku, kdy se propojí snímky transmisní metody (CT) se snímky emisního vyšetření (PET). Pacient nejdříve absolvuje vyšetření PET a hned poté jede na vyšetřovacím stole na CT vyšetření. Toto unikátní vyšetření dokáže odlišit ACH od jiných typů demencí (Pahade, 2019).

6.5.1 PET/MR

System využívá magnetickou rezonanci o magnetické indukci 3T. Uvnitř přístroje (stejně jako u PET/CT) se nachází ortosilikátový krystal, který detekuje koincidenční záření. Vyšetření trvá 30-50 minut. Používají se radiofarmaka s rychlou distribucí do tkání (Ferda, 2017).

a) PET/MR s ^{18}F -fluorodeoxyglukózou

^{18}F FDG patří mezi nejčastěji používané radiofarmakum. Výhodou je její univerzálnost, protože oxidativní glykolýza je vedoucím energetickým zdrojem u celé řady zánětlivých i nádorových onemocnění. ^{18}F FDG se akumuluje hlavně u nádorů v oblasti ledvin, jater nebo mozku.

Obrazy z PET a MRI jsou hodnoceny samostatně a poté je hodnocena i fúze mezi zobrazeními. U Alzheimerovy choroby je pozorován úbytek akumulace nad temporálními laloky, přesněji v oblasti *gyrus cinguli posterior a praecunea*. Během zhoršování nemoci se akumulace rozšíří na oblast temporoparietální a následně i na čelní laloky. Mezi oblastmi, které dlouho odolávají akumulaci, patří oblast primárních sensorických oblastí, mozečku, thalamu, striata a zrakové kůry. Díky sníženému množství neuronu dochází ke snížení měrné oxidativní glykolýzy v mozku, jejímž biomarkerem je ^{18}F FDG. I přesto, že je v první fázi postižen hipokampus, není možné v něm odlišit časné stádium ACH (Ferda *et al.*, 2017; Ferda *et al.*, 2015).

b) PET/MR s ^{18}F značenými amyloid beta specifickými látkami

Histologickým barvením lze odhalit $\text{A}\beta$, který se ukládá v šedé kůře mozkové. V České republice jsou používány ^{18}F fluorované deriváty florbetaben nebo flutemetamol.

Do těla pacienta je nitrožilně aplikována jednotná dávka radiofarmaka, a to flutemetamol 185 MBq nebo fluorbetaben 300 MBq. I přes rozdílné dávky je dávkový ekvivalent radiofarmak srovnatelný 5,9 mSv. $\text{A}\beta$ specifické látky se v časné fázi distribuují úměrně perfuzi mozkové tkáně, proto lze využít pro zobrazení distribuce akumulace časný záznam, který lze provést přibližně 10 minut po nitrožilní aplikaci. Po 90 minutách, což je akumulace radiofarmaka, je proveden záznam specifické distribuce. Látka je přirozeně vázána v bílé hmotě. Pokud není v šedé hmotě přítomen $\text{A}\beta$ dochází k vymývání radiofarmaka, takže se na záznamu prováděném po hodině u zdravých jedinců nevyskytuje. U zdravého jedince je vysoký stupeň akumulace v bílé hmotě. Za patologickou je označována akumulace v šedé hmotě po 90 minutách po aplikaci. Za standardní úroveň je označována akumulace v mozečku, se kterou je porovnáváno postižené oblasti.

Postupně jsou hodnoceny oblasti šedé hmoty. Nejprve je hodnocen čelní laloky, dále oblasti *praecunea* a zadní část cingula, temporální oblast, insulum, parietální oblast a bazální ganglia. Pozitivním nálezem je akumulace radiofarmaka v některé jmenované oblasti. Množství akumulace v šedé hmotě musí být stejné nebo vyšší než v bílé hmotě dané oblasti.

Toto vyšetření je vhodné pro pacienty s přetrvávající poruchou kognitivních funkcí, s podezřením na ACH s nejasným nálezem, s postupující demencí a netypickým začátkem v nižším věku. Není vhodné pro pacienty s typickým obrazem ACH, pro potvrzení pokročilosti demence nebo pro pacienty s pozitivní rodinnou anamnézou (Ferda *et al.*, 2017; Ferda *et al.*, 2015).

c) PET/MR s ^{18}F -fluorodihydroxyfenylalaninem

^{18}F -FDOPA se používá k posouzení dopaminového přenosu v mozkové tkáni. V kombinaci s MRI jsou lepší možnosti posouzení strukturálních změn v mozku. Toto vyšetření je možné použít k zobrazení dopaminergních oblastí bazálních ganglií. Po aplikaci ^{18}F -FDOPA je nalezen úbytek akumulace v *putamenu* a *globus pallidus*.

^{18}F -FDOPA se dá použít i k zobrazení gliových nádorů mozku, nádoru v oblasti jater či pankreatu (Ferda *et al.*, 2017; Ferda *et al.*, 2015).

6.6 Jednofotonová emisní výpočetní tomografie

Jednofotonová emisní výpočetní tomografie (dále SPECT) patří do skupiny emisního vyšetření. Jedná se o metodu, která využívá otáčivé kamery k výpočetní rekonstrukci prostorové distribuce radionuklidového zářiče ve zkoumané oblasti.

Do organismu vyšetřovaného je aplikováno stopové množství radionuklidů pro vyšetření PET/SPECT. Výsledná koncentrace ve tkáni je v řádech 10^{-9} - 10^{-12} mol/l. Malé množství zajistí minimální škodlivý účinek ionizujícího záření a neovlivní vyšetřovanou funkci. Kontrastní látky používané v radiodiagnostice mohou během vyšetření ovlivnit funkci vyšetřovaného orgánu svým objemem, koncentrací nebo chemickým složením. Tím se značně liší od radiofarmak a radioaktivních indikátorů, které zajišťují, že radiační zátěž při vyšetření je v průměru stejná jako při rentgenovém vyšetření (Kupka, 2020; Zoul, 2019).

6.7 Biomarkery

Mezi novější metody diagnostiky ACH patří zapojení biomarkerů. Biomarker je měřitelný a kvantifikovatelný biologický parametr. Biomarkery se rozdělují do dvou skupin – markery, které se ukládají $\text{A}\beta$ v mozkové tkáni a markery neurálního poškození a neurodegenerace. Podle výsledků lze jasně podpořit diagnózu ACH, pokud jsou obě skupiny markerů pozitivní. Pokud je pozitivní jen jedna skupina markerů vyšetření částečně podporuje diagnózu, nebo naopak diagnózu určí jako málo pravděpodobnou v případě, že jsou obě skupiny markerů negativní.

Mezi aktuálně používané biomarkery, které jsou při změně v mozku díky ACH, patří:

Markery ukládání $\text{A}\beta$ v mozkové tkáni:

- snížení A β ₄₂ v mozkomíšním moku
- pozitivní vyšetření PET s A β vázícími ligandy

Markery neuronálního poškození a neurodegenerace:

- zvýšení tau a fosfo tau v mozkomíšním moku
- hypometabolismus v temporálním a parietálním kortexu na FDG-PET
- temporální a parietální atrofie na MRI mozku (Vyhnálek, 2012).

6.8 Krevní test

Jednoduchým krevním testem budou moci lékaři v brzké době diagnostikovat a rozeznat dva druhy demencí – ACH a FTD. Odborníci ze San Francisca provedli krevní testy u více než 300 pacientů, avšak test nebyl zatím schválen a oficiálně se tedy nepoužívá. Během pěti let by se test mohl nacházet v ordinaci praktických lékařů nebo i v prostředí pečovatelských center.

Alzheimerova choroba je zatím diagnostikována hlavně pomocí PET, což je velmi nákladná metoda. Druhou nejčastější je bederní punkce, pomocí které se testuje mozkomíšní mok na A β a τ -protein. Nový krevní test by měl být stejně přesný jako nynější PET screening a lumbální punkce. Krevní test by urychlil screening a zvýšil počet pacientů pro klinické hodnocení, které slouží k hledání léků na zpomalení, či dokonce zastavení demence.

Kalifornská studie otestovala vzorky krve 362 lidí ve věku od 58 do 70 let. Krevními testy diagnostikovala ACH u 56 lidí, 190 lidem byla diagnostikována FTD, 47 lidí trpělo mírnou kognitivní poruchou a 69 lidí bylo zdravých.

V krvi se vědci zaměřili na τ -protein, který se v mozku shlukuje do spleti a je typický pro ACH. Hladiny τ -proteinu u lidí trpících ACH byly 3,5krát vyšší než u zdravých kontrol. Lidé s mírnou kognitivní poruchou měli střední nárůst τ -proteinu, avšak u lidí s FTD byly hladiny normální. S postupem času u lidí s mírnou kognitivní poruchou a ACH došlo k rychlejšímu poklesu kognitivních funkcí právě díky τ -proteinu.

Lehký řetězec neurofilamenta (dále NfL) byl druhý protein, na který se vědci zaměřili. Na rozdíl od τ -proteinu byl tento protein zvýšen pouze u lidí trpících FTD. NfL poskytuje uvnitř neuronu strukturální podporu. Pokud jsou neurony poškozené NfL uniká do krve, kde je lze diagnostikovat (Bai, 2020).

7 LÉČBA

V prosinci roku 2014 se setkali významní zástupci světových velmocí na summitu G8 v Londýně. Setkání bylo zaměřeno na ACH a demence obecně. Účastníci se dohodli na navýšení prostředků pro výzkum onemocnění a v plánu bylo i do jednoho roku najít lék, který by pozastavil či zmírnil postup demence. Toto se ale nestalo a podle odborníků lék nebude k dispozici dříve než za deset až patnáct let (Nezbeda, 2016).

Desítky let výzkumu, přes 73 000 publikací a miliony investovaných dolarů a stále je poměrně nevýrazný výsledek a neznámé terapie. Mezi roky 2000-2010 bylo testováno více jak 244 léčiv, ale bezúspěšně. Moderní medicína uvádí, že je ACH mysteriózní a nevléčitelná nemoc, která je řízena hlavně geny. Dale Bredesen z Kalifornie uvedl, že se jedná o multifaktoriální onemocnění, které je možné zvrátit stravou a obměněným životním stylem (Slimáková, 2018). Nově se předpokládá, že spouštěčem patologie u ACH jsou membránové proteiny. Proto byla testována membránová lipidová terapie (Paretns *et al.*, 2020).

Současně schválená terapie je symptomatická léčba, která má pozitivní vliv na kognitivní funkce. Terapie zaměřená na A β neprokázala klinický přínos, nepomohla vyvinout příslušné léky k pozastavení demence (Fish *et al.*, 2019).

Dosud není znám původ onemocnění, proto je velmi obtížné léčit ACH. U nás i ve světě se používají 4 léky, které alespoň prodlužují lehčí stádia a oddalují těžká stádia demence. Mezi nejpoužívanější patří donepezil, galantamin, rivastigmin a memantin. Léčiva pomáhají zlepšit kvalitu života a ulevit pečovateli. Mezi farmaka patří léky ze skupiny inhibitorů acetylcholinesteráz a antagonistů N-methyl-D-aspartát receptoru (Ressner, 2004). K léčbě se dále používají neuroleptika, antidepresiva, hypnotika a anxiolytika. Mezi doplňky léčby jsou často zařazeny rehabilitace a terapie s pečovatelem, který má snížit riziko vyčerpání a deprese daného jedince (Bednarčík, 2019; Ressner, 2004).

7.1 Inhibitory acetylcholinesterázy

Acetylcholinergní systém je důležitým neurotransmiterovým systémem pro paměť a vědomí. U lidí trpící ACH je snížené množství acetylcholinu v mozku. Acetylcholin je v neuronech syntetizován z cholinu a acetylkoenzym A pomocí cholinacetyltransferázy. Pokud jsou snížené hladiny acetylcholinu, nervové buňky spolu nekomunikují a zkracují se. Acetylcholin je v synaptické štěrbině odbouráván enzymy ze skupiny acetylcholinesteráz

a butyrylcholinesteráz. V mozku zdravého jedince jsou dvě izoformy enzymů – minoritní forma G₁ a majoritní G₄. U osoby trpící ACH jsou enzymy syntetizovány v nadměrném množství, proto je podíl minoritní formy vyšší.

Už v časných stádiích onemocnění je patrné poškození acetylcholinergního systému, snížené množství enzymu cholinacetyltransferázy, cholinu a acetyl-CoA, čímž se nedostatečně syntetizuje a uvolňuje acetylcholin z presynaptického oddílu. Po uvolnění acetylcholinu do synaptické štěrbině dojde k jeho navázání na pre- i postsynaptické muskarinové a nikotinové receptory.

Inhibitory zabrání enzymu acetylcholinesteráze v rozkladu acetylcholinu, tím se zvyšuje koncentrace acetylcholinu a zároveň i schopnost vazby na muskarinové a nikotinové receptory. Nervové buňky spolu lépe komunikují, což má za následek zmírnění příznaků ACH. Farmaka se používají při lehkých a středně těžkých stádiích ACH (Bailey, 2018 a,b,c; Jiráček, 2009; Ressler, 2004).

a) Donepezil

Z klinických studií se donepezil jevil jako účinná látka u pacientů trpících ACH. Váže se na místo acetylcholinu na acetylcholinesterázu, odkud se postupně uvolňuje a odbourává. Jedná se o látku, která je dobře absorbována z GIT traktu a je dostupná prakticky ve 100 %. Biologický poločas eliminace je více jak 3 dny.

Díky dobré snášenlivosti patří mezi nejpoužívanější farmaka ze skupiny inhibitorů acetylcholinesteráz (dále iAChE). Nežádoucí účinky se většinou projeví na začátku podávání nebo při zvýšených dávkách. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří účinky gastrointestinální. Dalšími vedlejšími účinky jsou průjemy, nechutenství a zvracení, případně křeče a svalové záškuby, bradykardie, únava, bolesti hlavy a svalů.

Kvůli dlouhému poločasu eliminace je donepezil dávkován perorálně 1krát denně po jídle. Začíná se na 5 mg denně, dávka se zvyšuje na 10 mg denně po 1-2 měsících. Vyšší dávky byly zkoušeny, ale v praxi se nepoužívají. Při přechodu na jiný typ iAChE je nutná přestávka 3 dny kvůli dlouhému poločasu eliminace (Bailey, 2018 a,b,c; Jiráček, 2009; Ressler, 2004).

b) Galantamin

Běžně dostupný lék ve tvaru tobolek zlepšuje denní aktivity a ulevuje pečovateli, avšak při předepisování léku musí lékař brát v úvahu možný bradykardizující efekt

galantaminu. Váže se na acetylové i cholinové vazebné místo, přechází do všech tkání včetně mozkové, kde blokuje odbourávání acetylcholinu a tím zvyšuje jeho koncentraci v synaptické štěrbině. Galantamin také zvyšuje afinitu nikotinových receptorů k acetylcholinu a stimuluje tvorbu nervového růstového faktoru v buňkách hipokampu.

Užívání léčiva vymezují zdravotnické pojišťovny České republiky podle výše skóre dosaženého při testu MMSE, hranice je 13-25 bodů. Užívá se perorálně 2krát denně – po snídani a večeri a odbourává se v játrech pomocí cytochromu P450 – enzymů CYP2D6 a CYP3A4. Při dosažení skóre 13-17 bodů se doporučuje kombinace s memantinem. Počáteční dávka je 8 mg denně, po 4 týdnech dochází k nárůstu dávky na 16 mg denně. O opětovném zvýšení rozhodne lékař individuálně. U pacientů s jaterními poruchami je dávkování poloviční. Klinicky lze použít i prodloužené uvolňování léčiva, které je zajištěno jednodenním užitím dávky užívané nadvakrát. Biologický poločas se pohybuje mezi 7 a 10 hodinami.

Nežádoucí účinky galantaminu jsou stejně jako u donepezilu nezávažné. Mezi nejčastější patří trávicí obtíže, nevolnost a bolest hlavy, nechutenství, únava a zvracení. Lze sledovat riziko bradykardie až síňokomorového bloku (Švihovec *et al.*, 2003; Jirák, 2015; Bailey, 2018 a,b,c; Štefánek, 2011a).

c) Rivastigmin

Rivastigmin je reverzibilně působící inhibitor na obě varianty acetylcholinesteráz a butyrylcholinesteráz. Lék je v podobě bělavého až bílého prášku, který se snadno rozpouští ve vodě a blokuje izoformu G₁. Jeho účinky jsou využívány nejen při léčbě demence, ale lze jím ovlivnit i proces učení a spánku. Při preklinických testech na potkanech došlo ke zlepšení prostorové paměti.

Pravidelné podávání v dávkách 3-12 mg denně po dobu 24 týdnů snižuje zhoršování ACH. Pro zlepšení spánku je doporučené užívání rivastigminu v dávce 1 mg denně.

Nežádoucí účinky užívání rivastigminu jsou podobné jako již výše zmíněné. Dále se vyskytují zrakové a jiné halucinace (Slíva, 2008; Bailey, 2018 a,b,c).

7.2 Antagonisté N-metyl-D-aspartátu

Na rozdíl od inhibitorů acetylcholinesteráz se antagonisté N-methyl-D-aspartátu používají k léčbě středně těžkých a těžkých stádií ACH. Mezi antagonisty patří látka memantin, která se prodává např. pod značkami Ebixa, Nemdatine a Alzhok (Bailey, 2018a).

a) Memantin

Na rozdíl od inhibitorů acetylcholinesteráz se memantin používá k léčbě středně těžkých a těžkých stádií ACH. Memantin přenáší signály mezi nervovými buňkami. Poškození nervových buněk při ACH zvyšuje množství glutamátu. Lék dokáže měnit vlastnosti neurotransmiteru glutamátu, čímž zlepšuje paměť a kognitivní funkce.

Lék je vyráběn ve formě tablet a užívá se jedenkrát denně. Začíná se na dávce 5 mg denně po týdnu se dávka zvýší dvojnásobně na 10 mg denně. Konečná dávka je 20 mg denně, na kterou se pacient dostane třetí týden léčby. Na rozdíl od Baileyho Štefánek uvádí maximální tolerovanou dávku až 30 mg denně (Bailey, 2018 a,b,c, Štefánek, 2011b).

Mezi nežádoucí účinky léku patří bolest hlavy, ospalost, únava, halucinace a záchvaty. Výjimečně se mohou objevit i záněty jater či slinivky. Užívání léku se nedoporučuje alergikům, dětem, těhotným nebo dospělým po infarktu myokardu. (Dunsire, 2019).

7.3 Přírodní léčba

Přírodní léčba je popisována jako život člověka v souladu s přírodou. Je velmi obtížné vysvětlit fungování přírodní (někdy také celostní) medicíny. Předpokládá se, že přírodní léčba funguje stejně jako farmaceutické přípravky, které spouští chemické reakce procesu hojení. Při použití přírodní léčby je dobré si osvojit základy bylinkářství (Al-Achi, 2020). Mezi přírodní léčebné doplňky jsou řazeny např. rybí olej, vitamin D, CoQ10, Ginkgo biloba, fosfatidylserin.

a) Ginkgo biloba

Ginkgo biloba (Jinan dvoulaločný) je vysoký strom s vějířovitými listy pocházející z východní Asie a patří mezi nejdéle žijící stromy na světě. Jeho listy se užívají při problémech s pamětí, zrakovými problémy či při stavech úzkosti. Extrakt z listů se používá i v kosmetice.

Ginkgo zlepšuje krevní oběh, což pomáhá zlepšit funkci mozku, očí, uší i nohou. Působí jako antioxidant zpomalující ACH a narušuje změny v mozku, způsobující problémy s myšlením. Semena stromu obsahují látky zabíjející houby a bakterie, které mohou v těle způsobit infekce a toxin zabraňující záchvatům a ztrátě vědomí.

Podle některých výzkumů užívání ginga, déle než jeden rok, eliminuje příznaky ACH. Testované byly dávky 120 mg – 240 mg denně, z nichž doporučená je 240 mg. Denně užívaný

extraktu z listů po dobu 22-24 týdnů má stejný účinek jako donepezil. Podle jiných studií je, ale užívání drogy v mírném a středním stádiu účinnější (Whyte *et al.*, 2018).

b) Gota kola

Nedávná studie ukázala účinnou prevenci proti demenci, kterou je extrakt z pupečníku asijského (*Centella asiatica*) – Gota kola. Pupečník posiluje odolnost proti stresu, pročišťuje imunitní systém a zlepšuje chronické stavy.

Při prvním zhoršování mozkových funkcí (soustředění, paměť) je nejúčinnější použit alkoholový extrakt, který snižuje usazování A β v mozku. 300 g čerstvých listů je přidáno do litru čistého (min. 42%) alkoholu. Listy jsou ponechány v alkoholu 1 měsíc a po scezení je užívána jen 1 lžička 3krát denně, nebo se extrakt používá jako vnější kloktadlo (Kolár, 2018).

c) Kokosový olej

Různé léky na trhu pouze zpomalí průběh nemoci. Mozkové buňky ztratily schopnost zpracovávat glukózu, a proto strádají. Nejjednodušeji jak umožnit tělu tvořit potřebnou energii pro mozek je pravidelná konzumace triacylglyceroidů se středně dlouhým řetězcem. Triacylglyceroidy jsou hlavní složkou rostlinných olejů a živočišných tuků.

Lékaři doporučují každodenní užívání 4 lžiček kokosového oleje jako prevenci demence. Mezi doporučené oleje patří i olej ořechový nebo olej z palmových semen (Gutierrez, 2011).

d) Marihuana

Za obrovský nález v přírodní léčbě ACH se považuje objev vědců ze Salk Institute, kteří v testech na zvířatech odhalili, že by marihuana mohla chránit mozek před ACH. Hlavní složka konopí tetrahydrocannabinol a další sloučeniny jsou schopné blokovat zhoršování ACH. Rostlinné sloučeniny dokázaly blokovat nemoc odstraněním toxického A β proteinu v mozkových buňkách a zmírněním buněčného zánětu. Toto byla první studie, která odhalila schopnost kanabinoidů ovlivnit zánět i akumulaci A β . Nyní je zapotřebí udělat klinické testy, aby se zjistilo, zda výsledky budou platit i u lidské populace (Axe, 2018).

e) Fosfatidylserin

Fosfatidylserin je složitější fosfolipid a je hlavní strukturální součást biologických membrán. Je nutný pro zdravé membrány nervových buněk a myelin, při nedostatku dochází k porušení buněčných funkcí. Biochemické změny a strukturální poškození jsou projevem

stárnutí, kdy dojde k porušení přenosu neurotransmiterů. Fosfatidylserin je převážně v mozku, kde tvoří významnou část nervových buněk.

Sloučenina je schopná přecházet krví přes mozkovou bariéru a jít přímo do centrální nervové soustavy, kde zpomaluje nebo zastavuje strukturální poškození buněk a biochemické změny nervových buněk. K účinkům fosfatidylserinu patří zlepšení funkce mozkových buněk a metabolismu glukózy za zisku energie. Dále dokáže zvýšeně uvolňovat acetylcholin, který je klíčový pro paměť a soustředění. Zlepšuje se nejenom krátkodobá, ale i dlouhodobá paměť, jedinec je schopný si vytvořit nové vzpomínky a učit se nové věci. Mimo jiné podporuje pohybové funkce a reflexy a zlepšuje rychlé reakce člověka (Glade *et al.*, 2015; Rabouch, 2010).

f) Huperzine A

Huperzin A je doplněk stravy odvozený od čínského mechu (*Huperzia serrata*). Působí jako iAChE. Při raném stádiu nemoci pomáhá zlepšit paměť a chránit nervové buňky, čímž zpomaluje zhoršení kognitivních funkcí u lidí trpících ACH. Studie trvaly několik měsíců a pacienti trpěli celou řadou vedlejších účinků, včetně nevolností a zvracením.

Alzheimerova asociace nedoporučuje užívat hyperzin A pokud pacient užívá již nějaký iAChE – donepezil (Aricept), galantamin (Reminyl) a rivastigmin (Exelon). Užívání více druhů iAChE zvyšuje riziko závažnějších vedlejších účinků (Bauer, 2019).

g) Koenzym Q10

Koenzym Q10 je koenzym přirozeně se vyskytující v mitochondriích. Enzym funguje jako biokatalyzátor vytvářející energii v buňkách. Pomocí antioxidantních vlastností může tělo zachytit určité množství radikálů a tím zabránit případnému poškození buněk. Koenzym působí proti stárnutí, proto je často součástí krémů a pleťových vod. Účinná látka zabraňuje stárnutí kůže a zároveň posiluje nervový, imunitní a kardiovaskulární systém (Hermosa, 2020).

h) Omega-3

Člověk si nedokáže přirozeně vytvořit omega-3, a proto ji musí získat z potravy. Tři primární omega-3 mastné kyseliny se nacházejí v rybích olejích. Pro uchování kardiovaskulárního zdraví jsou užitečné doplňky omega-3, které je nutné užívat pravidelně již od dětství. Podávání omega-3 v raném stádiu ACH snižuje možnost následného rozvoje nemoci. Podávání omega-3 se ukázalo jako účinné v počáteční fázi nemoci, ve vážnějších

případech léčba omega-3 nestačí. Kyselina dokosahexaenová (dále DHA) je nejdůležitější mastná kyselina zajišťující zdraví neuronů, integritu membrán a synaptický přenos.

Studie prováděné na zvířatech odhalily schopnost omega-3 snížit množství A β v mozcích. Zároveň došlo u zvířat ke zlepšení kondice po podávání omega-3. Studie trvající déle než 10 let potvrdily anti-amyloid, anti-tau a protizánětlivé účinky omega-3.

Studie z roku 2017 se zabývala průtokem krve v mozku u 166 účastníků. Pomocí SPECT, která měří perfuzi krve v mozku, bylo prozkoumáno 128 mozkových regionů. Pacienti s vyšší hladinami omega-3 měli ve zkoumaných regionech vyšší průtok krve. Toto potvrdily i testy, které měřily koncentraci kyseliny eikosapentaenové a DHA v krvi. Vědci zjistili významnou souvislost mezi vyšším průtokem krve a vyšší hladinou omega-3 (Shabir, 2019; Amen *et al.*, 2017; Canhada *et al.*, 2017).

7.4 Kyselina 2-hydroxy-dokosahexaenová

Dosud žádný nově vyrobený lék úspěšně nedokončil III. fázi klinického hodnocení. Většina terapií je inspirována amyloidní kaskádou, která je v nynější době zpochybňována kvůli tomu, že zcela selhává v klinickém hodnocení. Nově se předpokládá, že je spouštěčem patologie u ACH složení a struktura membránových proteinů, proto byla testována membránová lipidová terapie.

Při testování na zvířatech byl použit hydroxylovaný derivát kyseliny dokosahexaenové a kyselina 2-hydroxy-dokosahexaenová (dále DHA-H). DHA-H je molekula navržená jako terapeutická alternativa k boji s neurodegenerativními poruchami. Dosažené výsledky z buněčných a zvířecích testů doporučují užití DHA-H k léčbě ACH. DHA-H tlumí akumulaci A β a fosforylaci τ -proteinu díky přeměně na henikosapentaenovou kyselinu, která zlepšuje kognitivní prostorové funkce. DHA-H se prostřednictvím α -oxidace enzymaticky přeměňuje na kyselinu henikosapentaenovou, což je omega-3 polynenasycená mastná kyselina s lichým počtem uhlíků, hromadící se v buněčných kulturách, mozku a krevní plazmě.

Nově objevená metabolická přeměna představuje klíčovou událost v terapii (Paretns *et al.*, 2020).

8 ŽIVOT S ALZHEIMEROVOU CHOROBOU

Alzheimerova choroba je nemoc dvou lidí, pečovatele i nemocného. U nemocného se často projeví stavy úzkosti, protože ztrácí paměť, inteligenci a samostatnost. Svou degeneraci si často neuvědomuje, ale cítí, že je svým blízkým na obtíž. Blízké osoby, pečující o nemocného, se musí vyrovnat i s tím, že je nemocný nepozná a bude je považovat za cizí lidi. Velmi často u nich dochází k fyzickému i psychickému vyčerpání. S rozvojem nemoci je náročnější jak fyzická, psychická, tak i finanční péče.

Pacient má poruchu prostorově-zrakových nebo zrakově-konstrukčních funkcí, proto nedokáže namalovat jednoduchý obrázek hodin, neorientuje se ve městě a ztrácí se i ve svém bytě. Příbuzní chování nemocného často považují za roztržitost, která ke stáří patří, a naopak nemocný se svou zapomnětlivostí snaží skrývat. Péče o nemocného je doslova celodenní a velmi náročná. Nemocný si o pomoc neříká a není ani rád, když mu někdo pomáhá. Avšak pokud první případ pomoci dopadne dobře, přijímá pomoc ochotněji a vstřícněji. Důležitá je vzájemná spolupráce, proto by měli pečovatelé u nemocného navodit dojem, že jsou kamarádi, ne pečovatelé. Nemocného bychom neměli izolovat od známého prostředí na dlouhou dobu. Pokud je dementní jedinec vystaven extrémnímu stresu, může u něj dojít k nevratnému zhoršení jeho stavu.

Pokud pacient trpí halucinacemi, je v první řadě dobré s lékařem konzultovat kombinaci léků. Halucinace mohou být zrakové i smyslové. Sny nebo starší zprávy pacient považuje za skutečnost a přirozeně na ně reaguje. Pečovatelům se doporučuje zapojit do terapie hudbu. Přinést do bytu nemocného starší typy tranzistorů, které mohl mít v dětském věku doma a vyvolat v něm vzpomínky na bezstarostnou dobu. Dále je dobré nemocnému rozmístit po bytě fotografie z období, na které si dobře pamatuje. Nedoporučují se nové, ale takové, které v něm vyvolají vzpomínky – svatební fotografie, fotografie s mazlíčkem či s jeho dětmi v mladém věku.

Rané stádium nemoci patří mezi nejtěžší období pro partnera i nemocného. Je velmi obtížné vysvětlit nemocnému, proč zapomíná a ztrácí se ve svém prostředí. Reakce jsou umanuté a často provázené hněvem. Nemocný zapomíná jména i tváře svých nejbližších, rozumí jen málo slovům a nedokáže vykonat základní úkony – jíst, mluvit a chodit. Demence zasahuje nejen mozek, ale srdce a ostatní orgány jsou v pořádku, proto pacient neumírá na demenci, ale na celkové chátrání těla (proleženiny, zápal plic a infekce močových cest).

Sekundární a terminální stádium je pro rodiny nejnáročnější a mnoho jich péči o člověka, který je v podstatě už úplně cizí, nezvládají. Po celé České republice jsou Alzheimer-centra, kde lze nemocného ubytovat nebo alespoň požádat o informace a rady (Brackey, 2017; Mátlová, 2018; Nezbeda, 2016).

8.1 Procvičování paměti

„Paměť je pojem, který zahrnuje naši schopnost něco si zapamatovat a v dané situaci to opět vyvolat. Víme, že myšlení, učení a zapamatování probíhají v koncovém mozku, ale kde a jak probíhá ukládání informací, nebylo zatím s jistotou objasněno. Na práci paměti se podílejí téměř všechny části našeho mozku: talamus, hypotalamus, hippocampus, amygdala (jádru mandlové) a mozková kůra.“ (Oppolzer, 2019, str. 25).

Jedince s demencí je velmi těžké motivovat. Je důležité neustálé procvičování kognitivních funkcí – paměť, řeč, pozornost a abstraktní myšlení (viz Příloha K). Poznávací funkce umožní rozpoznat obrazy světa, především pomocí vnímání, myšlení, emocí a paměti. V raném stádiu nemoci se procvičují hlavně postižené schopnosti, avšak nesmí se zapomínat ani na ostatní funkce, které by se měly tréninkem procvičovat. Velice oblíbené jsou tréninky slovní zásoby a zrakové krátkodobé paměti. Trénink lze doplnit i celou řadou společenských her, např. karty, pexeso. Hry či rébusy jsou upravovány dle aktuálního stavu člověka, aby nebyl zbytečně vystavován stresu.

Postupem času se procvičují hlavně zchovalé schopnosti člověka. Většinou se jedná o schopnosti, které jedinec využíval celý život. Dlouhodobá paměť převažuje nad krátkodobou, která je často narušena. Nemocný si často vybavuje písničky, básničky z dětství a na současné výlety si nepamatuje. Jeho chuť k práci je mnohem menší a motivace je tedy obtížnější. Aktivity by měly být smysluplné a zaměřené na silné stránky člověka.

Zapojení nemocné osoby do různých aktivit musí být přiměřené, jsou totiž pro něj fyzicky i psychicky velmi náročné. Aktivity je důležité provádět v klidném prostředí a s dostatečnou časovou rezervou. Pro cvičení je důležité, aby pacient nespěchal a na řešení přišel sám. Vhodné je zařazovat pravidelné přestávky nebo testy prokládat pohybovou aktivitou (Janečková *et al.*, 2018; Suchá *et al.*, 2017).

9 POROVNÁVÁNÍ VÝSLEDKŮ TESTŮ MMSE

Výzkum byl proveden v Pardubickém kraji.

Ve výzkumu bylo zkoumáno 30 lidí ve věku nad 60 let a 10 lidí mladších 60 let v poměru pohlaví 1:1.

Cílem práce bylo porovnání kognitivních funkcí a vzájemné srovnání se zveřejněnými výzkumy. K výzkumu byl využit test MMSE, který obsahoval 10 částí. Tyto části byly zaměřeny především na orientaci v čase a prostoru, paměť, pojmenování, vybavování, zručnost a komunikaci.

Výzkum byl autorkou práce proveden především mezi generací starších 60 let, pro porovnání byl proveden test i u mladších jedinců. Počet mužů a žen byl v dané věkové skupině shodný. Mezi muži a ženami by neměly být výrazné odchylky ve výši dosaženého skóre.

Byly stanoveny 4 skupiny podle věku, první byla skupina mladších 60 let, druhá byla v rozmezí 60-69 let, třetí byla 70-74 let a čtvrtá byla nad 75 let. Ve skupinách byly odlišeny i úrovně dosaženého vzdělání. Na začátku šetření se předpokládalo, že vzdělanější jedinci by měli dosáhnout vyššího skóre.

Test MMSE u mladších osob trval řádově do 8 minut, naopak u starších jedinců se délka testu blížili až k 15 minutám.

Zjištěné výsledky prováděného výzkumu

V porovnání s výzkumem provedeným v České republice dosáhla naše testovaná skupina lidí nad 60 let nižšího skóre. Testované osoby ve skupině 2, 3, 4 dosáhly celkově v průměru 25,17 bodů. Podle české normativní studie provedené v roce 2015 na více jak 540 osobách starších šedesáti let dosáhla skupina v průměru 26,88 bodů (Štěpánková *et al.*, 2015). Nižší skóre mohlo být způsobené současnou situací v České republice a ve světě ovlivněné karanténou v důsledku omezení šíření viru COVID 19. Lidé nechodili ven, nestýkali se s přáteli a běžné denní aktivity byly zcela omezeny.

Výsledky testů ukázaly, že nejvyššího skóre dosahují mladí a vzdělaní (maturita) jedinci. Naopak starší a méně vzdělaní (pouze základní škola) dosahují nižšího skóre v MMSE testu (viz Příloha G). Největší bodový rozptyl byl v testu u orientace v čase a prostoru (viz Příloha H). Tato část testu prokázala, že mladší jedinci se orientují lépe než jejich starší kolegové. Mezi nejčastější chyby patřilo uvedení chybného data nebo měsíce. Někteří jedinci

si pletli rok a roční období. V některých případech si osoby nemohli vzpomenout na zemi, ve které žijí nebo na město ve kterém bydlí. Při otázkách zaměřených na krátkodobou paměť dosahovali probandi očekávaných výsledků. Jedinci starších věkových kategorií dosahovali nižšího bodového skóre než mladší jedinci. Našla se i jedna osoba z nejstarší skupiny, která nedokázala zopakovat jedno slovo (viz Příloha I). Otázka, která se týkala počítání (viz Příloha J) byla překvapivě hbitě a správně zodpovězena jedincem z poslední testované skupiny. Během konverzace probíhající po testu bylo zjištěno, že testovaná osoba pracovala značnou část života ve finanční sféře. Tím se i potvrdila skutečnost, že činnost, kterou dělá člověk celý život, zapomíná mezi posledními. V další části testu měli jedinci pojmenovat věci ze svého okolí. Každý dokázal pojmenovat alespoň jednu věc. Nejčastějšími chybami bylo nesprávné pojmenování předmětu, talíř byl často zaměňován za misku, hrnek za skleničku a půllitr za vázu. V další části všichni zopakovali jednoduchý jazykolam. Poté následovalo stupňování příkazu. Většina splnila tuto část testu na plný počet bodů. Čtyři osoby z nejstarší skupiny a dvě ze třetí skupiny měli problém přeložit papír na polovinu. Čtení a porozumění textu na papírku splnili všichni za jeden bod. Následovala předposlední část, psaní. Všichni až na výjimky napsali jednoduchou větu s podmětem a přísudkem. Po některých jedincích bylo přečtení napsané věty poměrně náročné, ale úspěšné. Našli se i tací jedinci, kteří větu nemohli napsat, kvůli třesu rukou. Pro tento stav nebyli schopni ani obkreslit obrázek, jiní nedodrželi jeho tvar, a proto neobdrželi v poslední části testu žádný bod.

Podle výše dosaženého skóre v testu MMSE bylo určeno, že 23 testovaných lidí je bez příznaků nemoci. Byli to převážně mladí lidé, nebo lidé v důchodovém věku, kteří ještě chodí do zaměstnání a jsou v každodenním kontaktu s lidmi a současnou realitou. Pět lidí dosáhlo hranice, která je označována jako mírná kognitivní porucha. Příčinou mohla být skutečnost, že lidé byly většinu času doma a začínali si plést dny v týdnu. Zbytek testovaných spadá do rozmezí lehké demence. Tato skupina jedinců je již dlouhodobě bez zaměstnání, pobývá většinou doma a její orientace v čase není optimální.

10 ZÁVĚR

Bakalářská práce je věnována nejčastějšímu neurodegenerativnímu onemocnění – Alzheimerově chorobě. Nemoc byla poprvé diagnostikována Alzheimerem už v roce 1906. Alzheimerova choroba patří mezi třetí nejčastější příčinu úmrtí v USA. Rozvoj nemoci trvá několik let a o více jak deset let předchází klinickým příznakům i neurologické změny. Porucha paměti patří mezi hlavní poruchu charakteristickou pro toto onemocnění a vede ke zhoršení kognitivních funkcí člověka. Nejběžněji se vyskytuje po 65. roce života, což se označuje jako pozdně manifestovanou formu nemoci.

Z genetického hlediska není diagnostika nemoci ukončena. Nejvíce mutací bylo nalezeno v genu PSEN1, u kterého bylo nalezeno více jak 180 mutací. I mutace na dalších chromozómech způsobují Alzheimerovu chorobu. Mezi popsání mutace jsou řazeny amyloidní prekurzorový protein, presenelin 1, presenelin 2 a apolipoprotein E. Další popsanou a důležitou mutací je změna způsobená τ -proteinem.

Z hlediska diagnostiky nemoci je používán MMSE test doprovázený kresbou hodin. U těchto testů probíhá bodové hodnocení, zajišťující první příznaky poruch kognitivních funkcí. Pokud pacient dosáhne nižšího skóre, jsou mu prováděna vyšetření: CT, MRI, PET, kombinace PET/CT, PET/MR nebo SPECT, biomarkery či lumbální punkce. Nově zkoumaná technika diagnostiky je krevní test, ke kterému je potřeba jen kapka krve.

V závěrečném hodnocení dosáhla skupina 30 testovaných lidí (poměr pohlaví 1:1) v Pardubickém kraji ve věku nad 60 let hranice 25,17 bodů v MMSE testu. Tato hranice byla více jak o 1 bod nižší, než dosažené skóre stejnou skupinou testovanou celostátně v roce 2015. Z výsledků testu bylo zjištěno, že se s rostoucím věkem zhoršuje krátkodobá paměť, a naopak převažuje paměť dlouhodobá. Proto je doporučeno si paměť neustále trénovat pomocí různých testů, četby, křížovek a rébusů. Bakalářská práce testem MMSE zmapovala u testované skupiny lidí jejich kognitivní funkce. Hranice dosaženého skóre byla ovlivněna věkem a vzděláním, kdy i v tomto případě bylo zjištěno, že mladší a vzdělanější lidé dosahují lepšího výsledku v MMSE testu než starší a méně vzdělané osoby.

Lék proti této nemoci dosud nebyl nalezen. Aplikují se léky, které dokáží zlepšit kognitivní funkce a tím zlepšit život nemocného jedince a jeho blízkých. Současná věda by mohla přispět k nalezení léku pro budoucí generace.

11 POUŽITÁ LITERATURA

AL-ACHI, Antoine, 2020. *A concise Treatise on Natural Remedies*. Cambridge: Cambridge Scholars Publishing, 751 s. ISBN 978-1-5275-5001-8.

ALICKOVIC, Emina a Abdulhamit SUBASI, 2020. Automatic Detection of Alzheimer Disease Based on Histogram and Random Forest. BADNJEVIC, Almir, Ranko ŠKRBIĆ a Lejla GURBETA POKVIĆ *ed.* *CMBEBIH 2019* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2020-05-11 [cit. 2020-04-14]. IFMBE Proceedings. ISBN 978-3-030-17970-0. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-17971-7_14.

AlzGene – Chromosome 1: Location of published AD candidate genes, c1996-2013. In: *AlzGene: Networking for a cure* [online]. Cambridge: Biomedical Research Forum [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <http://www.alzgene.org/chromo.asp?c=1>.

AlzGene – Chromosome 14: Location of published AD candidate genes, c1996-2013. In: *AlzGene: Networking for a cure* [online]. Cambridge: Biomedical Research Forum [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <http://www.alzgene.org/chromo.asp?c=14>.

AlzGene – Chromosome 21: Location of published AD candidate genes, c1996-2013. In *AlzGene: Networking for a cure* [online]. Cambridge: Biomedical Research Forum [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <http://www.alzgene.org/chromo.asp?c=21>.

AMEN, Daniel G., William S. HARRIS, Parris M. KIDD, Somayeh MEYSAMI a Cyrus A. RAJI, 2017. Quantitative Erythrocyte Omega-3 EPA Plus DHA Levels are Related to Higher Regional Cerebral Blood Flow on Brain SPECT. *Journal of Alzheimer's Disease* [online]. **58**(4), 1189-1199 [cit. 2020-04-16]. ISSN 13872877. Dostupné z: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-170281>.

AN, Seong Soo A., Eva BAGYINSZKY, Hye Ryouon KIM, Ju-Won SEOK, Hae-Won SHIN, SeunOh BAE, SangYun KIM a Young Chul YOUN, 2016. Novel PSEN1 G209A mutation in early-onset *al.zheimer* dementia supported by structural prediction. *BMC Neurology* [online]. **16**(71) [cit. 2020-04-14]. ISSN 1471-2377. Dostupné z: <http://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-016-0591-6>.

AUGUSTINACK, Jean C. a André J. W. VAN DER KOUWE, 2016. Chapter 69 - Postmortem imaging and neuropathologic correlations. *Handbook of Clinical Neurology* [online]. **13**(136), 1321-1339 [cit. 2020-04-27]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444534866000697#!>.

AXE, Josh, 2018. Alzheimer's Natural Treatment Options & 7 Notable Breakthroughs. *Dr. Axe* [online]. USA: Axe [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <https://draxe.com/health/alzheimers-natural-treatment/>.

BAI, Nina, 2020. Simple Blood Test May be Able to Diagnose Alzheimer's Disease. In: *UCSF* [online]. Kalifornie: The Regents of University of California [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <https://www.ucsf.edu/news/2020/03/416761/simple-blood-test-may-be-able-diagnose-alzheimers-disease>.

BAILEY, Alex, 2018a. Drug treatments for Alzheimer's disease. In: *Alzheimer's Society: United Against Dementia* [online]. Londýn: Alzheimer's Society [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/treatments/drugs/drug-treatments-alzheimers-disease>.

BAILEY, Alex, 2018b. Effects of Alzheimer's disease drugs. In: *Alzheimer's Society: United Against Dementia* [online]. Londýn: Alzheimer's Society [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/treatments/drugs/effects-of-alzheimers-drugs#content-start>.

BAILEY, Alex, 2018. How do drugs for Alzheimer's disease work? In: *Alzheimer's Society: United Against Dementia* [online]. Londýn: Alzheimer's Society [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/treatments/drugs/how-do-drugs-alzheimers-disease-work#content-start>.

BÁRTOVÁ, P., S. WALCZYSKOVÁ, P. PLEVOVÁ, L. RATAJOVÁ, J. HAVELKA, P. RESSNER, E. ŠILHÁNOVÁ a D. ŠKOLOUDÍK, 2011. Hereditární časná forma Alzheimerovy nemoci v důsledku zárodečné mutace p.M139V v genu PSEN1 – kazuistika. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* [online]. **74**(105), 569-574 [cit. 2020-04-17]. Dostupné z: <https://www.csnn.eu/casopisy/ceska-slovenska-neurologie/2011-5-1/hereditarni-casna-forma-alzheimerovy-nemoci-v-dusledku-zarodecne-mutace-p-m139v-v-genu-psen1-kazuistika-36053>.

BAUER, Brent, 2019. Huperzine A: Can it treat Alzheimer's? In: *Mayo clinic* [online]. Rochester: Mayo Foundation for Medical Education and Research [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/alzheimers-disease/expert-answers/huperzine-a/faq-20058259>.

BEDNARČÍK, Peter, 2019. Alzheimerova demence – Alzheimer. In: *Biomag* [online]. Praha: Biomag Medical [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <https://www.biomag.cz/alzheimerova-demence-tzv-alzheimer/>.

BEECHAM, Gary W., J.C. BIS, E.R. MARTIN, *et al.* 2017. The Alzheimer's Disease Sequencing Project: Study design and sample selection. *Neurology Genetics* [online]. **3**(5), 1-4 [cit. 2020-04-14]. ISSN 2376-7839. Dostupné z: <http://ng.neurology.org/lookup/doi/10.1212/NXG.0000000000000194>.

BRACKEY, Jolene, 2017. *Creating moments of joy along the Alzheimer's journey*. Fifth edition. West Lafayette, Indiana: Purdue University Press, 376 s. ISBN 978-15-5753-760-7.

BUIJSSEN, Huub, 2006. *Demence: průvodce pro rodinné příslušníky a pečovatele*. Praha: Portál, 132 s. Rádcí pro zdraví. ISBN 80-7367-081-X.

CAILLET-BOUDIN, Marie-Laure, Luc BUÉE, Nicolas SERGEANT a Bruno LEFEBVRE, 2015. Regulation of human MAPT gene expression. *Molecular Neurodegeneration* [online]. **10**(28) [cit. 2020-04-14]. ISSN 1750-1326. Dostupné z: <http://www.molecularneurodegeneration.com/content/10/1/28>.

CANHADA, Scheine, Kamila CASTRO, Ingrid Schweigert PERRY a Vivian Cristine LUFT, 2017. Omega-3 fatty acids' supplementation in Alzheimer's disease: A systematic review. *Nutritional Neuroscience* [online]. **21**(8), 529-538 [cit. 2020-04-16]. ISSN 1028-415X. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1028415X.2017.1321813>.

CARPER, Jean, 2020. *100 jednoduchých věcí, které můžete udělat proti Alzheimerově nemoci a úbytku paměti*. 2. Přeložil Jana KLIMEŠOVÁ. V Praze: Vyšehrad, 284 s. ISBN 978-80-7601-245-5.

CIFU, David X., Henry L. LEW a Mooyeon OH-PARK, 2018. *Geriatric Rehabilitation*. St. Louis: Elsevier Science Health Science, 350 s. ISBN 978-0-323-54454-2.

CRAMPTON, Linda, 2019. Misfolded Proteins in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. In: *Owlcation* [online]. Florida: HubPages [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <https://owlcation.com/stem/Misfolded-Proteins-Human-Diseases-and-Possible-Treatments>.

CUNEO, Cinzia, 2018. *Jídlem proti Alzheimerově chorobě a jiným neurodegenerativním nemocem*. Přeložil Dominika TRUBAČOVÁ. Brno: CPress, 223 s. ISBN 978-80-264-1806-1.

ČECHOVÁ, Kateřina, Adéla FENDRYCH MAZANCOVÁ a Hana MARKOVÁ, 2019. *V bludišti jménem Alzheimer: na co v ordinaci nezbývá čas*. Praha: Management Press, 432 s. ISBN 978-80-264-2707-0.

DIETER, Laura S a Steven ESTUS, 2010. Isoform of APOE with retained intron 3; quantitation and identification of an associated single nucleotide polymorphism. *Molecular Neurodegeneration* [online]. **5**(34) [cit. 2020-04-14]. ISSN 1750-1326. Dostupné z: <http://molecularneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1326-5-34>.

DROBÍLKOVÁ, Petra, 2018. Elektroencefalografie (EEG) – co je to a co znamenají výsledky? In: *Rehabilitace.info: Magazín o zdrav* [online]. Praha: Tým Rehabilitace.info [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <https://www.rehabilitace.info/zdravotni/elektroencefalografie-eeg-co-je-to-a-co-znamenaji-vysledky/>.

DUNSIRE, Deborah, 2019. Ebixa Treatment Initiation Pack. In: *Emc* [online]. UK: Lundbeck Limited [cit. 2020-04-17]. Dostupné z: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1702/pil>.

FERDA, Jiří, Eva FERDOVÁ a Jan BAXA, 2017. Hybridní zobrazení PET/MR. *Česká radiologie* [online]. Plzeň, **71**(4), 353-362 [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: http://www.cesradiol.cz/dwnld/CesRad_1704_353_362.pdf.

FERDA, Jiří, Eva FERDOVÁ, Jan BAXA, Vít MATOUŠEK, Jakub HORT a Jiří CERMAN, 2015. PET/MR u neurodegenerativních onemocnění s kognitivním deficitem. *Česká radiologie* [online]. Plzeň, **64**(4), 229-237 [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: http://www.cesradiol.cz/dwnld/CesRad_1504_229_237.pdf.

FISH, Paul V., David STEADMAN, Elliott D. BAYLE a Paul WHITING, 2019. New approaches for the treatment of Alzheimer's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [online]. **29**(2), 125-133 [cit. 2020-04-14]. ISSN 0960894X. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960894X18309016>.

GLADE, Michael J. a Kyl SMITH, 2015. Phosphatidylserine and the human brain. *Nutrition* [online]. **31**(6), 781-786 [cit. 2020-04-19]. ISSN 08999007. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0899900714004523>.

GUTIERREZ, David, 2011. Is coconut oil the secret cure for Alzheimer's disease? In: *Natural news: Defending Health, Life and Liberty* [online]. USA: Natural News Network [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: https://www.naturalnews.com/030919_coconut_oil_Alzheimers.html.

HAVLÉNOVÁ, Věra a Ladislav KABELKA, 2010. Terminální fáze Alzheimerovy choroby u 74-leté pacientky: Terminal phase of Alzheimer's disease in 74 years old women. *Paliativna medicína a liečba bolesti* [online]. Bratislava: SOLEN, 3(2), 66-68 [cit. 2020-04-16]. ISSN 1337-6896. Dostupné

z: http://www.solen.sk/index.php?page=pdf_view&pdf_id=4517&magazine_id=13.

HEEREMA, Esther, 2019. How the Clock-Drawing Test Screens for Dementia. In: *Verywell health* [online]. New York: Heerema [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <https://www.verywellhealth.com/the-clock-drawing-test-98619>.

HERMOSA, Giacomo, 2020. Q10 Coenzym. In: *2-sight.eu* [online]. Berlín: Hermosa [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <https://www.2-sight.eu/q10-coenzym/>.

HOLMANOVÁ, Drahomíra, 2019. MMSE test, Test kognitivních funkcí-Mini Mental State Exam. In: *Uzdravím.cz: magazín o zdraví, nemoci a životním stylu* [online]. Praha: Hermanová [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <https://www.uzdravim.cz/?s=mmse>.

HONEGR, Jan, Ondřej SOUKUP, Petra MAREŠOVÁ, Dávid MALIŇÁK, Jiří PATOČKA a Kamil KUČA, 2015. Imunoterapie v léčbě Alzheimerovy choroby. *Vakcinologie* [online]. 9(4), 172-182 [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <https://docplayer.cz/36353957-Imunoterapie-v-lecbe-alzheimerovy-choroby-immunotherapy-in-alzheimer-s-disease.html>.

HOSÁK, Ladislav, Michal HRDLIČKA a Jan LIBIGER, 2015. *Psychiatrie a pedopsychiatrie*. Praha: Univerzita Karlova v Praze, nakladatelství Karolinum, 648 s. ISBN 978-80-246-2998-8.

CHAN, A. P., 2008. *Alzheimer's disease research trends*. New York: Nova Biomedical Books, 311 s. ISBN 978-1-60021-712-8.

JANEČKOVÁ, Hana *et al.*, 2018. Výroční zpráva za rok 2018. In: *Česká alzheimerovská společnost* [online]. Praha: Česká alzheimerovská společnost [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <https://www.uzdravim.cz/?s=mmse>.

JANOUTOVÁ, J, M KOVALOVÁ, P AMBROZ, *et al.*, 2020. Možnosti prevence Alzheimerovy choroby. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* [online]. **83**(1), 28-32 [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <https://www.csmn.eu/casopisy/ceska-slovenska-neurologie/2020-1-4/moznosti-prevence-alzheimerovy-choroby-121146>.

JIRÁK, Roman, 2009. Donepezil. *Farmakoterapie* [online]. Praha: Farmakon Press, spol., **6**(6) [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <https://www.farmakoterapie.cz/c2207/donepezil>.

JIRÁK, Roman, 2015. Galantamin a jeho úkol v léčbě kognitivních funkcí. *Česká a slovenská psychiatrie* [online]. **111**(3), 127-132 [cit. 2020-04-16]. ISSN 1212-0383. Dostupné z: <http://www.cspsychiatr.cz/detail.php?stat=1022>.

JIRÁK, Roman, Iva HOLMEROVÁ a Claudia BORZOVÁ, 2009. *Demence a jiné poruchy paměti: komunikace a každodenní péče*. Praha: Grada, 176 s. ISBN 978-80-247-2454-6.

JUCKER, Mathias, Konrad BEYREUTHER, Christian HAASS, R. M. NITSCH a Y. CHRISTEN, 2006. *Alzheimer: 100 Years and Beyond*. Berlín: Springer. ISBN 978-3-540-37651-4.

KARCH, Celeste M., Damián HERNÁNDEZ, Jen-Chyong WANG, *et al.*, 2018. Human fibroblast and stem cell resource from the Dominantly Inherited Alzheimer Network. *Alzheimer's Research & Therapy* [online]. **10**(69) [cit. 2020-04-14]. ISSN 1758-9193. Dostupné z: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-018-0400-0>.

KOLÁR, Martin, 2018. Víte, že je bylina na demenci a Alzheimerovu chorobu? Jmenuje se gotu kola! In: *Prima Nápady* [online]. Praha: FTV Prima [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <https://primanapady.cz/clanek-1687-vite-ze-je-bylina-na-demenci-alzheimerovu-chorobu-jmenuje-se-gotu-kola>.

KOUKOLÍK, František a Roman JIRÁK, 1998. *Alzheimerova nemoc a další demence*. Praha: Grada, 232 s. ISBN 80-7169-615-3.

KUČEROVÁ, Helena, 2006. *Demence v kazuistikách*. Praha: Grada, 109 s. ISBN 80-247-1491-4.

KUMAR, Vinay, Abul K. ABBAS, Jon C. ASTER a Stanley L. ROBBINS, 2013. *Robbins basic pathology*. 9. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 910 s. ISBN 978-0-8089-2432-6.

KUPKA, Karel, 2020. Zobrazovací metody nukleární medicíny. In: *Prima Nápady* [online]. Praha: Kupka [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <http://unm.lf1.cuni.cz/zobrazov.html>.

LANE, Chris, 2018. Amyloid pathology transmission in lab mice and historic medical treatments. In: *UCL News* [online]. London: University College London [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <https://www.ucl.ac.uk/news/2018/dec/amyloid-pathology-transmission-lab-mice-and-historic-medical-treatments>.

LUKÁŠ, Karel a Aleš ŽÁK, 2014. *Chorobné znaky a příznaky: diferenciální diagnostika*. Praha: Grada, 890 s. ISBN 978-80-247-5067-5.

LUŽNÝ, Jan, 2012. *Gerontopsychiatrie*. Praha: Triton, 160 s. ISBN 978-80-7387-573-2.

MACDONALD, Alan B., 2006. Plaques of Alzheimer's disease originate from cysts of *Borrelia burgdorferi*, the Lyme disease spirochete. *Medical Hypotheses* [online]. **67**(3), 592-600 [cit. 2020-04-14]. ISSN 03069877. Dostupné z: <https://www.lymeresourcecentre.com/research/227>.

MALÍKOVÁ, Hana, 2019. *Základy radiologie a zobrazovacích metod*. Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, 158 s. ISBN 978-80-246-4036-5.

MAREŠ, Jan, 2019. Lumbální punkce v diagnostice neurologických onemocnění. In: *Inspirante* [online]. Praha: Revenium [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <https://inspirante.cz/index.php/2019/11/28/lumbalni-punkce-v-diagnostice-neurologickych-onemocneni/>.

MARSHALL, Gad A., 2018. Alzheimer's disease: A guide to diagnosis, treatment, and caregiving. In: *Harvard Health: Health information and medical information* [online]. Cambridge: Harvard Health publishing [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <https://www.health.harvard.edu/diseases-and-conditions/alzheimers-disease-a-guide-to-diagnosis-treatment-and-caregiving>.

MÁTĽ, Ondřej, Martina MÁTLOVÁ a Iva HOLMEROVÁ, 2016. *Zpráva o stavu demence 2016*. Praha: Česká alzheimerovská společnost, 43 s. ISBN 978-80-86541-50-1.

MÁTLOVÁ, Martina, 2018. Nezapomeň na... In: *Česká alzheimerovská společnost* [online]. Praha: Česká alzheimerovská společnost [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <http://www.alzheimer.cz/res/archive/005/000595.pdf?seek=1537176822>.

MIKI, Tomoko, Osamu YOKOTA, Takashi HARAGUCHI, Takeshi IKEUCHI, Bin ZHU, Shintaro TAKENOSHITA, Seishi TERADA a Norihito YAMADA, 2019. Young adult-onset, very slowly progressive cognitive decline with spastic paraparesis in Alzheimer's disease with cotton wool plaques due to a novel presenilin1 G417S mutation. *Acta Neuropathologica Communications* [online]. 7(19) [cit. 2020-04-14]. ISSN 2051-5960. Dostupné z: <https://actaneurocomms.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40478-019-0672-z>.

MIKLOSSY, Judith, 2017. *Handbook of infection in Alzheimer's disease*. 5. Washington, DC: IOS Press, 404 s. ISBN 9781614997061.

MURRAY, Frank, 2012. *Minimizing the risk of Alzheimer's disease*. New York: Algora Publishing, 316 s. ISBN 978-0-87586-934-6.

NEZBEDA, Ondřej, 2016. *Průvodce smrtelníka: prakticky o posledních věcech člověka*. Praha: Paseka, 288 s. ISBN 978-80-7432-747-6.

NIKOLAI, Tomáš, Martin VYHNÁLEK, Hana ŠTĚPÁNKOVÁ a Karolína HORÁKOVÁ, 2013. *Neuropsychologická diagnostika kognitivního deficitu u Alzheimerovy choroby*. Praha: Psychiatrické centrum, 64 s. ISBN 978-80-87142-25-7.

OCHOA, John Fredy, Joan Francesc ALONSO, Jon Edinson DUQUE, Carlos Andrés TOBÓN, Ana BAENA, Francisco LOPERA, Miguel Angel MAÑANAS a Alher Mauricio HERNÁNDEZ, 2017. Precuneus Failures in Subjects of the PSEN1 E280A Family at Risk of Developing Alzheimer's Disease Detected Using Quantitative Electroencephalography. *Journal of Alzheimer's Disease* [online]. **58**(4), 1229-1244 [cit. 2020-04-16]. ISSN 13872877. Dostupné z: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-161291>.

OPPOLZER, Ursula, 2019. *Zlepšete si paměť, koncentraci a myšlení: praktická cvičení, testy a tipy*. Přeložil Gabriela THÖNDLOVÁ. Praha: Grada Publishing, 224 s. ISBN 978-80-271-2877-8.

PAHADE, Jay K., 2019. Positron Emission Tomography - Computed Tomography (PET/CT). In: *RadiologyInfo.org: For patients* [online]. Severní Amerika: Radiological Society of North America [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <https://www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?pg=pet>.

PARETS, Sebastià, Ángel IRIGOYEN, Margarita ORDINAS, *et al.*, 2020. 2-Hydroxy-Docosahexaenoic Acid Is Converted Into Heneicosapentaenoic Acid via α -Oxidation: Implications for Alzheimer's Disease Therapy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* [online]. **8**(164), 1-17 [cit. 2020-04-19]. ISSN 2296-634X. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcell.2020.00164/full>.

PATEL, Devanshi, Jesse MEZ, Badri N. VARDARAJAN, *et al.*, 2019. Association of Rare Coding Mutations With Alzheimer Disease and Other Dementias Among Adults of European Ancestry. *JAMA Network Open* [online]. **2**(3), 1-16 [cit. 2020-04-14]. ISSN 2574-3805. Dostupné z: <http://jamanetworkopen.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamanetworkopen.2019.1350>.

PIDRMAN, Vladimír, 2007. *Demence*. Praha: Grada, 183 s. ISBN 978-80-247-1490-5.

RABOUC, Jiří, 2010. Kognitivní funkce, stárnutí a stravovací návyky. *Čes a slov Psychiatr* [online]. Praha, 5(1), 81-86 [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <http://www.cspsychiatr.cz/detail.php?stat=37>.

RABOCH, Jiří a Pavel PAVLOVSKÝ, 2012. *Psychiatrie*. Praha: Karolinum, 466 s. ISBN 978-80-246-1985-9.

RESSNER, Pavel, 2004. Alzheimerova choroba – diagnostika a léčba. *Neurologie pro praxi* [online]. Praha, 5(1), 11-16 [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2004/01/04.pdf>.

RUBIN, Geoffrey D, 2018. Computed Tomography (CT) - Head. In: *RadiologyInfo.org: For patients* [online]. Severní Amerika: Radiological Society of North America [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <https://www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?pg=headct>.

SHABIR, Osman, 2019. Omega-3 and Alzheimer's Disease. In: *News Medical: life sciences* [online]. Manchester: AZoNetwork [cit. 2020-04-16]. Dostupné z: <https://www.news-medical.net/health/Omega-3-and-Alzheimers-Disease.aspx>.

SHERZAI, Dean a Ayesha SHERZAI, 2017. *The Alzheimer's Solution: A revolutionary guide to how you can prevent and reverse memory loss*. USA: HarperCollins, 400 s. ISBN 978-1-47116-278-7.

SCHAEFFER, Evelin L., Micheli FIGUEIRO a Wagner F. GATTAZ, 2011. Insights into Alzheimer disease pathogenesis from studies in transgenic animal models. *Clinics* [online]. 66(1), 45-54 [cit. 2020-04-22]. ISSN 1807-5932. Dostupné z: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S180759322011001300006&lng=en&nrm=iso&tlng=en.

SCHMITT, Michal, 2004. Pozitronová emisní tomografie. *3POL* [online]. 4(1), 13 [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <https://www.3pol.cz/data/web/casopis/2004/unor2004.pdf>.

SCHWARTZ, Michal, Anat LONDON a Olle LINDVALL, 2015. *Neuroimmunity: a new science that will revolutionize how we keep our brains healthy and young*. New Haven: Yale University Press, 282 s. ISBN 978-0-300-20347-9.

SLIMÁKOVÁ, Margit, 2018. Alzheimerova demence. In: *Pharm.Dr. MARGIT Slimáková: specialistka na zdravotní prevenci a výživu* [online]. Praha: Slimáková [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <https://www.margit.cz/alzheimer-vysvetleni-terapie>.

SLÍVA, Jiří, 2008. Rivastigmin. In: *Edukafarm: vzdělání v oblasti OTC a Rx léčiv* [online]. Praha: Procházka [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <http://www.edukafarm.cz/c99-reminyl-galantamin-profil-leciveho-pripravku>.

SUCHÁ, Jitka a Eva JAROLÍMOVÁ, 2017. *Trénink paměti pro seniory: prevence Alzheimerovy choroby a dalších závažných onemocnění*. Brno: Edika, 136 s. ISBN 978-80-266-0570-6.

ŠTEFÁNEK, Jiří, 2011a. Galantamin: profil léčivého přípravku. In: *Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK* [online]. Praha: Fajmon [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <https://www.stefajir.cz/?q=galantamin>.

ŠTEFÁNEK, Jiří, 2011b. Memantin. In: *Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK* [online]. Praha: Fajmon [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <https://www.stefajir.cz/?q=memantin>.

ŠTĚPÁNKOVÁ, H., T. NIKOLAI, J. LUKAVSKÝ, O. BEZDÍČEK, M. VRAJOVÁ a M. KOPEČEK, 2015. Mini Mental State Examination – česká normativní studie. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* [online]. **78**(1), 57-63 [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <https://www.csmn.eu/casopisy/ceska-slovenska-neurologie/2015-1/mini-mental-state-examination-ceska-normativni-studie-50969>.

ŠVIHOVEC, Jiří a Pavel KOSTIUK, 2003. Reminyl (galantamin): profil léčivého přípravku. In: *Edukafarm: vzdělání v oblasti OTC a Rx léčiv* [online]. Praha: Procházka [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <http://www.edukafarm.cz/c99-reminyl-galantamin-profil-leciveho-pripravku>.

TEDROS, Adhanom Ghebreyesus, 2020. Dementia. In: *World Healthy Organization* [online]. Geneva: WHO [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/dementia>.

THORDARDOTTIR, Steinunn, Elena RODRIGUEZ-VIEITEZ, Ove ALMKVIST, *et al.*, 2018. Reduced penetrance of the PSEN1 H163Y autosomal dominant Alzheimer mutation: a 22-year follow-up study. *Alzheimer's Research & Therapy* [online]. **10**(45) [cit. 2020-04-15]. ISSN 1758-9193. Dostupné z: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-018-0374-y>.

VAN GIAU, Vo, Jung-Min PYUN, Jeewon SUH, Eva BAGYINSZKY, Seong Soo A. AN a Sang Yun KIM, 2019. A pathogenic PSEN1 Trp165Cys mutation associated with early-onset *al.zheimer's* disease. *BMC Neurology* [online]. **19**(188) [cit. 2020-04-14]. ISSN 1471-2377. Dostupné z: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-019-1419-y>.

VIŠŇOVSKÁ, Milota, 2017. *Pod'me vyzdraviet' spolu!* [online]. Praha: E-knihy jedou [cit. 2020-04-15]. ISBN 978-80-7589-256-0. Dostupné z: https://books.google.cz/books?id=CjdJDwAAQBAJ&pg=PA182&dq=Hlin%C3%ADk+a+Alzheimer&hl=cs&sa=X&ved=0ahUKEwjC_P_KtDnAhUOfMAKHQLNB0AQ6AEIQzAD#v=onepage&q=Alzheimer&f=false.

VOKURKA, Martin a Jan HUGO, 2015. *Velký lékařský slovník*. 10. Praha: Maxdorf, 1190 s. Jessenius. ISBN 978-80-7345-456-2.

VYHNÁLEK, Martin, 2012. Časná diagnostika Alzheimerovy choroby ve světle nových diagnostických kritérií. *Neurologie pro praxi* [online]. **6**(13), 325-329 [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2012/06/09.pdf>.

WHYTE, John a Neha PATHAK, 2018. Ginkgo. In: *WebMD* [online]. Atlanta: WebMD [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-333/ginkgo>.

YOUN, Young Chul, Eva BAGYINSZKY, HyeRyoun KIM, Byung-Ok CHOI, Seong Soo AN a SangYun KIM, 2014. Probable novel PSEN2 Val214Leu mutation in Alzheimer's disease supported by structural prediction. *BMC Neurology* [online]. **14**(105) [cit. 2020-04-15]. ISSN 1471-2377. Dostupné z: <http://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-14-105>.

ZOUL, David, 2019. Gama tomografie radioaktivních vzorků. *Aldebaran Bulletin* [online]. **17**(49), 1-3 [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: https://www.aldebaran.cz/bulletin/2019_49_zou.php.

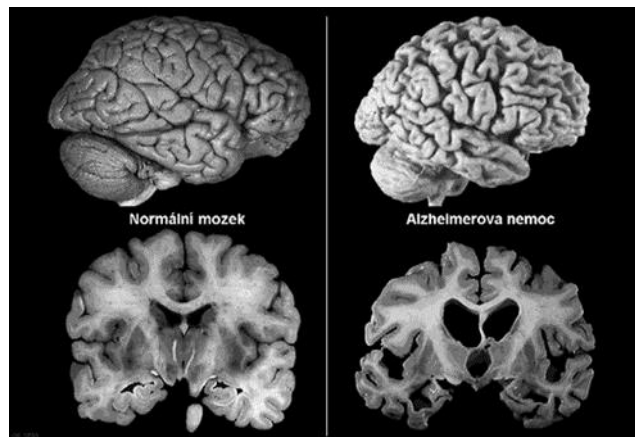
ZVĚŘOVÁ, Martina, 2017. *Alzheimerova demence*. Praha: Grada Publishing, 143 s. ISBN 978-80-271-0561-8.

12 SEZNAM PŘÍLOH

Příloha A Řez mozku (Hosák <i>et al.</i> , 2015, str. 122)	72
Příloha B Neurony (Havlénová <i>et al.</i> , 2010, str. 67)	72
Příloha C Neurony (Crampton, 2019).....	73
Příloha D Mutace na 21. chromozómu (AlzGene – Chromosom 21, c1996-2013).....	74
Příloha E Mutace PSEN1 na 14. chromozómu (AlzGene – Chromosom 14, c1996-2013).	75
Příloha F Mutace PSEN2 na 1. chromozómu (AlzGene – Chromosom 1, c1996-2013).....	76
Příloha G Výsledky testu MMSE u testovaných skupin rozřazených podle věku	77
Příloha H Výsledky první části MMSE testu u jednotlivých skupin rozřazených podle věku ...	77
Příloha I Výsledky druhé a čtvrté části MMSE testu u jednotlivých skupin rozřazených podle věku	78
Příloha J Výsledky třetí části MMSE testu u jednotlivých skupin rozřazených podle věku	78
Příloha K Ukázka procvičovacích testů (Suchá <i>et al.</i> , 2017).....	79
Příloha L Kazuistika č. 1 (Bártová <i>et al.</i> , 2011)	80

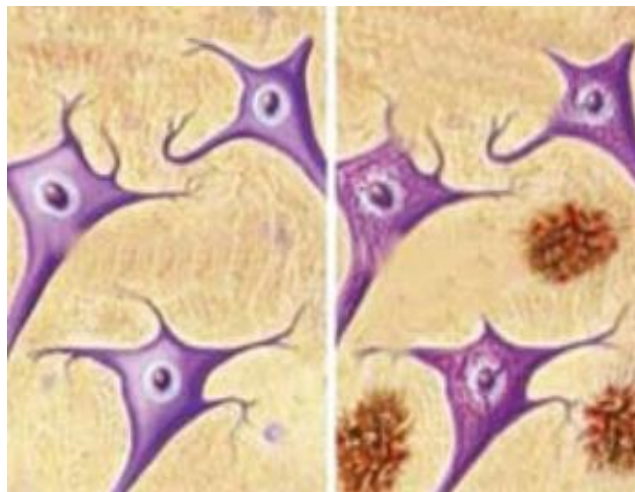
Příloha A *Řez mozku*. Převzato z: (Hosák *et al.*, 2015, str. 122).

Nalevo mozek zdravého jedince, napravo člověka postiženého středně těžkým stupněm Alzheimerovy choroby.



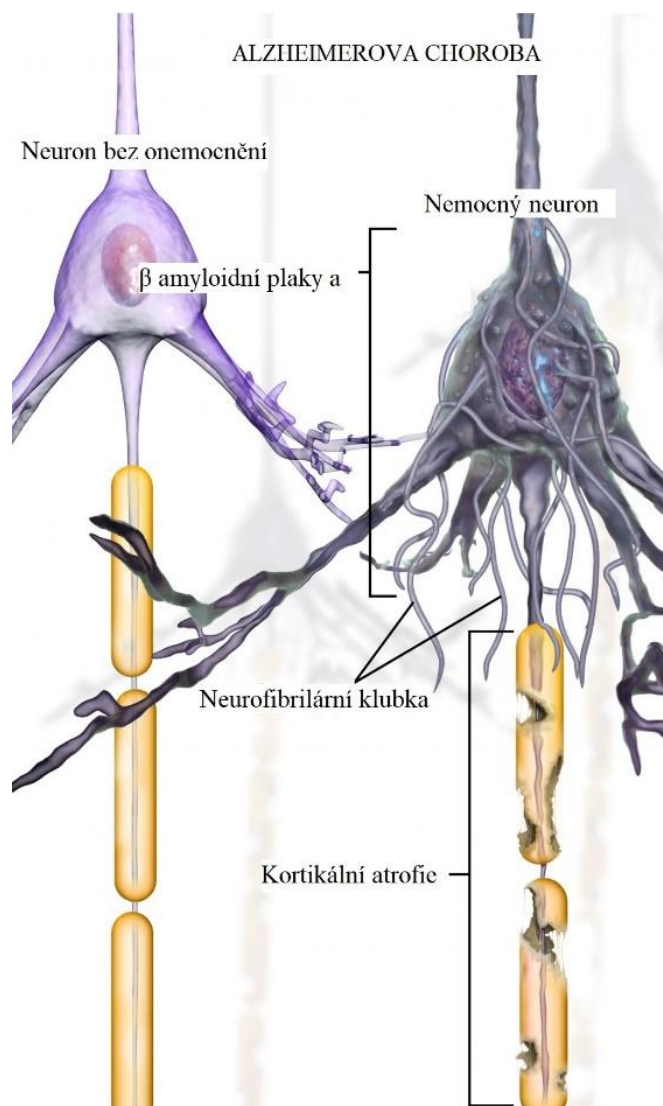
Příloha B *Neurony*. Převzato z: (Havlénová *et al.*, 2010, str. 67).

Nalevo zdravé neurony a napravo jsou neurony typické pro Alzheimerovu chorobu –neuronální klubka a neuritické plaky.

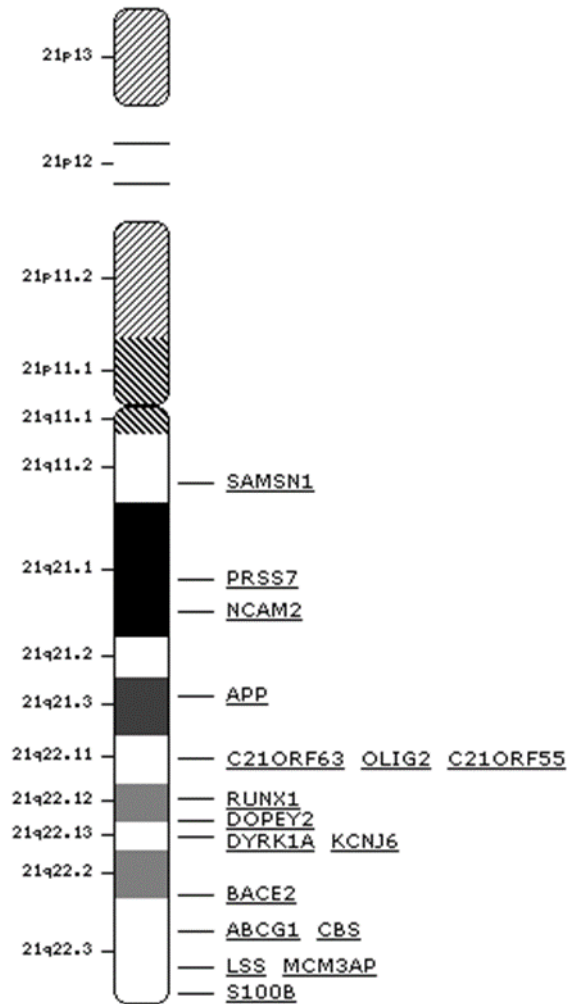


Příloha C *Neurony*. Upraveno podle: (Crampton, 2019).

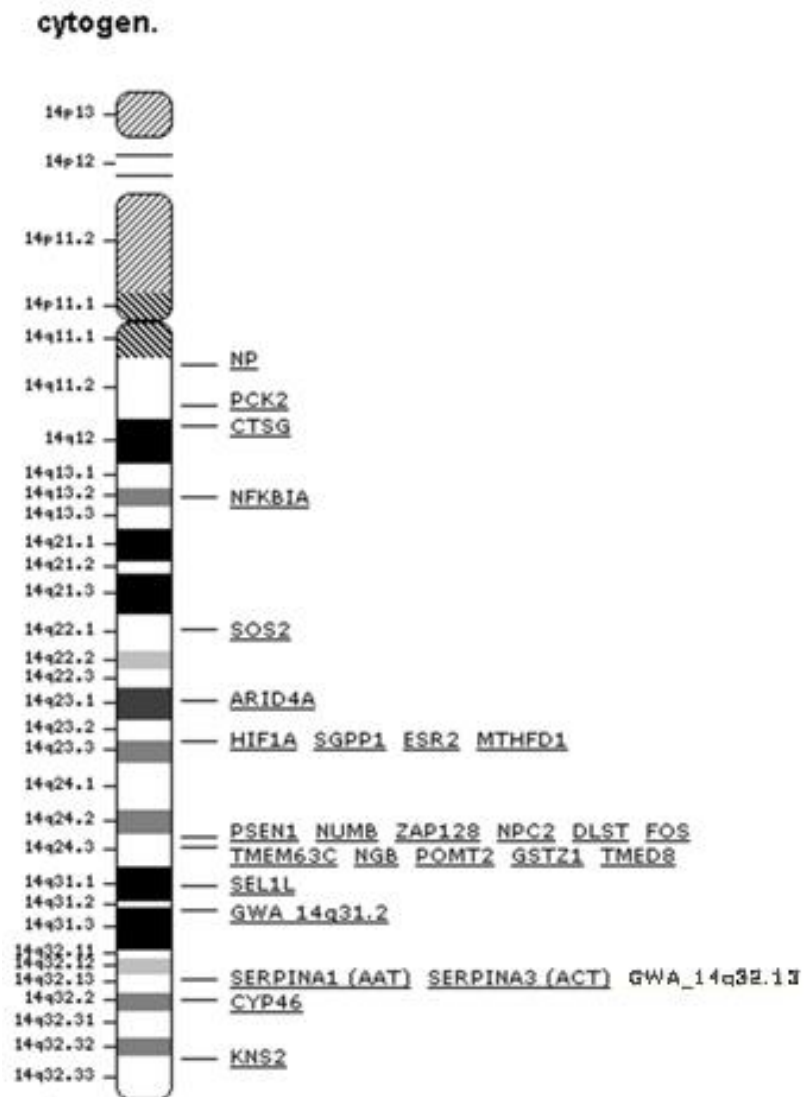
Neurony u zdravého jedince a neurony u člověka trpícího ACH.



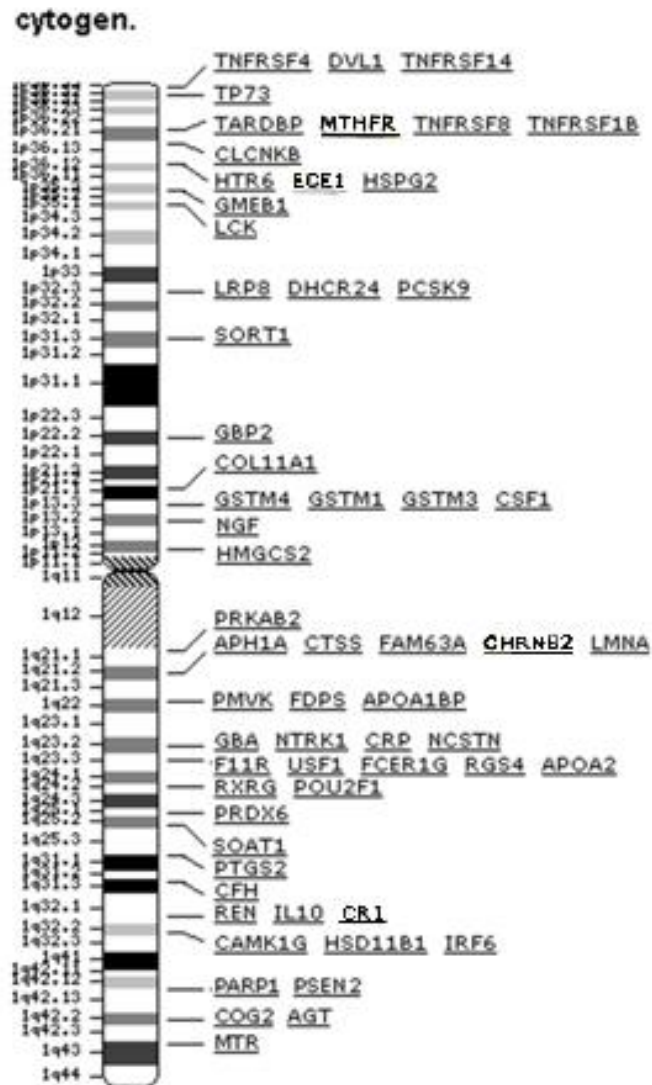
cytogen.



Příloha E *Mutace PSEN1 na 14. chromozómu*. Upraveno podle: (AlzGene – Chromosom 14, c1996-2013).

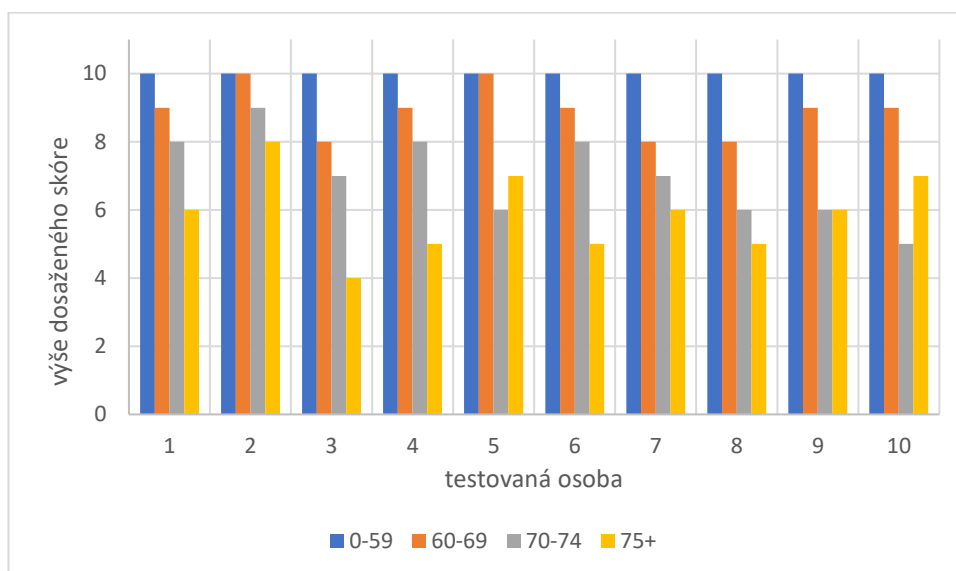


Příloha F *Mutace PSEN2 na 1. chromozómu*. Upraveno podle: (AlzGene – Chromosom 1, c1996-2013).



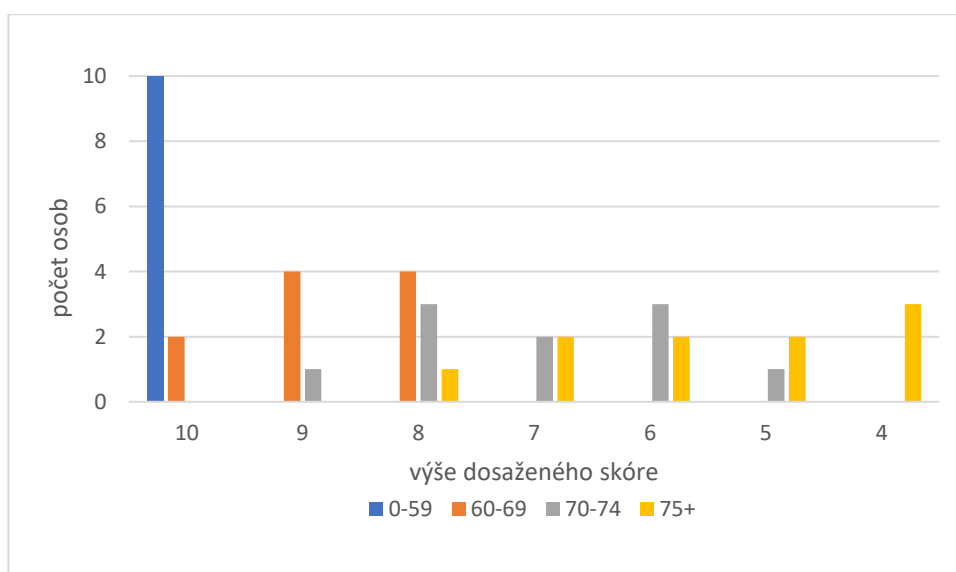
Příloha G *Výsledky testu MMSE u testovaných skupin rozřazených podle věku.*

Ve výzkumu bylo zkoumáno 30 lidí ve věku nad 60 let a 10 lidí mladších 60 let v poměru pohlaví 1:1.



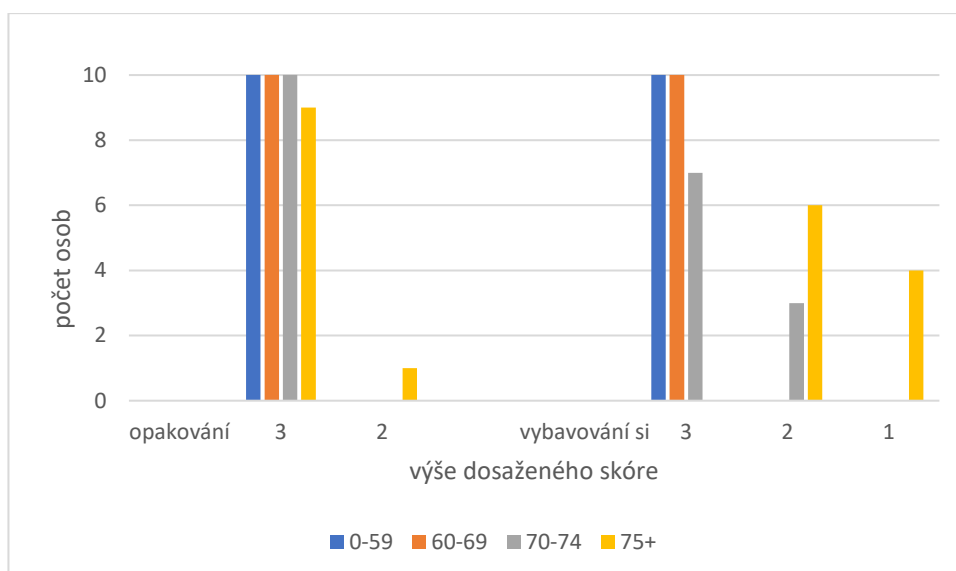
Příloha H *Výsledky první části MMSE testu u jednotlivých skupin rozřazených podle věku.*

První část se zabývala orientací jednotlivců v čase a prostoru. Ve výzkumu bylo zkoumáno 30 lidí ve věku nad 60 let a 10 lidí mladších 60 let v poměru pohlaví 1:1.



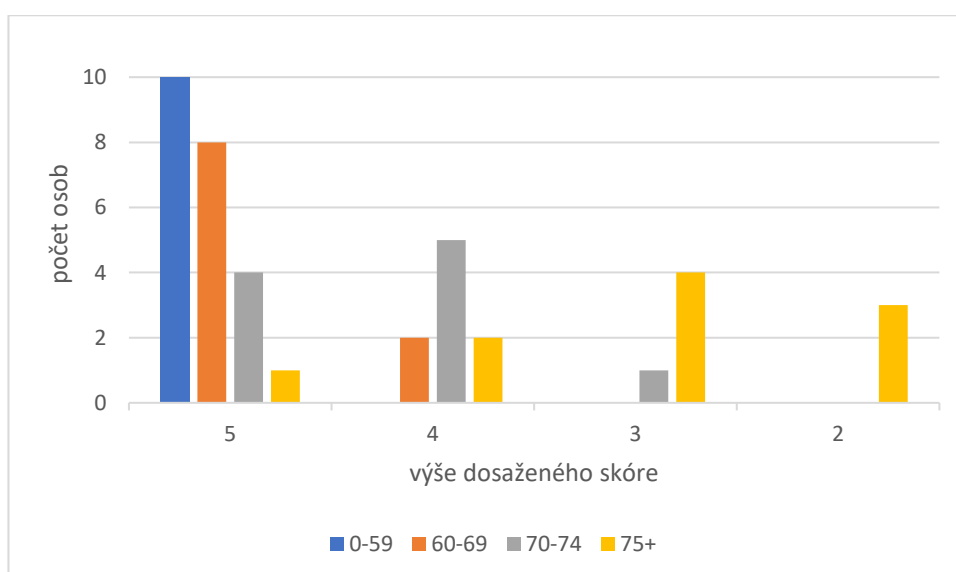
Příloha I *Výsledky druhé a čtvrté části MMSE testu u jednotlivých skupin rozřazených podle věku.*

Druhá a čtvrtá část byla zaměřena na krátkodobou paměť. Ve výzkumu bylo zkoumáno 30 lidí ve věku nad 60 let a 10 lidí mladších 60 let v poměru pohlaví 1:1.




Příloha J *Výsledky třetí části MMSE testu u jednotlivých skupin rozřazených podle věku.*

Třetí část byla zaměřená na počítačové dovednosti. Ve výzkumu bylo zkoumáno 30 lidí ve věku nad 60 let a 10 lidí mladších 60 let v poměru pohlaví 1:1.



Příloha K *Ukázka procvičovacích testů*. Upraveno podle: (Suchá *et al.*, 2017).

PROCVIČOVÁNÍ KRÁTKODOBÉ PAMĚTI					
β	□	Ψ	%	>	?
§	:	ρ	+)	↔
doku, apart, mo (_ _ _ _) tvaro, báje, sou (_ _ _ _ _)			RE _ _ _ L _ _ _ N _ P _ P _ _ _ Ř _ D _ _ Ý _ AP _ _		
Škola: ŽATUK; NÁLEP; BENČUCEI			Časový údaj: ŘÁKLANED, RÍPAL, ROÚN		
PROCVIČOVÁNÍ OBOU HEMISFÉR					
nez (obydlí) nost ma (hovězí dobytek) ita			(dopravní prostředek) vrátek (opak záporu) no		
K8onosy Ča100lovice			3nec 6inedělí		
d ?			Pr  p		

Příloha L *Kazuistika č. 1*. Upraveno podle: (Bártová *et al.*, 2011).

Pohlaví: muž

Věk: 43 let

Datum návštěvy: 15.11.2010

Sociální anamnéza: vystudoval základní školu, v době první návštěvy má problémy v práci, kvůli zapomínání, žije v domácnosti s matkou.

Rodinná anamnéza: otec opakovaně hospitalizován na psychiatrické léčebně, arogantní a zemřel ve věku 44 let na demenci. Podrobnou diagnostikou byla označena Alzheimerovu choroba jako spouštěč demence. Otec otce zemřel též na demenci. Dva ze tří otcových sourozenců (žena, muž) byli postiženi demencí. Každý z nich má syna, u kterého se projevila demence ve věku 44 a 45 let.

Nynější onemocnění: poruchy paměti.

Rok 2003:

Objektivní nález: Již v roce 2003 byly u pacienta popsány prvky mimovolných pohybů typu Huntingtonovy chorey převážně na horních končetinách.

Závěr: MMSE – 20 bodů (lehká demence).

Psychologické vyšetření: potvrzení oslabení intelektových schopností. Značně oslabené abstraktní myšlení a uvažování. S ohledem na skutečnosti je aktuální stav jedince označen jako mírná až středně těžká demence se sekundárním úzkostně depresivním prožíváním a agresivními projevy.

MRI vyšetření

Nález: Při vyšetření byla nalezena nevýrazná nespecifická ložiska demyelinizačního charakteru v bílé hmotě frontoparietálně oboustranně. Atrofie mozku nebyla zaznamenána.

EEG vyšetření

Nález: Vyšetření EEG ukázalo abnormální vlny pro hemisferální a areální organizaci a difuzní theta-beta aktivitu.

Lumbální punkce

Nález: Vyšetření likvoru u pacienta bylo z biochemického, cytologického a virologického negativní.

Genetické vyšetření

Průběh vyšetření: U pacienta byla nejprve vyšetřována a vyloučena Huntingtonova choroba. Pracovalo se s dědičnou demencí autosomálně dominantní. Zvažovala se frontotemporální demence (MAPT), Alzheimerova choroba (APP, PSEN1 a PSEN2) a Creutzfeldtova-Jakobova nemoc. Kvůli nedostupnosti testování genů nemohlo být přesně určeno o jakou nemoc se jedná.

Závěr: Pacientovi byla diagnostikována Alzheimerova choroba a nasazena léčba iAChE (rivastigmin do 12 mg za den).

Rok 2008

Objektivní nález: U pacienta stále dochází k progresi demence i přes nasazenou léčbu. Neustále pod dohledem rodiny. Po dvou letech nemoci přestaly dyskinetické pohyby horních končetin při sociálním kontaktu, ale převládá apatie. Vyšetření MRI a likvoru v roce 2005 bylo shodné jako v roce 2003.

Farmakologická anamnéza: Užívání rivastigminu. Kombinace s memantinem neúspěšná – žaludeční nevolnost, proto vysazen.

Závěr: MMSE – 13 bodů (středně těžká demence).

Genetické vyšetření – rok 2008

Průběh vyšetření: Při druhém genetickém vyšetření byla indikována molekulárně genetická analýza genů pro časnou formu ACH PSEN1 a APP. Z leukocytů periferní krve byla izolována DNA. Intronické primery byly použity ke zvětšení sekvence exonů 3.-12. genu PSEN1 a 16.-17. genu APP. Pomocí genetického analyzátoru byla objevena patogenní mutace v 5. exonu genu PSEN1 v heterozygotním stavu. Mutace je označena M139V, protože dochází k záměně z původní AK metioninu v kodón 139 za aminokyselinu valin.

Dále byla v genotypu nalezena alela ApoE4, kterou zdědil po své zcela mentálně zdravé matce.

Závěr: U pacienta bylo pomocí genetického vyšetření potvrzena předchozí diagnóza. Pacient trpí autosomálně dědičným typem časně ACH a zároveň je nositelem mutace M139V.

Rok 2010

Objektivní nález: Objevuje se apatie, značné zhoršení paměti, porucha řeči a vybavování si pojmů. Zhoršení v denních aktivitách – sám se neoblékne, nevychází z domu, neumí použít příbor. Patrné poruchy potravy a občasné vynechání léků. Stále v péči matky.

Farmakologická anamnéza: Rivastigminové náplasti, které pacient strhával, byly nahrazeny tabletami.

MRI vyšetření

Nález: Kontrolním vyšetřením MRI byla odhalena atrofie mozku, rozšíření komorového systému a subarachnoideálních prostorů konvexit.

Závěr: U pacienta bylo pomocí genetického vyšetření potvrzena předchozí diagnóza. Pacient trpí autosomálně dědičným typem časně ACH a zároveň je nositelem mutace M139V.

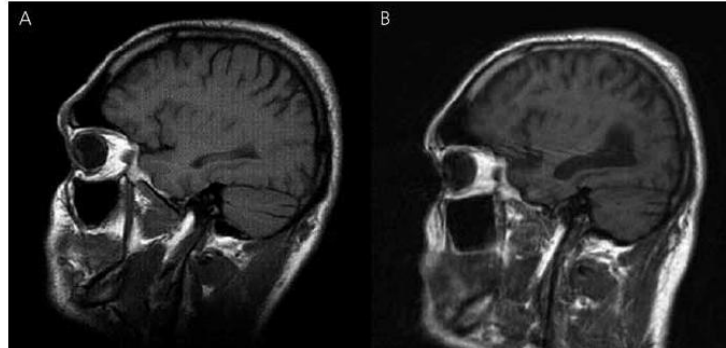
Diskuze: V roce 2011 byla zajištěna dokumentace bratrance pacienta. U bratrance se první příznaky objevily ve 46 let, kdy měl problém s orientací v prostoru a kvůli tomu ztratil zaměstnání. Psychologické vyšetření v následném roce (rok 2007) odhalilo poruchu orientace v čase i v prostoru. Vyšetření likvoru bylo normální a v testu MMSE dosáhl 20 bodů. V roce 2008 bylo u něj provedené MRI vyšetření odhalující širší subarachnoideální prostor, atrofii mozku a ložiska v bílé hmotě obou hemisfér. Po nasazení léčby rivastigminem se jeho stav nezlepšil, naopak docházelo k progresi. V roce 2010 byl pacient podroben genetickému vyšetření se zaměřením na exon 5 genu PSEN1. Vyšetření odhalilo stejnou mutaci jako má náš pacient, tedy M139V.

U mutace M139V jsou v závěrečných fázích onemocnění popsány poruchy chůze, epileptické stavy a myoklonické křeče. Nástup demence u této mutace se pohybuje mezi 32. a 48. rokem života.

Závěr: Pacient trpí časnou formou ACH, která je autosomálně dominantně dědičná. Díky anamnéze bratrance pacienta bylo patrné, že oba otcové, kteří zemřeli v důsledku časně ACH, nesli stejnou mutaci genu jako zbylí členové rodiny, tedy mutaci M139V. To potvrdily i provedené testy rodinných příslušníků. Definitivně byla vyloučena jiná příčina demence.

V průběhu osmiletého vyšetřování došlo k výrazné atrofii mozku a k rozšíření mozkových komor.

Obrázek č. 1: MRI vyšetření mozku. Sagitální řezy – patrná atrofie. Nalevo obrázek MRI z roku 2003 a napravo MRI z roku 2010. Převzato z: (Bártová *et al.*, 2011, str. 571).



Obrázek č. 2: MRI vyšetření mozku. Transverzální řezy – patrná atrofie. Nalevo obrázek MRI z roku 2003 a napravo MRI z roku 2010. Převzato z: (Bártová *et al.*, 2011, str. 571).

