

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta



Potenciální plazmatické biomarkery Alzheimerovy choroby

Habilitační práce

Martina Zvěřová

Praha, 2018

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem habilitační práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

Poděkování:

Chtěla bych poděkovat za spolupráci všem svým kolegům, kteří se spolupodíleli na výzkumných záměrech prováděných díky významné podpoře přednosta kliniky pana profesora Rabocha na Psychiatrické klinice 1. LF UK, děkuji jmenovitě doc. Romanu Jirákoví, Dr. Janě Hroudové, Dr. Evě Kitzlerové. Velké díky za spolupráci a neocenitelné připomínky patří profesorovi Zdeňku Fišarovi.

Výzkumné práce byly podpořeny:

Programovým projektem MZ ČR s reg. č. 15-28967A, Výzkumným záměrem MSM 0021620849, projektem MZ ČR – RVO - VFN64165 a projektem UK PRVOUK-P26/LF1/4, grant GA ČR č. 17-05292S a výzkumným záměrem UK PROGRES Q27/LF1

Obsah

1.	Úvod	6
2.	Historie Alzheimerovy choroby	7
3.	Epidemiologie Alzheimerovy choroby (AD)	7
3.1	Situace v České republice	8
3.2	Rizikové faktory vzniku AD	9
4.	Syndrom demence	11
5.	Rozdělení demencí	13
5.1	Rozdělení demencí podle etiologie	14
5.2	Rozdělení demencí podle lokalizace	15
6.	Neuropatologie a patofyziologie Alzheimerovy choroby	18
6.1	Základní anatomické a patologické poznatky, beta amyloid, tau-protein	18
6.2	Patofyziologické a patochemické změny v mozku, neuronální degenerace	19
6.3	Poruchy neurotransmiterových systémů	21
7.	Etiopatogeneze Alzheimerovy choroby (AD)	21
7.1	Sporadická a familiární forma nemoci, varianty	21
7.2	Identifikované geny zodpovědné za vznik familiární formy nemoci a jejich mutace	23
7.3	Genetická predikce sporadické a familiární formy nemoci	24
8.	Diferenciální diagnostika AD, diagnostický závěr	25
8.1	Hlavní diagnostická kritéria	25
8.2	Nálezy podporující diagnózu AD	29
8.3	Nová diagnostická kritéria AD	30
8.4	Kritéria vylučující diagnózu Alzheimerovy choroby	31
8.5	Prevalence AD patologie	32
9.	Klinické aspekty Alzheimerovy choroby	33
9.1	Klinické formy a stádia Alzheimerovy choroby	33
9.2	Poruchy kognitivních funkcí	34

9.3	Behaviorální a psychologické poruchy (BPSD)	34
10.	Terapie Alzheimerovy choroby	37
10.1	Farmakologická léčba	37
10.2	Nefarmakologická léčba	39
11.	Mírná kognitivní porucha (MCI)	39
11.1	Mírná kognitivní porucha a jednotlivé typy demence	41
11.2	Rizikové faktory pro možnou konverzi MCI do demence	42
12.	Nová zjištění v oblasti výzkumu Alzheimerovy demence	43
13.	Biomarkery	47
13.1	Dělení biomarkerů a možnosti jejich využití	47
13.2	Biomarkery v psychiatrii	50
13.3	Biomarkery Alzheimerovy choroby	50
14.	Přehled známých fluidních biomarkerů neurodegenerativních změn v mozku, možnosti jejich využití	53
14.1	Fluidní biomarkery k průkazu amyloidové patologie	53
14.2	Fluidní biomarkery k průkazu tau patologie (přítomnost neuronálních klubíček)	54
14.3	Fluidní biomarkery k průkazu neurodegenerace	55
14.4	Fluidní biomarkery k průkazu synaptické patologie	57
14.5	Fluidní biomarkery ke zjištění stavu hematokvoroové a hematoencefalické bariéry	57
15.	Publikované práce – souhrn k vlastnímu výzkumu	59
15.1	Alzheimer's disease and blood-based biomarkers – potential contexts of use	59
15.2	Plasma cortisol in Alzheimer's disease with or without depressive symptoms	59
15.3	Plasma homocysteine in Alzheimer's disease with/without co-morbid depressive symptoms	59
15.4	GSK3 β , CREB, and BDNF in peripheral blood of patients with Alzheimer's disease and depression	59
15.5	Mitochondrial respiration in the platelets of patients with Alzheimer's disease	60
15.6	Interactions Among Polymorphisms of Susceptibility <i>Loci</i> for Alzheimer's Disease or Depressive Disorder	60
15.7	Interplay between the <i>APOE</i> genotype and possible plasma biomarkers in Alzheimer's disease	60
.		60

15.8	Biologické markery Alzheimerovy choroby – vlastní výsledky z řešení výzkumného záměru – souhrn	60
16.	Závěr	73
17.	Literatura	75
18.	Zkratky	89
19.	Seznam vybraných publikací	91

1. Úvod

Alzheimerova choroba (Alzheimer's Disease – AD) je závažné progresivní a ireverzibilní neurodegenerativní onemocnění, které zasahuje do života celé pacientovy rodiny. Jde o nejčastěji se vyskytující formu demence, s prevalencí 1 % populace a je čtvrtou až pátou nejčastější příčinou smrti. Alzheimerova choroba patří mezi infaustní onemocnění, včasnou léčbou však lze její průběh podstatně zpomalit, a zejména udržet pacienty v lehčích stádiích demence. Kauzální terapie v současnosti neexistuje. S postupem choroby se pacient stává plně závislým na péči druhých osob. Onemocnění vede ve svém důsledku k obrazu těžké intelektové deteriorace. Charakteristickým rysem nemoci je nenápadný plíživý začátek, kdy si prvních příznaků povšimne spíše okolí než samotný pacient. Na počátku onemocnění jsou obvyklé diskrétní změny afektivity typu anxiety, iritability, deprese a apatie. Klinický obraz choroby je podmíněn kortikální degenerací, pro níž je typická porucha všípivosti s výpadky paměti na nedávno proběhlé události. Postupně dochází i k postižení nekognitivních funkcí. Patogeneze vzniku této nemoci není dosud uspokojivě objasněna, hlavním etiopatogenetickým činitelem je pravděpodobně atrofie mozku, doprovázená řadou chorobných změn. Hypotéz o vzniku nemoci je celá řada, přičemž některé zavržené se dostávají znovu do popředí zájmu. I když jsou známy jednotlivé články neurodegenerace, zatím nám unikají vzájemné souvislosti a základní spouštěcí mechanismus. Předpokládá se, že stěžejním mechanismem, který vede ke jmenovaným dějům, je zejména tvorba a ukládání beta-amyloidu (AB) (Zvěřová, 2017).

Přes velký pokrok, který byl dosažen jak v porozumění patofyziologie a průběhu Alzheimerovy nemoci, tak ve vývoji nových laboratorních i zobrazovacích metod, kdy se prosadila neuroprotektivní strategie její léčby, nebyla zatím vyvinuta žádná nová metoda pro biochemickou diagnostiku AD, průkazná a pro pacienty méně zatěžující než odběr mozkomíšního moku. Předmětem výzkumu je tak vývoj spolehlivých, dostatečně citlivých, neinvazivních a nákladově efektivních diagnostických biomarkerů (genetických, biochemických, fyziologických, neuroendokrinních či jiných biologických), které by pomohly k časně diagnostice Alzheimerovy demence, nebo k predikci odezvy na farmakoterapii. Stále zůstává hlavním diagnostickým nástrojem klinické pozorování, vlastní psychiatrické a neuropsychologické vyšetření spolu se zhodnocením informací od příbuzných nemocného.

2. Historie Alzheimerovy choroby

Príznaky tohoto onemocnění poprvé popsal německý psychiatr a neuropatolog Alois Alzheimer v roce 1906. Od roku 1902 pracoval u profesora Kraepelina v Heidelbergu, se kterým později působil na univerzitní psychiatrické klinice v Mnichově – v té době věhlasném pracovišti, kde se scházely kapacity německé psychiatrie. O „podivně těžkém případě onemocnění mozkové kůry u pacientky Auguste Deterové, která zemřela ve věku 55 let zcela dementní“, přednášel tehdy dvaadvacetiletý Alzheimer poprvé na lékařské konferenci v Tübingenu, jež se konala 3. listopadu 1906. Při pitvě mozku zemřelé našel mnoho zvláštních plaků a vláken. V roce 1910 byly na Kraepelinovu přímluvu Alzheimerem charakterizované změny mozkové tkáně pojmenovány po svém objeviteli. Alois Alzheimer zemřel 19. prosince 1915 ve slezské Vratislavi na selhání srdce, pohřben byl vedle své ženy na hřbitově ve Frankfurtu nad Mohanem v Německu. Ve stejném roce jako Alzheimer (1907) publikoval obdobnou práci, týkající se sedmi (některé zdroje uvádějí dvanáct) pacientů, psychiatr a neuropatolog Oskar Fischer (1876–1942), který působil na pražské psychiatrické klinice, a který se věnoval výzkumům stejného onemocnění (Goedert, 2009).

3. Epidemiologie Alzheimerovy choroby (AD)

Alzheimerova choroba je s prevalencí 1 % populace nejčastější ze všech demencí a čtvrtou až pátou nejčastější příčinou smrti. V čisté formě jde asi o 50–75 % všech demencí, smíšené formy představují 10–20 % všech demencí. Mezi další nejčastější degenerativní demence (necelých 5 %) patří demence s Lewyho tělísky (LBD) a skupina frontotemporálních demencí (FTD) – asi 5–10 % (WHO, 2016). Řada pacientů s AD, LBD a FTD má současně přítomnu i vaskulární složku, mluvíme pak o demencích smíšených. Vaskulární demence ve své čisté formě tvoří 20–30 % všech demencí (WHO, 2016). Zbývajících 10 % tvoří ostatní příčiny demencí. Velmi vzácně se objevují demence dětského věku (např. demence degenerativního a demyelinizačního původu – Friedreichova ataxie, degenerace bazálních ganglií s demencí, cerebrotinální degenerace, Hellerova infantilní demence a další). Incidence AD stoupá exponenciálně s věkem, mezi 65 a 74 lety je 3 %, mezi 75 a 84 lety je již 19 % a po 85. roce věku dosahuje 50 % (Kumar, 2007). Mnoho případů onemocnění zůstává nediodagnostikovaných a neléčených. Proto je Alzheimerova choroba také někdy označována jako tichá epidemie. Ve světě trpí nějakým typem demence více než 47,5 milionů lidí, z toho více než polovina (58 %) žije v nízko- a středně příjmových zemích. Studie WHO z roku 2016 předpokládá, že se počet nemocných demencí v roce 2050 ztrojnásobí na cca 135,5 milionu, z nichž cca 68 % bude žít

v nízko a středně příjmových zemích (WHO, 2016). Jen v Evropě se počet nemocných pravděpodobně zdvojnásobí ze současných 10 na 19 milionů, přičemž 15 milionů jich bude žít v dnešní Evropské unii. Každoročně přibývá celosvětově 7,7 milionů nových případů tohoto onemocnění, odhadem každé 4 sekundy přibude jeden člověk s demencí. Z tohoto počtu připadá přibližně 3,6 milionu (46 %) na Asii, 2,3 milionu (31 %) na Evropu, 1,2 milionu (16 %) na Severní a Jižní Ameriku a 0,5 milionu (7 %) na Afriku (Úzis, 2012).

Demence a poruchy kognitivních funkcí patří celosvětově mezi hlavní faktory, které vedou u seniorů k invaliditě a závislosti na okolí. Ve věkové kategorii nad 60 let trpí nyní demencí asi každý 5.– 8. člověk (WHO, 2016). Z dostupných srovnávacích studií Světové zdravotnické organizace vyplývá, že ve střední Evropě je zastoupení lidí s demencí přibližně stejné jako v průměru jinde ve světě. Demencí trpí necelá 2 % Evropanů (1,55 %). Česká republika je s 1,36 % mírně pod unijním průměrem. Rozdíly v EU jsou přitom poměrně velké, nejvíce zatížená Itálie má dvojnásobnou prevalenci demence než Kypr. Společensky a hospodářsky vyspělejší země vykazují zastoupení této nemoci relativně vyšší. V posledních 25 letech byl v některých studiích, prováděných v USA a v řadě vyspělých evropských zemích, zaznamenán mírný pokles věkově specifického rizika vzniku AD a dalších typů demencí. Tento pokles lze přičíst k rostoucí úrovni vzdělanosti populace i k lepší prevenci a léčbě kardiovaskulárních chorob, které jsou jedním z rizikových faktorů pro vznik demence. (Ve středně a nízko příjmových zemích podobný pokles zaznamenán nebyl). Jde na jednu stranu o pozitivní zjištění, nicméně odhad celkového nárůstu onemocnění v populaci je i nadále alarmující pro svou dramaticky vzrůstající tendenci. Jejimi hlavními důvody je celosvětové stárnutí populace (mj. v důsledku neustálého pokroku medicíny, dostupnosti lékařské pomoci, zlepšování sociálních i ekonomických podmínek a podmínek životního prostředí; do středního a vyššího věku se také postupně dostávají silné populační ročníky, tzv. baby-boomers 70. a 80. let minulého století) a nárůst počtu nemocných středního věku s DM II. typu a obezitou – výraznými rizikovými faktory pro vznik demence (Alzheimer's Association, 2017).

3.1 Situace v České republice

V České republice žije dnes s některou formou demence kolem 150 000 lidí (odhad zahraničních prevalenčních studií) (Mátl, 2014). Z tohoto počtu jsou přitom více než dvě třetiny ženského pohlaví. Ve všech věkových skupinách je odhadem asi 45,5 tisíce mužů trpících demencí a cca 97,7 tisíc žen. Ve věkové skupině 80–85 let je jejím projevem postiženo více než

10 % populace. Předpokládá se, že v roce 2050 bude v České republice cca 383 000 obyvatel nemocných demencí (Mátl, 2014). Při pohledu na historický vývoj výskytu demence v České republice je patrné, že jak v absolutním, tak relativním vyjádření počet lidí trpících demencí neustále narůstá. V šedesátých letech žilo v České republice odhadem 49–55 tisíc lidí trpících demencí (odhadované počty se liší v závislosti na použitých prevalenčních studiích), v roce 1989 to bylo cca 73–81 tisíc lidí, v roce 2000 asi 89–98 tisíc (Mátl, 2014).

Podle demografických odhadů ovlivňují v České republice lidé s demencí osudy dalších 250 000 lidí, kterým starost a péče o nemocné příbuzné snižuje kvalitu života. Do budoucna se s globálním stárnutím populace velmi pravděpodobně změní i poměr mezi nemocnými s demencí a práceschopnými lidmi. Zatímco dnes připadají v České republice na 100 práceschopných obyvatel ve věku 15–64 let 3 nemocní, v roce 2050 už by jich mohlo být 5–6. Demence je jednou z hlavních příčin disability ve vyšším věku a odpovídá za 11,9 % let života prožitých s disability v důsledku chronického onemocnění. Podle britské zprávy *Dementia UK 2012* demence odpovídá celkově asi za 10 % úmrtí mužů a 15 % úmrtí žen ve věku 65 a více let, demence 2,5x zvyšuje riziko úmrtí a většina těchto úmrtí přitom nastává ve věku 80–95 let.

3.2 Rizikové faktory vzniku AD

Nejvýznamnějším a neovlivnitelným rizikovým faktorem Alzheimerovy choroby je věk. Druhým nejdůležitějším rizikovým faktorem je přítomnost apolipoproteinu E4 (epsilon-4 – ApoE4). U lidí bez alel pro ApoE4 je riziko vzniku AD během života asi 9 %, u heterozygotů 29 %, u homozygotů je to už 83 % (Goetz, 2007). Dalšími rizikovými faktory pro vznik AD je její výskyt v rodině nebo výskyt Downova syndromu v rodině. Klinický obraz demence se rozvine u 40–75 % osob s Downovým syndromem starších 60 let. Podstatou Downova syndromu je trisomie chromozomu 21 a chromozom 21 je i místem, kde se nachází gen pro tvorbu apolipoproteinu. Produkuje se tak větší množství β -amyloidu a tvoří se více plaků (Goetz, 2007). Mezi další rizikové faktory patří ženské pohlaví a nízký stupeň dosaženého vzdělání v mládí (Nevšimalová a kol., 2002). Z výsledků americké studie ADAMS, které se účastnili lidé starší 71 let, trpělo 16 % zařazených žen nějakou formou demence v porovnání s 11 % mužů. Z uvažovaných důvodů pro tuto diskrepanci může být vyšší průměrný věk dožití žen, jelikož vyšší věk je jedním ze stěžejních rizikových faktorů pro vznik AD (Alzheimer's Association, 2017). Dále se předpokládá, že ti muži, kteří překonají pro ně rizikový střední věk z hlediska vyššího počtu (proti ženám) úmrtí na kardiovaskulární choroby, mají po 65. roce

věku lepší výsledky kardiovaskulárních vyšetření než stejně staré ženy, a tedy mají proti ženám i nižší riziko vzniku demence. Někdy je epidemiology tento fenomén nazýván jako tzv. „survival bias“ (muži, kteří se dožijí vyššího věku a jsou zařazeni do podobných studií jsou pravděpodobně zdravějšími muži, s nízkým rizikem vzniku nějaké formy demence než ti muži, kteří zemřeli v mladším věku z kardiovaskulárních příčin) (Alzheimer's Association, 2017). K dalším známým rizikovým faktorům, které jsou částečně ovlivnitelné, patří metabolický syndrom ve středním a pozdním věku (obezita, hypertenze, diabetes mellitus II. typu, zvýšená hladina cholesterolu), dále kouření, nadměrná konzumace alkoholu a opakované úrazy hlavy v anamnéze (Alzheimer's Association, 2014). Inzulínová rezistence a metabolické poruchy s ní spojené souvisí s tvorbou amyloidových plaků, s rozvojem atrofie specifických oblastí v mozku (např. hipokampu), dále přispívá k tvorbě patologických intraneuronálních klubek a souvisí i s poruchou struktur zodpovídajících za schopnost paměti a učení (Zeman et al., 2010). Mezi možné rizikové faktory onemocnění demencí patří podle posledních, zatím nepotvrzených výzkumů, i tzv. perinatální faktory (porodní váha, nitroděložní vývoj fétu, počet sourozenců a pořadí narození) a také faktory, které ovlivňují růst a vývoj mozku v raném dětství. Výsledky probíhajících studií naznačují, že ti jedinci, kteří mají větší lebku (index rozvoje mozku) a delší nohy (index nutrice v raném dětství) mají v pozdním věku nižší prevalenci demence. Smrt rodičů v dětství je rovněž spjata s vyšším rizikem výskytu AD a demence. Celoživotní riziko (lifetime risk) vzniku Alzheimerovy demence se odhaduje u 45letých žen na 20 % a na 10 % u stejně starých mužů. Ve věku 65 let je u obou pohlaví toto riziko jen nepatrně vyšší: u žen 21,1 %, u mužů 11,6 % (Alzheimer's Association, 2017).

4. Syndrom demence

Demence řadíme mezi organické duševní nemoci, které vznikají na základě makroskopického či mikroskopického postižení mozku. Podstatou demencí je úpadek kognitivních, poznávacích funkcí (paměť, vnímání, fatické funkce, inteligence aj.) včetně exekutivních a výkonných funkcí (motivace, schopnost naplánování, provedení a zpětného zhodnocení smysluplné činnosti) od původní kapacity. Porušeny jsou různou měrou soudnost a schopnost logického uvažování a chápání (Raboch, 2012). Přestože demence mívají obvykle plynulý (progradientní) průběh, známe i formy s výrazně fluktuujícím průběhem v krátkých časových intervalech.

Organické psychické poruchy:

- Poruchy kognitivních funkcí, lehčí než demence
- Demence
- Deliria
- Organické psychotické poruchy (organická porucha s bludy, halucinóza, katatonní porucha)
- Organické poruchy nálad (organická afektivní porucha, organická úzkostná porucha)
- Organické poruchy osobnosti
- Ohraničené amnestické syndromy
- Ostatní organické psychické poruchy

Úpadek těchto schopností musí být tak velký, že vadí svému nositeli v běžném životě a podstatně omezuje jeho funkční schopnosti. S postupem onemocnění dochází i k postižení nekognitivních funkcí, kdy hovoříme o tzv. behaviorálních a psychologických příznacích demence. Jedná se zejména o poruchy emotivity, chování, o poruchy cyklu spánek–bdění, aktivity denního života a ztrátu soběstačnosti (Raboch, 2012).

Demence zahrnují komplexní postižení psychických funkcí a aktivit, nejde tedy jen o pouhé postižení paměti. Občas se hovoří o tzv. ABC demencí: A – Activities of daily living, B – behaviour, C – cognition (Jiráček, 2013).

Diagnostika syndromu demence – základní příznaky

Musí být přítomny minimálně dvě z těchto poruch:

- paměti
- intelektu
- orientace
- soudnosti a abstraktního myšlení
- chápání
- korových funkcí typu apraxií, afázií apod.
- pozornosti a motivace
- chování
- emotivity
- osobnosti (degradace)

Zároveň musí být vždy splněny následující podmínky:

- kvalitativní porucha vědomí není přítomna (přechodný výskyt delirií je pouze doprovodným příznakem, porucha vědomí však nesmí být primární);
- porucha není zapříčiněna depresí (ta se může vyskytovat jen jako doprovodný příznak);
- úbytek kognitivních funkcí je natolik závažný, 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.

Onemocnění vede ve svém důsledku k obrazu těžké intelektové deteriorace. Pro stanovení spolehlivé klinické diagnózy je podle Mezinárodní klasifikace nemocí ICD-10 nezbytné, aby výše popsané příznaky demence trvaly po dobu alespoň 6 měsíců, tak aby nedošlo k záměně za nepravé demence (pseudodemence), které se mohou objevit především v důsledku deprese. Z jedné z metaanalytických analýz vyplývá, že až u 9 % jedinců se symptomy demence, šlo ve skutečnosti o nepravou demenci (Alzheimer's Association, 2017). V současnosti nám některé

diagnostické metody (např. CT, MRI, SPECT aj.) umožňují časné potvrzení diagnózy demence, a tím dovolují rychlejší zahájení terapie.

Okruhy poruch při demenci:

- prvotně jsou postiženy **kognitivní funkce**, u některých (především subkortikálních demencí) jde o primární postižení exekutivních funkcí;
- v dalších stadiích jsou postiženy **nekognitivní funkce**, objevují se behaviorální a psychologické příznaky demence a poruchy aktivit denního života – schopnost vykonávat běžné životní aktivity v různých fázích demence je snížena v různém rozsahu, až postupně zcela zaniká, často vede k institucionalizaci pacientů;
- **rozpad (dezintegrace) osobnosti** – v pokročilých fázích onemocnění, je zcela přerušena kontinuita vývoje osobnosti, která je těžce degradovaná, vymizely předchozí zájmy a citové vztahy, myšlení je roztržité a emotivita vyhaslá (Raboch, 2012);
- druhotně jsou přítomny **poruchy u pečovateli, kteří se starají o demenční pacienty**.

Ve většině případů patří demence dosud mezi ireverzibilní onemocnění a některá z nich představují nepochybně primární příčinu smrti (např. Alzheimerova choroba) nebo se významně podílejí na mortalitě. Do budoucna lze však doufat, že s rozvíjejícími se vědomostmi v neurobiologii, farmakologii, genetice a dalších oborech procento léčitelných demencí poroste.

5. Rozdělení demencí

Demence rozdělujeme podle etiologie, lokalizace a kurability.

- ❖ Podle etiologie:
 - demence neurodegenerativního původu – atroficko-degenerativní demence (Alzheimerova demence, parkinsonská demence aj.)
 - demence sekundární (symptomatické):
 - vaskulární
 - metabolicky podmíněné
 - infekčního původu
 - prionového původu
 - další
- ❖ Podle lokalizace:
 - kortikální
 - subkortikální
 - kortikosubkortikální
- ❖ Podle kurability:
 - léčitelné – reverzibilní
 - neléčitelné – ireverzibilní

5.1 Rozdělení demencí podle etiologie

Etiologicky dělíme (nepřesně) demence do dvou základních skupin:

- ❖ Skupina primárně neurodegenerativních chorob, kde je hlavním etiopatogenetickým činitelem atrofie mozku. Jde o atrofii převážně selektivní, doprovázenou řadou dalších patogenetických změn. Mezi ně patří zejména degenerace proteinů a/nebo tvorba a ukládání patologických proteinů: beta-amyloidu (Alzheimerova choroba, demence s Lewyho tělísky), tau-proteinu (frontotemporální demence, Alzheimerova choroba, demence s Lewyho tělísky), alfa-synukleinu (demence u Parkinsonovy choroby, demence typu Parkinson+, demence s Lewyho tělísky) a huntingtinu (Huntingtonova chorea). Svou roli hraje i celá řada dalších mechanismů, jako jsou porucha tvorby a vazby nervových růstových faktorů, poruchy mitochondriálního metabolismu, nadměrné uvolnění volných kyslíkových radikálů, projevy sterilního zánětu a další. Výše jmenovaní etiopatogenetičtí činitelé jsou mezi sebou navzájem provázáni a vzájemně se podmiňují. K velmi důležitým faktorům patří porucha centrální neurotransmise, kdy dochází k postižení zejména centrálního acetylcholinergního systému (AD, demence s Lewyho tělísky) a glutamátergního systému (AD a další demence).

Demence primární, neurodegenerativního původu (atroficko-degenerativní)

- **Beta-amyloidové demence** (Alzheimerova choroba, demence s Lewyho tělísky)
- **Tau-proteinové demence** (frontotemporální demence, Alzheimerova choroba, demence s Lewyho tělísky)
- **Alfa-synukleinové demence** (demence u Parkinsonovy choroby, demence typu Parkinson+, demence s Lewyho tělísky)
- **Huntingtonova demence** (Huntingtonova chorea)
- **Na podkladě a podle typu spolupůsobení:**
 - poruchy tvorby a vazby nervových růstových faktorů
 - poruchy mitochondriálního metabolismu
 - nadměrného uvolnění volných kyslíkových radikálů
 - projevů sterilního zánětu
 - poruchy centrální neurotransmise

- ❖ Skupina sekundárních (symptomatických) demencí vzniká na podkladě různých systémových onemocnění, traumat, intoxikací a může být způsobena i dalšími chorobnými procesy postihujícími mozek. Sekundární demence můžeme dále dělit na demence ischemicko-vaskulární, u kterých jsou hlavními činiteli vzniku demence mozkové infarkty (nejčastěji jde o vícečetné malé mozkové infarkty, které snižují celkové množství mozkové tkáně), a na další sekundární demence, jako jsou infekční, prionové, metabolické a jiné (Raboč, 2012). Oba mechanismy vzniku demencí se nepochybně prolínají (Jirák, 2013).

Demence sekundární (symptomatické)

- Vaskulární – hlavními činiteli vzniku demence jsou mozkové infarkty
- Metabolicky podmíněné (např. Wilsonova nemoc)
- Infekčního původu (např. progresivní paralýza, lymfská borelióza, AIDS)
- Prionového původu
- Na podkladě různých systémových onemocnění (kolagenózy aj.)
- Posttraumatické
- Způsobené intoxikací: alkoholové, farmakogenně navozené demence, demence způsobené otravou CO, po intoxikacích průmyslovými škodlivinami, demence při užívání drog – zpravidla reverzibilní
- Působením chorobných procesů, postihujících mozek (tumory, paraneoplastické procesy, normotenční hydrocefalus, hypovitaminózy – např. pelagra, endokrinopatie aj.)

5.2 Rozdělení demencí podle lokalizace

Podle převažující lokalizace postižení dělíme demence na kortikální, subkortikální a kortikosubkortikální. U kortikálních demencí dochází k postižení zejména mozkové kůry. Hlavními příznaky jsou tak poruchy zapamatování si nových informací (explicitní – exekutivní a sémantická paměť), afázie, agnózie, apraxie, poruchy orientace v prostoru a čase a další. Ke kortikálním demencím řadíme především Alzheimerovu chorobu, dále převážně kortikální formy demencí s Lewyho tělísky, frontotemporální lobární demence aj. Korové postižení je buď ohraničené – lobární (např. frontotemporální demence), nebo difuzní (Alzheimerova

demence, i když dominuje postižení parietálních a temporálních laloků). U subkortikálních demencí je převážně postižena bílá hmota, thalamus a bazální ganglia. Tyto demence se typicky projevují poruchou výkonných (exekutivních) funkcí (hovoříme o tzv. dysexekutivním syndromu). To znamená, že je výraznou měrou porušena motivace, schopnost rozhodování se, plánování, vážně schopnost rozdělit si určitou činnost na dílčí úkoly a následně je vykonat správně za sebou. Lidé postižení touto formou demence nejsou schopni zpětného zhodnocení provedené činnosti, a mohou se tak na první pohled jevit jako neobratní nešikoví. Charakteristickým znakem je nápadně zpomalené psychomotorické tempo, perseverativní projevy, narušené rozhodování, pomalé tempo myšlení a vážnou výbavnost ze zásobní paměti. Nezřídka u těchto pacientů vidáme přidruženou depresivní symptomatiku, desinhibované chování a v důsledku postižení bazálních ganglií extrapyramidové syndromy. Mezi čisté subkortikální demence patří především demence u Parkinsonovy choroby, demence u Huntingtonovy choroby a vaskulární Binswangerova nemoc. Řada demencí postihuje jak korovou, tak subkortikální složku, řadíme sem Alzheimerovu nemoc s vaskulární složkou, kortikosubkortikální vaskulární demenci, některé demence s Lewyho tělísky a další.

Rozdělení demencí podle lokalizace

Kortikální demence – postižení zejména mozkové kůry: Alzheimerova choroba, převážně kortikální formy demencí s Lewyho tělísky, frontotemporální lobární demence aj.

Hlavní příznaky poruchy:

- vážně zapamatování si nových informací
- přítomnost afázie, agnózie, apraxie;
- poruchy orientace v prostoru a čase a další

Subkortikální demence – převážně postižena bílá hmota, thalamus a bazální ganglia: demence u Parkinsonovy choroby, vaskulární Binswangerova nemoc, demence u Huntingtonovy nemoci

Hlavní příznaky poruchy:

- typická porucha výkonných (exekutivních) funkcí – tzv. dysexekutivní syndrom
- vážnoucí výbavnost ze zásobní paměti
- motivace
- schopnost rozhodování se
- nápadně zpomalené psychomotorické tempo
- vážně schopnost rozdělit si určitou činnost na dílčí úkoly a následně je vykonat správně za sebou
- přidružená depresivní symptomatika
- extrapyramidové syndromy

Kortikosubkortikální demence – postižena různou měrou kortikální a subkortikální složka: Alzheimerova demence s vaskulární složkou, kortikosubkortikální vaskulární demence aj.

Příznaky poruchy: kombinace příznaků kortikální a subkortikální demence

6. Neuropatologie a patofyziologie Alzheimerovy choroby

6.1 Základní anatomické a patologické poznatky, beta amyloid, tau-protein

Patogeneze vzniku AD není prozatím zcela objasněna. Dochází při ní jednak k úbytku neuronů, jednak ke snížení synaptické plasticity. Předpokládá se, že stěžejním mechanismem, který vede ke jmenovaným dějům, je tvorba a ukládání beta-amyloidu (AB). Makroskopicky nalézáme ztenčení mozkové kůry, rozšířené sulky a rozšířené mozkové komory. Významná atrofie je i v oblasti hipokampů. Mikroskopicky jsou patrné extracelulární a intracelulární změny. Betaamyloidová depozita se mohou také nacházet v tunica media a tunica adventitia malých a středně velkých cév mozku, hovoříme pak o cerebrální amyloidové angiopatii. V mozkové tkáni zemřelých nemocných nalézáme dva významné morfologické jevy: extracelulární amyloidní plaky (složené především z nerozpustného beta-amyloidu) a intraneuronální neurofibrilární klubička, obsahující nerozpustný tau-protein. Beta-amyloid vzniká z tělu vlastního transmembránového amyloidového prekurzorového proteinu (APP). Ten je za normálních podmínek extracelulárně štěpen enzymem alfa-sekretázou na krátké fragmenty o 40 (výjimečně 42) aminokyselinách. Tyto fragmenty jsou plně solubilní a mají své fyziologické role, pravděpodobně působí i neuroprotektivně a zřejmě ovlivňují neuroplasticitu mozkové tkáně. Nejzávažnější změnou uvnitř neuronů je akumulace tau-proteinu. Tau-protein byl objeven v polovině sedmdesátých let 20. století díky studiu mikrotubulů. Tau je rozpustný, tepelně stabilní fosfoprotein a jeho biologická aktivita je regulována stupněm jeho fosforylace. Normální mozkový tau obsahuje 2–3 moly fosfátu na mol-proteinu, což je optimální pro jeho funkci (Kolářová, 2011). Tau je protein asociovaný s mikrotubuly (*microtubule-associated protein*, MAP). V neuronech existují ještě další 2 MAP o větší molekulární hmotnosti, než má tau-protein, tzv. MAP1 a MAP2. Lidský tau-gen je umístěn na dlouhém raménku chromozomu 17 v pozici 17q21 a obsahuje 16 exonů (Kolářová, 2011). Tau-protein se váže k aktinovým filamentům mikrotubulů. Skrze tyto interakce může dovolit mikrotubulům propojit se s dalšími cytoskeletálními komponentami, jako jsou neurofilamenta, a může omezovat flexibilitu mikrotubul. Tau-protein interaguje s cytoplasmatickými organelami, například umožňuje vazbu mikrotubulů k mitochondriím. Hyperfosforylovaný tau-protein je základní komponentou různých patologických útvarů nalezených v neuronech pacientů trpících poruchami, které nazýváme souhrnným názvem tauopatie. Bylo zjištěno, že tau je v mozku pacientů s Alzheimerovou demencí nejméně třikrát až čtyřikrát více fosforylován než v mozku zdravých osob (Kolářová, 2011). Nejznámější tauopatií je Alzheimerova choroba, pro kterou jsou typické

dvě hlavní patologické struktury: senilní plaky (složené z beta-amyloidu) a neurofibrilární klubíčka (*neurofibrillary tangles*, NFT). Neurofibrilární klubíčka jsou tvořena párovými heliakálními filamenty (PHF) obsahujícími hyperfosforylovaný tau-protein. Tvorba heliakálních filament z tau-proteinu je provázána několika kroky, mezi něž patří fosforylace jako konformační změna proteinu a jeho konečná polymerizace. Počet NFT koreluje se stupněm demence (Avila, 2004).

Neurobiologie Alzheimerovy choroby

- Makroskopicky atrofie kortikosubkortikální
- Patická tvorba a ukládání beta-amyloidu (tvorba plak)
- Degenerace neuronálního tau-proteinu
- Toxické působení oligomerů beta-amyloidu
- Zánětlivá reakce
- Oxidativní stres
- Poškození mitochondriálního metabolismu
- Snížená tvorba nervových růstových faktorů
- Řada dalších neuropatologických mechanismů – snížení neuronální plasticity

Nukleární magnetická rezonance (NMR) je zatím jedinou metodou, která umožňuje popsat tau konformace a jeho dynamiku s vysokým stupněm rozlišení. Zprvu bylo možné studovat jen fragmenty tau-proteinu nebo jeho určité sekvence. V současnosti byl získán kompletní záznam nejdelší molekuly tau-proteinu (441 aminokyselin) a pomocí NMR lze určit, které sekvence aminokyselin se podílejí na interakci s mikrotubuly (Mukrash, 2009).

6.2 Patofyziologické a patochemické změny v mozku, neuronální degenerace

Primárním zdrojem beta-amyloidu je amyloidový prekurzorový protein (APP). Jak bylo popsáno výše, za fyziologických podmínek je štěpen alfa-sekretázou na fragmenty o 39–40 aminokyselinách. Tyto fragmenty (beta-peptidy) působí za normálních podmínek neuroprotektivně a jsou rozpustné. Za patologických okolností je APP v jiných místech postupně štěpen enzymy beta a gama-sekretázou na delší fragmenty o 42, popřípadě 43 aminokyselinách a více. Tyto fragmenty nejsou solubilní, navzájem se spojují v silně neurotoxické oligomery, posléze v delší vlákna – fibrily. Ty koagulují v extracelulárních prostorech kortexu a polymerují v beta-amyloid (Fišar, 2009). Uvažuje se o tom, že k

polymerizaci dosud rozpustných fragmentů APP přispívá přítomnost apolipoproteinu ApoE4. Apolipoprotein E (ApoE) je protein, který je mediátorem metabolismu lipidů. U lidí jsou známy formy E2, E3 a E4. Polymerovaný beta-amyloid tvoří jádra (drúzy), kolem kterých dochází k neurodegeneraci (odumírání neuronů, se vznikem gliového lemu a projevy sterilního zánětu). Imunoneuroendokrinní a neurochemické cesty vedoucí k neurodegeneraci jsou propojeny přes vzájemné ovlivňování funkcí neurotransmiterových systémů a osy hypotalamus – hypofýza – kůra nadledvin (HPA). V oblasti plaků je spuštěna zánětlivá reakce, uvolnění cytokinů, volných radikálů a dalších neurotoxických produktů (Fišar, 2009). Excitotoxicita, nadměrné uvolňování excitačních aminokyselin a jejich vazba na ionotropní receptory, zvýší influx kalcia do neuronu, který spustí signalizační kaskádu vedoucí až k apoptóze buňky (Raboch, 2012). AB působí též škody intraneuronálně, kde výrazně toxické oligomery poškozují mitochondriální a další funkce. Toxicita AB pravděpodobně vyvolává degeneraci dalšího intraneuronálního proteinu – tau-proteinu. Tau-protein se v defosforylovaném nebo částečně fosforylovaném stavu váže na mikrotubuly, které zpevňuje. V normálních zralých (dospělých) neuronech je prakticky všechen tau-protein vázán na mikrotubuly v buňce. U lidí je známo 6 izoform tau proteinu. Změny ve struktuře nebo množství tau-proteinu mohou ovlivnit jednak jeho roli jako stabilizéru mikrotubul, jednak jeho interakci s mikrotubuly. Porucha mikrotubulové sítě v ovlivněných neuronech oslabuje axonální transport, to vede k retrográdní degeneraci, která se projeví demencí. Za patologických podmínek je rovnováha vázání tau-proteinu k mikrotubulům narušena, dochází k výraznému zvýšení počtu volného, nenavázaného tau. Zvýšená koncentrace tau v cytosolu zvyšuje pravděpodobnost, že dojde k patologickým změnám, které následně povedou k agregaci a fibrilizaci tau-proteinu. Cesta od normálního tau vázaného na mikrotubuly k velkým agregovaným strukturám, jako jsou neurofibrilární tangles (NFT), je vícekrokový fenomén, který začíná právě oddělením tau z mikrotubulů (Kolářová, 2011). Za patologických okolností jsou z tau-proteinu odštěpovány krajní aminokyseliny a dochází k jeho hyperfosforylaci. To dále vede k rozvláknění proteinu a následnému spojování jeho vláken do párově heliakálních filament (PHF). Intracelulární depozice neurofibrilárních klubek narušuje cytoarchitektoniku buňky a tím způsobuje její smrt (Yaari, 2007). Na neuronální degeneraci se podílí i reaktivní kyslíkové formy (ROS), kyslíkové radikály, které vedou k peroxidaci lipidů buněčné membrány (Raboch, 2012). Neuronální degenerace a ztráta synaptických spojení je hlavním korelátem závažnosti demence. Ztrátou synaptických spojení jsou postiženy aferentní i eferentní dráhy hipokampu, což souvisí s klinickým obrazem demence (Goetz, 2007). V roce 2014 zjistil mezinárodní vědecký tým z Kalifornské univerzity, že polymorfismus genu pro mikrotubulární tau-protein (MAPT) zvyšuje riziko rozvoje AD. MAPT gen kóduje tau-protein,

kteřý je za patologických okolností zodpovědný za řadu neurodegenerativních onemocnění včetně Parkinsonovy nemoci a AD. Toto zjištění pravděpodobně umožní nový pohled na průběh neurodegenerace v průběhu AD, a může také pomoci zlepšit diagnostiku a terapii (Desikan, 2015). V roce 2015 publikovali vědci z Cambridgeské univerzity významný objev, že molekuly brichos, které se běžně vyskytují v lidském těle, dokážou výrazně zpomalit tvorbu amyloidových plaků v mozku blokací neurotoxických oligomerů. Možná se tak otevírá jedna z cest pro vývoj nových účinných léků na tuto chorobu (Cohen, 2015).

6.3 Poruchy neurotransmiterových systémů

Prvním postiženým neurotransmiterovým systémem je systém acetylcholinergní, který je velmi významný pro kognitivní funkce. Je narušena produkce acetylcholinu (ACh) v presynaptické oblasti neuronu. V pozdějších stádiích demence je postižen systém glutamátergní i další neurotransmiterové systémy (somatostatinu, serotoninu, noradrenalinu, GABA, substance P a neuropeptidu Y).

7. Etiopatogeneze Alzheimerovy choroby (AD)

7.1 Sporadická a familiární forma nemoci, varianty

Etiopatogeneze Alzheimerovy choroby není dosud zcela objasněna. Pravděpodobně jde o geneticky heterogenní a multifaktoriální onemocnění.

Z praktického hlediska dělíme AD podle dvou kritérií:

- podle začátku onemocnění: časná forma versus pozdní forma
- podle dědičnosti: familiární forma versus sporadická forma

Rozdělení AD podle etiopatogeneze

AD	S časným začátkem (Early-onset AD – EOAD)	S pozdním začátkem (Late-onset AD – LOAD)
Genetická (familiární) forma	S časným začátkem Early-onset familial (EOFAD)	S pozdním začátkem Late-onset familial
Sporadická forma	S časným začátkem Early-onset sporadic	S pozdním začátkem Late-onset sporadic

O familiární formě hovoříme, pokud se v rodině minimálně ve dvou po sobě jdoucích generacích objevila AD (≥ 3 členů rodiny onemocnělo AD). Sporadickou formou rozumíme onemocnění bez rodinného výskytu AD.

Rozdělení AD podle dědičnosti:

- Sporadická forma - nebývají zjišťovány genetické mutace.
- Dědičná forma – 5–10 % případů AD:

Dědičnou formu můžeme ještě dále rozdělovat podle zjištěných čtyř variant na:

- AD1 (*Alzheimer's Disease, 1st variant*) vychází z mutace genu pro apolipoprotein APP na chromozomu 21, tato mutace je zodpovědná za klinickou formu s časným začátkem (10-15% of EOFAD).
- AD2 vychází z přítomnosti genu pro ApoE4 na chromozomu 19, způsobuje klinickou formu s pozdním začátkem.
- AD3 – u ní byl zjištěn defekt v genu pro membránový protein presenilin-1 na chromozomu 14. Způsobuje formu s časným začátkem (30-70% of EOFAD).

- AD4 – zjištěn defekt v genu pro membránový protein presenilin-2 na chromozomu 1. Dědičnost je autozomálně dominantní. Jedná se o formu s časným začátkem (<5 of EOFAD).

7.2 Identifikované geny zodpovědné za vznik familiární formy nemoci a jejich mutace

Méně než 5 % pacientů trpí formou s časným začátkem a familiárním výskytem, 15–25 % má formu s pozdním začátkem a familiárním výskytem a 75 % trpí sporadickou formou s pozdním začátkem. Familiární Alzheimerova choroba s časným začátkem (FAD) představuje monogenní formu s autozomálně dominantní dědičností a vysokou penetrancí závislou na věku.

Dosud byly popsány čtyři geny, jejichž mutace vedou k FAD s časným začátkem. Jde o geny pro:

- Amyloidový prekurzorový protein (APP), který je lokalizovaný na chromozomu 21 (lokus 21q21.2-3); zatím je známo 25 mutací, onemocnění začíná většinou kolem 49. roku věku, postiženo je více než 70 rodin.
- Presenilin 1 (Psen1), lokalizovaný na chromozomu 14 (lokus 14q24.3), známo 155 mutací, onemocnění začíná převážně mezi 44–46 roky, postiženo je cca 315 rodin.
- Presenilin 2 (Psen2) na chromozomu 1 (lokus 1q31-42), dosud je známo 10 mutací, onemocnění začíná převážně mezi 58–59 lety, postižených je více než 18 rodin.
- Pro tau-protein lokalizovaný na chromozomu 17 (lokus 17q21).

Mutace PSen1 představuje hlavní genetický defekt podmiňující časný začátek nemoci u FAD. Příčinou je zvýšené štěpení APP na A β peptidy. Proto se současný vědecký výzkum soustřeďuje na studium degradace APP cestou metabolické (amyloidní) kaskády. Prevalence těchto mutací výrazně kolísá, asi 20–70 % představují mutace v PSen1, 10–15 % v genu APP a méně než 5 % v PSen2. Mutace v jednotlivých genech vedou k rozdílnému věku nástupu onemocnění: PSen1 35–60 let, APP 40–65 let, PSen2 45–85. Zatímco FAD s časným začátkem je způsobena mutacemi v již identifikovaných genech, AD s pozdním začátkem, ať již s familiárním, nebo sporadickým výskytem, je podmíněna multifaktoriálně. Předpokládá se však, že genetické rizikové faktory tvoří 40–50 %. Většina forem AD má komplexní genetický základ daný jedním nebo několika nezávisle působícími geny s neúplnou penetrací, mnohými interagujícími geny nebo kombinací genetických faktorů a faktorů životního prostředí. U sporadické a familiární formy s pozdním začátkem AD hraje významnou úlohu apolipoproteinový E genotyp.

Apolipoprotein E (Apo-E) je látka tělu vlastní, která má své fyziologické funkce, například transport cholesterolu do krve. Apolipoprotein E se vyskytuje ve třech izoformách (E2, E3, E4). Alela $\epsilon 4$ apolipoproteinu E je považována za hlavní rizikový faktor vzniku AD. Lidé vybavení izoformou E4/E4 inklinují ke vzniku Alzheimerovy choroby 3–5x častěji než srovnatelná populace s jinými izoformami Apo-E. Apolipoprotein E je geneticky kódován na chromozomu 19. Také příbuzní osoby trpící AD mají téměř 40% riziko, že onemocní AD, pokud se dožijí 85 let. Toto zjištění dokládá, že základ sporadické formy AD je dán jedním nebo více kandidátními geny s neúplnou penetrací jako kombinace těchto genů s rizikovými faktory prostředí (Kolejáková, 2012).

7.3 Genetická predikce sporadické a familiární formy nemoci

Časný začátek FAD je podmíněn vysoce penetrantními mutacemi genu APP a genů PSEN1 a PSEN2. Zjištěné mutace uvedených deterministických genů vysvětlují příčinu AD s časným začátkem (FAD). V současné době známe 20 mutací genu APP, které jsou zodpovědné za vznik nemoci asi u 1/10 všech případů s FAD. Převážná část mutací APP se objevuje v místě působení enzymu gama-sekretázy, a to mezi aminokyselinami v membránovém úseku bílkoviny na pozici 714 a 717. První mutace genu PSEN1 (kóduje jednu z bílkovinných složek tvořících gama-sekretázu) byla popsána v roce 1995. I mutace objevené v genu PSEN2 společně s mutacemi některých dalších genů včetně genu tau (MAPT) podporují amyloidní hypotézu AD. Mutace genu tau (lokalizace v exonu 13 R406W) však přímo nesouvisí s AD, ale s onemocněním frontotemporální demencí (FTD). Ve vztahu ke sporadické formě AD bylo v posledních dvaceti letech zkoumáno více než 300 genů. Jako vysoce rizikový gen pro většinu případů pozdní formy nemoci se v současnosti jeví gen APOE. Některé jeho varianty zvyšují významnou měrou pravděpodobnost vzniku onemocnění. Hlavní 3 alely genu APOE jsou převedeny do kombinace dvou aminokyselin (cystein, arginin) v pozici 112 a 158 (lokus $\epsilon 2$: Cys/Cys; lokus $\epsilon 3$: Cys/Arg a lokus $\epsilon 4$: Arg/Arg). Přitom alela $\epsilon 4$ významně zvyšuje predispozici k AD, zatímco alela $\epsilon 2$ je dáována do souvislosti se sníženým rizikem nemoci. U heterozygotů s APOE $\epsilon 4$ je riziko zvýšeno asi trojnásobně, u homozygotů s alelou $\epsilon 4$ je riziko patnáctinásobné. Uvedený genotyp APOE byl v roce 2006 použit jako „biomarker“ s prediktivní účinností rosiglitazonu, antidiabetika vhodného pro léčbu cukrovky typu 2 u osob s alelou APOE $\epsilon 4$ (Grossman, 2010). Výsledkem léčby bylo zvýšení počtu mitochondrií v nervových buňkách a zlepšené využití glukózy v mozku osob s rizikem sporadické formy AD (GHC Genetics, 2012). Modelem pro studium Alzheimerovy nemoci jsou transgenní myši.

8. Diferenciální diagnostika AD, diagnostický závěr

8.1 Hlavní diagnostická kritéria

Při zvažování typu onemocnění je především nutné si uvědomit, že jakákoliv demence je choroba, kdežto prosté stárnutí je fyziologickým procesem. Pro stanovení diagnózy Alzheimerovy choroby je nezbytné, aby byla splněna obecná kritéria pro demenci (viz kapitola 2) a zároveň je nutné vyloučit jinou možnou příčinu demence – *diagnosis per exclusionem* (např. infekční onemocnění, cerebrovaskulární onemocnění, normotenzní hydrocefalus, Parkinsonovu nemoc, Huntingtonovu nemoc, systémovou poruchu, jako je hypotyreóza, nedostatek vitamínu B12, případně nedostatek kyseliny listové, hyperkalcémie a další – viz kritéria ICD-10). Všichni pacienti s poruchami paměti by měli podstoupit alespoň vyšetření CT mozku, aby bylo možné vyloučit jiné příčiny demence (např. tumory, intrakraniální hematomy nebo vaskulární poruchy). V současnosti jsou již dostupnější vyšetření pomocí metody SPECT pro detekci hypometabolismu parietálních a temporálních laloků. Psychologické a klinické testování je nezbytné k posouzení následujících kognitivních kategorií: paměť, pozornost, vnímání, řeč, konstrukční dovednosti, prostorová orientace, schopnost řešit problémy a schopnost normálního fungování. Proto by se nemělo zapomínat na dostatečné využití testových metod, jako je například Addenbrookský test, který v sobě obsahuje známý test MMSE (Mini-Mental State Examination) a orientačně pomáhá rozlišit Alzheimerovu chorobou a frontotemporální demence (Jiráček, 2011). Verifikace diagnózy Alzheimerova choroba je možná pouze sekcí, kdy prokazujeme přítomnost neurofibril a neuritických plak v množství výrazně převyšujícím nálezy na zdravém mozku osob podobného věku. McKhann se spolupracovníky vypracoval v roce 1984 diagnostická kritéria pro AD (McKhann, 1984), která byla následně publikována jako závazná institutem NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders – Alzheimer's Disease and Related Dementias Association). Těmito kritérii můžeme diagnózu označit za jistou, možnou, pravděpodobnou a nepravděpodobnou.

Jistá Alzheimerova choroba:

Pacient splňuje kritéria pro pravděpodobnou Alzheimerovu chorobu a je podán histopatologický důkaz biopsií (provádí se výjimečně) nebo autopsií.

Pravděpodobná Alzheimerova choroba:

- Demence potvrzená klinickým neuropsychiatrickým i neuropsychologickým testováním (např. MMSE nebo Blessedovou škálou demence).
- Porucha paměti a dalších kognitivních funkcí je **proгредиční** a je přítomna **ve dvou či více** oblastech kognice.
- Začátek klinických příznaků je mezi 40–90 lety života.
- Nesmí být přítomno jiné systémové onemocnění nebo porucha mozku, které vedou ke vzniku demence.

Faktory, které podporují diagnózu pravděpodobné Alzheimerovy demence:

- Pozitivní rodinná anamnéza.
- Postupující deteriorace specifických kognitivních funkcí, zejména řeči, percepčních (afázie, agnózie, apraxie) a motorických dovedností.
- Průkaz mozkové atrofie zobrazovacími metodami (CT, MRI).
- Postupné zhoršování schopností aktivit denního života.
- Normální EEG záznam, normální likvorologický nález (mimo tzv. proteinovou triádu).

Klinické příznaky, které podporují diagnózu pravděpodobné Alzheimerovy demence:

- Progrese demence s plateau.
- Poruchy nálady – zejména deprese, afektivní labilita s emocionálními nebo i fyzickými projevy.
- Poruchy spánku – nespavost, obrácený spánkový režim.
- Poruchy vnímání (iluze, halucinace) i myšlení (bludy).
- Sexuální poruchy.
- Neurologické příznaky, zejména v pokročilých stádiích nemoci: svalová rigidita, poruchy chůze, myoklonus, epileptické záchvaty.
- Inkontinence, kachektizace.

Možná Alzheimerova choroba:

- je přítomen syndrom demence s atypickým začátkem, klinickým obrazem nebo progresí (např. rychlý začátek, fluktuující průběh apod.);
- bez známé etiologie, ale není přítomno onemocnění, kterým by bylo možno demenci vysvětlit.

Nepravděpodobná Alzheimerova choroba:

- u pacienta je přítomen syndrom demence s náhlým (apoplektickým) začátkem;
- jsou přítomny fokální neurologické příznaky (senzorické deficity, poruchy pohybové koordinace, hemiparézy, deficity zorného pole) v časných fázích onemocnění;
- objevují se epileptické záchvaty či poruchy chůze časně v průběhu choroby.

Mezi hlavní diagnostická kritéria NINCS-ADRDA řadíme:

- Přítomnost časného a signifikantního narušení paměti, které zahrnuje následující rysy:
 - postupná, progredující porucha paměťových funkcí referovaná pacientem nebo jiným informátorem, trvající déle než 6 měsíců;
 - objektivní důkaz signifikantní poruchy epizodické paměti v testech: jedná se obecně o defekt vybavení, který se nezlepší po nápovědě nebo při testech znovupoznání, když byla informace správně zakódována a toto správné zakódování potvrzeno kontrolou;
 - porucha epizodické paměti může být izolovaná nebo spojená s jinou kognitivní změnou na počátku nebo v průběhu Alzheimerovy nemoci.
- Mezi další běžně užívaná kritéria patří kritéria Americké psychiatrické asociace DSM-IV (APA, 2000):
 - Rozvoj mnohočetných kognitivních deficitů manifestujících se jak poruchami paměti, tak jednou z následujících poruch kognitivních funkcí: afázie, apraxie, agnózie, poruchy exekutivních funkcí.
 - Kognitivní deficit představuje pokles z původní úrovně funkcí a působí signifikantní poruchu sociálních/pracovních aktivit.
 - Průběh je charakterizován postupným začátkem a pokračujícím poklesem funkcí.

- Kognitivní porucha není způsobena jinými poruchami CNS, systemickými poruchami nebo zneužíváním substancí.
- Porucha není lépe vysvětlitelná jinými psychiatrickými onemocněními.

Kritéria Americké psychiatrické asociace DSM-5® (2015): poruchy, které jsou v manuálu DSM- IV uvedeny jako „demence, delirium, amnestické a další kognitivní poruchy“, jsou v novém manuálu zahrnuty do oddílu Neurokognitivní poruchy (NKP). Kapitola začíná deliriem, po něm následují syndromy závažné a mírné neurokognitivní poruchy s jejich etiologickými podtypy. Kategorie NKP zahrnuje skupinu získaných, nikoliv vývojově podmíněných poruch, u nichž je primární klinický deficit v kognitivních funkcích. Do kategorie NKP jsou zahrnuty pouze poruchy, jejichž hlavními příznaky jsou kognitivní dysfunkce, a ty poruchy, u nichž nebyly kognitivní funkce narušeny od narození či raného vývoje, ale naopak došlo k funkčnímu poklesu z již dříve dosažené úrovně.

Diagnostická kritéria pro Alzheimerovu nemoc podle manuálu DSM-5®:

- jsou splněna kritéria pro závažnou nebo mírnou neurokognitivní poruchu;
- začátek je plíživý a progresse poruchy je pozvolná v jedné nebo více kognitivních funkcích (u závažné poruchy musí být postiženy alespoň dvě funkce);
- jsou splněna kritéria pro pravděpodobnou nebo možnou AD.

Pro závažnou neurokognitivní poruchu platí:

Pokud je navíc přítomno jedno ze dvou následujících kritérií, diagnostikuje se pravděpodobná **Alzheimerova nemoc**, jinak by měla být diagnostikována možná AD:

- Důkaz o genetické mutaci způsobující Alzheimerovu nemoc v rodinné anamnéze nebo z genetického testování.
- Jsou přítomny všechny tři následující znaky:
 - jasné důkazy o zhoršování paměti a učení a alespoň jedné další kognitivní funkce (na základě podrobné anamnézy nebo opakovaného neuropsychologického vyšetření);
 - trvale progresivní, postupný pokles kognice, bez delšího období stabilizace či zastavení progresse;

- neexistuje žádný důkaz o smíšené etiologii (tj. absence jiných neurodegenerativních nebo cerebrovaskulárních onemocnění nebo jiných neurologických, duševních či systémových onemocnění nebo chorob, které mohou způsobit pokles kognitivních funkcí).

Pro mírnou neurokognitivní poruchu platí:

Diagnostikuje se pravděpodobná AD, pokud existují důkazy o genetické mutaci způsobující Alzheimerovu nemoc v rodinné anamnéze nebo z genetického testování.

Možná Alzheimerova nemoc je diagnostikována, jestliže nejsou dostupné důkazy o genetické mutaci způsobující AD z genetického testování nebo rodinné anamnézy a zároveň se vyskytují všechny tři následující znaky:

- Jasný doklad o poklesu paměti a učení.
- Trvale progresivní, postupný pokles kognice, bez delšího období stabilizace či zastavení progresu.
- Neexistuje žádný důkaz o smíšené etiologii (tj. absence jiných neurologických, duševních nebo cerebrovaskulárních onemocnění či jiných neurologických, duševních nebo systémových onemocnění či stavů, které mohou způsobit pokles kognitivních funkcí).

Poruchu zároveň nelze lépe vysvětlit cerebrovaskulárním onemocněním, jiným neurodegenerativním onemocněním, účinkem látky nebo jinou duševní, neurologickou či systémovou poruchou (DSM-5®[®], 2015).

8.2 Nálezy podporující diagnózu AD

V průběhu let se uvedená hlavní diagnostická kritéria NINCS-ADRDA dále upravovala a doplňovala, například v roce 2007 byla doplněna o diagnózu podporovanou nálezy, které vycházejí z biologických markerů onemocnění (Dubois, 2007; Hampel, 2008; Vanderstichele, 2008; Cummings, 2010).

Nález podporující diagnózu AD:

- Přítomnost mediální temporální atrofie:
Snížení objemu hipokampů, entorhinálního kortexu, amygdaly – průkaz metodou MRI (za použití kvantitativní volumetrie nebo při použití vizuálního skórování, které se týká zdravé, věkově srovnatelné populace).
- Abnormní biomarkery z mozkomíšního moku:
Nízká koncentrace beta-amyloidu 1–42, vyšší koncentrace celkového tau-proteinu nebo vzestup koncentrace fosforylovaného tau-proteinu či kombinace všech těchto nálezů, tzv. proteinová triáda: nižší hladina beta-amyloidu proti zdravým věkově srovnatelným jedincům (pro Alzheimerovu chorobu průkazná hladina < 500 pg/l), vyšší hladina tau-proteinu a fosforylovaného tau-proteinu (tau-protein > 600 pg/ml, u zdravých kontrolních osob ve věku nad 70 let je hladina < 500 pg/ml, fosforylovaný tau-protein: průkazná hladina > 60 pg/ml) (Humpel, 2010).
- Specifický nález funkčního zobrazení metodou PET:
 - snížení glukózového metabolismu bilaterálně temporoparietálně (metoda, kdy při použití značené fluorodeoxyglukózy FDG nenalzáme u AD hypometabolismus v temporálních a parietálních lalocích);
 - jiné metody PET s validními ligandy, například se substancí PiB (Pittsburgh B). (Metoda, kterou lze zobrazit depozita beta-amyloidu dlouho před objevením se klinické symptomatiky demence – aplikuje se látka označená jako pittsburská substance B /PiB/, která se na beta-amyloid váže.)
- Průkaz autozomálně dominantních mutací uvnitř rodiny, vztahujícími se k AD.

8.3 Nová diagnostická kritéria AD

- poruchy epizodické paměti;
- likvorový triplet proteinů – oproti věkově srovnatelným kontrolním osobám vzestup celkového tau a fosfo-tau-proteinu, pokles beta-amyloidu 1-42; nebo kombinace všech těchto nálezů
- na MRI scanu při použití volumetrie snížený objem hipokampů, rozšíření temporálních rohů postranních komor;
- metoda PET při použití substance PiB zjišťuje depozita beta-amyloidu v kortexu;

- metoda PET při použití značené fluorodeoxyglukózy prokazuje hypometabolismus frontoparietálně (FDG-PET)
- průkaz autozomálně dominantních mutací uvnitř rodiny, vztahujícími se k AD (mutace na 1. a 14. chromozomu, kde je zakódován presenilin, jedna ze složek gama-sekretáz, nebo na chromozomu 21, kde je zakódován amyloidový prekurzorový protein. Hledají se další genetické rizikové faktory, jako je např. přítomnost alely 4 apolipoproteinu epsilon)

Podle diagnostických kritérií z r. 1984 musel mít pacient trpící Alzheimerovou demencí jasně vyjádřené známky demence. Naproti tomu, podle revidovaných kritérií z r. 2011, je pod pojmem Alzheimerova nemoc označováno kontinuum zahrnující iniciální patologické změny v mozku bez jasně vyjádřených klinických symptomů onemocnění, až po klinicky vyjádřenou demenci (vznikající na podkladě patologických změn v mozku). Tedy pojem Alzheimerova nemoc nezahrnuje pouze pacienty s klinicky vyjádřenou alzheimerovskou demencí, ale také ty, kteří trpí mírnou kognitivní poruchou (na podkladě alzheimerovských změn) a také jedince bez příznaků choroby, u kterých ale byla zjištěna přítomnost alzheimerovských biomarkerů. Pojem Alzheimerova demence by tak měl být vyhrazen pouze jednomu ze stádií Alzheimerovy nemoci (Alzheimer's Association, 2017).

8.4 Kritéria vylučující diagnózu Alzheimerovy choroby

Mezi hlavní kritéria vylučující diagnózu AD patří:

- náhlý začátek onemocnění;
- časný výskyt následujících symptomů: behaviorální změny, poruchy chůze, záchvaty;
- fokální neurologické nálezy – hemiparézy, senzorké poruchy, defekty zorného pole apod.;
- extrapyramidová symptomatika časně v průběhu onemocnění;
- jiné zdravotní poruchy, schopné vyvolat poruchy paměti a odvozené symptomy:
 - jiné demence než Alzheimerova choroba,
 - těžká deprese,
 - cerebrovaskulární onemocnění,
 - toxické a metabolické poruchy (vyžadující specifický průzkum),

- abnormity mediálních temporálních struktur na MRI, které jsou vysvětlitelné infekční nebo vaskulární lézí,
- normotenzní hydrocefalus

Alzheimerova choroba (AD) – souhrn

- Progresivní ireverzibilní neurodegenerativní onemocnění
- Incidence AD stoupá exponenciálně s věkem, mezi 65 a 74 lety – 3 %, mezi 75 a 84 lety – 19 %, po 85. roce věku – 47 % *
- Etiopatogeneze není zcela objasněna
- Charakteristický nenápadný, plíživý začátek s typickou poruchou všípivosti
- Presenilní a senilní forma
- Lehké, střední a těžké stadium
- Vede k obrazu těžké intelektové deteriorace a závislosti na péči okolí
- Doba přežití cca 7–10 let, familiární formy – rychlá progresse
- Čtvrtá až pátá nejčastější příčina smrti **
- **Terapeutický cíl:** udržet pacienta co nejdéle v lehčích stádiích onemocnění a zapojeného do chodu domácnosti a sociálních aktivit
- Kauzální terapie neexistuje

(* Kumar, 2007; ** Raboch, 2012)

8.5 Prevalence AD patologie

Charakteristické známky AD patologie – přítomnost amyloidových plaků a neurofibrilárních vláken obsahujících tau protein v mozku, můžeme nalézt i v mozcích osob, které netrpěly demencí. Metaanalýzy výsledků studií, které u jedinců bez známek demence hodnotily prevalenci amyloidové patologie (stanovena jako biomarker demence) v likvoru a na PET scanech mozku, uvádějí 23 % prevalenci u kognitivně zdravých lidí, u osob se subjektivními stížnostmi na potíže s pamětí 25% a u pacientů s mírnou kognitivní poruchou (MCI) byla prevalence amyloidové prevalence 49% (Lewczuk, 2018). U jedinců bez známek demence předcházela tato „amyloidová pozitivita“ až o 20–30 let stádium s klinicky vyjádřenými

příznaky demence. Poslední metaanalýzy uvádějí 88 % prevalenci amyloidové patologie u 70letých pacientů s klinicky stanovenou diagnózou AD. Prevalence klesala s věkem, z 93 % u 50letých pacientů na 79% u 90letých pacientů. Prevalence amyloidové patologie byla vyšší u nosičů alely epsilon 4 pro apolipoprotein E (97% u 50letých na 90% ve věku 90 let) než u jedinců, kteří nosiči této alely nebyli (86% u 50letých na 68% u 90letých). Prevalence amyloidové patologie u jiných typů demencí byla 51 % u DLB, 30 % u vaskulárních demencí a 12 % u FTD. Přidružená AD patologie se může objevit u 25 % pacientů s Parkinsonovou nemocí, v tomto případě jde buď o chybně stanovenou diagnózu, nebo o sekundární patologii (Lewczuk, 2018).

9. Klinické aspekty Alzheimerovy choroby

9.1 Klinické formy a stádia Alzheimerovy choroby

Alzheimerovu nemoc jsme zvyklí arbitrárně dělit do dvou skupin:

- s časným začátkem neboli tzv. presenilní forma, kdy se u pacientů objevují první příznaky onemocnění před 65. rokem věku;
- s pozdním začátkem, tzv. senilní forma onemocnění, kde se u nemocných první příznaky onemocnění projeví po 65. roce věku.

Pro vlastní klinickou praxi nemá toto rozlišení příliš velký význam, neboť neuropatologie i klinický obraz jsou stejné. U presenilních forem vidíme více pacientů s familiárním výskytem, průběh onemocnění u nich bývá rychlejší než u ostatních. Ve skupině pacientů s pozdním nástupem onemocnění se setkáváme častěji s tzv. sporadickou formou Alzheimerovy nemoci, u které nedochází ke genetickým mutacím. Jako atypické a smíšené formy Alzheimerovy choroby označujeme takové typy demencí, na jejichž vzniku se podílí jak vaskulární postižení mozku, tak samotná Alzheimerova nemoc. Pro AD je charakteristický nenápadný, plíživý začátek s typickou poruchou všípivosti a s výpadky paměti na nedávno proběhlé události. Často si prvních příznaků povšimne dříve okolí než samotný pacient. Obvykle jde o zapomínání a případné ztrácení drobných předmětů denní potřeby, zapomínání telefonních či jiných důležitých čísel a dat, často se přidružuje nesoustředěnost, oslabení motivace. I v počátečních stádiích onemocnění vidáme narušenou orientaci v prostoru, konstruktivní apraxii, poruchu

soudnosti a logického myšlení. Brzy dochází k deterioraci původní intelektové kapacity a celkovému úpadku osobnosti. Typická je nosoagnosie. Onemocnění progreduje ve své čisté formě plynule, bez výraznějších výkyvů, někdy vidáme období jakéhosi spontánního zpomalení. Pokud dochází k větším výkyvům klinického obrazu nebo se přidruží deliria, pak je zapotřebí uvažovat o možném podílu cévní komponenty, přítomnosti somatického onemocnění nebo vlivu nevhodně zvolené medikace.

Průběh choroby lze zhruba rozdělit podle stupně demence na lehké, střední a těžké stadium.

Nemocní obvykle přežívají od objevení se prvních příznaků choroby průměrně 7–10 let, díky léčbě a dobré práci pečovatелů je možné toto období o několik let prodloužit. U familiárních forem onemocnění však často vidíme jeho rychlou progresi. Bezprostřední příčinou smrti bývají plicní onemocnění (hypostatické pneumonie nebo bronchopneumonie) a úrazy (při pádech). Alzheimerova choroba je základní příčinou smrti.

9.2 Poruchy kognitivních funkcí

Jelikož Alzheimerova choroba patří mezi tzv. kortikální demence, je nejdříve a nejnápadněji postižena paměť (dochází k amnézii), doprovázená v různé míře i v různých situacích poruchou pozornosti. Jako první se objevují poruchy **epizodické** paměti, kdy si nemocný v incipientních stádiích onemocnění není schopen vybavit nedávné prožitky. S progresí onemocnění dochází k výpadkům paměti na události z dávnější minulosti. Postupně je narušena **sémantická** paměť (neschopnost reprodukovat naučené vědomosti) a **recentní** paměť (neschopnost vybavit si, co bylo před chvílí řečeno, opakující se dotazy na totéž, ztrácení věcí apod.). Provádění naučených dovedností (jako je např. tanec, jízda na kole apod.) neboli schopnost používání paměti **procedurální** (implicitní) je narušeno v těžkých stádiích onemocnění. Poměrně záhy se u nemocných projevují fatické poruchy. V těžších stádiích demence bývají přítomny agrafie, alexie a apraxie.

9.3 Behaviorální a psychologické poruchy (BPSD)

a) Poruchy osobnosti a chování

Behaviorální a psychologické poruchy (BPSD – *behavioural and psychological symptoms of dementia*) je široký pojem, do kterého zahrnujeme poruchy chování, které mohou mít různou podobu včetně agresivních projevů (verbálních, nebo brachiálních). Řadíme sem například

agitovanost, neustálé naříkání nebo vykřikování, bezdůvodné a neúčelné opouštění bytu, nevhodné upoutávání pozornosti, bezúčelné provádění různých úkonů, vulgarity, klení a napadání nejbližších osob. BPSD bývají v literatuře často označovány za nejvýraznější prediktory zhoršeného psychosociálního zdraví pečovatelů a jsou také samotnými pečovateli hodnoceny jako nejhůře zvladatelné příznaky demence (Ornstein, 2011). K rozpadu (dezintegraci) osobnosti dochází v pokročilých fázích onemocnění. Je zcela přerušena kontinuita vývoje osobnosti, která je těžce degradovaná, vymizely předchozí zájmy a citové vztahy, myšlení je roztříštěné a emotivita vyhaslá (Raboch, 2012).

Behaviorální a psychologické poruchy vyskytující se u nemocných postižených demencí – přehled (Ressner, 2004):

- toulání se (po bytě/domě, mimo byt/dům...)
- poruchy příjmu potravy (anorexie, bulimie, pica)
- apatie
- agitace
- agresivita verbální i brachiální
- desinhibice – sexuální desinhibice
- vokalizace – sténání, křik
- afektivní poruchy
- psychotické poruchy: halucinace, iluze, bludy, misinterpretace

b) Poruchy aktivit denního života u Alzheimerovy choroby

V počátcích onemocnění selhávají nemocní při vykonávání složitějších činností, zejména profesních. Později vážnou jejich schopnosti vykonávat jednoduché úkony (obsluha běžných domácích přístrojů, vaření, praní aj.). V pokročilých fázích alzheimerovských demencí nejsou nemocní schopni bazálních aktivit (oblékání, dodržování osobní hygieny, pomoc při jídle, pacienti se stávají inkontinentními).

c) Psychotické poruchy

Ve středních a pozdních stádiích Alzheimerovy demence se u pacientů nezdá se setkávat s přidruženými psychotickými příznaky. Poměrně časté bývají vizuální halucinace nebo iluze a paranoidně perzekuční symptomatika. Bludy (typický je blud okrádanosti) bývají většinou

nesystematické, s proměnlivým charakterem. Někdy se může objevit i Capgrassův misinterpretační syndrom (Raboch, 2012). Jedná se o komplexní poruchu, často ve spojení s paranoidně perzekučními bludy. Typické jsou iluze dvojníka, nejčastěji člena rodiny, případně sebe samého. Nemocný sám sebe nebo blízkého příbuzného vidí jako někoho cizího, kdo mu má škodit, ublížit. Patologicko-anatomicky jsou popisovány léze pravé hemisféry, hlavně temporálního laloku.

d) Psychosociální problematika rodinných pečovatelů

Zátěž rodinného pečovatele je definována jako multidimenzionální odpověď na fyzické, psychologické, emoční, sociální a finanční stresory, které jsou spojeny s poskytováním péče starým, chronicky nemocným nebo jinak handicapovaným členům rodiny (Gaugler 2005). Role rodinného pečovatele je stresující, onemocnění má významný vliv na psychickou pohodu rodinných pečovatelů i na jejich socioekonomický status. Vžitým termínem pro tento fenomén se stal pojem psychická zátěž pečovatele (Schulz 2004). Alzheimerova demence je klasickým příkladem onemocnění, které ve všech svých důsledcích, přímých i nepřímých, postihuje nejen svého nositele, ale i celou jeho rodinu a blízké okolí. Přímým důsledkem je zejména plynule progredientní a fatální ráz choroby, bez možnosti významněji léčebně zasáhnout. Mezi nepřímé důsledky patří zejména chronický stres, spojený s péčí o nemocného, obavy z možného genetického postižení potomků touto chorobou a snížený socioekonomický status rodiny, buď pro invalidizaci pacienta a/nebo proto, že rodinný pečovatel je kvůli rostoucí náročnosti péče o nemocného nucen opustit své zaměstnání. Členové rodiny, kteří pečují o jedince trpícího demencí, popisují svoje pocity jako trvalý stres a frustraci. Napětí většinou převládá řadu let, navíc se zhoršováním duševního i tělesného zdraví nemocného rostou nároky na jeho péči. Častým důsledkem dlouhodobé zátěže rodinného pečovatele je pak jeho onemocnění, nebo neschopnost nadále péči poskytovat. V okamžiku, kdy je u jedince diagnostikována Alzheimerova choroba, hovoříme o jeho rodinném pečovateli jako o tzv. skrytém, nebo druhém pacientovi. Zátěž pečovatele je spojena s depresí, nemocností a sníženou kvalitou života. Pečovatelé mají horší fyzické zdraví než nepečující, častěji navštěvují lékaře s řadou chronických obtíží a užívají mnoho léků (Bayer 2004).

Většina zodpovědnosti za péči o dementního jedince připadá na členy rodiny v hierarchickém pořadí: partner/ka, dcera, snacha, syn, sourozenci a další příbuzní event. přátelé (Alzheimer 's

Association 2012). Více jak 75 % rodinných pečovatelů tvoří ženy. Dlouhodobý stres se u bezprostředních rodinných pečovatelů projevuje mj. depresemi, poruchami spánku a zvýšenou nemocností. Často bývají výše uvedené potíže provázeny frustrací a zklamáním ze zdravotního a sociálního systému (Spruytte 2001). Přestože se v posledních letech objevila řada studií, týkající se psychosociálního zdraví partnerů nemocných, dlouhodobá a systematická péče o ně valnou většinou chybí (Zvěřová, 2017).

10. Terapie Alzheimerovy choroby

10.1 Farmakologická léčba

I v současné době patří Alzheimerova choroba mezi nevléčitelná onemocnění, včasnou terapií lze však podstatně zpomalit její průběh, a zejména udržet pacienty v lehčích stádiích demence. Terapeutickým cílem je zmírňovat (modifikovat) příznaky a oddálit těžké fáze onemocnění. V léčbě Alzheimerovy nemoci kombinujeme farmakologické a nefarmakologické přístupy s těžištěm v oblasti farmakoterapie. Zatím jsou nám k dispozici dvě skupiny léčivých substancí, jejichž použití je založeno na důkazech (*evidence-based*). Do první skupiny řadíme tzv. kognitiva – inhibitory mozkových acetyl – i butyrylcholinesteráz, které zlepšují acetylcholinergní transmissi (tím, že zablokují enzymy odbourávající acetylcholin). Acetylcholinergní systém, který je nezbytný pro správné fungování mechanismů paměti, je výrazně postižen již v časných stádiích Alzheimerovy choroby. Tvorba i uvolňování acetylcholinu z presynaptických zakončení jsou sníženy, dochází k menší tvorbě enzymu syntetizujícího acetylcholin – cholinacetyltransferázy, snížen je i vysoko afinní cholinový uptake. Po uvolnění z receptorové vazby je acetylcholin odbouráván enzymy acetylcholinesterázami. Tyto enzymy se v lidském mozku vyskytují ve dvou formách: typ G1, který převládá u nemocných s Alzheimerovou nemocí (zvyšuje se jeho obsah), a typ G4, který převládá u zdravých jedinců, u pacientů s AD je jeho obsah snížený. Na zhoršení acetylcholinergní transmise mají vliv také enzymy butyrylcholinesterázy, které se v průběhu AD nadměrně tvoří (podílejí se na odbourávání acetylcholinu). U zdravých jedinců jsou zastoupeny minoritně (Jiráček, 2013). Kognitiva se používají u lehkých až středně těžkých alzheimerovských demencí, ve studiích byl prokázán jejich efekt i u jejich těžších forem. Jsou hrazeny zdravotními pojišťovkami v případě, že hodnota testu MMSE se pohybuje v rozmezí 25–13 bodů. Řadí se sem donepezil (inhibuje acetylcholinesterázu), rivastigmin (inhibuje obě esterázy, acetylcholin – a butyrylcholinesterázu) a galantamin (inhibuje acetylcholinesterázu a

moduluje některé formy nikotinových receptorů). Kontraindikacemi pro jejich použití je aktivní vředová choroba gastroduodenální a těžší srdeční převodní vady.

Do druhé skupiny léčiv náleží tzv. slabí antagonisté NMDA (N-metyl-D-aspartátových) glutamátergních ionotropních receptorů. Receptor NMDA je spojen s kalciovými kanály a jeho blokádou se snižuje nadměrný (toxický) vstup kalcia do neuronů. Glutamátergní systém, což je systém excitačních aminokyselin, je postižen hlavně v těžších fázích AD, kdy, jak bylo zjištěno, dochází (mimo jiné) k nadměrnému uvolňování glutamátu (excitotoxicitě) a ke snížení jeho vychytávání v některých oblastech mozku, které jsou nezbytné pro správný mechanismus paměti (Jiráček, 2013). Zatím se z této skupiny používá jediná látka – memantin, derivát amantadinu. Mechanismus jeho účinku spočívá v modulaci glutamátového přenosu v CNS, má vlastnosti stimulantia, tedy zlepšuje krátkodobou paměť.

V léčbě AD je používána i celá řada farmakoterapeutických postupů, které však nejsou založeny na důkazech. Buď se jejich dostatečná účinnost nepodařila prokázat pomocí klinických studií, nebo studie nebyly prováděny vůbec. Pozitivní efekt byl však prokázán při podávání extraktů z ginkgo biloby jako racionálního doplňku léčby kognitivity či memantinem. V současnosti probíhá ověřování podávání omega-3- mastných kyselin, jejich používání se zdá být perspektivní. Mastné kyseliny (MK) tvoří hlavní součást lipidů, respektive tuků. Jsou zdrojem energie pro organismus a také prekurzory důležitých látek, například prostaglandinů a dalších signálních molekul. Mastné kyseliny (MK) se dělí podle délky řetězce na krátké MK (*short chain fatty acids* – SCFA) se 2–4 uhlíky, na MK se střední délkou řetězce (*medium chain fatty acids* – MCFA) s 8–12 uhlíky a na MK s dlouhým řetězcem (*long chain fatty acids* – LCFA) s 14–22 uhlíky. MK s dlouhým řetězcem dělíme dále na nasycené (všechny vazby mezi uhlíky jsou jednoduché) a nenasycené (vazby jsou jednoduché i dvojné – jedna či více, je-li jich více, hovoříme o tzv. polynenasycených MK). Pro polynenasycené MK se vžil termín PUFA z anglického *polyunsaturated fatty acids*, rozdělují se dále podle polohy poslední dvojné vazby na omega-3-PUFA a na omega-6-PUFA, které jsou rostlinného původu. Mezi omega-3-PUFA řadíme například kyselinu dokosahexanovou a kyselinu eikosahexanovou. Omega-3-PUFA se získávají z masa tučných mořských ryb, ale kupříkladu i ze lněného semínka či řepkového oleje.

Dosud se nepodařilo prokázat účinnost některých dalších farmakoterapeutických postupů (např. podávání scavengerů volných radikálů, nootropních farmak aj.). Ve stadiu výzkumu a klinického hodnocení je celá řada přístupů, například imunoterapie zaměřená proti beta-

amyloidu, podávání modulatorů gama-sekretáz, blokátorů beta – nebo gama-sekretáz, podávání curcuminu, aktivátorů jadrových receptorů PPAR, podávání lithia, dimebonu (zlepšuje neuronální metabolismus) aj. V průběhu onemocnění Alzheimerovou demencí je často nezbytná komedikace antipsychotiky, zejména v případě, kdy v klinickém obraze převládají BPSD. Z neuroleptik volíme především zástupce z 2. generace, například tiaprid, risperidon, olanzapin, melperon, ziprasidon, ale své opodstatnění má v některých případech i terapie haloperidolem. Vyhýbáme se podávání tricyklických antidepresiv první generace pro jejich anticholinergní působení. Při léčbě Alzheimerovy demence nesmíme zapomínat na důslednou terapii všech přidružených onemocnění a rehabilitaci somatických funkcí.

10.2 Nefarmakologická léčba

Výzkum nefarmakologických přístupů k pacientům s demencí a jejich rodinným pečujícím patří mezi novější vědní disciplíny. V posledních dvou desetiletích se objevují práce, které zkoumají nefarmakologické přístupy k pacientům s demencí a k jejich rodinným příslušníkům (Holmerová, 2007). Základem je správný psychologický přístup k nemocnému, který ale vyžaduje od pečujících velkou trpělivost, jelikož výsledky bývají často minimální a přechodné. S prohlubující se tíží demence a degradací pacientovy premorbidní osobnosti je nutné používat stále jednodušší psychoterapeutické přístupy. Nefarmakologická léčba zahrnuje nejruznější rehabilitační programy včetně počítačových, které jsou zaměřeny na trénování kognitivních a nekognitivních funkcí nemocných. Snahou je udržet pacienta co nejdéle zapojeného do chodu domácnosti a sociálních aktivit. Nejdůležitějším úkolem je (pro pacienta) reedukace paměti a různých dovedností neustálou aktivizací, stimulací a konfrontací s realitou. Čím déle se nám podaří udržet pacienta nezávislého (nebo jen částečně závislého) na péči okolí, tím déle oddálíme jeho umístění v některém zdravotnickém či sociálním zařízení (institucionalizaci). Se změnou domácího prostředí nemocného je velmi často spjat výrazný adaptační syndrom, vedoucí často ke zhoršení stavu až k exitu pacienta (Koukolík, 1998). Důležitou součástí komplexní terapie je i spolupráce s pečovateli – většinou nejbližšími rodinnými příslušníky a alzheimerovskými společnostmi.

11. Mírná kognitivní porucha (MCI)

Mírná kognitivní porucha je jednotkou, která se stále ještě vyvíjí, upřesňují se její definice, i když je to porucha velmi častá. Její koncept vznikl jako požadavek na včasnou diagnostiku demencí a na zachycení již jejich prodromálních znaků, a navazuje tak na předešlé pokusy

pojmenovat prostor mezi normálním procesem stárnutí a syndromem demence v rámci kognitivního kontinua. Odhaduje se, že 15–20 % lidí starších 65 let trpí mírnou kognitivní poruchou (Alzheimer's Association, 2017).

Do 50. let 20. století se hovořilo o poruchách paměti při tzv. „normálním stárnutí“, v r. 1962 uvádí Kral termín stařecká zapomnětlivost, v roce 1986 Crook se spolupracovníky publikuje články na téma „poruchy paměti, spojené s věkem“. V roce 1989 Blackford, LaRue a kol. stanovují „Koncept poruch paměti“, kde rozlišují tzv. poruchy paměti spojené s věkem, pozdní zapomnětlivost a poruchy paměti konzistentní s věkem. V roce 1994 Levy nazývá poruchu kognitivním úbytkem spojeným s věkem a konečně v r. 2004 Petersen hovoří o zjevné nosologické jednotce a definitivně pojmenovává poruchu jako mírnou kognitivní poruchu (MCI). K revizi jím stanovených kritérií pak přistupuje Albertová s kolektivem v r. 2011 - MCI u Alzheimerovy choroby, revizi kritérií MCI u Parkinsonovy choroby pak provedla se svými spolupracovníky Litvanová v r. 2012 (Vyhnálek, 2012, Nikolai, 2014). V diagnostickém manuálu *DSM-5®* je mírná kognitivní porucha nahrazena termínem mírný neurokognitivní deficit. Mírná kognitivní porucha je heterogenní jednotkou, kdy je u nemocných přítomna subjektivní i objektivně měřitelná porucha paměti, která dosahuje alespoň 1,5 směrodatné odchylky pro danou věkovou skupinu, ale nedosahuje stupně demence. U této poruchy nejsou ještě podstatně porušeny aktivity denního života, jedinec je soběstačný, avšak pokles kognitivních funkcí neodpovídá běžnému stárnutí. Jde tedy o jasně patologický stav. Podle typu postižení rozlišujeme několik forem MCI. Při postižení pouze jedné domény kognice – epizodické paměti – mluvíme o tzv. amnestické formě. Tato forma většinou přechází do Alzheimerovy choroby, představuje jakési její preklinické stadium. Ročně se rozvíjí Alzheimerova choroba u 12–18 % takto postižených. Mírná kognitivní porucha může zasahovat buď pouze jednu nebo více kognitivních domén (single/multiple domain). Obzvláště riziková je tzv. hypotalamická forma amnestické MCI, u které bývá pomocí MRI zjištěn snížený objem hipokampů. MCI s porušením více než jedné kognitivní funkce může představovat preklinické stadium jak Alzheimerovy choroby, tak i vaskulárních demencí. U formy s postižením exekutivních (rozhodovacích) funkcí je třeba uvažovat o subklinickém stadiu parkinsonské či jiné podkorové demence. Existují však také formy MCI bez progresu, které se obvykle nazývají AAMI (age-associated memory impairment) nebo také benigní stařecká zapomnětlivost. Správná diagnostika MCI je poměrně náročná, zahrnuje podrobné zjištění předchobí pacienta, dále pak klinické a laboratorní vyšetření a v neposlední řadě provedení neuropsychologických testů (Zvěřová, 2018). K diagnóze nestačí jen provedení testu MMSE (Mini-Mental State Examination), či Testu hodin (Nikolai, 2014). Při diferenciální diagnostice

je důležité vzít v úvahu možné somatické onemocnění (např. hypotyreóza, chronická hypoxie, chronická anémie, neuroinfekce, expanzivní léze CNS, opakující se hypoglykémie, systémová autoimunitní onemocnění, paraneoplázie, kolagenózy aj.). Důležité je diferenciatně diagnosticky odlišit jiné psychiatrické příčiny poruchy (depresivní pseudodemence, abúzus alkoholu, návykových látek včetně léků apod.) (Zvěřová, 2018).

Mírná kognitivní porucha (MCI):

1) amnestická forma – nejčastější forma

- subjektivní stížnosti na zapomínání
- objektivní **porucha paměti**

2) ne-amnestická forma

- subjektivní stížnosti na postižení jiné kognitivní domény než paměti proti předchorobí
- objektivně prokazatelný úbytek v jiné kognitivní doméně než paměti proti předchorobí

Problémy se projeví ve schopnosti:

- správně pojmenovat předměty (agnózie)
- správně porozumět mluvenému nebo psanému jazyku (afázie)
- správně se orientovat v prostoru za adekvátní zrakové kontroly
- správně naplánovat a provést složitější úkon apod. (apraxie, dysexekutivní forma)

Single/multiple domain

11.1 Mírná kognitivní porucha a jednotlivé typy demence

Jak již bylo uvedeno výše, amnestická forma mírné kognitivní poruchy (a-MCI) je riziková pro pozdější rozvoj demence Alzheimerova typu (10-15 % případů ročně), zatímco neamnestická forma mírné kognitivní poruchy (n-MCI) je riziková pro rozvoj jiných typů demencí:

- Frontotemporální demence (*zejména je-li postižena exekutiva v rámci MCI*)
- Nemoci s Lewyho tělísky (*zejména je-li vizuospaciální dysfunkce v rámci MCI*)
- Primární progresivní afázie (*zejména je-li afázie/anomie v rámci MCI*)

- Subkortikální vaskulární demence (*zejména jsou-li poruchy praktických dovedností*)

11.2 Rizikové faktory pro možnou konverzi MCI do demence

Rizikovými faktory pro možnou konverzi amnestické MCI do demence je pozitivní rodinná anamnéza Alzheimerovy demence a/nebo nosičství rizikové alely apoE4.

Rizikovými faktory konverze mírné kognitivní poruchy, jak amnestické, tak neamnestické formy, do demence, je přítomnost „rizikových biomarkerů“ v likvoru: *nižší hladina beta amyloidu 42, zvýšená hladina tauproteinu, zvýšená hladina fosfotau proteinu a/nebo přítomnost „rizikových strukturálních biomarkerů“* neurozobrazovacích metod: na MRI jsou přítomny známky multiinfarktových změn. Na snímcích pořízených během MRI volumetrie, případně z dalších vyšetření jako je fMRI/PET/SPECT můžeme sledovat známky *atrofie hipokampů, atrofie temporoparietálních oblastí, hypoperfúzi a hypometabolismus hipokampu, prefrontálních nebo temporoparietálních oblastí*. Mezi další známé rizikové faktory patří deprese. Bylo zjištěno, že Afroameričané mají vyšší riziko konverze MCI do demence než jedinci jiné rasy (Howell, 2017).

Vzhledem k vysokému riziku konverze MCI (zejména amnestické formy) do demence, zaměřuje se výzkum na hledání vhodných biomarkerů časně kognitivní poruchy (např. neurogranin, clusterin neboli apolipoprotein ApoJ) a na hledání jejích rizikových faktorů, tak aby bylo možné odlišit jedince s vysokým rizikem přechodu MCI do demence od těch, u kterých bude mírná kognitivní porucha s největší pravděpodobností stacionárním nálezem bez progresu do vlastní demence (O'Bryant, 2017).

Pro léčbu mírné kognitivní poruchy dosud neexistují jednoznačná doporučení, ke zlepšení funkcí paměti vede užívání kognitiv, či doplňků stravy. Nezbytná je také práce s rodinou pacienta a samozřejmě se samotným pacientem, velmi vhodná je např. metoda reedukace paměti a různých dovedností (aktivit denního života), ale i psychoterapie.

12. Nová zjištění v oblasti výzkumu Alzheimerovy demence

Přes velký pokrok ve vývoji nových laboratorních i zobrazovacích metod nejsou dosud známé dostatečně citlivé a selektivní testy (genetické, biochemické, fyziologické, neuroendokrinní či jiné biologické), které by pomohly k časně diagnostice Alzheimerovy demence nebo k predikci odezvy na farmakoterapii. Hypotéz o vzniku nemoci je celá řada, přičemž některé, dříve zavřené, se dostávají znovu do popředí zájmu.

K jedné z těchto hypotéz patří **infekční teorie**. Dlouho panovala představa, že mozek je sterilní, poslední výzkumy však potvrdily, že jsou v něm přítomny viry, bakterie, plísňe, případně další mikroorganismy (Itzhaki, 2016). Základním předpokladem infekční hypotézy je, že infekční agens persistují v mozcích v latentní formě, aniž by způsobily obraz infekce. K jejich aktivaci může dojít stárnutím, stresem, snížením imunity, případně kombinací všeho. Přítomnost infekčního agens v mozku aktivuje imunitní odpověď organismu. Zánětlivé změny byly u AD dlouho pokládány za jednoznačně nepříznivý neurodegenerativní jev, kdy v rámci imunitní odpovědi dochází mimo jiné i k aktivaci mikrogliaálních elementů a jejich zmnožení. Aktivuje se amyloidogeneza (Interleukin-1 mikrogliaálního původu zvyšuje produkci depozit betaamyloidu), sloužící zprvu jako obranný mechanismus. Poslední výzkumy napovídají tomu, že zvýšená tvorba beta-amyloidu je součástí imunitní odpovědi organismu na nákazu (Itzhaki, 2016). Aktivace neuroglií (astroglií) je spojena s produkcí cytokinu S-100-beta, který zvyšuje koncentraci intracelulárního volného kalcia, s následnou degenerací a apoptozou neuronů. Astroglie následně odstraňují zbytky degenerovaných neuronů. V mozku nemocných je nalézán vyšší počet endotelin-1- imunoreaktivních astroglií, které se hromadí v okolí plaků. Endotelin-1 vede k dlouhodobé a intenzivní vazokonstrikci, což snižuje krevní zásobení plaky postižených oblastí mozku. K uvolnění zánětlivých mediátorů v mozku dochází vedle krevní cesty i neurální cestou – aktivací periferních sensorických nervových zakončení hlavových nervů (nervus vagus (n.X) nebo nervus glossopharyngeus (n.IX) u břišních infekcí a nervus trigeminus (n.V) u ORL infekcí (Itzhaki, 2016). Z publikovaných dat několika studií vyplývá, že u transgenních myší dochází zmnožením mikrogliových buněk ke zlepšení kognice a k zvýšenému očišťování mozku od beta-amyloidu. U transgenních myší byla zkoušena modulace mikrogliaální aktivity pomocí aplikace cytokinů IL-6 a IL-10. Mikroglie aktivuje také mikrogliaální receptor TREM-2. Polymorfismy TREM-2 mohou zvyšovat pravděpodobnost vzniku AD až třikrát (Alzforum.org, 2016). Současný pohled na význam zánětlivých změn u AD je rozporuplný (Itzhaki, 2016).

Rozporuplný pohled na význam zánětu u AD

- *U AD je jedním ze základních patologických mechanismů zánět – společný rys s infekcí – kdy, jak bylo zmíněno výše, byl zánět u AD pokládán za jednoznačně nepříznivý neurodegenerativní jev. Vlivem zánětlivých signálů z periferie totiž dochází ke zvýšení oxidativního stresu s lipidovou peroxidací, ke zvýšení tvorby oxidu dusnatého, k poruše metabolických a detoxikačních procesů, ke zvýšení tvorby neurotoxických metabolitů namísto serotoninu, k depleci dopaminu a ke zvýšení excito-neurotoxického neurotransmiteru glutamátu. To ve svém důsledku vede k numerické atrofii neuronů a k poruše neuronálních synapsí, tedy ke snížení neuronální plasticity. Mezi hlavní prozánětlivé cytokiny, uvolňovanými z periferních imunitních buněk, patří interleukiny IL-1, IL-6 a TNF-alfa (tumor necrosis factor α – faktor nádorové nekrózy α). Ty procházejí z krevního řečiště přes hematoencefalickou bariéru do mozku jak pasivní difúzí, tak i aktivním transportem. Cytokiny po prostupu do mozkové tkáně aktivují mikroglie (lokální imunitní buňky) k produkci dalších pro-zánětlivě působících cytokinů, chemokinů, prostaglandinů a oxidu dusnatého; dochází ke zmnožení mikrogliaálních elementů. Prozánětlivé cytokiny v CNS aktivují HPA osu (hypotalamus – hypofýza– nadledviny) a sympatikus → **dochází ke zvýšení hladin stresových hormonů kortizolu a katecholaminů**. Aktivace osy HPA je nejen charakteristickým znakem chronického stresu, ale i řady neuropsychiatrických poruch, a proto je z těchto důvodů věnována zvýšená pozornost i změnám v **neuroendokrinním** systému, jelikož dysregulace osy HPA je pravděpodobně vztažena k akutním fázím různých psychiatrických onemocnění.*

Z patogenních agens se do středu zájmu dostává zejména Herpesvirus-1 (HSV1) a Chlamydia pneumoniae, ale uvažuje se i o možnosti podílu několika druhů spirochet (hlavně Borrelia burgdorferi) či plasmodií (Toxoplasma gondi). V současnosti více než sto studií prokazuje přítomnost HSV1 v mozcích pacientů trpících AD. Bylo zjištěno, že s progresí Alzheimerovy choroby dochází ke zvýšení seropozitivity HSV1. V mozcích pacientů trpících Alzheimerovou nemocí jsou lokalizovány známky patogenů, například DNK HSV1, společně s AD patologickými změnami, s plaky a tangles (Itzhaki). U zvířat se při neuroinfekci HSV1 nebo způsobené některými bakteriemi objevují depozita beta-amyloidu a degenerace tau-proteinu. Další hypotéza se zabývá otázkou stresu a rizika vzniku AD. U pacientů s mírnou demencí u Alzheimerovy choroby a u zdravých dobrovolníků byly ve slinách měřeny imunoglobulin A

(IgA) a kortizol. U zdravých dobrovolníků byly vyšší hladiny IgA při nižších hladinách kortizolu. Při zvýšení hladin kortizolu klesaly hladiny IgA. U pacientů s Alzheimerovou chorobou tomu bylo přesně naopak, při zvýšení hladiny kortizolu se zvyšovaly hladiny IgA a naopak. Jsou hledány vztahy mezi stresem a počátkem Alzheimerovy choroby. Poměr IgA a kortizolu by tak do budoucna mohl sloužit jako nový biomarker AD (de la Rubia, 2017).

Hypotézu zabývající se distribucí beta-amyloidových depozit a degenerací tau-proteinu u různých forem AD umožňuje ověřit nová metoda multimodální pozitronové emisní tomografie. Kromě typické formy Alzheimerovy choroby existují ještě atypické formy – především frontální a okcipitální forma. Novou metodou PET bylo zjištěno, že distribuce beta-amyloidu je u všech klinických forem v celém kortexu přibližně rovnoměrná. Změny tau-proteinu však korelují s klinickou symptomatikou a překrývají se s oblastmi mozkového hypometabolismu. Tau-patologie tak umožňuje rozeznat lokalizaci neuronálního poškození in vivo a rozeznat jednotlivé typy Alzheimerovy nemoci. Toto zjištění tak odhaluje nový marker AD (Dronse, 2017).

Dalším směrem výzkumu AD z posledních let je sledování body mass indexu (BMI). Bylo zjištěno, že nižší BMI ve vyšším věku je spojen s větším ukládáním amyloidu u zdravých seniorů. Londýnská studie vybrala z databází praktických lékařů 1 951 191 lidí nad 40 let, z nich 45 507 mělo diagnostikovanou demenci. Demence se častěji vyvinula u lidí s nižším BMI, vyšší BMI fungoval jako protektivní faktor (Qizilbash, 2015). Nižší body mass index ve vyšším věku je spojen s vyšším výskytem demence a pokles na váze je u Alzheimerovy choroby spojen s vyšším kognitivním poklesem. Největší kognitivní pokles vykazovaly osoby s nízkým BMI, které jsou nositeli ApoE4 alely, zejména ženy. Další studie (*Harvard Aging Brain Study*, 2015) byla prováděna u osob ve věku 62–90 let pomocí PET scanu s použitím substance PiB. Asociace mezi nižším BMI a vyšším ukládáním AB a rolí ApoE4 v této spojitosti zatím není objasněna, probíhá další výzkum. Na druhou stranu studie The National Institute of Ageing zjistila, že vyšší BMI ve středním věku je rizikový faktor AD – dochází k většímu ukládání beta-amyloidu, nicméně další studie toto zjištění popřela (Hsu, 2016). Jednou z dalších teorií je souvislost mezi mikrobiálním složením střev a rizikem vzniku onemocnění Alzheimerovou chorobou (Fung, 2017).

I v oblasti výzkumu nových léčiv došlo v poslední době k výraznému posunu. Za zmínku jistě stojí směr týkající se inhibitorů MAPK. MAPK (*mitogen activated protein kinase*) je skupina

enzymů, specifická pro aminokyseliny serin, threonin a tyrosin. MAPK regulují v buňce proliferaci, genovou expresi, buněčnou diferenciaci, mitózu, přežití buňky, apoptózu. MAPK se podílejí na buněčné odpovědi na různé stimuly, jako jsou například osmotický stres, tepelný šok, proinflamatorní cytokiny, mitogeny. MAPK vytvářejí v buňkách signální cesty. Existuje více typů MAPK. P38 MAPK jsou zahrnuté v mechanismech apoptózy, autofagie, buněčné diferenciaci a jsou odpovědné za stresové stimuly, jako jsou UV záření, cytokiny, tepelný šok, osmotický šok. Je studováno protizánětlivé působení jejich blokátorů. Jedním z představitelů je preparát neflamapomid. Jde o inhibitor p38 MAPK a je nyní zkoušen ve fázi 2a. Bylo zjištěno, že snižuje těžký zánět, podporuje mikrogliaální fagocytózu, zlepšuje neuronální plasticitu. Také snižuje zátěž beta-amyloidu v mozku – sledováno novou metodou PET s použitím PiB, 90 min. expozice (Vandenberghe, 2016).

Alzheimerova choroba – hypotézy vzniku, přehled

- amyloidová – vychází z hromadění beta amyloidu v okolí neuronů
- tau – zakládá se na hromadění proteinů Tau uvnitř buněk, čímž se narušuje funkce mikrotubulů, *sloužících k transportu látek uvnitř buňky, hl. při přepravě váčků s neurotransmitery*, narušuje se také transport mitochondrií do synaptických zakončení neuronů
- mitochondriální – poukazuje na nedostatek tvorby adenosintrifosfátu, který vytváří energii pro buněčné procesy
- cholesterolová – vychází z nefunkčního apolipoproteinu E, deficitu neurotransmiteru acetylcholinu, a tedy omezeného transportu cholesterolu (*ApoE – protein, mediátor metabolismu lipidů*)
- genetická – přítomnost alely $\epsilon 4$
- porucha regulací pomocí nekódujících RNA
- toxická (kovy – hliník Al)
- mikrokrvácení v mozku – může být faktorem, který AD patologii nastartuje
- infekční
- metabolická – vliv BMI, střevní mikrobiom
- poruchy dendritů
- MAPK teorie (*mitogen activated protein kinase, MAPK – enzymy vytvářejí v buňkách signální cesty, regulují b. pochody aj.*)
- zánětlivá – vliv stresu a imunitní odpovědi

13. Biomarkery

13.1 Dělení biomarkerů a možnosti jejich využití

Definice biomarkeru je neustále diskutována a teprve v posledních letech bylo docíleno jednotného chápání pojmu „biomarker“. Jejich vývoj směřuje od jednotlivého uplatnění k široké, vše shrnující definici.

Biomarker je charakteristika, která je objektivně měřitelná a uznávaná jako indikátor normálních biologických či patologických procesů nebo odpovědí na terapeutickou intervenci (Biomarkers Definitions Working Group, 2001).

Biomarkerů (BM) lze využít v různých fázích nemoci, tj. od časně detekce až po monitorování výsledků (prognózy) nemoci. V ideálním případě by nám biomarkery umožnily stanovit prognózu nemocného, pomohly optimalizovat léčbu a predikovat její efekt. Zatím však, vcelku pochopitelně, současná medicína všechna tato přání splnit nedokáže. V řadě medicínských oborů jsou biomarkery široce používány řadu let a výzkum se v této oblasti i nadále prudce rozvíjí. Asi nejvíce je propracovaná problematika biomarkerů v onkologii, kdy prvním biomarkerem byla nejspíše Bence Jonesova bílkovina v moči. Dalším nepochybně významným biomarkerem byla Brdičkova reakce popsána v padesátých letech 20. století; jde o katalytické vylučování vodíku pomocí elektroredukce komplexu CO s amoniakem a látky obsahující SH skupinu. V padesátých a šedesátých letech 20. století byla tato metoda testována pro nespecifickou diagnózu rakovinných onemocnění. Dodnes je používána pro stanovení látek majících SH skupiny (proteiny). Názory na aplikaci biomarkerů v klinické praxi se značně mění: od neúčelného a nadbytečného plošného používání až po tendenci k výraznému zúžení indikace jejich vyšetření. Nicméně platí, že indikované použití vhodného markeru může rozhodujícím způsobem přispět k výsledku léčby, a tím zlepšit kvalitu života pacienta, případně prodloužit dobu přežití nemocného. Diagnostická hodnota určitého markeru závisí na prevalenci onemocnění v populační skupině a na specificitě a senzitivitě stanovení daného markeru. **Specificita markeru znamená** pravděpodobnost, s jakou má pacient bez diagnostikovaného onemocnění negativní výsledek laboratorního testu. Čím větší je specificita, tím méně je falešně pozitivních výsledků. **Senzitivita markeru vyjadřuje** pravděpodobnost, že pacient s pozitivním výsledkem testu má hledané onemocnění. Čím větší je senzitivita, tím méně je falešně pozitivních výsledků. Celosvětově panují v názorech na indikaci použití biomarkerů v klinické rutinní praxi velké rozdíly, východiskem by se tak mohla stát (a někde se již stává) personalizovaná medicína (Institute of Medicine. Consensus Study Report, 2010).

Biomarkery – množina parametrů:

A) které lze kvantitativně měřit

B) které se mění:

- v závislosti na fyziologických nebo patologických stimulech
- v důsledku vlivu léku
- v důsledku dlouhodobé léčebné intervence

V klasifikaci biomarkerů jsou značné rozdíly a mohou být děleny z nejrůznějších hledisek.

Pro zjednodušení můžeme biomarkery dělit:

1. podle charakteru a typu působení

podle charakteru

- fyzikální (T, TK)
- biochemické (např. změny enzymových aktivit, glykémie, nádorový marker)
- genetické (genová exprese, chromozomové aberace)
- výsledek zobrazovacích metod (PET) aj.

typu působení

- biomarkery účinku
- biomarkery expozice
- biomarkery vnímavosti

Biomarkery účinku jsou jakékoliv měřitelné alterace, související s prokázanými nebo potenciálními nežádoucími zdravotními účinky či onemocněním. Změny mohou být ve vztahu k dané látce specifické i nespecifické. Jako biomarkery expozice označujeme interakce mezi xenobiotikem a cílovou buňkou či molekulou v organismu, např. průkaz chemické látky nebo metabolitu v tělních tekutinách a exkretech, sledování dávky biologické účinnosti látky a dávky časného nežádoucího účinku látky.

Mezi biomarkery vnímavosti řadíme např. indikátory dědičných nebo získaných omezení schopnosti organismu vyrovnávat se s expozicí, *např.*: genetický polymorfismus (GST, NAT, cytochrom P450), poškození reparační kapacity genotoxických změn.

2. podle využití biomarkerů:

- Diagnostické
- Prediktivní
- Prognostické

Biomarkery můžeme použít při odhadu zdravotních rizik, ke zpřesnění vztahu mezi expozicí, dávkou a nežádoucími zdravotními účinky, při klinické diagnostice. Slouží nám jako jeden z faktorů pro potvrzení diagnózy, ke sledování účinnosti léčby, predikci rozvoje onemocnění, či k hodnocení prognózy onemocnění. Biomarkery se velmi dobře uplatnily pro monitorovací účely, k potvrzení expozice (zátěže) populace sledovanou látkou či faktorem, v epidemiologických studiích, pro potvrzení a upřesnění expozičních údajů nebo v kontrole účinnosti preventivních opatření.

3. podle vztahu biomarkeru k onemocnění:

Biomarker může být predisponujícím (např. pohlaví) faktorem nebo může sloužit jako screeningový biomarker (např. BRCA1 pro screening ca prsu). Biomarkery se používají také např. pro tzv. odhad DFI (bezpříznakový interval, disease free interval) nebo pro odhad OS (celková doba přežití, overall survival) aj.

Dělení biomarkerů:

1. podle charakteru – fyzikální, biochemické, genetické, výsledek zobraz. metod (MRI, PET) aj.
2. podle typu působení – bm. účinku, expozice, vnímavosti
3. podle využití – při odhadu zdravotních rizik, při klinické diagnostice, pro monitorovací účely, v epidemiologických studiích, v kontrole účinnosti preventivních opatření aj.
4. podle vztahu k onemocnění – predisponující biomarker, pro časnou – primární – diferenciální diagnostiku, monitorování průběhu onemocnění a jeho komplikací, pro volbu terapie a její monitoraci, pro odhad DFI (bezpříznakový interval, disease free int.), pro odhad OS (celková doba přežití, overall survival)

13.2 Biomarkery v psychiatrii

Na rozdíl od ostatních medicínských oborů, kde je výzkum biomarkerů prudce rozvíjen a řada z nich je široce používána řadu let, v psychiatrii stojíme zatím na začátku, ve fázi hledání vhodných biomarkerů. Jejich výzkum a stanovení podmínek pro jejich správné využití (context of use) zůstává navíc značně limitováno nejen v důsledku stávající klasifikace duševních poruch, kdy jsou nosologické jednotky převažně založeny na konsenzuálním výčtu příznaků, ale narážíme také na metodologické obtíže. Jako velmi dobrý příklad může sloužit plazmatický protein clusterin (70-80 kDa; synonymum ApoJ, glykoprotein, který se účastní řady fyziologických i patofyziologických pochodů, např. je známkou neurodegenerace), který se považuje za významný prediktivní biomarker AD. V rozsáhlé Framinghamské studii, prováděné Levym a spol. (Weinstein, 2016), byla plazmatická hladina tohoto proteinu sledována u 1 532 jedinců bez známek demence. U jedinců starších 80 let, asociovala vyšší hladina plazmatického clusterinu vyšší riziko vzniku demence. Naproti tomu vyšší hodnota plazmatického clusterinu souvisela se sníženým rizikem vzniku demence u jedinců ve věku 60–69 let nebo se sníženým rizikem mozkového infarktu u osob mladších 80 let (Lewczuk, 2018). Základní podmínkou je tedy vytvoření standardizovaných celosvětově platných metod měření a testování. V neposlední řadě jde i o otázku jednoduché implementace biomarkerů do rutinního klinického vyšetřování a otázka jeho financování (Scarr, 2015).

13.3 Biomarkery Alzheimerovy choroby

Alzheimerova choroba je běžně se vyskytující neurodegenerativní onemocnění, které začíná klinicky němou fází trvající desítky let. V průběhu této němé fáze dochází k akumulaci patologických procesů zejména v mediotemporálním laloku, ale i kdekoli jinde v mozku. Potíže v identifikaci specifických biomarkerů Alzheimerovy choroby spočívají mimo jiné ve skutečnosti, že s rostoucím věkem se zvyšuje výskyt různých onemocnění a je proto obtížnější rozlišit specifické biomarkery AD (Zvěřová, 2016). Alzheimerova choroba je obvykle vnímána jako neurodegenerativní onemocnění mozku, jedná se však o systémové onemocnění s projevy i v periferních tkáních a krvi způsobenými metabolickými, oxidativními, zánětlivými a biochemickými procesy. Jak již bylo uvedeno výše, předpokládá se, že k etiologii Alzheimerovy nemoci (AD) přispívá tvorba senilních plaků, které se skládají z oligomerů beta amyloidu (AB), a intraneuronální neurofibrilární zámotky (klubička), které se skládají z hyperfosforylovaných tau proteinů (Bayer, 2014). Stále více důkazů naznačuje, že na etiologii a patofyziologii AD se podílejí procesy vedoucí k poškození neuroplasticity a neurogeneze,

indukci apoptózy, poruchám v buněčné energetice a mitochondriálním dysfunkcím. Tyto procesy zahrnují mj. zvýšenou aktivitu osy HPA, chronické zánětlivé procesy, zvýšený oxidační a nitrosační stres. Biologicky aktivními molekulami studovanými při AD jsou proto glukokortikoidy, prozánětlivé cytokiny, transkripční faktor aktivovaný v odezvě na zvýšení hladin cAMP (CREB), mozkový neurotrofní faktor (BDNF), glykogensyntázakináza-3 (GSK-3) a další. V současnosti jsou hledána další diagnostická kritéria a další biologické markery, které by byly dostatečně citlivé a specifické pro Alzheimerovu nemoc. Zatím však nebyla nalezena žádná nová metoda pro biochemickou diagnostiku AD, která by byla více průkazná a pro pacienty méně zatěžující, než je běžně užívaný triplet (amyloid-beta 1-42, tau-protein a fosforylovaný tau-protein) v mozkomíšním moku (Hampel, 2008; Cummings, 2010; Hampel, 2010; Blennow, 2010; Sperling, 2010). K novým biomarkerům patří neurogranin, korelující se snížením kognitivních funkcí. Z genetických parametrů je nejvýznamnější výskyt $\epsilon 4$ alely genu pro APOE, ale přispět mohou i polymorfismy genů pro 5-HTT a HSP70 (proteiny teplotního šoku). Některé tyto parametry jsou asociovány se současným výskytem depresivních symptomů při AD. Kombinací měřených parametrů lze dosáhnout vysoké senzitivity a specifity testu. Z novějších biomarkerů byl testován mitochondriální enzym ABAD (17 β -hydroxysteroidová dehydrogenáza typu 10, Amyloid Beta Binding Alcohol Dehydrogenase) a komplexy amyloidu beta s tau proteinem nebo s ABAD (Zvěřová, 2016).

Ideální biomarker AD by tedy měl splňovat následující kritéria (*definován konsenzem několika Memory klinik v USA již v roce 1998, Institute of Medicine. Consensus Study Report, 2010*):

- diagnostikovat AD přesně – se senzitivitou > 80 %, aby umožnil časnou detekci onemocnění a jeho průběh
- být dostatečně specifický > 80 %, k odlišení od jiných typů demence; verifikovatelné pitevními nálezy
- mít schopnost monitorovat terapeutickou účinnost podávaných léků
- měl by být spolehlivý, neinvazivní, opakovatelný, jednoduchý a levný

V současné době pod pojem „AD biomarkery“ zahrnujeme jednak zobrazování amyloidových plaků *in vivo* pomocí PET a MRI vyšetření mozku, jednak biomarkery získané biochemickým vyšetřením mozkomíšního moku (cerebrospinal fluid, CSF) a periferní krve. Biochemické nebo

zobrazovací markery mohou usnadnit diagnostiku choroby, mohou pomoci predikovat progresi nemoci z pre-AD stádia, mírné kognitivní poruchy MCI (mild cognitive impairment), usnadnit diferenciální dignostiku (odlišení od jiných typů demence) a napomoci monitorovat účinnost terapie.

Sledování hladiny amyloidu beta AB40, AB42, celkového tau, a fosforylovaného tau proteinu v mozkomíšním moku má jasný diagnostický význam. Biomarkery CSF byly důkladně zkoumány, ale není jasné, zda jsou postačující pro diagnózu časně AD (tj. před akumulací AB) a pro rozlišení různých typů demence. Rozdílné totiž mohou být výsledky získané z likvoru punktovaného lumbálně a z likvoru odebraného ventrikulárně. Velmi tak záleží na způsobu odběru, uchovávání vzorku a jeho dalším zpracování. Navíc je nezbytné vyloučit u pacienta jakékoliv postižení CNS v posledních 3–6 měsících před odběrem mozkomíšního moku (např. CNS trauma, cévní mozková příhoda, meningitida aj. mohou značně ovlivnit koncentraci biomarkerů, a zkreslit tak výsledky odběru) (Zetterberg, 2017). Je třeba mít na paměti, že kvůli invazivnosti odběru mozkomíšního moku nemusí být tato metoda (a tedy získání CSF biomarkerů) vhodná pro všechny pacienty.

Kvůli dostupnosti a nízké zátěži při odběru vzorků se proto biomarkery hledají především v periferní krvi. V oblasti aktivních biomolekul se očekává nalezení nových BM na základě biochemických, proteomických a metabolomických analýz plazmy a dalších složek krve či tkání. V nedávné době byly vyvinuty krevní testy ke zjištění celkové neurodegenerace (Zetterberg, 2016).

Procesy, v nichž se hledají biologické markery AD:

- metabolismus beta-amyloidu ($A\beta$, AB)
- celkový tau protein (t-tau) a hyperfosforylovaný tau (p-tau)
- nitrobuněčné signální cesty
- mitochondriální dysfunkce
- synaptické abnormality
- buněčná smrt

Moderní způsob testování biomarkerů původem z mozkové tkáně směřuje k jejich vyšetřování v séru, které by nahradilo stanovení v mozkomíšním moku. Určitou nevýhodou může být, že

hodnoty některých biomarkerů v séru mohou být ovlivňovány i stavem bariér v nervovém systému (Zvěřová, 2016).

14.Přehled známých fluidních biomarkerů neurodegenerativních změn v mozku, možnosti jejich využití

14.1 Fluidní biomarkery k průkazu amyloidové patologie

a) likvor

Primárním zdrojem beta-amyloidu je amyloidový prekurzorový protein (APP). Jak bylo popsáno výše, za fyziologických podmínek je štěpen alfa-sekretázou na fragmenty o 39–40 (výjimečně 42) aminokyselinách. Tyto fragmenty (beta-peptidy) působí za normálních podmínek neuroprotektivně a jsou rozpustné. Za patologických okolností je transmembránový APP (typ I) v synaptických váčcích postupně štěpen enzymy beta a gama-sekretázou na delší fragmenty o 42 (AB42), popřípadě 43 aminokyselinách a více. (APP je metabolizován i v jiných typech buněk, ale k nejvyšší sekreci AB42 dochází v neuronech a pravděpodobně souvisí se synaptickou aktivitou). Tyto fragmenty nejsou solubilní, navzájem se spojují v silně neurotoxické oligomery, posléze v delší vlákna – fibrily. Ty koagulují v extracelulárních prostorech kortexu a polymerují v beta-amyloid (Fišar, 2009). Beta-amyloid se ukládá v neuropilu, kde vytváří tzv. amyloidové plaky (jejich hlavní součástí je AB42).

AB42 lze v likvoru měřit např. metodou ELISA, (analytická metoda využívaná ke kvantitativnímu stanovení různých antigenů, enzyme-linked immunosorbent assay) nebo pomocí hmotnostní spektrometrie (mass spectrometry). Bylo opakovaně prokázáno, že proti kontrolám, mají pacienti s AD v likvoru sníženou koncentraci AB42. Toto snížení koncentrace je známkou ukládání AB42 do senilních plaků, což lze verifikovat pitvou a *in vivo* pomocí zobrazovací metody PET (zobrazování amyloidových plaků). Koncentrace AB42 v CSF je již změněna u mírné kognitivní poruchy (MCI) a u pre-klinického stádia AD. Tuto změnu vidíme i u nemoci s Lewyho tělísky (DLB), jelikož je také charakterizovaná agregací beta amyloidu v mozku (Zetterberg, 2017).

b) krev

Stanovit krevní biomakery, které by prokazovaly přítomnost amyloidových plaků v mozku, je velmi obtížné. Beta amyloidové proteiny je jistě možné měřit v plazmě, ale korelace s přítomností beta amyloidu v mozku je nulová nebo velmi slabá (statisticky významná, ale klinicky nevýznamná). Navíc je pravděpodobně hodnota koncentrace beta amyloidu v plazmě ovlivněná jeho produkcí destičkami nebo jinými tkáněmi. Pilotní data navíc ukazují, že amyloidová nálož v mozku je asociována se změnami plazmatických koncentrací dalších proteinů (např. jde o pankreatický polypeptid Y, IgM, chemokinový ligand 13, interleukin 17, vaskulární protein 1, alfa 2 makroglobulin, apolipoprotein A1 a proteiny komplementu). Je nutné tato data interpretovat s velkou opatrností, protože se jedná o multimarkerový panel možných biomarkerů, přesná souvislost mezi nimi a přítomností amyloidových plaků v mozku však zatím není zřejmá (Zetterberg, 2017).

14.2 Fluidní biomarkery k průkazu tau patologie (přítomnost neuronálních klubiček)

Jak již bylo uvedeno výše, toxicita AB pravděpodobně vyvolává degeneraci dalšího intraneuronálního proteinu – tau-proteinu. Tau-protein se v defosforylovaném nebo částečně fosforylovaném stavu váže na mikrotubuly, které zpevňuje. Za patologických okolností jsou z tau-proteinu odštěpovány krajní aminokyseliny a dochází k jeho hyperfosforylaci. To dále vede k rozvláknění proteinu a následnému spojování jeho vláken do párově heliakálních filament (PHF). Intracelulární depozice neurofibrilárních plaků narušuje cytoarchitektoniku buňky a tím způsobuje její smrt (Yaari, 2007). Hyperfosforylovaný tau-protein je základní komponentou různých patologických útvarů (tzv. tangles, klubička) nalezených v neuronech pacientů trpících poruchami, které nazýváme souhrnným názvem tauopatie.

a) likvor

Pomocí metody ELISA bylo zjištěno, že pacienti s AD mají v likvoru vyšší koncentrace celkového tau-proteinu (CSF T-tau) nebo zvýšenou koncentraci fosforylovaného tau-proteinu (CSF P-tau) než mají kontroly. P-tau koncentrace v likvoru, jak bylo mnohokrát doloženo pomocí PET metody, slabě koreluje s intracelulární depozicí neurofibrilárních plaků u AD pacientů. Zajímavou a dosud nevyjasněnou otázkou zůstává, proč u ostatních tauopatií (např. FTD nebo supranukleární obrny) také nedochází ke zvýšení CSF – P tau, přinejmenším k tak zřetelně soustavnému zvyšování, jako vidíme u AD. Pravděpodobně dochází k tau fosforylaci,

kteřá je pro danou nemoc specifická, případně u těchto nemocí dochází k degeneraci tau proteinu cestou, kterou neumíme ještě dostupnými metodami zachytit. Jednoduchým, ale zatím nepotvrzeným vysvětlením by bylo to, že k degeneraci tau, specifické pro AD, dochází v mnohem větší míře než u ostatních tauopatií. V současnosti je CSF – P tau považován za nejspecifičtější biomarker AD, neboť s výjimkou herpetické encefalidity a superficiální CNS siderózy, u žádného jiného onemocnění nedochází k tak soustavnému zvyšování tohoto biomarkeru.

b) krev

K průkazu neuronálních tangles nejsou v současnosti známé žádné krevní biomarkery, nicméně výzkum se zaměřuje na zjišťování P-tau koncentrace v neuronálních exosomech sledovanými v krvi. Má se za to, že extracelulární váčky (exosomy) by se mohly podílet na šíření chybně poskládaných proteinů mezi buňkami i u neurodegenerativních chorob.

14.3 Fluidní biomarkery k průkazu neurodegenerace

a) likvor

Hladiny celkového tau (T-tau), měřeného např. pomocí metody ELISA, může sloužit jako hlavní marker neurodegenerace u Alzheimerovy nemoci. Pacienti s tímto onemocněním mají, proti kontrolám, zvýšenou koncentraci CSF T-tau a čím vyšší je koncentrace, tím závažnější je neurodegenerativní proces. Nicméně CSF T-tau zvýšení není specifické pro AD, jeho zvýšení vidíme např. také u Creutzfeld Jacobovy choroby (CJD). Neuronálně specifická enoláza (NSE) byla považována za možného kandidáta na AD biomarker, ale její asociace s AD je nejednoznačná. Dalším pravděpodobným CSF biomarkerem neurodegenerace je, jak naznačují novější studie, hladina lehkých řetězců neurofilament. Hladiny řetězců neurofilament jsou v biologických tekutinách zkoumány jako možné biomarkery vypovídající o narušení axonálních struktur, která doprovázejí různá neurologická onemocnění (Fialová, 2018).

Neurofilamenta jsou součástí neurocytoskeletálních struktur přítomných v tělech i ve výběžcích neuronů centrálního a periferního nervového systému. Heteropolymerní struktura neurofilament je tvořena třemi hlavními podjednotkami: lehkými (NFL), středními (NFM) a těžkými řetězci (NFH), které označujeme jako tzv. neurofilamentový triplet. V neurofilamentech jsou nejvíce zastoupeny lehké NFL řetězce, jsou přítomny v každém

neurofilamentu společně s NFH nebo NFM a soustředí se zejména do axonální oblasti. Při poškození axonů se mohou jednotlivé řetězce neurofilament uvolňovat do extracelulárního prostoru, nejnadhěji, a tedy i nejrychleji, se do likvoru uvolňují NFL řetězce, protože z tzv. neurofilamentového tripletu mají nejnížší molekulovou hmotnost. První studie se orientovaly na stanovení hladin jednotlivých řetězců neurofilament v likvoru. V současnosti lze sledovat, díky zavedení citlivějších imunoalytických metod, hladiny neurofilamentových řetězců i v séru/plazmě, v nichž jsou koncentrace výrazně nižší. Kromě likvorového tripletu umožňuje hladina lehkých řetězců neurofilament odlišit pacienty s AD od kontrol. Zvýšení jejich hladin je průkazné jak v likvoru, tak i v plazmě/séru (Fialová, 2018).

Zvýšené hladiny CSF NFL byly zjištěny zejména u pacientů s AD s rychlým průběhem onemocnění, nejvyšší hladiny však byly nalezeny (u pacientů se symptomy demence) u nemocných s FTD a u pacientů s vaskulární demencí (VD) nebo u nemocných s nemocemi parkinsonského typu. Tak jako u T-tau proteinu nalézáme nejvyšší hladiny NFL v likvoru u nemocných s CJD (Zetterberg, 2018).

b) krev

Tau koncentrace byla vyšší v plazmě než v séru (důvod není znám). Korelace s výsledky získanými v likvoru byla nicméně slabá nebo žádná. Plazmatická koncentrace T-tau u pacientů s AD byla zvýšena, ale méně než koncentrace T-tau v likvoru a jeho zvýšení nebylo detekovatelné ve fázi mírné kognitivní poruchy (Zetterberg, 2018). Při některých neurologických onemocněních dochází k porušení hematoencefalické bariéry nebo (HEB) hematolikvorové bariéry (HLB). To může způsobit problém při stanovení proteinů mozkového původu v séru – jejich hladiny v krvi mohou být tímto porušením ovlivněny. Vztah mezi hladinami NFL v séru a mozkomíšním moku je v literatuře popisován opakovaně (Zetterberg, 2018). V dosud publikovaných studiích převažují nálezy pozitivní korelace hladin NFL mezi oběma biologickými tekutinami, ale objevují se i nálezy negativní, kde vztah není prokázán. V nejnovějších studiích se k analýze séra používá citlivějších (a finančně velmi náročných) metod na bázi Simoa (single-molecule array), pomocí nichž jsou zejména v oblasti nižších koncentrací NFL v séru získávány přesnější výsledky. Použitím citlivějších metod pro stanovení NFL (jako je Simoa, popř. elektrochemiluminiscence), je dosahováno vyšších hodnot korelačních koeficientů pro srovnání hladin NFL v séru a mozkomíšním moku. Novější studie naznačují, že NFL v plazmě by mohla představovat neinvazivní biomarker neurodegenerace vč. AD (Fialová, 2018).

14.4 Fluidní biomarkery k průkazu synaptické patologie

a) likvor

Neurogranin (Ng) je synaptický dendritický protein, angažující se v dlouhodobé potenciaci synapsí zejména v hipokampu a v pulvinaru.

Z nedávno publikovaných studií vyplývá, že koncentrace Ng v likvoru byly vyšší u pacientů s AD než u zdravých kontrol, ale nebyla zvýšena u jiných neurodegenerativních nemocí. Bylo zjištěno, že tento marker predikuje do budoucna kognitivní zhoršení, mozkovou atrofii a snížení glukozového metabolismu v prodromálních stádiích onemocnění. V současnosti patří CSF Ng k nejlépe prokázaným biomarkerům k průkazu synaptické ztráty nebo dysfunkcím u AD.

b) krev

V současnosti nejsou známe relevantní biomarkery. U pacientů s AD je ve srovnání se zdravými kontrolami hladina neurograninu v krvi nezměněna.

14.5 Fluidní biomarkery ke zjištění stavu hematolikvorové a hematoencefalické bariéry

Moderní způsob testování biomarkerů původem z mozkové tkáně směřuje k jejich vyšetřování v séru, které by nahradilo jejich stanovení v mozkomíšním moku. Určitou nevýhodou může být, že hodnoty některých biomarkerů v séru mohou být ovlivňovány i stavem bariér – hematoencefalické bariéry nebo (HEB) hematolikvorové bariéry (HLB) - v nervovém systému. Přestože byla provedena celá řada studií, nebyly dosud, ani v CSF, ani v krvi, nalezeny průkazné biomarkery pro zjišťování stavu bariér v nervovém systému. Původní kandidát – membránový protein okcludin byl zavržen, protože není specifický pro mozek (vyskytuje se ve vysokých hladinách v játrech, ledvinách a plicích).

Triplet proteinů (amyloid-beta 1-42, tau-protein a fosforylovaný tau-protein) v likvoru již běžně slouží jako biomarkery, které reflektují klíčovou patologii u AD a jejich stanovování se ve specializovaných laboratořích provádí celosvětově: T-tau, prokazující zejména přítomnost neurodegenerace, P-tau, prokazující fosforylaci tau proteinu a přítomnost tangles, a AB42, který nepřímo koreluje s přítomností amyloidových plaků v mozku. V kombinaci s revidovanými kritérii pro AD umožňují tyto biomarkery přesnější diagnostiku nemoci a napomáhají k detekci onemocnění v jeho časných stádiích (Zetterberg, 2018).

Replicated fluid biomarker candidates that correlate with AD-related pathologies

(upraveno podle Zetterberg, 2018)

<u>Pathology</u>	<u>Biomarker</u>	<u>Biofluid</u>	<u>Direction of Change</u>	<u>Context of use</u>
Plaque pathology	A β 42	CSF	Decrease in AD	C+R
Neurofibrillary tangle pathology	P-tau	CSF	Increase in AD	C+R
Neurodegeneration	T-tau	CSF	Increase in AD	C+R
-		Plasma	Slight increase in AD	Research
	NF-L	CSF	Increase in AD	C+R
	-	Plasma/serum	Increase in AD	Research
	VLP-1	CSF	Increase in AD	Research
	FABP	CSF	Increase in AD	Research
Synaptic pathology	Ng	CSF	Increase in AD	Research
Astroglial activation	sTREM2	CSF	Slight increase in AD	Research
	YKL-40	CSF	Slight increase in AD	Research
Blood-brain (blood-CSF)				
barrier impairment	CSF/serum	CSF/serum	Normal to slight increase	C+R
-	albumin ratio		in AD	

Abbreviations: AD, Alzheimer's disease; A β 42, the 42 amino acid form of amyloid β ; 764 P-tau, phosphorylated tau; T-tau, total tau; NF-L, neurofilament light; VLP-1, visinin-765 like protein 1; FABP, fatty acid-binding protein; Ng, neurogranin; sTREM2, secreted 766 triggering receptor expressed on myeloid cells 2; CSF, cerebrospinal fluid. C+R, Clinical and Research

15. Publikované práce – souhrn k vlastnímu výzkumu

15.1 Alzheimer's disease and blood-based biomarkers – potential contexts of use

Zvěřová, M. Alzheimer's disease and blood-based biomarkers – potential contexts of use. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2018; 14:1877-1882 (IF 2017 = 2,149)

15.2 Plasma cortisol in Alzheimer's disease with or without depressive symptoms

Zvěřová M, Fišar Z, Jiráček R, Kitzlerová E, Hroudová J, Raboch J. Plasma cortisol in Alzheimer's disease with or without depressive symptoms. *Medical Science Monitor*. 2013; 19: 681-689. (IF 2012 = 1.360, citace 19)

(Práce získala v r. 2014 cenu ČNPS – 1. místo za odbornou klinickou práci v oblasti psychofarmakologie)

15.3 Plasma homocysteine in Alzheimer's disease with/without co-morbid depressive symptoms

Kitzlerová E, Fišar Z, Jiráček R, Zvěřová M, Hroudová J, Benáková H, Raboch J. Plasma homocysteine in Alzheimer's disease with or without co-morbid depressive symptoms. *Neuro Endocrinol Lett*. 2014; 35(1): 42-49. (IF 2013 = 0.935)

15.4 GSK3 β , CREB, and BDNF in peripheral blood of patients with Alzheimer's disease and depression

Pláteník J, Fišar Z, Buchal R, Jiráček R, Kitzlerová E, Zvěřová M, Raboch J. GSK3 β , CREB, and BDNF in peripheral blood of patients with Alzheimer's disease and depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014; 50: 83-93. (IF 2012 = 3.552)

(Práce získala Národní psychiatrickou cenu profesora Vladimíra Vondráčka za rok 2014).

15.5 Mitochondrial respiration in the platelets of patients with Alzheimer's disease

Fišar Z, Hroudová J, Hansíková H, Spáčilová J, Lelková P, Wenchich L, Jiráček R, Zvěřová M, Zeman J, Martásek P, Raboch J: Mitochondrial respiration in the platelets of patients with Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research* 2016; 13(8): 930-941. (IF 2016 = 2.952)

15.6 Interactions Among Polymorphisms of Susceptibility *Loci* for Alzheimer's Disease or Depressive Disorder

Kitzlerová E, Fišar Z, Lelková P, Jiráček R, Zvěřová M, Hroudová J, Manukyan A, Martásek P, Raboch J. Interactions Among Polymorphisms of Susceptibility *Loci* for Alzheimer's Disease or Depressive Disorder. *Med Sci Monit.* 2018;24:2599-2619. doi: 10.12659/MSM.907202. (IF 2017 = 1.894)

15.7 Interplay between the *APOE* genotype and possible plasma biomarkers in Alzheimer's disease

Zvěřová M, Kitzlerová E, Fišar Z, Jiráček R, Hroudová J, Benáková H, Lelková P, Martásek P, Raboch J. Interplay between the *APOE* genotype and possible plasma biomarkers in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2018;15:938-950. doi: 10.2174/1567205015666180601090533. (IF 2017 = 3.289)

15.8 Biologické markery Alzheimerovy choroby – vlastní výsledky z řešení výzkumného záměru – souhrn

Zvěřová M., Fišar Z., Jiráček R., Kitzlerová E., Hroudová J., Hansíková H., Spáčilová J., Pláteník J., Buchal R., Lelková P., Benáková H., Martásek P., Zeman J., Raboch J.

Souhrn

U osob s Alzheimerovou nemocí (AD) a u zdravých kontrol byly měřeny potenciální biomarkery v periferní krvi: (1) plazmatické koncentrace homocysteinu, kortizolu, prolaktinu,

melatoninu, neurotrofinu BDNF a koenzymu Q₁₀, (2) koncentrace BDNF a aktivita monoaminoxidázy typu B, citrátsyntázy, komplexů I, II a IV mitochondriálního dýchacího řetězce a glykogensyntázykinázy-3β (GSK3β) v destičkách, (3) aktivita transkripčního faktoru CREB v lymfocytech, (4) respirační rychlost mitochondrií v destičkách, (5) polymorfismy genů pro apolipoprotein E (APOE), serotoninový transportér (5-HTT), BDNF, serotoninový receptor 2A (5-HT_{2A}) a proteiny tepelného šoku (HSP70). Byla analyzována asociace těchto parametrů s rizikem vzniku AD a progresí onemocnění.

Cíl

Měřili jsme změny klinických, biochemických a genetických parametrů u osob s AD oproti kontrolám a analyzovali jsme spojení těchto parametrů s rizikem vzniku onemocnění. Testovali jsme hypotézu, že existuje významná asociace AD s různými genetickými polymorfismy a biochemickými parametry měřitelnými v periferní krvi.

Metoda

Zařazeni byli pacienti s klinicky potvrzenou diagnózou AD (N = 86). Všichni byli starší 50 let, netrpěli žádným závažnějším somatickým onemocněním a byla u nich vyloučena symptomatická demence. Pacienti splňovali kritéria pro Alzheimerovu demenci (NINCDS-ADRDA), zobrazovací metodou (MRI) u nich byla potvrzena kortikosubkortikální atrofie. Byla rozlišena skupina pacientů s AD a se současnými výraznými symptomy deprese a skupina AD bez deprese. Do kontrolní skupiny (N = 47) byly zařazeny osoby starší 50 let bez demence, duševní poruchy a organického poškození mozku. Z klinických parametrů byly pro kvantifikaci tíže onemocnění použity výsledky škály MMSE, stupeň demence a geriatrické škály deprese GDS.

Biochemické a genetické parametry byly měřeny v plazmě, destičkách a lymfocytech izolovaných ze vzorků nesrážlivé periferní krve. U osob s AD i u kontrol jsme změřili plazmatické koncentrace homocysteinu, kortizolu, prolaktinu, melatoninu a mozkového neurotrofinního faktoru (BDNF). V krevních destičkách byla změřena koncentrace BDNF a aktivita monoaminoxidázy typu B, citrátsyntázy, komplexů I, II a IV mitochondriálního dýchacího řetězce a glykogensyntázykinázy-3β (GSK3β). V lymfocytech byla určena aktivita

transkripčního faktoru CREB. U části vzorků byla také stanovena plazmatická koncentrace koenzymu Q₁₀ a respirační rychlost mitochondrií v destičkách.

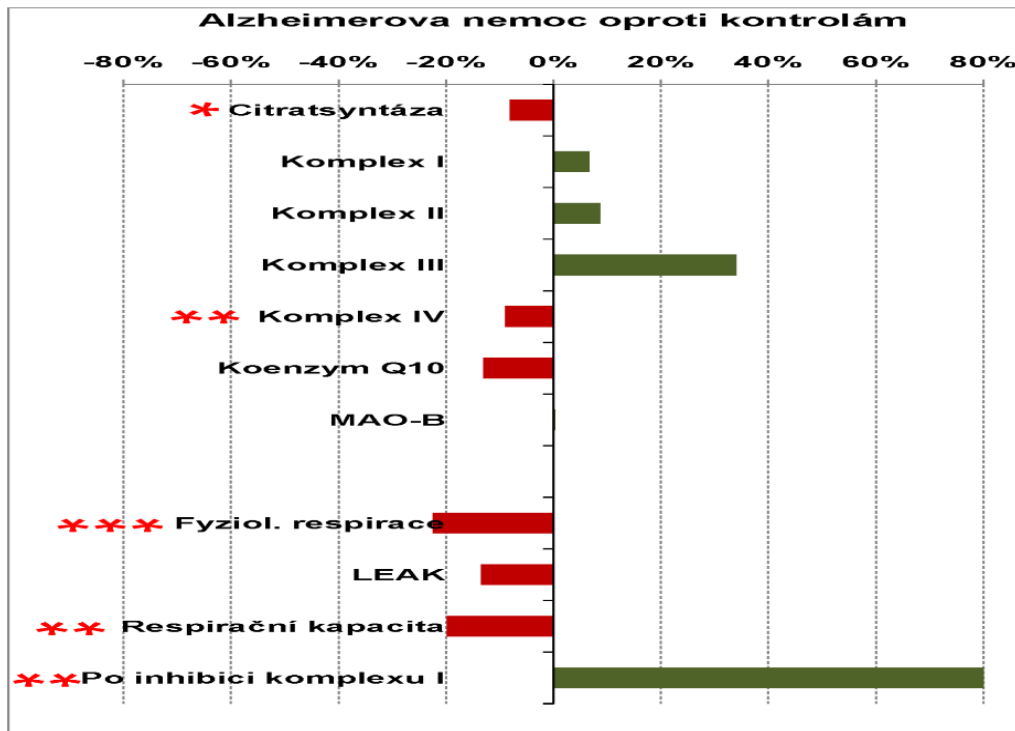
MITOCHONDRIÁLNÍ PARAMETRY			
MITOCHONDRIÁLNÍ ENZYMY		INTAKTNÍ MITOCHONDRIE	
Citratsyntáza	47/86	Fyziologická respirace	32/30
Komplex I	47/86	LEAK (průsak protonů)	32/30
Komplex II	47/86	Respirační kapacita	32/30
Komplex III	47/86	Respirace po inhibici komplexu I	32/30
Komplex IV	47/86		
Koenzym Q10	47/86	MAO-B	29/42
PARAMETRY V PERIFERNÍ KRVÍ			
PLAZMA		LYMFOCYTY, DESTIČKY	
Homocystein	44/85	Aktivita CREB	44/85
Kortizol	44/85	GSK-3	44/85
Prolaktin	44/85	pGSK-3	44/85
Melatonin	44/85	Inhibice GSK-3	44/85
BDNFv plasmě	44/85	BDNF v plasmě obohacené destičkami	44/85
GENETICKÉ PARAMETRY			
Protein	Gen	Polymorfismus nebo haplotyp	
protein teplotního šoku 70 (HSP70)	HSPA1A	rs1043618 (+190G/C)	40/84
	HSPA1A	rs1008438 (-110A/C)	40/84
apolipoprotein E (ApoE)	APOE	ε2, ε3, ε4	40/84
serotoninový transportér (5-HTT)	SLC6A4	LPR	40/84
	SLC6A4	VNTR	40/84
mozkový neurotrofní faktor (BDNF)	BDNF	rs6265 (G196A, Val66Met)	40/84
serotoninový receptor 2A (5-HT _{2A})	HTR2A	rs 2070040 (1438 G/A)	40/84

Výsledky

Pro statistické analýzy byl použit program STATISTICA (verze 12, StatSoft). Vztahy mezi klinickými, biochemickými a genetickými parametry byly posouzeny pomocí chí kvadrát testu a logistické regrese. Hypotéza rovnosti průměrných hodnot měřených parametrů byla testována pomocí testu ANOVA a Dunnettovým nebo Schefféovým testem s korekcí na věk. Optimální seskupení parametrů s maximální citlivostí a specifíčností pro predikci onemocnění byla stanovena na základě ROC křivek (*receiver operating characteristic*, ukazují vztah mezi specifíčitou a senzitivitou daného testu, umožňují posouzení vypovídací schopnosti testu v závislosti na jeho senzitivě a specifitě).

1. Mitochondriální parametry:

U osob s AD ve srovnání s kontrolami jsme pozorovali významné snížení aktivity citrátsyntázy a komplexu IV dýchacího řetězce, snížení respirační rychlosti mitochondrií v intaktních destičkách a menší snížení respirační rychlosti mitochondrií po inhibici komplexu I. Zvýšení aktivity komplexu II a snížení koncentrace koenzymu Q₁₀ nebylo statisticky významné.

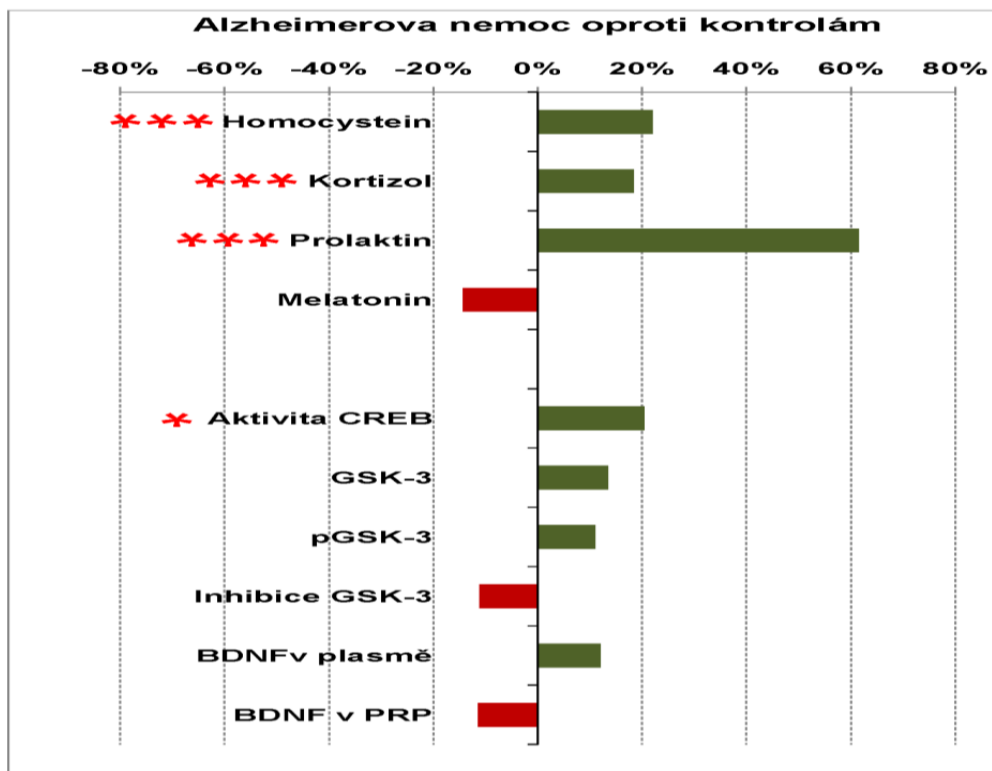


* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ Jsou zobrazeny procentuální odchylky od kontrolních hodnot (kontrola = 0 %).

■ snižená hodnota při AD ■ zvýšená hodnota při AD

2. Krevní parametry:

U osob s AD ve srovnání s kontrolami jsme pozorovali významné zvýšení plazmatické koncentrace homocysteinu, kortizolu a prolaktinu a zvýšení aktivity transkripčního faktoru CREB. Nevýznamné bylo snížení koncentrace BDNF v plazmě obohacené destičkami a zvýšení aktivity GSK-3 β u AD (výraznější u AD s depresí).



* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ Jsou zobrazeny procentuální odchylky od kontrolních hodnot (kontrola = 0 %).

■ snižená hodnota při AD ■ zvýšená hodnota při AD

3. Polymorfismy genů:

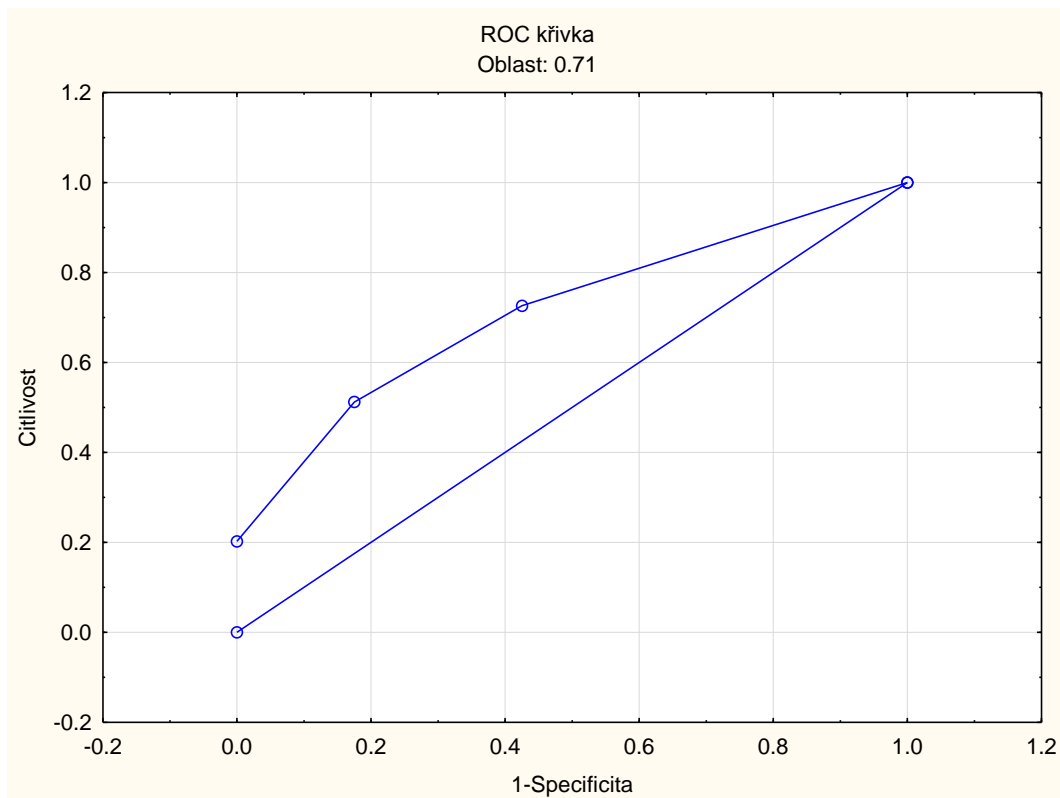
V jaderné DNA byly detekovány polymorfismy genů pro APOE, serotoninový transportér (5-HTT), BDNF, serotoninový receptor 2A (5-HT_{2A}) a proteiny tepelného šoku (HSP70). Potvrdili jsme významné zvýšení frekvence výskytu alely $\epsilon 4$ genu pro ApoE u AD. Riziko vzniku AD bylo zvýšeno, pokud se testovala kombinace genotypů pro ApoE, 5-HTT a HSP70.

Asociace mezi APOE polymorfismem a náchylností k AD při srovnání s kontrolami hodnocená pomocí poměru šancí (OR, odds ratio) a intervalu spolehlivosti (CI, confidence interval).

<i>APOE</i>	OR	95% CI
Alela $\epsilon 3$ vs. $\epsilon 2$	0.69	0.25-1.87
Alela $\epsilon 3$ vs. $\epsilon 4$	3.81	1.76-8.22
Alela $\epsilon 2$ vs. $\epsilon 4$	5.53	1.69-18.07
Genotyp 2/2+2/3+3/3 vs. 2/4+3/4+4/4	4.17	1.77-9.83
Genotyp 2/2+2/3+3/3+2/4 vs. 3/4+4/4	4.94	1.97-12.42

4. Genetika

Při porovnání AD a kontrol (KONT>50) dává logistická regrese model, podle něhož k pravděpodobnosti výskytu AD nejvíce přispívá parametr „genotyp *APOE* obsahuje alelu $\epsilon 4$ a současně neobsahuje alelu $\epsilon 2$ “ (pro odhady parametrů je $p = 0,00045$), tj. výskyt genotypů 4/4 nebo 4/3 polymorfismů genu *APOE* pro ApoE. Méně významným parametrem přispívajícím k pravděpodobnosti AD je genotyp A/A polymorfismu rs1008438 (-110A/C) genu *HSPA1A* pro HSP70 (pro odhady parametrů je $p = 0,043$).



AUC = 0,71

Vstupní parametry: polymorfismy genů pro apolipoprotein E (ApoE), serotoninový transportér, neurotrofin BDNF, serotoninový receptor 2A a proteiny tepelného šoku 70 (HSP70)

0,50 až 0,75 = oprávněný

0,75 až 0,92 = dobrý

0,92 až 0,97 = velmi dobrý

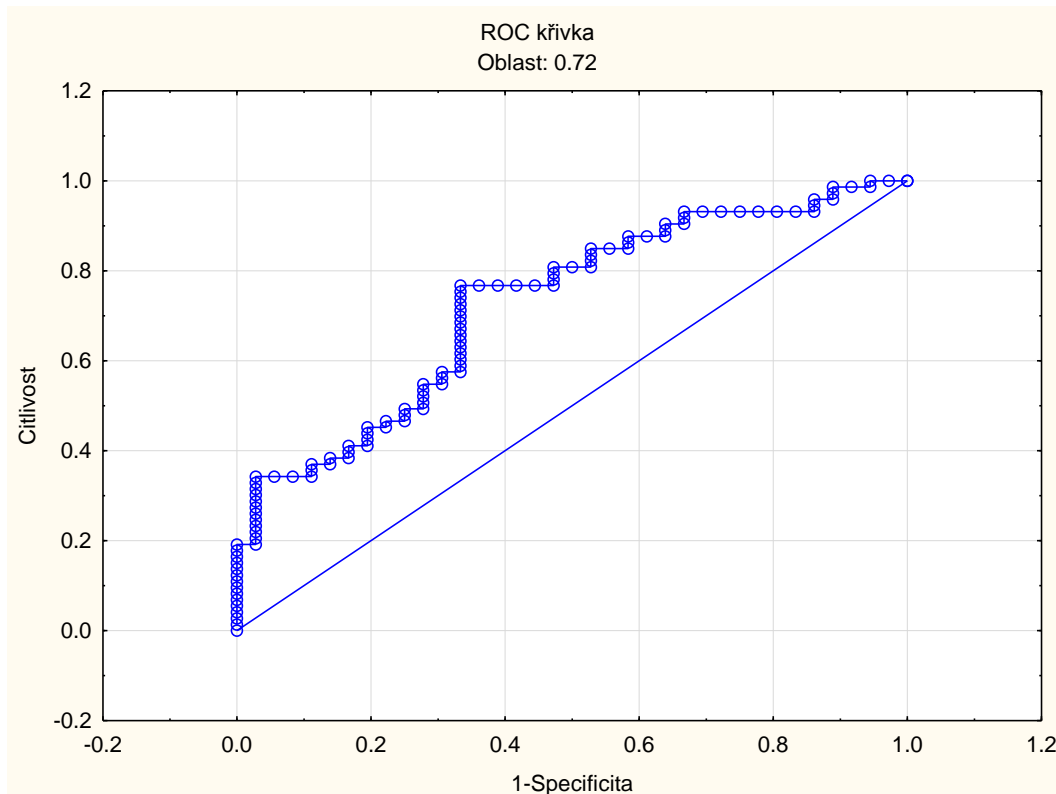
0,97 až 1,00 = vynikající

Při porovnání AD s depresí (AD+DEP) a KONT>50 dává logistická regrese model, podle něhož k pravděpodobnosti výskytu AD+DEP nejvíce přispívá parametr „genotyp *APOE* obsahuje alelu $\epsilon 4$ “ (pro odhady parametrů je $p = 0,035$), tj. výskyt genotypů 4/4, 4/3 a 4/2 polymorfismů genu *APOE* pro ApoE. Dalším významným parametrem přispívajícím k pravděpodobnosti AD+DEP je genotyp L/L polymorfismu LPR genu *SLC6A4* pro 5-HTT (pro odhady parametrů je $p = 0,0088$) a genotyp 12/12 polymorfismu VNTR genu *SLC6A4* pro 5-HTT (pro odhady parametrů je $p = 0,032$). Oproti tomu byl při porovnání AD bez deprese (AD-DEP) s KONT>50 významný pouze parametr „genotyp *APOE* obsahuje alelu $\epsilon 4$ a současně neobsahuje alelu $\epsilon 2$ “ (pro odhady parametrů je $p = 0,00015$), tj. výskyt genotypů 4/4 nebo 4/3 polymorfismů genu *APOE* pro ApoE. Při porovnání AD+DEP a AD-DEP nebyl žádný z měřených polymorfismů významný.

5. Mitochondrie

2.1. CS, CI, CII, CIV, CoQ10

Při porovnání AD a kontrol (KONT>50) dává logistická regrese model, podle něhož je pravděpodobnost výskytu AD nejvíce spojena s poklesem aktivity citrátsyntázy ($p = 0,027$) a komplexu IV ($p = 0,0096$) a vzestupem aktivity komplexu II ($p = 0,015$).



AUC = 0,72, Vstupní parametry: citrátsyntáza, komplex I, II, IV, koenzym Q_{10}

0,50 až 0,75 = oprávněný

0,75 až 0,92 = dobrý

0,92 až 0,97 = velmi dobrý

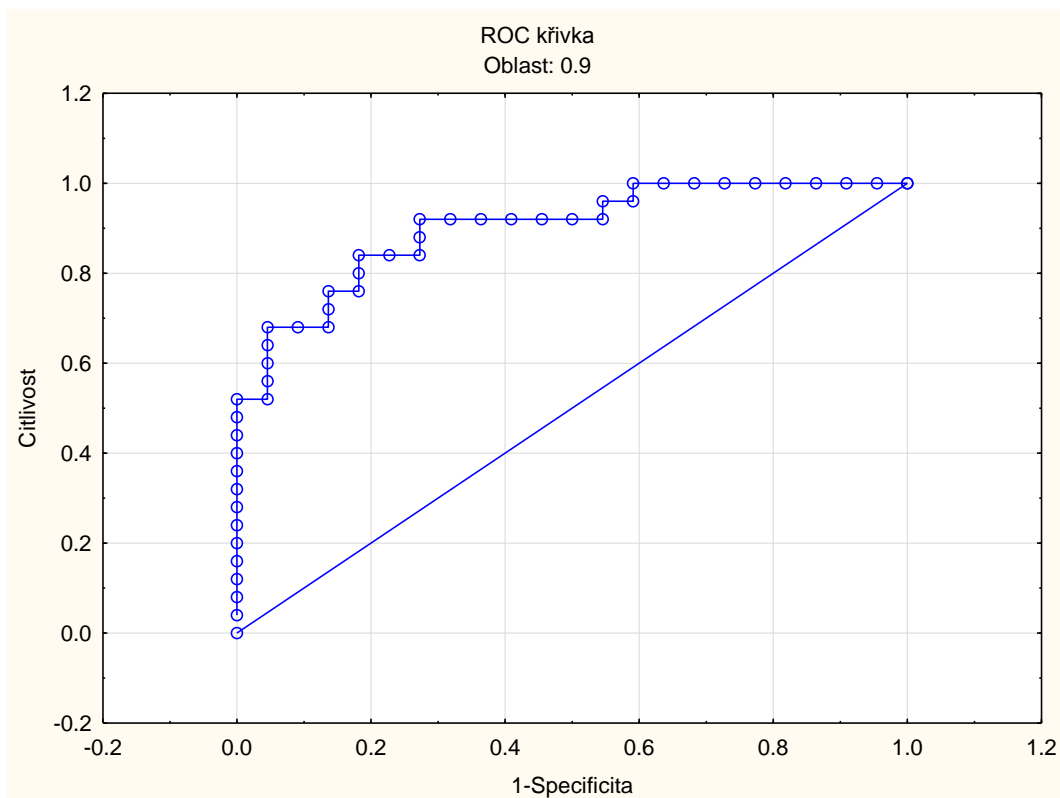
0,97 až 1,00 = vynikající

Při porovnání AD s depresí (AD+DEP) a KONT>50 dává logistická regrese model, podle něhož k pravděpodobnosti výskytu AD+DEP nejvíce přispívá pokles aktivity citrátsyntázy ($p = 0,038$) a komplexu IV ($p = 0,033$) a vzestup aktivity komplexu II ($p = 0,0082$). Oproti tomu byl při porovnání AD bez deprese (AD-DEP) s KONT>50 významný pouze pokles aktivity komplexu IV ($p = 0,016$). Porovnání AD+DEP s AD-DEP potvrdilo vyšší aktivitu komplexu II

u AD+DEP. Tyto výsledky naznačují, že vyšší aktivita komplexu II mitochondriálního dýchacího řetězce je spojena s komorbidní depresí při AD.

2.2. CS, CI, CII, CIV, CoQ10, PR, LEAK, ETSC, Rot

Při porovnání AD a kontrol (KONT>50) dává logistická regrese model, podle něhož je pravděpodobnost výskytu AD nejvíce spojena s poklesem koncentrace koenzymu Q10 ($p = 0,0064$), se sníženou maximální kapacitou mitochondriální respirace ($p = 0,013$) a s menším snížením mitochondriální respirační rychlosti po inhibici komplexu I ($p = 0,019$).



AUC = 0,90

Vstupní parametry: citrátsyntáza, komplex I, II, IV,

koenzym Q₁₀, fyziol. respirace, LEAK (průsak protonů), respir. kapacita, respirace po inhibici komplexu I

0,50 až 0,75 = oprávněný

0,75 až 0,92 = dobrý

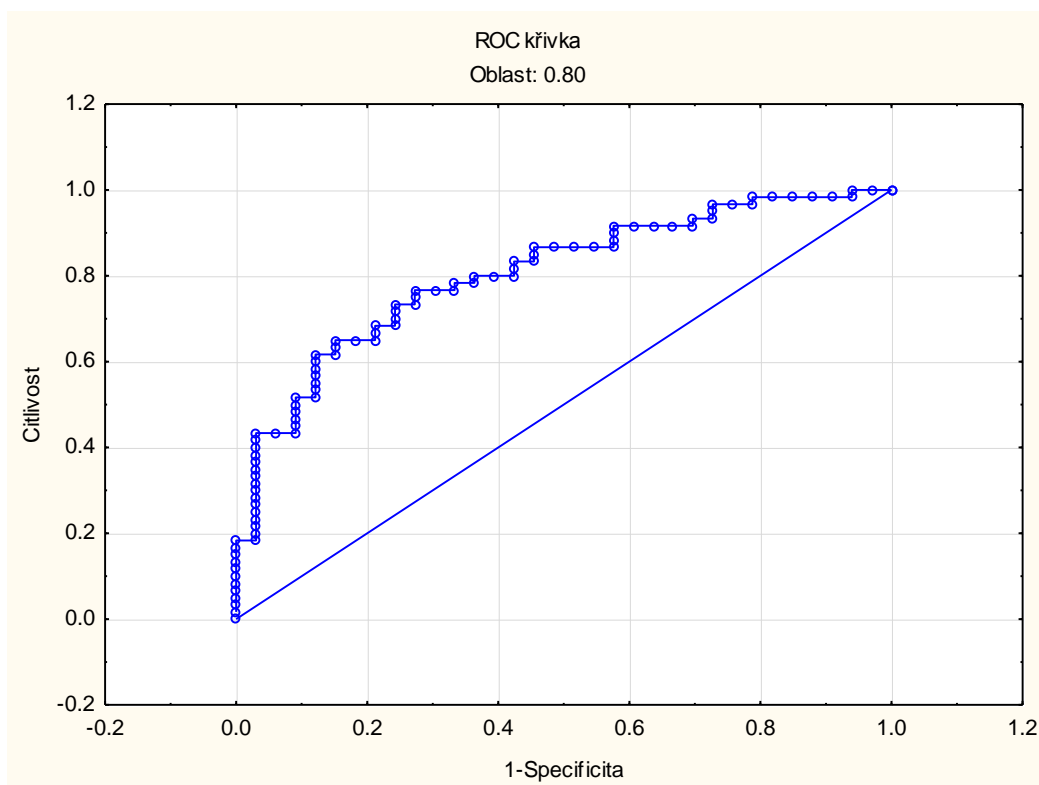
0,92 až 0,97 = velmi dobrý

0,97 až 1,00 = vynikající

Při porovnání AD s depresí (AD+DEP) a KONT>50 dává logistická regrese model, podle něhož k pravděpodobnosti výskytu AD+DEP nejvíce přispívá pokles koncentrace koenzymu Q10 ($p = 0,011$), zatímco při porovnání AD bez deprese (AD-DEP) s KONT>50 byl významný pokles fyziologické (bazální) respirační rychlosti mitochondrií ($p = 0,011$) a menší snížení mitochondriální respirační rychlosti po inhibici komplexu I ($p = 0,0079$). Předpokládáme, že tento výsledek by mohl odrážet snížený dietní přísun koenzymu Q10 u AD s depresí.

3. Plazma, lymfocyty, destičky (krevní)

Při porovnání AD a kontrol (KONT>50) dává logistická regrese model, podle něhož je pravděpodobnost výskytu AD nejvíce spojena se zvýšenou plazmatickou koncentrací homocysteinu ($p = 0,0021$) a kortizolu ($p = 0,0031$) a se sníženou koncentrací melatoninu ($p = 0,0061$).



AUC = 0.80

Vstupní parametry: homocystein, kortizol, melatonin, prolaktin, aktivita CREB, GSK-3, pGSK-3, inhibice GSK-3, BDNF v plazmě, BDNF v plazmě obohacené destičkami

0,50 až 0,75 = oprávněný

0,75 až 0,92 = dobrý

0,92 až 0,97 = velmi dobrý

0,97 až 1,00 = vynikající

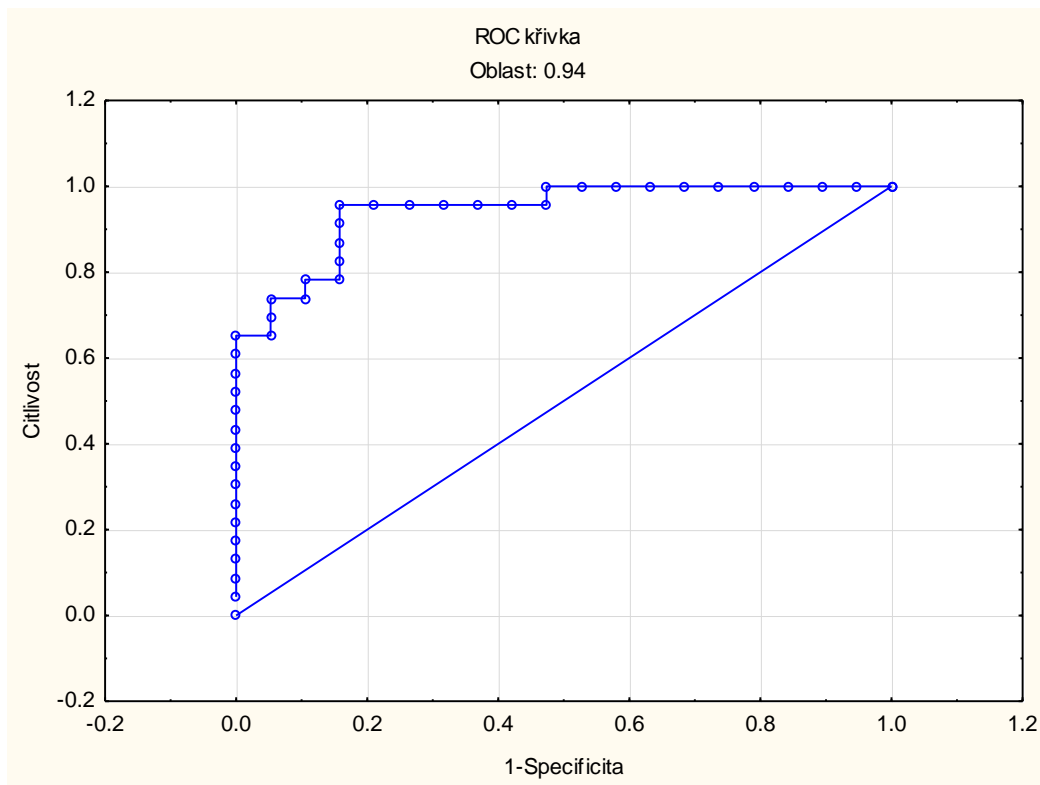
Při porovnání AD s depresí (AD+DEP) a KONT>50 dává logistická regrese model, podle něhož k pravděpodobnosti výskytu AD+DEP nejvíce přispívá zvýšení koncentrací kortizolu ($p = 0,017$) a prolaktinu ($p = 0,0064$) a snížení koncentrace melatoninu ($p = 0,015$). Při porovnání AD bez deprese (AD-DEP) s KONT>50 bylo významné zvýšení koncentrace homocysteinu ($p = 0,0058$), kortizolu ($p = 0,0055$) a fosforylované glykogensyntázykinázy-3 β ($p = 0,047$).

4. Souhrnná analýza

V souhrnné analýze byly použity parametry genetické, mitochondriální i krevní, které vyšly významně v některé z dílčích analýz. Pouze byl vyloučen prolaktin, jehož zvýšení u AD lze přisoudit podávaným psychofarmakům.

Souhrnná analýza 1

Při porovnání AD a kontrol (KONT>50) dává logistická regrese model, podle něhož je pravděpodobnost výskytu AD nejvíce spojena se sníženou aktivitou komplexu IV dýchacího řetězce, sníženou fyziologickou (bazální) respirační rychlostí mitochondrií v intaktních krevních destičkách, se zvýšenou plazmatickou koncentrací homocysteinu ($p = 0,0021$) a s výskytem genotypu 4/4 nebo 4/3 polymorfismů genu *APOE* pro apolipoprotein E. Tyto výsledky nelze brát jako zcela jednoznačné, neboť měření všech parametrů byla provedena jen pro 23 AD pacientů a 19 kontrol.



AUC = 0,94

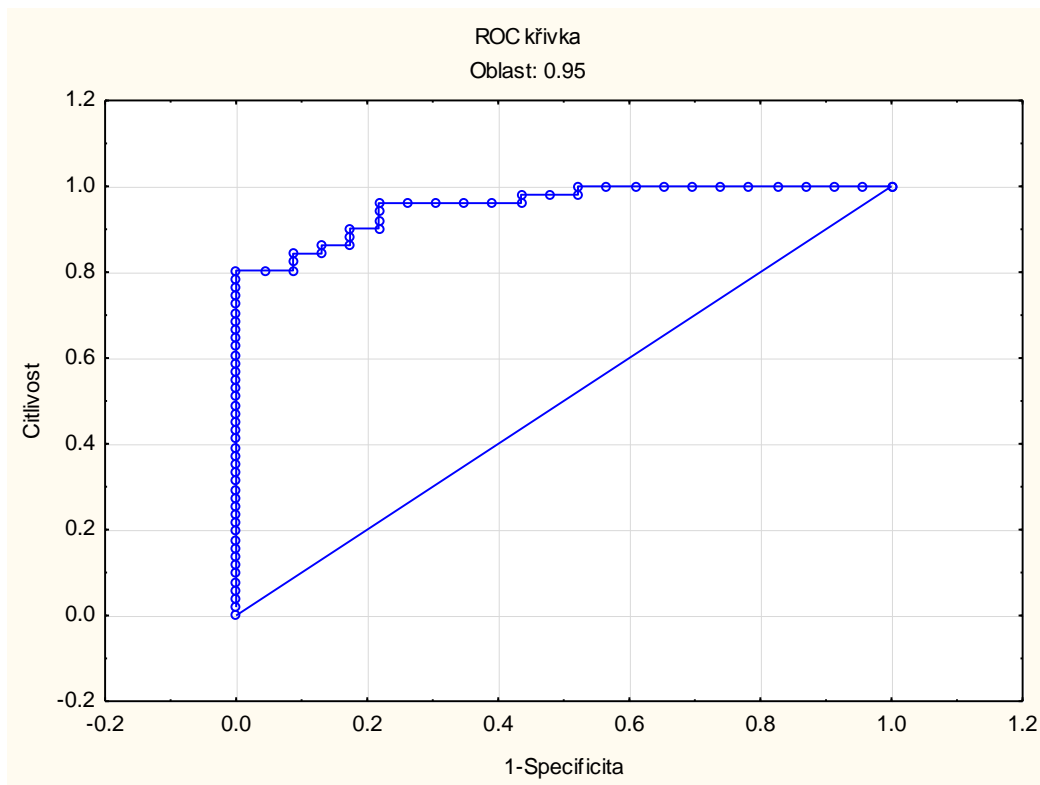
senzitivita = 0,956

specifivita = 0,842

Vstupní parametry: citrát syntáza, komplex II, IV, koenzym Q₁₀, homocystein, kortizol, melatonin, pGSK-3, přítomnost ε4 a nepřítomnost ε2 alely genu pro apolipoprotein E, polymorfismy genu pro serotonin transportér a proteiny tepelného šoku 70, fyziol. respirace, LEAK (průsak protonů), respir. kapacita, respir. po inhibici komplexu I

Souhrnná analýza 2

Pokud jsme neanalyzovali parametry mitochondriální respirace, které byly měřeny jen u části účastníků studie, dostali jsme tento výsledek (pro parametry změřené u 51 AD pacientů a 23 kontrol): Při porovnání AD a kontrol (KONT>50) dává logistická regrese model, podle něhož je pravděpodobnost výskytu AD nejvíce spojena se sníženou aktivitou komplexu IV dýchacího řetězce ($p = 0,00084$), zvýšenou aktivitou komplexu II ($p = 0,0037$), zvýšenou plazmatickou koncentrací homocysteinu ($p = 0,0025$), sníženou plazmatickou koncentrací melatoninu ($p = 0,027$), výskytem genotypu L/L polymorfismu LPR genu *SLC6A4* pro 5-HTT ($p = 0,046$) a s výskytem genotypu 4/4 nebo 4/3 polymorfismů genu *APOE* pro apolipoprotein E ($p = 0,0048$).



AUC = 0,94

senzitivita = 0,956

specificita = 0,842

Vstupní parametry: citrátsyntáza, komplex II, IV, koenzym Q₁₀, homocystein, kortizol, melatonin, pGSK-3, přítomnost ε4 a nepřítomnost ε2 alely genu pro apolipoprot. E, polymorfismy genu pro serotonin. transportér a proteiny tepelného šoku 70, fyziol. respirace, LEAK (průsak protonů), respir. kapacita, respir. po inhibici komplexu I

16. Závěr

Přes veškerý pokrok, zůstává dosud etiologie a etiopatogeneze Alzheimerovy choroby neznámá. Riziko vzniku AD je asociováno řadou biochemických parametrů a genetických variant.

Mezi hypotézy vzniku Alzheimerovy demence provázené neurodegenerací a kognitivním postižením patří hypotéza cholinergní (snížená syntéza acetylcholinu), amyloidová (abnormální akumulace amyloidu-beta) a tau (patologická agregace tau-proteinu). Pozornost je však věnována řadě dalších faktorů, které mohou být zahrnuty v etiologii AD, především mechanismům vedoucím k poškození neuroplasticity a neurogeneze, indukci apoptózy, poruchám v buněčné energetice a mitochondriálním dysfunkcím. Známý je podíl genetické variability na vzniku a progresi AD.

Jedním z předmětů výzkumu tohoto onemocnění je vývoj spolehlivých, citlivých, neinvazivních a nákladově efektivních diagnostických biomarkerů, které by mohly být použity pro diagnostiku a sledování progresu onemocnění. Kvůli dostupnosti a nízké zátěži při odběru vzorků se u lidí tyto biomarkery hledají především v periferní krvi. V oblasti aktivních biomolekul se očekává nalezení nových biomarkerů na základě biochemických, proteomických a metabolomických analýz plazmy a dalších složek krve či tkání. V oblasti genetických změn jsou prováděny klasické případové a celogenomové asociační studie. Na buněčné úrovni jsou studovány změny v nitrobuněčných signálních cestách, membránovém a vácíkovém transportu a funkci organel, především mitochondrií.

Námi zjištěná souvislost mezi vysokými hodnotami kortizolu, resp. homocysteinu se stupněm narušení kognitivních funkcí nebo stupněm demence u AD umožňuje uvažovat o hodnotách plazmatického kortizolu a homocysteinu jako o součásti souboru biomarkerů tohoto onemocnění a/nebo jako o indikátorech stupně poškození mozku v průběhu onemocnění Alzheimerovou demencí. Dále jsme pozorovali zvýšení plazmatické koncentrace prolaktinu, snížení aktivity citrátsyntázy a komplexu IV mitochondriálního dýchacího řetězce, zvýšení aktivity komplexu II mitochondriálního dýchacího řetězce, snížení koncentrace koenzymu Q10, snížení respirační rychlosti mitochondrií v intaktních destičkách, zvýšení aktivity CREB, snížení koncentrace BDNF v plazmě obohacené destičkami a zvýšení aktivity GSK-3b u AD s depresí.

V souladu s dosavadní literaturou jsme potvrdili, že riziko vzniku AD je asociováno především s polymorfismy genu pro APOE, kdy alela e4 představuje rizikový faktor AD v genotypech

e4/e4 a e3/e4. Riziko vzniku AD zřejmě zvyšují i polymorfismy genů pro HSP70 a 5-HTT. Naše výsledky ukazují, že ke zvýšenému riziku vzniku AD přispěla větší frekvence výskytu (1) genotypu 12/12 polymorfismu VNTR genu pro 5-HTT proti genotypům 10/10 a 12/10, (2) genotypu G/G polymorfismu +190G/C genu pro HSP70 proti genotypu C/G. To indikuje, že aktivita 5-HTT a HSP70 se může podílet na patofyziologii AD. Do panelu možných biomarkerů AD pro sledování rizika vzniku onemocnění a jeho průběhu lze zařadit plazmatické koncentrace homocysteinu, kortizolu, prolaktinu a koenzymu Q₁₀, aktivitu komplexu II a IV mitochondriálního systému oxidační fosforylace, respirační rychlost mitochondrií v intaktních destičkách, aktivitu CREB v lymfocytech, aktivitu GSK3β v destičkách a koncentraci BDNF v plazmě obohacené destičkami. Některé tyto parametry jsou asociovány se současným výskytem depresivních symptomů při AD. Kombinací měřených parametrů lze dosáhnout vysoké senzitivity a specifity testu.

Potíže v identifikaci specifických biomarkerů AD spočívají mimo jiné ve skutečnosti, že s rostoucím věkem se zvyšuje výskyt různých onemocnění, a je proto obtížnější rozlišit specifické biomarkery AD. Předpokládá se, že bude nutné studovat obsáhlejší panel vhodných biomarkerů, jejichž současný výskyt by detekoval AD a její progresi s dostatečnou citlivostí a specificitou. Stále jsme spíše ve fázi hledání vhodných biomarkerů. Nabízí se i otázka, jak biomarkery jednoduše implementovat do klinického vyšetřování, a otázka financování takového vyšetření.

17.Literatura

[APA] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: APA, 1994.

Aalten, P.; Verhey, F. R.; Boziki, M. et al. Consistency of neuropsychiatric syndromes across dementias: results from the European Alzheimer Disease Consortium. Part II. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 2008; 25(1): 1–8.

Aalten, P.; Verhey, F. R.; Boziki, M. et al. Neuropsychiatric syndromes in dementia. Results from the European Alzheimer Disease Consortium: Part I. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 2007; 24(6): 457–463.

ADI: „World Alzheimer Report 2009“, London: *Alzheimer’s Disease International*. [online]. 2009 [cit. 2017-05-22]. Dostupné z WWW: <<http://www.alz.co.uk/research/world-report>>.

Alexopoulos, G. S.; Abrams, R. C.; Young, R. C. et al. Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biol. Psychiatry*, 1988, 23: 271–284.

Allen, N. H. P.; Gordon, S.; Hope, T. et al. Manchester and Oxford Universities Scale for the Psychopathological Assessment of Dementia (MOUSEPAD). *Br. J. Psychiatry*, 1996, 169: 293–307.

Allianz (2012) [online]. [cit. 2012-09-20]. Dostupné z WWW: <<http://www.allianz.cz/o-spolecnosti/tiskove-centrum/aktualni-tiskove-zpravy/?id=425>>.

Alzforum.org., 2016 (Fagan T.). Barrier Function: TREM2 Helps Microglia to Compact Amyloid Plaques Retrieved May 22, 2017. Dostupné z WWW: <<http://www.alzforum.org/research-models/5xfadhttp://www.alzforum.org/news/conference-coverage/inflammation-helps-microglia-clear-amyloid-ad-brains>>.

Alzheimer’s Association. [online]. Retrieved June 2012 [cit. 2017-05-22]. Dostupné z WWW: <<http://www.alz.org/>>.

- Alzheimer's Association. *World Alzheimer Report 2014. Dementia and Risk Reduction. An analysis of protective and modifiable*. [online]. [cit. 2017-05-22]. Dostupné z WWW: <www.alz.co.uk/worldreport2014>.
- Alzheimer's Association. *Alzheimer's Association Report. 2017 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's & Dementia*, 2017, 13, 4, s. 325-373
- Alzheimer's Disease Association. *World Alzheimer Report 2012*. [online]. [cit. 2017-05-22]. Dostupné z WWW: <https://www.alz.co.uk/>
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Fourth edition (text revision). Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
- Avila, J.; Lucas, J. J.; Perez, M.; Hernandez, F. Role of tau protein in both physiological and pathological conditions. *Physiol. Rev.*, 2004; 84(2), 361–384.
- Ayalon, L.; Gum, A. M.; Feliciano, L. et al. Effectiveness of nonpharmacological interventions for the management of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia: a systematic review. *Arch. Intern. Med.*, 2006, 166, 2182–2188.
- Bagyinszky E, Youn YC, An SS, Kim S. The genetics of Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging*, 2014; 9:535-51.
- Ballard, C. G.; Saad, K.; Patel, A. et al. The prevalence and Phenomenology of psychotic symptoms in dementia sufferers. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 1995a, 10, 477–485.
- Baumgarten, M.; Backer, P.; Gauthier, S. Validity and reliability of the Dementia Behavior Disturbance Scale. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1990, 38: 221–226.
- Bayer, A.; Reban, J. *Alzheimer's disease and related conditions*. Medea Press. 2004, 192–208.
- Bayer TA, Wirths O. Focusing the amyloid cascade hypothesis on N-truncated Aβ peptides as drug targets against Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 2014,127: 787–801.

- Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2001, 69(3): 89–95.
- Blennow, K.; Hampel, H.; Werner, M.; Zetterberg, H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.*, 2010, 6(3), 131–144.
- Bottiglieri, T.; Laundy, M.; Crellin, R. et al. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2000, 69(2), 228–232.
- Bottiglieri, T. Homocysteine and folate metabolism in depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2005, 29, 1103–1112.
- Bottiglieri, T.; Arning, E.; Wasek, B. et al. *L-dopa induces changes in methylation metabolites, PP2A demethylation and hyper-phosphorylation of Tau protein in mouse brain*. 7th International Conference on Homocysteine Metabolism, Prague, Czech Republic, June 2009.
- Burns, A.; Folstein, S.; Brandt, J. et al. Clinical assessment of irritability, aggression, and apathy in Huntington and Alzheimer's disease. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1990, 178, 20–26.
- Cohen, S. I. A.; Arosio, P.; Presto, J. et al. The molecular chaperone Brichos breaks the catalytic cycle that generates toxic A β oligomers. *Nature structural & molecular biology*. 2015, 22(3), 207–213.
- Cohen-Mansfield, J. *Instruction manual for the Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI)*. [online]. [cit. 2017-05-22]. Dostupné z WWW: http://www.dementia-assessment.com.au/symptoms/CMAI_Manual.pdf >.
- Cohen-Mansfield, J. Nonpharmacologic interventions for inappropriate behaviors in dementia: a review, summary, and critique. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2001, 9, 361–381.

- Cooper, C.; Manela, M.; Katona, C. et al. Screening for elder abuse in dementia in the LASER-AD study: prevalence, correlates and validation of instruments. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2008, 23, 283–288.
- Craig, D.; Mirakhor, A.; Hart, D. et al. A Cross-Sectional Study of Neuropsychiatric Symptoms in 435 Patients With Alzheimer's Disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, June 2005, vol. 13, iss. 6, s. 460–468.
- Cummings, J. L.; Mega, M.; Gray, K. et al. The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 1994, 44, 2308–2314.
- Cummings, J. L. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*, 1997, 48 (6), S10–16.
- Cummings, J. L. Biomarkers in Alzheimer's Disease – Perspectives for the future. *US Neurology*, 2010, 6(1), 23–27.
- Cummings, J. L. Biomarkers in Alzheimer's disease drug development. *Alzheimers Dement.*, 2011 May, 7(3), e13–44.
- Dementia UK 2012 © Alzheimer's Society 2012. [online]. [cit. 2017-05-22]. Dostupné z WWW: <<https://www.alzheimers.org.uk/dementia2012>>.
- Desikan, R. S.; Schork, A. J.; Wang, Y. et al. Genetic overlap between Alzheimer's disease and Parkinson's disease at the MAPT locus. *Molecular psychiatry*, 2015, 20(12), 1588–1595.
- DSM-5®. *Diagnostický a statistický manual duševních poruch*. První české vydání. Praha: Hogrefe Testcentrum, 2015. Poprvé vydalo v USA nakladatelství American Psychiatric Publishing, A Division of American Psychiatric Association, Arlington, VA©, 2013.
- Dotson, V. M.; Kitner-Triolo, M. H.; Evans, M. K. et al. Effects of race and socioeconomic status on the relative influence of education and literacy on cognitive functioning. *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, 2009 Jul., 15(4), 580–589.
- Dronse, J. et al. In vivo patterns of Tau pathology, amyloid-B burden, and neuronal dysfunction in clinical variants of Alzheimer's disease. *Journ. of Alzhem. Dis.*, 2017, 55(2): 465–471.

Dubois, B.; Feldman, H. H.; Jacova, C. et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS—ADRDA criteria. *Lancet. Neurol.*, 2007, 6, 734–746.

Ducharme, F. *Famille et soins aux personnes âgées*. Montréal, Beauchemin, 2006.

Dysfunctional Behavior Rating Instrument. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1991, 84, 103–106.

Evropský parlament. [online]. [cit. 2017-05-22]. Dostupné z WWW: <<http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+REPORT+A7-2010-0366+0+DOC+XML+V0//CS>>.

Fialová, L.; Bartoš, A.; Švarcová, J. Lehké řetězce neurofilament v séru a mozkomíšním moku a stav hematolivorové bariéry u vybraných neurologických onemocnění. *Cesk Slov Neurol N* 2018; 81(2): 185-192)

Finkel, S.I. et al. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. (Reprinted from *Int. Psychogeriat.*, vol. 8, 1996), *The American journal of geriatric psychiatry*, 6(2), 1998, s. 97-100

Finkel, S. I.; Costa e Silva, J.; Cohen, G. et al. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *International Psychogeriatrics*, 1996, 8 (3), 497–500.

Fišar, Z.; Jiráček, R. *Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie*. 2. přepracované vydání. Praha, Grada Publishing, 2011.

Fišar, Z.; Jiráček, R.; Pláteník, J. et al. Alzheimerova porucha, depresivní porucha a změny v nitrobuněčných signálních cestách. In *Sborník příspěvků 15. česko-slovenského psychiatrického sjezdu s mezinárodní účastí*. Brno, Tribun EU, 2011, s. 235–237.

Fišar, Z.; Wenchich, L.; Pláteník, J. et al. Monoaminergní systém, neurotrofní faktory a buněčná energetika při depresivní poruše. In *Společně na cestě k moderní psychiatrii*. Sborník příspěvků 15. česko-slovenského psychiatrického sjezdu s mezinárodní účastí.

- Fung, T. C., Olson, C. A. & Hsiao, E. Y. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat. Neurosci.* **20**, 145–155 (2017).
- Gaugler, J. E.; Kane, R. L.; Kane, R. A. et al. Unmet care needs and key outcomes in dementia. *J. of the Am. Geriatrics Society*, 2005, 53, 2098–2105.
- Gauthier, S.; Cummings, J.; Ballard, C. et al. Management of behavioural problems in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 2010, 22(3), 346–372.
- GHC GENETICS Ltd. Retrieved April 2012. [online]. [cit. 2017-05-22]. Dostupné z WWW: <<http://www.ghcgenetics.cz/cz>>.
- Global Assessment of Psychiatric Symptoms (GAPS). *International Psychogeriatrics*, 1997, 8(S3), 530-531.
- Goedert, M. Oskar Fischer and the study of dementia. *Brain*, 2009, 132(4), 1102–1111.
- Goetz, C. G. *Textbook of clinical neurology*. 3. vydání. Philadelphia, Saunders Elsevier, c2007.
- Grossberg, G. T. The ABC of Alzheimer's disease: behavioral symptoms and their treatment. *International Psychogeriatrics*, 2002, 14, s. 27–49.
- Grossman, I.; Lutz, M. W.; Crenshaw, D. G. et al. Alzheimer's disease: diagnostics, prognostics and the road to prevention. *EPMA J.*, 2010 Jun, 1(2), 293–303.
- Guay, D. R. Inappropriate sexual behaviors in cognitively impaired older individuals. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.*, 2008, 6(5), 269–288.
- Gustafson, D. et al. BMI and dementia: feast or famine for the brain? *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2015, 2015, 3(6), 431–436.
- Hampel, H.; Bürger, K.; Teipel, S. J. et al. Core candidate neurochemical and imaging biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.*, 2008 Jan., 4(1), 38–48.
- Hansberry, M. R.; Chen, E.; Gorbien, M. J. Dementia and elder abuse. *Clin Geriatr Med.*, 2005, 21, 315–332.

- Hartagh, B.; Loerbroks, A.; Thomas, G. N. et al. Age-dependent and – independent associations between depression, anxiety, DHEAS, and cortisol: from the MIPH Industrial Cohort Studies (MICS). *Psychoneuroendocrinology*. 2012, 37(7), 929–936.
- Herrmann, N.; Gauthier, S.; Lysy, P. G. Clinical practice guidelines for severe Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 2007, 3, 385–397.
- Herrmann, N.; Lanctôt, K. L. Pharmacologic management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer disease. *Canadian Journal of Psychiatry*, 2007, 52, 630.
- Holčík, J. *Zdraví 21. Výklad základních pojmů. Úvod do evropské zdravotní strategie Zdraví pro všechny v 21. století*. 1. vyd. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2004. 160 s.
- Holmerová, I.; Jurášková, B.; Zikmundová, K. *Vybrané kapitoly z gerontologie*. Praha, Gema, 2002, 104 s.
- Holmerová I. Sociální a demografické aspekty demencí. In Růžička, E. et al. *Diferenciální diagnostika a léčba demencí*. Praha: Galén, 2003, 145–155.
- Holmerová I. a kol. *Péče o pacienty s kognitivní poruchou*. Praha: Gerontologické centrum, 2007, 299 s.
- Howell, J.C., Watts, K.D., Parker, M.W. et al. Race modifies the relationship between cognition and Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers. *Alz Res Therapy* 2017, 9: 88.
- Hsu, D. C. et al. Lower Late-Life Body-Mass Index is Associated with Higher Cortical Amyloid Burden in Clinically Normal Elderly. *Journ. of Alzheim. Dis.*, 2016, 53(3), 1097–1105.
- Humpel, Ch. Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease. *Trends in Biotechnology*, 2010, 29(1), 26–32.
- ICD-10. [online]. [cit. 2012-06-26]. Dostupné z WWW: <<http://www.who.int/classifications/icd/en/>>.
- Institute of Medicine. Consensus Study Report. *Evaluation of Biomarkers and Surrogate Endpoints in Chronic Disease*. 2010, Washington, DC: The National Academies Press.

- Iqbal, K.; Liu, F.; Gong, Ch.-X.; Alonso, A. del C., Grundke-Iqbal, I. Mechanism of tau induced neurodegeneration. *Acta Neuropathol*, 2009; 118(1): 53–69.
- Itzhaki, R. F. et al. Microbes and Alzheimer's Disease. *Journ. of Alzheim. Dis.*, 2016, 51(4), 979–984.
- Jiráček, R. Stará a nová diagnostická kritéria pro Alzheimerovu chorobu v podmínkách ČR. *Neurol. pro praxi*, 2011, 12(2), 135–137.
- Jiráček, R. et al. *Gerontopsychiatrie*. 1. vydání. Galén, 2013.
- Kolářová, M. *Příprava rekombinantního proteinu tau a jeho použití pro detekci Alzheimerovy nemoci*. Diplomová práce, UK Praha, Přírodovědecká fakulta, 2011.
- Kolejáková, K.; Petrovič, R.; Šútovský, S. et al. *Genetika Alzheimerovej choroby*. Poster. [online]. [cit. 2017-05-22]. Dostupné z WWW: <www.datasolution.sk/pdf/genad.pdf?PHPSESSID>.
- Koukolík, F.; Jiráček, R. *Alzheimerova nemoc a další demence*. 1. vydání. Praha, Grada, 1998.
- Kříž, Z.; Klusák, J.; Křištofiková, Z.; Koča, J. (How Ionic Strength Affects the Conformational Behavior of Human and Rat Beta Amyloids – A Computational Study. *PLoS ONE*, 2013, 8(5).
- Kumar, V.; Abbas, A. K.; Fausto, N. et al. *Robbins basic pathology*. 8. vydání. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2007.
- Lewczuk P, Riederer P, O'Bryant SE, et al. Cerebrospinal fluid and blood biomarkers for neurodegenerative dementias: an update of the consensus of the task force on biological markers in psychiatry of the world federation of societies of biological psychiatry. *World J Biol Psychiatry*. 2018;19(4):244–328.
- Livingston, G. et al. Systematic Review of Psychological Approaches to the Management of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia. *The American Journal of Psychiatry*, 2005, 162, 11, s. 1996–2021.

- Manoukian, A. *Les soignants et les personnes âgées*. Rueil-Malmaison, Lamarre, 2007.
- Mátl, O.; Holmerová, I.; Mátlová, M. *Zpráva o stavu demence 2014*. Česká alzheimerovská společnost. [online]. [cit. 2017-05-22]. Dostupné z WWW: <<http://www.alzheimer.cz/alzheimerova-choroba-v-cr/zverejnenazprava-o-stavu-demence-2014/>>.
- Matoušek, O. et al. *Metody a řízení sociální práce*. Praha: Portál, 2003.
- McCauley, S. R.; Levin, H. S.; Vanier, M. et al. The neurobehavioural rating scale-revised: sensitivity and validity in closed head injury assessment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2001, Nov., 71(5), 643–651.
- McKhann, G.; Drachman, D.; Folstein, M. et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 1984, Jul., 34(7), 939–944.
- MPSV ČR 2014. *Národní akční plán podporující pozitivní stárnutí pro období let 2013 až 2017*. [online]. [cit. 2017-05-22]. Dostupné z WWW: <http://www.mpsv.cz/files/clanky/14540/Podkladova_studie.pdf>.
- Mühlpachr, P. *Gerontopedagogika*. 1. vyd. Brno: MU, 2004. 203 s.
- Mühlpachr, P. Měření kvality života. In Řehulka, E. (ed.) *Škola a zdraví 21*. 1. díl. Brno, Paido, 2006. 598–606.
- Mukrasch, M. D.; Bibow, S.; Korukottu, J. et al. Structural polymorphism of 441-residue tau at single residue resolution. *PLoS Biol*, 2009, 7(2), e34.
- MZ ČR 2016 [online]. [cit. 2017-05-22]. Dostupné z WWW: <http://www.mzcr.cz/Odbornik/dokumenty/narodni-akcni-plan-pro-alzheimerovu-nemoc-a-dalsi-obdobna-onemocneni-na-leta-201_11429_2785_3.html>.
- Nakamura *et al.* High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature*. 2018 Feb 8;554(7691):249-254.

- Nevšímalová, S.; Růžička, E.; Tichý, J. *Neurologie*. 1. vydání. Praha, Galén, 2002.
- Nikolai, T., Štěpánková, H., Bezdíček, O. Mírná kognitivní porucha a syndrom demence – vyšetření kognitivních funkcí. *Med. praxi* 2014; 11(6): 275–278
- O’Bryant SE, Mielke MM, Rissman RA, et al. Blood-based biomarkers in Alzheimer disease: current state of the science and a novel collaborative paradigm for advancing from discovery to clinic. *Alzheimers Dement*. 2017;13(1):45–58.
- O’Connor, D. W.; Ames, D.; Gardner, B. et al. Psychosocial treatments of behavior symptoms in dementia: a systematic review of reports meeting quality standards. *International Psychogeriatrics*, 2009a, 21(2), 225–240.
- O’Connor, D. W.; Ames, D.; Gardner, B. et al. Psychosocial treatments of psychological symptoms in dementia: a systematic review of reports meeting quality standards. *International Psychogeriatrics*, 2009b, 21(2), 241–251.
- OSN. *Mezinárodní akční plán pro problematiku stárnutí*. Druhé shromáždění o stárnutí a stáří. Madrid 2002.
- Pavlovský, P. et al. *Soudní psychiatrie a psychologie*. 4. vydání, Praha, Grada, 2012.
- Popp J, Wolfsgruber S et al. (2015): Cerebrospinal fluid cortisol and clinical disease progression in MCI and dementia of Alzh. Type. *Neurobiol. Aging* 36:601-607
- Powell, T. J. *Poškození mozku: praktický průvodce pro terapeutu, rodinné příslušníky a pacienty*. 1. vyd., Praha, Portál, 2010, 197 s.
- Prince, M.; Bryce, R.; Ferri, C. P. *World Alzheimer Report 2011. The Benefits of Early Diagnosis and Early Intervention*. Full Report. Alzheimer's Disease International, 2011.
- Qizilbash, N. et al. BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015, 3 (6), 431–436.
- Raboch, J.; Pavlovský, P. et al. *Klinická psychiatrie v denní praxi*. Praha, Galén, 2008.
- Raboch, J.; Pavlovský, P. *Psychiatrie*. Praha, Karolinum, 2012.

- Raskin, A.; Crook, T. Global Assessment of Psychiatric Symptoms (GAPS). *Psychopharmacol Bull.*, 1988, 24, 721–725.
- Ressner, P. Alzheimerova choroba – diagnostika a léčba. *Neurol. pro Praxi*, 2004, 1.
- Rubia, O. de la et al. Impact of the Relationship of Stress and the Immune System in the Appearance of Alzheimer's Disease. *Journ. of Alzheim. Dis.*, 2017, 55(3), 899–903.
- Scarr, E.; Millan, M. J.; Bahn, S.; Bertolino, A.; Turck, C. W.; Kapur, S.; Möller, H. J.; Dean, B. Biomarkers for Psychiatry: The Journey from Fantasy to Fact, a Report of the 2013 CINP Think Tank. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2015, 18(10).
- Schneider, L. S.; Mack, W.; Dagerman, K. et al. *Second generation antipsychotics for Alzheimer's disease patients and metabolic abnormalities: The CATIE-AD Study*. American Association for Geriatric Psychiatry Annual Meeting. Honolulu, HA, 2009, A75–A76.
- Sperling, R.; Johnson, K. Pro: Can biomarkers be gold standards in Alzheimer's disease? *Alzheimer's Research & Therapy*, 2010, 2, 17–19.
- Starkstein, S. E.; Mizrahi, R.; Power, B. D. Depression in Alzheimer's disease: phenomenology, clinical correlates, and treatment. *Int. Rev. Psychiatry*, 2008, 20(4), 382–388.
- Steinberg, M.; Tschanz, J. T.; Corcoran, C. et al. The persistence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2004, 19(1), 19–26.
- Steinberg, M.; Shao, H.; Zandi, P. et al. Point and 5-year prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2008, 23, 170–177.
- Strunecká, A. Homocystein jako rizikový faktor v psychiatrii. *Psychiatrie*, 2011, 15(2), 79–83.
- Swaab, D. F.; Bao, A. M.; Lucassen, P. J. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Research Reviews*, 2005, 4, 141–194.

Teri, L.; Logsdon, R. G.; Uomoto, J. et al. Behavioural treatment of depression in dementia patients: a controlled clinical trial. *Journal of Gerontology*, 1997, 52B, 159–166.

Thompson, C.; Brodaty, H.; Trollor, J. et al. Behavioral and psychological symptoms associated with dementia subtypes. *International Psychogeriatrics*, 2010, 22, 300–305.

ÚZIS ČR, Aktuální informace č. 63/2012

Vandenberghe, R.; Riviere, M. E.; Caputo, A. et al. *Active A β immunotherapy CAD106 in Alzheimer disease: A phase-2b study*. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 2016.

Vanderstichele, H.; De Meyer, G.; Andreasen, N. et al. Determination of CSF Biomarkers in Alzheimer. *Disease Clin. Chem.*, 2005, 51, 1650–1660.

Vanderstichele, H.; De Meyer, G.; Shapiro, F. et al. Alzheimer's disease biomarkers: From concept to utility. In Galimberti, D.; Scapini, E. (eds.) *Biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease*. Nova Science Publisher, 2008, 81–122.

Vyhnálek, M.; Bartoš, A.; Dostál, V. et al. Diagnostikujeme demence správně a včas? Výsledky průzkumu ve světle nových doporučení. *Psychiatr pro Praxi*, 2012; 13(1): 19–24.

Wallace, M.; Safer, M. Hypersexuality among cognitively impaired older adults. *Geriatr Nurs.*, 2009, 30(4), 230–237.

Weinstein, G.; Beiser, A. S.; Preis S. R. et. al. Plasma clusterin levels and risk of dementia, Alzheimer's disease, and stroke. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2016 Jul 9; 3:103-9.

Wikipedia 2016. *Oskar Fischer*. [online]. [cit. 2017-05-22]. Dostupné z WWW: <https://cs.wikipedia.org/wiki/Oskar_Fischer>.

Wimo, A.; Prince, M. World Alzheimer Report 2010. *The Global Economic Impact of Dementia*. Full Report, Alzheimer's Disease International, 2010.

Wood, E. F. *The Availability and Utility on Interdisciplinary Data on Elder Abuse: A White Paper for the National Center on Elder Abuse*. NCEA, May 2006, 67 s.

World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: Clinical descriptors and diagnostic guidelines*. Geneva, 1992.

World Health Organization. WHO/INPA. 2002a. The Toronto Declaration on the Global Prevention of Elder Abuse [online]. World Health Organization, 2002 [cit. 2007-04-15]. Dostupné z WWW: <www.who.int/ageing/projects/elder_abuse/alc_toronto_declaration_en.pdf>.

World Health Organization. *The world is ageing fast—have we noticed?* [online]. 2009 [cit. 2017-05-22]. Dostupné z WWW: <<http://www.who.int/ageing/en/index.html> accessed 23rd December 2009>.

World Health Organization 2012. *World Alzheimer Report 2012: Dementia: a Public Health Priority*. [online]. [cit. 2017-05-22] Dostupné z www: <<https://www.alz.co.uk/research/world-report-2012>>.

World Health Organization 2014. *World Alzheimer Report 2014: Dementia and Risk Reduction*. [online]. [cit. 2017-05-22]. Dostupné z www: <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2014> >.

World Health Organization 2016. *World Alzheimer Report 2016: Improving healthcare for people living with dementia: Coverage, quality and costs now and in the future* [online]. [cit. 2017-05-22]. Dostupné z WWW: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/>>.

Yaari, R.; Corey-Bloom, J. *Alzheimer's Disease: Pathology and Pathophysiology* [online]. ©2007 [cit. 2011-11-27]. Dostupné z WWW: <http://www.medscape.com/viewarticle/553256_2>.

Zeman M, Jiráček R, Raboch J, Vecka M, Žák A. Inzulínová rezistence a neuropsychiatrická onemocnění *Čes a slov Psychiatr* 2010;106(5): 300 -306

Zetterberg H. Applying fluid biomarkers to Alzheimer's disease. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2017;313(1):C3–C10. [PMCID: 5211111] [PubMed]

- Zvěřová, M.; Fišar, Z.; Jiráček, R.; Kitzlerová, E.; Hroudová, J.; Raboch, J. Plasma cortisol in Alzheimer's disease with or without depressive symptoms. *Medical Science Monitor*, 2013, 19, 681–689.
- Zvěřová, M.; Jiráček, R.; Fišar, Z.; Kitzlerová, E.; Hroudová, J.; Raboch, J. Význam kortizolu a homocysteinu v diagnostice Alzheimerovy demence – výsledky z výzkumného záměru. *Čes. a slovenská psychiat.*, 2015, 111(5), 222–227.
- Zvěřová, M.; Fišar, Z.; Jiráček, R., et al. *Panel biologických markerů Alzheimerovy demence – výsledky z vlastního výzkumu*. Sborník příspěvků XI. sjezdu Psychiatrické společnosti ČLS JEP s mezinárodní účastí. Tribun EU, 2016, 21–24.
- Zvěřová, M. *Alzheimerova demence*. Praha: Grada, 2017. 108 s.
- Zvěřová, M. Diagnostika a léčba mírné kognitivní poruchy. Zvěřová, M. Diagnostika a léčba mírné kognitivní poruchy. Sborník příspěvků XII. sjezdu Psychiatrické společnosti ČLS JEP s mezinárodní účastí. Mikulov, 2018
- Zvěřová, M. Alzheimer's disease and blood-based biomarkers – potential contexts of use. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2018; 14:1877-1882.
- Zvolský, P. et al. *Speciální psychiatrie*. Praha: Karolinum, 1998. 206 s.

18.Zkratky

5-HTT	serotoninový transportér
AAMI	benigní stařecká zapomnětlivost (age-associated memory impairment)
AB, A β	beta-amyloid
ABAD	17 β -hydroxysteroidová dehydrogenáza typu 10 (A β Binding Alcohol Dehydrogenase)
AD	Alzheimerova choroba (Alzheimer 's Disease)
Ach	acetylcholin
a-MCI	amnestická forma mírné kognitivní poruchy
ApoE	apolipoprotein E
APP	amyloidový prekurzorový protein
BDNF	mozkový neurotrofní faktor
BM	biomarker
BMI	body mass index
BPSD	behaviorální a psychologické poruchy (behavioural and psychological symptoms of dementia)
cAMP	3',5'-cyklický adenosin monofosfát
CJD	Creutzfeld Jacobova choroba
CNS	centrální nervový systém
CREB	transkripční faktor aktivovaný v odezvě na zvýšení hladin cAMP
CSF	mozkomíšni mok, likvor (cerebrospinal fluid)
CSF	P-tau fosforylovaný tau-proteinu
DFI	bezpříznakový interval (disease free interval)
ELISA	analytická metoda využívaná ke kvantitativnímu stanovení různých antigenů (enzyme-linked immunosorbent assay)
FDG	fluorodeoxyglukóza
fMRI	funkční magnetická rezonance
FTD	frontotemporální demence
GABA	kyselina gama-aminomáselná
GSK	glykogensyntázakináza
HEB	hematoencefalická bariéra
HLB	hematolikorová bariéra
HPA	osa hypotalamus – hypofýza – kůra nadledvin
HSP70	proteiny teplotního šoku
HSV1	herpesvirus-1
ICD-10	mezinárodní klasifikace nemocí
IgA	imunoglobulin A
IL	interleukin
LBD	demence s Lewyho tělísky
MAP	protein asociovaný s mikrotubuly (microtubule-associated protein)
MAPK	mitogen activated protein kinase
MAPT	mikrotubulární tau-protein
MCI	mírná kognitivní porucha
MK LCFA	s dlouhým řetězcem (long chain fatty acids)
MK MCFA	mastné kyseliny se střední délkou řetězce (medium chain fatty acids)
MK SCFA	mastné kyseliny s krátkou délkou řetězce (short chain fatty acids)
MMSE	Mini-Mental State Examination
NFH	neurofilamenta s těžkými řetězci
NFL	neurofilamenta s lehkými řetězci
NFM	neurofilamenta se středně těžkými řetězci
NFT	neurofibrilární klubíčka (neurofibrillary tangles)
Ng	neurogranin

NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders – Alzheimer’s Disease and Related Dementias Association
NKP	neurokognitivní poruchy
n-MCI	neamnestická forma mírné kognitivní poruchy
NMDA	N-metyl-D-aspartát
NMRI	nukleární magnetická rezonance
NSE	neuronálně specifická enoláza
OS	celková doba přežití (overall survival)
OXPPOS	oxidativní fosforylace
PET	pozitronová emisní tomografie
PHF	párová heliakální filamenta
PiB	pittsburská substance B
Psen	presenilin
PUFA	polynenasycené MK (polyunsaturated fatty acids)
ROS	reaktivní kyslíkové formy
Simoa	single-molecule array
SPECT	jednofotonová emisní počítačová tomografie
TNF-alfa	faktor nádorové nekrózy α (tumor necrosis factor α)
T-tau	hladina celkového tau proteinu
VD	vaskulární demence

19. Seznam vybraných publikací

1. Zvěřová, M. Alzheimer's disease and blood-based biomarkers – potential contexts of use. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2018; 14:1877-1882 (IF=2,19).
2. Zvěřová M, Kitzlerová E, Fišar Z, Jiráček R, Hroudová J, Benáková H, Lelková P, Martásek P, Raboch J. Interplay between the *APOE* genotype and possible plasma biomarkers in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2018; 15:938-950. doi: 10.2174/1567205015666180601090533. (IF 2017 = 3.289)
3. Zvěřová M, Fišar Z, Jiráček R, Kitzlerová E, Hroudová J, Raboch J. Plasma cortisol in Alzheimer's disease with or without depressive symptoms. *Medical Science Monitor* 2013; 19: 681-689. (IF 2012 = 1,360)
4. Kitzlerová E, Fišar Z, Jiráček R, Zvěřová M, Hroudová J, Benáková H, Raboch J. Plasma homocysteine in Alzheimer's disease with or without co-morbid depressive symptoms. *Neuro Endocrinol Lett*. 2014; 35(1): 42-49. (IF 2013 = 0.935)
5. Zvěřová M Alzheimerova demence. Monografie Grada 2017. Praha. ISBN 978-80-271-0561-8
6. Kitzlerová E, Fišar Z, Lelková P, Jiráček R, Zvěřová M, Hroudová J, Manukyan A, Martásek P, Raboch J. Interactions Among Polymorphisms of Susceptibility *Loc*i for Alzheimer's Disease or Depressive Disorder. *Med Sci Monit*. 2018;24: 2599-2619. doi: 10.12659/MSM.907202. (IF 2017 = 1.894)
7. Fišar Z, Hroudová J, Hansíková H, Spáčilová J, Lelková P, Wenchich L, Jiráček R, Zvěřová M, Zeman J, Martásek P, Raboch J: Mitochondrial respiration in the platelets of patients with Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research* 2016; 13(8): 930-41 (IF 2016 = 2.952)
8. Zvěřová M. Transient psychosis due to caregiver burden in a patient caring for severely demented spouses. *Neuro Endocrinol Lett*. 2012;33(4):372-4. (IF 2011=1,296)
9. Zvěřová M. Frequency of some psychosomatic symptoms in informal caregivers of Alzheimer's disease individuals. Prague's experience. *Neuro Endocrinol Lett*. 2012 Oct 22;33(5):565-567. (IF 2011=1,296)
10. Zvěřová M., Jiráček R., Fišar Z., Kitzlerová E., Hroudová J., Raboch J. Význam kortizolu a homocysteinu v diagnostice Alzheimerovy demence – výsledky z výzkumného záměru. *Čes a slovenská Psychiatrie* 2015; 111(5): 222-227. ISSN: 1212-0383.
11. Hroudová J, Fišar Z, Kitzlerová E, Zvěřová M, Raboch J. Mitochondrial respiration in blood platelets of depressive patients. *Mitochondrion*, Volume 13, Issue 6, November 2013, Pages 795–800 (IF 2012 = 4,025)
12. Pláteník J, Fišar Z, Buchal R, Jiráček R, Kitzlerová E, Zvěřová M, Raboch J. GSK3 β , CREB and BDNF in peripheral blood of patients with Alzheimer's disease and depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014; 50: 83-93. (IF 2012 = 3,552)
13. Cikánková T, Sigitová E, Zvěřová M, Fišar Z, Raboch J, Hroudová J. Mitochondrial dysfunctions in bipolar disorder: effect of the disease and pharmacotherapy. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2017; 16(2):176-186. doi: 10.2174/1871527315666161213110518. (IF 2016 = 2,506)

