

**ALZHEIMEROVA NEMOC**  
**PATOFYZIOLOGIE – KLINIKA – FARMAKOTERAPIE**

Kniha vyšla za laskavé podpory společností:



**PharmDr. Jan Korábečný, Ph.D.,  
Doc. PharmDr. Ondřej Soukup, Ph.D.,  
Prof. MUDr. Martin Vališ, Ph.D., FEAN,  
a kolektiv**

# **ALZHEIMEROVA NEMOC**

**Patofyziologie – Klinika – Farmakoterapie**

## Jan Korábečný, Ondřej Soukup, Martin Vališ a kol.: ALZHEIMEROVA NEMOC Patofyziologie – Klinika – Farmakoterapie

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906)

### DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

*Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.*

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřípustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

© Jan Korábečný, Ondřej Soukup, Martin Vališ, 2020

© Maxdorf, 2020

Illustrations © Maxdorf, 2020

Cover layout © Maxdorf, 2020

Cover photo © selvanegra/iStockphoto.com

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: [info@maxdorf.cz](mailto:info@maxdorf.cz), internet: [www.maxdorf.cz](http://www.maxdorf.cz)

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Opovědný redaktor: **Mgr. Irena Kratochvílová, Ing. Veronika Pátková**

Ilustrace: **Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D.**

Sazba: **Blanka Filounková**

Tisk: Books Print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

**ISBN 978-80-7345-643-6**

## HLAVNÍ AUTOŘI

- PharmDr. Jan Korábečný, Ph.D., Centrum biomedicínského výzkumu, FN Hradec Králové
- Doc. PharmDr. Ondřej Soukup, Ph.D., Centrum biomedicínského výzkumu, FN Hradec Králové
- Prof. MUDr. Martin Vališ, Ph.D., FEAN, Neurologická klinika, FN Hradec Králové

## SPOLUAUTOŘI

- Mgr. Kateřina Babková, Katedra toxikologie a vojenské farmacie, FVZ UO, Hradec Králové
- PharmDr. Ondřej Benek, Ph.D., Centrum biomedicínského výzkumu, FN Hradec Králové
- RNDr. Alžběta Dlabková, Ph.D., Katedra toxikologie a vojenské farmacie, FVZ UO, Hradec Králové
- Doc. Mgr. et Mgr. Rafael Doležal, Ph.D., Centrum biomedicínského výzkumu, FN Hradec Králové
- Mgr. Lucie Drtinová, Ph.D., Katedra toxikologie a vojenské farmacie, FVZ UO, Hradec Králové
- PharmDr. Lukáš Górecki, Ph.D., Centrum biomedicínského výzkumu, FN Hradec Králové
- PharmDr. Vendula Hepnarová, Ph.D., Katedra toxikologie a vojenské farmacie, FVZ UO, Hradec Králové
- PharmDr. Jan Honegr, Ph.D., Centrum biomedicínského výzkumu, FN Hradec Králové
- PharmDr. Lukáš Hroch, Ph.D., Centrum biomedicínského výzkumu, FN Hradec Králové
- Mgr. Katarína Chalupová, Ph.D., Centrum biomedicínského výzkumu, FN Hradec Králové
- PharmDr. Jana Kubišová, Farmaceutická fakulta UK
- Prof. Ing. Kamil Kuča, Ph.D., Centrum biomedicínského výzkumu, FN Hradec Králové
- Mgr. Hana Linková, Přírodovědecká fakulta MU
- PharmDr. Jan Marek, Ph.D., Centrum biomedicínského výzkumu, FN Hradec Králové
- Doc. Ing. Mgr. Petra Marešová, Ph.D., Katedra ekonomie, Fakulta informatiky a managementu, Univerzita Hradec Králové
- Prof. MUDr. Jiří Masopust, Ph.D., Psychiatrická klinika a Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové
- RNDr. Eva Mezeiová, Ph.D., Centrum biomedicínského výzkumu, FN Hradec Králové
- RNDr. Jan Misík, Ph.D., Centrum biomedicínského výzkumu, FN Hradec Králové
- Prof. Ing. Hana Mohelská, Ph.D., Katedra managementu, Fakulta informatiky a managementu, Univerzita Hradec Králové
- Prof. PharmDr. Kamil Musílek, Ph.D., Katedra chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Hradec Králové
- Mgr. Eugenie Nepovímová, Ph.D., Katedra chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Hradec Králové
- Prof. MUDr. Jiří Patočka, DrSc., Centrum biomedicínského výzkumu, FN Hradec Králové
- Mgr. Filip Zemek, Ph.D., Katedra toxikologie a vojenské farmacie, FVZ UO, Hradec Králové
- Doc. PharmDr. Jana Žďárová Karasová, Ph.D., Katedra toxikologie a vojenské farmacie, FVZ UO, Hradec Králové

## RECENZENTI

- Doc. MUDr. Iva Holmerová, Ph.D., Gerontologické centrum, Praha
- Doc. MUDr. Mária Kožurková, Ph.D., Ústav chemických věd, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Přírodovedecká fakulta, Slovenská republika

*Věnováno všem pacientům a jejich pečovateli  
a také moderní vědě, která je jejich nadějí.*

*Knih je věnována všem mým blízkým, zejména manželce Pavle, dětem Elišce a Jakobovi, rodičům Lence a Vladimírovi, za jejich podporu v celém mém dosavadním životě. Poděkování patří rovněž všem mým kolegům, kteří pro mě představují neustálou motivaci na poli vědy a výzkumu.*

*Jan Korábečný*

*Knihu bych chtěl věnovat zejména své rodině, svým dětem Ondřejovi a Richardovi, své manželce Andree, která se starala o babičku trpící tímto smrtelným onemocněním. Dále svým rodičům Haně a Pavlovi, kteří mě celý život ve všem podporovali a vedli ke vzdělání. V neposlední řadě svým vědeckým spolupracovníkům, kteří se na této knize podíleli a bez jejichž entuziasmu by tato kniha nikdy nevznikla.*

*Ondřej Soukup*

*Chtěl bych knihu věnovat všem blízkým a rodinám pacientů, protože ti jsou především nejvíce zasaženi a trpící tímto onemocněním. Příběhy nemocných a jejich rodin jsou neustále dokola se opakující filmovou smyčkou se špatným koncem. Cílem všech autorů této knihy je její přerušeni či přinejmenším změna závěru tohoto scénáře.*

*Martin Vališ*

---

# OBSAH

<b>I</b>	<b>ÚVOD</b> .....	11
<b>1</b>	<b>Úvod do problematiky Alzheimerovy choroby</b> .....	12
1.1	Historický pohled .....	12
1.2	Současný pohled .....	14
1.3	Etiopatogeneze Alzheimerovy choroby .....	15
<b>2</b>	<b>Socioekonomické aspekty Alzheimerovy choroby</b> .....	20
2.1	Sociální aspekty Alzheimerovy choroby .....	22
2.2	Finanční výdaje na léčbu Alzheimerovy choroby .....	22
2.3	Strategie přístupu v oblasti Alzheimerovy choroby v Evropě .....	23
2.4	Pacienti s Alzheimerovou chorobou v České republice .....	23
<b>II</b>	<b>PATOFYZIOLOGIE ALZHEIMEROVY CHOROBY</b> .....	27
<b>3</b>	<b>Cholinergní teorie vzniku Alzheimerovy choroby</b> .....	28
<b>4</b>	<b>Amyloidní hypotéza</b> .....	31
4.1	Amyloidní prekurzorový protein .....	31
4.2	Fyziologická funkce amyloidního prekurzorového proteinu .....	32
4.3	Patologická funkce amyloidního prekurzorového proteinu .....	33
4.4	Beta-sekretáza .....	33
4.5	BACE-1 inhibitory v terapii Alzheimerovy choroby .....	34
4.6	Gama-sekretáza .....	38
4.7	Inhibitory gama-sekretázy v klinickém hodnocení .....	39
4.8	Presenilin 1 a presenilin 2 .....	42
4.9	Apolipoprotein E a další apolipoproteiny .....	43
4.10	Amyloid beta a neurodegenerace .....	43
4.11	Závěr .....	44
<b>5</b>	<b>Glutamatergní systém v patogenezi Alzheimerovy choroby</b> .....	48
5.1	Glutamátové receptory .....	48
5.2	Glutamátové transportéry .....	49
5.3	Glutamatergní neurotransmise .....	50
5.4	Potenciální terapie zaměřené na glutamatergní systém .....	51
<b>6</b>	<b>Patologie tau a inhibitory GSK-3<math>\beta</math></b> .....	53
6.1	Stavba neuronové buňky .....	54
6.2	Mikrotubulární asociační proteiny .....	57
6.3	Vlastnosti a struktura tau proteinů .....	58



6.4	Funkce tau proteinů . . . . .	60
6.5	Role tau proteinů v patofyziologii Alzheimerovy choroby . . . . .	62
6.6	Léčiva zaměřená na tau proteiny . . . . .	64
6.7	Shrnutí . . . . .	66
<b>7</b>	<b>Neurozánět a jeho role . . . . .</b>	<b>68</b>
7.1	Mechanismy neurozánětu . . . . .	68
7.2	Terapie neurozánětu. . . . .	72
<b>8</b>	<b>Hypotéza oxidačního stresu . . . . .</b>	<b>75</b>
8.1	Oxidační stres . . . . .	75
8.2	Reaktivní formy kyslíku a dusíku . . . . .	76
8.3	Biochemické známky oxidačního stresu . . . . .	77
8.4	Role amyloidu beta ve vzniku a rozvoji oxidačního stresu. . . . .	77
8.5	Význam mitochondrií ve vztahu k reaktivní formě kyslíku a dusíku .78	
8.6	Význam hypotézy oxidačního stresu pro terapii Alzheimerovy choroby . . . . .	79
<b>III</b>	<b>PREKLINICKÉ A KLINICKÉ ASPEKTY ALZHEIMEROVY CHOROBY . . . . .</b>	<b>81</b>
<b>9</b>	<b>Hematoencefalická bariéra. . . . .</b>	<b>82</b>
9.1	Morfologie hematoencefalické bariéry . . . . .	82
9.2	Funkce hematoencefalické bariéry . . . . .	86
9.3	Hematoencefalická bariéra a Alzheimerova choroba . . . . .	88
<b>10</b>	<b>Zvířecí modely Alzheimerovy choroby . . . . .</b>	<b>91</b>
10.1	Modely přirozené. . . . .	92
10.2	Modely genetické . . . . .	93
10.3	Modely intervenční . . . . .	95
10.4	Vybrané behaviorální metody . . . . .	96
<b>11</b>	<b>V současnosti klinicky užívaná léčiva . . . . .</b>	<b>100</b>
11.1	Inhibitory acetylcholinesterázy . . . . .	101
11.2	Antagonista NMDA receptorů. . . . .	107
11.3	Budoucnost v léčbě Alzheimerovy choroby . . . . .	109
11.4	Závěr . . . . .	111
<b>12</b>	<b>Nealzheimerovské typy demencí a jejich farmakoterapie. . . . .</b>	<b>113</b>
12.1	Frontotemporální demence . . . . .	113
12.2	Demence s Lewyho tělísky . . . . .	114
12.3	Demence u Parkinsonovy nemoci . . . . .	115
12.4	Vaskulární demence. . . . .	116
12.5	Závěr . . . . .	117
<b>13</b>	<b>Diagnostika Alzheimerovy choroby . . . . .</b>	<b>119</b>
13.1	Neuropsychologické testování kognitivních funkcí . . . . .	122
<b>14</b>	<b>Poruchy chování u demencí . . . . .</b>	<b>127</b>
14.1	Poruchy chování u demencí. . . . .	128

14.2	Léčba poruch chování . . . . .	128
14.3	Nejčastější poruchy chování . . . . .	129
<b>IV</b>	<b>EXPERIMENTÁLNÍ TERAPEUTICKÉ PŘÍSTUPY . . . . .</b>	<b>133</b>
<b>15</b>	<b>Mitochondriální enzym ABAD a jeho role v rozvoji a léčbě Alzheimerovy choroby . . . . .</b>	<b>134</b>
15.1	Intracelulární amyloid beta . . . . .	134
15.2	Struktura, mechanismus a funkce . . . . .	136
15.3	Interakce ABAD-A $\beta$ a její důsledky . . . . .	137
15.4	Mechanismus toxicity komplexu ABAD-A $\beta$ . . . . .	138
15.5	Ovlivnění interakce ABAD-A $\beta$ jako potenciální cíl terapie AD . . . . .	138
15.6	Závěr . . . . .	141
<b>16</b>	<b>Ovlivnění muskarinových a nikotinových receptorů . . . . .</b>	<b>142</b>
16.1	Nikotinové receptory . . . . .	142
16.2	Muskarinové receptory . . . . .	144
16.3	Nikotinové receptory v Alzheimerově chorobě . . . . .	150
16.4	Muskarinové receptory v Alzheimerově chorobě . . . . .	151
<b>17</b>	<b>Imunoterapie v léčbě Alzheimerovy choroby . . . . .</b>	<b>154</b>
17.1	Imunoterapie cílená na amyloid beta. . . . .	154
17.2	Aktivní imunizace . . . . .	156
17.3	Pasivní imunizace . . . . .	160
17.4	Imunoterapie cílená na tau. . . . .	165
17.5	Závěr . . . . .	166
<b>18</b>	<b>Těžké kovy v Alzheimerově chorobě, chelátory kovů . . . . .</b>	<b>168</b>
18.1	Měď . . . . .	169
18.2	Zinek . . . . .	169
18.3	Železo . . . . .	170
18.4	Hliník. . . . .	170
18.5	Chelátory kovů pro terapii Alzheimerovy choroby . . . . .	171
18.6	Závěr . . . . .	174
<b>19</b>	<b>Prolyloloigopeptidáza . . . . .</b>	<b>176</b>
19.1	Výskyt . . . . .	176
19.2	Struktura . . . . .	177
19.3	Význam . . . . .	177
19.4	Klinický význam . . . . .	179
<b>Doslov . . . . .</b>		<b>182</b>
<b>V</b>	<b>ODBORNÉ RECENZE . . . . .</b>	<b>185</b>
	<b>Přehled použitých zkratk. . . . .</b>	<b>188</b>
	<b>Seznam obrázků . . . . .</b>	<b>192</b>
	<b>Medailonky hlavních autorů . . . . .</b>	<b>194</b>
	<b>Rejstřík . . . . .</b>	<b>195</b>



---

# 1 ÚVOD DO PROBLEMATIKY ALZHEIMEROVY CHOROBY

*Jiří Patočka*

## 1.1 HISTORICKÝ POHLED

O tom, čemu dnes říkáme Alzheimerova choroba (AD), tedy neurodegenerativní onemocnění mozku, referoval poprvé 3. listopadu 1906 německý lékař Alois (Aloysius) Alzheimer na setkání německých psychiatrů v Tübingenu. Tehdy dvačtyřicetiletý psychiatr líčil případ své psychicky narušené pacientky Augusty Deterové, která trpěla „podivným onemocněním mozkové kůry“ a která zemřela ve věku 55 let. Pacientka nebyla schopna starat se sama o sebe, ale odmítala pomoc ostatních. Po hospitalizaci na klinice v roce 1901 se u ní objevila dezorientace, zhoršená paměť a problémy se čtením a psaním. Nemohla si vzpomenout na datum a místo svého narození, neorientovala se v čase, nepoznávala své blízké. Symptomy se postupně zhoršovaly, objevily se halucinace, chorobná žárlivost a celkové omezení vyšších mentálních funkcí. Pitva prokázala, že v mozku zemřelé bylo mnoho odumřelých nervových buněk a nezvyklá depozita tvořená zvláštním proteinem.

Na sjezdu přítomní kolegové nejevili o Alzheimerův objev větší zájem, protože potíže považovali za projev přirozené „stařecké slabosti“. Podle dobových dokumentů tehdy žádný z přítomných nepoložil přednášejícímu ani doplňující otázku a rychle se přešlo k jinému tématu. Regionální list *Tübinger Chronik*, který věnoval kongresu rozsáhlý referát, o Alzheimerově objevu napsal jedinou krátkou větu. Nezájmem kolegů hluboce zklamaný doktor Alzheimer se vrátil domů do Mnichova. On sám však byl o významu svého objevu senilní demence u překvapivě mladé osoby hluboce přesvědčen a sepsal o něm článek nazvaný **Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde**, který publikoval v roce 1907 v časopise *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-gerichtliche Medizin*. Legendární profesor Emil Kraepelin, zakladatel moderní psychiatrie, doporučil ve své knize *Psychiatrie pro lékaře a studenty* z roku 1910 využít pozorování doktora Alzheimerera jako modelového případu a navrhl, aby tato choroba byla pojmenována jako *morbus Alzheimer* – Alzheimerova choroba.

Na začátku 20. století bylo tehdy objevené onemocnění vzácné, dnes, více než sto let od jeho objevu, se mluví o světové epidemii AD<sup>1</sup>. V populaci stále přibývá pacientů a choroba se již objevuje také u mladších věkových kategorií. V Evropě trpí touto chorobou asi 2,5 % celkové populace a nemoc je čtvrtou nejčastější příčinou smrti. Tento údaj se opírá o široký medicínský a statistický výzkum. Procento postižených výrazně stoupá s věkem. Obvykle každých pět let dochází ke zdvojnásobení počtu postižených osob. U populace starší 65 let se procento nemoci pohybuje v rozmezí 5–7 %. U lidí starších 70 let je to již 10 %. S tím, jak evropská populace celkově stárne a přibývá starých osob, roste i počet osob s AD. V ČR je dnes přes 140 tisíc lidí postižených touto nemocí a také jich se stárnutím populace rychle přibývá. Ve věkové kategorii 65–74letých jsou 2 % postižených, v kategorii 75–84 let je jich už 19 % a ve věkové skupině nad 85 let 42 %.

Proč se v mozku lidí trpících AD ukládají proteinová depozita zvaná plaky, není zcela jasné ani dnes. AD je proto stále neléčitelná a její průběh lze pouze o několik měsíců až let zbrzdit. Choroba je trochu častější u žen než u mužů, ale nevyhýbá se žádné společenské kategorii. Nejznámější a vysoce medializovanou obětí nemoci byl pravděpodobně bývalý americký prezident Ronald Reagan. AD však trpěla také americká herečka Rita Hayworthová, a herec Charles Bronson, anglická spisovatelka Iris Murdochová, americký senátor Barry Goldwater, brazilský fotbalista Leonidas da Silva nebo český herec Jiří Císler.

V průběhu roku 1996 vznikla v ČR Česká alzheimerská společnost (ČALS) na pomoc občanům postiženým touto nemocí a v únoru 1997 byla zaregistrována jako občanské sdružení. ČALS vznikla na základě setkávání a spolupráce profesionálů (lékařů, sester, sociálních pracovníků, studentů sociální práce a dalších) v oboru gerontologie, kteří se zabývali problematikou občanů postižených demencí. Postupně se členy ČALS stávali také ti, jichž se problematika demencí týká nejvíce – rodinní příslušníci a pečovatelé. V současné době je ČALS respektovaným členem významných mezinárodních organizací. Podobné společnosti fungují i v jiných zemích a mezinárodní společnost Alzheimer's Disease International vyhlásila 21. září Mezinárodním dnem Alzheimerovy choroby. Jeho cílem je zvýšit povědomí o této těžké nemoci, kterou ve stáří mnoho lidí podceňuje.

O podílu Aloise Alzheimerera na objevu nemoci ví dnes každý psychiatr. Téměř neznámou skutečností však zůstává, že ve stejné době jako Alzheimer studoval tuto chorobu pražský žid německé národnosti doktor Oskar Fischer. Fischer se narodil v roce 1876 ve Slaném a absolvoval německou lékařskou fakultu Univerzity Karlovy v Praze a univerzitu ve Štrasburku. Poté pracoval na německé lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze jako asistent, nejprve dva roky na

<sup>1</sup> Dnes je AD jednoznačně spojována se jménem německého profesora Alzheimerera. Nemoc objevil a zasloužil se o to, že se o ni začali zajímat psychiatři. Alzheimer byl mimořádně pečlivým laboratorním praktikem a proslavil se studiem patologie nervového systému. Provedl stovky pitev a rozborů mozkových tkání a proslul jako expert na práci s mikroskopem, jehož použití v medicíně bylo tehdy ještě v plenkách. Stál na počátku vzniku neurohistologie.

patologii a pak na psychiatrické klinice vedené profesorem Arnoldem Pickem. Když propukla první světová válka, pracoval Fischer v posádkové nemocnici v Praze, ale pro konflikty se svým nadřízeným, který terorizoval pacienty, byl za trest přeložen do nemocnice v Pardubicích. Po skončení války se vrátil na německou lékařskou fakultu do Prahy, kde působil jako docent na německé psychiatrické klinice. Pro svůj semitský původ však byl často napadán studenty i nadřízenými a začátkem roku 1939 byl nacisty z fakulty jako žid vykázán. V roce 1941 byl odeslán fašisty do koncentračního tábora v Terezíně, kde v následujícím roce zahynul.

Oskar Fischer publikoval v roce 1907, tedy v témže roce jako Alzheimer, klinicko-patologickou studii o vyšetření mozku šestnácti osob, které zemřely na nemoc označovanou jako „senilní demence“. U dvanácti z nich zjistil přítomnost neuritických plaků v mezibuněčných prostorách mozkové kůry. Podobné plaky popsal již dříve i jiní patologové, ale ti věřili, že plaky jsou gliového původu a nemohou být příčinou nemoci. Fischer však zjistil, že tyto útvary jsou tvořeny mozkovým proteinem neznámé povahy a popsal jejich vývojová stadia. U části souboru, u kterého se vyskytovaly plaky, popsal také neurofibrilární změny odpovídající dnes známým „neurofibrilárním spletcům“ (svazčky uvnitř buněk). Přítomnost plaků spojil s diagnózou „presbyofrenie“, mozkové poruchy, která vznikala v preseniu a byla charakterizována konfabulacemi, dezorientací, výraznými poruchami paměti pro nové a nedávné události, hyperaktivitou a elevací nálady.

V roce 1910 napsal Fischer téměř stostránkovou publikaci, v níž popisoval velké množství pacientů s přítomností plaků. Shrnuje v ní výsledky studia celkem 275 mozků lidí různého věku (110 z nich bylo starších 50 let) s různými psychickými poruchami i lidí zdravých. Celkem 42 mozků vykazovalo klinické známky presbyofrenie. V této vědecké stati popsal Fischer poprvé také nález, který byl později pojmenován cerebrální amyloidová angiopatie, při níž se patologická bílkovina objevuje kromě plaků také ve stěnách mozkových cév.

Svou stěžejní práci publikoval Fischer v roce 1912. Popisuje v ní klinická a neuropatologická pozorování 72 pacientů s presbyofrenií. U všech našel v mozku plaky, ale pouze u 21 % našel i patologické útvary uvnitř nervových buněk, nyní nazývané spletnice (tangles). Fischer věřil, že plaky jsou diagnostickým znakem presbyofrenie, ale že nejsou příčinou demence. Přestože Fischer vykonával v oblasti patofyziologie demence obrovský kus práce, a navzdory tomu, že publikoval v témže roce jako Alois Alzheimer precizně zpracované výsledky své rozsáhlé práce studující senilní plaky, nebyl doceněn ani psychiatrií českou, ani německou a zůstal ve stínu Alzheimerova.

## 1.2 SOUČASNÝ POHLED

Podle současných poznatků je AD progresivní degenerativní onemocnění mozku, které způsobuje duševní a fyzický úpadek vedoucí postupně k smrti. Prvními příznaky této choroby jsou většinou malé změny chování. Postižený má potíže s krátkodobou pamětí. Dělá mu problémy učení, počítání, rozhodování nebo správa svých financí. Stále obtížněji kontroluje své emocionální chování a chová se neočekávaně a často neadekvátně dané situaci.

Nejvíce AD ovlivňuje mentální schopnosti. Postižený má problémy se zapamatováním, myšlením, chápáním a komunikací. Stává se, že zapomíná jednoduché úkony, které po léta prováděl bez problémů. Ztráta paměti má progresivní charakter a rychle se prohlubuje. Postižený přestává chápat, co mu někdo říká, dále co sám dělá a ztrácí orientaci i v pro něj známém prostředí. Nakonec zapomíná celou svou minulost a přestává poznávat své nejbližší příbuzné. Je však schopen poslouchat, reagovat na emoce nebo na dotyk. Jeho projevy jsou však velmi utlumeny. Je méně živý, více uzavřený a postupně přestává úplně reagovat na své okolí. Klesá jeho schopnost kontrolovat své nálady nebo emoce a jeho reakce na určité situace jsou neodpovídající až extrémní. Velmi často je postižený nekriticky podezřívavý vůči lidem ve svém okolí.

Mentální a emocionální změny pacienta vedou k významným výkyvům chování, jejichž četnost a délka značně závisí na jeho fyzických schopnostech. Pacient se může začít toulat, opakovat některé činnosti, trvale něco hledat, může být výbušný, nenávistný vůči okolí nebo neklidný. Někdy také může mít neodpovídající sexuální touhy. Změny chování u něj mohou vést k většímu stresu. AD ovlivňuje všechny aspekty osobnosti. Jinak cítí, jinak myslí a jinak jedná. Pacienti však mohou být postiženi různým způsobem, a je proto obtížné předpovědět, zda se některý symptom AD u postiženého projeví nebo jakou rychlostí se bude choroba dále vyvíjet.

Onemocnění AD výrazně ovlivňuje také fyzické schopnosti člověka, a nemocný tak ztrácí svoji pohyblivost a své dovednosti. Důsledkem je ztráta schopnosti provádět běžné denní činnosti, jako je oblékání, péče o svůj zevnějšek, vaření jídla nebo nakupování potravin. V pozdním stadiu choroby někdy dochází ke ztrátě kontroly vyměšování a močení. Postupně se pacient stává zcela závislý na ošetřujícím personálu.

## 1.3 ETIOPATOGENEZE ALZHEIMEROVY CHOROBY

Patogeneze vzniku AD není dosud plně objasněna. Doprovází ji však několik závažných či méně závažných biochemických a morfologických změn, které o nemoci hodně vypovídají a určují směry, jimiž by se mohl ubírat další výzkum nemoci a její léčeni.

### 1.3.1 Amyloidní plaký

Extracelulární depozita (**plaky**) zvláštního proteinu ukládajícího se v mozku pacientů s AD pozorovali jak Alzheimer, tak Fischer a po nich další desítky patologů. Později bylo zjištěno, že tyto plaký v mozkové tkáni jsou tvořeny koagulovaným tzv.  **$\beta$ -amyloidem**. Amyloid  $\beta$  ( $A\beta$ ) vzniká z amyloidového prekurzorového proteinu (APP), který je za normálních podmínek štěpen enzymem  $\alpha$ -sekretázou přímo uvnitř sekvence formující za patologických podmínek  $A\beta$ , takže brání jeho vzniku. Navíc působí tyto fragmenty neuroprotektivně a podílí se na neuroplasticitě mozku. Za patologických okolností je však APP štěpen  $\beta$ - a následně  $\gamma$ -sekretázou na fragmenty nejčastěji o 40, resp. 42 aminokyselinách ( $A\beta_{1-40}$  a  $A\beta_{1-42}$ ). Tyto fragmenty koagulují a polymerují v  $A\beta$ , který se ukládá v neuropilu, kde vytváří tzv. alzheimerovské plaký (neuritické plaký), a dále v cévách, kde je zodpovědný za amyloidovou angiopatii. V oblasti plaků dochází k neurodegeneraci s odumíráním neuronů, tvorbě gliového lemu a sterilnímu zánětu. Pro AD je charakteristický proces ukládání a tvorba fragmentů o délce 42 aminokyselin.

### 1.3.2 Neurofibrilární tangles

Amyloidní plaký nejsou jedinými depozity proteinů, které nacházíme v mozku lidí s touto nemocí. Další útvary zvané neurofibrilární tangles (svazečky, uzlíčky, klubka) se ukládají intracelulárně a jsou tvořeny tzv. **tau proteinem**. Tento protein se v nefosforylované či částečně fosforylované formě nachází v každém mozku a vykonává řadu důležitých funkcí zejména ve spojení s mikrotubuly. Za patologických okolností jsou z tau proteinu odštěpovány krajní aminokyseliny a zbytek peptidového řetězce je hyperfosforylován. Takto pozměněný tau protein vytváří v neuronech tzv. neurofibrilární tangles. Intracelulární depozice neurofibrilárních plaků může narušit architektiku buňky, a tím způsobit její smrt.

### 1.3.3 Apolipoprotein E4

Apolipoproteiny jsou specifické bílkoviny tvořící proteinovou část krevních lipoproteinů. Zprostředkovávají interakci lipoproteinů s plasmatickými membránami tkáňových buněk, a tím umožňují přenos ve vodě nerozpustných tuků krví. Existuje několik druhů apolipoproteinů důležitých pro vazbu na příslušné receptory či aktivaci nebo inhibici některých enzymů. Jeden z apolipoproteinů, apolipoprotein E4 (ApoE4), je důležitým rizikovým faktorem pro vznik AD. Zvyšuje riziko vzniku její sporadické formy a dědičné formy s pozdním začátkem. U lidí bez alel pro ApoE4 je riziko vzniku AD během života asi 9%, u heterozygotů 29%, u homozygotů je to už ale 83%. U lidí s AD se ApoE4 podílí na tvorbě  $A\beta$



a ukládá se jak v neuritických placích, tak v neurofibrilárních uzlíčcích i vaskulárním amyloidu.

### 1.3.4 Excitotoxické aminokyseliny

Excitotoxické aminokyseliny, mezi něž je nutno v první řadě počítat glutamát a aspartát, se zřejmě na rozvoji AD také podílejí. V této souvislosti je studováno zejména působení neurotransmiteru glutamátu a glutamátové receptory. Dlouhodobé hromadění glutamátu následkem poruchy transportu má za následek jeho zvýšenou vazbu na ionotropní, resp. metabotropní glutamátové receptory, což vede ke zvýšení vstupu kalcia do neuronu, resp. jeho uvolnění z nitrobuňkových organel a spuštění signalizační kaskády vedoucí až k apoptóze buňky. Následná neuronální degenerace a ztráta synaptických spojení je hlavním korelátem závažnosti demence. Ztrátou synaptických spojení jsou postiženy aferentní i eferentní dráhy hippocampu, což souvisí s klinickým obrazem demence. Příčinou narušeného transportu glutamátu mohou být i volné kyslíkové radikály, není však stále jasno, zda je tato porucha primárního nebo sekundárního charakteru.

### 1.3.5 Narušení produkce acetylcholinu a dalších neurotransmiterů

Pro AD je charakteristické narušení produkce acetylcholinu v presynaptické oblasti neuronu. Deficitem produkce acetylcholinu je postižena zejména oblast *nucleus basalis Meynerti* a dráhy projikující z tohoto jádra. Kromě acetylcholinu, který je u této nemoci nejvíce postižen, byly zaznamenány i deficity serotoninu, noradrenalinu, gabaaminomáselné kyseliny (GABA), somatostatinu, substance P či neuropeptidu Y.

### 1.3.6 Oxidační stres a zánět

Oxidační stres se projevuje jako porucha rovnováhy mezi produkcí **volných radikálů** – reaktivních kyslíkových (**ROS** – reactive oxygen species) a dusíkových (**RNS** – reactive nitrogen species) metabolitů – na jedné straně a antioxidační kapacitou organismu na straně druhé. Oxidační stres je všeobecně chápán jako děj doprovázející přirozené stárnutí organismu, ale také jako příčina mnoha akutních a chronických onemocnění. Živočišné organismy mají řadu antioxidačních systémů, které brání uplatnění ROS a RNS na aktivitu buněk. Jsou to mechanismy preventivní a reparační, fyziologické obranné mechanismy a antioxidanty. Endogenní antioxidační systém tvoří enzymatické (cytochrom c, kataláza, glutathionperoxidáza, cytosolický superoxid dismutázy a ceruloplasmín, mitochondriální superoxid dismutázy) a neenzymatické mechanismy (glutathion, sulfhydrylové skupiny, thioredoxin, vitamin A a provitamin A, vitamin C, vitamin E

a vitamin K, koenzym Q10, bilirubin či flavonoidy a další). Mezi antioxidanty patří např. stopové prvky (selen, zinek, měď, mangan). Významnou antioxidační aktivitu má i samotná strava bohatá na ovoce a zeleninu.

Oxidační stres vzniká ve chvíli, kdy tělo neumí neutralizovat produkci volných radikálů vlastními silami a pomocí přijatých antioxidantů ze stravy. Ty potom napadají zdravé buňky a tkáně. Má se za to, že důsledkem lidské činnosti, která stále více negativně ovlivňuje naše životní prostředí, klesá přirozená schopnost člověka bránit se volným radikálům. Tato skutečnost pak přispívá k mnoha závažným onemocněním. Významným důsledkem oxidačního stresu je vznik zánětlivých reakcí, které stojí v pozadí mnoha tzv. civilizačních nemocí. Záněť a mitochondriální dysfunkce jsou také společnými znaky chronických neurodegenerativních onemocnění centrálního nervového systému (CNS), jako je Alzheimerova a Parkinsonova choroba.

### 1.3.7 Genetické faktory

Na vzniku AD se bezesporu podílí i některé faktory genetické, zejména pak u presenilních forem choroby. Byly zjištěny mutace na 1. a 14. chromozomu, v oblastech kódujících preseniliny. **Preseniliny** jsou transmembránové proteiny, součástí  $\gamma$ -sekretázy, které za patologických okolností interagují s APP a podílí se na tvorbě  $A\beta$ . Dále je zkoumán gen pro ApoE4 a tzv. SORL1 gen, který je asociován s formou nemoci s pozdním začátkem. Defekt v SORL1 genu a následně deficit funkčního produktu má za následek chybný intracelulární transport APP a formaci  $A\beta$ . Rizikovým faktorem nemoci mohou být také mutace na 21. chromozomu, který patří k malým lidským chromozomům a všechny jeho mutace jsou spojeny s různým stupněm mentálního postižení a mnohočetnými anomáliemi.

### 1.3.8 Rizikové faktory

Příčiny vzniku AD stále neznáme, ale na základě dosažených znalostí docházejí výzkumní pracovníci a lékaři k názoru, že AD je komplikované onemocnění způsobené mnoha různými faktory. Mezi nejvíce rizikové faktory patří **věk** a **rodinná dispozice**. Dalšími rizikovými faktory jsou nízké vzdělání, nízká mentální aktivita, kouření, alkohol, nízká hladina antioxidantů v krvi, nedostatek živin v dětství i dospělosti, zvýšený krevní tlak, zvýšená hladina cholesterolu, vysoké hladiny lipidů, obezita a cukrovka. I když všechny rizikové faktory vzniku AD stále neznáme, na některé již dnes můžeme cílit prevenci této zákeřné civilizační nemoci.

### 1.3.9 Zoufalé pátrání po léku na Alzheimerovu chorobu

Více než sto let již pátráme po příčinách AD a zoufale hledáme lék, který by skončil s AD, strašákem dnešních stárnoucích pokolení. Klidní ale nemohou zůstat ani mladí lidé, u nichž se nemoc vyskytuje stále častěji. Podle odborníků jsou na vině kromě genů také stres, přepracování a následná nedostatečná regenerace mozku. Lze tedy mluvit o jakési formě civilizačního onemocnění, ve kterém hrají roli faktory jako výživa, životní styl, fyzická a mentální aktivita, stres či odpočinek.

Z dříve neznámé nemoci se za sto let stala choroba, která je dnes čtvrtým až pátým nejčastějším základním onemocněním vedoucím ke smrti. Na prvním místě jsou cévní a srdeční onemocnění, dále zhoubné nádory, úrazy a otravy, a poté hned tato nemoc, na niž děláme různé vtipy a narážky, ale která nás stále více znepokojuje. Stále nové zástupy vědců a lékařů se pouští do nerovného boje s touto nemocí a dlužno říct, že moderní metody dnes přinášejí odpovědi na otázky, které ještě před několika lety vypadaly nezodpověditelné. Přesto to nejdůležitější – lék na Alzheimerovu chorobu – stále chybí.

### Použitá literatura

1. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-gerichtliche Medizin* 1907;64:146–8.
2. Dandekar A, Mendez R, Zhang K. Cross talk between ER stress, oxidative stress, and inflammation in health and disease. *Methods Mol Biol.* 2015;1292:205–14.
3. Fischer R, Maier O. Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:610813.
4. Imtiaz B, Tolppanen AM, Kivipelto M, Soininen H. Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention. *Biochem Pharmacol.* 2014;88(4):661–70.
5. Kalvach Z, Zadák Z, Jiráček R, Závazalová H, et al. *Geriatric gerontology.* Praha: Grada; 2004.
6. Patočka J, Slaninová J, Kunešová G. Neuroprotective peptides as drug candidates against Alzheimer's disease. *J Appl Biomed.* 2005;3(2):67–73.
7. Patočka J, Strunecká A, Řípová D. Cholinesterases and their importance in the etiology, diagnosis and therapy of Alzheimer's disease. *Cesk Fysiol.* 2001;50(1):4–10.
8. Rani V, Deep G, Singh RK, Palle K, Yadav UC. Oxidative stress and metabolite disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sci.* 2016;148:183–93.

## 2 SOCIOEKONOMICKÉ ASPEKTY ALZHEIMEROVY CHOROBY

*Petra Marešová, Hana Mohelská*

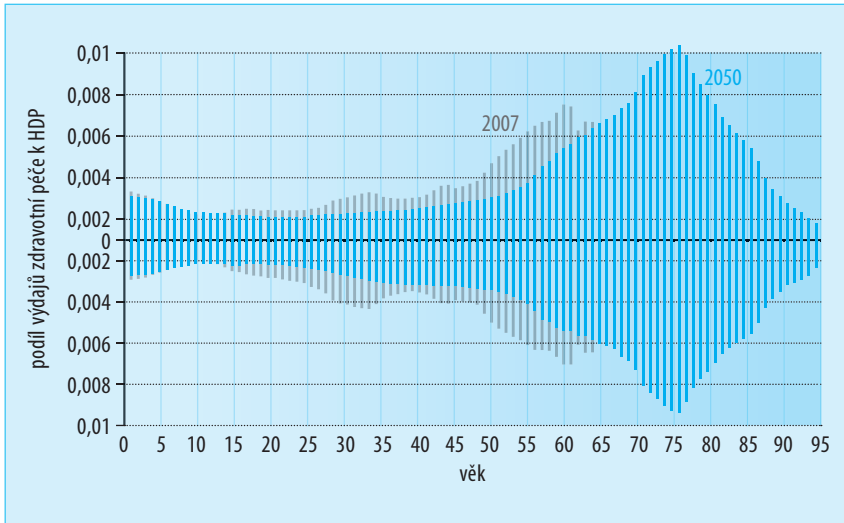
Sociální rozvoj, lepší životní a pracovní podmínky, pokroky v medicíně a prosazování sociálních práv vedou k tomu, že více lidí má možnost prožít delší život než v minulosti, a starší lidé tak tvoří významnější část populace než kdykoli v minulosti. Stárnutí populace je nejcharakterističtější rysem demografického vývoje nejen ČR, ale i dalších rozvinutých zemí Evropy. Tento demografický vývoj bude v dalších letech pokračovat (předpoklad viz tabulku 2.1).

S rostoucím věkem rostou celkové náklady na zdravotní péči o jednoho pacienta a s pokrokem v medicíně se cena léčby zvyšuje. Existuje synergie mezi efektem stárnutí populace a efektem zvyšování nákladů na léčbu, které společně způsobí výrazně zvýšený podíl nákladů na celkovou léčbu na 75leté osoby okolo roku 2050 (obr. 2.1).

Mezi nejčastěji zmiňované nemoci ve stáří patří demence. Jedná se o stav, kdy v důsledku chorobného procesu dochází ke snížení kognitivních funkcí oproti dřívější úrovni. Příčinou demence mohou být různá onemocnění, z nichž nejčastější jsou AD a cévní onemocnění mozku. Častým důsledkem syndromu demence je ztráta soběstačnosti jedince, která má velký sociální dopad na celou jeho

■ **Tabulka 2.1** Odhadovaný vývoj populace v letech 2013–2100

	Populace v roce 2013 (v mil.)		Populace v roce 2050 (v mil.)		Populace v roce 2100 (v mil.)	
	60+	80+	60+	80+	60+	80+
Evropa	170	33	238	67	222	82
Asie	469	58	1239	220	1511	442
Afrika	60	5	212	20	795	141
Latinská Amerika	65	10	196	44	267	99
Severní Amerika	71	13	122	36	167	58



**Obr. 2.1** Celkové náklady na zdravotní péči v procentech k HDP. V grafu je znázorněn podíl výdajů zdravotní péče k HDP (vyjádřeno v procentech na ose y) a ve vztahu k jejich věku (osa x). Největší výdaje na léčbu budou evidovány okolo roku 2050 u 75letých osob. Lze předpokládat, že o tyto osoby bude kvalitněji pečováno než v současnosti (jeden aspekt nárůstu podílu na HDP) a bude jich také v absolutním počtu více než v současnosti (druhý aspekt nárůstu výdajů ve vztahu k HDP). Nejnižší předpokládané zdravotní výdaje budou v roce 2050 na osoby 20leté. V porovnání s tím byly v roce 2007 „nejdražší“ pacienti osoby ve věku 60 let

rodinu. Postižený potřebuje ze začátku dohled a později s postupem onemocnění již nepřetržitou péči.

Léčba demencí představuje nejen zdravotní, ale také významný ekonomický problém. Vedle zdravotnických nákladů jsou zde i další – ošetrovatelská péče, podpůrné prostředky či podpůrná komunitní a sociální péče. Navíc s progresí demence tyto náklady stoupají. Zvýšené sociální, ekonomické a zdravotnické náklady na péči o seniory formuluje Evropská unie obecně do pěti bodů:

1. zajištění ekonomické bezpečnosti pro seniory
2. udržení mezigenerační solidarity
3. vyloučení věkové diskriminace
4. zajištění dlouhodobé péče v kontextu sociálně-ekonomických změn
5. plnohodnotné a společenské akceptování seniorů

## 2.1 SOCIÁLNÍ ASPEKTY ALZHEIMEROVY CHOROBY

Péče o člověka s demencí je vnímána jako velmi stresující proces. Je to dáno mnoha odlišnostmi:

- sociálními a ekonomickými charakteristikami příjemce péče
- náročností na požadavky péče
- určitým napětím, jež může vznikat v interpersonálních vztazích
- individuální schopností zvládat situaci a taktéž výši sociální podpory

Často se upozorňuje na to, že tato choroba neovlivňuje pouze nemocného člověka, ale také lidi okolo něj – možná dokonce i více než nemocného samotného. Dále že laičtí domácí pečovatelé jsou často vystaveni stresu. Objevují nové limity svých životů a prožívají ambivalentní pocity, se kterými se musí vyrovnat. Dalším charakteristickým prvkem je dopad na rodinu, neboť je třeba přeorganizovat její chod s ohledem na péči, kterou je nutno poskytnout jednomu z jejích členů. Jedná se taktéž o pocit izolace člena rodiny, neboť úkony (oblékání, chůze, hygiena, myšlení), které kdokoli jiný považuje za samozřejmé, se stávají centrem pozornosti. Je to dále pocit frustrace, stresu či deprese, protože lidé, od nichž pečující očekává odpověď, ji většinou neznají. Současně se setkává s nedostatkem volného nebo osobního času. Existují služby, které samotní členové domácnosti nemohou poskytnout nebo je z časových a jiných důvodů nezvládají (např. bazální stimulace, reminiscenční terapie), a na služby doplácí.

## 2.2 FINANČNÍ VÝDAJE NA LÉČBU ALZHEIMEROVY CHOROBY

Alzheimerova choroba jakožto hlavní původce demencí vyššího věku je v popředí zájmu neurovědeckého výzkumu na celém světě. Pacienti trpí nejen významným fyzickým a společenským omezením, ale také četnými behaviorálními a psychiatrickými symptomy spojenými s demencí.

Mezinárodní sdružení pro Alzheimerovu chorobu (ADI) uvádí, že na **světové úrovni** potřebuje **dlouhodobou péči 13 % lidí starších 60 let**, což je 101 milionů obyvatel planety. Do poloviny 21. století se odhaduje, že jejich počet naroste na 277 milionů. Už nyní stojí péče o současných 35 milionů pacientů s demencí přes 600 miliard dolarů (přes 11 bilionů korun) ročně. Pro představu je to asi 1 % celosvětové HDP. Z hlediska socioekonomických nákladů je na jeden případ demence **vynaloženo průměrně 21 tis. eur (cca 600 tis. Kč) za rok**. Z toho většinu pohltí nepřímé náklady vynaložené neformálními pečujícími. Finance vynaložené na řešení problému demence představovaly v **Evropě** v roce 2010 celkem 135 miliard eur. Náklady na léčbu demence obecně porostou v budoucnu nejen kvůli **narůstajícímu počtu pacientů**, ale i kvůli tomu, že čím dál větší podíl z nich bude závislý na **institucionální péči**. Nyní se o postižené AD starají převážně rodinní příslušníci, kteří to dělají zdarma nebo s malým příspěvkem.