

Alzheimerova choroba

Alzheimerova nemoc (též **morbus Alzheimer**, "**Alzheimer**", **AN**, **Alzheimer's disease**, **AD**) je chronické, progresivní onemocnění nervové soustavy na podkladě degenerativního zániku neuronů s charakteristickými histopatologickými změnami. Alzheimerova nemoc je dnes nejčastější příčinou demence středního a vyššího věku. S postupným prodlužováním lidského života začíná být významným zdravotnickým, ale i socioekonomickým problémem.^[1]

Epidemiologie

AN je časté onemocnění s prevalencí 1 % populace, je příčinou nejméně 60 % demencí a čtvrtou nebo pátou nejčastější příčinou smrti.^[1]

Rizikovými faktory jsou věk, přítomnost apolipoproteinu E4, AN nebo Downův syndrom v rodině a, mimo jiné, ženské pohlaví a nízké vzdělání.^[1]

Věk je hlavním rizikovým faktorem vzniku AN. Incidence AN stoupá exponenciálně s věkem. Zatímco incidence AN mezi 65 a 74 lety je 3 %, mezi 75 a 84 lety je to už 19 % a po 85. roce věku dokonce 47 %. To činí z AN významný medicínský a socioekonomický problém.^[2]

Apolipoprotein E4 (epsilon-4) je druhý nejdůležitější rizikový faktor. Zvyšuje riziko vzniku sporadické formy AN a dědičné formy s pozdním začátkem. U lidí bez alel pro ApoE4 je riziko vzniku AN během života asi 9 %, u heterozygotů 29 %, u homozygotů je to už ale 83 %.^[3]

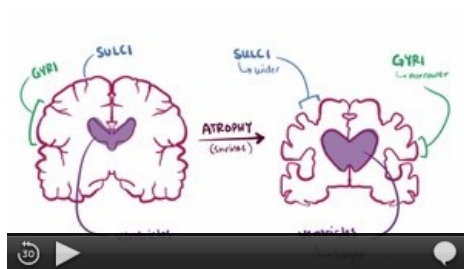
Downův syndrom je silně asociován s AN. Klinický obraz demence se rozvine u 40–75 % osob s DS starších 60 let. Gen pro APP je na 21. chromozomu. Vlivem trisomie 21 je tudíž tvořeno více β -amyloidu a tvoří se větší plaky.^[4]

Naopak preventivně působí pití čaje (antioxidanty), méně pak pití kávy, a dále pohyb jako prevence metabolického syndromu.^[5]

Ačkoliv je AN převážně sporadické onemocnění, jsou popsány i případy s autozomálně dominantní dědičností.^[1]

Etiopatogeneze

Příčiny AN zatím neznáme. Na vzniku se podílí vnitřní a vnější příčiny. Mezi faktory, které se účastní neurodegenerace, patří tvorba amyloidu β , degenerace τ -proteinu a kyslíkové radikály.



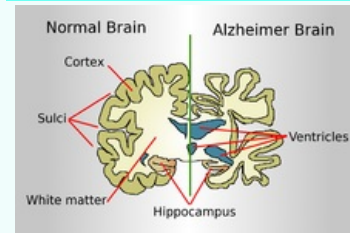
video v angličtině: definice, patogeneze, příznaky a komplikace, diagnostika, léčba

Tvorba amyloidu β

Předpokládá se, že v patogenezi hraje významnou roli ukládání **amyloidu β** v mozkové tkáni. Amyloid β vzniká z **amyloidového prekurzorového proteinu (APP)**. Ten se za normálních podmínek štěpí enzymem **α -sekretázou**. Vznikají fragmenty dlouhé 40 aminokyselin, výjimečně 42. Tyto fragmenty zřejmě působí neuroprotektivně a podílejí se na plasticitě mozku. Za patologických okolností se APP štěpí **β a γ -sekretázou** na delší fragmenty o 42, popř. 43 aminokyselinách. Tyto fragmenty se nerozpustí, shlukují se a následně polymerují v β -amyloid.^[6] β -amyloid se ukládá v neuropilu, kde vytváří tzv. **Alzheimerovské plaky** (neuritické plaky). V oblasti plaků dochází k **neurodegeneraci** s odumíráním neuronů, tvorbě gliového lemu a **sterilnímu zánětu**.^[6] β -amyloid se ukládá také v cévách, kde způsobuje amyloidovou angiopatii.^[7]

Alzheimerova choroba

Alzheimer's disease



Mozkové struktury postižené Alzheimerovou nemocí

Rizikové faktory apolipoprotein E4, AN nebo Downův syndrom v rodině, ženské pohlaví a nízké vzdělání

Prevalence v ČR 1% populace

Klasifikace a odkazy

MKN neurologická diagnóza:G30 (<http://mkn10.uzis.cz/prohlizec/G30>), psychiatrická diagnóza:F00 (<http://mkn10.uzis.cz/prohlizec/F00>)

MeSH ID D000544 (<https://www.medvik.cz/bmc/link.do?id=D000544>)

OMIM 104300 (<https://omim.org/entry/104300>)

MedlinePlus 000760 (<https://medlineplus.gov/ency/article/000760.htm>)

Medscape 1134817 (<https://emedicine.medscape.com/article/1134817-overview>)

Degenerace τ -proteinu

V neuronech dochází k degeneraci **τ -proteinu**. τ -protein se v defosforylovaném nebo částečně fosforylovaném stavu váže na mikrotubuly, které zpevňuje. Za patologických okolností jsou z τ -proteinu odštěpeny krajní aminokyseliny a je hyperfosforylován. Takto pozměněný τ -protein vytváří v neuronech tzv. **neurofibrilární tangles** (uzlíčky, košíčky).^{[6][8]} Intracelulární depozice neurofibrilárních plaků může narušit cytoarchitektoniku buňky a tím způsobit její smrt.^[9]

Apolipoprotein E4 se podílí na tvorbě β -amyloidu, ukládá se v neuritických placích, neurofibrilárních uzlíčcích i vaskulárním amyloidu.^[8]

Na neuronální degeneraci se podílí i **reaktivní kyslíkové formy (ROS)**, kyslíkové radikály, které vedou k peroxidaci lipidů buněčné membrány.^[6]

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.^[6]

Ztráta synapsí

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.^[8]

U AN je **narušena produkce acetylcholinu (Ach)** v presynaptické oblasti neuronu. Deficitem produkce Ach je postiženo ncl. basalis Meynerti a dráhy z tohoto jádra se projikují.^[6] Kromě Ach, který je nejvíce postižen, byly u AN zaznamenány i deficity serotoninu, noradrenalinu, GABA, glutamátu, somatostatinu, substance P a neuropeptidu Y.^[8]

Genetické příčiny

Je snaha nalézt **genetické podmínění AN**. U presenilních forem se objevují mutace na 21. chromozomu, který obsahuje gen pro APP. Byly zjištěny mutace na 1. a 14. chromozomu, v oblastech kódujících **preseniliny**. Preseniliny jsou transmembránové proteiny, které za patologických okolností interagují s APP a podílí se na tvorbě β -amyloidu.^[6] Dále je zkoumán gen pro **ApoE4** a tzv. **SORL1** gen, který je asociován s formou s pozdním začátkem. Defekt v SORL1 genu a následně deficit funkčního produktu má za následek chybný intracelulární transport APP a formaci β -amyloidu.^[2]

Histopatologie

Hlavní makroskopickou změnou je **atrofie** mozkové tkáně s rozšířením sulků a komor. Atrofie postihuje celý kortex, přičemž okcipitální oblast bývá relativně zachovaná.^[9]

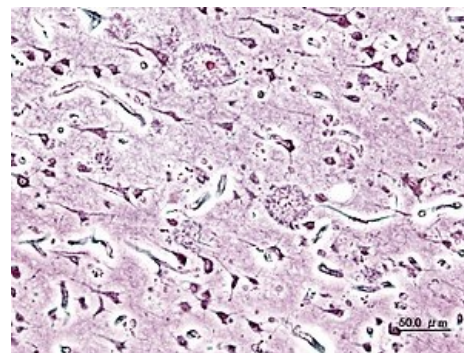
Mikroskopicky je patrný **úbytek neuronů**, neuritické plaký a neurofibrilární uzlíčky, **granulovakuolární degenerace**, **neuropilová vlákna** (neuropil threads) a **amyloidová angiopatie**.

Klasické neuritické plaký jsou sférické útvary s jádrem tvořeným β -amyloidem, které je obklopeno dystrofickými zakončeními neuritů. U AN rozlišujeme navíc další dva druhy plaků. *Difuzní plaký*, mají neostře ohraničené jádro, na rozdíl od tzv. "burnt-out" plaků, které mají jádro hutné, dobře ohraničené, bez okolí tvořeného dystrofickými neurity.^[9]

Neurofibrilární uzlíčky jsou uloženy intracelulárně a tvoří je párové helikální filamenta hyperfosforylovaného τ -proteinu asociovaného s mikrotubuly.^[9]



Vznik amyloidních plaků



Histopatologický obraz plaků přítomných v mozkové kůře osob s Alzheimerovou nemocí s časným začátkem. Impregnace stříbrem.

Formy Alzheimerovy choroby

Dělení dle počátku příznaků

- **Forma s časným začátkem (F00.0)** – tzv. presenilní forma s nástupem příznaků před 65. rokem života
- **Forma s pozdním začátkem (F00.1)** – nástup příznaků po 65. roce života (včetně)^[10]

Podle některých autorů nemá toto dělení klinický význam, nejsou žádné rozdíly v patologii.^[11]

Dělení dle dědičnosti

- **Forma sporadická**
- **Forma dědičná** – 5–10 % případů AN^[2]

Dělení dle genetických variant (dědičná forma)

- **AD1** (angl. zkratka pro 1. variant of Alzheimer's disease) vychází z mutace genu pro APP na 21. chromozomu a je zodpovědná za klinickou formu s pozdním začátkem.
- **AD2** vychází z přítomnosti genu pro ApoE4 na chromozomu 19, způsobuje klinickou formu s pozdním začátkem.
- **AD3** je forma s časným začátkem s defektem v genu pro membránový protein presenilin-1 na chromozomu 14.
- **AD4** je forma s časným začátkem s defektem v genu pro membránový protein presenilin-2 na chromozomu 1. Dědičnost je autozomálně dominantní.^[8]

Klinický obraz

AN se vyvíjí nenápadně, pomalu a plíživě.^[11] Onemocnění lze rozdělit do **tří stadií** dle tíže **ztráty paměti a soběstačnosti**.

1. V **počátečním stadiu** dochází k poruše učení se novým informacím, pacient si obtížně vybavuje recentní informace, hledá odložené předměty a zapomíná dělat běžné úkony. Pacient zůstává soběstačný.^[1]
2. Ve **středním stadiu** se prohlubuje deficit paměti, kdy si pacient vybaví jen hluboce vštípené informace. Pacient je dezorientovaný, nevybavuje si, kde je, kde bydlí, jména blízkých apod. Soběstačnost je vážně narušena.^[1]
3. V **těžkém stadiu** (7–14 let od počátku onemocnění) je téměř úplná ztráta paměti, pacient si vybaví jen kusé útržky informací a novému se nedokáže naučit ani na chvíli. Pacient nepoznává ani blízké osoby a je nesoběstačný.^[1]

Kromě paměti jsou postiženy i jiné kognitivní funkce. Vyskytuje se **afázie, poruchy prostorové orientace, poruchy exekutivních funkcí** (řešení problému, cílená činnost). Obvykle nakonec se objeví kombinace symptomů **afázie-apraxie-agnózie**. Mění se **osobnost, chování** (agitovanost, úzkost, agresivita), **poruchy emotivity**. Mohou se objevit **psychotické projevy** (halucinace, bludy), **Parkinsonský syndrom, poruchy chůze, myoklonus** či **epileptické záchvaty**.^[1] Pacient bývá **inkontinentní**.^[11] Obvyklým příznakem jsou i **poruchy cyklu spánku a bdění**. Se západem slunce počíná být pacient zmatený, agitovaný, v noci se často budí a vstává v brzkých hodinách. Únava nutí pacienta spát i v malých intervalech přes den.^[4]

AN má **plynule progredující charakter**. Onemocnění končí letálně. Pacient přežívá v průměru 5–8 let, jsou však známy i maligní případy přežití 3 let a naopak případy 15 a víceletého přežití. V návaznosti na onemocnění pacient umírá například na bronchopneumonii, úrazy apod.^[11]

Diagnostika

Diagnóza AN zahrnuje splnění **kritérií demence** a současně vyloučení jiných příčin demence (**diagnosis per exclusionem**).

Diagnostická kritéria demence (dle DSM-IV) jsou tato:

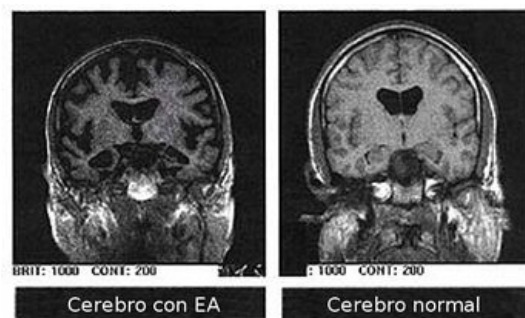
1. **porucha paměti,**
2. **alespoň jedno z následujících:**
 - porucha abstraktního myšlení (např. schopnost definovat pojmy),
 - porucha úsudku a plánovité činnosti,
 - afázie, apraxie, agnózie, porucha orientace v prostoru,
 - změna osobnosti,
3. **závažný kognitivní úbytek**, který narušuje denní aktivitu nemocného,
4. **pokles schopností oproti minulosti**.^[1]

Kromě anamnézy a psychiatrického vyšetření se používají **výkonové škálovací metody** typu MMSE, test kreslení hodin, apod.^[12]

Pomocné vyšetřovací metody

- **biochemické, hematologické a endokrinologické vyšetření,**
- **EKG,**
- **RTG plic a zobrazení mozku** (viz níže).
- Dle anamnézy a doprovodné symptomatiky se indikuje dále:
 - sérologie lues a HIV,
 - vyšetření metabolismu vitamínu B₁₂ a kyseliny listové,
 - EEG,
 - lumbální punkce,
 - toxikologie^[1] (expozice hliníku)^[8].

Zobrazovací metody prokáží kortiko-subkortikální **mozkovou atrofii** a současně vyloučí jiné příčiny onemocnění (tumory, vaskulární léze, ap.).^[12] Atrofie může být globální, to je ovšem pro AN nespecifické. Specifičtější se ukazuje být izolovaná atrofie mediálního temporálního laloku a hippocampu především u mladších nemocných.^[1] Někdy bývají v okolí komor přítomné **lucence**, projasnění, která vytváří amyloid ukládající se ve stěnách cév.^[12]



Alzheimerova choroba na MRI

„Jistou“ diagnózu AN prokážeme pouze pomocí mozkové biopsie (post mortem), proto se v praxi píše diagnóza "pravděpodobná AN" nebo "možná AN".^[12] Nicméně ani přítomnost neuritických plaků a neurofibrilárních uzlíčků v bioptickém vzorku není pro AN plně patognomická. Neuritické plaky se vyskytují i osob bez klinické manifestace demence a neurofibrilární uzlíčky se vyskytují i u jiných neurodegenerativních a prionových chorob. Pro stanovení diagnózy AN je zapotřebí prokázat adekvátní množství neuritických plaků v odpovídajícím věku pacienta s klinicky diagnostikovanou demencí.^[8]

Diferenciální diagnóza

- **Demence s Lewyho tělísky** se od AN liší většími výkyvy klinického stavu, objevují se deliria, psychotické příznaky (zrakové halucinace) a extrapyramidová symptomatika (př. zvýšená svalová rigidita).^[12]
- **Vaskulární demence** se liší od AN náhlým začátkem, stupňovitou deteriorací, značným kolísáním klinického stavu v krátkém časovém horizontu a neurologickou symptomatikou.^[12]
- **Demence při Parkinsonově chorobě** se projevuje především podkorovou symptomatikou. Tudíž se nevyskytují korové příznaky typu afázie, apraxie a agnózie. Dále se vychází z anamnestických údajů.^[12]
- **Demence při progresivní paralýze a AIDS** odliší od AN pozitivita sérreakcí.^[12]
- **Depresivní pseudodemence** vykazuje při neuropsychologickém testování pacientů nekonstantní výkony bez známek progresu v čase. Při adekvátní léčbě deprese se upraví kognitivní dysfunkce.^[1]
- **Delirium** má rychle vznikající příznaky, měnlivou intenzitu a ráz, psychomotorický neklid, poruchy spánku a bdění. Delirium však může na demenci nasedat.^[1]
- **Benigní stařecká zapomnětlivost** postihuje především vybavování jmen a časoprostorové zařazení zážitků, které si pacient jinak dobře pamatuje. Nesplňuje diagnostická kritéria demence.^[1]
- **Wilsonova nemoc** se vyskytuje u mladších dospělých, prokáže se očním vyšetřením, stanovením ceruloplazminu a vylučování mědi, jaterní biopsií.^[1]
- **Creutzfeldt-Jakobova nemoc** se dá od AN (mimo jiné, např. 14-3-3 protein v likvoru, pozn.red.) odlišit pomocí EEG.^[1]

Terapie


Terapie AN má být komplexní sestávající z biologické (především farmakoterapie) a nebiologické léčby.^[13]

Nebiologická léčba

Podstatnou součástí terapie je **základní péče** o pacienta, který je v různé míře nesoběstačný a potřebuje pomoc pečovateli. Těmi mohou být rodinní příslušníci nebo pečovatelé profesionálové, přičemž vlastní terapii koordinuje lékař. Pomoc při poskytování péče poskytují tzv. **Alzheimerovské společnosti** a Alzheimer centra (<http://www.alzheimerhome.cz>), která nabízí specializovanou péči, jejichž snahou je poskytnout služby osobám s Alzheimerovou chorobou a dalšími typy demencí, kdy mají pacienti sníženou soběstačnost z důvodu těchto onemocnění a jejichž situace vyžaduje pravidelnou pomoc jiné fyzické osoby. Pacienti trpící touto chorobou vyžadují osobní přístup 24 h denně, 365 dnů v roce. V těchto centrech je snahou **reedukovat** pacienta do běžného denního života, např. přítomností kalendáře s vyznačeným datem, označením místností, chováním domácího zvířete (pet terapie).^[13]

Farmakoterapie

Farmakoterapie kognitivních funkcí

- **Inhibitory acetylcholinesteráz** snižují degradaci acetylcholinu a kompenzují jeho nedostatek. Jsou základem farmakoterapie lehké a středně těžké demence.^[14] Používá se **donepezil** (Aricept®), **rivastigmin** (Exelon®) a **galantamin** (Reminyl®).^{[14][15]} Příznivě může působit Tacrin. Nevýhodou je, že pouze čtvrtina pacientů toleruje terapeutické dávky Tacrinu. Objevují se nežádoucí účinky jako je nauzea, průjem a elevované jaterní enzymy.^[16] Pro své nežádoucí účinky (zejména hepatotoxicitě) se u nás tacrin nepoužívá.^[17]
 *Podrobnější informace naleznete na stránce /Inhibitory cholinesteráz.*
- **Memantin** (Ebixa®) je nekompetitivní antagonist NMDA (N-Metyl-D-Aspartátových) receptorů. Využívá se v léčbě středně těžké až těžké demence. Lze ho podávat v monoterapii i v kombinaci s donepezilem.^{[14][15]}

Účinnost ginkgo biloby, nesteroidních antirevmatik, statinů, estrogenů, vitamínu E, piracetamu, nimodipinu, selegilinu či cerebrolysinu v léčbě Alzheimerovy choroby potvrzena nebyla.^[14]

Farmakoterapie nekognitivních funkcí

- **Deprese se léčí antidepresivy 2. generace** bez anticholinergního efektu. Tzn. **maprotilin**, **mianserin**, **SSRI** (fluoxetin, fluvoxamin, citalopram, sertralin aj.), **SNRI** (venlafaxin, mirtazapin).^{[13][18]}
- **Poruchy spánku** se léčí hypnotiky typu **zolpidem**, **zopiclon** nebo **atypickými neuroleptiky** (tiaprid, olanzapin, risperidon).^{[13][18]}
- **Psychomotorický neklid** se koriguje **atypickými neuroleptiky** (tiaprid, olanzapin, risperidon), popř. **typickými neuroleptiky** (haloperidol).^{[13][18]}

Odkazy

Související články

- Amyloidóza
- Demence
- Alzheimerova demence

Externí odkazy

- ČESKÁ ALZHEIMEROVSKÁ SPOLEČNOST (<http://www.alzheimer.cz>)
- Alzheimer's disease (anglická wikipedie)

Reference

1. NEVŠÍMALOVÁ, Soňa, Evžen RŮŽIČKA a Jiří TICHÝ. *Neurologie*. 1. vydání. Praha : Galén, 2002. 368 s. ISBN 80-7262-160-2.
2. KUMAR, Vinay, Abul K ABBAS a Nelson FAUSTO, et al. *Robbins basic pathology*. 8. vydání. Philadelphia : Saunders/Elsevier, 0000. 0 s. ISBN 978-1-4160-2973-1.
3. GOETZ, Christopher G.. *Textbook of clinical neurology*. 3. vydání. Philadelphia : Saunders Elsevier, c2007. ISBN 1416036180.
4. GOETZ, Christopher G.. *Textbook of clinical neurology*. 3. vydání. Philadelphia : Saunders Elsevier, c2007. ISBN 1416036180.
5. HOLMEROVÁ, Iva. *Mezinárodní konference o Alzheimerově chorobě - ICAD 2010* [online]. [cit. 2011-11-27]. <<https://zdravi.euro.cz/clanek/mlada-fronta-zdravotnicke-noviny-zdn/mezinarodni-konference-o-alzheimerove-chorobe-icad-2010-455894>>.
6. RABOCH, Jiří, et al. *Psychiatrie*. první vydání. Praha : Galén, 2001. 622 s. Kapitola 1.4
Duševní poruchy, Alzheimerova choroba, Etiopatogeneze. s. 149-150. ISBN 80-7262-140-8.
7. GOETZ, Christopher G. *Textbook of clinical neurology*. 3. vydání. Philadelphia : Saunders Elsevier, c2007. ISBN 1416036180.
8. GOETZ, Christopher G.. *Textbook of clinical neurology*. 3. vydání. Philadelphia : Saunders Elsevier, c2007. ISBN 1416036180.
9. YAARI, Roy a Jody COREY-BLOOM. *Alzheimer's Disease: Pathology and Pathophysiology* [online]. ©2007. [cit. 2011-11-27]. <<https://login.medscape.com/login/sso/getlogin?urlCache=aHR0cHM6Ly93d3cubWVkc2NhcgUuY29tL3ZpZXdhcnRyY2x1LzU1MzI1Ni8y&ac=401,>>>.
10. RABOCH, Jiří, et al. *Psychiatrie*. první vydání. Praha : Galén, 2001. 622 s. Kapitola 1.4
Duševní poruchy, Alzheimerova choroba. s. 149. ISBN 80-7262-140-8.
11. RABOCH, Jiří, et al. *Psychiatrie*. první vydání. Praha : Galén, 2001. 622 s. Kapitola 1.4
Duševní poruchy, Alzheimerova choroba, Klinický obraz Alzheimerovy choroby. s. 149. ISBN 80-7262-140-8.
12. RABOCH, Jiří, et al. *Psychiatrie*. první vydání. Praha : Galén, 2001. 622 s. Kapitola 1.4
Duševní poruchy, Alzheimerova choroba, Diagnostika a diferenciální diagnostika. s. 151. ISBN 80-7262-140-8.
13. RABOCH, Jiří, et al. *Psychiatrie*. první vydání. Praha : Galén, 2001. 622 s. Kapitola 1.4
Duševní poruchy, Alzheimerova choroba, Léčba. s. 151-154. ISBN 80-7262-140-8.
14. SHEARDOVÁ, Kateřina, et al. Doporučené postupy pro terapii Alzheimerovy nemoci a ostatních demencí. *Neurologie pro praxi* [online]. 2009, vol. 10, no. 1, s. 28-31, dostupné také z <<http://www.solen.cz/pdfs/neu/2009/01/07.pdf>>. ISSN 1803-5280.
15. LÍNEK, Vladimír. *Demence* [přednáška k předmětu Neurovědy, obor Neurologie, 1. LF Univerzita Karlova v Praze]. Praha. 2011-11-04. Dostupné také z <https://www.neuro.lf1.cuni.cz/vyuka/soubory/5r/Demence_CZ.pdf>.
16. GOETZ, Christopher G.. *Textbook of clinical neurology*. 3. vydání. Philadelphia : Saunders Elsevier, c2007. ISBN 1416036180.
17. LINCOVÁ, Dagmar a Hassan FARGHALI, et al. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2. vydání. Praha : Galén, 2007. 0 s. s. 145. ISBN 978-80-7262-373-0.
18. HYNIE, Sixtus. *Farmakologie v kostce*. 2. vydání. Praha : Triton, 2001. 520 s. ISBN 80-7254-181-1.

