

DIAGNOSTIKA A TERAPIE ALZHEIMEROVY CHOROBY

doc. MUDr. Roman Jiráček, CSc.

Psychiatrická klinika 1. LF UK, Praha

Alzheimerova choroba je neurodegenerativní onemocnění s charakteristickými neuropatologickými změnami. Klinicky se projevuje syndromem demence, je to nejčastější příčina demencí vůbec. Má svou specifickou neuropatologii – dochází ke tvorbě a ukládání patologického proteinu beta-amyloidu, k degeneraci neuronálního tau-proteinu a k celé řadě dalších neurodegenerativních projevů, končících snížením tvorby synaptických spojů a apoptózou – zánikem neuronů. To vše pak vede ke klinickému obrazu syndromu demence. Alzheimerovu chorobu zatím nedovedeme léčit kauzálně. Ovlivněním některých patogenetických článků dosahujeme alespoň prodloužení lehkých stadií choroby, oddálení těžkých stadií. Jsou uvedeny některé diagnostické a terapeutické možnosti.

Klíčová slova: Alzheimerova choroba, demence, diagnostika, neurodegenerace, terapie.

Neurol. pro praxi, 2008; 9(4): 240–244

Seznam zkratk

AB – beta-amyloid

ACH – Alzheimerova choroba

MMSE – Mini-Mental State Examination

NMDA – N-metyl-D-aspartát

Úvod

Alzheimerova choroba náleží k neurodegenerativním chorobám, má specifický obraz neuropatologických změn. Je nejčastější příčinou demence vůbec. Část demencí je také způsobena kombinací alzheimerovských neuropatologických změn a cerebrovaskulární patologie (smíšené demence).

Alzheimerova choroba končí smrtí – je to jedna z hlavních **primárních** příčin konce života. Tato choroba je velmi zatěžující, devastující kvalitu života jak samotných nositelů, tak i jejich blízkých rodinných příslušníků, osob pečujících. Prevalence této choroby roste s věkem, proto tato porucha postihuje především lidi vyššího věku.

V současnosti ještě není ACH vyléčitelná, dá se však již příznivě ovlivnit tak, že dochází k oddálení těžkých stadií. Jsou však již vyvíjeny terapeutické přístupy, které zřejmě povedou k vyléčení nebo alespoň zastavení progresu této zhoubné nemoci.

Epidemiologie

Nemoc je arbitrálně dělena na formu s časným začátkem – klinické příznaky se objevují do 65 let, a formu s pozdním začátkem – příznaky se objevují ve věku 65 let a vyšším. Forma s časným začátkem (presenilní forma) je poměrně vzácná. Mezi ní se často vyskytují familiární formy (s hereditárním podmíněním). Forma s pozdním začátkem (senilní) je výrazně častější. Ve věku 65 let trpí klinicky vyjádřenou formou demence 2–5% populace (jednotlivé statistiky se výrazně liší). Minimálně polovina z nich trpí Alzheimerovou chorobou. Počet případů ACH se zdvojnásobí za necelých 5 let. Je to choroba, jejíž prevalence i incidence jsou výrazně závislé na věku.

Vzhledem k celosvětovému stárnutí populace představuje ACH výrazný problém, hovoří se o tiché epidemii. Odhad počtu nemocných Alzheimerovou chorobou v ČR je pouze hrubě aproximativní – je odhadováno, že v naší republice je minimálně 70 000 pacientů s klinicky vyjádřenou touto chorobou, ale spíše jich bude více. Naše statistiky jsou v tomto ohledu hrubě nepřesné – demence u nás nejsou správně diagnostikovány (stále dochází k nadhodnocování diagnózy vaskulárních demencí, nebo zůstávají demence nerozpoznány) (3, 8, 9, 14).

Neuropatologie

Podobně jako u dalších demencí neurodegenerativního původu dochází u ACH k degeneraci určitých mozkových proteinů a k tvorbě patologických proteinů. Zřejmě základní neurodegenerativní článek je tvorba AB. Přirozeně se vyskytující dlouhý neuronální transmembránově uložený peptid – amyloidní prekurzorový protein je za normálních podmínek štěpen enzymem alfa-sekretázou na krátké, plně solubilní fragmenty, nazývané beta-peptid_{1–40}. Tento peptid má své fyziologické role, např. při tvorbě nových neuronálních synapsí. U Alzheimerovy choroby se však uplatňují enzymy beta- a gama-sekretázy, štěpící následně delší fragmenty beta-peptidu o 42 a více aminokyselinách. (Beta- i gama sekretáza štěpí amyloidový prekurzorový protein i za normálních podmínek, ale v malém, nevýznamném množství).

Takto vzniklý typ beta-peptidu napřed oligomeruje – spojují se dvě částice mezi sebou. Tyto molekuly jsou velmi neurotoxicke. Následně pak dochází ke koagulaci těchto peptidů v extracelulárním prostoru mozkové kůry, částice peptidu polymerují, a tak dochází k vzniku patologického proteinu beta-amyloidu. Ten pak tvoří základ ložisek neurodegenerace – plak. V oblasti výskytu plak dochází k celé řadě neurodegenerativních dějů – ke sterilnímu zánětu s uvolněním působků akutní zánětlivé fáze

(interleukiny, cytokiny, volné kyslíkové radikály) s aktivací zánětlivých enzymů cyklooxygenáz, k uvolnění nadměrného množství excitačních aminokyselin aj. V důsledku toxicity beta-amyloidu pak dochází k aktivaci některých proteinkináz (např. GSK3_{beta}) a k degradaci intraneuronálního proteinu TAU. Tím dochází ke tvorbě tzv. neurofibrilárních tangles (uzlíčků, košíčků), a takto postižené neurony pak podléhají apoptóze (naprogramované buněčné smrti). Celkově se apoptóza u Alzheimerovy choroby výrazně zvyšuje, a proto dochází ke kortikosubkortikální atrofii mozku. Dochází ke snížení synaptické plasticity, ke snížení tvorby některých růstových faktorů mozku a k dalším degenerativním změnám (8, 9).

Poměrně často se u lidí trpících ACH vyskytují příznaky metabolického syndromu – diabetes mellitus, hypertenze, abdominální obezita a další (15). Dále je hledána spojitost mezi vaskulárními rizikovými faktory a ACH (12) a mezi výskytem provlekých, obtížně léčitelných depresivních fází a ACH (5).

Klinický obraz

Demence začíná pomalu, nenápadně. Proto je pacientem samým i jeho okolím často zaměňována za projevy stárnutí. Postižení např. zapomínají, co chtěli právě udělat, ztrácejí osobní věci apod. (Pozor, nezaměňovat s roztržitostí, která může být u některých lidí přítomna jako osobnostní rys). Poměrně brzy se objevují poruchy soudnosti, logického myšlení, ale také orientace v prostoru a čase. Poruchy paměti je příznačné, že nejdříve a nejvíce je postižena epizodická paměť (vyžadující správnou funkci hipokampů). Z časového hlediska je více postižena paměť recentní než paměť na staré události. Teprve v průběhu onemocnění se toto postupně vyrovnává, dochází také k poruchám sémantické paměti – vědomostí, pojmů apod.

(Paměť lze dělit podle různých kritérií. Jedno z nich je dělení na paměť deklarativní a nedeklarativní. Deklarativní je ta součást paměti, jejíž obsah lze

popsat, lze jej vyjádřit slovy – je explicitní. Ta se pak (značně neostře) dělí ještě na paměť epizodickou a sémantickou. Epizodická paměť udržuje autobiografické obsahy – všechny zážitky, životní události, veškeré prožitky individua. Sémantická paměť se podobá slovníku či encyklopedii – představuje souhrn všech naučených vědomostí a znalostí individua. Nedeklarativní paměť je implicitní – její obsahy nelze vyjádřit slovy. Hlavní složka nedeklarativní paměti je tzv. procedurální paměť, zahrnující hlavně naučené dovednosti a postupy (např. řeč, chůze i jiné typy hybnosti, ale i řízení automobilu, jízdního kola, obsluhu přístrojů apod.). Mezi nedeklarativní paměť náleží také např. podmíněné reflexy, priming (efekt nápovědy) a další typy učení a paměti (4).

Alzheimerova choroba má průběh progredientní, progresse může být téměř lineární, bez větších krátkodobých výkyvů. Pokud tyto výkyvy jsou, bývá to obvykle v důsledku příměsi vaskulární patologie či interkurentních somatických onemocnění včetně dehydratace či vlivu nevhodné medikace.

Poměrně brzy se připojují poruchy aktivit denního života, jejichž tíže je opět úměrná celkové tíži demence. (V počátečních stádiích zapominají postižení pouze složitější aktivity, jako je např. obsluha počítače, řízení automobilu apod., s progresí demence degradují i jednodušší aktivity, až u těžkých demencí jsou postiženy naprosto bazální aktivity, jako je např. oblékání, osobní hygiena, schopnost samostatně se najíst). U ACH je také téměř konstantní výskyt tzv. behaviorálních a psychologických příznaků demence – poruch chování, přidružených psychotických příznaků, patických nálad (deprese se vyskytuje přechodně v 20–50 % případů), poruch spánku či ještě častěji poruch cyklu spánku – bdění. V pozdních stádiích ACH bývají postižení naprosto nesoběstační, plně odkázáni na pomoc druhých. Vyskytuje se inkontinence moči i stolice. Nepoznávají osoby (prozopagnózie – nejsou schopni rozpoznat obličeje), zapominají i jména svých nejbližších. Nekonstantně, ale velmi často se vyskytují fatické poruchy.

Alzheimerova choroba trvá průměrně od objevení se prvních příznaků do exitu 7–10 let. Někdy postižení přežívají i déle než 15 let, jindy umírají časně – i do tří let po objevení se prvních příznaků (především u geneticky podmíněných forem s časným začátkem).

Alzheimerovští pacienti umírají v důsledku neurodegenerace jako základní příčiny smrti na bronchopneumonie, úrazy a další bezprostřední příčiny, v důsledku kterých by stejně starý člověk bez této choroby nezemřel. Hypoteticky dochází k selhání neurohumorálního řízení homeostázy, k selhání adaptace organismu a imunitní odpovědi. Pacienti někdy umírají na úrazy, které by neutrpěl stejně starý

Tabulka 1. Odlišnost Alzheimerovy choroby od jiných běžnějších typů demencí

	Alzheimerova choroba	Parkinsonova choroba	Lewy body demence	Frontotemporální demence	Vaskulární demence
dlouhodobě plynulý průběh bez větších fluktuací	+++	+++	++	++	+
krátkodobé výkyvy	–	+	+++	+	+++
deteriorace ve skocích	–	–	+	+	+++
přidružená deprese	+	+	++	++	++
přidružená deliria	+	+	+++	+	++
	(hl. při výskytu somatické komorbidit)				(hl. při výskytu somatické komorbidit)

člověk bez přítomnosti Alzheimerovy choroby. (Např. pacient s těžkou ACH, který se procházel v doprovodu pečující manželky, uklouzl na obrubníku chodníku, aniž by udělal jeden obranný pohyb, a utrpěl frakturu báze lebni) (3, 8, 9, 14).

Diagnostika

Nejprve je nutno stanovit diagnózu demence. K této diagnóze dojdeme jak klinickým vyšetřením i anamnestickými údaji, tak testovým vyšetřením. Jako screeningový test je používán nejčastěji MMSE, avšak tento test není vždy spolehlivý. Může poskytovat především falešně negativní výsledky – i člověk s poměrně vysokým skóre v tomto testu může trpět Alzheimerovou chorobou. Test kreslení hodin (Clock – drawing test) je pro Alzheimerovskou demenci specifitější, avšak jednoznačně specifický není. Užitečné jsou složitější testy kognitivních funkcí, především ADAS – cog (Alzheimer disease assessing test – kognitivní složka).

Diagnosticky důležitý je průběh a klinický obraz demence – pomalá progresse, lineární progresse deteriorace, poruchy epizodické paměti a postupně i dalších složek paměti, časný úpadek osobnosti aj.

Pro potvrzení diagnózy jsou využívány tzv. markery choroby. Hlavní markery jsou:

- Zobrazovací metodami (CT, MRI) zjištěná atrofie mediálních temporálních struktur (hippokampy, amygdaly) s rozšířením komorového systému, především temporálních rohů postranních komor.
- V likvoru změněný poměr některých proteinů oproti kontrolním non-alzheimerovským osobám – zvýšená hladina tau- a fosforylovaného tau proteinu, snížená hladina beta-peptidu_{1–42}.
- Poruchy epizodické paměti jako iniciální poruchy poznávacích funkcí.

Existuje řada dalších markerů Alzheimerovy choroby, které jsou však méně specifické než předchozí. Je to např. vysoký věk. Některé markery splývají s pojmem rizikové faktory alzheimerovské demence (3, 5, 8, 9, 11, 13, 14).

Připojená tabulka ukazuje některé diagnostické odlišnosti od dalších demencí.

Terapie

Dosud není objasněna kompletní etiopatogeneza této choroby. Proto přístupy, používané v současnosti, mohou průběh choroby pouze modulovat, zpomalovat. Hlavní efekt kromě zlepšení kvality života pacientů je oddálení těžkých stadií choroby, spojených s nesoběstačností a následnou institucionalizací.

Farmakoterapii lze nepřesně rozdělit na farmakoterapii kognitivní, ovlivňující postižené kognitivní funkce (tato terapie je blíže k léčbě kauzální) a farmakoterapii nekognitivní, ovlivňující především postižené behaviorální a psychologické příznaky demence (použití antipsychotik u poruch chování a přidružených psychotických příznaků, moderních antidepresiv u přidružených depresí). Budeme se zabývat pouze farmakoterapií kognitivní. Tato terapie je v současnosti označována někdy jako terapie, modulující klinický obraz choroby.

Založeny na důkazech („evidence-based“) jsou zatím pouze 2 přístupy:

1. **Inhibitory mozkových cholinesteráz** (acetyl- i butyrylcholinesteráz). Tyto látky vedou k bloádě enzymů, odbourávajících v synaptické štěrbině acetylcholin, a tím zlepšují porušenou acetylcholinergní transmisí. Vzhledem k tomu, že počet acetylcholinergních muskarinových receptorů se podstatně nemění, i když počet některých typů nikotinových acetylcholinergních receptorů klesá, je tato léčba účinná. Některé inhibitory mozkových cholinesteráz blokují pouze acetylcholinesterázy, jiné i butyrylcholinesterázy.

Klinicky užívané jsou v současnosti tři přípravky:

Donepezil (*Aricept, Yasnal*) je velmi čistý inhibitor acetylcholinesteráz. Má dlouhý poločas, více než 70 hod., což umožňuje podávání 1x denně. Začíná se dávkou 1 × 5 mg/den, při dobré toleranci se stoupá po měsíci na dávku 1 × 10 mg/den. Je to dobře tolerovaný přípravek s malým výskytem nežádoucích efektů.

Galantamin (*Reminyl, Apo-Galant*) je poměrně čistý inhibitor acetylcholinesteráz a kromě toho i allosterický modulátor nikotinových receptorů. Má kratší poločas, podává se 1x denně v retardované formě nebo 2x denně v neretardované formě. Dáv-

kování je 1×8 mg (2×4 mg)/den 1 měsíc, druhý měsíc 1×16 (2×8) mg/den, a od třetího měsíce 2×12 (1×24) mg/den. Galantamin je obvykle dobře snášen, má minimum nežádoucích efektů.

Rivastigmin (Exelon) je jak inhibitor mozkových acetylcholinesteráz, tak i butyrylcholinesteráz. Má proto o něco více nežádoucích gastrointestinálních efektů, zpravidla však nikoli závažných, pouze přechodných. Tento preparát ovlivňuje mj. velmi dobře psychotické příznaky, vyskytující se v rámci především variant Alzheimerovy choroby s Lewyho tělisky (ev. Lewy body disease). Je to jediný inhibitor mozkových cholinesteráz, který má schválenou indikaci demence při Parkinsonově chorobě. Má naprosté minimum lékových interakcí. Rivastigmin se titruje – první měsíc se podává 2×1,5 mg/den, druhý měsíc 2×3,0 mg/den, třetí měsíc 2×4,5 mg/den a od čtvrtého měsíce se používá dávka 2×6,0 mg/den per os. V nejbližší době bude uvedena na náš trh náplastová forma rivastigminu (Exelon Patch). Tato léková forma neprodukuje nežádoucí gastrointestinální efekty.

(Inhibitory mozkových cholinesteráz jsou našimi zdravotními pojišťovnami hrazeny tehdy, je-li stanovena diagnóza Alzheimerova choroba (u rivastigminu také demence u Parkinsonovy choroby) a hodnoty testu MMSE se pohybují v rozmezí 20–13 bodů. Mohou se použít i při jiném skóre MMSE, ale pacient si je musí hradit sám.)

Inhibitory mozkových cholinesteráz jsou kontraindikovány u aktivní vředové choroby gastroduodenální a u těžších převodních poruch srdce. Nejčastější nežádoucí účinky jsou gastrointestinální, především dyspepsie, nechutenství, nauzea, výjimečně vomitus. Zřídka se vyskytuje zpomalení srdeční frekvence (pozor na kombinace s beta-sympatolytiky), křeče, cefalalgie, neklid.

2. Inhibitory NMDA receptorů glutamatergního systému. Zatím je používán jediný přípravek – **memantin (Ebixa)**. Tento přípravek je partiální inhibitor NMDA receptorů. Tyto receptory jsou spojeny s otevřením iontových kanálů pro Ca^{++} a Na^+ ionty. U ACH dochází k excitotoxicitě – k nadměrnému uvolňování excitačních aminokyselin (glutamát, aspartát), které pak vedou k hyperexcitaci svých receptorů včetně NMDA typu. Tato aktivita je navíc zvýšena tím, že v některých oblastech mozku (hipokampus) dochází k snížení zpětného vychytávání glutamátu. Tím dochází k nadměrnému vstupu kalciových iontů do neuronů, k aktivaci některých enzymů, měnících strukturu proteinů (proteinkináz), ke zvýšené expresi některých genů, v důsledku čehož nastává zvýšená apoptóza neuronů (aktivace programované buněčné smrti neuronu). Excitotoxicitou je také rušen jeden ze základních mechanismů učení – dlouhodobé potenciace (long-term po-

tentiation), který probíhá na receptorech NMDA typu. Memantin výrazně snižuje excitotoxické působení na neurony. Další pozitivní efekt memantinu je inhibice proteinkinázy GSK3_{β} , který spouští degeneraci neuronálního tau proteinu.

Memantin (Ebixa) je podáván perorálně v dávce 2× denně 10 mg (titrace probíhá tak, že se začíná 1×5 mg/den a každý týden se přidává 5 mg). Je to látka obecně dobře snášená, s minimem nežádoucích efektů. Pokud se vyskytnou, projevují se nejčastěji jako nežádoucí excitace nebo přechodný výskyt halucinací či jiných psychotických symptomů.

(Zdravotní pojišťovny ČR hradí tento přípravek, pokud je diagnostikována Alzheimerova choroba a hodnoty testu MMSE se nacházejí v rozmezí 17–6 bodů.)

Memantin i inhibitory cholinesteráz lze vzájemně kombinovat, tato kombinace je terapeuticky výhodná, ale velmi nákladná. V naší republice je hrazena při skóre MMSE 17–13 bodů.

Dále existuje řada jiných farmakoterapeutických přístupů, které vycházejí z ovlivnění známých patogenetických řetězců, ale jejichž použití není založeno na důkazech (evidence – based). Tyto přístupy jsou používány jako doplňkové, nebo vyžadují důkladnější a rozsáhlejší a sofistikovanější klinické studie. Mezi tyto přístupy patří např.:

- Užití nootropních farmak a dalších látek, zvyšujících mozkový metabolismus.
- Užití látek s efekty nootropními i pozitivně reologickými.
- Užití extraktů z ginkgo biloba.
- Užití tzv. scavengerů (vychytávačů, zametačů) volných kyslíkových radikálů.
- Užití látek zvyšujících tvorbu nervových růstových faktorů.
- Užití estrogenní hormonální substituce u postklimakterických žen.
- Řada dalších přístupů (užití statinů, nesteroidních antirevmatik a dalších látek).

V léčbě Alzheimerovy choroby jsou také využívány farmakoterapeutické přístupy, ovlivňující symptomaticky poruchy chování, emotivity i spánku nebo cyklu spánků – bdění (tzv. behaviorální a psychologické symptomy demence). K léčbě poruch chování i přidružených delirií jsou užívány látky ze skupiny antipsychotik (neuroleptik). Pokud převládají psychotické příznaky (bludy, halucinace), jsou používána antipsychotika 2. generace, jako je risperidon, quetiapin a další. Vzhledem k věku pacientů se užívají menší dávky než u mladších osob – např. u risperidonu je obvyklá dávka 1,5–2 mg/den, u olanzapinu 5–7,5 mg/den.

V případech, že převládají přidružená deliria, stavy neklidu (agitovanost apod.) nebo poruchy spánku, jsou používána antipsychotika s malým antipsychotickým

efektem, která však dobře působí na uvedené příznaky a mají malý výskyt nežádoucích efektů (melperon, tiaprid). Z antidepresiv nejsou používána antidepresiva 1. a 2. generace, která mají anticholinergní efekty a ovlivňují i jiné neuromediátorové systémy, než je systém serotonergní a noradrenergní. Používané jsou to především antidepresiva 3. generace – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (citalopram, S-citalopram, sertralín, fluvoxamin, fluoxetin, paroxetin), a dále antidepresiva 4. generace, ovlivňující zpětné vychytávání serotoninu i noradrenalinu (venlafaxin, milnacipran) i další antidepresiva 4. generace (mirtazapin, reboxetin aj.). Vhodný je také tianeptin, zvyšující zpětné vychytávání serotoninu. Používá se také reverzibilní inhibitor monoaminoxidázy A typu moclobemid (1, 2, 3, 9, 10, 14, 16).

Léčba Alzheimerovy choroby se však nemůže skládat pouze z farmakoterapie. Vyžaduje také psychoterapeutické a socioterapeutické přístupy. Důležité jsou reedukační terapie; musíme se snažit procvičovat s postiženými ty funkce, které zůstaly ještě zachovány, nikoli se snažit učit je funkce, které již zapomněli. Velmi významná složka léčby postižených Alzheimerovou chorobou je práce s jejich pečovateli, zpravidla nejbližšími příbuznými. Tyto osoby jsou vystaveny silné zátěži jak emoční, tak pracovní i ekonomické (často v důsledku péče o nemocného člena rodiny ztrácejí své zaměstnání a postavení). Významná je jejich edukace včetně vysvětlení, že nemohou mít nadměrné očekávání příznivého efektu léčby svých příbuzných, že se jejich stav zlepší pouze na přechodnou dobu nebo že se zpomalí průběh demence, ale nedojde k vyléčení. Příbuzné je třeba zbavit pocitu viny, který často mají a který se někteří snaží kompenzovat tím, že obviňují zdravotnický personál z nedostatečné nebo nesprávné péče. Významné místo v edukaci pečovatelů alzheimerovských pacientů má Česká alzheimerovská společnost (3, 10).

Je otázka, kdy pacienta trpícího Alzheimerovou chorobou hospitalizovat. Ideální je, když může zůstat ve svém prostředí. Hospitalizace (nebo obecněji jakákoli institucionalizace) je na místě tehdy, když pacient žije osaměle, nemá prostředky na pečovatelskou službu a nezvládá péči o sebe, nebo když má poruchy chování takového stupně, že je pečovatelé nezvládají, nebo když pečovatelé již nejsou schopni v péči o pacienta pokračovat z důvodů osobního selhání (vyčerpanost, choroby) (3, 10, 14).

Blízká budoucnost terapie

Nejdůležitějším článkem v etiopatogenezi Alzheimerovy nemoci je zřejmě tvorba a ukládání bílkoviny beta-amyloidu. Toxické jsou jak oligomery, vznikající sloučením dvou molekul dosud solubilního beta-peptidu, tak i polymery těchto částic – molekuly beta-amyloidu, tvořící základ okrsků

neurodegenerace – plak. Beta-amyloid (i oligomery beta-peptidu) spouští další neurodegenerační kaskádu, mezi jinými i degeneraci neuronálního tau-proteinu. Proto je vypracována anti-amyloidní terapie, která brzdí jak tvorbu beta-peptidu, který vzniká odštěpováním z přirozeného transmembránového proteinu – amyloidového prekurzorového proteinu, tak i oligomeraci a následnou polymeraci těchto částic a tvorbu beta-amyloidu. Zkoušena je vakcinace beta-amyloidem i podávání monoklonálních protilátek proti beta-amyloidu. Dále jsou zkoušeny postupy, blokující degeneraci tau proteinu, i další metody (6, 7, 16).

doc. MUDr. Roman Jiráček, CSc.

Psychiatrická klinika 1. LF UK Praha
Centrum pro Alzheimerovu chorobu
Ke Karlovu 11, 128 08 Praha 2
e-mail: rjirak@upcmil.cz

Literatura

1. Alva G, Olin JT, Resnick EM, et al. Comparative safety and tolerability of Alzheimer's disease treatments. *European Journal of Neurology*, Abstracts of 11th congress of ECNP, Brussels, Belgium. Aug. 25–28, 2007, p. 184.
2. Caltagirone C, Bianchetti A, Di Luca M, et al. Guidelines for the treatment of Alzheimer's disease from the Italian Association of Psychogeriatrics. *Drugs & Aging* 2005; 22 Suppl. 1: 1–26.
3. Gauthier S, et al. *Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease*. Third edition. Informa UK Ltd., 2007.
4. Hort J, Rusina R, et al. *Paměť a její poruchy*. Praha: Jessenius Maxdorf, 2007, 422 s.
5. Hort J, Jiráček R. Alzheimerova choroba a jiné demence aneb co v učebnicích 20. století nebylo. Praha: MediMedia, 2007, 29 s.
6. Christensen DD. Changing the course of Alzheimer's disease: anti-amyloid disease-modifying treatments on the horizon. *Prim Care Companion J. Clin. Psychiatry* 2007; 9: 32–41.
7. Churcher I. Tau therapeutic strategies for the treatment of Alzheimer's disease. *Curr Top Med Chem*. 2006; 6, 6: 579–595.
8. Jiráček R, Dušková J, Malá E, Neubauer K, Obenberger J. *Demence*. Praha: Maxdorf, 1999. 226 s.
9. Jiráček R, Koukolík F. *Demence*. Neurobiologie, klinický obraz, terapie. Praha: Galén, 2004. 335 s.
10. Jiráček R, Borzová C, Konrád J, Franková V, Spousta S. *Demence*. In: *Psychiatrie, Doporučené postupy psychiatrické péče II*, ed. Raboch J, Anders M, Praško J, Hellerová P. Praha: Infopharm, 2006, 22–37.
11. Jiráček R, Seifertová D, Praško J, Franková V. Organicky podmíněné psychické poruchy. In: *Konziliární psychiatrie*, ed. Herman E, Praško J, Seifertová D. Praha: Medical Tribune, 2007, 52–65.
12. Korczyn AD. Vascular risk factors in Alzheimer's disease: the lesson learned. 5th International Congress on Vascular Dementia, Budapest, Nov. 8–11, 2007, abstracts p. 59.
13. Morris JC, Kimberly A, Quaid K, et al. Role of biomarkers in studies of presymptomatic Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, Oct. 2005; 1(2): 145–151.
14. Pidman V. *Demence*. Praha: Grada, 2007, 183 s.
15. Vanhanen M, Koivisto K, Moilanen L, et al. Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: A population-based study. *Neurology* 2006; 67: 843–847.
16. Walker LC, Rosen RF. Alzheimer therapeutics – what after the cholinesterase inhibitors? *Age and Ageing* 2006; 35, 4: 332–335.