
OBSAH

I	ÚVOD	11
1	Úvod do problematiky Alzheimerovy choroby	12
1.1	Historický pohled	12
1.2	Současný pohled	14
1.3	Etiopatogeneze Alzheimerovy choroby	15
2	Socioekonomické aspekty Alzheimerovy choroby	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
II	PATOFYZIOLOGIE ALZHEIMEROVY CHOROBY	27
3	Cholinergní teorie vzniku Alzheimerovy choroby	28
4	Amyloidní hypotéza	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
5	Glutamatergní systém v patogenezi Alzheimerovy choroby	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
6	Patologie tau a inhibitory GSK-3β	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
7	Neurozáněť a jeho role	68
7.1	Mechanismy neurozánětu	68
7.2	Terapie neurozánětu.	72
8	Hypotéza oxidačního stresu	75
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
III	PREKLINICKÉ A KLINICKÉ ASPEKTY ALZHEIMEROVY CHOROBY	81
9	Hematoencefalická bariéra.	82
9.1	Morfologie hematoencefalické bariéry	82
9.2	Funkce hematoencefalické bariéry	86
9.3	Hematoencefalická bariéra a Alzheimerova choroba	88
10	Zvířecí modely Alzheimerovy choroby	91
10.1	Modely přirozené.	92
10.2	Modely genetické	93
10.3	Modely intervenční	95
10.4	Vybrané behaviorální metody	96
11	V současnosti klinicky užívaná léčiva	100
11.1	Inhibitory acetylcholinesterázy	101
11.2	Antagonista NMDA receptorů.	107
11.3	Budoucnost v léčbě Alzheimerovy choroby	109
11.4	Závěr	111
12	Nealzheimerovské typy demencí a jejich farmakoterapie	113
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
13	Diagnostika Alzheimerovy choroby	119
13.1	Neuropsychologické testování kognitivních funkcí	122
14	Poruchy chování u demencí	127
14.1	Poruchy chování u demencí.	128

14.2	Léčba poruch chování	128
14.3	Nejčastější poruchy chování	129
IV	EXPERIMENTÁLNÍ TERAPEUTICKÉ PŘÍSTUPY	133
15	Mitochondriální enzym ABAD a jeho role v rozvoji a léčbě Alzheimerovy choroby	134
15.1	Intracelulární amyloid beta	134
15.2	Struktura, mechanismus a funkce	136
15.3	Interakce ABAD-A β a její důsledky	137
15.4	Mechanismus toxicity komplexu ABAD-A β	138
15.5	Ovlivnění interakce ABAD-A β jako potenciální cíl terapie AD.	138
15.6	Závěr	141
16	Ovlivnění muskarinových a nikotinových receptorů	142
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
17	Imunoterapie v léčbě Alzheimerovy choroby	154
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
18	Těžké kovy v Alzheimerově chorobě, chelátory kovů	168
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
19	Prolyloligopeptidáza	176
19.1	Výskyt	176
19.2	Struktura	177
19.3	Význam	177
19.4	Klinický význam	179
	Doslov	182
V	ODBORNÉ RECENZE	185
	Přehled použitých zkratk.	188
	Seznam obrázků	192
	Medailonky hlavních autorů	194
	Rejstřík	195