

Patofyziologie nervového systému III:

Neurodegenerativní onemocnění a demence

Komplexní mozkové funkce: asociační kortex

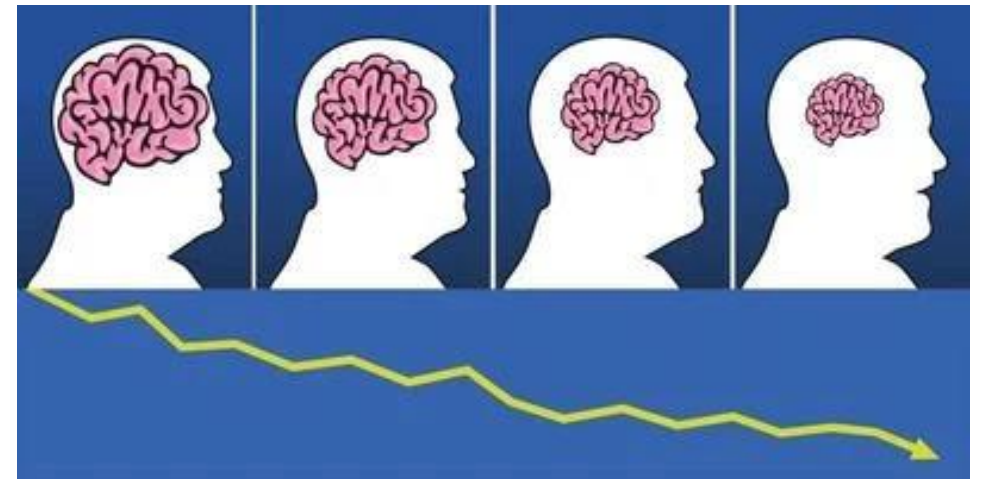
Kognice a kognitivní funkce

Stárnutí mozku – mírná kognitivní porucha

Demence – definice a projevy

Neurodegenerace jako proteinopatie – mechanismy

Alzheimerova choroba jako nejběžnější typ demence

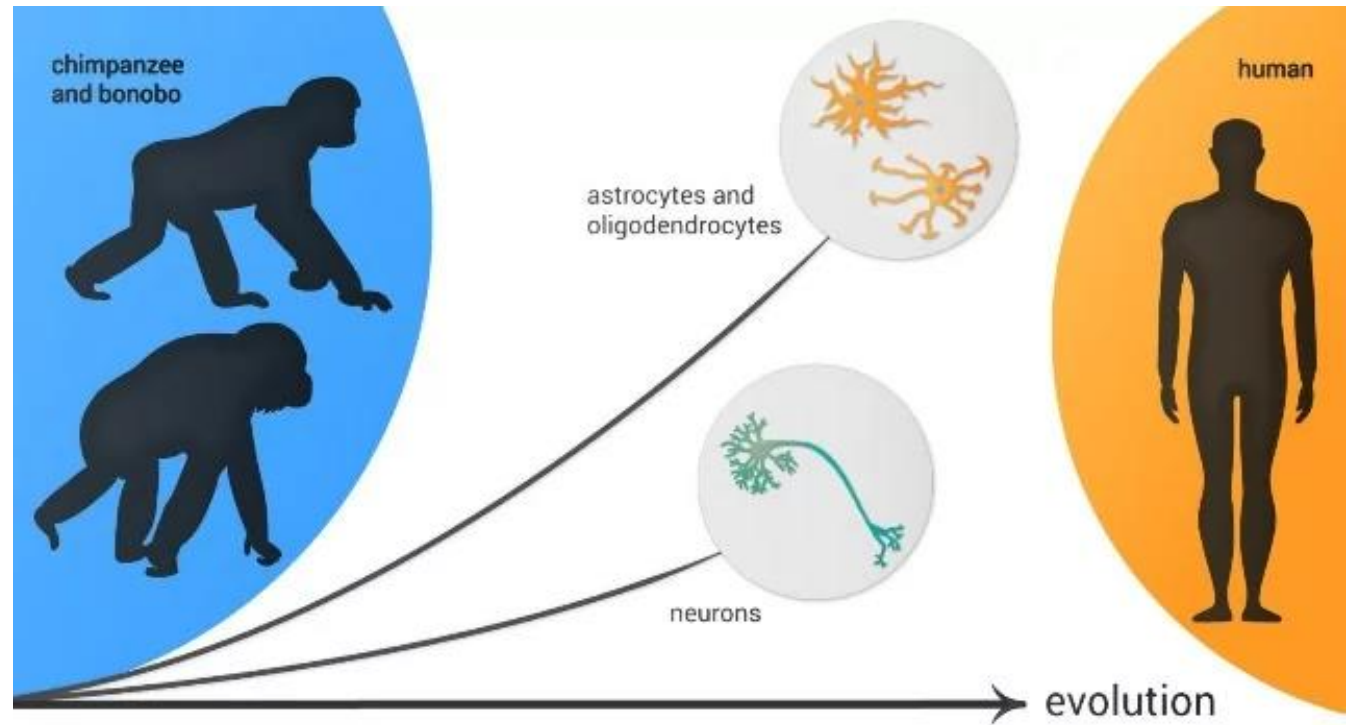


Mozek ve fylogenezi

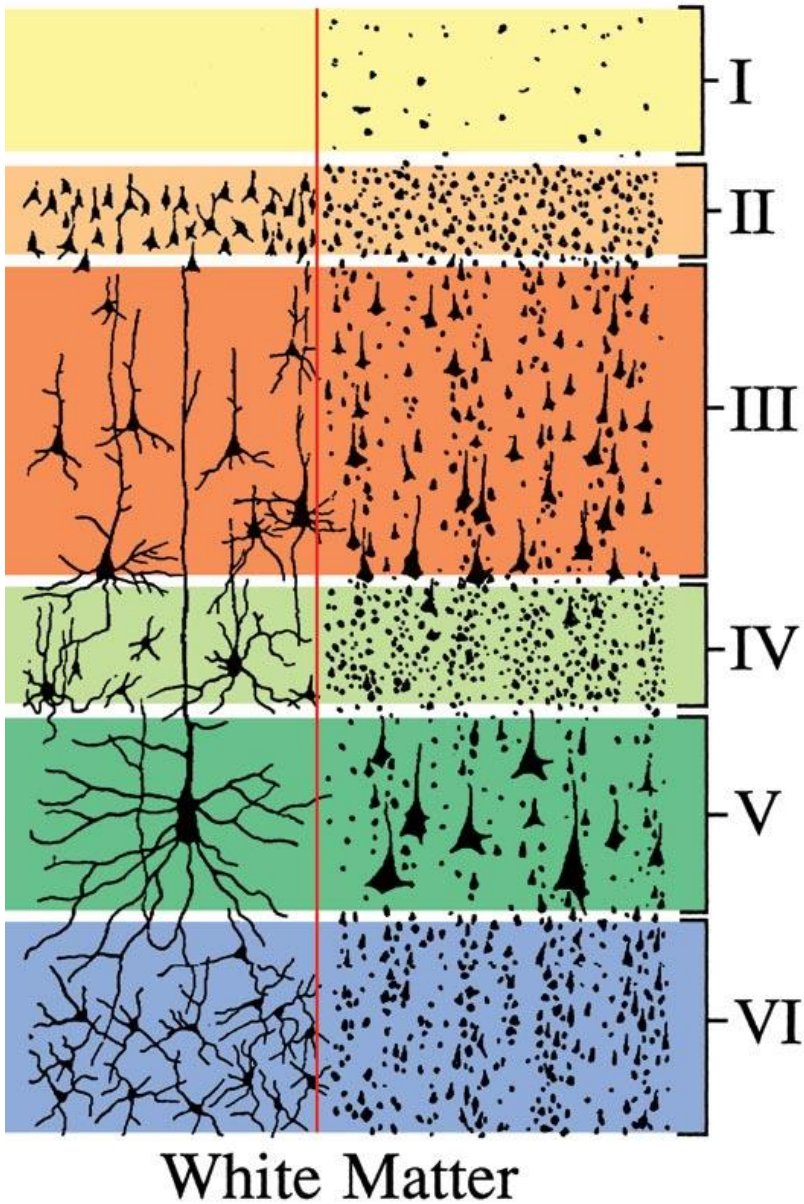
člověk



myš

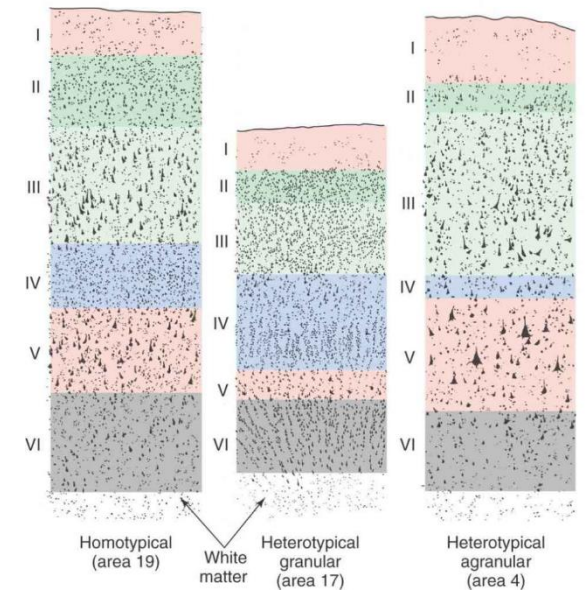


Vrstvy neokortexu – anatomie a histologie

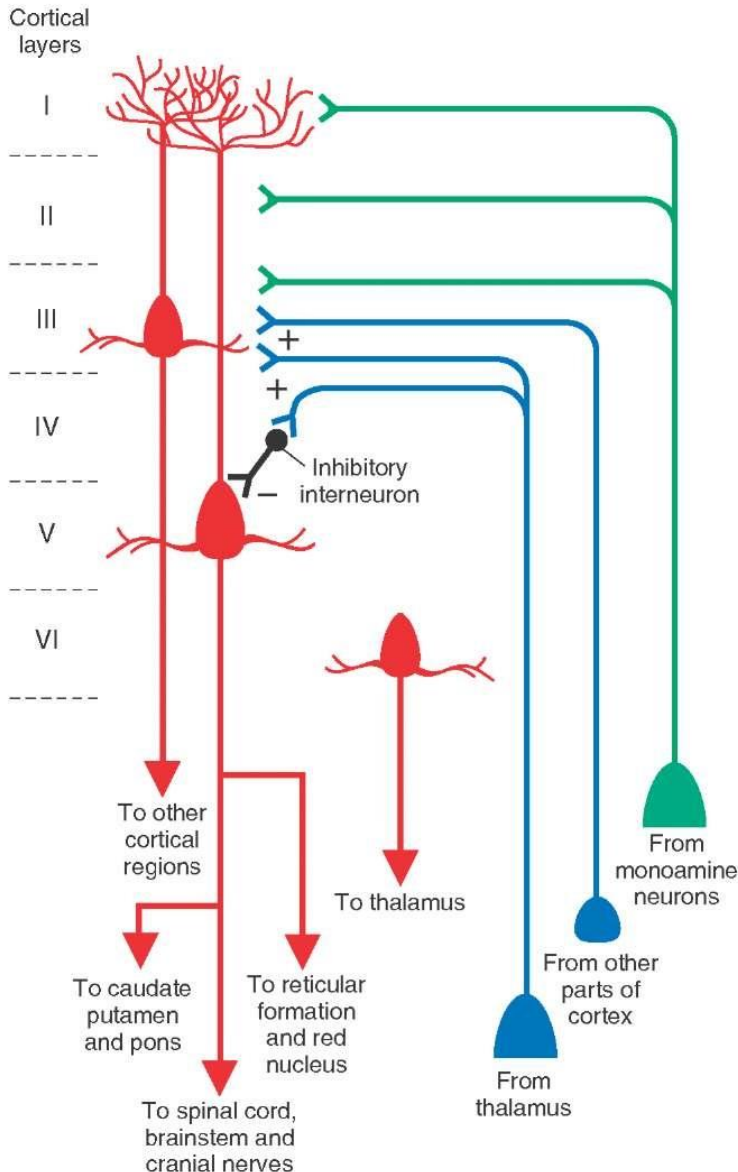


Layers	Components	Schematic	Afferents	Efferents	
I – Molecular	Axons and Dendrites (Cell processes)		From other regions of Cortex and Brainstem	To other regions of cortex (Intra-cortical Association functions)	
II - External granular	Densely packed Stellate cells + Small pyramidal cells				
III – External pyramidal	Loosely packed Stellate cells + Medium pyramidal cells				
IV – Internal granular	Densely packed Stellate cells only			+ From Thalamus	
V – Internal pyramidal	Large pyramidal cells only (few stellate cells) – Giant Pyramidal cells of Betz			+ From Brain stem	To Brain stem & Spinal cord (Projection fibers)
VI - Multiform	Multiple sized pyramidal cells + Loosely packed stellate cells				To Thalamus

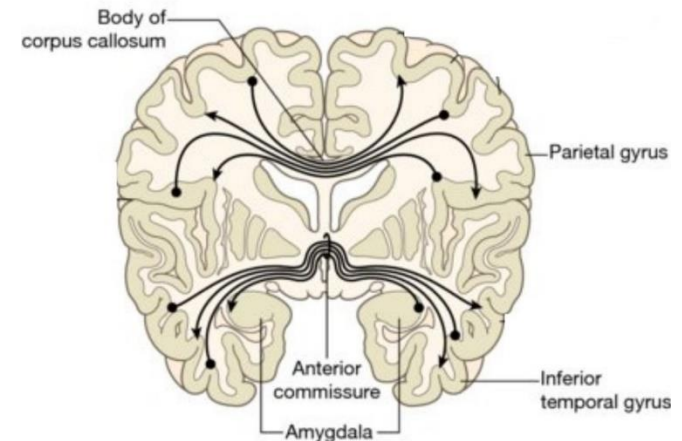
- prototypická struktura stejná
- relativní tloušťka vrstev různá v různých oblastech



Vrstvy neokortexu – funkce



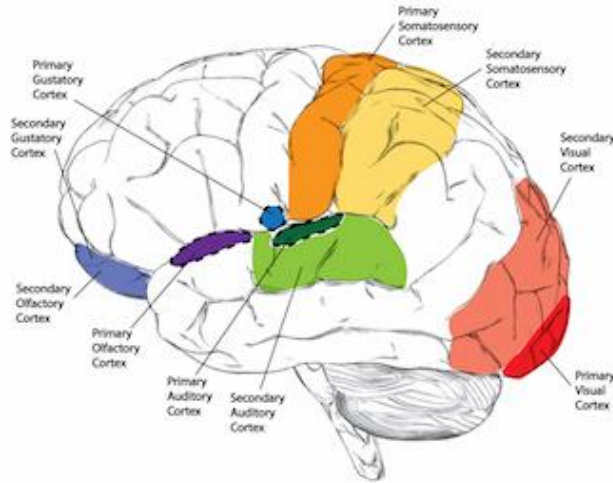
- (1) amplifikace aferentního signálu
 - zejm. z thalamu
 - zejm. v prim. oblastech kortexu
- (2) zpracování
- (3) propojení
 - mezi vrstvami kůry ipsilaterálně
 - mezi vrstvami kontralaterálně (homotopně i heterotopně)
 - komisury mozku (od vrstvy III k IV)
 - corpus callosum
 - commisura anterior
 - commissura fornicis



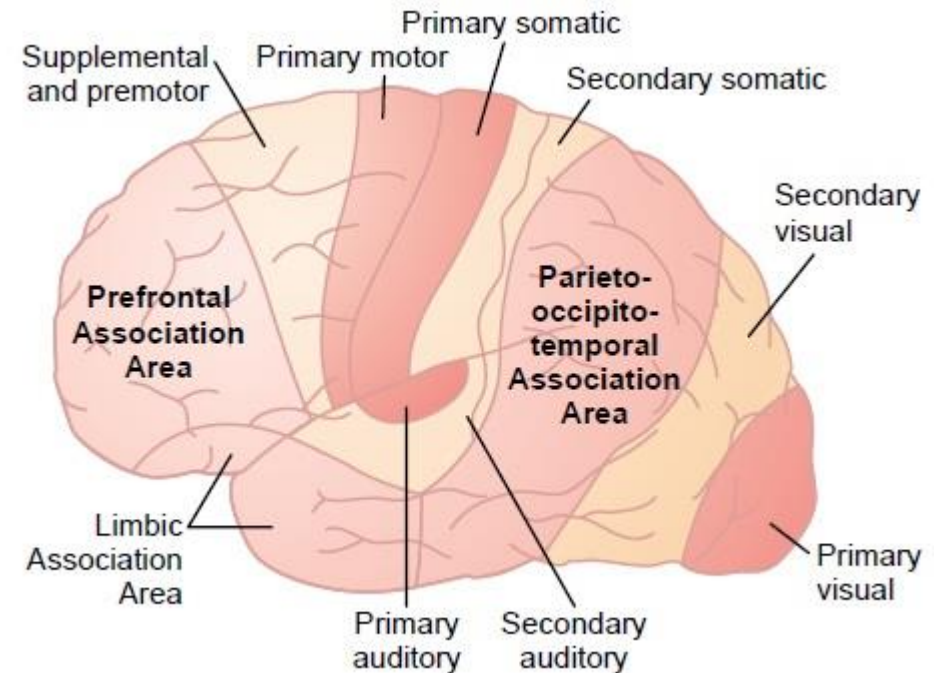
- kortiko-thalamické spoje a zpět do kortexu
- v určitém rozsahu i skrze bazální ganglia

Komplexní mozkové funkce: asociační kortex

- pouze cca 25% mozkové kůry je dedikováno primárním (a sekundárním) senzoryckým a motorickým oblastem

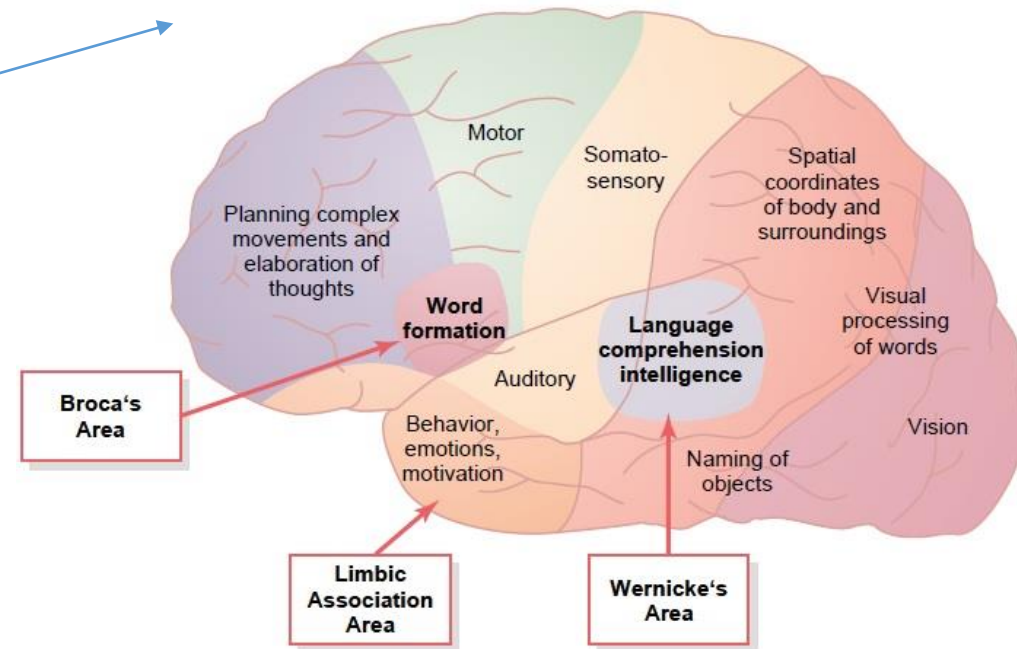
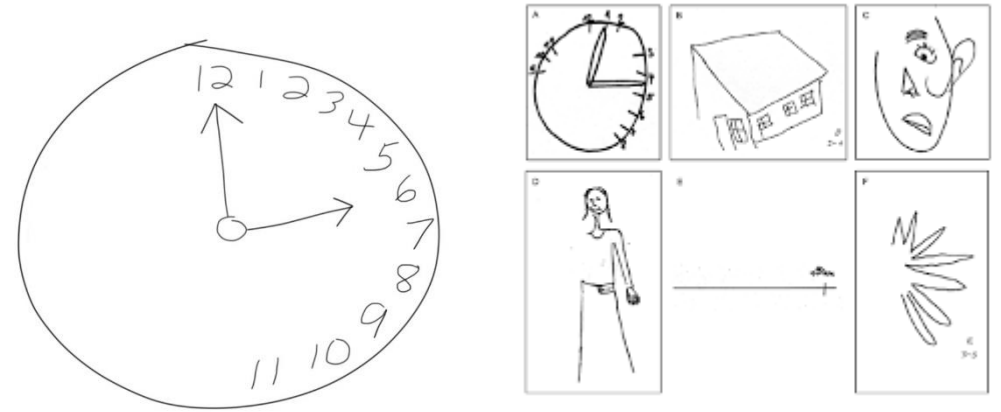


- většina lidského mozkového kortexu (tj. cca 75% veškeré plochy hemisfér) reprezentuje tzv. multi-modální kortex asociující signály pocházející z jiných (obvykle vícero) oblastí kůry (a thalamu)
 - tyto oblasti se nazývají **asociační** protože přijímají a analyzují signály simultánně z mnoha oblastí motorického a senzoryckého kortexu a současně podkorových oblastí
 - nicméně i asociační oblasti kůry mají své specializace
- (1) parieto-occipito-temporální asociační oblast
- (2) prefrontální asociační oblast
- (3) limbická asociační oblast



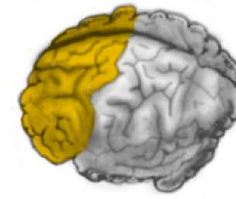
Komplexní mozkové funkce: asociační kortex

- dost informací o funkci jednotlivých oblastí kůry bylo získáno pozorováním pacientů s definovanými kortikálními lézemi
 - nově samozřejmě i díky zobrazovacím metodám vč. PET (positron emission tomography), MRI (magnetic resonance imaging), EEG (electroencephalography), TMS (transcranial magnetic stimulation), TES (transcranial electrical stimulation), MEG (magnetoencephalography) and NIRS (near infrared spectroscopy) I
- léze
 - **parietální** asociační kortex řídí **pozornost** a percepční **uvědomování si**
 - pacienti s těmito lézemi jsou neschopni registrovat resp. ignorují předměty v přísl. části prostoru i přes to, že vizuální somatosensorické a motorické systémy jsou intaktní
 - **kontralaterální neglect syndrom**
 - **temporální** asociační kortex je zodpovědný za rekognici a **identifikaci** stimulů
 - na rozdíl od „neglect syndrom“, pacienti s poškozením temporálního kortexu jsou si vědomi objektů na kontralaterální straně léze, ale mají problém je rozlišit/identifikovat a pojmenovat
 - poruchy se kolektivně nazývají **agnozie**
 - poškození určité oblasti inferiorního temporálního kortexu vede k neschopnosti rozpoznat tváře - **prosopagnosie**
 - **frontální** asociační kortex je zodpovědný za **plánování a rozhodování** a integruje informace ze sensorického a motorického kortexu ale též z parietální a temporální asociační kůry
 - tato část frontálního laloku se nazývá **pre-frontální kortex**

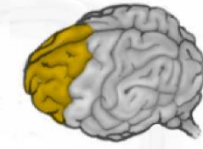


Lidský prefrontální kortex

- část mozku, kterou se nejvíc odlišujeme od zbytku živočišné říše ale i humanoidních primátů
- prefrontální kortex hraje kritickou roli v procesu **kognice a kognitivní kontroly** a určuje to, co nazýváme **“personalitou”**
- funkce realizované prefrontálním kortexem se nazývají **exekutivní funkce**
 - schopnost diferencovat mezi konfliktními myšlenkami (stimuly), rozlišení dobrého (lepšího a nejlepšího) a zlého (horšího a nejhoršího) v kontextu poznání, budoucích dopadů a důsledků mého jednání, očekávání vzhledem k jednání a sociální “kontrola” (v širším slova smyslu než jen přiměřenost v daném kontextu vč. exprese osobnosti)
- kognitivní psychologie ale i patologie



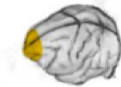
Human



Chimpanzee



Dog



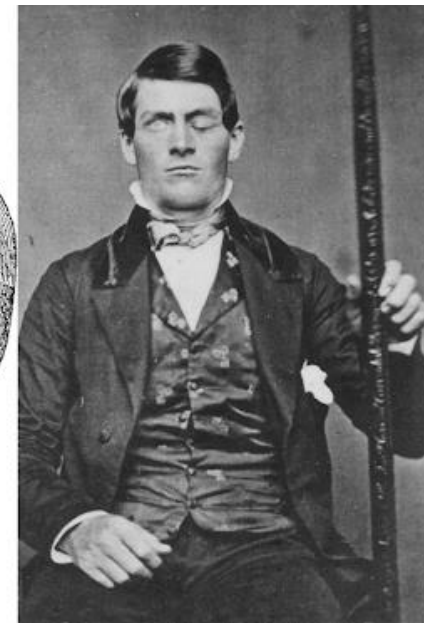
Rhesus
Monkey



Cat

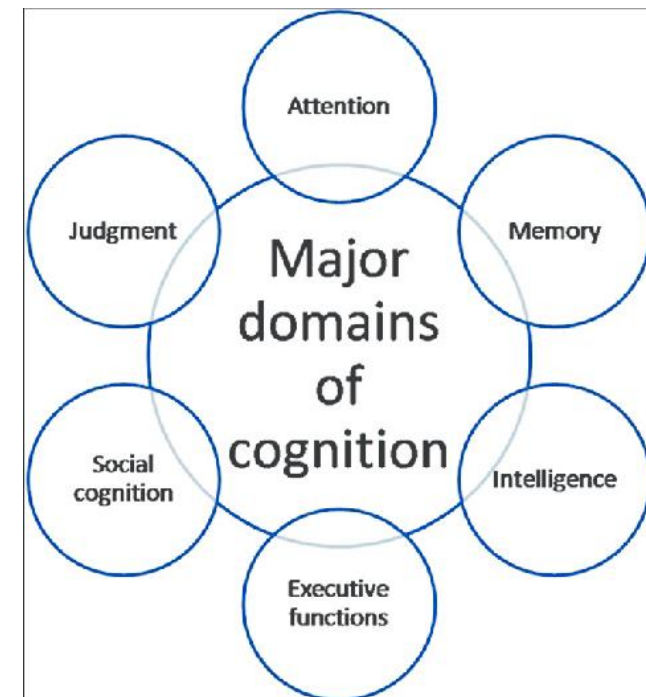
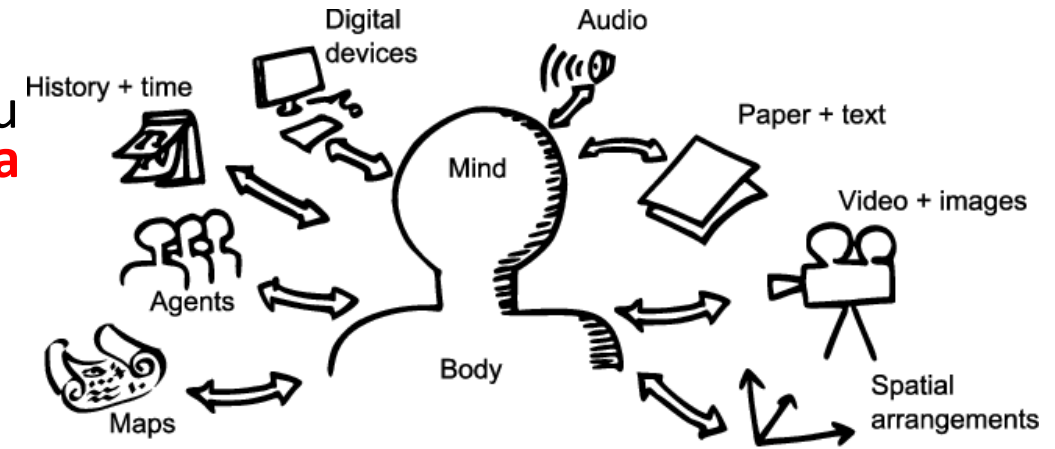


Squirrel
Monkey

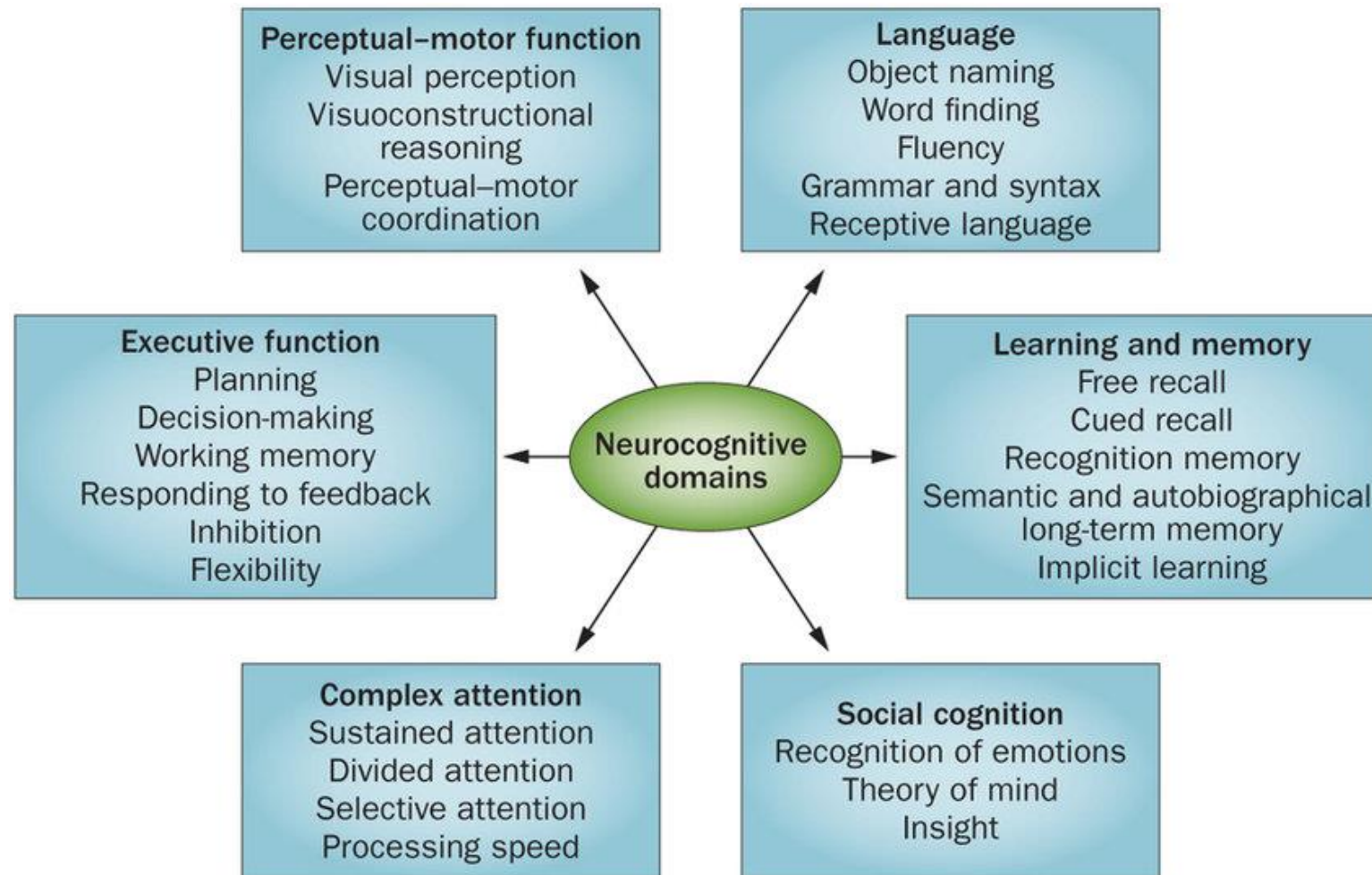


Lidská „kognice“ (lat. cognoscere "poznávat, zkoumat")

- laická definice: proces **vědění**
- sofistikovanější definice: mentální/nervová aktivita mozku zahrnující procesa **získávání znalostí, vědomí, pochopení a korespondující behaviourální odpovědi** integrací zkušenosti, percepce a interní motivace
- zahrnuje mnoho aspektů intelektových funkcí a procesů jako:
 - snímavost/pozornost
 - akumulace znalostí a divedností a tvorba pracovní paměti
 - rozhodování a hodnocení
 - řešení problémů
 - pochopení a produkce řeči
- kognitivní procesy využívají existujících znalostí k odhalení a tvorbě nových
 - lidská **intelligence** je mentální kvalita spočívající ve schopnosti učit se ze zkušenosti, adaptovat se na nové situace, pochopit abstraktní koncepty a využívat znalostí k manipulaci prostředí
 - **IQ** jako dostatečný parametr intelligence?
- kognice je poručšena celou řadou stavů a nemocí

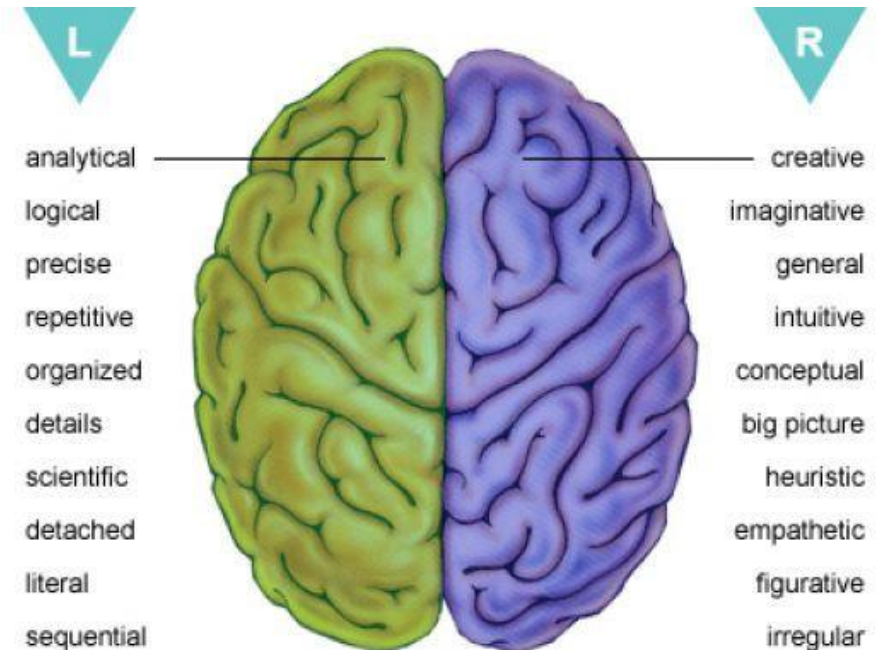
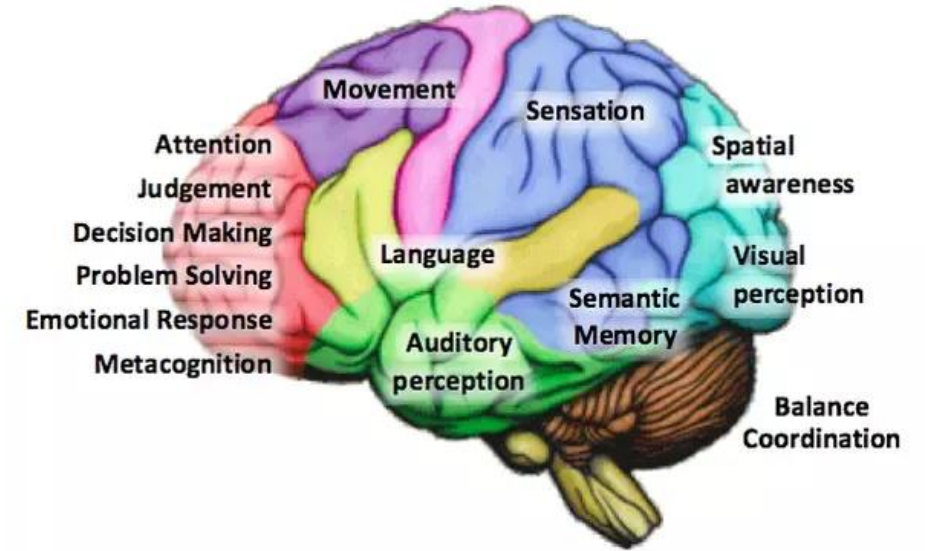


Šest neurokognitivních domén podle 5the of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)



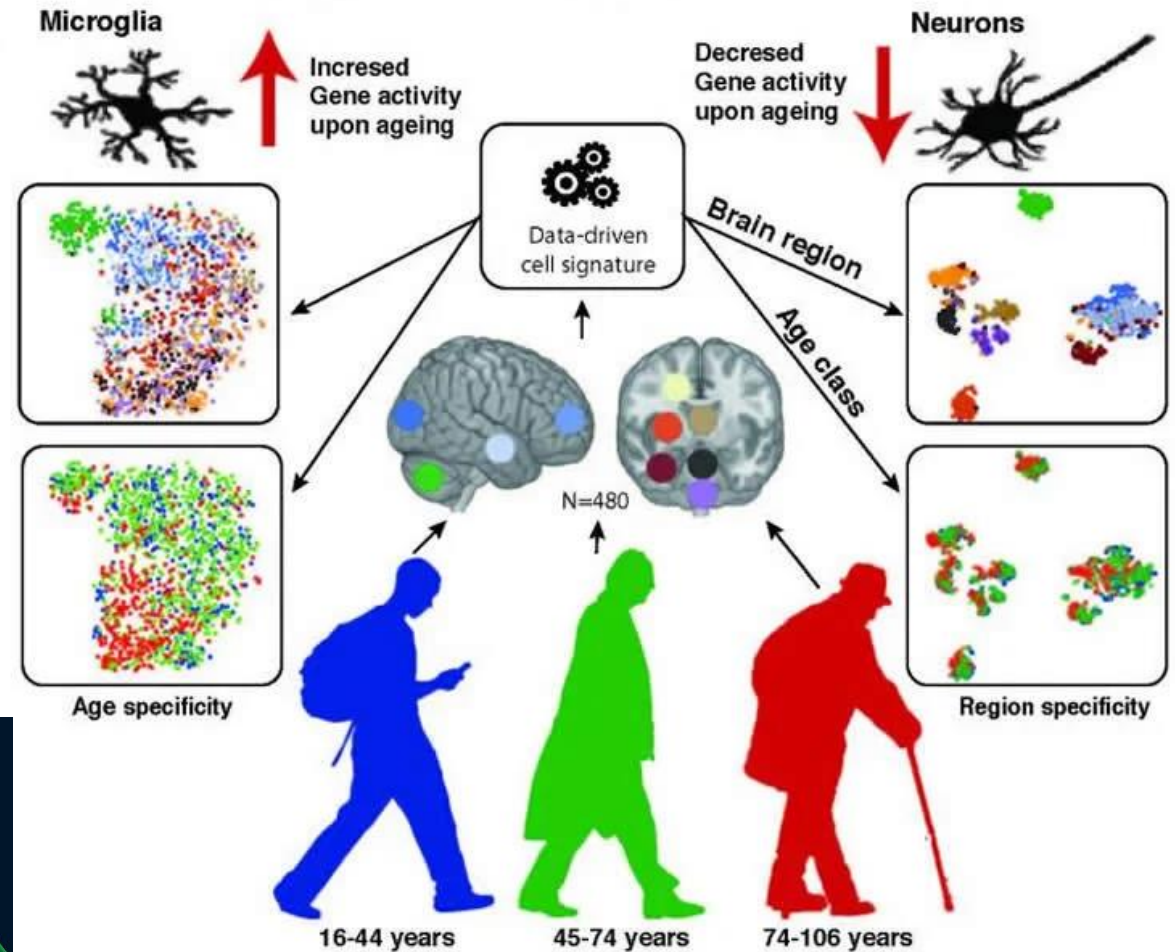
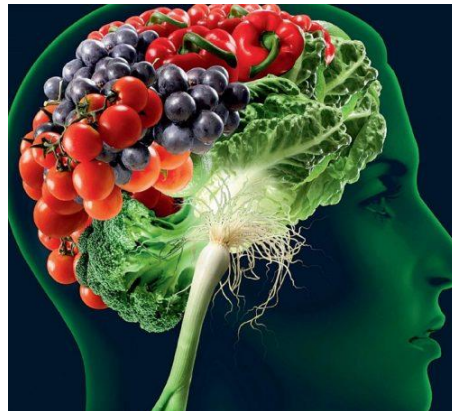
Kognitivní funkce

- kognitivní funkce jsou inherentní součástí funkce CNS zodpovědné za rozpoznání a pochopení komplexu signálů z vnějšího i vnitřního prostředí a za adekvátní reakci na ně
- kategorie
 - paměť
 - deklarativní – může být vyjádřena slovy (v úzkém vztahu k hippocampu)
 - sémantická – co jsme se naučili
 - postižena FTD
 - episodická – co jsme zažili (definuje naši identitu)
 - postižena AD, WKD
 - ne-deklarativní — obtížně popsatelná (v úzkém vztahu k hippocampu, bazálním gangliím, cerebellu a neokortexu)
 - emoční paměť, podmíněné reflexy, „procedurální“ paměť (vč. motorických programů)
 - postižena PD
 - pozornost, koncentrace
 - exekutivní funkce (plánování, rozhodování, řešení problémů) vč. emocí a sebekontroly
 - řeč resp. jazyk a komunikace – realizace (motorická, expresivní) a pochopení (percepční složka)
 - afázie expresivní (Broccova oblast) a percepční (Wernickeova)
 - prostorová a časová orientace
- poruchy kognitivních funkcí z hlediska rychlosti vzniku a závažnosti
 - komplexní, závažné, ireverzibilní – **demence**
 - pozvolné, mírné – stárnutí, **mírná kognitivní porucha**
 - závažné dočasné – **delirium**
 - izolované **amnestické** syndromy – např. mrtvice nebo trauma



Stárnutí mozku – mild cognitive impairment (MCI)

- lidský mozek se zmenšuje s rostoucím věkem, ale nehomogenně
 - mozkové komory expandují jako funkce věku
- změny doprovázející stárnutí mozku
 - ztráta neurálních okruhů a mozkové plasticity
 - ne ale důsledkem ztráty neuronů, ale v důsledku poruchy synapsí
 - ztráta bílé hmoty
 - pokles počtu oligodendroglie a množství myelinu a obecně redukce dendritů
 - depozice bílkovinného materiálu
 - beta-amyloid, Lewy tělíska v menším množství
 - vaskulární – malé “mrtvičky”
 - změny mozkového metabolismu (glukóza)
 - neuro-zánět (aktivace mikroglie)
 - oxidativní stress
- MCI určitého stupně je typická pro stáří:
 - zapomnětlivost vč. sociálních kontaktů (schůzky, akce)
 - ztráta myšlenky při konverzaci, četbě nebo filmu
 - rostoucí pocit neschopnost se rozhodovat, plánovat kroky k dosažení cíle nebo následovat instrukce
 - problémy s orientací ve známém prostoru/prostředí
 - osoby jsou impulzivnější nebo mají horší úsudek
 - eventuálně doprovázeno
 - depresí
 - iritabilitou a agresivitou
 - anxiétou
 - apatií
- objevují se preventivní strategie cílené na demenci
 - kognitivní trénink!
 - aerobní cvičení
 - dieta?



Demence

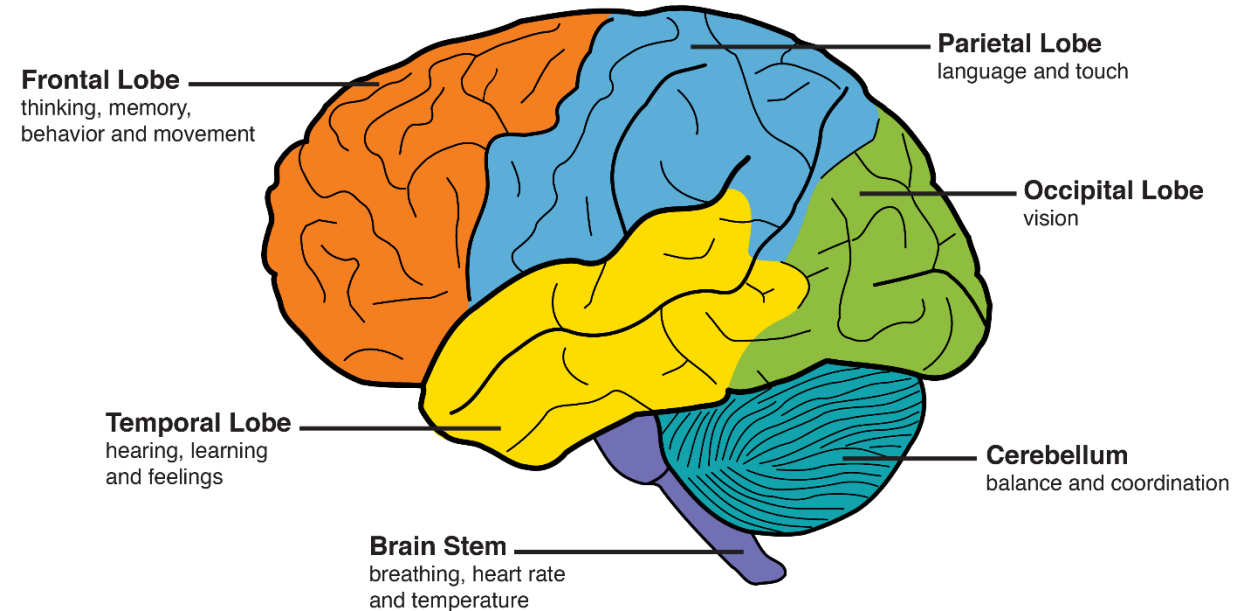
Definice, projevy, formy a mechanismy

Alzheimerova nemoc/demence



Demence

- obecný termín pro onemocnění a procesy, které vedou k postupné a ireverzibilní poruše kognitivních funkcí, zejm. schopnosti **analytického myšlení** a **paměti** a postupně ke stále závažnější ztrátě sebekontroly a schopnosti nezávislé existence a běžného každodenního fungování
 - demence není projevem „běžného stárnutí“ (při tom nedochází ke ztrátě neuronů)
 - vědomí není typicky postiženo
- symptomy
 - CAVE! mohou být různé u různých typů demencí a stupni závažnosti
 - porucha paměti
 - problém s plánováním, organizací a prováděním běžných familiárních úkolů
 - porušená zrakově-prostorová orientace
 - špatný úsudek, neschopnost činit rozhodnutí
 - zmatenost a agitace
 - změny osobnosti a nálady
 - později problémy s chůzí, polykáním, apatie, časté pády, dezintegrace osobnosti

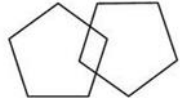


Demence

- časový průběh:
 - poruchy kognitivních funkcí
 - porucha chování a emocí
 - neschopnost běžných denních úkonů (příprava jídla, oblékání, osobní hygiena, spánek)
 - terminálně/v době úmrtí – němý resp. neschopen komunikace, inkontinentní, upoután na lůžko, obtížné krmení resp. asistence, riziko aspirace a násl. pneumonie
- prevalence
 - cca 3% lidí ve věku 65–74
 - cca 19% ve věku 75 – 84
 - téměř polovina ve věku ≥ 85 let
- diagnóza postavena na anamnéze a testu kognitivních funkcí příp.. s využitím zobrazovacích metod
 - „mini-mental state examination“ je nejběžnější screeningový test

Screening Tool: The Mini-Mental State Examination (MMSE)

Patient _____ Examiner _____ Date _____

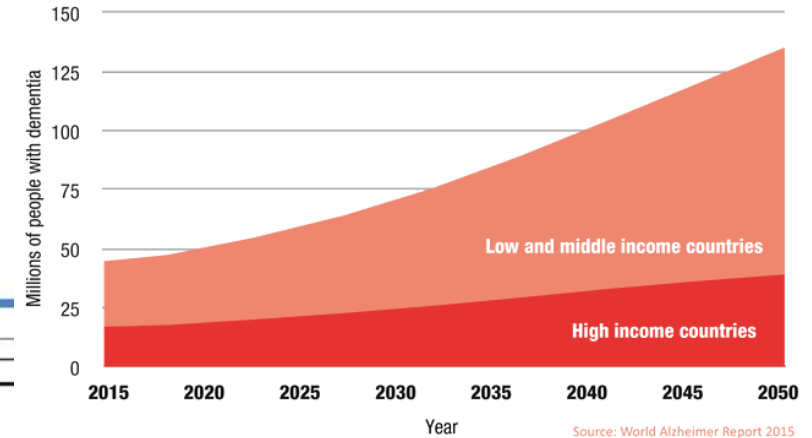
Maximum	Score	
5		Orientation
5		<ul style="list-style-type: none"> What is the (year) (season) (date) (day) (month)? Where are we (state) (country) (town) (hospital) (floor)?
3		Registration
		<ul style="list-style-type: none"> Name 3 objects: 1 second to say each. Then ask the patient all 3 after you have said them. Give 1 point for each correct answer. Then repeat until he/she learns all 3. Count trials and record. Trials _____
5		Attention and Calculation
		<ul style="list-style-type: none"> Serial 7's. 1 point for each correct answer. Stop after 5 answers. Alternatively spell "world" backward.
3		Recall
		<ul style="list-style-type: none"> Ask for the 3 objects repeated above. Give 1 point for each correct answer.
2		Language
1		<ul style="list-style-type: none"> Name a pencil and watch. Repeat the following "No ifs, ands or buts." Follow a 3-stage command: "Take a paper in your hand, fold it in half and put it on the floor." Read and obey the following CLOSE YOUR EYES. Write a sentence. Copy the design shown.
		

_____ **Total Score**
 ASSESS level of consciousness along a continuum _____
 Alert Drowsy Stupor Coma

Mini-Mental State. A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3): 189-198, 1975. Used with permission.

more information on reverse →

Number of people with dementia in low and middle income countries compared to high income countries



Source: World Alzheimer Report 2015

Demence vs. neurodegenerace

neurodegenerace

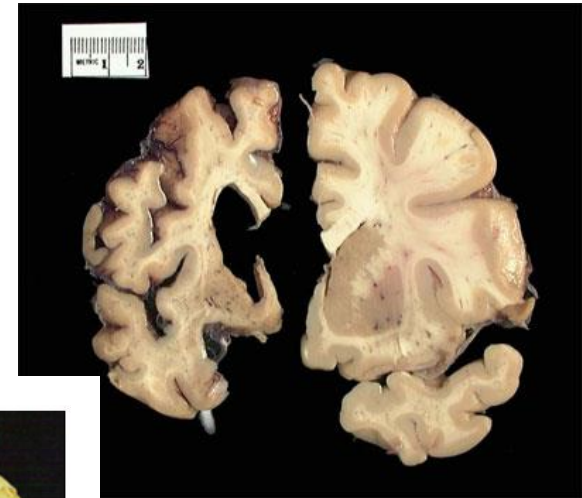
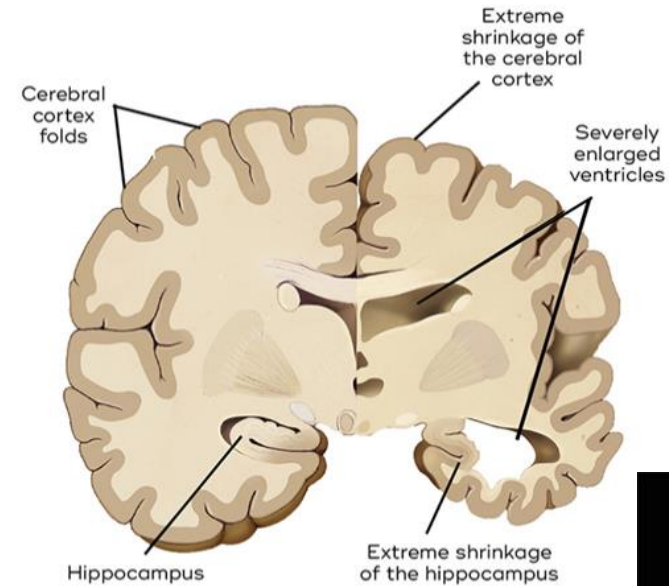
- zánik neuronů v důsledku
 - narušení homeostázy proteinů
 - neurozánětu
- projevy mimo demenci
 - motorické projevy
 - např. m. Parkinson
 - Friedrichova ataxie
 - ALS
 - MS
 - aj.

AD, LBD, HD, FTD

- demence** důsledkem jiného procesu než neurodegenerace
- vaskulární
 - hemoragie
 - trauma
 - infekční (vč. prionů)
 - nutriční
 - hydrocefalus

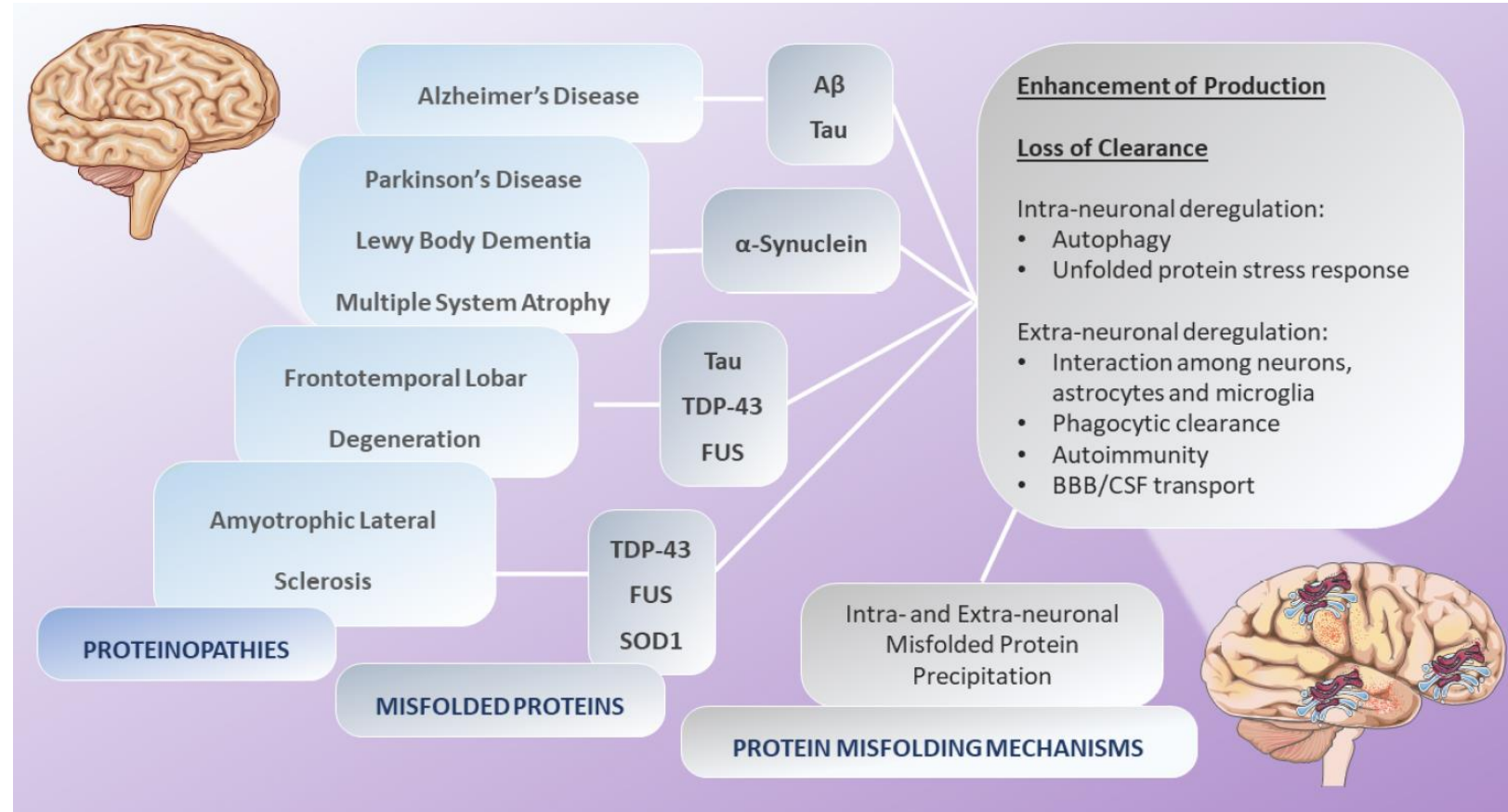
Typy a etiologie demencí

- Alzheimerova choroba (AD, 60%)
 - typicky dominuje atrofie hippocampu
- Vaskulární demence (25%)
 - často skokovitý nástup a zhoršení
 - s a nebo bez známek mozkové mrtvice
 - fokální neurologické deficity
 - emoční nestabilita, impulsivita, deprese
- Demence s Lewyho tělísky (LBD, 15%)
 - demence se rozvíjí společně s motorickou symptomatologií
 - vizuální halucinace!
- Parkinsonova nemoc (PD)
 - demence se rozvíjí relativně pozdě po motorické symptomatologii
- Frontotemporální demence (FTD) - neznámější formou je Pickova choroba
 - šetří hippocampus
 - sociálně nevhodné chování (disinhibice), apatie, stereotypy, nevhodné oblékání a nezáměr o sebe
 - může být zaměněna s psychiatrickou dg.
- Huntingtonova nemoc (HD)
- Creutzfeld-Jacobova nemoc
 - spongiformní encefalopatie
- hydrocefalus (s normálním tlakem)
- Wernicke-Korsakoffův syndrom
 - závažný deficit thiaminu (vit B-1) typicky u alkoholiků
- **CAVE: nerozpoznaná a neléčená deprese může mimikovat demenci**



Neurodegenerativní nemoci jako „proteinopatie“

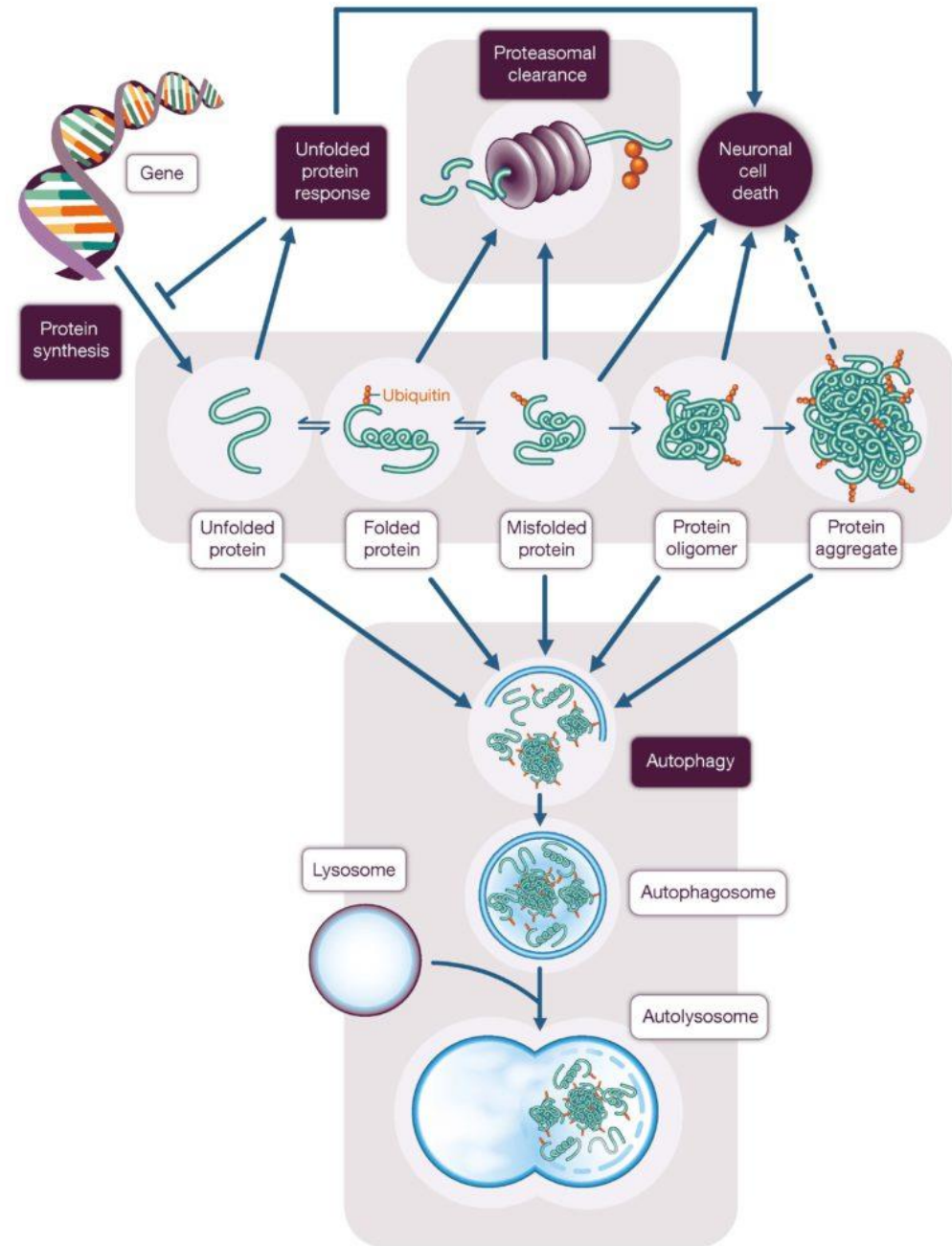
- obecné mechanismy neurodegenerací s demencí
 - postupná kumulace abnormálního množství/misfolded proteinů a jejich agregace v tkáni mozku, které interferuje s funkcí
 - u různých typů demencí se kumulují různé proteiny
 - beta-amyloid a Tau u AD, alpha-synuclein u LBD, priony u CJD
- neurodegenerace lze tedy považovat za proteinopatie



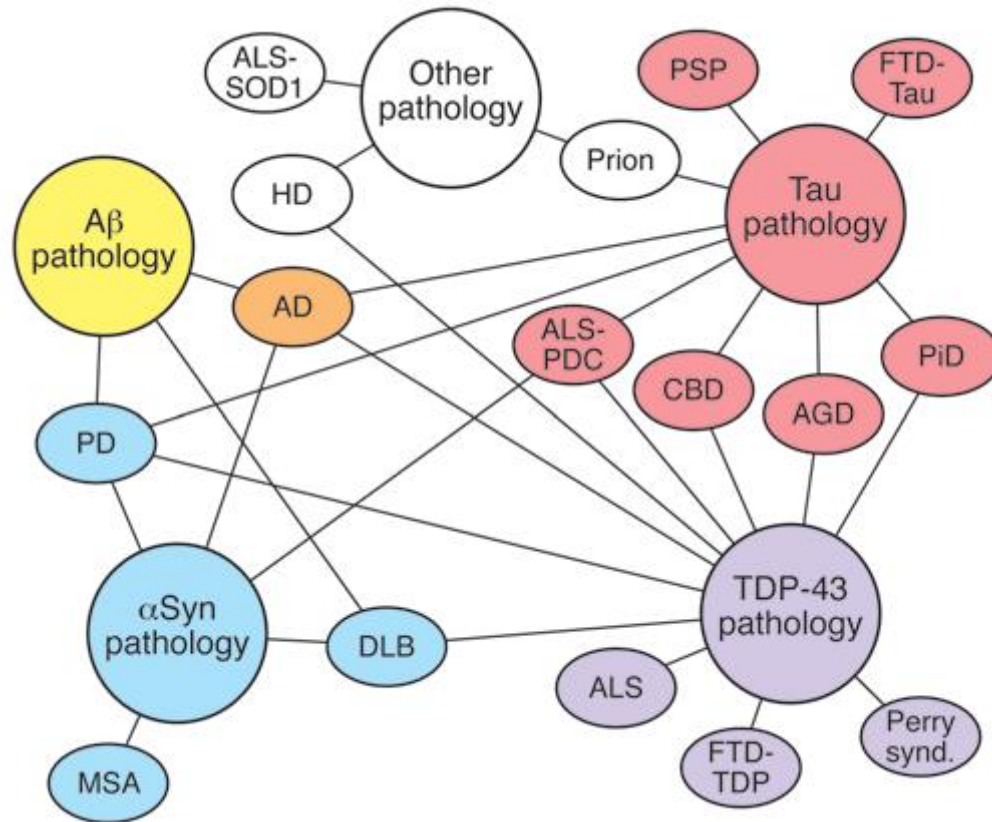
- In most neurodegenerative disorders, proteins that are unstructured in healthy brains, undergo modifications in their structural folding, forming small oligomeric or large fibrillary aggregates
- These changes lead to their self-association, elongation and intra- and extra-neuronal precipitation
- The molecular mechanisms resulting in misfolded protein conformational changes tend to be the same in all the proteinopathies and may include different mechanisms, such as post-translational modifications, the loss of protein clearance or the enhancement of protein production

Proteostasis

- mechanismy kontrolující množství, strukturu a toxicitu intracelulárních proteinů jsou zásadní
 - kumulované proteiny v toxických dávkách nebo mutované proteiny jsou náchylné k misfoldingu a agregaci
 - rezistence nebo násl. dysfunkce v systémech degradujících proteiny může hrát kauzální roli
 - role chaperonů
 - ubiquitin-proteasom
 - autofagie
 - ER stress (UPR)
 - izolované změny mají tendenci se generalizovat – protein-propagation/spreading/templating
 - prion-like?
 - násl. masivní apoptóza zodpovídá za klinické projevy



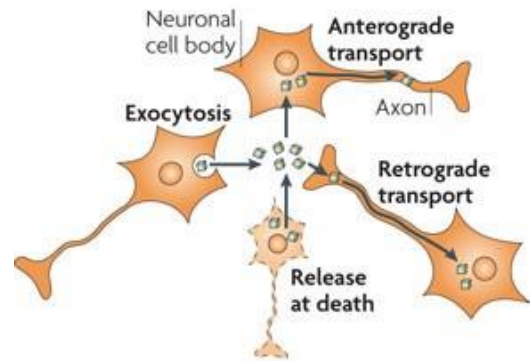
Schematic of the interrelated neurodegenerative proteinopathies



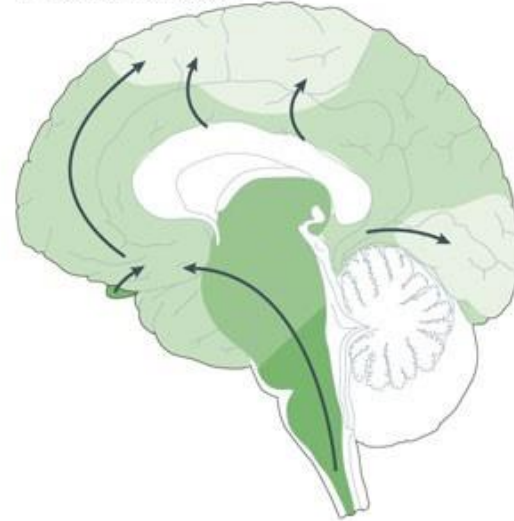
- Diseases are organized in color blocks that indicate their primary proteinaceous aggregate
 - AD has primary proteinaceous aggregates of both A β (yellow) and tau (red) and is therefore designated orange.
 - Diseases are connected to proteinaceous aggregates that can be observed in at least some cases of the disease with lines.
 - AGD, argyrophilic grain disease; CBD, corticobasal degeneration; DLB, dementia with Lewy bodies; FTD, frontotemporal dementia; HD, Huntington's disease; MSA, multiple system atrophy; Perry synd., Perry syndrome; PDC, parkinsonism-dementia complex; PiD, Pick's disease; PSP, progressive supranuclear palsy; α Syn, α -synuclein.

Prion-like transmission of protein aggregates in neurodegenerative diseases

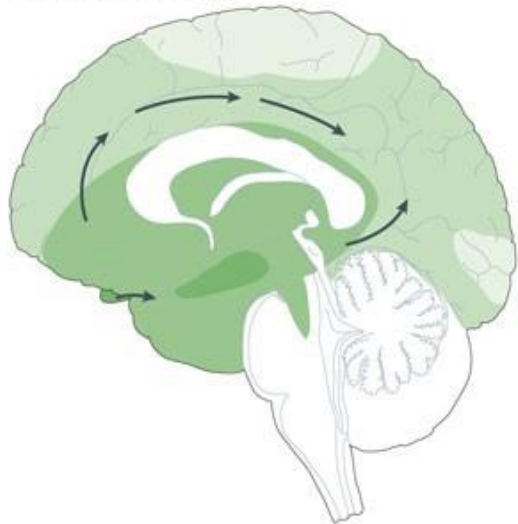
a Models of spread



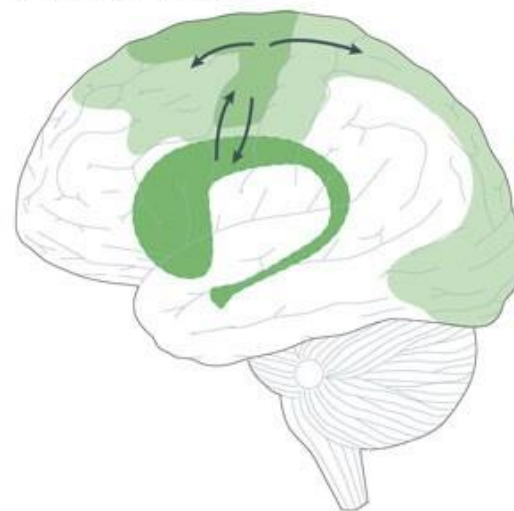
b Parkinson's disease



c Alzheimer's disease



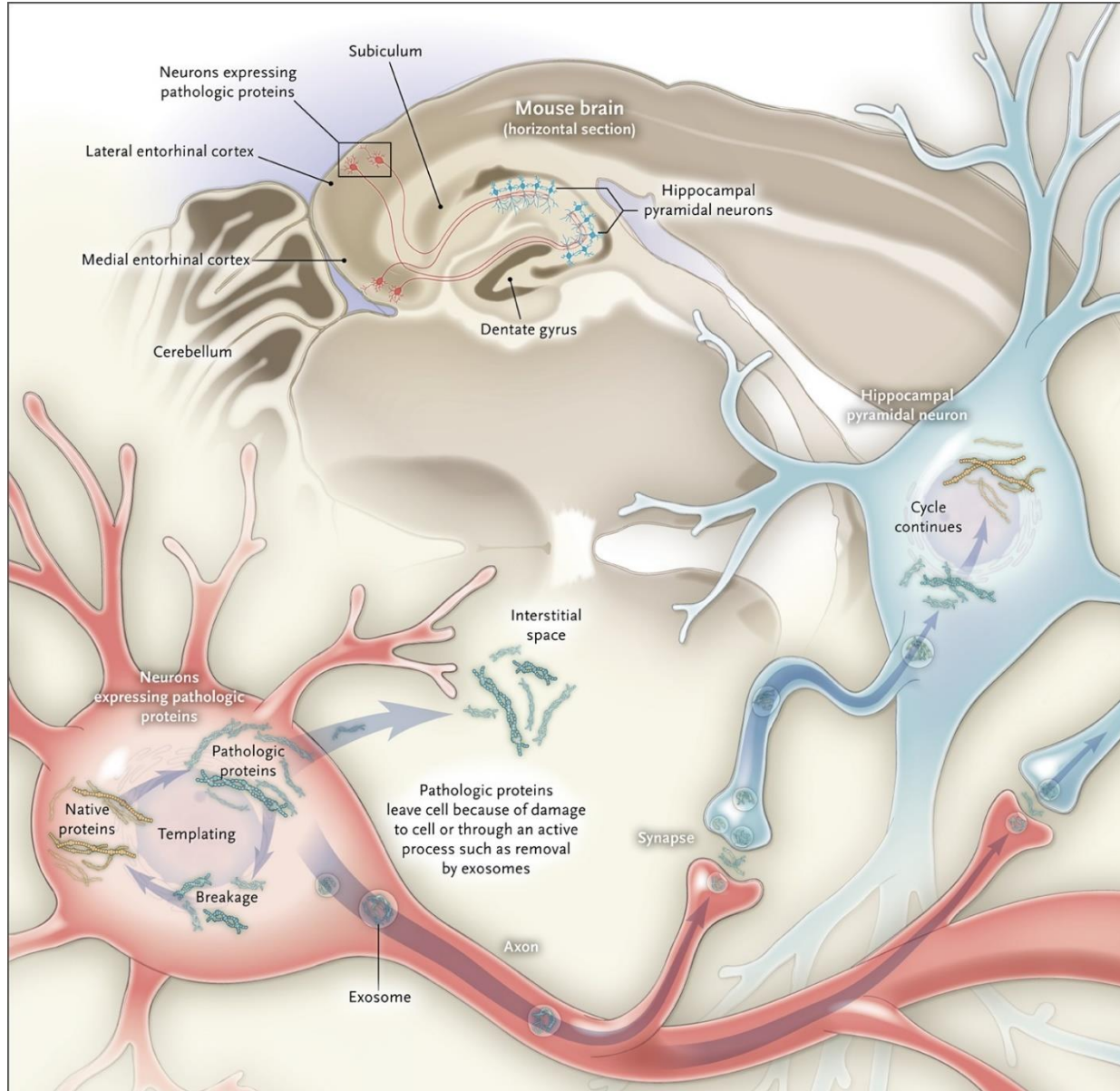
d Huntington's disease



- Principles for progression of neuropathological changes
- (a) Intracellular protein aggregates can be released from neurons by exocytosis or cell death.
 - The aggregates are taken up by, for example, adjacent neuronal cell bodies and are either retained in the cell soma (local spread of pathology) or transported anterogradely by axons.
 - Alternatively, they are taken up by axon terminals and transported retrogradely to the cell soma.
 - The protein aggregates can spread between brain regions by axonal transport.
- (b–d) Three drawings propose principles for how neuropathological changes in Parkinson's, Alzheimer's and Huntington's diseases spread spatiotemporally during disease progression.
 - The earlier the neuropathology develops in a given brain region, the darker the shading in the diagram. As only one view (mid-sagittal for Parkinson's and Alzheimer's diseases; lateral for Huntington's disease) of the brain is depicted for each disorder, not all relevant anatomical structures and details of the spreading patterns (indicated by arrows) are presented.
 - (b) in Parkinson's disease, α -synuclein aggregates (Lewy neurites and Lewy bodies) are suggested to first appear in the dorsal motor nucleus of the vagal nerve in the brainstem and anterior olfactory structures (darkest green), and then to spread stereotypically to finally occupy large parts of the brain,
 - (c) in Alzheimer's disease, neurofibrillary tangles first appear in the hippocampus (and closely associated structures), the basal nucleus of Meynert and the brainstem^{15–18} (darkest green). They spread to other brain regions, including the neocortex, in a stereotypical manner, correlating with symptomatic progression.
 - (d) in Huntington's disease, the putamen and caudate nucleus, and related basal ganglia structures deep inside the brain (darkest green), have been suggested to degenerate first. However, recent imaging studies suggest that primary motor and sensory cortices already undergo atrophy in pre-symptomatic gene carriers. Therefore we propose that cortical involvement precedes basal ganglia pathology.

- from Brundin, P., Melki, R. & Kopito, R. Prion-like transmission of protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Mol Cell Biol* **11**, 301–307 (2010). <https://doi.org/10.1038/nrm2873>

Protein Templating and Dementia

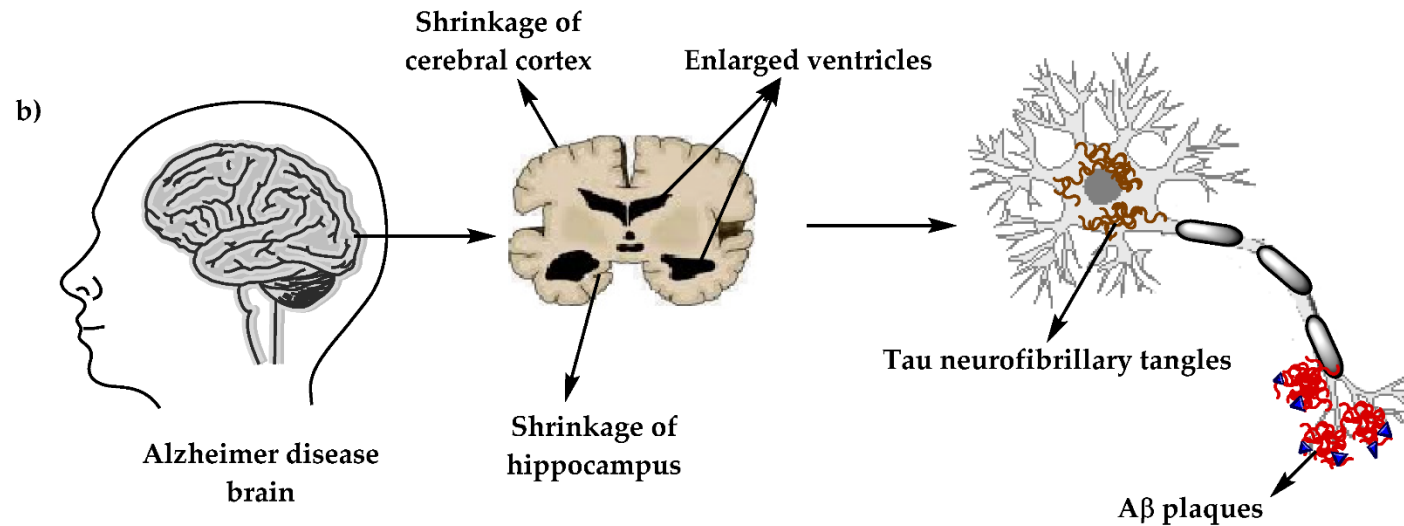
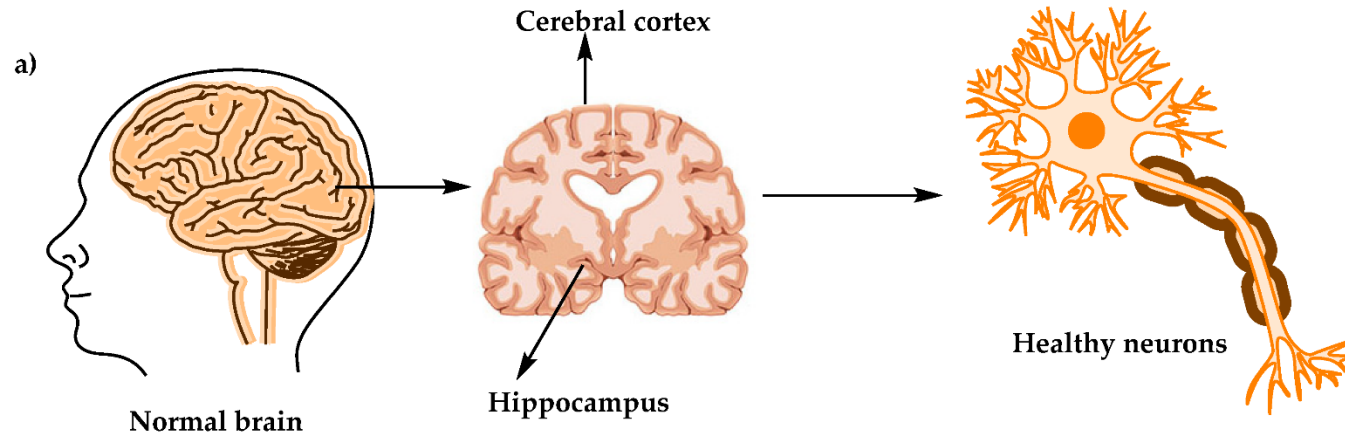


- Prion-like suggest the possibility of transmission which is not the case of NDDs.
- A cycle of „templating“ of a pathologic protein, together with breakage and transfer between cells, may lead to the spreading of disease — for example, between adjacent neurons in a pathway.
- Studies provide support for the hypothesis that Alzheimer's disease and frontotemporal dementia spread in this manner.
 - In the case of mutant tau (which has been implicated in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease) or mutant α -synuclein (which has been associated with Parkinson's disease), this process is probably intracellular, but similar templating could occur, for example, in the case of beta amyloid in the extracellular compartment.
- from N Engl J Med 2012; 366:2126-2128
DOI: 10.1056/NEJMcibr1202401



Alzheimerova nemoc jako nejčastější
forma demence

Alzheimerova nemoc = β -amyloidopatie + Tauopatie



Produkce a degradace b-amyloidu v normálním mozku

- **Amyloid-beta precursor protein (APP)** je integrální membránový protein exprimovaný mnoha tkáněmi, přičemž v CNS je koncentrován zejm. **na synapsích neuronů**

- funguje jako povrchový receptor a předpokládá se, že hraje roli v tvorbě a udržení synapsí, neurální plasticitě, antimikrobiální křivitě a exportu železa
- jako jiné buněčné proteiny je opotřebován a musí být kontinuálně recyklován

- Existují dvě dráhy procesující APP:

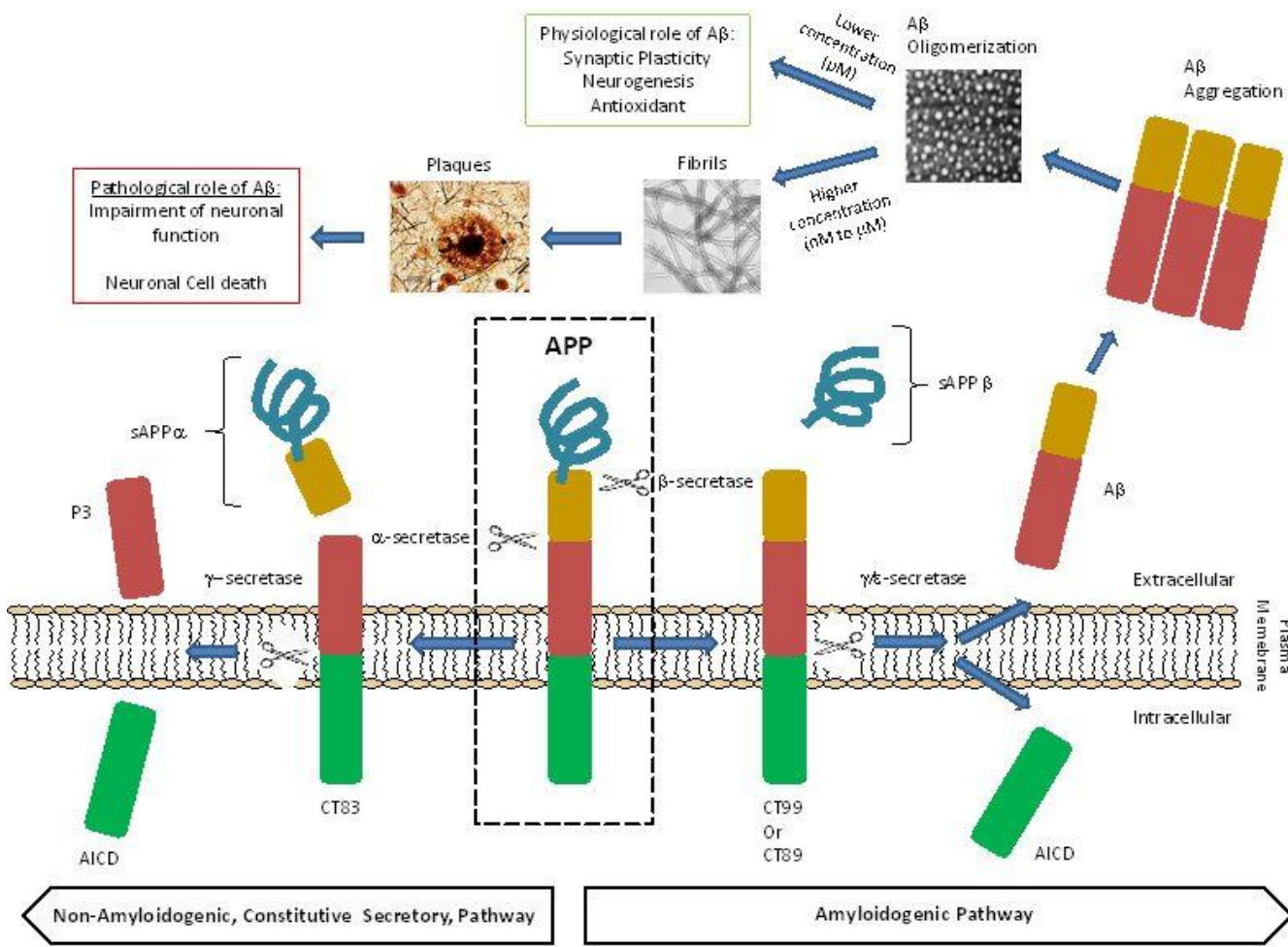
- **(1) ne-amyloidogenní, konstitutivní sekreční dráha**

- malé APP fragmenty jsou tvořeny sekvenčním štěpením pomocí α - a γ -sekretáz
 - část extracelulární domény APP je odštěpena α -sekretázou (rodina disintegrin/ metalloproteinase (ADAM, including ADAM9, ADM10 and ADAM17, also known as TACE)) a uvolněna jako solubilní extracelulární fragment **sAPP- α** , který má **neurotrofické a neuroprotektivní funkce**
 - následně γ -sekretáza přítomná v plasmatické membráně generuje intracelulární APP fragment známý jako APP intracellular C-terminal domain (AICD)

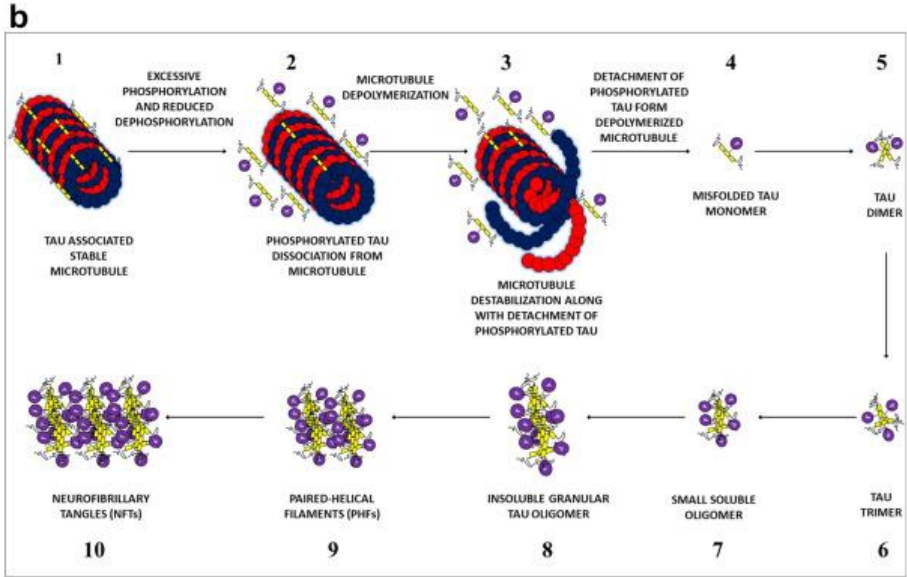
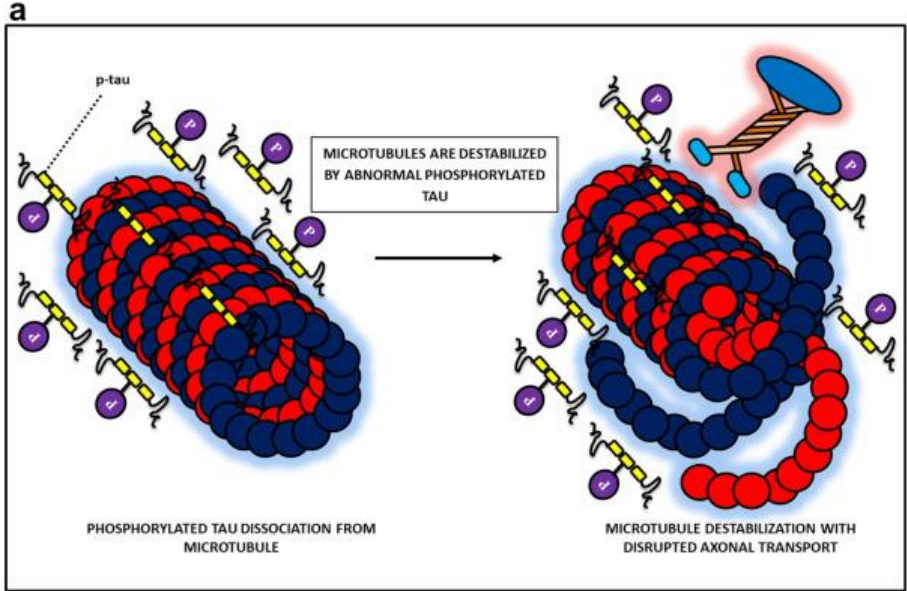
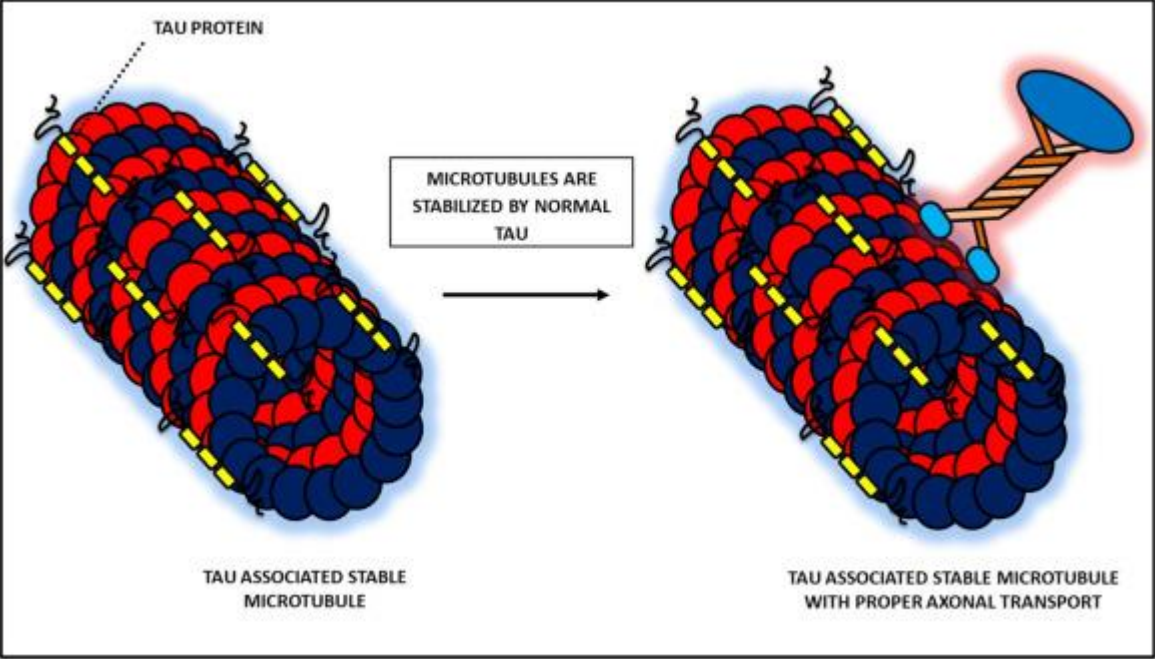
- oba tyto fragmenty se jednoduše odstraňují

- **(2) amyloidogenní dráha**

- APP je štěpen β -sekretázou (BACE1) ve své extracelulární doméně za vzniku 2 fragmentů; sAPP- β (N-terminální fragment) a CT99 nebo CT89.
- CT99 může být štěpeno γ -sekretázovým komplexem (zahrnující Nicastrin, Anterior Pharynx defective 1, Presenilin enhancer 2, Presenilin 1 anebo Presenilin 2) uvnitř plasmatické membrány.
- tyto dvě štěpení (β - a γ -sekretázou) generují Amyloid beta ($A\beta$) a více AICD fragmentů.
 - délka AICD fragmentu kolísá v důsledku heterogenního stěpení γ -sekretázou a násl.dalších úprav ϵ - a ζ -sekretázami.
- AICD má fyziologickou (a příp. patologickou) roli zejm. v signalizaci z membrány k jádru neuronu (epigenetická modulace genové exprese).
- AICD fragment může být ještě dále procesován kaspázami za vzniku fragmentu zvaného CT31, který je silný inducer apoptózy

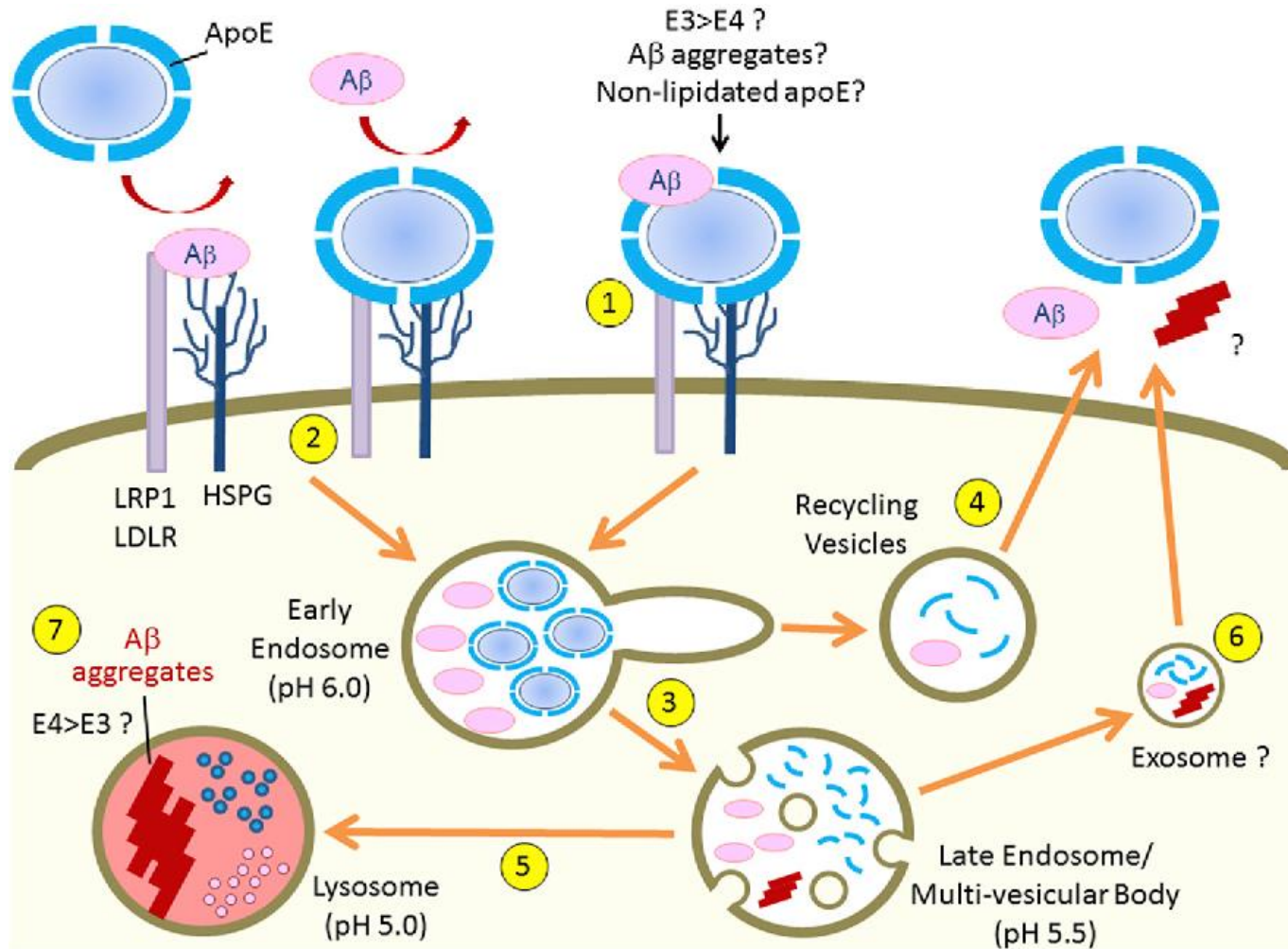


Fyziologická funkce tau proteinu a jeho abnormality



• <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.07.327>

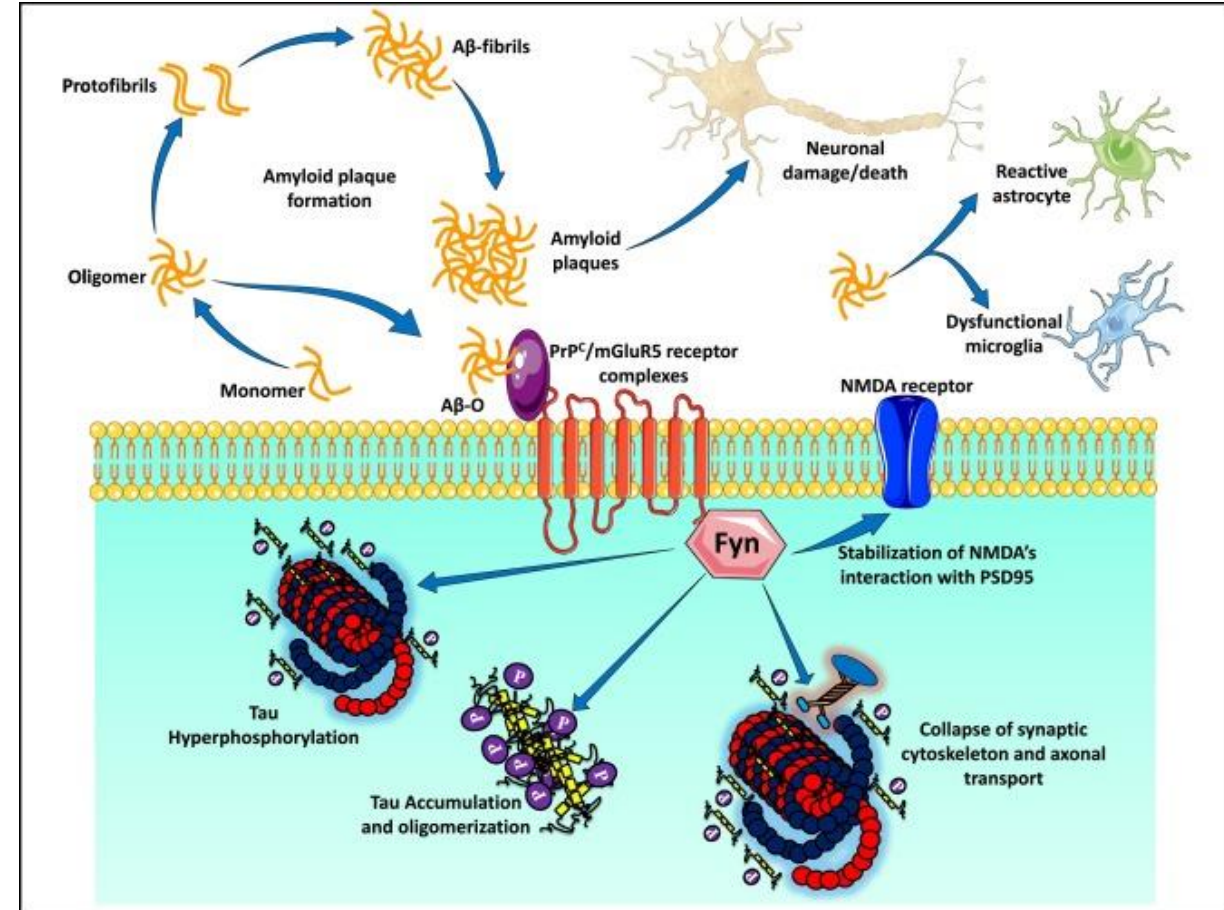
Odstraňování A β vyžaduje ApoE lipoprotein



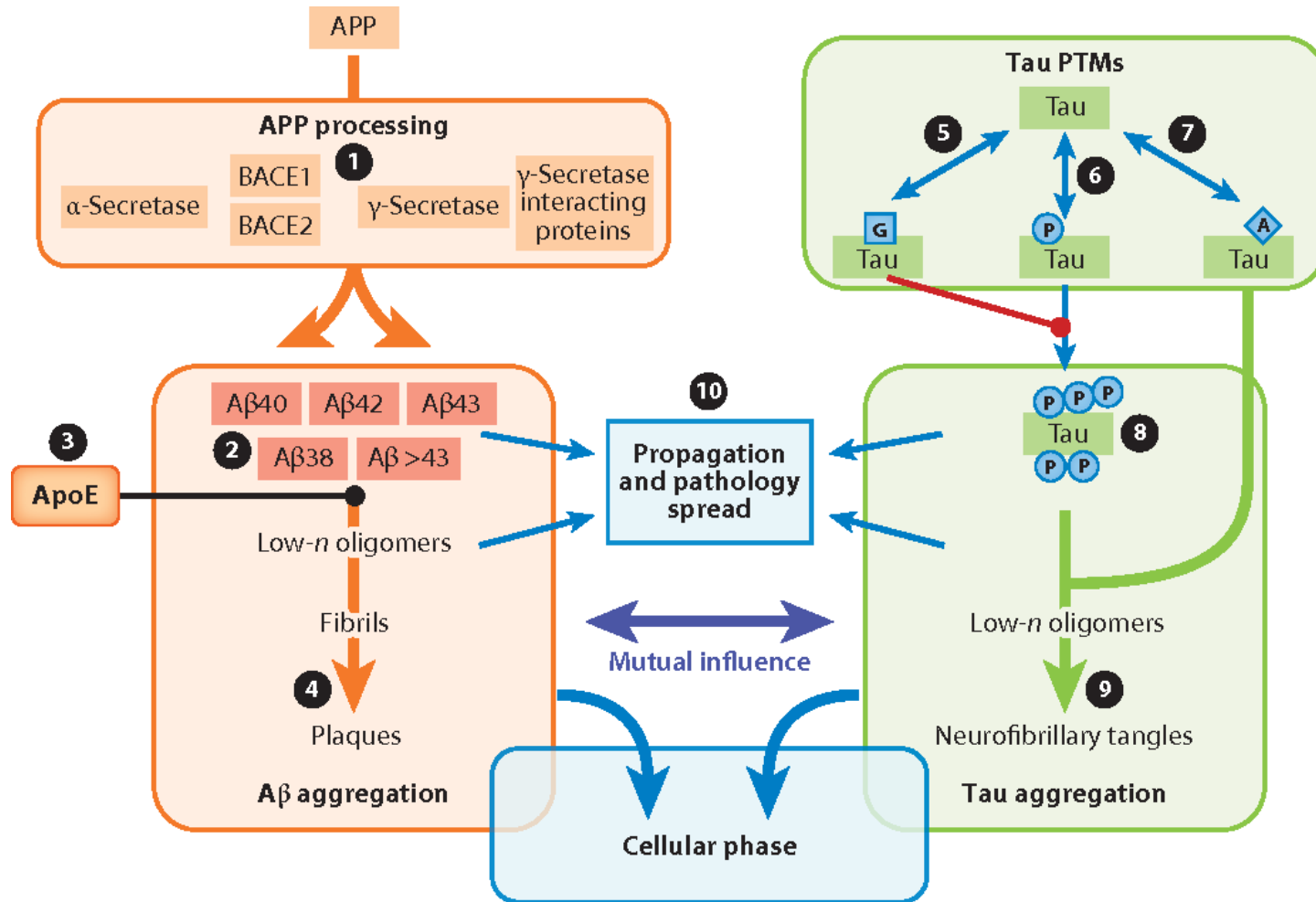
- There are 3 ApoE alleles in [population]
 - ApoE2 is rare but confers the protection
 - ApoE3 is common and neutral
 - ApoE4 confers the risk for AD
- (1) Cell Surface Binding and Endocytic Trafficking of apoE and Ab ApoE probably binds to Ab in an isoform-dependent manner with apoE3 forming more stable apoE/Ab complexes than apoE4
- (2) LRP1, LDLR, and HSPG are major cell surface receptors that bind apoE, Ab, and apoE/Ab complexes
- In addition to forming a stable complex with Ab (1), apoE probably competes with Ab to common cell surface receptors (2)
- Endocytosed apoE either dissociates from lipid components within the early endosomes due to lower pH (3) and recycles (4) or is transported to lysosomes for degradation (5)
- Endocytosed Ab is typically delivered to lysosomes for degradation (5), although a small amount of Ab can be recycled (4)
- In some conditions, apoE and Ab may be transferred through exosomes from the late endosomes/multivesicular body (6)
- When Ab accumulation overwhelms the capacity of lysosomes for degradation, the low pH in the lysosomes provides a suitable environment to initiate Ab aggregation (7), which could injure lysosomes and also provide seeding for further Ab aggregation

Produkce a degradace b-amyloidu v normálním mozku

- Widespread deposition of A β plaques in the neocortex (particularly in medial prefrontal and medial parietal regions) and a hierarchically organized pattern of neurofibrillary tangles (composed largely of tau aggregates) in limbic and cortical association areas are the neuropathologic hallmarks of AD
- cortical plaques are widespread 10–20 years before clinical symptoms emerge, and both autopsy-based and recent A β positron emission tomography (PET) studies suggest that up to 40% of cognitively normal individuals have profuse plaque deposition in the brain
- current disease models
 - ‘linear’ model
 - suggest that A β —either as plaques or as non-fibrillar, soluble, oligomeric forms—initiates a pathophysiological cascade leading to tau misfolding and assembly that spreads throughout the cortex, ultimately resulting in neural system failure, neurodegeneration and cognitive decline.
 - „synergistic“ model

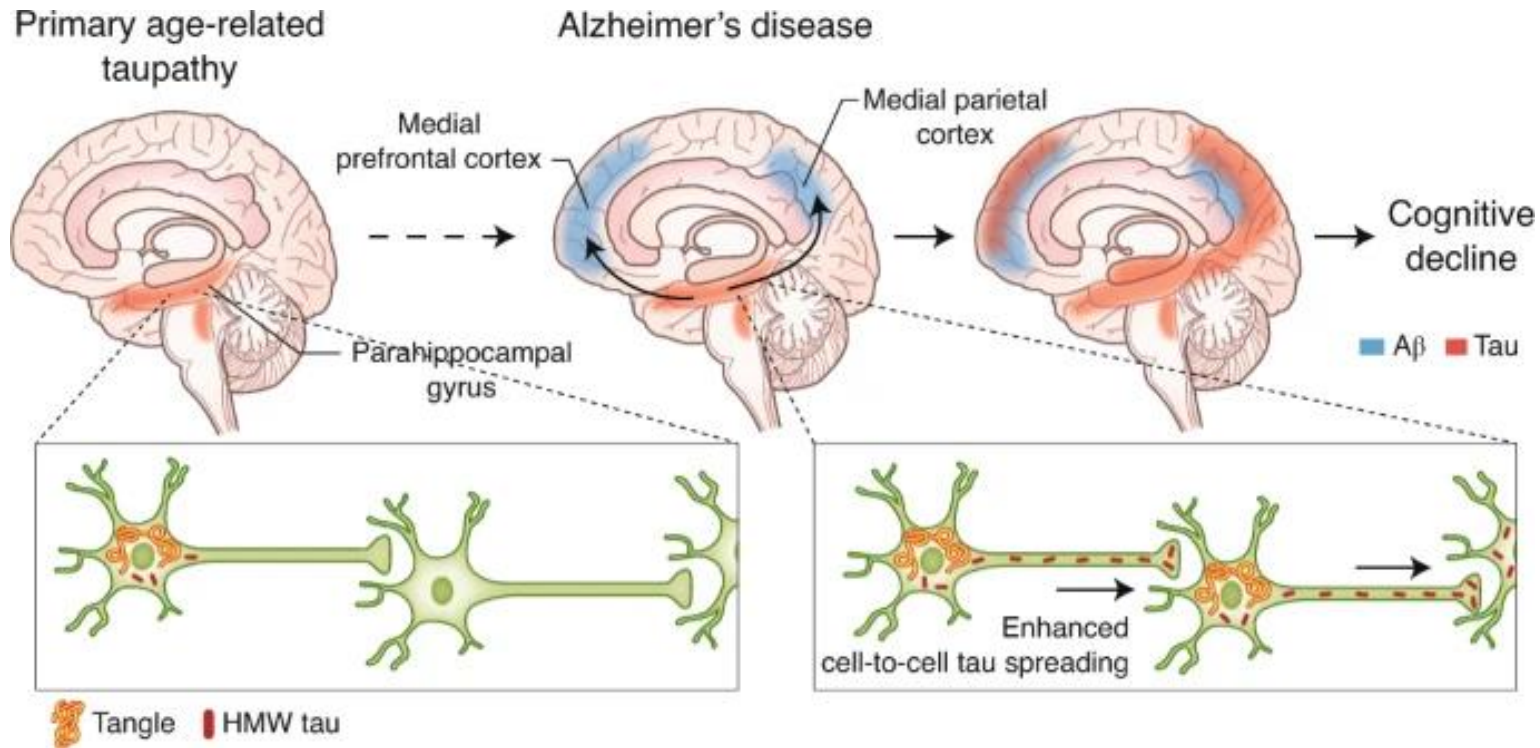


AD = beta-amyloid a Tau-proteinopathie



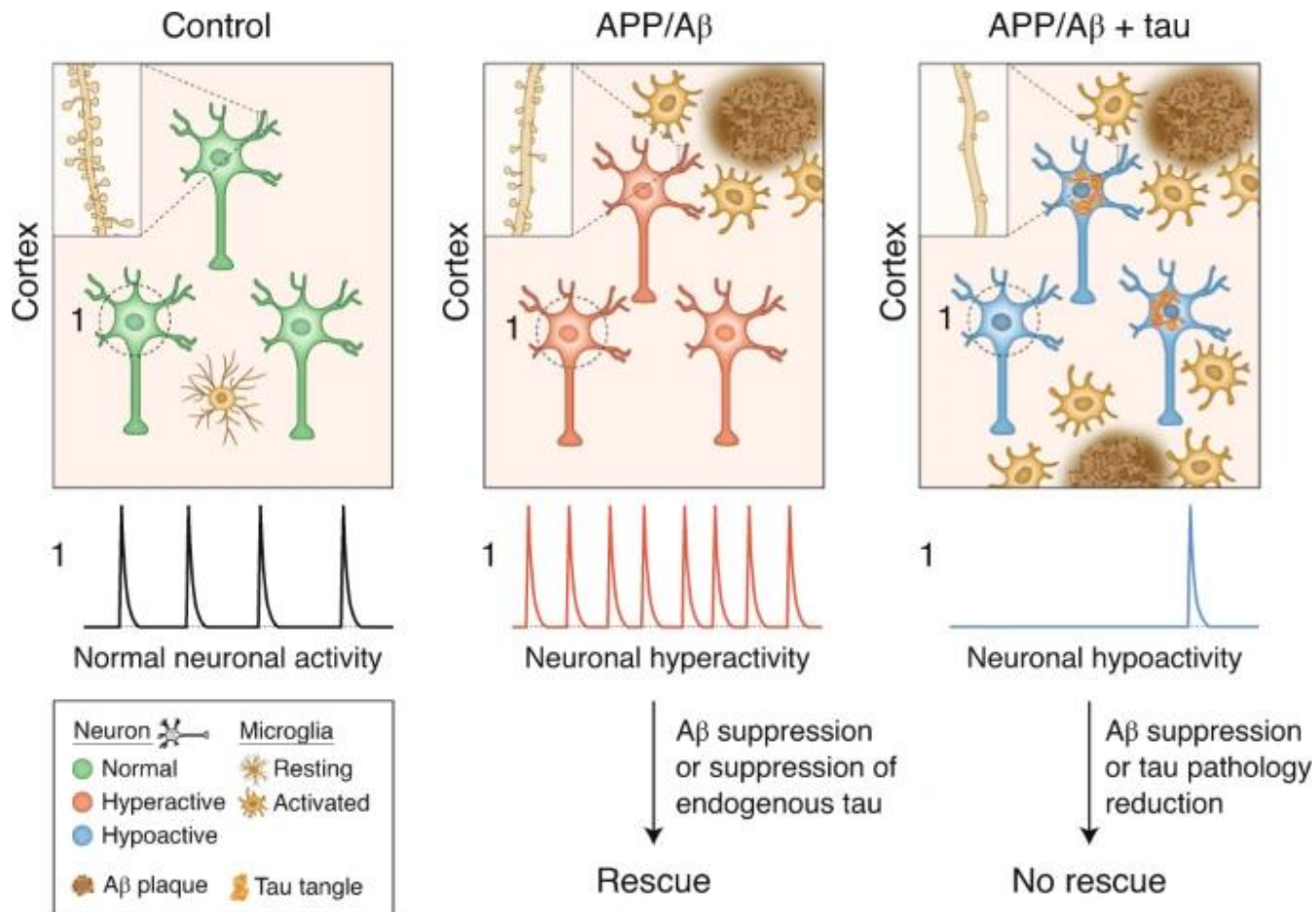
- The amyloid cascade hypothesis posits that Aβ aggregation is the starting point of a series of events ultimately leading to AD.
- Aβ originates from the sequential cleavage of APP by BACE1 and γ-secretase.
- Gradual formation of Aβ low-*n* oligomers and their build up into dynamic, higher-order aggregates impacts synaptic function first and leads progressively to tau hyperphosphorylation, aggregation, and intracellular deposition; elicits neuroinflammation; and ultimately leads to neurodegeneration and dementia.
- Although these steps are proposed to proceed in a mostly linear timeline, researchers increasingly appreciate the fact that Aβ and tau pathology may well start and proceed independently, eventually feeding into each other

Mechanism of protein spreading in AD



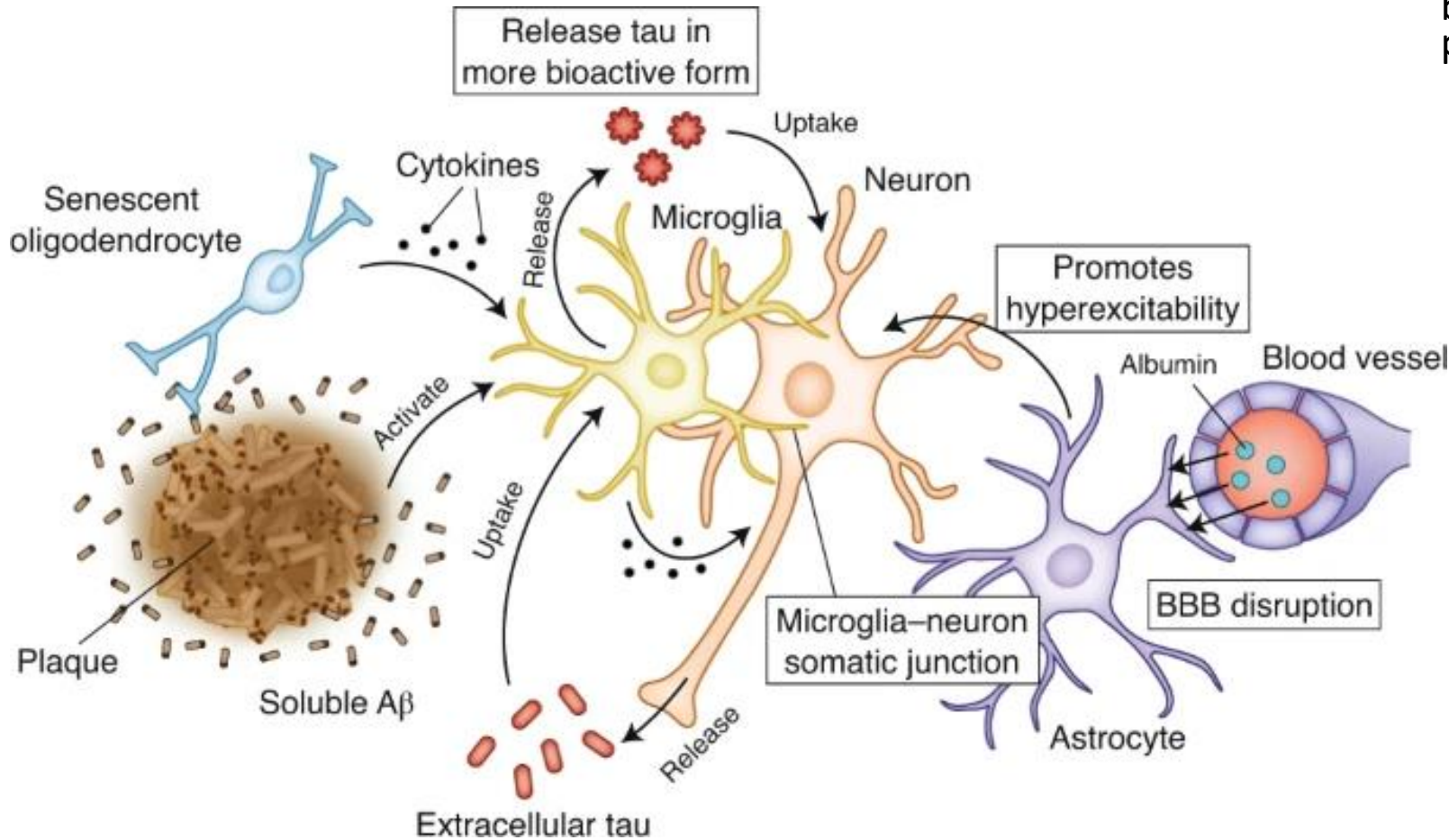
- tau tangles (red) in the absence of concurrent cortical plaques are present in brain stem nuclei (for example, locus coeruleus) and the parahippocampal gyrus, which includes the EC, of many cognitively normal aged individuals (i.e., those with primary age-related tauopathy).
- In AD, the presence of cortical plaques (blue) correlates with neuronal tau propagation from the parahippocampal gyrus into neocortical areas, including medial parietal and medial prefrontal cortex
- Bottom: human AD cases with plaques and tangles show a dramatically enhanced formation and propagation of bioactive, HMW forms of tau (right) relative to human cases with tangles alone

The interaction between A β and tau enhances neural circuit impairment – both lesions are necessary!!!



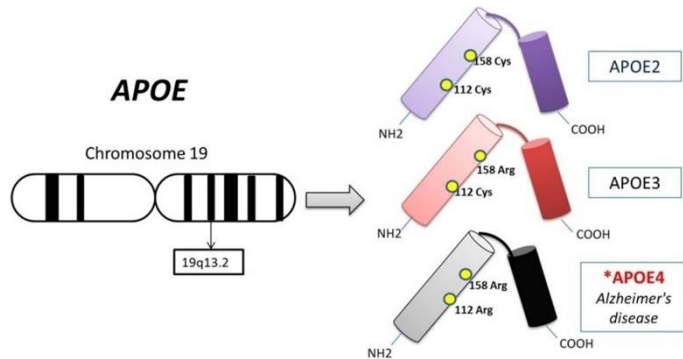
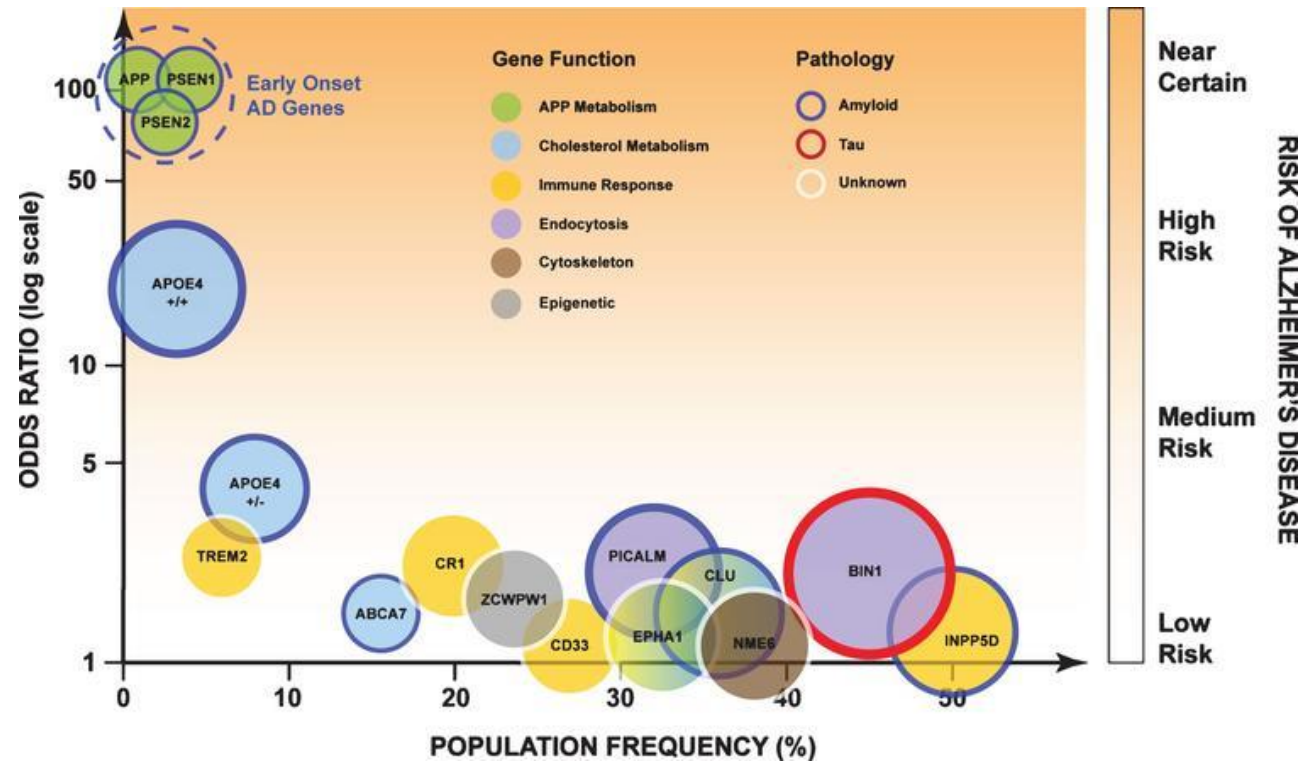
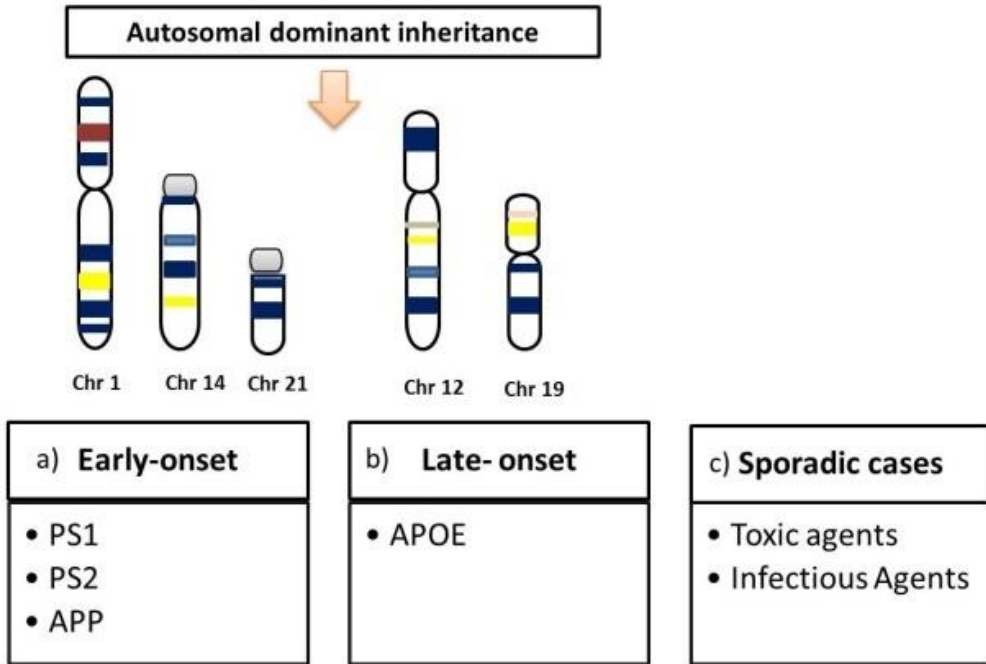
- Compared to the healthy brain (left), the **cellular microenvironment** adjacent to plaques (middle) is characterized by hyperactive neurons, microglia activation and spine loss (inset)
- The impairments are largely reversible following suppression of A β or endogenous tau
- In vivo multiphoton imaging has revealed that the combined presence of A β and tau pathology in the neocortex (right) is associated with suppressed neuronal activity, as well as with enhanced microglia activation and spine loss
- Suppression of A β or tau pathology alone is not effective in rescuing these functional impairments

Microglia may be critical intermediaries of A β -tau synergy



- Depicted are mechanisms by which microglia might contribute to enhanced bioactivity and spreading of tau in the presence of A β
 - Soluble A β and other factors, such as release of cytokines by senescent oligodendrocytes near plaques, can activate microglia
 - Activated microglia may take up tau, process it and release it in a more bioactive form
 - Neurons may take up released tau (possibly through an interaction with LRP1) and, in turn, release tau into the neuropil in an activity-dependent manner
 - Neuronal activity is enhanced by multiple mechanisms, including A β -mediated block of glutamate reuptake, impaired synaptic inhibition or blood–brain barrier (BBB) breakdown resulting in extravasation of neurotoxic products (for example, albumin, illustrated) and activation of astrocytic TGF- β signalling
 - Additional mechanisms by which microglia might contribute to tau seeding and propagation include the release of cytokines, chemokines and nitric oxide that enhance tau phosphorylation and perhaps direct transfer through microglia–neuron somatic junctions

Genetika AD (heritabilita ~70%)

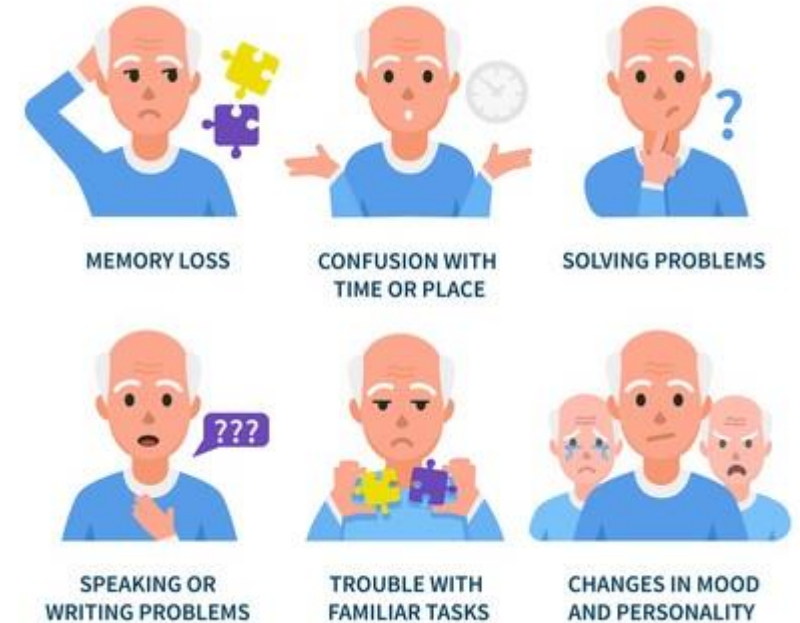


Genetic risk factors for AD according to GWAS and their general role in physiological function. High risk genes are associated with increased severity of the disease and earlier age of onset, with low risk genetic factors age of onset is delayed and disease severity is less. The area of each circle is proportional to each genes' population attributable fraction (PAF). "Larger" genes have a greater influence of AD within the population.

Alzheimerova nemoc – symptomy a stadia

- symptomy

- ztráta paměti (zejména krátkodobé; tj. porucha učení a zapamatování si učeného)
- rapidně se zhoršuje zapomnětlivost
- problémy najít vhodné slovo při výkladu
- problémy s vykonáváním běžných domácích úkolů
- poruchy řeči a plynulého vyjadřování (nedokončování myšlenek)
- zhoršená orientace i ve známém prostředí
- zhoršující se schopnost úsudku, stále obtížnější rozhodování
- problémy s abstraktním myšlením
- ukládání věcí na jiná místa, problémy s úklidem
- problémy při oblékání
- změny osobnosti, nálady a chování
- ztráta zájmu o koníčky a zaměstnání
- ztráta iniciativy



- klinická stadia

- lehká demence: obtížné dorozumívání, zapomínání, zakládání věcí, podezřívavost, vztahovačnost, popírání problémů a poruchy paměti, dezorientace v čase, bloudění na známých místech, obtížné rozhodování a bezradnost, ztráta iniciativy, známky deprese, úzkosti a agresivity, ztráta zájmu o koníčky, změna osobnosti – sobeckost a egocentričnost
- střední: poruchy soudnosti, nekritičnost, prohlubování změn osobnosti, neschopnost vykonávat běžné aktivity jako je vaření a nakupování, potřeba pomoci při vykonávání osobní hygieny a oblékání, obtížná komunikace, toulání, bloudění, poruchy chování, halucinace, podezírání, stavy zmatenosti
- těžká: poruchy příjmu potravy, nerozpoznání blízkých osob, nechápání okolního dění, ztráta schopnosti souvislé řeči, velké stavy zmatenosti, obtížná chůze, poruchy vylučování moči a stolice, úplná ztráta soběstačnosti, upoutání na invalidní vozík, tělesné i duševní chátrání, hubnutí, smrt

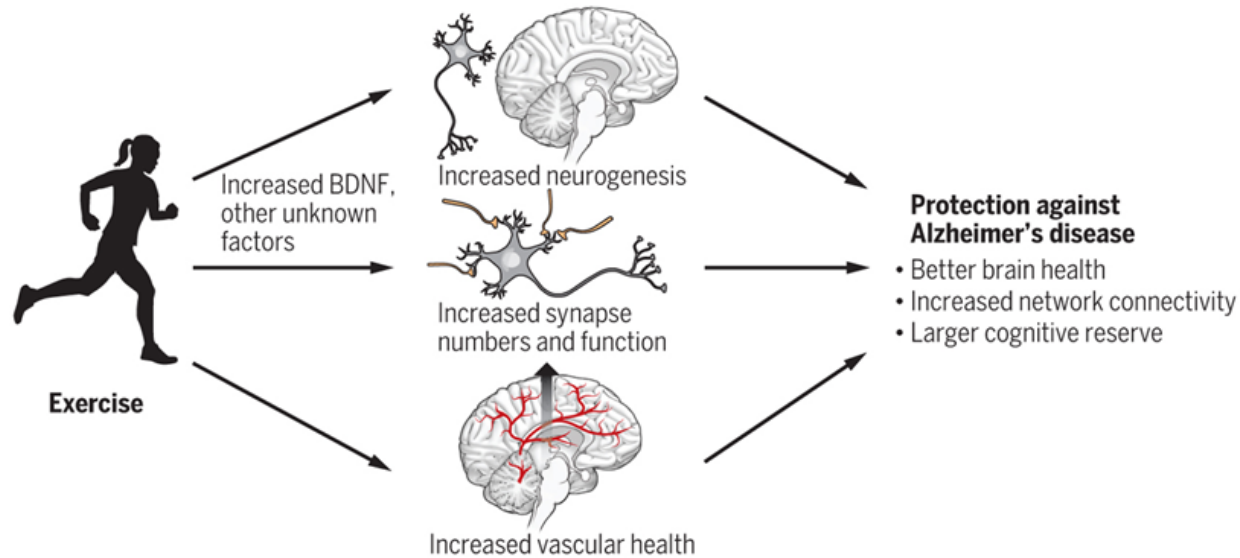
- relativně zachovalé funkce a dovednosti

- čtení a naslouchání četbě, vyprávění příběhů z minulosti (do jistého stadia), zpěv, poslech hudby, tanec, kreslení a malování, řemeslné a ruční práce

AD – prevence?????

How might exercise protect against Alzheimer's disease?

Several pathways might explain how exercise protects the brain and prevents development of Alzheimer's disease. In mice, exercise enhances vascular health and increases the amount of BDNF in the brain, which promotes neurogenesis, survival of new neurons, and the formation of new synaptic connections.



- sport ano, ale ne kontaktní s rizikem repetitivního „traumatic brain injury“ (vede k chronic traumatic encephalopathy)

