

Využitie štandardných diagnostických a terapeutických postupov demencií v reálnej praxi

MUDr. Veronika Režnáková¹, Mgr. Michaela Nováková²

¹Psychiatrická ambulancia, Centrum MEMORY n. o., Bratislava

²Ambulancia klinického psychológa, Centrum MEMORY n. o., Bratislava

Alzheimerova choroba je primárne neurodegeneratívne ochorenie mozgu s charakteristickými neuropatologickými a neurochemickými rysmi, označované ako proteínopatia. Článok stručne zhrňa problematiku tohto ochorenia a uvádza kazuistiku včasnej diagnostiky 57-ročnej pacientky s uplatnením štandardných diagnostických a terapeutických postupov demencií, ktoré onedlho vstúpia do platnosti.

Kľúčové slová: Alzheimerova choroba, klinické prejavy, diagnostika, patofyziológia

Application of standard diagnostic and therapeutic procedures of dementia in real practice

Alzheimer's disease is primary neurodegenerative disease with characteristic neuropathological and neurochemical features, also known as proteinopathy. The article briefly summarizes the topic of this disease and presents a case report of early diagnosis in a 57-years-old female using standard diagnostic and therapeutic procedures of dementia that will come into operation very soon.

Key words: Alzheimer's disease, clinical manifestations, diagnostics, pathophysiology

Psychiatr. prax, 2019;20(4):164-168

Úvod

Alzheimerova choroba (ACH) je najčastejšou príčinou demencie vôbec a celosvetovo predstavuje asi 50 – 60 % všetkých prípadov demencie. Na jej vzniku sa podieľajú genetické faktory, ich epigenetické determinanty a faktory prostredia (1, 2).

Je to ochorenie progresívneho charakteru, znižujúce kvalitu života a predstavuje nesmiernu záťaž nielen pre postihnutých jedincov, ale aj pre priateľov a členov rodiny, ktorí sa o nich starajú, a pre spoločnosť celkovo. Vo svojich pokročilých štádiách vedie k úplnej strate sebestačnosti chorého a plnej závislosti na opatrovateľskej starostlivosti (3, 4, 5).

Klinické prejavy a diagnostické kritériá

ACH sa prejavuje postupným poklesom kognitívnych funkcií, poruchou pamäti, predovšetkým krátkodobej pamäti a myslenia, ako i narušením ďalších kognitívnych funkcií, obmedzením každodenných aktivít a často aj výskytom pridružených neuropsychiatrických a behaviorálnych symptómov, porúch nálady a osobnosti (6, 7) (tabuľka 1 a 2).

Patofyziológia

ACH je primárne neurodegeneratívne ochorenie mozgu s charakteris-

Tabuľka 1. Klinické prejavy demencie (upravené podľa 8)

Kognitívne prejavy	Nekognitívne prejavy	Telesné prejavy	Funkčné obmedzenie
porucha: – pamäti – myslenia – úsudku – orientácie – reči – učenia – poznávania – praxie – exekutívnych funkcií	psychopatologické – depresia – anxieta – apatia – mánia, hypománia, mória – bludy – halucinácie – misidentifikácie – agitovanosť – agresia – porucha spánkového rytmu „behaviorálne“ – spoločensky neprijateľné správanie – zvláštne motorické prejavy	– inkontinencia – úbytok hmotnosti, malabsorpcia – zmeny trofiky svalov, ubúdanie svalovej hmoty – motorické symptómy – extrapyramídové symptómy	ťažkosti: – s komplexnými činnosťami (v zamestnaní, pri šoférovaní...) – s domácimi prácami – so sebaobsluhou v základných činnostiach (jedenie, hygiena...) – neschopnosť komunikovať – neschopnosť samostatne sa pohybovať – plná závislosť od pomoci druhých

tickými neuropatologickými a neurochemickými rysmi (10). Označuje sa ako proteínopatia, pretože sa v mozgu ukladá špecifický typ patologickej bielkoviny, ktorý neurotoxicky a prostredníctvom reaktívneho aseptického zápalu vo svojom okolí poškodzuje neuróny (2).

Významným a pravdepodobne primárnym defektom je patologické **extracelulárne** ukladanie degenerovaného proteínu β -amyloidu, ktorý sa tvorí z telu vlastnej látky – amyloidového prekurzorového proteínu (APP). Jeho transmembránová frakcia je za normálnych podmienok štiepená enzýmom α -sekrétázou na krátke, solubilné fragmenty, nazývané

β -peptid₁₋₄₀, ktorý sa za fyziologických podmienok zúčastňuje na tvorbe nových neuronálnych synapsií. Pri ACH sa ale štiepenia APP zúčastňujú najmä β - a γ -sekrétázy, štiepenie sa odohráva na iných miestach, a preto vznikajú dlhé fragmenty β -peptidu, tvorené 42 a viac aminokyselinami. Tieto častice predstavujú byť solubilné, začínajú koagulovať a polymerizovať, a tým dochádza k vzniku β -amyloidu – základu neuritických, senilných plakov. V ich okolí zanikajú neuronálne výbežky, odumierajú neuróny, dochádza k zníženiu synaptickej plasticity, zníženiu tvorby rastových faktorov, aktivuje sa glia, vzniká

aseptický zápal a poškodzuje sa okolité mozgové tkanivo (2, 3).

Intracelulárne dochádza k degradácii a hromadeniu abnormálne fosforylovaných závitnicových filamentov – neurofibrilárnych kĺbiok, zložených z nadmerne fosforylovaného proteínu τ asociovaného s mikrotubulmi. Za fyziologických podmienok τ -proteín spevňuje steny vlákien mikrotubulov, ktoré majú v bunke najmä transportný význam. Neurón patologicky postihnutý hyperfosforylovaným τ -proteínom podlieha apoptóze (3, 8, 5).

K formovaniu plakov, kĺbiok a úbytku neurónov dochádza predovšetkým v hipokampe, v mediálnom temporálnom kortexe, frontálnych, parietálnych a v ďalších asociačných oblastiach kôry, bazálnych jadrách a amygdale. Tento vzorec postihnutia koreluje so včasným nástupom zhoršovania pamäti a progresívnym poklesom kognitívnych funkcií (5, 2).

Okrem amyloidových plakov a neurofibrilárnych kĺbiok je jedným z hlavných patofyziologických znakov ACH progresívna strata cholinergických neurónov a ich kortikálnych projekcií z nucleus basalis Meynerti a oblastí priľahlých bazálnemu prednému mozgu. **Cholinergický deficit** prispieva ku kognitívnym poruchám, poklesu pozornosti, koncentrácie a rýchlosti spracovávania informácií a nemalou mierou tiež k poruchám správania. V mozgu pacientov s ACH sú postihnuté všetky oddiely cholinergického systému – nachádzame zníženie celkového množstva neurotransmiteru acetylcholínu, deficit cholinacetyltransferázy (enzýmu, ktorý je zodpovedný za syntézu acetylcholínu) a tiež acetylcholinesterázy, enzýmu, ktorý acetylcholín odbúrava. Naproti tomu hladina butyrylcholinesterázy, ďalšieho enzýmu odbúravajúceho acetylcholín, pri ACH progresívne a významne stúpa v dôsledku novotvorených gliových elementov (6).

Na vzniku kognitívneho deficitu sa okrem cholinergickej dysfunkcie podieľa aj **glutamátová dysfunkcia**. Patologické zmeny proteínov provokujú uvoľňovanie glutamátu v miere, ktorá je excitotoxická a inhibujú aj jeho spätné vychytávanie. Nastáva stály únik glu-

Tabuľka 2. Diagnostické kritériá (upravené podľa 9)

Kritériá pre diagnostiku demencie
Kognitívne alebo behaviorálne symptómy interferujú s funkciou (aktivity denného života, pracovné aktivity):
– ide o zmenu oproti predchádzajúcemu stavu
– nie sú vysvetlené delíriom alebo psychiatrickou diagnózou
– zistia sa anamnézou od pacienta a spoľahlivého informátora a objektívnym kognitívnym hodnotením (vyšetrením mentálneho stavu alebo neuropsychologickým vyšetrením)
Kognitívne a neuropsychologické poruchy aspoň v 2 z nasledujúcich domén:
– porucha získavať a pamätať si nové informácie
– porucha myslenia a úsudku, riešenia komplexných problémov
– porucha vizuopriestorových schopností
– porucha rečových funkcií (rozprávanie, čítanie, písanie)
– zmeny osobnosti alebo správania
Kritériá pre diagnostiku pravdepodobnej Alzheimerovej choroby
Spĺňa kritériá pre demenciu
Postupný začiatok a postupná progresia
Jasná anamnéza zhoršovania kognície subjektívne alebo od pozorovateľa
Deficit v 1 z nasledujúcich kognitívnych domén podľa anamnézy a vyšetrení:
– amnestický kognitívny deficit (učenie, vybavovanie)
– neamnestický kognitívny deficit (reč, vizuopriestorové funkcie, exekutívna dysfunkcia)
Pravdepodobná Alzheimerova choroba s dôkazmi o patofyziologickom procese
Biomarkery depozít β-amyloidu v mozgu:
– nízka hladina β -amyloidu-42 v likvore
– zobrazenie amyloidu na pozitronovej emisnej tomografii (PET)
Biomarkery neuronálnej degenerácie:
– zvýšené hladiny τ -proteínu v likvore (celkového aj fosforylovaného)
– znížené vychytávanie ^{18}F -fluórdeoxyglukózy na PET v temporo-parietálnom kortexe
– disproporcionálna atrofia na štruktúrálnej magnetickej rezonancii v mediálnom, bazálnom a laterálnom temporálnom laloku a mediálnom parietálnom kortexe
Dôkaz autozomálne dominantných mutácií v rámci rodiny, vzťahujúcich sa k Alzheimerovej chorobe:
– presenilín 1 (PSEN1) na 14. chromozóme
– presenilín 2 (PSEN2) na 1. chromozóme
– amyloidový prekurzorový proteín (APP) na 21. chromozóme

tamátu, čo narúša jemné ladenie glutamátovej neurotransmisie (8).

Využitie posilnenia cholinergickej transmisie prostredníctvom inhibítorov cholinesteráz (donepezilu, rivastigmínu, galantamínu) a inhibície tonického uvoľňovania exesívnych množstiev glutamátu prostredníctvom antagonistu N-metyl-D-aspartátových (NMDA) glutamátových receptorov (memantínu) má teda patofyziologicky podložené opodstatnenie (10).

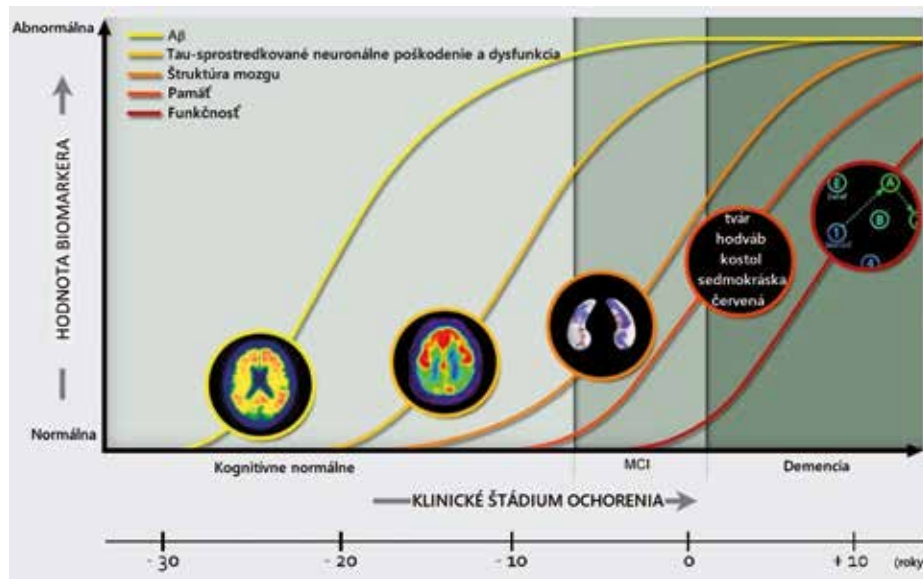
Fázy Alzheimerovej choroby

Chorobné procesy sa obvykle začínajú skôr, než dôjde k spozorovaniu prvých príznakov (5). V **prvej fáze – presymptomatickej**, dochádza k tvorbe a ukladaniu β -amyloidu a τ -sprostredkovanému neuronálnemu poškodeniu a dysfunkcii, ktoré možno dokázať likvorologickým vyšetrením alebo vizualizáciou β -amyloidu na pozitronovej emisnej tomografii mozgu (PET/CT) s ^{18}F -flutemetamolom alebo hypometabolických oblastí mozgu na PET/CT s ^{18}F -fluórdeoxyglukózou. V **druhej fáze – fáze ľahkého kognitívneho deficitu**,

dochádza k mozgovej atrofii, prevažne v mediálnom temporálnom laloku, merateľnej štruktúrnou magnetickej rezonanciou (MR) mozgu. Senzitívnymi neuropsychologickými testami je možné namerať pokles výkonnosti krátkodobej pamäti a ostatných kognitívnych funkcií. Až v **tretej fáze – fáze demencie**, kedy dochádza k postihnutiu funkčnosti chorého, sa v súčasnej praxi obvykle stanovuje diagnóza a začína sa symptomatická liečba. Avšak skutočný nástup ACH je už v prvej fáze, vo fáze amyloidózy, ktorá nastáva už o dekády skôr, ako sa prejaví prvé príznaky. Preto sa včasnej diagnostike prikladá veľký význam (12, 13) (obrázok 1).

Vlastný prípad

57-ročná pacientka sa dostavila na skriningové vyšetrenie pamäti pre subjektívne pociťované zhoršenie pamäti trvajúce asi 1 rok. Pacientka uviedla, že zabúda mená ľudí, keď ide do mesta, musí si kresliť mapku, kam má ísť, zle sa sústreďí, zabúda, kam položila veci, okolie nevníma, že zabúda, hovoria jej: „Mať tak tvoju hlavu“.

Obrázok 1. Štádiá Alzheimerovej choroby (upravené podľa 12, 14)

Z anamnézy

Pacientka bola vášnivá športovkyňa, roky sa vo voľnom čase, ako aj závodne, venovala rôznym druhom športu, cez plávanie, volejbal a lyžovanie až po atletiku, z čoho pramenia aj jej ochorenia pohybového aparátu, ktoré si lieči podľa potreby voľnopredajnými chondroprotektívami, analgetikami a vitamínovými doplnkami. Pacientka trpí gonartrózou, vertebrogénnym algickým syndrómom cervikálnej chrbtice, lumboschialgickým syndrómom s pseudoradikulárnou symptomatikou vpravo, je po artroskopickej operácii kolena a osteosyntéze fraktúry humeru v minulosti. Pacientka je nefajčiarka, alkohol nepije, s návykovými látkami do kontaktu neprišla. Spánok, chuť do jedla a ostatné fyziologické funkcie boli v norme. Vyštudovala vysokú školu ekonomickú, pracuje ako finančná riaditeľka akciovkej spoločnosti. Je vdova, manžel jej zomrel pred pol rokom na onkologické ochorenie. Má dve deti, býva v byte s dcérou. V rodinnej anamnéze je údaj o matke, ktorá zomrela ako 64-ročná a podľa pacientkiných slov mala „silnú sklerózu“, ktorá jej začala asi v 58. roku veku. Pacientka je najmladšia z piatich súrodencov, dvaja bratia a otec mali psychické problémy, ktoré nevie bližšie špecifikovať, pretože neboli často v kontakte.

Terajšie ochorenie a priebeh

Pacientka subjektívne pociťovala asi 1 rok trvajúce zhoršenie pamäti

a rozhodla sa preto vyhľadať ambulanciu klinického psychológa a absolvovať skríningové vyšetrenie kognitívnych funkcií. Pri vyšetrení pacientka udávala, že vníma na sebe, že je rozržitá, zle sa sústreďí, zabúda mená ľudí, zabúda, kam položila veci, vždy vedela všetko „z fleku“ povedať, teraz sa musí zastaviť a porozmýšľať.

Ako prvé bolo realizované skríningové vyšetrenie kognitívnych funkcií pomocou Montrealského kognitívneho hodnotenia (Montreal Cognitive Assessment - MoCA), ktoré orientačne zhodnocuje výkon kognitívnych funkcií vo viacerých oblastiach. Výkon pacientky v teste bol 27 bodov z 30 a zodpovedal orientačne pásme normy. Pokles nastal pri úlohe zameranej na pozornosť – dvakrát sa pomýlila pri odpočítavaní, čo sme považovali za nápadné i z dôvodu, že pacientka pracuje ako finančná riaditeľka. Pokles výkonnosti nastal i pri krátkodobej verbálnej pamäti, ostatné kognitívne funkcie sa javili intaktné. V tejto fáze vyšetrenia sme mohli ťažkosti pacientky pripísať veľkému životnému stresu spôsobenému nedávnym úmrtím manžela a vyšetrenie uzavrieť.

Vzhľadom na dosiahnuté vzdelanie a zamestnanie pacientky sme však usudzovali na vysokú kognitívnu rezervu, čo znamená, že zhoršenie výkonnosti kognitívnych funkcií sa nemusí prejavíť v skríningovom teste akým je MoCA alebo akým je napríklad i Mini Mental State Examination (MMSE). Preto sme pacientke navrhli komplexné neuropsy-

chologické vyšetrenie za účelom bližšieho zhodnotenia výkonnosti jednotlivých kognitívnych funkcií, a tým presnejšej diagnostiky prípadného kognitívneho deficitu, jeho štruktúry a hĺbky. Uvedené môže byť nápomocné i pri kvalitnej diferenciálnej diagnostike jednotlivých typov demencií. Výsledky pacientky pri neuropsychologickom vyšetrení poukazovali na deterioráciu kognitívnych funkcií v oblasti krátkodobej verbálnej i vizuálnej pamäti, vo vizuálno-priestorovej percepcii a vizuálno-konštrukčných schopnostiach, psychomotorickom tempe a čiastočne i pozornosti nachádzajúce sa na úrovni ľahkého kognitívneho deficitu (tabuľka 3).

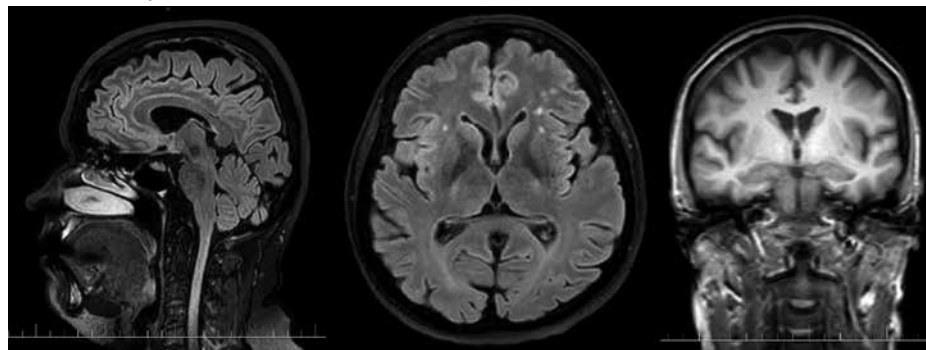
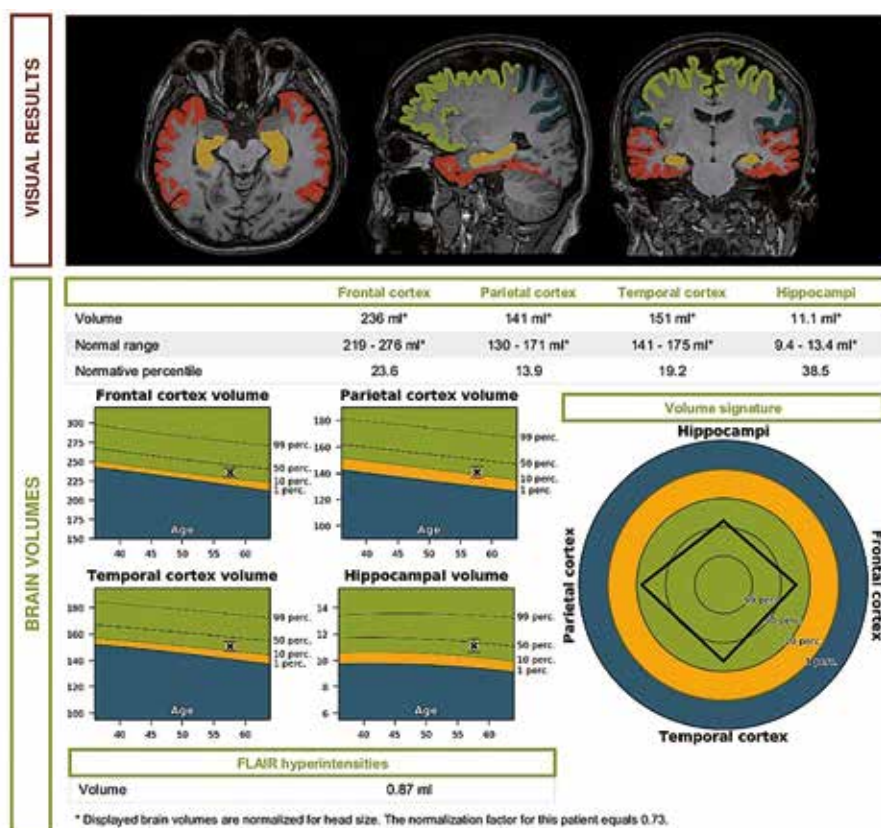
Pacientka bola odporučená na psychiatrické vyšetrenie, pri ktorom subjektívne udávala, že ju zabrzdiť, keď jej kolegovia povedali, že „ved' už som ti to hovoril“, vždy mala fotografickú pamäť, teraz znervóznie, niekedy nevidí niečo na stole a hľadá to, robí chyby v práci, krížovky už nejdú tak ľúštiť ako predtým, ani počítať z hlavy. V klinickom obraze bola v popredí afektívna labilita, sklon k lakrimozite, poruchy pozornosti, krátkodobej pamäti, hypoergia, znížovanie funkčnosti v zamestnaní, ostatné psychické funkcie sa javili v norme. Pacientke bol do liečby odporučený Ginkgo biloba extrakt – Egb 761.

Podľa pripravených štandardných diagnostických a terapeutických postupov demencií (ŠDTP), ktoré vstúpia o niekoľko dní do platnosti, sme v rámci vylúčenia sekundárneho, potenciálne reverzibilného kognitívneho deficitu realizovali základnú batériu laboratórnych vyšetrení vrátane biochémie séra, krvného obrazu s diferenciálnym krvným obrazom, hormónov štítnej žľazy, sérových hladín vitamínu B12 a kyseliny listovej, sérologických testov na syfilis, ktoré boli v referenčnom rozmedzí.

Ďalej pacientka absolvovala MR mozgu, kde bola opísaná drobnoložisková mikrovaskulárna leukoencefalopatia supratentoriálne – Fazekas 1, veku primeraný nález, v oblasti hipokampov neboli pozorované ložiskové zmeny ani glióza, komorový systém bol stranovo súmerný, nerozšírený, stredočiarové štruktúry boli bez presunu, vonkajšie likvorové priestory boli vcelku veku primeranej

Tabuľka 3. Neuropsychologické vyšetrenie kognitívnych funkcií

Vyšetované domény		Výsledok
psychomotorické tempo alt. pozornosť	TMT-A TKP	pásmo podpriemeru
pozornosť alt. pracovná pamäť	DS-Forward DS-Backward	pásmo priemeru, ale prítomný bol pokles v krátkodobej pracovnej pamäti
vizuálno-priestorová percepcia vizuálno-konštrukčné schopnosti	ROCFT kópia	pásmo podpriemeru
krátkodobá verbálna pamäť	PTU učenie opakovaním vybavenie po interferencii oddialené vybavenie po 30 min.	pásmo podpriemeru v oblasti vštípenia, uchovania i vybavenia, s výskytom konfabulácií a perseverácií, znovuzopnanie účinné v 80% prípadov
krátkodobá vizuálna pamäť exekutívne funkcie	ROCFT vybavenie po 3 a 30 min. TMT-B FAB Verbálna fluencia fonemická a kategoriálna	pásmo podpriemeru pásmo priemeru
orientačne všeobecná úroveň intelektu, logické myslenie	skrátaná verzia APM	orientačne pásmo ľahkého nadpriemeru
subjektívne vnímaná miera prežívanej depresie a úzkosti	GDS, BDI-II, DDF, GAD-7	v pásme miernej depresie, bez úzkostnej symptomatiky

Obrázok 2. Magnetická rezonancia**Obrázok 3.** Volumetria

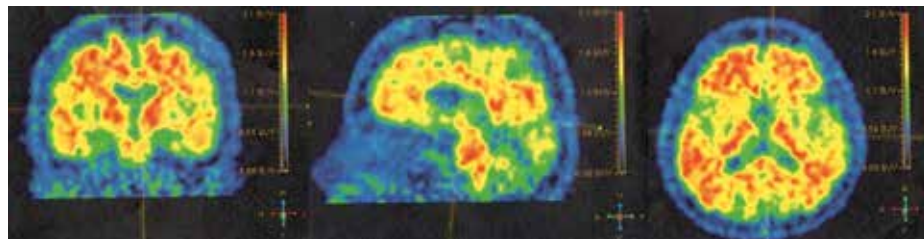
šírky, frontálne ventrálne pod kalvou bol fokálne širší vonkajší likvorový priestor (obrázok 2), no volumetrické posúdenie jednotlivých lalokov bolo v zóne normálnych hodnôt a neodhalilo závažnejšiu patológiu (obrázok 3).

Objektívny neurologický nález bol kompletne v norme. Pre stále nejasnú diagnózu, vek pacientky, bola pacientke v rámci diferenciálnej diagnostiky neurodegeneratívnych ochorení navrhnutá lumbálna punkcia a vyšetrenie cerebrospinálneho likvoru, ktoré však odmietla. Pacientku sme indikovali na PET/CT mozgu s ¹⁸F-flutemetamolom (Vizamylom) a toto vyšetrenie nám odhalilo zvýšenú akumuláciu rádiofarmaka v úrovni mozgovej kôry, aktivita presahovala 60 % a potvrdila sa patologicky zvýšená depozícia β -amyloidu v mozgovej kôre s typickou regionálnou distribúciou (obrázok 4).

Vzhľadom na závery neuropsychologického vyšetrenia, ktoré objektivizovalo prítomnosť kognitívneho deficitu, vplyv kognitívneho deficitu na denné a pracovné aktivity a skutočnosť, že išlo o zmenu oproti predchádzajúcemu stavu s plynule progresívnym priebehom v trvaní viac ako 6 mesiacov, so začiatkom pred 65. rokom veku, s pozitívou biomarkera a rodinnej anamnézy, sme stav uzavreli ako demenciu pri Alzheimerovej chorobe so skorým začiatkom a do liečby bol nasadený inhibitor acetylcholinesterázy (iAChE) donepezil. Pacientke a jej rodine bolo odporučené genetické vyšetrenie.

Diskusia

V skupine 60-ročných sa ACH vyskytuje asi u 1 % ľudí, každých 5 rokov sa toto percento zhruba zdvojnásobuje a po 90. roku veku má ACH už viac ako polovica ľudí. Vzácné monogénové formy sa môžu prejaviť už v strednom veku. V roku 2015 žilo celosvetovo 46,8 milióna ľudí s ACH a toto číslo sa každých 20 rokov takmer zdvojnásobí. Na Slovensku to bolo v roku 2015 približne 70 tisíc ľudí, do roku 2060 sa predpokladá nárast na 160 tisíc ľudí s ACH (5, 15). Pritom celosvetovo je asi len 50 % pacientov s ACH diagnostikovaných, čas do stanovenia diagnózy od prvých príznakov je v závislosti od krajiny 10 – 32 mesiacov. Z týchto pacientov

Obrázok 4. PET/CT mozgu s ¹⁸F-flutemetamolom (Vizamyloom)

je asi len 50 % liečených a z nich asi len 50 % užíva iAChE, aj to len po dobu asi pol roka, pričom celkové trvanie AChE je asi 7 – 10 rokov (16, 17).

Skorá diagnostika ACH má význam pre budúce lekárske a opatrovateľské rozhodnutia, pre benefit z včasnej liečby so zlepšením kognitívnych, nekognitívnych funkcií i celkovej funkčnosti, pre začatie kognitívneho tréningu, využitie poradenských služieb, sociálnej podpory, vytvorenie plánov do budúcnosti, vyriešenie finančných otázok, prípadne participáciu na výskume v prospech budúcich generácií. Nemenej významné je ekonomické hľadisko, je potrebné si zvážiť možnosti domácej alebo ústavnej starostlivosti, oddialiť inštitucionalizáciu, pretože náklady spojené so včasnou diagnostikou ACH a začatím liečby sú viac ako vykompenzované výhodami liečby a úsporou nákladov na opatrovateľskú starostlivosť. Podľa štúdie NADES realizovanej v Belgicku sú mesačné náklady na starostlivosť o pacienta s ACH v domácej opatere 445,56 €, avšak v inštitúcii až 2301,72 € (17, 18).

Aj vzhľadom na tieto údaje prikladáme včasnej diagnostike ACH, ktorá zahŕňa aj medziodborovú spoluprácu, mimoriadny význam.

Záver

Alzheimerova choroba je najčastejšou príčinou demencie vôbec a celosvetovo predstavuje asi 50 – 60 % všetkých prípadov demencie. V práci sme na kazuistike 57-ročnej pacientky ilustrovali proces včasnej diagnostiky tohto ochorenia s využitím medziodborovej spolupráce. Skoré rozpoznanie Alzheimerovej choroby má mimoriadny význam pre pacienta, ako aj jeho blízkych, umožňuje profitovať zo včasnej liečby, zlepšiť kognitívne, nekognitívne funkcie i celkovú funkčnosť pacienta, oddialiť inštitucionalizáciu a maximalizovať jeho kvalitu života.

Vyhlásenie o konflikte záujmov:

Táto práca nebola podporená žiadnym grantom, v posledných dvoch rokoch autorka neprednášala pre farmaceutické spoločnosti, ani nepoberala žiadne honoráre od farmaceutických spoločností.

Literatúra

- Šutovský S, Kráľová M, Izáková L, Turčány P. Alzheimerova choroba a zmiešaná demencia – jedna entita alebo dve? *Neurol. prax.* 2012;13(1):26 – 30.
- Kráľová M. Demencie [online]. Bratislava, Slovakia: Univerzita Komenského; 2017. https://www.fmed.uniba.sk/fileadmin/lf/sluzby/akademicka_kniznica/PDF/Elektronicke_knihy_LF_UK/Demencie_Kralova_Maria.pdf. Accessed May 28, 2019.
- Jiráček R. Diagnostika a terapie Alzheimerovy choroby. *Neurol. prax.* 2008;9(4):224 – 227.

- Franková V. Dlhodobé podávanie kognitív u Alzheimerovy nemoci. *Psychiatr. prax.* 2004;5(4):191 – 195.
- Nestler JE, Hyman ES, Malenka CR. Molekulárna neuro-psychofarmakológia. *Základy klinických neuroviad.* Trenčín, Slovakia: Vydavateľstvo F; 2012.
- Brunovský M. Inhibitory cholinesteráz v liečbe Alzheimerovy nemoci. *Neurol. prax.* 2007;8(2):107 – 111.
- Taylor MD, Barnes RET, Young HA. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*, 13th ed. Hoboken, NJ, USA: Wiley-Blackwell; 2018.
- Kráľová M, Cséfalvay Z, Marková J. Kognitívno-komunikačné poruchy pri demencii. Bratislava, Slovakia: Vydavateľstvo UK; 2016.
- McKhann G.M, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):263 – 9.
- WHO. Mezinárodní klasifikace nemocí. 10. revize. Duševní poruchy a poruchy chování: Popisy klinických příznaků a diagnostická vodítka. Praha, Czech Republic: Psychiatrické centrum Praha; 1992.
- Kráľová M. Neuroprotektiva. In: Pečeňák J, Kořínková V, et al. *Psychofarmakológia.* Bratislava, Slovakia: Wolters Kluwer; 2016: 391- 415.
- Weiner WM. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative [online]. ADNI. 2017. <http://adni.loni.usc.edu/study-design/>. Accessed March 30, 2019.
- Stahl MS. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application*, 4th ed., New York, NY, USA: Cambridge University Press; 2013.
- Saito T, Saido T. Neuroinflammation in mouse models of Alzheimer's disease. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2018;9(4):211 – 218.
- Prince M, Wimo A, Guerchet M, et al. *World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia, an Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends.* London, UK: Alzheimer's Disease International (ADI); 2015.
- Stahl MS. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Prescriber's Guide*, 5th ed. New York, NY, USA: Cambridge University Press; 2014.
- Todd S, Passmore P. Alzheimer's disease – The Importance of Early Detection. *Eur Neurol Rev.* 2008;3(2):18 – 21.
- Scuvee-Moreau J, Kurz X, Dresse A, National Dementia Economic Group. The economic impact of dementia in Belgium: results of the National Dementia Economic Study (NADES). *Acta Neurol Belg.* 2002;102(3):104 – 113.

MUDr. Veronika Režňáková,

Psychiatrická ambulancia,
Centrum MEMORY n. o., Mlynavičova 21
851 03 Bratislava
reznakova@centrummemory.sk