

VÝZNAM KORTIZOLU A HOMOCYSTEINU V DIAGNOSTICE ALZHEIMEROVY DEMENCE – VÝSLEDKY Z VÝZKUMNÉHO ZÁMĚRU

původní práce

Martina Zvěřová
Roman Jiráček
Zdeněk Fišar
Eva Kitzlerová
Jana Hroudová
Jiří Raboch

Psychiatrická klinika,
1. lékařská fakulta, Univerzita
Karlova v Praze a Všeobecná fakultní
nemocnice v Praze, Praha,
Česká republika

Kontaktní adresa:

MUDr. Martina Zvěřová, Ph.D.
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 11
128 05 Praha 2
e-mail: martina.zverova@vfn.cz

Podpořeno Výzkumným záměrem
MSM 0021620849, projektem MZ
ČR – RVO-VFN64165 a projektem
PRVOUK-P26/LF1/4.

SOUHRN

Zvěřová M, Jiráček R, Fišar Z, Kitzlerová E, Hroudová J, Raboch J. Význam kortizolu a homocysteinu v diagnostice Alzheimerovy demence – výsledky z výzkumného záměru

Cíle: Zvýšené koncentrace kortizolu a homocysteinu jsou považovány za rizikové faktory vedoucí ve vyšším věku k narušení kognitivních funkcí a k rozvoji některých neurodegenerativních onemocnění, jako je například Alzheimerova demence (AD). Cílem výzkumného záměru bylo hodnocení plazmatických koncentrací kortizolu a homocysteinu v periferní krvi u pacientů s AD se snahou ověřit, zda by bylo možné kortizol a homocystein označit za biochemické markery AD.

Materiál a metoda: Bylo posuzováno celkem 85 pacientů s AD léčených na Psychiatrické klinice 1. LF a VFN v Praze se skupinou 44 zdravých kontrol. Měřena byla koncentrace plazmatického kortizolu a homocysteinu v periferní krvi. **Výsledky:** Hodnoty plazmatického kortizolu pozitivně korelovaly s mírou narušení kognitivních funkcí u pacientů s AD. Potvrdila se signifikantní korelace mezi stupněm narušení kognitivních funkcí a hodnotou plazmatických koncentrací homocysteinu. **Závěr:** Souvislost mezi vysokými plazmatickými hodnotami kortizolu a homocysteinu se stupněm narušení kognitivních funkcí nebo stupněm demence u AD umožňu-

SUMMARY

Zvěřová M, Jiráček R, Fišar Z, Kitzlerová E, Hroudová J, Raboch J. Importance of plasma cortisol and homocysteine in the diagnosis of Alzheimer's disease – results from research project

Objective: Cortisol and homocysteine are presumed to be risk factors for stress- and age-related disorders, such as Alzheimer's disease (AD). The aim of this study was to investigate the association of plasma cortisol or homocysteine concentration with AD.

Materials and Method: Plasma cortisol and homocysteine concentration were measured in 85 AD patients, and 44 elderly healthy controls. Patients were recruited from the Department of Psychiatry, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and General University Hospital in Prague.

Results: Plasma cortisol was positively correlated with cognitive impairment in AD patients. We confirmed significant correlation between homocysteine concentration and the degree of cognitive impairment in AD patients.

Conclusion: The association of high cortisol and high homocysteine with degree of cognitive impairment or stage of dementia in AD indicate potential role of high plasma cortisol and homocysteine as biomarkers of the disease and/or indicators of brain damage during the progression of AD dementia.

Key words: Alzheimer's disease, biochemical markers, cortisol, homocysteine.

je uvažovat o hodnotách plazmatického kortizolu a homocysteinu jako o biomarkerech tohoto onemocnění a/nebo jako o indikátorech stupně poškození mozku v průběhu onemocnění Alzheimerovou demencí.

Klíčová slova: Alzheimerova choroba, biochemické markery, kortizol, homocystein.

ÚVOD

V současnosti je etiologie vzniku Alzheimerovy demence (AD), kromě malého procenta geneticky podmíněných případů, neznámá. Mezi hypotézy vzniku AD provázené neurodegenerací a kognitivním postižením patří hypotéza cholinergní (snížená syntéza acetylcholinu), amyloidová (abnormální akumulace amyloidu- β) a tau (patologická agregace tau proteinu). Pozornost je však věnována řadě dalších faktorů, které mohou být zahrnuty v etiologii AD, především mechanismům vedoucím k poškození neuroplasticity a neurogeneze, jako jsou mitochondriální dysfunkce a další. Imunoneuroendokrinní a neurochemické cesty vedoucí k neurodegeneraci jsou propojeny přes vzájemné ovlivňování funkcí neurotransmiterových systémů a osy hypotalamus – hypofýza – kůra nadledvin (HPA). Patofyziologické mechanismy AD zahrnují zvýšenou aktivitu osy HPA, chronické zánětlivé procesy, zvýšený oxidační a nitrosační stres, narušenou neuroplasticitu a neurogenezi. Biologicky aktivními molekulami studovanými při AD jsou proto glukokortikoidy, prozánětlivé cytokiny, transkripční faktor aktivovaný v odezvě na zvýšení hladin cAMP (CREB), mozkový neurotrofický faktor (BDNF), glykogensyntázakináza-3 (GSK-3) a další (tab. 1). Mezi biochemické markery, které jsou zjistitelné z periferní krve a které se podílejí na patofyziologii neurodegenerativních poruch, patří kortizol a homocystein. Zvýšené koncentrace kortizolu a homocysteinu se považují za jeden z rizi-

kových faktorů vedoucích k narušení kognitivních funkcí ve vyšším věku a k rozvoji Alzheimerovy demence. V současnosti jsou hledána další diagnostická kritéria a další biologické markery, které by byly specifické pro Alzheimerovu nemoc. Zatím však nebyla nalezena žádná nová metoda pro biochemickou diagnostiku AD, která by byla více průkazná a pro pacienty méně zatěžující, než je běžně užívaný triplet (amyloid beta 1-42, tau protein a fosforylovaný tau protein) v mozkomíšním moku. Z novějších biomarkerů byl testován mitochondriální enzym ABAD (amyloid-binding alcohol dehydrogenase, 17 β -hydroxysteroidová dehydrogenáza typu 10) a komplexy amyloidu beta s tau proteinem nebo s ABAD.¹

Kortizol

Kortizol (hydrokortizon) je jedním ze steroidních hormonů (hlavní glukokortikoidní hormon) syntetizovaných z cholesterolu v zona fasciculata kůry nadledvin. Produkce je regulována prostřednictvím HPA osy (CRH \rightarrow ACTH \rightarrow kortizol). Hlavními stimuly pro uvolnění jsou stres (teplo, zima, fyzická zátěž), adrenalin, vasopresin, pyrogeny, bolest a hypoglykemie. Kortizol je v plazmě transportován převážně ve vazbě na transcortin (90 %), albumin a TEBG (7 %) (testosterone-estradiol-binding globulin), asi 3 % plazmatického poolu tvoří volný, biologicky aktivní hormon, který je v nezměněné formě vylučován močí. Denní produkce kortizolu činí 10–20 mg, má diurnální rytmus, kdy maxima sekrece dosahuje mezi 7. a 9. hodinou ráno (250–650 nmol/l) a minimum sekrece je mezi 16. a 18. hodinou (50–280 nmol/l). Mezi jeho hlavní fyziologické funkce patří regulace intermediárního metabolismu bílkovin, glukózy a lipidů, regulace krevního tlaku a imunomodulační vliv.

S postupujícím věkem dochází ke změně hormonální regulace vycházející z osy HPA:²

- snižuje hladiny dehydroepiandrosteronu (DHEA-S), steroid produkovaný kůrou nadledvin,
- celková sekrece kortizolu stoupá \rightarrow vzrůst poměru kortizol/DHEA-S – spojováno s civilizačními onemocněními, jako diabetes mellitus II. typu, ateroskleróza, osteoporóza, demence.

Tab. 1. **Biologicky aktivní molekuly studované při AD jako možné biochemické markery onemocnění, zjistitelné v periferní krvi a podílejí se na patofyziologii neurodegenerativních poruch**

glukokortikoidy
prozánětlivé cytokiny
transkripční faktor aktivovaný v odezvě na zvýšení hladin cAMP (CREB)
mozkový neurotrofický faktor (BDNF)
glykogensyntázakináza-3 (GSK-3)
uptake serotoninu do krevních destiček
aktivita monoaminoxidázy
aktivita komplexů dýchacího řetězce
plazmatické koncentrace kortizolu a homocysteinu

Vzrůstající poměr kortizol/DHEA-S ovlivňuje v organismu celou řadu pochodů:

- anabolický stav se postupně posouvá ke katabolickému stavu, mění se podpora některých imunitních pochodů až k jejich částečné inhibici,
- indukuje 12% pokles aktivity hipokampu, který se zvyšuje na 30 % akutním a na 40 % chronickým zvýšením kortizolu,
- dochází ke změnám neurosteroidní aktivity v mozku – převažující negativní účinek kortizolu na kognitivní funkce.

Bylo zjištěno, že vyšší hladina kortizolu je asociována s porušenou deklarativní paměťovou funkcí i u osob bez známek demence a že vysoká koncentrace slinného kortizolu predikuje pokles paměťových schopností pro nejbližší 2–3 roky.^{3,4,5}

Homocystein

Homocystein se nachází v živých buňkách všech vyšších organismů a byl nalezen v rostlinných a bakteriálních buňkách. Biologický význam homocysteinu určuje jeho účast v základních životních procesech, a to v hospodaření s kyslíkem (buněčné dýchání), v řízení tvorbě energie, jejím ukládání a využívání, dále v syntéze a recyklaci některých klíčových metabolitů a v rozmnožování buněk (tab. 2). Normální hodnoty homocysteinu se pohybují mezi 5 a 15 $\mu\text{mol/l}$, koncentrace homocysteinu jsou do 40 let věku poměrně stabilní, pak začnou prudce stoupat, především po 70. roce věku. Metabolismus homocysteinu závisí na přítomnosti B vitaminů, včetně vitaminu B9 (folát), B12 (kobalamin), B6 (pyridoxin) a B2 (riboflavin). Jejich nedostatek může vést k vysokým koncentracím homocysteinu v buňkách, a proto je homocystein jak markerem nedostatku folátu nebo B12, tak příčinou mnoha nežádoucích účinků na neurony.^{6,7} Se vzrůstajícími koncentracemi homocysteinu byla u nemocných s AD za pomoci zobrazovacích metod (MRI) zjištěna jednak atrofie mediotemporálního laloku, jednak zmenšení šířky hipokampu, což je považováno za hlavní příčinu poruch paměti.⁸ Dále byl prokázán vliv hyperhomocysteinémie na strukturální a funkční změny mozkových cév (vazotoxicita homocysteinu) a neuronů (neurotoxicita homocysteinu), přičemž bylo potvrzeno, že hlavní roli během těchto změn hraje oxidační stres.^{9,10}

Hladina homocysteinu v krvi se pohybuje okolo 10 $\mu\text{mol/l}$, u dospělých by měla být menší než 15 $\mu\text{mol/l}$, přičemž normální hladina s věkem stoupá. Zvýšená hladina

na homocysteinu se vyskytuje u každého páteho člověka a pravděpodobně je podmíněna multifaktoriálně: hormonálně, geneticky, toxickými vlivy, stravovacími návyky (konzumace průmyslově vyráběných potravin). Tyto faktory se spolupodílejí na neuronální degeneraci u věkově nebo stresem podmíněných neuropsychiatrických onemocnění.^{11,12} Bylo zjištěno, že ke zvýšeným plazmatickým koncentracím homocysteinu vedou změny v jeho metabolismu, nedostatečný přísun vitaminů B, narušené renální funkce, nedostatek fyzické aktivity, vyšší věk, mužské pohlaví, nadměrný příjem alkoholu a vysoká spotřeba kávy. Neurotoxicita homocysteinu může pravděpodobně hrát roli v etiopatogenezi autismu, kognitivních poruch, schizofrenie, deprese, vaskulární demence a v neposlední řadě u **Alzheimerovy demence**.^{13,14}

MATERIÁL A METODA

Pacientům s klinicky potvrzenou diagnózou AD byla v odebraných krevních vzorcích měřena hodnota celkového plazmatického kortizolu a homocysteinu. Byly posuzovány osoby s Alzheimerovou demencí, které se léčí (léčily) na Psychiatrické klinice 1. LF UK a VFN a zdravé kontroly. Všichni posuzovaní byli starší 50 let, netrpěli žádným závažnějším somatickým onemocněním, u všech pacientů byla vyloučena dg. symptomatická demence. Plazmatická hladina kortizolu byla změřena u 80 osob s AD a u 37 zdravých kontrol. Plazmatická hladina homocysteinu byla změřena u 85 pacientů s AD a u 44 zdravých kontrol. Ke zjištění významných anamnestických údajů, osobních zvyklostí a užívané medikace byl s posuzovanými vyplněn dotazník. Pacienti s AD museli splňovat kritéria pro Alzheimerovu demenci¹⁵ (NINCDS-ADRDA) s výsledky testu MMSE < 26, zobrazovací metodou (MRI) u nich byla potvrzena kortikosubkortikální atrofie a zároveň pomocí MRI vyloučeno intrakraniální krvácení a vaskulární změny.

Celkový plazmatický homocystein byl měřen spektrofotometricky s použitím dvousložkové reagenční soupravy (liquid stable 2-part homocysteine reagent kit, Axis-Shield Diagnostics Ltd, Dundee, UK) a analyzátoru Modular Analytics EVO (Hitachi, Japan). Krev ke stanovení celkového kortizolu byla pacientům odebírána ráno na lačno mezi 7.00 a 8.00 h. Kvantitativní stanovení plazmatického kortizolu bylo provedeno metodou kompetitivní imunoassay s použitím přímé chemiluminiscence. Byla použita reagenční souprava Centaur Cortisol (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, USA) a analyzátor ADVIA Centaur (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, USA). Do skupiny s „vysokým homocysteinem“ byli zařazeni pacienti s plazmatickou koncentrací homocysteinu nad 15 $\mu\text{mol/l}$, do skupiny s „vysokým kortizolem“ byli zařazeni pacienti s plazmatickou koncentrací kortizolu nad 700 nmol/l. Poměr šancí (odds ratio, OR), relativní riziko (relative risk, RR), senzitivita a specifita (s 95% intervalem spolehlivosti) byly pomocí softwarového programu Statistica (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA) spočteny pro odhad asociace plazmatických koncentrací kortizolu a homocysteinu s AD. Všechna data byla adjusována k věku zařazených jedinců.

Tab. 2. **Homocystein (2-amino-4-sulfanylbutanová kyselina, Hcy)**

<p>Výskyt a vlastnosti:</p> <ul style="list-style-type: none"> – v živých buňkách všech vyšších organismů. – nalezen v rostlinných a bakteriálních buňkách – syntetizován z esenciální aminokyseliny methioninu demethylací přes S-adenosylmethionin – konvertován zpět na methionin <p>Biologický význam – účast v základních životních procesech:</p> <ul style="list-style-type: none"> – hospodaření s kyslíkem (buněčné dýchání) – řízení tvorba energie, její ukládání a využívání – syntéza a recyklace některých klíčových metabolitů – rozmnožování buněk
--

Tab. 3. Demografická a klinická data a koncentrace kortizolu

Charakteristika	Alzheimerova nemoc	Kontroly
Věk (roky)	***75,6 ± 7,7	63,2 ± 7,6
GDS	***6,0 ± 3,7	0,3 ± 0,8
MMSE	***19,2 ± 6,8	29,4 ± 1,0
Kortizol (nmol/l)	*556 ± 135	479 ± 112
n (ženy/muži)	80 (49/31)	37 (29/8)

Pozn.: Data jsou uvedena jako průměrné hodnoty ± SD. Statistická pravděpodobnost nerovnosti průměrných hodnot uvedených charakteristik u osob s Alzheimerovou nemocí a kontrolních osob byla určena ANOVA a post-hoc Scheffé testem; pravděpodobnost neoprávněného zamítnutí rovnosti průměrů je vyznačena * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.
GDS – 15 položková geriatrická škála deprese (Geriatric Depression Scale); MMSE – škála Mini-Mental State Examination.

Tab. 4. Demografická a klinická data a koncentrace homocysteinu

Charakteristika	Alzheimerova nemoc	Kontroly
Věk (roky)	***75,6 ± 7,7	63,0 ± 7,7
GDS	***6,0 ± 3,6	0,3 ± 0,8
MMSE	***18,8 ± 6,9	29,5 ± 0,9
Homocystein (μmol/l)	**15,9 [11,0–24,3]	13,1 [10,6–16,4]
n (ženy/muži)	85 (51/34)	44 (31/13)

Data, kromě koncentrací homocysteinu, jsou uvedena jako průměrné hodnoty ± SD. Střední hodnoty a [rozsah] pro plazmatické koncentrace homocysteinu byly spočteny pro transformovaná data $\log(\log(\text{homocystein}))$. Statistická pravděpodobnost nerovnosti průměrných hodnot uvedených charakteristik u osob s Alzheimerovou nemocí a kontrolních osob byla určena ANOVA a post-hoc Dunnettovým testem; pravděpodobnost neoprávněného zamítnutí rovnosti průměrů je vyznačena * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.
GDS – 15 položková geriatrická škála deprese (Geriatric Depression Scale); MMSE – škála Mini-Mental State Examination.

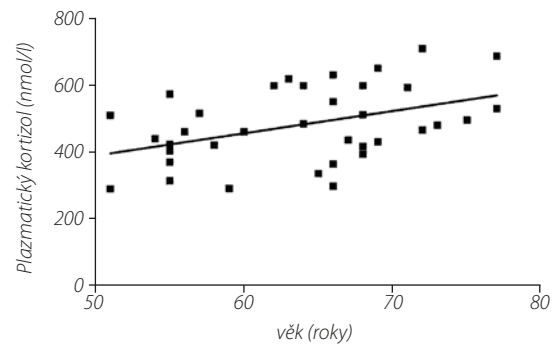
VÝSLEDKY

Demografická a klinická data a koncentrace plazmatického kortizolu a homocysteinu jsou shrnuty v tab. 3 a 4.

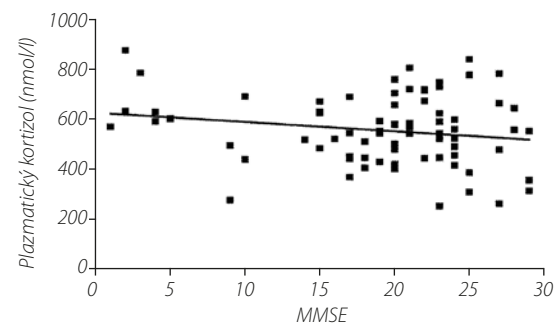
V kontrolní skupině jsme potvrdili asociaci mezi plazmatickým kortizolem nebo homocysteinem a věkem (grafy 1 a 4). Byla nalezena významná parciální korelace kontrolovaná na pohlaví mezi koncentrací kortizolu a věkem ($r = 0,419$) i mezi koncentrací homocysteinu a věkem ($r = 0,370$). Ve všech statistických analýzách byla proto provedena oprava na věk.

Nalezli jsme významnou asociaci mezi plazmatickým kortizolem a MMSE skóre u AD pacientů po korekci na věk, pohlaví, vzdělání a BMI ($p = 0,023$). Závislost plazmatického kortizolu na MMSE skóre je zobrazena na grafu 2.

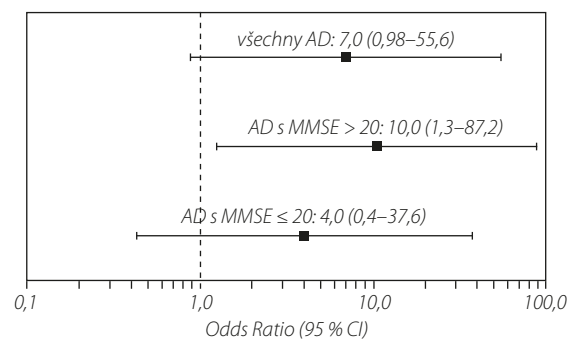
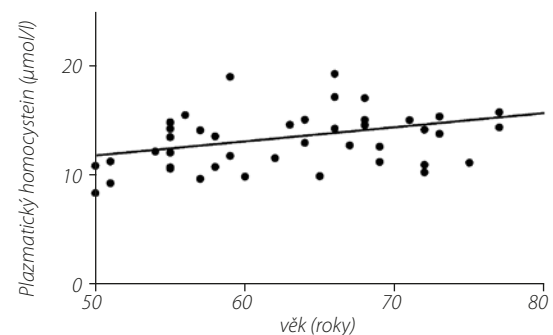
Vysoká plazmatická koncentrace kortizolu (> 700 nmol/l) byla zjištěna u 16,3 % všech pacientů s AD, u 22,5 % alzheimerovských pacientů s lehkou demencí (MMSE > 20), u 10,0 % alzheimerovských pacientů se střední až těžkou demencí (MMSE ≤ 20) a u 2,7 % kontrol. Pro zvolený dolní limit vysokého kortizolu (700 nmol/l) byla senzitivita testu AD proti kontrolám 0,30 při specifitě 0,97 určené pro kontrolní skupinu. Významně zvýšený poměr šancí (odds ratio, OR) a relativní riziko (RR) AD u osob s vysokým plazmatickým kortizolem byly zjištěny u skupiny všech AD pacientů (RR = 1,43, 95 % CI 1,16–1,74) a u podskupiny AD pacientů s lehkou demencí a MMSE > 20 (RR = 1,95, 95 % CI 1,40–2,71), (graf 3).



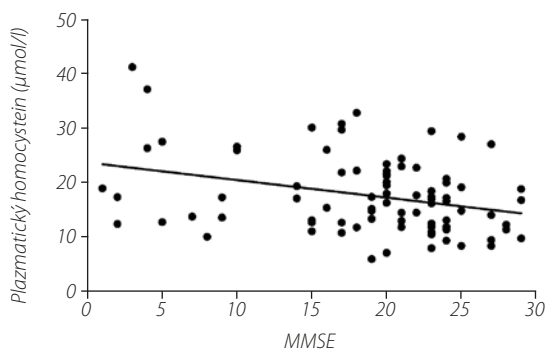
Graf 1. Hodnoty plazmatických koncentrací kortizolu u kontrolních subjektů vzhledem k jejich věku



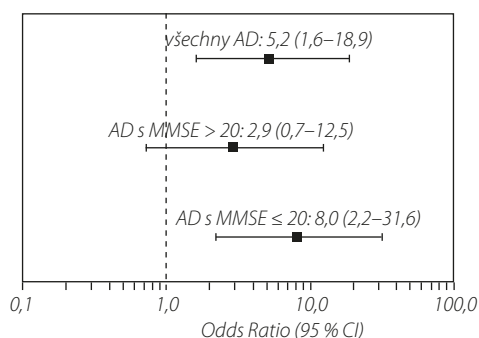
Graf 2. Hodnoty plazmatických koncentrací kortizolu (lineární regrese) vzhledem k dosaženým hodnotám MMSE u pacientů s AD

Graf 3. Poměr šancí (odds ratio) s 95% intervalem spolehlivosti pro závislost mezi Alzheimerovou demencí (AD) a výskytem vysokého plazmatického kortizolu (> 700 nmol/l)

Graf 4. Hodnoty plazmatických koncentrací homocysteinu u kontrolních subjektů vzhledem k jejich věku



Graf 5. Hodnoty plazmatických koncentrací homocysteinu (lineární regrese) vzhledem k dosaženým hodnotám MMSE u pacientů s AD



Graf 6. Poměr šancí (odds ratio) s 95% intervalem spolehlivosti pro závislost mezi Alzheimerovou demencí (AD) a výskytem vysokého plazmatického homocysteinu (> 15 µmol/l).

MMSE skóre AD pacientů bylo významně asociováno s plazmatickým homocysteinem. Korelace mezi koncentrací homocysteinu a MMSE skóre je zobrazena na grafu 5.

Vysoká koncentrace plazmatického homocysteinu (> 15 µmol/l) byla pozorována u 34,1% všech pacientů s AD, u 22,5% alzheimerovských pacientů s lehkou demencí (MMSE > 20), u 44,4% alzheimerovských pacientů se střední až těžkou demencí (MMSE ≤ 20) a u 9,1% kontrol. Pro zvolený dolní limit vysokého homocysteinu (15 µmol/l) byla senzitivita testu AD proti kontrolám 0,34 při specifitě 0,91 určené pro kontrolní skupinu. Významně zvýšený poměr šancí (odds ratio, OR) a relativní riziko (RR) AD u osob s vysokým plazmatickým homocysteinem byly zjištěny u skupiny všech AD pacientů (RR = 1,51, 95% CI 1,15–1,73) a u podskupiny AD pacientů se střední až těžkou demencí a MMSE ≤ 20 (RR = 2,17, 95% CI 1,43–2,74) (graf 6).

DISKUSE

Nalezli jsme významnou pozitivní korelaci mezi věkem a koncentrací jak kortizolu (graf 1), tak homocystei-

nu (graf 4) v plazmě u zdravých kontrol. Potvrdili jsme dřívější zjištění,⁴ že koncentrace kortizolu je zvýšena u pacientů s AD. Byla zjištěna významná asociace mezi plazmatickým kortizolem a MMSE u osob s AD (graf 2). Významně zvýšený poměr šancí nebo relativní riziko onemocnění u osob s vysokým plazmatickým kortizolem byly prokázány pro celou skupinu osob s AD a pro podskupinu s lehkou demencí, ale nikoli pro podskupinu se střední či těžkou demencí (graf 3). Tyto výsledky podporují dřívější pozorování, že neexistuje jednoduchá asociace mezi plazmatickým kortizolem a jednotlivým klinickým hodnocením. Příčinou je pravděpodobně ovlivnění plazmatického kortizolu komorbidními symptomy deprese. Předpokládáme, že plazmatický kortizol může být významnou složkou panelu biochemických markerů AD, a to především při komorbiditě s depresí.

Zvýšené koncentrace homocysteinu jsou vazotoxické a neurotoxické (způsobují deficienci neurotransmiterů) a genetická dispozice určitého typu populace zvyšuje riziko vzniku vaskulárních chorob v mozku. Naše data potvrdila, že AD je asociována se zvýšenou koncentrací plazmatického homocysteinu a že existuje významná záporná korelace mezi MMSE skóre a plazmatickým homocysteinem (graf 5). Významně zvýšený poměr šancí nebo relativní riziko onemocnění u osob s vysokým plazmatickým homocysteinem byly prokázány pro celou skupinu osob s AD a pro podskupinu se střední a těžkou demencí, ale nikoli pro podskupinu s lehkou demencí (graf 6). Tyto výsledky naznačují, že vysoké koncentrace plazmatického homocysteinu jsou asociovány s kognitivním poškozením při AD, což je v soulasu s dřívějšími zprávami, že zvýšený homocystein koreluje s kognitivním poškozením a může odrážet progresi onemocnění. Z toho usuzujeme, že vysoká plazmatická koncentrace homocysteinu může být považována za mírně senzitivní a středně specifický biologický marker pro středně těžkou a těžkou fázi AD a jako ukazatel progresu úbytku kognitivních funkcí.

ZÁVĚR

Zvýšené hodnoty kortizolu a homocysteinu se považují za jedny z rizikových faktorů, které vedou k narušení kognitivních funkcí ve vyšším věku a k rozvoji AD. Snížení těchto koncentrací by mohlo vést ke zpomalení progresu AD.¹⁰ Přestože v současné době existují důkazy o tom, že homocystein představuje rizikový faktor pro vznik atrofie mozku, kognitivních poruch, vaskulární a Alzheimerovy demence, výsledky studií nejsou zcela jednoznačné.¹⁴ Námí zjištěná souvislost mezi vysokými hodnotami kortizolu, resp. homocysteinu se stupněm narušení kognitivních funkcí nebo stupněm demence u AD umožňuje uvažovat o hodnotách plazmatického kortizolu a homocysteinu jako o součásti souboru biomarkerů tohoto onemocnění a/nebo jako o indikátorech stupně poškození mozku v průběhu onemocnění Alzheimerovou demencí.

LITERATURA

- Křištofiková Z, Bočková M, Hegnerová K, Bartoš A, Klaschka J, Říčný J, Řípová D, Homola J. Enhanced levels of mitochondrial enzyme 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 10 in patients with Alzheimer disease and multiple sclerosis. *Mol Biosyst* 2009; 1174–1179.
- ó Hartaigh B, Loerbroks A, Thomas GN et al. Age-dependent and -independent associations between depression, anxiety, DHEAS, and cortisol: from the MIPH Industrial Cohort Studies (MICS). *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37 (7): 929–936.
- Kumsta R, Entringer S, Hellhammer DH, Wüst S: Cortisol and ACTH responses to psychosocial stress are modulated by corticosteroid binding globulin levels. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32: 1153–57.
- Laske C, Stransky E, Fritsche A et al. Inverse association of cortisol serum levels with T-tau, P-tau 181 and P-tau 231 peptide levels and T-tau/Ab 1-42 ratios in CSF in patients with mild Alzheimer's disease dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259: 80–85.
- Zvěřová M, Fišar Z, Jiráček R, Kitzlerová E, Hroudová J, Raboch J. Plasma cortisol in Alzheimer's disease with or without depressive symptoms. *Medical Science Monitor* 2013; 19: 681–689.
- Bottiglieri T. Homocysteine and folate metabolism in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 1103–1112.
- Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2003; 26: 137–146.
- Obeid R, Herrmann W. Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia. *FEBS Lett* 2006; 580: 2994–3005.
- Smith AD, Smith SM, de Jager CA, Whitbread P, Johnston C, Agacinski G, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2010; 5: e12244.
- de Jager CA, Oulhaj A, Jacoby R, Refsum H, Smith AD. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012; 27: 592–600.
- Cankurtaran M, Yesil Y, Kuyumcu ME, Ozturk ZA, Yavuz BB, Halil M, et al. Altered levels of homocysteine and serum natural antioxidants links oxidative damage to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2013; 33: 1051–1088.
- Kitzlerová E, Fišar Z, Jiráček R, Zvěřová M, Hroudová J, Benáková H, Raboch J. Plasma homocysteine in Alzheimer's disease with or without co-morbid depressive symptoms. *Neuro Endocrinol Lett* 2014; 35 (1): 42–49.
- Refsum H, Nurk E, Smith AD, Ueland PM, Gjesdal CG, Bjelland I, Tverdal A, Tell GS, Nygård O, Vollset SE. The Hordaland Homocysteine Study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease. *J Nutr* 2006; 136: 1731S–1740S.
- Kitzlerová E, Fišar Z, Raboch J. Homocysteine v etiopatogenezi depresivní poruchy a Alzheimerovy nemoci. *Čes a slov Psychiat* 2013; 109 (5): 218–223.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; Jul; 34 (7): 939–944.

inzerce

VÝCVIK V JUNGOVSKÉ PSYCHOTERAPII

Česká Společnost pro Analytickou Psychologii – jungovskou psychoterapii (ČSAP), poskytující výcvikové programy v psychoterapii akreditované pro práci ve zdravotnictví, oznamuje, že v září 2016 bude otevřen další čtyřletý kurz výcvikového programu orientovaného na analytickou psychoterapii. Semináře budou probíhat paralelně v Brně a Praze. Další informace o výcviku najdete na stránkách csap-cz.eu na záložce „Výcvik“.

Podmínkou přijetí do výcviku je zájem o jungovskou psychologii, ukončené vysokoškolské vzdělání humanitního směru, základní orientace v oblasti psychoterapie.

Přijímací pohovory proběhnou na jaře 2016.

Svůj zájem můžete oznámit na sekretarka.csap@seznam.cz,

budete informováni o všech náležitostech potřebných pro přijímací řízení.

Předpokládaná uzávěrka přihlášek je 28. 2. 2016,

příp. prodloužení bude uvedeno na webu ČSAP.