

Homocysteina a funkcje poznawcze w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej

Homocysteine and cognitive functions in bipolar depression

Agnieszka Permoda-Osip¹, Jacek Kisielewski¹, Jolanta Dorszewska²,
Janusz Rybakowski¹

¹Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. J. Rybakowski

²Pracownia Neurobiologii Katedry Neurologii UM w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. W. Kozubski

Summary

Aim. The aim of the study was to evaluate a relationship between concentrations of homocysteine (HCY), vitamin B12 and folic acid and disturbances of cognitive functions during acute episode of bipolar depression.

Methods. 116 patients were studied (93 women, 23 men), aged 20-78 (mean 51±13) years during acute episode of bipolar depression. Depression was evaluated by the 17-item Hamilton's Depression Rating Scale (HDRS). The following tests measuring cognitive functions were applied: Trail Making Test, Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Test and Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. In all patients, the measurements of serum homocysteine, vitamin B12 and folic acid were carried out.

Results. Hyperhomocystemia (HCY>15µM/l) was detected in 41 patients (35%), more frequently in men (52%) than in women (31%). Patients with hyperhomocysteinemia achieved worse results in sub-tests of WAIS-R (verbal understanding and perceptual organization). In men, negative correlation was found between HCY concentration and number of errors in Stroop Test, and WCST (total errors and non-perseverative errors). In women with bipolar disorder, type II, negative correlation between HCY concentration and time of Stroop Test, and between vitamin B12 concentration and number of errors in Stroop Test, were demonstrated. In the whole group and in men, there was positive correlation between higher folic acid concentration and the number of errors in Stroop Test.

Conclusions. The results obtained show higher HCY concentration in considerable proportion of patients with bipolar depression, especially in men. They also confirm a connection

between high homocysteine concentration and worse performance in some neuropsychological tests. Such relationship was more marked in men.

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, funkcje poznawcze, homocysteina

Key words: bipolar disorder, cognitive functions, homocysteine

Wstęp

W okresie nasilenia objawów depresji występują zaburzenia funkcji poznawczych, takie jak osłabienie ogólnej sprawności intelektualnej, pamięci, zdolności uczenia się oraz fluencji słownej [1–4]. Chorzy na depresję wykazują także zaburzenia czynności wzrokowo-przestrzennych i motorycznych dotyczących zarówno spostrzegania i różnicowania wzrokowego, koordynacji wzrokowo-ruchowej, jak też pamięci wzrokowej oraz szybkości psychomotorycznej [5, 6].

W pracy porównującej neuropsychologiczne aspekty epizodu depresyjnego w chorobie afektywnej dwubiegunowej (ChAD) i chorobie afektywnej jednobiegunowej (ChAJ) gorsze wyniki w testach neuropsychologicznych odnotowano u osób z ChAD w zakresie niewerbalnej części skali Wechslera, obu częściach testu Stroopa, Teście Fluencji Słownej oraz Teście Łączenia Punktów [4]. Merriam i wsp. [7] stwierdzili istotnie gorsze rezultaty w Teście Sortowania Kart z Wisconsinu u 79 chorych na depresję w porównaniu z wynikami uzyskanymi przez osoby zdrowe. Martinez-Aran i wsp. [3] uzyskali wyniki stwierdzające utrzymywanie się zaburzeń niektórych funkcji poznawczych u chorych na chorobę afektywną dwubiegunową w okresie remisji. Sackheim i Steif [8] stwierdzili u chorych z ChAD znaczne zaburzenia w zakresie pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych zarówno w okresie manii, jak i depresji. Wykazano też, że stopień nasilenia tych zaburzeń wiąże się z gorszym rokowaniem co do przebiegu choroby [9, 10].

Zwiększenie stężenia homocysteiny (HCY), jak również obniżone stężenie kwasu foliowego i witaminy B₁₂ w surowicy krwi stanowią czynnik ryzyka rozwoju depresji, jak i powodują zwiększoną ciężkość jej przebiegu. Wykazano, że cechy hiperhomocysteinemii występują nawet u ponad połowy chorych na depresję [11, 12]. W badaniach własnych wykazaliśmy znaczną częstość występowania hiperhomocysteinemii, zwłaszcza u mężczyzn, w okresie depresji w przebiegu chorób afektywnych i zmniejszenie się tego odsetka po leczeniu. Potwierdziliśmy również związek między zwiększonym stężeniem HCY a niższym poziomem witaminy B₁₂ i kwasu foliowego w okresie epizodu depresyjnego [13, 14].

Związek między podwyższonym poziomem HCY a osłabieniem funkcji poznawczych wykazano głównie u osób w starszym wieku. Prins i wsp. [15] wykazali korelację pomiędzy zwiększonym stężeniem homocysteiny a gorszymi wynikami testów psychomotorycznych u ludzi zdrowych. W innych badaniach stwierdzano deficyty w szybkości przetwarzania informacji wśród chorych na depresję w starszym wieku [16, 17] oraz globalnie upośledzone wykonywanie testów neuropsychologicznych u osób z podwyższonym poziomem homocysteiny, również w kontekście objawów otępiennych [15, 18–21]. Badacze polscy wykazali, że osoby, u których dochodzi do

konwersji łagodnego upośledzenia funkcji poznawczych (mild cognitive impairment – MCI) do otępienia, mają, obok większego nasilenia depresji, wyższe wyjściowe stężenie homocysteiny w porównaniu z osobami, u których nie dochodzi do otępienia [22]. Również ostatnie badania wskazują na związek zarówno depresji, jak i zwiększonego poziomu HCY z osłabionymi funkcjami poznawczymi u osób w starszym wieku [23, 24].

Odrębne wyniki uzyskali Alexopoulos i wsp. [25], którzy stwierdzili korzystny wpływ podwyższonego poziomu homocysteiny na procesy przetwarzania informacji językowych. Według tych autorów homocysteina, działając w sposób agonistyczny do kwasu glutaminowego w uszkodzonych synapsach, może poprawiać te deficyty językowe i zwiększać szybkość przetwarzania informacji u osób z depresją wieku podeszłego.

Istnieją również prace wykonane u osób w starszym wieku dotyczące związku między obniżonym stężeniem witaminy B₁₂ a osłabieniem funkcji poznawczych, zwłaszcza w trakcie epizodu depresyjnego [26-28]. Hankey i wsp. [29] stosowali witaminę B₁₂ w celu obniżenia poziomu HCY u pacjentów po udarze mózgu, jednak mimo obniżenia poziomu tego aminokwasu nie obserwowali poprawy w zakresie funkcji poznawczych.

W ostatnich latach ukazało się kilka doniesień dotyczących związku między hiperhomocysteinemią a zaburzeniami funkcji poznawczych w chorobach afektywnych i schizofrenii, również u osób w młodszym wieku. Osher i wsp. [30] u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową w okresie eutymii opisali większe pogorszenie funkcjonowania poznawczego u osób, u których były wyższe stężenia HCY w porównaniu z pacjentami z normalnym poziomem HCY. Również Dittmann i wsp. [31, 32] u chorych z ChAD w okresie eutymii wykazali podwyższony poziom homocysteiny u osób z zaburzonymi funkcjami poznawczymi w porównaniu z pacjentami bez takich zaburzeń. Natomiast Levine i wsp. [33] zaobserwowali poprawę w zakresie funkcjonowania neurokognitywnego u pacjentów ze schizofrenią po obniżeniu poziomu homocysteiny.

Cel

Celem niniejszego badania była ocena związku między stężeniem homocysteiny, witaminy B₁₂, kwasu foliowego a zaburzeniami funkcji poznawczych w okresie ostrego epizodu depresji w przebiegu ChAD.

Metoda

Osoby badane

W badaniu uczestniczyło 116 osób (93 kobiety, 23 mężczyzn), w wieku od 20 do 78 lat (średni wiek 51 ± 13 lat), z epizodem depresyjnym w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD I – 37 osób, ChAD II – 79 osób). Wszyscy pacjenci byli hospitalizowani w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Średni wiek trwania choroby u pacjentów wynosił 8 lat (± 5), zaś długość epizodu depresyjnego średnio 4,6 miesiąca ($\pm 1,8$). U pacjentów uczestniczących w badaniu nie stwierdzono innych chorób wpływających na funkcje poznawcze.

Ocena depresji

Do określenia stanu psychicznego posłużyla 17-stopniowa Skala Depresji Hamiltona (HDRS). Nasilenie objawów depresji na początku badania w całej grupie pacjentów wynosiło $19 \pm 2,9$ punktu w skali HDRS.

Ocena funkcji poznawczych

W badaniu zastosowano testy badające wybiórcze sprawności poznawcze:

- Test Łączenia Punktów A i B (Trial Making Test – TMT). Część A tego testu polegająca na jak najszybszym połączeniu kół oznaczonych kolejnymi cyframi bada szybkość psychomotoryczną, zaś część B służy do oceny wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej i polega na połączeniu naprzemiennie kół oznaczonych kolejnymi cyframi i literami [34];
- Test Sortowania Kart z Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test – WCST), który ocenia pamięć operacyjną i funkcje wykonawcze. W ocenie wyników testu brano pod uwagę całkowitą liczbę błędów (total errors), liczbę popełnionych błędów perseweracyjnych (perseverative errors) oraz liczbę błędów nieperseweracyjnych (nonperseverative errors) [35];
- Test Stroopa (Color-Word Interference Test). Służy do oceny werbalnej pamięci operacyjnej. Składa się z dwóch części, pierwszej – oceniającej szybkość czytania nazw kolorów i drugiej – polegającej na nazywaniu koloru druku słowa, przy czym kolor druku słowa nie pokrywa się z kolorem, którego jest desygnatem [36];
- Test Wechslera (Wechsler Assessment of Intelligence Scale-Revised – WAIS-R). Pozwala dokonać pomiaru 3 aspektów intelektualnych zdolności:
 - rozumienie werbalne – poziom wiedzy zdobytej w procesie kształcenia, umiejętność definiowania pojęć, zdolność do rozumienia norm i ocen społecznych, umiejętność tworzenia abstrakcyjnych pojęć,
 - organizacja percepcyjna – koordynacja wzrokowo-ruchowa, zdolność do syntezy i analizy wzrokowej, umiejętność dostrzegania istotnych braków w materiale percepcyjnym,
 - pamięć i odporność na dystraktory – pojemność pamięci świeżej, sprawność pamięci operacyjnej, zdolność do koncentracji uwagi.

Badania laboratoryjne

U wszystkich pacjentów wykonano badania biochemiczne, które obejmowały oznaczenia w surowicy krwi stężenia: homocysteiny, kwasu foliowego i witaminy B₁₂.

Dla oznaczania stężenia homocysteiny analizowany osoczowy związek tiolowy (Homocysteina, Fluka, Niemcy) rozcieńczano wodą w stosunku 2:1 i redukowano za pomocą 1% TCEP (Tris-(2-carboxyethyl)-phosphin-hydrochlorid, Applichem, Niemcy) w stosunku 1:9. Następnie próbki odbiałczano 1M HClO₄ w stosunku 2:1 i podawano do układu HPLC (P580A, Dionex, Niemcy) połączonego z detektorem elektrochemicznym (CoulArray 5600, ESA, USA). Analizę przeprowadzano na kolumnie ThermoHypersil BDS C18 (250 mm x 4,6 mm x 5 μm, Niemcy) w warunkach izokratycznych, używając jako fazę ruchomą 0,15 M bufor fosforanowy o pH 2,9 z dodatkiem 12,5–17% acetonitrylu [37].

Oznaczanie kwasu foliowego i witaminy B₁₂ dokonywano za pomocą metody immunodiagnostycznej, stosując bezpośrednią procedurę chemiluminescencyjną, używając testów ADVIA Centaur Folate i ADVIA Centaur VB12.

Metodyka badań statystycznych

Obliczenia statystyczne przeprowadzono przy użyciu pakietu statystycznego STATISTICA dla systemu Windows wersja 10. Stosowano test Chi², test t-Studenta oraz analizę korelacji Pearsona. Dla analiz statystycznych przyjęto jako znaczący poziom istotności $p < 0,05$.

Badanie uzyskało akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Wyniki

Nasilenie depresji mierzonej skalą Hamiltona było istotnie wyższe w grupie mężczyzn ($20,6 \pm 1,7$ vs $18,6 \pm 3,0$; $p = 0,003$, test t-Studenta).

W badanej grupie średnie stężenie homocysteiny wyniosło $14 \pm 8,6$ μM/l, witaminy B₁₂ 343 ± 144 pg/ml, a kwasu foliowego $5,7 \pm 2,7$ ng/ml. Hiperhomocysteinemię (HHCY) definiowaną jako stężenie HCY ≥ 15 μM/l stwierdzono u 41 chorych (35%), obniżenie stężenia kwasu foliowego (≤ 5 ng/ml) obserwowano u 54 chorych (47%), a obniżenie stężenia witaminy B₁₂ (≤ 200 pg/ml) u 14 chorych (12%).

HHCY obserwowano istotnie częściej w grupie mężczyzn (52%) niż kobiet (31%), różnica na granicy istotności statystycznej ($p = 0,059$, test Chi²).

Żaden z wykonanych testów neuropsychologicznych nie wykazał istotnych statystycznie różnic pomiędzy mężczyznami a kobietami.

Tabela 1 przedstawia porównanie danych klinicznych, laboratoryjnych i neuropsychologicznych w grupie osób z hiperhomocysteinemią w porównaniu z osobami, u których stężenie HCY wynosiło < 15 μM/l.

Tabela 1. Czynniki kliniczne, badania laboratoryjne i funkcje poznawcze w grupie osób z hiperhomocysteinemią ($\geq 15 \mu\text{M/l}$) w porównaniu z osobami ze stężeniem homocysteiny $< 15 \mu\text{M/l}$

	Hiperhomocysteinemia (-) N = 75	Hiperhomocysteinemia (+) N = 41	p
Czas trwania choroby	7,9 ± 5,7	9,0 ± 5,5	0,305
Czas depresji	4,6 ± 1,6	4,4 ± 2,1	0,513
Hamilton	18,9 ± 2,9	19,1 ± 2,9	0,844
Wiek	49,2 ± 12,2	52,8 ± 14,3	0,154
Kwas foliowy	5,8 ± 2,4	5,4 ± 3,2	0,446
Wit. B ₁₂	366,3 ± 146,8	301,7 ± 130,1	0,020*
Stroop A czas	31,3 ± 7,6	31,7 ± 7,9	0,824
Stroop A błędy	0,1 ± 0,1	0,0 ± 0,0	0,462
Stroop B czas	62,9 ± 17,4	67,3 ± 17,1	0,193
Stroop B błędy	1,3 ± 2,0	1,3 ± 1,4	0,885
TMT A	39,0 ± 12,9	39,5 ± 12,9	0,870
TMT B	79,1 ± 27,4	90,1 ± 53,1	0,143
WAIS-rozum. werb.	109,1 ± 15,4	102,1 ± 13,2	0,015*
WAIS-organ. perc.	98,6 ± 12,2	91,8 ± 13,5	0,007*
WAIS-pamięć i odpor.	95,7 ± 13,7	93,3 ± 13,0	0,355
WCST tot. err.	33,1 ± 17,3	33,8 ± 15,1	0,835
WCST pers. err.	17,6 ± 12,7	18,5 ± 11,4	0,710
WCST non. pers.	15,6 ± 9,7	15,1 ± 7,3	0,770

WAIS-rozum. werb. – Test Wechslera – rozumienie werbalne, WAIS-organ. perc. – Test Wechslera – organizacja percepcyjna, WAIS-pamięć i odpor. – Test Wechslera – pamięć i odporność na dystraktry, WCST tot. err. – test Wisconsin – całkowita liczba błędów, WCST pers. err. – test Wisconsin – błędy perseweracyjne, WCST non pers. – test Wisconsin – błędy nieperseweracyjne

* różnica istotna statystycznie

Badani pacjenci, u których stwierdzono HHCY, wykazywali istotnie gorsze wykonanie w zakresie dwóch podtestów testu Wechslera, a mianowicie rozumienia werbalnego i organizacji percepcyjnej. Pacjenci z HHCY różnili się od pozostałych istotnie niższym stężeniem witaminy B₁₂, natomiast stężenia kwasu foliowego nie wykazywały istotnych różnic między obiema grupami.

Korelacje między stężeniem HCY a wykonaniem testów mierzących funkcje poznawcze wykazano głównie w grupie mężczyzn. U mężczyzn stwierdzono ujemną korelację między stężeniem HCY a liczbą błędów w teście Stroopa B ($r = 0,43$; $p = 0,020$). W zakresie Testu Sortowania Kart z Wisconsin ujemna korelacja dotyczyła ogólnej liczby błędów ($r = 0,56$; $p = 0,003$), jak również błędów nieperseweracyjnych ($r = 0,54$; $p = 0,004$).

W grupie 62 kobiet z ChAD typu II wykazano ujemną korelację między stężeniem HCY i czasem wykonania testu Stroopa B ($r = 0,28$; $p = 0,014$), jak również ujemną korelację między liczbą błędów w teście Stroopa A a stężeniem witaminy B₁₂ ($r = 0,38$; $p = 0,001$).

Wyższe stężenie kwasu foliowego wiązało się z większą liczbą błędów w teście Stroopa B zarówno w całej grupie ($r = 0,20$; $p = 0,016$), jak również w grupie mężczyzn ($p = 0,44$; $p = 0,018$).

Gorsze wyniki w zakresie organizacji percepcyjnej testu Wechslera ($r = -0,22$; $p = 0,017$) oraz większej liczby popełnionych błędów nieperseweracyjnych w Teście Sortowania Kart z Wisconsin ($r = 0,22$; $p = 0,019$) wykazano u osób w starszym wieku.

U pacjentów z dłuższym czasem trwania choroby wykazano dodatnią korelację z wykonywaniem części A Testu Łączenia Punktów ($r = 0,21$; $p = 0,024$).

Omówienie

W niniejszej pracy stwierdziliśmy występowanie hiperhomocysteinemii definiowanej jako stężenie powyżej 15 $\mu\text{M/l}$ u połowy mężczyzn i 1/3 kobiet w okresie ostrego epizodu depresyjnego w przebiegu ChAD. Większą częstość HHCY u mężczyzn z ChAD stwierdzili również badacze izraelscy [38].

Najważniejszym wynikiem niniejszej pracy było wykazanie, że pacjenci z podwyższonym poziomem HCY osiągnęli gorsze wyniki w dwóch podtestach testu Wechslera, takich jak rozumienie werbalne i organizacja percepcyjna, w porównaniu z pacjentami z prawidłowym poziomem homocysteiny. Chorzy ci wypadli gorzej w sferach umiejętności tworzenia abstrakcyjnych pojęć, zdolności do definiowania pojęć, pojemności pamięci długotrwałej, a także zdolności do syntezy i analizy wzrokowej, koordynacji wzrokowo-ruchowej, zdolności do dostrzegania istotnych braków w materiale percepcyjnym oraz sprawności pamięci operacyjnej.

W grupie mężczyzn stwierdzono również, obok większej częstości występowania hiperhomocysteinemii, istotne zależności między poziomem homocysteiny a gorszymi wynikami w wykonywaniu innych testów neuropsychologicznych. W szczególności chodzi tutaj o zadania związane z funkcjami wykonawczymi mierzonymi testem Stroopa i Testem Sortowania Kart z Wisconsin. Potwierdza to wyniki dotyczące zależności między hiperhomocysteinemią a gorszym wykonaniem testu Wisconsin, jakie uzyskali Osher i wsp. [38] u mężczyzn z ChAD, którzy w odróżnieniu od naszych pacjentów znajdowali się w stanie eutymii.

Badania wykonane u osób starszych wykazały związek między obniżonym poziomem witaminy B₁₂ a osłabieniem funkcji poznawczych w tej grupie [26, 27, 28]. W badaniu mężczyzn z ChAD w okresie eutymii takiego związku nie wykazano. [38] W niniejszym badaniu u osób z HHCY stwierdziliśmy obniżony poziom witaminy B₁₂. Ujemna korelacja między czasem wykonania testu Stroopa A a obniżonym poziomem witaminy B₁₂ dotyczyła kobiet z ChAD typu II. Ostatnie badania wykonane w naszym ośrodku wykazały związek między obniżonym poziomem witaminy B₁₂ a słabszą skutecznością jednorazowego wlewu ketaminy u chorych na depresję w przebiegu

ChAD [39]. Trudna do interpretacji jest natomiast wykazana w naszej pracy dodatnia korelacja między liczbą błędów w teście Stroopa B a stężeniem kwasu foliowego.

Silną stroną naszego badania jest objęcie nim znacznej liczby pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową zarówno typu I, jak i II. Natomiast pewnym ograniczeniem jest brak wyników testów neuropsychiatrycznych wykonanych w trakcie remisji choroby, co pozwoliłoby na stwierdzenie, czy zależności między HCY a funkcjami poznawczymi są zależne od nasilenia depresji. W trakcie leczenia depresji obserwuje się niewielkie, choć w niektórych wypadkach istotne statystycznie obniżenie stężenia HCY i odsetka osób z HHCY [14]. Należy jednak przywołać wyniki badaczy izraelskich, którzy zależność taką stwierdzili również u chorych z ChAD w stanie eutymii [38].

Wnioski

Podsumowując, uzyskane wyniki wskazują na istnienie podwyższonego stężenia HCY u znacznej części pacjentów, zwłaszcza mężczyzn, w depresji w przebiegu ChAD. Potwierdzają również związek wysokiego stężenia homocysteiny z gorszym wykonaniem testów neuropsychologicznych w różnych obszarach funkcji poznawczych, przy czym zależność taka ujawnia się również w większym stopniu u mężczyzn.

Piśmiennictwo

1. Franke P, Maier W, Hardt J, Frieboes R, Lichtermann D, Hain C. *Assessment of frontal lobe functioning in schizophrenia and unipolar major depression*. Psychopathology 1993; 26: 76–84.
2. Austin M, Mitchel P, Wilhelm K, Parker G, Hickie I, Brodaty H. i wsp. *Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia?* Psychol. Med. 1999; 29: 73–85.
3. Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Gastó C. i wsp. *Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances*. Psychother. Psychosom. 2000; 69: 2–18.
4. Borkowska A, Rybakowski J. *Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar*. Bipolar Disord. 2001; 3: 88–94.
5. Dean J, Rattan R, Cramer K. *Neuropsychological aspects of primary affective depression*. Int. J. Neurosci. 1987; 32: 911–918.
6. Coffey C. *Cerebral laterality and emotion: the neurology of depression*. Compr. Psychiatry 1987; 88: 197–219.
7. Merriam E, Thase M, Haas G, Keshavan MS, Sweeney JA. *Prefrontal cortical dysfunction in depression determined by Wisconsin Card Sorting Test performance*. Am. J. Psychiatry 1999; 156: 780–782.
8. Sackheim H, Steif B. *Neuropsychology of depression and mania*. W: Georgato A, Cancro R. red. *Depression and mania*. New York: Elsevier; 1988. s. 265–289.
9. Videbech P. *MRI findings in patients with affective disorder: a meta-analysis*. Acta Psychiatr. Scand. 1997; 96: 157–168.

10. Ferrier I, Stanton B, Kelly T, Scott J. *Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder*. Br. J. Psychiatry 1999; 175: 246–251.
11. Bolander-Gouaille C, Bottiglieri T. *Homocysteine, related vitamins and neuropsychiatric disorders*. New York: Springer-Verlag; 2003.
12. Opolska A, Karakuła H, Kowal A, Szymona K, Polz-Dacewicz M. *Comparison of serum homocysteine levels between patients with depression and control group members – preliminary report*. Pol. J. Environ. Stud. 2006; 15(2): 523–527.
13. Permoda-Osip A, Dorszewska J, Skibińska M, Chłopocka-Woźniak M, Rybakowski JK. *Hyperhomocysteinemia in bipolar depression: clinical and biochemical correlates*. Neuropsychobiol. 2013; 68: 193–196.
14. Permoda-Osip A, Dorszewska J, Rybakowski JK. *Stężenie homocysteiny a leczenie depresji w chorobach afektywnych*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2014; 30: 16–20.
15. Prins ND, Den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Jolles J, Clarke R. i wsp. *Homocysteine and cognitive function in the elderly: the Rotterdam Scan Study*. Neurology 2002; 59: 1375–1380.
16. Kramer-Ginsberg E, Greenwald BS, Krishnan KR, Christiansen B, Hu B, Ashtari M. i wsp. *Neuropsychological functioning and MRI signal hyperintensities in geriatric depression*. Am. J. Psychiatry 1999; 156: 101–105.
17. Butters MA, Whyte EM, Nebes RD, Begley AE, Dew MA, Mulsant BH. i wsp. *The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression*. Arch. Gen. Psychiatry 2004; 61: 587–595.
18. Regland B, Abrahamsson L, Gottfries CG, Magnus E. *Vitamin B12 analogues, homocysteine, methylmalonic acid, and transcobalamins in the study of vitamin B12 deficiency in primary degenerative dementia*. Dementia 1990; 1: 272–277.
19. Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM. *Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease*. Arch. Neurol. 1998; 55: 1449–1455.
20. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D’Agostino RB. i wsp. *Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer’s disease*. N. Engl. J. Med. 2002; 346: 476–483.
21. Duthie SJ, Whalley LJ, Collins AR, Leaper S, Berger K, Deary IJ. *Homocysteine, B vitamin status, and cognitive function in the elderly*. Am. J. Clin. Nutr. 2002; 75: 908–913.
22. Gabryelewicz T, Styczyńska M, Łuczywek E, Barczak A, Pfeffer A, Androsiuk W. i wsp. *The rate of conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of depression*. Int. J. Geriatr. Psychiatry 2007; 22: 563–567.
23. Ford AH, Flicker L, Singh U, Hirani V, Almeida OP. *Homocysteine, depression and cognitive function in older adults*. J. Affect. Disord. 2013; 151: 646–651.
24. Allam M, Fahmy E, Elatti SA, Amer H, Abo-Krysha N, El-Sawy E. *Association between total plasma homocysteine level and cognitive functions in elderly Egyptian subjects*. J. Neurol. Sci. 2013; 332: 86–91.
25. Alexopoulos P, Topalidis S, Irmisch G, Prehn K, Jung SU, Poppe K. i wsp. *Homocysteine and cognitive function in geriatric depression*. Neuropsychobiol. 2010; 61: 97–104.
26. Garrod MG, Green R, Allen LH, Mungas DM, Jagust WJ, Haan MN. i wsp. *Fraction of total plasma vitamin B12 bound to transcobalamin correlates with cognitive function in elderly Latinos with depressive symptoms*. Clin. Chem. 2008; 54: 1210–1217.
27. Moorthy D, Peter I, Scott TM, Parnell LD, Lai CQ, Crott JW. i wsp. *Status of vitamins B-12 and B-6 but not of folate, homocysteine, and the methylenetetrafolate reductase C677T poly-*

- morphism are associated with impaired cognition and depression in adults.* J. Nutr. 2012; 142: 1554–1560.
28. Vogiatzoglou A, Smith AD, Nurk E, Drevon CA, Ueland PM, Vollset SE. i wsp. *Cognitive function in an elderly population: interaction between vitamin B12 status, depression, and apolipoprotein E ε4: the Hordaland Homocysteine Study.* Psychosom. Med. 2013; 75: 20–29.
 29. Hankey GJ, Ford AH, Yi Q, Eikelboom JW, Lees KR, Chen C. i wsp. *Effect of B vitamins and lowering homocysteine on cognitive impairment in patients with previous stroke or transient ischemic attack: a prespecified secondary analysis of a randomized, placebo-controlled trial and meta-analysis.* Stroke 2013; 44: 2232–2239.
 30. Osher, Y, Sela BA, Levine J, Belmaker RH. *Elevated homocysteine levels in euthymic bipolar disorder patients showing functional deterioration.* Bipolar Disord. 2004; 6: 82–86.
 31. Dittmann S, Seemüller, F, Grunze, HC, Schwarz MJ, Zach J, Fast K. i wsp. *The impact of homocysteine levels on cognition in euthymic bipolar patients: a cross-sectional study.* J. Clin. Psychiatry 2008; 69: 899–906.
 32. Dittmann S, Seemuller F, Schwartz MJ, Kleindienst N, Stampfer R, Zach J. i wsp. *Association of cognitive deficits with elevated homocysteine levels in euthymic bipolar patients and its impact on psychosocial functioning: preliminary results.* Bipolar Disord. 2007; 9: 63–70.
 33. Levine J, Stahl Z, Sela BA, Ruderman V, Shumaico O, Babushkin I. i wsp. *Homocysteine-reducing strategies improve symptoms in chronic schizophrenic patients with hyperhomocysteinemia.* Biol. Psychiatry 2006; 60: 265–269.
 34. Reitan R. *The relation of the trail making test to organic brain damage.* J. Cons. Psychol. 1958; 19: 393–394.
 35. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. *Wisconsin Card Sorting Test Manual.* Odessa: Psychological Assessment Resources; 1993.
 36. Stroop J. *Studies of interference in serial verbal reactions.* J. Exp. Psychol. 1935; 18: 643–661.
 37. Accinni R, Bartesaghi S, De Leo G, Cursano CF, Achilli G, Loaldi A. i wsp. *Screening of homocysteine from newborn blood spots by high-performance liquid chromatography with coulometric array detection.* J. Chromatogr. A 2000; 27: 183–189.
 38. Osher Y, Bersudsky Y, Silver H, Sela BA, Belmaker RH. *Neuropsychological correlates of homocysteine levels in euthymic bipolar patients.* J. Affect. Disord. 2008; 105: 229–233.
 39. Permoda-Osip A, Dorszewska J, Bartkowska-Śniatkowska A, Chłopocka-Woźniak M, Rybakowski JK. *Vitamin B12 level may be related to the efficacy of single ketamine infusion in bipolar depression.* Pharmacopsychiatry 2013; 46: 227–228.

Adres: Agnieszka Permoda-Osip
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33

Otrzymano: 5.08.2014

Zrecenzowano: 22.08.2014

Otrzymano po poprawie: 2.09.2014

Przyjęto do druku: 14.10.2014