

## INNE ZAGADNIENIA

Karina Kierkus-Dłużyńska

Received: 20.01.2006

Accepted: 17.02.2006

Published: 31.03.2006

### Udział homocysteiny w patologii niektórych chorób neurologicznych

Role of homocysteine in the pathology of some neurological diseases

Adres do korespondencji: Oddział Neurologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika, ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź, tel.: 0 691 917 307, e-mail: kierkus@yahoo.co.uk  
*Praca finansowana z grantu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr 502-15-386.*

#### Streszczenie

Ostatnio obserwuje się duże zainteresowanie homocysteiną i jej rolą w patologii chorób, także neurologicznych. Homocysteina jest siarkowym aminokwasem zawierającym grupę tiolową, powstającym w organizmie w wyniku demetylacji metioniny. W jej metabolizmie ważną rolę odgrywają witaminy z grupy B (witamina B<sub>6</sub> i B<sub>12</sub>), kwas foliowy oraz enzymy z grupy reduktaz i syntetaz. Poziom homocysteiny zależy od czynników wrodzonych i nabytych. Prawidłowy poziom homocysteiny w surowicy krwi dla osób poniżej 60. roku życia wynosi 5-15 μmol/l, dla ludzi starszych dopuszcza się wyższy. Stwierdzono zależność między podwyższonym poziomem homocysteiny a ryzykiem chorób naczyniowych czy otępiennych. Zainteresowanie wzbudziło również zachowanie się poziomu homocysteiny u pacjentów z chorobą Parkinsona. Podwyższony poziom homocysteiny może mieć też działanie teratogenne. Niedawno zwrócono uwagę, że u pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi poziom homocysteiny może być podwyższony. Leki przeciwpadaczkowe indukujące cytochrom P450 powodują wzrost stężenia homocysteiny w surowicy.

**SŁOWA KLUCZOWE:** homocysteina, hiperhomocysteinemia, metabolizm, padaczka, leki przeciwpadaczkowe

#### Summary

Lately the role of homocysteine in pathology of diseases, also neurological, seems to be very interesting. Homocysteine is an amino acid containing thiol group, produced in body by demethylation of methionine. An important role in its metabolism play vitamins from group B (vitamin B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub>), folic acid and enzymes: reductase and synthetase. The level of homocysteine depends on genetic and congenital factors. Normal concentration of homocysteine in serum for people under 60 years old is 5-15 μmol/l, for older it is higher. Recently there was found the correlation between the excess of homocysteine and the risk of vascular diseases, dementia. It is also interesting if the level of homocysteine changes in patients with Parkinson's disease. It can also be teratogenic. It was found that in epileptic patients the level of homocysteine is higher. Antiepileptic drugs which induce cytochrome P450 cause increase in homocysteine levels.

**KEY WORDS:** homocysteine, hyperhomocysteinemia, metabolism, epilepsy, anticonvulsants

W ostatniej dekadzie obserwujemy duże zainteresowanie homocysteiną i jej rolą w patologii chorób, nie tylko neurologicznych. Wysoki poziom homocysteiny został po raz pierwszy uznany za czynnik ryzyka chorób naczyń mózgowych w 1964 r. (odkrycia tego dokonali Gibson i wsp.<sup>(1)</sup>), w kolejnych latach obserwacje te potwierdzili Schimke i wsp.<sup>(2)</sup> oraz McCully<sup>(3)</sup>. Homocysteina jest siarkowym aminokwasem zawierającym grupę tiolową, powstającym w organizmie w wyniku demetylacji metioniny. Następnie homocysteina jest metabolizowana dwiema drogami: może ulegać remetylacji do metioniny lub transsulfuracji do cysteiny (rys. 1). W jej metabolizmie ważną rolę odgrywają witaminy z grupy B (witamina B<sub>6</sub> i B<sub>12</sub>), kwas foliowy oraz enzymy z grupy reduktaz i syntetaz. Autorzy podają różne wartości graniczne stężeń homocysteiny w surowicy krwi. Ueland i wsp.<sup>(4)</sup> opowiadają się za zakresem 5-15 μmol/l, natomiast Lussier-Cacan i wsp.<sup>(5)</sup>, Refsum i wsp.<sup>(6)</sup> oraz Andersson i wsp.<sup>(7)</sup> uważają ten poziom za prawidłowy dla osób do 60. r.ż., w późniejszym wieku dopuszczając wyższy.

Podwyższony poziom homocysteiny z uwagi na jego wysokość dzielimy na trzy grupy:

- 1) umiarkowany – 15-30 μmol/l;
- 2) pośredni – 31-100 μmol/l;
- 3) wysoki – >100 μmol/l<sup>(8)</sup>.

Poziom homocysteiny zależy jest od czynników wrodzonych i nabytych. U podłoża zaburzeń genetycznych leżą dwa bloki enzymatyczne: pierwszy jest wynikiem niedoboru enzymu β-syntazy cystationiny (CBS), drugi występuje przy niedoborze reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR). Homozygotyczny niedobór CBS występuje z częstością 1:200 000 żywych urodzeń, a stężenie homocysteiny dochodzi w nim do wartości 200 μmol/l. Heterozygoty występują w 1-2% populacji, przy czym poziom homocysteiny wynosi u nich średnio 20-30 μmol/l<sup>(9)</sup>.

W przebiegu homozygotycznego niedoboru MTHFR występują ciężka hiperhomocysteinemia i wczesne zgony, na szczęście zdarza się on rzadko<sup>(10)</sup>. Dużo częściej występuje mutacja punktowa MTHFR polegająca na

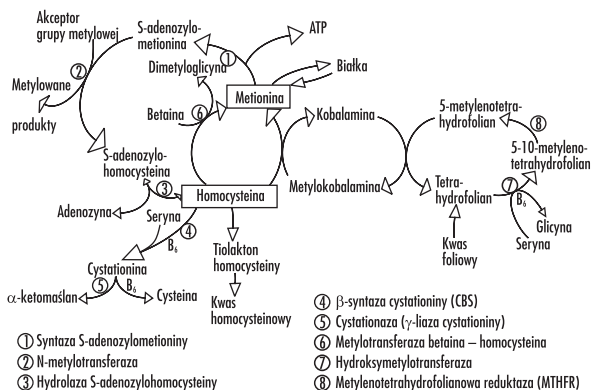
zmianie w kodonie 677 C na T, która powoduje podstawienie waliny za alaninę. Mutacja ta jest częsta i ma dotyczyć 5-10% białej populacji<sup>(11)</sup>.

Do przyczyn nabytych hiperhomocysteinemii należą niedobór witamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> i kwasu foliowego<sup>(12)</sup>, spożywanie kawy w ilości 4 lub więcej filiżanek na dobę<sup>(13)</sup>, niewydolność nerek, przyjmowanie takich leków, jak: metotretsat, trójocian 6-azaurydyny, kwas nikotynowy, pochodne kwasu żółciowego<sup>(14)</sup>, niewydolność nerek<sup>(15)</sup> oraz leki przeciwpadaczkowe<sup>(16-22)</sup>.

Z kolei hormonalna terapia zastępcza u kobiet w okresie pomenopauzalnym<sup>(23)</sup>, spożywanie białka w ilości ponad 75 g/dobę<sup>(12)</sup>, ciąża<sup>(24)</sup> powodują obniżenie poziomu homocysteiny.

Hiperhomocysteinemia wykazuje działanie cytotoksyczne, sprzyja proliferacji mięśniówki gładkiej ścian naczyń, hamuje wydzielanie tlenu azotu, który jest czynnikiem rozkurczającym naczyń<sup>(25)</sup>. Oddziałuje również na wiązanie się tkankowego aktywatora plazminogenu z komórkami śródbłonna, zwiększa syntezę tromboksanu A<sub>2</sub>, a zmniejsza prostacyklin, co powoduje zwiększoną agregację płytek, aktywuje czynniki krzepnięcia V, X i XII, a hamuje naturalne antykoagulanty. Hiperhomocysteinemia powoduje uwalnianie wielu mediatorów zapalnych. W piśmiennictwie wielu autorów wskazywało na związek między podwyższonym poziomem homocysteiny a ryzykiem chorób naczyniowych, dane te zostały zebrane i przedstawione w innej pracy<sup>(26)</sup>.

W prospektywnym badaniu Perry i wsp.<sup>(27)</sup> stwierdzili zwiększone ryzyko udarów u osób z podwyższonym poziomem homocysteiny, z kolei Ridker i wsp.<sup>(28)</sup> zauważyli, że zwiększone ryzyko zawału serca i udaru mózgu dotyczy tylko osób z poziomem homocysteiny przynajmniej 13,26 μmol/l. W badaniach Framingham<sup>(29)</sup> oraz Rotterdam<sup>(30)</sup> ryzyko udaru było znacznie podwyższone u pacjentów z najwyższym poziomem homocysteiny, w porównaniu z grupą pacjentów z najniższym jej poziomem. Wyniki przedstawione w pracy Adamkiewicz są zgodne z tymi danymi<sup>(26)</sup>. Ustalono, że hiperhomocysteinemia zarówno na czczo, jak i ujawniająca się po obciążeniu metioniną jest niezależnie związana ze zwiększonym ryzykiem chorób naczyniowych<sup>(30,31)</sup>. Choć hiperhomocysteinemia występująca na czczo została powiązana z niedoborem kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub>, nie znaleziono takiego związku dla podwyższonego poziomu tego aminokwasu po obciążeniu metioniną. Choroby małych naczyń mózgowych są znacząco związane z podwyższonym poziomem homocysteiny, z kolei u pacjentów z izolowaną chorobą dużych naczyń, ale bez choroby małych naczyń nie stwierdzono podwyższonego poziomu homocysteiny<sup>(32)</sup>. Wprawdzie w niedawno zakończonym badaniu VISP, w którym pacjentom po przebyciu udaru niedokrwinnym podawano witaminy z grupy B w dużych bądź małych dawkach, uzyskano spadek poziomu homocysteiny, jednak obniżenie to nie zmniejszyło ryzyka powtórnego udaru<sup>(33)</sup>.



Rys. 1. Metaboliczne przemiany homocysteiny

Związek między niedoborem witamin z grupy B a chorobami otępiennymi jest znany od wielu lat. U pacjentów z niewielkim niedoborem witaminy B<sub>12</sub> i objawami neuropsychiatrycznymi (tj. demencją, zmianami osobowości, psychozą, ataksją) poziom homocysteiny był czułym markerem niedoboru witaminy B<sub>12</sub><sup>(34)</sup>. W dwóch badaniach w latach 80.<sup>(35)</sup> i 90.<sup>(36)</sup> wskazywano na związek między gorszymi wynikami testów poznawczych a obniżonym poziomem witamin B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub>, kwasu foliowego. W drugim z tych badań zauważono, że wysoki poziom homocysteiny koreluje z gorszymi funkcjami poznawczymi bardziej aniżeli niedobory witamin. Częściej niż w grupie kontrolnej stwierdza się hiperhomocysteinemię u pacjentów z otępieniem naczyniopochodnym, chorobą Alzheimera i udarem.

Badano związek między poziomem homocysteiny a wielkością hipokampa u osób starszych dobrze funkcjonujących. Okazało się, że rozmiar hipokampa zmniejszał się w miarę podnoszenia się poziomu homocysteiny<sup>(37)</sup>. Badanie typu *follow-up* przeprowadzone przez Seshadriego i wsp. wykazało, że zwiększone stężenie homocysteiny w krwi poprzedza często wystąpienie choroby Alzheimera<sup>(38)</sup>. Zainteresowanie wzbudziło również zachowanie się poziomu homocysteiny u pacjentów z chorobą Parkinsona. Okazało się, że średni poziom homocysteiny był znacząco wyższy u osób z chorobą Parkinsona leczonych L-dopą, natomiast średni poziom kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub> pozostawał w normie u wszystkich tych pacjentów (może to być związane z przyjmowaniem preparatów witaminowych przez wielu z nich). Osoby z najwyższymi poziomami homocysteiny miały średnio niższe ich stężenie<sup>(37)</sup>. Poziom homocysteiny u pacjentów z chorobą Parkinsona jest związany nie tylko z przyjmowaniem L-dopy, ale również z genotypem MTHFR. Wyższe poziomy homocysteiny odnotowano u pacjentów z genotypem MTHFR T/T<sup>(39)</sup>. Badano zależność pomiędzy hiperhomocysteinemią u osób z chorobą Parkinsona a występowaniem depresji czy zaburzeń poznawczych. Okazało się, że pacjenci z podwyższonym poziomem homocysteiny i chorobą Parkinsona częściej cierpią na depresję i osiągają gorsze wyniki w testach poznawczych w porównaniu z pacjentami z prawidłowym poziomem homocysteiny<sup>(40)</sup>.

Nie jest to jedyna zależność – okazało się, że istnieje także korelacja między podwyższonym poziomem homocysteiny a przyjmowaniem leków przeciwpadaczkowych.

W tym miejscu należy przypomnieć, iż badania doświadczalne wykazały, że podawanie zwierzętom wysokich dawek homocysteiny może doprowadzić do wystąpienia drgawek. Kubova i wsp. podawali niedojrzałym szczurom (w wieku 7, 12, 15, 18, 25 i 90 dni) dootrzewnowo homocysteinę w dwóch dawkach głównych: 5,5 mmol/kg oraz 11 mmol/kg. Badano, po jakim czasie od iniekcji wystąpiły napady padaczkowe, ich rodzaj (toniczno-kloniczne, kloniczne, zgięciowe) oraz długość trwania w zależności od wieku zwierząt<sup>(41)</sup>. Należy przypomnieć,

że u ponad 20% chorych z homozygotycznym niedoborem β-syntazy cystationiny często obserwuje się drgawki. Nie ustalono, czy umiarkowana hiperhomocysteinemia może predysponować do drgawek. U chorych na padaczkę stwierdza się z reguły niższe poziomy kwasu foliowego w surowicy krwi. Leki indukujące cytochrom P450 (karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, prymidon) powodują wzrost stężenia homocysteiny w surowicy, z kolei leki hamujące cytochrom P450 (kwas walproinowy) obniżają jej poziom. Klonazepam, lamotrygina, gabapentyna, lewetiracetam, wigabatryna nie mają wpływu na cytochrom P450<sup>(20)</sup>. Schwaninger i wsp. określali poziom homocysteiny, witamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> i kwasu foliowego u pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe. Poziom homocysteiny był u nich znacznie podwyższony, w przeciwieństwie do poziomu kwasu foliowego<sup>(18)</sup>. Apeland i wsp. powtórzyli powyższe oznaczenia u osób leczonych jednym lub kilkoma preparatami przeciwpadaczkowymi. Autorzy ci wykazali, że chorzy przyjmujący leki przeciwpadaczkowe indukujące cytochrom P450 mają wyższe poziomy homocysteiny zarówno na czczo, jak i po obciążeniu metioniną (w porównaniu z grupą badaną). U pacjentów przyjmujących leki hamujące cytochrom P450 poziom homocysteiny po obciążeniu metioniną był niższy niż w grupie kontrolnej<sup>(20)</sup>. Ci sami autorzy rok później ujawnili, że takie leki przeciwpadaczkowe, jak fenytoina i fenobarbital, oraz poziom kwasu foliowego są niezależnymi wskaźnikami poziomu homocysteiny na czczo. Co więcej, preparaty te wiążą się również z podwyższonym poziomem homocysteiny i obniżonym poziomem kwasu foliowego. U pacjentów przyjmujących kwas walproinowy poziomy homocysteiny i kwasu foliowego nie różniły się od tych w grupie kontrolnej – wyższe jej wartości występowały u pacjentów z mutacją C677T. U blisko 30% badanych z prawidłowym poziomem homocysteiny na czczo odnotowano po obciążeniu metioniną wzrost poziomu tego aminokwasu, co – jak uważają autorzy – dowodzi istotności tego testu<sup>(20)</sup>. Z kolei u dzieci wykazano, że przyjmowanie zarówno kwasu walproinowego, jak i karbamazepiny powoduje wzrost stężenia homocysteiny oraz obniżenie poziomu kwasu foliowego<sup>(22,42)</sup>.

U osób przyjmujących fenytoinę (zarówno w mono-, jak i politerapii) stwierdza się podwyższony poziom homocysteiny, nie odnotowano jednak u nich obniżonego poziomu kwasu foliowego<sup>(17)</sup>. Obserwacje te wskazują, że hiperhomocysteinemia u osób leczonych fenytoiną nie zależy jedynie od niedoboru kwasu foliowego, że może wynikać z prawdopodobnego bezpośredniego wpływu fenytoiny na metabolizm homocysteiny przez zmniejszanie aktywności MTHFR. Podwyższony poziom homocysteiny może mieć również działanie teratogenne. Powszechnie wiadomo, że istnieje większe ryzyko wad cewy nerwowej u dzieci matek przyjmujących leki przeciwpadaczkowe w pierwszym tryestrze<sup>(43)</sup>. Związane jest to z częściej stwierdzaną hiperhomocysteinemią (na czczo

i po obciążeniu metioniną) u matek, które urodziły dzieci z wadami tuby cewy nerwowej<sup>(44)</sup>, ponadto mutacja C677T w genie MTHFR znacząco zwiększa ryzyko tych wad<sup>(45)</sup>. Zauważono też, że poziom homocysteiny w płynie owodniowym był znacząco wyższy u matek, które urodziły dzieci z wrodzonymi wadami<sup>(46,47)</sup>.

Początkowo zainteresowanie homocysteiną związane było z poszukiwaniem czynników ryzyka miażdżycy oraz chęcią znalezienia skutecznego leczenia w związku z bardzo dużym jej rozpowszechnieniem. Osoby leczone lekami przeciwpadaczkowymi przyjmują je zwykle przez wiele lat. Nierzadko leczenie to jest rozpoczynane w dzieciństwie i prowadzone przez całe życie pacjenta. W związku z tym szczególnie istotna wydaje się kwestia, czy terapia lekami przeciwpadaczkowymi prowadzi do podwyższonego poziomu homocysteiny i jaki jest tego mechanizm. Czy jest to związane wyłącznie z przyjmowaniem leków przeciwpadaczkowych, z ich wpływem na wchłanianie i przemiany witamin czy też wiąże się z wpływem tych leków na enzymy wątrobowe? Czy u pacjentów przyjmujących te leki może wzrastać po latach terapii ryzyko chorób naczyniowych? Czy stosując suplementację kwasu foliowego u tych osób, można zapobiec wzrostowi poziomu homocysteiny i (co jest z tym związane) zmniejszyć ryzyko chorób naczyniowych? Interesująca będzie też odpowiedź na pytanie, czy obserwowane u części chorych z padaczką zjawisko kindlingu można łączyć z hiperhomocysteinemią.

PIŚMIENNICTWO:  
BIBLIOGRAPHY:

1. Gibson J.B., Carson N.A., Neill D.W.: Pathological findings in homocystinuria. *J. Clin. Pathol.* 1964; 17: 427-437.
2. Schimke R.N., McKusick V.A., Huang T., Pollack A.D.: Homocystinuria. Studies of 20 families with 38 affected members. *JAMA* 1965; 193: 711-719.
3. McCully K.S.: Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am. J. Pathol.* 1969; 56: 111-128.
4. Ueland P.M., Refsum H., Stabler S.P. i wsp.: Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin. Chem.* 1993; 39: 1764-1779.
5. Lussier-Cacan S., Xhignesse M., Piolot A. i wsp.: Plasma total homocysteine in healthy subjects: sex-specific relation with biological traits. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996; 64: 587-593.
6. Refsum H., Ueland P.M., Nygard O., Vollset S.E.: Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu. Rev. Med.* 1998; 49: 31-62.
7. Andersson A., Brattstrom L., Israelsson B. i wsp.: Plasma homocysteine before and after methionine loading with regard to age, gender, and menopausal status. *Eur. J. Clin. Invest.* 1992; 22: 79-87.
8. American Society of Human Genetics/American College of Medical Genetics Test and Technology Transfer Committee Working Group: ASHG/ACMG statement. Measurement and use of total plasma homocysteine. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 63: 1541-1543.
9. Clarke R., Daly L., Robinson K. i wsp.: Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 1149-1155.
10. Goyette P., Frosst P., Rosenblatt D.S., Rozen R.: Seven novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and genotype/phenotype correlations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 1995; 56: 1052-1059.
11. Diaz-Arrastia R.: Homocysteine and neurologic disease. *Arch. Neurol.* 2000; 57: 1422-1427.
12. Selhub J., Jacques P.F., Wilson P.W. i wsp.: Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993; 270: 2693-2698.
13. Stolzenberg-Solomon R.Z., Miller E.R. 3<sup>rd</sup>, Maguire M.G. i wsp.: Association of dietary protein intake and coffee consumption with serum homocysteine concentrations in an older population. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 69: 467-475.
14. Ueland P.M., Refsum H.: Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy. *J. Lab. Clin. Med.* 1989; 114: 473-501.
15. Bostom A.G., Gohh R.Y., Tsai M.Y. i wsp.: Excess prevalence of fasting and postmethionine-loading hyperhomocysteinemia in stable renal transplant recipients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 1894-1900.
16. Ono H., Sakamoto A., Eguchi T. i wsp.: Plasma total homocysteine concentrations in epileptic patients taking anticonvulsants. *Metabolism* 1997; 46: 959-962.
17. James G.K., Jones M.W., Pudek M.R.: Homocyst(e)ine levels in patients on phenytoin therapy. *Clin. Biochem.* 1997; 30: 647-649.
18. Schwanager M., Ringleb P., Winter R. i wsp.: Elevated plasma concentrations of homocysteine in antiepileptic drug treatment. *Epilepsia* 1999; 40: 345-350.
19. Verrotti A., Pascarella R., Trotta D. i wsp.: Hyperhomocysteinemia in children treated with sodium valproate and carbamazepine. *Epilepsy Res.* 2000; 41: 253-257.
20. Apeland T., Mansoor M.A., Strandjord R.E., Kristensen O.: Homocysteine concentrations and methionine loading in patients on antiepileptic drugs. *Acta Neurol. Scand.* 2000; 101: 217-223.
21. Apeland T., Mansoor M.A., Strandjord R.E.: Antiepileptic drugs as independent predictors of plasma total homocysteine levels. *Epilepsy Res.* 2001; 47: 27-35.
22. Karabiber H., Sonmezgoz E., Ozerol E. i wsp.: Effects of valproate and carbamazepine on serum levels of homocysteine, vitamin B12, and folic acid. *Brain Dev.* 2003; 25: 113-115.
23. van der Mooren M.J., Wouters M.G., Blom H.J. i wsp.: Hormone replacement therapy may reduce high serum homocysteine in postmenopausal women. *Eur. J. Clin. Invest.* 1994; 24: 733-736.
24. Kang S.S., Wong P.W., Zhou J.M., Cook H.Y.: Total homocyst(e)ine in plasma and amniotic fluid of pregnant women. *Metabolism* 1986; 35: 889-891.
25. Stamler J.S., Osborne J.A., Jaraki O. i wsp.: Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 308-318.
26. Adamkiewicz B.: Hiperhomocysteinemia a ryzyko udaru mózgu. *Aktualn. Neurol.* 2002; 2: 236-244.
27. Perry I.J., Refsum H., Morris R.W. i wsp.: Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995; 346: 1395-1398.
28. Ridker P.M., Manson J.E., Buring J.E. i wsp.: Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *JAMA* 1999; 281: 1817-1821.

29. Bostom A.G., Rosenberg I.H., Silbershatz H. i wsp.: Non-fasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: the Framingham Study. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131: 352-355.
30. Bots M.L., Launer L.J., Lindemans J. i wsp.: Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly: the Rotterdam Study. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 38-44.
31. D'Angelo A., Selhub J.: Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 1997; 90: 1-11.
32. Fassbender K., Mielke O., Bertsch T. i wsp.: Homocysteine in cerebral macroangiography and microangiopathy. *Lancet* 1999; 353: 1586-1587.
33. Toole J.F., Malinow M.R., Chambless L.E. i wsp.: Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 565-575.
34. Lindenbaum J., Healton E.B., Savage D.G. i wsp.: Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 1720-1728.
35. Goodwin J.S., Goodwin J.M., Garry P.J.: Association between nutritional status and cognitive functioning in a healthy elderly population. *JAMA* 1983; 249: 2917-2921.
36. Riggs K.M., Spiro A. 3<sup>rd</sup>, Tucker K., Rush D.: Relations of vitamin B-12, vitamin B-6, folate, and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996; 63: 306-314.
37. Williams J.H., Pereira E.A., Budge M.M., Bradley K.M.: Minimal hippocampal width relates to plasma homocysteine in community-dwelling older people. *Age Ageing* 2002; 31: 440-444.
38. Seshadri S., Beiser A., Selhub J. i wsp.: Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 476-483.
39. Rogers J.D., Sanchez-Saffon A., Frol A.B., Diaz-Arrastia R.: Elevated plasma homocysteine levels in patients treated with levodopa: association with vascular disease. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 59-64.
40. Yasui K., Nakaso K., Kowa H. i wsp.: Levodopa-induced hyperhomocysteinemia in Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 2003; 108: 66-67.
41. O'Suilleabhain P.E., Sung V., Hernandez C. i wsp.: Elevated plasma homocysteine level in patients with Parkinson disease: motor, affective, and cognitive associations. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 865-868.
42. Kubova H., Folbergrova J., Mares P.: Seizures induced by homocysteine in rats during ontogenesis. *Epilepsia* 1995; 36: 750-756.
43. Sokolowska D., Wendorf J.: Wpływ karbamazepiny na metabolizm kwasu foliowego u dzieci. *Epileptologia* 2003; 11 (supl. 1): 48-49.
44. Morrell M.J.: Guidelines for the care of women with epilepsy. *Neurology* 1998; 51 (5 supl. 4): S21-S27.
45. Steegers-Theunissen R.P., Boers G.H., Trijbels F.J. i wsp.: Maternal hyperhomocysteinemia: a risk factor for neural-tube defects? *Metabolism* 1994; 43: 1475-1480.
46. van der Put N.M., Steegers-Theunissen R.P., Frosst P. i wsp.: Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet* 1995; 346: 1070-1071.
47. Steegers-Theunissen R.P., Boers G.H., Blom H.J. i wsp.: Neural tube defects and elevated homocysteine levels in amniotic fluid. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 172: 1436-1441.

## Zasady prenumeraty kwartalnika „Aktualności Neurologiczne”

1. Prenumeratę można rozpocząć od każdego numeru pisma.

Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.

2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł.

Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł.

Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 25 dolarów.

3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu).

Cena numeru archiwalnego – 25 zł.

4. Prenumeraty można dokonać za pomocą załączonego blankietu.

Zamówienie proszę przesłać pocztą lub faksem.

5. Istnieje również możliwość zamówienia prenumeraty przez Internet.

Druk zamówienia znajduje się na stronie [www.neurologia.com.pl](http://www.neurologia.com.pl)