

Vitamini skupine B u psihijatriji

Vitamin B Complex in Psychiatry

DANIJELA BUNDALO VRBANAC¹, AZIJADA SRKALOVIĆ IMŠIRAGIĆ²

¹KBC Sestre milosrdnice

Klinika za psihijatriju

10000 Zagreb, Vinogradska cesta 29

²Neuropsihijatrijska bolnica „Dr. Ivan Brbot”

44317 Popovača, Jelengradska 1

SAŽETAK U ovome preglednom radu opisana su potencijalna djelovanja vitamina skupine B u ovim psihijatrijskim entitetima: depresiji, shizofreniji i alkoholizmu. Manjak vitamina B2 (riboflavina) povezan je s razvojem depresije, a njegov nedostatak jedna od najčešćih hipovitaminoza u prehrani našeg stanovništva koja se povezuje s nedovoljnom potrošnjom mlijeka i mliječnih proizvoda. Uz nutritivni deficit folata, malapsorpcija vitamina B12 česta je pojava i može biti povezana s patofiziologijom shizofrenije. Zloupotreba alkohola i alkoholni sindrom su stezanja povezani su s više neuropsihijatrijskih sindroma od kojih su neki etiološki vezani za nedostatak vitamina B-grupe i stoga nadoknada tih vitamina ima važnu ulogu u profilaksi i liječenju ovih sindroma. Ovo je posebno važno za prevenciju Wernickeove encefalopatije. Zato se za prevenciju razvoja Wernickeove encefalopatije preporučuje pri prijemu u intenzivnu njegu svim osobama koje su pod rizikom od razvoja te bolesti prije primjene glukoze ili drugih ugljikohidratnih otopina dati parenteralno 200 mg tiamina. U nekim se zemljama kod svih pacijenata s epileptičkim statusom parenteralno daje tiamin prije bilo koje infuzije ugljikohidrata. Za primjenu u alkoholizmu peroralni pripravak vitamina B (Plibex) ima i registriranu indikaciju koja glasi: liječenje hipovitaminoze i avitaminoze (beriberi, ariboflavinoza, pelagra); bolesti kože, neuritisa, neuralgija, polineuritisa i kardiomiopatije zbog nedostatka vitamina u kroničnih alkoholičara.

KLJUČNE RIJEČI: vitamini B, depresija, shizofrenija, Wernickeova encefalopatija

SUMMARY This paper describes potential effects of vitamin B complex in the following psychiatric entities: depression, schizophrenia and alcoholism. Vitamin B2 (riboflavin) deficiency is associated with depression and is one of the most frequent hypovitaminoses related with the insufficient consumption of milk and dairy products. Along with nutritional folate deficiency, vitamin B 12 malabsorption is common and may be related to the pathophysiology of schizophrenia. Alcohol abuse and alcohol withdrawal syndrome are related with a number of neuropsychiatric syndromes, some of which are etiologically related with vitamin B complex deficiency. Consequently, the replacement of vitamin B complex plays an important role in the prophylaxis and treatment of these syndromes. This is especially important in the prevention of Wernicke's encephalopathy. Consequently, in order to prevent Wernicke's encephalopathy in risk patients admitted to intensive care units, the parenteral administration of 200 mg of thiamine is recommended before that of glucose or other carbohydrate solutions. In some countries, thiamine is administered parenterally before any carbohydrate infusion to all epileptic patients. The registered indication of the oral preparation of vitamin B (Plibex) in alcoholism is: treatment of hypovitaminosis and avitaminosis (beriberi, ariboflavinosis, pellagra); skin diseases, neuritis, neuralgia, polyneuritis and cardiomyopathy due to vitamin deficiency in chronic alcoholism.

KEY WORDS: vitamin B, depression, schizophrenia, Wernicke's encephalopathy

Vitamin B



Svi vitamini B grupe jesu tvari topljive u vodi. Nama poznati B-kompleks obuhvaća ove vitamine:

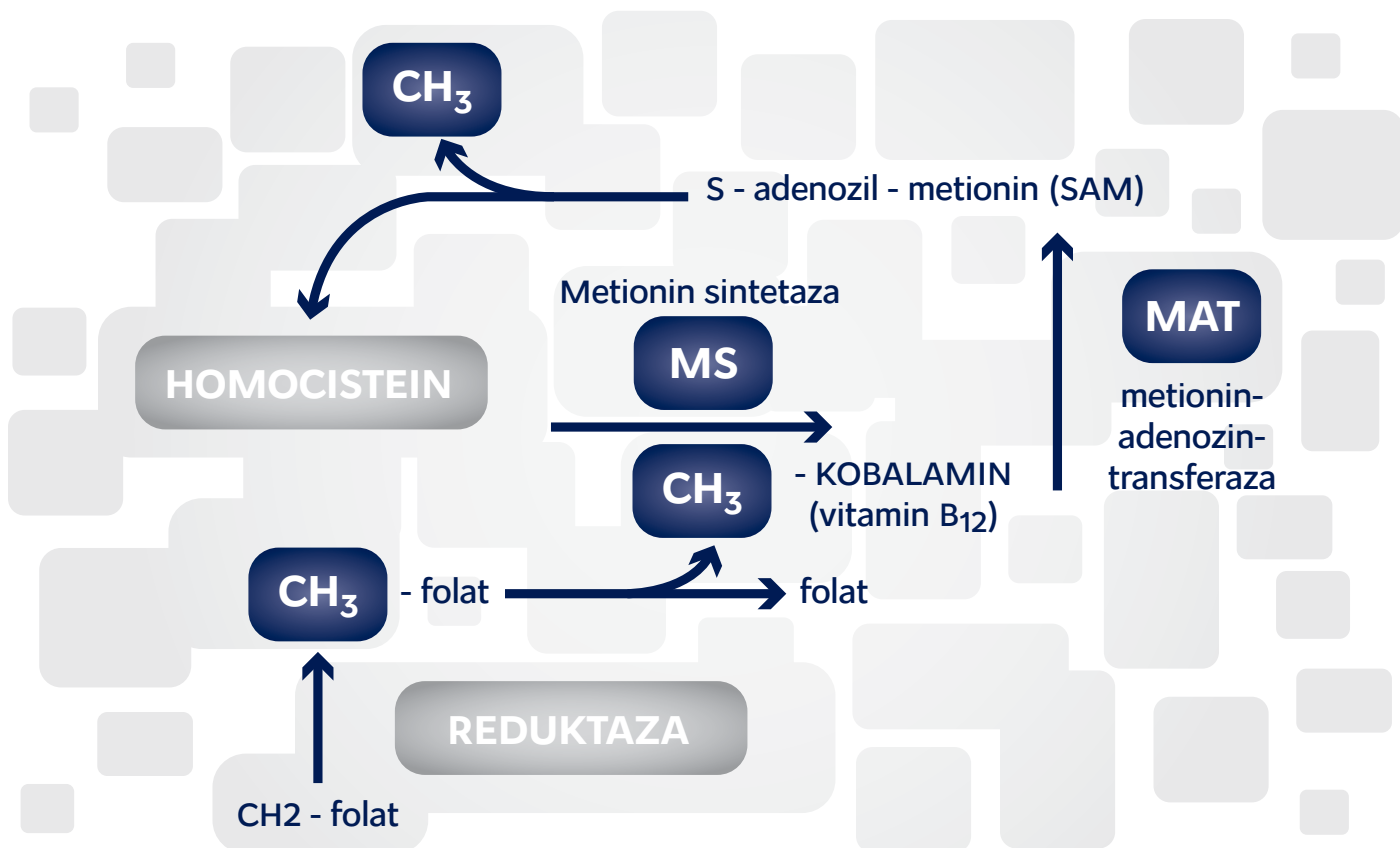
- vitamin B1 - tiamin
- vitamin B2 - riboflavin
- vitamin B3 - niacin
- vitamin B5 - pantotenska kiselina
- vitamin B6 - piridoksin
- vitamin B12 - cijanokobalamin
- biotin
- kolin
- folna kiselina (folati)
- inozitol
- PABA (para-aminobenzojeva kiselina)

Grupiranje ovih, kemijski različitih spojeva u zajedničku skupinu B-kompleks, učinjeno je zbog toga što se često nalaze zajedno u mnogim namirnicama i zajedničkim djelovanjem utječu na očuvanje i poboljšanje metabolizma, imunskog odgovora i rada živčanoga sustava. Zajedničkim djelovanjem mogu pozitivno utjecati na smanjenje stresa, potištenosti, bolesti srca i krvnih žila (1).

U ovome tekstu bit će riječi o potencijalnom djelovanju vitamina skupine B u ovim psihijatrijskim entitetima: depresiji, shizofreniji i alkoholizmu.

Za primjenu u alkoholizmu peroralni pripravak vitamina B (Plibex) ima i registriranu indikaciju koja glasi: liječenje hipovitaminoze i avitaminoze (beriberi, ariboflavinoza, pelagra); bolesti kože, neuritisa, neuralgija, polineuritisa i

SLIKA 1. DEFICIT FOLATA I VITAMINA B12 DOVODI DO SMANJENOG STVARANJA S-ADENOZIL-METIONINA I POVEĆANE RAZINE HOMOCISTEINA (PREUZETO S DOZVOLOM AUTORA PROF. DR. SC. MIRE JAKOVLJEVIĆA IZ "DEPRESIVNIH POREMEĆAJA – OD RANOG PREPOZNAVANJA DO USPJEŠNOG LIJEČENJA", IZDAVAČ PRO MENTE D.O.O. 2004.) (3).



kardiomiopatije zbog nedostatka vitamina u kroničnih alkoholičara (2).

Moguća etiologija psihičkih smetnji nastalih zbog nedostatka folata i vitamina B12 u psihičkim poremećajima

U nedostatku folata i vitamina B12 zbog smanjenog unosa prehranom ili smanjene resorpcije smanjuje se aktivnost metionin sintetaze (MS) koja sudjeluje u pretvorbi homocisteina u S-adenozil metionin (SAM). SAM djeluje antidepresivno, a homocistein u suvišku u novije se vrijeme povezuje s mogućom etiologijom psihičkih poremećaja (3).

Vitamini skupine B u depresiji

Tiamin (B1) prvi je poznati vitamin topljiv u vodi, a ima djelovanje koenzima. Dugotrajnim se kuhanjem hrane koja ga sadržava može izgubiti tiamin. U mesu šarana i nekih drugih riba nalazi se enzim tiaminaza koja razgrađuje vitamin B1. Zato kod ljudi, ili društvenih skupina, koje jedu veliku količinu sirove ribe može doći do manjka vitamina B1. U XIX. stoljeću bolest beriberi pojavila se u „epidemijskim” razmjerima u Japanu, Kini i južnoj Aziji (1). Deficit tiamina (vitamin B1) može pridonijeti pojavi simptoma depresije kao što su strah, nesanica, konfuzija i promjenjivo raspoloženje (4). Manjak vitamina B2 (riboflavina) jedna je od najčešćih hipovitaminoza u prehrani

našeg stanovništva i povezuje se s malom potrošnjom mlijeka i mliječnih proizvoda. Trudnice i dojilje trebaju više riboflavina (1). Riboflavin (vitamin B2) ima važnu ulogu u transformaciji aminokiselina u neurotransmitere (4). U studiji na 3067 dječaka i 3450 djevojčica u dobi od 12 do 15 godina u Okinavi (Japan), unos riboflavina bio je obrnuto proporcionalan s depresivnim simptomima u djevojčica, ali ne i u dječaka (5). Veća prevalencija marginalne deficijencije riboflavina nađena je i u odraslih depresivnih žena (uzorak 98 medicinskih sestara) (6). Također na uzorku od 865 žena za vrijeme trudnoće i poslije porođaja nađeno je da umjerena potrošnja riboflavina može imati zaštitnu ulogu protiv postpartalne depresije (7). Niacinamid (vitamin B3) također je veoma važan za normalno funkcioniranje živčanog sustava (4). On je potentni imunomodulator (8) i kao takav smanjuje imunosnu disregulaciju koja nastaje u depresiji. Piridoksin (vitamin B6) važan je za stvaranje serotonina čija disregulacija ima ulogu u nastanku anksioznih i depresivnih poremećaja (4). B6 u dozama do 100 mg/dan mogao bi imati blagotvorno djelovanje u liječenju predmenstrualne depresije (9). Cijanokobalamin (vitamin B12) izravno utječe na aktivnost živčanih stanica, na replikaciju DNA i na tvorbu SAM-a (S-adenozin-L-metionin) koji ima važnu ulogu u raspoloženju. Njegov deficit može izazvati raznovrsne psihičke smetnje, osjećaj kroničnog umora, nesanicu, neurološke teškoće i anemiju (4). Folna kiselina nužna je za sintezu DNA te izravno utječe

TABLICA 1. DRUGA NEUROLOŠKA I PSIHIJATRIJSKA STANJA IZAZVANA NEDOSTATKOM VITAMINA SKUPINE B U ALKOHOLIČARA (27)

NEDOSTATAK VITAMINA SKUPINE B	NEUROLOŠKO I/ILI PSIHIJATRIJSKO STANJE U ALKOHOLIČARA
B1 (TIAMIN)	NEURASTENIJA, DEPRESIJA, PERIFERNA NEUROPATIJA, LEIGHOVA BOLEST (SUBAKUTNA NEKROTIZIRAJUĆA ENCEFALOMIOPATIJA)
BIOTIN	ANOREKSIJA, NESANICA, ISCRPLJENOST
B5 (PANTOTENSKA KISELINA)	UMOR, IRITABILNOST, PERIFERNA NEUROPATIJA
B6 (PIRIDOKSIN)	IRITABILNOST, KONFUZIJA I LETARGIJA, DEPRESIJA, PERIFERNA NEUROPATIJA
B12 (CIJANOKOBALAMIN)	NEURASTENIJA, DEPRESIJA, PSIHOZA, DEMENCIJA, EPILEPTIČKI NAPADAJI
FOLATI	DEPRESIJA, DEMENCIJA, PERIFERNA NEUROPATIJA
B3 (NIKOTINSKA KISELINA, NIKOTINAMID)	NEURASTENIJA, DEPRESIJA, PSIHOZA, EPIL. NAPADAJI, SPASTIČKA PARALIZA, ATAKSIJA, TREMOR, RETROBULBARNI NEURITIS, NAGLUHOST, PERIFERNA NEUROPATIJA
RIBOFLAVIN	LETARGIJA, SNIŽENO RASPOLOŽENJE, HIPOHONDRIJAZA

na stvaranje SAM-a koji ima važnu ulogu u raspoloženju (4). U studiji u koju su bila uključena 2682 muškarca u dobi od 42 do 60 godina iz istočne Finske pronađeno je da je pre nizak unos folata u prehrani udružen s povećanim simptomima depresije (10). U jednom istraživanju pacijentima s depresijom koji nisu odgovarali na liječenje SSRI-jem davan je l-metilfolat. U studiji koja je provedena na ukupno 223 pacijenta s rezistentnom depresijom nađeno je da ta aktivna supstancija djeluje pozitivno na smanjenje depresivnih simptoma (11). Ovo je istraživanje preliminarne naravi jer l-metil folat nije uspoređen s drugim adjuvantnim tvarima koje se rabe u depresiji, niti ovaj preparat ima dugotrajnu uporabu u liječenju depresije. U više studija nađeno je da bazično viša razina folata u organizmu, odnosno suplementacija folnom kiselinom i njezinim derivatima, kao i drugim vitaminima B-skupine u pacijenata liječenih antidepresivima poboljšava ishod liječenja depresije tako što ubrzava odgovor na antidepresive i pojačava njihov učinak te prevenira relaps (12-18).

Vitamini skupine B u shizofreniji

Postoji nekoliko teorija koje govore o ulozi deficita vitamina B-skupine u patofiziologiji shizofrenije.

Homocisteinska teorija

Homocistein je potentan glutaminički agonist (19). Nadalje homocistein je aminokiselina koja ima središnju ulogu u metabolizmu folata, kao i glutamat koji je glavni ekscitatorni neurotransmiter u mozgu. Povišena koncentracija homocisteina može imati ekscitotoksični učinak. Nađeno je da povišena razina homocisteina u plazmi znači rizik od Alzheimerove bolesti i od cerebralne vaskularne bolesti te je povećan rizik od razvoja nekih čimbenika rizika koji mogu ubrzati ili povećati težinu različitih bolesti i procesa u SŽS-u. Ukupna razina homocisteina u plazmi mjerena kod 193 bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom bila je povišena u odnosu na 762 zdrava ispitanika. Povišena razina homocisteina u mladih muških bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom može biti vezana za patofiziološke procese u pozadini te bolesti (20).

Povišena razina homocisteina prije rođenja mogući je čimbenik rizika od razvoja shizofrenije. 63 ispitanika s dijagnosticiranom shizofrenijom i drugim sličnim poremećajima (uglavnom shizoafektivnim) uspoređivala su se sa 122 ispitanika u kontrolnoj skupini bez dijagnosticiranih psihičkih poremećaja. Ispitanici su združeni po spolu, datumu rođe-

nja i dostupnosti uzoraka krvi majčina seruma. U ovome modelu promatrana je razina homocisteina u trećem trimestru trudnoće i nađeno je da povišena razina homocisteina više nego dvostruko povećava rizik od razvoja shizofrenije, što je bilo statistički signifikantno ($p=0,02$). Vjerojatan način na koji povišena razina homocisteina povećava rizik od razvoja shizofrenije jest njegovim razvojnim utjecajem na moždane strukture i funkcije i/ili jedva primjetnim oštećenjem placentalnih krvnih žila, što smanjuje dotok kisika fetusu (21).

Molekularnogenetičke studije istraživale su povezanost između shizofrenije i polimorfizma dvaju gena metilentetrahidrofolat reduktaze (MTHFR) i cistationin-beta-sintaze (CBS) koji su uključeni u konverziju homocisteina u metionin i cistein. Grupa autora iz Rusije također je pronašla povezanost između smanjene pažnje u shizofreničara i polimorfizma CBS-gena (22).

Nasuprot ovomu, istraživanje iz 2012. godine na 198 ispitanika našlo je povezanost između povećane razine homocisteina i shizofrenije ili bipolarnog poremećaja, ali nije nađena poveznica između MTHFR C677T i polimorfizma (23). U skladu s ovime nije sasvim jasna etiologija hiperhomocisteinemije u shizofreničnih bolesnika, ali između ostalog ona može biti posljedica deficita folata i vitamina B12. Snižanje razine homocisteina davanjem folne kiseline, vitamina B12 i piridoksina može imati povoljan učinak u liječenju shizofrenije (19).

Niacinska teorija

Pronađeno je da je odgovor na niacinski test u obliku crvenila kože smanjen u shizofreniji, što je vjerojatno posljedica poremećaja fosfolipidne membrane stanica sa smanjenim brojem i kvalitetom niacinskih receptora u bolesnika oboljelih od shizofrenije (24) Niacinska teorija (19) objašnjava i nisku učestalost reumatoidnog artritisa u oboljelih od shizofrenije. Za proizvodnju prostaglandina E2 između ostalog nužna je stimulacija niacinskog receptora u fosfolipidnoj membrani. Kako je broj ovih receptora u shizofrenih bolesnika smanjen, snižena je razina prostaglandina E2 koji ima važnu ulogu u patofiziologiji RA (19).

Folatna teorija

Odavno je uočena veza između folata i shizofrenije. Deficit folata opisan je u 25-35% oboljelih od shizofrenije. Genski deficit u metabolizmu folata može uzrokovati sindrome nalik na shizofreniju (19). Također smatra se da bi suplementacija vitaminom D, željezom i folnom kiselinom tijekom trudnoće mogla imati zaštitnu ulogu u razvoju nutritivnog deficita u trudnoći za koji je nađeno da povećava rizik od shizofrenije (25). Nadalje povišena razina homocisteina u trećem trimestru trudnoće koja može povećati rizik od nastanka shizofrenije upućuje na poremećaj u metabolizmu folata (21, 25).

Vitamin B12 i shizofrenija

Uz nutritivni deficit folata, malapsorpcija vitamina B12 česta je pojava i može biti povezana s patofiziologijom shizofrenije (18). Nađen je veoma čest nedostatak vitamina B12 u hospitaliziranih kroničnih psihijatrijskih bolesnika. Ovaj nedostatak obično se ne otkriva rutinskim laboratorijskim pretragama (26).

Vitamini skupine B u alkoholizmu

Zlouporaba alkohola i alkoholni sindrom sustezanja vezani su s više neuropsihijatrijskih sindroma od kojih su neki vezani za značajni morbiditet i mortalitet. Neki od ovih sindroma etiološki su vezani za nedostatak vitamina B-grupe i stoga nadoknada tih vitamina ima važnu ulogu u profilaksi i liječenju ovih sindroma (27).

Vitamin B1

Sindrom koji je vezan uz manjak B1-vitamina jest *Wernickeova* encefalopatija (WE). To je sindrom koji je ponajprije vezan uz dugotrajni alkoholizam, ali može biti vezan i za kroničnu malnutriciju druge etiologije (28).

Bolest je karakterizirana trijasom sindroma:

- konfuzijom koja se manifestira oštećenjem neposrednog prisjećanja i recentne memorije
- oftalmoplegijom, pojavom horizontalnog i vertikalnog nistagmusa, kljenuti pogleda, ev. gubitkom reakcije zjenica na svjetlo,
- trunkalnom ataksijom

Također mogu biti prisutne tahikardija i ortostatska hipotenzija kao posljedica poremećaja autonomnoga živčanog sustava, kao i hipotermija kao posljedica oštećenja hipotalamusa.

Dugotrajna posljedica neliječene ili neadekvatno liječene *Wernickeove* encefalopatije jest *Korsakovljev* sindrom i nadovezuje se na ovu encefalopatiju. *Korsakovljev* sindrom karakteriziran je amnestičkim poremećajem koji pokazuje karakteristike anterogradne i retrogradne amnezije, uz relativno očuvanu budnost, pažnju i ponašanje bolesnika. Osnova poremećaja je nemogućnost spremanja (engramiranja) nove memorije te se sindrom očituje poremećajem kratkotrajnog pamćenja, no oštećeno je u manjoj mjeri i dugotrajno pamćenje. Karakteristične su konfabulacije koje označavaju izmišljena zbivanja, a kojima bolesnik nastoji prikriti gubitke sjećanja (28).

Liječenje i prevencija

Ima više shema za liječenje *Wernickeove* encefaloptije i u svima se daju više doze tiamina intravenski prvih nekoliko dana u rasponu od 100 do 600 mg, pa i do 1000 mg na dan u infuziji glukoze ili fiziološke otopine, a zatim se do kraja drugog tjedna daju niže doze od 100 do 250 mg na dan, nakon čega se može prijeći na peroralnu primjenu niskih doza

preparata tiamina ili preparata koji u sebi sadržavaju tiamin (28, 29). Ako tiamin ne djeluje u višoj dozi, potrebno mu je dodati preparate magnezija *per os* (29). Peroralnu nadoknadu tiamina treba provoditi sljedećih nekoliko mjeseci, a po nekim autorima i trajno, pogotovo ako pacijent opet konzumira alkohol (29, 30). Peroralna primjena nije učinkovita u akutnoj fazi liječenja *Wernickeove* encefalopatije zbog otežane resorpcije kod izmijenjene sluznice u alkoholičara. Uglavnom, vrijedi pravilo da je bolje dati višu dozu tiamina prerano i u previsokoj dozi nego prekasno i u preniskoj dozi (31). Postoji strah od alergijske reakcije pri intravenskoj primjeni tiamina pa neki praktičari primjenjuju ampule tiamina u jednakim dozama im.

S obzirom na to da nedostatak tiamina može često biti klinički nevidljiv, WE se može precipitirati ili pogoršati. U nekim se zemljama kod svih pacijenata s epileptičkim statusom parenteralno daje tiamin prije bilo koje infuzije karbohidrata.

Zato se za prevenciju razvoja *Wernickeove* encefalopatije preporučuje pri prijmu u intenzivnu njegu svim osobama koje su pod rizikom od razvoja te encefalopatije prije primjene glukoze ili drugih ugljikohidratnih otopina dati parenteralno 200 mg tiamina (31).

Alkoholna pelagra

Nedostatak nikotinamida u alkoholičara može rezultirati puno rjeđim stanjem - encefalopatijom uzrokovanom nedostatkom nikotinamida i ovo može imati sličnu kliničku prezentaciju kao WE. Češće kliničke manifestacije jesu konfuzija, opozicijski hipertonus, mioklonus, rigidnost, refleks sisanja, halucinacije, nesanica, tremor, ataksija, urinarna i fekalna inkontinencija. Također se mogu pojaviti periferna neuropatija, anksioznost, depresivnost, uzbuđenost i neurastenija.

Ovo stanje brzo reagira na peroralne ili parenteralne doze nikotinamida koje su jednake kao one za liječenje pelagre (27).

Osim WE i alkoholne pelagre postoji niz drugih neuroloških i psihijatrijskih stanja uzrokovanih nedostatkom vitamina skupine B u alkoholičara.

ZAKLJUČAK

Dodatna primjena vitamina skupine B može biti korisna u različitim psihijatrijskim stanjima, posebice u osoba koje zlorabe ili učestalo piju alkohol. Kod razvijenih neuropsihijatrijskih stanja i sindroma koji su nastali zbog insuficijencije vitamina skupine B potrebno je dati ove vitamine u terapijskim dozama i prikladnoj dozi.

LITERATURA

1. KATALINIĆ V. Temeljno znanje o prehrani. Sveučilišni priručnik 2011. Dostupno na: http://tkojetko.irb.hr/documents/13794_1687.pdf. Datum pristupa: 1. 2. 2013.
2. Plibex. Sažetak opisa svojstava lijeka. Nositelj odobrenja: Pli-va Hrvatska d.o.o Datum rješenja: 25. 3.2008. Klasa UP/I-530-09/05-02/686 Dostupno na: <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-05-02-686.pdf> Datum pristupa: 1. 2. 2013.
3. JAKOVLJEVIĆ M. Etiopatogeneza depresivnih poremećaja. U: Miro Jakovljević, ur. Depresivni poremećaji - Od ranog prepoznavanja do uspješnog liječenja. Zagreb: Pro Mente 2004;137-59.
4. JAKOVLJEVIĆ M. Prirodni lijekovi za liječenje depresije. U: Miro Jakovljević, ur. Depresivni poremećaji - Od ranog prepoznavanja do uspješnog liječenja. Zagreb: Pro Mente 2004;267-76.
5. MURAKAMI K, MIYAKE Y, SASAKI S, TANAKA K, ARAKAWA M. Dietary folate, riboflavin, vitamin B-6, and vitamin B-12 and depressive symptoms in early adolescence: the Ryukyus Child Health Study. *Psychosom Med* 2010;72:763-8.
6. NAGHASHPOUR M, AMANI R, NUTR R, NEMATPOUR S, HAGHIGHIZADEH MH. Riboflavin status and its association with serum hs-CRP levels among clinical nurses with depression. *J Am Coll Nutr* 2011;30:340-7.

7. MIYAKE Y, SASAKI S, TANAKA K i sur. Osaka Maternal and Child Health Study Group. Dietary folate and vitamins B12, B6, and B2 intake and the risk of postpartum depression in Japan: the Osaka Maternal and Child Health Study. *J Affect Disord* 2006;96:133-8.
8. UNGERSTEDT JS, BLÖMBAK M, SÖDERSTRÖM T. Nicotinamide is a potent inhibitor of proinflammatory cytokines. *Clin Exp Immunol* 2003;131:48-52.
9. WYATT KM, DIMMOCK PW, JONES PW, SHAUGHN O'BRIEN PM. Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 1999;318:1375-81.
10. TOLMUNEN T, VOUTILAINEN S, HINTIKKA J i sur. Dietary folate and depressive symptoms are associated in middle-aged Finnish men. *J Nutr* 2003;133:3233-6.
11. NELSON JC. The Evolving Story of Folate in Depression and the Therapeutic Potential of 1-Methylfolate. *Am J Psychiatry* 2012;169:1223-5.
12. FAVA M, BORUS JS, ALPERT JE, NIERENBERG AA, ROSENBAUM JF, BOTTIGLIERI T. Folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:426-8.
13. COPPEN A, BAILEY J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial. *J Affect Disord* 2000;60:121-30.
14. ALPERT JE, MISCHOULON D, RUBENSTEIN GE, BOTTONARI K, NIERENBERG AA, FAVA M. Folinic acid (Leucovorin) as an adjunctive treatment for SSRI-refractory depression. *Ann Clin Psychiatry* 2002;14:33-8.
15. ALPERT M, SILVA RR, POUGET ER. Prediction of treatment response in geriatric depression from baseline folate level: interaction with an SSRI or a tricyclic antidepressant. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:309-13.
16. TAYLOR MJ, CARNEY SM, GOODWIN GM, GEDDES JR. Folate for depressive disorders: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol* 2004;18:251-6.
17. PAPAKOSTAS GI, PETERSEN T, MISCHOULON D i sur. Serum folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder, Part 1: predictors of clinical response in fluoxetine-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1090-5.
18. PAPAKOSTAS GI, PETERSEN T, MISCHOULON D i sur. Serum folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder, Part 2: predictors of relapse during the continuation phase of pharmacotherapy. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1096-8.
19. JAKOVLJEVIĆ M. Biologijske teorije shizofrenije. U: Miro Jakovljević. *Shizofrenija u teoriji i praksi*. Knjiga I. Ontologija i klinička fenomenologija. Etiopatogeneza i klinička slika. Zagreb: Pro Mente 2011; 65-142.
20. De HAAN L, Van AMELSVOORT T, LINSZEN DH. Elevated homocysteine levels in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:1131-2.
21. BROWN AS, BOTTIGLIERI T, SCHAEFER CA i sur. Elevated prenatal homocysteine levels as a risk factor for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:31-9.
22. GOLIMBET VE, LEBEDEVA IS, ALFIMOVA MV i sur. Homocysteine-related genes and attention in patients with schizophrenia and schizoaffective psychosis. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2010;110:86-9.
23. KEVERE L, PURVINA S, BAUZE D i sur. Elevated serum levels of homocysteine as an early prognostic factor of psychiatric disorders in children and adolescents. *Schizophr Res Treatment* 2012;2012:373261. doi: 10.1155/2012/373261.
24. BURETIĆ-TOMLJANOVIĆ A, GIACOMETTI J, NADALIN S, RUBESA G, VULIN M, TOMLJANOVIĆ D. Phospholipid membrane abnormalities and reduced niacin skin flush response in schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2008;20:372-83.
25. McGRATH J, BROWN A, St CLAIR D. Prevention and schizophrenia—the role of dietary factors. *Schizophr Bull* 2011;37:272-83.
26. SILVER H. Vitamin B12 levels are low in hospitalized psychiatric patients. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2000;37(1):41-5.
27. COOK CC, HALLWOOD PM, THOMSON AD. B Vitamin deficiency and neuropsychiatric syndromes in alcohol misuse. *Alcohol* 1998;33:317-36.
28. BRINAR V i sur. *Neurologija za medicinare*. Zagreb: Medicinska naklada, 2009.
29. THOMSON AD, GUERRINI I, MARSHALL EJ. Wernicke's Encephalopathy: Role of Thiamine. *Practical Gastroenterology* 2009;33:21-30.
30. ZUBARAN C, FERNANDES JG, RODNIGHT R. Wernicke-Korsakoff syndrome. *Postgrad Med J* 1997;73:27-31.
31. GALVIN R, BRÅTHEN G, IVASHYNKA A, HILLBOM M, TANASESCU R, LEONE MA. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol* 2010;17:1408-18.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Danijela Bundalo Vrbanac, dr. med.
KBC Sestre milosrdnice
Klinika za psihijatriju
10000 Zagreb, Vinogradska cesta 29
e-mail: dbundalovrbanac@yahoo.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

14. 1. 2013.
January 14, 2013

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

12. 4. 2013.
April 12, 2013

