

AVANCES EN TERAPEUTICA

EL ACIDO FOLICO Y LA B12, ALGUNOS ASPECTOS

* Dr. José A. Silié Ruiz

** Dr. Pedro P. Paredes

* Hospital Maudsley. Instituto de Psiquiatría de Londres.

** Hospital Nacional de Enfermedades Nerviosas, Londres.

El Acido Fólico y la vitamina B12 son elementos esenciales en la dieta humana por su importancia en la síntesis de los ácidos nucleicos y para mantener la integridad del sistema nervioso.

Los fines de este trabajo son hacer una revisión de los aspectos neuropsiquiátricos de sus deficiencias, pues el tratar sus aspectos generales sería la razón de futuras monografías. Bernhauer (1974) estimó que unas 12,000 publicaciones habían aparecido sobre dichas vitaminas.

Las deficiencias de ambas vitaminas se engloba en el término "Anemias Megaloblásticas", deben su nombre a la médula ósea, Ehrlich (1880) las llamó Megaloblastos, por su mayor tamaño y aspecto anormal.

Estas anemias forman un grupo relativamente raro, pues son menos del 5 o/o de las anemias que son vistas en la práctica clínica (De Gruchy, 1971). Su importancia radica en sus manifestaciones clínicas y en la excelente respuesta al tratamiento.

HISTORIA:

La historia de la vitamina B12 comienza en 1824 con James Scraith Combe de Edimburgo. Otros le atribuyen el inicio a Thomas Addison (1855) de Londres, quien publica en la fecha la clásica descripción de anemia perniciosa. Este término de gran colorido ha persistido y aún en la actualidad es usado por algunos erróneamente para describir la condición sinónima de la Anemia Perniciosa Addisoniana.

Austin Flint es quien primero describe la relación entre la atrofia gástrica y el fallo de asimilación de dicha vitamina. Castle (1929) demuestra que en los casos de anemia megaloblástica existe en el jugo gástrico la falta de una sustancia "hematopoyética". Describe la existencia de los factores extrínseco e intrínseco y señala además la necesidad de ambos para la asimilación de la vitamina.

En el 1925 Whipple demuestra que el hígado es una fuente de sustancias hematopoyéticas, en experimentos con perros deficientes de hierro. Minot y Murphy (1926) demuestran el valor del hígado por vía oral en el tratamiento de la anemia perniciosa.

Nada relevante acontece en las investigaciones sobre la vitamina B12 hasta que Rickes y colaboradores (1948) y Smith Parker (1948) logran purificar la B12 unos tres años más tarde que el ácido fólico.

La primera mención en la literatura médica acerca de un factor hematopoyético diferente a la vitamina B12, es la hecha por Lucy Wills (1932) en una conferencia sobre ane-

mias en países tropicales y no tropicales. Relató sus experiencias mujeres anémicas en Bombay; las que respondieron a la inyección de extracto de hígado "crudo" no así a las de hígado "refinado".

Hogan y Parrot (1943) reportan que bajo ciertas condiciones dietéticas los pollitos dejan de crecer y desarrollan una severa anemia, la cual es susceptible de ser tratada con extracto hepático. Señalan que este compuesto contenido en el extracto hepático probablemente pertenece al complejo B y la llaman Bc.

Pfiffner y colaboradores (1943) logran aislar la forma pura del compuesto Bc a partir del extracto hepático. Señalan: "Se obtienen los cristales en forma de pequeñas esferas las cuales son de color naranja... son muy resistentes al calor y sólo se licuan a temperaturas mayores a los 360°C. cuando se administran a polluelos recién nacidos éstos crecen de una manera satisfactoria y libres de cualquier signo de anemia".

Antes de la obtención sintética del ácido fólico, algunos ya la había obtenido de compuestos naturales como Mitchell (1941) quien la obtiene de la espinaca y es el primero en usar el término Acido Fólico. La forma sintética es obtenida por Hutchings y Angier (1945).

CONSIDERACIONES BIOLOGICAS:

La vitamina B12 pertenece a un grupo de sustancias llamadas cobalaminas. Deoxyadenosylcobalamin, que es la forma como se encuentra intracelular. Methylcobalamina, su forma plasmática y a la vez más abundante.

La vitamina B12 participa en numerosos procesos enzimáticos, tales como la conversión de Succinyl Coa, Methionina, en la síntesis del DNA y el metabolismo del RNA.

Una de las reacciones más importantes en la que participa se encuentra en el proceso de Metilización de homocisteína a Metionina reacción que depende de la presencia del cofactor B12. Esta reacción se ha denominado "la trampa del folato" y es como se explica el hecho de que pacientes con deficiencia de B12 tengan una elevación del folato.

Dichos pacientes tienen una anemia mínima, pero con gran frecuencia complicaciones neurológicas. En las deficiencias de B12 por tanto no se presenta la anemia hasta que no haya deficiencia del folato metabólicamente necesario (Herbert, 1964).

El Acido Fólico bioquímicamente se denomina Pteroylmono-glutámico, perteneciendo al grupo de las Pteridinas, grupo que fue aislado por primera vez de las alas de mari-

posas por Sir Frederiek Gowland Hopkins, considerado uno de los padres de la bioquímica.

Desearnos resaltar el hecho de que a pesar de que varios tejidos en el organismo incluyendo el nervioso son capaces de sintetizar el anillo Pteridínico a partir de GTP, somos incapaces de producir folatos y sus derivados. (Fukushima, 1974; Gal, 1976).

FUENTES:

El hombre depende de fuentes externas para la obtención de la B12. Los requerimientos mínimos diarios se estiman en solo 3 ug. diarios, explicado esto por la gran cantidad que el organismo logra almacenar. Las fuentes principales son una serie de alimentos animales (leche, carnes, vísceras, etc).

La síntesis se realiza en el tracto gastro-intestinal y dependerá de la presencia de la glucoproteína conocida como factor "intrínseco".

El Acido Fólico se obtiene de fuentes vegetales, frutas y verduras frescas. Se almacena principalmente en el hígado y su totalidad en el organismo alcanza entre 5-10 mg.

MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIATRICAS:

Los cambios neuropatológicos en el sistema nervioso debidos a la deficiencia de B12 ocurren en: la médula, los nervios periféricos y el cerebro.

Los primeros reportes de la asociación neurológica de la anemia megaloblástica se le atribuyen a Leichtenstern (1884) y a Lichtheim (1887) quien es el primero en reconocer la típica lesión de las columnas posterior y lateral de la médula espinal.

Numerosos trabajos fueron publicados a partir de esta asociación (Bowman, 1894; Lloyd, 1896). Hasta que Russell y colaboradores (1900) dan la primera descripción completa de la Degeneración Subaguda de la Médula.

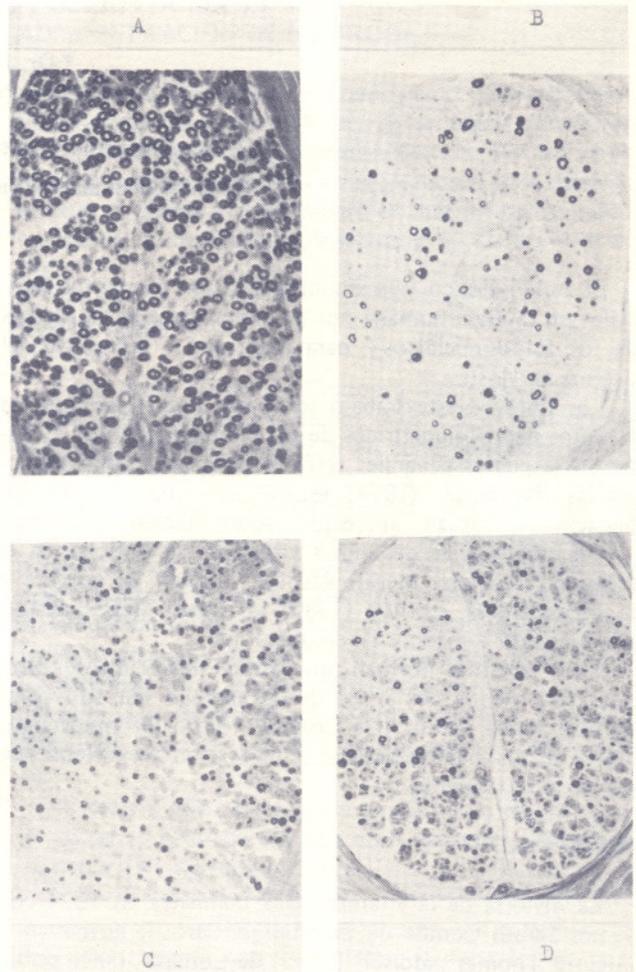
Las manifestaciones neurológicas serán tanto motoras como sensoriales y dependerán de los daños a los diferentes tractos medulares, con un cuadro variado que incluye desde la simple parestesia de las partes distales de las extremidades, ataxia de los miembros inferiores, hasta la total paraplegia (Meritt, 1980).

Las evidencias en la literatura sugieren el hecho de que pequeños grupos de fibras nerviosas en la sustancia blanca de la médula espinal se inflaman y desintegran. Las capas de mielina se destruyen por lo que los haces más afectados son aquellos que contienen el mayor número de fibras mielinizadas (Dimitris, 1978; Knowles, 1978; Ahmed, 1972).

Las lesiones en la médula espinal son mucho más frecuentes en la región cervical y torácica, pero pueden aparecer a cualquier nivel. La neuropatía periférica es quizás la condición más comúnmente asociada a la deficiencia de B12. Los daños a las fibras nerviosas consisten en la degeneración de las capas mielínicas de los axones (Gráfica No.1).

Los primeros estudios anatomopatológicos de los nervios periféricos en la anemia perniciosa fueron hechos por Greenfield (1935) del departamento de anatomía patológica del Queen Square, reporta: la reducción marcada de las

capas de mielina de los nervios periféricos en la degeneración subaguda, esta reducción afectaba todas las fibras nerviosas, pero era más prominente en las fibras de mayor tamaño.



Gráfica No.1:

A—Nervio periférico normal, se aprecian las capas de mielina. B—Caso de neuritis alcohólica. CyD—Neuropatía periférica en caso de Degeneración Subaguda de la médula por deficiencia de B12, nótese la marcada disminución de las capas de mielina.

Numerosos estudios se han llevado a cabo para determinar con exactitud si la parestesia, ataxia, pérdida de la sensación postural, ausencia del reflejo Aquileo, disminución de la sensación de vibración (el encuentro más común) son secundarios a la lesión de columna posterior de la médula o si se deben al involucramiento de los nervios periféricos (Gilliat, 1961; Pallis, 1974; Roos, 1977).

Como clínicamente no existe una completa seguridad en la ubicación de las lesiones se hace necesario el estudio electro-fisiológico para determinar hasta qué nivel existe el compromiso de los nervios.

Las manifestaciones cerebrales de la B12 son menos comunes siendo principalmente confusión, desorientación, irritabilidad y el entorpecimiento de la memoria (Shorvon, 1980; Shorvon, 1981). Considerándose una mayor

proporción de pacientes con manifestaciones cerebrales de lo que antes se atribuían a esta condición.

Debemos señalar que las manifestaciones psiquiátricas tales como depresión, anergia e irritabilidad muchas veces preceden en meses los signos de anemia o involucramiento medular.

Otros problemas psiquiátricos tales como esquizofrenia, estados paranóicos y demencia progresiva han sido frecuentemente asociados con la deficiencia de la B12 (Shulman, 1967). Pero evidencias reales sobre todo en las entidades de tipo funcional (depresiones, esquizofrenia) son muy escasas y no concluyentes.

En un 60 o/o de los casos de anemia perniciosa el ECG es anormal, en los casos menos severos las anomalías son de tipo Theta y en los casos más graves aparecen actividades Deltas que pueden ser focales o paroxísticas.

Los encuentros anatomopatológicos en el cerebro consisten en una difusa e irregular degeneración de la sustancia blanca con poca proliferación de los tejidos gliales, con cambios muy parecidos a las alteraciones medulares (Adams, 1944).

EL ACIDO FOLICO

En líneas generales los hallazgos neuro-psiquiátricos encontrados en los pacientes con deficiencias de este son: Neuropatías periféricas, enfermedad medular, se han reportado casos de Degeneración subaguda de la médula en pacientes con deficiencia de ácido fólico y valores de B12 normales (Pincus, 1972). Además de reacciones cerebrales orgánicas con disminución de las funciones cognitivas, sobre todo memoria y atención.

Los primeros informes de que la deficiencia de folatos puede producir síntomas neurológicos se atribuyen a Spillane (1947, 1959) y Herbert (1964). El trabajo del primero se basó en el caso de una paciente alcohólica de edad media la cual se encontraba en tratamiento con vitamina B1 debido a la neuropatía que presentaba. Dicho tratamiento se mantuvo por 5 meses al cabo de los cuales la paciente desarrolló anemia megaloblástica y una encefalopatía acompañados de un electro muy anormal (Figura 2).

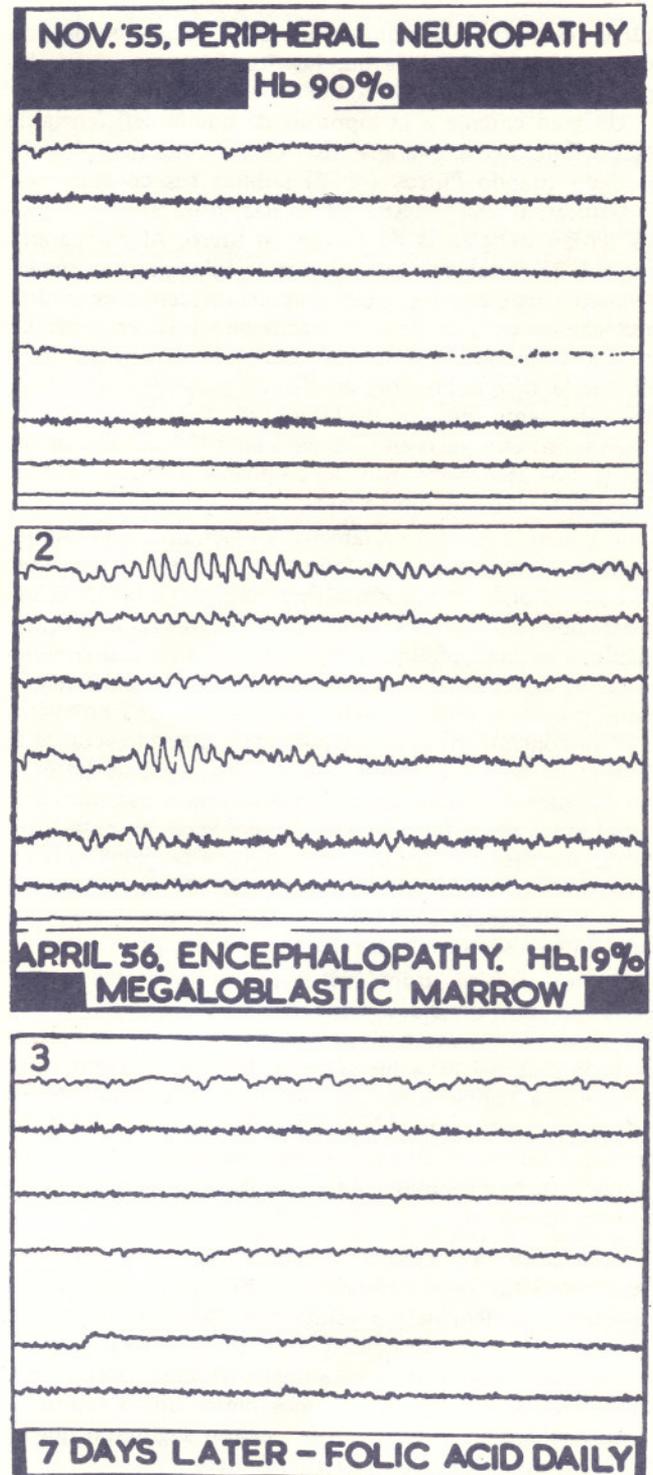
Luego de una semana de tratamiento con ácido fólico la paciente se recuperó de la encefalopatía, su anemia mejoró y el trazado electroencefalográfico retornó a la normalidad.

Los trabajos de Herbert son sin duda uno de los más completos hechos sobre el ácido fólico, siendo el primero en producir la deficiencia del ácido en condiciones experimentales.

El propio Herbert se sometió durante 5 meses a una dieta de vegetales hervidos tres veces, restringiendo la ingesta de Acido Fólico a 5mg. al día. Al cabo de 19 semanas desarrolló anemia megaloblástica, pero ya a las 14 comenzó a notar dificultad en memorizar, insomnio e irritabilidad.

En este experimento demostró que el ácido fólico se encuentra 3 veces en mayor cantidad en el líquido cefalorraquídeo que en el suero sanguíneo, condición ésta única para cualquier compuesto en el organismo.

Grant y colaboradores (1965) estudiando durante 1 año un grupo de pacientes con neuropatías periféricas y mielopatía de origen indeterminado, los cuales presentaban al



Gráfica No.2:

Electro-encefalograma de la primera paciente que se reporta con síntomas neurológicos debidos a la deficiencia de ácido fólico, nótese los cambios dramáticos luego de 7 días de tratamiento.

mismo tiempo anemia megaloblástica; encontraron que 7 de los 10 presentaban deficiencia de Acido Fólico. Aun-

que en este primer estudio no fueron concluyentes, dejaron abierta la posibilidad de que las manifestaciones neurológicas no tuvieron relación con la deficiencia.

Un gran empuje a la hipótesis de que la deficiencia de Acido Fólico genera la aparición de síntomas neurológicos es dado cuando Pincus (1972) publica sus conclusiones.

Utilizando una muestra de 45 pacientes, 24 de los cuales tenían deficiencia de folatos en suero. Al compararlo con los 25 restantes cuyos niveles de folato eran normales demostró que en el primer grupo la incidencia de síndromes cerebrales y el daño al tracto piramidal eran mucho mayores. Siendo el primero en señalar de manera categórica, que la anemia presente en algunos pacientes no influye necesariamente en los hallazgos de tipo neurológico.

Avanzado un poco en el tiempo en 1976 se publican los trabajos de Manzoor y Runcie, ampliamente citado por los investigadores posteriores a ellos.

Trabajando en el departamento de Geriátrica del Hospital Foresthall en Glasgow, encontraron que en 10 pacientes con severa enfermedad neurológica indistinguible de la degeneración combinada subaguda de la médula, el tratamiento con ácido fólico indujo a la remisión casi completa de los signos y síntomas neurológicos. Debe aclararse que estos pacientes tenían niveles normales de B12 en suero.

Para concluir los aspectos puramente neurológicos de la deficiencia de folatos, citaremos los hallazgos de Botez y colaboradores (1978). En una muestra de 5 pacientes con manifestaciones clínicas y electrofisiológicas de polineuropatía, además de evidencia hematológica de deficiencia de ácido fólico, se les instituyó un tratamiento de sustitución, de unas 39 semanas. Sin excepción todos mejoraron sustancialmente en sus signos neurológicos.

En los aspectos psiquiátricos propiamente, las opiniones están muy divididas. Falta mucho por conocer acerca del metabolismo cerebral de este ácido. Desde principios de la década del 60 y luego de los trabajos de Herbert, se comienza a hablar sobre los síntomas neuro-psiquiátricos debidos a la deficiencia de folatos. Anteriormente Arakana (1963) y Luhby (1961) ya habían señalado que errores metabólicos del ácido fólico al nacer, podían producir cuadros de retardo mental.

Pero el primer trabajo documentado sobre el tema lo producen Strachan y Henderson (1967). Estudiaron dos pacientes con demencia en estado avanzado, los que presentaban anemia megaloblástica y deficiencia de folato en sangre. A ambos pacientes se les administró ácido fólico en dosis de reemplazo, con mejoría notable en uno y retorno a la normalidad en el otro. En la ocasión sugirieron que se debía a la administración de Acido Fólico.

Muchas observaciones se han hecho a este reporte, en cuanto a que otros factores pudieron tomar parte en la mejoría. Lo que si es aceptado es el hecho que si bien el Acido Fólico no puede revertir los cambios gruesos que se producen en las demencias seniles, su deficiencia puede ser un factor agravante. Un punto interesante es el hecho de que toda terapia de sustitución de folato debe ser prolongada ya que toma meses el que los niveles en el LCR se normalicen (Shaw, 1971).

Numerosos trabajos se han publicado en la asociación de

la depresión con bajos niveles de Acido Fólico. Reynolds (1966) reporta el estudio de pacientes epilépticos los cuales en prolongada terapia anticonvulsiva, tenían bajos niveles de ácido fólico y presentaban síntomas de tipo depresivo.

Es interesante citar la hipótesis sustentada por Coppen y Reynolds (1970) en la cual ellos tomando como cierta la teoría biogénica de la depresión, señalan que una relación causal entre la deficiencia de folato y la depresión debe existir, si consideramos que la pteridina es un cofactor en la hidroxilación de la Tirosina y el Triptofano, presurosos éstos últimos de la noradrenalina y la serotonina, respectivamente.

La deficiencia de estas dos aminas neurotransmisoras se considera como posible factor etiológico en la depresión. En un reporte más reciente, Botez (1979) encontró niveles bajos de los metabolitos de 5 Hidroxitriptamina en el LCR de pacientes deficientes de folato y cuyos síntomas neuropsiquiátricos fueron susceptibles de mejorar con la terapia de sustitución con el ácido fólico.

A la psicosis post-partum se le ha atribuido relación con la deficiencia de folatos. Thorton (1977) describe el último caso reportado, en una paciente de 17 años, con exámenes pre-natales normales. A las 12 semanas del post-partum presentó manifestaciones depresivas, alucinaciones visuales y numerosas manifestaciones psicóticas.

El cuadro psicótico fue tratado con electroterapia, anti-depresivos y fenotiazidas sin mucho éxito. Pruebas de laboratorio mostraron anemia macrocítica, niveles normales de B12 y bajos niveles de ácido fólico. A pesar de que su cuadro mental no fue asociado a la anemia la terapia con Acido Fólico (5 mg. 3 veces al día) fue iniciada.

Con este régimen al cabo de 7 días su estado mental había mejorado considerablemente, ya al 10^o día la remisión de los síntomas era completa. A pesar de lo impresionante de este reporte sus resultados no han podido ser replicados en investigaciones posteriores.

Se ha señalado la posibilidad de que el Acido Fólico tenga algún papel en la depresión que ocurre en el 5-6 o/o de las mujeres tomando la píldora anticonceptiva (Shulman, 1979). Pero hasta la fecha no se ha llevado a cabo ninguna investigación concluyente sobre el particular.

Finalmente la última entidad sicopatológica a considerar es la Esquizofrenia. Como en todo lo relacionado con esta entidad las teorías son múltiples y de la más diversa índole. Las más fascinante es la que relaciona el ácido fólico, las prostaglandinas y la esquizofrenia.

Las prostaglandinas se derivan básicamente de dos ácidos: el dihimo-gamma linoléico y el araquidónico, para llegar al estado final se requieren una serie de pasos, entre ellos uno en el cual el ácido fólico parece ser un cofactor esencial (Hamber, 1967).

Recientes estudios han demostrado que en la esquizofrenia hay una deficiencia de una de las series de Prostaglandinas (Horrobin, 1977; Horrobin, 1978).

De lo anteriormente enunciado podría concluirse que si el Acido Fólico es necesario para la formación de las prostaglandinas, una deficiencia del mismo podría abrir el camino a la aparición de síntomas esquizofrénicos, claro está esto necesita ser estudiado más a fondo.

BIBLIOGRAFIA

- Adams, R.D. and Kubik (1944). Subacute degeneration of the Brain in Pernicious Anemia. *New England J. Med.* 231, 1–9.
- Addison, T. (1855) On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarenal Capsule. S. Highley, London.
- Ahmed, M. (1972). Neurological Disease and Folate Deficiency *Brit. Med. J.*, 1, 181.
- Angier, R. B. et Al. (1945) Synthesis of a Compound Identical with the L. Casei Factor Isolated from Liver. *Science*, 102, 227–228.
- Arakawa, T. et Al. (1963) Hyperfoliacidemia with Forminoglutamic Acid Following Histidine Loading. *Tohoku J. Exp. Med.* 80: 370–383.
- Bernhauer, K. (1974) Geleiwort. In *Ferment Hormone, Vitamine*, Band III/2 Eds. R. Ammon and W. Drischerl, Thieme, Stuttgart.
- Botez, M. I. et Al. (1978) Polyneuropathy and Folate Deficiency. *Arch. Neurol.* 35:581–584.
- Botez, M. I. et Al. (1979) Folate Deficiency and Decreased Brain 5 Hydroxy–tryptamine Synthesis in man and rat. *Nature*, vol. 278, 182–183.
- Castle, W. B. (1929) Observation on the Etiologic Relationship of Achylia Gastrica to Pernicious Anemia. *Am. J. Med. Sci.*, 178:748–764.
- Coppen, A., Reynolds, E.H. (1970) Folate Deficiency and Depressive Illness. *Brit. J. Psych.* 117, 287–292.
- De Gruchy, G.C. (1971) Clinical Hematology in Medical Practice, Third edition, Blackwell Scientific. Pag. 145.
- Dimitris, P. et Al. (1978) An ultrastructural Study of Subacute Combined Degeneration of the Spinal Cord in Vit. B12 Deficient in Rhesus Monkeys. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 37: 273–299.
- Ehrlich, P. (1880) Beobachtungen über einen Fall von Perniciöser Progressiver Anämie mit Sarcombildung. *Beiträge zur Lehre von der Acuten Herzinsuffizienz. Charite Annalen*, 5: 198–205.
- Fukushima, K. et Al. (1974) Biosynthesis of Biopterin by Chinese Hamster Ovary Cell Culture. *J. Chem.* 294: 4445–4451.
- Gal, E. M. et Al. (1976) Biopterine II Evidence for cerebral Synthesis of 7,8–Dihydrobiopterin in vivo and in vitro. *Neurochem. Res.* 1: 627–629.
- Gilliat R. W. et Al. (1961) The Recording of Lateral Popliteal Nerve Action Potentials in Man. *J. Neurol. Neurosurgery and Psychiatry*, 24, 305–318.
- Grant, H. C. et Al. (1965) Folate Deficiency and Neurological Disease *The Lancet*, 2: 763–767.
- Greenfield J. G. and Carmichael A. (1935) Subacute Degeneration of the Brain in Pernicious Anemia. *New England J. Med.*, 231, 1–9.
- Hamber, M. et Al. (1967) On the Mechanism of Biosynthesis of Prostaglandins E1 and F1 α , *J. Biol. Chem.* 242: 5336–5343.
- Knowles, J. F.. (1978) A Teased Fibre Study of the Median Nerve of Vit. B12 Depleted Baboon. *J. Anat.* 125, 223–230.
- Leichtenstern, O. (1884). Progressive Perniciöse Anämie bei Tabeskranken *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 10: 849–850.
- Lichtheim, L. (1887) Zur Kenntniss der Pernicio Sem. Anemie. *Much. Med. Wochenschr.* 34: 30.
- Lloyd, J. H. (1896) The Spinal Cord in Pernicious Anemia. *J. Ment. Dis.* 21, 225–235.
- Luhby, A. L., et Al. (1961) Relapsing Megaloblastic Anemia in An Infant due to A Specific Defect in Gastrointestinal Absorption of Folic Acid, *Am. J. Dis. Child.* 102: 482–483.
- Manzoor, M. and Runcie, J. (1976) Folate Responsive Neuropathy. Report of 10 cases. *Brit. Med. Journal*, 1, 1176–1178.
- Merrit, H. H. (1980) *Textbook of Neurology*, Sixth Edition, New York.
- Minot, G. R. et Al. (1926) Treatment of Pernicious Anemia by special diet. *J. A. M. A.*, 87: 470–476.
- Mitchell, H. K. et Al. (1941), *J. Am. Chem. Soc.* 63: 2284.
- Pallis, C. A. and Lewis, P. D. (1974) The Neurology of the Gastrointestinal Disease. In *Major Problems in Neurology*. Vol. 3 Ed. J. N. Walton, Saunders Co. LTD, London.
- Pfiffner, J. J. et Al. (1943) Isolation of the Antianemia Factor (Vit Bc) in Crystalline form from Liver. *Science*, 97: 404–405.
- Pfiffner, J. J. (1945) Isolation of An Antianemia Factor (Vit. Bc Conjugate) in Crystalline form from yeast. *Science*, 102: 228–230.
- Pincus, J. H. et Al. (1972) Subacute Combined System Degeneration with Folate deficiency, *J. A. M. A.*, 221: 496–497.
- Reynolds, E. H. et Al. (1966) Anticonvulsant Therapy, Folic Acid and Vit. B 12 Metabolism and Mental Symptoms. *Epilepsia*, 7: 261–270.
- Reynolds, E. H. et Al. (1973) Neurological Disease Associated with Folate Deficiency. *Brit. Med. Journal*, 2, 298–400.
- Rickes, E. L. et Al. (1948) Crystalline Vitamin B12. *Science*, 107: 396–397.
- Roos, D. (1977) Electrophysiological Findings in Gastrectomized Patients with low serum B12. *Acta Neurol. Scand.* 56: 247–255.
- Roos, D. (1978) Neurological Complications in Patients with impaired Vit. B12 Absorption Following Partial Gastrectomy. *Acta Neurol. Scandinavica Supp.* 69–Vol. 59.
- Russell, J. S. et Al. (1900) Subacute Combined Degeneration of the Spinal Cord. *Brain*, 23: 39–110.
- Shaw, D. M. (1971) Folate and Amine Metabolites in Senile Dementia. A combined trial and Biochemical Study. *Psych. Med.*, 1:166–171.
- Shorvon, S. D. et Al. (1980) The Neuropsychiatry of Megaloblastic Anaemia. *Brit. Med. Journal*, 281: 1036.
- Shorvon, S. D. et Al. (1981) The Neurology of Vit. B12 Deficiency (In Preparation).
- Shulman, R. (1967) Vitamin B12 Deficiency and Psychiatric Illness *Brit. Journal of Psych.* 113: 252–256.
- Shulman, R. (1979) An Overview of Folic Acid Deficiency and Psychiatric Illness. In *Folic Acid in Neurology Psychiatry and Internal Medicine*. Raven Press. New York. P–463–474.
- Smith, E. L. et Al. (1948) Purification of Anti-pernicious Anemia Factor. *Biochem. J.* 43: VIII.
- Spillane, J. D. (1947) Nutritional disorders of the Nervous System. Ed. Livingstone LTD.
- Spillane, J. D. (1959) In *Biochemical Aspect of Neurological disorders*. Ed. Cummings and M. Kremes, P–21, 29, 30.
- Strachan, R. W. et Al. (1967) Dementia and Folate Deficiency. *Quartely J. of M., New Series XXXVI*, N 142: 189–204.
- Thornton, W. E. (1977) Folate Deficiency in Puerperal Psychosis. *Am. J. Obs. & Gynecol.*, 129: 222–223.
- Wills, L. (1932) Discussion on Megalocytic Anemias of Tropical and Non-tropical countries. *Proc. R. Soc. Med.* 25: 1703–1728.