

정신과 입원환자의 혈청 Folate농도에 관한 연구

이화여자대학교 의과대학 신경정신과학교실

연 규 율 · 우 행 원

= Abstract =

Serum Folate Concentrations in Psychiatric Inpatients - A Preliminary Study -

Kyu Wol Yun, Haing Won Woo

Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Ewha Womans University

Serum folate levels have been estimated in 187 successively admitted inpatients at Department of Neuropsychiatry, Ewha Womans University Hospital. The mean age of the patients was 34.8 ± 14.9 , and the mean serum folate value was $8.0 \pm 4.0 \text{ng/ml}$. The younger age patients with sleep and conduct disorder and epilepsy had lower serum folate value than older patients with other diseases. In regard to the relation between folate deficiency and psychiatric diagnosis, epilepsy had the lowest serum folate value ($3.6 \pm 1.6 \text{ng/ml}$) and neurosis had the highest value ($10.4 \pm 5.5 \text{ng/ml}$). The patients with low ($0 \sim 2.5 \text{ng/ml}$) serum folate value were 6 cases (3.2%), consisting of 4 schizophrenia, 1 mood disorder and 1 epilepsy. The ratio of patients with low and equivocal (below 5.0ng/ml) serum folate value was 24.6%, epilepsy had the highest proportion (66.6%). None of the alcoholism had low and equivocal serum folate value. 73.9% of patients with low and equivocal serum folate value were continuously ill for more than a year comparing to 48.9% of patients with normal serum folate value, and the difference was significant ($\chi^2 = 3.92, p < 0.05$). Since folate deficiency appeared to be in certain psychiatric disease and related to the chronicity of mental illness, it would be wise to carry out serum folate estimations and to treat the patients with subnormal serum folate value with folate supplements.

서 론

일반적으로는 Vitamin B 12 부족이 정신적 황폐화를 포함하는 여러가지 신경과적 질환과 정신병적 상태의 원인으로 더 잘 알려져 있으며 folate는 Vitamin B 12에 부합되어 감소 된다고 알려져 있다. 따라서 folate투여는 비정상적인 혈액 소견에 대해 좋은 효과를 가질뿐이며 정신과적 증상은 단지 B12

치료에 의해서만 반응한다고¹⁾ 하나 최근에 몇몇 저자들은 Vitamin B 12는 상관 없이 folate 부족만으로도 정신장애를 초래한다고 주장하고 있다²⁾³⁾.

이와같은 folate부족은 수면장애, 기억장애, 불안, 초조등의 정신증상과 연관이 많고⁴⁾ 특히 정신질환중에는 우울증과 치매, 항경련제 복용중인 간질 환자에서 빈도가 높은것으로 알려져 있다⁵⁾⁶⁾.

그러나 Hurdle과 Williams⁷⁾는 다양한 증상을 지

년 노인환자 연구에서 folate 부족의 빈도는 높았으나 부적당한 음식 섭취에 의한 것이라고 생각되었고 folate부족은 일시적인 신체적 그리고 정신적 무능에 의한 이차적 현상이라고 하였다. Jensen과 Olesen⁸⁾도 혈청 folate와 정신질환의 유형 사이에서 상관관계가 없다고 하였고 folate부족이 정신장애의 원인적 인자라고 하는 몇몇 연구가들의 주장을 지지하지 못한 결과가 나왔다고 하였다. 그러나 최근에 다시 folate감소는 정동장애와 매우 관련이 높아 우울증환자, lithium 장기 복용환자에서 Beck의 우울증척도가 낮은 경우 folate농도가 낮았다는 연구 보고⁹⁾가 있고 더구나 입원 초기 우울증환자중 혈청 folate가 부족된 환자에게 folate를 보조적으로 투여할 경우 기분이 좋아지고 입원기간을 단축시켰다는 연구 보고가¹⁰⁾ 나오면서 다시 folate감소와 정신장애 사이의 원인적 관계를 연관시키는 추세이다.

Folate부족은 항우울효과를 가져오는 뇌속의 S-adenosyl methionine과 5-hydroxytryptamine 농도를 감소시킨다. 따라서 folate가 부족된 우울증 환자는 아마도 뇌속의 5-HT 농도가 낮아 있을 것이라고 추측하고 있다.

이런 이유로 단극성, 또는 양극성 정동장애, 정신분열증, 간질, 기타 정신증상이 있는 노인 환자들에게 folate를 보조적으로 준다면 증상호전에 많은 효과가 있을 것이다¹¹⁾¹²⁾.

본연구는 정신과 입원 환자에서 혈청 folate 농도를 측정하여 진단별로 농도차이를 비교해 보고 낮은 folate농도 환자군과 정상인 환자군사이의 혈액학적 소견, 입원전 약물 복용유무, 질병의 만성도, 과거 질병 유무를 비교하여 이결과를 토대로 향후 정신과 입원 환자 진단 및 치료에 도움이 되고자 예비 연구로 시행하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구대상

1990년 9월 1일부터 1992년 4월 30일까지 이화여대 부속병원 신경정신과에 처음 입원된 환자 194명중 7명(이들 모두는 각각 다른 진단분류에 속하면서 folate농도가 정상치로 통계 처리상 제외시켰음)을 제외한 187명을 대상으로 하였다. 성별

로는 남자가 78명, 여자가 109명 이었고 평균 연령은 34.8 ± 14.9 세이었다.

이들의 진단은 병력, 가족면담, 정신의학적 검사 및 심리검사 소견을 토대로 주로 DSM-III-R에 의해 분류하였고, 단지 불안장애, 전환장애, 신체화장애는 편의상 모두 DSM-II의 신경증 범위로 분류하였다.

2. 연구방법

처음 입원된 환자를 대상으로 첫번째 약물 투약되기 전이나 적어도 입원 24시간전에 채혈하여 즉시 검사실로 보내 혈청 folate농도를 측정하였고 본연구에 필요한 정규 혈액검사(Mean corpuscular volume-MCV, Haemoglobin-Hb, Haematocrit-Hct)도 병행하여 실시하였다. 혈청 folate는 방사면역검사(Radioimmuno Assay-RIA)로 측정하였고 folate농도 범위는 Girdwood¹³⁾등이 분류한 세가지 기준에 따랐다(결핍된 경우-low : 0-2.5ng/ml, 감소된 경우-equivocal : 2.6-5.0ng/ml, 정상-normal : 5.1ng/ml 이상).

세가지 기준가운데 결핍된경우와 감소된 경우를 한집단으로(5.0ng/ml이하), 정상환자군(5.1ng/ml이상)을 다른 집단으로 다시 분류하여 두집단간의 혈액학적 소견, 입원전 약물 복용 유무, 질병의 만성도, 과거 질병 유무를 비교하였고 통계는 백분율과 χ^2 -검증을 실시하였다.

연구 결과

1. 연령 및 혈청 folate 농도와 정신과적 진단 (표 1)

대상환자의 평균 연령은 34.8 ± 14.9 세이었고 평균 혈청 folate농도는 8.0 ± 4.0 ng/ml이었다. 연령과 혈청 folate농도를 보면 기질성 정신장애가 59.4 ± 11.9 세로 가장 연령이 높았고 혈청 folate농도는 7.2 ± 3.3 ng/ml 이었다. 반면 수면장애가 14.5 ± 4.5 세로 가장 연령이 낮았고 혈청 folate농도는 5.9 ± 1.1 ng/ml, 행동장애는 16.2 ± 1.8 세로 혈청 folate는 5.4 ± 1.4 ng/ml, 간질의 경우는 23 ± 4.5 세로 다소 연령이 높았으나 혈청 folate는 3.6 ± 1.6 ng/ml로 가장 낮았다. 그러나 연령과 진단에 따른 혈청 folate농도간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

Table 1. Mean age and mean serum folate value in diagnostic groups

Diagnosis	No. of patients	Age(Years)	Serum folate(ng/ml)
Schizophrenia	87	29.6± 9.5	8.1± 4.0
Mood disorder	44	36.8± 14.8	7.5± 3.9
Neurosis	22	39.4± 15.4	10.4± 5.5
Organic mental disorder	16	59.4± 11.9	7.2± 3.3
Alcoholism	7	41.7± 8.1	9.7± 2.2
Conduct disorder	6	16.2± 1.8	5.4± 1.4
Epilepsy	3	23 ± 4.5	3.6± 1.6
Sleep disorder	2	14.5± 4.5	5.9± 1.1
Total	187	34.8± 14.9	8.0± 4.0

각 진단별로 본 혈청 folate농도는 간질 환자의 경우에만 3.6±1.6ng/ml로 낮은 범위에 속하였고 모두 정상 범위안에 있었다. 신경증이 10.4±5.5 ng/ml로 가장 높았고 다음이 알콜중독으로 9.7±2.2 ng/ml, 정신분열증이 8.1±4.0ng/ml, 기분장애가 7.5 ±3.9ng/ml, 기질성정신장애가 7.2±3.3ng/ml, 수면

장애가 5.9±1.1ng/ml, 행동장애가 5.4±1.4ng/ml였고 진단에 따른 유의한 차이는 없었다.

2. 혈청 folate 농도 분류와 진단(표 2, 그림 1) Girdwood 등¹³⁾의 분류에 따른 혈청 folate와 진단별 사이의 관계를 보면 혈청 folate가 아주 결핍된 (0~2.5ng/ml)환자는 전체 환자 187명중 6명(3.2%)

Table 2. Numbers of patients with serum folate values indicating low, equivocal and normal value

Diagnosis	No. of patients	Serum folate(%)		
		low (0-2.5ng/ml)	equivocal (2.6-5.0ng/ml)	Normal (>5.1ng/ml)
Schizophrenia ^a	87	4(4.6)	17(19.5)	66(75.9)
Mood disorder	44	1(2.3)	11(25)	32(72.7)
Neurosis	22	—	3(13.6)	19(86.4)
Organic mental disorder	16	—	4(25)	12(75)
Alcoholism	7	—	—	7(100.0)
Conduct disorder	6	—	3(50)	3(50)
Epilepsy	3	1(33.3)	1(33.3)	1(33.3)
Sleep disorder	2	—	1(50)	1(50)
Total	187	6(3.2)	40(21.4)	141(75.4)

^a X²=73.7, p<0.01

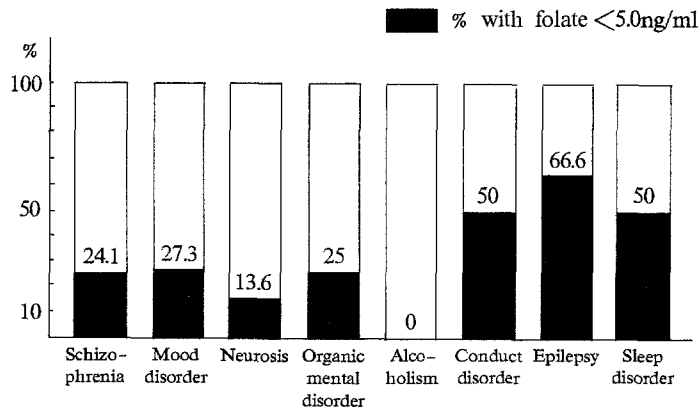


Fig. 1. Low and equivocal serum folate value in 187 patients.

으로 이들중 4명이 정신분열증이었고 그의 기분장애와 간질이 각각 한명씩이었다. folate가 감소된(2.6~5.0ng/ml)환자는 전체 환자 187명중 40명으로 21.4%였고 나머지 141명(75.4%)은 정상(5.1ng/ml이상)이었다. 이러한 질환중 정신분열증의 경우에서만 folate농도 간에 유의한 차이를 보였다($X^2=73.7, p<0.01$).

그림 1은 혈청 folate를 5.0ng/ml이하(low and equivocal)와 5.1ng/ml이상(normal)의 두집단으로 나누어 각 진단별로 비교한 것이다. folate가 5.0ng/ml이하인 경우를 보면 환자수는 아주 적었지만 간질의 경우 66.6%로 가장 많았고 다음이 행동장애와 수면장애로 각각 50%, 기분장애가 27.3%, 기질성정신장애가 25%, 정신분열증이 24.1%, 신경증이 13.6%의 순이었고 알콜 중독인 경우는 7명 모두 정상 범위이었다.

3. 혈액학적 소견(표 3)

Macrocytosis(MCV 증가)를 보인 경우는 혈청 Folate가 5.0ng/ml이하인 46명중 3명(6.5%), 5.1ng/ml이상인 141명중 6명(4.3%)이었고 Haemoglobin 수치가 낮은 경우는 5.0ng/ml 이하인 군에서는 6명(13.0%), 5.1ng/ml이상인 군에서는 19명(13.5%)으로 차이가 없었다. 정상 Haematocrit보다 낮은 경우는 5.0ng/ml이하에선 14명(30.4%), 5.1ng/ml이상에선 25명(17.7%)으로 차이가 있었다.

Table 3. Numbers of patients with serum folate values indicating abnormal haematological findings

Haematological abnormalities	Serum Folate(%)	
	0-5.0ng/ml (N=46)	>5.1ng/ml (N=141)
Macrocytosis	3(6.5)	6(4.3)
Subnormal Hb	6(13.0)	19(13.5)
Subnormal Hct	14(30.4)	25(17.7)
Total	23(50.0)	50(35.5)

전체적으로 비정상적인 혈액학적 소견을 보인 경우는 5.0ng/ml이하에서는 23명(50.0%), 5.1ng/ml이상인 군에서는 50명(35.5%)을 나타내 folate가 감소된 환자들에서 비정상적인 혈액학적 소견을 더 많이 보였으나 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

4. 약물 복용

입원하기 최소 3주전에 약물을 복용한 경우를 보면, 혈청 folate가 5.0ng/ml이하인 46명중 16명(34.8%)이 약물을 복용하였고 반면 정상인 환자군 141명중 53명(37.6%)이 약물을 복용하였는데 두 집단간 유의한 차이가 없었다.

5. 질병의 만성도

입원하기전 1년이상 지속적으로 정신질환을 앓았던 경우를 보면, 혈청 folate가 5.1ng/ml이하인 46명중 34명(73.9%), 정상 환자군 141명중 69명(48.9%)으로 두집단간에 유의한 차이를 보였다($X^2=3.92, p<0.05$).

6. 과거 질병 유무

입원하기전 신체적 질환이 있었거나 현재 다른 질환이 있는 경우를 보면 혈청 folate가 5.1ng/ml이하인 46명중 11명(23.9%), 정상인 환자군 141명중 36명(25.5%)으로 두 집단간 유의한 차이를 보이지 않았다.

고 찰

혈액속의 folate치에 영향을 주는 인자는 여러가지가 있는데 일반적 상태로는 연령, 영양부족, 흡수장애, 위절제술후에 올 수 있고 신체적 질병으로는 류마치스성 관절염, 알콜중독, 간질환, 만성간염, 악성종양, 임신등이고 약물로는 항경련제, 항생제등이 그 요인으로 알려져 있다.

이런 낮은 혈청 folate수치는 반드시 거대적아구증(Megaloblastic anemia)으로는 진행되지 않는다 하더라도 정신장애의 어떤 형태에서는 흔히 생리적 불균형을 반영하기도 하는데⁴⁾, 반드시 folate불균형이 정신장애의 원인 인자가 된다고 볼 수 없다는 주장도 있다⁵⁾. 그러나 혈청 folate결핍은 우울증, 치매, 정신분열증, 장기간 항경련제 투여중인 간질환자에서 빈도가 높다는 견해이다⁶⁾¹¹⁾.

Hurdle과 Williams⁷⁾는 입원 노인환자에서 감소된 folate는 영양부족에 의해 이차적으로 초래된 현상이라고 하였으며 가장 최근에 Hanger등¹⁴⁾이 일반노인에서 조사한바로는 Vitamin B12 감소는 7.3%인데 비해 folate감소는 1%밖에 되지 않아 연령에

다른 생리적 변화 보다는 부적합한 식사나 영양 상태를 더 강조하면서 연령이 높다고 folate부족이 더 많이 오는 것은 아니라고 하였다.

본 연구에서 대상환자의 평균 연령은 34.8 ± 14.9 세, 평균 folate는 $8.0 \pm 4.0 \text{ng/ml}$ 로 Källström 과 NyLöf⁽⁴⁾나 Carney⁽⁵⁾의 보고 보다는 나이가 어렸고 혈청 folate농도는 훨씬 높았으며, 연령이 높은 기질성 정신장애 환자보다는 수면장애, 행동장애, 간질등의 연령이 어린 환자에서 혈청 folate농도가 더 낮게 나타나 연령증가에 따른 상관관계를 보이지 않았다.

초기의 보고들⁽²⁾⁵⁾은 혈청 folate가 특히 우울증과 치매에서 현저히 감소되어 있다고 하였고 그후 Reynolds등⁽¹¹⁾이 folate와 정동장애와의 의의 있는 관계를 보고하였다.

Carney등⁽¹⁵⁾은 최근 우울증 환자의 folate농도가 조증 상태, 정신분열증등의 다른 환자들보다 의의 있게 낮았고 알콜중독 환자는 우울증 환자와 비슷한 수치를 보였으나 다른 질환 보다 더 낮지는 않았다고 보고하여 역시 우울증과 folate농도가 매우 밀접한 관계가 있음을 주장하였다.

Snaith등⁽¹⁶⁾과 Neubauer⁽¹⁷⁾는 간질 환자중 정신 증상이 있는 경우 현저히 folate감소가 있었다고 보고 하였고 Reynolds⁽²⁾도 약물 치료 중인 정신 증상이 있는 간질 환자의 30~90%가 folate감소가 있었다고 보고하였다.

본 연구에서 진단별로 본 folate농도는 신경증, 알콜중독에서 비교적 높은 수치를 보였고 정신분열증, 기분장애, 기질성 정신장애는 비슷하였고 행동장애, 수면장애의 경우 folate 농도가 감소되었으나 모두 정상 범위안에 속하였고 Carney⁽⁵⁾의 보고 보다 훨씬 높은 수치를 나타냈다. 간질 환자의 경우는 3명에 불과 했지만 평균 folate농도는 $3.6 \pm 1.6 \text{ng/ml}$ 로 가장 낮은 수치를 보인점은 같은 결과 이었다.

정상 혈청 folate수치는 일반적으로 3~15ng/ml 범위에 속하는 경우를 말한다. 그러나 학자들에 따라 견해 차이가 있어 Waters와 Mollin⁽¹⁸⁾은 5.9~21μg/ml로 정의하였고 Girdwood 등⁽¹³⁾은 2.6~5 ng/ml사이의 수치에 대해서는 다소간의 불확실한 면이 있기 때문에 5.1ng/ml이상일 때에만 확실한 정상 수치로 간주하며 2.5ng/ml이하인 경우엔 뚜

렷이 folate결핍이 있는 것으로 구분하였다.

본 연구에서 folate결핍($0 \sim 2.5 \text{ng/ml}$)이 있는 환자수는 전체 187명중 6명으로 3.2%이었고 정신분열증의 경우는 4.6%, 기분장애의 경우는 2.3%로 이전의 연구 결과들⁽²⁾⁵⁾⁶⁾⁸⁾(5.2~22.5% 범위)보다는 folate결핍이 현저히 적었다. 그러나 간질의 경우는 3명중 2명이 folate 부족을 보였고 평균 folate도 가장 낮아 Reynolds등⁽²⁾의 결과와 일치 하였다.

혈청 folate를 5.0ng/ml이하와 5.1ng/ml이상의 두 군으로 비교했을때 전체 환자 187명중 24.6%가 folate감소를 보였는데 이비율도 위의 결과보다 낮은 비율이었으나 정신질환과의 연관관계를 나타냈다고 보았다.

여기서 알콜중독의 경우 folate부족 환자가 한명도 없었다는 점은 Carney⁽⁵⁾나 Carney등⁽¹⁵⁾의 연구 결과와 같았다.

본 연구에서 혈액학적 소견과 혈청 folate와의 관계에서 유의한 차이는 없었으나 folate가 감소된 환자에서 비정상적 혈액학적 소견을 더 많이 보였는데 대적혈구중(Macrocytosis)은 적고 Haematocrit 수치 감소가 더 많았다는 점에서 Carney⁽⁶⁾의 보고와는 차이를 보였다.

Källström 과 NyLöf⁽⁴⁾, Carney와 Sheffield⁽¹⁰⁾는 folate부족은 Barbiturates, Phenothiazines, Tricyclic antidepressants와 같은 항정신병 약물과 음식에서의 folate부족, 신체적 질환, 정신질환의 만성도와 상관 관계가 있다고 하였고 Carney⁽⁶⁾는 특히 이들중 질병기간과 매우 관련이 있다고 보고하면서 이유는 정신장애에 2차적으로 오는 무관심, 자기소홀, 음식섭취의 불량, 또 신체적 쇠약 때문이라고 하였다. 그러나 Reynolds등⁽²⁾은 Barbiturates와 folate부족과의 관계를 분명히 발견하지 못했고 Gunderson⁽¹⁹⁾도 항우울제가 folate수치에 영향을 주지 못했으므로 약물과는 무관하다고 주장 하였다.

본 연구에서는 약물 복용 유무와 환자의 과거 신체적 질병과 folate감소와의 유의한 차이가 없었으나 folate농도가 감소된 환자군에서 정신질환으로 입원하기까지의 질병기간이 1년 이상인 경우가 folate농도가 정상인 환자군보다 훨씬 높게 나타나 질병의 만성도와 folate부족과의 관련성을 확인해 주었다.

Methyl folate는 S-adenosyl methionine(SAM)의

합성에 필요한 것으로 SAM은 뇌속에서 주로 methyl donor로 작용하여 amine, neurotransmitters, proteins, nucleoproteins의 합성과 membrane reactions에 관여 하며 특히 SAM과 Methyl folate는 항우울 작용이 있다고 알려져 있다²⁰⁾. 그래서 최근에는 folate가 부족한 정신분열증, 우울증이나 간질 환자들에게 methyl folate를 투여한후 현저히 증상의 호전이 있었고 사회적으로도 많이 회복되었다는 보고가¹⁰⁾¹¹⁾²¹⁾있으며 Young과 Ghadirian¹²⁾도 folate가 부족한 정신장애 환자에게 보조적으로 methyl folate를 주어야 한다고 주장하였다.

folate부족과 정신장애와의 관계 연구가 계속 나오고 있으나 아직까지 뚜렷한 원인적 인자는 밝혀주지 못하였고 folate부족이 정신장애의 2차적으로 온 것인지 아니면 folate부족으로 뇌신경계의 변화를 초래하여 정신장애를 일으킨 것인지에 대해서는 아직도 논란이 많다.

본 연구는 혈청 folate농도에 관해 영양학적, 생화학적으로 연구 고안된 것이 아니고 일정 기간 동안 잇달아 입원된 정신과 환자에서 혈청 folate와 정신장애와의 관계를 주로 역학적인 면에서 연구 고안하여 예비적으로 조사 분석 한 것이다. 따라서 앞으로 입원 당시 증상이 악화 되었을 때와 folate 투여후 증상이 호전된후 folate농도 변화를 비교하는 연구가 있어야 할 것이며 밀접한 관계가 있는 Vitamin B 12와 folate와의 관계도 병행하여 조사할 필요가 있다고 사료되는 바이다.

결 론

1990년 9월 1일 부터 1992년 4월 30일 까지 이 화여대 부속병원 신경정신과에 처음 입원한 환자 187명에 대해 혈청 folate농도를 측정하여 진단별로 비교하였고 folate농도가 감소된 환자와 정상인 환자군을 분류하여 혈액학적 소견, 입원전 약물 복용 유무, 질병의 만성도, 과거 질병 유무들에 관해 비교 분석하였다.

결론은 다음과 같다.

- 1) 대상환자의 평균 연령은 34.8 ± 14.9 세, 평균 혈청 folate농도는 8.0 ± 4.0 ng/ml이었다.
- 2) 연령이 낮은 수면장애, 행동장애, 간질 환자군에서 혈청 folate농도가 낮았다.

3) 진단별로는 간질 환자의 경우가 3.6 ± 1.6 ng/ml로 가장 낮았고, 신경증이 10.4 ± 5.5 ng/ml로 가장 높았으며 각 진단간에 유의한 차이는 없었다.

4) 혈청 folate가 결핍된(0~2.5ng/ml)환자수는 총 187명중 6명으로 3.2% 이었고, 이들은 정신분열증이 4명, 기분장애와 간질 환자가 각각 1명이었다.

한편, 혈청 folate가 결핍되었거나 감소된(5.0ng/ml이하)환자수는 총 187명중 46명으로 24.6%를 나타냈고 진단별로는 간질의 경우가 66.6%로 가장 많았고 알콜 중독의 경우엔 한명도 없었다.

5) 혈청 folate가 결핍되었거나 감소된(5.0ng/ml 이하) 환자 46명중 23명(50.0%)이 비정상적인 혈액학적 소견을 보였고, 34명(73.9%)이 1년이상 정신 질환의 병력을 갖고 있었으며 정상환자군과 비교시(48.9%)유의한 차이를 보였다($X^2=3.92$, $p < 0.05$).

6) 이상의 결과로 볼 때 장기간 정신질환을 앓는 경우 혈청 folate농도 저하가 올 수 있으므로 정신과 입원 환자에서 folate측정과 감소된 환자에게 보조적으로 folate를 투여하는 것이 환자 증상 개선에 도움이 될 수 있다고 생각 되었다.

References

- 1) Shulman K : A Survey of vitamin B 12 deficiency in an elderly psychiatric population. *Brit J Psychiat* 1967 : 113 : 241-51
- 2) Reynolds EH, Preece JM and Johnson AL : Folate metabolism in epileptic and psychiatric patients. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1971 : 34 : 721-32
- 3) Hunter R, Jones M, Jones TG, et al : Serum B 12 and folate concentrations in mental patients. *Brit j psychiat* 1967 : 113 : 1291-95
- 4) Källström B and Nylöf R : Vitamin B 12 and folic acid in psychiatric disorders. *Acta Psychiat Scan* 1969 : 45 : 137-52
- 5) Carney MWP : Serum folate values in 423 psychiatric patients. *Brit Med J* 1967 : 4 : 512-6
- 6) Carney MWP and Sheffield BF : Serum folic acid and B 12 in 272 psychiatric in-patients. *Psychol Med* 1978 : 8 : 139-44
- 7) Hurdle ADF and Williams TCG : Folic acid deficiency in elderly patients admitted to hospital. *Brit Med J* 1966 : 2 : 202-5

- 8) Jensen ON and Olesen OV : *Folic acid concentrations in psychiatric patients. Acta Psychiat Scan* 1969 : 45 : 289-94
- 9) Coppen A and Saleh A : *Plasma folate and affective morbidity during long-term lithium therapy.* 1982 : 141 : 87-9
- 10) Carney MWP and Sheffield BF : *Associations of sub-normal folate and B 12 and effects of replacement therapy. J Nerv Ment Dis* 1970 : 150 : 404-12
- 11) Reynolds EH, Carney MWP and Toone BK : *Methylation and mood. Lancet* 1984 : 2 : 196-8
- 12) Young SN and Ghadirian AM : *Folic acid and psychopathology. Prog-Neuropsychopharmacol-Biol-Psychiat* 1989 : 13(6) : 841-63
- 13) Girdwood RH, Thomson AD and Williamson J : *Folate status in the elderly. Brit Med J* 1967 : 2 : 670-2
- 14) Hanger HC, Sainsbury R, Gilchrist NL et al : *A community study of vitamin B 12 and folate levels in the elderly. J Am Geriat Soc* 1991 : 39(12) : 1155-9
- 15) Carney MWP, Chary TK, Laundry M, et al : *Red cell folate concentrations in psychiatric patients. J Affective Disord* 1990 : 19(3) : 207-13
- 16) Snaith RP, Mehta S and Raby AH : *Serum folate and vitamin B 12 in epileptics with and without mental illness. Brit J Psychiat* 1970 : 116 : 179-83
- 17) Neubauer C : *Mental deterioration in epilepsy due to folate deficiency. Brit Med J* 1970 : 2 : 759-61
- 18) Waters AH and Mollin DL : *Studies on the folic acid activity of human serum. J Clin Path* 1961 : 14 : 335-44
- 19) Gunderson HJG : *Serum folate in psychiatric patients under long-term treatment with tricyclic neuroleptic drugs. Acta Psychiat Scan* 1969 : 45 : 133-6
- 20) Carney MWP : *Neuropharmacology of S-adenosylmethionin. Clin Neuropharmacol* 1986 : 3 : 235-43
- 21) Reynolds EH : *Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. Lancet* 1990 : Aug 18 : 336(8712) : 392-5