

**KANTİTATİF OTORADYOGRAFİ TEKNİĞİ (I)
BEYNİN LOKAL GLUKOZ METABOLİZMASININ ÖLÇÜLMESİ***

Dr. Gülten TUNALI**

Son yıllarda geliştirilen Kantitatif Otoradyografi tekniği ile beynin makroskopik olarak tanınabilen çeşitli sütüktürlerinin lokal glukoz metabolizmasını ölçmek diğer bir deyişle metabolik haritasını yapmak mümkün olmuştur. Metodun diğer önemli bir özelliği de insana uygulanabilir oluşudur.

Bu araştırmada metod albino sıçanlara uygulanarak lokal glukoz kullanımı ölçülmüştür. Lokal glukoz kullanımı serebral korteks ile subkortikal gri cevherde yüksek, beyaz cevherde düşük bulunmuştur. En yüksek değerler korpus genikulatum mediale, kollikulus inferior ve işitme korteksine ait olup bu yapıların hepsi işitme fonksiyonu olan anatomik yapılardır.

Beynin enerji metabolizması ile ilgili bilgilerimizin çoğu Kety ve Schmidt (3) tarafından geliştirilen Nitröz Oksit tekniğinden elde edilmiştir. Fakat bu metod ile beynin bir bütün olarak ortalama enerji metabolizmasını ölçebilmek mümkündür (4).

Vücudun çeşitli dokuları metabolik yönden homojen olduğu halde beyin dokusu, metabolik aktivitesi birbirinden çok farklı olan çok sayıda sütüktürel komponentten oluşan heterojen bir organdır. Bu nedenle beynin makroskopik olarak tanınabilen her bir sütüktürünün ayrı ayrı lokal metabolizma hızını ölçebilen kantitatif otoradyografi tekniği, nörolojik bilimlerden açısından önemli bir aşamadır.

* Bu araştırma İskoçya'nın Glasgow kentinde Glasgow Üniversitesine bağlı Beyin Metabolizma Laboratuvarında (Wellcome Surgical Institute) yapılmıştır.

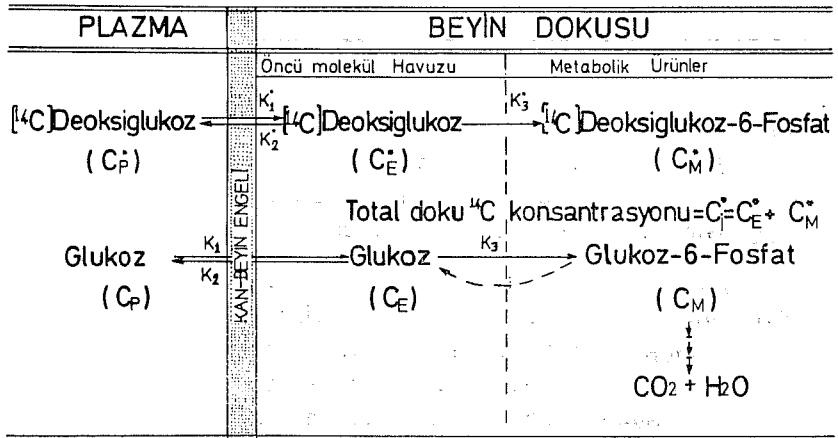
** Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı Doçenti.

Bu deneysel araştırmada bu yöntem albino sıçanlara uygulandı ve beynin çeşitli yapılarına ait lokal glukoz kullanımı ölçüldü.

MATERYEL VE METOD

Bu metdeda glukozun işaretli analogu olan 2-deoksi-D [¹⁴C] glukoz kullanılır. 2-deoksi glukozun metabolizması, glukoz metabolizması ile aynıdır. Fakat glukozdan farklı olarak ürünü olan [¹⁴C] deoksiglukoz-6 fosfat dokularda tutulur ve bu nedenle kantitatif otoradyografi için çok uygundur (8).

Modelin tanımlanması : Őekil 1, geliştirilmiş modeli göstermektedir. Plazmada bulunan 2 DG ve glukoz, kan-beyin engelinde (barrier) bulunan ve transpottan sorumlu olan "taşıyıcı" için yarışmaya girer. [¹⁴C] deoksiglukoz ve glukoz doku içine taşınır. Öncü molekül havuzundan (precursor pool) plazmaya geri taşınmasında rolü olan "taşıyıcı" ve fosforilasyondan sorumlu olan heksokinaz enzimi için de birbirleriyle yarışmaya girerler. Heksokinaz enzimi, [¹⁴C] deoksiglukozu [¹⁴C] deoksiglukoz-6-fosfata, glukozu ise glukoz 6-fosfata çevirir. [¹⁴C] deoksiglukoz-6-fosfat diğer enzimler için uygun bir substrat olmadığından dokularda hapsedilir ve biriktirilir. Diğer taraftan glukoz-6-fosfat birikmez, karbondioksit ve su hasil oluncaya kadar metabolize olur. Model deoksiglukozun bu kimyasal özelliklerine göre geliştirilmiştir.



Őekil 1: Modeli Őematik Olarak Göstermektedir.

C_T : Beyin dokusundaki total [¹⁴C] konsantrasyonunu, C_P^{*} ve C_E^{*} : [¹⁴C] deoksiglukoz ve glukozun arteriyel plazmadaki konsantrasyonlarını, C_E^{*} ve C_E :

öncü molekül havuzundaki (Precursor Pool) $[^{14}\text{C}]$ deoksiglukoz ve glukoz konsantrasyonlarını, C^*_M dokudaki $[^{14}\text{C}]$ deoksiglukoz - 6 - fosfat konsantrasyonunu

ifade etmektedir. k_1^* , k_2^* , k_3^* sabiteleri: sırasıyla $[^{14}\text{C}]$ deoksiglukozun taşıyıcı aracılığı ile plazmadan dokuya transportu, yine taşıyıcı aracılığı ile dokudan plazmaya geriye transportu ve heksokinaz enzimi ile fosforilasyonu ile ilgili olan hız sabiteleridir. k_1 , k_2 , k_3 ise glukoz için, aynı hız sabiteleridir. $[^{14}\text{C}]$ deoksiglukoz ve glukoz, her iki substratın plazmadan dokuya ve dokudan plazmaya transportundan sorumlu olan taşıyıcı için ve yine her iki substratın fosforilasyonundan sorumlu olan heksokinaz için rekabet ederler (8).

$$R_i = \frac{C_i^*(T) - k_1^* e^{-(k_2^* + k_3^*)T} \int_0^T C_p^* e^{(k_2^* + k_3^*)t} dt}{\left[\frac{\lambda \cdot V_m^* \cdot K_m}{\emptyset \cdot V_m \cdot K_m^*} \right] \left[\int_0^T \left(\frac{C_p^*}{C_p} \right) dt - e^{-(k_2^* + k_3^*)T} \int_0^T \left(\frac{C_p^*}{C_p} \right) e^{(k_2^* + k_3^*)t} dt \right]}$$

$[^{14}\text{C}]$ deoksiglukoz kana verildiğinde, sirkülasyon için gerekli olan zaman (T) getikten sonra, herhangi bir beyin dokusundaki glukoz kullanım hızı: R_i , o dokuda T zamanında ölçülen toplam $[^{14}\text{C}]$ konsantrasyonundan C_i^* , glukoz ve $[^{14}\text{C}]$ deoksiglukozun 0 dan T ye kadar geçen zaman aralığındaki arteriyel plazma konsantrasyonlarından, k_1^* , k_2^* , k_3^* hız sabiteleri ve 6 ayrı sabiteden meydana gelen tek lumped sabitesinden hesaplanabilir. Formülün uygulanabilmesi için, $[^{14}\text{C}]$ deoksiglukozun takip edilebilir miktarda olması, arteriyel plazmadaki glukoz konsantrasyonlarının ve dokunun glukoz metabolizmasının, ölçüm periyodu süresince sabit kalması gereklidir (8).

Lumped sabitesi: $(\lambda \cdot V_m^* \cdot K_m / \emptyset \cdot V_m \cdot K_m^*)$ 4 ayrı faktörden meydana gelir. I/\emptyset , λ , V_m^*/V_m ve K_m/K_m^* . \emptyset sıfır ila bir arasında bir değer olup glukoz 6 fosfataz aktivitesini ifade eder. \emptyset değeri bütün beyin bölgeleri için 1 veya bire yakındır. İkinci faktör olan λ : doku içindeki $[^{14}\text{C}]$ deoksiglukoz ve glukozun dağılım volümlerinin oranına eşittir. $[^{14}\text{C}]$ deoksiglukoz için beyin çeşitli dokularında farklı ise de glukozun dağılım volümü de orantılı şekilde farklılık gösterdiğinden λ , bütün beyin dokuları için sabittir. V_m^*/V_m : $[^{14}\text{C}]$ deoksiglukoz ve glukozun heksokinaz vasıtasıyla maksimal fosforilasyon hızları arasındaki orantıyı ifade eder. K_m/K_m^* : Michaelis - Menten sabiteleri aynı enzimin kinetik özelliğini temsil eder ve bütün beyin dokuları için sabittir. Bu sabitelerin hesaplanmasında uygulanan metod Sokoloff ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (8).

Lokal serebral glukoz kullanımının ölçülmesi : Bilgisayar tarafından yukarıda açıklaması yapılan formüle göre beyin dokusundaki lokal glukoz kullanımı hızı R_i : her deneyde ölçülen şu değişkenlerden hesaplanmaktadır :

1) $[^{14}\text{C}]$ deoksiglukozun, enjeksiyonunun başlangıcı olan sıfırdan öldürme zamanı olan T ye kadar geçen zaman aralığında arteriyel plazmada ölçülen $[^{14}\text{C}]$ deoksiglukoz konsantrasyonları,

2) Aynı zaman aralığında ölçülen ve o deney için sabit olan arteriyel plazmadaki glukoz seviyeleri,

3) Öldürme zamanında dokuda otoradyografik olarak tayin edilen lokal ^{14}C konsantrasyonu : $C_i^*(T)$

4) k_1^* , k_2^* , k_3^* hız sabiteleri ve lumped sabitesi

($\lambda V_m^* K_m / \emptyset V_m K_m^*$), herbir deney için ölçülmez. Diğer hayvan gruplarından deneylerle elde edilmiş olan değerler kullanılır. Bu araştırmada Sokoloff ve arkadaşlarının uyanık sıçanlar üzerinde yaptıkları deneylerden elde ettikleri sabite değerleri kullanılmıştır (8).

Araştırmada ağırlığı 300 ila 400 gram arasında olan 7 tane normal, erişkin, erkek Spargue Dawley sıçanı kullanıldı. Hafif halothene (% 1) anestezisi altında ameliyat mikroskobu (Zeiss 28868 operating microscope) kullanılarak 2 femoral arter ve 1 femoral vene polietilen kateter kondu. İnsizyon yerleri sütür konarak kapatıldı. Hayvanlar alt karın ve kalça eklemleri etrafından alçıya alındı. Haloten anestezisi sonlandırıldı. Kurşun tuğla üzerinde flaster ile sabitleştirilen hayvanlar, en az iki saat süreyle aneztezinin etkisinden iyileşmeye terk edildi. Deney süresince arteriyel tansiyon, femoral arterlerden birine bağlı olan manometre ile kaydedildi. Ayrıca rektal ısı kontrolleri yapıldı ve gereği halinde hayvan ısıtılarak ısının fizyolojik sınırlarda kalması sağlandı.

Kimyasal maddeler : 2 deoksi -D $[^{14}\text{C}]$ glukoz, New England Nuclear Corp. England'dan temin edildi.

Lokal glukoz kullanımının ölçülmesi : Deneyin başlangıcından önce içinde 1.0 ml distile su bulunan ağız kapalı ve kapakları 1 den 14 e kadar numaralandırılmış olan 14 plastik şişe ve yine üzerlerinde numaraları bulunan 14 tane plastik mikrosantrifüj tüpü hazırlandı.

Deneye $[^{14}\text{C}]$ deoksiglukozun, 125 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ dozunda ve venöz kateter yoluyla enjeksiyonu ile başlandı. Deneyin başladığı andan

İtibaren ilk 1 dakika içinde 0, 15, 30, 45. saniyelerde ve daha sonra da 1, 2, 3, 5, 7.5, 10, 15, 25, 35 ve 45. dakikalarda ortalama 0.040 ml arteriyel kan örnekleri alındı. Zaman tayininde kronometrik ölçümler kullanıldı. Alınan kan numuneleri Beckman Microfuge B ile santrifüj edildi. 1 den 14 e kadar numaralandırılmış olan ve santrifüj edilmiş olan arteriyel kan numunelerinden 0.020 ml lik plazma numuneleri, otomatik pipetle aynı numara ile işaretlenmiş ve içinde 1.0 ml distile su bulunan plastik şişelere ilave edildi. Kapakları kapatıldı. Deney sonrasında bu plastik şişelere, toluen ihtiva eden sintilasyon sıvısı ilave edildi ve plazmadaki ^{14}C miktarı Liquid Scintillation Counter ile tayin edildi. Herbir numunedeki ^{14}C konsantrasyonu 3 kez tayin edildi ve ortalaması alındı. Mikrosantrifüj tüpünde arta kalan plazma numunelerinden, Beckman Glucose Analyzer cihazı ile ve enzimatik metotla glukoz miktarları tayin edildi. Deneyin 35. dakikasında alınan arteriyel kan numunesinde pH, pCO_2 , pO_2 tayin edildi.

Dokudaki ^{14}C konsantrasyonu tayini : Beynin değişik sütrüktürlerindeki ^{14}C konsantrasyonu kantitatif otoradyografi tekniği ile tayin edildi. Deneyin 45. dakikasında hayvanın başı giyotin ile kesildi. Beyin mümkün olan en kısa zamanda kafatasından çıkarıldı ve izopenten içinde donduruldu. Daha sonra beyin izopenten içinden alınıp içinde karbondioksit buzu bulunan kutuya kondu ve sathı frozen section embedding medium ile kaplandı. Daha sonra beyin koronal kesitleri alındı. Elde edilen kesitler cam lameller üzerine yapıştırıldı ve sıcak plate üzerinde kurutuldu. Daha sonra cam lameller kartlara yapıştırıldı. Beyin kesitlerini ihtiva eden kartlar, konsantrasyonları 44 ila 2500 arasında değişen (nanocurie değeri olarak) ve ^{14}C benzoik asit kullanılarak hazırlanmış olan 12 standart ve filimle (Kodak Medical X ray type) birlikte kasetlere kondu. 5-6 günlük ekspozisyonundan sonra elde edilen filimler, Quantimet 720 Image Analyzer ile değerlendirildi. Filimlerdeki beyin yapılarının değerlendirilmesinde sıçan beyni anatomi atlaslarından yararlanıldı (12). Herbir sütrüktür için birbirine komşu 6 beyin kesitinden sağ ve sol taraflardan 12 optik dansite değeri okundu ve ortalaması alındı. Otoradyografik filimlerde tanınabilen sütrüktürler için lokal glukoz kullanım hızı bu amaçla programlanmış olan Bilgisayar tarafından daha önce sunulan formüle göre hesaplandı.

BULGULAR

Aşağıdaki tablo beynin çeşitli sūtrūktūrlarına ait lokal glukoz kullanımını gōstermektedir.

GRİ CEVHER

Frontal korteks	1.00 ± 0.06
Sensorimotor korteks	0.96 ± 0.09
Paryatal korteks	0.93 ± 0.03
Auditor korteks	1.27 ± 0.04
Korpus genikulatum mediale	1.30 ± 0.04
Talamus (lateral nukleus)	0.92 ± 0.02
Talamus (Ventral nukleus)	0.75 ± 0.04
Hipotalamus	0.59 ± 0.04
Hippokampus	0.87 ± 0.05
Kaudat nukleus	0.95 ± 0.05
Globus Pallidus	0.55 ± 0.03
Substantia nigra	0.67 ± 0.03
Inferior kollikulus	1.61 ± 0.19
Pontin gri cevher	0.60 ± 0.02
Serebellum korteksi	0.54 ± 0.02
Serebellum nukleusları	0.94 ± 0.05

BEYAZ CEVHER

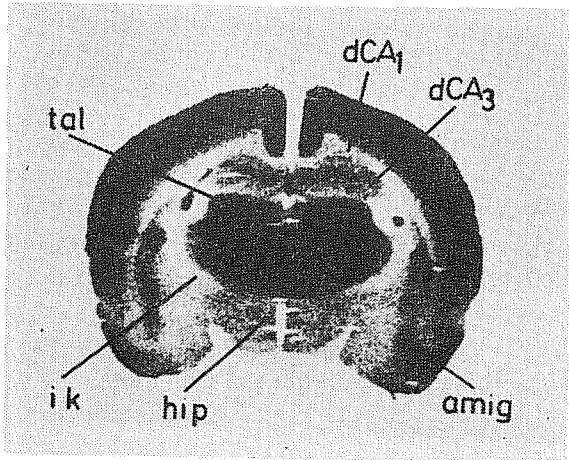
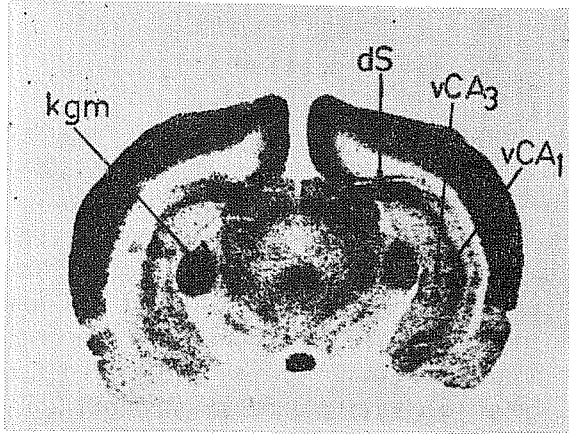
Korpus kallozum	0.41 ± 0.04
İnternal kapsül	0.31 ± 0.04
Serebellum beyaz cevheri	0.36 ± 0.02

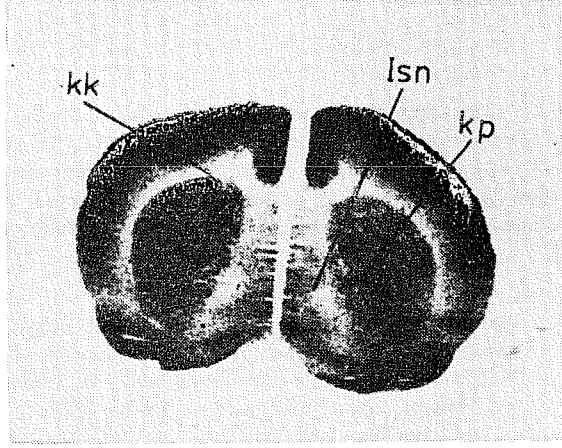
Değerler ortalama ve standart hata olarak sunulmuştur.
Glukoz kullanımı : μ mol/gm/dak.

Resim 1, 2, 3 : Farklı seviyelerdeki beyin kesitlerinin otoradyogramlarından hazırlanmıştır.

Optik dansite direkt olarak serebral glukoz kullanımı ile doğru orantılıdır. Yani resimde koyu olarak görülen beyin sütrüktürlerinde glukoz kullanımı fazla, açık olarak görülen beyin sütrüktürlerinde glukoz kullanımı azdır. Korteks ile subkortikal gri cevherde glukoz kullanımı beyaz cevhere (korpus kallozum, ve internal kapsül) kıyasla daha fazladır.

Kısaltmalar : kgm : korpus genikulatum mediale, dS, vCa₃, vCa₁ : hipokampusun çeşitli bölgeleri, tal : talamus, i.k : internal kapsül hip : hipotalamus, amig : amigdala kk : korpus kallozum, lsn : lateral septal nukleus, kp : kaudat - putamen.





TARTIŞMA

Yukarıdaki tabloda görüldüğü gibi beynin çeşitli makroskopik yapılarının glukoz metabolizma hızı birbirinden çok farklı bulunmuştur. Yani beyin, glukoz metabolizması yönünden heterojen bir organdır. Çeşitli yapılar arasındaki farklılığın sınırları, beyaz cevhere ait yapılarda dar olduğu halde, (0.31 - 0.41 $\mu\text{mol/gm/dak.}$) gri cevhere ait yapılarda oldukça geniştir. (0.54 - 1.61 $\mu\text{mol/gm/dak.}$) En yüksek değerler beyin korteksine, en düşük değerler ise subkortikal beyaz cevhere aittir (Tablo ve resim 1, 2, 3). Gri cevherin glukoz kullanımı, beyaz cevherin glukoz kullanımının 2 ila 4 misli kadardır. En yüksek değerler, auditor kortekse, korpus genikulatum mediale ve inferior kollikulusa aittir. Beynin bu bölgeleri işitme fonksiyonu ile ilgili olup, metabolik yönden sıçan beyninin en aktif bölgeleridir. Araştırma bulgularımız, aynı konuda yapılan diğer araştırma bulguları ile yakın benzerlik göstermektedir (8, 9).

[^{14}C] deoksiglukoz metodu ile laboratuvar hayvanlarında beynin makroskopik sütrüktürlerinin glukoz kullanım hızlarını simultane olarak ölçmek mümkün olmuştur. Bu metod geliştirilmeden önce uygulanan metodlar, beynin bir bütün olarak ortalama enerji metabolizma hızını ölçüyordu. Uygulanan eski metodlarla, ancak beyin fonksiyonlarında, büyük ve yaygın değişiklik yapan patolojik durumların neden olduğu metabolizma değişikliğini göstermek mümkündü. Cysa beyin diğer birçok organ gibi, enerji metabolizması yönünden

homojen bir organ değildir. Tam tersine fonksiyonel ve metabolik aktivitesi birbirinden çok farklı olan ve bağımsız olarak düzenlenmiş çok sayıda üniteden oluşan heterojen bir organdır (8). Bu nedenle her bir fonksiyonel ve yapısal ünitenin lokal metabolizma hızını ve lokal kan akımı ölçümlerini mümkün kılan kantitatif otoradyografi tekniği nörolojik bilimler açısından büyük bir aşamadır. Bu metod- da kullanılan otoradyografi filimlerine bakarak çeşitli fizyolojik, farmakolojik ve patolojik durumlarda, enerji metabolizması artmış veya azalmış olan beyin bölgelerini tanıyabilmek mümkündür.

Metodun değişik uygulamaları göstermiştir ki fonksiyonel aktivite ile metabolizma hızı arasında çok yakın ilişki vardır (9). Gerçekten fonksiyonel yönden daha aktif olan beyin sütrüktürlerinin glukoz metabolizma hızı da daha yüksektir. En yüksek glukoz kullanım değerleri, auditor kortekse korpus genikulatum mediale ve kollikululus inferiora ait değerler olup bu sütrüktürlerin hepsi işitme ile ilgilidir ve sıçan beyninde fonksiyonel yönden en aktif beyin bölgeleridir (8). Eğer auditor kanal kemik ile kapatılırsa bu bölgelere ait glukoz metabolizması düşük bulunur. Deneysel olarak fonksiyonel aktivitede lokal değişiklik meydana getirildiğinde o bölgeye ait enerji metabolizmasında da göze batan değişiklik ortaya çıkar.

Deneysel olarak fonksiyonel aktivite lokal olarak artırılırsa glukoz metabolizmasında da artma olur. Maymunlarda yapılan bir araştırmada, 250 ünite benzil penisillin motor korteksde el-yüz alanına enjekte edildiğinde, yakın korteks bölgesinde elektriksel deşarjların meydana geldiği ve hayvanın karşı taraf yüz, kol ve elinde fokal nöbetlerin geliştiği görülmüştür. Kantitatif otoradyografi tekniği ile penisillin enjekte edilen motor korteks alanında ve aynı tarafta putamen, globus pallidus, kuadat nukleus, talamus ve substantia nigrada glukoz kullanım hızında artma olduğu saptanmıştır (2). Barbiturat anestezisi altında, bir siyatik sinir elektriksel olarak uyarılırsa lomber spinal kordun aynı taraf dorsal boynuzunda glukoz kullanımı artar (2).

Yukarıda söz edilen deneyleri tersine, fonksiyonel aktivite deneysel olarak azaltıldığında, glukoz kullanımı da düşer. Sıçanlarda optik sinir liflerinin % 80 - 85 i optik kiazmada çaprazlaşır. Tek taraflı enüklasyon ile, enüklasyondan 24 saat sonra, karşı tarafta superior kollikulusta, korpus genikulatum laterale ve vizüel kortekste, aynı tarafa kıyasla lokal glukoz kullanımı önemli derecede azalma gösterir (2).

[¹⁴C] deoksiglukoz metodu, çeşitli farmakolojik araştırmalara da konu olmuştur. Değişik nörofarmakolojik ve psikofarmakolojik ajanların etki yerlerini saptamak amacı ile bu methodan yararlanılmıştır. Bu methodla CO₂ nin, anestezi de kullanılan 8 hidroksibütüratın, amfetaminin, LSD nin ve morfinin meydana getirdiği metabolizma değişikliği ve etki yerlerini tespit etmek mümkün olmuştur (1, 6, 7, 10, 11).

Reivich ve arkadaşları (5) ¹⁴C deoksiglukoz metodunu insanlarda kullanmaya olanak sağlayacak şekilde modifiye ettiler. [¹⁴C] deoksiglukoz yerine [¹⁸F] Fluoradeoksiglukoz kullandılar. Fluoradeoksiglukoz pozitron neşreden ¹⁸F ile işaretlenebilir ve deoksiglukoz gibi heksokinaz enzimi için uygun bir substrattır. [¹⁸F] 2 deoksı 2 fluora D glukoz intravenöz yolla enjekte edilir. 30 uncu dakikadan başlıyarak 120 inci dakikaya kadar arteriyel kanda radyoaktivite tayin edilir. 30 uncu dakikadan başlıyarak "emission tomographic scanner" ile beyin kesitleri alınır. Lokal glukoz kullanımı yine bilgisayar aracılığı ile ve aynı eşitlikten hesaplanır. Bu method ile insan beyninin çeşitli sũtrũktürlerinin glukoz metabolizmasını tayin etmek diğer bir ifade ile metabolik haritasını yapmak mümkün olmuştur (5).

SUMMARY

A method has been developed for the simultaneous measurement of the rates of glucose consumption in the various structural and functional components of the brain in vivo. The method can be applied to most laboratory animals and also to man.

The method was applied to normal albino rats in the conscious state. The results demonstrated that the local rates of glucose consumption in the brain fall into two distinct distributions, one for gray matter and the other for white matter. The highest values were found in the structures related to auditory function, e.g. medial geniculate body, inferior colliculus and auditory cortex.

KAYNAKLAR

1. Des Rosiers, M. H., Kennedy, C., Shinohara, M. and Sokoloff L.: Effects of CO₂ on local cerebral glucose utilization in conscious rat, *Neurology*, 26 (4) : 346, 1976.
2. Kennedy, C., Des Rosiers, M.H., Jehle, J.W., Reivich, M., Sharp, F. and Sokoloff, L.: Mapping of functional neural pathways by autoradiographic survey of local metabolic rate with ¹⁴C deoxyglucose, *Science*, 187 : 850, 1975.
3. Ketty, S. S., Schmidt, C. F.: The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man, Theory, procedure and normal values, *J. Clin Invest*, 27: 476, 1947.
4. Page, W. F., German, W. J. and Nimis, L. F.: The nitrous oxide method for measurement of cerebral blood flow and cerebral gaseous metabolism in dogs, *Yale J. Biol. Med.* 23: 462, 1951.
5. Reivich, M., Ruhl, D., Wolf, A., Greenberg, J., Phelps, M., Casella, V., Fowler, J., Hoffman, E., Alavi, A. and Sokoloff L.: The ¹⁸F fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Cir. Res.* 44: 127, 1979.
6. Sakurada, O., Shinohara, M., Klee, W. A., Kennedy, C., Sokoloff L.: Local cerebral glucose utilization following acute, chronic morphine administration and withdrawal. *Neuroscience Abs.* 2 (part 1) : 613, 1976.
7. Shinohara, M., Sakurada, O., Jehle, J., Sokoloff, L.: Effects of D lysergic acid diethylamid on local cerebral glucose utilization in the rat, *Neurosci. Abs.*, 2 (1) : 615, 1976.
8. Sokoloff, L., Reivich, M., Kennedy, C., Des Rosiers, M. H., Patlac C. S., Sakurada, O.: The ¹⁴C deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: Theory, procedure and normal values in the conscious and anesthetized albino rat, *Neurochem.*, 28 : 879, 1977.
9. Sokoloff, L.: Mapping of local cerebral functional activity by measurement of local cerebral glucose utilization with ¹⁴C deoxyglucose, *Brain*, 102 : 603, 1979.
10. Wechsler, L.R., Savaki, H. E., and Sokoloff, L.: Effects of d and l amphetamine on local cerebral glucose utilization in conscious rat, *J. Neurochemist.*, 32: 15, 1979.
11. Wolfson, L. I., Sakurada, O. and Sokoloff, L.: Effects of α butyrolactone on local cerebral glucose utilization in the rat, *J. Neurochem.*, 29: 777, 1977.
12. Zeman, W. and Innes, J. R. M.: *Craigie 's Neuroanatomy of the rat*, Academic Press, New York, 1963.