

Sıçan beyin hemisferlerinde çinkonun dağılımı asimetrik midir?

Cafer MARANGOZ¹, Erdal AĞİR¹, Mustafa AYYILDIZ¹, Fethi BAYRAKLI²

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD,

²

~Ondokuz Mayıs Üniversitesi Ziraat Fakültesi. SAMSUN

Erkek perfüzyonlu, erkekperfüzyonsuz ve dişi perfüzyonlu sıçanlarda beynin sağ ve sol hemisferlerinde çinko (Zn²⁺) konsantrasyonu atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile ölçüldü. Sol hemisferdeki çinko konsantrasyonu sağ hemisferdekinden biraz daha yüksek bulundu. Fakat sağ-sol farkı istatistik açıdan önemli değildi ($p > 0.05$). Perfüzyonlu sıçan gnuplan ile perfüzyonsuz grup arasındaki çinko seviyesi farkı da istatistik açıdan önemli bulunmadı.

Sıçanda sağ ve sol hemisferler arasında total çinko seviyeleri bakımından önemli bir asimetri olmadığı sonucuna varıldı. /Türk Tıp Araştırma 1992, 10(1): 8-12J

Anahtar Kelimeler: Çinko, Asimetri, Sıçan beyni

Serebral asimetri ile ilgili gözlemlerin tarihi çok eskidir. Fakat son 10 yılda hemisferik dominantlığın biyolojik temellerini konu edinen araştırmaların sayısı oldukça artış gösterdi (1,2,3,4,5,6). Özellikle zihni fonksiyonların anlaşılması ve bazı hastalıklara ait mekanizmaların i/ahı açısından serebral asimetri önem taşımaktadır.

Memeli ve kuşlarda beyin sol yarısının iletişimi sağlayacak şekilde özelleştiği; sağ yarısının ise daha çok emosyonel olayları yönlendirdiği ileri sürülmektedir (7). Fonksiyonel asimetrinin temelinde morfolojik ve özellikle nörokimyasal asimetrinin yattığı sanılmaktadır. Sıçanlarda dopaminerjik yollar farmakolojik olarak uyarıldığında motor fonksiyonlarda asimetrik bir artış görülmüş ve hayvanlar bir çember çizerek dönmeye başlamışlar (8). Glick ve ark. (9) bir çalışmalarında sıçan beyinin sol tarafında metabolik aktivitenin sağa göre daha yüksek olduğunu buldular. Glick ve ark. (3) diğer bir çalışma-

nın (10) sonuçlarını yeniden analiz ederek insan beyinin sol globus pallidus bölgesinde sağa göre daha fazla miktarda dopamin ve kolin aseliltransferaz enzimi bulunduğunu gösterdiler. Sol taraftaki bazal ganglionlarda sağa göre daha çok dopamin terminalinin olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (11).

Oke ve ark. (12) insan talamusunda noradrenalinin asimetrik bir dağılım gösterdiğini; talamusun anterior kısmında sağ talamusta, posterior kısmında ise sol talamusta daha fazla noradrenalin bulunduğunu teshil ettiler. Oke ve ark. (13) noradrenalinin sıçan talamusunda da asimetrik bir dağılım gösterdiğini buldular. Diğer nörotransmitterlerden GABA'nın (3,14) triptofanın ve 5-hidroksitriptaminin (15) asimetrik dağılım gösterdikleri bildirilmiştir. Starr ve Kilpatrick (14) sıçanlarda GABA-T'nin inhibisyonundan sonra substantia nigra, superior kollikülüs ve nukleus accumbens'in sağ tarafında sola göre GABA konsantrasyonunun daha fazla olduğunu; ventral legmantum, ventromedyal talamus ve nukleus kaudatus'un ise sol tarafında sağa göre daha fazla GABA bulunduğunu gösterdiler.

Çinko ve diğer bazı eser elementler çok sayıda enzimin yapısına katılmaktadır. Bu metalloenzimlerin bir kısmı nörotransmitter sentezinde de görev

Geliş Tarihi: 26.7.1991

Kabul Tarihi: 7.9.1991

Yazışma Adresi: Cafer MARANGOZ
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji ABD, 55139 Kurupelit-SAMSUN

almaktadır. Ayrıca eser elementlerin hücre ve beyin fonksiyonlarında önemli görevlere sahip oldukları anlaşılmaktadır (16,17). Beyinde iki değerlikli metal iyon konsantrasyonunun artması nörotransmitterlerin sentezini ve parçalanmasını katalizleyen bazı enzimlerin aktivitesini duraklatır. İki değerlikli iyonlardan etkilenen enzimlerin başında glutamin sentetaz ve glutamat dekarboksilaz gelir (18). Böylece glutamik asilin yıkımı ile GABA'nın yapımı azalır, tersine glutamik asit sentezi ile GABA yıkımı hızlanır.

Stuoo ve ark. (19) biyojenik aminlerin sentezinde iki değerlikli katyonların rolünü araştırarak, bu aminlerin sentezinde rol oynayan enzimlerden tirozin hidroksilaz ve triptofan hidroksilazın kalsiyum iyonları tarafından düzenlendiğini ileri sürdüler. Çinko, kadmiyum ve civa'nın kalsiyum gibi serebral kalmodulinle bağlanarak tirozin hidroksilaz ile triptofan hidroksilaz aktivitesini artırdıkları bildirilmişti (20).

Yukarıda özetlenen bulgular beyinde eser elementlerin ve özellikle çinkonun asimetrik bir dağılım gösterebileceğini düşündürmektedir. Literatürden bildiğimiz kadarıyla eser elementlerin dağılımında hemisferik bir asimetrisinin olup olmadığı şimdiye kadar çalışılmamıştır. Sunulan çalışmanın amacı sıçan beyin hemisferlerinde çinko dağılımının nasıl olduğunu atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

Deneylerde 15 erkek, 15 dişi perfüzyonlu ve 16 erkek perfüzyonsuz olmak üzere üç grup ve toplam 46 tane albino sıçan kullanıldı. Perfüzyonlu erkek sıçanların yaş ortalaması 159.6 ± 3.7 (SEM); dişi perfüzyonlu sıçanların yaş ortalaması ise 169.7 ± 7.9 (SEM) gün idi. Perfüzyonsuz 16 erkek sıçanın yaş ortalaması tesbit edilmedi. Bütün hayvanlar aynı şartlarda tutuldu ve normal miktarda, çinko ihtiva eden besinle beslendi. İlk iki gruptaki hayvanlar derin anestezi altında (45 mg/kg Nembutal) intrakardiyal yoldan perfüze edildi. Perfüzyona distile ve deiyonize su ile devam edildi. Her hayvana 1 litre perfüzyon sıvısı verildikten sonra beyin çıkarıldı. Bütün beyin bir hassas terazi ile tartıldı. Ventral yüzeyi alta gelmek üzere bir milimetrik kağıdın üstüne yerleştirilen beyinde önce bulbus olfaktoriuslar yarıkürelerin tam ucundan horizontal düzleme dik olarak kesildi. Daha sonra sağ ve sol yarıküreler sagittal fissur boyunca ve gene horizontal düzleme dik olarak yapılan bir kesit ile birbirinden ayrıldı. Yarıküre-

ler Sartorius model bir hassas terazide tartılarak ağırlıkları kaydedildi. Bu şekilde hazırlanan yarıküreler 24 saat süre ile 120°C 'de bekletilerek kurutuldu ve ağırlıkları ölçülerek kaydedildi. Perfüzyonsuz grup aynı işlemlere tabi tutuldu. Sadece perfüzyon uygulanmadı.

Deneylerde kullanılan plastik ve cam malzeme distile ve deiyonize su ile üçer defa yıkandı. Cam malzeme yıkanmadan önce sülfürik asit solüsyonunda bekletildi.

Doku örneklerinin hazırlanmasında yaş yakma metodu uygulandı (21,22). Bunun için önce 40 birim nitrik asit, 4 birim perklorik asit ve 1 birim sülfürik asit karıştırılarak B çözeltisi elde edildi. Asitler sulandırılmadan doğrudan doğruya firmanın (Fisher Scientific Co.) verdiği şişelerden alınarak kullanıldı. B çözeltisinden her tüpe 25'er ml kondu ve beyin yarıküreleri bu tüplere yerleştirildi. 300°C 'de 30 dakika bekletildi. Böylece nitrik asit ve perklorik asit buharlaşmış oldu. Daha sonra soğutulan tüplerin herbirine 15-20 ml distile ve deiyonize su ile 2 ml % 0.2'lik sodyum nitrat çözeltisi ilave edildi. 10 dakika süreyle kaynatıldı ve tekrar soğutuldu. Böylece ilk işlemde erimeme ihtimali olan organik maddelerin parçalanması sağlandı. Daha sonra her tüpte bulunan sıvı, distile ve deiyonize su ilave edilerek 100 ml 'ye tamamlandı.

Zn^{2+} için gereken standart çözeltiler stok solüsyonlardan deiyonize su ile sulandırılarak hazırlandı.

Beyin dokusundaki iki değerlikli katyon seviyeleri Perkin Elmer 2280 Model (Flame) atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile üçer defa okunarak ortalama alındı. Asimetri katsayısını tesbit etmek için şu formül kullanıldı:

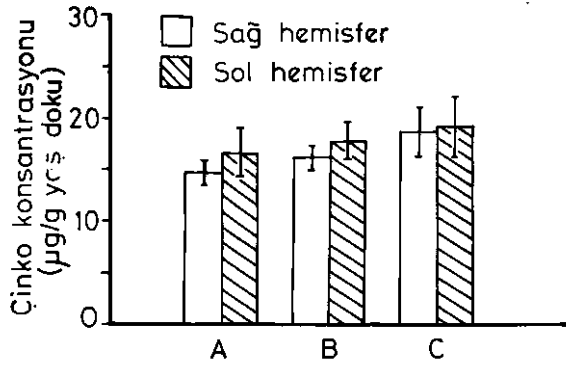
$$I = \frac{\text{Yüksek konsantrasyon}}{\text{Düşük konsantrasyon}} \times 100$$

İstatistiksel analizler için Student's "t" testi uygulandı.

SONUÇLAR

Perfüzyonsuz 16 erkek, perfüzyonlu 15 erkek ve 15 dişi sıçanda beyin sağ ve sol yarıkürelerinde ölçülen çinko değerleri Şekil 1 ve Tablo 1'de görülmektedir.

Asimetri katsayılarına göre perfüzyonlu 15 erkek sıçandan 10'unda sağ beyin yarıküresindeki çin-



Şekil 1. Sıçan beyin hemisferlerinde çinko dağılımı asimetric değildir.

ko seviyesi daha yüksektir. Fakat 15 hayvandan elde edilen değerlerin ortalamasına bakıldığında sol yarıkürelerdeki ortalama çinko konsantrasyonu (16.93 ± 1.97 ; ortalama \pm SEM), sağ yarıkürelerdeki ortalama çinko konsantrasyonundan (16.37 ± 1.45) biraz daha fazladır. Ancak aradaki fark istatistik açıdan önemli değildir ($P > 0.05$).

15 dişi sıçana ait sağ yarıkürede ortalama çinko seviyesi 18.81 ± 2.14 (ortalama \pm SEM); sol yarıküredeki ortalama çinko seviyesi de 19.37 ± 2.76 (ortalama \pm SEM) dir. Aradaki fark istatistik açıdan önemli değildir ($P > 0.05$). Asimetri katsayısına göre 15 hayvandan 7'sinde asimetrisinin sağa, 8'inde sola yöneldiği tesbit edilmiştir.

Perfüzyonsuz 16 erkek sıçanda sağ yarıkürelerdeki ortalama çinko konsantrasyonu (14.76 ± 1.87) perfüzyonlu grubun ortalamasından 1.61 kadar; ve sol yarıküredeki ortalama çinko konsantrasyonu da (15.75 ± 2.07) perfüzyonlu grubun ortalamasından 1.18 kadar daha düşüktür. Diğer taraftan perfüzyonsuz grupta sol yarıkürelerdeki çinko konsantrasyonu sağ yarıkürelerdekinden biraz daha yüksektir. Fakat aradaki fark istatistik açıdan önemli değildir ($P > 0.05$). Asimetri katsayılarına bakıldığında 16 hayvandan 6'sında asimetrisinin sağa, 10'unda sola yönelmiş olduğu görüldü.

Üç grup birlikte değerlendirildiğinde toplam 46 hayvandan 23'ünde asimetrisinin sağa, 23'ünde de sola meyilli olduğu fakat, sağ-sol farkının önemli olmadığı anlaşıldı ($P > 0.05$).

TARTIŞMA

Bütün gruplarda (erkek perfüzyonlu, erkek perfüzyonsuz ve dişi perfüzyonlu) sol hemisferdeki çinko konsantrasyonu ($\mu\text{g/g}$ yaş doku) sağ hemisferdekinden ortalama olarak biraz daha yüksektir. Bununla birlikte, sağ-sol farkı istatistik açıdan önemli değildir. Yani, çinko dağılımı bakımından sıçan beyinde hemisferik bir asimetri yoktur.

Diğer taraftan dişi sıçanlarda hem sağ hem de sol hemisferin ortalama çinko seviyeleri erkeklerinkinden biraz yüksektir. Ancak, çinko seviyeleri bakımından erkek-dişi farkı istatistik açıdan önemli değildi.

Sıçanlarda sağ ve sol hemisferlerde yapılan lezyonların farklı ve çok çeşitli davranış biçimlerine yol açtığını gösteren bir çok çalışma vardır (23,24,25). Davranışın lezyonun bulunduğu yere ve hemisfere göre farklı biçimde etkilenmesinin morfolojik ve lokal biyokimyasal temelleri olabilir. Çinko ve diğer iki değerlikli kationlar çok sayıda enzimin yapısına girip (17), nörotransmitterlerin sentezinde (19,20,26) ve diğer hücre olaylarında rol aldıklarına göre bunların da asimetric bir dağılım göstermeleri beklenen bir husustur.

Bu çalışmada çinko için beklenen ölçüde anlamlı bir asimetri tesbit edemeyişimizin iki muhtemel sebebi olabilir:

1. Erkeklerin ve dişilerin bir kısmında belli görevler için sağ hemisfer özelleşmişken; diğer bir kısmında sol hemisferin bu işleri üstlenmiş olması. Yani dominant hemisferin bireyden bireye değişmesi. Sağ elini kullanan insanlar ile sol elini kullananlarda beyin hemisferinde böylesi bir görev farklılığı iyice bilinmektedir. Fakat sunulan çalışmada sıçanların el tercihi bakılmamıştır. Asimetri katsayıları incelendiğinde bir gruptaki sıçanların

Tablo 1. Sıçan beyninin sağ ve sol yarıküresinde çinko konsantrasyonu ($\mu\text{g/g}$ yaş doku)

	Hayvan Sayısı (n)	Sağ Yarıküre (ort \pm SFJvl)	Sol Yarıküre (ort \pm SEM)	t	P
Perfüzyonsuz erkek	16	14.76 \pm 1.87	15.75 \pm 2.07	0.35	>0.05
Perfüzyonlu erkek	15	16.37 \pm 1.45	16.93 \pm 1.97	0.23	>0.05
Perfüzyonlu dişi	15	18.81 \pm 2.14	19.37 \pm 2.76	0.16	>0.05

yaklaşık üçte birinde asimetri yönünün çoğunluğun zıttına olduğu görülür.

2. Kortikal ve subkortikal yapıların her birinde ve rostrokaudal eksenin belli bölgelerinde nörokimyasal asimetrinin yönü farklı olmuş olabilir. Nitekim Oke ve ark. (12,13) insan ve sıçan talamusunda noradrenalinin rostrokaudal eksen boyunca farklı asimetrik dağılımlar gösterdiğini tesbit ettiler. Daha önce yaptığımız bir çalışmada (27) erkek ve dişi sıçanlarda dorsal hipokampusun piramidal hücrelerini saymış ve asimetrinin rostrokaudal eksen boyunca değiştiğini bulmuştuk. Belirtilen bu çalışmada erkek sıçanlarda sol dorsal hipokampusun anterior kısmında sağdakine göre daha çok hücre olduğu; fakat posterior kısmında sağ tarafın daha çok hücre ihtiva ettiği tesbit edilmiştir. O halde, iki değerlikli katyonlar açısından bir asimetri bulunup bulunmadığını konu edinecek daha sonraki çalışmalarda:

- a. Beynin farklı bölgeleri'ayrı ayrı ele alınmalı
- b. Rostro-kaudal eksen boyunca farklı seviyelerden alınan doku dilimleri ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Sunulan çalışmada ölçülen çinko değerleri daha önce yapılan ölçümlerle genel olarak uygunluk içindedir (28). Hu ve Friede (29)'nin insan beyinde yaptıkları ölçümlere göre beyin dokusundaki çinko miktarı 12.9 ile 39 u.g/g (yaş doku) arasında değişmektedir. Aynı araştırmacılar sıçan beyini için 22.7 jı-g/g gibi bir ortalama değer bulmuşlar ve perfüzyonlu beyin ile perfüzyonsuz beyin arasında Zn kapsamı bakımından anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir. Sunulan çalışmada perfüzyonsuz beyinlerde çinko miktarı, perfüzyonlulara göre biraz düşük bulunmuş ise de aradaki fark istatistik açıdan önemli değildir ($P > 0.05$).

Chung ve Johnson (18) normal fare beyinde çinko miktarını iki ayrı ırkta 18.06 u.g/g ve 17.70 u.g/g olarak buldular. Bu değerler bizim erkek ve dişi sıçanlarda tesbit ettiğimiz değerlere oldukça yakındır. Diğer taraftan Kasarskis ve ark. (30) sıçanlarda epilepsinin tutuşma modeline korteks ve hipokampusun çinko seviyelerinin nasıl değiştiğini tesbit etmek için yaptıkları çalışmada kontrol olarak kullandıkları 7 erkek sıçanda hipokampus ve korteksin sol tarafında çinko konsantrasyonunu sağ tarafa göre biraz daha yüksek buldular. Adı geçen araştırmacının II. Tablosundaki değerler kullanılarak gerekli işlemler yapıldığında sağ-sol farkının istatistik açıdan önemli olmadığı görülür. Bu da sunulan çalışmanın sonuç-

larıyla tamamen uyusmaktadır. Özetlenen bu çalışmalarda sağ hemisfer ile sol hemisfer çinko konsantrasyonu açısından karşılaştırılmamıştır. İnsanda yapılan bazı çalışmalarda da eser elementlerin asimetrik dağılmadığını destekleyecek işaretler vardır (31).

Bu çalışmanın genel sonuçlarına göre, sıçanda beyin hemisferleri bütün olarak değerlendirildiğinde, çinko konsantrasyonu bakımından önemli ölçüde bir asimetri göstermezler. Bununla birlikte, erkek ve dişi sıçanlarda sol beyin yarıküresinin çinko konsantrasyonu sağdakinden önemsiz ölçüde daha fazladır.

Is there hemispheric asymmetry of zinc distribution in rat brain?

Using atomic absorption spectrophotometry the total concentrations of zinc (Zn^{2+}) in the each cerebral hemisphere were measured in the male-perfused, male-nonperfused and female-perfused rats. The zinc content of the left hemisphere was slightly higher than the right, but the left-right difference was not significant ($p > 0.05$). The differences in zinc content between perfused and nonperfused rats were also insignificant.

It is concluded that there is no significant difference between the zinc contents of the whole right and left hemispheres in the rat. [Turk J Med Res 1992, 10(1): 8-12]

Key Words: Zinc, Asymmetry, Rat brain

TEŞEKKÜR

Atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile olan ölçümler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapıldı. Gereken yardım ve kolaylığı esirgemeyen Sayın Prof.Dr. NaciBOR'a teşekkürü borç biliriz.

KAYNAKLAR

1. Chi J, Dooling E, Gilles F. Left-right asymmetries of the temporal speech areas of the human fetus. *Arch Neurol* 1977; 34: 346-8.
2. Frumkin LR, Gril P. Is there pharmacological asymmetry in the human brain? An Hypothesis for the differential hemispheric action on barbiturates. *Intern J Neuroscience* 1981; 13:187-97.
3. Glick SD, Ross DA, Hough LB. Lateral asymmetry of neurotransmitters in human brain. *Brain Res* 1982; 234:53-63.

4. Silberman EK Weingartner II. Hemispheric lateralization of functions related to emotion. *Brain and Cognition* 1986; 5: 322-53.
5. Tan Ü, Çalıřkan S. Asymetries in the cerebral dimensions and fissures of the dog. *Intern J Neuroscience* 1987; 32: 943-52.
6. Geschwind N, Galaburda AM, (Eds). *Cerebral Dominance. The Biological Foundations*, Harward Univ Press. Cambridge 1984: 1-232.
7. Flor-Henry P. Observations, reflections and speculations on the cerebral determinants of mood and on the bilaterally asymmetrical distributions of the major neurotransmitter systems. *Acta Neurol Scand* 1986; 74 (Suppl 109): 75-89.
8. Glick SD, Jerussi TP, Zimmerberg B. Behavioral and neuropharmacological correlates of nigrostriatal asymmetry in rats (Ed. S. Harnard). *Lateralization in the Nervous System*, New York: Academic Press 1977.
9. Glick SD, Meibach RC, Cox RD, Maayani S. Multiple and interrelated functional asymmetries in rat brain. *Life Sciences* 1979; 25: 395-400.
10. Rossor M, Garret N, Iversen L. No evidence for lateral asymmetry of neurotransmitters in postmortem human brain. *J Neurochem* 1980; 35: 743-5.
11. Wagner HN, Burns DU, Dannals RF, Wong DF, Langstrom T, Dueffer T, Frost JJ, Ravert HT, Links JM, Rosenbloom SB, Lucas SE, Kramer AV, Kuhlar MJ. Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography. *Science* 1983; 211: 1264-6.
12. Oke A, Keller R, Mefford J, Adams RN. Latéralisation of norepinephrine in human thalamus. *Science* 1988; 200: 1411-3.
13. Oke A, Lewis R, Adams RN. Hemispheric asymmetry of norepinephrine distribution in rat thalamus. *Brain Res* 1980; 188: 269-72.
14. Starr MS, Kilpatrick IC. Bilateral asymmetry in brain GABA function? *Neurosci Lett* 1981; 25: 167-72.
15. Knapp S, Mandell J. Lithium and chlorimipramine differently alter bilateral asymmetry in mesostriatal serotonin metabolites and kinetic conformations of midbrain tryptophan hydroxylase with respect to tetrahydrobiopterin cofactor. *Neuropharmacology* 1979; 19:1-7.
16. Sandstead HII. A brief history of the influence of trace elements on brain function. *Am J Clin Nutr* 1986; 43: 293-8.
17. Vallée BL, Galdes A. *The metallobiochemistry of zinc enzymes* (Ed. A Meister). *Advances in Enzymology* John Wiley, New York 1984; 28:3430.
18. Chung S-II, Johnson M. Divalent transition-metal ions (Cu²⁺ and Zn²⁺) in the brain of epileptogenic and normal mice. *Brain Research* 1983; 280: 323-34.
19. Stuuo D, Akiyama K, Takita H. The relationship between metal ion levels and biogenic amine levels in epileptic mice. *Brain Research* 1987; 418: 205-13.
20. Stuuo D, Akiyama K. The effect of divalent cations on the biogenic amine synthesis. *Toxicol Lett Suppl* 1986; 31: 142.
21. Anderson J. Wet digestion versus dry ashing for the analysis of fish tissue for trace metals. *Analyst* 1972; 11:88-9.
22. Friel JK, Ngyuen CD. Dry-and wet-ashing techniques compared in analyses for zinc, Copper, manganese, and iron in hair. *Clin Chemistry* 1986; 32: 739-42.
23. Denenberg VII. Hemispheric laterality in animals and the effects of early experience. *Behav Brain Sci* 1981; 4:1-50.
24. Robinson RG. Differential behavioral and biochemical effects of right and left hemispheric cerebral infarction in the rat. *Science* 1979; 72: 436-8.
25. Robinson RG, Coyle JT. The differential effect of right versus left hemispheric cerebral infarction on catecholamines and behavior in the rat. *Brain Research* 1980; 188: 63-78.
26. Baraldi M, Coscigrandi E, Sanli M. Effects of zinc on specific binding GABA to rat brain membranes (Eds. CJ Frederickson, GA Howell, EJ Kasarskis). *Neurology and Neurobiology, Vol 11A, The Neurobiology of Zinc, Part A, Physiochemistry. Anatomy and Techniques* Alan R, Liss New York 1984; 59-71.
27. Çiftçi N, Taşçı N, Ađar E, Kaplan S, Ayyıldız M, Marangoz C. Erkek ve dişi sıçanlarda dorsal hipokampusun piramidal hücre tabakasında nöronal asimetri. *İstanbul Tıp Fakóltesi 9. Kurultayı Bildiriler I* 1987; 32-7.
28. Frederickson CJ. Neurobiology of zinc and zinc-containing neurons *Int Rev Neurobiol* 1989; 31:145-238.
29. Hu KH, Friede RL. Topographic determination of zinc in human brain by atomic absorption spectrophotometry. *J Neurochem* 1968; 15: 677-85.
30. Kasarskis EJ, Forrester FM, Slevin JT. Amygdalar kindling is associated with elevated zinc concentration in the cortex and hippocampus of rats. *Epilepsy Res* 1987; 1: 227-33.
31. Ehman WD, Markesbery WR, Alauddin M, Hossain TIM, Brubaker EH. Brain trace elements in Alzheimer's disease. *Neuro Toxicol* 1986; 7: 197-206.