

肾上腺放射性核素显象

上海第六人民医院 马寄晓 朱瑞森综述
天津医学院附院 卢倜章审

肾上腺放射性核素显象术的发展始于七十年代初。它属非创伤性检查,对病人无痛苦、很安全、灵敏度高、结果可靠、方法简便易行。显象不仅可反映腺体的形态,而且可反映腺体的功能,所以近年来颇受临床欢迎。

由于肾上腺分为皮质和髓质两部分,这两部分在体内所担负的生理功能完全不同,所以肾上腺显象实际上包括肾上腺皮质显象和肾上腺髓质显象两部分。现将这两部分显象的发展状况、显象剂的选择、显象剂的标记方法、显象原理和临床应用等问题综述如下。

一、肾上腺皮质显象术

(一) 发展史

七十年代前,已有不少有关肾上腺皮质显象剂的研究报道^[1,2]。但这些显象剂对肾上腺亲和性差、本底高、腺体显象不清晰,临床使用不满意。1970年, Counsell^[3]首先合成并标记了¹²⁵I-19-碘化胆固醇(以下简称CL-19-¹²⁵I),经动物实验证明CL-19-¹²⁵I是一种对肾上腺亲和性强,靶器官与本底比值高的显象剂。1971年,美国密执安大学的Beierwaltes^[4]首先将CL-19-¹³¹I用于临床并获得成功。此后,肾上腺皮质显象术得到快速发展。

1975年, Basmadjian^[5]、Kojima^[6,7]在分析用Counsell方法合成的CL-19-¹³¹I中,发现有10~25%的不纯物,并经层析和核磁共振证明是6-甲基碘化胆固醇(以下简称NCL-6-¹³¹I),其化学稳定性和对肾上腺的亲率均比CL-19-¹³¹I好。

我国在鉴定NCL-6-¹³¹I的工作中,也有同样的发现,在不同批号的CL-19-I中所含

NCL-6-I 的量不同,则亲肾上腺率不同, NCL-6-I 含量越高,亲和率越大。相反,如去除 NCL-19-I 中的CLN-6-I 则亲和率几乎等于零。(见表1, 2)

表1 不同批号的CL-19-I内含NCL-6-I的量

成份 \ 批号	1	2	3
CL-19-I	90	70	23
NCL-6-I	10	30	77

表2 三种不同批号CL-19-I对肾上腺亲和率比较

给药后时间	批号	肾上腺/肝	肾上腺/肾	肾上腺/甲状腺
6小时	1	1	2	0.28
	2	4	18	16
	3	—	19	25
24小时	1	4	5	0.1
	2	10	29	10
	3	16	26	26
72小时	1	6	8	0.1
	2	17	89	54
	3	—	—	—
120小时	1	2	3	0.2
	2	38	290	151
	3	140	243	97
168小时	1	5	4	0.1
	2	31	415	191
	3	185	410	98

我国王世真合成的6-碘化胆固醇（以下简称CL-6-I），1974年马寄晓等利用它作肾上腺显象剂，并获得成功。CL-6-I具有合成简便，化学和辐射稳定性好，亲肾上腺能力强等优点。

由于 ^{131}I 核素的物理特性不理想，所以近年来趋向用短半衰期，能量合适的 ^{123}I 来代替，并收到良好的结果。

综上所述，我们可把肾上腺皮质显象的历史总结于表3。

表3 肾上腺皮质显象发展史

年 份	工 作 者	核 素	显 象 剂	途 径	剂 量	文 献
1968	Skromne-Kadlubik, G	^{131}I	D O P	口 服	200-350 μCi	[1]
1968	Nagai T	^{131}I	Stigmasterol	静 脉	400~800 μCi	[2]
1970	Nagai T	^{18}F	CL-19-F	"		[9]
1970	Counsell RE	^{131}I	CL-19-I	"	1-2mCi	[3]
1974	马寄晓, 朱瑞森	^{131}I	CL-6-I	"	"	[8]
1975	Basmadjian GP	^{131}I	NCL-6-I	"	"	[5]
1976	Salil D	^{75}Se	CL-19-Se	"	200 μCi	[10]
1976	Bejerwaltes	^{131}I	SKF-12185 Metyrapol	"	2mCi	[14]
1979	小岛正治	^{132}I	NCL-6-I	"	5-7mCi	[11~13]
1979	濑 户 光	^{75}Se	NCL-6-Se	"	200-250 μCi	[16]
1980	KnappFF Jr	^{123m}Te	异丙基碘-24-正-5X-胆烷-3 β -CL	"		[15]

（二）放射性碘化胆固醇的显象原理

胆固醇在机体的三种组织中以酯的形式储藏最多，即肾上腺皮质细胞，卵巢黄体细胞和睾丸精母细胞。胆固醇在肾上腺皮质中聚积是由于皮质细胞的特殊代谢所致。肾上腺皮质可分三层：球状层，网状层和束状层。其中束状层合成以皮质醇为主的糖皮质激素；网状层分泌以醛固酮为主的盐皮质激素；球状层分泌少

量性激素。这所有的激素都属于甾体激素，胆固醇也是甾体化合物。肾上腺皮质细胞合成这些激素均需胆固醇作原料，见图1所示。

由此可见，因为皮质激素的前身是胆固醇，所以用核素标记的胆固醇就能浓集在肾上腺皮质内，使肾上腺显象。通过对显象腺体的图形鉴别，以了解肾上腺皮质功能和形态。

最近，刘百里等^[17]在研究碘化胆固醇的

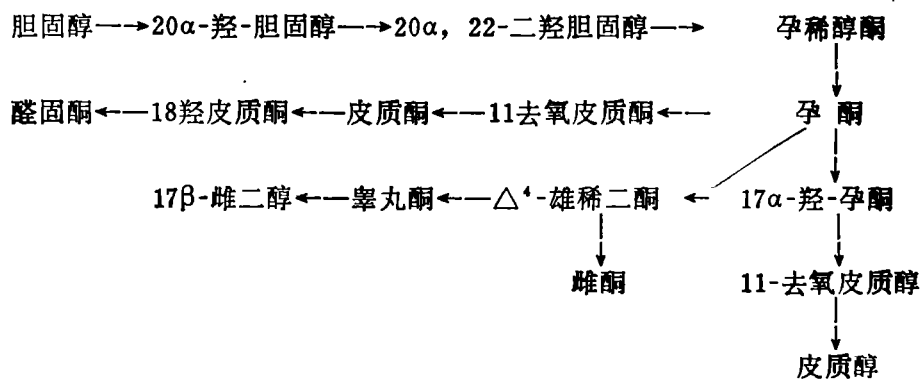


图1 皮质激素合成代谢简图

结构与对肾上腺亲和性的关系中,发现胆固醇6位上所结的基团越大则亲和性越强。如在6位分别结上碘、甲基碘、乙基碘、丙基碘、丁基碘,则亲和性丁基>丙基>乙基>甲基>碘。这一发现如何来解释,还有待进一步研究。

(三) NCL-6-I和CL-6-I的合成路线

NCL-6-I 和 CL-6-I 是目前国内外常用的两种显象剂,它们的合成路线见图2、3^[8,18,19]。

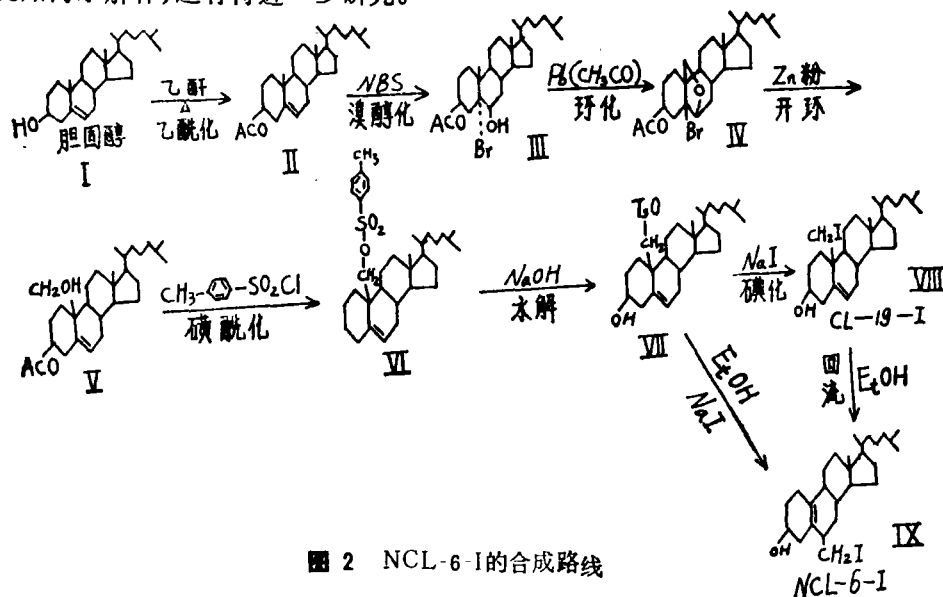


图2 NCL-6-I的合成路线

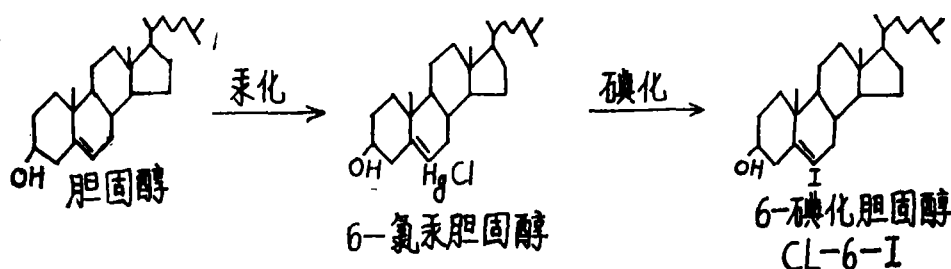


图3 CL-6-I 的合成路线

由上图看出CL-6-I的制备方法简便,周期短,成本低,这些都优于NCL-6-I。

(四) 碘化胆固醇的标记方法

NCL-6-I和CL-6-I的放射性同位素标记方法有三种:直接合成法,回流法和熔融法。其中熔融法最好。1981年,刘百里等^[20]首先报道用熔融法标记CL-6-I获得成功。继后,朱瑞森等^[21]报道用熔融法标记CL-6-I和NCL-6-I,并用于临床收到良好的效果。

熔融法标记是利用在标记物熔点时进行碘交换的原理,先将 Na^{131}I 蒸干,再加入CL-6-I(或NCL-6-I),混和后加热到熔点 160°C (或 41°C),维持3~5分钟就标记完毕。待冷

却后,用乙醚和水抽提,将乙醚层取出,挥发后加入少量乙醇溶解标记物,再加适量吐温-80和生理盐水,经无菌过滤后即可供静脉注射用。标记率可达90%以上。因此熔融法是一种快速、简便、高效的标记方法,值得推广应用。

(五) 肾上腺皮质显象检查技术

1. 病人的准备

(1) 甲状腺封闭:受检者在注射前三天服用复方碘溶液,剂量为每天三次,每次5~10滴,注射药物后仍继续服药直至检查毕,以封闭甲状腺。封闭也可采用口服过氯酸钾的方法,受检者在注射前30分钟口服200毫克过氯

酸钾,以后每日4次,直至检查毕。

(2)地塞米松抑制试验的准备:地塞米松抑制试验一般有两种方法:一种是小剂量法。受检者在静注显象剂前三天口服地塞米松,每天剂量为2毫克(0.75毫克3次/日),注射药物后继续按此剂量口服,直至检查毕。另一种是大剂量法。受检者至少在注射显象剂前2天,以每6小时2毫克的剂量服用地塞米松,注射药物后继续按此剂量口服直至检查毕。

朱承谟等^[22]报道地塞米松试验宜用大剂量,小剂量很难抑制显象剂的吸收,使得增生型与腺瘤型难以鉴别。

(3)清洁肠道:由于放射性碘化胆固醇在体内主要通过肠道排出体外,所以受检者在检查前需作清除肠内粪便的准备。方法可在检查前采用灌肠,也可在检查前一天晚上口服泻药。

(4)清除胆汁:使用放射性碘化胆固醇常见患者胆囊显象^[23],这是由于一部份放射性胆固醇进入胆汁。正常胆汁中含胆固醇2~7%,胆酸60~90%和磷脂8~35%^[24],胆固醇的分泌每天为1~2克,胆酸为5~10克^[25]。病人在空腹检查时,胆囊内胆汁充盈,内含部份放射性碘化胆固醇,以致胆囊显象,干扰右侧肾上腺的鉴别。所以在检查前20分钟,病人最好服用脂餐,以收缩胆囊排出胆汁,使胆囊不显象。

2.放射性胆固醇的注射剂量与注意点

肾上腺显象所用的放射性药物剂量较大,不但成年人与儿童的使用剂量有区别,即使成年人之间每人的用药剂量亦不同。用药剂量一般采用每1.7平方米的体表面积,静脉注射1~2毫居里。

由于放射性胆固醇注射液内含少量乙醇,所以某些受检者可表现为一过性发热、面红、出汗、胸闷、腰酸背痛等症状。所以注射速度应缓慢。如用高比放射性的药物,内含乙醇量相对减少,病人全无反应。

3.显象技术

(1)检查时间:一般静注药物后第五天开始 γ 照相或扫描,此时软组织、肝等处本底下降,检查时间距注射时间长些,周围脏器本底低些,肾上腺显象清晰些。我院采用CL-6-¹³¹I检查,显象时间在注射后第七天开始 γ 照相,注射后第10~11天时腺体显象仍很清晰。

(2)检查时体位:一般采用俯卧位检查,亦可用仰卧位或坐位。 γ 照相时采用高能平行孔准直器,能量为364 KeV,窗宽80KeV,脉冲最小积累量为50K。如照相机接上计算机就可进行图象处理,并对双侧肾上腺进行放射性定量分析。照相时探头中心贴近第十二胸椎和第一腰椎的中心,使双侧肾上腺在视野中心。

(六)肾上腺皮质显象的临床应用

肾上腺皮质显象术是检查肾上腺疾患的一种理想方法。检出阳性率高,例如原醛的腺瘤在直径为0.2厘米时即可检出,这是其它检查方法所不及的。肾上腺皮质显象术主要用于诊断原发性醛固酮增多症的定位诊断和病变性质鉴别诊断,其次用于皮质醇增多症的定位与鉴别诊断,雄激素增多症,低肾素型原发性高血压和肾上腺疾患的诊断。下面就正常显象图和在原发性醛固酮增多症及皮质醇增多症等疾病中的应用加以讨论。

1.正常显象图

使用NCL-6-¹³¹I和CL-6-¹³¹I,大部份正常人双侧腺体显象。显象的特点:腺体显象大小正常,显象密度均匀,一般右侧密度稍高于左侧。这是因为右侧腺体与肝脏重叠和取俯卧位检查时,右侧腺体离体表较左侧近些所致。虽然正常人左肾位置高于右肾,但90%正常人腺体显象位置右肾上腺上界比左侧高^[26]。因此,肾上腺显象图上可看到左侧腺体比右侧低。

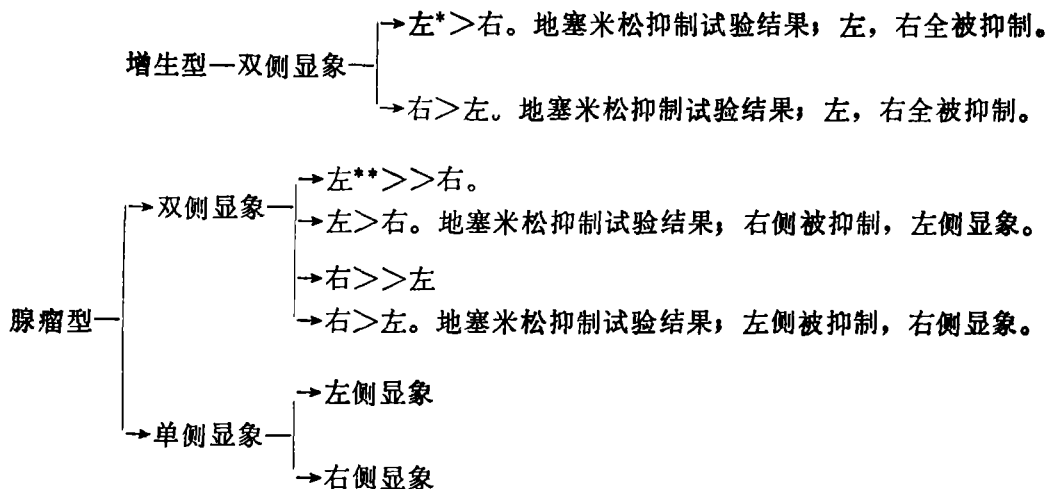
除上述外,鉴别正常显象图还需要结合病史加以考虑。

2.原醛的诊断

肾上腺皮质显象术对于原醛的定位和病变

性质的鉴别诊断具有独到之处。所以，在临床上对于制订治疗方案和选择手术切口有重要意义。

原醛一般有三种类型：皮质增生型、腺瘤型和皮质癌型。这三种病变其显象图不同，简述如下表。



皮质癌——双侧不显象。

∴左 > 右指左侧显象密度稍大于右侧。∴∴左 > 右指左侧显象密度明显大于右侧。

所用显象剂不同，则原醛显象情况不同。如使用CL-19- ^{131}I ，则原醛腺瘤型单侧显象比例较高^[22]。现在国内外常用CL-6- ^{131}I 和NCL-6- ^{131}I ，则原醛双侧显象比例增高，但是根据两侧显象密度的情况仍可鉴别是腺瘤还是增生。若两侧显象密度相差较大，则密度高侧为腺瘤。若两侧密度相差不大，应借助于大剂量地塞米松抑制试验来鉴别。由于腺瘤一般为功能自主性的，所以不被地塞米松抑制，腺体仍显象。若增生，则服用地塞米松后抑制了ACTH的分泌，腺体摄碘率被抑制，所以不显象。

在鉴别显象图时，对于右 > 左这种类型图象应谨慎，不能轻易下结论。由于正常显象也可出现这种情况，所以一般首先结合病史，如病史提示异常，则应再作地塞米松抑制试验以确定是腺瘤还是增生。

在鉴别正常、增生和腺瘤时，依靠肾上腺摄取百分率的测定是很有价值的，后面将详述。

皮质癌一般表现为双侧不显象。据有关文

献报道^[26]，每克腺瘤的摄碘率低于正常腺体，同样每克组织分泌激素的功能低于正常腺体，但因腺瘤组织增大，所分泌的激素总量仍高，并且腺瘤抑制正常皮质，所以不显象。

3. 皮质醇增多症的诊断

肾上腺皮质显象术也可用于皮质醇增多症的病变鉴别和定位诊断。诊断方法与原醛诊断基本相似。但除此以外，还用于残余腺体的测定与定位。经手术治疗后的皮质醇增多症患者或作肾上腺移植术后患者，可采用显象术对残余腺体或移植腺体的功能进行随访。当患者手术治疗后再次复发，也可用显象术来诊断残余腺体的位置及大小，以便制订治疗方案。

残余腺体的检查采用显象术最为合适。因手术，血管解剖受到破坏，不宜做肾上腺动、静脉造影，而显象术可简便而灵敏地检出残余小块腺体。但如残余腺体太小或在右侧，易被肝脏本底干扰，因此检查应延至注射后第10~14天，这时常能见到残余腺体显象。

二、肾上腺碘化胆固醇摄取率测定

近年来利用测定肾上腺对显象剂的摄取率

来推测肾上腺腺体的功能,从而达到诊断肾上腺疾患的目的。

在肾上腺显象术中,由于使用NCL-6- ^{131}I 和CL-6- ^{131}I 亲和性强的显象剂,因此双侧显象的病例增加。双侧显象除了两侧间密度相差较大易于诊断外,密度差别不大,地塞米松抑制试验阴性,难于鉴定是否正常,此时采用摄取率测定是一个有效的方法。

摄取率的测定方法有多种,大致分两类。一类是左、右肾上腺摄取率比值的测定,属于半定量方法。另一类是测定左、右肾上腺摄取百分率,属于定量方法。

(一) 肾上腺摄取率比值测定法^[27,28]

测定方法:受检者注药后第七天,将带电子计算机的 γ 照相机探头中心对准患者 T_{12} , L_1 的中心,然后分别测定:(1)右肾上腺区的放射性计数;(2)右肾上腺的本底区放射性计数;(3)左肾上腺区的放射性计数;(4)左肾上腺的本底区放射性计数。根据脉冲数计算以下各值:

(A) R/RBG即右腺体放射性/右侧本底

(B) L/LBG即左腺体放射性/左侧本底

(C) H/L即高放射性侧计数-本底/低放射性侧计数-本底

鉴别值:正常人: H/L 1.0~2.0;

$$\text{左或右肾上腺摄取率} = \frac{\text{由标准曲线查得的肾上腺放射强度}(\mu\text{Ci})}{\text{给药量}(\mu\text{Ci})} \times 100\%$$

鉴别值:(1)正常摄取率为0.2~0.5%,两侧比为1.0~1.8,右侧比左侧高些;(2)原醛腺瘤组摄取率为0.6~1.5%,两侧比为2.4以上,病侧高;(3)特发性原醛症地塞米松抑制试验无变化。大结节性增生的摄取率无变化;小结节性增生完全被抑制;(4)柯兴氏症摄取率为1.2%。

三、肾上腺髓质显象术

肾上腺髓质显象术是近年发展起来的一种显象术。利用这种技术在临床上可以诊断嗜铬细胞瘤,神经母细胞瘤等疾患,特别对于移位嗜铬细胞瘤的诊断更为理想。美国密执安大

原醛: H/L > 2.0; 柯兴氏综合症: H/L > 2.0

(二) 肾上腺摄取百分率的测定^[30,31]

肾上腺摄取百分率的测定是一种灵敏、正确,有效的定量方法,它根据每只腺体的摄碘率来了解每只腺体的功能,由此推测正常还是异常。

测试方法:(1)标准曲线制作。用各种不同浓度的 ^{131}I (2.84, 7.1、14.2、28.4、56.8 μCi)封入4毫升的MixDP模型的小瓶内,以各种不同的深度6、8、10、12、14厘米(瓶与探头间的距离),在10~30分钟测定各瓶在不同距离的脉冲数,这样就可见距离与脉冲数的关系曲线,可得几条不同浓度、不同深度与脉冲数的关系曲线,所以由 ^{131}I 脉冲数可得知 ^{131}I 的 μCi 数。然后,用同一样品不同时间0、2、4、11天后测定各值,再用 ^{131}I 的衰减校正及同Mock Iodine的闪烁照相的感度校正,可得到一变异系数(CV),此值为1.0~3.2%。

(2)摄取百分率的测定:在给药前10天内服KI片(2.5mg/日),给药0.5~1.5mCi后3~6天测定摄取率。抑制试验在给放射性药物前3天服地塞米松3mg/日,服至检查毕。被检者取俯卧位,探头对准 T_{12} - L_1 中央,用计数率仪测定,并记录10分钟。摄取率按下式计算:

学医学中心实验室为了研究这一课题,化了十多年的时间,终于找到了一种较理想的显象剂——间位 ^{131}I 代苄基胍(简称 ^{131}I -mIBG)^[32,33]。

肾上腺髓质具有特异的生理生化功能,髓质主要分泌儿茶酚胺类激素——肾上腺素。肾上腺素的合成在体内是通过酪氨酸→多巴→多巴胺→去甲肾上腺素→肾上腺素的代谢途径来完成的。1969年, Lieberman^[34]根据这一代谢特点,用 ^{14}C 标记多巴胺,发现亲肾上腺髓质的能力强,给药后6小时髓质的放射性是肝的90倍,24小时是112倍。但多巴胺不能用碘,硒等同位素标记,所以不能用于临床。

1974年, Ice⁽⁸⁵⁾用³⁵S标记多巴胺的同类物, 结构式如图4所示。但髓质与肝的比值不理

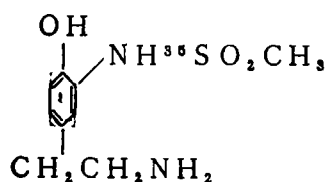


图4 用³⁵S标记的多巴胺同类物

想, 没有用于临床。美国密执安大学在肾上腺皮质、髓质显象上作出了很大的贡献。1979年, Wieland, Beierwaltes等根据嗜铬细胞与肾上腺神经原之间的功能似有关系, 启发他们考虑肾上腺髓质是一种特异的交感神经节。因此如某一化合物具有与肾上腺神经原亲和的能力, 则就可期望进行肾上腺髓质的定位。根据

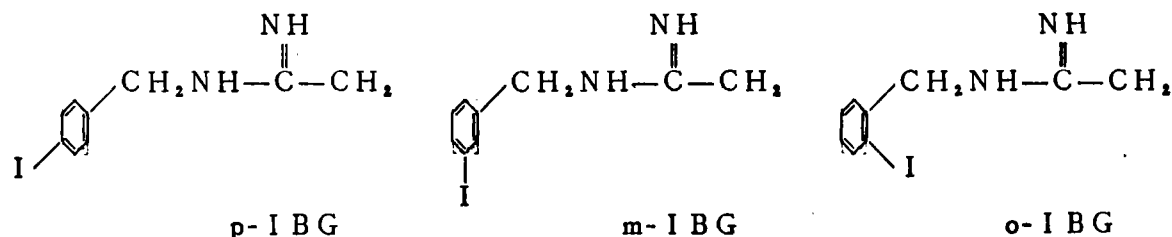


图5 三种碘代苄胍异构体的结构式

用猴子做实验, 3小时时髓质的摄取剂量是皮质的5.7倍, 肝脏的4.1倍, 48小时髓质的摄取率是皮质的67.4倍, 肝脏的42.1倍。给8公斤的猴子静注1毫居里的¹³¹I-mIBG后, 第三天肾上腺清晰显象。现已用于临床, 并获得良好的效果。

用mIBG作肾上腺髓质显象剂, 不仅在诊断上具有重大价值, 而且在治疗上的意义也开始被人们所认识。可以期望肾上腺髓质显象术为髓质疾患患者带来福音, 它必将在肾上腺疾患诊断这一领域中, 居其它学科之先。

参考文献

1. Skromn-Kadlubic G et al: Int J Nucl Med Biol 2:83, 1975.
2. Nagai T et al: J Nucl Med 9:576, 1968.
3. Counsell RE: Steroids 16:317, 1970.
4. Beierwaltes WH: J Am Med Assoc 216:

这一推理, 引导出第一个用放射性碘标记的抗肾上腺神经原剂——溴苄胺⁽⁸⁶⁾作肾上腺髓质显象剂。

早在1960年, 人们就发现溴苄胺和胍乙啶是神经原阻断剂, 它们作用于肾上腺⁽⁸⁷⁾。Wieland等设想, 如把这二个化合物的主要作用基团联合在一起, 即将溴苄胺的苄基和胍乙啶的胍基联合组成一化合物, 则抗肾上腺原的作用就更大。由此他们研究了碘代苄胍作肾上腺髓质显象剂, 并获得成功^(82, 83)。Wieland在研究碘代苄胍的三种异构体——对位-、间位-、邻位-碘代苄胍(以下分别简称为pIBG、mIBG、oIBG)的亲肾上腺能力中发现mIBG最佳⁽⁸⁸⁾(见图5)。

- 275, 1971.
5. Basmadjian GP: J Lab Comp 11:427, 1975.
6. Kojima M: J Nucl Med 16:666, 1975.
7. Sarkar SD et al: ibid 16:1038, 1975.
8. Ma Jixiao et al: Chin Med J 92:237, 1979.
9. Nagai T et al: J Nucl Med 11:217, 1970.
10. Salil D: ibid 17:212, 1976.
11. 贺海良彦等, 核医学16:820, 1979.
12. 矢户 文男等, ibid 16:1185, 1979.
13. Shishido F et al: ibid 17:485, 1980.
14. Beierwaltes WH: J Nucl Med 17:998, 1976.
15. Knapp FF Jr: ibid 21:251, 1980.
16. 二谷立介等, 核医学 16:115, 1979.
17. 刘百里等, 待发表资料
18. 上海试剂一厂, 内部资料

关于股骨头缺血坏死的核医学研究

北京积水潭医院 李景英综述
天津医学院附院 卢佩章审

许多年来, 矫形外科医生就想寻找一种既简便安全、又准确可靠的检查方法来判断股骨头血运状态。因为股骨头缺血坏死的发病率相当高, 单就股骨颈骨折后并发缺血坏死的就占该组的 $\frac{1}{4} \sim \frac{1}{3}$ ⁽¹⁾, 加上Perthes氏病, 潜水病及服用激素等其他原因引起的非创伤性无菌坏死, 其发病率就更高了。但迄今为止还没有一种理想的方法可以早期预测缺血坏死的发生, 这将不利于医生及早采取改善血运, 预防股骨头塌陷的措施。

近年来, 不少人认为核医学技术可以帮助早期诊断股骨头缺血坏死, 现将近年来关于核医学方法对诊断股骨头缺血坏死方面的研究介绍如下。

一、检查方法

六十年代末至七十年代中多用 ^{85}Sr 体外闪烁计数法 ^(2~5), 七十年代中期以后多用

^{18}F 及 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的磷酸(或磷)化合物进行闪烁照相法。检查和观察方法如下:

1. 用 ^{85}Sr 进行闪烁计数, 探头每移动半时计数10秒, 把打印下的数字叠加在有坐标栅的X线照片上, 根据所有落在股骨头上的计数算出“平均头值”, 并与对侧股骨头比较, 求出“平均头值比”。同理求出“平均骨折部位计数比”, 以此作为观察指标 ⁽⁶⁾。

2. 用 ^{18}F 或 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -二磷酸盐进行闪烁照相, 对急性股骨颈骨折及晚期缺血坏死进行比较, 并用四环素荧光标记法进行组织学验证 ^(6, 7, 13)。

3. 对闪烁照相进行电子计算机数据处理, 计算股骨头与股骨干的计算比(头干比), 观察各年龄组正常值及无菌性坏死的规律 ^(8, 9)。

4. 对股骨头闪烁照相进行定性分析与X线检查进行对比 ^(10, 11, 12)。

5. 通过动物实验造成骨坏死, 将闪烁照

19. 王世真等, 中国医学科学院学报 1:29, 1979.

20. Liu Pro-Li et al: Radioisotopes 30:275, 1981.

21. 朱瑞森等, 中华核医学杂志 待发表

22. 朱承谟等, ibid 2:65, 1982.

23. Harbert JC et al: J Nucl Med 17:33, 1976.

24. Grundy SM et al: J Clin Invest 51: 3026, 1972.

25. Grundy SM: Gastroenterology 62:1200, 1972.

26. Thrall JH, et al: Semin Nucl Med 8: 23, 1978.

27. 濑户光等, 核医学 16:183, 1979.

28. 小林刚等, ibid 17:607, 1980.

29. Kamoi I et al: ibid 17:389, 1980.

30. 鸭井 逸马等, 日本医学放射线学会杂志 36: 993, 1976.

31. 藤田 透等, 核医学 17:219, 1980.

32. Wieland DM et al: J Nucl Med 21:349, 1980.

33. Wieland DM: ibid 22:358, 1981.

34. Lieberman LM et al: J Nucl Med 10: 93, 1969.

35. Ice RD et al: ibid 15:503, 1974.

36. Wieland DM: ibid 20:155, 1979.

37. Nickerson M: in the Pharmacological basis of therapeutics 5th ed, New York Macmillan publishing Co p.553, 1975.