

NEUROLOGIA

Ewa Osetowska, Feliks Luszawski, Anna Taraszewska

BADANIA DOŚWIADCZALNE NAD CHOROBA DZIEDZICZNĄ
OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO NA MODELU KRÓLIKA
„PT” *)

V. OBRAZ KLINICZNY W POKOLENIACH I—X

Z Ośrodka Doświadczalnego Neurologii Porównawczej Centrum Medycyny
Doświadczalnej i Klinicznej PAN w Mińsku Mazowieckim
Kierownik: prof. dr med. E. Osetowska

Królik „pt” jest mutantem zaobserwowanym przez naszą grupę roboczą po raz pierwszy w roku 1964 (9, 11). Symbol genetyczny pt dla samców, pt/pt dla samic został zaproponowany w roku 1972 przez *Lindsey'a* (5). Oznaczenie to wywodzi się od podstawowych objawów klinicznych (*paralytic tremor* — drżączka porażna) i charakteryzuje zarazem typ dziedziczenia: recesywny, związany z chromosomem płci. Podkreśla też odmienność królika neurologicznego polskiego od niemieckiego (symbol tr, dziedziczenie recesywne, autosomalne (7) oraz od królika amerykańskiego (symbol ax, dziedziczenie recesywne autosomalne (8, 13).

Praca poniższa stanowi podsumowanie obserwacji klinicznych prowadzonych na stadzie „pt” w ciągu 10 lat, zgodnie z regułami badań porównawczych. Medycyna porównawcza, niezależnie od reprezentowanej specjalizacji lekarskiej, przyjmuje jako właściwą metodę doświadczalną pogłębioną obserwację choroby rozwijającej się naturalnie bądź to u zwierzęcia laboratoryjnego bądź wtórnie udomowionego (1). Interwencja naukowa polega na przerywaniu choroby uspianiem w różnych fazach dla uzyskania czasowych odpowiedników anatomo-patologicznych, próbach leczenia, w chorobach dziedzicznych — na doborze odpowiednich kojarzeń lub krzyżówek.

W patologii zapaleń mózgu takim nieźrównanym modelem porównawczym jest pies z nosówką nerwową ze względu na podobieństwo antygenowe wirusów odry i nosówki (4). W patologii chorób dziedzicznych jak dotychczas tylko grupa scrapie przedstawia możliwość dziedzicznego przekazywania choroby uzyskanej laboratoryjnie. Scrapie nie przestała być jednak „*an enigmatic disease*” (15), pomimo dynamicznego rozwoju badań w dziedzinie tzw. wirusów powolnych (16). W takiej sytuacji modele porównawcze zwierzęce posiadają znaczenie nieprzecenialne dla nauki, tym większe im bliższe jest ich odniesienie do chorób człowieka. Dla królika pt najbliższą analogię stanowiłby zespół parkinsonizmu i niedowładów spastycznych, dziedziczony w sprzężeniu z chromosomem płci, opisany w roku 1963 przez *Johnsona* i *McKusicka* (cyt. za 6).

*) Problem 09-4.1.3.4. Praca wykonana przy częściowej pomocy finansowej agreement 05-035-1, PL 480, National Institutes of Health, U.S.A.

MATERIAŁ

W pracy niniejszej opisy kliniczne potwierdzone są badaniem neuropatologicznym 400 przypadków, w tym 247 samców i 153 samic. Podział na płeć nie ma większego znaczenia praktycznego. Różnica wynika z otrzymywania głównie chorych samców w pierwszym i drugim pokoleniu, w których stosowano kojarzenie typu 2 (ryc. 1). Poza tym we wczesnych okresach choroby wybierano do uśpienia **przeważnie** samce, ze względu na stosunki ilościowe w prawidłowym stadzie hodowlanym: 1 samiec na 7 samic.

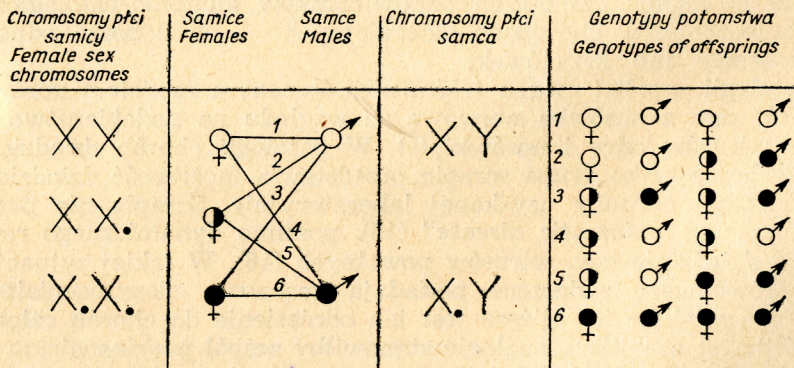
Analizując schemat 1 łatwo jest jednak zauważyć, że przypadki objawowe nie odpowiadają pełnej liczbie zwierząt pozostających w obserwacji klinicznej chociażby czasowej. Ze schematu tego wynika, że w kojarzeniach typu 2—6 na 9 królików chorych przypada 11 bezobjawowych. Odpowiednio na 400 zwierząt sprawdzonych i klinicznie i sekcyjnie przypada 488 zdrowych, które trzeba było objąć obserwacją czasową: różnicowaniem w badaniach klinicznych i potwierdzeniem nosicielstwa u samic po pierwszym porodzie. Zestawienie tych liczb daje pojęcie jak dalece pracochłonne było prowadzenie obserwacji. Należy przy tym uwzględnić, że przeciętna liczba królików w jednym miocie wynosi nie cztery, ale od 6 do 10 noworodków (3).

METODA

Poprawne przeprowadzenie doświadczenia wymagało:

1. Planowego doboru odpowiednich kójrzeń lub krzyżówek (kojarzenie: dobór do reprodukcji partnerów tej samej rasy; krzyżówka — kojarzenia międzyrasowe).
2. Bezbłędnej identyfikacji „pacjentów” pozostających w kontroli neurologicznej i podlegających ocenie sekcyjnej.
3. Bardzo skrupulatnie prowadzonej *ad casum* dokumentacji genetycznej.
4. Właściwej obserwacji i badania neurologicznego oraz ogólnego nadzoru internistycznego.

Ad. 1. Typy stosowanych kójrzeń przedstawia ryc. 1. Otrzymywanie potomstwa zgodnie z przewidywaniami opartymi na doborze rodziców stanowiło podstawowe udowodnienie sprzężenia mutacji z chromosomem X. W pokoleniach późniejszych typy kojarzenia dostosowywano do zapotrzebowania zwierząt chorych do różnych prac doświadczalnych.

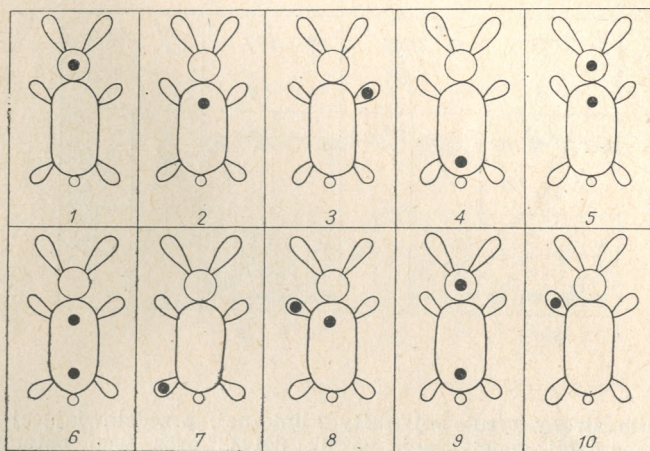


Ryc. 1. Schemat kójrzeń w stadzie „pt”. Mutację sprzężoną z chromosomem X oznaczono czarną kropką.

Diagram of matings in the pt group. X-linked mutation is designated with a black dot.

Ad. 2. Metoda oznaczania królików stosowana w hodowlach przemysłowych jest całkowicie nieużyteczna w okresie największego nasilenia choroby w stadzie „Dt”. Zootechnicy oznaczają króliki po ukończeniu dwóch miesięcy życia przez wytatuowanie odpowiedniego numeru na odpowiednio już dużym uchu. Królik „Dt” zaczyna chorować pomiędzy 10—14 dniem życia. Neurolog prowadzący obserwację staje przed koniecznością różnicowania kilku noworodków o wyglądzie zupełnie identycznym (przynajmniej jak dla oka ludzkiego) znajdujących się w jednym gnieździe. „Kod” oznaczania królików w jednym gnieździe, przy pomocy żółtych kropek robionych na futerku kwasem pikrynowym, sposób znakowania przedstawiony jest na ryc. 2. Dopiero królik dwumiesięczny otrzymuje swój numer tatuowany na uchu.

Ad. 3. Prowadzenie dokładnej dokumentacji genealogicznej dla każdego „zako-dowanego” noworodka pozwala na dokładną ewidencję materiału sekcyjnego (nr kodu plus pochodzenie); bezbłędne ustalenie pokolenia; zestawienie właściwości „przodków” i „potomków”. Znaczenie praktyczne tak prowadzonej dokumentacji genetycznej (ryc. 3) ujawni się w pełni w dyskusji wyników tej pracy.



Ryc. 2. Kod znakowania noworodków króliczych z jednego gniazda do kontrolnych badań neurologicznych i identyfikacji sekcyjnej.
The code of labelling newborn rabbits from one litter for control neurological examinations and autopsy identification.

Ad. 4. Badanie neurologiczne jest oparte możliwie najściślej na schemacie badania człowieka. Poziom ewolucji królika zbliża go do ludzkiego niemowlęcia. To też największe znaczenie posiada obserwacja zachowania i ruchów dowolnych. Badaniem czynnym sprawdza się napięcie mięśniowe i odruchy ścięgnowe. W zakresie nerwów czaszkowych możliwa jest ocena reakcji źrenic na światło; w przypadkach wyjątkowych — badanie dna oka. Częściowe upośledzenie widzenia kompensowane jest u królika przez zmysł węchu. Zmiany w układzie wzrokowym stwierdzono przede wszystkim mikroskopowo (11). Poza tym cała organizacja porównawczej kliniki neurologicznej oparta jest na możliwie najbliższych odpowiednikach organizacji kliniki człowieka.

WYNIKI

Przechodząc do przedstawienia wyników zastrzegamy się, że w przedstawionej tabeli I pełna reprezentacja stosunków ilościowych zachowana jest tylko do pokolenia IV włącznie. Aż do tego pokolenia wszystkie

Tabela I

Podstawowe typy obserwowanych przebiegów klinicznych oraz odpowiednie ilości królików w poszczególnych pokoleniach

Main types of clinical courses and numbers of rabbits in individual generations

Pokole- nie	Przebieg ostry postępujący, przeżycie do 7 miesiąca	Przebieg stacjonar- ny	Poprawa z możliwym u- życiem do re- produkcji	Przebiegi poronne i bezobja- wowe	Ogólna liczba kró- lików zweryfiko- wanych w poko- leniu
Genera- tions	Acute, progres- sing to 7 months usually	Stationary course	Improvement enabling use for reproduc- tion	Abortive and asympto- matic course	Total number of rabbits verified in a generation
I	9	1	3	—	13
II	7	1	13	—	21
III	11	—	12	—	23
IV	19	—	14	—	33
V	17	6	4	4	31
VI	20	7	7	8	42
VII	41	9	11	35	96
VIII	24	48	6	28	106
IX	8	7	—	8	23
X	5	2	—	5	12
Razem Total	161	81	70	88	400*)

*) Wszystkie obliczenia w tej pracy, zarówno w powyższej tabeli jak i w tekście wykonano przy pomocy licznika elektronowego Mintron, Seul, Korea, Minsung Electronics, LTD, no serii 4018410.

All calculations in this work, in the table as well as in the text, were performed by means of Mintron electrical counter, Seul, South Corea, Minsung Electronics, LTD, no 4018410

padkach przewagę i wcześniejsze występowanie niedowładów kończyn przednich. Niedowłady, przekształcające się stopniowo w bezwład mają typowy charakter spastyczny (piramidowy) z klonicznymi odruchami ścięgowymi. W okresie preagonalnym kończyny z porażeniami przyjmują typowe ustawienie odsiebne: w naszym żargonie roboczym nazywamy takie króliki „samolotami”. Na ogół drżenia zanikają w miarę rozwoju niedowładów. Zdarzają się przypadki z krótką przerwą niemal bezobjawową pomiędzy zanikiem drżeń a wystąpieniem niedowładów. Niekiedy jednak i drżenia i niedowłady utrzymują się do zgonu. Czas przeżycia w tej grupie wynosi najczęściej od 6 tygodni do 2 miesiące (57,9%). Najdłuższy przebieg choroby obserwowany w pokoleniu I — 7 miesięcy. Nie stwierdzono nigdy z pewnością zaburzeń czucia. Wydaje się też, że nie ma zaburzeń ze strony zwieraczy. Brudzenie się futerka odchodami wynika z trudności w przemieszczaniu się królików ciężko chorych.

Zaburzenia widzenia są przedmiotem osobnego doniesienia. Poza tym nie uchwycono żadnych wyraźnych objawów ze strony nerwów czaszkowych.

2. Przebieg stacjonarny z poprawą.

U królika z wykształconym pełnym zespołem chorobowym po pewnym czasie zanikają drżenia, utrzymują się natomiast niedowład kończyn. Króliki takie przeżywają bardzo długo (do 2—5 lat) i giną z chorób przypadkowych. W ciężkim zespole niedowładów stwierdzano na zdjęciach rtg podokostnowe złamania kończyn długich. Dość często jednak obserwujemy przebiegi stacjonarne z niedowładami tylko kończyn przednich (kkp) lub tylko kończyn tylnych (kkt). Zdarza się też, że niedowład takie ujawniają się w przypadkach z nieuchwytną fazą ostrą. Charakterystyczne odwieńnięcie kkp do boku umożliwia takim królikom poruszanie się przez odpychanie kkt i posuwanie na klatce piersiowej. W przypadkach o umiarkowanym nasileniu niedowładów kkp u samic możemy wprowadzać je do stada reprodukcyjnego (tzw. stado podstawowe).

3. Przebieg z poprawą kliniczną

U królików z wyraźnymi objawami w fazie ostrej tj., zarówno z drżeniami jak i niedowładami po upływie kilku tygodni zmniejszają się drżenia i wyraźnie cofają się niedowład. Poprawa stanu klinicznego jest tak znaczna, że króliki te mogą być użyte w reprodukcji. W badaniach kontrolnych stwierdza się wzmoczenie napięcia mięśniowego i wyraźnie wzmoczone odruchy ścięgnowe. W niektórych przypadkach obserwuje się stałe utrzymywanie drżeń nasilających się podczas badania. Zdarzają się jednak także przypadki, w których obserwujemy nawracanie okresowe drżeń, na ogół jednak bez nasilania się niedowładów. Wszystkie króliki tej grupy, samce i samice, wchodziły w skład stada podstawowego.

4. Przebiegi poronne i bezobjawowe.

Z tabeli I, kolumna 5 można zauważyć, że poronne zespoły kliniczne wystąpiły stosunkowo późno, bo dopiero w piątym pokoleniu. Faza drżeń w przebiegach poronnych jest bardzo krótka, od jednego do kilku dni. Niedowład ujawniają się najczęściej w postaci nieznacznych zaburzeń przy ruchach dowolnych: opróżnianie się w skoku kończyn tylnych, niekiedy dość charakterystyczne odchylenie zadu. Obiektywnie nie stwierdza się prawie zmian w napięciu mięśniowym, odruchy ścięgnowe nie są wygórowane. W przebiegu klinicznym określonym jako bezobjawowy zaliczenie królika do stada „pt” oparte jest na dokumentacji genetycznej i typie kojarzeń. Genotyp takiego królika ujawnia się w kojarzeniach i krzyżówkach z królikami zdrowymi.

OMÓWIENIE

Odmiany przebiegu klinicznego u królika „pt” pojawiły się wraz z wprowadzeniem do krycia królików z różnych rodzin i z zastosowaniem różnych typów kojarzeń. Najciekawszą i najtrudniejszą do wyjaśnienia wydaje się nam uzyskana poprawa kliniczna oraz przebiegi poronne i bezobjawowe obserwowane w dalszych pokoleniach. Takich polepszeń nie spotyka się w chorobach dziedzicznych u człowieka, które w zasadzie powodują ciężkie kalectwo fizyczne.

Wytlumaczenie przedstawione poniżej jest hipotezą roboczą, która powstała w trakcie zestawienia dokumentacji klinicznej i genetycznej, przygotowywanego dla celów tej właśnie pracy. Hipoteza ta wymaga potwierdzenia w planowo ustawionych dalszych doświadczeniach. Wy-

daje się nam jednak, że warto przedstawić ją już obecnie, ponieważ wyjaśnia przekonująco fakty już zaobserwowane.

Pierwsza samica nosicielka 3385 była kojarzona z trzema różnymi samcami zdrowymi: 3391, 33154 oraz 841432. Tylko w kojarzeniach z tym ostatnim samcem uzyskano króliki chore, które wykazały taką poprawę, że mogły być użyte do reprodukcji. Obraz okresu ostrego klinicznego u tych królików nie nasuwał żadnych wątpliwości. Ponadto w weryfikacji neuropatologicznej stwierdzono u niektórych występowanie w mózgu zwapnień neuronalnych patognomonicznych dla królika „pt” (10).

Analiza następnych pokoleń ujawnia, że wszystkie króliki „pt” chore z poprawą, które weszły do stada podstawowego pochodzą od samca 841432. Pochodzą od niego jednak także nosicielki i królik zdrowy. W tabeli II zestawiono „synów” i „córkę” samca 841432, o różnym obciążeniu cech, „pt”.

Tabela II

Potomstwo królika 841432 użyte do reprodukcji w stadzie podstawowym królika „pt”
Offspring of the rabbit No 841432 used for reproduction in the basic stock of pt rabbit

Kojarzenia samca 841432 z nosicielkami	Potomstwo		Offspring
	samec chore	nosicielki	samec zdrowe
Matings of No 841432 male with the female carriers	affected males	carriers	healthy males
Fo 3385	Fl 55358	85276	85279
	85278		
F1	F1	F2	F2
3419	—	45340	—
	—	45341	—
34322	35290	35286	—
	55341	35287	
	85272	35288	
	85274		

U wszystkich królików chorych z poprawą, które mogły być wprowadzone do reprodukcji spotykamy powyższe numery w „drzewie genealogicznym”. Założyliśmy więc, że samiec 841432 wniósł do stada „pt” cechę genetyczną M — modyfikującą obraz kliniczny zespołu „pt”. Cecha M nie jest związana z chromosomem X, ponieważ samce otrzymują swój X od samicy. Nie jest związana z chromosomem Y, ponieważ jak się okazuje z analizy pochodzenia królików z poprawą, może być ona przenoszona także i przez córki. Poza tym na chromosomie Y znajduje się w ogóle bardzo mało genów. Można zatem przyjąć, że jest ona przenoszona przez któryś z chromosomów autosomalnych i że jest uwarunkowana przez parę alleli MM i mm. Królik 841432 musiał być heterozygotą Mm, ponieważ pewna liczba jego chorych synów nie wykazała poprawy i padła w okresie ostrym. Jeżeli zatem pierwsza nosicielka 3385 była homozygotą recesywnym mm, a królik 841432 heterozygotą Mm, w pokoleniu pierwszym cecha M była reprezentowana przez równe ilości (1 : 1) heterozygot Mm i heterozygot recesywnych mm, zgodnie z I pra-

wem Mendla (2, 12). W pokoleniach następnych kojarzono pomiędzy sobą rodzeństwo, pochodzące od samca 841432. Można to zauważyć już przy dokładniejszej analizie ryc. 5, stanowiącej facsimile autentycznej karty klinicznej królika 3317 z pokolenia IX. Jeszcze wymowniejszą ilustracją tej możliwości jest tabela III, analizująca przypadki z przeżyciem przedłużonym w pokoleniu trzecim, wybranym przykładowo.

Tabela III
Króliki z poprawą kliniczną w F3
Rabbits with clinical improvement in F3

Lp.	Nr sekcji		Przeżycie miesięcy	Matka	Ojciec
No	Identifications at autopsy and sex		Period of survival in months	Female parent	Male parent
1	1/68	♂	13	<u>35288</u>	<u>35290</u>
2	3/68	♂	24	<u>35286</u>	<u>35290</u>
3	5/68	♂	24	<u>45341</u>	<u>85290</u>
4	7/68	♂	13	<u>3385</u>	<u>85279</u>
5	14/68	♀	24	<u>3385</u>	<u>55341</u>
6	15/68	♀	22	<u>3385</u>	<u>55341</u>
7	16/68	♀	24	<u>45341</u>	<u>55341</u>
8	17/68	♀	24	<u>3385</u>	<u>55341</u>
9	6/70	♀	34	<u>35287</u>	<u>85274</u>
10	64/70	♂	32	<u>85276</u>	<u>85274</u>
11	136/70	♀	34	<u>85276</u>	<u>85272</u>
12	6/71	♂	21	784	8—7

Matki odpowiadające lp. 1—11 są nosicielkami. Lp. 12 — matka chora, pochodzi od królików: 35288 × 85278. Ojcowie lp. 4 i 12 zdrowi; we wszystkich pozostałych przypadkach chorzy. Nr nr podkreślone — rodzeństwo od samca 841432.

Female parents of No No 1—11 are carriers. No 12 — affected female from the mating 35288 × 85278. Male parents No 4 and 12 are healthy (all other — affected). The siblings offspring of the male subject No 841432 are underlined.

W takim układzie staje się więcej niż prawdopodobne skojarzenie dwojga heterozygot Mm i Mm, dających potomstwo: MM, Mm, mm, czyli stosunku 3 : 1 genotypów z cechą M dominującą. Zestawienie z tabelą I nasuwa tu jednak jeszcze jedno prawdopodobieństwo. Istnieją 3 podstawowe typy przebiegu klinicznego: bardzo ciężki — z poprawą i bezobjawowy. Wskazywałoby to na ewentualną niepełną dominację cechy M w układzie heterozygotycznym, natomiast jej pełny efekt w układzie homozygotycznym MM. Stopniowe narastanie możliwości kojarzenia takich homozygot tłumaczyłoby pojawienie się bezobjawowych fenotypowo królików „pt”.

Odkładając potwierdzenie ostateczne tej interpretacji do dalszych doświadczeń, chcielibyśmy podkreślić w zakończeniu zalety naszego mode-

lu porównawczego. Na mutacji „pt” mogliśmy odtworzyć wszystkie trudności jakie nasuwały się klasykom neurologii i neuropatologii w związku z odchyleniami od homologii, homotypii, z poronnymi mikroobjawami obserwowanymi w chorobach dziedzicznych o.u.n u człowieka (14). Dużo problemów szczegółowych tego rozdziału patologii ludzkiej rozwiązała genetyka współczesna. Dość rzadko jednak można uzyskać tak wymowną ilustrację doświadczalną przemian choroby dziedzicznej obserwowanej na przestrzeni 10 pokoleń. Udokumentowanie okoliczności w jakich te przemiany zachodziły zawdzięczamy możliwości powtarzania kojarzeń krewniaczych i planowej wymianie poszczególnych partnerów.

WNIOSKI

1. Poprawę kliniczną i możliwość reprodukcji królika z dziedziczną drżączką porażną (pt) uzyskano po wprowadzeniu do kojarzeń jednego królika zdrowego. Wszystkie króliki z poprawą, przebiegiem poronnym i przebiegiem bezobjawowym obserwowane w pokoleniach następnych wywodzą się od tego królika.

2. Królik ten (841432) był najprawdopodobniej nosicielem cechy „M”, modyfikującej przebieg kliniczny zespołu pt. Cecha „M” nie jest sprzężona z chromosomem płci, przenoszona jest na któreś parze chromosomów autosomalnych. W układzie heterozygotycznym Mm wykazuje ona charakter niepełnej dominacji. W układzie homozygotycznym MM powoduje przebiegi kliniczne poronne i bezobjawowe.

3. Hipotetyczna cecha „M” wyjaśnia zjawiska zaobserwowane w stadzie „pt”, wymaga jednak potwierdzenia w odpowiednio ustawionych kojarzeniach i krzyżówkach w dalszych doświadczeniach.

Е. Осетовска, Ф. Люшавски, А. Тарашевска

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МОДЕЛИ „pt”

V. Клиническая картина на протяжении 10 генераций

Содержание

Мутация, обозначенная генетическим символом „pt”, связанная с половой хромосомой, вызывает у кроликов синдром паркинсоноподобных дрожаний и спастических параличей конечностей. Фенотипы клинического синдрома наблюдались в течение 10 генераций. Применяемые генетические комбинации изображает рисунок 1. Появление у кроликов „pt” клинического улучшения, дающее возможность использование их в дальнейшей репродукции, а также появление в последующих генерациях abortивного и даже асимптоматического течения, авторы связывают с введением в стадо одного здорового кролика 841432. Данный кролик передал генетическую черту M, модифицируя клиническое течение синдрома „pt”. У гетерозиготов Mm наблюдается клиническое улучшение, а у гомозиготов MM abortивное и асимптоматическое течение. Черта M должна быть переносимой аутосомами. Гипотетическая черта M объясняет явления, наблюдаемые в стаде „pt” в настоящее время, требует, однако, подтверждения в специально запланированных комбинированных исследованиях.

E. Osetowska, F. Luszawski, A. Taraszewska

EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS ON A HEREDITARY CENTRAL
NERVOUS SYSTEM DISEASE IN PT RABBITS

V. Clinical syndrome in generations 1—10

Summary

Sex-linked mutation designated by the genetic symbol *pt* causes in rabbits a syndrome of parkinsonian tremor and spastic paralysis of extremities. Clinical phenotypes were observed in 10 generations. Fig. 1 shows the types of matings. The appearance in *pt* rabbits of clinical improvement permitting to use them for reproduction and abortive or asymptomatic cases appearing in later generations are connected by the authors with the fact that a healthy rabbit had been introduced into the flock (rabbit No 84432). This rabbit had the genetic trait *M* modifying the clinical course of the *pt* syndrome. In *Mm* heterozygotes clinical improvement was observed, in *MM* homozygotes abortive and asymptomatic courses occurred. The *M* trait must be transferred by autosomes. The hypothetical *M* trait explains the clinical phenomena observed in the *pt* group but it requires still confirmation by specially planned experimental matings.

PIŚMIENNICTWO

1. Beveridge W. I. B.: *Sante Monde*, 1968, 21, 3. — 2. Gajewski W.: *Genetyka molekularna i ogólna*. Wyd. II. PWN, Warszawa 1974. — 3. Herman W.: *Hodowla królików*. P.W.R.L., Warszawa 1973. — 4. Liégeois F. i wsp.: *Bull. Acad. Roy. Med. Belg.*, 1969, 7, 9, 805. — 5. Lindsey J. R., Fox R. R.: *Biology of the laboratory rabbit*. Academic Press, New York 1974, 380. — 6. McKusick Y. A.: *Mendelian Inheritance in Man*. The Johns Hopkins Press, Baltimore 1968. — 7. Nachtsheim H.: *Erbarzt*, 1934, 1, 36. — 8. O'Leary J. L. i wsp.: *Arch. Neurol.*, 1962, 6, 123. — 9. Osetowska E.: *Acta Neuropath.*, 1967, 8, 331. — 10. Osetowska E. i wsp.: *Zerebrale Verkalkungen bei Kaninchen „pt” mit erblicher Erkrankung des ZNS. Aktuelle Probleme der Neuropathologie*. K. Jellinger, Fakultas-Verlag, Wien 1973, 125.
11. Osetowska E. i wsp.: *Neuropat. Pol.*, 1975, 13, 61. — 12. Rodkiewicz B.: *Zarys genetyki*. Wyd. II. PWN, Warszawa 1974. — 13. Savin P. B.: *Proc. Nat. Acad. Sci., USA*, 1942, 28, 123. — 14. Van Bogaert L.: *Acta Neurol. Psychiat. Belg.*, 1948, 8, 4. — 15. Zlotnik I., Stamp J. T.: *Scrapie: an enigmatic disease of sheep*. IV. *Int. Congr. Neuropath.*, Thieme, Stuttgart 1962, III, 468. — 16. Zlotnik I.: *The pathogenesis of scrapie*. Vth *Int. Congr. Neuropath.* Masson, Paris 1970, 901.

Otrzymano: 7.XI.1974

Adres: Ośrodek Doświadczalny Neurologii Porównawczej, Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN 05-300 Mińsk Mazowiecki, Warszawska 126