

Un modelo para el estudio del desarrollo del sistema nervioso

Cepas mutantes de roedores

GENARO G. ORTIZ*
MARCELA J. DUEÑAS-JIMÉNEZ**

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, la utilización de cepas mutantes de roedores ha aportado a las neurociencias conceptos fundamentales en la comprensión del desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso. La introducción de las mutantes ha tenido un inicio meramente casual, como producto de su aparición espontánea, pero el análisis agudo y la sistematización de su estudio ha dado como resultado, a través del tiempo, la estandarización de cepas con daños específicos. Su reproductividad y patrón de modificación selectiva, hace de ellas armas valiosas para interpretar los fenómenos morfofisiológicos y bioquímicos que presentan.

DESARROLLO POSTNATAL DEL CEREBELO EN ROEDORES

Durante el desarrollo embrionario la estructura del cerebelo se adquiere parcialmente. En esta etapa se originan las distintas estirpes celulares que la constituirán; la maduración y el desarrollo total se alcanza durante el período inicial de la etapa postnatal, mediante una serie de eventos sincronizados que culminan con una citoarquitectura cuya geometría es precisa.

Previas comunicaciones nos indican (Altman, 1972 a y b; Altman *et al.*, 1972; Altman *et al.*, 1973 a y b) que existe una zona proliferativa en la capa granular externa, compuesta de meduloblastos, neuroblastos y glioblastos. Su profundidad es de 4 a 5 células por abajo de la superficie pial, en la cual existe una rápida proliferación que se inicia desde el nacimiento (Ecclus *et al.*, 1967; Llinás *et al.*, 1969; Altman, 1972; Berey *et al.*,



* Laboratorio de Morfología Celular, Facultad de Ciencias, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco.

** Laboratorio de Neuropatología Experimental, Unidad de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

1976). En este momento es común encontrar figuras de mitosis y postmitóticas en la zona premigratoria entre los nueve y los diez días de edad en la rata (Altman, 1972 a y b; Altman *et al.*, 1972; Altman *et al.*, 1973 a y b).

Es importante hacer notar que existe una zona premigratoria, que es la porción más interna de este agregado de células y sugiere que es la porción más baja del mismo. Son las células que avanzan hacia su posición definitiva (Llinás *et al.*, 1969; Altman, 1972 a y b). Cuando las futuras células granulares internas descienden, las fibras paralelas se encuentran formadas sobre la superficie cortical en un proceso de alargamiento (Larramendi *et al.*, 1967; Llinás *et al.*, 1969; Altman, 1972 a y b; Berry *et al.*, 1976). Como consecuencia de este fenómeno las células de la capa germinal, pareciera que empujaran a la capa molecular hacia la profundidad, lo que aumenta el empaquetamiento de las fibras paralelas.

Algunos autores sugieren que las células estrelladas y en canasta son de la misma estirpe celular, con diferente ubicación y relaciones (Llinás *et al.*, 1969; Altman, 1972 a y b); estas células se forman entre los tres y siete días de desarrollo postnatal en la rata (Altman, 1972 a y b; Altman *et al.*, 1972; Altman *et al.*, 1973 a y b).

En la maduración de la célula de Purkinje se distinguen cuatro fases: durante la primera fase, las células de Purkinje, que son fusiformes, se encuentran dispersas y no alineadas en una monocapa. En la segunda fase, en el soma de la célula de Purkinje, se encuentran dos polos de crecimiento: uno que dará origen al árbol dendrítico y el otro al axón. En esta fase el soma se encuentra rodeado de múltiples prolongaciones perisomáticas, a las que llegarán las fibras trepadoras, y establecerán sinapsis transitorias. Durante la tercera fase, las prolongaciones perisomáticas desaparecen de la célula de Purkinje, así como las sinapsis de las fibras trepadoras; estas últimas migran hacia su destino final en el árbol dendrítico de la célula de Purkinje. El soma en esta etapa ya se encuentra con su clásica figura piriforme rodeado de prolongaciones de la célula en canasta, así como de glía. Durante la cuarta fase, ocurre el crecimiento del árbol dendrítico de la célula de Purkinje, así como también el establecimiento de la sinaptogénesis con las células estrelladas, células en canasta, fibras paralelas y fibras trepadoras a este árbol dendrítico (Altman, 1972 a y b; Altman *et al.*, 1972; Altman *et al.*, 1973 a y b). En esta fase también se forma el glomérulo cerebeloso, constituido por las fibras musgosas, las dendritas de la célula granular y el axón de la célula de Golgi (Llinás *et al.*, 1969; Altman, 1972 a y b). (Figuras 1A y 1B.)

En resumen, los procesos involucrados en el desarrollo de la corteza cerebelosa son:

1) La formación de la capa granular interna, mediante la traslocación de las células granulares externas a planos profundos,

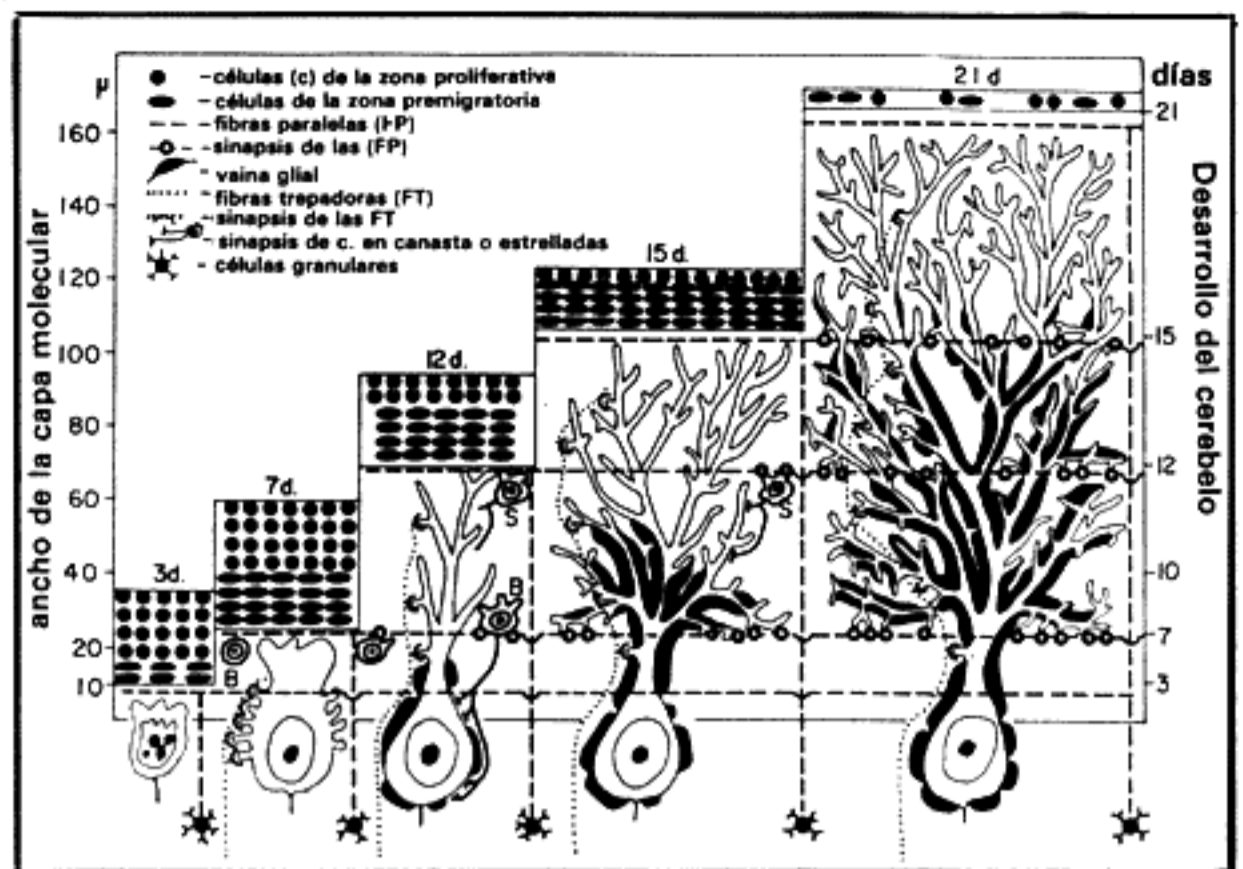


Figura 1 A. Esquema de los principales eventos en la maduración de la célula de Purkinje y de la capa molecular.

En la abscisa izquierda se grafica la amplitud de la capa molecular en función de la edad del animal.

Si las fibras paralelas son trazadas a través de las columnas de izquierda a derecha, se puede observar que las fibras formadas por el séptimo día no presentan sinapsis, pero al doceavo día establecen contacto con las células en canasta, incrementando el número en el día quince, con las espinas dendríticas de las células de Purkinje.

Las fibras paralelas formadas en el día doce no hacen sinapsis en ese día, pero si lo harán con las células estrelladas en el día quince y con las espinas dendríticas de las células de Purkinje sobre el día veintiuno. Las fibras paralelas formadas en el día quince hacen sinapsis con las espinas de las células de Purkinje en el día veintiuno, pero en la superficie de la capa molecular una cuarta parte de las fibras es carente de tales sinapsis.

La distribución y crecimiento de las fibras trepadoras está indicado a la izquierda de las células de Purkinje.

en la que intervienen las células gliales de Bergman (Rakic, 1971; Das *et al.*, 1974).

2) La formación de la capa de células de Purkinje, tras una migración desde la zona ventricular, hacia la región cortical, hasta integrar una monocapa continua entre las capas molecular y granular interna (Altman, 1972 a y b; Zecevik, 1978).

3) La formación del árbol dendrítico de las células de Purkinje (Berry *et al.*, 1976) y la sinaptogénesis (Gray, 1961; Larramendi *et al.*, 1967; Zecevik *et al.*, 1978; Robain *et al.*, 1981), es decir, la formación de contactos sinápticos entre las diferentes estirpes celulares con la célula de Purkinje y la formación del glomérulo cerebeloso, lo que da lugar a la integración funcional de la corteza cerebelosa (Llinás *et al.*, 1969; Ganong, 1981).

Como hemos visto, las estructuras corticales cerebelosas en la rata están formadas por elementos neuronales y elementos gliales divididos en múltiples tipos de células (Altman *et al.*, 1972 a y b; Altman *et al.*, 1972; Altman *et al.*, 1973 a y b). Estos elementos presentan genéricamente cuatro atributos: forma, número, posición, y patrón de conectividad de aferencias y eferencias (Llinás *et al.*, 1969; Altman *et al.*, 1972 a y b.); estos atributos son los que se encuentran seriamente modificados en las mutantes al compararlos con cepas normales (Muller, R.J., 1977; Meier, H., Macpike, A.D., 1971; Sidman, R.L., Green, M.C., 1970).

Hoy en día se sabe que existen más de 100 mutantes de roedores que afectan el sistema nervioso, algunas de estas mo-

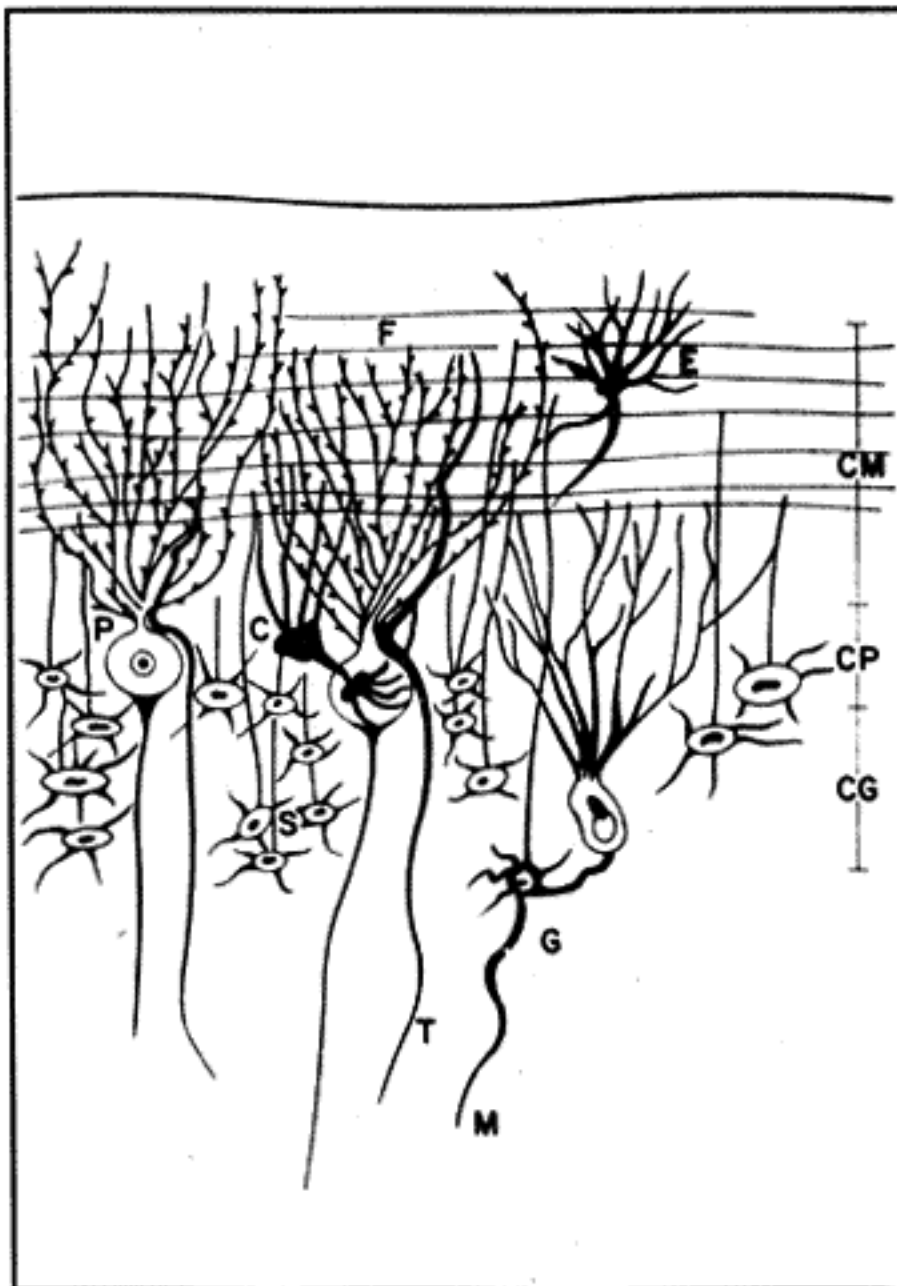


Figura 1 B. Esquema de un corte de cerebelo normal. CM Capa molecular, CP Capa de células de Purkinje, CG Capa de células granulares, F Fibras Paralelas, E Células estrelladas, P Células de Purkinje, C Células en canasta, G Células de Golgi, S Células granulares, T Fibras trepadoras, M Fibras musgosas.

difican en forma selectiva la estructura de la corteza cerebelosa durante su desarrollo (Muler, R.J., 1977; Meier, H., Macpike, A.D., 1971; Sidman, R.L., Green, M.C., 1970). Como ejemplo tenemos las que a continuación se describen:

Los ratones Staggerer (Verne *et al.*, 1978) son una mutación autosómica recesiva, cuyo homocigoto presenta ataxia con temblores, su cerebelo es pequeño con folias rudimentarias. Las células de Purkinje no conservan una linealidad, y presentan severas variaciones a lo largo del eje axial medio lateral, carecen de espinas dendríticas en arborizaciones terciarias, por lo que la sinapsis con las fibras paralelas no existen; además esta mutante presenta una degeneración de la capa granular interna durante y después de la migración de la capa granular externa. Sotelo *et al.*, (1975), mencionan que la falta de espinas dendríticas es el principal efecto de la mutación. Por otra parte Yoon *et al.*, (1976), manifiestan que el efecto se da tanto en las células de Purkinje como en las células granulares. La capa granular externa persiste hasta el día 20 de desarrollo posnatal, misma que desaparece al día 15 en el ratón normal. Es posible que un 60 - 90% de células de Purkinje y de Golgi se pierdan durante el desarrollo postnatal en esta cepa de mutantes (Figura 2).

La cepa de ratones Weaver (Wv), es una mutante autosómica recesiva, donde el homocigoto (Wv/Wv), presenta ataxia, hipotonía y temblores en reposo y durante la marcha (Sidman

et al., 1965). El cerebelo es significativamente de menor tamaño que el normal. Las células de Purkinje se encuentran dispersas a lo ancho de la corteza cerebelosa, sin formar la clásica monocapa que las caracteriza (Altman, 1972 a y b); su árbol dendrítico se observa seriamente modificado aunque existen espinas dendríticas para hacer sinapsis con las fibras trepadoras (Llinás *et al.*, 1969; Altman, 1972 a y b). En esta mutante la mayoría de las células granulares degeneran y mueren antes de la migración, y las que sobreviven desaparecen después del día 17 de desarrollo postnatal (en el ratón normal desaparecen al día 15). Se ha observado también una hipoplasia de las células gliales de Bergmann y una degeneración de las células de Golgi y Purkinje en el animal adulto (Sidman, 1965) (Figura 3).

Por otra parte existen mutantes de origen espontáneo cuyo desorden neurológico se manifiesta como una deficiencia en la formación de mielina a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) y/o del Sistema Nervioso Periférico (SNP). Dichas mutantes actualmente se encuentran bajo una ardua investigación, en un esfuerzo por correlacionar las anomalías bioquímicas y morfofisiológicas que estas presentan con la formación y estructuración de la mielina del SN durante su desarrollo.

Como ejemplo tenemos las siguientes: la rata mutante deficiente en mielina o "md", es representante de una alte-

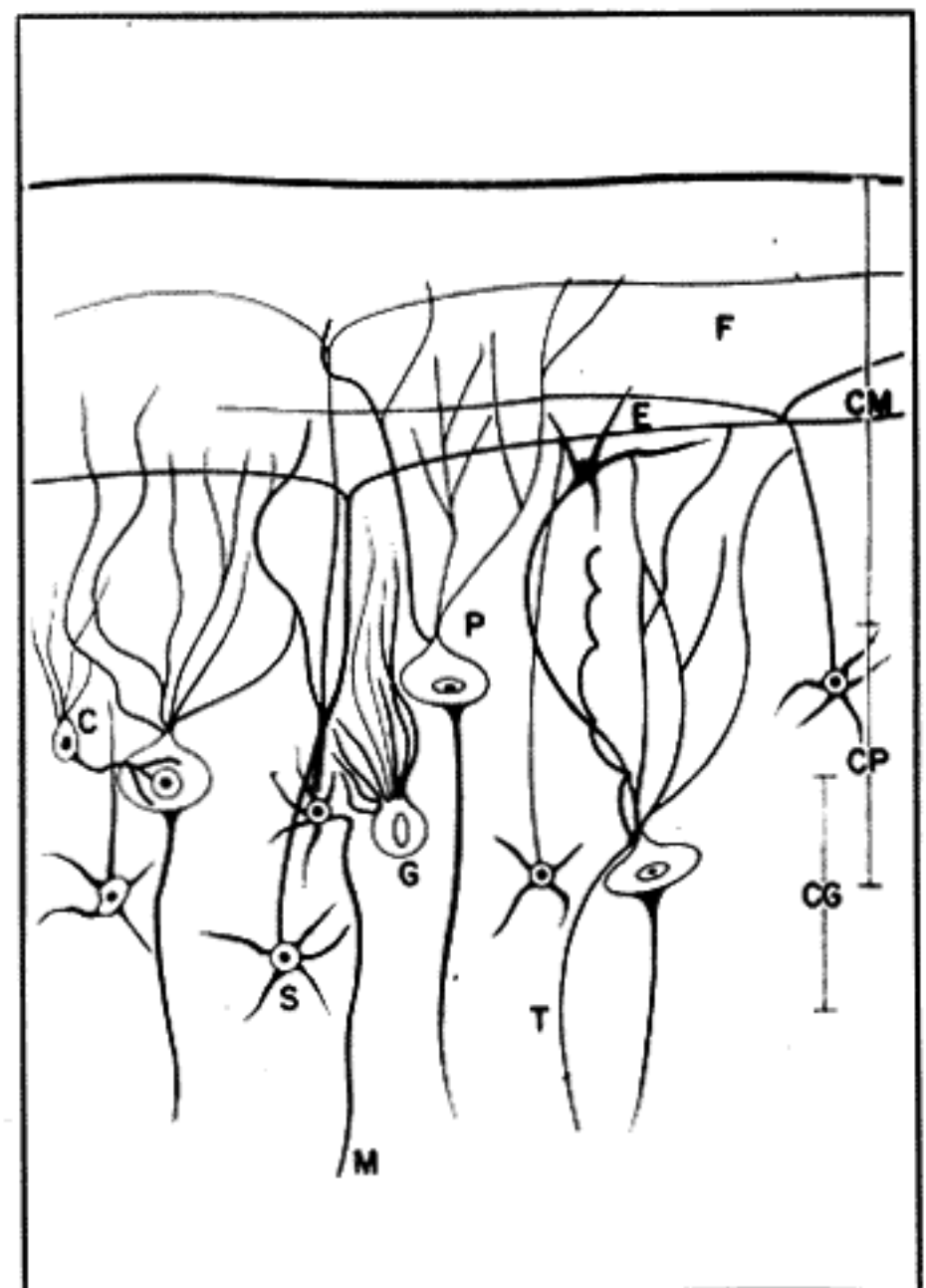


Figura 2. Esquema de un corte de cerebelo de la cepa mutante Staggerer (Sg/Sg). CM Capa molecular, CP Capa de células de Purkinje, pierde linealidad, CG Capa de células granulares, F Fibras Paralelas, disminuyen en número, E Células estrelladas, P Células de Purkinje, pierden su acomodo lineal, C Células en canasta, G Células de Golgi, S Células granulares, T Fibras trepadoras, M Fibras musgosas.

ración neurológica que se manifiesta por una deficiencia en la formación de mielina a nivel del sistema nervioso central, no así, en el periférico. Su aberración genética se transmite con carácter recesivo ligado al cromosoma X, por lo que el macho es el afectado y presenta los siguientes síntomas: inicia con temblor de la cabeza entre los 12 y 15 días de desarrollo postnatal los cuales se generalizan a los pocos días y estos disturbios precipitan en contracciones generalizadas de tipo tónico, después de lo cual sobreviene la muerte entre los 28 y 30 días de desarrollo.

Análisis macroscópicos revelan una carencia total de formación de mielina a nivel del SNC. Bioquímicamente las anomalías reportadas exhiben un marcado descenso en las actividades de galactosiltransferasa y sulfotransferasa; dichas enzimas participan de manera importante en la biosíntesis de mielina. Datos ultraestructurales nos muestran oligodendrocitos alterados al tercer día de desarrollo postnatal, los cuales exhiben una membrana nuclear y cisternas del retículo endoplásmico rugoso dilatadas. A los 19 días se presenta hipertrofia de los astrocitos; se ha observado que el número de oligodendrocitos se decrecienta con la edad lo que no ocurre para los astrocitos.

Estos datos apoyan el hecho de un defecto primario en los oligodendrocitos. Esta mutante puede ser empleada como un modelo para el entendimiento de las intrincadas interacciones de las neuronas y células gliales, así como de los mecanismos biofísicos alterados que ésta debe presentar en la conducción del impulso nervioso.

A continuación se describen dos mutantes con alteraciones en la mielinización en las que se tienen datos más alusivos con respecto al cerebelo: La mutante *quaking* cuya mutación es autosómica recesiva y desde el punto de vista clínico manifiesta temblor durante la locomoción y severa deficiencia de mielina que se observa principalmente en la sustancia blanca del SNC. Los síntomas clínicos de esta mutante se vuelven obvios a los 10 días de edad y se incrementan progresivamente hasta alcanzar su máxima intensidad después de cuatro semanas. La mayoría de los animales sobreviven hasta el estado adulto, pero ellos presentan un tamaño reducido y frecuentemente desarrollan contracciones tónicas. Los machos son estériles, las hembras son fértiles y la mutación ha sido propagada por las cruces entre heterocigotos. La sustancia blanca de todas las partes del sistema nervioso central del ratón homocigoto es severamente afectado por una deficiencia de mielina, la cual es mayor en las áreas rostrales que en las caudales. Los oligodendrocitos contienen inclusiones lamelares, cuerpos densos y vacuolas que muy probablemente representan la degradación lisosomal de la mielina. El sistema nervioso periférico no parece estar severamente afectado, dado que, por análisis de difracción de rayos X, se detecta débilmente presencia de mielina.

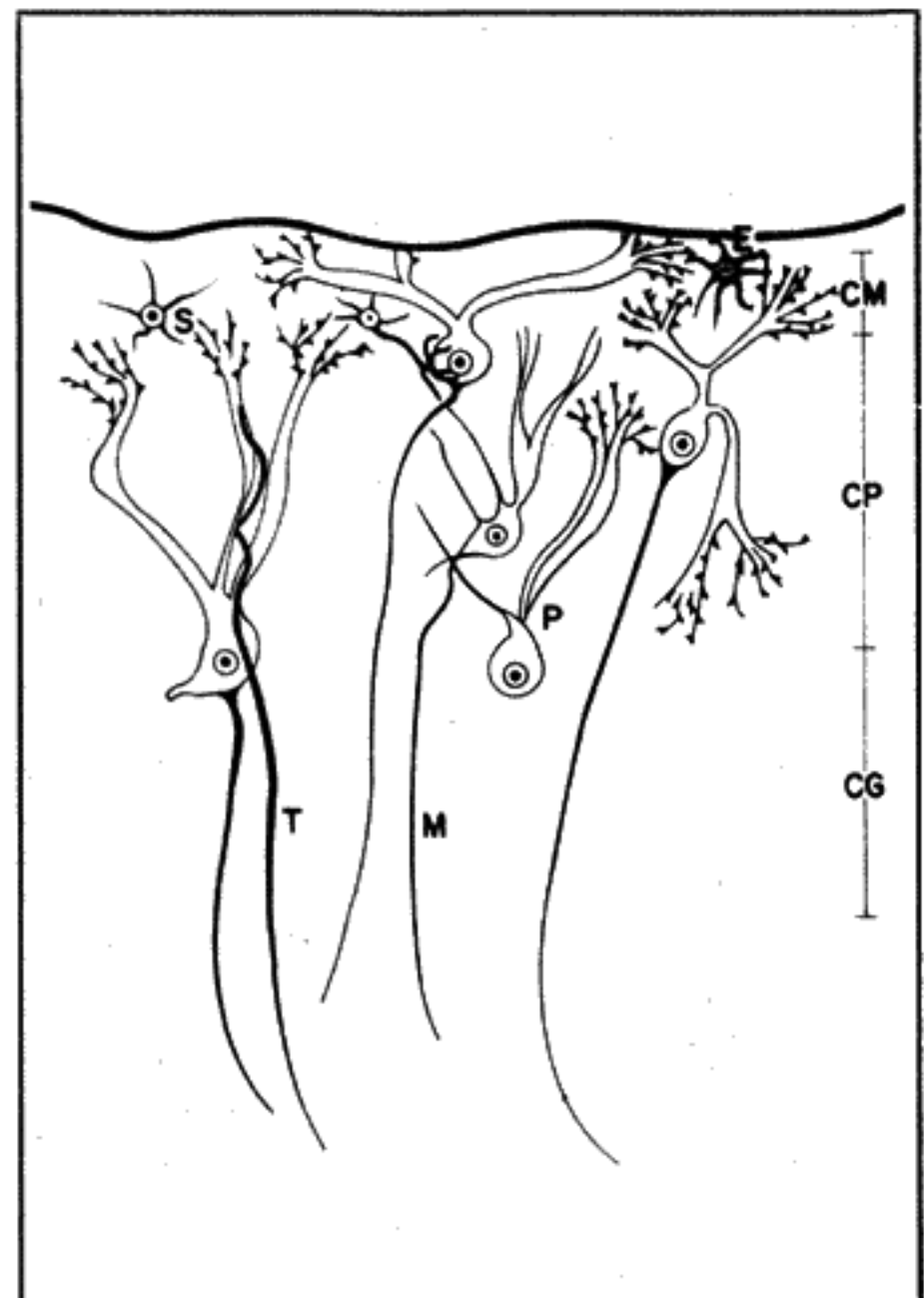


Figura 3. Esquema de un corte de cerebelo de la cepa mutante Weaver (Wv/Wv). CM Capa molecular, CP Capa de células de Purkinje, pierde su linealidad, CG Capa de células granulares, acelular, E Células estrelladas, P Células de Purkinje, pierden su acomodo lineal y disminuye su árbol dendrítico, C Células en canasta, G Células de Golgi, S Células granulares, no migran y degeneran, T Fibras trepadoras, M Fibras musgosas.

La corteza cerebelar del *quaking* muestra un patrón normal de foliación y de laminación, además, células granulares, de golgi, en canasta, estrelladas y de Purkinje. Muestras de esas células impregnadas bajo el método de Golgi, muestran tamaño, forma y patrón de arborización semejantes a los normales. Sin embargo, varios axones de las células de Purkinje, presentan dilataciones esféricas o elipsoidales de 2 a 10 micras de diámetro, localizadas dentro de la capa granular o en la sustancia blanca; entre las dilataciones, los axones son de un diámetro estrecho uniforme. No se han observado tales dilataciones en los axones de las células de Golgi, células granulares, en canas-

Tabla 1. Mutantes con trastornos neuronales

Cepa mutante	Genotipo	Transmisión	Afecta	Zona
Stagerer	sg/sg	Autosómica recesiva	SNC	Cerebelo
Weaver	wv/wv	Autosómica recesiva	SNC	Cerebelo
Reeler	rl/rl	Autosómica recesiva	SNC	Cerebelo y cerebro anterior
Pukinje cell regeneration	Pcd/Pcd	Autosómica recesiva	SNC	Cerebelo y retina
Nervous	nr/nr	Autosómica recesiva	SNC	Cerebelo y retina
Lurcher	lc/lc	Autosómica pseudodominante	SNC	Cerebelo
Leaner	tg/tg	Autosómica recesiva	SNC	Cerebelo
Stumbler	stu/stu	Autosómica recesiva	SNC	Cerebelo

Tabla 2. Mutantes con trastornos gliales

Cepa mutante	Genotipo	Transmisión	Afecta
Jimpy	jp/y	Recesivo ligado al X	SNC
Jimpy msd	jpmsd/y	Recesivo ligado al X	SNC
Deficiente en mielina	md/yl	Recesivo ligado al X	SNC
Quaking	qk/qk	Autosómico recesivo	SNC/SNP
Shiverer	shi/shi	Autosómico recesivo	SNC/SNP
Shiverer	shi/shi	Autosómico recesivo	SNC/SNP
	mld/mld	Autosómico recesivo	SNC/SNP
	mld/mld	Autosómico recesivo	SNC/SNP
Twitcher	twi/twi	Autosómico recesivo	SNC

ta, estrelladas ni en las fibras musgosas. A nivel de microscopía electrónica, las neuronas corticales, sus axones y dendritas tienen los mismos rasgos característicos que los normales. Los botones sinápticos de las fibras musgosas, trepadoras y de las interneuronas corticales participan en el patrón normal de conexiones.

Otra mutante, la shiverer (shi) y su variante alélica (mld) es autosómica recesiva, con un período de vida de casi 90 días. En esta el SNP es bioquímica y estructuralmente anormal.

Los oligodendrocitos del shi, tienen un elevado número de microtúbulos en el pericarion y en la prolongación celular. Durante el período de mielinización activa (18 días de edad), están llenos de vacuolas citoplásmicas derivadas del aparato de Golgi, lo cual no se ha observado en "md", aunque en ambos, ocurren diversos grados de hipertrofia astrocítica. En el shi, sin embargo, la respuesta microglial está ausente (Privat *et al.*, 1979).

La cantidad de mielina en el SNC es marcadamente deficiente en el "shi", y las líneas densas principales están ausentes

(Privat, *et al.*, 1979). Las vainas de mielina en el "shi" están compuestas de estructuras trilaminares, las cuales contienen una línea intraperíodo, y frecuentemente encierran islas del citoplasma de los oligodendrocitos y no revisten completamente los axones. Sin embargo, estas vainas, son más deformes en el "md" (Rosenblueth, 1980).

Se ha descrito una dilatación focal en los axones de las células de Purkinje, así como, alteraciones en los botones sinápticos del núcleo cerebelar profundo (Friedrich *et al.*, 1980). Por otro lado, en somas y dendritas no se han encontrado anomalías. La enzima cerebrosidosulfotransferasa tiende a permanecer en una concentración normal a través del desarrollo.

Tanto el SNC como el SNP, en esta mutante, se encuentran significativamente deficientes en proteínas básicas de mielina. El Quaking y Shiverer tienen efectos substancialmente diferentes sobre la mielinización, y parece que los cambios en la forma de los axones de las células de Purkinje representan reacciones secundarias a su carencia de mielinización, más que a un efecto directo de la mutación. Las dilataciones focales de los axones de estas células han sido reportadas en una variedad de desordenes genéticos y degenerativos en el hombre y otros animales, incluyendo la esclerosis múltiple. Quizás todo ello se deba a un rompimiento entre las interacciones tróficas de las neuronas y células neurogliales (Friedrich, 1980).

Por último, la mutante murina Twitcher (twi) presenta un patrón heredado recesivamente, y es utilizada como un modelo animal de leucodistrofia globoide.

En contraste a la "md", el "twi" muestra remiendos flojos de mielina y acumulación de desechos e inclusiones unidas a la membrana de astrocitos y oligodendrocitos. Las células globoides aparecen en forma única o en grupos y tienen un citoplasma PAS positivo; posiblemente estén multinucleadas y contengan túbulos intracitoplasmáticos y estructura multiangular. Los macrófagos son diferentes a cualquiera de los vistos en otras mutantes.

Cuando los fenotipos son definidos completamente en estas mutantes, adquieren un gran valor en el estudio de la estructura y desarrollo del cerebro, y para el análisis y terapia de las enfermedades neurológicas. Las mutantes anteriormente mencionadas con desórdenes en la mielinización, son útiles como modelos en algunos trastornos del metabolismo de la mielina determinados genéticamente. Este grupo de enfermedades metabólicas de la mielina cubre un gran número de condiciones, cada una de las cuales tiene varias variantes usualmente determinadas por la edad. Presentan distintos ras-



gos clínicos y morfológicos. Clínicamente esas enfermedades son el reflejo de errores innatos del metabolismo, los cuales se manifiestan en la primera década de la vida. Morfológicamente las enfermedades conocidas en general como leucodistrofias, demuestran una pérdida difusa de mielina y axones en grandes áreas de la sustancia blanca del sistema nervioso central.

Es aparente que la mayoría de las leucodistrofias son el resultado de un metabolismo alterado de los lípidos y algunas son clasificadas entre la lipodosis.

La enfermedad de Pelizaeus Merzbacher se manifiesta como un desorden en la mielinización y es heredado con carácter recesivo ligado al cromosoma X. En algunas familias el problema inicia en los primeros meses de vida del infante y la duración natural de enfermedad no excede de los 7 años de vida. Los síntomas clínicos son: nistagmus pendular (movimiento irregular de los ojos), movimientos anormales de la cabeza, y en las extremidades, movimientos involuntarios e irregulares, con incoordinación de los movimientos voluntarios, además de debilidad muscular ligera.

La mente es afectada en forma variable y este estado patológico puede ser evaluado comparativamente en la mutante deficiente en mielina o "md" y en el ratón mutante jimpy "jp".

Otro tipo es la leucodistrofia globoide. Esta es una enfermedad metabólica debido a una deficiencia en la actividad de la enzima galactosilceramida B galactosidasa. Es heredada en el primer semestre de vida y el curso no excede de un año.

El hallazgo de células multinucleadas y la morfología de las inclusiones en las células como macrófagos, observadas en el "twitcher", son muy similares a las vistas en humanos, por lo que se propone a esta mutante como su mejor modelo.

Como se habrá podido apreciar en la descripción anterior sobre las mutantes neurológicas, todas ellas conforman un grupo de gran valor como modelos en el estudio de: a) la ontogenia del cerebro, b) diversas leucodistrofias que se presentan en humanos, así como también en el análisis de la epilepsia experimental. Aunado a ello el desarrollo de la terapia provista por anticonvulsivos. Además, en la investigación biofísica básica de la conducción del impulso nervioso, en axones desprovistos de mielina que inervan a los músculos de estas mutantes. Por lo que es de considerarse que proveen un campo abierto para futuras investigaciones en diversas áreas del conocimiento del sistema nervioso. □

BIBLIOGRAFÍA

Altman, J., W.J. Anderson. 1973b. Experimental reorganization of the cerebellar cortex. Regeneration of the external germinal layer and granular cell ectopia. *J. Comp. Neurol.* 149:153-180.
 Barron, K.D., M.P. Detinger, y C.K. Csiza. 1980. Ultrastructural observations on myelin deficiency (md). A dysmyelinating neurologic mutant in the wistar rat. In: *Neurological Mutations Affecting Myelination*. Baumann, N. (Ed.) 99-106. Amsterdam; Elsevier.
 Das, G.D. 1977. Induction of mitosis in the differentiating Purkinje cells of the cerebellum. *Acta Anat.* 97:435-442.
 Deschin, J.C. 1974. Histological evidence supporting the inferior olive as the mayor source of cerebellar climbing fibers in the rat. *Brain Res.* 77:365-384.
 Friedrich, V.L., et al. 1980. Neuronal abnormalities in the cerebellum of quaking and shiverer mice. In: *Neurological Mutations Affecting Myelination*. Baumann N. (Ed.). Amsterdam Elsevier 141-6.
 Ganser, A.L., D.A. Kirschner. 1980. Myelin structure in the absence of



basic protein in shiverer mouse. In: *Neurological Mutations Affecting Myelination* Baumann, N. (Ed.). Amsterdam Elsevier. 171-6.
 Hirano, A. et al. 1969. The fine structure of the cerebella of jimpy mice and their normal litter mates. *J. Neuropathol. and Exp. Neurol.* 28:388-400.
 Kristt, D.A., F.K. Butler. 1978. Neuronal abnormalities associated with impaired myelination during brain development. A Golgi study of neocortex in the jimpy mouse. *Neurosci. Letters.* 7:107-13.
 Larramendi, L.M.H. 1965. Purkinje axo-somatic synapses at seven and 14 postnatal days in the mouse. An electron microscopic study. *Anat. Rec.* 151, 460.
 Larramendi, L.M.H., T. Victor. 1966. Soma-dendritic gradient of spine resorption in the Purkinje cell of the cerebellum of the mouse during postnatal development. An electron microscopic study. *Anat. Rec.* 154:373.
 Meier, C., A.D. MacPike. 1971. Three syndromes produced by five mutant genes in the mouse. *J. Hered.* 62:297-302.
 Meier, C., A. Bischoff. 1974. Dysmyelination in Jimpy mouse. *J. of Neuropathol and Exp. Neurol.* 33:343-53.
 Mugnaini, E., P.F. Forstronen. 1967. Ultrastructural studies on the cerebellar histogenesis I. Differentiation of granule cells and development of glomeruli in the chick embryo. *Zellforsch Mikrosk. Anat.* 77:115-143.
 Rosenbluth, J. 1980. Central myelin in the mouse mutant shiverer. *J. of comparative Neurol.* 194:639-48.
 Rosenbluth, J. 1980a. Peripheral myelin in the mouse mutant shiverer. *J. of comparative Neurol.* 193:729-39.
 Rosenfeld, J., V. Friedrich. 1981. Dystrophy of cerebellar axons occurs in the three strains of myelin deficient mice. *Soc. for Neurosci. Abs.* 7:566.
 Sidman, R.L., et al. 1964. Mutant mice (quaking and jimpy) with deficient myelination in the central nervous system. *Science* 144:309-11.
 Sidman, R.L., P.W. Lane, M.M. Dichie. 1969. Staggerer, a new mutation in the mouse cerebellum. *Science* 137: 610-612.
 Sidman, R.L., M.C. Green. 1970. *Les mutantes pathologiques chez l'animal leur interet pour la reserche biomediale.* M. Sabourdy. (Ed.) 69-79 Paris.
 Suzuki, K., J.C. Zagoren. 1975. Focal axonal swelling in cerebellum of Quaking mouse: light and electron microscopic studies. *Brain Research* 85:38-43.
 Torii, J., et al. 1971. Histochemical and ultrastructural studies of inherited leukodystrophy in mice. *J. of Neuropathol. and Exp. Neurol.*
 Webster, H. F., N.H. Sternberger. 1980. Morphological features of myelin formation. In: *Neurological Mutations Affecting Myelination*, Baumann, N. (Ed.) Amsterdam Elsevier. 73-86.
 Zamenhof, S. E. Van Marthens. 1974. Study factors influencing prenatal brain development. *Molec. Cell Biochem.* 4:157-168.