

육용계 병아리에서 발생한 리보플라빈 결핍증

김계엽*

전남 나주시 대호동 252번지 동신대학교 물리치료학과
(2001년 10월 17일 게재승인)

Riboflavin deficiency occurred in the broiler chicks

Gye-Yeop Kim*

Department of Physical Therapy, Dongshin University, 252 Daeho-dong, Naju, Chonnam 520-714, Republic of Korea

(Accepted October 17, 2001)

ABSTRACT : The chicks from 6 field broiler farms revealed peripheral neuropathy including leg weakness, curled toes and drooped wings. Grossly distinctive enlargements of sciatic nerve, brachial nerve and lumbar nerve were observed in the chicks. Histologically nerve lesions consisted of demyelination of myelin sheaths, Schwann cell proliferation and swelling, and interstitial edema in the peripheral nerves of all birds examined. Axonal swelling and infiltration of small lymphocytes were observed, but not a primary lesion. After treatment of riboflavin, neurological disorder was markedly recovered. From these results, it is suggested that the peripheral nerve lesions in these cases were caused by dietary riboflavin deficiency.

Key words: chicks, peripheral neuropathy, riboflavin deficiency

서 론

리보플라빈은 NAD 혹은 NADP-cytochrome reductases를 포함하여 생체내의 여러 가지 효소의 보조인자로서 작용하며 특히 산화 환원 반응에 관여하는 효소의 보조인자로서 중요하다¹. 식이성 리보플라빈 결핍증은 산란계에서 산란율 및 부화율의 저하와 배아의 사망률을 높인다고 한다¹. 또한, 식이성 리보플라빈 결핍증(dietary riboflavin deficiency)은 닭, 비둘기, 독수리의 병아리에서 curled toe paralysis로 알려진 말초신경병증을 유발한다^{1,3}. 이 질병은 대부분 성장이 빠르게 일어나는 병아리에서 빈발하며, 좌골신경이나 요골신경을 포함한 말초신경에 병변을 일으키는 것이 특징이다^{4,9}. 한편, 리보플라빈 결핍증에 의해 유발된 병변은 말초신경과 중추신경에서 병변이 관찰되었다는 보고가 있는 한편 전자와 후자에서 병변이 관찰되지 않았다는 보고가 있다¹⁰⁻¹².

실험적으로 유발된 리보플라빈 결핍증에 대한 병리학적 연구는 Jortner et al⁵과 Johnson et al⁶에 의해서 자세히 보고되었으나, 야외의 양계장에서 발생한 리보플라빈 결핍증에

관한 자세한 병리학적 연구는 보고되어 있지 않다. 본 저자는 양계장의 병아리에서 발생한 리보플라빈 결핍증에 의한 말초신경병증을 진단하였기에 그 결과를 보고한다.

증 례

1995년 1월에 일본 미야자키현의 주식회사 고유의 6개 계열농장 18개 계사 내의 생후 9일령부터 18일령 사이의 짝끼 육용계 병아리에서 특징적인 발가락의 내전 증상이 경도에서 중도로 관찰되었다(Fig 1). 이러한 조건을 가진 닭들은 보행의 장애가 관찰되었으며, 심한 예에서는 보행을 전혀 못하든가 아니면 구부러진 발가락과 비관절을 지면에 단 상태에서 어렵게 보행을 하였다. 또한, 일부 병아리는 날개가 정상의 위치보다 처져있었으며, 심한 예에서는 자극을 가해도 전혀 정상의 위치로 올리지 못하는 닭들도 관찰되었다. 말초신경병증을 보이는 병아리들은 같은 계사 내의 정상의 병아리에 비해서 외관상 체중이 감소하였다고 한다. 이러한 신경증상을 보이는 병아리의 발생은 0.31%에서

*Corresponding author : Department of Physical Therapy, Dongshin University, 252 Daeho-dong, Naju, Chonnam 520-714, Republic of Korea E-mail : kyKim@blue.dongshinu.ac.kr

Table 1. Incidence of riboflavine deficiency in 6 broiler farms

Farm No.	House No.	No. of birds	Onset of diseases ¹	Morbidity
1	A	6,200	11	3.44%
	B	6,200	11	7.45
	C	6,200	14	5.97
	D	6,200	11	4.68
	F	6,200	9	4.40
	G	6,200	13	5.02
	H	6,200	12	5.76
	I	6,200	11	6.31
	2	A	11,400	16
B		11,400	15	5.13
C		11,400	13	0.62
D		11,400	13	1.04
3	A	11,400	18	0.54
	B	11,400	13	0.79
4	A	10,200	15	4.84
5	A	12,200	10	0.58
	B	8,500	9	0.65
6	A	12,400	12	0.31

¹: days old.

7.45%까지 다양하였으나, 폐사율은 극히 소수에 그쳤다 (Table 1). 이들 농장들의 병아리는 같은 사료회사에서 각 농장별 특수처방 없이 동일한 종류의 사료가 급여되었다고 한다. 이들 농장에서 말초신경병증의 증상을 보이는 병아리 15수가 무작위로 선별되어 (Table 2) 일본 홋카이도대학 대학원 수의학부 비교병리학교실에 의뢰되어 본 연구에 사용되었다.

각각의 농장에서 의뢰된 병아리의 외관검사를 한 후, 통상적인 부검방법에 의해 부검하여 말초신경인 좌골신경 및 신경총, 요골신경 및 신경총, 상완신경 및 신경총과 중추신경인 각 부위의 뇌와 척수 그리고 중요 내부장기를 채취하였다. 채취한 각각의 장기 및 조직을 10% 중성 포르말린에 고정된 후, 통상적인 방법에 따라 파라핀 포매를 하였다. 파라핀블록으로부터 4 μ m 두께의 조직 절편을 만들어 Hematoxylin & Eosin (H&E) 염색을 하여 광학현미경으로 검경하였다. 말초신경계와 중추신경계의 파라핀 블록은 8 μ m 두께의 조직절편을 만들어 Luxol fast blue H&E 염색을 하여 탈수초의 여부를 확인하였다.

본 연구에 공시된 병아리의 육안적 검사에서 15수 전부에서 양측성으로 상완신경 및 신경총, 요골신경 및 신경총, 좌골신경 및 신경총이 약간 황갈색을 띠면서 심하게 종대 및 연화 되어 있었다 (Table 2). 이들 신경총 중에서 좌골신경총이 가장 종대 되어 있었으며, 정상 보다는 최대 3~4배 정도 종대 되어 있었다. 심하게 이환 된 예에서는 상완신경 및 신경총, 요골신경 및 신경총, 좌골신경 및 신경총이 모

두 종대 되어 있었으나, 경미하게 이환 된 예에서는 주로 좌골신경 및 그 신경총이 종대 되어 있었다. 그 외의 장기나 조직에서는 육안적으로 어떠한 이상도 관찰되지 않았다.

병리조직학적으로 상완신경 및 신경총, 요골신경 및 신경총, 좌골신경 및 신경총에서 특징적으로 수초(myelin sheath)의 탈락과 부종이 관찰되었다 (Fig 2, Table 2). 이러한 수초의 탈락과 부종은 육안적 소견과 유사하게 경도에서 중도까지 다양하였다. 말초신경병증이 심하게 이환 된 예에서는 Luxol-fast blue H&E 염색에서 정상 수초는 전혀 관찰되지 않았으며 (Fig 3), 탈락되고 파괴된 수초는 구형의 잔존물로 보였다 (Fig 4). 슈반세포(Schwann cell)의 증식도 경도에서 중도로 다양하게 관찰되었는데 (Fig 2), 이러한 슈반세포 중 어떤 세포는 심하게 증창 되어 있었다. 수초의 탈락과 부종의 정도가 심한 병변일수록 일반적으로 슈반세포의 저명한 증식이 증가되는 경향이 있었다. 대부분의 예에서 축삭(axon)의 종대는 경미하였으나, 간혹 중등도로 종대 된 예도 있었다. 소형의 림프구 집합소가 심한 탈수초(demyelination)와 부종이 있는 병변에서 관찰되었다. 병리조직학적으로도 척수를 포함한 기타 장기나 조직에서의 이상은 관찰되지 않았다.

Table 2. Incidence of clinical signs and gross and histological findings in chickens affected with riboflavin deficiency

Farm No.	Case No.	Clinical signs ¹	Gross findings ²	Histological findings ³
1	1	C+W	++	+++
	2	C+W	+++	+++
	3	C+W	++	+++
	4	C	++	++
	5	C	+	++
	6	C+W	++	+++
2	7	C+W	+++	+++
	8	C+W	+++	+++
	9	C	++	+++
3	10	C+W	++	+++
	11	C+W	+++	+++
4	12	C+W	+++	+++
	13	C	+	++
5	14	C+W	++	+++
6	15	C+W	+++	+++

¹ Clinical signs observed: C= curled toes, W=drooped wing² Intensity of peripheral nerve lesions: +=mild enlargement, ++=moderate enlargement, +++=severe enlargement³ Intensity of histological peripheral nerve lesions: +=mild demyelination with slight increase of Schwann cells, ++=moderate demyelination with mild to moderate increase of Schwann cells, +++=diffuse severe demyelination and diffuse severe increase of Schwann cells.

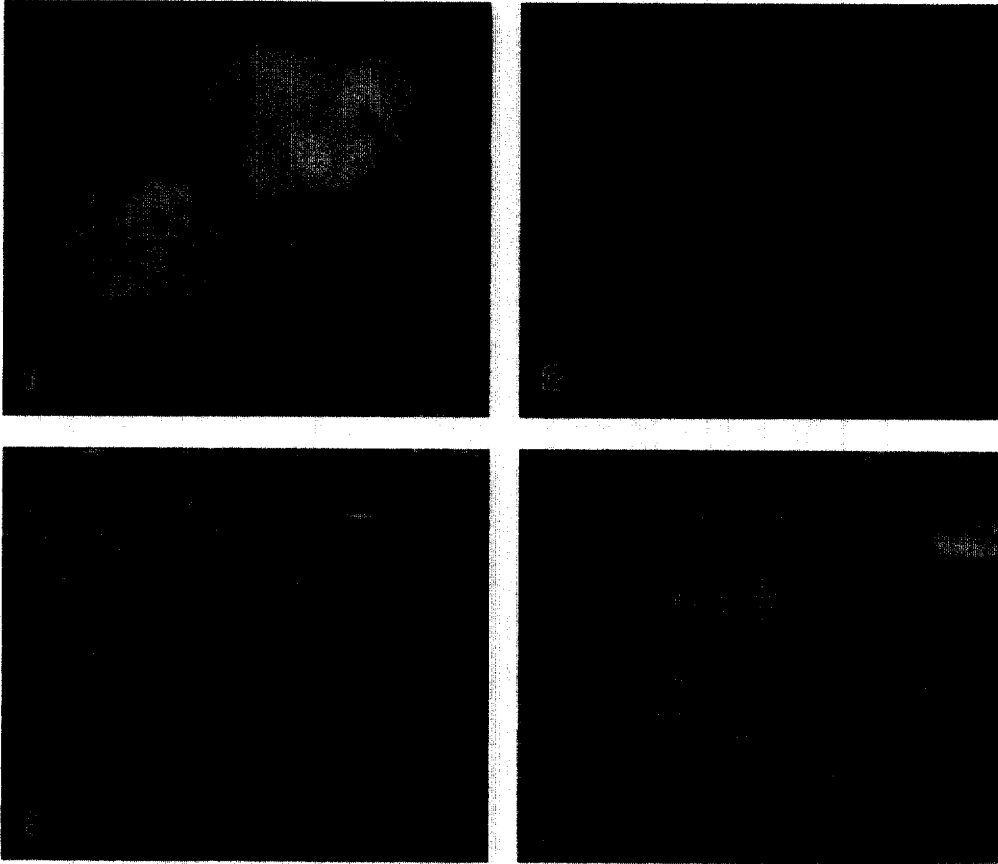


Fig 1. Characteristic curly toes are noticed in the chicks suffered by riboflavin deficiency.

Fig 2. Nerve fiber is separated due to interstitial edema. Severe Schwann cell hyperplasia is noticed. H&E, x400.

Fig 3. Normal myelin sheath is not observed due to diffuse severe demyelination. Luxol-fast blue H&E, x400.

Fig 4. High magnification on demyelinating lesions exhibits multiple myelin balls (arrows). Luxol-fast blue H&E, x1200.

각각의 농장 관리자들의 보고에 의하면 리보플라빈을 음수로 하여 투약한 결과 발가락의 내전과 날개의 처짐 증상을 보이는 병아리의 수가 감소하기 시작하였으며, 투약 1주 후부터 거의 대부분의 병아리들이 정상적인 보행을 하였다.

고 찰

특징적인 임상소견, 육안적 및 병리조직학적 소견에 의해서 본 연구에 사용한 병아리에서 발생한 말초신경병증은 리보플라빈 결핍증으로 진단할 수 있었다. 더욱이 리보플라빈의 음수투여에 의한 말초신경병증의 개선과 더 이상의 증례가 발생되지 않는 것으로 보아 리보플라빈 결핍증으로 추정할 수 있었다. 리보플라빈의 실험적 결핍에 의한 병리

학적 연구는 되어 있지만 야외에서 발생한 리보플라빈 결핍증에 대한 자세한 병리학적 연구는 수행되어 있지 않다. 본 증례는 일본에서 발생한 것으로서 일본 내에서도 야외 발생례에 대한 자세한 병리학적 연구는 되어 있지 않으며, 더욱이 국내에서는 리보플라빈 결핍증에 대한 자세한 보고가 되어 있지 않다.

말초신경병증이 관찰된 본 증례의 말초신경에서 특징적으로 탈수초 현상과 슈반세포의 증식이 관찰되었다. 슈반세포는 축삭을 둘러싸고 있는 수초를 만들며, 또한 변성된 축삭을 탐식하고 수복 시킬 수 있는 능력이 있다고 한다^{5,13,14}. 본 증례에서 관찰된 탈수초 소견은 리보플라빈 결핍에 의한 슈반세포의 기능부전에 의한 것으로 생각된다. 왜냐하면, 리보플라빈은 여러 가지 효소의 보조인자로 작용하는데, 리보플라빈이 결핍 시 슈반세포 내의 산화적 인산화에

작용하는 효소에 보조인자로서 작용할 수 없어 슈반세포의 기능부전이 발생하기 때문이다^{15,15}. 또한, 본 증례에서 관찰된 슈반세포의 증식은 기능부전에 빠진 슈반세포가 탈락된 수초의 제거와 수복을 위해서 보상성으로 증식한 것으로 생각된다. 본 증례의 말초신경 병변에서 증식한 슈반세포들은 종창 되어 있었는데 이는 다른 독성물질 혹은 질병에서와 같이 세포질 내에 수분의 함량이 증가되어 발생한다고 한다^{13,15-17}.

본 증례에서 관찰된 말초신경의 종대는 크게 간질의 부종에 기인한 것으로 생각된다. 말초신경의 부종은 리보플라빈 결핍 뿐만 아니라 납중독에 의해서도 발생할 수 있다고 한다¹⁷. 하지만, 리보플라빈 결핍증시 왜 부종이 발생하였는가는 확실히 알려져 있지 않다. 일반적으로 부종을 일으키는 기전으로 혈관 벽의 손상이나 간질 내 염증세포의 침윤 등이 있으나, 이러한 소견은 본 증례뿐만 아니라 기존의 보고에서도 보고되지 않았기 때문이다^{5,6}.

리보플라빈 결핍증은 닭에서 실사와 성장을 감소를 유발한다고 보고되었다^{1,10-12}. 본 증례에서도 성장을 감소가 발생하였으며, 이는 말초신경병증에 기인한 사료 섭취의 저하에 의한 것으로 추정된다. 하지만, 본 증례에서는 실사가 발생하지 않아 기존의 보고와 상이하였다. 이러한 상이점에 대해서는 확실히 알 수 없지만, 아마도 본 연구에서 사용한 병아리의 종류가 기존의 보고에 사용한 것과 달라서 그런가 아니면 기존에 보고된 사료내의 리보플라빈 함량과 상이하여서 발생한 것으로 추정된다^{5,8}. 또한, 척수를 비롯한 중추신경계에서는 어떤 병변도 관찰되지 않은 것도 상술한 병아리의 종류나 사료내의 리보플라빈 함량의 차이에 의한 것으로 추정된다^{5,8}.

말초신경병증을 유발하는 리보플라빈 결핍증은 성장이 빠른 어린 병아리에서 발생한다는 특징이 있다^{4,9}. 이러한 특징이 있어서 최근에는 리보플라빈의 사료 내 함량을 조정하여야 한다는 보고가 있다⁸. 왜냐하면, 리보플라빈 결핍증에 관한 연구는 1930년대와 1940년대 중반에 집중적으로 연구되었으며, 이때 최소 사료 내 리보플라빈 함량은 3.5 mg/kg이 권장되었고 1950년대 중반에는 2.9 mg/kg으로 권장되었다^{8,18}. 하지만, 현재 사육중인 육용계는 품종의 개량으로 예전의 육용계에 비해서 현저히 빨리 성장하기 때문에 사료 내 리보플라빈 함량을 늘려야 한다고 한다^{8,19}. Ruiz and Harms⁸의 보고에 의하면, 현재 사육중인 성장률이 높은 육용계 병아리는 사료 내 리보플라빈 함량을 4.6 mg/kg 이상이 적당하다고 하며, 최소한 3.6 mg 이상이 함유되어 있어야 한다고 보고하였다. 이 이하의 리보플라빈을 함유한 사료를 급여한 병아리에서는 본 연구에서도 관찰된 말초신경병증이 관찰되었다고 한다. 불행히도 본 연구에서 사용한 병아리에 급여한 사료의 리보플라빈 함량은 측정되지 않아,

어느 정도의 리보플라빈이 사료 내에 함유되어 있는지는 알 수 없다. Ruiz and Harms⁸는 리보플라빈이 전혀 들어있지 않는 사료를 급여하면 curled-toe paralysis는 관찰되지 않고 단지 다리의 부전마비만 관찰되며, 사료 내 리보플라빈의 함량이 0.9 mg일 때 curled-toe paralysis가 관찰되었다고 한다. 이러한 실험적 결과를 바탕으로 본 증례에 급여된 사료내의 리보플라빈 함량은 curled-toe paralysis를 일으킬 정도까지는 들어있다는 것을 추측할 수 있다. 본 연구에 사용된 농장에서 어떠한 원인에 의해서 리보플라빈 결핍증이 발생하였는가는 확실히 알 수 없지만, 동일 회사의 같은 종류의 사료가 급여된 육용계 병아리에서 거의 같은 시기에 발생한 점으로 미루어 보아서 사료 제조 시 적정 리보플라빈이 혼합되지 않아 발생한 것으로 추정하고 있다¹.

병아리에서 전형적인 말초신경병증을 유발하는 원인으로 리보플라빈 결핍증 외에 여러 가지가 있다^{1,20,21}. 영양성으로는 티아민 (Vitamin B₁) 결핍증에 의한 만성형에서 말초신경병증이 관찰된다고 하지만 임상 증상인 stargazing pose는 리보플라빈 결핍증에서는 관찰되지 않으며, 반면에 육안적으로나 조직학적으로 말초신경의 병변은 티아민 결핍증에서는 경도에 그치지만 리보플라빈 결핍증에서는 경도에서 중도까지 다양하게 나타나는 것이 특징적이라 할 수 있다. 또한, 티아민 결핍증에서는 리보플라빈 결핍증 때에는 관찰되지 않는 부신의 비대, 생식기관의 위축, 십이지장 음와의 확장 등이 관찰되어 감별에 사용할 수 있다고 한다^{1,20}. 그 외의 영양성으로 대뇌의 허니아를 일으켜 중추신경병증을 유발하는 vitamin A 결핍증, 영양성의 중추신경계에 뇌연화증을 유발하는 vitamin E 결핍증이 있으나, 임상적, 육안적 및 조직학적으로 리보플라빈 결핍증과 확연히 달라서 감별에 어렵지 않다^{1,20}.

소금 중독에 의해서도 신경증상이 조류에서 발생한다고 하나, 리보플라빈 결핍증에서 관찰되는 발가락의 내전 증상은 보이지 않으며, 또한 소금 중독에서는 병변이 중추신경계에 국한되어 있어서 리보플라빈 결핍증과 감별할 수 있다^{1,20}. 닭이나 특히 칠면조에서 히스토모니아증의 예방 및 치료에 유기비소제를 과량 사용하면, 말초신경병증을 유발할 수 있다고 한다. 하지만, 유기비소제 중독의 주증상은 위축과 침울이며, 말초신경병증은 심하지 않는다고 한다. 뿐만 아니라, 리보플라빈 결핍증에서와 같이 육안적인 말초신경의 병변을 관찰할 수 없다고 하며, 조직학적으로도 경미한 탈수초 및 슈반세포의 증식이 관찰되어서 리보플라빈 결핍증과는 감별할 수 있다^{20,21}. 살충제인 유기인제도 만성형에서는 말초신경병증을 유발한다고 하지만, 조직학적으로 리보플라빈 결핍증과는 달리 축삭의 종창을 주로 유발하기 때문에 감별할 수 있다^{20,21}. 백조 등의 수조에서 문제를 크게 유발하고 있는 납 중독은 닭에서도 말초신경병증을 유

발한다고 한다. 납 중독에 의한 말초신경병증은 리보플라빈 결핍증과 유사하다고 하지만, 감별점은 임상증상으로 미주 신경 병변에 의한 선위의 확장이 납 중독에서 대부분 관찰되며, 조직학적으로는 리보플라빈 결핍증에서는 관찰되지 않는 척수 운동신경의 변성, 항산성의 핵내봉입체가 신장, 간, 그리고 비장에서 관찰되는 것이다^{20,21}. 머리의 진전과 운동실조를 유발하는 메틸 수은은 리보플라빈 결핍증에서 관찰되는 심한 탈수초, 슈반세포의 증식 등은 유발하지 않고 중추신경계의 혈관에 섬유소양 혈관괴사를 일으켜서 리보플라빈 결핍증과는 감별할 수 있다²¹.

바이러스성으로 말초신경을 침범하는 것은 헤르페스바이러스가 원인인 마레병과 레트로바이러스가 원인인 세망내피증이 있다^{21,23}. 특히, 말초신경에 심한 종대를 유발하는 마레병은 육안적으로 리보플라빈 결핍증과 유사하여 감별이 어렵지만, 조직학적으로는 확연히 리보플라빈 결핍증과 감별할 수 있다. 즉, 마레병에 의한 말초신경병증은 주로 염증성 혹은 중앙성 림프구의 심한 침윤이 특징이기 때문이다^{21,22}. 세망내피증에서도 말초신경에 병변을 유발하지만, 주로 혈정세포와 림프구가 침윤한 말초신경으로서 탈수초와 슈반세포의 증식은 그리 심하지 않는다고 한다^{21,23}. Reoviruse가 원인인 바이러스성 관절염도 병아리에서 빈발하고 있지만, 이 질병의 주된 병변 부위가 다리의 건과 활막이기 때문에 육안적으로나 조직학적으로도 쉽게 감별이 가능하다²³.

병아리에서 발생하는 다리에 관련된 질환으로 *mycoplasma synoviae*, *escherichia coli*, *staphylococcosis* 등에 의한 세균성이 많이 차지하고 있지만, 리보플라빈 결핍증과는 달리 이들은 화농성 관절염을 유발하기 때문에 리보플라빈 결핍증과는 쉽게 감별할 수 있다²³.

결론

발가락의 내전 및 날개의 처짐을 증상으로 하는 말초신경병증이 6개 농장의 18개 계사의 육용계 병아리에서 관찰되었다. 육안적으로 좌골신경을 포함한 말초신경에서 경도에서 중도의 부종과 연화가 관찰되었다. 병리조직학적으로 말초신경에서 간질의 부종과 탈수초가 관찰되었으며, 슈반세포의 종대 및 증식이 보였다. 이러한 병변에서는 산발적으로 경도에서 중등도의 축삭 종대가 수반되어 있었다. 말초신경병증이 발생한 농장의 육용계 병아리에 리보플라빈을 음수로 투여한 결과 현저한 증상의 개선과 새로운 발생이 일어나지 않았다. 이러한 소견을 바탕으로 말초신경병증이 발생한 야외 육용계 병아리는 리보플라빈 결핍에 의한 것으로 진단되었다.

감사의 말

본 연구에 사용된 재료를 제공하여 주신 호카이도대학 대학원 수의학부의 이타꾸라 치토시 명예 교수님과 오치아이 겐지 교수님께 감사 드립니다.

참고 문헌

1. Austic RE, Scott ML. Nutritional diseases, In Calnek BW, Barnes JH, Beard CW, eds *Diseases of poultry*, 9th ed, Iowa State University Press, Ames:45-71, 1991.
2. Stauber E. Suspected riboflavin deficiency in a golden eagle. *J Am Vet Med Assoc*, 163:645-646, 1973.
3. Wada Y, Kondo H, Itakura C. Peripheral neuropathy of dietary riboflavin deficiency in racing pigeons. *Vet Med Sci*, 58:161-163, 1996.
4. Chung TK, Baker DH. Riboflavin requirement of chicks fed purified amino acid and conventional corn-soybean meal diets. *Poult Sci*, 69:1357-1363, 1990.
5. Johnson WD, Storts RW. Peripheral neuropathy associated with dietary riboflavin deficiency in the chicken I. Light microscopic study. *Vet Pathol*, 25:9-16, 1988.
6. Jortner BS, Cherry J, Lidsky TI, et al. Peripheral neuropathy of dietary riboflavin deficiency in chickens. *J Neuropathol Exp Neurol*, 46:544-555, 1987.
7. Lambooy JP. Utilization of analogues of riboflavin for growth and survival of the chicken. *J Nutr*, 112:1126-1129, 1982.
8. Ruiz n, Harms RH. Riboflavin requirement of broiler chicks fed a corn-soybean diet. *Poult Sci*, 67:794-799, 1988.
9. White HB, Nuwaysir EF, Komara SP, et al. Effect of riboflavin-binding protein deficiency on riboflavin metabolism in the laying hen. *Arch Biochem Biophys*, 295:29-34, 1992.
10. Gries CL, Scott ML. The pathology of thiamin, riboflavin, pantothenic acid and niacin deficiencies in the chick. *J Nutr*, 102:1269-1285, 1972.
11. Kolbuszewski T. Nervous system disturbances in chickens in the background of riboflavin deficiency in the diet. *Pol Arch Weter*, 14:563-575, 1971.
12. Phillips PH, Engel RW. The histopathology of neuromalacia and curled-toe paralysis in the chick fed low riboflavin diets. *J Nutr*, 16:451-462, 1938.
13. Charlton KM, Pierce KR. A neuropathy in goats caused by experimental Coyotillo (*Karwinskia humboldtiana*) poisoning. II. Lesions in the peripheral nervous system. Teased fiber and acid phosphates studies. *Pathol Vet*, 7:385-407, 1970.

14. Holtzman E, Novikoff AB. Lysosomes in the rat sciatic nerve following crush. *J Cell Biol*, 27:651-669, 1965.
15. Waksman BH, Adams RD, Mansmann HC. Experimental study of diphtheritic polyneuritis in the rabbit and guinea pig. I. Immunologic and histopathologic observations. *J Exp Med*, 105:591-622, 1957.
16. Dyck PJ, Johnson WJ, Lambert EH, et al. Segmental demyelination secondary to axonal degeneration in uremic neuropathy. *Mayo Clin Proc*, 46:400-431, 1971.
17. Lampert PW, Schochet SS. Demyelination and remyelination in lead neuropathy. Electron microscopic studies. *J Neuropathol Exp Neurol*, 27:527-545, 1968.
18. National Research Council. Recommended nutrient allowances for poultry, In Ewing WR, ed. *Poultry Nutrition*, 3rd ed. Mimeographed release, South Pasadena, 1300-1305, 1947.
19. National Research Council. Nutrient requirements of poultry, 8th ed. Natl Acad Press, Washington, 1984.
20. Swayne DE. Nervous system, In Riddell C, ed *Avian histopathology*, 2nd ed, American Association of Avian Pathologists, Inc, Rose Printing:183-201, 1996.
21. Julian RJ. Poisons and toxins, In Calnek BW, Barnes JH, Beard CW, eds *Diseases of poultry*, 9th ed, Iowa State University Press, Ames:863-884, 1991.
22. Calnek BW, Witter RL. Marek's disease, In Calnek BW, Barnes JH, Beard CW, eds *Diseases of poultry*, 9th ed, Iowa State University Press, Ames:342-385, 1991.
23. Riddell C. Skeletal system, In Riddell C, ed *Avian histopathology*, 2nd ed, American Association of Avian Pathologists, Inc, Rose Printing:45-60, 1996