

MIROSLAW J. MOSSAKOWSKI, HALINA WEINRAUDER

HISTORIA NATURALNA KOMÓREK OPALSKIEGO

Zespół Neuropatologii, Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN

W 1930 r., w oparciu o histopatologiczną analizę 12 przypadków zwyrodnienia wątrobowo-soczewkowatego, Opalski opisał specjalną postać komórek glejowych, które nazwał przerosłymi komórkami olbrzymimi. W piśmiennictwie neuropatologicznym noszą one nazwę komórek Opalskiego. W przeświadczeniu autora komórki te występowały wyłącznie w chorobie Wilsona i na tej podstawie uznał je za zjawisko patognomiczne dla tego właśnie procesu chorobowego. W piśmiennictwie neuropatologicznym dyskusja dotycząca komórek Opalskiego rozwinęła się w trzech kierunkach, a mianowicie histogenezy komórek, ich związku z komórkami Alzheimerera typu I oraz ich swoistości dla zwyrodnienia wątrobowo-soczewkowatego. Kryspin-Exner (1931) przypuszczał, że stanowią one postać transformacji mikrogleju. Greenfield (1958) przypisywał im pochodzenie histiocytarne i taki pogląd wyrażany jest do dziś w piśmiennictwie anglosaskim. Liczni autorzy, w tym Lehoczky (1934), van Bogaert i Wilkoeck (1936), Scharenberg i Drew (1954), Eicke (1958) oraz Boudin i Papin (1959) uważali je za postać zwyrodnienia komórek Alzheimerera typu I. Konowałow (1960) identyfikował je z komórkami Alzheimerera, zwracając przy tym uwagę, że występują między nimi różnice polegające na obecności wstecznych zmian w jądrach komórek Opalskiego. Kryspin-Exner (1931) opisał komórki Opalskiego w przypadkach kiły mózgu, a Stadler (1939) spotykał je w różnych typach nieswoistej marskości wątroby.

Badania nad patologią wątrobowo-mózgową, prowadzone od szeregu lat w Zakładzie Neuropatologii CMDiK PAN na materiale ludzkim (obejmującym zarówno chorobę Wilsona, jak i nieswoiste encefalopatie wątrobowe różnego typu) oraz na doświadczalnym materiale zwierzęcym, pozwoliły na zebranie danych umożliwiających dokładniejszą charakterystykę tej grupy nieprawidłowych postaci gleju gwiaździstego.

Komórki Opalskiego, zgodnie z oryginalnym opisem, mają postać dużych, okrągłych lub owalnych komórek z obfitą cytoplazmą i obwodo-

wo położonym, małym, obkurczonym hiperchromatynowym jądrem (ryc. 1). Zdarzają się również komórki z kilkoma jądrami. Kwasochłonna cytoplazma jest homogenna, a częściej ziarnista (ryc. 2). W niektórych komórkach, zarówno w barwieniach przeglądowych, jak i w impregnacji solami złota według Cajala, uwidoczniają się krótkie, resztkowe wypustki (ryc. 3). Ta ostatnia właściwość przemawia silnie za ich astrocytarnym pochodzeniem. Wielkość komórek przekracza rozmiary dużych neuronów. Badania histochemiczne pozwoliły na wykazanie, że cytoplazma komórek Opalskiego jest całkowicie lub częściowo wypełniona PAS-dodatnimi ziarnistościami, wykazującymi ponadto dodatni odczyn przy barwieniu błękitem alcjanu (ryc. 4). Właściwości te, potwierdzone dodatkowymi odczynami histochemicznymi, wskazują, że gromadzące się w cytoplazmie komórek Opalskiego, a niespotykane w komórkach Alzheimerera typu I, ziarnistości mają charakter obojętnych i kwaśnych mukopolisacharydów. Inne odczyny histochemiczne (czerń amidowa, reakcja Millona i Daniellego) sugerują, że mogą one być związane z substancjami białkowymi. W chorobie Wilsona dodatni odczyn Uzmana wskazuje na gromadzenie się w cytoplazmie komórek Opalskiego złogów miedzi (Mossakowski 1965). Zjawisko to nie występuje w przypadku nieswoistych encefalopatii pochodzenia wątrobowego (Mossakowski 1966).

Komórki Opalskiego spotyka się praktycznie we wszystkich strukturach ośrodkowego układu nerwowego, z wyraźną jednak predylekcją do formacji szarych, takich jak: kora mózgu, jądra podstawy, wzgórze i jądro podwzgórzowe. Występują one również w istocie białej, co przeczy poglądom Opalskiego, który wiązał je wyłącznie z astroglejem protoplazmatycznym. Wydaje się, że w świetle współczesnych poglądów o możliwości przechodzenia protoplazmatycznych postaci astrocytów we włókniste i *vice versa*, fakt ten nie ma istotnego znaczenia. Komórki Opalskiego szczególnie obficie gromadzą się w otoczeniu ognisk zgałczenia lub rozpadu tkanki nerwowej.

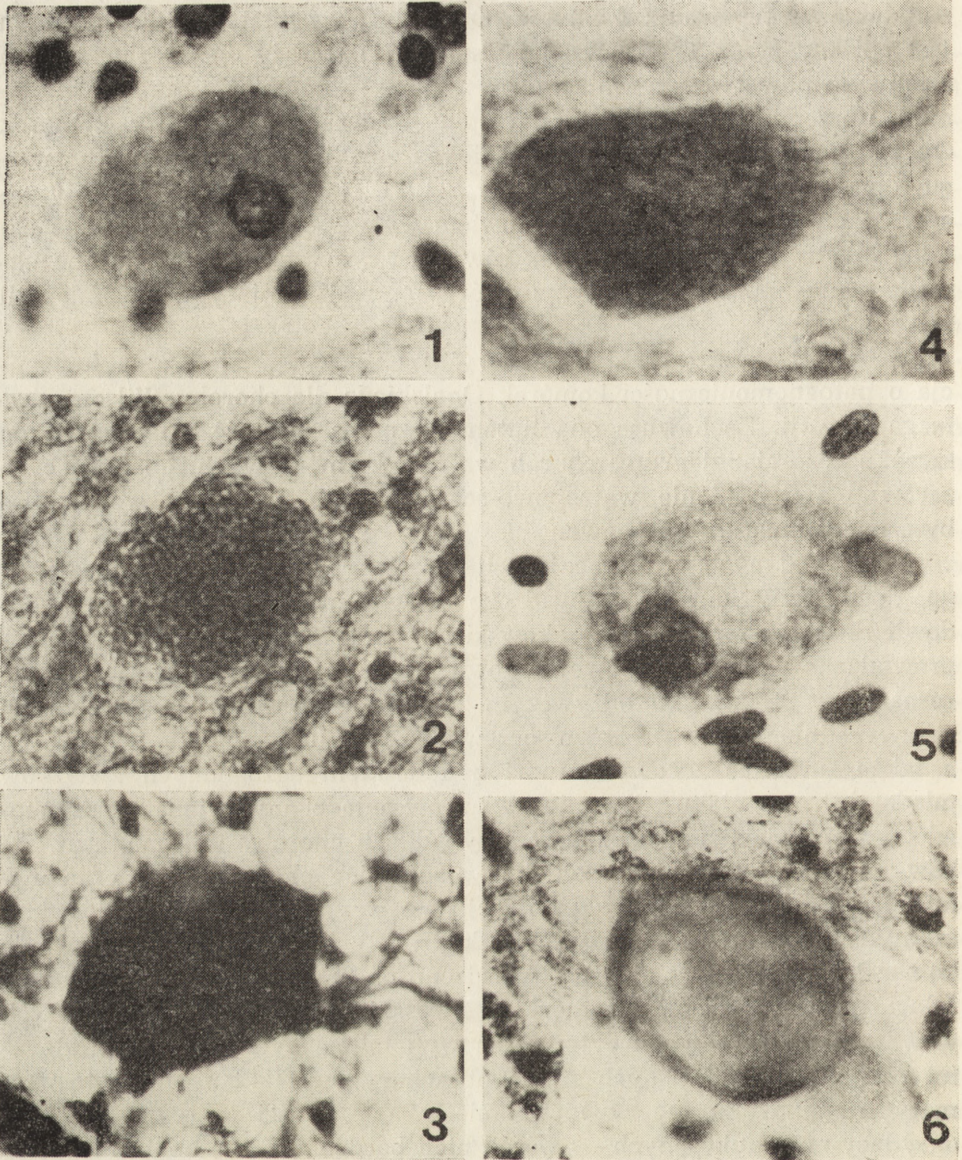
Komórki Opalskiego w zmiennej ilości występują we wszystkich przypadkach zwyrodnienia wątrobowo-soczewkowatego oraz w znacznym odsetku przewlekłych encefalopatii pochodzenia wątrobowego. W naszym materiale spotykano je w około 60% przypadków encefalopatii rozwijających się na podłożu przewlekłej marskości wątroby (Mossakowski 1966). Nie stwierdzono ich natomiast w przypadkach ostrej martwicy wątroby zarówno w przebiegu wirusowego zapalenia, jak i toksycznego uszkodzenia, mimo obecności innych morfologicznych wykładników encefalopatii wątrobowej (Mossakowski i wsp. 1974, 1983). Nie spotykano ich również w materiale doświadczalnym, niezależnie od stosowanej metody wywoływania encefalopatii wątrobowej i użytego gatunku zwierząt (Mossakowski 1966, 1981; Mossakowski i wsp. 1970b, 1977). Podobne wyniki uzyskał Diemer (1978). Jedynym znanym z piśmiennictwa przy-

padkiem występowania komórek Opalskiego w materiale zwierzęcym jest opisany przez Taraszewską i wsp. (1971) starczy pies z pierwotnym złośliwym nowotworem wątroby. Nie znane są również, poza wspomnianym uprzednio przypadkiem Kryspina-Exnera (1931), opisy komórek Opalskiego w innych typach patologii mózgowej. W przypadku kiły mózgu, opisanym przez Kryspina-Exnera (1931), brak jest danych dotyczących stanu wątroby. Nie można bowiem wyłączyć koincydencji kiły i patologii wątrobowo-mózgowej, jak również równoczesnego zajęcia obu narządów przez proces swoisty, z wtórnymi zmianami typu encefalopatii wątrobowej.

W świetle przedstawionych powyżej obserwacji, pierwotna koncepcja o patognomoniczności komórek Opalskiego dla choroby Wilsona wymaga rewizji. Zachowuje ona natomiast pełną wartość w stosunku do szeroko rozumianej grupy chorób wątrobowo-mózgowych, obejmujących zarówno zwyrodnienie wątrobowo-soczewkowate, jak i nieswoiste, nabyte encefalopatie wątrobowe.

Nowych danych, wzbogacających charakterystykę komórek Opalskiego, dostarczyły badania prowadzone w warunkach pozaustrojowej hodowli tkanki nerwowej (Mossakowski i wsp. 1970a). Doświadczenia przeprowadzono na organotypowej hodowli mózdzku noworodków szczurzych, rosnącej w środowisku odżywczym zawierającym surowicę od chorych ze zwyrodnieniem wątrobowo-soczewkowatym lub śpiączką wątrobową, a także surowicę zdrowych ludzi z dodatkiem egzogennych związków miedzi lub amoniaku. Stężenie związków miedzi odpowiadało poziomowi tego pierwiastka w mózgu w przypadkach choroby Wilsona, a związków amonu — stężeniu amoniaku w surowicy chorych z hyperamoniemiczną postacią śpiączki wątrobowej. We wszystkich grupach doświadczalnych, oprócz nieswoistych uszkodzeń astrocytów i występowania komórek Alzheimera typu II, stwierdzono obecność komórek, które morfologicznie odpowiadały komórkom Opalskiego (ryc. 5). Podobnie jak w warunkach *in situ* ich cytoplazma wypełniona była ziarnistymi złogami obojętnych i kwaśnych mukopolisacharydów. Badaniami histoenzymatycznymi wykazano w nich zmiany aktywności szeregu enzymów oksydacyjno-redukcyjnych — wśród nich bardzo znaczne obniżenie aktywności dehydrogenazy bursztynianowej przy podwyższonej aktywności dehydrogenazy glutaminianowej (ryc. 6). Stwierdzono ponadto wzmożoną aktywność fosfatazy kwaśnej.

W obrazie mikroskopowo-elektronowym w obfitej cytoplazmie komórek Opalskiego znajdowały się słabo rozwinięte, krótkie kanały szorstkiej siateczki śródplazmatycznej, bogatsze jednak niż w niezmienionych astrocytach i silnie rozbudowany układ Golgiego. Mitochondria, uboższe niż w prawidłowym astrogleju hodowanym *in vitro*, były małe i zawierały słabo wykształcone grzebienie i ciemną macierz. Widoczne były również nieliczne struktury gliofilamentarne. Uderzającym zjawiskiem było obfi-



Ryc. 1. Komórka Opalskiego na obrzeżu ogniska zgębczenia tkanki w przypadku choroby Wilsona. Zwraca uwagę obfita cytoplazma oraz obwodowo położone małe, obkurczone jądro. H—E. Pow. 400 ×

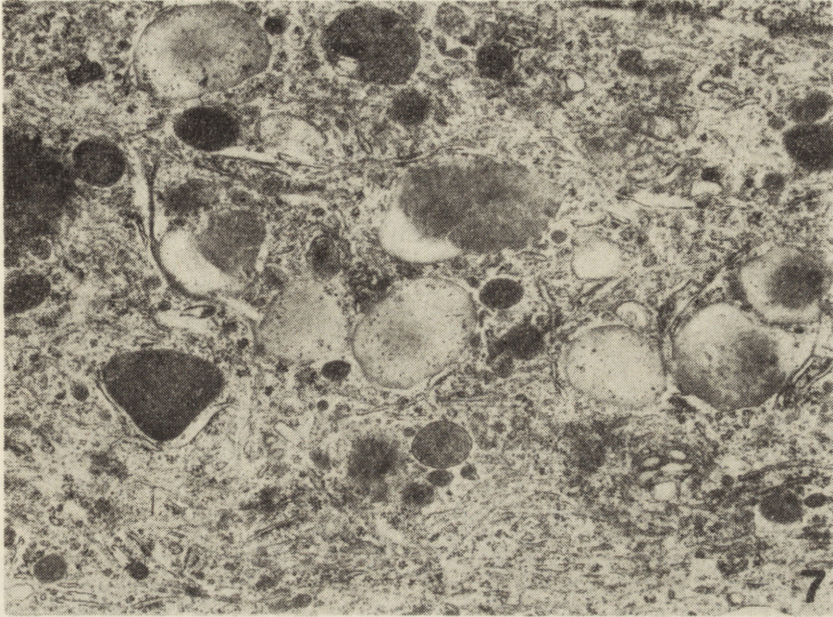
Fig. 1. Opalski cell in the margin of focal tissue spongiosis in a case of Wilson's disease. Note abundant cytoplasm with peripherally located small, shrunken nucleus. H—E. × 400

Ryc. 2. Komórka Opalskiego z gruboziarnistą cytoplazmą położona pomiędzy włóknami istoty białej w przypadku przewlekłej encefalopatii wątrobowej. PTAH. Pow. 300 ×

Fig. 2. Opalski cell with coarse granular cytoplasm, among nerve fibers of the white matter in a case of chronic hepatogenic encephalopathy. PTAH. × 300

Ryc. 3. Komórka Opalskiego impregnowana solami złota. Widoczne są krótkie resztkowe wypustki. Cajal. Pow. 400 ×

te występowanie w cytoplazmie dwóch typów kulistych ciał, o zróżnicowanych rozmiarach i gęstości elektronowej. Pierwsze z nich odpowiadały typowym ciałom gęstym. Drugie, o bardziej zróżnicowanej morfologii, otoczone były pojedynczą błoną i zawierały niehomogenny, często



Ryc. 7. Fragment cytoplazmy komórki Opalskiego w hodowli tkankowej. Zwraca uwagę obecność licznych ciał gęstych oraz kulistych lub owalnych obłonionych struktur, wypełnionych niehomogennym materiałem o niskiej gęstości elektronowej. Krótkie kanały szorstkiej siateczki śródplazmatycznej, nieliczne skupienia polirybosomalne, obfite struktury mikrotubularne. Pow. 18 200 ×

Fig. 7. Fragment of cytoplasm of Opalski cell in tissue culture, containing short channels of rough endoplasmic reticulum, free ribosomes, numerous microtubular profiles and two types of spherical structures. × 18 200

Fig. 3. Opalski cell impregnated with gold chloride. Short, residual cellular processes are visible. Cajal, × 400

Ryc. 4. Komórka Opalskiego z widoczną wypustką i cytoplazmą wypełnioną PAS-dodatnimi ziarnistościami. PAS. Pow. 350 ×

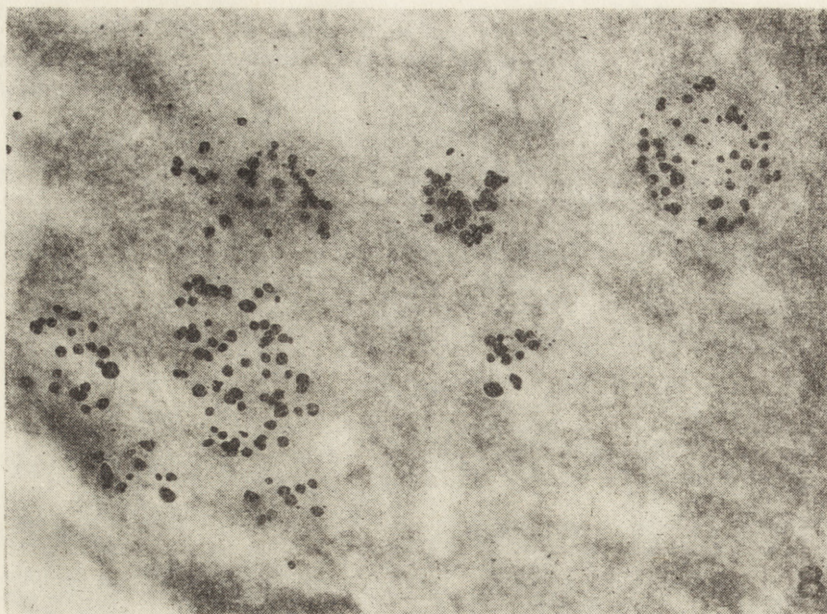
Fig. 4. Opalski cell with short cellular process and cytoplasm filled with PAS-positive granules. PAS. × 350

Ryc. 5. Komórka Opalskiego w hodowli mózdzku prowadzonej z surowicą od chorego ze zwyrodnieniem wątrobowo-soczewkowatym. Cechy strukturalne komórki jak w warunkach *in situ*. Błękit toluidyny. Pow. 400 ×

Fig. 5. Opalski cell in cerebellar tissue culture, carried out with serum from a patient with hepato-lenticular degeneration. Cellular morphology identical as in *in situ* conditions. Toluidine blue. × 400

Ryc. 6. Komórka Opalskiego w hodowli mózdzku prowadzonej z surowicą chorego ze śpiączką wątrobową. Widoczna śladowa reakcja enzymatyczna ujawniająca aktywność dehydrogenazy bursztynianowej. Pow. 400 ×

Fig. 6. Opalski cell in cerebellar tissue culture carried out with serum from the patient with hepatic coma. Very low activity of succinic dehydrogenase is seen. × 400



Rys. 8. Fragment cytoplazmy komórki Opalskiego z widocznymi skupieniami złogów miedzi, ujawnionych metodą Schenera. Pow. 43 000 \times

Fig. 8. Fragment of Opalski cell cytoplasm with coarse deposits of copper visualized after Schener's method. \times 43 000

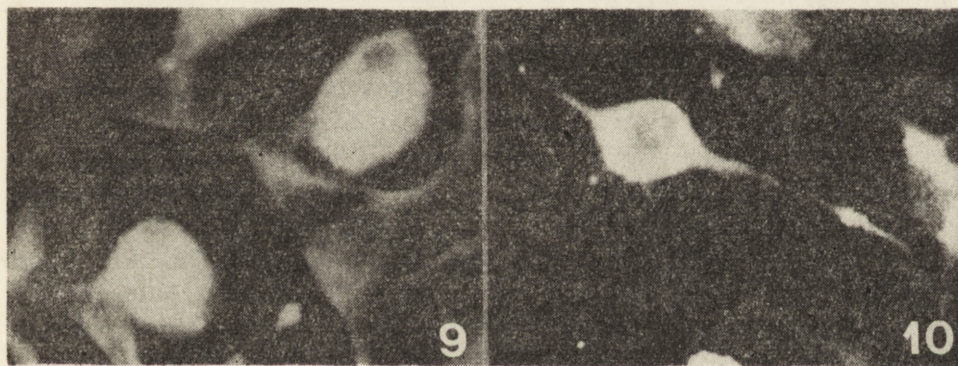
klączkowany materiał, o znacznie mniejszej gęstości elektronowej niż w ciałach pierwszego typu (ryc. 7). W konfrontacji ze spostrzeżeniami histochemicznymi wydaje się wysoce prawdopodobne, iż odpowiadają one śródplazmatycznym skupieniom złogów mukopolisacharydów. Skupienia złogów miedzi w lizosomach stwierdzono w komórkach Opalskiego we wszystkich grupach hodowli tkankowych (ryc. 8), z wyjątkiem tych, które prowadzono z użyciem egzogennych związków amoniaku (Mossakowski i wsp. 1971).

Wyniki badań przeprowadzonych w warunkach pozaustrojowej hodowli tkankowej pozwoliły na stwierdzenie, że czynnik lub czynniki prowadzące do powstawania komórek Opalskiego znajdują się w surowicy chorych ze zwyrodnieniem wątrobowo-soczewkowatym i ze śpiączką wątrobową, a także mogą być nimi miedź i amoniak. Należy przy tym zwrócić uwagę na fakt, że miedź w surowicy chorych ze zwyrodnieniem wątrobowo-soczewkowatym wobec obniżenia poziomu ceruloplazminy występuje przede wszystkim w postaci łatwo dysocjującego związku z albuminami.

Warunki hodowli tkankowej umożliwiły również immunomorfologiczną charakterystykę komórek Opalskiego (Mossakowski, Weinrauder 1984). Badania przeprowadzono w warunkach doświadczalnych identycznych z przedstawionymi powyżej. Zastosowano trzy surowice odpornościowe, zawierające przeciwciała skierowane przeciwko „znaczniko-

wym” białkom glejowym. Pierwsza zawierała przeciwciała przeciwko kwaśnemu białku włóknkowemu astrocytów (GFAP) (Eng i wsp. 1971), uznanemu za marker gleju gwiaździstego, druga — przeciwko syntetazie glutaminy (GS), enzymowi występującemu w ośrodkowym układzie nerwowym tylko w astrocytach (Martinez-Hernandez i wsp. 1977). Trzecia surowica zawierała przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi glejowemu, wspólnemu dla komórek gwiaździstych i skąpowypustkowych (Weinrauder, Lach 1977).

Komórki Opalskiego w hodowli tkankowej wykazywały bardzo żywy odczyn immunofluorescencyjny z surowicą anti-GFAP i z surowicą przeciwko syntetazie glutaminy, kontrastujący ze słabszą reakcją nieswoiście uszkodzonych astrocytów i negatywnym odczynem w pozostałych elementach komórkowych hodowli (ryc. 9). Zwraçała uwagę obecność komórek stanowiących postaci przejściowe pomiędzy przerośniętymi astrocytami z uszkodzonymi wypustkami, a typowymi, w pełni uformowanymi komórkami Opalskiego (ryc. 10). Odczyn z surowicą antyglejową był w komórkach Opalskiego również silny, nie wykazywał jednak tak wyraźnej różnicy natężenia w porównaniu z otaczającą je populacją komórek glejowych zarówno szeregu astro-, jak i oligodendrocytarnego.



Ryc. 9. Dwie komórki Opalskiego w hodowli mózdzku z dodatkiem surowicy chorego ze śpiączką wątrobową wykazujące silny odczyn immunofluorescencyjny z surowicą anti-GFAP. Pow. 200 ×

Fig. 9. Two Opalski cells in tissue culture of cerebellum with serum from a patient with hepatic coma revealing strong immunofluorescent reaction with anti-GFAP serum. × 200

Ryc. 10. Postać przejściowa między typową komórką Opalskiego a przerośniętym astrocytem, z silnym odczynem immunofluorescencyjnym z surowicą anti-GS Pow. 160 ×

Fig. 10. Intermediate form between typical Opalski cell and hypertrophied astrocyte. Strong immunofluorescent reaction with anti-GS serum. × 160

Wykazanie w komórkach Opalskiego obecności swoistych astrocytarnych znaczników antygenowych, obok uprzednio stwierdzonych charakterystycznych właściwości impregnacji solami złota oraz zawartości w ich

cytoplazmie elementów gliofilamentarnych, przesądza o ich pochodzeniu z gleju gwiaździstego. Fakt wysokiej zawartości w komórkach Opalskiego syntetazy glutaminy, astrocytarnego enzymu uczestniczącego w procesach detoksykacji amoniaku w ośrodkowym układzie nerwowym, wskazuje na zachowanie przez nie, mimo daleko idącej transformacji strukturalnej, pełnej wydolności czynnościowej.

Obniżenie aktywności szeregu enzymów oksydacyjno-redukcyjnych w komórkach Opalskiego skłoniło do podjęcia próby ich doświadczalnego uzyskiwania przez chemiczne zablokowanie wybranych ogniw tego układu. Wybór dehydrogenazy bursztynianowej, wykazującej najniższą aktywność wydawał się tym bardziej uzasadniony, że miedź, której rolę w powstawaniu komórek Opalskiego wykazano w przedstawionej powyżej serii doświadczeń, silnie uszkadza ten właśnie enzym (Bessman, Bessman 1955). Zastosowanie malonianu sodu, znanego inhibitora układu dehydrogenazy bursztynianowej, w warunkach pozaustrojowej hodowli tkankowej pozwoliło na uzyskanie komórek Opalskiego o identycznym obrazie morfologicznym, histoenzymatycznym i ultrastrukturalnym, jak występujące poprzednio w hodowli z surowicami od chorych ze zwyrodnieniem wątrobowo-soczewkowatym i śpiączką wątrobową oraz z egzogennymi solami miedzi i amoniaku. Jedyna różnica polegała na braku w nich, podobnie jak poprzednio w grupie z amoniakiem, złogów miedzi w lizosomach (Renkawek i wsp. 1973).

Wychodząc z założenia, iż zarówno miedź, jak i amoniak mogą prowadzić do powstawania komórek Opalskiego w warunkach hodowli pozaustrojowej, podjęto próbę zahamowania ich rozwoju przy użyciu d-penicylaminy, stosowanej w leczeniu choroby Wilsona oraz glutaminianu i α -ketoglutaranu, substratów uczestniczących w podstawowym dla układu nerwowego metabolicznym szlaku detoksykacji amoniaku. Tylko α -ketoglutaran w pełni hamował pojawianie się komórek Opalskiego pod wpływem wszystkich wymienionych powyżej czynników patogennych. Efekt d-penicylaminy był ograniczony do grupy z surowicą od chorych ze zwyrodnieniem wątrobowo-soczewkowatym i egzogenną miedzią (Mossakowski i wsp. 1977), podczas gdy wpływ glutaminianu był niepełny, nawet przy stosunkowo wysokich dawkach (Mossakowski i wsp. 1975).

Uzyskane wyniki badań skłaniają do wysunięcia hipotezy, iż rozwój komórek Opalskiego, stanowiących istotne ogniwo złożonego morfologicznego zespołu patologii wątrobowo-mózgowej, może być następstwem upośledzonej detoksykacji amoniaku w ośrodkowym układzie nerwowym, w wyniku bezwzględnego lub względnego niedoboru endogenego α -ketoglutaranu. Jest to bowiem wyjściowym ogniwem detoksykacji amoniaku w mózgu do glutaminy. Wydaje się prawdopodobne, iż w przypadku hyperamonemii, towarzyszącej większości przypadków zdekompensowanej encefalopatii wątrobowej, nawet prawidłowa zawartość α -ketoglutaranu w astrocytach jest niewystarczająca dla detoksykacji nadmiaru

amoniaku, przenikającego swobodnie z krwi do ośrodkowego układu nerwowego. Nadmierna akumulacja miedzi (a być może i innych substancji) w mózgu, zaburzająca metabolizm w cyklu Krebsa, prowadzi do obniżonej produkcji endogennego α -ketoglutaranu. To z kolei może leżeć u podłoża niedostatecznej detoksykacji amoniaku, nawet wtedy gdy występuje on w niepodwyższonym stężeniu. Taka sytuacja może zachodzić w chorobie Wilsona, a być może także w normoamonemicznych postaciach uszkodzenia wątroby. Wzrost zawartości miedzi w mózgu w nieswoistych encefalopatiach wątrobowych wykazano bowiem zarówno w materiale pochodzącym od chorych (Mossakowski 1966; Śmiałek, Mossakowski 1974), jak i od zwierząt doświadczalnych (Hilgier, Lipska 1979).

Przedstawiona hipoteza pozwala na wyjaśnienie obecności komórek Opalskiego w obu postaciach patologii wątrobowo-mózgowej — genetycznie uwarunkowanej chorobie Wilsona i nieswoistych nabytych encefalopatiach wątrobowych. Wspólne dla obu zespołów uszkodzenie astrogleju, w tym również występowanie komórek Opalskiego, może być związane z transportową funkcją astrocytów, ich niskim metabolizmem tlenowym, a przede wszystkim z ich rolą w metabolizmie amoniaku w ośrodkowym układzie nerwowym.

ИСТОРИЯ КЛЕТОК ОПАЛЬСКОГО

Резюме

Представлены очередные стадии исследования клеток Опальского, признанными автором их первого описания особой формой патологических астроцитов, свойственной для патоморфологической картины болезни Вильсона.

На основании исследований, проведённых на аутопсическом материале болезни Вильсона, острой и хронической гепатогенной энцефалопатии, а также на культурах нервной ткани, авторы описывают гистологические, гистохимические, ультраструктурные и иммунологические особенности клеток Опальского.

Авторы поддерживают концепцию Опальского относительно астроцитарного происхождения клеток Опальского, независимых от клеток Альцгеймера типа I.

Авторы доказывают одновременно, что клетки Опальского не свойственны для болезни Вильсона, но они характерны для всей большой группы гепато-церебральных болезней.

NATURAL HISTORY OF OPALSKI CELLS

Summary

The paper presents subsequent stages of the study on Opalski cells, which were primarily described as a special form of astrocytic abnormality, pathognomonic for pathomorphology of hepato-lenticular degeneration.

Histological, histochemical, histoenzymatic, ultrastructural and immunomorphological characteristics of Opalski cells is presented, based on investigations carried

out on human material, including Wilson's disease and both chronic and acute hepatogenic encephalopathies as well as on the experimental one obtained in *in vitro* cultures of the nerve tissue. The possible mechanism of their appearance is also hypothesized. The results confirm the original concept of Opalski, as far as the astrocytic origin of cells and their independence of Alzheimer cells, type I are concerned. However, they indicate that Opalski cells are not a pathognomonic feature of hepatolenticular degeneration, but a phenomenon typical for a larger group of hepato-cerebral diseases.

PIŚMIENNICTWO

1. Bessman S. P., Bessman A. N.: Cerebral and peripheral uptake of ammonia in liver disease with hypothesis for mechanism of hepatic coma. *J. Clin. Invest.*, 1955, 34, 622—628.
2. Boudin G., Pepin B.: *Dégénérescence hepato-lenticulaire*. Masson, Paris 1959, 62—87.
3. Bogaert van L., Wilkoeck E.: *Etude anatomo-clinique sur la dégénérescence hepato-lenticulaire*. *Rev. Neurol.*, 1936, 66, 461—497.
4. Diemer N. H.: Glial and neuronal changes in experimental hepatic encephalopathy. *Acta Neurol. Scand.*, 1978, suppl. 71, 58, 1—144.
5. Eng L. F., Vanderhaeghen J. S., Bignami A., Gerstl B.: An acidic protein isolated from fibrous astrocytes. *Brain Res.*, 1971, 28, 351—354.
6. Eicke W. J.: *Wilson'sche Krankheit-Pseudosklerose*. W: *Hodbuch. spez. path. Anatomie u. Histologie*. Red.: F. Henke, R. Rössle, O. Lubarsch. 13.1/A. Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1957, 851—889.
7. Greenfield J. G.: *Neuropathology*. Arnold, London 1958.
8. Hilgier W., Lipska M.: Topografia ilościowa miedzi w doświadczalnej encefalopatii wątrobowej. *Neuropat. Pol.*, 1979, 17, 145—153.
9. Konowałow N. W.: *Giepato-cerebralnaja distrofija*. Medgiz, Moskwa 1960, 86—107.
10. Kryspin-Exner W.: Anatomische Befunde bei einem Fall von Westphal-Strumpelchen Pseudosklerose. *J. Psychiat.*, 1931, 47, 251—275.
11. Lehoczyk T.: Beiträge zur Pathogenese der Wilson-Pseudosklerose-Gruppe auf Grund von zwei Fällen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1934, 102, 202—271.
12. Martinez-Hernandez A., Bell K. P., Norenberg M. D.: Glutamine synthetase: glial localization in the brain. *Science*, 1977, 195, 1356—1358.
13. Mossakowski M. J.: Some remarks on the morphology and histochemistry of the so-called Opalski cells. *Acta Neuropath. (Berl.)*, 1965, 3, 659—668.
14. Mossakowski M. J.: Patomorfologia i histochemia spontanicznych i doświadczalnych encefalopatii pochodzenia wątrobowego. *Neuropat. Pol.*, 1966, 4, 231—304.
15. Mossakowski M. J.: Experimental modelling of hepatogenic encephalopathy. *Neuropat. Pol.*, 1981, 19, 261—276.
16. Mossakowski M. J., Borowicz J., Kraśnicka Z., Gajkowska B.: Ultrastructure of Opalski cells. Preliminary report. *Acta Neuropath. (Berl.)*, 1971, 19, 301—306.
17. Mossakowski M. J., Kraśnicka Z., Kassur B., Olejnik Z.: Patomorfologia ośrodkowego układu nerwowego w ostrych uszkodzeniach wątroby. *Neuropat. Pol.*, 1974, 12, 51—62.
18. Mossakowski M. J., Kraśnicka Z., Renkawek K.: Effect of sodium glutamate on the morphology and histochemistry of experimental gliopathy induced *in vitro* by ammonia and sodium malonate. *Neuropat. Pol.*, 1975, 13, 1—9.
19. Mossakowski M. J., Kraśnicka Z., Gajkowska B.: Wpływ d-penicylaminy na

- obraz gliopatii wątrobowej w hodowli tkankowej. *Neuropat. Pol.*, 1977, 15, 57—74.
20. Mossakowski M. J., Kraśnicka Z., Olejnik Z.: Patomorfologia ośrodkowego układu nerwowego w ostrym wirusowym zapaleniu wątroby. *Przegl. Epid.*, 1983, 37, 219—230.
 21. Mossakowski M. J., Pronaszko-Kurczyńska A., Różga J., Paluszkiewicz R.: Wpływ α -oksooglutaranu na rozwój gliopatii wątrobowej u szczurów z zespołem wrotno-układowym. *Neuropat. Pol.*, 1977, 15, 317—325.
 22. Mossakowski M. J., Renkawek K., Kraśnicka Z., Śmiałek M., Pronaszko-Kurczyńska A.: Morphology and histochemistry of Wilsonian and hepatogenic gliopathy in tissue culture. *Acta Neuropath. (Berl.)*, 1970a, 16, 1—16.
 23. Mossakowski M. J., Śmiałek M., Pronaszko-Kurczyńska A.: Zaburzenia przepuszczalności naczyń krwionośnych mózgu w doświadczalnej encefalopatii wątrobowej. *Neuropat. Pol.*, 1970b, 8, 265—374.
 24. Mossakowski M. J., Weinrauder H.: Immunomorphology of Wilsonian and hepatic gliopathy *in vitro*. *Neuropat. Pol.*, 1984, 22, 157—174.
 25. Opalski A.: Über eine besondere Art von Gliazellen bei der Wilson-Pseudosklerose-Gruppe. *Z. Ges. Neurol. Psychiat.*, 1930, 124, 420—425.
 26. Renkawek K., Kraśnicka Z., Majdecki T., Mossakowski M. J.: Glial changes *in vitro* induced by inhibitor of succinic dehydrogenase. *Acta Neuropath. (Berl.)*, 1973, 26, 107—114.
 27. Scharenberg K., Drew Jr. A.: The histopathology of Wilson's disease. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1954, 13, 181—190.
 28. Stadler H.: Die Erkrankungen der Westphal-Wilsonschen Pseudosklerose auf Grund anatomischer, klinischer und erbbiologischer Untersuchungen. *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 1939, 164, 583—648.
 29. Śmiałek M., Mossakowski M. J.: Morphological changes and quantitative topography of copper in the brain of patients with hepatic coma due to acute liver impairment. *Neuropat. Pol.*, 1974, 12, 259—268.
 30. Taraszewska A., Lewicka-Wysocka H., Nozdryn-Płotnicki B.: Analiza neuropatologiczna zmian u psów starczych z nowotworami narządów wewnętrznych. *Neuropat. Pol.*, 1971, 9, 217—230.
 31. Weinrauder H., Lach B.: Localization of organspecific antigens in the nervous system *in rat*. *Acta Neuropath. (Berl.)*, 1977, 39, 109—114.

Adres autorów: Zespół Neuropatologii Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, ul. Dworkowa 3, 00-784 Warszawa