

Zum Mechanismus der Zellabstoßung im Bereich der Dünndarmzotten (Elektronenmikroskopische Untersuchungen)

HEINZ DAVID

Abteilung für Elektronenmikroskopie der Charité (Leiter: Prof. Dr. H. DAVID)
am Pathologischen Institut der Humboldt-Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. L. H. KETTLER)

Eingegangen am 27. Juli 1966

Durch Berechnungen des Mitoseindex und autoradiographische Untersuchungen ist bewiesen worden, daß sich abhängig vom Lebensalter und vom Darmabschnitt 2—6% der Epithelzellen des Dünndarms in Mitose befinden und daß die Wanderung der Zellen zur Zottenkuppe im Durchschnitt 40—72 Std beträgt. Daraus ergibt sich die Frage, auf welche Weise bei der hohen Mauserungsrate die Abstoßung der Zellen erfolgt. Dieses Problem hat Bedeutung, weil sich hieraus möglicherweise eine Erklärung für die Aufnahme von großen Partikeln bis zu 100 μ — wie beispielsweise von Stärkekörnern (VOLKHEIMER, 1964) — oder von Bakterien ergeben würde. Da die lichtmikroskopischen Untersuchungen den Abschilferungsmodus nicht eindeutig aufklären konnten, haben wir elektronenmikroskopische Untersuchungen angestellt.

Material und Methode

Die Untersuchungen erfolgten am Dünndarmepithel des Menschen unter normalen Bedingungen oder bei chronischer Enteritis sowie am Dünndarm des Kaninchens unter Normalbedingungen und nach Gefäßunterbindung. Die Versuchsbedingungen und die übrigen Ergebnisse wurden schon an anderer Stelle veröffentlicht (DAVID u. UERLINGS, 1967; DAVID, LISEWSKI u. MARX, 1967). Das zur elektronenmikroskopischen Untersuchung in 1%iger, isotonischer OsO₄-Lösung fixierte Gewebe wurde in Vestopal W eingebettet und mit Ultramikrotomen nach v. ARDENNE und WESTMEYER sowie dem LKB-Ultrotom geschnitten. Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen wurden mit einem SEM₃-Gerät des VEB Werk für Fernsehelektronik Berlin hergestellt.

Ergebnisse

Zwischen dem Abschilferungsmechanismus unter Normalbedingungen und bei pathologischen Zuständen bestehen grundsätzliche Unterschiede. Wir möchten jedoch annehmen, daß der normale Vorgang auch bei bestimmten Krankheitszuständen auftreten kann, daß aber der pathologische Mechanismus normalerweise nicht beobachtet wird.

Im *normalen Dünndarm* zeigen die Zellen der Zottenkuppen die höchste resorpitive Aktivität. Gleichzeitig kommt es zu einer starken Flüssigkeitsabgabe, die mit einer Verdichtung des Grundplasmas des Zelleibes und der Mikrovilli, der Organellen sowie des Kerns verbunden ist und eine starke Schrumpfung der Zelle bewirkt. Durch die nachrückenden Zellen aus dem Zottengrund werden die Kuppenzellen weiter komprimiert und vorerst im Gebiet der Zellbasis von der Basalmembran abgelöst. Dabei schieben sich die Ausläufer der Nachbarzellen auf der

Basalmembran vorwärts, bis sie sich miteinander berühren. Die schon erheblich geschrumpfte und pyknotische Zelle wird von den Nachbarzellen langsam aus dem Zellverband ins Lumen hinausgepreßt (Abb. 1). Zu keinem Zeitpunkt besteht eine freie Verbindung zwischen Lumen und Basalmembran bzw. Stroma.

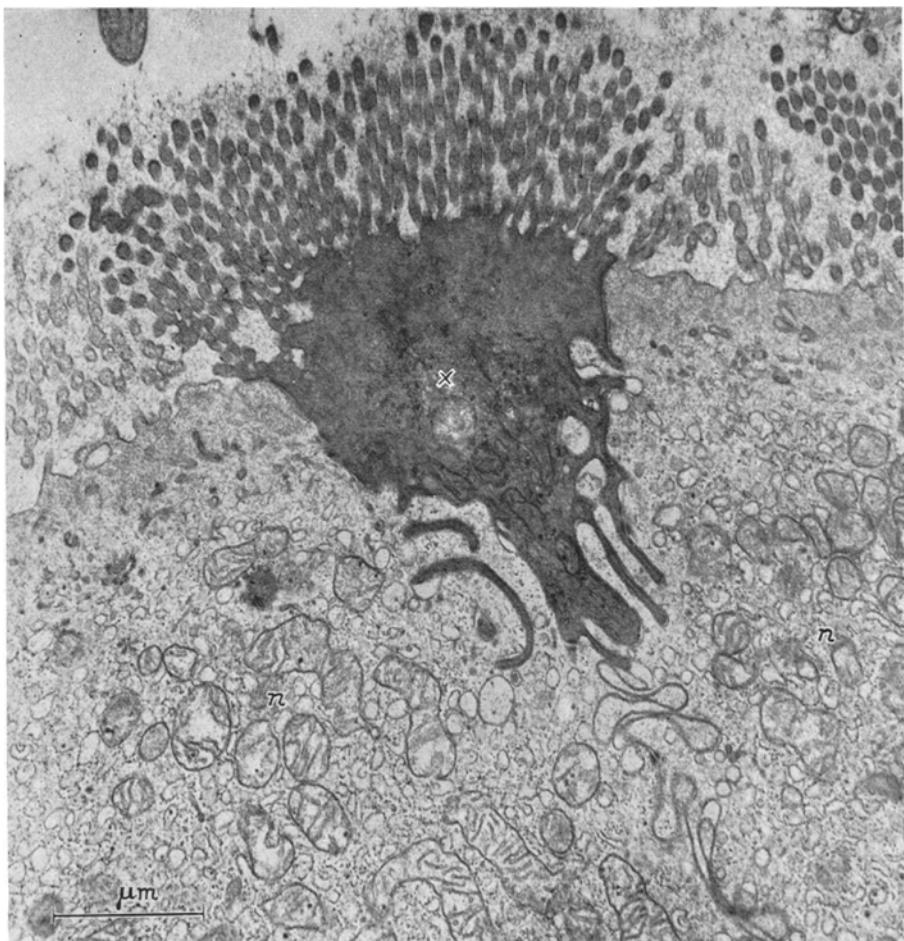


Abb. 1. Hochgradig geschrumpfte pyknotische Epithelzelle (\times), die nur noch im oberen Bereich der Epithelschicht liegt. Die angrenzenden normalen Epithelzellen (n) sind im Bereich der lateralen Zellgrenzen miteinander verzahnt. $21000 \times$

Kurz vor der vollständigen Abschilferung liegt die geschrumpfte und pyknotische Zelle oft als flache Platte mit einzelnen Mikrovilli auf den regelrecht strukturierten Nachbarzellen (Abb. 2). Ein Teil der in Abstoßung befindlichen Zellen schrumpft zwar ebenfalls deutlich, zeigt aber keine Pyknose (Abb. 3). Jedoch eröffnet sich auch unter diesen Bedingungen der Intercellularraum nicht.

Unter *pathologischen Bedingungen* lösen sich die Zellen einzeln oder in Gruppen aus dem Verband, so daß sich größere Lücken in der Epithelbedeckung ergeben. Die abgestoßenen Zellen runden sich häufig ab und zeigen teils nur geringe, meist jedoch starke degenerative Erscheinungen (Abb. 4). Neben nekrotischen Zellen

findet man im Lumen mehr oder weniger unveränderte Zellen von regelrechter Größe mit normalem oder erhöhtem Wassergehalt. Normalerweise werden die Schlußleistenkomplexe nicht eröffnet, bei pathologischen Prozessen beginnt mit ihrer Auflösung der Abstoßungsvorgang der Zellen.

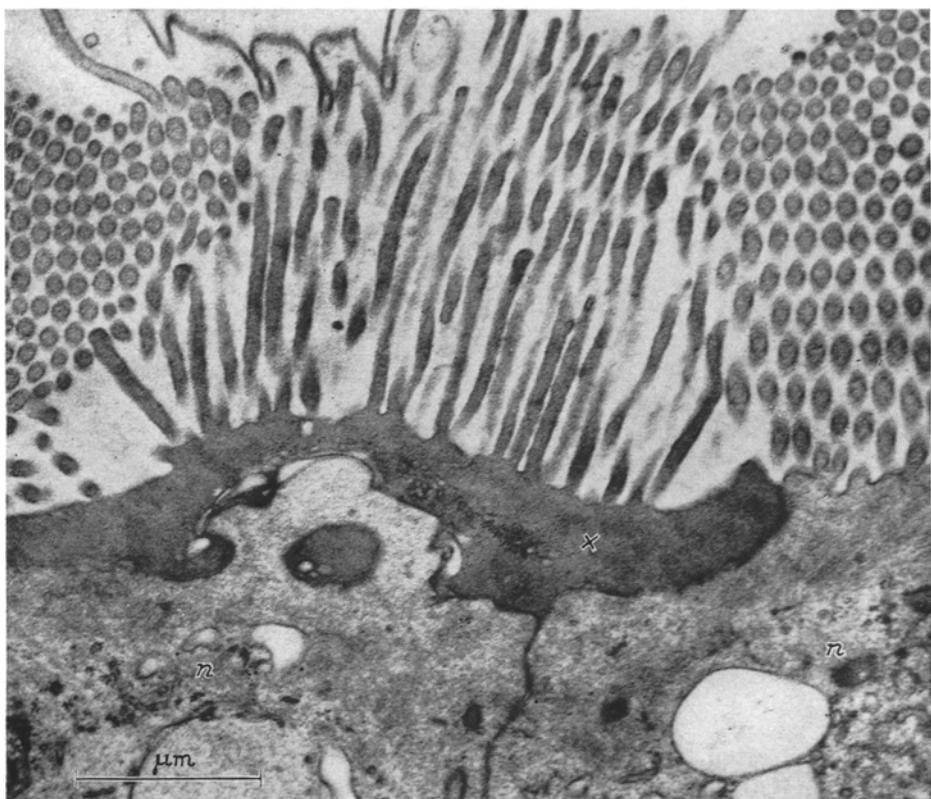


Abb. 2. Pyknotische, normalen Epithelzellen (*n*) flach aufliegende Zelle (*x*) kurz vor ihrer Ausstoßung. Nirgends Lückenbildung der Epithelbedeckung. 25000×

Diskussion

Im Zusammenhang mit den erhobenen Befunden sollen zwei Fragen diskutiert werden, a) wie groß ist die Menge der abgestoßenen Zellen, b) wie werden große Partikel vom Darmlumen in die Zotten, d.h. in die Blut- und Chyluscappillaren aufgenommen?

a) Aus den Berechnungen der Zellerneuerungsrate ergibt sich einmal, daß die Gesamtzellmasse des Dünndarmepithels innerhalb von 30—40 Tagen erneuert werden muß (BERTALANFFY, 1963). Von der Voraussetzung ausgehend, daß es sich dabei um normale Zellen handele, wurde für den menschlichen Darm eine tägliche Abstoßung von Zellen im Gewicht von 250 g errechnet (WILSON, 1962; LANG, 1965). Unsere Befunde widersprechen diesen Auffassungen, da das Gewicht der geschrumpften und wasserarmen Zellen wahrscheinlich im Höchstfall 10% des Normalzellgewichtes ausmacht. Somit würde auch das Gesamtgewicht der ins Lumen ausgestoßenen Zellen wesentlich geringer sein. Daß keineswegs unver-

änderte Zellen ins Lumen ausgestoßen werden, zeigen auch die Untersuchungen von ADAMSTONE u. TAYLOR (1962), nach denen die Zellen der Zottenkuppen einen Kollaps und eine Auflösung des endoplasmatischen Reticulums aufweisen. Bei der Wanderung zur Zottenspitze verlieren die Zellen ständig RNS (PADYKULA, 1962). Die Degeneration der Organellen im Verlaufe und nach der höchsten

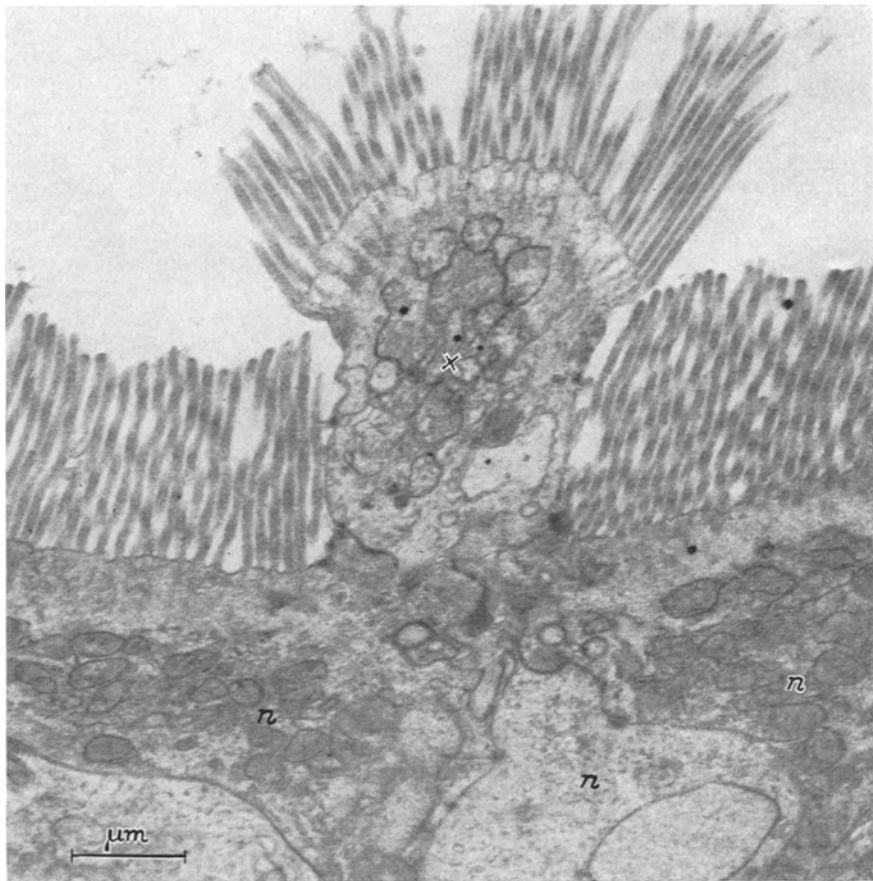


Abb. 3. Geschrumpfte, jedoch nur gering pyknotische Epithelzelle (X) kurz vor ihrer Ausstoßung. Die Zelle ist an ihrer Basis noch mit den angrenzenden normalen Epithelzellen (n) verbunden, lückenlos geschlossener Intercellularraum im Gebiet der Epithelschicht. 15 000 \times

resorptiven Leistung ist wahrscheinlich auf eine Erschöpfung des Gesamtstoffwechsels der Zelle zurückzuführen. Daß der Druck der benachbarten Zellen für die Ausstoßung wichtig ist, aber nicht die einzige Ursache darstellt, wurde schon von BIZZOZERO (1888) und BERTALANFFY (1964) betont.

Unter pathologischen Bedingungen werden dagegen nicht nur in erhöhter Menge Zellen abgestoßen, sondern auch Zellen, deren Masse durch ein Ödem vergrößert sein kann. Dabei lösen sich die Schlußleistenkomplexe und die gesamte Intercellularverbindung auf. Möglicherweise spielt hierbei ein Calciummangel eine Rolle, was für den Magen durch SEDAR u. FORTE (1964) bewiesen werden konnte.

b) Zum Problem der Aufnahme von Partikeln in die Zottengefäße unter Normalbedingungen kann festgestellt werden, daß ein Übertritt über den Inter-cellularraum der Epithelschicht nicht wahrscheinlich ist. Der Schlußleistenkomplex stellt eine feste Barriere zwischen Lumen und Intercellularraum dar, die normalerweise nicht durchbrochen wird (FARQUHAR u. PALADE, 1963). Unsere

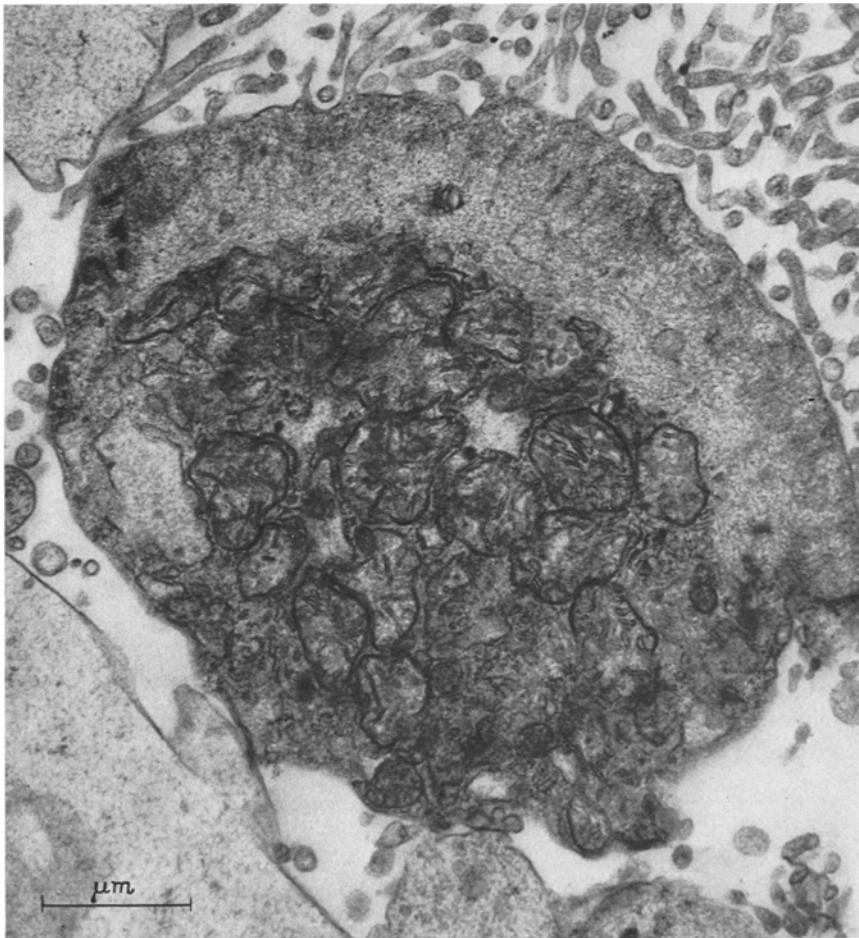


Abb. 4. Epithelbedeckung unter pathologischen Bedingungen (Durchblutungsstörung). Die Epithelzellen werden im unveränderten oder degenerierten bzw. nekrotischen Zustand abgestoßen, wobei sich große Lücken in der Bedeckung ergeben. Die zentral gelegene Epithelzelle zeigt eine Verbreiterung des Terminalgespintes und Abstoßung der Mikrovilli. Unveränderte Mitochondrien. 20000 ×

Befunde widerlegen die Anschauung, daß die bis zu 100 μ großen Partikel durch Lücken in der Epithelbedeckung ins Zottenstroma gelangen.

Da andererseits derartige Partikel nach enteraler Zuführung eindeutig in der Blutbahn beobachtet werden (VOLKHEIMER, 1964), muß ein anderer Mechanismus zur Erklärung herangezogen werden. Hierfür kommen zwei Möglichkeiten in Frage. Nach den Untersuchungen von TAKEUCHI u. a. (1965) werden Bakterien von Epithelzellen phagocytiert und entweder in unveränderter Form oder abgebaut in das Zottenstroma und damit in die Capillaren übergeführt. Es hängt

wahrscheinlich von der Menge der Bakterien ab, wie lange ihre Zerstörung durch die Epithelzellen erfolgen kann. Die unverdaulichen Stärkepartikel und ähnliches werden meist unverändert in die Blutbahn oder Lymphbahn abgegeben. Die hohe Phagocytosefähigkeit der Epithelzellen erkennt man auch an dem nicht seltenen Ereignis einer Phagocytose von in die Epithelschicht eingewanderten Lymphocyten (DAVID u. UERLINGS, 1967).

Der zweite Aufnahmeweg wurde von MORECKI und PARKER (1965) für Giardia Lamblia und von WESTLAKE u.a. (1965) für Asbestosepartikel beschrieben. Danach gelangen größere Körper durch die Becherzellen, meist nach Entleerung des Schleims, in das Zottenstroma.

Die verstärkte Zellabstoßung oder reduzierte Neubildung bei gleicher Abschilferungsrate unter pathologischen Bedingungen führt schon nach kurzer Zeit zur Eröffnung der geschlossenen Epitheldecke, so daß dann ein ungehinderter Zutritt aller Substanzen zum Zottenstroma möglich ist. Gleichzeitig sind das auch die Bedingungen, die zur Verklebung der einzelnen Zotten und damit zur Aufhebung des regelrechten Zottenreliefs führen.

Zusammenfassung

Unter Normalbedingungen erfolgt die Abstoßung nach Degeneration der Zellbestandteile und Schrumpfung der Zelle mit Ausbildung einer Pyknose, ohne daß die geschlossene Epithelbedeckung eröffnet wird. Die benachbarten Epithelzellen pressen nämlich die Zellen von unten her aus dem Verband und schließen die entstehenden Lücken noch vor der endgültigen Abstoßung. Unter pathologischen Bedingungen lösen sich die Zellen aus dem Verband bei gleichzeitiger Zerstörung des Schlußleistenkomplexes. Damit entstehen Lücken in der Epitheldecke, durch die unkontrolliert Substanzen, Bakterien und Partikel verschiedenster Größe ins Zottenstroma und damit in die Blutbahn übertreten können.

Da normalerweise keine Eröffnung der Epithelbedeckung vorhanden ist, müssen die von anderen Autoren beobachteten großen Partikel entweder durch Phagocytose der Epithelzellen oder durch Hineinpressen in Becherzellen in das Zottenstroma und damit in die Capillaren gelangen.

The Mechanism of Desquamation of Cells of the Intestinal Villi (Electron Microscopic Investigation)

Summary

Under normal conditions the desquamation takes place after the components of the cell degenerate and the whole cell shrinks with the development of pyknosis without the continuity of the epithelial covering being broken. The adjacent epithelial cells press the degenerating cells out of the complex from below and close the breaks before the definitive exfoliation. Under pathologic conditions the cells are freed from the epithelial covering with simultaneous disintegration of the junctional complexes. In this manner breaks arise in the epithelial covering through which substances, bacteria and particles of various size, may penetrate into the villous stroma and capillaries.

Since no break of the epithelial covering normally exists, the large particles observed by other authors must get into the villous stroma and hence into the capillaries by phagocytosis by the epithelial cells or by being pressed into the goblet cells.

Literatur

- ADAMSTONE, F. B., and A. B. TAYLOR: Structural variation in epithelial cells from the tip and sides of intestinal villi of the rat. Vth internat. Congr. f. Electron Microscopy Philadelphia 1962, WW-7.
- BERTALANFFY, F. D.: Aspects of cell formation and exfoliation related to cytodiagnosis. *Acta cytol.* (Philad.) **7**, 362—371 (1963).
- Aspects of cell formation and exfoliation. *Acta cytol.* (Philad.) **8**, 373—376 (1964).
- , and K. P. NAGY: Mitotic activity and renewal rate of the epithelial cells of human duodenum. *Acta anat.* (Basel) **45**, 362—370 (1961).
- BIZZOZERO, G.: Über die Regeneration der Elemente der schlauchförmigen Drüsen und des Epithels des Magendarmkanals. *Anat. Anz.* **3**, 781—784 (1888).
- DAVID, H., G. LISEWSKI u. I. MARX: Zur Problematik der Resorptionsstörungen bei chronischer Enteritis (ein Beitrag zur Pathogenese des Malabsorptionssyndroms). *Dtsch. Gesundh.-Wes.* (1967).
- , u. I. UERLINGS: Elektronenmikroskopische Befunde am Dünndarm des Kaninchens nach Gefäßunterbindung. *Exp. Path.* (1967).
- FARQUHAR, M. G., and G. E. PALADE: Junctional complexes in various epithelia. *J. Cell Biol.* **17**, 375—412 (1963).
- LANG, K.: Enterale und parenterale Resorption. *Gastroenterologia* (Basel) **104**, 19—24 (1965).
- MORECKI, R., and R. G. PARKER: Electron microscopic observations of the relationship between giardia lamblia and the jejunal mucosa in a subject with asymptomatic steatorrhea. *Gastroenterology* **48**, 834—835 (1965).
- PADYKULA, H. A.: Recent functional interpretations of intestinal morphology. *Fed. Proc.* **21**, 873—879 (1962).
- SEDAR, A. W., and J. G. FORTE: Effects of calcium depletion on the junctional complex between oxyntic cells of gastric glands. *J. Cell Biol.* **22**, 173—188 (1964).
- TAKEUCHI, A., H. SPRINZ, E. H. LABREC, and S. B. FORMAL: Experimental bacillary dysentery. An electron microscopic study of the response of the intestinal mucosa to bacterial invasion. *Amer. J. Path.* **47**, 1011—1044 (1965).
- VOLKHEIMER, G.: Der Übergang kleiner fester Teilchen aus dem Darmkanal in den Milchsaft und das Blut. *Wien. med. Wschr.* **114**, 915—923 (1964).
- WESTLAKE, G. E., H. J. SJUT, and M. N. SMITH: Penetration of colonic mucosa by asbestos particles. An electron microscopic study in rats fed asbestos dust. *Lab. Invest.* **14**, 2029—2033 (1965).
- WILSON, T. H.: Intestinal absorption. Philadelphia: W. B. SAUNDERS Co. 1962.

Prof. Dr. HEINZ DAVID
Abteilung für Elektronenmikroskopie
am Pathologischen Institut der Humboldt-Universität
× 104 Berlin, Schumanstr. 20—21