

Zur Morphologie der Dünndarmschleimhaut bei Morbus Whipple (intestinale Lipodystrophie) Eine licht- und elektronenoptische Untersuchung

J. MOPPERT*, L. BIANCHI und H. BÜHLER**

Ludwig Aschoff-Haus, Pathologisches Institut der Universität Freiburg i. Br.
(Damaliger Direktor: Prof. Dr. med. H. U. ZOLLINGER)

Eingegangen am 1. Februar 1968

Whipple's Disease: Light and Electron Microscopic Observations on Serial Intestinal Biopsies in Two Cases

Summary. Light- and electron microscopic observations on intestinal biopsies of two cases of Whipple's disease, before and after antibiotic treatment, are described. Special attention is given to the bacteria as known since 1961 in connection with this disease, their etiologic role and problems of their chemical wall structure, and the ensuing tissue reaction. Comparisons between the morphology of the intestine and the clinical symptoms before and during antibiotic therapy give further evidence of the importance of the mucosal epithelium for the intestinal fat reabsorption.

Zusammenfassung. Es werden licht- und elektronenoptische Befunde an Dünndarmbiopsien bei zwei Fällen von Morbus Whipple vor und nach Therapie dargestellt. Im Besonderen wird auf die bei dieser Krankheit seit 1961 bekannten Bakterien, ihre ätiologische Bedeutung, Fragen ihrer Strukturchemie sowie die Eigenart der resultierenden Gewebsreaktion eingegangen. Vergleiche zwischen der Morphologie des Darms und klinischer Symptomatik vor und während der Antibioticumtherapie ergeben ferner erneut Hinweise auf die besondere Bedeutung des Schleimhautepithels für die intestinale Fettresorption.

Einleitung

Die Geschichte der intestinalen Lipodystrophie (WHIPPLE, 1907) liefert ein eindrückliches Beispiel für den Wandel der Auffassungen vom Wesen einer Krankheit dank den Fortschritten der Medizin (RUFFIN und ROUFAIL, 1966): Die Entwicklung der Dünndarmbiopsie ermöglichte eine Diagnosestellung intra vitam. Durch den Einsatz von Antibiotica wurde das tödliche Leiden heilbar. Elektronenoptische Befunde endlich rückten die klassischen Beobachtungen WHIPPLES, die lange Zeit vergessen waren, wieder ins Zentrum der ätiologischen Erwägungen (CHEARS und ASHWORTH, 1961; YARDLEY und HENDRIX, 1961). Die definitive Diagnose basiert auch heute noch auf histologischen Kriterien. Im folgenden soll über die licht- und elektronenoptischen Befunde an Darmbiopsien von zwei Kranken mit Morbus Whipple vor und nach Therapie berichtet werden.

* Bis September 1967 Stipendiat der Forschungskommission der Universität Basel.

** Wesentliche Teile der vorliegenden Arbeit werden von Frau BÜHLER als Dissertation der medizinischen Fakultät der Universität Freiburg i. Br. vorgelegt.

Material und Methode

Zur Verfügung standen Saugbiopsien aus dem Duodenum, bisweilen auch dem obersten Jejunum, von zwei männlichen Patienten im Alter von 57 (Patient A), resp. 55 Jahren (Patient B). Die Patienten boten klinisch, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, das Bild einer Kachexie bei schweren Durchfällen mit Steatorrhoe. In den dem eigentlichen Ausbruch der Krankheit vorausgegangenen Jahren hatten beide Patienten u.a. wiederholt an Gelenkbeschwerden und diffusen Bauchschmerzen gelitten. Wenige Tage nach Beginn einer Antibioticumtherapie (bei Patient A mit einem Tetracyclin, bei Patient B mit einem halbsynthetischen Penicillin) trat eine dramatische Besserung mit Sistierung der Durchfälle und rascher Gewichtszunahme ein.

Die Morphologie der Dünndarmschleimhaut konnte bei beiden Patienten vor Therapiebeginn sowie unter der Antibioticumdauertherapie über 4 Monate (Patient B), resp. 20 Monate (Patient A) verfolgt werden. Während der Beobachtungszeit erholte sich Patient B sehr gut, Patient A dagegen wurde nie ganz beschwerdefrei. Ein eigentliches Rezidiv trat jedoch nicht auf. Eine ausführliche Fallbeschreibung wird von klinischer Seite vorbereitet¹.

Von Patient A wurden insgesamt 10, von Patient B 3 Dünndarmbiopsien gewonnen, die alle nach Formolfixation in Paraffin eingebettet, geschnitten und mit HE, PAS, Gram, in einzelnen Fällen auch mit Alcianblau, Kresylviolett oder nach ROMANOWSKY gefärbt wurden. Für die ultrastrukturelle Untersuchung stand bei Patient A Material von 4 Biopsien (vor Therapiebeginn sowie nach 6, 11 und 20 Monaten Behandlung), bei Patient B in 2 Fällen (vor Therapiebeginn sowie nach 4 Monaten Behandlung) zur Verfügung. Von uns selbst wurden elektronenoptisch bei Patient A die zwei letzten, bei Patient B beide Biopsien aufgearbeitet². Dazu fixierten wir unmittelbar nach Entnahme jeweils die Hälfte des Materials in 1% OsO₄ (Kalium-Phosphat-Puffer, pH 7,4) für 1 $\frac{1}{2}$ Std. Anschließend Entwässerung über die aufsteigende Alkoholreihe und Einbettung in Epon. Zahlreiche Semidünnschnitte wurden nach Färbung mit Azurmethylenblau, PAS oder Silbermethenamin lichtoptisch durchmustert. Kontrastierung der Ultradünnschnitte mit Bleicitrat und Uranylacetat. Elektronenmikroskop: Zeiss EM 9.

Ergebnisse

I. Biopsien vor Behandlungsbeginn

Im Lichtmikroskop zeigt die Schleimhaut ein schwer verändertes Relief mit buckel- oder plateauförmigen Kuppen nebst einzelnen groben Zotten. Ihr intaktes Epithel erscheint flach: Seine mittlere Höhe, jeweils im Scheitelgebiet der Vorwölbungen gemessen, beträgt 20 μ . In der Tunica propria fallen zahlreiche großleibige Histiocyten auf, deren Cytoplasma fast vollständig von polymorphen, PAS- und Silber-positiven Körpern eingenommen wird. Diese Korpuskeln sind meist alcianblau-negativ. Einzelne Zellen enthalten zudem feine Lipidvacuolen (Abb. 1a). Die Zahl der Histiocyten sowie die Färbbarkeit ihrer Einschlüsse nimmt gegen die Muscularis mucosae hin ab. Neben einer lockeren Durchsetzung mit eosinophilen Leukocyten sowie lympho-plasmocellulären Infiltraten finden sich zudem in der Tunica propria interstitielle Fett-Tropfen sowie ausgeweitete Lymphgefäß. Das Interstitium der subepithelialen Zone weist in PAS-gefärbten Paraffinschnitten oft eine besondere Tingierung auf. Allerfeinste Gram-positive Körper sind in diesem Bereich bisweilen eben noch erkennbar, während sie in silberimprägnierten Semidünnschnitten deutlich als Stäbchen auch noch zwischen oberflächlichen Histiocyten auszumachen sind (Abb. 1b).

¹ Die Herren der Medizinischen Universitäts-Klinik Freiburg i.Br., Dozent Dr. K. BECK und Dr. M. HELMS, haben uns in dankenswerter Weise über den klinischen Verlauf orientiert.

² Für die Einsicht in die ultrastrukturellen Befunde am Material vor Therapiebeginn bei Patient A sind wir Frau Prof. Dr. E. MÖLBERT (Freiburg i.Br.), die auch die entsprechende Biopsie nach sechsmonatiger Therapie beurteilte, zu großem Dank verpflichtet.

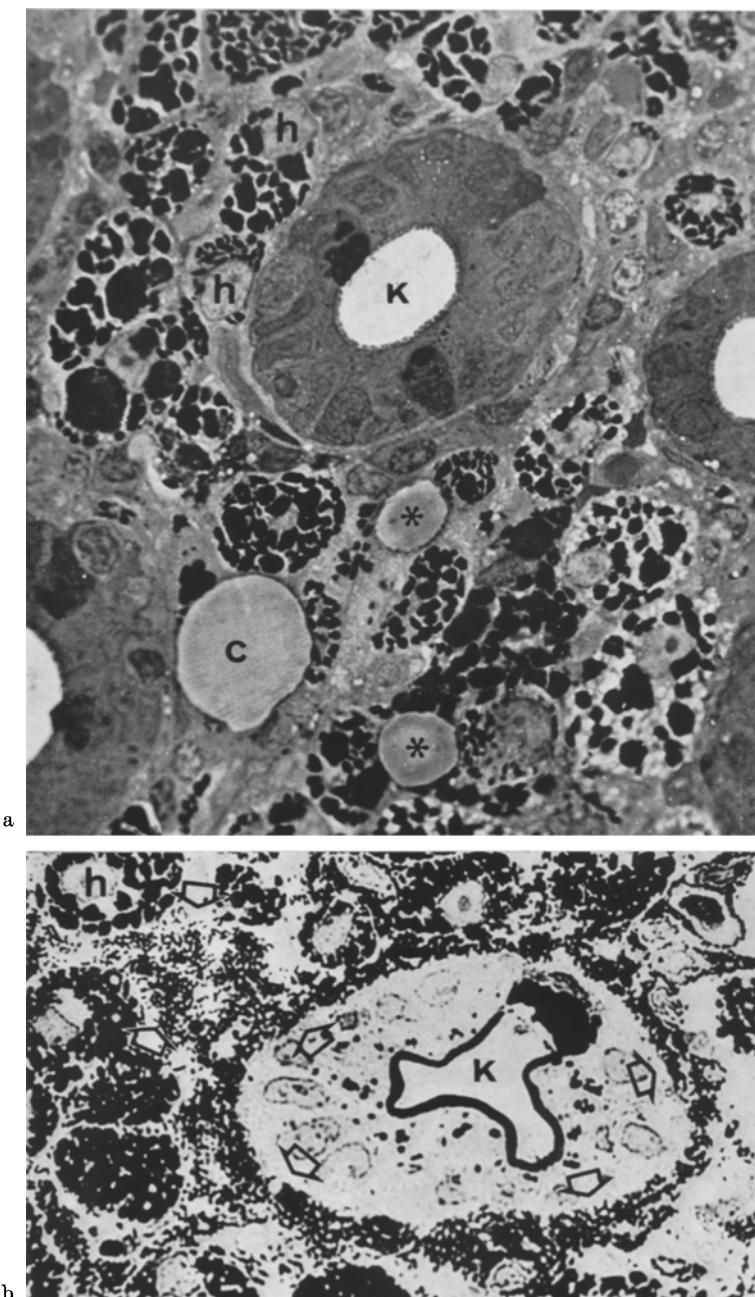


Abb. 1. a Dünndarmbiopsie bei floridem Morbus Whipple: Zahlreiche großbleibige Histiozyten (*h*) mit PAS-positiven Einschlußkörpern durchsetzen die Tunica propria; zwei davon (unten rechts) enthalten zudem feine Lipidvacuolen. *K* Kryptenlumen, *C* Chyluscyste, * interstitielle Fett-Tropfen. Semidünnschnitt, PAS-Azur-Methylenblau. 900 \times . b Wie a, jedoch nach Silberfärbung: Im subepithelialen Interstitium (Pfeile) massenhaft Stäbchenbakterien. 960 \times

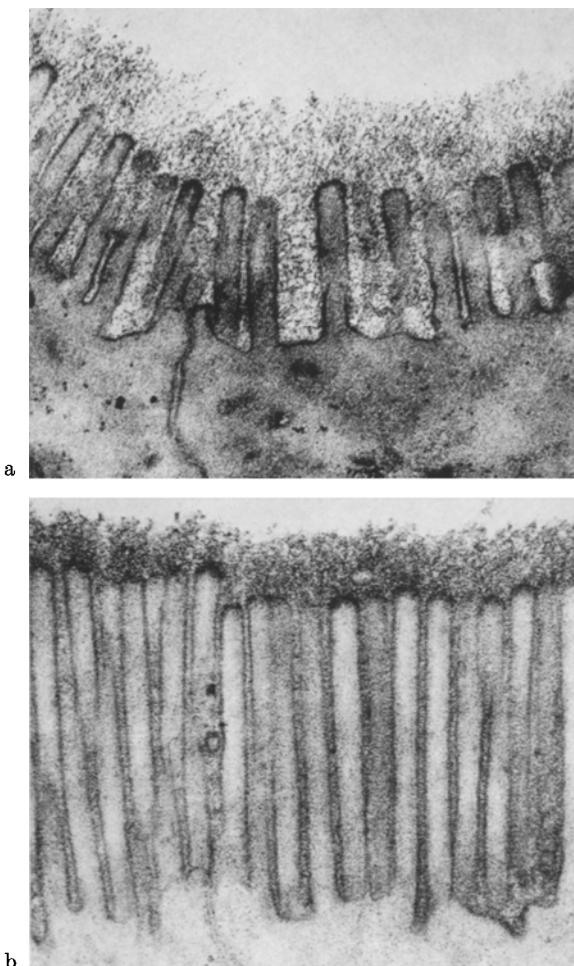


Abb. 2. a Dünndarmbiopsie bei floridem Morbus Whipple: Epithel mit plumpen, unregelmäßig angeordneten Mikrovilli (mittlere Länge in apikalen Schleimhautabschnitten: $0,86 \mu$). $31\,000\times$. b Mikrovilli nach 4monatiger Antibioticumtherapie: schlank, dichtstehend (mittlere Länge: $1,04 \mu$). Vergr. wie a

Elektronenoptisch werden am Epithel ausgedehnte Veränderungen der Mikrovilli faßbar: Diese sind oft plump, verkürzt und stehen dabei ungewöhnlich weit auseinander (Abb. 2a). Im subepithelialen Raum stößt man auf langgestreckte Gruppen der bereits lichtoptisch beobachteten Stäbchen (Abb. 3a): Sie messen ca. $1,9 \times 0,2 \mu$ und lassen die ultrastrukturellen Bauelemente von Bakterien erkennen: Eine mäßig elektronendichte, geschichtete Zellwand umschließt fugenlos die asymmetrisch gebaute Cytoplasmamembran, der auf der Innenseite grobe Granula angelagert sind. Zentral folgt ein wenig elektronendichter Raum, in dessen Achse neben fädigen Elementen bisweilen auch Anschnitte eines lamellär gebauten Körpers sichtbar werden (Abb. 3b). Bei längerem Suchen sind zudem Stäbchen in verschiedenen Stadien der Querteilung anzutreffen.

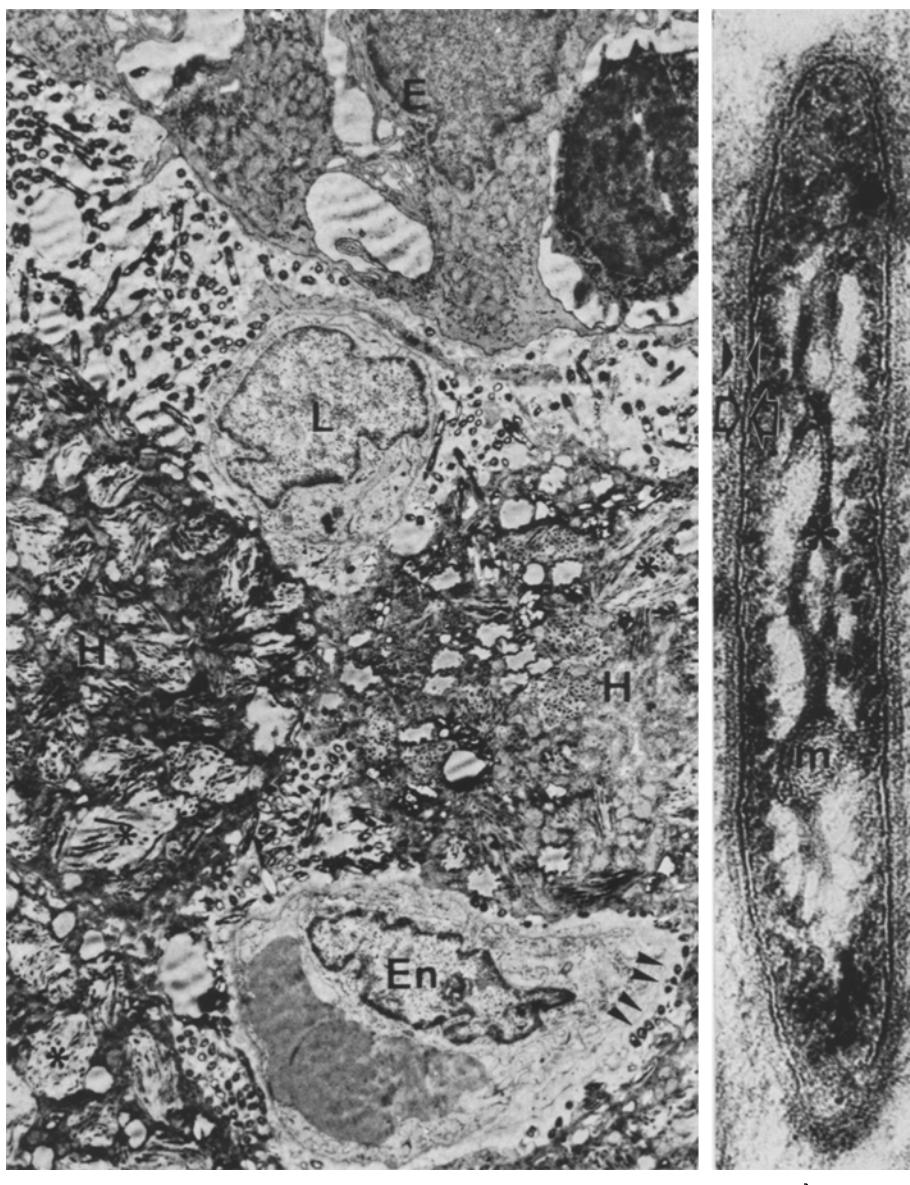


Abb. 3. a Dünndarmbiopsie bei floridem Morbus Whipple: Unter dem Epithel (*E*) und zwischen oberflächlichen Histiocyten (*H*) zahllose Stäbchenbakterien. Diese umgeben palissadenartig (Pfeile) die Basalmembran einer Capillarendothelzelle (*En*). Einige der lichtoptisch PAS-positiven Histiocyteneinschlüsse sind mit * bezeichnet, *L* Lymphocyt. $5900\times$. b Extrazelluläres Bakterium aus a mit Zellwand (schwarze Pfeile), Cytoplasmamembran (große Pfeile), fädiger Achsenstruktur = DNS (*) und Mesosom (*m*). Der optisch leere Raum rings um die Achsenstruktur dürfte das Produkt eines Fixationsartefaktes sein (FUHS, 1965). $108000\times$

Die Bakterien füllen das subepitheliale Interstitium aus und sind im Bereich der capillärer Basalmembranen oft palissadenartig angeordnet (Abb. 3a). Häufig

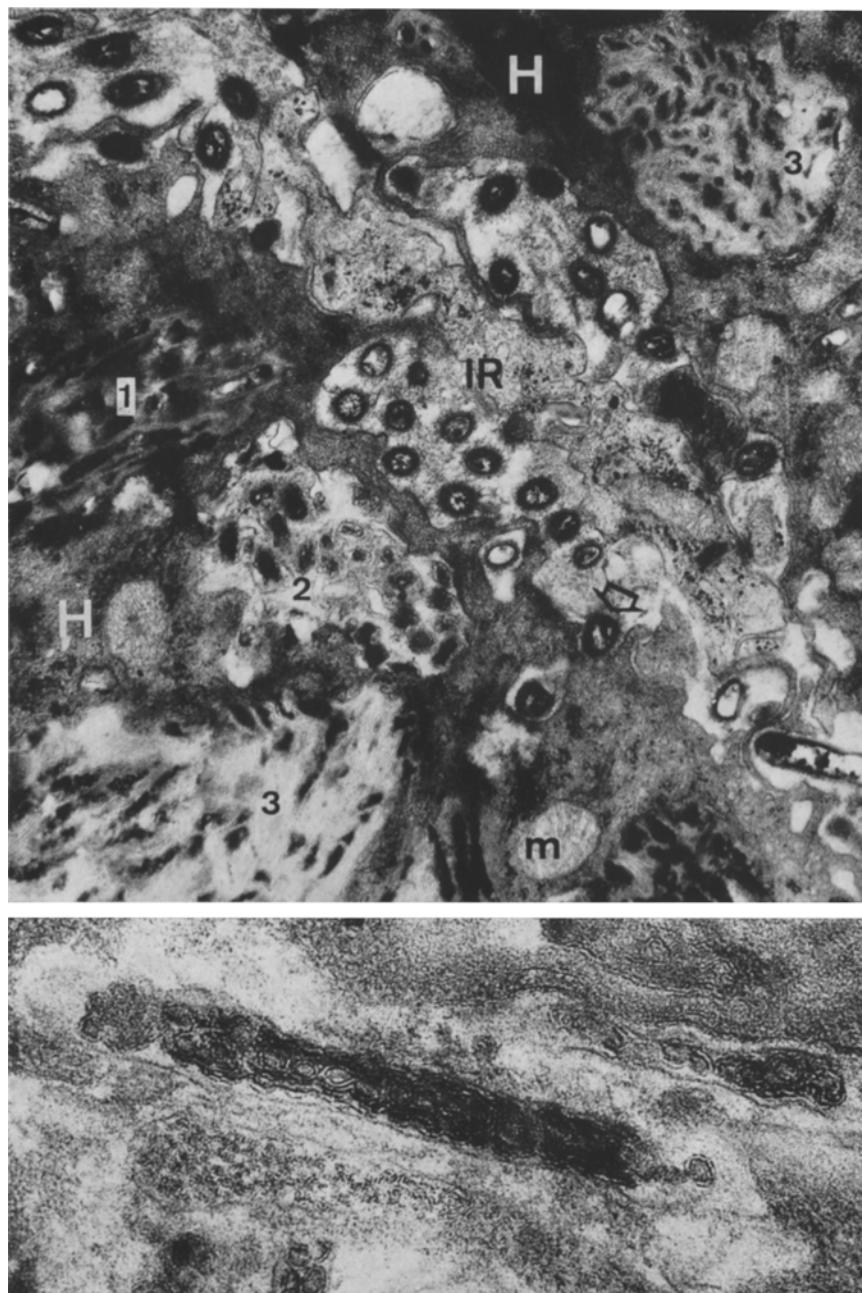


Abb. 4. a Gewebe wie Abb. 3a. Anschnitt zweier Histiocyten (*H*) mit den verschiedenen Typen (1, 2, 3) von lichtoptisch PAS-positiven Einschlüssen, Einzelheiten s. Text. Im intercellulären Raum (*IR*) Bakterienquerschnitte. Pfeil: Phagocytosestadium, *m* Mitochondrium. 24800 \times . b Phagocytierte Bakterien im ersten morphologisch faßbaren Abbaustadium: zopfartige Degradation der Bakterienhüllen. 85000 \times

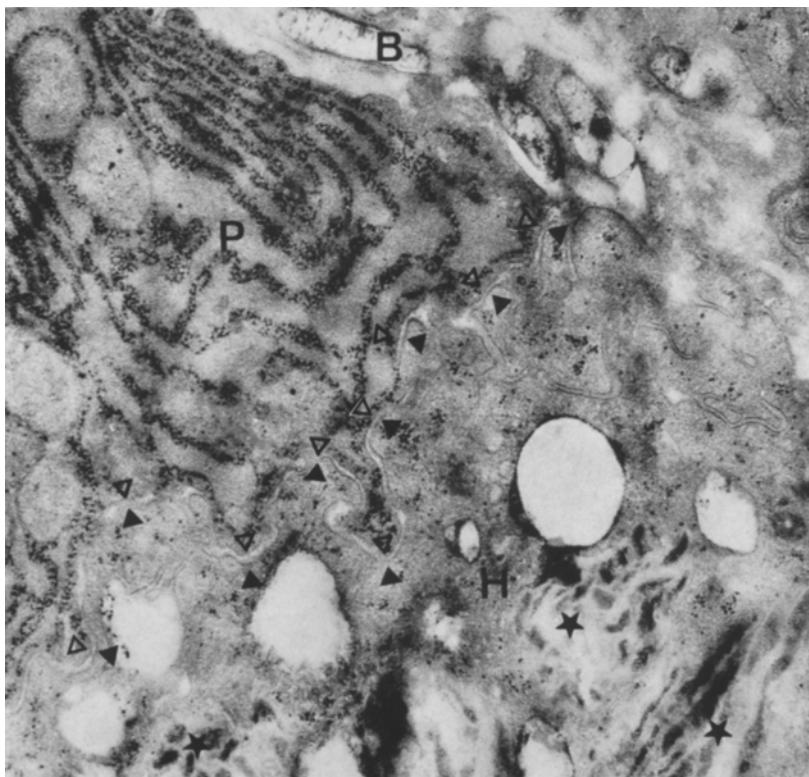


Abb. 5. Histiocyt (H) und Plasmazelle (P) in auffallend enger topographischer Beziehung. Die kongruente Verlaufsstrecke der beiderseitigen Zellmembranen ist mit Pfeilen bezeichnet.

* Histiocytäre Einschlüsse mit Bakterienresten, B extracelluläres Bakterium. 21400 \times

stehen sie mit Pseudopodien der lichtoptisch PAS-positiven Histiocyten in direktem Kontakt (Abb. 4a). Ferner lassen sie sich bisweilen im Cytoplasma der Schwannschen Zellen autonomer Nerven nachweisen. Im Bereich des Epithels, im Lumen von Capillaren oder in Lymphocyten und Plasmazellen der Tunica propria dagegen konnten nie Stäbchen gefunden werden. Ihre Zahl nimmt gegen die Muscularis mucosae hin rasch ab.

An den Histiocyten selbst werden bereits in der Übersicht auffallende Strukturunterschiede der lichtoptisch PAS-positiven Cytoplasmaeinschlüsse deutlich. Vereinfachend können drei Typen unterschieden werden: 1. dichte Pakete fascienartig gebündelter Bakterien, die weitgehend den extracellulären Mikroorganismen entsprechen; 2. deutlich membranbegrenzte Räume, ausgefüllt von Gruppen elektronendichter Stäbchen mit oft zopfartig gebauten Hüllmembranen sowie ungeordneten Lamellensystemen; 3. Vacuolen, die vorwiegend geordnete Membranlabyrinth enthalten, in deren Bereich nur selten noch elektronendichtes Material anzutreffen ist (Abb. 4a und b, 8a). Der letzte Typ beherrscht den Aspekt der Histiocyten nahe der Muscularis mucosae, während diese Zellen in der subepithelialen Zone meist alle Formen gleichzeitig enthalten. In dieser

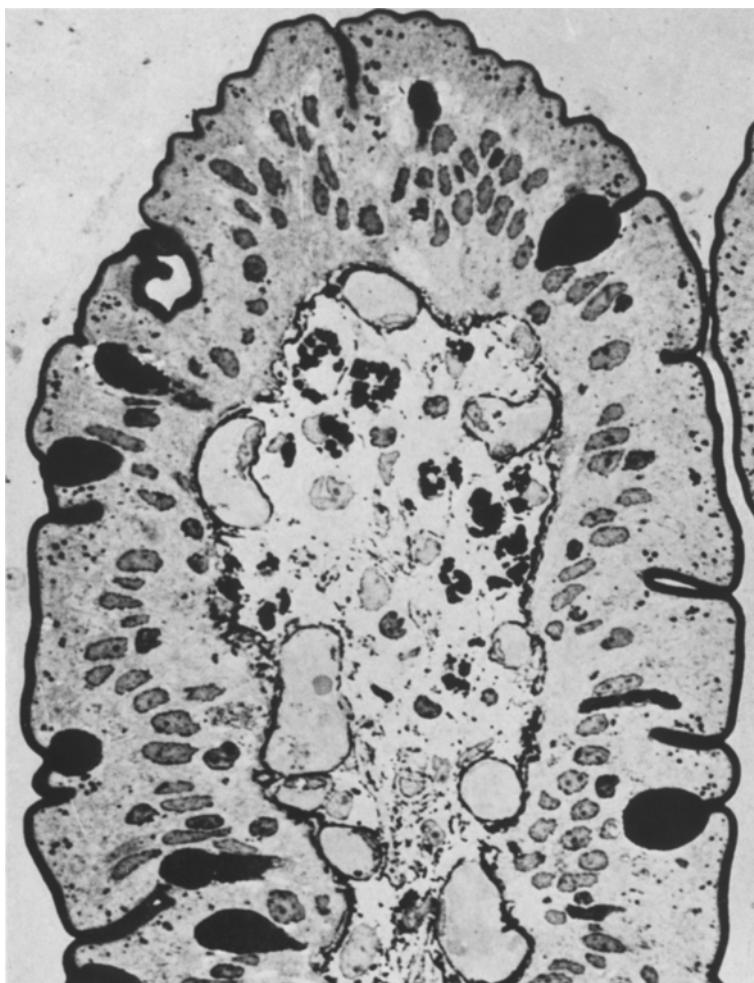


Abb. 6. Dünndarmzotte nach 4monatiger Antibioticumtherapie. Epithel vom zylindrischen Typ. In der apikalen Tunica propria nur vereinzelt Histiocyten mit PAS-positiven Einschlüssen. Subepithelial keine Stäbchenbakterien mehr nachweisbar. Semidünnsschnitt, versilbert. $620\times$

Region stehen Histiocyten und Plasmazellen oft in engster räumlicher Beziehung: Ihre Zellmembranen verlaufen streckenweise streng parallel, wobei selbst Einbuchtungen der Histiocytenoberfläche von entsprechend geformten Ausläufern der benachbarten Plasmazelle ausgefüllt werden (Abb. 5). Sichere Cytoplasma-brücken waren dagegen nie nachweisbar.

II. Biopsien unter Antibioticumtherapie

Vier Monate nach Therapiebeginn weist die Dünndarmschleimhaut licht-optisch ein erkennbares, aber immer noch stark vergröbertes Zottenrelief auf. Das Epithel erscheint nunmehr meist kubisch, seine mittlere Höhe, im Scheitel der Zotten gemessen, beträgt $37\text{ }\mu$. Die angrenzende apikale Tunica propria wird

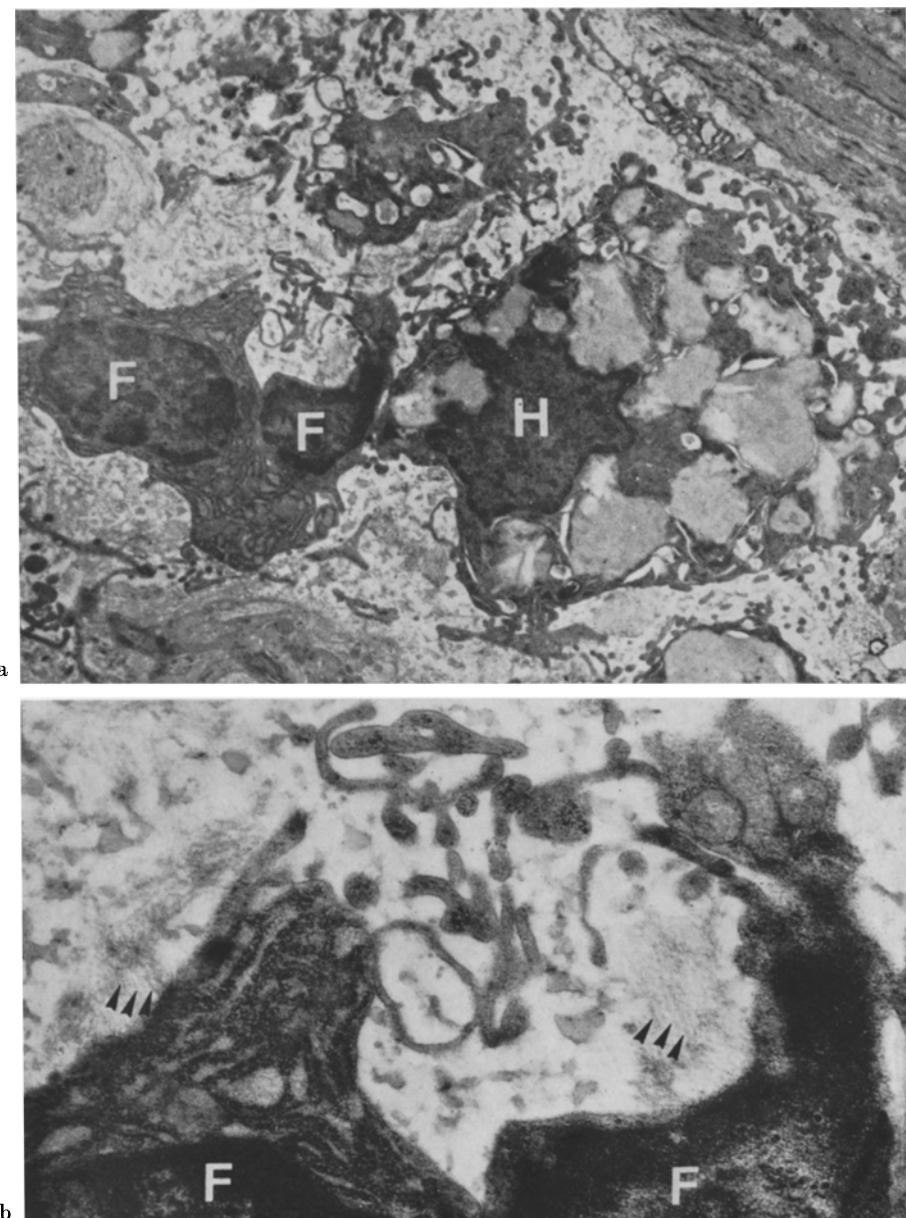


Abb. 7. a Detail aus der Tunica propria von Abb. 6. Neben einem Histiocytus (*H*) mit uniformen Einschlüssen zwei Fibroblasten (*F*) umgeben von reichlich Grundsubstanz. $4400\times$. b Von der Oberfläche der beiden Fibroblasten (aus a) strahlen zahlreiche junge Bindegewebsfasern (Pfeile) in die Grundsubstanz aus. $15\,700\times$

oft locker von Fibroblasten und Fibrocyten durchsetzt (Abb. 6). Histiocyten mit PAS-positiven Einschlüssen finden sich noch reichlich, jedoch in anderer Verteilung: Sie liegen in den tiefen Schichten der Tunica propria besonders dicht. Ihre Granula sind meist kleiner und weniger intensiv mit PAS anfärbar, hingegen

erweisen sie sich jetzt fast durchwegs als Alcianblau-positiv. Ferner persistieren im Stroma Fettvacuolen, Chyluseysten sowie die eosinophile Infiltration. Das Interstitium der subepithelialen Zone ist dagegen frei von Gram- oder Silber-positiven Stäbchen (Abb. 6).

Nach 11monatiger Therapie präsentiert die Dünndarmschleimhaut ein weitgehend ähnliches Bild. In versilberten Semidünnschnitten fällt lediglich eine Verdickung der epithelialen Basalmembran sowie eine allgemeine Sklerose der Tunica propria auf. Diese erscheint 8 Monate später noch verstärkt (Abb. 9), während die übrigen Veränderungen auch zu diesem Zeitpunkt kaum eine weitere Rückbildung erfahren haben.

Elektronenoptisch hat sich nach 4monatiger Therapie am Epithel der Aspekt der Mikrovilli verändert: Sie erscheinen ausgesprochen schlank, hoch und bilden wieder einen dichten Saum (Abb. 2b). Das subepithiale Interstitium erweist sich auch ultrastrukturell als durchwegs frei von Bakterien. Der Lichtmikroskopie entsprechend bietet die Tunica propria im Apexbereich der Zotten ein besonderes Bild: Eingebettet in reichlich Grundsubstanz finden sich neben einzelnen Histiozyten mit lichtoptisch PAS-positiven Einschlüssen sowie langgestreckten Fibrozyten polygonale Fibroblasten mit ausgedehnten, weiträumigen Ergastoplasmalfeldern (Abb. 7a). In unmittelbarer Nähe ihrer pseudopodienreichen Zellwand stößt man auf Gruppen junger Bindegewebsfasern, die bartenartig in die Grundsubstanz ausstrahlen (Abb. 7b). Dort verlieren sie sich in Strängen von Kollagenfasern mit deutlich sichtbarer Periodizität.

Ultrastrukturell sind die lichtoptisch PAS-positiven Histiocyteneinschlüsse 4 Monate nach Therapiebeginn nur noch von meist dicht gelagerten Membransystemen aufgebaut, während die elektronendichten Körper verschwunden sind (Abb. 8b).

Nach 11, resp. 20 Monaten Therapie treten die Membranen innerhalb der Histiocyteneinschlüsse nur noch herdförmig in Erscheinung. Sie verlaufen dabei meist gestreckt und sind oft besenreiserartig angeordnet (Abb. 8c). Das Interstitium der Tunica propria wird von multiplen kollagenen Faserzügen durchzogen, während aktive Fibroblasten nur noch selten anzutreffen sind.

Diskussion

Klinisches Bild (Alter, Geschlecht, Prodromi, Therapie-Effekt) und histologische Befunde weisen bei unseren beiden Patienten alle für Morbus Whipple typischen Kriterien auf (KENT et al., 1963; DRUBE und WIDGREN, 1967). Dabei bleiben jedoch eine ganze Reihe vorwiegend pathogenetischer Probleme noch ungelöst.

Die erste Frage betrifft die ätiologische Bedeutung der beobachteten Bakterien, die seit den Arbeiten von CHEARS und ASHWORTH (1961) sowie YARDLEY und HENDRIX (1961) elektronenoptisch in allen Fällen von unbehandeltem Morbus Whipple in der Darmschleimhaut gefunden wurden.

Lichtoptisch sind sie nur in Semidünnschnitten, vor allem nach PAS- oder Silberfärbung, einwandfrei nachzuweisen (KJAERHEIM et al., 1966; TRIER et al., 1965). Nach der Ultrastruktur ihrer Zellwand sowie ihrem Teilungsmodus handelt es sich um Gram-positive Mikroorganismen (VAN ITERSON, 1965). Diese Bakterien konnten bisher in der Dünndarmwand des Menschen offenbar nur bei Morbus Whipple beobachtet werden (ASHWORTH et al., 1964;

TRIER et al., 1965). Unter einer erfolgreichen Antibioticumtherapie verschwinden sie in der Regel innert weniger Wochen (KURTZ et al., 1962; KENT et al., 1963). Treten sie erneut auf, so muß dies als Zeichen eines bevorstehenden Wiederausbruchs der Krankheit gewertet werden (TRIER et al., 1965). Steroide allein haben keinen kurativen Effekt (RUFFIN und ROUFAIL, 1966).

Die Bakterien aber als alleinige Ursache des Morbus Whipple anzusehen (CAROLI und JULIEN, 1964), scheint zum mindesten noch verfrüht: Die Krankheit ist offensichtlich nicht ansteckend und weist eine auffallende Alters- und Geschlechtsprädisposition auf (KENT et al., 1963; RUFFIN und ROUFAIL, 1966). Erschwerend wirkt zudem, daß bakteriologische Isolierungsversuche bisher keine reproduzierbaren Ergebnisse gezeigt haben (KJAERHEIM et al., 1966; DRUBE und WIDGREN, 1967; SHERRIS et al., 1967). Immerhin kann heute als sehr wahrscheinlich gelten, daß die beobachteten Bakterien ätiologisch zum mindesten einen essentiellen Teilkörper darstellen (DOBBINS und RUFFIN, 1967; DRUBE und WIDGREN, 1967; ASHWORTH et al., 1964).

Ein weiteres Problem bildet die Eigenart der Gewebsreaktion, die bei Morbus Whipple eine Diagnosestellung im Lichtmikroskop ermöglicht. Ergänzend lassen die elektronenoptischen Befunde vermuten, daß dabei strukturchemische Besonderheiten der beschriebenen Mikroorganismen eine Rolle spielen: Im Gewebe werden die Bakterien vorwiegend von Histiocyten, bisweilen auch von polynukleären Leukocyten (TRIER et al., 1965) phagocytiert. Ihr weiterer Abbau erfolgt in membranbegrenzten Vacuolen, den PAS-positiven Körpern, die Lysosomen entsprechen dürften (COHN, 1963; FISHER, 1962; BRIEGER und ALLEN, 1963). Das Auftreten zopfartig angeordneter Membranflechte (Abb. 4b) im Bereich der Bakterienhüllen scheint dabei das erste morphologisch faßbare Stadium der Degradation zu sein. Anschließend vollzieht sich eine offenbar rasche Auflösung der Cytoplasmastrukturen, während noch nach Monaten in den Vacuolen von den Bakterienhüllen stammende Membransysteme nachzuweisen sind, deren Ultrastruktur sich nur langsam verändert (Abb. 8a—c).

In Kombination mit histochemischen Befunden (MÜLLER und KEMMER, 1965) darf angenommen werden, daß die Zellwand der genannten Bakterien ungewöhnlich schwer spaltbare Polysaccharide und Proteine enthält (ASHWORTH et al., 1964). Saure Mucopolysaccharide scheinen erst sekundär unter der Einwirkung histiocyttärer Fermente aus diesen Strukturen freigesetzt zu werden. Erst die erfolgreiche Isolierung und chemische Analyse dieser Bakterien wird ein besseres Verständnis dieser Prozesse ermöglichen, die nach ASHWORTH et al. (1964) manche Ähnlichkeit mit Veränderungen bei der Lepra aufweisen.

Enge topographische Beziehungen zwischen Histiocyten und Plasmazellen wurden u.a. im Bereich der Darmwand gesunder Mäuse (DEANE, 1964) oder von Lymphknoten nach Antigenstimulation (SIMAR, 1967) beschrieben. Solche Formationen wurden mehrfach als Ausdruck einer Informationsübertragung von Seiten des antigenverarbeitenden Histiocyten auf die zur Antikörperbildung fähige Plasmazelle angesehen (z.B.: DEANE, 1964; SCHOENBERG et al., 1964). Ein Stoffaustausch in entgegengesetzter Richtung, z.B. eine Beschichtung der Histiocytenoberfläche mit Antikörpern durch die benachbarte Plasmazelle, ist ebenfalls denkbar, muß doch angenommen werden, daß der Stimulus zur Antikörperbildung nicht der reifen Plasmazelle, sondern einer ihrer Vorstufen vermittelt wird.

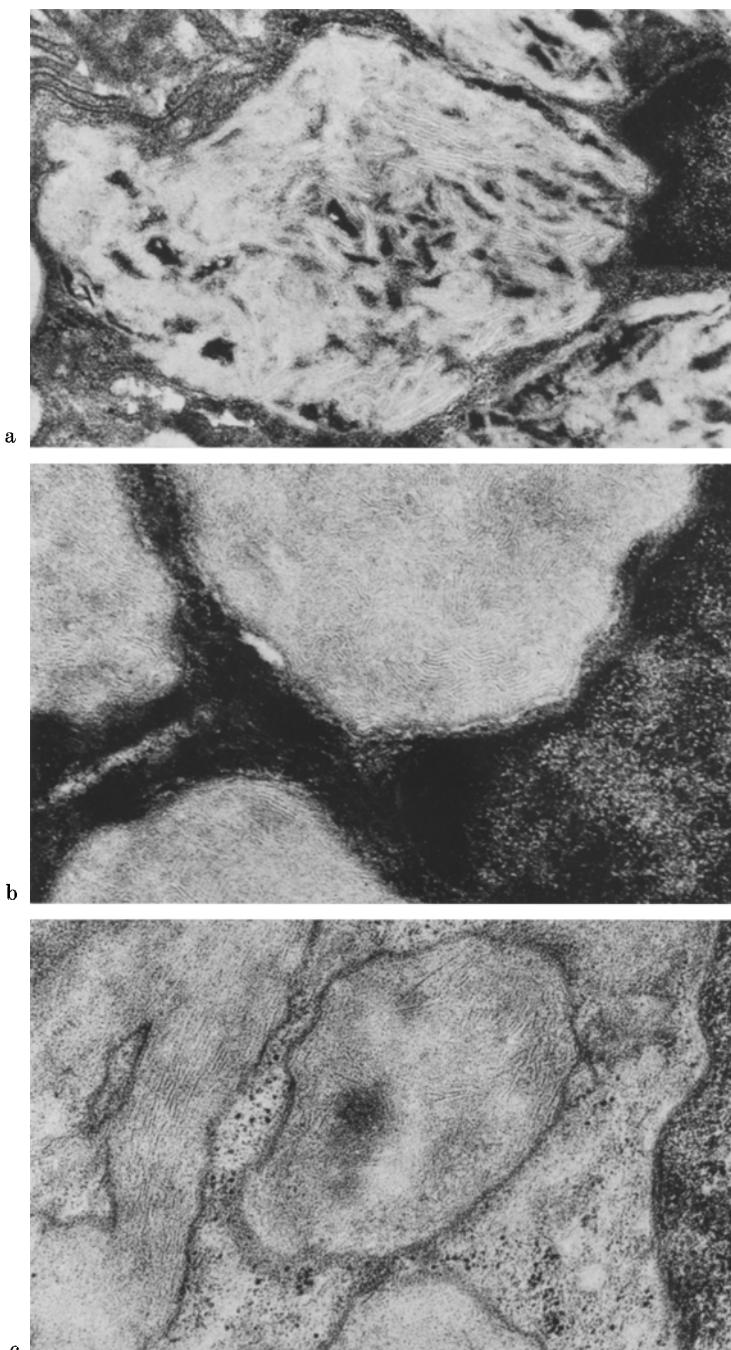


Abb. 8a—c. Lichtoptisch PAS-positive Histiocyteneinschlüsse bei Morbus Whipple (Anschnitt des Histiocytenkerns jeweils rechts). a Florides Stadium: Elektronendichthes Material (= Reste bakterieller Achsenstrukturen) inmitten labyrinthartiger Membransysteme. $26\,400\times$. b Nach 4monatiger Antibioticumtherapie: Die Vacuolen werden ausschließlich von Membranen ausgefüllt. $32\,700\times$. c Nach 11 Monaten Therapie sind die Membranen nur noch herdförmig innerhalb der Einschlüsse anzutreffen. $36\,400\times$

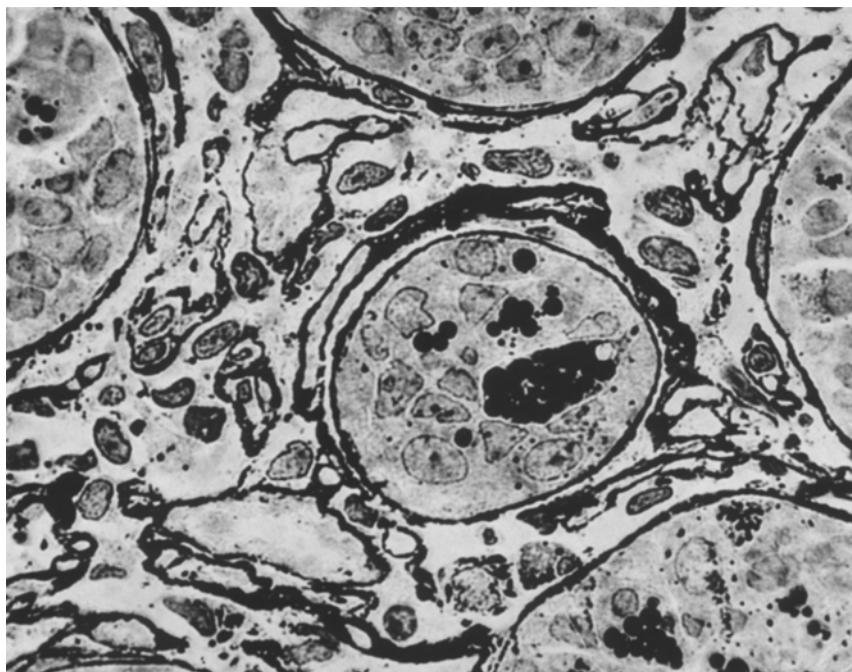


Abb. 9. Dünndarmbiopsie nach 20 Monaten Therapie. Ausgeprägte Sklerosierung der Tunica propria. Semidünnschnitt, versilbert. 1000×

(FITCH und WISSLER, 1965). Ob den Plasmazellen bei der Abwehr der Bakterieninvasion im Falle von Morbus Whipple eine wesentliche Bedeutung zukommt, scheint zweifelhaft (TRIER et al., 1965; DOBBINS und RUFFIN, 1967).

Eine befriedigende Erklärung fehlt bisher auch für die Diskrepanz zwischen der unter Antibiotikawirkung meist rasch einsetzenden klinischen Heilung und dem auffallend langsamen Rückgang der Alterationen im Bereiche der Darmschleimhaut und der abführenden Lymphwege (DOBBINS und RUFFIN, 1967). Malabsorption und Steatorrhoe bilden sich etwa gleichzeitig mit dem Verschwinden der Bakterien aus der Darmwand zurück, ohne daß zu diesem Zeitpunkt histologisch eine wesentliche Verbesserung des Lymphabflusses vermutet werden könnte. Als Ursache dieser Symptome müssen somit relativ rasch reversible Defekte innerhalb einer anderen Funktionseinheit der Darmwand gesucht werden. Morphologische Befunde weisen auf das Epithel:

Im floriden Stadium erscheint der Zellbesatz flach, elektronenoptisch fallen schwere Alterationen der Mikrovilli auf (TRIER et al., 1965). Diese scheinen dort besonders ausgeprägt zu sein, wo subepithelial Bakterien in großer Zahl konzentriert sind (KENT et al., 1963). Kürzlich konnte erstmals gezeigt werden, daß die Mikroorganismen bei Morbus Whipple das Darmepithel von basal her sogar zu penetrieren imstande sind (DOBBINS und RUFFIN, 1967). Unter der Therapie nun gewinnen viele Epithelzellen offenbar rasch ihren zylindrischen Typ zurück. Nach 4 Monaten betrug in unseren Fällen die mittlere Höhenzunahme über 50%. Gleichzeitig normalisierte sich der Aspekt des Mikrovillisaumes.

Die physiologische Fettresorption endlich geht morphologisch mit feinsten Umstrukturierungen der Zellmembran im Bereich der Mikrovilli einher (DERMER, 1967). Es läßt sich daher vermuten, daß Zellen mit derart schwer lädiertem Bürstensaum auch funktionell für diese Resorptionsprozesse ausfallen. Auf Grund einer Zufallsbeobachtung (BECKER et al., 1965) kann ferner angenommen werden, daß während des regelmäßig bei Morbus Whipple festgestellten, klinisch vieldeutigen Prodromalstadiums der Dünndarm mindestens abschnittweise bereits typisch verändert ist. Das volle Krankheitsbild scheint nun einerseits dann zum Ausbruch zu kommen, wenn die zunehmende bakterielle Besiedlung zum Funktionsausfall eines „kritischen“ Anteils der Schleimhaut geführt hat (TRIER et al., 1965). Anderseits dürften die Symptome verschwinden, sobald im Gefolge der Vernichtung der Bakterien Epithelzellen in genügender Zahl ihre Funktionen wieder aufgenommen haben.

Die unter der Therapie beobachtete Sklerosierung der Tunica propria wird im bisherigen Schrifttum nicht erwähnt. In den meisten Fällen wurden neben Antibiotica auch noch Corticoide, z. B. wegen Gelenkbeschwerden (TRIER et al., 1965), verabreicht, was bei unseren Patienten nicht indiziert schien. Ob mit einer kombinierten Therapie die Kollagenisierung des Schleimhautstromas verhindert werden kann, dürfte bei der Seltenheit des Leidens nur schwer mit Sicherheit feststellbar sein.

Literatur

- ASHWORTH, C. T., F. C. DOUGLAS, R. C. REYNOLDS, and P. J. THOMAS: Bacillus-like bodies in Whipple's disease. Disappearance with clinical remission after antibiotic therapy. Amer. J. Med. **37**, 481—490 (1964).
- BECKER, F. F., M. H. WITTE, M. A. TESLER, and A. E. DUMONT: Intestinal lipodystrophy (Whipple's disease). Demonstration of anatomic alteration before onset of symptoms. J. Amer. med. Ass. **194**, 559—561 (1965).
- BRIEGER, E. M., and J. M. ALLEN: Cytopathology of the Virchow cells of human leprosy. In: Pathogenesis of leprosy, p. 15—27 (Ciba foundation study group No. 15, G. E. W. WOLSTENHOLME, and M. O'CONNOR, eds.). London: J. & A. Churchill 1963.
- CAROLI, J., et C. JULIEN: Conception étiologique nouvelle de la maladie de Whipple. Acta gastro-ent. belg. **27**, 488—498 (1964).
- CHEARS, W. C., and C. T. ASHWORTH: Electron microscopic study of the intestinal mucosa in Whipple's disease. Gastroenterology **41**, 129—138 (1961).
- COHN, Z. A.: The fate of bacteria within phagocytic cells. I. Degradation of isotopically labeled bacteria by polymorphonuclear leucocytes and macrophages. J. exp. Med. **117**, 27—42 (1963).
- DEANE, H. W.: Some electron microscopic observations on the lamina propria of the gut, with comments on the close association of macrophages, plasma cells and eosinophils. Anat. Rec. **149**, 453—474 (1964).
- DERMER, G. B.: Ultrastructural changes in the microvillous plasma membrane during lipid absorption and the form of absorbed lipid: an in vivo study. J. Ultrastruct. Res. **20**, 51—71 (1967).
- DOBBINS, W. O., and J. M. RUFFIN: A light- and electron-microscopic study of bacterial invasion in Whipple's disease. Amer. J. Path. **51**, 225—242 (1967).
- DRUBE, H. CH., u. S. WIDGREN: Whipplesche Erkrankung: klinische und histologische Verlaufsbeobachtung eines erfolgreich mit Antibiotika behandelten Kranken. Schweiz. med. Wschr. **97**, 9—14 (1967).
- FISHER, E. R.: Whipple's disease: Pathogenetic considerations. J. Amer. med. Ass. **181**, 396—403 (1962).

- FITCH, F. W., and R. W. WISSLER: The histology of antibody production. In: Immunological diseases, p. 65—86 (M. SAMTER, and H. L. ALEXANDER, eds.). London: J. & A. Churchill 1965.
- FUHS, G. W.: Fine structure and replication of bacterial nucleoids. *Bact. Rev.* **29**, 277—293 (1965).
- ITERSON, W. VAN: Bacterial cytoplasm. *Bact. Rev.* **29**, 299—325 (1965).
- KENT, TH. H., J. M. LAYTON, J. A. CLIFTON, and H. P. SCHEDL: Whipple's disease: Light and electron microscopic studies combined with clinical studies suggesting an infective nature. *Lab. Invest.* **12**, 1163—1178 (1963).
- KJAERHEIM, Å., T. MIDTVEDT, S. SKREDE, and E. GJONE: Bacteria in Whipple's disease. *Acta path. microbiol. scand.* **66**, 135—142 (1966).
- KOJECKÝ, Z., J. MALINSKÝ, R. KODOUSEK, and E. MARŠÁLEK: Frequency of occurrence of microbes in the intestinal mucosa and in the lymph nodes during a long term observation of a patient suffering from Whipple's disease. *Gastroenterologia (Basel)* **101**, 163—172 (1964).
- KURTZ, S. M., TH. D. DAVIS, and J. M. RUFFIN: Light and electron microscopic studies of Whipple's disease. *Lab. Invest.* **11**, 653—665 (1962).
- MÜLLER, M., u. CH. KEMMER: Histochemische und elektronenoptische Befunde an Biopsiematerial bei M. Whipple. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **107**, 488—498 (1965).
- RUFFIN, J. M., S. M. KURTZ, and W. M. ROUFAIL: Intestinal lipodystrophy (Whipple's disease). *J. Amer. med. Ass.* **195**, 476—478 (1966).
- , and W. M. ROUFAIL: Whipple's disease: Evolution of current concepts. *Amer. J. dig. Dis. (N.S.)* **11**, 580—585 (1966).
- SCHOENBERG, M. D., V. R. MUMAW, R. D. MOORE, and A. S. WEISBERGER: Cytoplasmic interaction between macrophages and lymphocytic cells in antibody synthesis. *Science* **143**, 964—965 (1964).
- SHERRIS, J. C., C. E. ROBERTS, and R. L. PORUS: Microbiological studies of intestinal biopsies taken during active Whipple's disease. *Gastroenterology* **48**, 708—710 (1967).
- SIMAR, L. J.: Etude ultrastructurale de quelques rapports entre les plasmocytes et les macrophages. *Path. Europ.* **2**, 268—279 (1967).
- TRIER, J. S., P. PHELPS, S. EIDELMAN, and C. E. RUBIN: Whipple's disease: Light and electron microscope correlation of jejunal mucosal histology with antibiotic treatment and clinical status. *Gastroenterology* **48**, 684—707 (1965).
- WHIPPLE, G. H.: A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* **18**, 382—391 (1907).
- YARDLEY, J. H., and TH. R. HENDRIX: Combined electron and light microscopy in Whipple's disease. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* **109**, 80—98 (1961).

Dr. J. MOPPERT
Pathologisch-Anatomisches Institut
der Universität
Hebelstr. 24
CH-4000 Basel (Schweiz)