

Vergleichende ultrastrukturelle und klinische Studie zum Ablauf des M. Whipple

H. F. OTTO und F. BEGEMANN

Pathologisches Institut der Universität Hamburg (Direktor: Prof. Dr. med. G. Seifert),
I. Medizinische Klinik der Universität Hamburg (Direktor: Prof. Dr. med. H. Bartelheimer)

Eingegangen am 5. Juni 1970

Comparative Ultrastructural and Clinical Studies of the Course of Whipple's Disease

Summary. The clinical and histomorphological signs and symptoms of Whipple's disease are fundamentally altered by antibiotic therapy. The florid, untreated stage is demonstrated by watery diarrhoea and steatorrhoea, signs of deficiencies due to malabsorption and cachexia. Numerous SPC cells, dilated lymph vessels and extracellular Gram-positive bacteria can be demonstrated in light and electron microscopy. With antibiotic therapy a rapid return to near normal clinical conditions ensues. At the same time a massive destruction of bacteria can be demonstrated in the electron microscope. Simultaneously the stratum proprium becomes sclerosed. The favourable therapeutic effect and the catabolic effects on the bacteria seen electron microscopically allow one to postulate an infectious genesis of Whipple's disease.

Zusammenfassung. Unter antibiotischer Therapie kommt es zu grundlegenden Veränderungen des klinischen und histomorphologischen Erscheinungsbildes des M. Whipple. Das floride, unbehandelte Stadium ist gekennzeichnet durch wäßrige Diarrhoen bzw. Steatorrhoen, Mangelsymptomatik im Sinne eines Malabsorptions-Syndroms und Kachexie. Histomorphologisch bzw. elektronenoptisch lassen sich zahlreiche SPC-Zellen, erweiterte Lymphgefäße und extracellulär gelegene Gram-positive Bakterien nachweisen. Unter antibiotischer Therapie tritt sehr bald eine weitgehende Normalisierung der klinischen Symptomatik ein. Elektronenoptisch kann etwa zur gleichen Zeit ein massiver Bakterienabbau objektiviert werden. Gleichzeitig kommt es zu einer Sklerosierung des Stratum proprium. Die günstigen therapeutischen Effekte und die elektronenmikroskopisch nachweisbaren Abbauvorgänge an den Bakterien lassen eine infektiöse Genese des M. Whipple als wahrscheinlich erscheinen.

SPC-Zellen („Sickleform Particles Containing Cells“) (Sieracki, 1958; Sieracki u. Fine, 1959) charakterisieren in eindeutiger Weise das histologische Bild des M. Whipple. Es handelt sich um mesenchymale, offensichtlich reticulohistiozytäre Zellformen, die infolge PAS-positiver, körniger Cytoplasmaeinschlüsse (Black-Schaffer u. Mitarb. 1948; Black-Schaffer, 1949) leicht zu identifizieren und somit von großer diagnostischer Bedeutung sind. In besonderem Maße sind Mucosa und Submucosa des Dünndarms sowie mesenteriale Lymphknoten befallen. Andererseits konnten SPC-Zellen auch in zahlreichen anderen Organen nachgewiesen werden (Upton, 1952; Sieracki, 1958; Sieracki u. Fine, 1959; Drube, 1959; Haubrich u. Mitarb., 1960; Chears u. Ashworth, 1961; Jeckeln, 1961; Aust u. Smith, 1962; Caroli u. Mitarb., 1963; Enzinger u. Helwig, 1963; Meessen, 1964; Sander, 1964; Müller u. Kemmer, 1965; Gonzales-Licea u. Yardley, 1968; Schmid, 1969). Demzufolge wird der M. Whipple heute vielfach als systematisierte Reticulohistiozytose aufgefaßt (Hunter u. Ray, 1962; Meessen, 1964; Porte u. Mitarb., 1964; Müller

u. Kemmer, 1965; Müller u. Schlotterhoß, 1966). Die von Whipple (1907) in der Originalarbeit vorgeschlagene Krankheitsbezeichnung „*Lipodystrophia intestinalis*“ wäre demnach lediglich ein offenbar sekundär entstandenes Symptom der Erkrankung. Die PAS-positive Speichersubstanz der SPC-Zellen ist durch umfangreiche Untersuchungen (Lit.: Casselman u. Mitarb., 1954; Enzinger u. Helwig, 1963; Wolman, 1964; Lojda u. Mitarb., 1969) als Glyko- und Lipoproteidkomplex identifiziert worden, ohne daß Herkunft und Entstehungsweise bislang sicher abgeklärt wurden.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen (Cohen u. Mitarb., 1960; Haubrich u. Mitarb., 1960; Chears u. Ashworth, 1961; Yardley u. Hendrix, 1961; Kurtz u. Mitarb., 1962; Caroli u. Mitarb., 1963; Kent u. Mitarb., 1963; Perez u. Mitarb., 1963; Ashworth u. Mitarb., 1964; Caroli u. Julien, 1964; Cohen, 1964; Kojecky u. Mitarb., 1964; Müller u. Kemmer, 1965; Trier u. Mitarb., 1965; Cohen u. Payne, 1966; Kjaerheim u. Mitarb., 1966; Dobbins u. Ruffin, 1967; Drube u. Widgren, 1967; Phillips u. Finlay, 1967; Gonzalez-Licea u. Yardley, 1968; Moppert u. Mitarb., 1968; Themann u. Mitarb., 1969; Watson u. Haubrich, 1969) bestätigten schließlich den schon von Whipple (1907) mit Hilfe der Levaditi-Methode nachgewiesenen Bakterienbefall der Darmschleimhaut.

Diese Befunde sowie tierexperimentelle Untersuchungen (Müller u. Schlotterhoß, 1966), die Isolierung von *Corynebacterium anaerobium* (Caroli u. Mitarb., 1963) sowie eines *Hämophilus*- und *Streptococcus*-stammes (Kok u. Mitarb., 1964; Kjaerheim u. Mitarb., 1966; Charache u. Mitarb., 1966; Knox u. Mitarb., 1968; Maxwell u. Mitarb., 1968) und die günstigen therapeutischen Resultate nach intensiver Antibiotika-Applikation weisen auf die kausale Bedeutung der Mikroorganismen und damit auf eine infektiöse Genese des M. Whipple hin.

In zahlreichen Publikationen wurde andererseits immer wieder auf die Kombination von M. Whipple mit Erkrankungen des sog. rheumatischen Formenkreises hingewiesen (Lit.: Drube, 1959; Jeckeln, 1961). Schallock (1939) ordnete seinen Fall mit einer arthritisch-rheumatischen Anamnese in den rheumatischen Formenkreis ein. Staemmler (1952) fand bei der histologischen Untersuchung seines zweiten Falles, der mit rheumatischen Beschwerden begann und erst nach und nach in die klinische Symptomatik des M. Whipple überleitete, im Bereich der abführenden Chylusgefäße eine ausgeprägte „*Perilymphangitis chronica granulomatosa*“. Ammann (1960) rechnet den M. Whipple zu den Kollagenosen. Sander (1964) sieht in den PAS-positiven cytoplasmatischen Einschlüssen abnorme Eiweiß-Kohlenhydrat-Komplexe, die durch Antigenstimulation der elektronenoptisch verifizierbaren Mikroorganismen hervorgerufen werden.

Darüber hinaus wird eine erworbene Enzymopathie des Dünndarmepithels als weitere ätiologische Möglichkeit des M. Whipple diskutiert, ohne daß auch hier entscheidende Beweise vorgelegt werden konnten (Schmid, 1969).

Ätiologie und Pathogenese des M. Whipple sind somit nach wie vor ungeklärt. Es erscheint uns daher hinsichtlich der Wandlungen des klinischen und morphologischen Bildes unter Einschluß elektronenmikroskopischer Befunde berechtigt, im folgenden über einen Fall zu berichten, der über längere Zeit beobachtet werden konnte.

Beobachtungsgut und Methode

Klinische Daten

43jähriger Patient (G. R., Krkh.-Akte: 15557/69), der 1968 vorübergehend Schmerzen im linken Ellenbogen-, Hüft- und Kniegelenk ohne Schwellung, Rötung oder Bewegungs-

Tabelle. *Übersicht über die untersuchten Biopsien*

Nr.	Datum	Nr. Jahr	Organ	Lupen- mikro- skopie	Histologie	Elektronen- mikroskopie	Klinische Sympo- matik
1.	23. 06. 69	9587/69	Jejunum	partielle Zotten- atrophie	SPC-Zellen Lymphgefäß- ektasie	—	Diarrhoe Steatorrhoe Mal- absorption
2.	24. 06. 69	041/69	Jejunum	partielle Zotten- atrophie	SPC-Zellen Lymphgefäß- ektasie	Bakterien Bakterien- abbau- produkte	Diarrhoe Steatorrhoe Mal- absorption
3.	7. 07. 69	10378/69	Leber		Stern- und Leberzell- siderose	—	Mal- absorption
4.	28. 07. 69	11519/69	Jejunum	(partielle Zotten- atrophie)	SPC-Zellen Lymphgefäß- ektasie	—	reduziertes Malab- sorptions- Syndrom
5.	25. 08. 69	12983/69	Jejunum	(partielle Zotten- atrophie)	SPC-Zellen Lymphgefäß- ektasie	—	weitgehend normalisiert
6.	10. 12. 69	19504/69	Jejunum	lockere, blatt- und finger- förmige Zotten	reduzierte SPC-Zellen, Lymphgefäß- ektasie	Phago- lysosomen, Bakterien- abbau- produkte	weitgehend normali- siert
7.	16. 12. 69	19821/69	Rectum		o. B.	—	weitgehend normalisiert
8.	18. 12. 69	19870/6	Duodenum	lockere, blatt- förmige Zotten	lockere SPC-Zellen, Lymphgefäß- ektasie	—	weitgehend normali- siert

einschränkung bemerkte. Seit Herbst 1968 traten rezidivierende, wässrige Diarrhoen auf sowie ein schleichernder Gewichtsverlust von insgesamt 35 kg. Gelegentlich wurde Fieber bis 38,6° C rectal gemessen. Eine mehrwöchige, auswärts durchgeführte Steroidtherapie war erfolglos geblieben. Bei zunehmender Schwäche erfolgte die Hospitalisation im Juni 1969. Im Vordergrund der Untersuchungsbefunde stand eine fortgeschrittene Kachexie (Körpergewicht 44 kg bei 175 cm Größe). Abgesehen von einer schuppigen, schmutzig-grau tingierten Hautbeschaffenheit fehlten pathologische Besonderheiten im klinischen Status.

Die röntgenologische Dünndarmpassage¹ deckte schwere enteritische Veränderungen mit zerrissener, ungleichmäßiger Füllung und verbreiterter Faltenrelief auf (Abb. 1). Die Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane, des Magens und des Colon war unauffällig. Die Dünndarmbiopsie (Crosby-Kugler-Sonde) zeigte lupenmikroskopisch eine partielle Zottenatrophie. Über die zeitlichen Biopsieintervalle informiert die Tabelle.

¹ Herrn Prof. Dr. med. R. Prévôt (Direktor der Radiologischen Universitätsklinik und des Strahleninstituts des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf) danken wir für die Überlassung der Röntgenbilder.

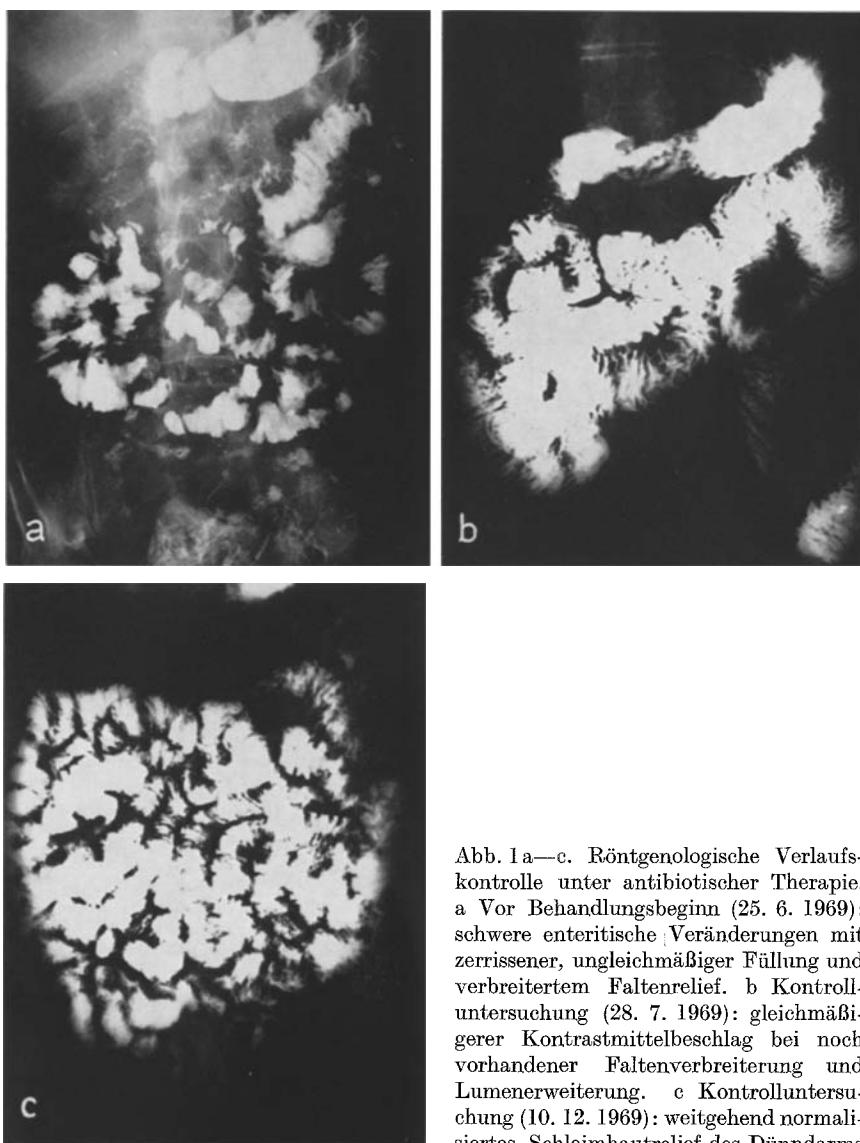


Abb. 1 a—c. Röntgenologische Verlaufs-kontrolle unter antibiotischer Therapie.
a Vor Behandlungsbeginn (25. 6. 1969): schwere enteritische Veränderungen mit zerrissener, ungleichmäßiger Füllung und verbreitertem Faltenrelief. b Kontroll-untersuchung (28. 7. 1969): gleichmäßiger Kontrastmittelbeschlag bei noch vorhandener Faltenverbreiterung und Lumenerweiterung. c Kontrolluntern-suchung (10. 12. 1969): weitgehend normali-siertes Schleimhautrelief des Dünndarms

Die üblichen blutchemischen Untersuchungen ergaben erhebliche Defizitsymptome im Eiweiß-, Eisen- und Mineralhaushalt sowie eine hypochrome Anämie (Ges. EW. 5,6 g-% bei 2,6 g-% Albumin; Serum-Fe unter 20 γ-%; Serum-K 1,9 mval/l; Hb 10,1 g-%; Ery. 3,8 Mill./mm³). Die Annahme eines Malabsorptionssyndroms wurde gestützt durch die Vitamin B₁₂-Fehlresorption im Schilling-Test (24 Std-Urinausscheidung = 3,8 % der verabreichten Racobalamin-Dosis). Hinzu kamen deutlich verminderte Serumwerte von Carotinoiden und Vitamin A (6,25 γ-% bzw. 55,25 IE/100 ml). Die quantitative Stuhlfettbestimmung war labortechnisch erst nach 7wöchiger Therapie möglich; ihre Werte lagen jetzt mit 8,6 g/die (Durchschnitt aus 3 Tagesbestimmungen) geringfügig über der oberen Normgrenze.

Nach histologischer Sicherung der Diagnose wurde eine Tetracyclin-Therapie eingeleitet. Zusätzlich erfolgte eine Substitutionsbehandlung der erwähnten Mangelsymptome mit In-

fusionen von Humanalbumin, Aminosäurelösungen, Kalium-, Eisen- und Vitaminpräparaten sowie anabolen Steroiden.

Histomorphologische Methodik

Für die lichtmikroskopischen Analysen der gewonnenen Dünndarmbiopsien wurden folgende Färbungen durchgeführt: HE, PAS, Astrablau, Azan, Versilberung nach Gomori, Färbungen nach v. Gieson, Mallory und Masson-Goldner, Toluidinblau im sauren Bereich, Berliner-Blau- und Sudanschwarz-Reaktion.

Für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen erfolgte die Fixierung des Materials in 6,2%igem, gepuffertem (Phosphatpuffer: pH 7,28; 0,2 M) Glutaraldehyd für 2 Std. Anschließend wurde in OsO₄ nachfixiert und in Epon eingebettet. Ultradünnen Schnitte (Ultramikrotom Om U 2, Reichert, Wien) wurden mit Bleicitrat und Uranylacetat nachkontrastiert. Die Durchmusterung der Präparate erfolgte bei 80 kV Strahlspannung mit dem Zeiss EM 9 A. Längenmessungen der Enterocyten wurden mit dem Ocularschaubenmikrometer der Fa. Leitz durchgeführt.

Ergebnisse

Klinische, röntgenologische und lumenmikroskopische Verlaufsbeobachtung

Unter der angeführten Therapie gelang eine rasch fortschreitende Besserung des Zustandes. Die Durchfälle schwanden bereits wenige Tage später. Nach 7 Wochen hatte der Patient 17 kg an Gewicht zugenommen und konnte bei subjektivem Wohlbefinden entlassen werden. Die zuvor pathologischen Laborwerte hatten sich normalisiert. Die Röntgen-Kontrolluntersuchung zeigte einen gleichmäßigeren Kontrastmittelbeschlag bei noch sichtbarer Faltenverbreiterung und Lumenerweiterung des Dünndarms. Auch die im Biopsiematerial nachweisbaren lumenmikroskopischen Reliefveränderungen hatten abgenommen. Unter der ambulant fortgesetzten Behandlung hielt die erzielte Remission an. Eine stationäre Nachuntersuchung im Dezember 1969 ergab klinisch und laborchemisch keine auffälligen Befunde. Auch die funktionsdiagnostischen Ergebnisse fielen regelrecht aus: Stuhlfettausscheidung 6,2 g/die; Urinexkretionstest nach Schilling: 13,3% der verabreichten Dosis pro 24 Std. Das röntgenologische Bild des Dünndarms hatte sich weiter normalisiert. Die Gegenüberstellung der verschiedenen Aufnahmen lässt den Verlauf deutlich erkennen (Abb. 1). Ähnliches zeigen lumenmikroskopische Bilder des Dünndarmbiopsiematerials. Während die Erstuntersuchung noch ein Relief mit niedrigen, gyrischen gewundenen Wällen anstelle fingerförmiger Zotten aufweist, sind die Veränderungen nach 4 Wochen bereits rückläufig. Die spätere Kontrolle zeigt ein weitgehend normalisiertes Relief mit blatt- und fingerförmigen Zotten, die noch geringfügig verplumpt und erniedrigt erscheinen.

Histomorphologische Befunde vor Behandlungsbeginn

Die histologische Durchuntersuchung der Dünndarmpräparate zeigt die für den M. Whipple typischen und in der Literatur hinreichend beschriebenen Veränderungen (Abb. 2). SPC-Zellen lassen sich regelmäßig, wenngleich in geringerem Ausmaße, auch in der Tunica submucosa neben erweiterten Lymphgefäßen und lockeren lympho-plasmocytären, gelegentlich auch eosinophilen Entzündungsinfiltraten nachweisen. Die Sudanschwarz-Färbung zeigt zum mindesten einen fakultativ-positiven Reaktionsausfall, während die Toluidinblau-Färbung im sauren Bereich eine orthochromatische Reaktion ergibt. Die PAS-positiven Cytoplasmaeinschlüsse sind darüber hinaus astra- und alcianblau-negativ. Das oberflächliche

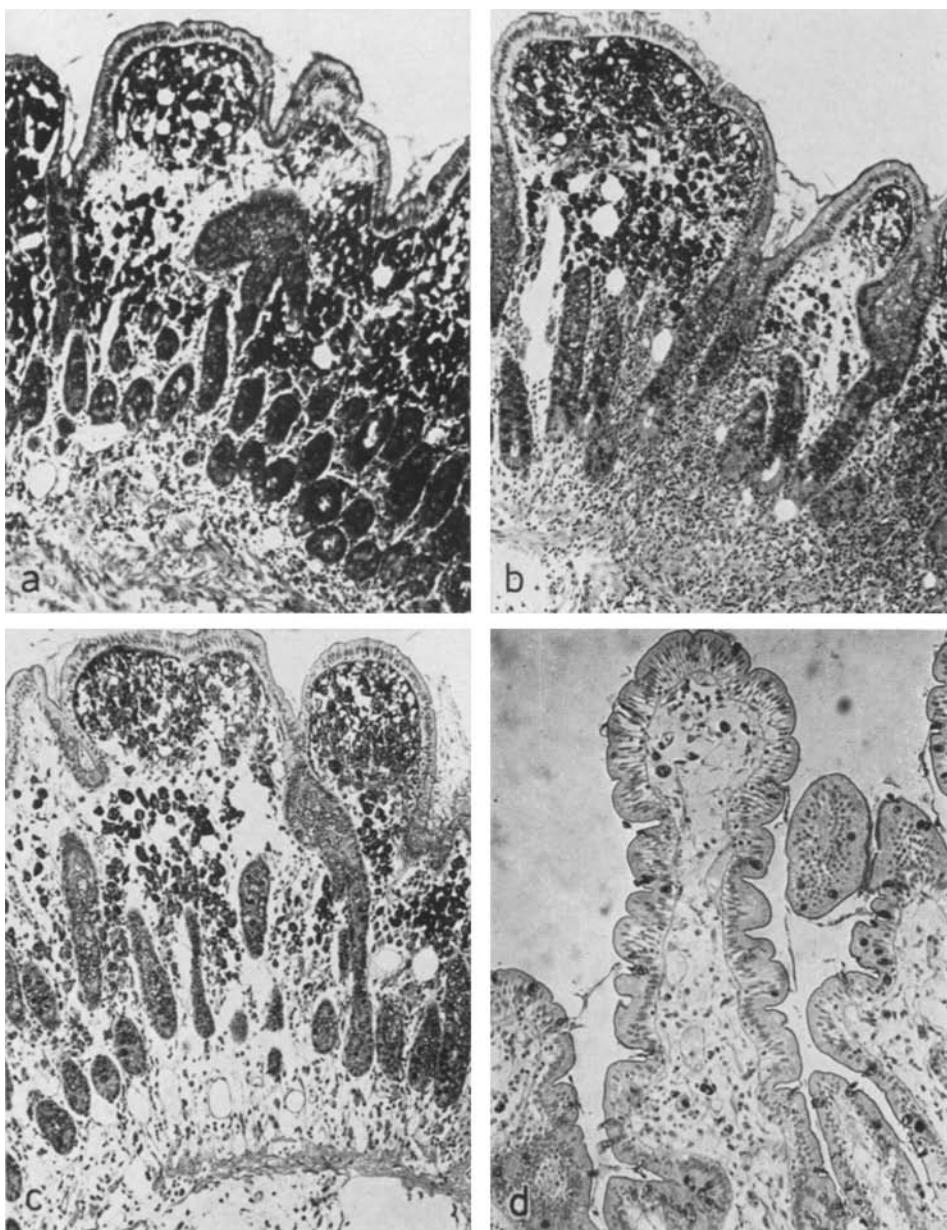


Abb. 2a—d. Dünndarmbiopsien bei M. Whipple. a Nr. J. 9587/69. Florider M. Whipple. Biopsie vor Therapiebeginn. Plump-atrophisches Zottenrelief. Zahlreiche SPC-Zellen und erweiterte Lymphgefäße. PAS, etwa $125\times$. b Nr. J. 11519/69. M. Whipple, 4 Wochen nach Therapiebeginn. PAS, etwa $125\times$. c Nr. J. 19504/69. Etwa 5 Monate nach Therapiebeginn. SPC-Zellen reduziert, jedoch noch immer erweiterte Lymphgefäße. PAS, etwa $125\times$. d Nr. J. 19870/69. 6 Monate nach Therapiebeginn. Hyperregeneratorische Zotte mit nur spärlichen SPC-Zellen. PAS, etwa $450\times$

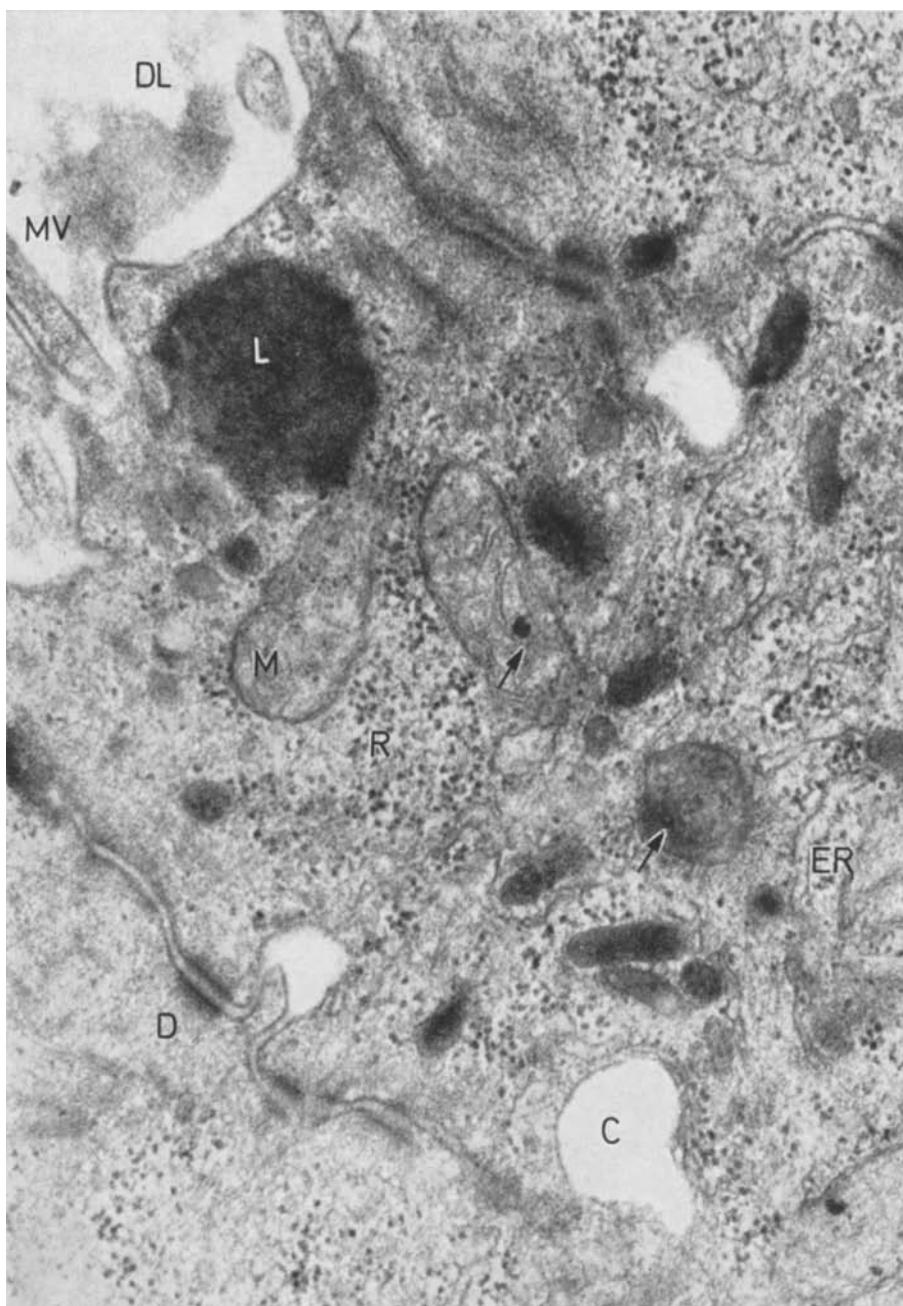


Abb. 3. Nr. J. 0 41/69. Apikaler Enterocytenanschnitt mit weitstehenden Mikrovilli (MV). Strukturen des „terminal web“ sind nicht darstellbar. Zahlreiche Einschlusßkörper, offensichtlich Lipiddropfen (L). Geschwollene Mitochondrien (M) mit Mitochondriengranula (→). Reichlich freie Ribosomen (R). Mäßig geschwollenes Ergastoplasm (ER). Erweiterte Intercellularräume (C). Desmosomen (D). Darmlumen (DL). 51 000×

Epithel (Enterocyten) ist abgeflacht. Im Scheitel der jeweils partiell-atrophischen Zotten betragen mittlere Enterocytenhöhe und mittlere Streubreite $2l \pm 3,6 \mu$. Die normalerweise basal stehenden, länglich-ovalen Zellkerne der Enterocyten liegen in verschiedenen Niveauzonen. Die Basalmembran des Epithels ist z.T. deutlich verbreitert.

Elektronenmikroskopie. Die Mikrovilli der Enterocyten sind verkürzt, oft plump; vielfach stehen sie weit auseinander (Abb. 3). Der feinfilamentäre Belag der Mikrovilli („Surface coat“) ist selten nachweisbar. Die normalerweise feinfädigen intravillösen Cytoplasmaeinschlüsse sind überwiegend homogenisiert. Das sog. „terminal web“ zeigt, wenn überhaupt, nur ungeordnete fibrilläre Strukturen. Diese in der Regel organellenfreie Zone enthält statt dessen unterschiedlich große, teils homogen-osmiophile, teils in sich strukturierte, membranbegrenzte lysosomale Einschlußkörper (Abb. 3). Ergastoplasma, Golgi-Apparat, Mitochondrien und Zellkerne zeigen weitgehend normale Strukturen. Die Intercellularräume sind z.T. cystisch erweitert. Sie enthalten gelegentlich lymphoide Rundzellen. Auch die „Grünhagen-Mingazzinischen Räume“ sind erweitert, ohne daß je corpusculäre (bakterioide) Elemente in ihnen nachgewiesen werden konnten. Subepithelial sind überwiegend langgestreckte, dichtgelagerte corpusculäre Elemente eingeschlossen, deren Ultrastruktur dem Bau von Bakterien entspricht (Abb. 4). Eine in sich geschichtete Zellwand liegt straff und glatt der gleichfalls geschichteten Plasmamembran auf. Als Ausdruck einer offensichtlich unterschiedlichen Lebensdauer sind die intracytoplasmatischen Strukturen der Bakterien auffallend different. Darüber hinaus weisen die Bakterien vielfach einen engen Kontakt zu pinocytotisch aktivierten Histiocyten auf. Gleichzeitig enthalten die Histiocyten phagocytierte Bakterienabbauprodukte. In Richtung Muscularis mucosae nimmt die Bakterienzahl deutlich ab. Epithel sowie lympho-plasmocytäre und granulocytäre Entzündungsfiltrate sind frei von Bakterien.

Morphologische Befunde unter antibiotischer Therapie

Lichtmikroskopisch bleiben die zuvor beschriebenen Veränderungen der Dünndarmschleimhaut (SPC-Zellen und Lymphektasien) auch unter antibiotischer Therapie bestehen (Abb. 2). Die mittlere Höhe der Enterocyten beträgt nunmehr $38,2 \mu$, die mittlere Schwankungsbreite $4,56 \mu$. Die Zahl der SPC-Zellen im Zottensstroma ist jedoch rückläufig, ebenso die Intensität der PAS-Reaktion in den einzelnen Histiocyten. Unmittelbar über der Muscularis mucosae sind SPC-Zellen noch immer relativ dicht gelagert. Das Schleimhautstroma ist weiterhin von lockeren lympho-plasmocytären Entzündungsfiltraten durchsetzt, wobei eine Zunahme der Plasma- und Mastzellen auffällt. Nach wie vor sind die Lymphgefäß erweitert und mit einem homogenen, schwach PAS-positiven Präcipitat angefüllt. Relativ selten sind innerhalb atonisch-hyperregeneratorischer Zotten glatte Muskelfasern nachweisbar; statt dessen sind kollagene und retikuläre Bindegewebsfasern vermehrt. Auch 6 Monate nach Therapiebeginn sind histologisch noch immer SPC-Zellen und erweiterte Lymphgefäß nachweisbar.

Elektronenmikroskopie. Lange vor Beginn der lichtmikroskopisch verifizierbaren Schleimhautbesserung werden im submikroskopischen Bereich Veränderungen faßbar. Intakte Bakterien sind nicht mehr nachweisbar. Statt dessen

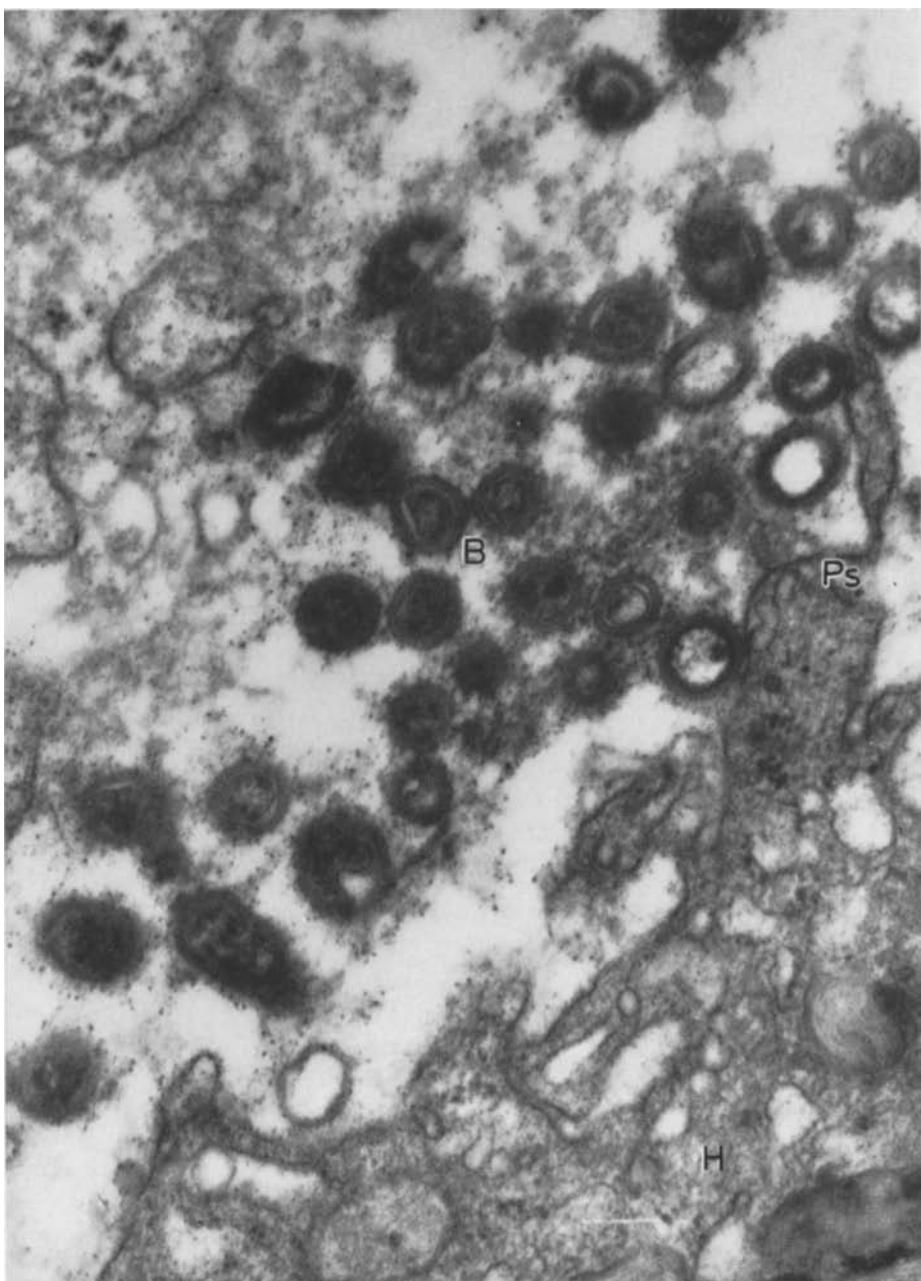


Abb. 4. Nr. J. 0 41/69. Zahlreiche quergetroffene extracellulär gelegene Bakterien (B). Histiocyt (H) mit pseudopodienartigen Ausläufern des Cytoplasma (PS). 53000 \times

findet man phagocytierende Histiocyten, die dicht gelagerte, intracytoplasmatische „Einschlußkörper“ von auffallend polymorpher Struktur beinhalten. Innerhalb dieser Einschlußkörper (offensichtlich Phagolysosomen) ist ein fortschrei-

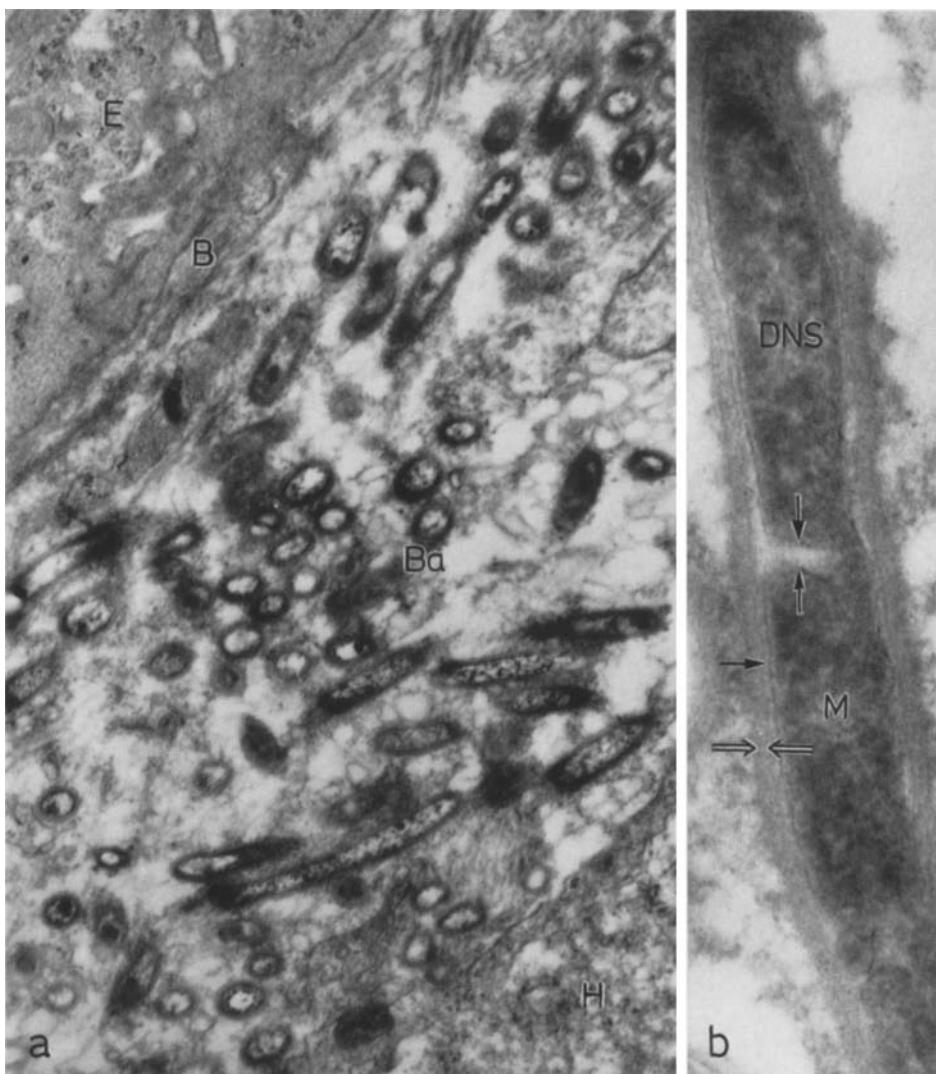


Abb. 5a u. b. Nr. J. 0 41/69. a Unmittelbar unterhalb der Basalmembran (*B*) gelegene, extracelluläre Bakterien (*Ba*). Enterocytenanschnitt (*E*). Histiocyt (*H*). 29150 \times . b Extracellulär gelegenes Bacterium aus a) mit Zellwand (→) und Plasmamembran (⇒). Desoxyribosomale Achsenstruktur (*DNS*), offensichtlich aufgelockert infolge beginnender Teilung (→←). Mesosom (*M*). 126750 \times .

tender Bakterienabbau nachzuweisen, der offenbar zuerst das Bakterien cytoplasma erfaßt (Abb. 6 und 7). Über teils ungeordnete, teils geordnete, intraphagolysosomale, schwach osmiophile Abbauprodukte mit einzelnen noch eingeschlossenen bakterioiden Körpern führt der Abbau bis zu fast homogenen und weitgehend osmiphoben Einschlüssen. Dabei kommt es zur Ausbildung oft bizarre Myelinstrukturen. Vielfach sieht man die phagocytierenden Histiocytten in engem Kontakt zu Plasma- und Mastzellen (Abb. 8). Die cystisch erweiterten

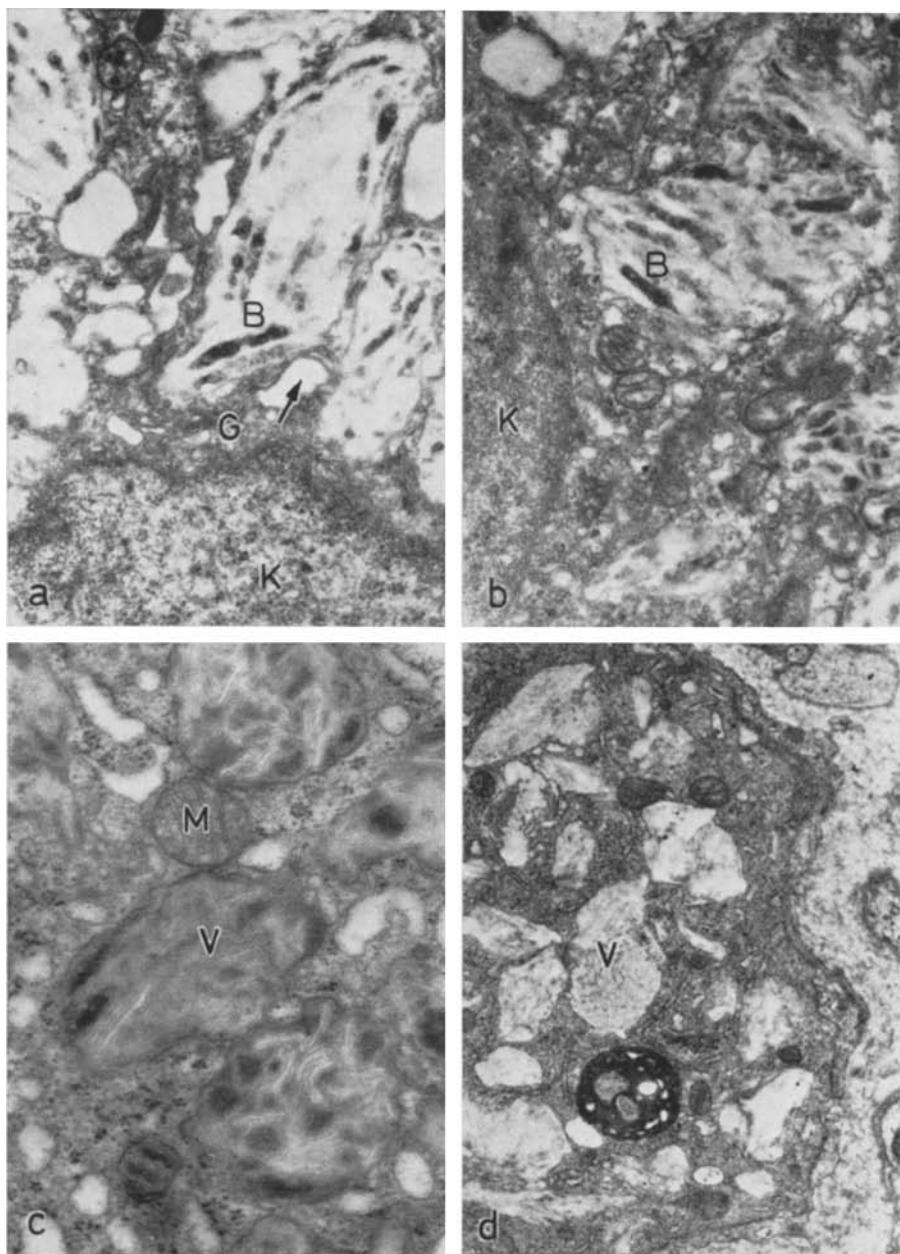


Abb. 6a—d. Nr. J. 19504/69. M. Whipple, 5 Monate nach Therapiebeginn. Unterschiedlich weit fortgeschrittener Bakterienabbau. a und b Sog. zopfartige Degradation der Bakterien (B) innerhalb histiocyttärer Vacuolen. Kern (K). Golgi-App. (G) mit erweiterten Vesikeln (→). a = 10500×, b = 16500×. c Vacuolen mit labyrinthartigen Membransystemen (M). 30000×. d Vacuolen mit weitgehend homogenisiertem Inhalt. 10500×

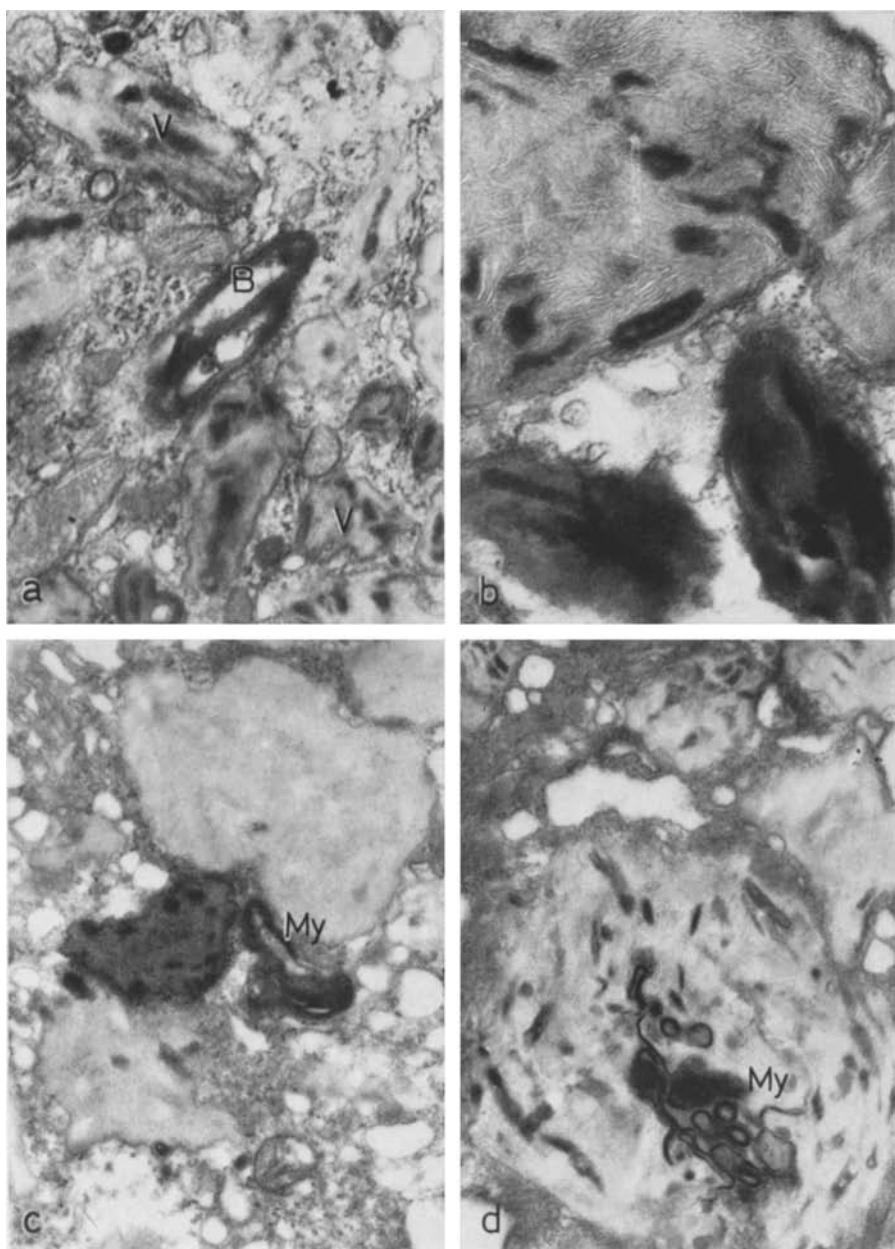


Abb. 7a—d. Nr. J. 19504/69. Stufen des Bakterienabbaus. a 2 noch weitgehend intakte Bakterien (B), umgeben von zahlreichen Vacuolen (V) mit labyrinthartig-geordneten Membranstrukturen und Resten bakterieller Achsenstrukturen. $26250\times$. b—d Fortschreitender Bakterienabbau unter Bildung oft bizarre Myelinstrukturen (My). Je $16500\times$

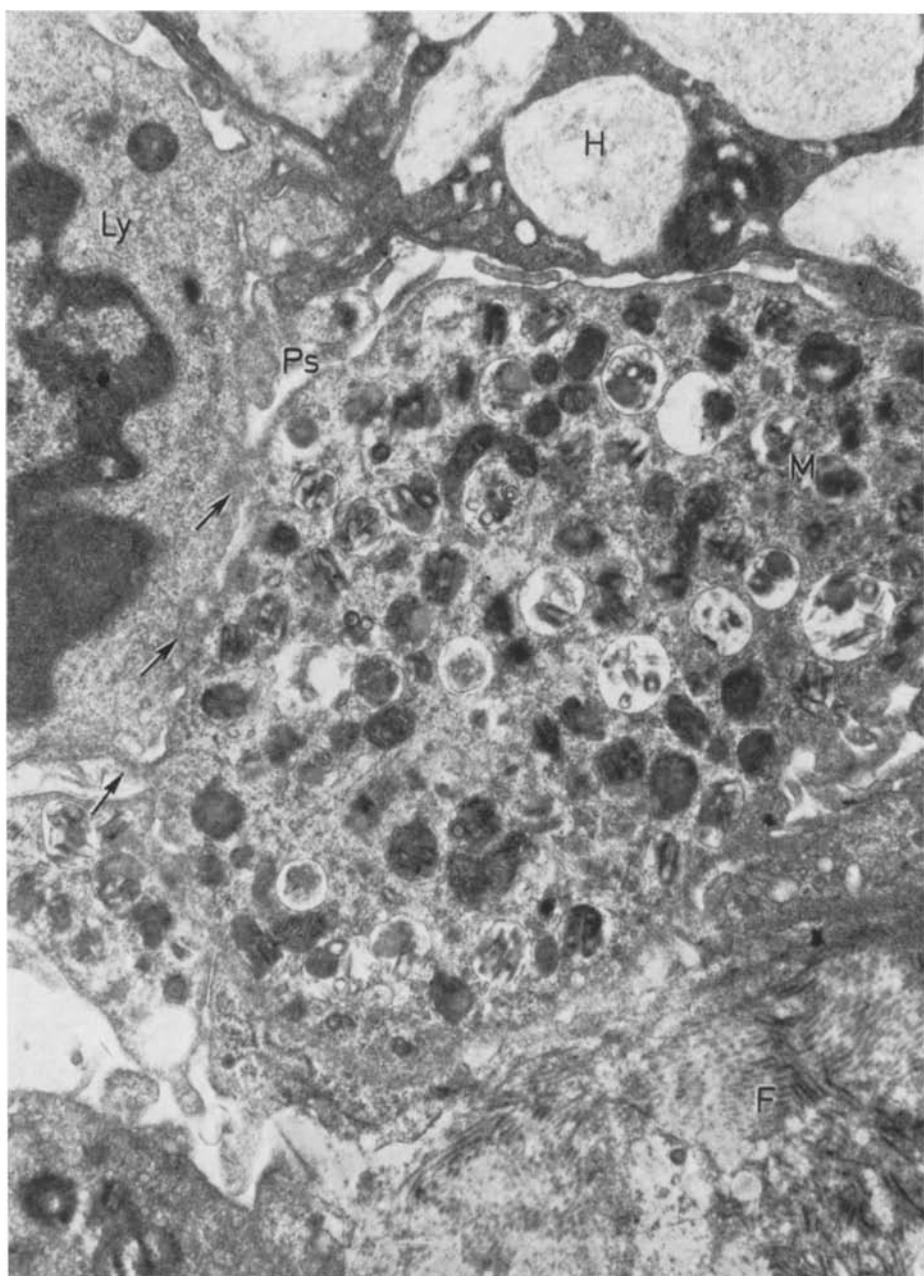


Abb. 8. Nr. J. 19504/69. Enge topographische Beziehungen zwischen Mastzellen (*M*) mit zahlreichen Granula und pseudopodiartigen Cytoplasmaausläufern (*PS*), Lymphocyten (*LY*) und Histiocyten (*H*). Bei (->) offensichtlich membranloser Cytoplasmakontakt zwischen Lymphocyt und Mastzelle. Kollagenes Bindegewebe (*F*). 18200×

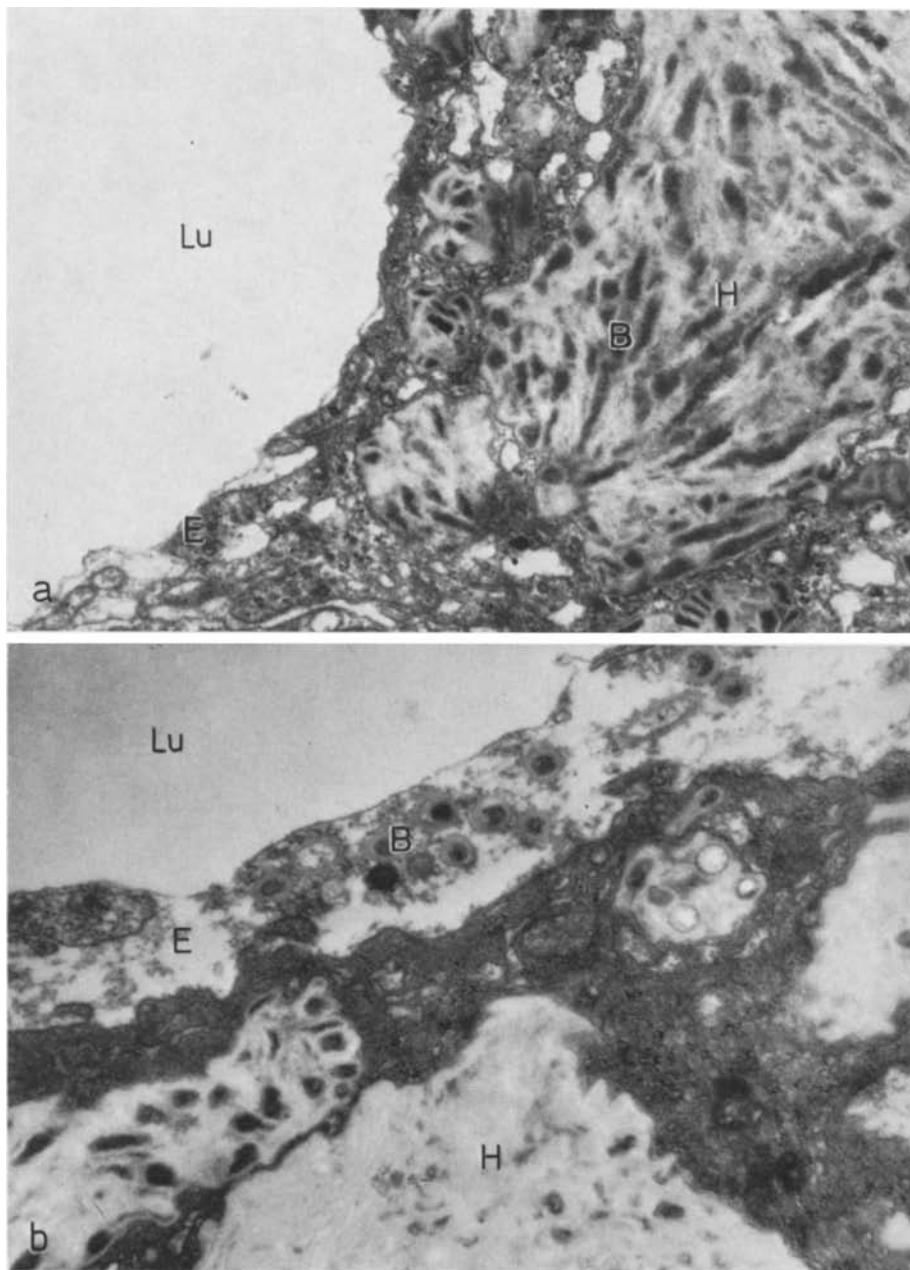


Abb. 9. Nr. J. 19504/69. a Lymphgefäßanschnitt (*Lu*) mit aufgelockertem Endothelcytoplasma (*E*). Perilymphangisch gelagerte Histiocyten mit phagocytierten Bakterien (*B*). $23\,100\times$. b Lymphgefäßanschnitt (*Lu*). Im aufgelockerten Cytoplasma des Endothels (*E*) Bakterien (*B*). Perilymphangisch phagocytierende Histiocyten (*H*). $24\,600\times$



Abb. 10. Nr. J. 19504/69. Sklerosierung des Stratum proprium durch bartenartig in die Grundsubstanz einstrahlende kollagene Fasern (F'). Nervenfaseranschnitt (N). Histiocyt mit abgebauten Bakterienprodukten (V) und vesiculär erweitertem Ergastoplasma (ER). $7360\times$

Lymphgefäß werden gleichfalls von dichten histiocytären Zellkomplexen umgeben, in denen ein lebhafter Bakterienabbau stattfindet. Das Cytoplasma der Lymphgefäßendothelien ist vielfach ödematos aufgequollen und enthält zudem freie Bakterien. Gleichzeitig imponiert eine erheblich gesteigerte Pinocytose (Abb. 9). Neben phagocytierenden Histiocyten, Plasma- und Mastzellen sowie lockeren lymphocytären Infiltraten lassen sich vermehrt Fibroblasten nachweisen. In unmittelbarer Nähe ihrer z. T. pseudopodienreichen Zellmembran liegen bartensartig in die Grundsubstanz einstrahlende Bindegewebsfasern mit typischer Querstreifung (Abb. 10). „Brush border“ und „terminal web“ der Enterocyten sind noch immer stark alteriert. In der supranucleären Cytoplasmazone liegen zahlreiche Phago- bzw. Cytolysosomen.

Diskussion

In allen histologisch untersuchten Dünndarmbiopsien (s. Tabelle) konnte das für den M. Whipple pathognomonische Substrat, die stark PAS-positive SPC-Zelle, nachgewiesen werden (Abb. 4). Elektronenmikroskopische Untersuchungen erbrachten erneut den Nachweis einer dichten Bakterieninfiltration des Stratum proprium der Dünndarmschleimhaut (Abb. 4 und 5). In Verbindung mit dem klinischen Erscheinungsbild fanden sich somit alle für einen M. Whipple typischen Kriterien (Drube, 1959; Kent u. Mitarb., 1963; Drube u. Widgren, 1967). Die Natur der PAS-positiven Speichersubstanz als Glyko- und Lipoproteidkomplex wird in der Literatur weitgehend anerkannt; umfangreiche histo- und biochemische Analysen lassen sie wahrscheinlich erscheinen (Lit.: Wohlmann, 1964; Müller u. Kemmer, 1965; Lojda u. Mitarb., 1970). Im Rahmen unserer diesbezüglich durchgeführten Untersuchungen glauben wir, diesen Befund bestätigen zu können.

Die ätiologische Bedeutung der seit den Arbeiten von Cohen u. Mitarb. (1960), Haubrich u. Mitarb. (1960), Chears u. Ashworth (1961) sowie Yardley u. Hendrix (1961) regelmäßig in der Darmschleimhaut florider, unbehandelter Whipple-Fälle nachzuweisenden Bakterien ist noch immer offen. Sie scheinen einen essentiellen Teilstoff darzustellen (Ashworth u. Mitarb., 1964; Kojecky u. Mitarb., 1964; Dobbins u. Ruffin, 1967; Drube u. Wildgren, 1967), besonders auch deshalb, weil ein zeitlicher Zusammenhang zwischen antibiotischer Therapie, sehr bald einsetzender Besserung bzw. Normalisierung der klinischen Symptomatik und elektronenmikroskopisch nun nicht mehr nachweisbarer Bakterienbesiedlung (Abb. 6 bis 10) besteht (Kurtz u. Mitarb., 1962; Perez u. Mitarb., 1963; Trier u. Mitarb., 1963, 1965; Moppert u. Mitarb., 1968; Themann u. Mitarb., 1969). Es erscheint uns in diesem Zusammenhang durchaus berechtigt, eine kausale Bedeutung der Mikroorganismen anzunehmen.

Es wird letztlich jedoch erst dann ein besseres Verständnis sowohl der Ätiologie und Pathogenese als auch der Ursache des antibiotischen Therapie-Effektes erzielt werden können, wenn reproduzierbare Isolierung, Züchtung und biochemische Charakterisierung der nachweisbaren Bakterien möglich sind. Unter der antibiotischen Therapie lässt sich ein kontinuierlich fortschreitender Bakterienabbau objektivieren (Abb. 6 und 7). Eine sog. zapfartige Degradation (Moppert u. Mitarb., 1968) scheint das erste morphologisch faßbare Substrat des Bakterienabbaus zu sein. Es folgt eine Lysis des cytoplasmatischen Bakterienkörpers, während Plasmamembran und Zellwand noch lange Zeit nachweisbar sind (Abb. 9 und 10).

Der Abbau erfolgt in unterschiedlich großen, membranbegrenzten Vacuolen, die den lichtoptisch PAS-positiven Einschlüssen zu entsprechen scheinen (Cohen, 1963). Die gelegentlich vermutete mitochondriale Genese (Fisher, 1962; Adams u. Mitarb., 1963) des elektronenmikroskopisch lamellär aufgebauten Einschlußmaterials können wir nach unseren Befunden nicht bestätigen. Enzymhistochemisch konnte innerhalb der PAS-positiven Einschlüsse eine sehr hohe Aktivität von saurer Phosphatase und β -Glucuronidase nachgewiesen werden (Lojda u. Mitarb., 1969, 1970). Die Identität mit Lysosomen erscheint daher glaubhaft. Die von Trier u. Mitarb. (1965) beschriebene Bakterienphagocytose durch polynukleäre Leukozyten konnten wir nicht bestätigen.

Der Weg der bakteriellen Besiedlung ist nach wie vor umstritten. Kent u. Mitarb. (1963) sowie Trier u. Mitarb. (1965) vermuten eine Migration der Bakterien vom Darmlumen, da sich gleichartig aufgebaute Mikroorganismen sowohl in der Mucosa als auch im Darmlumen nachweisen lassen (Watson u. Haubrich, 1969). Dobbins u. Ruffin (1967) nehmen einen Befall der Darmschleimhaut von den Lymphgefäß aus an. In diesem Zusammenhang erscheint es interessant, daß wir im Endothel enorm ektasierter Lymphgefäß Bakterieninfiltrate nachweisen konnten, die noch weitgehend intakte Strukturen erkennen ließen, während perilymphangisch in dicht gelagerten Histiocyten Bakterienabbauprodukte imponierten (Abb. 9). Innerhalb der Lymphgefäß konnten jedoch keine Bakterienkörper beobachtet werden.

Offensichtlich breiten sich die Bakterien lymphogen innerhalb des menschlichen Körpers aus. Bei floridem M. Whipple fand man Ansammlungen gleicher Bakterien und Makrophagen in der Darmschleimhaut und in inguinalen Lymphknoten (Caroli u. Mitarb., 1963; Ruffin u. Dobbins, 1967), in retroauriculären Lymphknoten (Kojecky u. Mitarb., 1964), im Perikard und im peripankreatischen und periadrenalen Gewebe (Chears u. Ashworth, 1961) sowie in den Herzklappen (Upton, 1952). Tesler u. Mitarb. (1965) konnten Bakterien aus der Lymphe des D. thoracicus isolieren, während Isolierungsversuche aus dem Blut zu keinem Ergebnis führten. Caroli u. Mitarb. (1963) grenzen aus inguinalen Lymphknoten das Corynebacterium anaerobium ab. — Darüber hinaus fanden Kok u. Mitarb. (1964) und Kjaerheim u. Mitarb. (1966) Hämophilusbakterien. Insgesamt jedoch brachten bakteriologische Isolierungs- und Züchtungsversuche keine reproduzierbaren Ergebnisse (Sherris u. Mitarb., 1967; Tabaqchali u. Booth, 1967).

Bislang ungeklärt blieb auch der bevorzugt-intensive Befall der Dünndarmschleimhaut mit Bakterien. Dobbins u. Ruffin (1967) fanden in der entzündlich infiltrierten Darmschleimhaut eine herabgesetzte Plasmazellzahl bei starkem Makrophagenanstieg. Sie vermuten deshalb einen Defekt im immunologischen System der Erkrankten. Sander (1964) postuliert eine durch die Mikroorganismen hervorgerufene Antigenstimulierung, der zufolge die PAS-positiven Makrophagen-einschlüsse entstehen. Histotopographische Beziehungen zwischen Plasmazellen und Histiocyten in der Darmwand gesunder Mäuse sind von Deane (1964) beschrieben worden. Nach Antigenstimulierung sind sie auch innerhalb von Lymphknoten gefunden worden (Simar, 1967). Man interpretierte sie vielfach als Informationsübertragung innerhalb eines immunologischen Systems (Deane, 1964; Schoenberg u. Mitarb., 1964; Lit.: Letterer, 1969). Aber auch diese Befunde erklären nicht den isolierten Befall des Dünndarms, während z. B. Magen und Colon nur

selten pathohistologische Veränderungen aufweisen. Im übrigen fanden wir bei der histologischen Durchuntersuchung unserer Präparate einen offensichtlich erhöhten Plasmazellgehalt, darüber hinaus lymphoide, auch interepithelial gelegene Infiltrate und Mastzellen, überwiegend in enger topographischer Beziehung sowohl zu phagocytierenden Histiozyten als auch zu Lymphozyten (Abb. 8). Dabei imponieren pseudopodienartige Verfängerungen, z.T. mit fließenden Cytoplasmaübergängen zwischen Mastzellen und Lymphozyten (Abb. 8). Eine abschließende Interpretation dieser Befunde erscheint uns jedoch verfrüht (s.a. Dobbins u. Mitarb., 1969).

Die übrigen, im ultrastrukturellen Bereich auffindbaren Alterationen werden in der Literatur unterschiedlich dokumentiert und beurteilt. In Übereinstimmung mit Moppert u. Mitarb. (1968) fanden wir eine erhebliche Veränderung des mikrovillösen Enterocytenbesatzes (Abb. 3), die lange Zeit nach klinischer Normalisierung noch immer vorhanden ist. Dieser Befund spricht unseres Erachtens gegen eine primäre Alteration der apikalen, also auch der mikrovillösen Zellmembran im Sinne z.B. einer Enzymopathie. Darüber hinaus konnten wir die zuerst von Moppert u. Mitarb. (1968) beschriebene Sklerosierung des Stratum proprium in Form vermehrt auftretender kollagener Bindegewebsfasern unter antibiotischer Therapie bestätigen. Vielfach imponieren hyperregeneratorisch-atonische Zotten (Abb. 2d) mit auffallend wenigen glatten Muskelfasern im Zottenstroma. Offensichtlich handelt es sich hierbei um eine unspezifische Veränderung, die auch bei anderen intestinalen Läsionen auftritt (Townley u. Mitarb., 1964; Nemetschek-Gansler u. Wagner, 1969).

Für die Genese der Resorptionsstörungen sind offensichtlich mehrere Faktoren von Bedeutung, wie z.B. Lymphabflußbehinderungen, Verminderung der resorbierenden Darmoberfläche und metabolische Beeinträchtigungen der erkrankten Darmzotten. Besonders bedeutsam erscheint die durch Bakterien- und Makrophageninfiltrate mechanisch bedingte Lymphabflußbehinderung. Ein zunehmender Rückstau des zunächst noch resorbierten Fettes in Form größerer Lipidtropfen bis in die supranucleäre Zone der resorptiv tätigen Enterocyten führt schließlich zu einer Alteration der in diesem Bereich gelegenen Zellorganellen (Abb. 3) und blockiert damit endgültig die Fettresorption. Unter antibiotischer Therapie kommt es dann offensichtlich zu einer Inaktivierung der Bakterien, während eine weitere Bakterieninfiltration unterbunden wird. Hierdurch wird vermutlich die Blockade des Lymphabflusses „gelockert“ bzw. nach und nach normalisiert. Eine Restitution der Enterocyten wird möglich.

Becker u. Mitarb. (1965) fanden, gleichsam als Zufallsbefund, histologisch während des vielschichtigen Prodromalstadiums des M. Whipple eine typische Schleimhautalteration, die klinisch noch nicht manifest geworden war. Offensichtlich sind die Malabsorptionserscheinungen an einen quantitativ definierten Ausfall des resorbierenden Darmepithels gebunden. Trier u. Mitarb. (1965) konnten zeigen, daß nach erfolgreicher Antibiotikatherapie eine erneut einsetzende Whipple-Symptomatik mit einem neuerlichen Bakterien- und Makrophagenbefall der Dünndarmschleimhaut korrespondiert. Beide Beobachtungen scheinen u.E. die oben dargelegte Vorstellung hinsichtlich der Ursache der Steatorrhoe zu stützen. Das „primum movens“ ist hiermit freilich nicht gefunden. Zur endgültigen Klärung der noch offenen Fragen wird es weiterer Untersuchungen bedürfen.

Literatur

- Adams, W. R., Wolfsohn, A. W., Spiro, H. M.: Some morphologic characteristics of Whipple's disease. Amer. J. Path. **42**, 415—429 (1963).
- Ammann, R.: Zur Pathogenese des Morbus Whipple. Bibl. gastroent. (Basel) **2**, 110—116 (1960).
- Ashworth, C. T., Douglas, F. C., Reynolds, R. C., Thomas, P. J.: Bacillus-like bodies in Whipple's disease. Disappearance with clinical remission after antibiotic therapy. Amer. J. Med. **37**, 481—490 (1964).
- Aust, Ch. H., Smith, E. B.: Whipple's disease in a 3-month-old infant. With involvement of the bone marrow. Amer. J. clin. Path. **37**, 66—74 (1962).
- Becker, F. F., Witte, M. H., Tesler, M. A., Dumont, A. E.: Intestinal lipodystrophy (Whipple's disease). Demonstration of anatomic alteration before onset of symptoms. J. Amer. med. Ass. **194**, 559—561 (1965).
- Black-Schaffer, B.: The tinctorial demonstration of a glycoprotein in Whipple's disease. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **72**, 225—227 (1949).
- Hendrix, J. P., Handler, P.: Lipodystrophy intestinalis (Whipple's disease). Amer. J. Path. **24**, 677—678 (1948).
- Caroli, J., Julien, C.: Conception étiologique nouvelle de la maladie de Whipple. Acta gastro-ent. belg. **27**, 488—498 (1964).
- Julien, Cl., Etévè, J., Prévot, A.-R., Sèbald, M., Stralin, H., Guérat, L., Cadore, de: Trois cas de maladie de Whipple. Remarques cliniques, biologiques, histologiques et thérapeutiques. Etude au microscope électronique de la muqueuse jejunale. Démonstration de l'origine bactérienne de l'affection. Isolement et identification du germe en cause. Sem. Hôp. Paris **39**, 1457—1480 (1963).
- Stralin, H., Julien, Cl.: Considerations thérapeutiques et pathogéniques sur la maladie de Whipple. II. Maladie de Whipple, maladie microbienne? L'apport de la microscopie électronique. Arch. Mal. Appar. dig. **52**, 55—72 (1963).
- Casselman, W. G. B., Macrae, A. I., Simmons, E. H.: Histochemistry of Whipple's disease. J. Path. Bact. **68**, 67—84 (1954).
- Charache, P., Bayless, T. M., Shelly, W. M., Hendrix, T. R.: Atypical bacteria in Whipple's disease. Trans. Ass. Amer. Phycns **79**, 399—408 (1966).
- Chears, W. C., Ashworth, C. T.: Electron microscopic study of the intestinal mucosa in Whipple's disease. Gastroenterology **41**, 129—138 (1961).
- Cohen, A. S.: An electron microscopic study of the structure of the small intestine in Whipple's disease. J. Ultrastruct. Res. **10**, 124—144 (1964).
- Payne, T. P. B.: Whipple's disease. N.Y. St. J. Med. **66**, 2148—2154 (1966).
- Schimmel, E. M., Holt, P. R., Isselbacher, K. J.: Ultrastructural abnormalities in Whipple's disease. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **105**, 411—414 (1960).
- 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).
- Dobbins, W. O., Ruffin, J. M.: A light- and electronmicroscopic study of bacterial invasion in Whipple's disease. Amer. J. Path. **51**, 225—242 (1967).
- Drube, H. Ch.: Die Whipplesche Krankheit (Lipodystrophia intestinalis). Ergebni. inn. Med. Kinderheilk., N.F. **12**, 605—633 (1959).
- Widgren, S.: Whipplesche Erkrankung: klinische und histologische Verlaufsbeobachtung eines erfolgreich mit Antibiotika behandelten Kranken. Schweiz. med. Wschr. **97**, 9—14 (1967).
- Enzinger, F. M., Helwig, E. B.: Whipple's disease. A review of the literature and report of fifteen patients. Virchows Arch. path. Anat. **336**, 238—269 (1963).
- Fisher, E. R.: Whipple's disease: Pathogenetic considerations. J. Amer. med. Ass. **181**, 396—403 (1962).
- Gonzalez-Licea, A., Yardley, J. H.: Whipple's disease in the rectum. Amer. J. Path. **52**, 1191—1206 (1968).
- Haubrich, W. S., Watson, J. H. L., Sieracki, J. C.: Unique morphologic features of Whipple's disease: A study by light and electron microscopy. Gastroenterology **39**, 454—468 (1960).

- Hendrix, J. P., Black-Schaffer, B., Withers, R. W., Handler, P.: Whipple's intestinal lipodystrophy. Report of four cases and discussion of possible pathogenic factors. *Arch. intern. Med.* **85**, 91—131 (1950).
- Hunter, R. C., Ray, J. P.: Intestinal lipodystrophy (Whipple's disease). *Amer. J. dig. Dis. N.S.* **7**, 515—518 (1962).
- Jeckeln, E.: Die Pathologie der Verdauung und Resorption. In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. V/1, S. 66—119. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961.
- Kent, Th. H., Layton, J. M., Clifton, J. A., Schedl, H. P.: Whipple's disease: Light and electron microscopic studies combined with clinical studies suggesting an infective nature. *Lab. Invest.* **12**, 1163—1178 (1963).
- Kjaerheim, A., Midtvedt, T., Skrede, S., Gjone, E.: Bacteria in Whipple's disease. Isolation of a haemophilus strain from the jejunal propria. *Acta path. microbiol. scand.* **66**, 135—142 (1966).
- Knox, D. L., Bayless, Th. M., Yardley, J. H., Charache, P.: Whipple's disease presenting with ocular inflammation and minimal intestinal symptoms. *Johns Hopk. med. J.* **123**, 175—182 (1968).
- Kojecký, Z., Malinský, J., Kodousek, R., Marsálek, E.: 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).
- Kok, N., Dybkaer, R., Rostgaard, J.: Bacteria in Whipple's disease: Results of cultivation from repeated jejunal biopsies prior to, during and after effective antibiotic treatment. *Acta path. microbiol. scand.* **60**, 431—449 (1964).
- Kurtz, St. M., Davis, Th. D., Ruffin, J. M.: Light and electron microscopic studies of Whipple's disease. *Lab. Invest.* **11**, 653—665 (1962).
- Letterer, E.: Allgemeine morphologische Immunologie. Stuttgart-New York: Schattauer 1969.
- Lojda, Z., Frič, P., Jodl, J.: Histochemistry of the Dünndarmes bei der Malabsorption. Verh. dtsch. Ges. Path. **53**, 93—110 (1969).
- — — Chmelik, V.: Cytochemistry of the human jejunal mucosa in the norm and in malabsorption syndrome. *Current Topics in Pathology* **52**, 1—63 (1970).
- Maxwell, J. D., Ferguson, A., McKay, A. M., Imrie, R. C., Watson, W. C.: Lymphocytes in Whipple's disease. *Lancet* **1968 I**, 887—889.
- Meessen, H.: Klinisch-pathologisch-anatomisches Kolloquium. Fall 44. *Dtsch. med. Wschr.* **89**, 1760—1766 (1964).
- Moppert, J., Bianchi, L., Bühler, H.: Zur Morphologie der Dünndarmschleimhaut bei Morbus Whipple (intestinale Lipodystrophie). *Virchows Arch. Abt. A* **344**, 307—321 (1968).
- Müller, M., Kemmer, Ch.: Histochemische und elektronenoptische Befunde an Biopsiematerial bei Morbus Whipple. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **107**, 488—498 (1965).
- Schlotterhoß, I.: Erzeugung für den Morbus Whipple typischer lokaler Gewebsveränderungen bei Mäusen durch formalinfixiertes SPC-zellhaltiges menschliches Material. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **109**, 46—51 (1966).
- Nemetschek-Gansler, H., Wagner, A.: Morphologischer und klinischer Beitrag zu den Enteropathien. *Dünndarmbiopsien*. *Virchows Arch. Abt. A* **346**, 154—167 (1969).
- Pearse, H. E.: Whipple's disease or intestinal lipodystrophy. *Surgery* **11**, 906—911 (1942).
- Perez, V., Schapira, A., de Pellegrino, A. I., Rybak, B. J., Larrechea, I. de: Light- and electron-microscope findings on jejunal biopsy in Whipple's disease. Studie before and after antibiotic therapy. *Amer. J. dig. Dis. N.S.* **8**, 718—728 (1963).
- Phillips, M. J., Finlay, J. M.: Bacilli-lipid associations in Whipple's disease. *J. Path. Bact.* **94**, 131—137 (1967).
- Porte, A., Rousset, P., Stoebner, P., Valla, A.: Sur la formation des corpuscules de Sieracki dans les macrophages de la muqueuse intestinale et des ganglions dans la maladie de Whipple. *Ann. Anat. path. N.S.* **9**, 309—322 (1964).
- Ruffin, J. M., Kurtz, S. M., Roufail, W. M.: Intestinal lipodystrophy (Whipple's disease). *J. Amer. med. Ass.* **195**, 476—478 (1966).
- Roufail, W. M.: Whipple's disease: Evolution of current concepts. *Amer. J. dig. Dis. (N.S.)* **11**, 580—585 (1966).
- Sander, St.: Whipple's disease associated with amyloidosis. *Acta path. microbiol. scand.* **61**, 530—536 (1964).

- Schallow, G.: Über einen Fall von sprueartiger Erkrankung bei Lipoidgranulomen in den mesenterialen Lymphknoten infolge stenosierender (rheumatischer) Endangitis des Ductus thoracicus. *Dtsch. Z. Verdau. u. Stoffwechselkr.* **2**, 29—38 (1939).
- Schmid, K. O.: Zur Spätform des Morbus Whipple. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **53**, 163—168 (1969).
- Schoenberg, M. D., Mumaw, V. R., Moore, R. D., Weisberger, A. S.: Cytoplasmic interaction between macrophages and lymphocytic cells in antibody synthesis. *Science* **143**, 964—965 (1964).
- Sherris, J. C., Roberts, C. E., Porus, R. L.: Microbiological studies of intestinal biopsies taken during active Whipple's disease. *Gastroenterology* **48**, 708—710 (1967).
- Sieracki, J. C.: Whipple's disease — observation on systemic involvement. I. Cytologic observations. *Arch. Path.* **66**, 464—467 (1958).
- Fine, G.: Whipple's disease — observations on systemic involvement. II. Gross and histologic observations. *Arch. Path.* **67**, 81—93 (1959).
- Simar, L. J.: Etude ultrastructurale de quelques rapports entre les plasmocytes et les macrophages. *Path. europ.* **2**, 268—279 (1967).
- Staemmler, M.: Lipodystrophia intestinalis (Whipplesche Krankheit). *Verh. dtsch. Ges. Path.* **36**, 294—299 (1952).
- Tabaqchali, S., Booth, C. C.: Relationship of the intestinal bacterial flora to absorption. *Brit. med. Bull.* **23**, 285—290 (1967).
- Tesler, M. A., Witte, M. H., Becker, F. F., Dumont, A. E.: Whipple's disease: identification of circulating Whipple cells in thoracic lymph. *Gastroenterology* **48**, 110—117 (1965).
- Themann, H., Roberts, D. M., Knust, F.-J., Schmidt, E.: Elektronenmikroskopischer Beitrag zum Morbus Whipple. *Beitr. path. Anat.* **139**, 12—36 (1969).
- Townley, R. R. W., Cass, M. H., Anderson, C. M.: Small intestinal mucosal patterns of coeliac disease and idiopathic steatorrhoea seen in other situations. *Gut* **5**, 51—55 (1964).
- Trier, J. S., Phelps, P. C., Eidelman, S., Rubin, C. E.: Whipple's disease: light and electron microscope correlation of jejunal mucosal histology with antibiotic treatment and clinical status. *Gastroenterology* **48**, 684—707 (1965).
- Upton, A. C.: Histochemical investigation of the mesenchymal lesions in Whipple's disease. *Amer. J. clin. Path.* **22**, 755—764 (1952).
- Watson, J. H. L., Haubrich, W. S.: Bacilli bodies in the lumen and epithelium of the jejunum in Whipple's disease. *Lab. Invest.* **21**, 347—357 (1969).
- 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).
- Wolman, M.: Lipides. Histochemistry of lipids in pathology. In: *Handbuch der Histochemie*, Bd. V/2. Stuttgart: Fischer 1964.
- Yardley, J. H., Hendrix, Th. R.: Combined electron and light microscopy in Whipple's disease. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* **109**, 80—98 (1961).

Dr. H. F. Otto
Pathologisches Institut der Universität
D-2000 Hamburg 20
Martinistr. 52