

Zur Ultrastruktur des Dünndarmepithels beim Morbus Whipple

H. F. OTTO

Pathologisches Institut der Universität Hamburg
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Seifert)

Eingegangen am 18. Juli 1970

On the Ultrastructure of the Epithelium of Small Bowel in Whipple's Disease

Summary. In Whipple's disease in addition to the stromal alterations the surface epithelium also undergoes change during treatment with antibiotics, ACTH, and sulfapyridine. The morphological changes seen in the epithelial cells are: invagination and segmentation of the nuclei, swelling of the mitochondria, increased mitochondrial granules, hyperplasia of the Golgi fields, vesiculation of the endoplasmic reticulum. The changes seen in the Paneth cells are: hyperplasia of the Golgi apparatus and secretory-like cytoplasmic inclusions. The undifferentiated and "clear" cells reveal hyperplasia of their Golgi fields and increased nuclear activity. The enterochromaffin cells proliferate and show increased secretion.

The epithelial changes in the treated and untreated patients with Whipple's disease are held to be the result of alterations of the stroma. With therapy a bacteriostasis and bacteriolysis develop and the lymphatic drainage and capillary bloodflow of the villi return to normal, resulting in a reestablishment of a normal epithelium. The changes described are not degenerative but represent instead those of increased metabolic activity.

Zusammenfassung. Beim Morbus Whipple treten unter therapeutischer Einwirkung (Antibiotica, ACTH, Azosulfapyridin) neben den typischen Stromaveränderungen auch Alterationen des Deckepithels auf. Hierzu gehören Strukturveränderungen an den Zellorganellen der Enterocyten (Invaginationen und Segmentierung der Zellkerne, Schwellung der Mitochondrien und vermehrtes Auftreten mitochondrialer Granula, Hyperplasie der Golgi-Felder, Vesiculationen des endoplasmatischen Reticulum), der Panethschen Zellen (Hyperplasie des Golgi-Apparates, sekretähnliche Cytoplasmaeinschlüsse), der undifferenzierten und Hellen Zellen (Hyperplasie der Golgi-Felder, Kernaktivierung) und eine Proliferation der enterochromaffinen Zellen mit verstärkter Sekretausschleusung.

Die Epithelveränderungen sowohl beim unbehandelten als auch beim behandelten Morbus Whipple werden als Folge der Stromaalterationen angesehen. Unter dem Einfluß der Therapie kommt es zu einer Bakteriostase und Bakteriolyse, damit zur Normalisierung des Lymphabflusses und der Mikrozirkulation der Zottenstrombahn. Dadurch wird ein vollwertiger Epithelbesatz geschaffen. Die beschriebenen Veränderungen sind mithin nicht Ausdruck einer Epitheldegeneration, sondern einer metabolischen Aktivierung.

Die bisher beim Morbus Whipple mitgeteilten ultrastrukturellen Befunde (Lit. Otto u. Begemann, 1970) betreffen überwiegend das Stroma der Darmschleimhaut. Über Alterationen des oberflächlichen Deckepithels liegen dagegen sowohl bei floriden, unbehandelten, als auch bei therapeutisch beeinflussten Whipplefällen lediglich Einzelbeobachtungen vor (Dobbins u. Ruffin, 1967; Moppert u. Mitarb., 1968; Themann u. Mitarb., 1969; Watson u. Haubrich, 1969).

Es soll daher über ultrastrukturelle Veränderungen des *Deckepithels* (Enterocyten, undifferenzierte und sog. Helle Zellen, Panethsche Zellen und enterochromaffine Zellen) bei 2 Fällen von Morbus Whipple berichtet werden, die einer intensiven, jedoch unterschiedlichen Therapie unterzogen worden waren.

Beobachtungsgut und Methode

Fall 1. 43jähriger Patient (G. R.¹, Kr.-Nr. 15557/69, Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf; bzw. J.-Nr. 9587/69 und 19504/69 des Pathologischen Institutes der Universität Hamburg), der seit Herbst 1968 an einem Malabsorptions-Syndrom erkrankt war. Anamnese, Therapie, klinische und histomorphologische Verlaufsbeobachtungen sind bereits ausführlich berichtet worden (Otto u. Begemann, 1970).

Fall 2. 42jähriger Patient (H. M.¹, DRK-Krankenhaus Hamburg, Am Schlump; J.-Nr. 4220/70 des Pathologischen Institutes der Universität Hamburg), bei dem seit über 1 Jahr z.T. massive wässrige Diarrhoen mit gelegentlichen Blutbeimengungen im Stuhl aufgetreten waren, im weiteren Verlauf auch eine zunehmende Kachexie, eine Fe-Mangelanämie und ein schmutzig-graues Hautkolorit. Seit längerer Zeit war eine ACTH- und Salicylazosulfapyridin-sowie kurzfristig auch eine antibiotische Therapie durchgeführt worden. Lupenmikroskopisch fand sich ein gyriform gewundenes Zottenrelief, histologisch (PAS-Färbung) das für Morbus Whipple typische Erscheinungsbild mit zahlreichen „Sickleform Particles Containing Cells“ (SPC-Zellen), lympho-plasmocytären Stromainfiltraten und Lymphgefäßektasien.

Für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen erfolgte die Fixierung des Materials in 6,25%igem, gepuffertem (Phosphatpuffer: pH 7,28; 0,2 M) Glutaraldehyd für 2 Std. Anschließend wurde in OsO₄ nachfixiert und in Epon eingebettet. Ultradünne Schnitte (Ultramikrotom OmU 2, Reichert, Wien) wurden mit Bleicitrat und Uranylacetat nachkontrastiert. Die Durchmusterung der Präparate erfolgte bei 80 kV Strahlspannung mit dem Zeiss EM 9 A.

Befunde

Sowohl unter antibiotischer als auch unter ACTH- und Salicylazosulfapyridintherapie treten Veränderungen in der submikroskopischen Struktur der verschiedenen Zellen des Deckepithels auf:

1. Enterocyten. Am auffälligsten sind die Veränderungen der Zellkerne. Sie zeigen fast ausnahmslos tiefe Invaginationen, gelegentlich membranbegrenzte Karyoplasmavacuolen (Abb. 1c) unterschiedlicher Osmiophilie. Zahlreich sind „Kernsegmente“, die lediglich durch schmale, membranbegrenzte Karyoplasmafäden kommunizieren. Die Kernmatrix weist dichte periphere und disseminiert-granuläre Chromatinkondensationen auf. In Bezirken mit starker peripherer Chromatindichte erscheint die Kernmembran teilweise unscharf (Abb. 1b). Die Nucleoli sind kräftig entwickelt und teilweise geschwollen; vielfach lassen sich Pars amorpha und Nucleolonema gut differenzieren (Abb. 1c). Kernporen mit ausgespartem Chromatin und cystische „Abhebungen“ der äußeren Kernmembran (perinucleäre Zisternen) sind relativ häufig (Abb. 2 und 4). Die Mitochondrien sind meist stark geschwollen (Abb. 2) und im apikalen bzw. supranucleären Zellbereich dicht gelagert. Neben rarefizierten Cristae mitochondriales imponiert eine heteromorphe Mitochondrienmatrix mit reichlichen mitochondrialen Granula

¹ Herrn Prof. Dr. med. H. Bartelheimer (Direktor der 1. Medizinischen Klinik des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf) und Herrn Dr. med. H. Lindner (Chefarzt am DRK-Krankenhaus Hamburg) danke ich für die Überlassung der klinischen Angaben sehr herzlich.

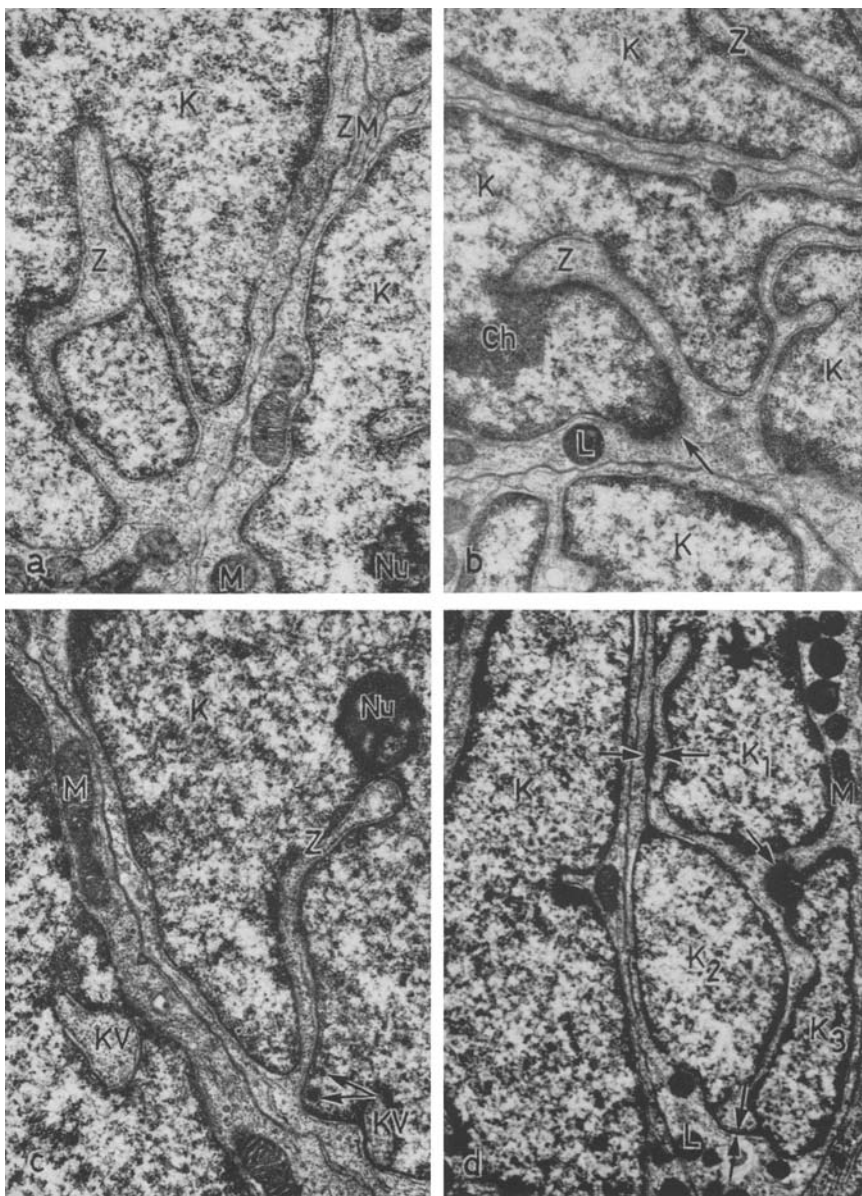


Abb. 1 a—d. Kernveränderungen von Enterocyten (Jejunum) bei therapeutisch beeinflusstem M. Whipple. a J.-Nr. 19504/69: 5 Monate nach Antibioticatherapie. Anschnitt von 3 Enterocyten, z.Z. mäanderartig verzahnt (ZM). Tiefe Kerninvaginationen (Z). Gut dargestelltes Heterochromation der Zellkerne (K). Nucleolus (Nu). Mitochondrien (M). 12950 \times . b J.-Nr. 19504/69: Anschnitt von 3 Enterocyten mit tiefen Kerninvaginationen (Z), peripheren Chromatinkondensationen (Ch) und gelegentlich unscharfer (\rightarrow) Kernmembran. Kern (K). Lysosomale Einschlusskörper (L). 12250 \times . c J.-Nr. 4220/70: M. Whipple (Jejunum), seit mehreren Monaten ACTH- und Azolsufapyridintherapie. Anschnitt von 2 Enterocyten mit

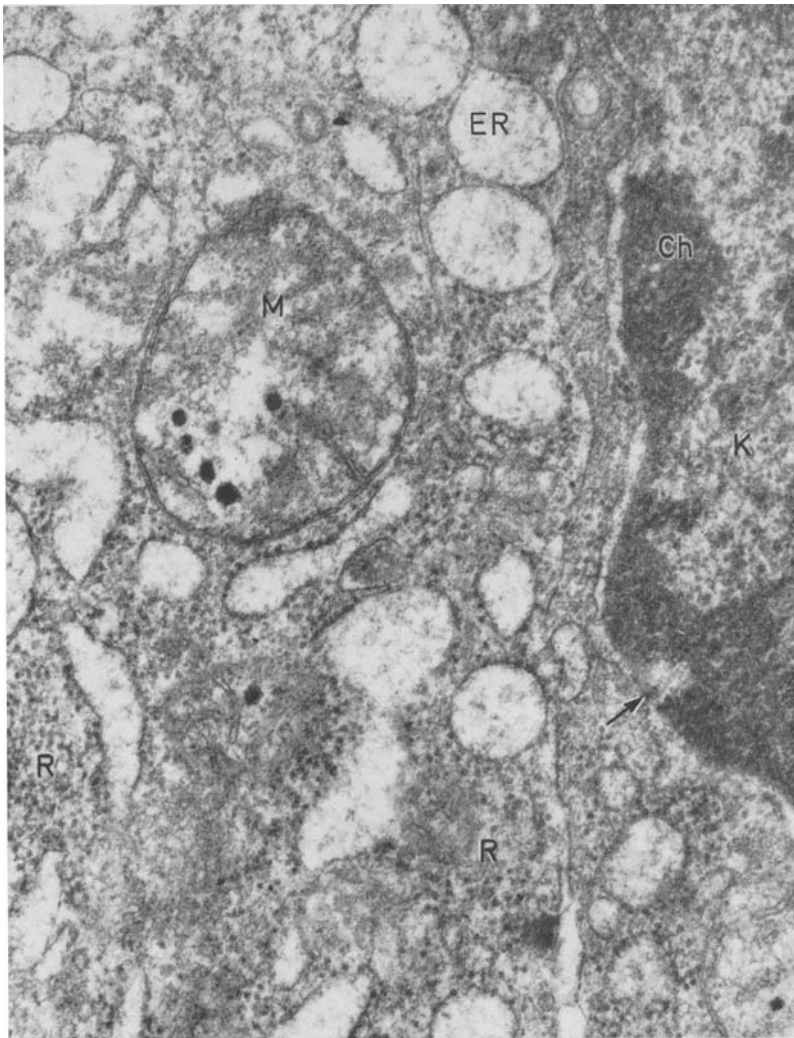


Abb. 2. J.-Nr. 19504/69. Jejunaler Enterocyt. Kern (*K*) mit peripheren Chromatinkondensationen (*Ch*) und chromatinfreien Kernporen (\rightarrow). Stark geschwollene Mitochondrien (*M*) mit rarefizierten Cristae, unterschiedlich dichter Matrixstruktur und Mitochondriengranula. Vesiculär erweitertes Ergastoplasma (*ER*). Freie Ribosomen (*R*). 45000 \times

Kerninvaginationen (*Z*) und membranbegrenzten Caryoplasmaplacuolen (*KV*). Zellkern (*K*) mit Heterochromatin und peripheren, z.T. kugelförmigen (\rightarrow) Chromatinkondensationen. Nucleolus (*Nu*). Mitochondrien (*M*). 12950 \times . d. J.-Nr. 4220/70: Anschnitt von 2 Enterocyten mit mehreren Kernsegmenten (K_1 - K_3), durch schmale Karyoplasmafäden ($\rightarrow\leftarrow$) verbunden. Periphere Chromatinkondensationen, z.T. ohne scharfe Membranabgrenzung (\rightarrow).

Kern des 2. Enterocyten (*K*) Mitochondrien (*M*). Lysosomale Körper (*L*). 8340 \times

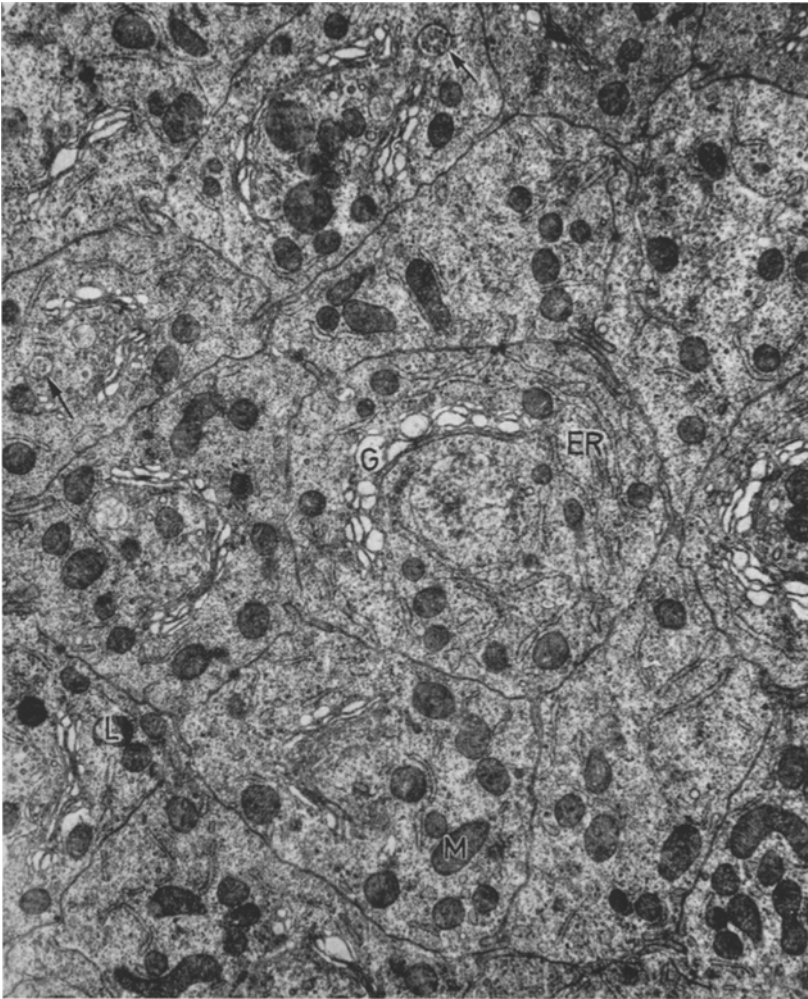


Abb. 3. J.-Nr. 19504/69. Zahlreiche, z.T. mäanderartig verzahnte Enterocyten mit hyperplastischen Golgi-Feldern (*G*), überwiegend rauhem endoplasmatischem Reticulum (*ER*), Mitochondrien (*M*) und einzelnen lysosomalen Einschlüssen (*L*). Zahlreiche Golgi-Vesikel (→) sind angefüllt mit tubulären Strukturen. 9680 ×

(Abb. 2 und 4). Golgi-Apparat und endoplasmatisches Reticulum sind hyperplastisch. Pro Enterocyt finden sich zahlreiche Golgi-Felder. Innerhalb cystisch erweiterter Golgi-Vesikel sind z.T. tubuläre Strukturen entwickelt. Das meist stark dilatierete endoplasmatische Reticulum ist zur Hauptsache agranulär. Im Hyaloplasma dagegen finden sich zahlreiche freie Ribo- und Polysomen (Abb. 2 und 4). Gelegentlich sind in enger topographischer Beziehung zum endoplasmatischen Reticulum Myelinfiguren entwickelt (Abb. 4).

2. *Undifferenzierte und sog. Helle Zellen* (Abb. 5). Beide Zellformen unterscheiden sich lediglich durch Dichte und Osmiophilie des Hyaloplasma. Während

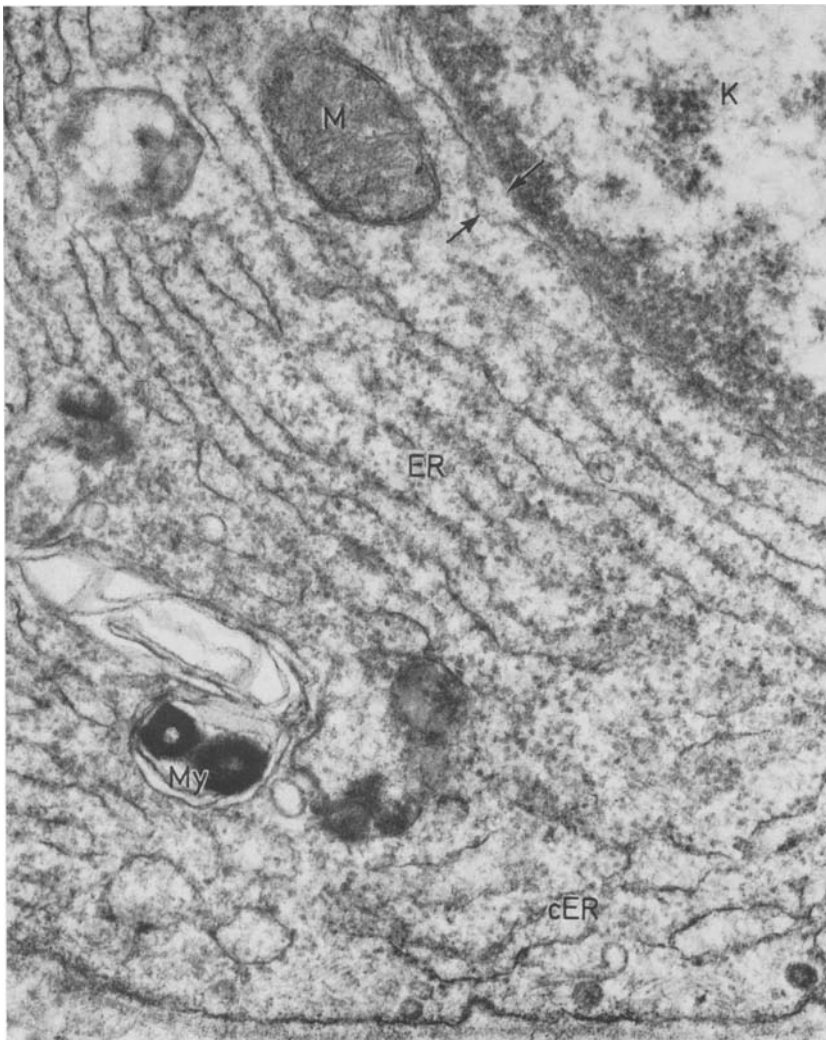


Abb. 4. J.-Nr. 19504/69. Enterocyt mit hyperplastischem endoplasmatischem Reticulum (*ER*), das von wenigen Palade-Granula besetzt ist; z.T. cystisch erweitert (*cER*), mit perinucleären Zisternen ($\rightarrow\leftarrow$). Gelegentlich myelinartige Ergastoplasmadegenerationen (*My*). Kern (*K*). Mitochondrien (*M*). 38250 \times

undifferenzierte Zellen zahlenmäßig nicht vermehrt sind, liegt eine Hyperplasie der sog. Hellen Zellen vor. Die Organellenausstattung beider Zellarten ist spärlich: einzelne Mitochondrien, kurze „Ergastoplasmabruchstücke“, vereinzelt auch lysosomale Einschlußkörper und freie Ribo- und Polysomen. Hingegen ist auch in diesen Zellen ein hyperplastischer Golgi-Apparat entwickelt, und in dessen unmittelbarer Nähe finden sich kleine, osmiophile und membranbegrenzte Einschlußkörper. Auffallend ist die Kernstruktur. Peripher liegen dichte Chromatinkondensationen. Die Kernmembran ist nicht scharf abgrenzbar. In unmittelbarer Nähe

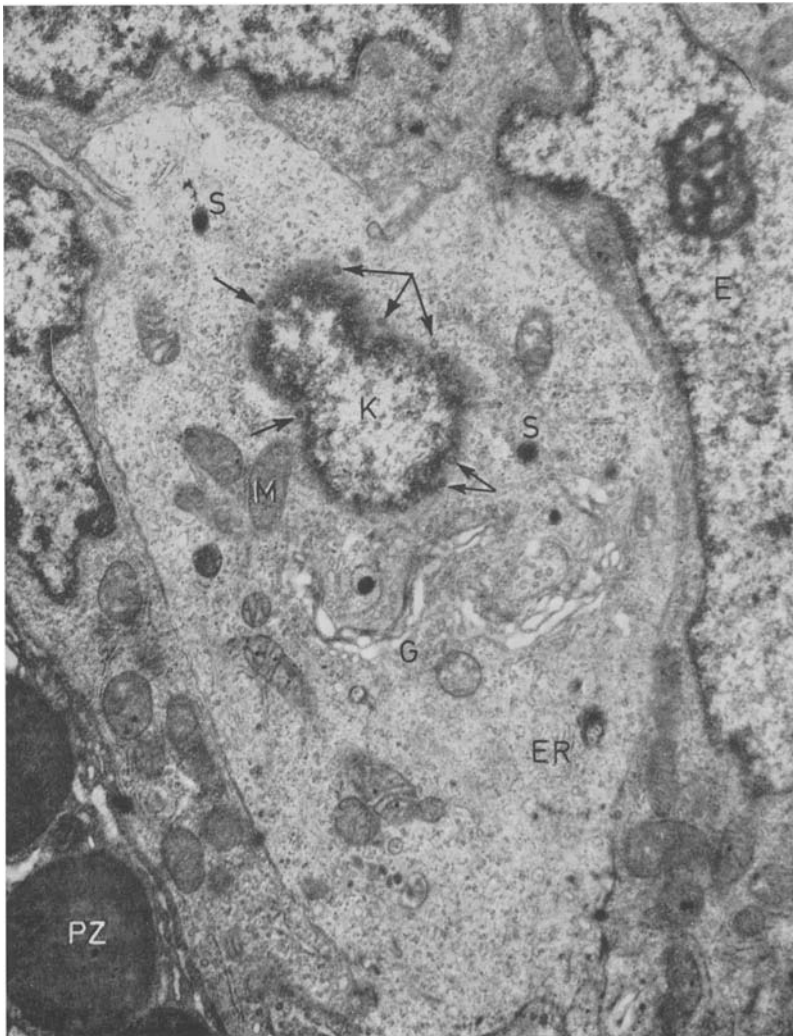


Abb. 5. J.-Nr. 19504/69. Sog. helle Zelle des jejunalen Epithelverbandes mit spärlicher Organellenausrüstung: Mitochondrien (*M*), Ergastoplasmabruchstücke (*ER*), geschwollener Golgi-Apparat (*G*) mit feinvesiculären, sekretähnlichen Cytoplasmaeinschlüssen. Auch in unmittelbarer Kernnähe zahlreiche kleine, vesiculäre Einschlüsse (\rightarrow). Möglicherweise Übergang in eine sog. „entdifferenzierte“ Zelle. Enterocyt (*E*). Paneth-Zelle (*PZ*). 11 160 \times

des peripher kondensierten Chromatins finden sich zahlreiche rundlich-kleine Strukturen mit zentraler Aufhellung.

3. *Panethsche Körnerzellen* (Abb. 6). Imponierend ist die enorme Hyperplasie des Golgi-Apparates, der sekretorisch offensichtlich hoch aktiv ist; jedenfalls finden sich zahlreiche, gegenüber normalen Paneth-Granula wesentlich kleinere, gleichsam „abtropfende“ sekretähnliche Körper.

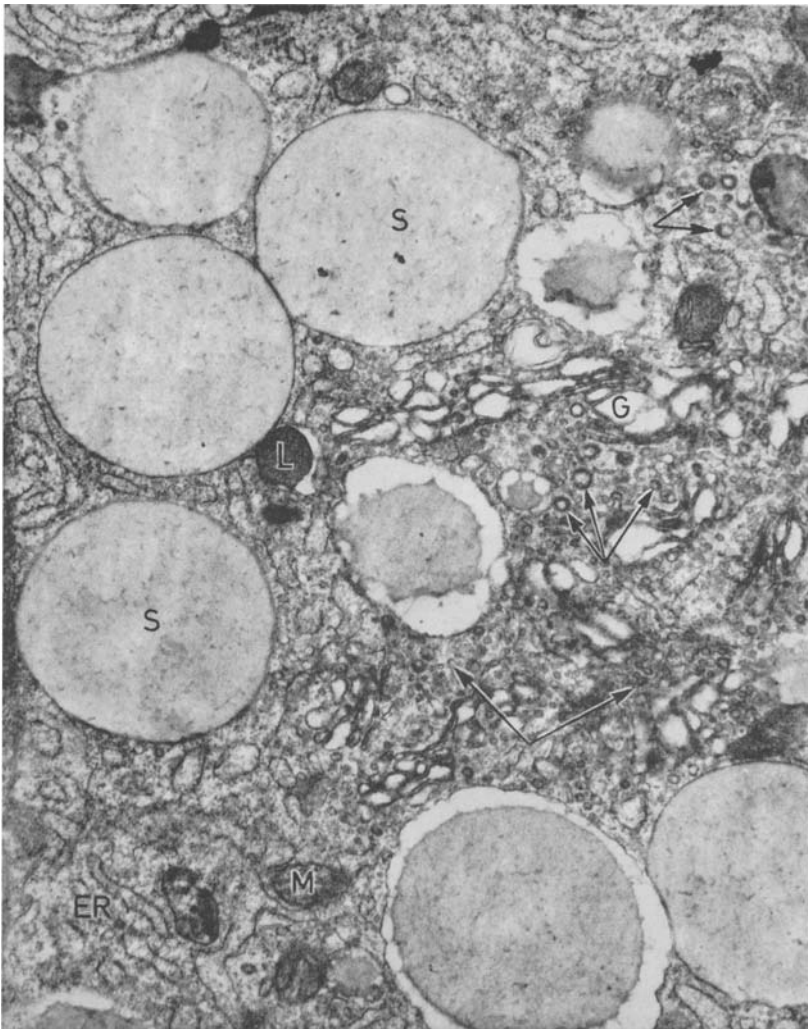


Abb. 6. J.-Nr. 19504/69. Aktivierte Paneth-Zelle (Jejunum) mit Sekretgranula (S), hyperplastischem Golgi-Apparat (G), der in Form kleiner Vesikel nahezu das gesamte Cytoplasma durchsetzt (→). Teils granuläres, teils agranuläres endoplasmatisches Reticulum (ER). Mitochondrien (M). Lysosomale Einschußkörper (L). 19580 ×

4. *Enterochromaffine Zellen* (Abb. 7). Während im Fall 1 enterochromaffine Zellen gegenüber der Norm nicht verändert sind, proliferieren sie unter intensiver ACTH- und Salicylazosulfapyridintherapie (Fall 2), oft in Form sog. Zell-, „Nester“. Osmiophile, membranbegrenzte Granula sind in ein relativ dicht strukturiertes Grundcytoplasma eingebettet. Die Zellmembran der vielfach mäanderartig verzahnten Zellen ist basalwärts häufig unterbrochen. Offensichtlich werden hier Sekretgranula in verstärktem Maße ausgeschleust.

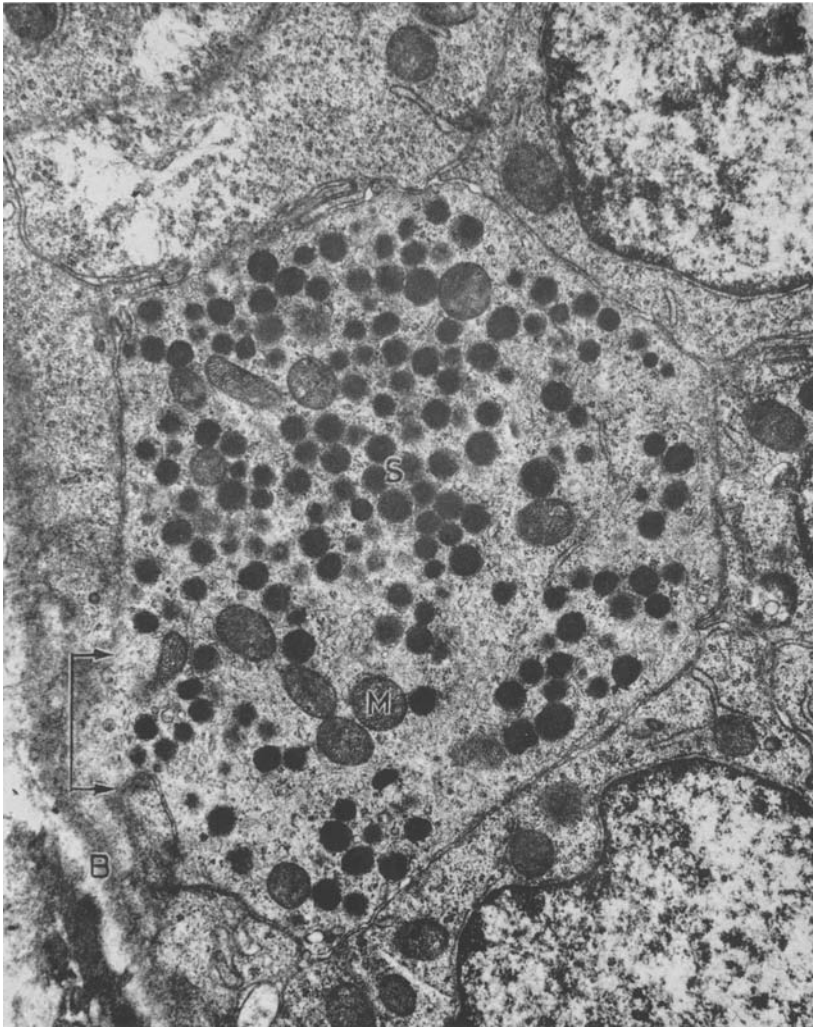


Abb. 7. 4220/70. Enterochromaffine Zelle mit zahlreichen, membranbegrenzten Sekretgranula (*S*) und Mitochondrien (*M*). Mäanderartige Verzahnung der Zellmembran, die basal offensichtlich unterbrochen ist (↑↑), mit vermehrter Sekretausschleusung. Basalmembran (*B*). 16100 ×

Diskussion

Die Whipplesche Krankheit gehört in die Gruppe der sekundären Malabsorptions-Syndrome. Die Ursache der Malabsorption liegt außerhalb der resorptiv tätigen Enterocyten (Lojda u. Mitarb., 1969, 1970; Lit. Becker, 1969). Dichte Makrophagen- und bakterielle Stromainfiltrate (SPC-Zellen; Sieracki, 1958; Sieracki u. Fine, 1959) sowie Lymphgefäßektasien sind pathognomonisch. Demgegenüber sind Veränderungen der Enterocyten uncharakteristisch und offen-

sichtlich sekundärer Natur. Im submikroskopischen Bereich sind Mikrovilli und „terminal web“ alteriert. Das apikale Hyaloplasma enthält vermehrt lysosomale Einschußkörper, gelegentlich mit phagocytierten Bakterien (Lit.: Otto u. Bege-
mann, 1970). Histochemisch ist die nachweisbare Aktivität von Bürstensaum-
enzymen reduziert (Lojda u. Mitarb., 1969, 1970). Trotz einer erheblich abgeflachten Zottenstruktur bleibt die polare Differenzierung der Enterocyten im wesentlichen erhalten, jedoch ist die Epithelhöhe vermindert. Die Struktur der Zellorganellen entspricht weitgehend derjenigen der normalen Dünndarmschleimhaut (Trier u. Mitarb., 1963; Phelps u. Mitarb., 1964; Trier u. Rubin, 1965; Shiner, 1966, 1967).

Sowohl unter antibiotischer als auch unter ACTH- und Salicylazosulapyridintherapie kommt es zu Veränderungen der Enterocyten. Während die im Bereich des apikalen Zellpols nachweisbaren Destruktionen sich mit fortschreitender Therapie mehr und mehr normalisieren, nimmt die Umgestaltung der im retro- und supranucleären Zellraum lokalisierten Organellen zu. Es bilden sich tiefe Kerninvaginationen bis zu sog. „Kernsegmentationen“, die lediglich mit Hilfe schmaler, membranbegrenzter Karyoplasmafasern kommunizieren. Außerdem kommt es zu einer Mitochondrienschwellung mit vermehrtem Auftreten mitochondrialer Granula, zu einer Vesikulation des endoplasmatischen Reticulum sowie zur Entwicklung hyperplastischer Golgi-Strukturen (Abb. 1–4). Die Panethschen Körnerzellen zeigen gleichartige Veränderungen (Abb. 6) mit einer gegenüber der Norm gesteigerten sekretorischen Aktivität. Hinzu kommt eine Hyperplasie sog. Heller Zellen. Bis auf die numerische Zunahme enterochromaffiner Zellen nach kombinierter ACTH- und Salicylazosulapyridintherapie handelt es sich um uncharakteristische Veränderungen, insgesamt jedoch um das morphologische Substrat einer gesteigerten Zellaktivität (Lit.: Mölbert, 1968).

Während z. B. bei der glutensensitiven Enteropathie (Coeliakie, nichttropische Sprue, idiopathische Steatorrhoe) die partielle bzw. subtotale Zottenatrophie als Folge einer primären, durch Gluten induzierten, „enzymoklastischen“ Enterocytenalteration zu betrachten ist (Shiner, 1959, 1962, 1966, 1967, 1968; Padykula u. Mitarb., 1961; Anderson u. Townley, 1962; Booth u. Mitarb., 1962; Padykula, 1962; Rubin u. Mitarb., 1962; Booth, 1966; Riecken u. Mitarb., 1966; Pearse u. Riecken, 1967; Becher, 1969; Lojda u. Mitarb., 1969, 1970), ist die Zottenalteration beim Morbus Whipple (als Krankheit der sog. 2. bzw. 3. Resorptionsstufe; Becker, 1969) ursächlich durch eine primär-mesenchymale Alteration bedingt. Die Enterocytenveränderungen florider Whipplefälle sind sekundärer Art und im Hinblick auf die Ätiopathogenese der Erkrankung ohne Bedeutung.

Im Verlauf zahlreicher Enteropathien kommt es zu ausgeprägten Zottenatrophien (Creamer, 1964; Salem u. Mitarb., 1964; Townley u. Mitarb., 1964; Ammann, 1965; Collins u. Mitarb., 1965; Booth, 1966; Ottenjahn, 1966; Riecken u. Mitarb., 1966; Shiner, 1966, 1967; Nemetschek-Gansler u. Wagner, 1968). Die offensichtlich nur quantitativen Abstufungen der histomorphologisch faßbaren Veränderungen verschiedenster intestinaler Affektionen deuten darauf hin, daß die alterierte Mucosa letztlich immer „gleichsinnig“ reagiert. Auf Grund einer permanenten endogenen oder exogenen Irritation kommt es zu einer Schädigung der Epithelzellen. Die resultierende partielle oder subtotale Zottenatrophie ist das Ergebnis einer metabolischen Störung des einzelnen Enterocyten in Verbindung mit einer Schädigung auch der Differenzierungszone. Aus der reaktiv-kompensatorischen, jedoch frustrierten Regeneration (Proliferation) resultieren sowohl die Cryptenverlängerung (s. auch Eder, 1969) als auch die Zottenatrophie.

Die Zottenalteration beim Morbus Whipple resultiert aus einer erheblichen Verbreiterung des Zottenstroma, ausgelöst durch dichte schaumzellige Infiltrate und erweiterte, prall gefüllte Lymphgefäße bis hin zur Submucosa. Das Verhältnis von Zottenhöhe zu Zottenbreite ist ganz überwiegend zugunsten der Breite verschoben. Offenbar bleibt die „Länge“ des Deckepithels in ihrer Gesamtausdehnung (Krypte-Zotte-Krypte) zumindest im Initialstadium des Morbus Whipple konstant. Insofern kann die Zottenabflachung nicht als das Ergebnis einer Irritation von ausdifferenzierten, differenzierenden und proliferierenden enterocytären Deckzellen aufgefaßt werden. Rarefizierung und Verflachung der Mikrovilli sowie die Abnahme der Bürstensaumenzyme müssen vielmehr als *degenerativ* im Rahmen der mesenchymalen Alteration angesehen werden. Möglicherweise spielt hier eine gestörte Mikrozirkulation der Zottenstrombahn (Lundgren, 1967; Krauspe, 1969) die entscheidende Rolle, die zu einer Versorgungsinsuffizienz (O_2 -Mangel, dadurch Störungen der ATP-Synthese und der Atmungskette) der Enterocyten führt.

Der therapeutische Effekt beim Morbus Whipple liegt vermutlich in der Ausschaltung der Faktoren, die zur Alteration des Stroma führen. Der Erfolg applizierter Antibiotica beruht wahrscheinlich auf einer Bakteriostase und -lyse. Dadurch kommt es zu einer „Lockerung“ der überwiegend mechanisch (Histocyten, Bakterien) verursachten Lymphabflußbehinderung, bzw. zu einer Normalisierung der Mikrozirkulation innerhalb der Zottenstrombahn. Die Versorgung der Enterocyten wird wieder suffizient. Mit Hilfe eines erhöhten „Turnover“ wird ein vollwertig-integrierter Enterocytenbesatz geschaffen. Morphologisches Substrat dieses gesteigerten Metabolismus sind die beschriebenen ultrastrukturellen Veränderungen sowohl der Enterocyten als auch der Panethschen Körnerzellen, die im Hinblick auf Regeneration, Proliferation, Lebensdauer und Funktion eine eigene Zellpopulation darstellen (Thrasher u. Greulich, 1966; Eder, 1969).

Literatur

- Ammann, R.: Celiac and celiac-like mucosal changes of the small intestine. *Gastroenterologia* (Basel) **103**, 295 (1965).
- Anderson, Ch., Townley, R. R. W.: The effects of a gluten-free diet on intestinal histology in coeliac disease. In: *Intestinal Biopsy*, Ciba Foundation, Study Group No 14, London 1962.
- Becker, V.: Pathomorphologie und Pathogenese der Malabsorption. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **53**, 10—45 (1969).
- Booth, C. C.: Pathophysiologie der Dünndarmresorption. *Internist* (Berl.) **7**, 197—208 (1966).
- Stewart, J. S., Holmes, R., Brackenbury, W.: Dissecting microscope appearances of intestinal mucosa. In: *Intestinal Biopsy*, Ciba Foundation, Study Group No 14, London 1962.
- Collins, J. R., Isselbacher, K. J.: The occurrence of severe small intestinal mucosal damage in conditions other than celiac disease (nontropical sprue). *Gastroenterology* **49**, 425—432 (1965).
- Creamer, B.: Malignancy and the small intestinal mucosa. *Brit. med. J.* **1964****II**, 1435—1436.
- Dobbins, W. O., Ruffin, J. M.: A light- and electron-microscopic study of bacterial invasion in Whipple's disease. *Amer. J. Path.* **51**, 225—242 (1967).
- Eder, M.: Die Bedeutung des „Turnover“ von Epithelersatz und -differenzierung für die Orthologie und Pathologie der Dünndarmfunktion. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **53**, 45—55 (1969).
- Krauspe, C.: Diskussionsbemerkung zu Eder, M.: *Verh. dtsch. Ges. Path.* **53**, 45—55 (1969). *Verh. dtsch. Ges. Path.* **53**, 55 (1969).

- Lojda, Z., Fric, P., Jodl, J.: Histochemie des Dünndarms bei der Malabsorption. *Verh. dtsh. 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).
- Lundgren, O.: Studies on blood flow distribution and counter-current exchange in the small intestine. *Acta physiol. scand.*, Suppl. **303**, 1—42, (1967).
- Mölberr, E.: Die Orthologie und Pathologie der Zelle im elektronenmikroskopischen Bild. In: *Handbuch der Allgemeinen Pathologie* Bd. II/5, S. 238—465. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968.
- Moppert, J., Bianchi, L., Bühler, H.: Zur Morphologie der Dünndarmschleimhaut bei Morbus Whipple (intestinale Lipodystrophie). *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **344**, 307—321 (1968).
- Nemetschek-Gansler, H., Wagner, A.: Morphologischer und klinischer Beitrag zu den Enteropathien. Dünndarmbiopsien. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **346**, 154—167 (1969).
- Ottenjahn, R.: Die perorale Dünndarmbiopsie. *Münch. med. Wschr.* **108**, 31—39 (1966).
- Otto, H. F., Begemann, F.: Vergleichende ultrastrukturelle und klinische Studie zum Ablauf des M. Whipple. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **350**, 368—388 (1970).
- Padykula, H. A.: Recent functional interpretations of intestinal morphology. *Fed. Proc.* **21**, 873—879 (1962).
- Strauss, E. W., Ladman, A. J., Gardner, F. H.: A morphologic and histochemical analysis of the human jejunal epithelium in nontropical sprue. *Gastroenterology* **40**, 735—765 (1961).
- Pearse, A. G. E., Riecken, E. O.: Histology and cytochemistry of the cells of the small intestine, in relation to absorption. *Brit. med. Bull.* **23**, 217—222 (1967).
- Phelps, P. C., Rubin, a., C. E., Luft, J. H.: Electron microscope techniques for studying absorption of fat in man with some observations on pinocytosis. *Gastroenterology* **46**, 134—156 (1964).
- Riecken, E. O., Stewart, J. S., Dowling, R. H.: Neuere Methoden in der Diagnostik intestinaler Störungen. *Internist (Berl.)* **7**, 209—217 (1966).
- Rubin, C. E., Brandborg, L. L., Flick, A. L., MacDonald, W. C., Parkins, R. A., Parmentier, Ch. M., Phelps, P., Sribhibhadh, S., Trier, J. S.: Biopsy studies on the pathogenesis of coeliac sprue. In: *Intestinal Biopsy*, Ciba Foundation, Study Group No 14, London 1962.
- Salem, S. N., Truelove, S. C., Richards, W. C. D.: Small intestinal and gastric abnormalities in ulcerative colitis. *Brit. med. J.* **1964II**, 1435—1436.
- Shiner, M.: Small intestinal biopsy: Diagnostic and research value. *Symp. on disorders of the small intestine. Proc. roy. Soc. Med.* **52**, 10—14 (1959).
- Follow-up-studies in idiopathic steatorrhoe. In: H. Schoen: *Malabsorptions-Syndromes*, *Symp. II. World Congress Gastroenterology*, Munich 1962, 59—66.
- Feinstrukturelle Untersuchungen am Zottenepithel des menschlichen Dünndarmes. a) Die normale Feinstruktur. b) Feinstrukturelle Veränderungen bei der einheimischen Sprue (Coeliakie, idiopathische Steatorrhoe). *Internist (Berl.)* **7**, 217—223 (1966).
- Ultrastructure of jejunal surface epithelium untreated idiopathic steatorrhea. *Brit. med. Bull.* **23**, 223—225 (1967).
- The dynamic morphology of the normal and abnormal small intestinal mucosa of man. *Symp. Intestinal absorption and malabsorption*, Zürich 1967. *Mod. Probl. pediat.* **11**, 5—21 (1968).
- Lacy, D., Hudson, R. H.: Electron microscopy of fat absorption in normal subjects and in patients with idiopathic steatorrhoea. In: *Intestinal Biopsy*, Ciba Foundation, Study Group No 14, London 1962.
- 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).
- Themann, H., Roberts, D. M., Knust, F.-J., Schmidt, E.: Elektronenmikroskopischer Beitrag zum Morbus Whipple. *Beitr. path. Anat.* **139**, 12—36 (1969).
- Thrasher, J. D., Greulich, R. C.: The duodenal progenitor population. III: The progenitor cell cycle of principal, goblet and paneth cells. *J. exp. Zool.* **161**, 9 (1966).

- Townley, R. R. W., Cass, M. H., Anderson, Ch.: 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).
- Rubin, C. E.: Electron microscopy of the small intestine: a review. *Gastroenterology* **49**, 574—603 (1965).
- 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).

Dr. med. Herwart F. Otto
UKE, Pathologisches Institut
D-2000 Hamburg 20
Martinistr. 52