

**Vergleichende Untersuchungen
zur Morphologie der Dünndarmschleimhaut
bei verschiedenen Formen des Malabsorptionssyndroms
sowie bei anderen Erkrankungen im Kindesalter* ****

A. VOGEL

Universitäts-Kinderklinik Würzburg
(Direktor: Prof. Dr. med. J. Ströder)

Eingegangen am 3. August 1970

**Morphological Investigations on Intestinal Mucosa in Various Forms
of Malabsorption Syndrome and in other Diseases in Childhood**

Summary. Intestinal biopsies from 54 children with different forms of malabsorption syndrome and with other diseases were evaluated histologically. Criteria for evaluation were: the length of crypts and villi, the index of mitosis, the quantity of Paneth cells and the type of cells in the lamina propria.

Among the controls, the arithmetic mean of the average length of villi is 393 μ , of the average length of crypts is 179 μ , of the villus-crypt-ratio is 2.298.

The villus-crypt-ratio is of particular importance. By comparing results of the histological measurements of the mucous membrane with the surface structure as seen under the dissecting microscope we could find criteria for classifying the pathologic alterations. Among the controls, 50% of the villus-crypt-ratios were between 1.6 and 3.5. In partial atrophy, more than 70% and in subtotal atrophy, more than 90% of the villus-crypt-ratios were below 0.6.

The quantity of Paneth cells and the index of mitosis were not significantly altered in various diseases.

As regards the different cell types in the lamina propria, a relative increase of plasma cells was found only in celiac disease and in viral hepatitis, it may correspond to an increased immunologic activity of the intestinal mucosa.

Zusammenfassung. Die Ergebnisse intestinaler Saugbiopsien bei 54 Kindern mit verschiedenen Formen des Malabsorptionssyndroms sowie mit anderen Erkrankungen werden vergleichend ausgewertet. Dabei werden Länge von Krypten und Zotten, Mitoserate, Anzahl der Panethschen Körnerzellen und Relationen der freien Zellen in der Lamina propria berücksichtigt.

Für die Kontrollen errechnet sich der Mittelwert der durchschnittlichen Zottengröße mit 393 μ , der Mittelwert der durchschnittlichen Kryptengröße mit 179 μ , der Mittelwert des Zotten-Krypten-Index mit 2.298.

Der Zotten-Krypten-Index erweist sich als ein Kriterium, das für die Beurteilung der biotisch gewonnenen Dünndarmschleimhaut besonders aussagefähig ist. Anhand des Vergleichs der erhaltenen Meßwerte mit den auflichtmikroskopischen Befunden werden Richtlinien für eine Klassifizierung der nachgewiesenen Schleimhautveränderungen herausgearbeitet. Bei den Kontrollen liegen über 50% der Zotten-Krypten-Raten in einem Bereich von 1,6—3,5. Bei der partiellen Atrophie sind über 70%, bei der subtotalen Atrophie über 90% der Zotten-Krypten-Raten kleiner als 0,6.

* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

** Herrn Prof. Dr. med., Dr. sc. h. c., Dr. med. vet. h. c., Dr. med. h. c. Hans Freiherr v. Kress in Verehrung gewidmet.

Für die Panethschen Körnerzellen sowie für den Mitoseindex werden bei den einzelnen Krankheitsgruppen keine signifikanten Unterschiede zu den Kontrollgruppen festgestellt.

Die erstmalig durchgeführte qualitative Analyse der freien Zellen in der Lamina propria vermittelt einen Einblick in die immunologische Aktivität der Darmschleimhaut. Eine Verschiebung der Zellrelationen zugunsten von Plasmazellen kann einer gesteigerten immunologischen Aktivität entsprechen. Sie wird außer bei der Coeliakie nur bei Hepatitis epidemica gefunden.

Die intestinale Saugbiopsie ist seit ihrer Einführung durch Royer (1955) und Shiner (1956) zum unentbehrlichen Hilfsmittel für die Diagnostik und die Klassifizierung der verschiedenen Formen des Malabsorptionssyndroms geworden. Das Vorkommen von zahlreichen orthologischen Varianten (Cheli et al., 1964) und von Befunden, deren Einordnung zum noch Normalen oder bereits Pathologischen problematisch ist, erschweren allerdings die morphologische Beurteilung der Dünndarmschleimhaut erheblich. Es ist daher verständlich, wenn nach exakten Kriterien gesucht wird, indem man sich bemüht, Einzelheiten des morphologischen Objektes durch zahlenmäßige Erfassung zu objektivieren. In der Literatur findet man vor allem Angaben über die Länge der Zotten und Krypten, deren Verhältnis zueinander, den Mitoseindex der Kryptenepithelien und die Anzahl der Panethschen Körnerzellen. Die von den verschiedenen Autoren mitgeteilten Befunde beziehen sich dabei meist auf ein nach ganz bestimmten Gesichtspunkten ausgewähltes Krankengut. Exakte Angaben über die Zahl der Zellen in der Lamina propria fehlen bisher ganz.

Um eine Vergleichsbasis für die Beurteilung der Dünndarmschleimhaut unter normalen und pathologischen Bedingungen zu gewinnen, wurden in der vorliegenden Arbeit die Ergebnisse von intestinalen Saugbiopsien eines heterogenen Untersuchungsgutes von insgesamt 62 Kindern zusammengestellt und vergleichend ausgewertet. Neben den genannten Kriterien sollten dabei die Verhältnisse der in der Lamina propria auftretenden Zellen berücksichtigt werden.

Material und Methode

Untersuchungsgut

Die Biopsie hatte in 33 Fällen Duodenalschleimhaut, in 21 Fällen Jejunalschleimhaut ergeben. Dreimal wurde Pylorusschleimhaut, einmal Magenschleimhaut gewonnen. Diese sowie 4 weitere aus dem Dünndarm stammende Präparate, in denen das Gewebe zerfetzt und teilweise von Magensaft angedaut war, wurden von der Untersuchung ausgenommen. Zur Untersuchung kamen demnach Biopsien von 54 Kindern, davon 26 Kinder mit verschiedenen Formen des Malabsorptionssyndroms und 28 Kinder mit anderen extragastrointestinalen Grundkrankheiten sowie ein gesunder Erwachsener.

Die Schleimhaut wurde morgens nach 8ständigem Fasten mit der Crosby-Kugler-Kapsel für Kinder (Durchmesser der Öffnung 2 mm), bei Säuglingen unter 6 Monaten mit der Kapsel nach Sebus (Durchmesser der Öffnung 2 mm) gewonnen. Als Prämedikation diente Luminal, in einigen Fällen Dihydrobenzperidol. Nach Passieren der Kardia wurden 0,5–2 ml Paspertin i.v. injiziert. Die Zeit zwischen Einführen der Kapsel und Durchführung der Biopsie betrug durchschnittlich 45–80 min, in Einzelfällen bis zu 5 Std. In 4 Fällen erfolgte die Plyoruspassage erst nach Lagekorrektur vor dem Röntgenschirm, in den übrigen Fällen erübrigte sich die Röntgenkontrolle.

Histologische Untersuchung

Das Schleimhautstück wurde sofort nach der Entnahme mit einem Vergrößerungsglas $12,5 \times$ bei auffallendem Licht betrachtet. Darüberhinaus wurde in einem großen Teil der

Fälle einer Oberflächenanalyse des Biopsiematerials nach Formalinfixierung unter dem Stereomikroskop von Leitz vorgenommen¹.

Zur histologischen Untersuchung wurde die Schleimhaut geteilt und in gepuffertem Formalin sowie im Fixierungsgemisch nach Carnoy bei 4° C fixiert. Nach Behandlung über aufsteigende Alkoholreihe und Methylbenzoat wurde das Gewebe unter möglichst orthograde Orientierung in Paraffin bzw. Paraplast eingebettet. Das gesamte Biopsiematerial wurde in 5—6 μ dicken Serienschnitten aufgearbeitet und mit Hämatoxylin-Eosin, Methylgrün-Pyronin, nach Giemsa, van Gieson, Feulgen, Goldner sowie mit der PAS- und Azanfärbung behandelt. In Einzelfällen wurden Fettfärbungen an Gefrierschnitten durchgeführt, bei besonderen Fragestellungen wurden zusätzliche Untersuchungen, z.B. Eisenreaktion, vorgenommen.

Schleimhautmessung

Zotten und Krypten von jeweils 2 charakteristischen genau orthograden Schnitten wurden mit dem Leitz-Meßokular 12,5 \times bei einer Objektvergrößerung 4 \times ausgemessen. Im Falle stärkerer Unterschiede der einzelnen Meßwerte wurde eine entsprechend größere Anzahl bis zu 15 Präparaten ausgewertet.

Zur Vermeidung fixierungsbedingter Artefakte wird von einigen Autoren anstelle der direkten Messung eine Längenbestimmung der Krypten durch Auszählung der entsprechenden Epithelzellen angegeben. Wir haben in orientierenden Untersuchungen bei Anwendung beider Meßverfahren keine Vorteile einer der beiden Methoden feststellen können und in der Folgezeit der weniger zeitraubenden direkten Messung den Vorzug gegeben.

In allen Fällen wurde der Zotten-Krypten-Index aus Zottenlänge und Kryptenlänge bestimmt. Da beide Teile der Schleimhaut von Fixierungsartefakten in etwa gleichem Ausmaß betroffen sein dürften, kann hierdurch die vergleichende Auswertung des Biopsiematerials von dem naturgemäß stark wechselnden Flüssigkeitsgehalt der verschiedenen Präparate weitgehend unabhängig gemacht werden.

Mitoserate

Die Mitoserate der jeweils zur gleichen Tageszeit entnommenen Schleimhaut wurde durch Auszählen von insgesamt 1000 Kryptenepithelien (Methode s. Leblond und Stevens, 1948) bestimmt und auf 100 Zellen umgerechnet in % angegeben. In Übereinstimmung mit Creamer (1962) wurden nur die Metaphasen gezählt.

Panethsche Körnerzellen

Die Anzahl der Panethschen Körnerzellen wurde auf 1000 Kryptenepithelien bezogen in % angegeben.

Relationen der Zellen in der Lamina propria

An jeweils charakteristischen Stellen der Präparate wurden insgesamt 1000 Zellen der Lamina propria differenziert. Zugrundegelegt wurden dabei mit Hämatoxylin und Eosin, mit Methygrün und Pyronin sowie nach Giemsa gefärbte Schnitte. Da nur die freien Zellen bei der Differenzierung berücksichtigt, die fixen Bindegewebsszellen lediglich in ihrer Gesamtheit miterfaßt werden sollten, wurden letztere ohne Zuordnung zu bestimmten Zelltypen als „Nicht-Infiltratzellen“ registriert. Die besondere Schwierigkeit der Klassifizierung dieser Zellen im Schnittpräparat wurde so umgangen.

Definitionen

Entsprechend der allgemein üblichen Klassifizierung (Doniach und Shiner, 1957) wird im folgenden von subtotaler Schleimhautatrophie bei einem völligen Fehlen der Zotten gesprochen. Den übrigen Definitionen sind die Ergebnisse der Zotten-Krypten-Messungen zugrunde gelegt.

1 Herrn Priv.-Doz. Dr. phil. nat. F. Gehring (Experimentelle Abteilung der Universitätsklinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Würzburg) danke ich für die liebenswürdige Bereitstellung seines Stereomikroskops.

Ergebnisse

Eine Übersicht über die gewonnenen Ergebnisse geben die Tabellen 1—4. Die angeführten Diagnosen wurden unter Verwertung der klinischen Daten anhand des Biopsiebefundes gestellt.

Als Kontrollen dienten 5 Kinder ohne intestinale Symptome mit den folgenden klinischen Diagnosen: Eisenmangelanämie im Stadium der Remission (1, 9 Jahre), Infekt der oberen Luftwege (3, 5 und 6 Jahre)² sowie ein gesunder Erwachsener.

Die Gruppe 4 umfaßt Kinder mit chronisch rezidivierender Enteritis. Als deren Ursache konnte in 2 Fällen (♀ 3 Jahre und ♂ 1,6 Jahre) ein massiver intestinaler Wurmbefall, in einem Fall (♂ 5,6 Jahre) eine Darminfektion mit Klebsiellen und Sproßpilzen, in einem Fall (♂ 1,9 Jahre) eine Darminfektion mit enteropathogenen Colibakterien nachgewiesen werden. Eine entsprechende Behandlung brachte die Enteritis zur Ausheilung. Bei zwei weiteren Kindern, die klinisch und röntgenologisch die Symptome einer Enteritis aufwiesen, konnte eine Ursache nicht festgestellt werden. Durch vorübergehende diätetische Behandlung wurden sie geheilt. Die Biopsie wurde jeweils zum Zeitpunkt des Bestehens von Diarrhoeen durchgeführt und ergab in allen Fällen stärkeres Ödem und Hyperämie sowie erhebliche rundzellige Infiltration der Schleimhaut.

Die Gruppe 5 (unspezifische Schleimhautschädigung bei Dystrophie) umfaßt Kinder mit rezidivierenden Diarrhoeen, die eine deutliche körperliche Retardierung aufwiesen. Die orale Zuckerbelastungskurve mit Lactose und Saccharose ergab keinen Hinweis auf das Vorliegen einer Disaccharidintoleranz. Klinisch bestanden die folgenden Grundkrankheiten: Pyelonephritis (♀ 2,2 Jahre), rezidivierende Angina (♀ 1,11 Jahre), spinale Muskeldystrophie (♂ 1,6 Jahre), Diabetes mellitus (♂ 7,3 Jahre), rezidivierende Bronchitis (♂ 3 Monate), rezidivierende Infekte bei transitorischer Hypogammaglobulinämie (♀ 1,6 Jahre) und okkulte Mastoiditis (♀ 2,6 Jahre).

Schleimhautmessung

Eine Gegenüberstellung der durchschnittlichen Zotten- und Kryptenlängen sowie der zugehörigen Zotten-Krypten-Raten bei den einzelnen Krankheitsgruppen und bei den Kontrollen gibt die Tabelle 1.

Für die Kontrollen errechnet sich der Mittelwert der durchschnittlichen Zottenlänge mit 393 μ (319—552 μ), der Mittelwert der durchschnittlichen Kryptenlänge mit 179 μ (156—232 μ), der Mittelwert des Zotten-Krypten-Index mit 2,298 (1,83—2,88).

Mit zunehmender Schleimhautatrophie nimmt im allgemeinen die durchschnittliche Kryptenlänge zu. Die höchsten Werte erreicht die Kryptenlänge im vorliegenden Untersuchungsgut in der Gruppe der Coeliakie mit 320 μ (266—461 μ), wenn man von der nur in zwei Fällen untersuchten Mucoviscidose absieht.

Die Meßergebnisse der Gruppen 1—5 wurden einer statistischen Berechnung³ unterzogen. Zur Anwendung kamen Varianzanalyse, T-Test und U-Test. Dabei ergaben sich für die Zotten- und Kryptenlängen sowie für die Zotten-Krypten-Raten statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe der Coeliakie ($p < 0,05$).

Der Vergleich zwischen der Gruppe der hepatitisprakten Kinder mit der Kontrollgruppe zeigt einen signifikanten Unterschied in bezug auf die Zottenlänge, während ein Unterschied in der Kryptenlänge statistisch nicht zu sichern ist.

2 Die Präparate dieser Fälle wurden in dankenswerter Weise von Herrn Prof. Dr. S. Nordio (Universitäts-Kinderklinik Genua) zur Verfügung gestellt.

3 Herrn Dr. rer. nat. B. Knauer (Institut für Angewandte Mathematik der Universität Würzburg) danke ich für eingehende Beratung bezüglich der statistischen Verfahrenswahl sowie für die Durchführung der statistischen Analysen.

Tabelle 1. Durchschnittliche Zotten- und Kryptenlängen sowie Zotten-Krypten-Raten bei den einzelnen Krankheitsgruppen. (Der Berechnung liegen jeweils Einzelmessungen zugrunde. Pro Präparat wurden etwa 40—50 Zotten und dazugehörige Krypten ausgemessen)

Nr. Diagnose	Anzahl Pat.	Zottenlänge (μ)		Kryptenlänge (μ)		Zotten-Krypten-Rate	
		\bar{x} (Min./Max.)	SD	\bar{x} (Min./Max.)	SD	\bar{x} (Min./Max.)	SD
1 Kontrollen	6	393 (319—552)	86	179 (156—232)	28	2,298 (1,83—2,88)	0,402
2 Coeliakie	10	90* (0—191)	71	301* (236—461)	65	0,336* (0,000—0,778)	0,282
davon:							
floride	7	56 (0—164)	55	320 (266—461)	71	0,196 (0,000—0,590)	0,197
Remission	3	169 (161—191)	19	262 (236—300)	33	0,662 (0,537—0,778)	0,121
3 Hepatitis epidemica	23	264* (75—587)	123	216 (151—364)	57	1,322* (0,330—3,430)	0,746
4 Chronische Enteritis	6	282 (220—436)	89	260* (187—312)	47	1,197* (0,705—2,450)	0,710
5 Unspezifische Schleimhautschädigung bei Dystrophie	7	359 (246—510)	115	221 (148—300)	48	1,720 (0,920—2,363)	0,665
6 Muco-viscidose	2	353 (222—483)	—	328 (230—426)	—	1,332 (0,523—2,140)	—
Intestinale Lymphangi-ektasie	1	388	—	190	—	2,044	—

Die statistische Analyse ergibt bei den mit * versehenen Werten im Vergleich zur Kontrollgruppe einen signifikanten Unterschied.

Im Gegensatz hierzu läßt sich für die Zottenlänge bei der Gruppe der chronischen Enteritis im Vergleich zu derjenigen der Kontrollen keine Signifikanz sichern, während zwischen beiden Gruppen signifikante Unterschiede der Kryptenlängen bestehen. Die Zotten-Krypten-Raten unterscheiden sich sowohl in der Gruppe III (Hepatitis) als auch in der Gruppe IV (Enteritis) signifikant von derjenigen der Kontrollgruppe ($p < 0,05$).

Der Zotten-Krypten-Index muß mit zunehmender Schleimhautatrophie kleiner werden, im Falle völligen Fehlens der Zotten wäre er gleich 0.

Dieses Verhalten ist praktisch erreicht in der Gruppe der Coeliakie. Bei der floriden Coeliakie liegen die Mittelwerte aller Zotten-Krypten-Indices unter 0,6 (Tabelle 1).

Im allgemeinen wechselt der Zotten-Krypten-Index innerhalb desselben Präparates in einem gewissen Ausmaß. Um eine Vorstellung von der Verteilung der Meßwerte innerhalb eines Präparates zu erhalten, wurden die ermittelten Zotten-Krypten-Indices in die folgenden Klassen eingeteilt:

1. unter 0,6, 2. von 0,6 bis 1,6, 3. über 1,6 bis 3,5 und 4. über 3,5.

Dabei ergibt sich, daß der überwiegende Teil der Indices bei den Kontrollen zwischen 1,6 und 3,5 liegt. Mit zunehmender Schleimhautatrophie verschiebt sich das Maximum immer mehr zugunsten der Werte unter 0,6. Bei florider Coeliakie sind über 90% der Indices kleiner als 0,6 (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 2. Verhalten der Zotten-Krypten-Raten. (Der Berechnung liegen jeweils Einzelmessungen zugrunde. Pro Präparat wurden etwa 40—50 Zotten und Krypten ausgemessen)

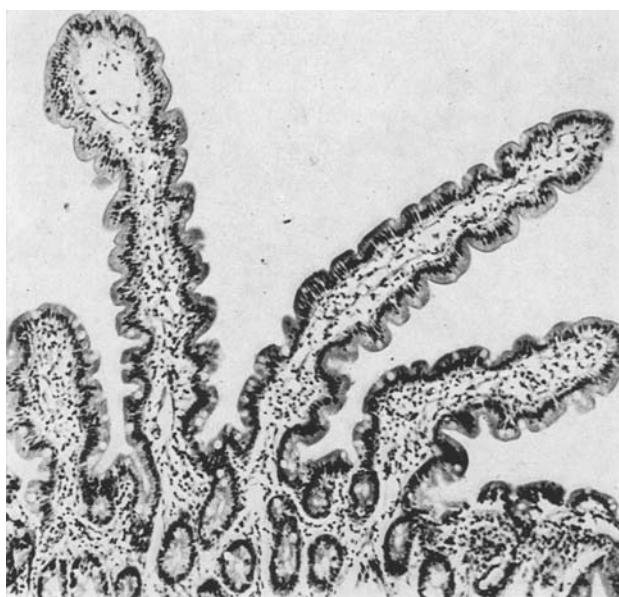
Nr.	Diagnose	Anzahl Pat.	Zotten-Krypten-Rate in % (\bar{x})			
			< 0,6	0,6—1,6	> 1,6—3,5	> 3,5
1	<i>Kontrollen</i>	6	0,0	1,5	98,5	0,0
2	<i>Coeliakie</i>	10	72,7	26,9	0,4	0,0
	davon:					
	floride	7	92,4	7,6	0,0	0,0
	Remission	3	26,5	72,0	1,5	0,0
3	<i>Hepatitis epidemica</i>	23	19,6	43,1	36,7	0,6
4	<i>Chronische Enteritis</i>	6	15,3	61,4	23,3	0,0
5	<i>Unspezifische Schleimhautschädigung bei Dystrophie</i>	7	4,4	29,0	66,0	0,6
6	Mucoviscidose	2	30,8	19,2	50,0	0,0
7	Intestinale Lymphangioktasie	1	0,0	75,9	24,1	0,0

Bei der sog. partiellen Schleimhautatrophie treten innerhalb desselben Präparates Abweichungen des Zotten-Krypten-Index sowohl nach oben als auch nach unten häufiger auf. Dem entsprechen bei der Musterung der Präparate deutliche Unregelmäßigkeiten in Form und Länge der Zotten. Solche Formbesonderheiten der Zotten sind jedoch auch beim Gesunden streckenweise zu finden.

Um eine Vorstellung von der Bedeutung der geschilderten Veränderungen zu vermitteln, wurden in Tabelle 2a einige mittels Auflichtmikroskopie erhaltene charakteristische Schleimhautbefunde den Meßergebnissen der dazugehörigen Schnittpräparate gegenübergestellt.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß dem Eindruck eines unregelmäßigen Schleimhautreliefs eine größere Variabilität der Zotten-Krypten-Raten innerhalb des Biopsiepräparates zugrunde liegt. Diese ist ihrerseits durch stärkere Größenunterschiede der einzelnen Zotten verursacht.

Das sog. blattartige Zottenbild entspricht einer meist ziemlich gleichmäßigen Verbreiterung und Verkürzung der Zotten. Von diesem zum sog. hirnwindungsartigen Schleimhautrelief gibt es fließende Übergänge. Letzteres charakterisiert die sog. partielle Schleimhautatrophie. Es ist dadurch gekennzeichnet, daß einzelne Zotten nicht mehr abgrenzbar sind und statt dessen flächenhaft angeordnete, vielfach gewunden verlaufende Erhebungen und Vertiefungen registriert



a



b

Abb. 1 a—d. Gegenüberstellung einiger charakteristischer Schleimhautbefunde, dazugehöriger Zotten-Krypten-Index. 1 Jejunum, HE, 125×. a Normales Zottenbild. ♂ 6 Jahre. Durchschnittlicher Zotten-Krypten-Index = 2,88. b Unregelmäßiges Schleimhautrelief. ♀ 5,2 Jahre. Hepatitis epidemica, 22. Tag nach Auftreten des Ikterus. Durchschnittlicher Zotten-Krypten-Index = 1,30. c Partielle Atrophie der Schleimhaut. ♂ 11,1 Jahre. Brückenzotten bei Hepatitis epidemica, 60. Tag nach Auftreten des Ikterus. Durchschnittlicher Zotten-Krypten-Index = 0,55. d Subtotale Schleimhautatrophie bei Coeliakie. ♀ 1,6 Jahre. Durchschnittlicher Zotten-Krypten-Index = 0,186

werden. Diesem Befund liegt immer eine erhebliche Zottenverkürzung zugrunde, wobei benachbarte Zotten vielfach brückenartig untereinander zusammenhängen (vgl. Abb. 1c).

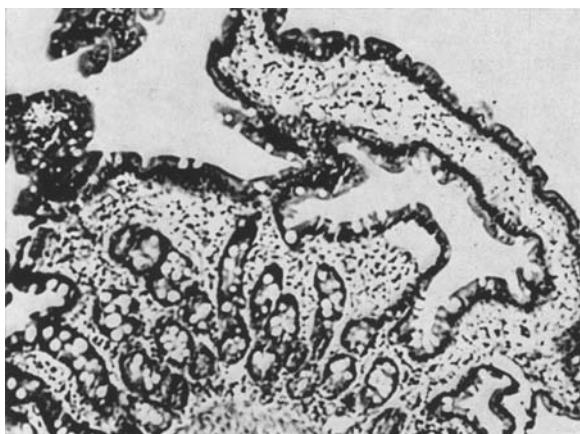


Abb. 1 c

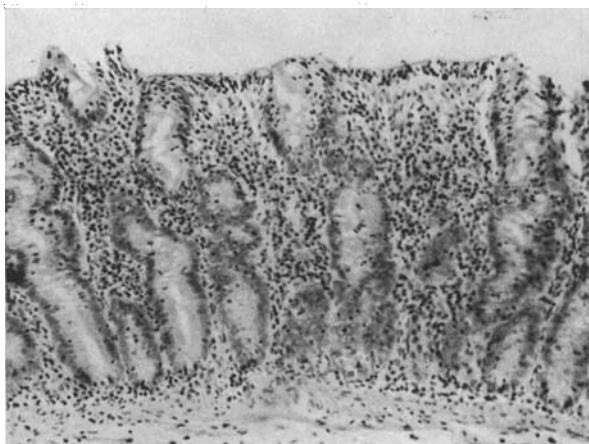


Abb. 1 d

Bei einer noch weitergehenden Verkürzung der Zotten erscheinen die zwischen ihnen befindlichen Lücken dem Auge als verlängerte Krypten und man hat bei der Auflichtungsmikroskopie den Eindruck, auf ein Straßenpflaster zu sehen. Dieser Befund entspricht als sog. Mosaikmuster der subtotalen Schleimhautatrophie, die praktisch nur bei der Coeliakie beobachtet wird. In einer derartig veränderten Schleimhaut sind eigentliche Zotten nicht mehr vorhanden, die Schleimhaut erscheint wie „rasiert“.

Unter Zugrundelegung dieser Kriterien wurde eine Klassifizierung der jeweiligen Schleimhautbefunde aufgrund der Meßergebnisse versucht.

Wenn über 50% der Indices unter einem Wert von 1,6 liegen, somit die Anzahl der „normalen“ Raten unter 50% absinkt, wird im folgenden von einer stärkeren Abweichung der Zotten-Krypten-Rate von der Norm gesprochen. In diesen Fällen besteht bei der Musterung der Präparate der Eindruck eines „im

Tabelle 2a. Gegenüberstellung einzelner charakteristischer Schleimhautbefunde bei der Untersuchung durch Auflichtmikroskopie und der dazugehörigen Meßergebnisse am Schnittpräparat

	Ergebnis der Auflichtmikroskopie	Meßergebnis am Schnittpräparat ^a			
		Zotten-Krypten-Index (%)			
		< 0,6	0,6—1,6	> 1,6—3,5	> 3,5
♀, 1,9 Jahre, Rekonvaleszenz nach Eisenmangel-anämie	<i>Normale Schleimhaut: gleichmäßig angeordnete, zarte fingerförmige Zotten</i>	0,0	0,0	100,0	0,0
♂, 2,1 Jahre, unspezifische chron. Enteritis	<i>Etwas unregelmäßiges Schleimhautrelief</i>	11,5	77,0	11,5	0,0
♂, 10,9 Jahre, Hepatitis epidemica	<i>Deutlich unregelmäßiges Schleimhautrelief</i> (Übergang zu partieller Atrophie)	50,0	40,9	9,1	0,0
♂, 7 Jahre, Hepatitis epidemica	<i>Sog. hirnwindungsartiges Schleimhautrelief</i> (<i>Partielle Atrophie</i>)	76,2	23,8	0,0	0,0
♂ 1,6 Jahre, Coeliakie	<i>Mosaikmuster der Schleimhaut</i> (<i>Subtotale Atrophie</i>)	100,0	0,0	0,0	0,0

^a Pro Präparat wurden 40—50 Zotten und dazugehörige Krypten ausgemessen.

ganzen noch normalen Schleimhautreliefs“, die einzelnen Zotten sind jedoch verbreitert, oft plump (“club shaped”, Frazer), unterschiedlich lang und hängen vielfach brückenartig untereinander zusammen. Makroskopisch entspricht diesem Befund ein etwas unregelmäßiges Oberflächenbild der Schleimhaut, das teilweise an das sog. hirnwindungsartige Schleimhautrelief der partiellen Atrophie erinnert. Derartige Befunde sind schwer einzuordnen. Sie kommen auch als Normvariante vor (Anderson und Townley, 1962; Cheli et al., 1964). Eine Aussage über ihre klinische Bedeutung ist deshalb nicht möglich.

Erst mit ihrer zunehmenden Häufung innerhalb eines Präparates gewinnen die geschilderten Abweichungen an pathognomonischer Bedeutung. Eine „subtotale Atrophie“ wird von uns dann diagnostiziert, wenn über 90 %, eine „partielle Atrophie“, wenn über 70 % der Zotten-Krypten-Raten unter einem Wert von 0,6 liegen. Bei der partiellen Atrophie können die Zotten streckenweise fehlen, so daß man an das Bild einer floriden Coeliakie erinnert wird (Abb. 1c).

Eine sichere Abweichung von der Norm ist bereits gegeben, wenn über 70 % der Zotten-Krypten-Raten kleiner als 1,6 sind. Derartige Befunde, die die meisten Autoren bereits der partiellen Atrophie zuordnen, werden von uns als „Übergang zu partieller Atrophie“ registriert.

Die geschilderten Veränderungen machen die Notwendigkeit einer Aufarbeitung des gesamten zur Verfügung stehenden Materials in Serienschnitten besonders deutlich. Sie ist in jedem Fall erforderlich, um Fehldiagnosen zu vermeiden.

Faßt man die Ergebnisse zusammen, so ergibt sich folgende Einteilung:

1. *Normale Schleimhaut*. Über 50% der Zotten-Krypten-Raten in dem Bereich $> 1,6$ —3,5.

2. *Stärkere Abweichung der Zotten-Krypten-Raten von der Norm*. Weniger als 50% der Zotten-Krypten-Raten in dem Bereich $> 1,6$ —3,5 oder darüber, mehr als 50% der Zotten-Krypten-Raten kleiner als 1,6.

3. *Übergang zu partieller Atrophie*. Weniger als 30% der Zotten-Krypten-Raten in dem Bereich $> 1,6$ —3,5 oder darüber, mehr als 70% der Zotten-Krypten-Raten kleiner als 1,6.

4. *Partielle Atrophie*. a) Weniger als 10% der Zotten-Krypten-Raten in dem Bereich $> 1,6$ —3,5 oder darüber, mehr als 90% der Zotten-Krypten-Raten kleiner als 1,6; oder b) mehr als 70% der Zotten-Krypten-Raten kleiner als 0,6.

5. *Subtotale Atrophie*. Mehr als 90% der Zotten-Krypten-Raten kleiner als 0,6. Völliges Fehlen von Zotten.

Eine subtotale Schleimhautatrophie wurde bei 6 Kindern mit Coeliakie gefunden. Eine partielle Atrophie lag bei einem Kind mit Mucoviscidose, bei 3 Kindern mit Enteritis, bei 4 Kindern mit Coeliakie sowie in 5 Fällen bei Hepatitis epidemica vor; bei weiteren 6 Kindern mit Hepatitis epidemica wurde ein Übergang zu partieller Atrophie festgestellt.

7mal kam eine stärkere Abweichung der Zotten-Krypten-Raten bei insgesamt noch normalem Zottenrelief vor.

Mitoserate

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die durchschnittlichen Werte des Mitoseindex bei den einzelnen Gruppen. In der zweiten Spalte sind die jeweils kleinsten und größten Raten innerhalb einer Gruppe angegeben. Die Tageszeit bei der Entnahme lag zwischen 9 und 11 Uhr morgens.

Tabelle 3. *Mitoseindex*

Nr.	Diagnose	Anzahl Pat.	Mitoseindex		
			\bar{x}	Min./Max.	SD
1	<i>Kontrollen</i>	6	4,18	3,0—5,2	1,02
2	<i>Coeliakie</i>	10	5,32	3,0—9,6	2,03
	davon: floride	7	5,80	3,9—9,6	2,18
	: Remission	3	4,37	3,0—6,1	1,58
3	<i>Hepatitis epidemica</i>	23	3,20	1,4—5,1	0,98
4	<i>Chronische Enteritis</i>	6	3,60	0,3—6,8	2,36
5	<i>Unspezifische Schleimhautschädigung bei Dystrophie</i>	7	3,95	1,6—6,1	1,60
6	<i>Mucoviscidose</i>	2	1,55	0,3—2,8	—
7	<i>Intestinale Lymphangiektasie</i>	1	7,80	—	—

Die statistische Analyse (T-Test) ergibt beim Vergleich der einzelnen Gruppen mit der Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied.

Die Ergebnisse wurden einer statistischen Analyse (Varianzanalyse, T-Test, U-Test) unterzogen. Es ließen sich zwischen den einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede feststellen.

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, weicht der Mittelwert des Mitoseindex auch bei 10 Fällen von Coeliakie nicht erkennbar von der Norm ab. In einem Fall von intestinaler Lymphangiektasie wurde eine auffallend hohe Mitoserate festgestellt.

Bei allen Krankheitsgruppen scheinen gegenüber der Kontrollgruppe stärkere Abweichungen vom Mittelwert vorzukommen.

Panethsche Körnerzellen

Die durchschnittlichen Werte der Anzahl der Panethschen Körnerzellen gibt die Tabelle 4. Auch hier sind Abweichungen nach oben und unten bei den einzelnen Krankheitsgruppen ausgesprochener als bei den Kontrollen. Dabei scheint eine Vermehrung der Panethschen Körnerzellen eher vorzukommen als ihre Verminderung. Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ließen sich nicht feststellen. Bei der Coeliakie werden die gleichen Zahlen beobachtet wie bei den Kontrollen. Ein völliges Fehlen der Panethschen Körnerzellen wurde von uns in keinem Fall beobachtet.

Tabelle 4. *Panethsche Körnerzellen*

Nr.	Diagnose	Anzahl Pat.	Panethsche Körnerzellen (pro 1000 Kryptenzellen)		
			\bar{x}	Min./Max.	SD
1	<i>Kontrollen</i>	6	81,60	50,00—98,00	19,30
2	<i>Coeliakie</i>	10	122,78	53,00—198,00	50,85
	davon floride	7	114,17	53,00—184,00	44,47
	davon Remission	3	140,00	64,00—198,00	68,79
3	<i>Hepatitis epidemica</i>	23	61,40	17,00—127,00	33,66
4	<i>Chronische Enteritis</i>	6	113,00	78,00—146,00	32,23
5	<i>Unspezifische Schleimhaut- schädigung bei Dystrophie</i>	7	103,33	60,00—126,00	37,54
6	<i>Mucoviscidose</i>	2	64,00	24,00—104,00	—
7	<i>Intestinale Lymphangiektasie</i>	1	108,00	—	—

Die statistische Analyse (T-Test) ergibt beim Vergleich der einzelnen Gruppen mit der Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied.

Zusammensetzung der Zellen in der Lamina propria

Die Ergebnisse der Zellauszählung gibt die Tabelle 5 wieder.

Es sei an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen, daß die angewendete grobe Differenzierungsmethode nur einen approximativen Eindruck von dem Zellbild vermitteln kann und daß die Zellen des bindegewebigen Gerüstes qualitativ nicht berücksichtigt wurden. Jedoch wird deutlich, daß die freien Zellen bei den einzelnen Krankheitsgruppen eindeutige Unterschiede aufweisen.

Während bei den Kontrollen die Lymphocyten alle anderen Zellen des Infiltrates bei weitem übertreffen, gehen die relativen Lymphocytenwerte bei der Coeliakie zugunsten eines steilen Plasmazellenanstieges zurück. Dieser Befund entspricht dem Eindruck einer vermehrten vorwiegend plasmacellulären Infiltration bei orientierender Durchsicht der Präparate. Ähnliche Verhältnisse finden sich bei der Hepatitis epidemica.

Die Ergebnisse wurden auch hier einer statistischen Analyse (Varianzanalyse, T-Test, U-Test) unterzogen.

Die Unterschiede zwischen den Lymphozyten- und Plasmazellwerten der Gruppen II (Coeliakie) und III (Hepatitis epidemica) im Vergleich zur Kontrollgruppe sind statistisch signifikant. Bei den übrigen Gruppen zeigen Lymphozyten- und Plasmazellwerte keinen Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe.

Die „Nicht-Infiltratzellen“ können bei einer Zunahme der freien Zellen prozentual zurücktreten. Eine signifikante Erniedrigung dieser Zellen gegenüber der Kontrollgruppe wird im vorliegenden Untersuchungsgut nur bei der Coeliakie gefunden.

Hervorzuheben ist die Tatsache, daß sowohl bei der Gruppe der „unspezifischen Schleimhautschädigung“ als auch bei der banalen Enteritis trotz eindeutiger Vermehrung der zellulären Infiltration keine wesentliche Verschiebung der Zellrelationen beobachtet wird.

Lediglich bei der Hepatitis epidemica wird eine eindeutige Verschiebung der Zellrelationen zugunsten der Plasmazellen gesehen, die derjenigen bei der Coeliakie vergleichbar ist (Mietens und Vogel, 1970).

Diskussion

Auf die besondere Schwierigkeit der Klassifizierung der erhobenen Befunde wird von zahlreichen Autoren hingewiesen, die sich kritisch mit der Beurteilung und vergleichenden Auswertung intestinaler Biopsiepräparate auseinandersetzt haben. Lediglich im Falle der subtotalen Schleimhautatrophie liegen die Verhältnisse einigermaßen klar. Dieser Befund ist in etwa 10% der Biopsien zu erheben. In allen übrigen Fällen, d. h. in ca. 90% der Biopsien, werden mehr oder weniger uncharakteristische Zwischenbefunde erhoben, deren Deutung der subjektiven Einstellung des jeweiligen Untersuchers weitgehend unterliegt. Die Ansichten über das, was als noch „normal“ und das, was bereits als pathologisch zu gelten hat, gehen dabei naturgemäß auseinander. Eine einheitliche Klassifizierung der Veränderungen liegt bisher nicht vor.

In dieser Arbeit wird versucht, einige Kriterien zur Beurteilung intestinaler Biopsiepräparate herauszustellen und zahlenmäßig zu vergleichen.

1. Die Ergebnisse der Schleimhautmessung von Dünndarmpräparaten stimmen mit den Angaben in der Literatur weitgehend überein (Shiner und Doniach, 1960; Thurlbeck et al., 1960; Chacko et al., 1961; Padykula, 1961; Jos, 1962; Sheehy und Floch, 1964; Madanagopalan et al., 1965; Roy-Choudhury et al., 1966). Da insbesondere die ermittelten Zotten- und Kryptenlängen der darmgesunden Kinder denjenigen aus der Literatur bei gesunden Erwachsenen entsprechen, erschien es uns berechtigt, das kleine Kollektiv von Kontrollpersonen als ausreichende Vergleichsbasis anzusehen.

Tabelle 5

Nr.	Diagnose	An- zahl Pat.	Relationen der Infiltratzellen in der Lamina propria in %					
			Lymphocyten		Plasmazellen		Eosinophile Leukocyten	
			\bar{x} (Min./Max.)	SD	\bar{x} (Min./Max.)	SD	\bar{x} (Min./Max.)	SD
1	<i>Kontrollen</i>	6	497,670 (394—550)	71,203	178,170 (126—282)	61,879	104,500 (62—136)	292,220
2	<i>Coeliakie</i>	10	326,200* (232—470)	80,545	401,200* (249—502)	85,832	148,400 (74—200)	40,164
	davon:							
	floride	7	280,570 (232—316)	30,016	439,710 (344—502)	54,850	142,290 (74—196)	39,250
	Remission	3	432,670 (380—470)	46,918	311,330 (249—405)	82,585	162,670 (110—200)	46,918
3	<i>Hepatitis epidemica</i>	23	137,170* (30—514)	124,240	528,740* (30—720)	171,990	144,170 (62—274)	50,175
4	<i>Chronische Enteritis</i>	6	515,330 (296—638)	136,490	206,670 (70—368)	120,730	134,330 (78—168)	38,521
5	<i>Unspezifische Schleimhaut- schädigung bei Dystrophie</i>	7	506,140 (198—676)	180,400	204,290 (72—468)	146,220	113,860 (0—184)	58,715
6	<i>Mucoviscidose</i>	2	379,000 (82—676)	—	293,000 (70—516)	—	178,000 (120—236)	—
7	<i>Intestinale Lymphangi- ektasie</i>	1	130,000 —	—	230,000 —	—	448,000 —	—

Die statistische Analyse ergibt bei den mit * versehenen Werten im Vergleich zur

Die in unserem Untersuchungsgut nachgewiesene Verlängerung der Krypten bei chronischer Enteritis entspricht den Befunden von Abrams et al. (1963), die bei experimenteller Enteritis als Ursache der Kryptenverlängerung eine Differenzierungsstörung der Epithelzellen nachgewiesen haben.

Roy-Choudhury hatte erstmalig den Versuch unternommen, anhand von Schleimhautmessungen eine Klassifizierung der Biopsiebefunde vorzunehmen, die er in Schweregrade I, II und III unterteilt. Auf die besondere Aussagekraft des Zotten-Krypten-Index als Maß für den Grad der vorliegenden Schleimhautveränderungen haben vor allem Madanagopalan et al. (1965) und Roy-Choudhury (1966) hingewiesen.

Von allen genannten Autoren wurden jeweils die Mittelwerte der gewonnenen Meßergebnisse angegeben. Wir haben zusätzlich versucht, den Grad der Abweichung von den als „normal“ geltenden Zotten-Krypten-Raten innerhalb eines Biopsiepräparates zu erfassen. Zu diesem Zweck wurden die einzelnen Meßergebnisse in 4 Klassen eingeordnet:

1. unter 0,6, 2. 0,6—1,6, 3. über 1,6—3,5, 4. über 3,5.

Tabelle 5

Neutrophile Leukocyten		Mastzellen		Phagocyten		Nicht-Infiltratzellen	
\bar{x} (Min./Max.)	SD	\bar{x} (Min./Max.)	SD	\bar{x} (Min./Max.)	SD	\bar{x} (Min./Max.)	SD
1,333 (0—3)	1,211	0,0 —	0	8,333 (0—18)	8,214	210,000 (87—356)	85,793
7,500 (0—34)	11,128	0,0		3,100 (0—12)	3,843	113,600 (66—183)	37,700
4,143	13,158						
3,667	2,517						
8,435 (0—76)	17,119	0,0 —	0	14,130 (0—40)	12,907	167,350 (32—325)	73,756
4,667 (0—18)	6,772	0,0	0	14,667 (0—52)	20,344	124,330 (44—180)	52,740
1,714 (0—6)	2,430	1,143 (0—8)	3,024	4,857 (0—10)	3,805	168,000 (120—252)	52,456
12,000 (4—20)	—	0,0	—	6,000 (0—12)	—	132,000 (130—134)	—
24,000	—	0,0	—	4,000	—	164,000	—
—							

Kontrollgruppe einen signifikanten Unterschied.

Schleimhautpräparate, die bei der Auflichtungsuntersuchung einen von der Norm abweichenden Befund boten, zeigten dabei eine deutliche Verschiebung des Maximums der Zotten-Krypten-Raten zugunsten der Indices unter 1,6.

Durch diese Methode ist es möglich, auch einen stark wechselnden Schleimhautbefund innerhalb eines Biopsiepräparates zahlenmäßig zu erfassen, bei dem die Mittelwerte der Meßergebnisse einen völlig normalen Wert ergeben könnten.

Als Vorzug erweist sich die angegebene Klassifizierung insbesondere auch bei der partiellen Schleimhautatrophie, deren Diagnose Schwierigkeiten bereiten kann. Vor allem Grenzbefunde können mit Hilfe der Schleimhautmessung leichter eingeordnet werden.

Der wesentliche Vorteil unserer Methode liegt jedoch in der Gewinnung exakter Kriterien, wodurch die vergleichende Auswertung eines größeren Kollektivs entscheidend erleichtert wird.

2. Der Mittelwert der Mitoseraten liegt bei den von uns untersuchten Kontrollen mit 4,18 deutlich über den in der Literatur für Erwachsene angegebenen Zahlen (vgl. Shiner und Doniach, 1960; Creamer, 1962; Bertalanffy

und Nagy, 1961; Yardley et al., 1962; Löhrs et al., 1969). Creamer hat das Verhalten der Mitoseraten in der Dünndarmschleimhaut gesunder Kinder untersucht und kommt ebenfalls zu einem relativ hohen Mittelwert von $3,9 \pm 0,2$. Es ist demnach wahrscheinlich, daß die Mitoseraten in der kindlichen Dünndarmschleimhaut höher sind als beim Erwachsenen.

Bei allen von uns untersuchten nicht der Coeliakie zugehörigen Fällen von Malabsorptions-Syndrom liegen die Mittelwerte der Mitoseraten im unteren Normbereich. Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Krankheitsgruppen und der Kontrollgruppe lassen sich nicht feststellen. Gegenüber der Gruppe darmgesunder Kinder werden jedoch häufiger Abweichungen des Mitoseindex nach oben und nach unten gefunden. Möglicherweise ist es vom Ausmaß einer die Dünndarmschleimhaut treffenden Schädigung abhängig, ob sie zu einer vermehrten oder verminderten Regeneration Anlaß gibt. Auch der Zeitpunkt der Biopsie nach einer vorangegangenen Schädigung dürfte für den Grad der Epithelzellregeneration maßgeblich sein. Schließlich ist in allen Fällen einer Dystrophie eine Verminderung der Regeneration durch Eiweißverarmung der Epithelzellen möglich, die derjenigen beim Hungernden entspricht (Brown et al., 1963; Brunser et al., 1966, Hopper et al., 1968).

Auch in 10 unserer Fälle von Coeliakie weicht der Mittelwert des Mitoseindex nicht erkennbar von der Norm ab. Dieser Befund entspricht der Beobachtung von Creamer aufgrund autoradiografischer Untersuchungen (1962), daß nämlich bei der Coeliakie nicht die Zellteilung, sondern die Ausreifung der Epithelzellen gestört ist. Zu einer ähnlichen Schlußfolgerung waren Padykula et al. (1961) aufgrund histochemischer Untersuchungen gekommen.

3. Die Bedeutung der Panethschen Körnerzellen für die Verdauung ist noch nicht geklärt (Hally, 1958; Eder und Nolte, 1963; Müller et al., 1965; Riecken und Pearse, 1966; Windisch, 1967; Creamer, 1967; Lewin, 1968). Nach den Untersuchungen von Windisch ist es wahrscheinlich, daß diesen Zellen eine digestive Funktion im Verdauungskanal zukommt. Die Verminderung dieser Zellen, die von Creamer et al. bei der Coeliakie angegeben wurde, konnte von anderen Autoren nicht bestätigt werden [Indian J. Pediat. 34, 388 (1967)]. Sicher ist, daß ihre Verminderung leicht durch Ausschüttung der charakteristischen Granula in Abhängigkeit von der Verdauungstätigkeit vorgetäuscht werden kann (Indian J. Pediat. 34). In unserem Untersuchungsgut sind eindeutige Abweichungen im Vergleich zu den untersuchten Kontrollpersonen nicht festzustellen.

4. Von besonderem Interesse ist die Untersuchung der Zellzusammensetzung in der Lamina propria. Wie bei dem Vergleich der einzelnen Krankheitsgruppen deutlich wird, muß eine Vermehrung der Infiltratzellen nicht unbedingt zu einer Verschiebung der Zellrelationen führen (Tabelle 5). Vielmehr ist anzunehmen, daß das Verhältnis der einzelnen Zelltypen zueinander bei unveränderter Abwehrlage des Organismus weitgehend konstant bleibt.

Eine eindeutige Verschiebung der Infiltratzellen zugunsten der Plasmazellen wird außer bei der Coeliakie bei der Hepatitis epidemica gefunden. Es wird angenommen, daß in beiden Fällen eine veränderte immunologische Aktivität der Darmschleimhaut vorliegt. Dieser Annahme würde die bei diesen Erkrankungen nachgewiesene Veränderung der Immunglobuline im Serum entsprechen.

(Brown et al., 1969; Immonen, 1967; Mietens, 1969; Wollheim, 1966). Die wenigen bisher vorliegenden immunfluoreszenz-mikroskopischen Befunde an der Dünndarmschleimhaut stimmen ebenfalls mit dieser Deutung überein (Nordio, 1968; Waldmann, 1968).

Nicht zu entscheiden ist die Frage, ob eine Verschiebung der Zellrelationen zugunsten der Plasmazellen als Ausdruck einer Lokalreaktion am Ort des Antigen-eintrittes zu gelten hat oder ob sie einer allgemein gesteigerten Aktivität des lymphoreticulären Gewebes im Darm entspricht. Vor allem immunfluoreszenz-mikroskopische Untersuchungen der Schleimhaut dürften hier weitere Rück-schlüsse ermöglichen.

Literatur

- Abrams, G. D., Schneider, H., Formal, S. B., Sprinz, H.: Cellular renewal and mucosal morphology in experimental enteritis. *Lab. Invest.* **12**, 1241—1248 (1963).
- Amman, R.: Celiac and celiac-like mucosal changes of the small intestine. *Gastroenterologia (Basel)* **103**, 295—307 (1965).
- Anderson, C. M.: Histological changes in the duodenal mucosa in celiac disease—reversibility during treatment with a wheat gluten-free diet. *Arch. Dis. Childh.* **35**, 419—427 (1960).
- Frazer, A. C., French, J. M., Hawkins, C. F., Ross, C. A. C., Sammons, H. G.: The influence of gluten and antibacterial agents on fat absorption in the sprue syndrome. *Gastroenterologia (Basel)* **81**, 98—103 (1952).
- Townley, R. W.: In: *Intestinal biopsy*. Ciba Foundation Study Group **14**, 39—53 (1962).
- Ashworth, C. T., Chears, W. C.: Follow-up of intestinal biopsy in nontropical sprue after gluten-free diet and remission. *Fed. Proc.* **21**, 880—890 (1962).
- Bank, S., Marks, I. N., Moshal, M. G., Timme, A.: Peroral intestinal biopsy: Analysis of results in 134 patients. *S. Afr. med. J.* **38**, 451—458 (1964).
- Bertalanffy, F. D., Nagy, K. P.: Mitotic activity and renewal rate of the epithelium cells of human duodenum. *Acta anat. (Basel)* **45**, 362—370 (1961).
- Booth, C. C., Stewart, J. S., Holmes, R., Brachenburg, W.: Dissecting microscope appearance of intestinal mucosa. In: *Intestinal biopsy*. Ciba Foundation Study Group **14**, 2—23 (1964).
- Brandborg, L. L., Rubin, C. E., Quinton, W. E.: A multipurpose instrument for suction biopsy of the esophagus, stomach, small bowel, and colon. *Gastroenterology* **37**, 1—16 (1959).
- Brown, H. O., Levine, M. L., Liphin, M.: Inhibition of intestinal epithelial cell renewal and migration induced by starvation. *Amer. J. Physiol.* **205**, 868—872 (1963).
- Brown, W. R.: Immunoglobulins of intestinal fluids. *Gastroenterology* **57**, 368—369 (1959).
- Brunser, O., Reid, A., Mönckeberg, F., Maccioni, A., Contreras, I.: Jejunal biopsies in infant malnutrition: with special reference to mitotic index. *Pediatrics* **38**, 605—612 (1966).
- Buchan, D. J., Gerrard, J. W.: Celiac disease. Problems in diagnosis and effects of a gluten-free diet. *Ann. intern. Med.* **57**, 85—95 (1962).
- Bullough, W. S.: Mitotic activity and carcinogenesis. *Brit. J. Cancer* **4**, 329—336 (1950).
- Cameron, A. H., Astley, R., Hallowell, M., Rawson, A. B., Miller, C. G., French, J. M., Hubble, D. V.: Duodeno-jejunal biopsy in the investigation of children with celiac disease. *Quart. J. Med.* **31**, 125—140 (1962).
- Chacko, C. J. G., Job, C. K., Johnson, S., Baker, S. J.: Histopathological changes in the upper jejunum in tropical malabsorption syndrome studied by transoral biopsy. *Indian. J. Path. Bact.* **4**, 203—213 (1961).
- Cheli, R., Dodero, M., Celle, G.: On the histology and histopathology of the jejunal mucosa obtained by biopsy-observations and critical analysis. *Gastroenterologia (Basel)* **102**, 111—124 (1964).
- Clark, P. A., Harland, W. A.: Experimental malabsorption with jejunal atrophy induced by colchicine. *Brit. J. exp. Path.* **44**, 520—523 (1963).

- Cocco, A. E., Dohrmann, M. J., Hendrix, T. R.: Reconstruction of normal jejunal biopsies: three-dimensional histology. *Gastroenterology* **51**, 24—31 (1966).
- 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).
- Cook, G. C., Kajubi, S. K., Lee, F. D.: Jejunal morphology of the African in Uganda. *J. Path. Bact.* **98**, 157—169 (1969).
- Creamer, B.: Dynamics of the mucosa of the small intestine in idiopathic steatorrhea. *Gut* **3**, 295—300 (1962).
- Small intestinal mucosal dynamics and the environment. *Brit. med. J.* **1964 II**, 1373—1375.
- Paneth cell function. *Lancet* **1967 I**; 314—316.
- Pink, I. J.: Paneth cell deficiency. *Lancet* **1967 I**, 304—306.
- Shorter, R. G., Bamforth, J.: The turnover and shedding of epithelial cells. *Gut* **2**, 110—118 (1961).
- Culver, P. J., Benson, J. A., Strauß, E., Jones, Ch. M.: Some observations on the malabsorption syndrome, based on the use of absorption tests and biopsy of the small intestine. *Gastroenterology* **36**, 459—466 (1959).
- David, H.: Zum Mechanismus der Zellabstoßung im Bereich der Dünndarmzotten (Elektronenmikroskopische Untersuchungen). *Virchows Arch. path. Anat.* **342**, 19—25 (1967).
- Liseewski, G., Marx, J.: Zur Problematik der Resorptionsstörungen bei chronischer Enteritis. Ein Beitrag zur Pathogenese des Malabsorptionssyndroms. *Dtsch. Gesundh. Wes.* **22**, 385—394 (1967).
- Doniach, I., Shiner, M.: Duodenal and jejunal biopsies. *Gastroenterology* **33**, 71—86 (1957).
- Histopathology of the stomach in pernicioius anemia and jejunum in steatorrhea. *Brit. J. Radiol.* **33**, 238—342 (1960).
- Eder, M.: Experimentelle Untersuchungen über Schädigungen der Darmschleimhaut. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **49**, 330—333 (1965).
- Die Zellerneuerung im Magen-Darm-Trakt. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **50**, 75—90 (1966).
- Die Bedeutung des „Turnover“ von Epithelersatz und -differenzierung für die Orthologie und Pathologie der Dünndarmfunktion. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **53**, 45—80 (1969).
- Löhrs, U.: Experimentelle Regenerationsstörungen der Darmschleimhaut. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **210**, 202—216 (1965).
- Nolte, H. J.: Histochemische und experimentelle Untersuchungen an Panethschen Körnerzellen. *Naturwissenschaften* **50**, 485 (1963).
- Wille, H., Midorikawa, O.: Der Einfluß der Fixation bei histochemischen Untersuchungen an enterochromaffinen Zellen und Panethschen Körnerzellen. *Z. Zellforsch. Abt. Histochem.* **3**, 54—64 (1962).
- Ferguson, A., Maxwell, J. D., Carr, K. E.: Progressive changes in the small intestinal villous pattern with increasing length of gestation. *J. Path. Bact.* **99**, 87—91 (1969).
- Frazer, A. C.: Section of endocrinology. Discussion on some problems of steatorrhea and reduced stature. *Proc. roy. Soc. Med.* **49**, 1009—1013 (1956).
- La stéatorrhée. *Expos. ann. Biochim. méd.* **19**, 87—106 (1958).
- Fat absorption and its disorders. *Brit. med. Bull.* **14**, 212—220 (1958).
- Causal and consequential factors in small intestinal incompetence, with particular reference to celiac disease. *Ann. paediat. (Basel)* **107**, 368—382 (1962).
- Fletcher, R. F., Ross, A. C., Shaw, B., Sammons, H. G., Schneider, R.: Gluten-induced enteropathy. The effect of partially digested gluten. *Lancet* **1959 II**, 252—255.
- French, G. M., Gaddie, R., Smith, N. M.: Tropical sprue. A study of seven cases and their response to combined chemotherapy. *Quart. J. Med.* **25**, 333—351 (1956).
- Friedman, N. B.: Cellular dynamics in the intestinal mucosa: The effect of irradiation on epithelial maturation and migration. *J. exp. Med.* **81**, 553—557 (1945).
- Girwood, R. H., Delamore, I. W., Williams, A. W.: Jejunal biopsy in malabsorptive disorders of the adult. *Brit. med. J.* **1961 II**, 319—322.
- Halley, A. D.: The fine structure of the paneth cell. *J. Anat. (Lond.)* **92**, 268—276 (1958).

- Hartman, R. S., Butterworth, C. E., Hartman, R. E., Crosby, W. H., Shirai, A.: An electron microscopic investigation of the jejunal epithelium in sprue. *Gastroenterology* **38**, 506—516 (1960).
- Holmes, R., Hourihane, D. O. B., Booth, C. C.: The mucosa of the small intestine. *Postgrad. med. J.* **37**, 717 (1961).
- — — Dissecting-microscope appearances of jejunal biopsy specimens from patients with „idiopathic steatorrhea“. *Lancet* **1961 I**, 81—83.
- Hopper, A. F., Wannemacher, R. W., MacGovern, P. A.: Cell population changes in the intestinal epithelium of the rat following starvation and protein-depletion. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **128**, 695—698 (1968).
- Humes, H. W., Adlersberg, D.: Pathologic changes in the small bowel in idiopathic sprue: biopsy and autopsy findings. *Gastroenterology* **35**, 142—154 (1958).
- Jeffries, G. H., Weser, E., Sleisenger, M. H.: Malabsorption. *Gastroenterology* **46**, 434—466 (1964).
- Jos, J., Frézal, J., Rey, J., Lamy, M.: Étude histochimique de la muqueuse intestinale chez l'enfant. II. La maladie coeliaque. *Ann. Histochem.* **12**, 165—179 (1967).
- Kamer, J. H., van de, Weijers, H. A.: Celiac disease. IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with celiac disease. *Acta paediat.* **42**, 223—231 (1953).
- Kuitunen, P.: Histopathology of the small bowel in malabsorption states. *Proc. 15. North. Ped. Congr. (Bergen)*, June 28. Jul. 1, 1967 (Acta paediat. scand; Suppl. **177**)
- Leblond, C. P., Stevens, C. E.: The constant renewal of the intestinal epithelium in the albino rat. *Anat. Rec.* **100**, 357—371 (1948).
- Lesher, S., Walburg, H. E., Sacher, G. A.: Generation cycle in the duodenal crypt cells of germfree and conventional mice. *Nature (Lond.)* **202**, 884—886 (1964).
- Lewin, K.: The Paneth cell in health and disease. *Ann. Roy. Coll. Surg. Eng.* **44**, 23—37 (1969).
- Linss, W., Geyer, G.: Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen der Panethschen Zellen im Jejunum der Maus mit besonderer Berücksichtigung ihrer Granula. *Anat. Anz.* **117**, 138—153 (1965).
- Lipkin, M., Sherlock, P., Bell, B.: Cell proliferation kinetics in the gastrointestinal tract of man. *Gastroenterology* **45**, 721—799 (1968).
- Löhrs, U., Wiebecke, B., Eder, M.: Zit. nach Eder, M. Verh. dtsch. Ges. Path. **53**, 45—80 (1969).
- Loehry, C. A., Creamer, B.: Postmortem study of small intestinal mucosa. *Brit. med. J.* **1966 I**, 827—829.
- — — The three-dimensional structure of the human small intestinal mucosa in health and disease. *Gut* **10**, 6—12 (1969).
- Croft, D. N., Singh, A. K., Creamer, B.: Cell turnover in the rat small intestinal mucosa: An appraisal of cell loss. *Gut* **10**, 13—18 (1968).
- Lojda, Z., Fric, P., Jodl, J.: Histochemie des Dünndarmes bei der Malabsorption. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **53**, 93—110 (1969).
- MacDonald, W. C., Brandborg, L. L., Flick, A. L., Trier, J. S., Rubin, C. E.: Studies on celiac sprue. IV. The response of the whole length of the small bowel to a gluten-free diet. *Gastroenterology* **47**, 573—589 (1964).
- Madanagopalan, N., Shiner, M., Rowe, B.: Measurements of small intestinal mucosa obtained by peroral biopsy. *Amer. J. Med.* **38**, 42—53 (1965).
- McMinn, R. M. H.: The rate of renewal of intestinal epithelium in the albino rat. *J. Anat. (Lond.)* **88**, 527—532 (1954).
- McNeish, A.: Jejunal biopsy in infants and underweight children. *Arch. Dis. Childh.* **42**, 623—625 (1967).
- Mietens, C.: Untersuchungen der Immunglobuline bei Patienten mit Coeliakie. *Mschr. Kinderheilk.* **117**, 248 (1969).
- Vogel, A.: Antikörper gegen Nahrungsproteine und Veränderungen der Dünndarmschleimhaut bei Kindern mit Hepatitis epidemica. *Dtsch. med. Wschr.* **17**, 950—954 (1970).
- Nordio, S., Borrone, C., Marchi, A. G.: The immunoglobulins of intestinal mucosa of children in celiac disease and other pathological conditions. *Helv. paediat. Acta* **22**, 320—330 (1967).

- Nuñez-Montiel, O., Bauzá, C. A., Haydeé, Sepneveday, O. B. T.: La biopsia gastrointestinal por aspiración en pediatría. X. Ultraestructura de la mucosa yeyunal en la enfermedad celiaca (síndrome de malabsorción). *Arch. Pediat. Urug.* **33**, 458—468 (1962).
- Padykula, H. A., Strauss, E. W., Ladman, A. J., Gardner, F. H.: A morphological and histochemical analysis of the human jejunal epithelium in nontropical sprue. *Gastroenterology* **40**, 735—765 (1961).
- Pink, I. J., Creamer, B.: Response to a gluten-free diet of patients with the celiac syndrome. *Lancet* **1967 I**, 300—304.
- Quastler, H., Sherman, F. G.: Cell population kinetics in the intestinal epithelium of the mouse. *Exp. Cell Res.* **17**, 420—438 (1959).
- Riecken, E. O., Pearse, A. G. E.: Histochemical study on the Paneth cell in the rat. *Gut* **7**, 66—73 (1966).
- Roy-Choudhury, D., Cooke, W. T., Tan, D. T., Banwell, J. G., Smits, B. J.: Jejunal biopsy: criteria and significance. *Scand. J. Gastroent.* **1**, 57—74 (1966).
- Royer, M., Mazure, P. A.: Revue des travaux argentins de gastroenterología. *Gastroenterología (Basel)* **83**, 295—311 (1955).
- Rubin, C. E.: Celiac disease and idiopathic sprue. Some reflections on reversibility, gluten and intestine. *Gastroenterology* **39**, 260—261 (1960).
- Malabsorption: celiac sprue. *Ann. Rev. Med.* **12**, 39—54 (1961).
- Brandborg, L. L., Flick, A. L., Phelps, P. C., Parmentier, C., Niel, S. van: Studies of celiac sprue. III. *Gastroenterology* **43**, 621—641 (1962).
- — Fluch, A. L., Parmentier, C., Phelps, P. C., Niel, S. van: The effect of wheat instillation into the proximal ileum of patients with idiopathic sprue. *J. clin. Invest.* **39**, 1023 (1960).
- — Phelps, P. C., Taylor, H. C.: Studies of celiac disease. I. *Gastroenterology* **38**, 28—49 (1960).
- — — Murray, C. V., Stemler, R., Horrey, C., Volwieler, W.: Studies of celiac disease. II. *Gastroenterology* **38**, 517—532 (1960).
- Dubbins, W. O.: Peroral biopsy of the small intestine. A review of its usefulness. *Gastroenterology* **49**, 676—697 (1965).
- Sakula, J., Shiner, M.: Celiac disease with atrophy of the small intestinal mucosa. *Lancet* **1957 II**, 876—877.
- Selzman, H. M., Liebelt, P. A.: A cytochemical analysis of Paneth cell secretion in the mouse. *Anat. Rec.* **140**, 17—22 (1961).
- — Paneth cell granule of mouse intestine. *J. Cell Biol.* **15**, 136—139 (1962).
- Sheehy, T. W., Artenstein, M. S., Green, R. W.: Small intestinal mucosa in certain viral diseases. *J. Amer. med. Ass.* **190**, 1023—1028 (1964).
- Floch, M. H.: The small intestine. Its function and diseases. New York: Harper and Row 1964.
- Sheldon, W., Simpkiss, M.: Prognosis in celiac disease. *Ann. paediat. (Basel)* **197**, 363—367 (1961).
- Tempany, E.: Small intestine peroral biopsy in celiac children. *Gut* **7**, 481—489 (1966).
- Shiner, M.: Duodenal biopsy. *Lancet* **1956 I**, 17—19.
- Birbeck, M. S. C.: *Gut* **2**, 277 (1961).
- Doniach, I.: Histopathologic studies in steatorrhea. *Gastroenterology* **38**, 419—440 (1960).
- Shorter, R. G., Moertel, Ch. G., Titus, J. L., Reitemeier, R. J.: Cell kinetics in the jejunum and rectum of man. *Amer. J. dig. Dis.* **9**, 760—763 (1964).
- Swanson, V. L., Thomassen, R. W.: Pathology of the jejunal mucosa in tropical sprue. *Amer. J. Path.* **46**, 511—551 (1965).
- Taylor, I. J., Flaa, R. C.: Histochemical analysis of Paneth cell granules in rats. *Arch. Path.* **77**, 278—285 (1964).
- Thurlbeck, W. M., Benson, J. A., and Dudley, H. R.: The histopathologic changes of sprue and their significance. *Amer. J. clin. Path.* **34**, 108—117 (1960).
- Townley, R. R. W., Cass, M. H., Anderson, C. M.: Small intestinal mucosal patterns of celiac disease and idiopathic steatorrhea seen in other situations. *Gut* **5**, 51—55 (1964).

- Trier, J. S.: The Paneth cells: an enigma. *Gastroenterology* **51**, 560—562 (1966).
— Lorenzson, V., Groehler, K.: Pattern of secretion of Paneth cells of the small intestine of mice. *Gastroenterology* **53**, 240—249 (1967).
— Rubin, C. E.: Electron microscopy of the small intestine: a review. *Gastroenterology* **49**, 574—603 (1965).
Verzár, F., McDougall, E. J.: Absorption from the intestine. London: Longmans Green 1936.
Waldman, T. A., Steinfeld, J. L., Dutcher, T. F.: The role of the gastrointestinal system in „idiopathic hypoproteinemia“. *Gastroenterology* **54**, Suppl. 795—796 (1968).
Wiebecke, B., Eder, M., Heybowitz, R.: Änderungen in der Epithelregeneration der Dünndarmschleimhaut der Maus im Hungerzustand. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **52**, 446—449 (1968).
Windisch, M. C.: Étude morphologique des cellules de Paneth dans diverses conditions physiologiques. *Rev. canad. Biol.* **25**, 167—174 (1966).
Wollheim, F.: Persönliche Mitteilung. Zit. in: Janeway, Ch. A., Rosen, F. S., Merler, E., and Alper, Ch. A.: The gamma globulins. Boston: Little, Brown and Company 1966/67.
Wright, R. D., Jennings, M. A., Florey, H. W., Lium, R.: Influence of nerves and drugs on secretion by small intestine and an investigation of enzymes in intestinal juice. *Quart. J. exp. Physiol.* **30**, 73—120 (1940).
Yardley, J. H., Bayless, T. M., Norten, J. H., Hendrix, T. R.: Celiac disease. A study of the jejunal epithelium before and after gluten-free diet. *New Engl. J. Med.* **267**, 1173—1179 (1962).
Zetterquist, H.: The ultrastructural organisation of the columnar absorbing cells of the mouse jejunum. Thesis. From the department of anatomy, Karolinska Institutet, Stockholm. Aktiebolaget Godvil (1956).
— Hendrix, T. R.: A preliminary note on an ultrastructural abnormality of the intestinal epithelium in adult celiac disease (nontropical sprue) which is reversed by a gluten free diet. *Bull Johns Hopkins Hosp.* **106**, 240—249 (1960).

Dr. Annemarie Vogel
Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Institut für Pathologie
D-1000 Berlin 45
Hindenburgdamm 30
Deutschland