

Zur cytologischen Ultrastruktur des Schleimhautstroma bei Enteropathien, insbesondere bei der idiopathischen Steatorrhoe

H. F. OTTO und W. MARTIN

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 13. April 1971

On the Cytological Ultrastructure of the Mucosal Stroma of Intestinal Enteropathy, Especially of Idiopathic Steatorrhoea

Summary. This investigation was designed to study the reactions of mesenchymal cells in enteropathy by means of jejunal biopsies. The biopsy material was intentionally obtained from unselected patients and was studied with magnifying lens, light and electron microscopy. Uniform lesions were found only in coeliac disease. Other primary or secondary enteropathic diseases were associated with non-characteristic and variable histomorphological changes not allowing a definite classification.

In idiopathic steatorrhoe the typical findings are: flat mucosa, a significant increase of lymphocytes in interepithelial spaces (15.7% in 1000 epithelial cells as compared to 7.0 to 7.5% normally), and an intense infiltration of the stroma by plasma cells and lymphocytes. Flat mucosa can be considered as a quantitatively specific sign in idiopathic steatorrhoe compared with findings in enteropathic disease of other etiology. Morphologically the plasma cells appear to be activated. Some of the lymphocytes seem to be in a state of initial transformation. Because of these findings the close contact of lymphocytes and epithelial cells suggest immunological factors determining the course of idiopathic steatorrhoe.

Morphologically it can not be decided, however, if the interepithelialy arranged lymphocytes are immunologically competent or active or if they have to be considered as a memory-cell-type.

Zusammenfassung. Es wird an Hand von Dünndarmbiopsien über mesenchymale Zellreaktionen bei Enteropathien, insbesondere bei der idiopathischen Steatorrhoe berichtet. Das Biopsiematerial eines unausgewählten Krankengutes wurde luppen- und lichtmikroskopisch sowie elektronenoptisch untersucht. Lediglich in der Gruppe der idiopathischen Steatorrhoe („coeliac sprue“) fanden sich konstante Veränderungen. Die übrigen primären oder sekundären enteropathischen Affektionen sind histomorphologisch uncharakteristisch und inkonstant. Eine diagnostische Abgrenzung der einzelnen Krankheitsbilder ist von morphologischer Seite nicht möglich.

Für die idiopathische Steatorrhoe sind eine subtotale Zottenatrophie („flat mucosa“), eine signifikante Erhöhung interepithelial gelegener Lymphocyten (15,7% auf 1000 Epithelzellen bei Normwerten zwischen 7,0 und 7,5%) und eine massierte, vorwiegend plasmacellularäre und lymphocytäre Stromainfiltration kennzeichnend. Die Plasmazellen zeigen die morphologischen Kriterien der Stimulation, ein Teil der Lymphocyten die einer initialen Transformation. Auf Grund dieser Befunde wird eine mögliche immunologische Komponente im Ablauf der idiopathischen Steatorrhoe diskutiert. Auch die engen lymphoepithelialen Beziehungen könnten auf Immunphänomene hinweisen. Es muß offen bleiben, ob es sich bei den interepithelialen Lymphocyten um immunkompetente, immunologisch aktive oder um sog. Memory-Zellen handelt.

Seit der Einführung der peroralen Enterobiopsie (Shiner, 1956) sind zahlreiche Befunde hinsichtlich der formalen Pathogenese der idiopathischen Steatorrhoe („coeliac sprue“, Rubin u. Mitarb., 1962) erhoben worden (Rubin u. Dobbins, 1965; Trier u. Rubin, 1965; Trier, 1967; Becker, 1969; Eder, 1969; Lojda u. Mitarb., 1969, 1970; Riecken, 1970). Dabei hat sich gezeigt, daß bei den verschiedenen Enteropathien offenbar nur quantitative Unterschiede der histomorphologischen Veränderungen der Dünndarmschleimhaut bestehen. Die subtotalen Zottenatrophie („flat mucosa“, Booth u. Mitarb., 1962) ist zwar charakteristisch für die idiopathische Steatorrhoe, jedoch keinesfalls pathognomonisch. Totalatrophien der Schleimhautzotten sind auch nach Magenresektion (Shiner u. Doniach, 1960), bei Colitis ulcerosa (Salem u. Mitarb., 1964), bei extra-gastro-intestinalen malignen Tumoren (Creamer, 1964), bei sog. Ileojunitis (Collins u. Isselbacher, 1965), bei Dermatitis herpetiformis (Marks u. Mitarb., 1966, 1968; Laguens u. Mitarb., 1971) sowie bei Adipositas unter radikaler Nahrungskarenz (Pittman, 1966) beschrieben worden.

Bei der Erörterung der pathogenetischen Mechanismen standen bisher die ultrastrukturellen Alterationen des Deckepithels der Dünndarmmucosa im Mittelpunkt. Veränderungen des Stratum proprium mucosae, der Tunica submucosa, auch der Blut- und Lymphgefäß haben in diesem Zusammenhang weniger Beachtung gefunden (s. auch Shiner, 1966). Es soll daher in der vorliegenden Arbeit über celluläre Mesenchymveränderungen der Dünndarmschleimhaut an Hand eines Patientengutes mit unterschiedlichen enteralen Affektionen berichtet werden, besonders im Hinblick auf ihre Bedeutung für mögliche Immunmechanismen im Ablauf verschiedener Enteropathien, vorzugsweise der idiopathischen Steatorrhoe (s. auch Taylor u. Mitarb., 1964; Taylor, 1965; Immonen u. Mitarb., 1966; Visakorpi u. Mitarb., 1966, 1967; Hobbs u. Hepner, 1968; Hobbs u. Mitarb., 1969; Asquith, 1969; Ambs, 1969; Housley u. Mitarb., 1969; Mietens u. Mitarb., 1971; Ginsberg, 1971).

Material und Methode

Die Tabelle informiert über das untersuchte Krankengut.

Die Biopsien wurden mit der Crosby-Kugler-Sonde unter röntgenologischer Positionskontrolle überwiegend aus dem oberen Jejunum, selten aus dem Duodenum gewonnen. Unmittelbar nach der Entnahme wurde das Biopsiematerial lumenmikroskopisch beurteilt: zungen-, blatt- bzw. fingerförmige Zotten (normale Schleimhaut), gyrisches Windungsrelief (partielle Zottenatrophie) und flache Mucosa (subtotale Zottenatrophie) (s. auch Doniach u. Shiner, 1957; Rubin u. Mitarb., 1960; Holmes u. Mitarb., 1961; Booth u. Mitarb., 1962; Riecken u. Mitarb., 1966; Riecken, 1970; McPherson, 1970).

Die Fixierung des Materials erfolgte in 10%igem, neutral gepuffertem Formalin. Unter lumenmikroskopischer Kontrolle wurde das Gewebe senkrecht zur Schnittebene in Paraffin eingebettet. Färbungen: HE, PAS, Naphthalen-Schwarz (Bower u. Chadwin, 1968), Gomori-Versilberung, Masson-Goldner.

Für elektronenmikroskopische Untersuchungen wurde Gewebe in 6,25%igem, gepuffertem (Na-Cacodylatpuffer: pH 7,28; 0,2 M) Glutaraldehyd unter Sucrosezusatz fixiert. Anschließend wurde in 2%igem, gepuffertem (wie oben) OsO₄ nachfixiert und in Epon 812 eingebettet. Orientierende Semidünnsschnitte wurden mit Toluidinblau gefärbt. Ultradünnsschnitte (Ultramikrotom Om U 2, Reichert) wurden mit Bleicitrat und Uranylacetat nachkontrastiert und mit dem Zeiss EM 9 A untersucht.

Tabelle. Übersicht der untersuchten Dünndarmbiopsien

Diagnosen	Anzahl der	
	Fälle	Biopsien
Morbus Crohn	1	2
Morbus Whipple	2	7
Sekundärer Hyperaldosteronismus	1	1
Chronisch-rezidivierende Pankreatitis	2	3
Ménétrier-Syndrom	1	1
Myelopathie	1	1
Beinödeme unklarer Ätiologie	1	1
Diarrhoen unklarer Ätiologie	3	3
Zustand nach Salmonellen-Infektion, Diarrhoen	1	1
Calcipenische Osteopathie	2	2
Idiopathische Steatorrhoe ^a		
Summe	22	33

^a Idiopathische Steatorrhoe wird hier in erster Linie im Sinne von Sprue-Syndrom verstanden. Eine klinisch-diagnostische Differenzierung bezüglich einer Gluten-Sensibilität erfolgte nicht in allen Fällen.

Ergebnisse

Lediglich in der Gruppe der idiopathischen Steatorrhoe wurden lumenmikroskopisch und histologisch konstante Veränderungen der Dünndarmmucosa nachgewiesen. Die Schleimhautalterationen der übrigen Krankheitsbilder waren inkonstant. Ausgeprägte Mucosatransformationen wurden nicht gefunden. Die Schwankungsbreite normaler Reliefstrukturen ist groß. Deck- und Kryptenepithel sind polar differenziert angeordnet. Veränderungen der subzellulären Strukturen sind selten, zudem uncharakteristisch. Auch die Befunde tieferer Wandschichten sind wenig prägnant. Innerhalb des Stratum proprium mucosae liegen wechselnd dichte „Entzündungsinfiltrate“. Lymphocyten, auch leukocytäre Zellformen dominieren. Zudem geht die „entzündliche“ Infiltration über physiologische Schwankungsbreiten (Rössle, 1923) selten hinaus. Interepithelial eingewanderte Lymphocyten finden sich in 7,30%, bezogen auf 1000 ausgezählte Epithelzellen. Glatte Zottenmuskulatur, überwiegend auch Blut- und Lymphgefäß erscheinen intakt.

Über epitheliale und mesenchymale Alterationen bei Morbus Whipple ist bereits berichtet worden (Otto, 1970; Otto u. Begemann, 1970). Die Befunde werden zur Diskussion mit herangezogen.

Im Vordergrund mesenchymaler Alterationen bei florider, unbehandelter idiopathischer Steatorrhoe stehen zwei Befunde: 1. dichte, vorwiegend im Stratum proprium mucosae gelegene lympho-plasmocytäre Entzündungsinfiltrate (Abb. 1 bis 4, 6), 2. signifikant vermehrte, interepithiale lymphoide Rundzellen (sog. Theliocyt, Fichtelius, 1968) (Abb. 6—8).

Ad 1. Hinsichtlich der prozentualen Verteilung der Entzündungsinfiltrate ergeben sich folgende Werte: 45% Plasmazellen, 40% Lymphocyten, 6% Mastzellen, 5% Makrophagen und 4% vorwiegend polymorphkernige Leukocyten. Die Plasmazellen sind durch die Strukturen des endoplasmatischen Reticulum charakterisiert (Mori u. Lennert, 1969), an dessen Außenseite elektronendichte, ribosomale Partikel haften. Die Ausprägung des endoplasmatischen Reticulum hinsichtlich des Verhältnisses von tubulären, cisternalen und vesiculären Anteilen

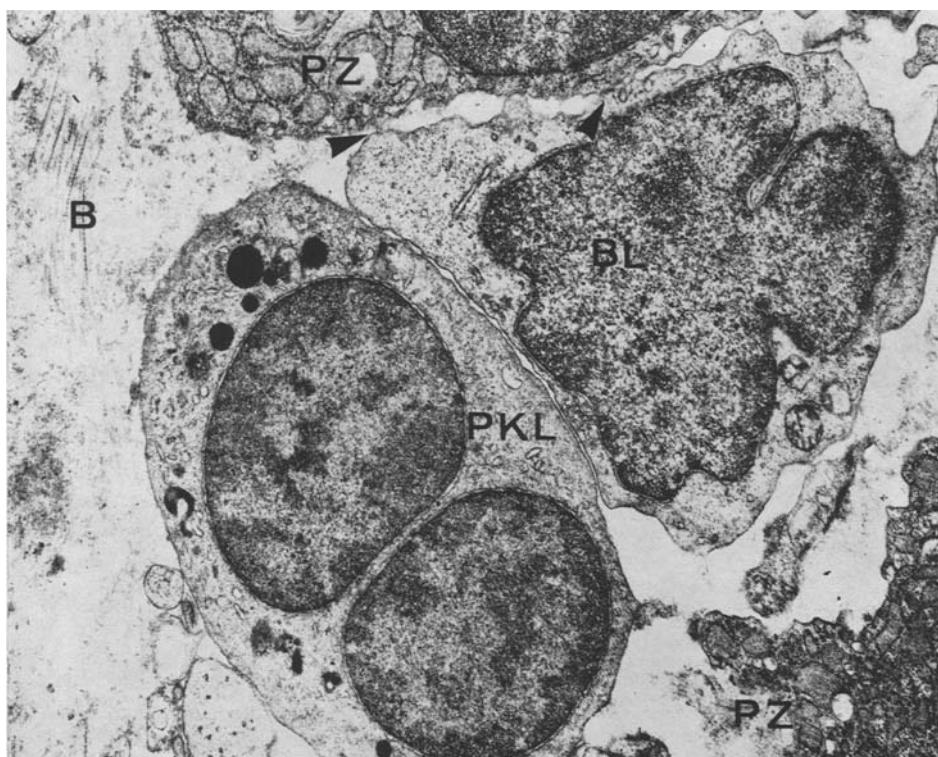


Abb. 1. Jejunumbiopsie (J.-Nr. 7124/70; E. E., weiblich, 64 J.). Idiopathische Steatorrhoe: Anschnitt eines polymorphekernigen Leukocyten (PKL), eines „Blasten“ (BL) mit tiefen Kerninvaginationen sowie von 2 Plasmazellen (PZ) aus dem Stratum proprium mucosae. Enger Membrankontakt der Zellen (►). Kollagenes Bindegewebe (B). Glutaraldehyd, OsO₄, Epon. 12100×

schwankt. Die Lichtung dieser Membranprofile enthält teils amorphes, teils feingranuläres Material unterschiedlicher Dichte (Abb. 3). Im Kernareal liegen gut entwickelte Golgi-Strukturen sowie zahlreiche, überwiegend membranbegrenzte dichte Körperchen („dense bodies“) (Abb. 3).

Bei den lymphocytären Zellformen handelt es sich vorwiegend um kleine Lymphocyten („small lymphocytes“). Ihr Durchmesser beträgt durchschnittlich 7—8,5 μ. Die Zellkerne haben eine länglich-ovale Form mit lockeren, peripher z.T. betonten Chromatinkondensationen. Der schmale cytoplasmatische Saum enthält einzelne Mitochondrien, kurze Ergastoplasmalamellen, Golgi-Areale und freie Ribosomen. Aktivierte Lymphocyten, sog. Immunoblasten (Abb. 1), sind vergleichsweise selten. Ihr Durchmesser schwankt zwischen 10 und 12 μ. Der Zellkern zeigt z.T. tiefere Invaginationen, prominente Nucleoli und betont periphere Chromatinkondensationen. Im Cytoplasma liegen vermehrt freie Ribo- und Polysomen und z.T. auch elektronendichte Körper.

Der Gehalt der Makrophagen (Roos, 1970) an sog. Phagolysosomen ist auffallend groß. Das Einschlußmaterial ist diffus über den cytoplasmatischen Raum

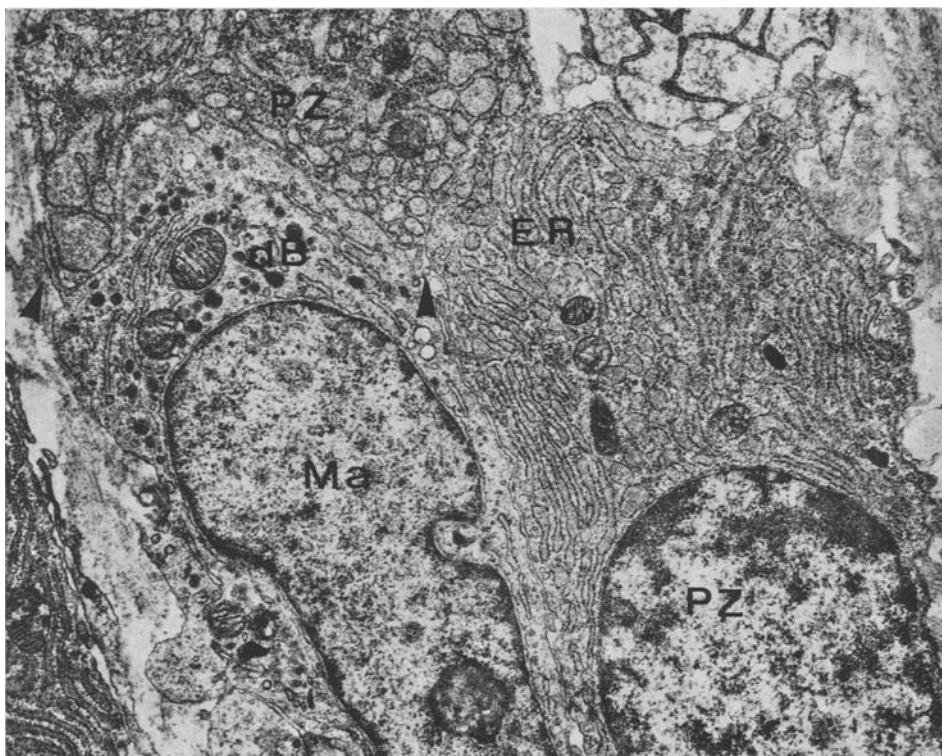


Abb. 2. Jejunumbiopsie (J.-Nr. 17291/69; W. K., männlich, 40 J.). Idiopathische Steatorrhoe. Stratum proprium mucosae: Anschnitt mehrerer Plasmazellen (PZ) mit tubulären, cisternalen und vesiculären Ergastoplasmastrukturen (ER) sowie eines Makrophagen (Ma) mit zahlreichen, membranbegrenzten dichten Körperchen (dense bodies) (dB). Enger Membrankontakt mit pseudopodienartigen Verfingerungen (►). Glutaraldehyd, OsO₄, Epon. 11800×

verteilt. Neben einer erheblichen Membranvesikulation finden sich zahlreiche pseudopodienartige Cytoplasmaausläufer.

Mastzellen und polymorphkernige Leukocyten (Abb. 1) zeigen die in der Literatur hinreichend beschriebenen Strukturen (Low u. Freeman, 1958; Staubesand u. Mitarb., 1966; Bainton u. Farquhar, 1966; Dobbins u. Mitarb., 1969; Schauer u. Gerster, 1970).

Auffallend ist ein zwischen den einzelnen Zellformen bestehender enger Membrankontakt mit pseudopodienartigen Verfingerungen des peripheren Cytoplasma und „cytoplasmatischer Kommunikation“ (Abb. 1, 2, 4).

Ad 2. Die interepithelialen lymphoiden Rundzellen sind bei idiopathischer Steatorrhoe gegenüber den in der Tabelle zusammengefaßten Krankheitsbildern signifikant vermehrt. Innerhalb zusammenhängender Epithelverbände von je 1000 Zellen fanden sich 157 ± 27 Lymphocyten. Das entspricht einem Prozentsatz von 15,7. Eine Abgrenzung dieser Lymphocyten von frühen Mitoseformen der Epithelzellen ist oft schwierig; nicht sicher klassifizierbare Zellformen blieben bei der Zählung unberücksichtigt. Der weitaus größte Teil der interepithelialen

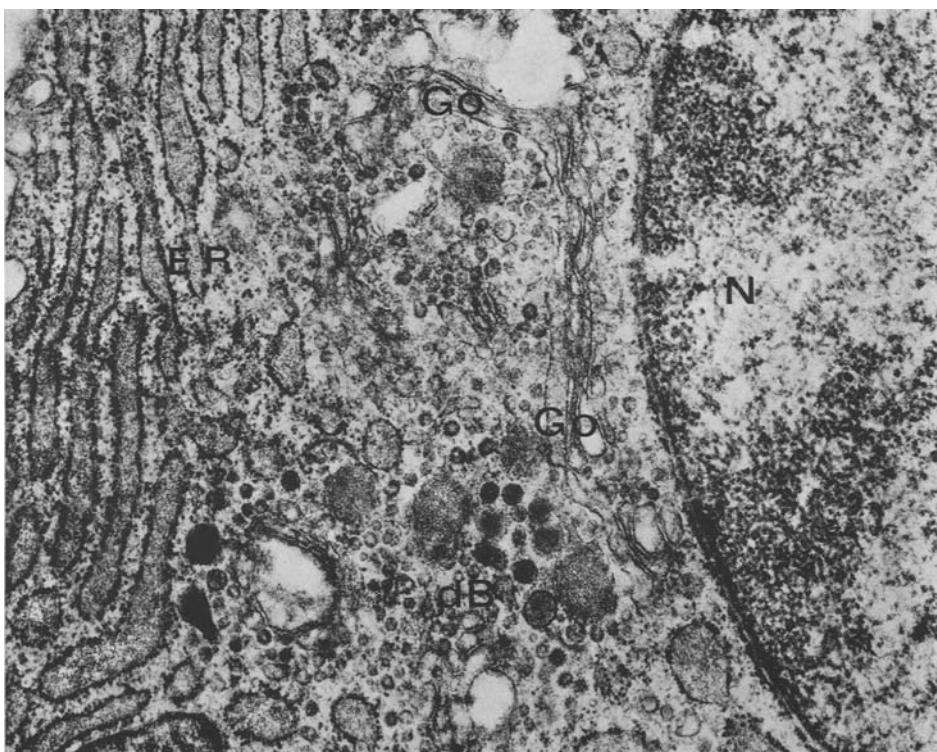


Abb. 3. Jejunumbiopsie (J.-Nr. 19 823/69; E. M., weiblich, 30 J.). Idiopathische Steatorrhoe. Sekretorisch aktive Plasmazelle mit tubulären Ergastoplasmastrukturen (ER). Die Ergastoplasmalichtung ist angefüllt mit amorph präcipitiertem Material. Großflächiges Golgi-Areal (Go). Zahlreiche „dense bodies“ (dB). Zellkern (N). Glutaraldehyd, OsO₄, Epon. 22 600×

Lymphocyten liegt infranucleär, nur wenige intermediär oder supranucleär. Quantitative Unterschiede hinsichtlich der Lokalisation im Bereich des Deck- oder Kryptenepithels scheinen nicht zu bestehen. Lichtmikroskopisch imponieren die Lymphocyten als dunkle, chromatindichte und nahezu „nacktkernige“ Zellen, die in der Regel von einem unterschiedlich breiten, lichtoptisch leeren Hof umgrenzt werden (Abb. 6). Dieser Hof ist elektronenoptisch sehr viel seltener und zumeist nur als schmales Spatium (Abb. 7, 8) nachzuweisen. Elektronenmikroskopische Untersuchungsmethoden objektivieren zudem eine gewisse Variabilität der interepithelialen Lymphocyten hinsichtlich Form und Größe. Die Formvarianz ist z. T. Ausdruck der histotopographischen Situation: die Zellform ist zumeist länglich-oval, entsprechend der interzellulären Lokalisation. Die Durchmesser der „Längsachse“ betragen 8,1—10,2 μ . Zum Teil finden sich auch flache cytoplasmatische Ausläufer. Dadurch wird offenbar ein enger Kontakt zu den Epithelzellen gewonnen. Auch die Form der Zellkerne ist variabel und zeigt erhebliche Größendifferenzen. Das liegt z. T. sicher an der Schnittebene, z. T. aber auch an einer echten Größenzunahme (Serienschnitte). Diese vergrößerten Zellkerne zeigen zudem Membranunregelmäßigkeiten in Form flacher Invaginationen.

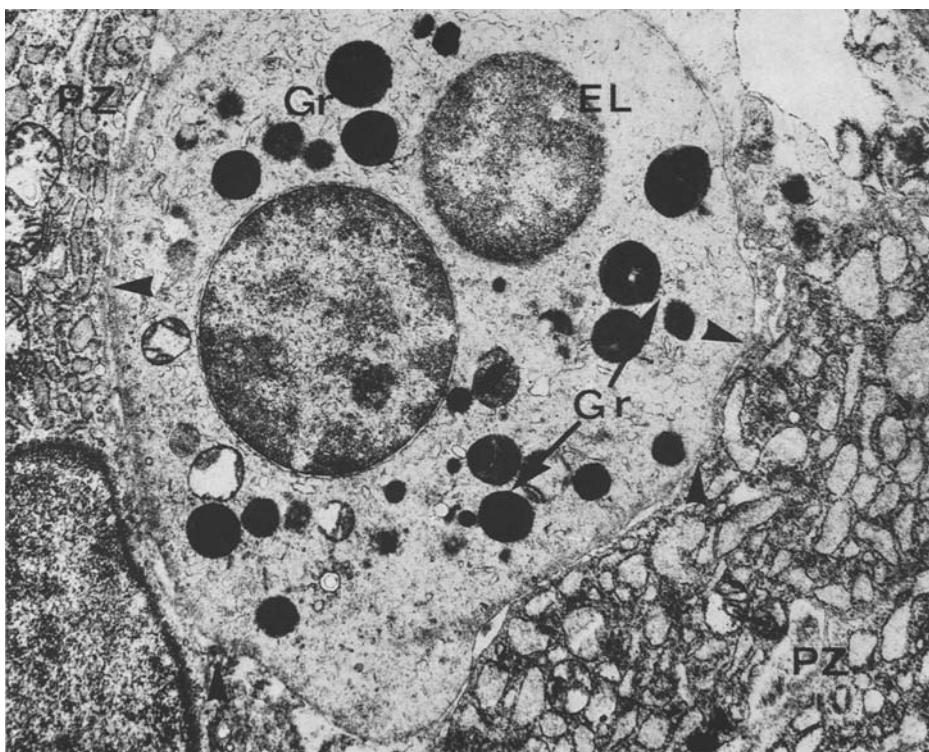


Abb. 4. Jejunumbiopsie (J.-Nr. 7124/70; E. E., weiblich, 64 J.). Idiopathische Steatorrhoe. Stratum proprium mucosae mit Plasmazellanschnitten (PZ) sowie einem eosinophilen Leukozyten (EL) mit kristalloiden Granula (Gr). Auch hier enger Membrankontakt (►) mit cytoplasmatischer „Kommunikation“. Glutaraldehyd, OsO₄, Epon. 14300×

Das Cytoplasma enthält einzelne Mitochondrien, Ergastoplasmalamellen, vermehrt freie Ribo- und Polysomen sowie oft große Golgi-Areale.

Überdies sind bei der idiopathischen Steatorrhoe die Fasern der glatten Zottenmuskulatur stark reduziert, oft völlig geschwunden. Zum mindest die oberen Lagen der Muscularis mucosae sind aufgesplittet und von Entzündungsfiltraten durchsetzt. Auch bei fortgeschrittenener Zottenatrophie und entzündlicher Stromainfiltration sind Capillaren und Lymphgefäß offen (Abb. 5). Die Capillar- und Lymphgefäßendothelien sind geschwollen. Sie zeigen zudem eine erhöhte Pinocytoseaktivität, nahezu regelmäßig tiefe Endothelinvaginationen, pseudopodienartige Cytoplasmaausstülpungen und mäanderartige Zellverzahnungen. Die Basalmembranen sind aufgesplittet, in der weiteren Umgebung ist ein perivaskuläres Ödem entwickelt mit vorwiegend plasmacellulären Infiltraten.

Diskussion

Die mitgeteilten Befunde bestätigen die im Schrifttum (Riecken, 1970) wiederholt aufgezeigten konstanten Schleimhautalterationen bei idiopathischer Steator-

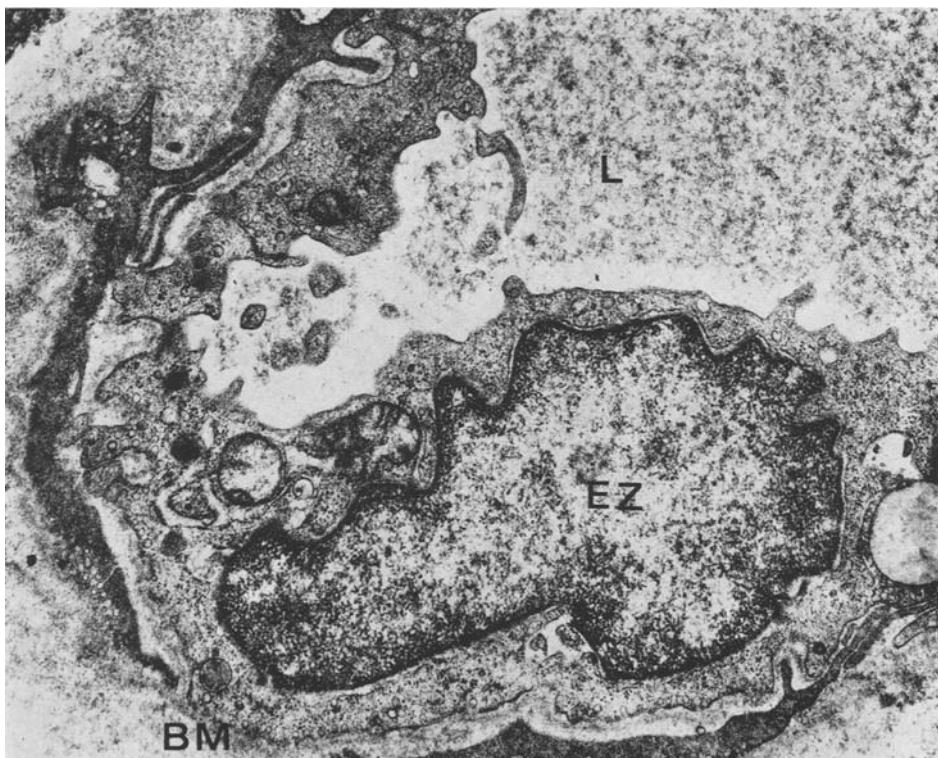


Abb. 5. Jejunumbiopsie (J.-Nr. 5094/70; J. T., männlich, 40 J.). Idiopathische Steatorrhoe. Lymphgefäß (L) mit geschwollenen Endothelzellen (EZ), die tiefe Invaginationen und eine gesteigerte Vesikulation aufweisen. Basalmembran (BM). Glutaraldehyd, OsO₄, Epon.18300×

rhoe, die hinsichtlich der Zottentransformation durch eine *spezifische Quantität*, der subtotalen Atrophie, charakterisiert ist. Hinzu kommen statistisch signifikant erhöhte Werte interepithelial gelegener Lymphocyten (15,7%). In normaler oder entzündlich irritierter Dünndarmschleimhaut finden sich interepithiale Lymphocyten im eigenen Material in 7,3%. Das entspricht den in der Literatur angegebenen Werten (Shields u. Mitarb., 1969; Fichtelius u. Mitarb., 1969).

Enge histotopographische Beziehungen zwischen epithelialen Zellverbänden und Lymphocyten sind seit langem, im Bereich des Gastrointestinaltraktes zunächst unter dem Begriff der sog. „Wanderzellen“ (Patzelt, 1936), sodann seit den Untersuchungen von Jolly (1913, 1914) als lymphoepitheliales Gewebe (Doerr, 1956; Seifert, 1966), bekannt. In neuerer Zeit, insbesondere seit den Untersuchungen von Andrew und seiner Mitarbeiter (Andrew, 1949; Andrew u. Collings, 1946; Andrew u. Burns, 1947; Andrew u. Sosa, 1947; Andrew u. Andrew, 1949) ist das Problem der lymphoepithelialen Beziehungen hinsichtlich seiner funktionellen Bedeutung erneut diskutiert worden. Andrew u. Mitarb. hatten angenommen, daß die in die Epidermis einwandernden Lymphocyten sich über intermediäre Zellformen und sog. „clear cells“ in Epidermiszellen transformieren



Abb. 6. Jejunumbiopsie (J.-Nr. 17291/69; W. K., männlich, 40 J.). Idiopathische Steatorrhoe: subtotale Zottenatrophie mit zahlreichen, interepithelial gelegenen Lymphozyten, vielfach demarkiert durch einen hellen, optisch leeren Hof. Irreguläres Deckepithel. Lympho-plasmocytäre Stromainfiltration. Formol, Hämatoxylin-Eosin. $490\times$

könnten. Von anderen (Kelsall u. Crabb, 1959; Bryant, 1962; Kotani u. Mitarb., 1967; Shields u. Mitarb., 1969) wird in Anlehnung an Carrel (1924) mit interepithelialen Lymphozyten primär die Vorstellung einer „Trophocytenfunktion“ in Verbindung gebracht. Fichtelius (1968) bzw. Fichtelius u. Mitarb. (1969) vermuten, zumindest im Gastrointestinal, Beziehungen zur Bursa fabricii der Vögel. Meader und Landers (1967) finden in den vorgenannten Vorstellungen nur schwerlich funktionelle Erklärungsmöglichkeiten und postulieren demzufolge eine bisher noch unbekannte Funktion der interepithelialen Lymphozyten. Auch Bohle u. Mitarb. (1970) bzw. Vogt u. Mitarb. (1970) kommen an Hand ihrer Untersuchungen über lymphoepitheliale Beziehungen der Nierentubuli hinsichtlich einer möglichen Funktion zu keiner schlüssigen Aussage. Auffallend an diesen



Abb. 7. Jejunumbiopsie (J.-Nr. 17291/69; W. K., männlich, 40 J.). Idiopathische Steatorrhoe. Interepithelial gelegener Lymphocyt (*Ly*) sowie ein Lymphocytanschnitt (*Ly*₁) mit spärlicher Organellaenausstattung. Schmaler intercellulärer Spaltraum (*SR*). Angrenzend Deckepithelien (*EP*). Aufgelockerte Basalmembran (*BM*). Glutaraldehyd, OsO₄, Epon. 12100×

Untersuchungen war immerhin, daß bei Nierentransplantaten, auch bei perakuter bzw. chronisch-proliferierender und sklerosierender Glomerulonephritis die interepithelialen Lymphocyten weit über den Normwerten lagen.

Andererseits ist eine immunologische Funktion der Lymphocyten gesichert (Kabat, 1971). Innerhalb der immunologischen Homioostase des ganzen Körpers spielt das lymphatische Gewebe des Darms offenbar eine bevorzugte Rolle. Vermutlich ist der Darm aktivster Immunglobulinproduzent des Organismus. Immerhin konnten Hall und Smith (1970) zeigen, daß nach Antigenstimulation der Hauptteil von Lymphocyten bzw. Immunoblasten in die Lamina propria mucosae des Dünndarmes migrierten. Zum anderen ist das sog. immunologische Gedächtnis an die Existenz spezifischer Lymphocyten, den memory-cells, gebunden. Auch der Zustand verzögter Allergie („delayed hypersensitivity“) ist offenbar Folge „aggressiver“ Lymphocyten (Nossal, 1969). Darüber hinaus haben Experimente zur keimfreien Tieraufzucht (Reyniers, 1957; Reyniers u. Trexler, 1955; Reyniers u. Mitarb., 1950; Abrams u. Mitarb., 1963; Lesher u. Mitarb., 1964; Piekarski, 1965) gezeigt, daß jegliche Lymphocytenproliferation innerhalb

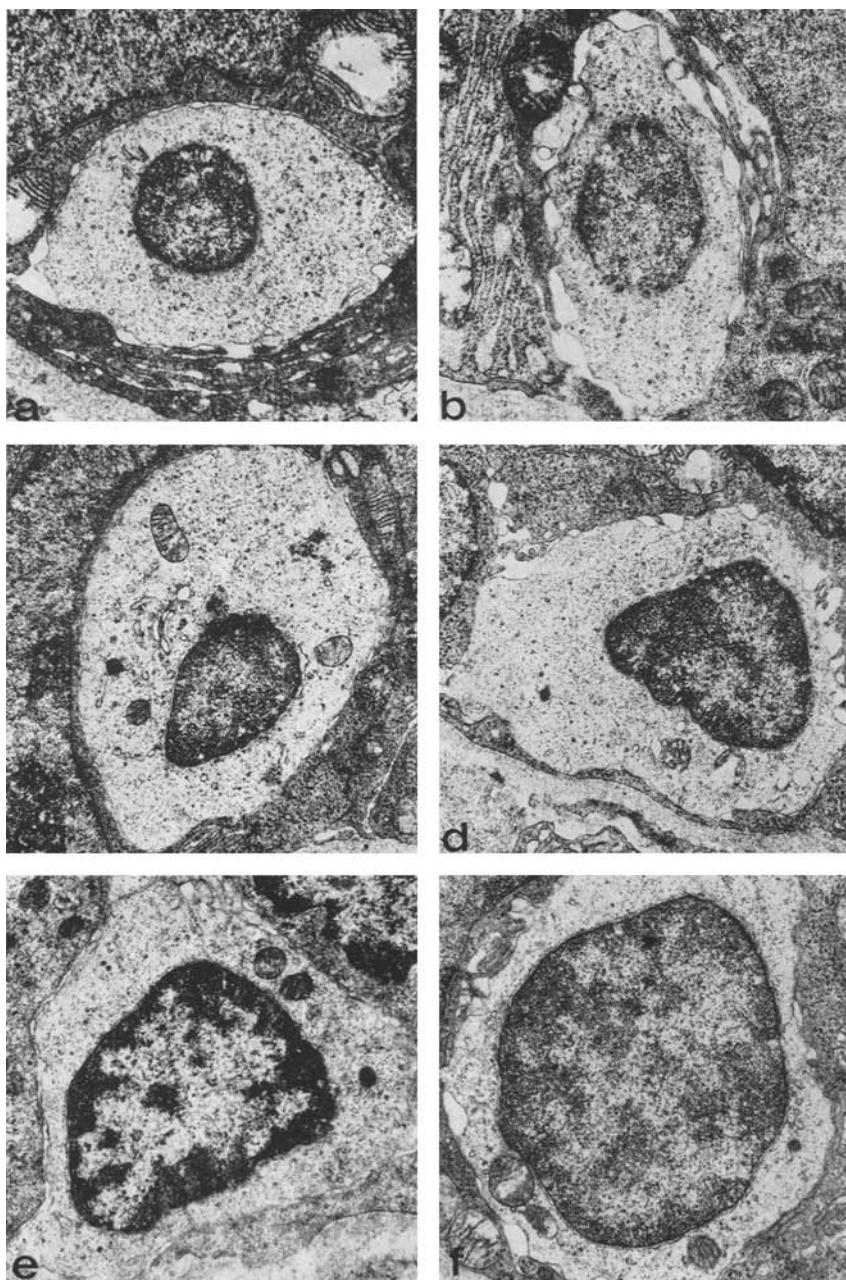


Abb. 8a—f. Interepitheliale Lymphozyten bei idiopathischer Steatorrhoe. Die Lymphozyten sind hinsichtlich der Zellform und Kerngröße variabel. Spärliche Organellenausstattung. Gelegentlich (a, b, d, f) schmale, interzelluläre Spalträume. Glutaraldehyd, OsO_4 , Epon.
a 12100 \times ; b 8250 \times ; c 6350 \times ; d 9100 \times ; e 11100 \times ; f 9100 \times

des peripheren lymphoiden Systems (Nossal, 1968) vom antigenen Stimulus abhängig ist.

Auf Grund dieser Befunde und der besonderen Lokalisation der interepithelialen Lymphocyten darf eine immunologische Funktion dieser Zellen vermutet werden. Ob es sich um immunkompetente (Medawar, 1965), um immunbiologisch aktive oder um sog. Memory-Zellen handelt, muß allerdings vorerst offen bleiben.

Die Darmepithelien sind polar, in apiko-basaler Richtung differenziert. Das bedeutet hinsichtlich des Stofftransportes eine transzelluläre, unipolare Passage. Im apikalen Zellbereich erfolgt die Substrataufnahme, teils durch Pinocytose bzw. Mikropinocytose, teils durch aktiv-resorbierende, vektorielle Membranleistungen. Die Substrate werden wenigstens z.T. in den interzellulären Spalt Raum abgegeben (Diamond u. Tormey, 1966; Cardell u. Mitarb., 1967; David u. Mitarb., 1967; Imai u. Coulston, 1968; Herzer u. Mitarb., 1969, 1970; David, 1970) und gelangen von dort in Bluteapillaren bzw. Chylusgefäße. In den interzellulären Spalträumen aber befinden sich die eingewanderten Lymphocyten; eine ideale Position, um, als „antigenreaktive“ Zellen, Substanzen von Antigencharakter zu registrieren. Immerhin gibt es morphologische Indizien (Zunahme freier Ribo- und Polysomen, Kerngrößenzunahme, aktivierte Golgi-Felder) einer initialen Transformation, die nach heutiger Auffassung nur durch antigenen Kontakt möglich ist.

Zum anderen besteht die dichte entzündliche Stromainfiltration bei idiopathischer Steatorrhoe überwiegend aus Plasmazellen und Lymphocyten. Elektronenmikroskopische Befunde deuten auf eine erhebliche Funktionsaktivierung der Plasmazellen. Ein Teil der Lymphocyten ist zu sog. Immunoblasten (Nossal u. Mitchell, 1963; Wiener, 1970) transformiert. Beiden Zelltypen wird die Bildung von (humoralen) Antikörpern zugeschrieben (Cottier u. Mitarb., 1970; Kabat, 1971). Bei der gliadinsensitiven Enteropathie sind wiederholt Serum-Antikörper gegen Gliadin und Lactalbumin nachgewiesen worden (Mietens, 1967; Mietens u. Mitarb., 1971). Es handelt sich um Antikörper der γ M-Gruppe (Mietens, 1967). Auch Hobbs u. Mitarb. (1968, 1969), Immonen u. Mitarb. (1966) bzw. Visakorpi u. Mitarb. (1966, 1967) und Asquith u. Mitarb. (1969) berichteten sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen über erhöhte IgA- und IgM-Werte. Es ist anzunehmen, daß zwischen den quantitativen immunchemischen und histologischen Befunden eine morphologisch-funktionelle Korrelation besteht. Ob es berechtigt ist, aus diesen Befunden *pathogene* Immunphänomene oder Immunreaktionen (Steffen, 1969) abzuleiten, im Sinne etwa der von Berger (1958) diskutierten allergischen Reaktionen bei „Cöliakie“ oder gar autoaggressiver Vorgänge, muß vorerst offenbleiben.

Literatur

- Abrams, G. D., Bauer, H., Sprinz, H.: Influence of the normal flora on mucosal morphology and cellular renewal in the ileum. *Lab. Invest.* **12**, 355—364 (1963).
- Ambs, E.: Die Lymphocytenkultur und ihre Beziehung zu klinischen Problemen. *Klin. Wschr.* **47**, 789—799 (1969).
- Andrew, W.: The role of lymphocytes in the normal epidermis. *Anat. Rec.* **103**, 419 (1949).
- Andrew, N. V.: Lymphocytes in the normal epidermis of the rat and of man. *Anat. Rec.* **104**, 217—232 (1949).

- Andrew, W., Burns, M. R.: Leucocytes in the tracheal epithelium of the mouse. *J. Morph.* **81**, 317—341 (1947).
- Collings, C. K.: Lymphocytes within the cells of intestinal epithelium in man. *Anat. Rec.* **96**, 445—458 (1946).
- Sosa, J. M.: Mitotic division and degeneration of lymphocytes within cells of intestinal epithelium in young and adult white mice. *Anat. Rec.* **97**, 63—98 (1947).
- Asquith, P., Thompson, R. A., Cooke, W. T.: Serumimmunoglobulins in adult coeliac disease. *Lancet* **1969 II**, 129—131.
- Bainton, D. F., Farquhar, M. G.: Origin of granules in polymorphonuclear leukocytes. Two types derived from opposite faces of the Golgi complex in developing granulocytes. *J. Cell Biol.* **28**, 277—301 (1966).
- Becker, V.: Pathomorphologie und Pathogenese der Malabsorption. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **53**, 10—45 (1969).
- Berger, E.: Zur allergischen Pathogenese der Cöliakie. *Ann. paediat. (Basel)*, Suppl. **67** (1958).
- Bohle, A., Haussmann, P., Vogt, W.: Über Beziehungen zwischen Lymphocyten und Harnkanälchenepithelien in der Niere des Menschen. *Klin. Wschr.* **48**, 1323—1326 (1970).
- Booth, C. C., Stewart, J. S., Holmes, R., Brackenbury, W.: Dissecting microscope appearances of intestinal mucosa. In: *Intestinal biopsy*. London: Ciba Foundation, Study Group No 14 1962.
- Bower, D., Chadwin, C. G.: Demonstration of Paneth cell granules using Naphthalene Black. *J. clin. Path.* **21**, 107 (1968).
- Bryant, B. J.: Reutilization of leucocyte DNA by cells of regenerating liver. *Exp. Cell Res.* **27**, 70—79 (1962).
- Cardell, R. R., Badenhausen, S., Porter, K. R.: Intestinal triglyceride absorption in the rat. *J. Cell Biol.* **34**, 123—155 (1967).
- Carrel, A.: Leukoctic trephones. *J. Amer. med. Ass.* **82**, 255—258 (1924).
- 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).
- Cottier, H., Hess, M. W., Roos, B., Sordat, B.: Die zellulären Grundlagen der immunbiologischen Reizbeantwortung. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **54**, 1—27 (1970).
- Creamer, B.: Malignancy and the small intestinal mucosa. *Brit. med. J.* **1964 II**, 1435—1436.
- David, H.: Zellschädigung und Dysfunktion. In: *Protoplasmatologia, Handbuch der Protoplasmaforschung*, Bd. X/1. Wien-New York: Springer 1970.
- Lisewski, G., Marx, I.: Zur Problematik der Resorptionsstörungen bei chronischer Enteritis (ein Beitrag zur Pathogenese des Malabsorptionssyndroms). *Dtsch. Gesundh.-Wes.* **22**, 385—395 (1967).
- Diamond, J. M., McD. Tormey, J.: Role of long extracellular channels in fluid transport across epithelia. *Nature (Lond.)* **210**, 817—820 (1966).
- Dobbins, W. O., Tomasini, J. T., Rollins, E. L.: Electron and light microscopic identification of the mast cell of the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* **56**, 268—279 (1969).
- Doerr, W.: Über lymphoepitheliale Geschwülste Schmincke-Regaud. *Ärzt. Wschr.* **11**, 169—182 (1956).
- Doniach, I., Shiner, M.: Duodenal and jejunal biopsies. II. Histology. *Gastroenterology* **33**, 71—86 (1957).
- 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).
- Fichtelius, K. E.: The gut epithelium — a first level lymphoid organ? *Exp. Cell Res.* **49**, 87—104 (1968).
- Sundstrom, C., Kullgren, G., Linna, J.: The lympho-epithelial organs of homo sapiens revisited. *Acta path. microbiol. scand.* **77**, 103—116 (1969).
- Ginsberg, A. L.: Alterations in immunologic mechanisms in diseases of the gastrointestinal tract. *Dig. Dis.* **16**, 61—80 (1971).
- Hall, J. G., Smith, M. E.: Homing lymph-borne immunoblasts to the gut. *Nature (Lond.)* **226**, 262—263 (1970).

- Herzer, R., Merker, H. J., Dennhardt, R., Haberich, F. J.: Resorptions- und Sekretionsstudien am Darm. 4. Mitt.: Die Bedeutung der Intercellularspalten für den Nettoflüssigkeitstransport am Dickdarm mit gleichzeitigem histochemischem Nachweis von ATPase (Rattenversuche). *Z. ges. exp. Med.* **152**, 8—19 (1970).
- — — Haberich, F. J.: Resorptions- und Sekretionsstudien am Darm. 3. Mitt.: Die Bedeutung der Intercellularspalten für den Nettoflüssigkeitstransport am Dünndarm (Rattenversuche). *Z. ges. exp. Med.* **150**, 239—250 (1969).
- Hobbs, J. R., Hepner, G. W.: Deficiency of γ M-globulin in coeliac diseases. *Lancet* **1968 I**, 217—220.
- — — Douglas, A. P., Crabbé, P. A., Johansson, S. G. O.: Immunological mystery of coeliac disease. *Lancet* **1969 II**, 649—650.
- Holmes, R., Hourihane, D. O'B., Booth, C. C.: Dissecting-microscope appearances of jejunal biopsy specimens from patients with "idiopathic steatorrhoea". *Lancet* **1961 I**, 81—83.
- Housley, J., Asquith, P., Cooke, W. T.: Immune response to gluten in adult coeliac disease. *Brit. med. J.* **1969 I**, 159—161.
- Imai, H., Coulston, F.: Ultrastructural studies of absorption of methoxychlor in the jejunal mucosa of the rat. *Exp. molec. Path.* **8**, 135—158 (1968).
- Immonen, P., Kouvalainen, K., Visakorpi, J. K.: The immunoelectrophoretic gamma-A globulin in malabsorption. *Ann. paediat. (Basel)* **207**, 269—276 (1966).
- Jolly, J.: Zit. nach Doerr, W.: *Ärzt. Wschr.* **11**, 169—182 (1956).
- Zit. nach Seifert, G.: Mundhöhle, Mundspeicheldrüsen, Tonsillen und Rachen. In: *Spezielle pathologische Anatomie*, Bd. I. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.
- Kabat, E. A.: *Einführung in die Immunchemie und Immunologie*. Heidelberger Taschenbücher, Bd. 79. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1971.
- Kelsall, M. A., Crabb, E. D.: *Lymphocytes and mast cells*. Baltimore: Williams & Wilkins Co. 1959.
- Kotani, M., Yamashita, A., Rai, F., Seiki, K., Horii, I.: Reutilization of DNA breakdown products from lymphocytes in lumen of intestine. *Blood* **29**, Suppl. 616—627 (1967).
- Laguens, R., Schaposnik, F., Echeverria, R., Calafell, R., Conti, A.: Fine structure of the small bowel in dermatitis herpetiformis. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **352**, 34—42 (1971).
- Lesher, S., Walburg, H. E., Sacher, G. A.: Generation cycle in the duodenal crypt cells of germ-free and conventional mice. *Nature (Lond.)* **202**, 884—886 (1964).
- Lojda, Z., Fric, P., Jodl, J.: Histochemie des Dünndarms 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. *Curr. Top. Pathol.* **52**, 1—63 (1970).
- Low, F. N., Freeman, J. A.: *Electron microscopic atlas of normal and leukemic human blood*. New York: McGraw Hill 1958.
- Marks, J., Shuster, S., Watson, A. J.: Small bowel changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet* **1966 II**, 1280—1282.
- White, M. W., Beard, R. J., Robertson, W. B., Gold, S. C.: Small bowel abnormalities in dermatitis herpetiformis. *Brit. med. J.* **1968 I**, 552—555.
- McPherson, J.: Jejunal biopsy. *Med. Clin. N. Amer.* **54**, 851—862 (1970).
- Meader, R. D., Landers, F.: Electron and light microscopic observations on relationship between lymphocytes and intestinal epithelium. *Amer. J. Anat.* **121**, 763—773 (1967).
- Mietens, C.: Untersuchungen über Antikörperbildung gegen Gliadin und Milchproteine. I. Die Bildung komplementbindender Antikörper bei Patienten mit Coeliakie und anderen intestinalen Erkrankungen sowie bei gesunden Kontrollkindern. *Z. Kinderheilk.* **98**, 254—267 (1967).
- Untersuchungen über Antikörperbildung gegen Gliadin und Milchproteine. II. Der Nachweis von γ M durch Ultrazentrifugation und Behandlung mit Mercaptoäthanol. *Z. Kinderheilk.* **99**, 130—139 (1967).
- Johansson, S. G. O., Bennich, H.: Serumkonzentrationen der Immunglobuline bei Kindern im Verlauf der Cöliakie unter besonderer Berücksichtigung von IgE. *Klin. Wschr.* **49**, 256—260 (1971).

- Mori, Y., Lennert, K.: Electron microscopic atlas of lymph node cytology and pathology. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969.
- Nossal, G. J. V.: The cellular basis of immunity. Presented as The Harvey Lecture, March 1968 at the New York Academy of Medicine.
- Die Regulation der Immunantwort. *Klin. Wschr.* **47**, 568—573 (1969).
- Mitchell, J.: The nature of RNA synthesis in immune induction. In: Immunopathology, 3rd International Symposium. Basel u. Stuttgart: Schwabe u. Co. 1963.
- Otto, H. F.: Zur Ultrastruktur des Dünndarmepithels beim Morbus Whipple. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **351**, 142—154 (1970).
- Begemann, F.: Vergleichende ultrastrukturelle und klinische Studie zum Ablauf des M. Whipple. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **350**, 368—388 (1970).
- Patzelt, V.: Der Darm. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. V/3. Berlin: Springer 1936.
- Piekarski, G.: Symbiose und Parasitismus. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. XI/2. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1965.
- Pittman, F. E.: Primary malabsorption following extreme attempts to lose weight. *Gut* **7**, 154—158 (1966).
- Reyniers, J. A.: The production and use germfree animals in experimental biology and medicine. *Amer. J. vet. Res.* **18**, 678—687 (1957).
- Trexler, Ph. C.: Germfree research: A basic study in host-contaminant relationship. I. General and theoretical aspects of the problem. *Bull. N. Y. Acad. Med.* **31**, 231—235 (1955).
- — Ervin, R. F., Wagner, M., Ludkey, T. D., Gordon, H. A., Brown, R. A., Mannerling, G. J., Campbell, C. J.: Germfree chicken nutrition. I. Gross development and vitamin utilization studies employing white leghorn chickens. *J. Nutr.* **41**, 31—49 (1950).
- Riecken, E. O.: Die normale Dünndarmschleimhaut und ihre Veränderungen bei einheimischer Sprue. *Dtsch. med. Wschr.* **95**, 2295—2303 (1970).
- Vergleichende biotische Untersuchungen zur formalen Pathogenese der Dünndarmschleimhautveränderungen bei der einheimischen Sprue. I. Lupenmikroskopische, histologische, morphometrische und zellkinetische Befunde. *Klin. Wschr.* **48**, 1216—1225 (1970).
- Steward, J. S., Dowling, R. H.: Neuere Methoden in der Diagnostik intestinaler Störungen. *Internist (Berl.)* **7**, 209—217 (1966).
- Rössle, R.: Referat über Entzündung. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **19**, 18—68 (1923).
- Roos, B.: Makrophagen: Herkunft, Entwicklung und Funktion. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VII/3, Immunreaktionen. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970.
- 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. London: Ciba Foundation, Study Group No 14 1962.
- Dobbins, W. O.: III. Peroral biopsy of the small intestine. A review of its usefulness. *Gastroenterology* **49**, 676—697 (1965).
- Salem, S. N., Truelove, S. C., Richards, W. C. D.: Small intestinal and gastric abnormalities in ulcerative colitis. *Brit. med. J.* **1964 II**, 1435—1436.
- Schauer, A., Gerster, H.: Die Mastzelle bei akuten Überempfindlichkeitsreaktionen. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VII/3, Immunreaktionen. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970.
- Seifert, G.: Mundhöhle, Mundspeicheldrüsen, Tonsillen und Rachen. In: Spezielle pathologische Anatomie, Bd. I. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.
- Shields, J. W., Touchon, R. C., Dickson, D. R.: Quantitative studies on small lymphocyte disposition in epithelial cells. *Amer. J. Path.* **54**, 129—145 (1969).
- Shiner, M.: Duodenal biopsy. *Lancet* **1956 I**, 17—19.
- Feinstrukturelle Untersuchungen am Zottenepithel des menschlichen Dünndarms. a) Die normale Feinstruktur. b) Feinstrukturelle Veränderungen bei der einheimischen Sprue (Coeliakie, idiopathische Steatorrhoea). *Internist (Berl.)* **7**, 217—223 (1966).
- Doniach, I.: Histopathologic studies in steatorrhoea. *Gastroenterology* **38**, 419—440 (1960).
- Staubesand, J., Wittekind, D., Rentsch, G.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zum Feinbau der Retikulozyten. *Z. Zellforsch.* **69**, 344—362 (1966).

- Steffen, C.: Mechanismen der krankheitserregenden Immunphänomene des Menschen. *Klin. Wschr.* **47**, 574—581 (1969).
- Trier, J. S.: Structure of the mucosa of the small intestine as it relates to intestinal function. *Fed. Proc.* **26**, 1391—1404 (1967).
- Rubin, C. E.: Electronmicroscopy of the small intestine: a review. *Gastroenterology* **40**, 574—603 (1965).
- Visakorpi, J. E., Immonen, P.: Intolerance to cow's milk and wheat gluten in the primary malabsorption syndrome in infancy. *Acta paediat. scand.* **56**, 49—56 (1967).
- Kuitunen, P.: Malabsorption syndrome in childhood. The occurrence of absorptive defects and their clinical significance. *Acta paediat. scand.* **56**, 1—9 (1967).
- Kuitunen, P.: Intestinal absorption and mucosal histology in iron deficiency anaemia in children. *Ann. Paediat. Fenn.* **12**, 251—256 (1966).
- Vogt, W., Haussmann, P., Bohle, A.: Über lympho-epitheliale Beziehungen in menschlichen Nierentransplantaten. *Klin. Wschr.* **48**, 1327—1330 (1970).
- Wiener, J.: Ultrastructural aspects of delayed hypersensitivity. *Curr. Top. Pathol.* **52**, 143—208 (1970).

Dr. med. H. F. Otto
Pathologisches Institut der Universität
BRD-2000 Hamburg 20
Martinistr. 52
Deutschland