

Über lympho-epitheliale Beziehungen bei Enteropathien

HERWART F. OTTO* und ALBRECHT WÄLKE

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

Eingegangen am 4. Oktober 1971

Investigations of the Lympho-Epithelial Relationship of Intestinal Enteropathy

Summary. Light and electronmicroscopic studies as well as a statistical analysis of the lympho-epithelial relationship in the gut are published. The following diseases have been investigated: nonspecific enteritis, Whipple's disease, idiopathic steatorrhea, ulcerative proctocolitis, Crohn's disease and carcinoma of the large intestine.

In the mucous membranes of the normal small intestine and nonspecific enteritis the number of interepithelial lymphocytes is 61.234 ± 11.052 and 73.125 ± 13.320 , whereas in idiopathic steatorrhea it is 157.278 ± 27.031 . For both values the *t*-distribution by Student clearly shows significant differences.

In normal and inflamed mucous membranes of the rectum and in cancer of the large intestine the number of lymphocytes is found between 38.625 ± 3.852 and 45.154 ± 5.90 , in mucous membranes of ulcerative proctocolitis the number is 106.609 ± 16.309 and 113.315 ± 28.026 and in Crohn's disease 180.909 ± 35.863 . The *t*-distribution again shows significant differences.

The lymphocytes are located intercellularly, predominantly in the infranuclear position. In normal as well as inflamed mucous membranes small lymphocytes are to be seen. A considerable number of these lymphocytes become activated in idiopathic steatorrhea, ulcerative proctocolitis and Crohn's disease. The cells increase in size and have more cytoplasmic organelles. Osmiophilic inclusion-bodies develop. The nucleus enlarges, often showing invagination of the nuclear membrane. The nuclear chromatin is finely distributed. A short local application of corticosteroids has no influence on the activated lymphocytes of the rectal mucosa. Electron as well as statistical results point to the possible immunopathological mechanisms in the above mentioned diseases. Applying the definition of Medawar's, the interepithelial lymphocytes are understood as immunocompetent cells.

Zusammenfassung. Lympho-epitheliale Beziehungen des Darmes werden an Hand von Biopsie- und Operationspräparaten licht- und elektronenmikroskopisch untersucht und statistisch ausgewertet. Im einzelnen handelt es sich um folgende Krankheitsbilder: unspezifische Enteritis, Morbus Whipple, idiopathische Steatorrhoe, Proctocolitis ulcerosa, Morbus Crohn und Colon-Carcinome.

Bei normaler Dünndarmschleimhaut, unspezifischer Enteritis und Morbus Whipple liegt die Zahl der interepithelialen Lymphocyten im Mittel zwischen $61,234 \pm 11,052$ und $73,125 \pm 13,320$, bei idiopathischer Steatorrhoe bei $157,278 \pm 27,031$. Für beide Werte ergibt die *t*-Verteilung nach Student eine eindeutige Signifikanz.

Bei normaler und entzündlich gereizter Rectumschleimhaut und bei Colon-Carcinomen liegt die Lymphocytenzahl zwischen $38,625 \pm 3,852$ und $45,154 \pm 5,90$, bei Proctocolitis ulcerosa und Morbus Crohn bei $106,609 \pm 16,309$ bzw. $113,315 \pm 28,026$ und $180,909 \pm 35,869$. Auch hier ergibt die *t*-Verteilung eindeutig signifikante Unterschiede.

Die Lymphocyten liegen im Epithelverband intercellulär und zumeist infranukleär. Es handelt sich bei normaler und entzündlich irritierter Mucosa um sog. kleine Lymphocyten. Ein erheblicher Teil erfährt bei idiopathischer Steatorrhoe, Proctocolitis ulcerosa und Morbus Crohn eine „Aktivierung“. Die Zellen werden größer. Die Organellenausstattung ist reich-

* Mit dankenswerter Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

haltiger. Es kommt zur Entwicklung osmiophiler Einschlößkörper. Die Zellkerne sind vergrößert, vielfach invaginiert und leptochromatisch. Eine kurzfristige, lokal-rectale Corticoid-medikation hat keinen Einfluß auf die „aktivierten“ interepithelialen Lymphocyten.

Ultrastrukturelle und statistische Befunde deuten auf pathogene Immunphänomene und -mechanismen im Ablauf verschiedener Enteropathien. Die interepithelialen Lymphocyten sind in diesem Zusammenhang als „immunkompetente“ Zellen im Sinne der umfassenden Definition Medawar's aufzufassen.

Enge topographische Beziehungen zwischen Epithelverbänden und Zellen des lympho-retikulären Gewebes sind seit langem auch für den Bereich des Gastrointestinaltraktes bekannt (Jolly, 1913, 1914, 1919; Braus, 1924; Watzka, 1932; Patzelt, 1936; Hermans, 1967; Fichtelius, 1968; Fichtelius u. Mitarb., 1969; Shield u. Mitarb., 1969; Hall u. Smith, 1970; Stramignoni u. Mitarb., 1970; Otto u. Martin, 1971; u.a.). Funktionelle Deutungen namentlich der wechselseitigen Durchdringung im Epithelverband selbst tragen vielfach nur hypothetischen Charakter (s. auch Doerr, 1956). Auch die besonders von Jolly (1919), Braus (1924) und zuvor schon von Mollier (1913) postulierte „aktive Symbiose“ zwischen Epithel und Lymphocyten ist hypothetischer Natur. Allerdings gewinnt sie u. E. im Rahmen immunologischer Aspekte eine „moderne Aktualität“. Im Epithelverband liegen die Lymphocyten in intercellulären Spalträumen. Das bedeutet, daß sie hinsichtlich des transcellulären, unipolaren Stofftransportes der resorbierenden Epithelzellen frühzeitig Kontakt wenigstens zu einem Teil der resorbierenden Stoffe haben. Als nachweislich immunreaktive Zellen könnten sie eine Sensibilität gegen schädigende Substanzen entwickeln oder entsprechend bereits programmiert sein.

Bei einer Reihe von Erkrankungen des Darmtraktes, insbesondere bei Proctocolitis ulcerosa, Morbus Crohn und auch bei idiopathischer Steatorrhoe („coeliac sprue“) werden zunehmend pathogene Immunmechanismen diskutiert (Lit. Ginsberg, 1971). Innerhalb der immunologischen Reaktivität spielen Lymphocyten bezüglich der humoralen und zellvermittelten Immunität eine nicht unerhebliche Rolle.

Unter diesen beiden Gesichtspunkten wurde das eigene Material licht- und elektronenmikroskopisch sowie statistisch ausgewertet.

Material und Methode

Tabelle 1 informiert über das untersuchte Krankengut¹. Die Dünndarmbiopsien wurden in üblicher Weise, unter röntgenologischer Positionskontrolle, mit der Crosby-Kugler-Sonde überwiegend aus dem oberen Jejunum, selten aus dem Duodenum gewonnen. Hinsichtlich der weiteren Aufarbeitungsverfahren s. Booth u. Mitarb. (1962), Riecken (1970) sowie McPherson (1970).

Bei den Colitis- bzw. Morbus Crohn- und Colonecarcinom-Fällen handelt es sich ausnahmslos um Operationspräparate. Von einem Teil wurden unmittelbar nach der operativen Entfernung kleine Gewebspartikel, möglichst aus den Randbereichen von Ulcerationsherden, zur

¹ Die Präparate wurden in den Jahren 1968—1971 von der Chirurgischen (Direktor: Prof. Dr. F. Stelzner), der 1. Medizinischen (Direktor: Prof. Dr. H. Bartelheimer) und der Kinderklinik (Direktor: Prof. Dr. K. H. Schäfer) der Universität Hamburg, sowie von den Medizinischen Abteilungen des Städt. Krankenhauses Stade (Chefarzt: Prof. Dr. Heepe) und des DRK-Krankenhauses Hamburg (Chefarzt: Priv. Doz. Dr. H. Lindner) eingesandt. Für die Überlassung klinischer Daten danken wir herzlich.

Tabelle 1. Übersicht der untersuchten Darmpräparate (in Klammern: Kontrollbiopsien)

Diagnosen	Anzahl der Fälle
1. Normale Dünndarmschleimhaut	87
2. Unspezifische Enteritis	76
3. Morbus Whipple	7 (13)
4. Idiopathische Steatorrhoe	34 (21)
5. Proctitis ulcerosa	23 (34)
6. Colitis ulcerosa	54
7. Morbus Crohn	11
8. Normale Rectumschleimhaut und geringe unspezifische Proctitis	13
9. Colon-Carcinome	8

elektronenmikroskopischen Einbettung entnommen. Im übrigen wurden die Darmpräparate aufgespannt und formalinfixiert. Zur lichtmikroskopischen Untersuchung wurden aus allen Regionen in Abständen etwa von 5 cm Präparate mit einer Länge von 1,5 cm und einer Breite von 0,5 cm herausgeschnitten und senkrecht zur Schnittebene eingebettet. Bei den Rectumbiopsien wurde unter stereomikroskopischer Kontrolle gleichfalls eine zur Schnittebene senkrechte Paraffineinbettung vorgenommen.

In einer weiteren Serie wurden 51 Proctitis- bzw. Proctocolitis ulcerosa-Patienten auch im Hinblick auf interepitheliale Lymphocyten nach örtlicher Cortisontherapie licht- und in 7 Fällen auch elektronenmikroskopisch untersucht². Die Probanden erhielten kurzfristig, über mehrere Tage rectale Bethnesolinstillationen. Vor und im Anschluß an diese Instillationen wurde rectoskopiert und biopsiert.

Bei allen Präparaten wurden für die Lichtmikroskopie 5–8 μ dicke Schnitte angefertigt, selektiv auch Stufen- und Serienschnitte. Färbungen: HE, PAS, Masson-Goldner, Giemsa. Elektronenmikroskopie: Fixierung entweder in 3,6% igem Glutaraldehyd/Na-Cacodylatpuffer (pH 7,2–7,4) unter OsO_4 -Nachfixierung oder primäre Os_4O -Fixierung nach Dalton. An Hand toluidinblaufärbter Semidünnschnitte wurde Feinschnittmaterial ausgewählt. Die Feinschnitte (Ultramikrotom Om U2, Reichert) wurden mit Uranylacetat und Bleicitrat nachkontrastiert und mit dem Zeiss EM 9 A mikroskopiert.

Die statistischen Signifikanzen wurden mit Hilfe des *t*-Tests (s. Cavalli-Sforza, 1969) ermittelt.

Ergebnisse

Die quantitativen Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Idiopathische Steatorrhoe, Morbus Crohn und Colitis bzw. Proctocolitis ulcerosa sind durch hohe interepitheliale Lymphocytenwerte charakterisiert. Die Angaben beziehen sich bei idiopathischer Steatorrhoe auf floride, unbehandelte Stadien, bei Proctocolitis ulcerosa auf Erstmanifestationen bzw. akute Rezidive. Der überwiegende Teil der Lymphocyten liegt infranucleär, nahe der Basalmembran und dem entzündlich infiltrierten Stratum proprium mucosae (Tabelle 2). Durchwanderungen des Epithelverbandes und Übertritte ins Krypten- bzw. Darmlumen konnten wir nicht beobachten. Die statistischen Berechnungen gehen im einzelnen aus Tabelle 3 hervor.

² Für die Überlassung des Materials danken wir Herrn Prof. Dr. K. Müller-Wieland, Leiter der Oberarzt der 1. Medizinischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. H. Bartelheimer) der Universität Hamburg.

Tabelle 2. *Interepitheliale Lymphocyten bei Enteropathien und normaler Darmschleimhaut. Statistischer Mittelwert mit Standarddeviation und Position im Epithelverband*

Diagnose	Summe	Lage im Epithelverband		
		infra-nucleär (%)	inter-mediär (%)	supra-nucleär (%)
1. Normale Dünndarmschleimhaut	63,412 ± 17,302	67,13	24,29	8,58
2. Unspezifische Enteritis	73,125 ± 13,320	59,97	28,89	11,14
3. Morbus Whipple	61,234 ± 11,052	73,03	25,31	1,66
4. Idiopathische Steatorrhoe	157,278 ± 27,031	67,91	28,92	3,17
5. Proctitis ulcerosa	106,609 ± 16,309	70,10	25,03	4,87
6. Colitis ulcerosa	113,315 ± 28,062	66,97	26,92	6,11
7. Morbus Crohn	180,909 ± 35,869	63,83	29,74	6,43
8. Normale Rectumschleimhaut, geringe unspezifische Proctitis	45,154 ± 5,900	71,39	24,87	3,74
9. Colon-Carcinome	38,625 ± 3,852	62,80	32,36	4,84

Tabelle 3. *Interepitheliale Lymphocyten bei Enteropathien und normaler Darmschleimhaut. Statistischer Mittelwert (\bar{x}), Standarddeviation ($s_{\bar{x}}$), Standardabweichung vom Mittelwert ($s_{\bar{x}}$) mögliche Fehlerbreite (pe_x) sowie mögliche Fehlerbreite des Mittelwertes ($pe_{\bar{x}}$). Anzahl der Fälle (n)*

Diagnose	n	\bar{x}	s_x	$s_{\bar{x}}$	pe_x	$pe_{\bar{x}}$
1. Normale Dünndarmschleimhaut	87	63,412	17,302	1,855	11,671	1,251
2. Unspezifische Enteritis	76	73,125	13,320	1,528	8,984	1,031
3. Morbus Whipple	7	61,234	11,052	4,102	7,454	2,766
4. Idiopathische Steatorrhoe	34	157,278	27,031	4,636	18,232	2,576
5. Proctitis ulcerosa	23	106,609	16,309	3,401	11,000	2,294
6. Colitis ulcerosa	54	113,315	28,062	3,819	18,928	2,516
7. Morbus Crohn	11	180,909	35,896	10,823	24,212	1,300
8. Normale Rectumschleimhaut, geringe unspezifische Proctitis	13	45,154	5,900	1,636	3,979	1,104
9. Colon-Carcinome	8	38,625	3,852	1,362	2,598	0,919

Bei einem Vergleich jeweils korrelierender Mittelwerte (\bar{x}) (t -Test) ergeben sich folgende t -Werte:

Colitis ulcerosa — Colonicarcinom	$t=7,921$
Proctitis ulcerosa — normale Rectumschleimhaut	$t=13,546$
Morbus Crohn — normale Dünndarmschleimhaut	$t=18,304$
Morbus Crohn — unspezifische Enteritis	$t=19,034$
Idiopathische Steatorrhoe — normale Dünndarmschleimhaut	$t=22,67$
Idiopathische Steatorrhoe — unspezifische Enteritis	$t=21,912$

Daraus ergeben sich unter Zugrundelegung 1. der sog. Nullhypothese und 2. wahrer Mittelwertdifferenzen auf dem Signifikanzniveau von $\alpha=99\%$ (s. auch Cavalli-Sforza, 1969) bei vorgegebener Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% nach

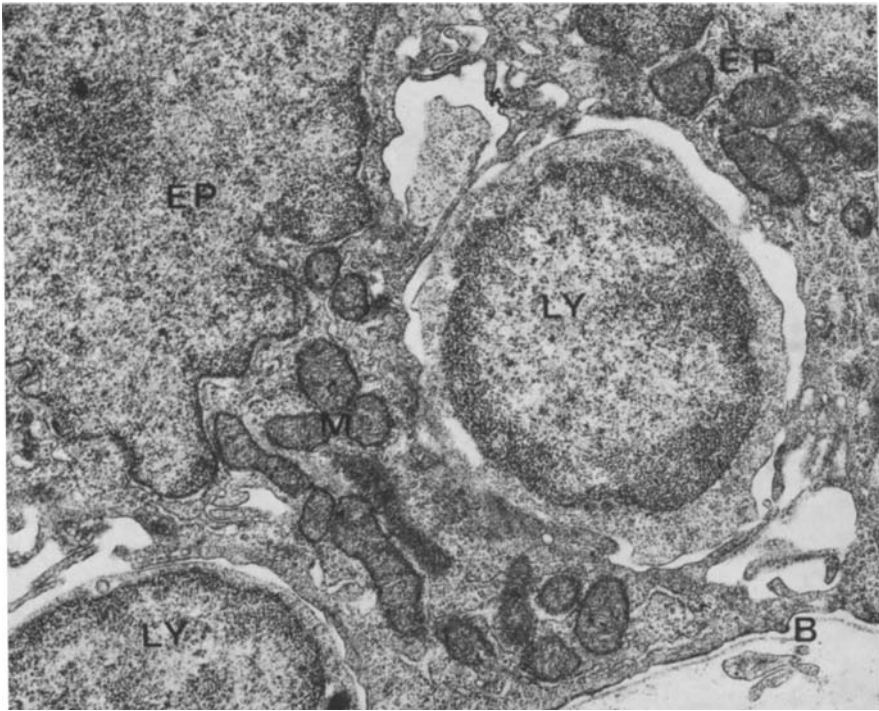


Abb. 1. Jejunumbiopsie (J.-Nr. 4195/71; Ch. M., männlich, 4 J.). Normale Schleimhaut. Epithelzellen (EP) mit intercellulär gelegenen kleinen Lymphocyten (Ly). Basalmembran (B). Mitochondrien (M). Fixierung nach Dalton, Epon. 20000×

der Student-Verteilung eindeutige Signifikanzen zwischen den oben angeführten Korrelationen hinsichtlich der interepithelialen Lymphocyten.

Verlaufsbeobachtungen bei Colitis und Proctocolitis ulcerosa lassen einen Zusammenhang der Lymphocytenwerte zur entzündlichen Aktivität und Aggressivität sowie zur klinischen Symptomatik vermuten.

Auch die suffiziente und morphisch nicht alterierte Darmmucosa enthält mit zunehmender Agminierung im terminalen Ileum interepitheliale Lymphocyten. Überwiegend sind es sog. kleine Lymphocyten („small lymphocytes“), die in der Regel nahe der Zellbasis liegen (Abb. 1). Ihr apiko-basaler Durchmesser beträgt im Mittel 5,5—6,5 μ . Die Zellkerne, gegen einen schmalen cytoplasmatischen Saum scharf begrenzt, haben eine länglich-ovale, oft auch eine rund-ovale Form mit lockeren, teils auch pachychromatischen, peripher betonten Chromatinkondensationen. Kerninvaginationen fehlen. Das lockere, homogen strukturierte Cytoplasma enthält einzelne Organellen: Mitochondrien, kurze Ribosomen-besetzte Ergastoplasmalamellen, gelegentlich kleine Golgi-Felder und Centriolen sowie in wechselnder Anzahl freie Ribosomen. Die randständigen, peripheren Cytoplasmareale entwickeln z.T. plumpe pseudopodienartige Ausläufer, die zumeist einen unmittelbaren Membrankontakt zu benachbarten Epithelzellen aufweisen. Unter



Abb. 2. Jejunumbiopsie (J.-Nr. 5468/70; E. E., weiblich, 64 J.). Idiopathische Steatorrhoe. „Aktivierter“ interepithelialer Lymphocyt (*Ly*) mit zahlreichen freien Ribo- und Polysomen (*Rib*). Mitochondrien (*M*). Osmiophile Einschlüßkörper (◄). Enger Membrankontakt zu den begrenzenden Epithelzellen (*EP*). Verbreiterte, aufgelockerte Basalmembran (*B*). Glutaraldehyd/Na-Cacodylat, OsO_4 , Epon. 13000 \times

physiologischen Verhältnissen haben wir eine Irritation der begrenzenden Epithelzellen durch die Lymphocyten nicht beobachten können.

Bei idiopathischer Steatorrhoe, Proctocolitis ulcerosa und Morbus Crohn kommt es neben der erheblichen zahlenmäßigen Zunahme auch zu einer deutlichen Vergrößerung der interepithelialen Lymphocyten. Ihre jeweils größten Durchmesser schwanken zwischen 10 und 12 μ . Die Gesamtvergrößerung resultiert aus einer Flächen- bzw. Volumenzunahme der Kerne und einer Cytoplasmaverbreiterung (Abb. 2). Die Zellkerne zeigen durchweg unterschiedlich tiefe Invaginationen. Das Karyoplasma ist zumeist locker strukturiert, leptochromatisch. Die peripheren Chromatinkondensationen sind jedoch zum Teil wenigstens dichter, die Nukleoli vielfach prominent. Darüber hinaus finden sich im Karyoplasma granuläre Deposite ribosomaler Größenordnung. In umschriebenen Arealen erscheint die Kern-Plasmagrenze aufgelockert (Abb. 3). Überdies treten vacuoläre Erweiterungen des perinucleären Raumes auf (Abb. 3 und 4). Das Cytoplasma enthält zahlreiche freie, zum Teil polysomal zusammengelagerte Ribosomen. Es fällt auf, daß ein schmaler, peripherer Cytoplasmasaum vielfach frei ist von Ribosomen (Abb. 5). Auch die Lamellen des rauen endoplasmatischen Retikulum sind zahl-

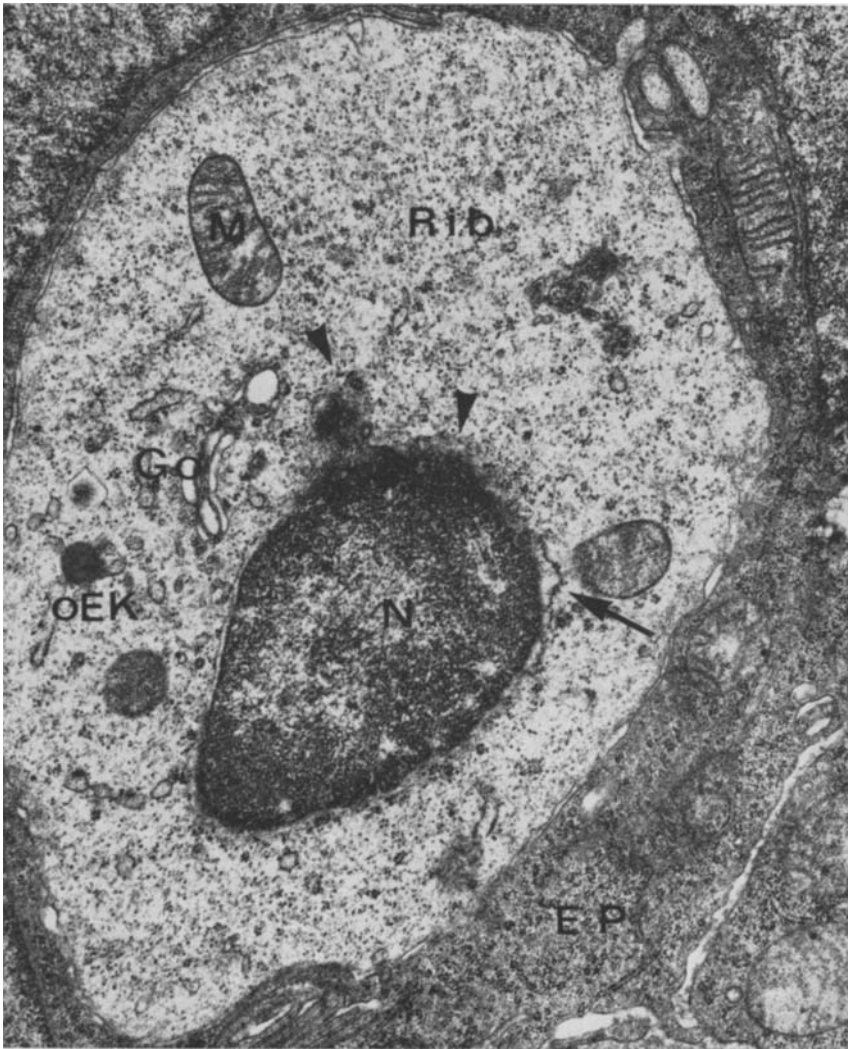


Abb. 3. Jejunumbiopsie (J.-Nr. 19823/69; E. M., weiblich, 30 J.). Idiopathische Steatorrhoe. „Aktivierter“ interepithelialer Lymphocyt. Unscharfe Kern-Plasmagrenze (►) mit peripheren Chromatinverdichtungen des Kernes (N). Teilweise erweiterter perinucleärer Raum (←). Zahlreiche freie Ribosomen und Polysomem (Rib), jedoch nur vereinzelt Lamellen des rauen Ergastoplasma (ERG). Großes Golgi-Feld (Go). Osmiophile Einschlusskörper (oEK). Mitochondrien (M). Enger, teils pseudopodienartiger Membrankontakt zu begrenzenden Epithelzellen (EP). Glutaraldehyd/Na-Cacodylat, OsO_4 , Epon. 15700 \times

reicher, die Golgi-Felder aktiviert. Außerdem lassen sich vermehrt osmiophile Einschlusskörper nachweisen (Abb. 2, 3 und 7). Zahlreiche Lymphocyten enthalten, zumeist in unmittelbarer Nähe von Golgi-Arealen, Centriolen, die im Inneren eine hohe Plasmadichte aufweisen. Die Mitochondrien sind groß, geschwollen, offensichtlich aber auch fixationslabil.

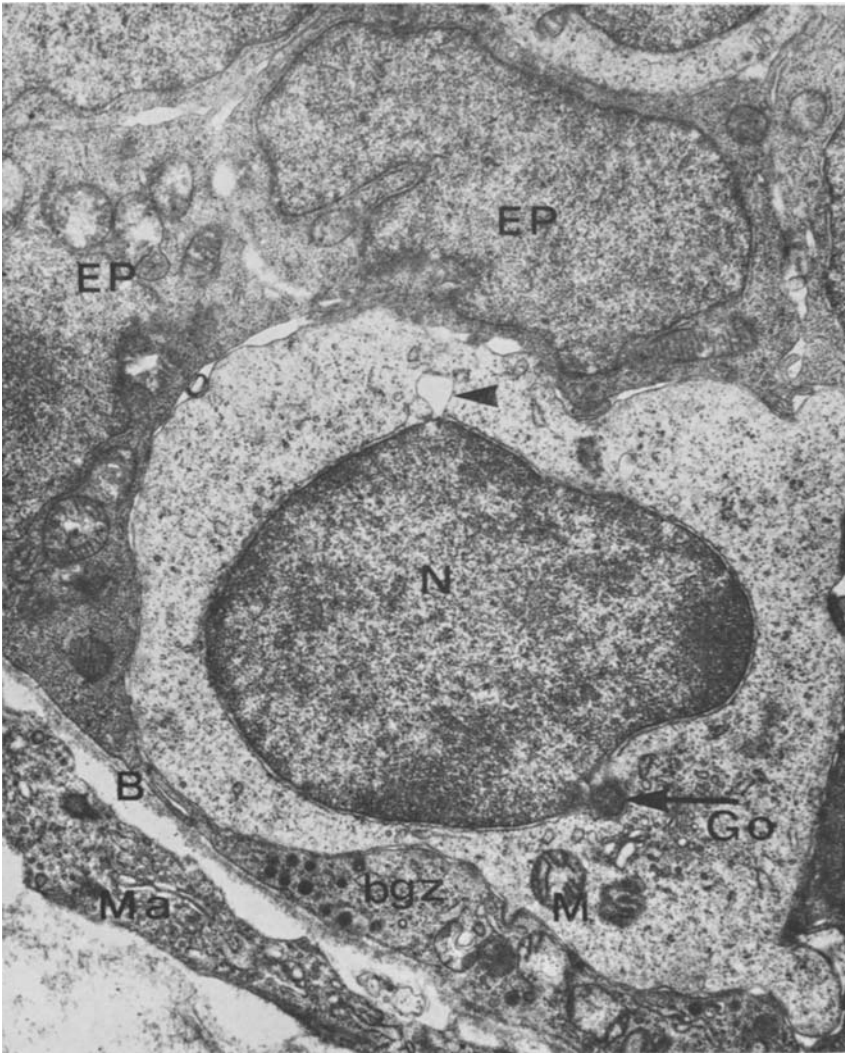


Abb. 4. Colonoperationspräparat (J.-Nr. 6922/71; I. K., weiblich, 32 J.). Aktive Colitis ulcerosa. Interepithelialer, „aktivierter“ Lymphocyt. Großer Zellkern (N), teils mit blasenartiger Abhebung (◄) der äußeren Kernmembran, teils auch „knospenartige“ Abschnürungen von Karyoplasma (←). Aktiviertes Golgi-Areal (Go) mit verdichtetem Cytoplasma. Mitochondrien (M). Epithelzellen (EP). Basalgranulierte Zelle (bgz). Basalmembran (B). Subepithelial offenbar Makrophagenanschnitt (Ma). Glutaraldehyd/Na-Cacodylat, OsO₄, Epon. 12500×

Der Membrankontakt zwischen Epithelzellen und Lymphocyten ist sehr eng. Es finden sich zahlreiche cytoplasmatische Verfingerungen beider Zellarten. Zum Teil lassen sich an besonders engen Kontaktflächen die Zellmembranen nicht mehr nachweisen (Abb. 2—7). Offenbar entwickeln sich sog. Kommunikationsbrücken („Nexus-junctions“).

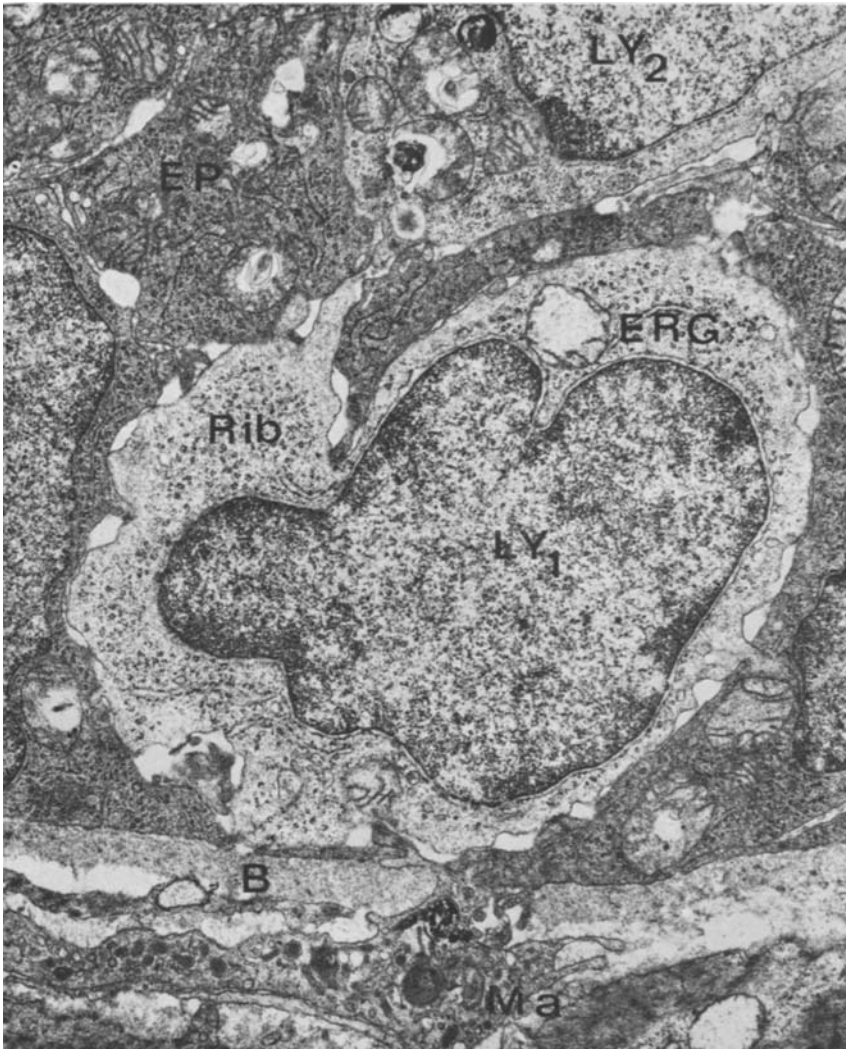


Abb. 5. Colonoperationspräparat (J.-Nr. 3969/70; R. M., weiblich, 15 J.). Aktive Colitis ulcerosa. 2 interepitheliale Lymphocyten (Ly_1 , Ly_2) mit leptochromatischem Kern und zahlreichen freien Ribo- und Polysomen (Rib). Einzelne Ergastoplasmalamellen (ERG). Ein schmaler, z.T. pseudopodienartig verfingerter Cytoplasmasaum ist organellenfrei. Breite Basalmembran (B). Im Stratum proprium mucosae Makrophagenanschnitt (Ma). Epithelzellen (EP). Glutaraldehyd/Na-Cacodylat, OsO_4 , Epon. 13515 \times

Diese „qualitativen“ Veränderungen der interepithelialen Lymphocyten sind bei idiopathischer Steatorrhoe, Proctocolitis ulcerosa und Morbus Crohn gleichwertig. Allerdings finden sich bei Proctocolitis ulcerosa meistens in unmittelbarer Umgebung sog. Kryptenabszesse neutrophile Granulocyten (Abb. 6), die wir bei florider idiopathischer Steatorrhoe nicht beobachten können.

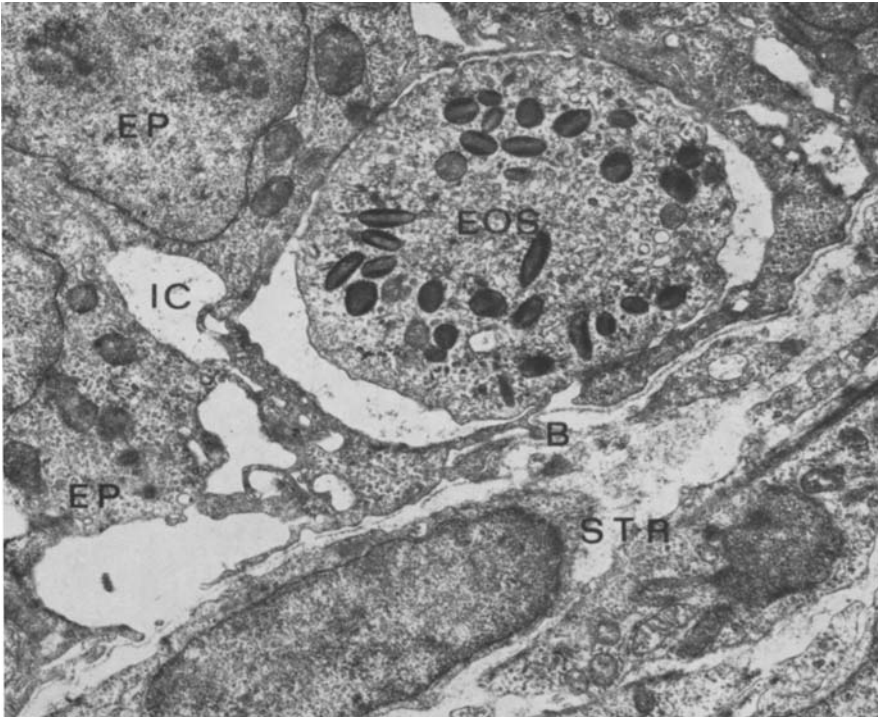


Abb. 6. Hohe Rectumbiopsie (J.-Nr. 10997/71; H. P., weiblich, 37 J.). Aktive Proctocolitis ulcerosa. Interepithelial gelegener eosinophiler Granulocyt (*EOS*). Weite Intercellularräume (*IC*). Epithelzellen (*EP*). Teils verbreiterte Basalmembran (*B*). Im Schleimhautstroma (*STR*) Anschnitt histocytärer Zellformen. Glutaraldehyd/Na-Cacodylat, OsO_4 , Epon. 17400 \times

Lokale (rectale) Cortisoninstillationen über mehrere Tage haben weder auf die Zahl noch auf die ultramorphologische Struktur der interepithelialen Lymphocyten einen Einfluß (Abb. 7).

Diskussion

Phylogenetische Untersuchungen haben gezeigt, daß die Entwicklung der spezifischen „immunologischen Kompetenz“ mit der Entwicklung der Lymphocyten zusammenfällt (Lit.: Cottier u. Mitarb., 1970). Medawar (1960) prägte den Begriff der immunologischen Kompetenz als Funktion spezieller Zellen, die auf Kontakt mit antigenen Determinanten in spezifischer Weise antworten. Diese Reaktionsbereitschaft umfaßt sowohl die Bildung spezifischer Antikörper als auch die Entwicklung einer spezifischen, zellvermittelten Immunität. Insbesondere für die spezifische, zellvermittelte Immunität (delayed typ hypersensitivity) scheint die sog. thymusabhängige Lymphocytenpopulation von besonderer Bedeutung.

Zum anderen ist bekannt, daß immunologische Sekundärreaktionen („Booster-Reaktion“) an die Anwesenheit spezifischer Zellen, der sog. „Memory-Zellen“ gebunden sind. Dabei handelt es sich offenbar um kleine Lymphocyten, die bei

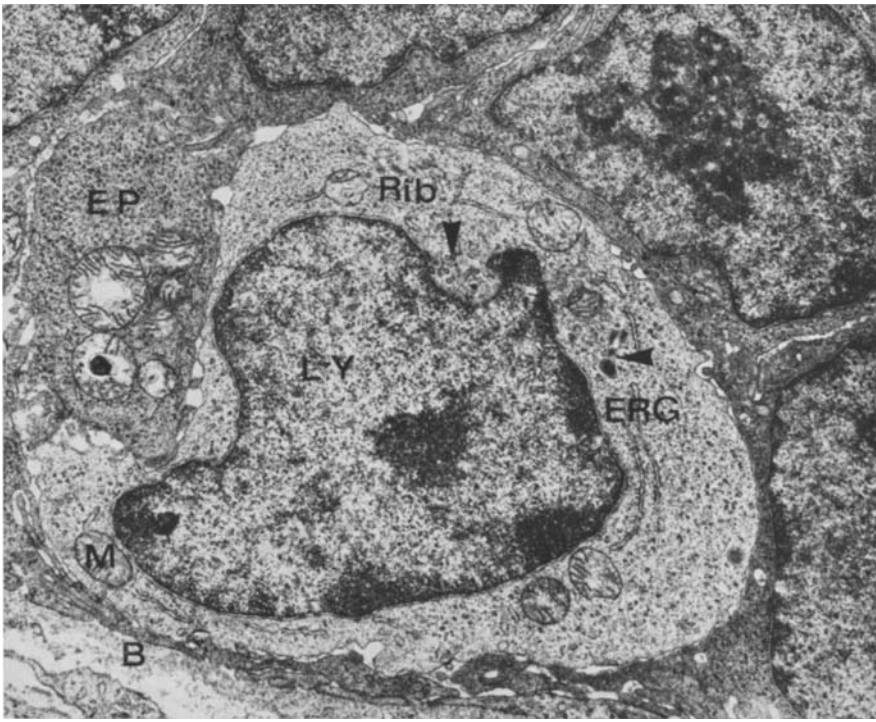


Abb. 7. Rectumbiopsie (J.-Nr. 11826/71; M. S., weiblich, 27 J.). Aktive Proctocolitis ulcerosa. Zustand nach mehrtägigen rectalen Cortisoninstillationen. Interepithelialer Lymphocyt (*Ly*) ohne degenerative Veränderungen. Zahlreiche Ribosomen (*Rib*). Ergastoplasmalamellen (*ERG*). Vesiculäre und osmiophile Einschußkörper (◄). Mitochondrien (*M*). Epithelzellen (*EP*). Verbreiterte Basalmembran (*B*). Glutaraldehyd/Na-Cacodylat, OsO_4 , Epon. 13000 \times

erneutem Kontakt mit Immunogenen an Größe zunehmen und proliferieren können (Gowans u. Uhr, 1966; Ellis u. Mitarb., 1969). Auch im Ablauf cellulärer Immunreaktionen scheinen „Memory-Zellen“ gebildet zu werden (Cottier u. Mitarb., 1970). Die histomorphologische, auch elektronenoptische Differenzierung der Lymphocytenpopulationen hinsichtlich einer offenbar determinierten Funktion ist angesichts einer ausgeprägten Zellpleomorphie schwer. Immerhin bieten die interepithelialen Lymphocyten bei Proctocolitis ulcerosa, Morbus Crohn und auch bei idiopathischer Steatorrhoe zahlreiche Indizien einer Antigen-induzierten Sensibilisierung bzw. „Aktivierung“. Auf Grund der morphologischen Befunde wäre es denkbar, daß es sich um einen Teil der sog. „Memory-Zellen“ handelt.

Miller und Mitchel (1968) sowie Nossal u. Mitarb. (1968) vermuten, daß bei bestimmten Antigenen an der ausgelösten immunologischen Reaktion 2 verschiedene Zellpopulationen beteiligt sind: 1. sog. antigenreaktive und 2. Vorstufen antikörpersynthetisierender Zellen. Dabei sollen die sog. antigenreaktiven Zellen auf Grund ihrer Reaktion mit den entsprechenden Antigenen die Vorläufer antikörperproduzierender Zellen zur vollen Funktion differenzieren bzw. stimulieren. Auf Grund ihrer exponierten Lage im interepithelialen Spaltraum könnte es sich in

diesem Zusammenhang bei den interepithelialen Lymphocyten auch um diese sog. „antigenreaktiven“ Zellen handeln (s. auch Nossal, 1968, 1969; Nossal u. Mitarb., 1965, 1968). Eine prinzipiell gleichartige Vorstellung bietet die sog. „Helferzellen-Theorie“ (Mitchison, 1970; s. auch Fischer u. Mitarb., 1970). Aus tierexperimentellen Untersuchungen hinsichtlich der Lymphocyteninteraktion ist bekannt, daß im Rahmen der ausgelösten Immunantwort sog. „haptenspezifische“ und „trägerspezifische“ Zellen kooperieren. Dabei üben die „trägerspezifischen“ Zellen eine sog. „Helferfunktion“ aus. Möglicherweise besteht die einzige Aufgabe dieser Helferzellen darin, antigene Substanzen zu konzentrieren und den Vorläufern der Antikörper-synthetisierenden Zellen in geeigneter, optimaler Form zu präsentieren.

Andererseits kann mit den angewandten morphologischen Methoden nicht ausgeschlossen werden, daß es sich bei den interepithelialen Lymphocyten um sog. aggressive (cytotoxische) Lymphocyten handelt. Immerhin zeigen die den Lymphocyten benachbarten Epithelzellen erhebliche „Irritationen“. Diese Veränderungen der Epithelzellen erinnern z. T. an sog. Zielzellen, wie sie nach Kontakt mit kommitierten Lymphocyten entstehen. Bereits 1932 hatte Watzka auf die zunehmende, offenbar mit einem Verlust an Funktionsfähigkeit verbundene Plastizität der den Lymphocyten benachbart liegenden Epithelzellen aufmerksam gemacht.

Letztlich ungeklärt ist noch immer auch die Herkunft der interepithelialen Lymphocyten. Vieles spricht dafür, daß sie aus dem Stratum proprium mucosae in den Epithelverband einwandern. Autoradiographische Untersuchungen (Hall u. Smith, 1970) konnten zeigen, daß nach Antigenstimulation zahlreiche Lymphocyten und Immunoblasten aus darmfernen lympho-retikulären Geweben in die Darmwand einwandern. Die von Hermans (1967) aufgestellte Hypothese, nach der sowohl lymphoide Zellen als auch resorbierende, funktionell differenzierte Darmepithelien aus primitiven, pluripotenten intestinalen Epithelien entstehen sollen, ist u. E. kaum aufrecht zu erhalten.

Proctitis bzw. Proctocolitis ulcerosa, Morbus Crohn und idiopathische Steatorrhoe gehen mit signifikanten numerischen und qualitativen Veränderungen der interepithelialen Lymphocyten einher. Obwohl bisher hinsichtlich der Funktion und Herkunft keine sicheren Aussagen möglich sind, handelt es sich offensichtlich um „immunkompetente“ Zellen in der umfassenden Definition Medawars (1960).

Literatur

- 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.
- Braus, H.: Anatomie des Menschen, 1. Aufl. Berlin: Springer 1924.
- Cavalli-Sforza, L.: Biometrie. Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik. Stuttgart: Fischer 1969.
- Cottier, H., Bürki, H., Bürki, K., Laissue, J.: Mit Bildung humoraler Antikörper einhergehende Immunreaktionen: Die anamnestiche Reizbeantwortung. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VII/3, Immunreaktionen. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970.
- Hess, M. W., Roos, B., Sordat, B.: Die zellulären Grundlagen der immunbiologischen Reizbeantwortung. Verh. dtsch. Ges. Path. 54, 1—27 (1927).

- Doerr, W.: Über lymphoepitheliale Geschwülste Schmincke-Regaud. *Ärztl. Wschr.* **11**, 169—182 (1956).
- Ellis, S. T., Gowans, J. L., Howard, J. C.: The origin of antibody forming cells from lymphocytes. *Antibiot. et Chemother. (Basel)* **15**, 40—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).
- Fischer, H., Rüde, E., Sellin, D.: Membranaspekte der Immunologie. *Naturwissenschaften* **57**, 507—513 (1970).
- Ginsberg, A. L.: Alterations in immunologic mechanisms in diseases of the gastrointestinal tract. *Dig. Dis.* **16**, 61—80 (1971).
- Gowans, J. L., Uhr, J. W.: The carriage of immunological memory by small lymphocytes in the rat. *J. exp. Med.* **124**, 1017—1030 (1966).
- Hall, J. G., Smith, M. E.: Homing lymph-borne immunoblasts to the gut. *Nature (Lond.)* **226**, 262—263 (1970).
- Hermans, P. E.: Nodular lymphoid hyperplasia of the small intestine and hypogammaglobulinemia: Theoretical and practical considerations. *Fed. Proc.* **26**, 1606—1611 (1967).
- Jolly, J.: Zit. nach Doerr, W.: *Ärztl. 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.
- Zit. nach Watzka, M.: *Verh. anat. Ges. (Jena)* **41**, 150—158 (1932).
- McPherson, J.: Jejunal biopsy. *Med. Clin. N. Amer.* **54**, 851—862 (1970).
- Medawar, P. B.: Theories of immunological tolerance. In: *Cellular aspects of immunology*. Ciba Foundation, London: Churchill 1960.
- Miller, J. F. A. P., Mitchell, G. F.: Cell to cell interaction in the immune response. I. Hemolysin-forming cells in neonatally thymectomized mice reconstituted with thymus or thoracic duct lymphocytes. *J. exp. Med.* **128**, 801—820 (1968).
- Mitchison, N. A.: Cellular and molecular recognition mechanism prior to the immune response. In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. VII/3, Immunreaktionen. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970.
- Mollier, S.: Die lymphoepithelialen Organe, 5. Ber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol., München 1913.
- 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).
- Abbot, A., Mitchell, J., Lummus, Z.: Antigens in immunity. XV. Ultrastructural features of antigen capture in primary and secondary lymphoid follicles. *J. exp. Med.* **127**, 277—290 (1968).
- Ada, G. L., Austin, C. M.: Antigens in immunity: X. Induction of immunological tolerance to *Salmonella adelaide* flagellin. *J. Immunol.* **95**, 665—672 (1965).
- — — Antigens in immunity. IX. The antigen content of single antibody-forming cells. *J. exp. Med.* **121**, 945—954 (1965).
- Otto, H. F., Martin, W.: Zur cytologischen Ultrastruktur des Schleimhautstroma bei Enteropathien, insbesondere bei der idiopathischen Steatorrhoe. *Virchows Arch. Abt. A* **353**, 191—206 (1971).
- Patzelt, V.: Der Darm. In: *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, Bd. V/3. Berlin: Springer 1936.
- Riecken, E. O.: Die normale Dünndarmschleimhaut und ihre Veränderungen bei einheimischer Sprue. *Dtsch. med. Wschr.* **95**, 2295—2303 (1970).

- Riecken, E. O.: Vergleichende bioptische Untersuchungen zur formalen Pathogenese der Dünndarmschleimhautveränderungen bei der einheimischen Sprue. I. Lupenmikroskopische, histologische, morphometrische und zellkinetische Befunde. *Klin. Wschr.* **48**, 1216—1225 (1970).
- 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).
- Stramignoni, A., Mollo, F., Bussolati, G., Navone, R., Monga, G.: Morphological and biological properties of rabbit's appendiceal lymphocytes. *Acta anat. (Basel)* **76**, 579—593 (1970).
- Watzka, M.: Epithel und Lymphozyt. *Verh. anat. Ges. (Jena)* **41**, 150—158 (1932).

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