

Zur Orthologie und Pathologie Panethscher Körnerzellen

Quantitative, licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen beim Menschen*

Herwart F. Otto und Rüdeger Fett

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

Eingegangen am 13. April 1972

On the Orthology and Pathology of the Paneth Cells

Quantitative, Light and Electron Microscopic Observations in Man

Summary. Investigations of human Paneth cells with regard to orthology and pathology were performed on more than 2725 biopsy-, operation- and autopsy-specimens. As a rule the Paneth cells are found only in the small intestine and appendix, their number being greatest in the terminal ileum. The presence of singly scattered Paneth cells along the fundo-antral borderline and in the caecum is regarded as heteroplasia without any functional-pathogenic significance.

In different gastroenteropathies oxyphil granular cells develop at sites where they do not occur under physiologic conditions. This is especially true in chronic atrophic gastritis with intestinal metaplasia, in ulcerative and neoplastic gastric diseases, as well as in infectious-ulcerative and neoplastic diseases of the rectum and colon. The oxyphil granular cells however are not regarded as integrale parts of a tumour or tumorous conditions. The occurrence of Paneth cells in the ileum in Crohn's disease apparently depends on the grade of the disease.

From the ulcerative colitis three different cell-types can be distinguished all having cytoplasmic granules. Two of these cell-types (type I and II) are at least partly identical with typical Paneth cells of the small intestine. The third type is concerned with immunoglobulin secretion.

In formal-genetic aspect the development of oxyphil granular cells in the stomach and in the colon is regarded as indirect metaplasia. The function of Paneth cells as well as of oxyphil granular cells is still a point of discussion. The Paneth cells of the small intestine and of the appendix seem to have an antibacterial role by continuously secreting lysozymes. At least a part of the metaplastic oxyphil granular cells seem to have a similar function.

Zusammenfassung. Untersuchungen zur Orthologie und Pathologie menschlicher Paneth-Zellen wurden an über 2725 Biopsie-, Operations- und Autopsiepräparaten durchgeführt. In der Regel treten Paneth-Zellen nur im Dünndarm und in der Appendix auf; ihre Entwicklung ist im (terminalen) Ileum am stärksten. Singuläre Paneth-Zellen im Bereich der fundo-antralen Grenzzone und in Coecum werden als Heteroplasien ohne funktionell-pathogene Prospektivität gewertet.

Verschiedene Gastroenteropathien führen zur Entwicklung oxyphiler Körnerzellen auch an Orten, wo sie unter physiologischen Verhältnissen nicht vorkommen. Insbesondere handelt es sich um chronisch-atrophische Gastritiden mit intestinaler Metaplasie, um ulceröse und neoplastische Magenprozesse sowie um entzündlich-ulceröse und neoplastische Veränderungen des Colon und Rectum. Innerhalb der blastomatösen Prozesse allerdings konnten oxyphile Körnerzellen als integrierte Tumorkomponente nicht bestätigt werden. Das Verhalten Panethscher Zellen im Ileum bei Morbus Crohn ist offensichtlich abhängig vom Entwicklungsstadium der Erkrankung.

Bei Colitis ulcerosa lassen sich 3 verschiedene Zelltypen mit granulären Cytoplasmaein schlüssen differenzieren. Zwei dieser Zellformen (Typ I und II) sind zum Teil wenigstens mit typischen Paneth-Zellen des Dünndarms identisch; bei der dritten handelt es sich vermutlich um Immunglobulin sezernierende Zellen.

* Mit dankenswerter Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Formalgenetisch wird die Entwicklung oxyphiler Körnerzellen im Magen und Colon als indirekte Metaplasie aufgepaßt. Die funktionelle Bedeutung sowohl der Paneth-Zellen als auch der metaplastiogenen oxyphilen Körnerzellen ist noch immer umstritten. Für die Paneth-Zellen des Dünndarms und der Appendix wird eine durch kontinuierliche Lysozymsekretion unterhaltene antibakterielle Rolle diskutiert. Eine entsprechende Funktion wird zumindest auch für einen Teil der metaplastiogenen oxyphilen Körnerzellen angenommen.

Das Verhalten menschlicher Paneth-Zellen sowohl in orthologischer als auch in pathologischer Hinsicht wird in der Literatur widersprüchlich mitgeteilt (zusammenfassende Übersichten bei Patzelt, 1936; Lauren, 1961; Trier, 1966). Ihre Verteilung innerhalb des Gastrointestinaltraktes ist offensichtlich speciesabhängig. Dabei spielt der Stand der jeweils erreichten phylogenetischen Entwicklung (Kull, 1911, 1913; Vialli, 1929; Baecker, 1934; Patzelt, 1936) auch hinsichtlich der morphologisch-funktionellen Differenzierung der Paneth-Zellen eine Rolle.

Gastroenteropathien führen zum Auftreten von Paneth-Zellen an Orten, wo sie unter physiologischen Verhältnissen in der Regel nicht gefunden werden, etwa im Rahmen der intestinalen Metaplasie der chronisch-atrophischen Gastritis oder bei Colitis ulcerosa. Funktionelle Bedeutung an diesen Orten und Histogenese sind ungeklärt und umstritten (Elster et al., 1960; Heinkel, et al., 1960; Rubin et al., 1966, 1967; Rubin, 1968; Demling et al., 1965, 1966, 1968). Im folgenden soll an Hand des eigenen Materials zusammenfassend über Orthologie und Pathologie menschlicher Paneth-Zellen berichtet werden.

Material und Methode

Das normale Verteilungsmuster Panethscher Zellen wurde an gastrointestinalen Biopsie-, Operations- und Autopsiepräparaten untersucht. Die ausgewerteten Gastroenteropathien sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Formalinfixiertes Material wurde überwiegend orthograd, unter stereomikroskopischer Kontrolle, in Paraffin, z. T. auch in Metacrylat eingebettet. Es wurden 5—8 μ bzw. 1 μ dicke Schnitte (z. T. Stufen und Serien) angefertigt. Färbungen: HE, PAS, Masson-Goldner, Naphthalen-Schwarz (Bower u. Chadwin, 1968), Gomori, Alcianblau, PAS-Alcianblau, Astrablau-van Gieson, Bauer's Polysaccharidreaktion (Romeis, 1968; Seite 273), Toluidinblau. Enzymhistochemie: saure und alkalische Phosphatase, unspezifische Esterase.

Für elektronenmikroskopische Untersuchungen wurde Gewebe 1. in 3% Glutardehyd/Na-Cacodylatpuffer (pH 7,2—7,4) unter OsO₄-Nachfixierung und 2. in Dalton'scher Lösung (Dalton, 1955) fixiert. Einbettung in Epon 812. Feinschnitte, hergestellt mit dem Ultramikrotom Om U2, Reichert, wurden mit Bleicitrat und Uranylacetat nachkontrastiert und mit dem Zeiss EM 9 A mikroskopiert.

Ergebnisse

Zur Orthologie menschlicher Paneth-Zellen

Oesophagus, Cardia, Corpus und Antrum ventriculi, Colon ascendens transversum, descendens und sigmoideus sowie Rectum sind in der Regel *frei* von Paneth-Zellen. Dieser Befund ist unabhängig von Alter und Geschlecht. Coecum:

Tabelle 1. Übersicht der untersuchten 2725 Gastroenteropathien bezüglich oxyphiler (Panethscher) Körnerzellen

Diagnose	Fallzahl			Durch-schnitts-alter	
	♂	♀	ges.	♂	♀
Oesophagitis ⁺	7	8	15	50,0	56,0
Oesophagus-Carcinom ^{+o}	9	7	16	67,0	69,5
Oesophagus-Leukoplakie ⁺	21	12	33	61,0	53,0
Chronische Oberflächengastritis ⁺	309	230	539	50,0	53,0
Chronisch-atrophische Gastritis ^{+os}	100	90	190	59,0	59,0
Ulcerum ventriculi ^{os}	99	49	148	55,0	57,0
Magen-Carcinome ^{+os}	61	28	89	64,0	67,0
Magen-Sarkome ^{os}	2	3	5	57,0	69,0
Benigne Magentumore ^o	1	1	2	76,0	78,0
Banale Enteritis ⁺	41	19	60	38,0	32,0
„coeliac sprue“ (idiopathische Steatorrhoe) ^{+a}	27	7	34	32,0	37,0
Morbus Whipple ^{+s}	7	—	7	43,5	—
Morbus Crohn (Ileitis terminalis) ^o	4	7	11	40,5	24,0
Eosinophile Enteritis ^o	1	—	1	32,0	—
Retikulär-abscedierende Lymphadenitis ^o	1	—	1	43,0	—
Peutz-Jeghers-Syndrom ^o	1	1	2	16,0	23,0
Jejunum-Carcinome ^o	1	2	3	41,0	72,5
Metastasierendes Dünndarmcarcinoid ^o	1	—	1	?	—
Akute Appendicitis ^o	200	145	345	26,0	29,0
Chronisch-rezidivierende Appendicitis ^o	303	501	804	24,0	27,0
Lumenobliteration der Appendix ^o	17	36	53	40,5	43,5
Proctocolitis ulcerosa ^{+o}	33	21	54	48,0	35,0
Granulomatöse Colitis (Morbus Crohn) ^o	3	2	5	28,5	31,5
Familiäre Dickdarmpolypose ^o	5	1	6	31,0	18,0
Colon- und Rectumcarcinome ^o	118	166	284	63,0	63,0
Anal-Carcinome ^o	1	16	17	59,0	65,0

⁺ Biopsie, ^o Operation, ^s Autopsie.^a s. auch Otto, H. F.: Beitr. Path. 143, 378 (1971).

im Bereich der Valvula ileocoecalis (Bauhini) sind auch unter physiologischen Verhältnissen vereinzelt Paneth-Zellen zu finden. Ihre histotopographische Verteilung innerhalb beider Klappenfalten ist regellos. Sie sind teils singulär über das Oberflächenepithel verteilt, teils gruppiert in der Kryptentiefe angeordnet. Das apikale Cytoplasma enthält zahlreiche oxyphile Granula, die gegenüber dem Dünndarm kleiner sind. Histochemisch verhalten sie sich wie Paneth-Zellen des Dünndarms.

Regelmäßig kommen Paneth-Zellen im Duodenum, Jejunum, Ileum und in der Appendix mit zunehmender aboraler Häufung (terminales Ileum) vor. Die quantitativen Ergebnisse sind in Abb. 1 zusammenfassend dargestellt.

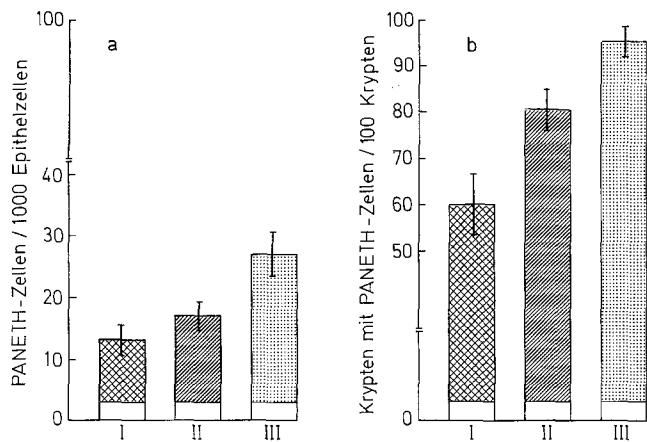


Abb. 1. Häufigkeit und Verteilung Panethscher Zellen im normalen menschlichen Dünndarm.
a Zahl der Paneth-Zellen pro 1000 Epithelzellen. b Krypten mit Paneth-Zellen pro
100 Krypten. I Duodenum; II Jejunum; III Ileum

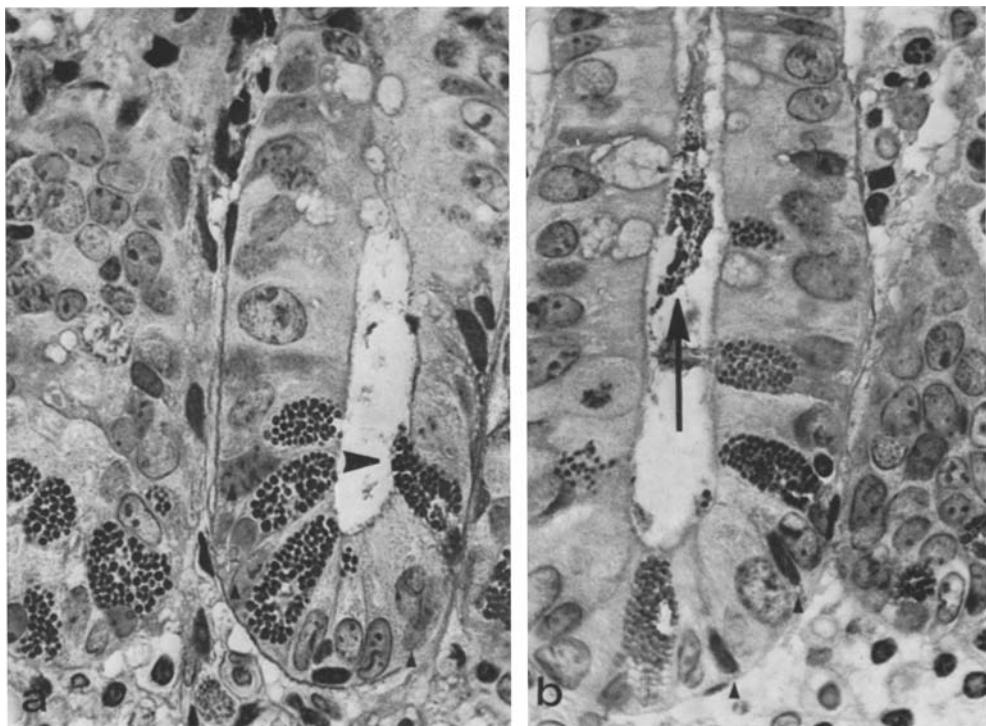


Abb. 2. Normales menschliches Jejunum. Lieberkühnsche Krypten mit Paneth-Zellen, die überwiegend auf den Kryptengrund konzentriert sind. Zum Teil deutlich merokrine Granula-extrusion (►). Auch im Kryptenlumen sind vielfach noch Granula erkennbar (b ↑). Zwischen den Paneth-Zellen sog. "intercalated cells" (►). Metacrylateinbettung, H.-E. 830×



Abb. 3. Normales menschliches Jejunum. Paneth-Zellen (P) mit rauhem endoplasmatischem Reticulum (Erg) und Sekretgranula (G). „Intercalated cells“ (IC) mit invaginierten Zellkernen. Mitochondrien (M). Basalmembran (B). Fixierung nach Dalton, Epon. 14000×

Paneth-Zellen liegen überwiegend nur im Kryptengrund (Abb. 2). Lediglich im Duodenum kommen sie vereinzelt auch in der Kryptenhalsregion vor. Die Brunnerschen Drüsen und deren Ausführungsgänge enthalten in der Regel keine Paneth-Zellen. Zwischen 2 Paneth-Zellen liegt immer eine schmalausgezogene, wenig differenzierte (Zwischen-) Zelle („intercalated cell“), die zur Basis hin breiter wird und selten mit dem Kryptenlumen kommuniziert. Eine den Paneth-Zellen adäquate sekretorische Aktivität fehlt. Die Zellkerne sind groß und zumeist tief invaginiert. Das Cytoplasma enthält reichlich Mitochondrien, jedoch nur spärlich andere Zellorganellen (Abb. 3).

Sekretorisch aktive Paneth-Zellen sind histomorphologisch, insbesondere elektronenoptisch charakterisiert 1. durch eine wechselnde Anzahl vorwiegend apikal lokalisierter Sekret- bzw. „Prosekret“-Granula, 2. durch ein im basalen Zellteil entwickeltes endoplasmatisches Reticulum, 3. durch große, überwiegend supra- und paranuklear gelegene Golgi-Felder sowie 4. durch einzelne, unregelmäßig

gestaltete Microvilli. Hinsichtlich des histochemischen Verhaltens der Sekret- bzw. „Prosekret“-Granula wird auf die Angaben der Literatur verwiesen (Patzelt, 1936; Midorikawa u. Eder, 1962; Riecken u. Pearse, 1966; Merzel, 1967; Meyer et al., 1970; Weitz, 1972).

Zur Pathologie menschlicher Paneth-Zellen

Bei folgenden Gastroenteropathien konnten oxyphile Körnerzellen auch an Orten beobachtet werden, wo sie normalerweise nicht vorkommen: chronisch-atrophische, intestinalisierte Gastritis, Ulcera ventriculi, Colitis bzw. Proctocolitis ulcerosa, Carcinome und Sarkome des Magen-Darmtraktes sowie bei verschiedenen Polyposen.



Abb. 4. Menschliche Magenmucosa. Chronisch-atrophische Gastritis mit intestinaler Metaplasie. Tangential angeschnittene Drüsenschläuche mit dicht gelagerten oxyphilen Körnerzellen. Basalgekörnte Zelle (►), zum Teil auch interepitheliale Lymphocyten. Paraffin, Masson-Goldner. 830×

Magen

Chronisch-atrophische Gastritis. Von 190 atrophen Gastritiden zeigten 126 eine intestinale Metaplasie, 117 mit oxyphilen Körnerzellen (Abb. 4). Mit Ausnahme singulärer Paneth-Zellen an der Fundus-Antrumgrenze und im pylorusnahen Antrum (Dystopien) treten oxyphile Körnerzellen *nur* im Rahmen der Intestinalisierung auf. Sie liegen zumeist in größerer Anzahl im Kryptengrund, zum Teil auch in höheren Abschnitten der Mucosadrüsen, oft in unmittelbarer

Nachbarschaft zu Becherzellen, im Antrum massierter als im Corpus. Zellformen sowie Größe und Zahl der Sekretgranula variieren stark (Abb. 4). Feingranuläre Zellformen überwiegen. Es besteht eine ausgeprägte Affinität der Granula zu acidophilen Farbstoffen. Das histochemische Spektrum entspricht weitgehend enteralen Paneth-Zellen. Die Granulaextrusion erfolgt wie im Dünndarm mero-krin. Mitosen konnten nicht nachgewiesen werden. Sog. „intercalated cells“ sind auch in 1 μ dicken Metacrylatschnitten nicht immer auffindbar. Aus gastro-skopischen Stufen- und Kontrollbiopsien entlang der kleinen Kurvatur des Magens sowie an Hand von Operationspräparaten ergibt sich eine oralwärts gerichtete progrediente Grenzverschiebung auch hinsichtlich des Auftretens oxyphiler Körnerzellen (pyloro-cardiale Expansion). Im oberen Fundus und im Fornix fanden wir allerdings auch bei diffuser chronisch-atrophischer Gastritis keine oxyphilen Körnerzellen.

Chronisch-callöse Magenulcera. Von 148 untersuchten Operationspräparaten mit chronisch-callösem Ulcus lagen 135 im Antrum, 11 im Corpus und 2 im Fornix, durchweg im Bereich der kleinen Kurvatur. „Paneth“-Zellmetaplasien traten lediglich in den antralen Ulcera auf. Bei sorgfältiger histologischer Durchmusterung ließen sie sich in allen 135 Präparaten nachweisen. Im unmittelbaren (zirkulären) Ulcusrandbereich fehlen die typischen Merkmale der Intestinalisierung. Die Zone ist gekennzeichnet durch eine hyperregeneratorische Aktivität des Epithels mit der Tendenz zur Reepithelialisierung der Ulcusrandbereiche. Die cytologischen Charakteristika oxyphiler Körnerzellen bei chronischen Magenulcera entsprechen weitgehend denen bei chronisch-atrophischer Gastritis.

Magen-Carcinome. Ulcerierte Magen-Carcinome und Ulcus-Carcinome verhalten sich hinsichtlich der Metaplasie oxyphiler Körnerzellen ähnlich den chronisch-callösen Magenulcera. Eindeutig differente Unterschiede bezüglich der Zahl und Ausbreitung von oxyphilen Körnerzellen gegenüber Magenulcera ergaben sich bei Ulcus-Carcinomen nicht. Hingegen scheinen Ausmaß und Intensität der Intestinalisierung des Restmagens bei ulcerierten Magencarcinomen deutlich geringer zu sein, insbesondere auch im Hinblick auf „Paneth“-Zellmetaplasien.

Magen-Sarkome. Ausgeprägte intestinale Metaplasien mit dem Auftreten oxyphiler Körnerzellen fanden wir im eigenen Material selten und dann zumeist nur in der fundo-antralen Grenzzone. Lediglich in einem Fall¹ eines den gesamten Magen infiltrierenden Lymphosarkoms fanden wir auch eine diffuse Metaplasie oxyphiler Körnerzellen bis in den Fornixbereich. Bei einem exophytisch wachsenden Retothelsarkom sahen wir lediglich im Schleimhautbereich der knollig-endogastrischen Vorwölbung mit zentraler Ulceration eine intestinalisierte Mucosa mit nur geringer entzündlicher, vorwiegend lympho-histiocytärer Stromzellulation. Die nach Billroth I mitentfernte 11 cm lange Magenmanschette war histologisch unauffällig.

Benigne mesenchymale Tumoren (Leiomyome, Fibrome, neurogene Magentumore). Bei 2 teils multizentrischen, teils solitären unterschiedlich großen Tumoren fanden wir bei einem 9,5 cm durchmessenden endogastrischen Neurinom eine fokale atrophische Gastritis mit einer ganz ausgeprägten Entwicklung auch von oxyphilen Körnerzellen.

¹ E. Nr. 1135/72, AK Harburg. Für die Überlassung des Präparates danken wir Herrn Dr. med. H. Hüselmann, Chefarzt des Pathologischen Instituts des AK Harburg.

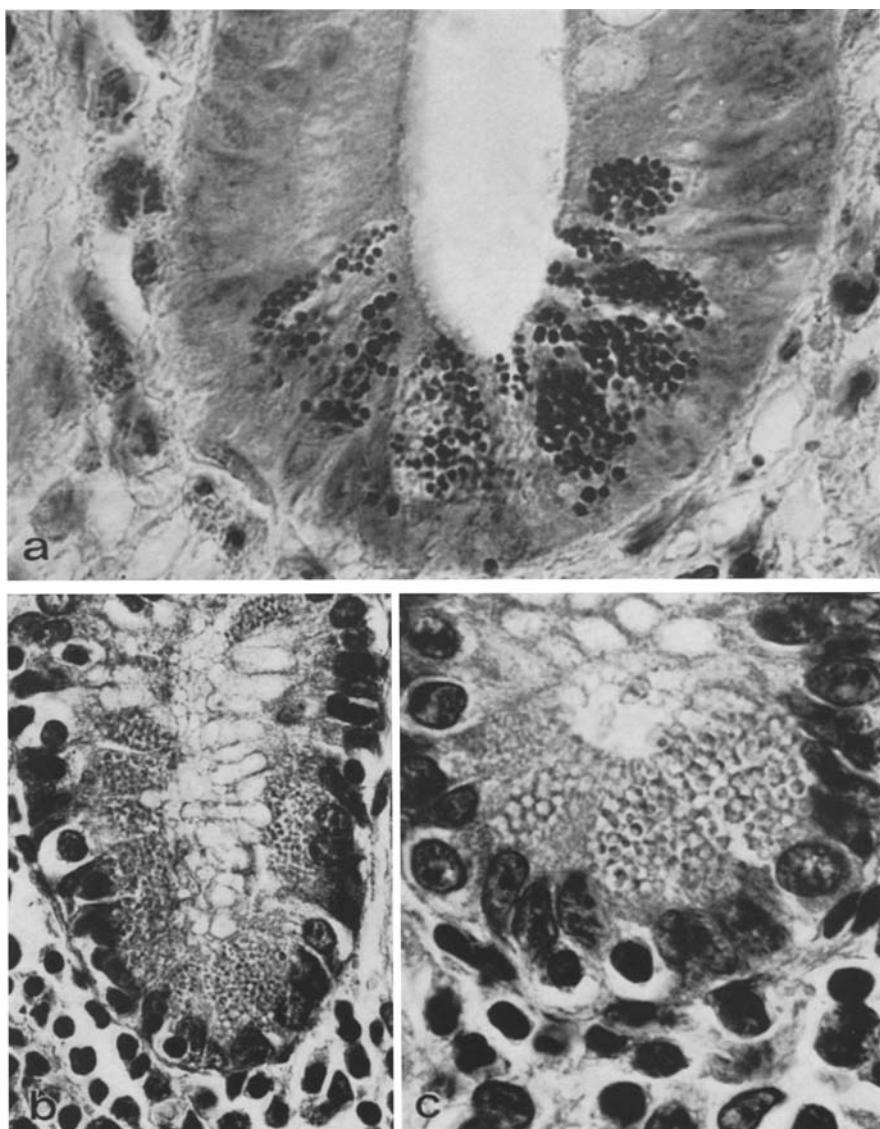


Abb. 5a—c. Menschliche Colonschleimhaut. Totale Colectomie wegen Colitis ulcerosa. a Schleimhautkrypten mit oxyphilen Körnerzellen (Typ I). Paraffin, Masson-Goldner. $1540\times$. b und c Schleimhautkrypten mit oxyphilen Körnerzellen (Typ II): feingranuläre Cytoplasmaeinschlüsse (b) und grobe Granula (c). Paraffin, Masson-Goldner. $830\times$, $1540\times$

Colon und Rectum

Proctocolitis ulcerosa. Während „intaktes“ Colon und Rectum frei sind von Paneth-Zellen, lassen sie sich bei florider, aktiver Proctocolitis ulcerosa immer nachweisen. Bei 117 Biopsie- und Operationspräparaten von 54 Colitis-Patienten fanden sich regelmäßig oxyophile Körnerzellen. Auf Grund morphologischer Kri-

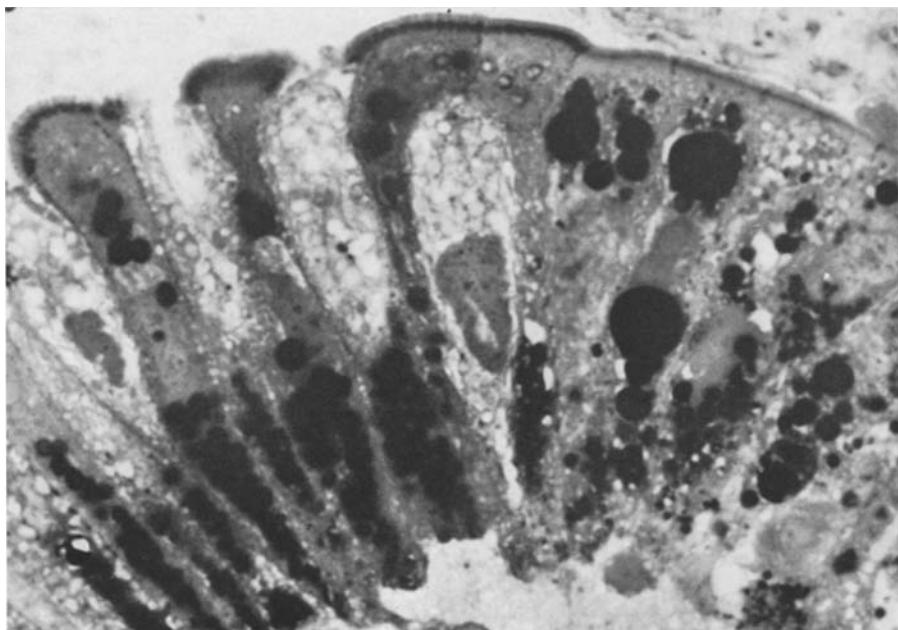


Abb. 6. Menschliche Rectumschleimhaut. Proctocolitis ulcerosa. Cylinderzellen mit sekretorischen Granula (Typ III). Glutaraldehyd/OsO₄, Epon. Semidünnabschnitt, Toluidinblau
1540×

terien lassen sich 3 verschiedene Zelltypen mit granulären oxyphilen Cytoplasmaeinschlüssen differenzieren (Abb. 5 und 6). 1. Zellen mit stark oxyphilen Granula, die überwiegend im Kryptengrund lokalisiert sind. Sie zeigen typische Strukturen und Merkmale Panethscher Körnerzellen. Die Zellzahl pro Kryptengrund schwankt; maximal fanden wir 11 Körnerzellen pro Krypte. Gegenüber der 2. Zellform sind sie relativ selten; ihre Verteilung ist unregelmäßiger. In pseudopolypösen Regeneraten und in zahlreichen Krypten fehlen sie. 2. Zellen mit farbschwachen, teils fein-, teils grobgranulären Cytoplasmaeinschlüssen (Abb. 5). Diese Zellen finden sich auch in höheren Kryptenregionen. Sie sind relativ häufig entwickelt, allerdings fehlen auch sie in pseudopolypösen Regeneraten. 3. Cylinderzellen mit „sekretorischen Granula“ (Abb. 6) ganz unterschiedlicher Größe (s. auch Gelzayd et al., 1968; Schofield, 1970; Otto, 1972: „columnar cells with secretory granules“). Wir fanden sie nur im Bereich auch des normalen Rectum. Bei Proctocolitis ulcerosa sind sie vermehrt. Sie liegen zumeist an der Mucosaoberfläche, selten einmal in den Schleimhautkrypten.

Nach längerer Azathioprin-, Cortison- und Imureltherapie kommt es offenbar zu einer Mucosafibrose und -atrophie (Vernarbung). In 2 ausgeprägten Fällen waren oxyphile Körnerzellen (der 1. und 2. Gruppe) nicht nachweisbar. Allerdings ist die Zahl entsprechender eigener Beobachtungen noch zu gering, um verbindliche Aussagen machen zu können.

Colon- und Rectumcarcinome. Auch bei Coloncarcinomen kommt es zur Entwicklung von oxyphilen Körnerzellen, überwiegend nur in der unmittelbaren Umgebung der Carcinome. Das Auftreten der oxyphilen Körnerzellen ist, im Gegen-

satz zur Colitis ulcerosa, sehr viel unregelmäßiger und keinesfalls ein konstanter Befund. Oralwärts scheinen die Körnerzellen massierter zu sein als distal des Tumors. Auch die Anzahl pro Krypten ist wechselnd, insgesamt geringer als bei Colitis ulcerosa. Das färberische Verhalten ist weitgehend identisch mit dem Zelltyp I bei Colitis ulcerosa. Offenbar kommt es nur dann zur Entwicklung von oxyphilen Körnerzellen, wenn gleichzeitig eine ausgeprägte „perifokale“, vorwiegend lympho-plasmocytäre Entzündungsinfiltration des Schleimhautstroma mit entzündlicher Irritation der Kryptenepithelien besteht. Diese entzündliche Irritation induziert eine gewisse „Entdifferenzierung“ der Epithelzellen, „eine Rückverwandlung in einen anaplastischen Zustand geringerer Reife“ (Watzka, 1932). Außer der Aufhebung der polaren, apiko-basalen Differenzierung der Epithelzellen kommt es zur verstärkten Basophilie, Pleomorphie und zu gesteigerter Teilungsaktivität. Statt der typischen Becherzellen werden die Krypten vielfach von sog. „basophilen Stäbchenzellen“ begrenzt. In Carcinomen selbst konnten wir Panethsche Körnerzellen als integrierte Tumorkomponente niemals nachweisen. Entsprechendes gilt für die diffuse adenomatöse Polypose des Colon sowie für villöse und adenomatöse Polypen. Auch innerhalb von Rectum- und Analcarcinomen sowie bei Sarkomen des Colon konnten wir keine oxyphilen Körnerzellen finden.

Appendix

Sowohl histologisch unauffällige (normale) als auch entzündlich veränderte Appendices enthalten regelmäßig Paneth-Zellen. Bei 57 normalen Appendices fanden wir sie in 29 von 100 Krypten. Sie liegen zumeist im Kryptengrund, finden sich jedoch, häufiger als im Dünndarm, auch in höheren Regionen der Schleimhautkrypten. Die Zahl Panethscher Zellen pro Krypten schwankt erheblich. Bei akuten phlegmonös-eitrigen Appendicitiden ist die Zahl oxyphiler Panethscher Körnerzellen, soweit dies an den noch erhaltenen Mucosaarealen zu beurteilen ist, nicht verändert. Bei 804 chronisch-rezidivierenden Appendicitiden enthielten durchschnittlich 31 von 100 Krypten Paneth-Zellen. Signifikante Unterschiede zu normalen Appendices bestehen also nicht. Zur Spitze hin nimmt, auch bei normalen Wurmfortsätzen, die Zahl der Paneth-Zellen kontinuierlich ab. Mucosaatrophien führen auch zur Verringerung der Paneth-Zellen, ebenso wie Lumenobliterationen durch entzündliches Granulationsgewebe.

Dünndarm

Das quantitative Verhalten der Paneth-Zellen bei entzündlichen und neoplastischen Erkrankungen des Dünndarms zeigt geringe Abweichungen von der „Norm“ (s. auch Abb. 7) sowohl nach oben als auch nach unten. Banale Enteritis und eosinophile Enteritis lassen keinen Unterschied zu den Normwerten erkennen. Bei Morbus Whipple (Jejunum) und bei (allerdings nur einem Fall) retikulär-abscedierender Lymphadenitis intestinalis (Masshoff) mit enteritischer Verlaufsf orm im Bereich des Ileum (Pröpper, 1961) fanden sich Werte im unteren Normbereich. Eindeutig signifikante Unterschiede bestanden nicht. Auch bei der idiopathischen Steatorrhoe (coeliac sprue) liegt die Zahl der Paneth-Zellen in der Regel im unteren Normbereich (s. auch Vogel, 1971). Über die von uns beobachteten Fälle mit komplettem Paneth-Zellschwund ist bereits ausführlich berichtet worden (Otto, 1971).

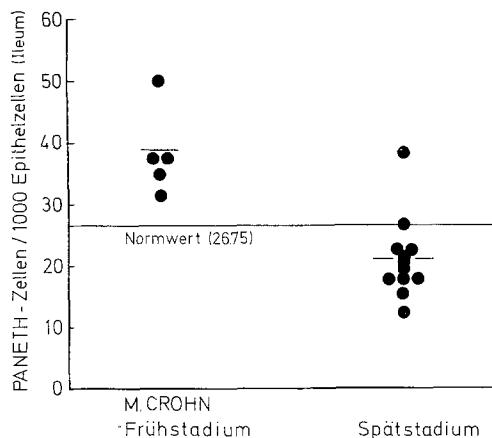


Abb. 7. Morbus Crohn, terminales Ileum. Quantitatives Verhalten der Paneth-Zellen im Früh- und Spätstadium

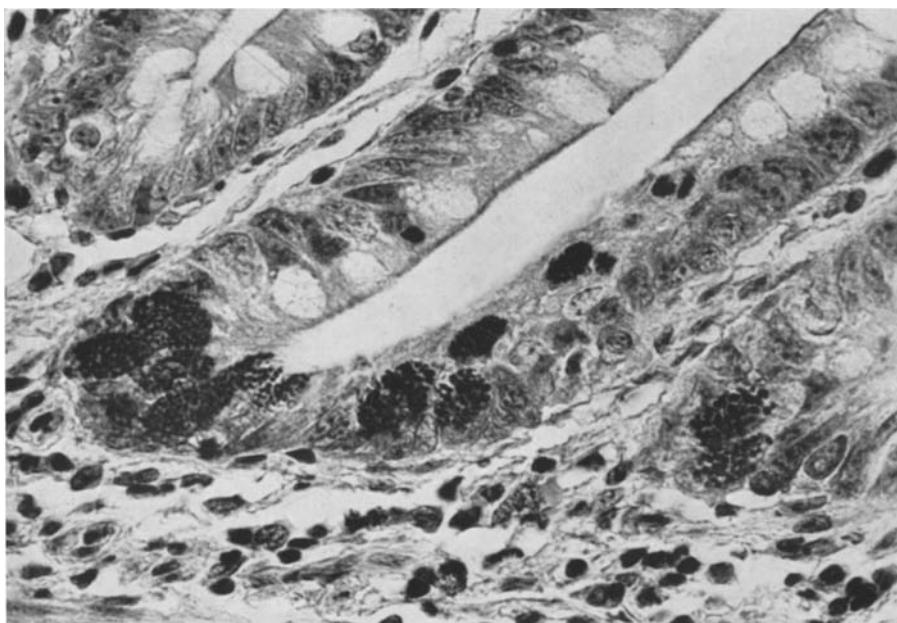


Abb. 8. Granulomatöse Colitis (Morbus Crohn des Colon). Colonkrypten mit oxyphilen Körnerzellen (Typ 1) und Becherzellen. Paraffin, Mason-Goldner. 830×

Bei der Crohnschen Krankheit des terminalen Ileum (Ileitis terminalis) fällt eine stärkere Variabilität bezüglich der Anzahl von Paneth-Zellen auf. In fortgeschrittenen Stadien der Wandsklerose und Darmwandversteifung unter dem „Bild des gartenschlauchartigen Darms“ (Krauspe, 1967) kommt es zu einer Reduzierung der Paneth-Zellen. Frühe Stadien mit entzündlichem Wandödem, Hyperämie und Lymphangitis productiva gehen offensichtlich mit einer Erhöhung

der Paneth-Zellzahl einher (Abb. 7). Auch bei der sog. granulomatösen Colitis (regionaler Morbus Crohn des Colon) kommt es zu einer Paneth-Zellmetaplasie (überwiegend Zelltyp I; s. auch Abb. 5a) im Manifestationsbereich der Erkrankung (Abb. 8).

Bei Adenocarcinomen des Jejunum und bei metastasierenden Dünndarmcarcinoïden lassen sich Änderungen der Paneth-Zellzahl nicht feststellen.

Diskussion

Der merokrine Extrusionsmechanismus der Panethschen Körnerzellen vollzieht sich im Rahmen einer baso-apikalen Differenzierung und Reifung der Granula. Rauhes endoplasmatisches Reticulum und Golgi-Areal bilden ein funktionell integriertes Organellsensystem. Der Weg der Sekretproteine (im wesentlichen wohl *Lysozym*, das möglicherweise in gewisse Hüllsubstanzen „eingescheidet“ ist) über Ribosomen-Ergastoplasma-Golgi-Feld-Sekret- bzw. „Prosekret“-Granula kann durch autoradiographische Studien (Siekevitz u. Palade, 1960; Warshawsky et al., 1963) auch für die Paneth-Zellen als gesichert angesehen werden.

In der Arbeitsgruppe um Geyer (Geyer u. Linss, 1965; Linss u. Geyer, 1965, 1966; Geyer, 1966; Müller u. Geyer, 1969; Meyer et al., 1970; Halbhuber et al., 1970) ist wiederholt auf Strukturunterschiede der Granula bei einzelnen Tierarten hingewiesen worden. Bei Maus, Ameisenbär und Pferd sollen die Granula aus einem sog. „Externum“ und „Internum“ bestehen, während es sich bei anderen Tierarten, auch beim Menschen, um homogen-osmiophile Granula handeln soll (s. auch DeCastro et al., 1959). Dalton (1951), Hally (1958), Kurosomi (1961) und Hampton (1965) halten „Externum“ und „Internum“ für fixationsbedingte Artefakte. In „Externum“ und „Internum“ differenzierte Granula lassen sich jedoch auch am eigenen Material (menschliche Paneth-Zellen!) neben homogen-osmiophilen nachweisen, und zwar in ganz bestimmter intracellulärer Anordnung. In „Externum“ und „Internum“ differenzierte Granula liegen zwischen vesikulären Golgi-Strukturen und „reifen“ Granula. Da in der Umgebung der unterschiedlich strukturierten Granula, diesen z.T. auch anhaftend, zudem zahlreiche kleine osmiophile Granula regelmäßig zu finden sind und regelmäßig auch sog. „Ingranulierungen“ auftreten, scheinen sie am ehesten noch nicht ausgereiften Intermediärformen zu entsprechen, deren zentrale Substanz offensichtlich schon weitgehend kondensiert ist (Abb. 9).

Derartige „Ingranulierungen“ bzw. Intermediärformen konnten auch in eigenen tierexperimentellen Untersuchungen bei Mäusen, Ratten, Hamstern und Kaninchen beobachtet werden.

Im eigenen Material fanden sich Paneth-Zellen unter physiologischen Verhältnissen regelmäßig nur im Dünndarm und in der Appendix. Das Verteilungsmuster mit zunehmender aboraler Agminierung (terminales Ileum) geht im einzelnen aus Abb. 1 hervor. Bei den wenigen Paneth-Zellen im Bereich der Bauhinschen Klappe des Coecum dürfte es sich um Heteroplasien (Dystopien) handeln. Hinsichtlich einer funktionell-pathogenen Prospektivität scheinen sie bedeutungslos. Gleichsinnig, als fehdifferenzierte Residuen einer embryonal einheitlichen Epithelauskleidung des Magen-Darmtraktes, sind Areale von Darmschleimhaut mit Paneth-Zellen in der fundo-antralen Grenzzone sowie im pylorusnahen Antrum bei normaler Magenmucosa aufzufassen (s. auch Elster et al., 1960).

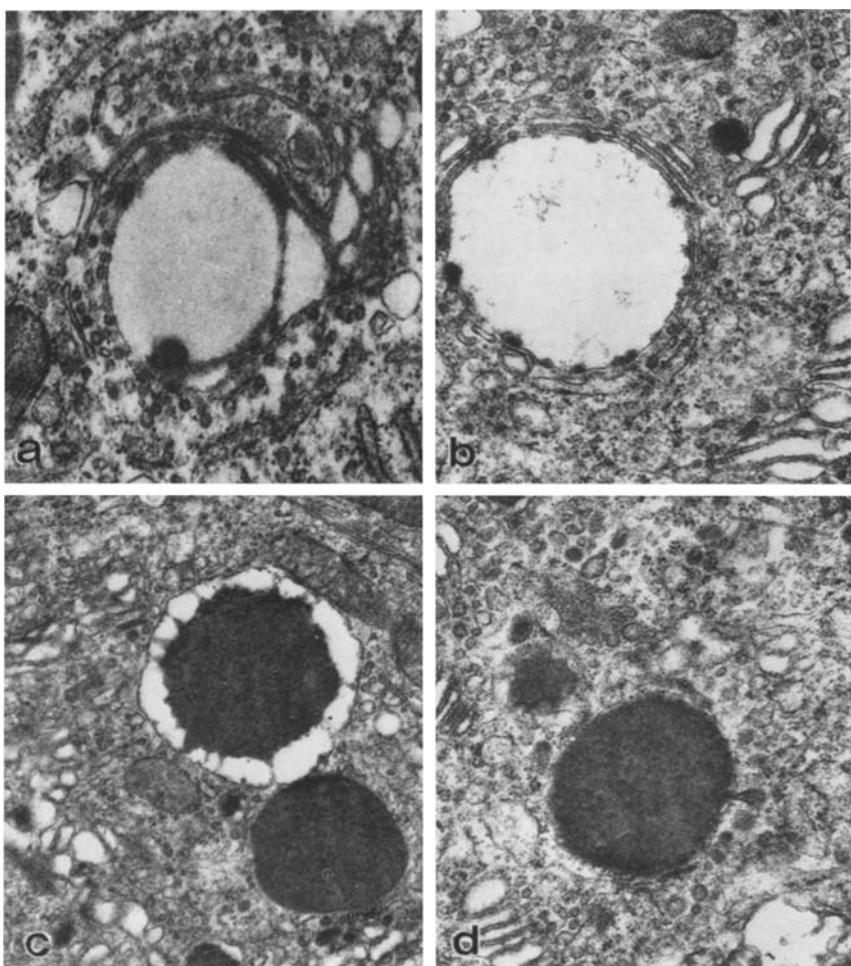


Abb. 9a—d. Ausschnitte aus Paneth-Zellen normaler, menschlicher Jejunumschleimhaut. Bildung (Ingranulierung) und Reifung typischer Sekretgranula. a und b Beginnende Ingranulierung in unmittelbarer Nähe des Golgi-Feldes. c Frühes, sog. zentrogranuläres Kondensationsstadium („Prosekretgranulum“) mit dichter osmiophiler Innenstruktur (sog. „Internum“) und osmiophobem „Externum“. d Reifes, membranbegrenztes Granulum. Glutaraldehyd/OsO₄, Epon. a = 26 000 ×, b = 22 880 ×, c = 18 500 ×, d = 20 000 ×

Angaben zur Orthologie der Paneth-Zellen sind in der Literatur widersprüchlich mitgeteilt. Paterson und Watson (1961) fanden in 0,3% der Colonkrypten Paneth-Zellen. Nach Verity et al. (1962) kommen im Colon auf 100 Krypten 4 Paneth-Zellen. Die Angaben von Lauren (1961) sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Die differenten Mitteilungen der Literatur zur Orthologie menschlicher Paneth-Zellen sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Tabelle 2. Paneth-Zellen (PZ) der normalen Darmschleimhaut, zusammengestellt nach Angaben von Lauren (1961)

	Dünndarm	Coecum, Colon ascend.	Colon transv.	Colon descend., Sigmoid	Rectum
Fallzahl	10	36	26	31	92
Reichlich PZ	100%	53%	19%	10%	3%
Spärlich PZ	—	33%	27%	16%	29%
Keine PZ	—	14%	54%	74%	68%

Tabelle 3. Zur Orthologie Panethscher Körnerzellen des menschlichen Gastrointestinaltraktes; zusammengestellt nach Angaben der Literatur

Autoren	Magen	Duo-de-num	Jeju-num	Ileum	Ap-pen-dix	Coe-cum	Colon	Sig-moid	Rec-tum
Black u. Ogle (1948)	(+)	+	+	+	+	(+)			
Bloch (1903)	+	+	+	+	+	+	+		
Creamer (1967)	+	+	+			+			
Deschner (1967)	+	+	+						
Feyrter (1931)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fischl (1910)	+	+	+						
Hamperl (1923)	+	+	+	+	+	+	+		
Hertzog (1937)	+	+	+	+	+	+			
Kitagawa u.					+				
Takahashi (1958)									
Lauren (1961)	+	+	+		+	+	(+)	(+)	
Leonhardt (1969)	+	+	+						
Lewin (1969 a)			+	+	+	+	(+)	(+)	(+)
Lewin (1969 b)			+	+	+	+	(+)		
Paterson u.			+				+		
Watson (1961)			+						
Patzelt (1936)	+	+	+	+					
Stöhr et al. (1955)			+	+					
Toner (1968)	+	+	+						
Toner et al. (1971)	+	+	+				(+)		
Verity et al. (1962)			+				+		
Watson u. Roy (1960)	+	+	+	+	+				

+ Paneth-Zellen sind regelmäßig vorhanden.

(+) Paneth-Zellen kommen gelegentlich vor, fehlen jedoch in der Regel.

Über Heterotopien bzw. Metaplasien (bezüglich der Terminologie, die nicht immer einheitlich gebraucht wird, verweisen wir auf: Lubarsch, 1906; Lauche, 1924; Hamperl, 1928, 1936; Linsbach, 1955) von Panethschen Zellen bei Gastroenteropathien existiert inzwischen eine umfangreiche Literatur. Histogenese und funktionelle Bedeutung sind nach wie vor ungeklärt und umstritten.

Innerhalb pathologisch veränderter Magenschleimhaut treten oxyophile Körnerzellen *nur* im Rahmen einer Intestinalisierung auf, nicht bei reiner „pseudopylo-

rischer“ Drüsenmetaplasie („pseudopyloric metaplasia“, Tarpila et al., 1969). Hinsichtlich der formalen Genese werden wesentlich 2 Hypothesen diskutiert: 1. Die Intestinalisierung als angeborene Mucosaanomalie („intestinal heterotopia“, Rubin, 1968), als embryonal bedingte Fehldifferenzierung; 2. Undifferenzierte, pluripotente Stammzellen („undifferentiated neck cells“, Rubin, 1968) differenzieren sich im Rahmen einer chronischen Irritation zu Dünndarmepithelien im Sinne einer metaplastiogenen Qualitätsänderung (s. auch Plenk, 1932; Magnus, 1937; Morson, 1955; Rubin et al., 1966, 1967; Mönninghoff et al., 1971).

Auf Grund elektronenoptischer Untersuchungen und zellkinetischer Studien vertreten Rubin et al. (1966, 1967, 1968) die Heteroplasie-Hypothese. Elster et al. (1960) sowie Demling et al. (1966, 1968) interpretieren die Intestinalisierung formalgenetisch als *indirekte Metaplasie*. Eigene Befunde sprechen gleichfalls für eine Entstehung aus chronisch (-entzündlicher) Irritation (indirekte Metaplasie). Wiederholt postulierte, in die Magenschleimhaut versprengte „Dünndarmstammzellen“ konnten unseres Wissens bislang nicht nachgewiesen werden. Es erscheint bemerkenswert, daß metaplastiogene oxyphile Körnerzellen nur dort zu finden sind, wo massierte Entzündungs infiltrate des Schleimhautstromas vorliegen. Dies trifft für chronisch-atrophische Gastritiden zu, auch für Proctocolitis ulcerosa und Morbus Crohn. Auch bei Coloncarcinomen und bei verschiedenen singulären und multiplen Polypen und bei Polyposen des Colon korrespondiert das Auftreten von oxyphilen Körnerzellen mit einer *chronisch-entzündlichen Stromazellulation*. Schon 1932 hatte Watzka auf die zunehmende Entdifferenzierung von Epithelzellen des Darms, die in enger topographischer Beziehung zu lymphocytoiden Entzündungszellen stehen, hingewiesen. Die strukturelle Differenzierung gehe verloren zugunsten einer vegetativ-„anaplastischen“ Potenzsteigerung. Prolongierte, chronische Irritationen führen offenbar zu einer gewissen Adaptation, die schließlich im Hinblick auf den Ort der Entstehung zur „abwegigen Differenzierung“ (s. auch Hamperl, 1928, 1936) spezifischer, morphisch charakterisierter und funktionell determinierter Zellstrukturen führt. Metaplasien oxyphiler Körnerzellen mit den Charakteristika Panethscher Zellen des Dünndarms wären als induzierte Abwehrreaktion (*Lysozym-Theorie*) höherer Organismen auf Grund einer chronischen Schädigung zu verstehen und mit allgemein-pathologischen Prinzipien durchaus vereinbar. Ähnliche Auffassungen sind bereits von Watson und Roy (1960) diskutiert worden. Ein sehr charakteristisches Beispiel in diesem Zusammenhang scheint uns das Auftreten oxyphiler Körnerzellen bei der sog. granulomatösen Colitis. Nur in den entzündlich irritierten Colonsegmenten finden sich oxyphile Körnerzellen. Diese Befunde und die in normaler Colon- und Rectumschleimhaut nicht nachweisbaren Panethschen Zellen sprechen u. E. gegen die von Watson und Roy (1960) im weiteren diskutierten Vorstellungen, daß entweder eine Metaplasie von Paneth-Zellen der Colitis ulcerosa ursächlich voraus gehe und diese erst durch Sekretion „autolytischer“ Enzyme induziere oder daß eine entzündungsbedingte Heterotopie von Paneth-Zellen für das Auftreten einer ulcerösen Colitis prädisponiere.

Die durch anhaltende Entzündungsprozesse induzierte „vegetativ-anaplastische Potenz“ (Watzka, 1932) im Sinne einer strukturellen Entdifferenzierung des ortsständigen Gewebes und einer gesteigerten Zellneubildungsrate („Indifferenzzone“) führt offenbar entlang einer Vielzahl von Differenzierungsmöglich-

keiten auch zur Entwicklung spezifischer Zellstrukturen. Wie bei den epidermoiden Epithelmetaplasien bei chronischer Bronchitis z.B. handelt es sich formalgenetisch um eine *indirekte Metaplasie*. Unter physiologischen Verhältnissen ist die intakte, in den Epithelverband der Mucosa integrierte, teilungsfähige Stammzelle (Proliferationszone) offenbar nicht in der Lage, „ortsfremde“ Zellen zu differenzieren. Erst unter dem Einfluß einer chronischen Irritation und gleichsam als Gegenregulativ entstehen spezifische Zellstrukturen. Der funktionell und morphisch geänderte Schleimhautcharakter, z.B. der intestinalisierten Magenmucosa, führt auch zur Differenzierung von Zellen, die zwar den funktionstragenden Charakter nicht ausmachen, jedoch integrierter Bestand sind („totale“ indirekte Metaplasie). Unterstellt man eine antibakterielle Funktion der Paneth-Zellen in Form einer kontinuierlichen Lysozymsekretion, so erhellt die totale indirekte Metaplasie auch das ortsfremde Auftreten Panethscher Körnerzellen.

Die von Creamer (1967) postulierte nutritive Funktion der Paneth-Zellen mit der Sekretion eines für eine schnelle Regeneration notwendigen Protein-Kohlehydratkomplexes erscheint auch gerade im Hinblick auf pathologische Veränderungen zweifelhaft. Im übrigen kennen wir keine entsprechende Zellart in anderen Geweben und Organen. Durch die Untersuchungen von Speece (1964), Deckx et al. (1967) sowie Ghoos und Vantrappen (1971) scheint der hohe Lysozymgehalt der Paneth-Zellen gesichert. Daraus leitet sich die Hypothese der antibakteriellen Rolle der Paneth-Zellen im Rahmen einer regulierten bakteriellen (saprophytär-parasitären) Homöostase des Darms ab (s. auch Bianchi et al., 1965; Meyer et al., 1970; Otto, 1971; Otto u. Weitz, 1972). Lysozym als bakteriolytisches bzw. -statisches Enzym findet sich in zahlreichen Körperflüssigkeiten und -sekreten und hydrolysiert bestimmte Bindungen der Polysaccharidkomponente bakterieller Zellwände sowohl grampositiver als auch grammnegativer Keime (Lit.: Otto, 1971; Weitz, 1972). Metaplastogene Paneth-Zellen sind u.E. Ausdruck einer adaptiven Gegenregulation der Organismen an geänderte, unphysiologische Verhältnisse des Gastrointestinaltraktes (Magen, Colon).

Es muß offen bleiben, ob alle metaplastogenen Zellen mit oxyphil-granulären Cytoplasmaeinschlüssen auch funktionell den Paneth-Zellen des Dünndarms und der Appendix entsprechen. Cylinderzellen mit sekretorischen Granula, wie in Abb. 8 dargestellt, werden heute allgemein als Immunglobulin sezernierende Zellen aufgefaßt (Gelzayd et al., 1968; Schofield, 1970; Otto, 1972). Sie lassen sich auch in normaler Rectumschleimhaut regelmäßig nachweisen und sind offenbar funktionstragendes Element eines lokalen immunologischen Apparates (Gelzayd, 1968). Da sie in HE-gefärbten Paraffinschnitten nicht immer sicher von anderen Körnerzellen (z.B. Typ I und II) zu unterscheiden sind, liegt hier möglicherweise eine Erklärung für die z.T. diskrepanten Befunde bezüglich des Auftretens Panethscher Zellen.

Mit der allgemeinen Geschwulstpathologie (Bauer, 1963) kaum vereinbar sind die wenigen Mitteilungen über Paneth-Zellneoplasien („neoplastic Paneth cells“; Saltykow, 1901; Schmidt, 1905; Dunn u. Kessel, 1945; Stern u. Sobel, 1961; Holmes, 1965; Hardmeier, 1966; Lewin, 1968). Bei kritischer Durchsicht erscheint ein Teil dieser Mitteilungen, die über *Proliferationen* von Paneth-Zellen in Carcinosomen berichten, umstritten. Dies trifft insbesondere für die von Stern und Sobel

(1961) mitgeteilte Beobachtung zu. Über dieses Problem soll im einzelnen jedoch an anderer Stelle berichtet werden.

Der gastrointestinale Raum steht in offener Kommunikation mit einer von Mikroorganismen durchseuchten Umwelt. Die ständige Auseinandersetzung mit teils saprophytär-parasitären, teils pathogenen Keimen erfordert spezifische, morphisch-funktionell determinierte Einrichtungen. Neben lympho-retikulären Strukturen (Lit.: Otto, 1972) und lokalen immunologischen Apparaten (Gelzayd et al., 1968) sind oxyphile Panethsche Körnerzellen offenbar eine Komponente dieses Systems. Durch eine kontinuierliche lysozymale Sekretion wirken Paneth-Zellen bakteriolytisch und -statisch und regulieren die physiologische Keimbefiedlung des Darms.

Literatur

- Baecker, R.: Die oxyphilen (Panethschen) Körnerzellen im Darmepithel der Wirbeltiere. *Ergebn. Anat. Entwickl.-Gesch.* **31**, 708—755 (1934).
- Bauer, K. H.: Das Krebsproblem, 2. Aufl. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1963.
- Bianchi, U. A., DePaoli, A. M., Spandrio, L.: Considerazioni generali e dati preliminari di uno studio istochimico sul comportamento della mucosa intestinale nelle neovesciche ileali umane. *Riv. istochim.* **11**, 375—416 (1965).
- Black, C. E., Ogle, R. S.: Influence of local acidification of tissue bordering cancerous growths. *Arch. Path.* **46**, 107—118 (1948).
- Bloch, C. E.: Anatomische Untersuchungen über den Magen-Darmkanal des Säuglings. *Jb. Kinderheilk.* **58**, 121—174 (1903).
- Bower, D., Chadwin, C. G.: Demonstration of Paneth cell granules using Naphthalene black. *J. clin. Path.* **21**, 107 (1968).
- Creamer, B.: Paneth-cell function. *Lancet* **1967 I**, 314—316.
- Dalton, A. J.: Electron micrography of epithelial cells of the gastrointestinal tract and pancreas. *Amer. J. Anat.* **89**, 109—133 (1951).
- Dalton, A. J.: A chrome-osmium fixative for electron microscopy. *Anat. Rec.* **121**, 281 (1955).
- De Castro, N. M., Sasso, W. D. S., Saad, F. A.: Preliminary observations of the Paneth cells of the Tamandua Tetradactyla Lin. *Acta anat. (Basel)* **38**, 345—352 (1952).
- Deckx, R. J., Vantrappen, G. R., Parein, N. M.: Localization of lysozyme activity in a Paneth cell granule fraction. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **139**, 204—207 (1967).
- Demling, L., Günther, I., Teubner, K.: Elektronenoptische Untersuchungen zur Gastritis. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **71**, 404—407 (1965).
- Demling, L., Günther, I., Teubner, K.: Zur Ultrastruktur der menschlichen Magenparenchymzellen. *Z. Gastroent.* **4**, 145—149 (1966).
- Demling, L., Ottenjann, R., Elster, K.: Die Gastrobiopsie. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.*, N. F. **27**, 32—78 (1968).
- Deschner, E. E.: Observations on the Paneth cell in human ileum. *Exp. Cell Res.* **47**, 624—628 (1967).
- Dunn, T. B., Kessel, A. M.: Paneth cells in carcinomas of the small intestine in a mouse and in a rat. *J. nat. Cancer Inst.* **6**, 113—118 (1945).
- Elster, K., Reiss, S., Heinkel, K.: Histotopographische Untersuchungen über die intestinale Metaplasie in Karzinom- und Ulkusmägen. *Z. ges. inn. Med.* **15**, 1053—1058 (1960).
- Feyrter, F.: Zur Geschwulstlehre (nach Untersuchungen am menschlichen Darm). I. Polypen und Krebs. *Beitr. path. Anat.* **86**, 663—760 (1931).
- Fischl, L.: Über die Panethschen Zellen des Dünndarms. *Arch. Verdau.-Kr.* **16**, 652—666 (1910).
- Gelzayd, E. A., Kraft, S. C., Kirsner, J. B.: Distribution of immunoglobulins in human rectal mucosa. *Gastroenterology* **54**, 334—340 (1968).
- Geyer, G.: Eine histochemische Methode zur differenzierten Darstellung von Kohlenhydrat- und Proteinbestandteilen in den Prosekretgranula Panethscher Körnerzellen der Maus. *Acta histochem. (Jena)* **25**, 55—57 (1966).

- Geyer, G., Linss, W.: Histochemistry and fine structure of the Paneth granula in the Paneth's cells of the mouse. *Naturwissenschaften* **52**, 14—15 (1965).
- Ghoos, Y., Vantrappen, G.: The cytochemical localization of lysozyme in Paneth cell granules. *Histochem. J.* **3**, 175—178 (1971).
- Halbhuber, K. J., Stibenz, H. J., Halbhuber, U., Geyer, G.: Autoradiographic investigations on the distribution of some metal isotopes in the intestine of laboratory animals. A contribution to the excretion function of the Paneth's cells. *Acta histochem. (Jena)* **35**, 307—319 (1970).
- Hally, A. D.: The fine structure of the Paneth cell. *J. Anat. (Lond.)* **92**, 268—276 (1958).
- Hamperl, H.: Über erworbene Heterotopien ortsfremden Epithels im Magen-Darmtrakt. *Beitr. path. Anat.* **80**, 307—335 (1928).
- Hamperl, H.: Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie der Magenschleimhaut. *Virchows Arch. path. Anat.* **296**, 82—113 (1936).
- Hampton, J. C.: Further evidence for the presence of a Paneth cell progenitor in mouse intestine. *Cell Tiss. Kinet.* **1**, 309—317 (1968).
- Hardmeier, T.: Hochdifferenzierte Tumoren des Magen-Darm-Traktes mit argentaffinen und Paneth'schen Zellen. *Z. Krebsforsch.* **68**, 172—178 (1966).
- Heinkel, K., Landgraf, J., Elster, K., Henning, N., Coninx, G.: Häufigkeit und Bedeutung von Becherzellen in der menschlichen Magenschleimhaut. *Gastroenterologia (Basel)* **93**, 269—287 (1960).
- Herzog, A. J.: The Paneth cell. *Amer. J. Path.* **13**, 351—360 (1937).
- Holmes, E. J.: Neoplastic Paneth cells. *Cancer (Philad.)* **18**, 1416—1422 (1965).
- Kitagawa, T., Takahashi, T.: Studies on the Paneth's cells and the Becher cells in the normal and pathological worm appendages of man. *Arch. histol. jap.* **14**, 329—348 (1958).
- Krauspe, C.: Entzündliche Erkrankungen des Dickdarms. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **319**, 309—326 (1967).
- Kull, H.: Über die Entstehung der Paneth'schen Zellen. *Arch. mikr. Anat.* **77**, 541—554 (1911).
- Kull, H.: 1913, zit. nach Patzelt, V.: Der Darm. In: *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, Bd. V/3. Berlin: Springer 1936.
- Kurosomi, K.: Electron microscopic analysis of the secretion mechanism. *Int. Rev. Cytol.* **11**, 1—124 (1961).
- Lauche, A.: Die Heterotopien ortsgehörigen Epithels im Bereich des Verdauungskanals. *Virchows Arch. path. Anat.* **252**, 39—88 (1924).
- Lauren, P.: The cell structure and secretion in intestinal cancer. *Acta path. microbiol. scand., Suppl.* **152**, 1—151 (1961).
- Lewin, K.: Neoplastic Paneth cells. *J. clin. Path.* **21**, 476—479 (1968).
- Lewin, K.: The Paneth cell in disease. *Gut* **10**, 804—811 (1969a).
- Lewin, K.: The Paneth cell in health and disease. *Ann. Roy. Coll. Surg. Engl.* **44**, 23—37 (1969b).
- Linss, W., Geyer, G.: Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen der Paneth'schen Zellen im Jejunum der Maus mit besonderer Berücksichtigung ihrer Granula. *Anat. Anz.* **117**, 138—153 (1965).
- Linss, W., Geyer, G.: Histochemical and electron microscopic studies on the granula of the Paneth's cells in the mouse intestine. *Morph. Jb.* **109**, 130—132 (1966).
- Lubarsch, O.: Einiges zur Metaplasiefrage. *Verh. dtsch. path. Ges.* **10**, 198—208 (1906).
- Magnus, H. A.: Observations on the presence of intestinal epithelium in the gastric mucosa. *J. Path. Bact.* **44**, 389—398 (1937).
- Merzel, J.: Some histophysiological aspects of Paneth cells of mice as shown by histochemical and radioautographical studies. *Acta anat. (Basel)* **66**, 603—630 (1967).
- Meyer, D., Haubenreiser, L., Geyer, G.: Vergleichende histochemical Untersuchungen am Prosekretmaterial der Paneth'schen Körnerzellen. *Acta histochem. (Jena)* **35**, 392—401 (1970).
- Midorikawa, O., Eder, M.: Vergleichende histochemical Untersuchungen über Zink im Darm. *Histochemie* **2**, 444—472 (1962).
- Mönninghoff, W., Themann, H., Ottenjann, R., Koch, R.: Elektronenmikroskopische Befunde bei Gastritis. *Klin. Wschr.* **49**, 412—421 (1971).

- Morson, B. C.: Carcinoma arising from areas of intestinal metaplasia in the gastric mucosa. *Brit. J. Cancer* **9**, 377—385 (1955).
- Morson, B. C.: Gastric polyps composed of intestinal epithelium. *Brit. J. Cancer* **9**, 550—557 (1955).
- Morson, B. C.: Intestinal metaplasia of the gastric mucosa. *Brit. J. Cancer* **9**, 365—376 (1955).
- Müller, A., Geyer, G.: Elektronenmikroskopischer Schwermetallnachweis in den Prosekretgranula der Paneth'schen Zellen. *Acta histochem. (Jena)* **21**, 404—405 (1965).
- Müller, A., Geyer, G.: Submikroskopische Schwermetallokalisation im Prosekret von Panethschen Zellen der Maus. *Morph. Jb.* **113**, 70—77 (1969).
- Otto, H. F.: Über Beobachtungen zum kompletten Paneth-Zellschwund bei idiopathischer Steatorrhoe. *Beitr. Path.* **143**, 378—389 (1971).
- Otto, H. F.: The interepithelial lymphocytes of the intestinum. Morphological observations and immunological aspects of intestinal enteropathy. *Curr. Top. Pathol. (in Vorbereitung)*.
- Otto, H. F., Weitz, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Paneth-Zellen der Ratte unter zinkarmer Diät. *Beitr. Path.* **145**, 336—349 (1972).
- Paterson, J. C., Watson, S. H.: Paneth cell metaplasia in ulcerative colitis. *Amer. J. Path.* **38**, 243—249 (1961).
- Patzelt, V.: Der Darm. In: *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, Bd. V/3. Berlin: Springer 1936.
- Plenk, H.: Der Magen. In: *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, Bd. V/2. Berlin: Springer 1932.
- Pröpper, H.: Zur Pathohistologie der Pasteurelleninfektionen unter besonderer Berücksichtigung seltener klinischer Verlaufsformen. *Med. Diss. Münster* 1961.
- Riecken, E. O., Pearse, A. G. E.: Histochemical study on the Paneth cell in the rat. *Gut* **7**, 86—93 (1966).
- Romeis, B.: Mikroskopische Technik. München-Wien: Oldenbourg 1968.
- Rubin, W.: Intestine in the stomach. Transformation of gastric mucosa into an absorptive tissue. *Gastroenterology* **54**, 116—117 (1968).
- Rubin, W., Ross, L. L., Jeffries, G. H., Sleisenger, M. H.: Intestinal heterotopia. A fine structural study. *Lab. Invest.* **15**, 1024—1049 (1966).
- Rubin, W., Ross, L. L., Jeffries, G. H., Sleisenger, M. H.: Some physiologic properties of heterotopic intestinal epithelium. Its role in transporting lipid into the gastric mucosa. *Lab. Invest.* **16**, 813—827 (1967).
- Saltykow, A.: Beitrag zur Kenntnis der hyalinen Körper und der eosinophilen Zellen in der Magenschleimhaut und in anderem Gewebe. *Med. Diss., Zürich* 1901.
- Schmidt, J. E.: Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie einiger Zellarten der Schleimhaut des menschlichen Darmkanals. *Arch. mikr. Anat.* **66**, 12—40 (1905).
- Schofield, G. C.: Columnar cells with secretory granules in the large intestine of the macaque (*Cynamolgus irus*). *J. Anat. (Lond.)* **106**, 1—14 (1970).
- Siekevitz, P., Palade, G. E.: A cytochemical study on the pancreas of the guinea pig. V. In vivo incorporation of leucine-1-C-14 into the chymotrypsinogen of various cell fractions. *J. biophys. biochem. Cytol.* **7**, 619—630 (1960).
- Speece, A. J.: Histochemical distribution of lysozyme activity in organs of normal mice and radiation chimeras. *J. Histochem. Cytochem.* **12**, 384—391 (1964).
- Stern, J. B., Sobel, H. J.: Jejunal carcinoma with cells resembling Paneth cells. *Arch. Path.* **72**, 47—50 (1961).
- Tarpila, S., Telkkä, A., Siurala, M.: Ultrastructure of various metaplasia of the stomach. *Acta path. microbiol. scand.* **77**, 187—195 (1969).
- Toner, P. G.: Cytology of intestinal epithelial cells. *Int. Rev. Cytol.* **24**, 233—343 (1968).
- Toner, P. G., Carr, K. E., Wyburn, G. M.: The digestive system—an ultrastructural atlas and review. London: Butterworths 1971.
- Trier, J. S.: The Paneth cells: an enigma. *Gastroenterology* **51**, 560—562 (1966).
- Verity, M. A., Mellinkoff, S. M., Frankland, M., Greipel, M.: Serotonin content and argentaffin and Paneth cell changes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* **43**, 24—31 (1962).
- Viali, M.: Ricerche sull'intestino dei rettili. IV. L'Epitelio intestinale. *Arch. Biol. (Liège)* **39**, 527—581 (1929).

- Vogel, A.: Vergleichende Untersuchungen zur Morphologie der Dünndarmschleimhaut bei verschiedenen Formen des Malabsorptionssyndroms sowie bei anderen Erkrankungen im Kindesalter. Virchows Arch. Abt. A **352**, 226—245 (1971).
- Warshawsky, A., Leblond, C. P., Droz, B.: Synthesis and migration of proteins in the cells of the exocrine pancreas as revealed by specific activity determination from radioautographs. J. Cell Biol. **16**, 1—28 (1963).
- Watson, A. J., Roy, A. D.: Paneth cells in the large intestine in ulcerative colitis. J. Path. Bact. **80**, 309—316 (1960).
- Watzka, M.: Epithel and Lymphozyt. Verh. anat. Ges. (Jena) **41**, 150—158 (1932).
- Weitz, H.: Ultrastrukturelle Untersuchungen an den Paneth-Zellen des Rattendünndarms unter zinkarmer Diät und Äthionineinwirkung. Med. Diss., Hamburg 1972.

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