

## Untersuchungen zur Ultrastrukturpathologie der Colitis ulcerosa

Herwart F. Otto, Jan-Olaf Gebbers und K. Müller-Wieland\* \*\*

Pathologisches Institut (Direktor: Prof. Dr. G. Seifert) und  
I. Medizinische Klinik (Direktor: Prof. Dr. H. Bartelheimer)  
der Universität Hamburg

Eingegangen am 3. März 1975

### Investigations on the Ultrastructural Pathology of the Ulcerative Colitis

*Summary.* The ultrastructural pathology of ulcerative colitis was investigated on a group of 37 colitis patients. Among the epithelial changes, the alterations of the microvilli and of the glycocalyx of the surface epithelium are quite evident. These alterations may possibly be understood as a morphological substrate of a partly impaired "mucosa block" of the surface epithelium (IgA- and "secretory piece" deficiency). Hypothetically, this partly impaired "mucosa block" is considered to be an essential pathogenetic moment of ulcerative colitis. The inflammatory infiltrate of the stratum proprium mucosae is characterized in particular by numerous lymphocytes, plasma cells and macrophages. The close topographical interrelation of these cells observed here seems to indicate a functional cooperation in the auto-immunological process, as it is discussed here in connection with ulcerative colitis.

*Key words.* Ulcerative Colitis — Electron Microscopy.

*Zusammenfassung.* Die Untersuchungen zur Ultrastrukturpathologie der Colitis ulcerosa wurden an einem Kollektiv von 37 Kolitis-Patienten durchgeführt. Unter den epithelialen Veränderungen fallen vor allem Alterationen der Mikrovilli und der Glykokalyx der oberflächlichen Zylinderzellen auf. Möglicherweise könnten diese als morphologisches Substrat eines zumindest partiell gestörten „Mucosablockes“ im Bereich der Oberflächenepithelien (IgA- und "secretory piece"-Mangel) gewertet werden. Hypothetisch wird dieser partiell gestörte „Mucosablock“ als wesentliches pathogenetisches Moment bei der Colitis ulcerosa angenommen. Das Entzündungsinfiltrat des Stratum proprium mucosae ist vor allem durch zahlreiche Lymphocyten, Plasmazellen und Makrophagen ausgezeichnet. Aus der hierbei gefundenen engen topographischen Zuordnung dieser Zellen zueinander läßt sich eine funktionelle Kooperation bei dem Autoimmunprozeß vermuten, wie er bei der Colitis ulcerosa diskutiert wird.

Untersuchungen zur Ultrastrukturpathologie der Colitis ulcerosa sind vergleichsweise selten, in ihren Befunden sowie in der Befundinterpretation widersprüchlich (Matsunaga, 1960; Shnitka, 1964; van der Zypen, 1965; Gonzalez-Licea und Yardley, 1966a, b; Donnellan, 1966; Nagle und Kurtz, 1967; Farmer und Mitarb., 1973; Eastwood und Trier, 1973). Matsunaga (1960) sah in der Destruktion und im teilweise völligen Fehlen der epithelialen Basalmembran die einzig faßbare Abnormität, die für die Colitis ulcerosa als einigermaßen typisch angesehen wurde. Shnitka (1964) beschrieb vor allem Alterationen der Lamina epithelialis mucosae: Neben dunklen ("dark cells"), offenbar erschöpften Epithel-

\* Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. C. Krauspe zum 80. Geburtstag.

\*\* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

zellen, wurden intensiv schleimbildende Zellen mit Veränderungen der apikalen Zellmembran und der Mikrovilli in Form sog. "round bodies" und "clavate fimbriae" gefunden. Die von Shnitka (1964) gleichzeitig beobachteten lateralen Dehiszenzen ("ballooning of the intercellular spaces") zwischen den Zellen der Lamina epithelialis mucosae wurden später vor allem von Gonzalez-Licea und Yardley (1966a und b) betont, die zudem eine auffallende Prädominanz neutrophiler (polymorphkerniger) Granulocyten sowohl in der Lamina epithelialis als auch im Stratum proprium mucosae fanden. Donnellan (1966) beobachtete degenerative Veränderungen an den Retikulinfasern der Kolonschleimhaut sowie Dilatationen der subepithelialen Capillaren mit Thrombocytenaggregationen und sekundär-hypoxischer Epithelschädigung; Befunde die von Nagle und Kurtz (1967) nicht bestätigt werden konnten.

Die im Verhältnis zur makroskopischen Ausbreitung der Colitis ulcerosa extrem kleine Dimension der elektronenmikroskopisch untersuchbaren Partikel wirft prinzipiell die Frage nach der Wertigkeit und Aussagefähigkeit ultrastruktureller Befunde auf. Aus dieser sozusagen extremen Polarität der Dimensionen erklärt sich wenigstens zum Teil die Zurückhaltung in der Anwendung elektronenmikroskopischer Methoden bei der Bearbeitung der Colitis ulcerosa. Zum anderen gilt die ulzeröse Kolitis als unspezifische Entzündung; daraus ergibt sich die Frage, ob die Elektronenmikroskopie überhaupt etwas zur Lösung des Kolitis-Problems beitragen kann. In enger Korrelation zur Makro- und Histopathologie (einschließlich koloskopischer und röntgenologischer Befunde) und im Hinblick auf die noch immer ungeklärten ätiologischen und pathogenetischen Probleme der Colitis ulcerosa können u. E. Detailfragen, etwa Membranprobleme oder celluläre Interaktionen, mit Hilfe elektronenmikroskopischer Methoden durchaus neu akzentuiert werden. Erste Ergebnisse sollen in dieser Arbeit vorgelegt werden.

### Material und Methode

Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden an einem Kollektiv von 37 Colitis ulcerosa-Patienten, die nicht älter als 50 Jahre waren, durchgeführt. Die Biopsien wurden bei allen entweder zum Zeitpunkt der Erstmanifestation oder während eines akuten Schubes entnommen (bezüglich der Intervallbehandlung siehe: Müller-Wieland, 1972). Entsprechend der rektoskopischen Klassifikation von Goligher und Mitarb. (1968) bzw. von Korelitz (1969) handelte es sich (klinisch) um leichte bis schwergradige Veränderungen; schwerste Verlaufsformen sind ebenso wie isolierte Proktitiden in dieser Serie nicht enthalten. Alle Fälle wurden gleichzeitig auch lichtmikroskopisch untersucht. Eine größere Zahl der Patienten wurde zudem prokto-kolektomiert. Von den Operationspräparaten sind zahlreiche histologische Schnittpräparate angefertigt worden, die teils in Paraffin, teils in Kunststoff (Acrylat) eingebettet wurden. Färbungen: Hämatoxylin-Eosin, PAS, PAS-Hämalaun, Berliner-Blau, Azan, Movat.

Gewissermaßen als Vergleichsgruppe dienten Patienten mit Colitis granulomatosa Crohn (3), adenomatösen und papillären Polypen (5), Sigma-Carcinomen (3) und mit Pseudomelanosis coli (2).

Für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden die Biopsiepartikel entweder in 3%igem Glutaraldehyd/Na-Cacodylatpuffer (pH 7,2—7,4) oder in Dalton'scher Lösung fixiert (Dalton, 1955). Gleichzeitig wurde eine Ruthenium-Rot-, Imprägnierung<sup>1</sup> der Gewebsblöcke durchgeführt (Methode: Luft, 1971; Gebbers und Otto, 1973, 1974). Nach stufenweiser Dehydrierung in Alkohol und Propylenoxyd erfolgte die Einbettung in Epon 812. Semi- und Ultradünnschnitte wurden mit dem Ultramikrotom OmU 2 Reichert hergestellt und mit dem Zeiss EM 9 A mikroskopiert.

### Ergebnisse

Das histologische Bild der akuten Colitis ulcerosa, einschließlich des akuten Rezidivs, ist durch eine erhebliche Hyperämie der mukösen und submukösen Gefäße, durch eine Schädigung des Epithels der Oberfläche und der Krypten und durch ein dichtes Entzündungsinfiltrat vor allem innerhalb des Stratum proprium mucosae ("mucosal colitis": Kent und Mitarb., 1970) gekennzeichnet.

#### *Lamina epithelialis mucosae*

Epitheliale Alterationen sind besonders an der Oberfläche und in der Tiefe der irregulär angeordneten Schleimhautkrypten ("epithelial hyperplasia": Price und Morson, 1975) zu finden. Die Mikrovilli der Zylinderzellen, einschließlich ihrer verschiedenen Filamentsysteme, sind rarefiziert, oft stummelförmig plump oder auch kolbig aufgetrieben; ein bei der Colitis ulcerosa konstanter, insofern auch charakteristischer Befund (Abb. 1a). Hingegen finden sich die vielfach beschriebenen "small round bodies" (Shnitka, 1964; Gonzalez-Licea und Yardley, 1966a, b) sowohl bei normaler Kolonschleimhaut als auch bei der Colitis ulcerosa oder anderen krankhaften Kolonveränderungen. Auffallend sind schwere Alterationen der Glykokalyx (Abb. 1a), die derart ausgeprägt nur bei der ulzerösen Kolitis anzutreffen sind (vgl. auch Gebbers und Otto, 1973, 1974).

Im basalen Bereich der Lamina epithelialis mucosae sind die lateralen Zellgrenzen mäanderartig verzahnt (Abb. 1b). Hochgradige Membranfaltungen finden sich vor allem dort, wo Lymphocyten innerhalb der Lamina epithelialis mucosae liegen. Dabei ist das pericelluläre Interstitium der epithel-assoziierten Lymphocyten in unterschiedlichem Maße Ruthenium-Rot markiert (ausführliche Diskussion dieses Befundes bei Gebbers und Otto, 1973, 1974). Der interepitheliale Raum vor allem im Bereich der basalen Kryptenanschnitte erscheint durchweg als schmal ausgezogenes Spatium. Die mehrfach als Ausdruck eines interepithelialen Ödems beschriebene Ballonierung des Spatium interepitheliale (Shnitka, 1964; Gonzalez-Licea und Yardley, 1966a, b) ist am vorliegenden Material ein vergleichsweise seltener Befund, der allenfalls im Bereich des Oberflächenepithels beobachtet werden kann und der für die Colitis ulcerosa keineswegs typisch ist. Gelegentlich ist der interepitheliale Raum mit großen, intensiv Ruthenium-Rot imprägnierten Aggregationen eines in seiner chemischen Zusammensetzung, seiner Herkunft oder funktionellen Bedeutung nicht näher definierbaren Materials angefüllt (Abb. 2b). Nicht wenige Epithelzellen enthalten im infranukleären Areal zahlreiche rundlich-granuläre oder auch länglich-ausgezogene, membranbegrenzte und Ruthenium-Rot positive Strukturen (Abb. 3). Dem basalen Pol dieser Zellen gewissermaßen angelagert finden sich Makrophagen mit gleichartigen Einschlüssen (Abb. 3).

Interepitheliale Lymphocyten (Abb. 1b) sind gegenüber der Norm signifikant vermehrt (vgl. auch Otto, 1973). Eosinophile Granulocyten (Abb. 2a) sind, von Kryptenabscessen und Ulcerationen abgesehen, sowohl innerhalb der Lamina epithelialis als auch innerhalb des Stratum proprium mucosae vergleichsweise selten.

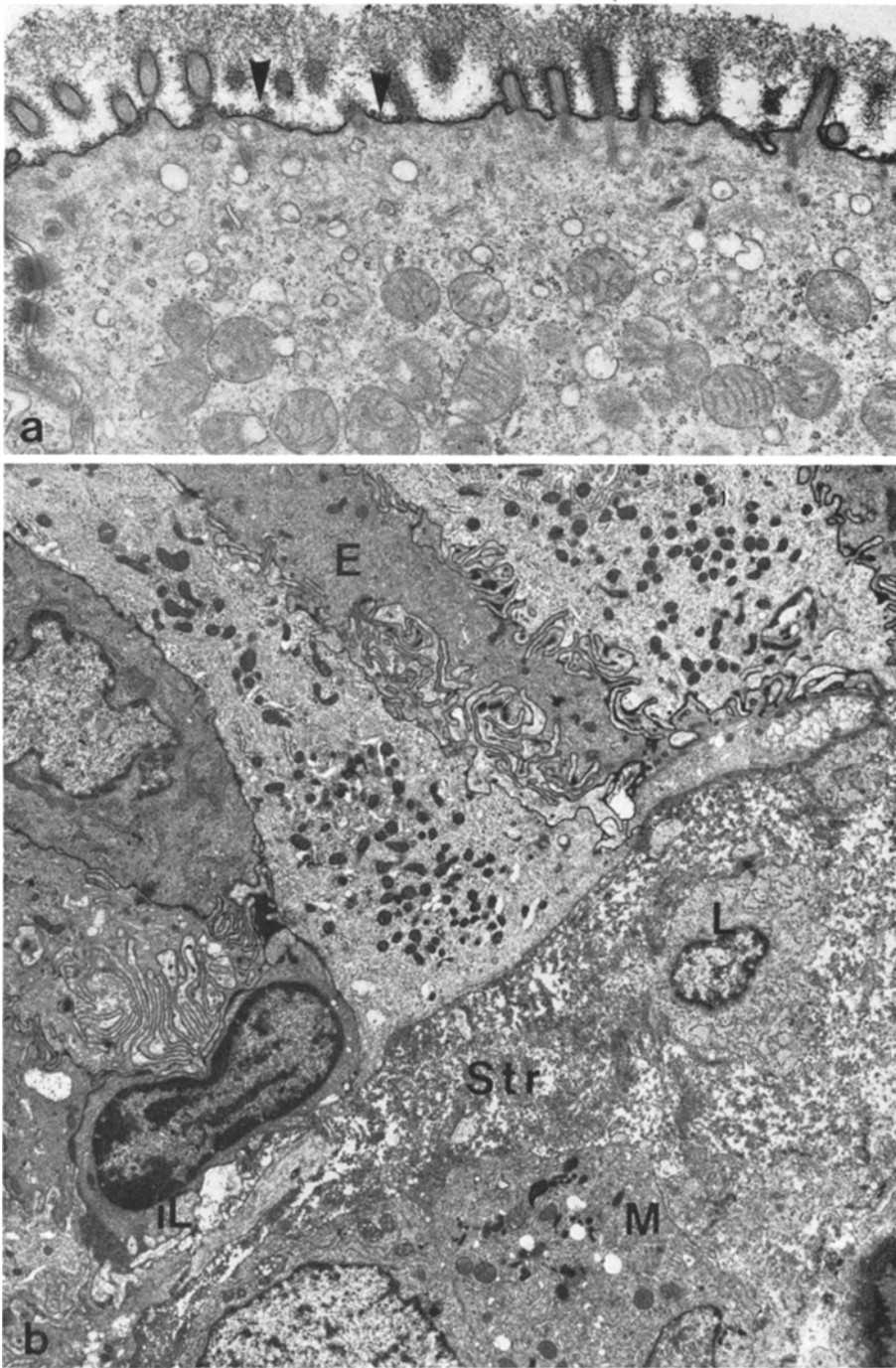


Abb. 1 a und b. Akute Colitis ulcerosa (J.Nr. 2454/72). (a) Apikaler Zellpol mit Alterationen der Mikrovilli und der Glykokalyx; zahlreiche "small round bodies" (Pfeile). Ruthenium-Rot, unkontrastiert. Vergr. 18250 $\times$ . (b) Basalanschnitt der Lamina epithelialis mucosae (E) mit hochgradiger lateraler Membranfaltung und interepithelial gelegenen Lymphocyten (iL), teilweiser Zerstörung (Fragmentation) der Basalmembran und "flockulenter Degradation" der retikulären und kollagenen Fasern des Stratum proprium mucosae (Str). Anschnitte von Lymphocyten (L) und Makrophagen (M). Ruthenium-Rot, Uranylacetat. Vergr. 3660 $\times$

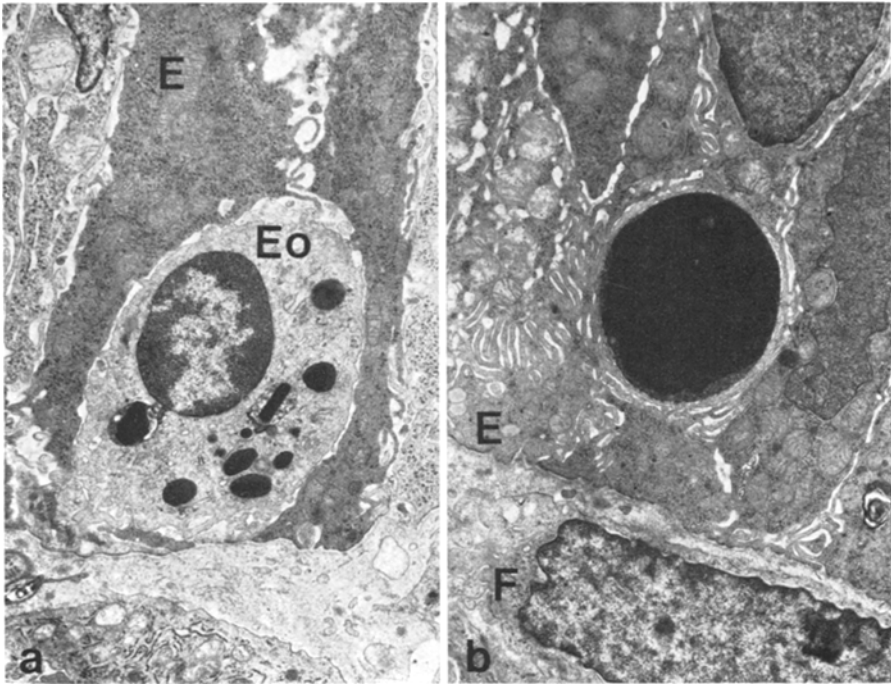


Abb. 2a und b. Akute Colitis ulcerosa (J.Nr. 085/72): Epithelanschnitte (*E*) aus dem Bereich von Schleimhautkrypten. (a) Epithel-assoziiertes eosinophiles Granulocyt (*Eo*). Uranylacetat-Bleizitrat. Vergr. 10 400 $\times$ . (b) Interepithelial gelegene Ruthenium-Rot imprägnierte Aggregation (Immunglobulin?). Fibroblastenanschnitt (*F*). Ruthenium-Rot, Uranylacetat. Vergr. 6700 $\times$

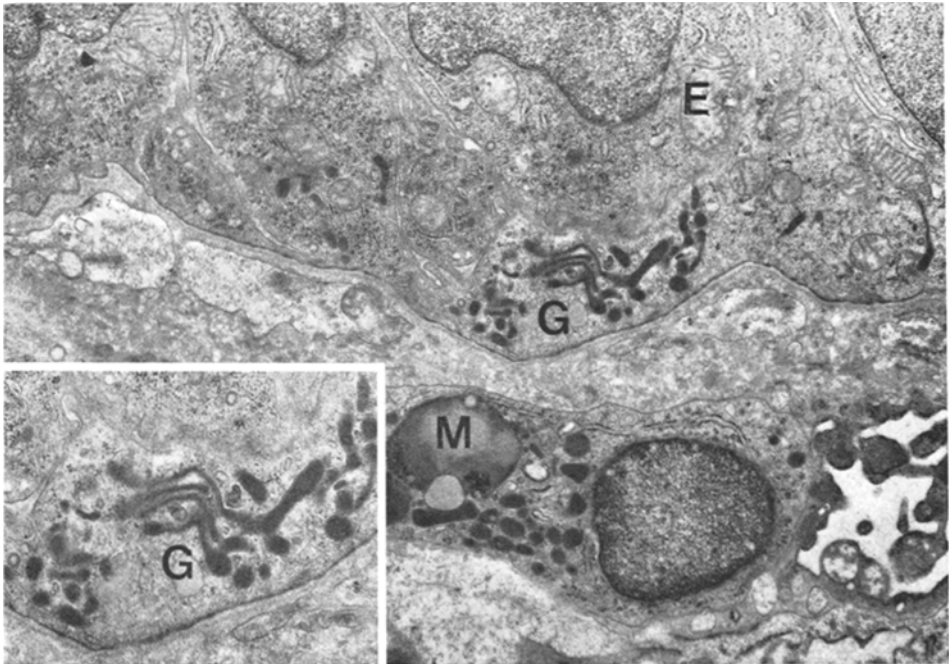


Abb. 3. Akute Colitis ulcerosa (J.Nr. 071/72). Basalanschnitt von Epithelzellen (*E*) mit intranukleär gelegenen granulären Einschlüssen (*G*). Subepithelialer Makrophage (*M*) mit z.T. gleichartigen Einschlusskörpern. Ruthenium-Rot, Uranylacetat. Vergr. 11 400 $\times$ , Inset: 17 200 $\times$

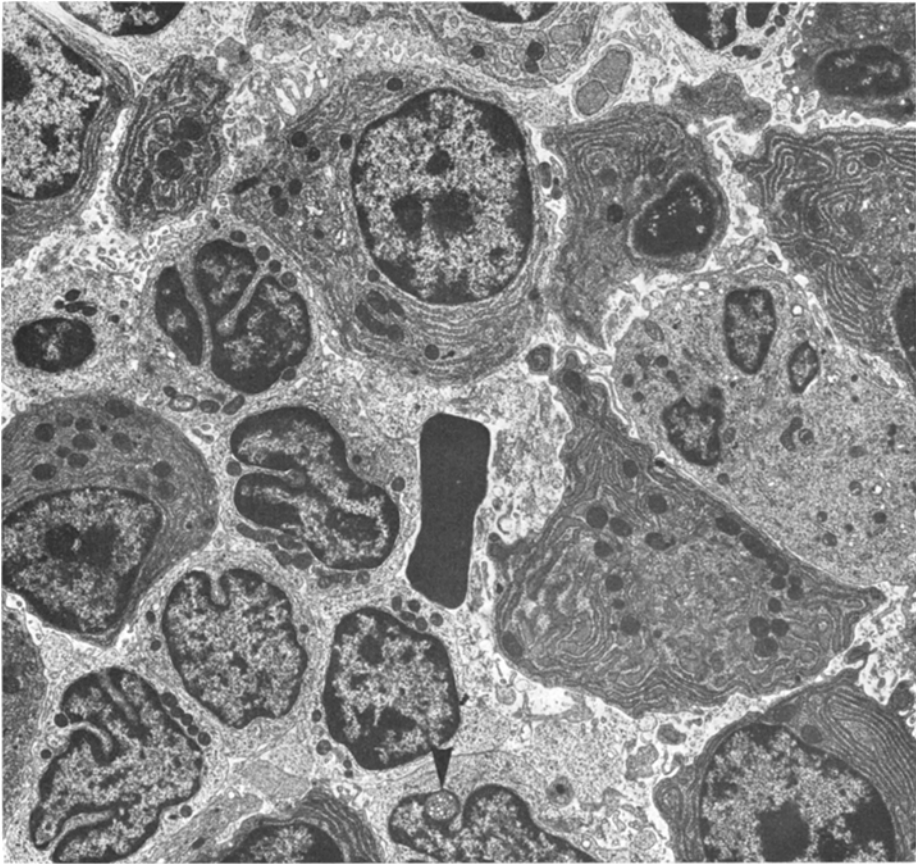


Abb. 4. Akute Colitis ulcerosa (J.Nr. 071/72): Vorwiegend lympho-plasmozytäres Entzündungsinfiltrat des Stratum proprium mucosae mit einzelnen retikulären Zellformen, die z.T. Kerneinschlüsse (Pfeil) aufweisen. Uranylacetat-Bleizitrat. Vergr. 4080×

#### *Lamina propria mucosae*

Das Entzündungsinfiltrat der akuten Kolitis-Phase besteht überwiegend aus kleinen, 6–9  $\mu$  großen *Lymphocyten* und aus Plasmazellen (Abb. 4 und 5). Die lymphocytären Zellformen weisen vielfach tiefe Kerninvaginationen und heterochromatische Kernstrukturen auf. Euchromatische Kerne mit deutlich sichtbaren Nukleoli sind selten (Abb. 7 und 9). Kerneinschlüsse konnten nicht beobachtet werden. Das Zytoplasma einzelner Lymphocyten enthält zahlreiche Ribo- und Polysomen (sog. *hyperbasophile Lymphocyten*: Bessis, 1973). Golgi- und Ergastoplasmalamellen sind ebenso wie Mitochondrien durchweg gut erkennbar. Einzelne Lymphocyten enthalten zudem (azurophile) Granula, während sog. "Gallbodies" (Gall, 1936) nicht gefunden wurden. Tentakelartige Zytoplasmafortsätze und Mikropinozytose-Vesikel sind allenthalben nachweisbar (Abb. 7).

Neben den Lymphocyten beherrschen vor allem *Plasmazellen* das Entzündungsinfiltrat. Während in der normalen Kolonschleimhaut nur reife Plasmazellen

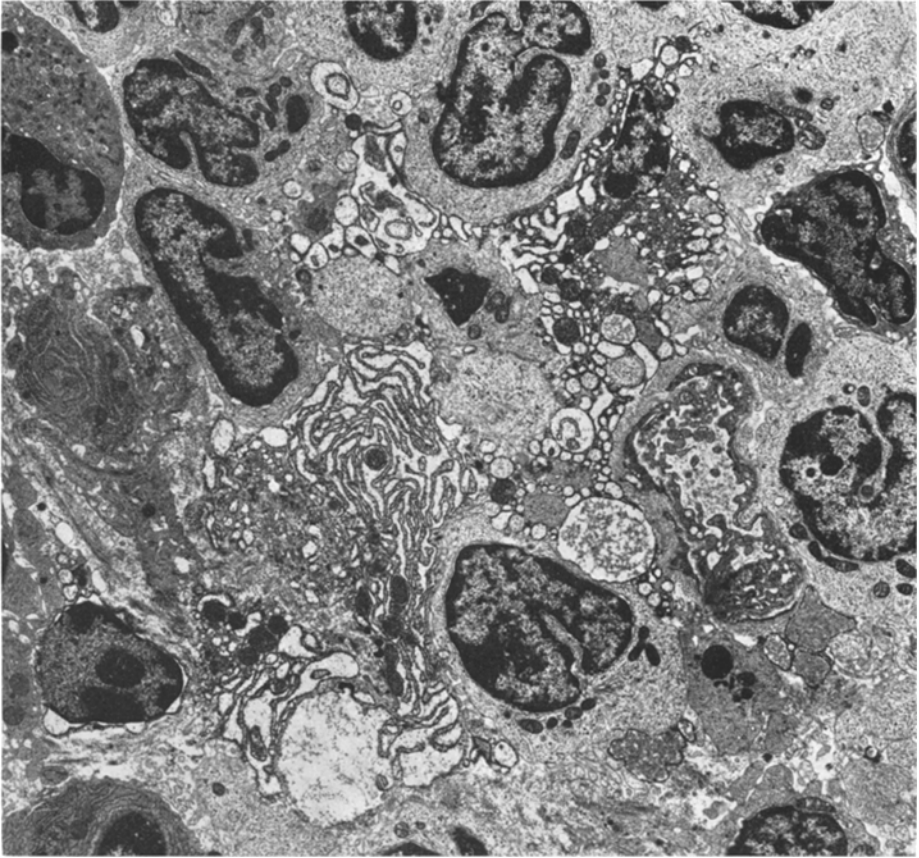


Abb. 5. Akute Colitis ulcerosa (J.Nr. 085/72): Zahlreiche, degenerativ veränderte Plasmazellen mit sackartig erweiterten Zysternen. Unranylacetat-Bleizitrat. Vergr. 4080 ×

zu finden sind, ist das Stratum proprium mucosae des Kollitiskranken Darmes von einer Fülle verschiedener, vor allem auch degenerativ-nekrobiotischer Plasmazellarten (Mott-Zellen, Türk-Zellen) durchsetzt (Abb. 4 und 5), die allenthalben in wechselnder Anzahl Russel-bodies enthalten (vgl. auch Gebbers und Otto, 1975 a).

Die Zahl der *Makrophagen* ist gegenüber der Norm und auch im Verhältnis zu anderen Krankheiten (z. B. Kolon-Carcinome) deutlich erhöht. Das Zytoplasma enthält zahlreiche heteromorphe Phagolysosomen und sog. "residual bodies", die teilweise eine intensive Ruthenium-Rot-Imprägnierung aufweisen (Abb. 6 und 7). Im weiteren findet man eine Fülle von Membrankaveolen, Pinozytose- und Mikropinozytosevesikel sowie tentakelartige Zytoplasmafortsätze (Pseudopodien). Durch die zytoplasmatischen Fortsätze sind die Makrophagen des Kollitiskranken Darmes gliederkettenartig „verfingert“ (Abb. 7 a); gelegentlich findet sich auch ein breitflächiger Membrankontakt (Abb. 7 b).

Von diesen klassischen, sozusagen monozytoiden Makrophagen ("professionel macrophages": Carr, 1973) eindeutig unterschieden, finden sich phagozytierende



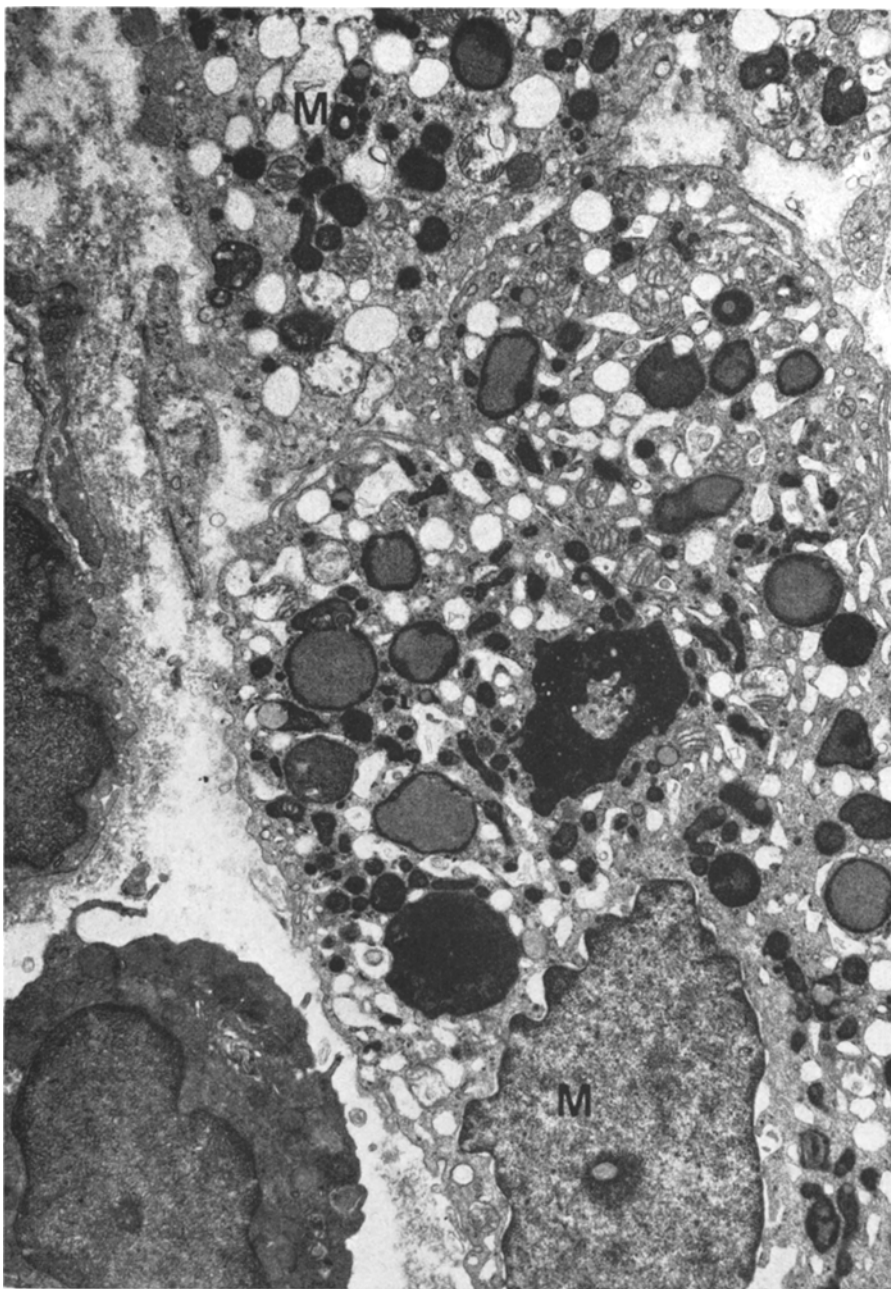


Abb. 6. Akute Colitis ulcerosa (J.Nr. 079/72)- Makrophagenanschnitte (*M*) mit zahlreichen, heteromorphen, Ruthenium-Rot imprägnierten Phagolysosomen. Ruthenium-Rot, Uranyl-acetat. Vergr. 10080 $\times$



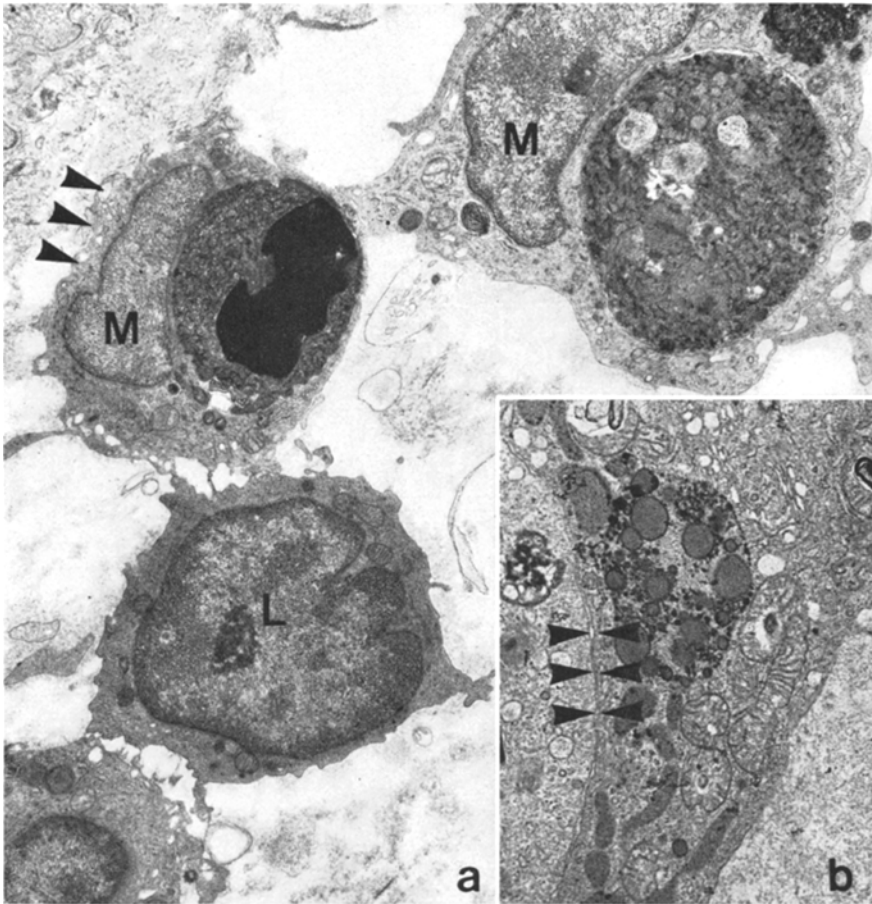


Abb. 7a und b. Akute Colitis ulcerosa (J.Nr. 1770/75). (a) Makrophagen (M) und Lymphocyten (L) mit tentakelartigen Zytoplasmafortsätzen (Zellreihen) und Mikropinozytose-Vesikel (Pfeile). Ruthenium-Rot, Uranylacetat. Vergr. 9600 $\times$ . (b) Flächenhafter Membrankontakt zwischen 2 Makrophagen (Pfeile) mit Phagolysosomen. Ruthenium-Rot, unkontrastiert. Vergr. 10800 $\times$

(Makrophagen-ähnliche) Zellen mit „hellem“ Zytoplasma, das durchweg homogenelektronendichte und relativ kleine, membranbegrenzte Einschlüsse („dense bodies“) enthält (Abb. 8). Diese Einschlusskörper (Phagosomen?, Lysosomen?) zeigen zuweilen eine gewisse zahlenmäßige Akzentuierung innerhalb bestimmter Zellareale. Nach den Kriterien von Mori und Lennert (1969) besitzen sie einerseits typische Merkmale phagotizierender Reticulumzellen mit fibrillären intrazytoplasmatischen Strukturen, andererseits solche von epitheloiden Zellen (Leder und Nicolas, 1965), wie sie auch bei der Sarkoidose oder beim Morbus Crohn gefunden werden (vgl. Albot und Mitarb., 1970; Cook und Turnbull, 1975). An der Oberfläche finden sich zahlreiche Pseudopodien. Membrankaveolen, Pinozytose- und

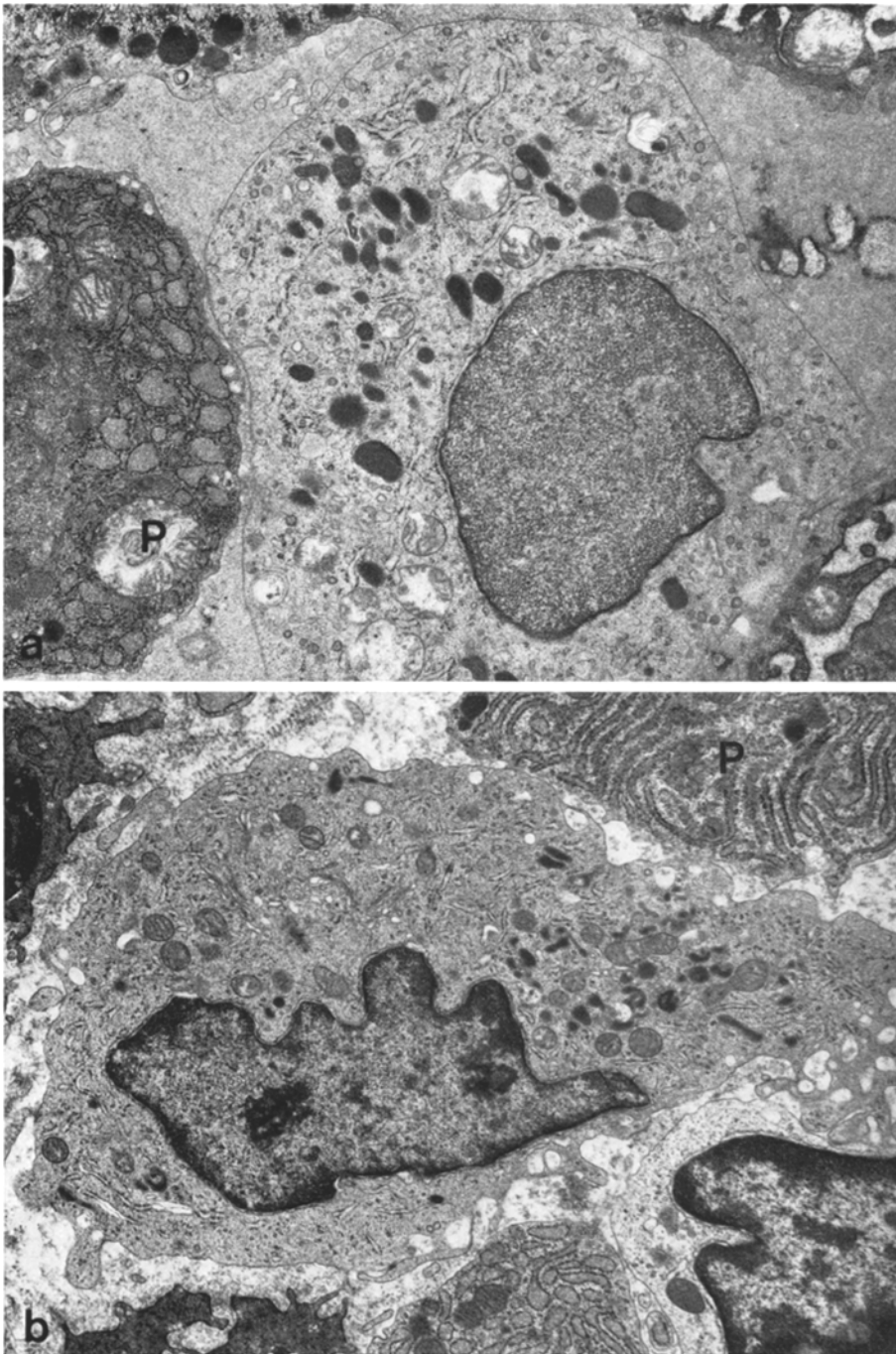


Abb. 8a und b. Akute Colitis ulcerosa (J.Nr. 071/72): Phagozytierende Reticulumzellen mit homogen-granulären Einschlüssen und fibrillären Strukturen [vor allem in (b)]. Plasmazellen (P). Ruthenium-Rot, Uranylacetat. Vergr. 10800  $\times$

Abb. 9a und b. Akute Colitis ulcerosa (J.Nr. 25695/74): Mastzellen (M) in unmittelbarem Kontakt zu enterochromaffinen Zellen (EC) (a) und (b) perivaskulär (K, Kapillare). Plasmazelle (P), Lymphocyt (L). Uranylacetat-Bleizitrat. Vergr. 10000  $\times$

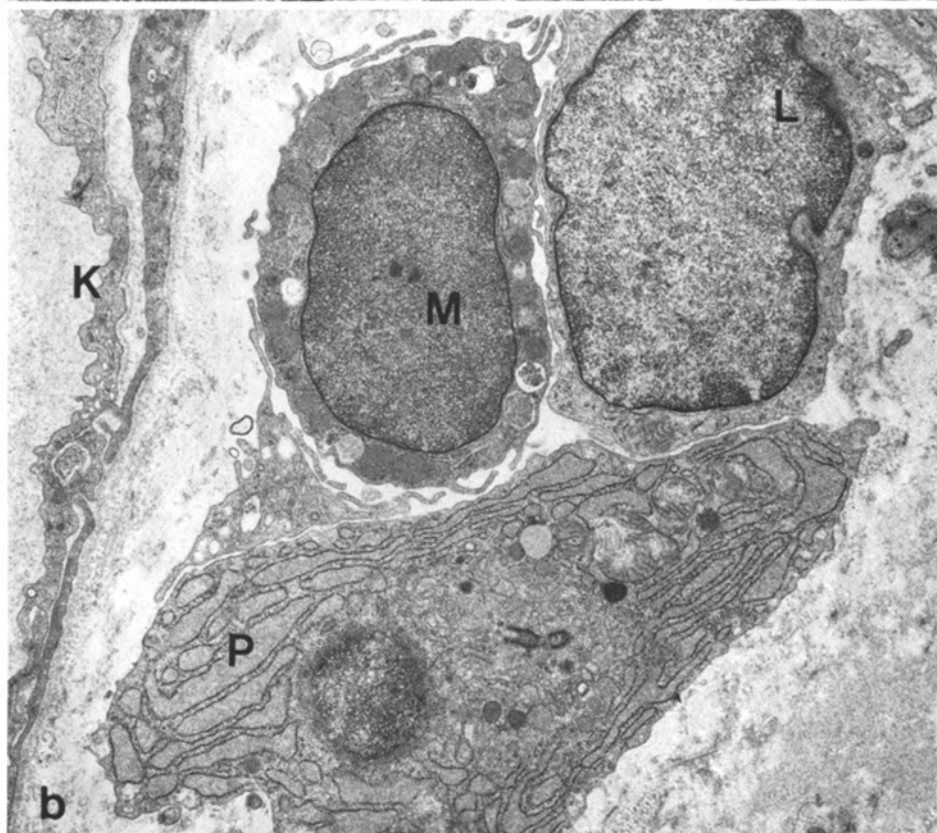


Abb. 9a u. b

Tabelle 1. Zusammenstellung der wichtigsten Befunde bei florider Colitis ulcerosa

<i>1. Epitheliale Alterationen</i>	
Mikrovilli	rarefiziert, destruiert
Glykokalyx	alteriert: inhomogene Ruthenium-Rot-Markierung
Mucosablock	partiell defekt
Zytoplasma	basale Aggregationen: Immunglobulinpräcipitate (?)
Zellgrenzen	hochgradige mäanderartige Verzahnung
<i>2. Spatium interepitheliale mucosae</i>	
Lymphocyten	statistisch signifikant vermehrt
Ruthenium-Rot-positive Aggregationen	antigenisches Material? Antigen-Antikörper-Komplexe?
<i>3. Stratum proprium mucosae</i>	
Entzündungszellen	Lymphocyten, Plasmazellen, Makrophagen (Granulocyten, Mastzellen) ausgeprägte celluläre Interaktionen (synergistische Lymphocyten-Makrophagen-Kooperation) Plasmazellen: ausgeprägte Form- und Funktionsvariabilität (Russel-bodies, Mott-Zellen, nekrobiotische Zellformen) Makrophagen: „monocytoide“ (phagocytierende) Reticulumzellen, „epitheloide“ Zellen
Bindegewebe	degenerative Veränderungen der kollagenen und retikulären Matrix Alterationen der Basalmembran

Mikropinozytosevesikel sind konstant nachweisbar. Golgi-Felder sind zumeist kräftig entwickelt (Abb. 8 b), die Kerne unregelmäßig konfiguriert.

Als weitere, gegenüber der Norm deutlich vermehrt auftretende Zellart, enthält das Schleimhautstroma zahlreiche *Mastzellen* (Abb. 9), die besonders häufig subepithelial in unmittelbarer Zuordnung zu enterochromaffinen Zellen (Abb. 9 a) oder perivascular gefunden werden (Abb. 9 b). In lichtmikroskopischen Schnittpreparaten sind Mastzellen besonders häufig auch in der glatten Darmwandmuskulatur. Ausgeprägte Degranulierungen konnten nicht beobachtet werden. Verschiedene Mastzellen enthalten große, elektronendichte und homogene Einschlüsse (Abb. 9 a), die gelegentlich die Differenzierung von sog. „globulen Leukocyten“ erschweren (vgl. auch Murray und Mitarb., 1968).

Während das kollagene und retikuläre Fasergerüst des Stratum proprium mucosae in den unmittelbar subepithelialen Arealen degenerative Alterationen, unter Einbeziehung der Basalmembran, erfährt (Abb. 1 b), findet man in den tiefen Schichten des Schleimhautstroma eine gänzlich irreguläre Durchflechtung der verschiedenen Faserzüge, deren Substrukturen nahezu völlig aufgehoben sind (Abb. 10).

### Diskussion

Bei der Aufrechterhaltung der immunologischen Homöostase im Organismus wird dem Intestinaltrakt eine entscheidende Bedeutung zugeschrieben (Über-

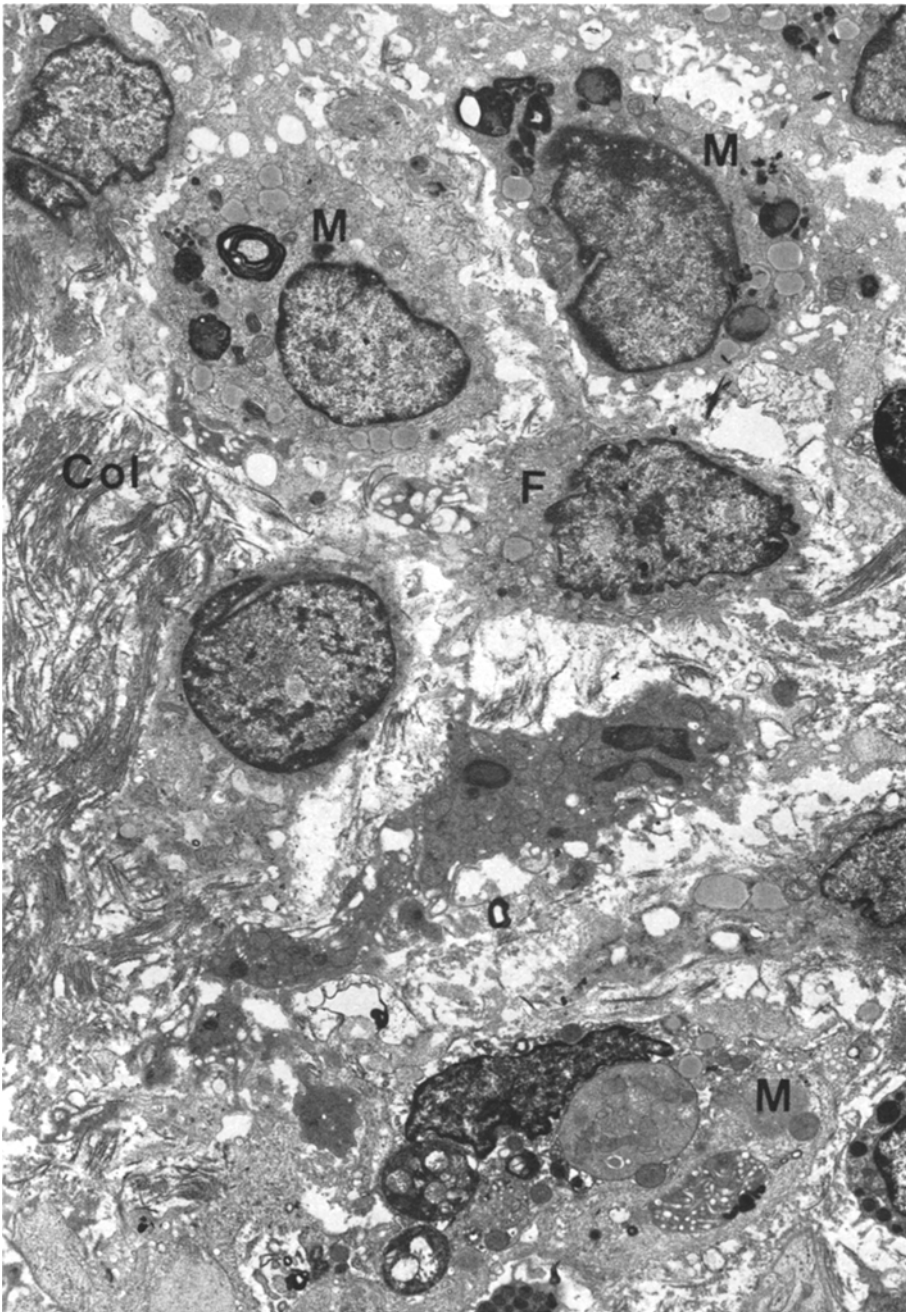


Abb. 10. Akute Colitis ulcerosa (J.Nr. 20364/72): Tiefes Stromaareal mit Makrophagen (*M*) und Fibroblasten (*F*) sowie irregulär durchflochtenen collagenen und retikulären Fasern (*Col*). Ruthenium-Rot, Uranylacetat. Vergr. 5000×

sicht: Kraft und Kirsner, 1971). Es sind die organeigenen lymphoiden Zellen des Darmes, die in der Lage sind sowohl Koproantikörper als auch Serumantikörper zu bilden (Plaut und Keonil, 1969). Dabei ist das vorherrschende sekretorische und Serum-Immunglobulin des Darmtraktes IgA. Spezifischer Bildungsort von IgA sind Plasmazellen (Crabbé und Heremans, 1966a; Eidelman und Davis, 1968), die in der Lamina propria der normalen Kolonschleimhaut die eindeutig dominierende Zellart sind (Donnellan, 1966; Crabbé und Mitarb., 1965; Gelzayd und Mitarbeiter, 1968a; Eidelman und Lagunoff, 1972; Gebbers und Otto, 1975a). IgA wird mutmaßlich in benachbarten Epithelzellen mit einer Trägersubstanz (= "secretory piece" oder T- (Transport-) Komponente) gekoppelt und an der lumenwärtigen Oberfläche der Mucosa als sekretorisches IgA (Tomasi und Mitarb., 1965; Tomasi und Bienenstock, 1968; Crabbé und Heremans, 1969) sezerniert (Ginsberg, 1971). Auf diese Weise ist der sog. „*Mucosablock*“ nicht nur anatomisch, sondern durchaus auch immunologisch zu definieren (Persson und Danielsson, 1973).

Bezüglich der Pathogenese der Colitis ulcerosa werden vor allem immunpathologische Reaktionsweisen im Sinne der Autoaggression diskutiert (Taylor, 1966; Shorter und Mitarb., 1968, 1969a, b, 1970a, b; Watson, 1969; Wright, 1970; Huizenga und Mitarb., 1970; Übersichten: Kraft und Kirsner, 1966, 1971; Ginsberg, 1971). Daraus ergibt sich zunächst die Frage nach der Zusammensetzung des entzündlichen Zellinfiltrates. Kleine Lymphocyten, Plasmazellen und Makrophagen sind die mehrheitlich dominierenden Entzündungszellen bei der Colitis ulcerosa. Während in der Lamina propria der normalen Kolonschleimhaut die einzelnen Zellarten, wie Plasmazellen oder Makrophagen, jeweils nestartig-gruppirt und gewissermaßen distanziert voneinander zu finden sind (Eidelman und Langunoff, 1972), zeigt sich bei der Colitis ulcerosa ein bemerkenswert enger Kontakt vor allem zwischen Lymphocyten, Plasmazellen und Makrophagen (vgl. auch Gebbers und Otto, 1975a, b). Derartige Zellzusammenlagerungen sind offenbar Ausdruck einer *funktionellen Interaktion und Integration*. Mutmaßlich handelt es sich auch bei den „fixen“ Makrophagen der Kolitis-kranken Darmschleimhaut um Antigendepots, vergleichbar den Makrophagen der Lymphknoten und der Milz (Nossal und Ada, 1971). Die sog. Substratantigene werden in sog. Informationsantigene (Superantigene) umgewandelt, um in dieser Form längere Zeit innerhalb der Makrophagen zu verweilen. Daraus könnte eine permanente antigenische Stimulation der kleinen (wahrscheinlich zur T-Gruppe gehörenden) Lymphocyten der Darmwand, die außerhalb lympho-follikulärer Strukturen liegen (vgl. auch Ferguson, 1974), erklärt werden. Andererseits vermag ein noch nicht näher identifiziertes Produkt stimulierter T-Lymphocyten Antigene an die Oberfläche von Makrophagen anzuheften (Antigenkonzentration) (Nossal und Ada, 1971).

Während die zytotoxische Wirkung kleiner Lymphocyten alsbald nach einer Proktokoelektomie verloren geht (Shorter und Mitarb., 1969), kann die Persistenz humoraler Antikörper gegen Kolonepithelien in unverminderter Konzentration noch lange Zeit beobachtet werden; ein Befund, der sich aus der persistierenden antigenischen Stimulation innerhalb der sog. sekundären lymphoiden Organe erklären ließe. In Verbindung mit immunhistologischen Daten ergäbe sich aus den vorliegenden elektronenmikroskopischen Befunden eine *synergistische*

Makrophagen-Lymphocyten-Interaktion (intercelluläre Makrophagen-Lymphocyten-Kooperation) vgl. Diener, 1970; Roos, 1970). Antagonistische Interaktionen zwischen Makrophagen und Lymphocyten erscheinen bei der Colitis ulcerosa unwahrscheinlich.

Ältere immunhistologische Untersuchungen haben mehrheitlich ergeben, daß IgA- und IgG-synthetisierende Plasmazellen (bzw. lymphoide Zellen) in der Colitis-kranken Darmschleimhaut vermindert sind (Koffler und Mitarb., 1962; Gelzayd und Mitarb., 1968a, b). Dieser Befund steht zunächst im Widerspruch zu der Vielzahl der licht- und elektronenmikroskopisch nachweisbaren Plasmazellen. In einer neuen Arbeit (Brandtzaeg und Mitarb., 1974) ist es nunmehr auch immunhistologisch gelungen, in diesen Zellen eine spezifische IgA-, IgG- und IgM-Fluoreszenz nachzuweisen. In der entzündlich-ödematös verbreiterten Darmschleimhaut findet sich insgesamt eine absolute Zunahme der 3 Immunglobuline, wobei IgA eine sehr deutliche relative Abnahme vorwiegend gegenüber IgG zeigt. Die spezifische Immunfluoreszenz konnte sowohl innerhalb sog. „Immunocyten“ als auch *extracellulär* („in the connective tissue ground substance“: Brandtzaeg und Mitarb., 1974) nachgewiesen werden. Der extracelluläre Nachweis der verschiedenen Immunglobuline erklärt sich nach den vorliegenden elektronenmikroskopischen Befunden zumindest teilweise aus der Vielzahl degenerativ veränderter Plasmazellen, die nicht selten einen zytoplasmatischen Efflux aufweisen (vgl. Abb. 5 sowie Gebbers und Otto, 1975a). Die teils flockulente, teils amorphe Degradation des Schleimhautstroma, wie sie in Abb. 1 beschrieben wird, ist offensichtlich Ausdruck der Immunglobulin-Insudation.

Bemerkenswerter Weise zeigen die einzelnen, spezifisch anfärbbaren Immunocyten innerhalb der Darmwand eine gewisse Kompartimentierung: während IgA-Immunocyten vorwiegend in der luminalen Mucosa, unter besonderer Zuordnung zu den Schleimhautkrypten, nachweisbar sind, finden sich IgG-Immunocyten vor allem in den tiefen Darmwandschichten. Innerhalb der Muscularis mucosae und in der Submucosa konnten Brandtzaeg und Mitarb. (1974) folgende Relationen aufzeigen: IgA-: IgG-: IgM-Zellen = 14,4:84,1:1,5.

Innerhalb des *Kryptenepithels* konnten sowohl IgA als auch die sog. Trägerkomponente (des sekretorischen IgA) nachgewiesen werden. Aus den Untersuchungen von Brandtzaeg und Mitarb. (1974) geht weiter hervor, daß im Bereich des Oberflächenepithels IgA und die Trägerkomponente teilweise völlig fehlen. Daraus kann, in Verbindung mit den vorliegenden elektronenoptischen Befunden, zumindest eine partielle Destruktion (Alteration) des sog. Mucosablockes geschlossen werden. Möglicherweise sind die Oberflächenepithelien nicht mehr in der Lage, die Trägerkomponente des sekretorischen IgA zu bilden, so daß es in zahlreichen Kolonepithelien zur Akkumulation von IgA kommt (vgl. Abb. 3). Aus der Epithelschädigung mit verstärkter Exfoliation und dem Mangel an protektiven Substanzen ergäbe sich eine Kontaktmöglichkeit zwischen der Vielzahl enterogener Bakterien und immunkompetenten Zellen. Unter den „Myriaden antigener Determinanten“ dieser Bakterien finden sich, nach Burnet (1970) offenbar rein zufällig, solche, die mit potentiell antigenen Determinanten der Kolonepithelien (Gewebs-, bzw. Histokompatibilitätsantigene) eine Kreuzreaktion zeigen. Die durch antigene Determinanten bestimmter Kolistämme (*E. coli* o 119:B 14) spezifisch geprägten kleinen Lymphocyten sind infolge der engen Antigenverwandtschaft zwischen *E. coli*-Stämmen und Kolonepithelien nicht in der Lage, „self“ und „non-self“ zu unterscheiden.

Die Bedeutung eines (relativen und/oder partiell absoluten) IgA-Mangels für den Ablauf der Colitis ulcerosa geht auch aus Beobachtungen über das Zusammenreffen von Krankheitsbildern mit IgA-Mangeln, etwa bei Thymusaplasien



(Rothberg und ten Benschel, 1967), bei Thymomen mit Hypogammaglobulinämien (Kirk und Freedman, 1967) oder bei selektiv-konnatalem IgA-Mangel (Bendixen und Mitarb., 1970) und der ulzerösen Kolitis hervor. Der von Crabbé und Heremans (1966, 1967) beschriebene Kolitis-Fall mit einer absoluten Zunahme IgD-synthetisierender lymphoider Zellen im Kolon und Rektum stellt bislang eine Ausnahme dar.

Die Zunahme der Mastzellen (McAuley und Sommers, 1961; Hiatt und Katz, 1962; Sommers, 1966) und die Alterationen des retikulären Fasergerüsts scheinen sekundäre Veränderungen zu sein; eine ätio-pathogenetische Bedeutung kommt ihnen offensichtlich nicht zu.

### Literatur

- Albot, G., Parturier-Albot, M., Camilleri, J.-P., Diebold, J.: La Maladie de Crohn colique. IV.-Etude cytologique et ultrastructurale des infiltrats inflammatoires plasmocytaires et epitheliogiganto-cellulaires. Sem. Hôp. Paris **46**, 1545—1566 (1970)
- Bendixen, G., Goltermann, N., Jarnum, S., K. B. Jensen, Weeke, B., Westergaard, H.: Immunglobulin and albumin turnover in ulcerative colitis. Scand. J. Gastroent. **5**, 433—441 (1970)
- Bessis, M.: Living blood cells and their ultrastructure. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1973
- Brandtzaeg, P., Baklien, K., Fausa, O., Hoel, P. S.: Immunohistochemical characterization of local immunoglobulin formation in ulcerative colitis. Gastroenterology **66**, 1123—1136 (1974)
- Burnet, M.: Cellular immunology. Books one and two: Melbourne University Press and Cambridge University Press 1970
- Carr, L.: The Macrophage. A review of ultrastructure and function. London-New York: Academic Press 1973
- Cook, M. G., Turnbull, G. J.: A hypothesis for the pathogenesis of Crohn's disease based on an ultrastructural study. Virchows Arch. A Pathol. Anat. and Histol. **365**, 327—336 (1975)
- Crabbé, P. A., Carbonara, A. O., Heremans, J. F.: The normal human intestinal mucosa as a major source of plasma cells containing A-immunoglobulin. Lab. Invest. **14** 235—248 (1965)
- Crabbé, P. A., Heremans, J. F.: The distribution of immunoglobulin-containing cells along the human gastrointestinal tract. Gastroenterology **51**, 305—316 (1966a)
- Crabbé, P. A., Heremans, J. F.: Presence of large numbers of plasma cells containing IgD in the rectal mucosa of a patient with ulcerative colitis. Acta clin. belg. **21** 73—83 (1966b)
- Crabbé, P. A., Heremans, J. F.: Addendum from authors. Gastroenterology **52**, 741 (1967)
- Crabbé, P. A., Heremans, J. F.: The significance of local IgA in the physiology of the intestinal mucosa. Folia med. neerl. **12**, 100—106 (1969)
- Dalton, A. J.: A chrome-osmium fixative for electron microscopy. Anat. Rec. **21**, 281 (1955)
- Diener, E.: The primary immune response and immunological tolerance. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VII/3: Immunreaktionen. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970
- Donnellan, W. L.: Early histological changes in ulcerative colitis. A light and electron microscopic study. Gastroenterology **50**, 519—540 (1966)
- Eastwood, G. L., Trier, J. S.: Epithelial cell renewal in cultured rectal biopsies in ulcerative colitis. Gastroenterology **64**, 383—390 (1973)
- Eidelman, S., Davis, S. D.: Immunoglobulin content of intestinal mucosal plasma-cells in ataxia telangiectasia. Lancet **19681**, 884—886
- Eidelman, S., Lagunoff, D.: The morphology of the normal human rectal biopsy. Hum. Path. **3**, 389—401 (1972)
- Farmer, G. W., Vincent, M. M., Fuccillo, D. A., Horta-Barbosa, L., Ritman, S., Sever, J. L., Gitnick, G. L.: Viral investigations in ulcerative colitis and regional enteritis. Gastroenterology **65**, 8—18 (1973)

- Ferguson, A.: Lymphocytes in coeliac disease. In: W. Th. J. M. Hekkens, A. S. Pena (eds.), *Coeliac disease. Proceedings of the Second International Coeliac Symposium*. Leiden: Stenfert Kroese 1974
- Gall, E. A.: A previously undescribed granule within the lymphocyte. *Amer. J. med. Sci.* **191**, 380 (1936)
- Gebbers, J.-O., Otto, H. F.: Das Membranverhalten der interepithelialen Lymphocyten des Darmes. Eine elektronenmikroskopische Untersuchung an Ruthenium-Rot gefärbtem Gewebe. *Virchows Arch. Abt. A* **361**, 175—184 (1973)
- Gebbers, J.-O., Otto, H. F.: Electron microscope studies on the intestine using Ruthenium red. *Z. Zellforsch.* **147**, 271—283 (1974)
- Gebbers, J.-O., Otto, H. F.: Elektronenmikroskopische Befunde an Plasmazellen bei Colitis ulcerosa. *Klin. Wschr.* (im Druck)
- Gebbers, J.-O., Otto, H. F.: Membraninteraktionen der Entzündungszellen bei der Colitis ulcerosa (in Vorbereitung)
- Gelzayd, E. A., Kraft, S. C., Fitch, F. W., Kirsner, J. B.: Distribution of immunoglobulins in human rectal mucosa. II. Ulcerative colitis and abnormal mucosal control subjects. *Gastroenterology* **54**, 341—347 (1968b)
- Gelzayd, E. A., Kraft, S. C., Kirsner, J. B.: Distribution of immunoglobulins in human rectal mucosa. I. Normal control subjects. *Gastroenterology* **54**, 334—340 (1968a)
- Ginsberg, A. L.: Alterations in immunologic mechanisms in diseases of the gastrointestinal tract. *Dig. Dis.* **16**, 61—80 (1971)
- Goligher, J. C., De Dombal, F. T. Watts, J. M., Watkinson, G.: *Ulcerative colitis*. London: Bailliere Tindall and Cassell 1968
- Gonzalez-Licea, A., Yardley, J. H.: A comparative ultrastructural study of the mucosa in idiopathic ulcerative colitis, shigellosis and other human colonic diseases. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* **118**, 444—461 (1966a)
- Gonzalez-Licea, A., Yardley, J. H.: Nature of the tissue reaction in ulcerative colitis. Light and electron microscopic findings. *Gastroenterology* **51**, 825—840 (1966b)
- Hiatt, R. B., Katz, L.: Mast cells in inflammatory conditions of the gastrointestinal tract. *Amer. J. Gastroent.* **37**, 541—545 (1962)
- Huizenga, K. A., Shorter, R. G., Spencer, R. J.: Immunologic aspects of ulcerative colitis. *Sth. med. J. (Beham, Ala.)* **63**, 954—960 (1970)
- Kent, T. H., Ammon, R. K., DenBesten, L.: Differentiation of ulcerative colitis and regional enteritis of colon. *Arch. Path.* **89**, 20—29 (1970)
- Kirk, B. W., Freedman, S. O.: Hypogammaglobulinemia, thymoma and ulcerative colitis. *Canad. med. Ass. J.* **96**, 1272—1277 (1967)
- Koffler, D., Minkowitz, S., Rothman, W., Garlock, J.: Immunocytochemical studies in ulcerative colitis and regional ileitis. *Amer. J. Path.* **41**, 733—745 (1962)
- Korelitz, B. I.: Ulcerative and granulomatous colitis. In: *Diseases of the colon and anorectum*, 2nd. ed., vol. II. Philadelphia-London-Toronto: W. B. Saunders 1969
- Kraft, S. C., Kirsner, J. B.: Present status of immunological mechanisms in ulcerative colitis. *Gastroenterology* **51**, 788—801 (1966)
- Kraft, S. C., Kirsner, J. B.: Immunological apparatus of the gut and inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* **60**, 922—951 (1971)
- Leder, L. D., Nicolas, R.: Untersuchungen zur Genese der Fremdkörperriesenzellen mittels der Hautfenstermethode. *Frankfurt. Z. Path.* **74**, 620—639 (1965)
- Luft, J. H.: Ruthenium red and violet. I. Chemistry, purification, methods of use for electron microscopy and mechanisms of action. *Anat. Rec.* **171**, 347—368 (1971)
- Matsunaga, F.: Clinical and experimental studies in ulcerative colitis. *Jap. Soc. Intern. Med.*, 57th session, 1960, p. 276
- McAuley, R. L., Sommers, S. C.: Mast cells in nonspecific ulcerative colitis. *Amer. J. dig. Dis.* **6**, 233—236 (1961)
- Mori, Y., Lennert, K.: *Electron microscopic atlas of lymph node cytology and pathology*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969
- Müller-Wieland, K.: Kolitis in der Inneren Medizin. In: C. Krauspe, K. Müller-Wieland, F. Stelzner (Hrsg.), *Colitis ulcerosa und granulomatosa*. München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1972

- Murray, M., Miller, H. R. P., Jarrett, W. F. H.: The globule leukocyte and its derivation from the subepithelial mast cell. *Lab. Invest.* **19**, 222—234 (1968)
- Nagle, G. J., Kurtz, S. M.: Electron microscopy of the human rectal mucosa, *Amer. J. dig. Dis.* **12**, 541—567 (1967)
- Nossal, G. J. V., Ada, G. L.: *Antigens, lymphoid cells and the immune response.* New York: Academic Press 1971
- Otto, H. F.: The interepithelial lymphocytes of the intestine. Morphological observations and immunological aspects of intestinal enteropathy. *Curr. Top. Pathol.* **57**, 81—121 (1973)
- Persson, S., Danielsson, D.: Studies on Crohn's disease. *Acta chir. scand.* **139**, 735—741 (1973)
- Plaut, A. G., Keonil, P.: Immunoglobulins in human small intestinal fluid. *Gastroenterology* **56**, 522—530 (1969)
- Price, A. B., Morson, B. C.: Inflammatory bowel disease. The surgical pathology of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Hum. Path.* **6**, 7—29 (1975)
- Roos, B.: Makrophagen: Herkunft, Entwicklung und Funktion. In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. VII/3: Immunreaktionen. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970
- Rothberg, R. M., ten Bensel, R. W.: Thymic alymphoplasia with immunoglobulin synthesis. *Amer. J. Dis. Child.* **113**, 639—648 (1967)
- Shnitka, T. K.: Current concepts of the pathogenesis and pathology of inflammatory lesions of the intestine. *Canad. med. Ass. J.* **91**, 7—22 (1964)
- Shorter, R. G., Cardoza, M., Huizenga, K. A., ReMine, S. G., Spencer, R. J.: Further studies of in vitro cytotoxicity of lymphocytes for colonic epithelial cells. *Gastroenterology* **57**, 30—35 (1969b)
- Shorter, R. G., Cardoza, M., ReMine, S. G., Spencer, R. J., Huizenga, K. A.: Modification of in vitro cytotoxicity of lymphocytes from patients with chronic ulcerative colitis or granulomatous colitis for allogenic colonic epithelial cells. *Gastroenterology* **58**, 692—698 (1970a)
- Shorter, R. G., Huizenga, K. A., ReMine, S. G., Spencer, R. J.: Effects of preliminary incubation of lymphocytes with serum on their cytotoxicity for colonic epithelial cells. *Gastroenterology* **58**, 843—850 (1970b)
- Shorter, R. G., Cardoza, M., Spencer, R. J., Huizenga, K. A.: Further studies of in vitro cytotoxicity of lymphocytes from patients with ulcerative and granulomatous colitis for allogenic colonic epithelial cells, including the effects of colectomy. *Gastroenterology* **56**, 304—309 (1969a)
- Shorter, R. G., Spencer, R. J., Huizenga, K. A., Hallenbeck, G. A.: Inhibition of in vitro cytotoxicity of lymphocytes from patients with ulcerative colitis and granulomatous colitis for allogenic colonic epithelial cells using horse anti-human thymus serum. *Gastroenterology* **54**, 227—231 (1968)
- Sommers, S. C.: Mast cells and paneth cells in ulcerative colitis. *Gastroenterology* **51**, 841—850 (1966)
- Taylor, K. B.: Immunological mechanisms of the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* **51**, 1058—1073 (1966)
- Tomasi, T. B., Bienenstock, J.: Secretory immunoglobulins. *Advanc. Immunol.* **9**, 1—96 (1968)
- Tomasi, T. B., Tan, E. M., Solomon, A., Prendergast, R. A.: Characteristics of an immune system common to certain external secretions. *J. exp. Med.* **121** 101—124 (1965)
- Watson, D. W.: Immune response and the gut. *Gastroenterology* **56**, 944—965 (1969)
- Wright, R.: Ulcerative colitis. *Gastroenterology* **58**, 875—897 (1970)
- Zypen, E. van der: Licht- und elektronenmikroskopische Befunde am vegetativen Nervensystem des Colon bei Colitis ulcerosa des Menschen. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **187**, 787—836 (1965)
- Priv.-Doz. Dr. H. F. Otto  
Dr. J.-O. Gebbers  
Pathologisches Institut der Universität  
D-2000 Hamburg 20, Martinistr. 52  
Bundesrepublik Deutschland
- Prof. Dr. K. Müller-Wieland  
I. Medizinische Klinik der Universität  
D-2000 Hamburg 20, Martinistr. 52  
Bundesrepublik Deutschland