

Das ZNS bei Morbus Whipple

M. MINAUF und O. STOCHDORPH

Neurologisches Institut der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. F. SEITTELBERGER)
und Abteilung für Neuropathologie beim Pathologischen Institut
der Universität München (Vorstand: Prof. Dr. O. STOCHDORPH)

Eingegangen am 5. April 1969

Central Nervous System Involvement in Whipple's Disease

Summary. Clinical and neuropathological findings are reported from two cases of Whipple's disease with central nervous system involvement. Both cases were characterized by a marked organic mental syndrome. In one patient ophthalmoplegia and myoclonus were observed. The cerebral symptoms dated from 10 months and 2 years, the extracerebral symptoms (intermittent attacks of polyarthritis, polyserositis and spiking fever in one patient) from 10 and 20 years before death. General autopsy revealed adhesions of serous membranes.

Macroscopic examination of the brain showed marked granulation of the ventricular lining.

The typical microscopic findings are extensive deposits of PAS-positive material in microglia and macrophages. Part of the deposits is also Gram-positive. Histochemical examination indicates the PAS-positive material to be an acid polysaccharide. The nerve-cells did not show primary alterations.

The lesions are located predominantly in the cortical and subcortical grey matter. Within the basal ganglia the pallidum is relatively unaffected.

The findings in our own cases and in those previously reported indicate that an organic mental syndrome, ophthalmoplegia and myoclonus are predominant clinical symptoms. This is consistent with the fact that the cortical and subcortical grey matter are predominantly involved in this disease.

With regard to the aetiology and pathogenesis a bacterial infection is considered. However, the peculiar clinical course and the deposits of PAS-positive material in the entire reticulo-endothelial-system, (in the brain in microglia and in macrophages), appear unusual for an infection of conventional type. Therefore additional factors should be considered, e.g. a metabolic insufficiency of macrophages and/or a state of decreased resistance.

Key-Words: Whipple's Disease — Intestinal Lipodystrophy — Encephalitis — Storage-Disease — Macrophages.

Zusammenfassung. Es werden klinische und neuropathologische Befunde von zwei Beobachtungen von Morbus Whipple mit Befall des ZNS mitgeteilt. Bei beiden Patienten war das klinische Bild von einem schweren organischen Psychosyndrom bestimmt; bei dem einen wurden zusätzlich Blickparesen und Myoklonien beobachtet. Die cerebralen Symptome waren 10 Monate, bzw. 2 Jahre vor dem Tode aufgetreten. Die extracerebralen Symptome (rezidivierende Schübe einer Polyarthritis, Entzündung der serösen Häute und bei einem auch intermittierende Fieberschübe) hatten bereits 10, bzw. 20 Jahre vor dem Tode begonnen.

Die Körpersektion ergab Verwachsungen der serösen Häute.

Bei der makroskopischen Untersuchung des Gehirns fanden sich ausgeprägte Ependymgranulationen im gesamten Ventrikelsystem.

Der typische mikroskopische Befund besteht in der starken Ablagerung von PAS-positivem Material in der Mikroglia (Knötchen und diffus verstreut) und in den zahlreichen, vorwiegend perivaskulär gelegenen Makrophagen. Ein Teil der Ablagerungen ist auch Gram-positiv. — Orientierende histochemische Untersuchungen sprechen dafür, daß es sich bei dem PAS-positiven Material um ein Polysaccharid mit sauren Eigenschaften handelt. — Eine primäre Schädigung der Nervenzellen ist nicht nachzuweisen.

Die Veränderungen betreffen vorwiegend die corticale und subcortical graue Substanz. Im Bereich der Stammganglien ist das Pallidum weitgehend verschont.

Nach unseren Befunden und den Literaturberichten lassen sich die führenden cerebralen Symptome (organisches Psychosyndrom, Ophthalmoplegie, Myoklonien) mit dem neuropathologischen Befund (vorwiegender Befall der corticalen und subcortical grauen Substanz) gut korrelieren.

Ätiologisch-pathogenetisch könnte es sich um eine bakterielle Infektion handeln. Allerdings erscheint der eigenartige Krankheitsverlauf und die Ablagerung PAS-positiven Materials im gesamten RES (im Gehirn in Mikroglia und Makrophagen) für eine Infektion landläufiger Art ungewöhnlich. Möglicherweise spielt auch eine Stoffwechselinsuffizienz der Makrophagen und/oder eine Veränderung der Abwehrlage eine Rolle.

Schlüsselwörter: Morbus Whipple — Lipodystrophia intestinalis — Encephalitis — Speicherprozeß — Makrophagen.

WHIPPLE (1907) schlug in seiner Arbeit „A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues“ für das von ihm beschriebene Krankheitsbild, das durch sprue-artige Verdauungsstörungen, Polyarthrit, Polyserositis und Lymphadenitis gekennzeichnet war, die Bezeichnung „Lipodystrophia intestinalis“ vor. Für eine Korrelation der intestinalen Befunde mit den übrigen Symptomen und Befunden fehlte eine hinreichende Begründung, jedoch schien ihm ein Zusammenhang möglich.

Spätere Untersuchungen führten zur Erkenntnis, daß außer dem Dünndarm und den regionalen Lymphknoten auch zahlreiche weitere Körperorgane vom selben Prozeß betroffen sind (BLACK-SCHAEFFER et al., 1948; RUSSO, 1952; UPTON, 1952; FARNAN, 1958; SIERACKI u. FINE, 1959; HAUBRICH et al., 1960; 1964; RUTISHAUSER u. BORER, 1960; ENZINGER u. HELWIG, 1963; MEESSEN, 1963, u. a.). BLACK-SCHAEFFER (1949) stellte fest, daß im RES und in ortsständigen Makrophagen ein PAS-positives Material gespeichert wird, das er als Glykoprotein ansprach. SIERACKI (1958) machte auf die SPC (sickle-form-particle-containing)-Zellen aufmerksam.

Eine Reihe von Autoren erwähnen psychiatrisch-neurologische Symptome bei Morbus Whipple (ROSEN u. ROSEN, 1947; WALLACE, 1952; PAULLEY, 1952; RUTISHAUSER u. BORER, 1960; ENZINGER u. HELWIG,

1963 u. a.). Demgegenüber liegen bisher nur etwa 25 Fälle mit autoptisch gesicherter Beteiligung des ZNS vor (SIERACKI et al., 1960; RUTISHAUSER u. BORER (WILDI), 1960; KRÜCKE u. STOCHDORPH, 1962; LAMPERT et al., 1962; BADENOCH et al., 1963; MEESSEN, 1963; ENZINGER u. HELWIG, 1963; HAUBRICH et al., 1964; SMITH et al., 1965; ULE, 1968; DE GROODT-LASSEEL et al., 1968, 1969). Hiervon sind die in der Tabelle angeführten Fälle durch einen ausführlicheren morphologischen Hirnbefund belegt.

Die vorliegende Mitteilung betrifft zwei weitere autoptische Beobachtungen von ZNS-Beteiligung bei Morbus Whipple, bei denen die cerebrale Symptomatik im Vordergrund des Krankheitsgeschehens stand. Die neurohistologische Beschreibung berücksichtigt insbesondere die Topik des Prozesses. Anhand der Literaturberichte und der eigenen Fälle wird versucht, die dem cerebralen Befall entsprechende psychiatrisch-neurologische Symptomatik herauszuarbeiten.

Kasuistik

Fall I¹. (DFA 166/61) 33-jähriger Mann

Anamnese. Durch ca. 10 Jahre in Abständen von mehreren Wochen spontan Fieberschübe von etwa 2-tägiger Dauer mit Temperaturen um 40°, deren Ursache trotz mehrmaliger stationärer Durchuntersuchung nicht geklärt werden konnte. 1½ Jahre vor dem Tode Endomyokarditis, einige Monate später „rheumatische Gelenkbeschwerden“. Etwa 10 Monate vor dem Tode starke Müdigkeit, Schwindelzustände, zunehmende Kopfschmerzen; daneben psychische Veränderungen, vor allem starke Vergeßlichkeit und gedrückte Stimmungslage; einige Monate später während eines neuerlichen Fieberschubes neben stärkeren Kopfschmerzen und zunehmenden psychischen Veränderungen auch tonisch-klonische Zuckungen des re. Armes; 7 Monate ante exitum unwillkürliche Bewegungen im Bereich der Arm-, Schulter-, Brust- und Bauchmuskulatur re. in regelmäßigen Abständen von 1 sec; allmählich sich entwickelnde totale Blickparese und Intentionstremor; Oppenheim li., Eigenreflexe re. Arm gesteigert. Zunehmende Verschlechterung des organischen Psycho-Syndroms mit Störungen der Merkfähigkeit und des Gedächtnisses, mangelhafter Orientierung, allgemeiner Verlangsamung, Affektlabilität. Pat. wurde zunehmend apathisch, zeitweise somnolent; auch in bewußtseinsklarem Zustand, der sich intermittierend einstellte und mitunter mehrere Tage dauern konnte, fehlte jedwede Spontanität des Verhaltens. Neuerlicher Fieberanstieg und Nachlassen der Zuckungen im re. Arm einige Tage vor dem Tode, der 10 Monate nach Beginn der cerebralen Symptomatik eintrat. — RR 100/60. Therapie mit Antibiotica und Cortison ohne faßbaren Effekt.

Laborbefunde. *Liquor.* Pleocytose von 28/3—420/3 Zellen (teils Überwiegen von Lympho- teils Leukocyten). Eiweißwerte 30—50 mg-%, Zucker normal, BSG wechselnd von 3/8—34/60, Leukocyten 7400—12300, WAR neg. — Wiederholte EEG's, PEG, bds. Carotis- und Vertebralisangiographie ergaben keinen Anhalt für einen raumfordernden Prozeß.

¹ Für die Überlassung dieses Falles, der aus dem Beobachtungsgut der neuropathologischen Abteilung des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie (Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie) München stammt, danken wir Herrn Professor Dr. GERD PETERS.

Körpersektion. Umschriebene Verklebung des Herzbeutels, Endokardfibrose in der Kammerausflußbahn li., Bronchopneumonie, Pleuritis, perityphlitische Adhäsionen, Perisplenitis.

Histologisch. Im Myokard diffuse perivaskuläre Verschwielung, Pneumonie, Pleuritis. Keine Untersuchung von Mesenterium, Dünndarm und Lymphknoten.

Hirnsektion. Feinwarzig unebene Ventrikelwandung, besonders im 3. und 4. Ventrikel, angedeutet auch im Bereich der Seitenventrikel. Trübung und Verdickung der weichen Häute über der Konvexität.

Rückenmark. Makroskopisch unauffällig.

Mikroskopische Untersuchung

Der typische Befund besteht neben geringgradigen perivaskulären lymphoplasmacellulären Infiltraten in der Ablagerung granulären, PAS-positiven, Sudan-negativen Materials vorwiegend in den Mikrogliazellen, die in zahlreichen Knötchen oder diffus verstreut im Gewebe anzutreffen sind. Daneben sieht man dieses Material in Makrophagen perivasal und in den Meningen. In der Gramfärbung kommen zahlreiche unregelmäßige, intracellulär gelegene Gram-positive Partikel zur Darstellung (Abb. 1a), die keine feinere Strukturierung erkennen lassen.

Diese Veränderungen sind von wechselnder Intensität und betreffen vorwiegend die graue Substanz von Gehirn und Rückenmark, sowie die Ventrikelwandung. Das Marklager ist weitgehend frei davon.

Im Bereich der *Großhirnhemisphären* sind die Alterationen in den temporo-basalen Teilen am stärksten ausgeprägt. Besonders die *Ammonshorn-Region* ist von dicht beisammen liegenden Knötchen und diffus verstreuter Glia durchsetzt. Neben der mit PAS-positivem Material vollgestopften Mikroglia sieht man hier Astrocytenproliferation, sowie zahlreiche perivaskuläre Infiltrate, vorwiegend aus Lymphocyten und einigen Plasmazellen. Die Nervenzellen sind im Bestand stark reduziert und das Gewebe erscheint feincystisch aufgelockert. Im Bereich des *Gyrus hippocampi* sieht man daneben auch umschriebene Gewebsveränderungen, die stellenweise an ein Granulom erinnern: es finden sich zahlreiche Gefäße mit verdickten Wänden und geschwollenen Endothelzellen, das umgebende Gewebe ist von Bindegewebsfasern durchsetzt. Neben der starken Gliavermehrung sind zahlreiche histiocytäre Elemente vorhanden.

Während die basalen Anteile beider Schläfenlappen und die Inselrinde in allen Schichten massive Veränderungen aufweisen, ist der *Gyrus temporalis superior* auffallend verschont geblieben. Hier sieht man nur vereinzelt Gliaknötchen oder hin und wieder diffus verstreut eine mit PAS-positivem Material beladene Mikrogliazelle. Der Prozeß ist im Rindenband des *Gyrus cinguli* und in einigen occipitalen Windungsarealen ebenfalls stark akzentuiert, während der Cortex des übrigen Frontal-, Parietal- und Occipitalbereiches nur leichte und das gesamte Marklager der Hemisphäre kaum Veränderungen aufweisen.

Im Bereich der *Stammganglien* ist das Striatum und der Thalamus sehr stark betroffen, während das Pallidum weitgehend verschont geblieben ist. Massive Veränderungen finden sich im Claustrum, im Nucleus amygdalae, im Corpus geniculatum laterale und in ventrikelnahen Teilen der Regio hypothalamica, wo eine kleine partielle Nekrose zu sehen ist.

Im *Mesencephalon* ist die Lamina quadrigemina von zahlreichen Gliaknötchen und lockeren Infiltraten durchsetzt. Auch im Nucleus ruber sowie in der Substantia nigra liegen viele Gliazellen mit PAS-positivem Material. Außer diesen Veränderungen findet sich im Nucleus ruber eine kleine frische Nekrose.

In der *Brücke* ist die Haube stärker betroffen als der Fuß. In der Umgebung des Aquädukt sieht man auch vereinzelte perivaskuläre Infiltrate.

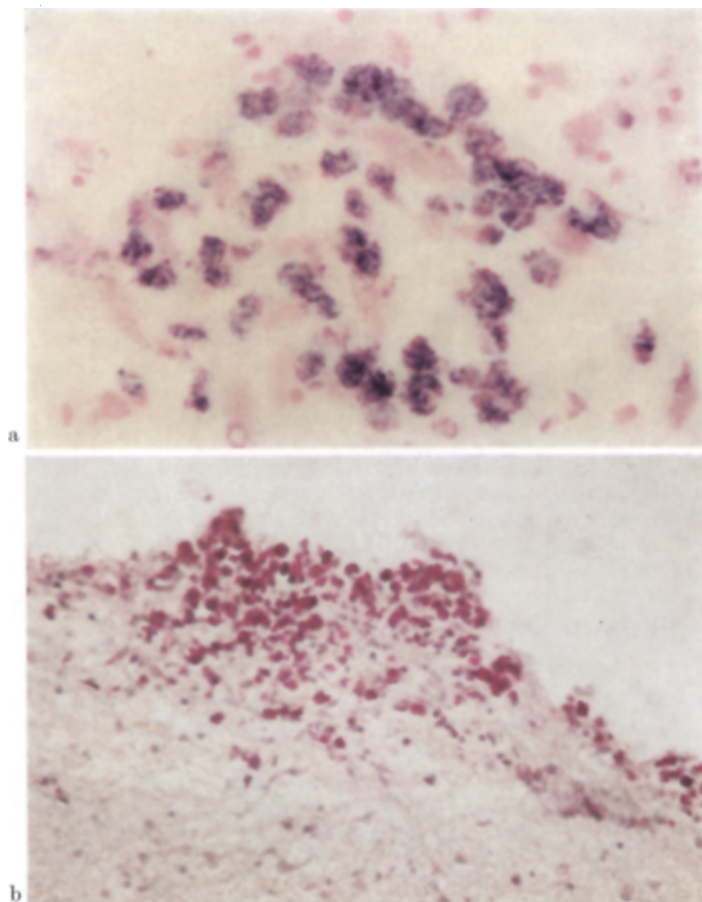


Abb.1. a Fall I: DFA 166/61: Gliaknötchen und perivaskuläre Makrophagen im cerebralen Rindenband mit intracellulär gelegenen Gram-positiven Material; Gramfärbung 140 \times . b Fall II: NI 16/68: Ependymgranulation in der Wandung des III. Ventrikels mit PAS-positivem Material; PAS-Färbung 80 \times

Die *Medulla oblongata* zeigt die beschriebenen Veränderungen in den dorsalen Hirnnervenkernen und in den Nuclei arcuati, gering im Olivenband, dessen Nervenzellen mehr Lipopigment enthalten als der Altersnorm entspricht. Etwas dorsal einer unteren Olive sieht man auch granulomartige Gewebsveränderungen mit zahlreichen Gefäßen, Bindegewebsfasern und histiocytären Elementen.

Besonders auffallend sind die hochgradigen *Ependymveränderungen* vor allem im Bereich des 3. und 4. Ventrikels, sowie des Aquäducts (Abb. 2 b). Man sieht zahlreiche Ependymbreschen und subependymäre, bzw. in den Liquorraum vorragende Gliawärzchen, deren Mikrogliazellen reichlich PAS-positives Material enthalten.

Das *Kleinhirn* ohne nennenswerte pathologische Veränderungen.

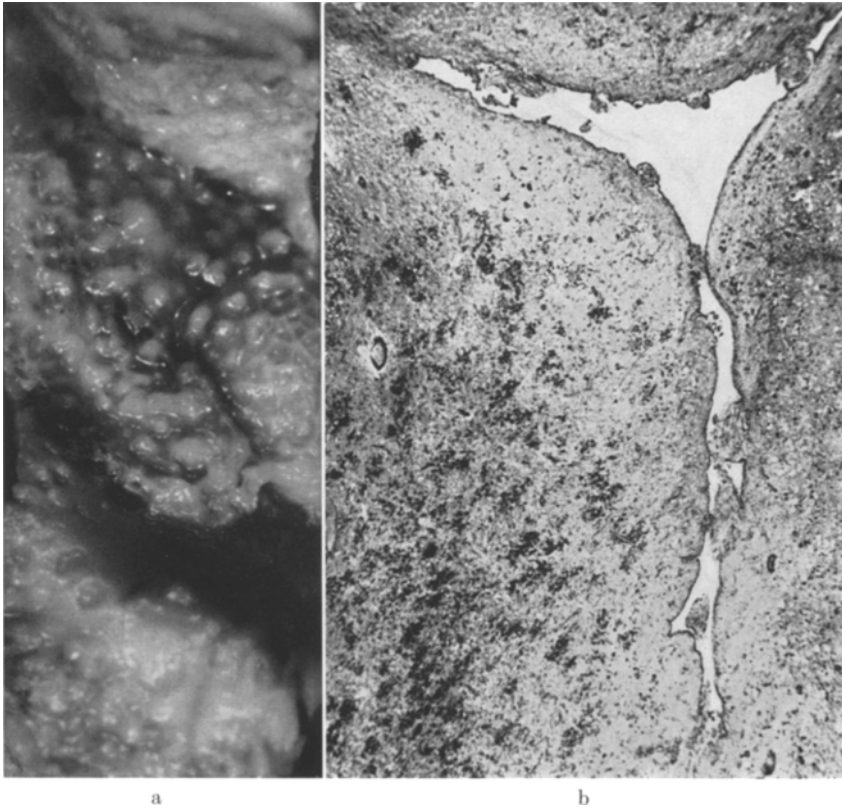


Abb. 2. a Fall II: NI 16/68: Von zahlreichen Ependymgranulationen durchsetzte Wandung des Vorderhorns des Seitenventrikels. Makroaufnahme. b Fall I: DFA 166/61: Ependymgranulationen am Übergang Aquädukt/IV. Ventrikel; zahlreiche Gliaknötchen mit PAS-positiven Partikeln in der Brücke, PAS-Färbung 50×

Das im Nissl-Bild unauffällige *Rückenmark* zeigt in den Vorderhörnern — ausgeprägt cervical, angedeutet auch thorakal — ganz feine Ablagerungen PAS-positiven Materials, so daß das Gewebe wie „bestäubt“ erscheint. Vereinzelt finden sich auch perivaskuläre, vorwiegend lymphocytäre Infiltrate.

In den *Meningen* über dem Großhirn sieht man Infiltrate von wechselnder Intensität vorwiegend aus Lymphocyten, weniger Plasmazellen und mit PAS-positivem Material beladene Makrophagen.

*Fall II*². (NI 16/68) 63 jähriger Mann

Anamnese. Durch ca. 20 Jahre intermittierend Schübe einer Polyarthritidis, häufig Bronchitiden, 4 Jahre vor dem Tode trockene Pleuritis; an Beschwerden von

² Für die Überlassung des Untersuchungsmaterials danken wir Herrn Prof. Dr. W. ZISCHKA-KONORSA, Vorstand des pathologischen und bakteriologischen Institutes der Allgemeinen Poliklinik der Stadt Wien.

seiten des Magen-Darmtraktes nur gelegentlich Obstipation und einige Tage vor dem Tode Diarrhoe. Während der letzten $1\frac{1}{2}$ –2 Jahre war die cerebrale Symptomatik zunehmend in den Vordergrund getreten: anfangs leichte Vergeßlichkeit für rezente Ereignisse, im weiteren Krankheitsverlauf schweres organisches Psycho-Syndrom mit Gedächtnisstörungen, Desorientiertheit und Antriebslosigkeit. Daneben starkes Zittern der Hände, Gang- und Sprachstörungen; in den letzten Monaten war Pat. nicht mehr alleine gehfähig und voll pflegebedürftig. 3 Tage vor dem Tode plötzlich zunehmende Bewußtseinsstrübung und binnen 24 Std Temperaturanstieg auf 41° . Krankenhausaufnahme in comatösem, moribunden Zustand, weshalb keine Untersuchungen mehr möglich waren. RR 120/80.

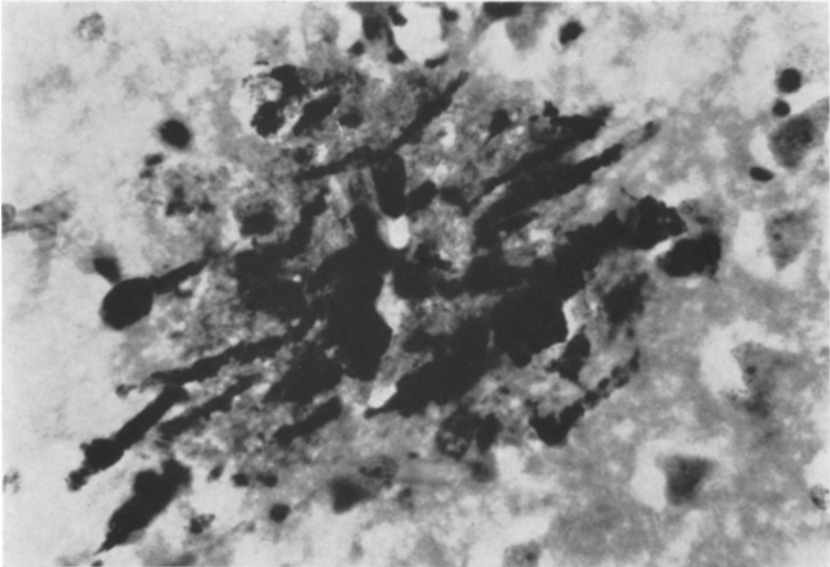


Abb.3. Fall II: NI 16/68: Mit PAS-positivem Material beladene Stäbchen- und Rundzellen in einem Hirnrindenknötchen. PAS-Färbung $440\times$

$2\frac{1}{2}$ Jahre vor dem Tode wurde wegen starker Pigmentierung, Hypotonie und Adynamie zusätzlich an eine Nebenniereninsuffizienz gedacht. Damals BSG 20/47 bis 81/100, Blutzucker und Blutbild normal, Hypotonie mit Werten von 95/60 bis 120/90.

Penicillin-Allergie bekannt.

Körpersektion. Pulmonalemphysem und -ödem: Pleuraadhäsionen re. Keine histologische Untersuchung der Körperorgane.

Hirnsektion. Zahlreiche knötchenförmige Granulationen der Wandung des gesamten Ventrikelsystems (Abb. 2 a). Leichte diffuse Großhirnatrophie, basale Druckzeichen, diffuse Meningealfibrose, generelle Hyperämie der grauen und weißen Substanz.

Mikroskopischer Befund

Qualitativ stimmen die Veränderungen mit denen von Fall I überein (Abb.3). Bei den zusätzlich durchgeführten histochemischen Untersuchungen zeigt das

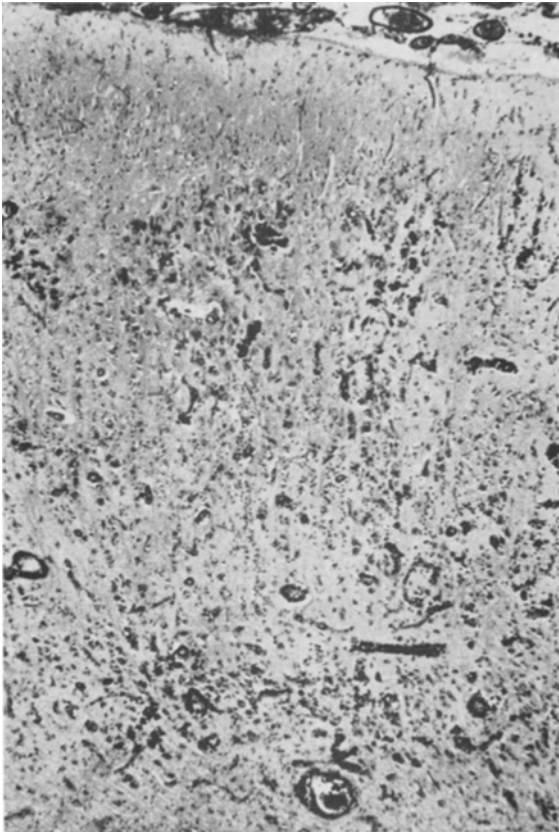


Abb.4. Fall II: NI 16/68: Occipitaler Cortex: Tiefe Rindenschichten besonders stark befallen, Molecularis weitgehend frei; starke Gliaproliferation; Mikroglia und die perivascular gelegenen Makrophagen mit PAS-positivem Material beladen; geringgradige lympho-plasmocytäre perivascularäre Infiltrate. PAS-Färbung 57×

massenhaft in der Mikroglia und den Makrophagen abgelagerte PAS-positive Material negative Lipid- und Proteinreaktionen (Sudan III, Sudan-Schwarz-B, Amidoschwarz 10 B, Tetrazoniumkupplungsreaktion). Die Perjodreaktivität bleibt nach Diastasebehandlung und Bromierung bestehen, wird jedoch nach Acetylierung negativ. Das Material erweist sich bei der Masson-Fontana-Färbung als argentaffin und reagiert positiv mit gepuffertem (pH 3,0) Alcianblau und Astrablau. Es läßt weder Doppelbrechung noch Autofluoreszenz erkennen.

Die gut erhaltenen Nervenzellen und die Makroglia enthalten reichlich Lipopigment, das durch seine Sudanophilie und Autofluoreszenz von dem in Mikroglia und Makrophagen abgelagerten Material gut abgegrenzt werden kann. In der Gramfärbung kommen mehrfach intracellulär gelegene, kleine rundliche oder unregelmäßig geformte grampositive Partikel zur Darstellung.

Tabelle

Fall	Autor	Alter, Geschlecht, Krankheits- dauer, cerebrale Symptome (Jahre)		Extracerebrale Symptome und Befunde	Cerebrale Symptome
1	SIERACKI et al., (1959, 1960)	35 m	3	—	—
2	”	59 m	13	—	—
3	RUTISHAUSER u. BORER (WILDI) (1960)	—	—	—	—
4	KRÜCKE u. STOCHDORPH (1962)	49 m	1 ³ / ₁₂	6 ⁶ / ₁₂	Myoklonien Kopf- und Extremitäten, Sehver- schlechterung, frag- liche Blicklähmung
5	”	53 w	20	?	Teilnahmslosigkeit, anfallsartig Schwindel- gefühl
6	LAMPERT et al. (1962)	49 m	7	7	Org. Psychosyndrom, Myoklonien Gesicht u. Arm, konjugierte Blicklähmung, Somno- lenz, „M. Alzheimer“
7	BADENOCH et al. (1963)	51 m	5	8 ⁸ / ₁₂	Org. Psycho-Syndrom, Nystagmus, Blick- parese, Apathie, Coma (Periphere Neuro- pathie)
8	SMITH et al. (1965)	37 m	3	6 ⁶ / ₁₂	Kopfschmerzen, externe Ophthalmople- gie, Myoklonien Ge- sicht, Verwirrtheit, Benommenheit-Coma

Tabelle

Körpersektion		ZNS	
Makro	Mikro (PAS-Partikel)	Makro	Mikro-Topik (PAS-Partikel)
Polyserositis, Vergrößerung mes. u. periph. Lkn., Dünndarm, Pneumonie	Herz, Lunge, Milz, Leber, Nebenniere, Ösoph., Magen, Dünndarm, Colon, Mesenterium, periph. Lymphknoten(Lkn.)Serosa	Ependymgranulationen	subependymär, diffus verstreut, betont Hypothalamus u. Hypophysenstiel
Polyserositis, Lkn. u. Dünndarm	Herz, Lunge, Milz, Leber, Gallenbl., Panc., Niere, NN, Ösoph. gesamter Magen-Darmtrakt. mes. u. periph. Lkn. Serosa, Knochen	Ependymgranulationen	subependymär, diffus verstreut
—	—	—	Graue Substanz, Rinde und Stammgangl., betont im Ammonsh. u. Hippocamp., subep.
Pleura- u. Perikardverwachsungen, Pneumonie	Mes. Lkn. Ductus thoracicus	Hyperämie, Trübung weiche Häute	Gesamte Rinde, betont temporal u. Mantelkante, Hirnstamm, Kleinh. Retina, Ependym
Peri- und Endokardverwachsungen	Lkn.	Aquäduktstenose, Hydrocephalus	Ependym
Perikard-, Leber- u. Milzverwachsungen, Vergrößerung mes. u. paraaortale Lkn.	Lkn., Milz, Jejunum	Ependymgranulationen, frontal betonte Atrophie	Cortex, Stgg. bds. stark, Hirnstamm u. Kleinhirn gering, Marklager diffus gering
Pleura- u. Perikardadhäsionen, Vergrößerung mes. Lkn.	Dünndarm-mes. u. periphere Lkn., Herzklappen, Perikard	Ependymgranulation IV. Ventr.	Vorwiegend graue Subst., Hypothalamus betont, Striatum > Pallidum, Plexus, RM: Grau
Perikardadhäsionen, Vergrößerung Lkn.	Dünndarm, Lkn.	leichte generalisierte Atrophie, Ventrikelerweiterung	Graue Subst., temporal betont, Hippocamp., Hypothalamus; Striatum > Pallidum, Ependym

Tabelle

Fall	Autor	Alter, Geschlecht, Krankheits- dauer, cerebrale Symptome (Jahre)	Extracerebrale Symptome und Befunde	Cerebrale Symptome
9	SMITH et al. (1965)	60 m 9 —	Gastro-intestinale Symptome	keine sicheren neuro- log. Ausfälle, subjektiv Gefühlsstörungen im Gesicht
10	ULE, G. (1968)	56 m 4 —	Malabsorptions- syndrom, Neben- nierenrindeninsuffi- zien, Kachexie	Terminal Coma
11	DE GROODT- LASSEEL et al. (1968, 1969)	68 w 3 1 ⁴ / ₁₂	Arthritis, Gastro- intestinale Symp- tome, Anämie	Trigeminusneuralgie Myoklonien, externe Ophthalmoplegie, extrapyr. Symptome
12	MINAUF u. STOCHDORPH	33 m 10 10 ¹⁰ / ₁₂	Fieberschübe, Endomyokarditis, Gelenkbeschwer- den, RR 100/60	Org. Psychosyndrom, Kopfschmerzen, Myo- klonien, Blickparesen, „Encephalitis unklarer Ätiologie“
13	”	63 m 20 2	Arthritis, Bron- chitiden, Pleuritis, Nebenniereninsuf- fizienz, RR 120/90	Org. Psychosyndrom, schwere Demenz, „Cerebraler Gefäß- prozeß“

Im Vergleich zum 1. Fall sind die Veränderungen insgesamt etwas weniger massiv, die perivaskulären Makrophagen treten jedoch stärker in Erscheinung.

Hinsichtlich der Prozeßtopik bestehen geringgradige Unterschiede: Im *Endhirn* sind die tiefen Rindenschichten am stärksten betroffen (Abb. 4): massive Vermehrung der Makro- und Mikroglia mit zahlreichen PAS-positives Material enthaltenden Knötchen und diffus verstreut dichte perivaskuläre Manschetten aus mit PAS-positivem Material beladenen Makrophagen, geringgradige perivasale lymphoplasmocytäre Infiltrate; in der Molecularis liegen nur einige mit PAS-positivem Material wie fein bestäubt erscheinende Zellelemente. Die Veränderungen im Rindenband sind occipital am stärksten akzentuiert, sehr ausgeprägt auch frontal, während das Rindenband des Gyrus hippocampi und das Ammonshorn nur leichte Veränderungen aufweisen. Im Marklager sieht man gelegentlich perivaskuläre mit PAS-positivem Material beladene Makrophagen sowie diffus verstreut feine SSB-positive, Autofluoreszenz aufweisende, Partikel, bei denen es sich vermutlich um glüses Lipopigment handelt.

Hochgradige Veränderungen zeigt die *Wandung des gesamten Ventrikelsystems* (Abb. 1 b).

(Fortsetzung)

Körpersektion		ZNS	
Makro	Mikro (PAS-Partikel)	Makro	Mikro-Topik (PAS-Partikel)
Perikardadhäsionen, Vergrößerung abdom. Lkn.	Dünndarm, Dickdarm, Lkn.	Gehirn und RM normal	Cortex, subependymär, perivascular, RM: 0
Dünndarm, Malabsorptionssyndrom, chronische Pankreatitis, Atrophie Nebennieren und Hypophysenvorderlappen		Hirnödem	
mes. Lkn.	mes. Lkn. Milz, Dünndarm		Rhinencephalon, Hypothalamus, dorsaler Hirnstamm, RM: Vorderhörner
Pleuritis, Perikardverwachsungen	nicht hinreichend untersucht	Ependymgranulationen, Trübung der weichen Häute	Graue Substanz betont, Ammonshorn, temporal, Gyrus cinguli; Striatum \gg Pallidum, Hirnstamm gering, Kleinhirn 0, RM: Grau
Pleuraadhäsionen	nicht hinreichend untersucht	Ependymgranulationen, Hyperämie	Graue Substanz, Striatum leicht, Pallidum 0, Hirnstamm u. Kleinhirn 0

Im Bereiche der *Stammganglien* ist eine unterschiedliche Intensität der Veränderungen festzustellen: Auf einer Seite sieht man den Nucleus ant. des Thalamus sehr stark betroffen, im Nucleus medialis und lateralis nur vereinzelt knötchenförmige Ansammlungen oder diffus verstreut einige PAS-positives Material enthaltende Zellen. Stärkere Veränderungen im ventralen Bereich der Lamina externa. Auf der anderen Seite sind ventrale Anteile des Nucleus medialis und lateralis mäßig, die Zona incerta sehr stark und der Nucleus subthalamicus nicht betroffen. Das Striatum ist leicht, das Pallidum nicht befallen.

Der *Hirnstamm* und das *Kleinhirn* sind nicht beteiligt.

Diskussion

Bei beiden hier mitgeteilten Beobachtungen standen die Symptome von seiten des ZNS im Vordergrund des Krankheitsgeschehens, so daß klinisch eine primäre Erkrankung des Gehirns angenommen wurde: Beim 1. Patienten eine „Encephalitis unklarer Ätiologie“, beim 2. ein

cerebraler Gefäßprozeß. Bei beiden waren die beim Morbus Whipple gewöhnlich führenden, aber nicht obligaten Symptome von seiten der Verdauungsorgane (vgl. KRÜCKE u. STOCHDORPH, 1962; HAUBRICH et al., 1964) praktisch nicht in Erscheinung getreten. Neben der zunehmenden Verschlechterung des Allgemeinzustandes hatten bei beiden Patienten jahrelang intermittierend Beschwerden einer Arthritis und Entzündungen der serösen Häute (Pleuritis, Endomyokarditis) bestanden, Symptome, die bei Whipples Originalfall auch vorgelegen hatten und bei großem Beobachtungsgut in hohem Prozentsatz mitgeteilt werden (s. RUSSO, 1952; DRUBE, 1959; RUTISHAUSER u. BORER, 1960; ENZINGER u. HELWIG, 1963; HAUBRICH et al., 1964, u. a.). Auch Hautveränderungen — Purpura oder Hyperpigmentierung — werden berichtet. Bei vielen der fast ausschließlich männlichen Patienten bestand eine Hypotonie.

Die bei unserem 1. Fall autoptisch beschriebene Verklebung des Herzbeutels und die Pleuritis sowie die Pleuraadhäsion des 2. sind mit der Diagnose eines Morbus Whipple gut vereinbar.

Die ZNS-Befunde stimmen bei beiden Beobachtungen mit den in der Literatur mitgeteilten überein und sind für diese Krankheit charakteristisch.

Das klinische Bild unserer beiden Beobachtungen war vom schweren organischen Psychosyndrom bestimmt. In der Tabelle sind klinische Symptomatik, Körpersektions- und ZNS-Befunde der ausführlicher dokumentierten Fälle von Morbus Whipple mit ZNS-Befall zusammengestellt. Aus dieser Zusammenstellung ist zu ersehen, daß das klinische Bild des Morbus Whipple mit ZNS-Beteiligung zwei extreme Verlaufsformen und zwischen diesen wieder eine Vielfalt von Varianten aufweist. Die beiden Extreme sind a) der Morbus Whipple mit intestinaler Lipodystrophie usw. und positivem pathologisch-anatomischen Befund im ZNS, aber ohne neurologische oder psychiatrische Symptomatik, und b) der Morbus Whipple mit ausgeprägter neurologisch-psychiatrischer Symptomatik, aber ohne klinische Erscheinungen seitens des Verdauungstraktes, wobei der pathologisch-anatomische Nachweis extracerebraler Veränderungen offenbar dann glückt, wenn nach ihnen gesucht wird.

Zur erstgenannten Extremvariante gehören die Fälle Nr. 1, 2, 9 und 10. (Von dem von RUTISHAUSER u. BORER mitgeteilten, von WILDI neuropathologisch bearbeiteten Fall liegen keine näheren Daten vor.)

Zur anderen Extremvariante sind außer unseren eigenen Fällen die von KRÜCKE u. STOCHDORPH (Nr. 4 und 5) und von LAMPERT et al. (Nr. 6) mitgeteilten Beobachtungen zu rechnen. Bei der Beobachtung von BADENOCH et al. (Nr. 7), bei der ersten von SMITH et al. (Nr. 8) und der von DE GROODT-LASSEEL et al. (Nr. 11) waren intestinale und neurologische Manifestationen kombiniert.

Uncharakteristische cerebrale Symptome wurden zwar in Übersichten (vgl. RUTISHAUSER u. BORER, 1960; ENZINGER u. HELWIG, 1963) oder einzelnen Fallberichten (z. B. TRACY u. BROLSMA, 1950; PAULLEY, 1952) erwähnt, jedoch mußte bei fehlendem Gehirnbefund offen bleiben, ob diese durch einen cerebralen Befall verursacht waren.

Es ist anzunehmen, daß die bisherigen Mitteilungen über Morbus Whipple kein getreues Bild der Häufigkeit der ZNS-Beteiligung geben.

So war beispielsweise bei der von KORBSCHE (1938) mitgeteilten, vermutlich zum Morbus Whipple gehörigen Beobachtung der Patient wegen Desorientiertheit und Verwirrheitszuständen in der Nervenambulanz der Charité aufgenommen worden; die Mitteilung enthält aber keine Angaben über den histologischen Gehirnbefund. Auch scheint die ZNS-Beteiligung bei Whipplescher Krankheit noch nicht allgemein bekannt zu sein (vgl. SCHMITT et al., 1966), so daß die Untersuchung des ZNS bei erkanntem Morbus Whipple gegebenenfalls unterlassen wird. Auf der anderen Seite stehen ältere Beobachtungen von PETTE u. DÖRING (1939) mit der auf Nissl-Präparaten des Gehirns aufgebauten Diagnose einer Encephalitis vom Japonica-Typ bei älteren Patienten mit Myoklonien, unter denen beim einen oder anderen Fall ein Morbus Whipple differentialdiagnostisch zu diskutieren wäre; auch bei der einen Beobachtung von uns war nach dem Nissl-Präparat zunächst nur eine nicht rubrizierbare Knötchen-Encephalitis zu konstatieren.

Die ZNS-Beteiligung wird in ihrem klinischen Aspekt entweder von den Veränderungen in der grauen Substanz oder von denen am Ependym und seinem Glialager bestimmt. Die letztere Möglichkeit ist wohl die wesentlich seltenere und nur in Fall 5 verwirklicht, wo die Erkrankung vom Hydrocephalus occlusus bestimmt war. Bei führender Rolle des Befalls der grauen Substanz liegt häufig ein organisches Psychosyndrom vor, das durch neurologische Phänomene wie Blickparesen (Fälle 4, 6, 7, 8, 11, 12) und Myoklonien (Fälle 4, 6, 8, 11, 12) kompliziert ist.

Der bei der *Hirnsektion* am meisten auffallende Befund besteht in den oft sehr ausgeprägten *Ependymgranulationen*, die häufig makroskopisch beschrieben werden. Leichte Atrophie oder Hyperämie können bestehen. Das nur bei 4 Fällen untersuchte *Rückenmark* war makroskopisch unauffällig.

Der charakteristische und obligate *mikroskopische ZNS-Befund* betrifft vorwiegend die graue Substanz: Ablagerung PAS-positiven Materials in der meist massiv vermehrten Mikroglia, in Knötchenform oder diffus verstreut, sowie wechselnd stark in vorwiegend perivascular gelegenen Makrophagen. SMITH et al. (1965) erwähnen, daß dieses Material gelegentlich zusätzlich in Astrocyten vorkomme und mehrmals (BADENOCH et al., 1963; SMITH et al., 1965) wird es auch als möglicherweise extracellulär gelegen beschrieben. Wir konnten es in Nervenzellen, Astrocyten und extracellulär nicht nachweisen. Auch konnten wir eine regelmäßige Form oder Anordnung nicht mit Sicherheit erkennen. Die Gebilde sind meist unregelmäßig konfiguriert, gelegentlich feinkörnig oder länglich, meist zu größeren Bröckel von einigen μ \varnothing verklumpt.

Die Makrophagen erscheinen mit dieser Substanz häufig völlig ausgestopft und imponieren als homogener Klumpen (Abb. 3). Wie SIERACKI et al. (1960) und SMITH et al. (1965) konnten auch wir im Gehirn beim 1. Fall zahlreiche, beim 2. gelegentlich Gram-positive Partikel intracellulär finden.

Einige histochemische Bausteinreaktionen wurden durchgeführt: Das in der Mikroglia und den Makrophagen massenhaft gespeicherte Material ist stark PAS-positiv. Die positive Perjodreaktion schwindet nach Acetylierung und bleibt bei Bromierung erhalten, so daß in erster Linie auf Glykolgruppen geschlossen werden kann. Gegen die Glykogenatur spricht die Diastasefestigkeit. Das Material wird außerdem mit gepuffertem (pH 3,0) Alzianblau und Astrablau selektiv gefärbt, während Lipid- und Proteinreaktionen (Sudan-Schwarz-B, Sudan III, Amido-Schwarz 10 B, Tetrazonium KR) negativ ausfallen. Optische Anisotropie oder Autofluoreszenz fehlen völlig.

Diese Befunde weisen auf ein schwer lösliches Polysaccharid mit sauren Eigenschaften hin (Mucopolysaccharid?). Das gleichzeitige Auftreten der starken PAS-Reaktion und Alzianophilie läßt vermuten, daß nicht ein einheitlicher Stoff, sondern ein aus mehreren Komponenten bestehender Polysaccharidkomplex vorliegt.

Nach den im Schrifttum mitgeteilten histochemischen Untersuchungen wird das PAS-positive Material mehrfach als Glykoprotein, bzw. Polysaccharid-Protein-Komplex angesprochen (BLACK-SCHAEFFER, 1949; CHRISTIE u. GALTON, 1952; UPTON, 1952; CASSELMAN et al., 1954; LAMPERT et al., 1962; MÜLLER u. KEMMER, 1965; SMITH et al., 1965).

Außer der Ablagerung dieses Materials finden sich mehr oder weniger ausgeprägte entzündliche perivaskuläre Infiltrate aus Lymphocyten und gelegentlich Plasmazellen. Häufig besteht eine starke progressive Astrogliareaktion. Die Nervenzellen sind weitgehend verschont oder nur in schwerst betroffenen Regionen reduziert bzw. sekundär geschädigt. Mehrfach wird ihr Gehalt an Lipopigment erwähnt, der auch bei unseren Fällen besonders hervortritt. Zusätzlich besteht eine Vermehrung von glüosem Lipopigment. Bei unserem 2. Fall kamen auch im Marklager diffus verstreute Sudan-positive Partikel mit starker Eigenfluoreszenz zur Darstellung, bei denen es sich gleichfalls um Lipopigment, vermutlich in Gliafortsätzen, handeln dürfte. Außer diesem Lipopigment sind keine sudanophilen Ablagerungen nachweisbar. — Diese Befunde stehen in Einklang mit LAMPERT et al. (1962) und im Gegensatz zu der von SIERACKI et al. (1960) erwähnten „Sudanophilie cerebraler Läsionen“.

Die *topische Verteilung* der kennzeichnenden cerebralen Läsionen ist, soweit angegeben, ebenfalls aus der Tabelle zu ersehen. Ein genaues Verteilungsmuster kann nicht aufgestellt werden, da teilweise nur unvollständige Befunde vorliegen, bzw. nicht vergleichbare Regionen

untersucht wurden. Es läßt sich aber mit Sicherheit sagen, daß die *graue Substanz* und das *subependymäre Gewebe* am stärksten betroffen sind. Innerhalb der *Grisea* weist die Intensität der Veränderungen aber erhebliche Variationen auf: Das Rindenband ist bei unseren beiden Beobachtungen bevorzugt in den tieferen Schichten betroffen, beim ersten auch die *Molecularis*, die beim zweiten weitgehend verschont geblieben ist. Eine auffallende Verteilung besteht bei Fall 1 in dem starken Befall der *Temporalregion* mit Verschonung des *Gyrus temporalis superior* und starkem Befall des *Gyrus cinguli*. In den *Stammganglien* ist das *Pallidum* weitgehend ausgespart, während das *Striatum* stark betroffen ist. Auch in den *hypothalamischen Kernen* ist der Prozeß meist akzentuiert. Die Veränderungen in *Hirnstammkernen* und *Kleinhirn* sind, wenn überhaupt vorhanden, meist geringgradig, variieren aber erheblich: So sind sie bei unserem 1. Fall ziemlich stark, beim 2. überhaupt nicht nachweisbar. Im *Rückenmark* finden sich die Veränderungen ebenfalls in der grauen Substanz (eigener Fall 1, BADENOCH et al., 1963; DE GROODT-LASSEEL, 1968). ENZINGER u. HELWIG (1963) erwähnen in ihrer Tabelle das Vorhandensein von PAS-positivem Material im Rückenmark in 5 Fällen. Bei BADENOCHS et al. (1963) Beobachtung mit einer klinisch manifesten Neuropathie fand sich im geschädigten peripheren Nerven und im Muskel keine Ablagerung von „Whipple-Substanz“.

Über die *Ätiologie und Pathogenese* des Morbus Whipple besteht noch keine völlige Klarheit. Während lange Zeit die intestinale *Fettstoffwechselstörung* und/oder *Erkrankung des Lymphgefäßsystems mit Abflußbehinderung* eingehend erörtert wurden, (WHIPPLE, 1907; ROSEN u. ROSEN, 1947; DRUBE, 1959; RUTISHAUSER u. BOHRER, 1960, u. a. — JARCHO, 1936; STAEMMLER, 1952/53; TESLER et al., 1965, u. a.) steht in letzter Zeit neben einer *generalisierten Stoffwechselstörung* vor allem ein *entzündlicher* — vermutlich bakteriell bedingter — *Prozeß* im Mittelpunkt der Diskussion. WHIPPLE (1907) selbst beschreibt bereits in nicht komplett mit Fett gefüllten *Vacuolen* und in den „*Schaumzellen*“ („foamy cells“) mesenterialer Lymphknoten eigenartige, in der Levaditi-Färbung positive stäbchenförmige Gebilde, für die er keine sichere Interpretation zu geben vermochte.

Mehrfach wurde ein entzündlicher Prozeß als mögliche Ursache in Erwägung gezogen, wie etwa eine „Entzündung der serösen Häute“ als Folge einer generalisierten Erkrankung oder Intoxikation (HENDRIX et al., 1950) und die Zuordnung zu Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises oder der Kollagen-Krankheiten diskutiert (KAMPMEIER u. PETERSON, 1949; PLUMMER et al., 1950; PETERSON u. KAMPMEIER, 1951; JONES et al., 1953, u. a.). Gram-positive, auf Erreger verdächtige Strukturen wurden des öfteren in Dünndarmbiopsien gefunden und autoptisch auch im Gehirn nachgewiesen (SIERACKI et al., 1960; SMITH

et al., 1965, eigene Fälle). In letzter Zeit wurden diese Bakterien, bzw. bakterienähnlichen Gebilde auch mehrfach *elektronenmikroskopisch* in der Schleimhaut von Dünndarmbiopsien (HAUBRICH et al., 1960; COHEN et al., 1960; YARDLEY u. HENDRIX, 1961; CHEARS u. ASHWORTH, 1961; KURTZ et al., 1962; KENT et al., 1963; CAROLI et al., 1963; TRIER et al., 1963; 1965; ROSTGAARD, 1964; MÜLLER u. KEMMER, 1965; KJAERHEIM et al., 1966; PHILIPPS u. FINLAY, 1967; DOBBINS u. RUFFIN, 1967; MOPPERT et al., 1968) und im Obduktionsgut vom Gehirn (SCHOCHET u. LAMPERT; DE GROODT-LASSEEL et al., 1968, 1969) erfaßt. Von mehreren dieser Autoren wird die Beziehung der z. T. auch extracellulär gelegenen Bakterien, bzw. bakterienähnlichen Strukturen zu den für den Morbus Whipple charakteristischen intracellulären PAS-positiven Partikeln diskutiert. Dabei wird die Möglichkeit erörtert, daß dieses intracelluläre Material durch Phagocytose von Bakterien entstehen könne, indem deren Protoplasma nachfolgend zerfalle und die PAS-positive Muco-Polysaccharid-Kapsel zurückbleibe.

COHEN et al. (1960) beschrieben membranöse Einschlüsse sowie intra- und extracelluläre „dense bodies“ und diskutieren deren virus-ähnliches Aussehen. Von KENT et al. (1963) wird der Verdacht auf kleine Bakterien oder möglicherweise Rickettsien ausgesprochen. CAROLI et al. (1963) berichten neben elektronenmikroskopischen Befunden von Bakterien in der Dünndarmschleimhaut über die Isolierung eines *Corynebacterium* aus einem Leistenlymphknoten. KOK et al. (1964) isolierten aus der Dünndarmschleimhaut außer einem *Corynebacterium* ein *Hämophilus*-ähnliches Stäbchen und halten letzteres als ätiologisches Agens für eher möglich. Abweichend von anderen Autoren fanden sie jedoch keine Gram-positiven, sondern Gram-negative Stäbchen. Auch KJAERHEIM et al. (1966) isolierten aus der Dünndarmschleimhaut einen normalerweise dort außerordentlich selten vorkommenden *Hämophilus*-stamm.

Außer der entzündlichen Genese wird beim M. Whipple eine, in mancher Hinsicht an einen Speicherprozeß erinnernde Stoffwechselstörung oder eine Systemerkrankung des RES in Erwägung gezogen (HAUBRICH et al., 1960, u. a.). Dem außerordentlich starken Befall der Zellen gerade dieses Systems in den Körperorganen würde im Gehirn die Beteiligung der Mikroglia („Mesoglia“) und Makrophagen gut entsprechen. Das morphologische Bild entspricht jedoch nicht dem einer Speicherkrankheit im üblichen Sinn, bei der sich körpereigene Zellmetaboliten anhäufen. Soweit der histopathologische Befund des ZNS einen ätiologischen, bzw. pathogenetischen Rückschluß erlaubt, ist er eher mit einer chronischen, gelegentlich zur Granulombildung führenden Entzündung vereinbar. Der eigenartige Krankheitsverlauf und die Ablagerung des PAS-positiven Materials im gesamten RES, im Gehirn in Mikroglia und Makrophagen, erscheinen jedoch für eine Infektions-

krankheit landläufiger Art ungewöhnlich. Möglicherweise spielt auch ein metabolischer Faktor, nämlich das Unvermögen, Bakterienbestandteile restlos abzubauen, oder eine besondere Veränderung der Abwehrlage eine Rolle.

Literatur

- BADENOCH, J., W. C. D. RICHARDS, and D. R. OPPENHEIMER: Encephalopathy in a case of Whipple's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **26**, 203—210 (1963).
- BLACK-SCHAFFER, B.: The tinctorial demonstration of a glycoprotein in Whipple's disease. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **72**, 225—227 (1949).
- J. P. HENDRIX, and P. HANDLEY: Lipodystrophy intestinalis (Whipple's Disease). *Amer. J. Path.* **24**, 677—678 (1948).
- CAROLI, M. J., CL. JULIEN, J. ETÉVÉ, A. R. PRÉVOT et M. SEBALD: Trois cas de maladie de Whipple. Remarques cliniques, biologiques, histologiques et thérapeutiques. *Sém. Hôp. Paris* **39**, 1457—1480 (1963).
- A. R. PRÉVOT, CL. JULIEN, L. GUÉRITAT et H. STRALIN: L'étiologie bactérienne de la maladie de Whipple, III. A propos d'une nouvelle observation. Isolement de *Corynebacterium anaerobium*. *Arch. Mal. Appar. dig.* **52**, 177—194 (1963).
- H. STRALIN et M. CL. JULIEN: Considérations Thérapeutiques et Pathogéniques sur la Maladie de Whipple II. — Maladie de Whipple, maladie microbienne? L'apport de la microscopie électronique. *Arch. Mal. Appar. dig.* **52**, 55—72 (1963).
- CASSELMAN, W. G., A. I. MACRAE, and E. H. SIMMONS: Histochemistry of Whipple's disease. *J. Path. Bact.* **68**, 67—84 (1954).
- CHEARS, W. C., and C. T. ASHWORTH: Electron microscopic study in the intestinal mucosa in Whipple's disease, Demonstration of encapsulated bacilliform bodies in the lesion. *Gastroenterology* **41**, 129—138 (1961).
- CHRISTIE, A. C., and D. A. G. GALTON: A fatal case of intestinal lipodystrophy of Whipple investigated during life. *J. Path. Bact.* **64**, 351—366 (1952).
- COHEN, A. S., E. M. SCHIMMEL, P. R. HOLT and K. J. ISSELBACHER: Ultrastructural abnormalitis in Whipple's disease. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **105**, 411—414 (1960).
- DOBBINS, W. O., and J. M. RUFFIN: A light and electron-microscopic study of bacterial invasion in Whipple's disease. *Amer. J. Path.* **51**, 225—242 (1967).
- DRUBE, H. C.: Die Whipplesche Krankheit. *Ergebn. inn. med. Kinderheilk.* **12**, 605—633 (1959).
- ENZINGER, F. M., and E. B. HELWIG: Whipple's disease, a review of the literature and report of fifteen patients. *Virchows Arch. path. Anat.* **336**, 238—269 (1963).
- FARNAN, P.: The systemic lesions of Whipple's disease. *J. clin. Path.* **11**, 382—390 (1958).
- GROODT-LASSEEL, M. DE, et J. J. MARTIN: Étude ultrastructurale des lésions du système nerveux central dans la maladie de Whipple. *Path.-Biol.* **17**, 121—131 (1969).
- N. STOUPEL, G. MONSEU et J. HEIMANN: Les lésions du système nerveux central dans la maladie de Whipple. Comparaison ultrastructurale des altérations cérébrales et viscérales. Jahrestagung Vereinigung Deutscher Neuroanatomien und Neuropathologen, Wiesbaden 1968.
- HAUBRICH, W. S., E. C. RAFFENSPERGER, and R. W. AMMANN: Whipple's disease. In: *Handbook of Gastroenterology*, ed. by H. L. BOCKUS, vol. II, pp. 412—419. Philadelphia-London: W. B. Saunders Comp. 1964.
- J. H. L. WATSON, and J. C. SIERACKI: Unique morphologic features of Whipple's disease. A study by light and electron microscopy. *Gastroenterology* **39**, 454—468 (1960).

- HENDRIX, J. P., B. BLACK-SCHAFFER, R. W. WITHERS, and P. HANDLER: Whipple's intestinal lipodystrophy. Report of 4 cases and discussion of possible pathogenic factors. *Arch. intern. Med.* **85**, 91—131 (1950).
- JARCHO, S.: Steathorrhoea with unusual intestinal lesions. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* **59**, 275—285 (1936).
- JONES, C. M., J. A. BENSON, JR., and A. L. ROQUE: Whipple's disease. Report of a case with special reference to histochemical studies of biopsy material and therapeutic results of corticosteroid therapy. *New Eng. J. Med.* **248**, 665—670 (1953).
- KAMPMEIER, R. H., and J. C. PETERSON: Whipple's disease: its relationship to rheumatic state. *Trans. Amer. clin. climat. Ass.* **61**, 248—270 (1949).
- KENT, TH. H., J. M. LAYTON, and J. A. CLIFTON: Whipple's disease: Electron microscopic and clinical studies suggesting an infective nature. *Lab. Invest.* **12**, 867—868 (1963).
- KJAERHEIM, A., T. MIDTVEDT, A. SKREDE, and E. GJONE: Bacteria in Whipple's disease. *Acta pathol. microbiol. scand.* **66**, 135—142 (1966).
- KOK, N., R. DYBKAER, and J. ROSTGAARD: Bacteria in Whipple's disease: 1. Results of cultivation from repeated jejunal biopsies prior to, during, and after effective antibiotic treatment, pp. 431—449. 2. ROSTGAARD, J.: Combined electron and light microscopy, pp. 450—461. *Acta pathol. microbiol. scand.* **60**, 431—461 (1964).
- KORBSCH, H. J.: Fettstoffwechselstörung mit Granulombildung im Mesenterium. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **71**, 337—344 (1938).
- KRÜCKE, W., u. O. STOCHDORPH: Über Veränderungen im Zentralnervensystem bei Whipplescher Krankheit. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **46**, Tg., S. 198—202 (1962).
- — Über rhythmische Myoklonien und Pseudohypertrophie einer Olive bei einer atypischen Encephalitis. *Livre Jubil. van Bogaert. Edition Médicale* 1962, pp. 463—470.
- KURTZ, S. M., TH. D. DAVIS, JR., and J. M. RUFFIN: Light and electron-microscopic studies of Whipple's disease. *Lab. Invest.* **11**, 653—665 (1962).
- LAMPERT, P., M. I. TOM, and J. N. CUMINGS: Encephalopathy in Whipple's disease. A histochemical study. *Neurology (Minneap.)* **12**, 65—71 (1962).
- MEESSEN, H.: Klinisch-Pathologisch-Anatomisches Kolloquium. Fall 44. *Dtsch. med. Wschr.* **89**, 1760—1766 (1963).
- MOPPERT, J., L. BLANCHI u. H. BÜHLER: Zur Morphologie der Dünndarmschleimhaut bei Morbus Whipple (intestinale Lipodystrophie). Eine licht- und elektronenoptische Untersuchung. *Virchows Arch. path. Anat.* **344**, 307—321 (1968).
- MÜLLER, M., u. CH. KEMMER: Histochemische und elektronenoptische Befunde an Biopsiematerial bei Morbus Whipple. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **107**, 488—498 (1965).
- PAULLEY, J. W.: A case of Whipple's disease (intestinal lipodystrophy). *Gastroenterology* **22**, 128—133 (1952).
- PETERSON, C., and R. H. KAMPMEIER: Whipple's intestinal lipodystrophy: its relationship to the rheumatic state. *Amer. J. med. Sci.* **221**, 543—560 (1951).
- PETTE, H., u. G. DÖRING: Über einheimische Panencephalomyelitis vom Charakter der Encephalitis japonica. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **149**, 7—44 (1939).
- PHILIPPS, M. J., and J. M. FINLAY: Bacilli-lipid associations in Whipple's disease. *J. Path. Bact.* **94**, 141—137 (1967).
- PLUMMER, K., S. RUSSI, W. H. HARRIS, JR., and C. M. CARAVATI: Lipophagic intestinal granulomatosis (Whipple's disease), clinical and pathol. study of 34 cases with special reference to clinical diagnosis and pathogenesis. *Arch. intern. Med.* **86**, 280—310 (1950).

- ROSEN, M. S., and S. H. ROSEN: Intestinal lipodystrophy of Whipple. Report of a case and analysis of the literature. *Amer. J. Path.* **23**, 443—461 (1947).
- ROSTGAARD, J.: Bacteria in Whipple's disease. 2. Combined electron and light microscopy. *Acta path. microbiol. scand.* **60**, 450—461 (1964).
- RUSSO, F. R.: Whipple's disease. Review of literature and report of two cases. *Arch. intern. Med.* **89**, 600—614 (1952).
- RUTISHAUSER, E., et F. BORER: Aspects morphologique dans la pathologie de l'intestin grêle. II. La maladie de Whipple. *Dünndarmpathologia. Bibl. gastroent.* **80—109**. Basel-New York: S. Karger 1960.
- SCHMITT, W., H. BECKER, D. PLATT u. G. BENEKE: Intestinale Lipodystrophie (Morbus Whipple). *Med. Welt* **47**, 2571—2576 (1966).
- SCHOCHET, S. S., JR., and W. LAMPERT: Granulomatous encephalitis in Whipple's disease. Electron microscopic observations. *Acta neuropath. (Berl.)* **13**, 1—11 (1969).
- SIERACKI, J. C.: Whipple's disease—Observations on systemic involvement. I. Cytologic observations. *Arch. Path.* **66**, 464—467 (1958).
- , and G. FINE: Whipple's disease, observations on systemic involvement. *Arch. Path.* **67**, 81—93 (1959).
- G. FINE, R. C. HORN, and J. BEBIN: Central nervous system involvement in Whipple's disease. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **19**, 70—75 (1960).
- SMITH, W. TH., J. M. FRENCH, M. GOTTSMAN, A. J. SMITH, and J. A. WAKESMILLER: Cerebral complications of Whipple's disease. *Brain* **88**, 137—150 (1965).
- STAEMMLER, M.: Lipodystrophia intestinalis (Whipple'sche Krankheit). *Verh. dtsch. Ges. Path.*, **36. Tg.**, S. 294—299 (1952).
- Pathologische Anatomie der Whipple'schen Krankheit. *Münch. med. Wschr.* **95**, 833 (1953).
- TESLER, M. A., M. H. WITTE, F. F. BECKER, and E. A. DUMONT: Whipple's disease: Identification of circulating Whipple cells in thoracic duct lymph. *Gastroenterology* **48**, 110—117 (1965).
- TRACEY, M., and M. P. BROLSMA: Whipple's disease (Lipophagia granulomatosis), report of one case. *Gastroenterology* **15**, 366—369 (1950).
- TRIER, J. S., P. C. PHELPS, S. EIDELMAN, and C. E. RUBIN: Whipple's disease: light and electronmicroscope correlation of jejunal mucosal histology with antibiotic treatment and clinical status. *Gastroenterology* **48**, 684—707 (1965).
- — and C. E. RUBIN: Electron microscopy of mucosa of small intestine. *J. Amer. med. Ass.* **183**, 768—774 (1963).
- ULE, G.: Diskussion auf Jahrestagung Vereinigung Deutscher Neuroanatomen und Neuropathologen, Wiesbaden 1968.
- UPTON, A. C.: Histochemical investigation of mesenchymal lesions in Whipple's disease. *Amer. J. clin. Path.* **22**, 755—764 (1952).
- WALLACE, J. L.: Intestinal lipodystrophy (Whipple's disease). *Tex. St. J. Med.* **48**, 771—775 (1952).
- WHIPPLE, G. H.: A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* **18**, 382—391 (1907).
- YARDLEY, J. H., and TH. R. HENDRIX: Combined electron and light microscopy in Whipple's disease. Demonstration of "Bacillary Bodies" in the intestine. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* **109**, 80—98 (1961).

DR. MARGARETE MINAUF
Neurologisches Institut der Universität
A-1090 Wien, Schwarzschanerstraße 17

Prof. Dr. OTTO STOCHDORPH
Vorstand der Abteilung für Neuropathologie
beim Path. Institut der Universität
8 München 15, Thalkirchner Straße 36