

Morbus Whipple

U. VON ARNIM, W.F. CASPARY

26.1	Historischer Überblick	299
26.2	Vorkommen	299
26.3	Ätiologie und Pathogenese	300
26.4	Klinik und Befunde	300
26.5	Diagnostik	301
26.6	Differentialdiagnose	302
26.7	Wann sollte an M. Whipple gedacht werden?	302
26.8	Therapie	302
26.9	Prognose	303
	Literatur	303

Der M. Whipple ist eine systemische bakterielle Krankheit, die hauptsächlich die männliche weiße Bevölkerung im mittleren Lebensalter betrifft mit Befall des Darms und seiner Lymphabflußwege, des Herzens, der Gelenke sowie des Zentralnervensystems (ZNS). Sie ist durch folgende Symptome gekennzeichnet: Arthralgien, Durchfälle, abdominelle Schmerzen Gewichtsverlust. Weitere häufige Symptome sind: Lymphadenopathie, Fieber, verstärkte Pigmentierung der Haut. Die Gewebe zeigen eine Infiltration mit Makrophagen, die sich intensiv PAS-positiv anfärben.

26.1 Historischer Überblick

Im Jahr 1907 beschrieb George Whipple eine bisher unbekannte Erkrankung mit *wandernder Polyarthrit*, *Husten*, *Durchfall*, *Malabsorption*, *Gewichtsverlust* und mesenterialer *Lymphadenopathie* bei einem 36jährigen Patienten. Er benannte die Erkrankung: „intestinal lipodystrophy“. Schon 1907 beschrieb er „great numbers of rod-shaped organisms (?)“ in der Silberfärbung eines Lymphknotens und vermutete, daß diese Organismen als Ursache der Erkrankung anzusehen seien.

Es dauerte bis 1960/61, als die Arbeitsgruppen von Chears und Yardley elektronenoptisch bazillenähnliche Strukturen im befallenen Gewebe bei M. Whipple nachweisen konnten.

In den Jahren 1981 und 1985 wurde nachgewiesen, daß diese „Bazillen“ mit einer besonderen Zellwandstruktur sowohl extrazellulär als auch in *Makrophagen* lokalisiert waren. *Bakterien* und *Reste der Zellwand* entsprachen dem *PAS-positiven Material* in den mikroskopischen Schnitten. Es gelang jedoch nicht, das Bakterium anzuzüchten.

Mit molekulargenetischer Technik (PCR, Polymerasekettenreaktion) konnte die Arbeitsgruppe von Relman den Erreger des M. Whipple 1992 identifizieren. Die bakterielle 16 S-ribosomale RNA(rRNA-) Sequenz direkt aus Gewebe von mit M. Whipple infizierten Patienten wurde amplifiziert. Es wurden dabei zuerst Primer mit einem weiten Bereich, dann spezifische Primer verwandt. Die Nukleotidsequenz des Amplifikationsprodukts wurde bestimmt und analysiert. Es konnte eine neue bakterielle 16 S-rRNA-Sequenz bestehend aus 1321 Basen amplifiziert werden, die sich bei allen 5 untersuchten Patienten mit M. Whipple nachweisen ließ. Nach phylogenetischer Analyse handelte es sich um ein *gram-positives Bakterium* aus der Gruppe der *Actinomyceten*, das von den Autoren *Tropheryma whippelii* benannt wurde.

Auch eine Gruppe aus England hatte bei einem Patienten mit M. Whipple 1991 eine partielle 16 S-rRNA amplifiziert, die sich bei den 525 Nukleotidpositionen nur an 2 Stellen von der Relmans unterschied. Somit konnte das schon so lange bekannte Bakterium schließlich erst 1992 mittels PCR identifiziert werden.

26.2 Vorkommen

Der M. Whipple kommt fast nur bei der weißen Bevölkerung vor. Männer (etwa 80 %) erkranken deutlich häufiger als Frauen (etwa 20 %). Das Hauptmanifestationsalter liegt bei 50 Jahren. Bis 1986 waren 696 Patienten mit M. Whipple in der Literatur beschrieben. Von Herbay et al. berichteten 1997 über 110 Patienten mit M. Whipple in Deutschland von 1965 bis 1995. Die meisten Patienten wurden in den letzten 10 Jahren diagnostiziert (63 Fälle von 1986 bis 1995 vs. 18 von 1965 bis 1975). Zugleich war eine Zunahme des

Alters der Erstmanifestation zu beobachten (57,1 Jahre vs. 48,7 Jahre).

26.3 Ätiologie und Pathogenese

Typisch für die Whipple-Krankheit ist, daß die Lamina propria des Darmes dicht von *Makrophagen* infiltriert ist, die bazilläre Strukturen in unterschiedlichem Ausmaß der Desintegration enthalten. Zudem finden sich auch meist zahlreiche freie Bazillen direkt unter der Basalschicht der Epithelzellen. Elektronenoptische Untersuchungen zeigten, daß das Bakterium von einer Plasmamembran umschlossen ist. Außerhalb der Plasmamembran befindet sich eine 20 nm dicke Zellwand aus 3 unterschiedlichen Schichten. Die innere dichte Schicht enthält Polysaccharide, die für die Anfärbung mit PAS verantwortlich ist. Das Bazillus bei M. Whipple wurde bisher in folgenden Geweben entdeckt: Dünndarm, Kolon, Lymphknoten, ZNS, Auge, Herz, Leber, Lunge, Synovia, Niere, Knochenmark und Haut. Anzüchtungsversuche waren immer negativ. Vermutet wurde lange, daß es sich um ein aerobes Coryne-Bakterium handele, aber auch *Hämophilus species*, *Brucella species* und eine L-Form der Streptokokken wurden diskutiert.

Diskutiert wird momentan noch, ob das Whipple-Bakterium möglicherweise auch als Ursache der Sarkoidose – zumindest einiger Formen – anzusehen ist.

■ **Immunologische Veränderungen.** Während Dobbins und Gupta keine Veränderungen der humoralen Immunität bei Patienten mit M. Whipple fanden, wurden von anderen Autoren Veränderungen der zellulären Immunität beschrieben. Es besteht häufig eine Lymphozytopenie mit einem normalen Verhältnis der Helfer-/Suppressor-T-Zellen. Die T-Zellantwort auf nichtspezifische Antigene ist reduziert, die Hautreaktion auf Antigene (verzögerte Hypersensitivitätsreaktion) ist vermindert. Kürzlich wurden eine verminderte Produktion von Interleukin 12 sowie eine reduzierte Interferon γ -Sekretion in Monozyten des peripheren Bluts von Patienten mit M. Whipple beschrieben. Bei 2 Patienten fand sich auch eine Reduktion von IgG2, einer Interferon γ -abhängigen IgG-Subklasse, sowie eine Verminderung von TGF- β . Die Autoren vermuten, daß Interferon möglicherweise therapeutisch genutzt werden könnte.

Immunkomplexe spielen möglicherweise eine Rolle bei der Ausbildung der Arthralgien. Es besteht eine Häufung von HLA-B27 bei Patienten mit M. Whipple (26% vs. 0,3–6,9% der nichtbetroffenen Bevölkerung). Es ist bisher erst bei einem Patienten mit AIDS eine M. Whipple-Infektion beschrieben worden.

26.4 Klinik und Befunde

Die wichtigsten klinischen Symptome sind:

- Gewichtsverlust, Durchfälle, Arthralgien und Abdominalschmerzen.

Weitere Symptome sind:

- Schüttelfrost und Fieber, kardiovaskuläre Symptome, Hypotonie, neurologische Störungen (Tabelle 26.1), Gewichtsverlust, Durchfälle und Fieber treten oft schon ein Jahr vor Diagnosestellung auf, Arthralgien können der Erkennung der Krankheit bis zu 9 Jahren vorausgehen. Die Durchfälle sind wäßrig, fettig, treten auch nächtlich auf. Okkulte intestinale Blutungen sind häufig, makroskopische Blutungen treten gelegentlich auf.

Häufig besteht ein geblähtes druckschmerzhaftes Abdomen sowie ein Aszites und Ödeme (Tabelle 26.2).

- **Kardiovaskuläres System:** Perikarditis und Endokarditis kommen häufig bei unbehandelten Patienten vor. Die klinischen Beschwerden von Seiten des Herzbefalls sind jedoch nicht schwerwiegend.
- **ZNS-Befall:** Ein ZNS-Befall kann sowohl bei gleichzeitigen Befall des Gastrointestinaltrakts, aber auch ohne dessen Befall vorkommen. Hemisphärischer Befall kann zu Demenz, Persönlichkeitsveränderungen, Hemiparesen und Krämpfen

Tabelle 26.1. M. Whipple – häufige Symptome

Symptome	Häufigkeit [%]
Gewichtsverlust	66–100
Diarrhö	60–86
Arthralgien	40–80
Fieber	10–55
Abdominalschmerz	25–60
Neurologische Symptome	10–40
Gastrointestinalblutung	?

Tabelle 26.2. M. Whipple – häufige Befunde

Befunde	Häufigkeit [%]
Anämie	80–98
Steatorrhö	90–95
pathologischer D-Xylosetest	80
Hypalbuminämie	65
Hypocholesterinämie	80
Lymphadenopathie	80
Hypotonie	60–75
Hyperpigmentation	30–60
Kardiale Beteiligung	40–60
Hyperkeratosen	5–20
Splenomegalie	5–20

Tabelle 26.3. Morbus Whipple – Symptome bei ZNS-Befall

Demenz	Ataxie
Hypothalamische Zeichen	Ophthalmoplegie
Krampfanfälle	Hemiparese
Schwindel	Nystagmus
Psychose	

führen, hypothalamischer Befall kann Insomnie, Hyperphagie und Polydipsie bewirken. Auch zerebellare Störungen wie Ataxie, mesenzephalisch bedingte Ophthalmoplegie oder Nystagmus, sowie eine Wernicke-Enzephalopathie wurden beobachtet. Demenz, Ophthalmoplegie und myotonische Krämpfe sind die häufigsten ZNS-Symptome. Die Diagnose kann aus dem Liquor gestellt werden (Lumbalpunktion). Sie wurde aber auch unter CT-Steuerung durch Biopsien direkt aus dem Gehirn gestellt (Tabelle 26.3).

- **Skelettsystem:** Bei 65 % der Patienten bestehen Beschwerden wie bei einer seronegativen enteropathogenen Arthritis. Gelenksbeschwerden gehen den intestinalen Symptomen oft 10–30 Jahre voraus. Die schmerzhaften Gelenksbeschwerden sind selten chronisch, halten vielmehr nur Stunden oder Tage an. Charakteristisch ist der wandernde Charakter der Gelenksbeschwerden, wobei Knöchel, Knie, Schultern, Ellbogen und Finger betroffen sein können.
- **Haut und Lymphknoten:** Verstärkte Hautpigmentationen, deren Ursache nicht erklärt werden kann, mit Aussparung der bukkalen Mukosa findet sich bei mehr als einem Drittel der Patienten. Bei mehr als 50 % der Patienten findet man periphere Lymphknoten sowie eine Splenomegalie (5–20 %).

26.5 Diagnostik

Bildgebende Verfahren (CT, Sonographie) können die Lymphadenopathie im Bauchraum darstellen sowie mögliche Faltenverdickungen des Dünndarmes. CT und MRI sind essentiell für die Diagnose von ZNS-Veränderungen. Eine Röntgenaufnahme des Thorax kann in seltenen Fällen eine Lungenfibrose, fokale Veränderungen oder einen Pleuraerguß nachweisen. Aufnahmen der Knochen sind wenig hilfreich zur Diagnostik bei Gelenkbefall.

Bei der **Labordiagnostik** ist am häufigsten (90 %) eine **Anämie** zu finden. Eine **Steatorrhö** als Ausdruck der Fettmalabsorption ist bei 93 % der Patienten zu beobachten. Auch die **D-Xyloseresorption** ist bei 78 % der Patienten erniedrigt (Tabelle 26.4).

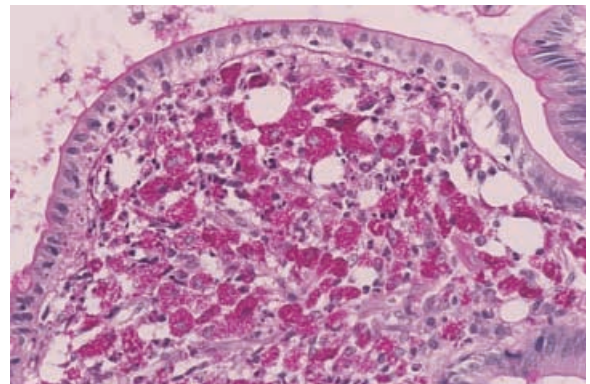
Der Gastrointestinaltrakt und sein Mesenterium sind fast immer befallen. Die **Biopsie aus dem obe-**

Tabelle 26.4. M. Whipple – Laborbefunde

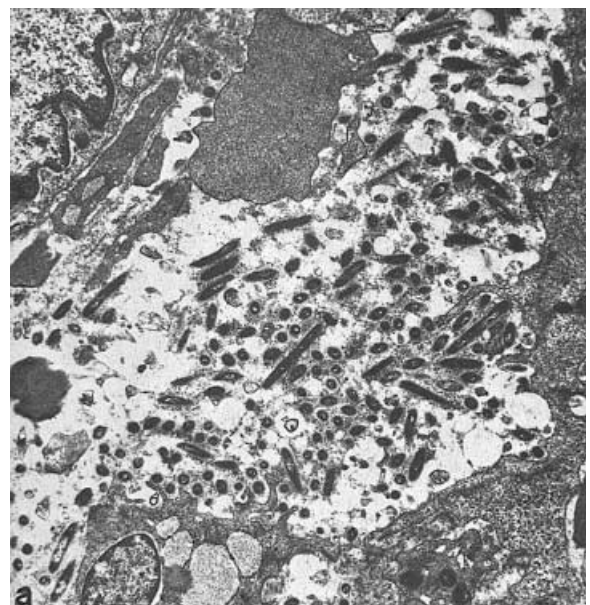
Anämie (90 %)	Verminderte D-Xyloseresorption (78 %)
Eosinophilie	Neutrophilie (35 %)
Lymphozytopenie	Thrombozytose
Steatorrhö (93 %)	Hypalbuminämie

ren Dünndarm ist die diagnostische Methode der Wahl.

Der makroskopische Befund der Duodenalschleimhaut ist charakteristisch: verdickte Falten, bedeckt mit gelblichen granulären Auflagerungen oder 1–2 mm großen gelb-weißlichen Plaques mit diffuser oder umschriebener Verteilung. Lichtmikroskopisch zeigt sich, daß Jejunum und Ileum fast immer infiltriert sind mit den charakteristischen PAS-positiven Makrophagen (Abb. 26.1).



a



b

Abb. 26.1 a, b. Massive Ablagerung PAS-positiver Makrophagen in der Jejunalmukosa bei M. Whipple (a), elektronenoptische Darstellung von einzelnen Whipple-Bakterien (b)

Die Infiltration ist meist in der Mukosa, selten submukös. Magen und Kolon sind nur selten befallen. Die Dünndarmzotten sind häufig verplumpt, können gelegentlich wie bei der Sprue deformiert sein. Die Lamina propria ist vollgestopft mit Makrophagen und Bazillen sowie häufig von großen freien Fetteinschlußkörpern. Die Lymphgefäße sind dilatiert und enthalten Fetteinschlüsse. Die Makrophagen enthalten zahlreiche sichelzellartige Einschlüsse (SPC-Zellen), die beweisend für einen M. Whipple sind. Der elektronenoptische Nachweis von Bazillen ist der diagnostische Goldstandard (Abb. 26.1b).

Unter antibiotischer Therapie verschwinden die Bazillen sehr schnell, während sich die Infiltration mit Makrophagen bedeutend langsamer zurückbildet. Makrophagen sind mit Sicherheit selbst nach einjähriger Therapie noch vorhanden, in seltenen Fällen selbst sogar noch 20 Jahre nach der Behandlung.

Nach den Untersuchungen von Herbay et al. lassen sich histologisch 4 Subtypen auf dem Boden des zytologischen Aspekts der Makrophagen unterscheiden (Tabelle 26.5).

Mit einer modifizierten PCR-Technik konnten von Herbay et al. das Bakterium im Biopsiematerial von Patienten mit M. Whipple nachweisen. 23 von 24 Patienten wurden nach einer Behandlungsdauer von etwa einem Jahr negativ in der PCR, wobei die Konversion den histologischen Rückbildungen vorausging. Trotz negativem Dünndarm-PCR-Ergebnis entwickelten 3 Patienten einen zerebralen Befall. Da Patienten mit oder ohne neurologische Symptome nicht selten mit der PCR nachweisbares Bakterienmaterial im Liquor haben, sollte beim *Staging* eine Lumbalpunktion mit zytologischer Beurteilung und Bestimmung der Whipple-PCR durchgeführt werden.

26.6 Differentialdiagnose

Infektionen mit *Mycobacterium avium intracellulare* (MAI), *Histoplasmose* und *Makroglobulinämie* stellen die wichtigste Differentialdiagnose dar. Gelegentlich finden sich in der Lamina propria der normalen Darmmukosa Makrophagen. Man findet jedoch keine sichelzellartigen Einschlüsse. Zahlreiche Makrophagen finden sich jedoch bei AIDS mit MAI-Infektion, bei systemischer Histoplasmose und bei der Makroglobulinämie. MAI-Bazillen sind jedoch säurefest, können gut angezüchtet werden und sehen elektronenoptisch anders als Whipple-Bakterien aus.

26.7 Wann sollte an M. Whipple gedacht werden?

Man sollte an einen M. Whipple bei Patienten mit Gewichtsverlust, Durchfällen, Arthralgien und Abdominalschmerzen denken. Wenn Arthralgien den anderen Symptomen vorausgehen, der Patient vermehrte Hautpigmentationen aufweist, besteht ein dringender Verdacht. Die Krankheit hat jedoch ein schillerndes Symptomenmuster und kann mit zahlreichen anderen Krankheiten verwechselt werden: abdominalen Lymphomen, Sarkoidose, Kollagenosen (Tabelle 26.6).

26.8 Therapie

Antibiotika sind die Mittel der Wahl. Ein rasches Ansprechen ist die Regel, ein Rezidiv jedoch recht häufig, insbesondere dann, wenn die Therapie nur kurzfristig durchgeführt wurde. Fieber und Gelenksympto-

Tabelle 26.5. Subtypen PAS-positiver Makrophagen beim M. Whipple. (Nach von Herbay et al. 1996)

Subtyp	Lichtmikroskopische zytologische Charakteristika	Elektronenmikroskopie
1	nur/meist grobe granuläre zytoplasmatische Einschlüsse, intensiv PAS positiv (SPC-Zellen)	Lysosomen angefüllt mit zahlreichen stäbchenförmigen Bakterien, kaum Degradation; ultrastrukturelle Charakteristika des <i>T. whippelii</i> sind erkennbar
2	einige grobe granuläre Einschlüsse, intensiv PAS positiv, meist diffus oder feingranuliertes schwächer PAS-positives Zytoplasma	Lysosomen mit Bakterien angefüllt, die teils degradiert sind, Identifikation des Umrisses und Größe der Bakterien möglich, aber nicht von Details der Zellwand
3	keine granulären Einschlüsse, nur diffus und schwach PAS-positives Material im Zytoplasma	Lysosomen angefüllt mit Zellwandresten; keine intakten Bakterien; Identifikation der Bakterien nicht möglich
4	schaumiges Zytoplasma, minimale oder keine PAS-Anfärbung mehr	nicht ermittelt

Tabelle 26.6. M. Whipple – wann daran denken?

Gewichtsverlust
Diarrhö
Arthralgien
Abdominalschmerzen
Wenn die Arthralgie anderen Symptomen vorangeht und verstärkte Hautpigmentationen auftreten, ist die Diagnose sehr wahrscheinlich!
Fieber unklarer Genese, Arthralgien, periphere Lymphadenopathie, nur vage intestinale Symptome
Chronische Perikarditis und/oder Pleuritis unklarer Ursache
Demenz, besonders mit „paralysis of gaze“, konvergentem Nystagmus, Myoklonus oder hypothalamischen Symptomen,
Visusveränderungen oder -verlust bei chronischer bilateraler Retinitis oder Vitritis, insbesondere bei zusätzlichen ZNS-Symptomen
Chronischer unklarer wandernder Arthropathie der Knöchelgelenke, Schultern, Knie, Ellbogen oder Finger
Rezidivierende Thoraxschmerzen mit chronischem Husten mit Pleuritis/Pleuraerguß oder Infiltraten wie bei Sarkoidose
Generalisierte periphere Lymphadenopathie
Atypische Sarkoidose

me sistieren innerhalb weniger Tage, Diarrhö und Malabsorption sprechen innerhalb von 2 bis 4 Wochen an.

In einer großen Serie von 88 Patienten mit M. Whipple erlitten 57 Patienten kein Rezidiv, 31 Patienten bekamen jedoch ein Rezidiv im Mittel nach 4,2 Jahren. Dabei waren besonders häufig ZNS-Rezidive zu beobachten. Um ein ZNS-Rezidiv zu verhindern, sollten Antibiotika eingesetzt werden, die die Blut-Hirn-Schranke penetrieren. Dies ist für Penicillin und Steptomycin nicht, aber für TMP/SMX der Fall. Die Behandlung sollte mit Penicillin und Streptomycin über 2 Wochen begonnen werden und dann mit TMP/SMX über ein ganzes Jahr hindurch fortgeführt werden (Tabelle 26.7).

Unklar ist, welche diagnostische Methode als Beweis für den Therapieerfolg am geeignetsten ist. Die Dünndarmbiopsie ist dazu sicher ungeeignet, da sich die PAS-positiven Veränderungen auch noch nach Jahren selbst erfolgreicher Therapie nachweisen lassen. Elektronenoptischer Nachweis des Fehlens bazillärer Strukturen oder die M. Whipple-PCR aus

der Dünndarmmukosa und Liquor kämen dazu in der Zukunft in Frage. Die Whipple-PCR aus der Dünndarmbiopsie wird eher negativ als die Histologie. Allerdings fanden sich bei Patienten bereits eine Konversion der PCR in der Dünndarmmukosa trotz Persistenz der neurologischen Symptomatik.

Die Whipple-PCR aus dem Liquor scheint von Bedeutung für die Diagnostik und zur Beurteilung des Therapieerfolgs sowohl bei zerebralem Befall wie auch bei Patienten ohne neurologische Symptomatik.

26.9 Prognose

Die Prognose dieser schweren Krankheit ist unter Antibiotikatherapie ausgezeichnet. Früher betrug im *Initialstadium* (Arthralgien, Anämie, Müdigkeit) die Fünfjahresüberlebensrate 80 %, im *fortgeschrittenen Stadium* (Diarrhö, Steatorrhö, Abdominalschmerz) 20 %, im *Spätstadium* (schwere Mangelernährung, kardialer und neurologischer Befall) nur noch < 5 %. PAS-positive Makrophagen lassen sich in der Duodenalbiopsie noch 20 Jahre nach erfolgreicher Therapie nachweisen und sind nicht als Hinweis auf eine Neuinfektion anzusehen. Rezidive neurologischer Symptome treten am häufigsten auf und stellen eine Herausforderung zu geeigneter Therapie dar.

Literatur

- Chears WCJ, Ashworth CT (1961) Electron microscopic study of the intestinal mucosa in Whipple's disease: demonstration of encapsulated bacilliform bodies in the lesion. *Gastroenterology* 41:129–138
- Cohen AS, Schimmel EM, Holt PR, Isselbacher KJ (1960) Ultrastructural abnormalities in Whipple's disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 105:411–415
- Cooper GS, Blades EW, Remler BF, Salata RA, Bennert KW, Jacobs GH (1994) Central nervous system Whipple's disease: relapse during therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole and remission with cefixime. *Gastroenterology* 106:782–786
- Dobbins WO III, Kawanishi H (1981) Bacillary characteristics in Whipple's disease: an electronmicroscopic study. *Gastroenterology* 80:1468–1474
- Dobbins WO III (1987) *Whipple's disease*, Springfield, Ill.: Charles C Thomas
- Donaldson RM (1992) Whipple's disease – rare malady with uncommon potential. *New Engl J Med* 327:346–348

Tabelle 26.7. M. Whipple – Therapie

Antibiotika 1 Jahr lang oral:	Trimethoprim-sulfamethoxazol (TMP/SMX) 160/800 mg 2 mal/Tag
Wenn keine Antibiotika oral möglich oder bei Sulfonamidallergie:	Penicillin G 1,2 Mio. E/Tag parenteral 10–14 Tage, Streptomycin 1 g/Tag über 10–14 Tage, dann Penicillin 250 mg 4 mal täglich über 1 Jahr oder Ceftriaxon (Rocephin)
Weder Penicillin, noch Streptomycin penetrieren die Blut-Hirn-Schranke, aber TMP/SMX	

- Feurle GE, Volk B, Waldherr R (1979) Cerebral Whipple's disease with negative jejunal histology. *New Engl J Med* 300:907–908
- Keinath RD, Merrell DE, Vlietstra R, Dobbins WO III (1985) Antibiotic treatment and relapse in Whipple's disease. Long-term follow-up of 88 patients. *Gastroenterology* 88:1867–1873
- Marth T, Neurath M, Cuccherini BA, Strober W (1997) Defects of monocyte interleukin 12 production and humoral immunity in Whipple's disease. *Gastroenterology* 113:442–448
- Müller C, Petermann D, Stain C, Riemer H, Vogelsang H, Schnider P et al. (1997) Whipple's disease: comparison of histology with diagnosis based on polymerase chain reaction in four consecutive cases. *Gut* 40:425–427
- Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RP, Falkow S (1992) Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *New Engl J Med* 327:293–301
- Ryser RJ, Locksley RM, Eng SC, Dobbins WO III, Schoenknecht FD, Rubin CE (1984) Reversal of dementia associated with Whipple's disease by trimethoprim-sulfamethoxazole, drugs that penetrate the blood-brain barrier. *Gastroenterology* 86:745–752
- Schnider PJ, Reisinger EC, Gerschlager W, Müller C, Berger T, Krejs G et al. (1996) Long-term follow-up in cerebral Whipple's disease. *Europ J Gastroenterol Hepatol* 8:899–903
- von Herbay A, Ditton H, Maiwald M (1996) Diagnostic application of a polymerase chain reaction assay for the Whipple's disease bacterium to intestinal biopsies. *Gastroenterology* 110:1735–1743
- von Herbay A, Maiwald M, Ditton H-J, Otto HF (1996) Histology of intestinal Whipple's disease revisited. A study of 48 patients. *Virchows Arch* 335–343
- von Herbay A, Ditton H-J, Schuhmacher F, Maiwald M (1997) Whipple's disease: staging and monitoring by cytology and polymerase chain reaction analysis of cerebrospinal fluid. *Gastroenterology* 113:434–441
- von Herbay A, Otto HF, Stolte M, Borchard F, Ditton H-J, Maiwald M (1997) Epidemiology of Whipple's disease in Germany. Analysis of 110 patients diagnosed in 1965–1995. *Scand J Gastroenterol* 32:52–57
- Whipple GH (1907) A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissue. *Bull Johns Hopkins Hosp* 18:382–391
- Wilson KH, Blitchington R, Frothingham R, Wilson JAP (1991) Phylogeny of the Whipple's-disease-associated bacterium. *Lancet* 338:474–475
- Yardley JH, Hendrix TR (1961) Combined electron and light microscopy in Whipple's disease: demonstration of „bacillary bodies“ in the intestine. *Bull Johns Hopkins Hosp* 109:80–98