

Aus dem Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Endoskopisch und histologische Charakterisierung des
gastroösophagealen Überganges mit Fokussierung auf Heterotopien des
distalen Ösophagus

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von: Claudia Delgado Linares, geb. Unnewehr
aus Osnabrück
Magdeburg 2012

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Delgado Linares, Claudia:

Endoskopisch und histologische Charakterisierung des gastroösophagealen Überganges mit Fokussierung auf Heterotopien des distalen Ösophagus 2012.
74 Blatt: 45 Abbildungen, 5 Tabellen.

Kurzreferat

Ziel der vorgelegten Studie ist es, Schleimhautveränderungen, die häufig im distalen Ösophagus in Form von gelblich erscheinenden Erhabenheiten (Flecken/ Plaques) in Erscheinung treten und bislang nicht in der Literatur beschrieben worden sind, zu untersuchen.

Hierzu wurden 197 Patienten prospektiv endoskopiert. Es erfolgte eine detaillierte endoskopische und histologische Untersuchung der Ösophagus-, Cardia- und Magenmukosa. Das Vorkommen dieser gelben Plaques/ Flecken wurde in Kontext mit den erhobenen klinischen, endoskopischen und histologischen Befunden gebracht.

In 30% der durchgeführten Gastroskopien fanden sich gelbe Flecken. Diese Flecken standen in signifikantem statistischen Zusammenhang mit einem Zylinderepithelösophagus, mit weniger häufig auftretenden Refluxösophagitis und mit dem weiblichen Geschlecht. Histologisch zeigten sich in den biopsierten Flecken statistisch signifikant häufiger Drüsen, was das geringere Auftreten von Ösophagitis bei Patienten mit gelben Flecken erklären würde. Ebenso konnten wir zeigen, dass die gelben Flecken auch ektopische Zylinderepithelien enthalten.

Somit bewiesen wir, dass die gelben Flecken eine Heterotopie des distalen Ösophagus sind und schlagen vor, diese als „Outlet-Patches“ zu bezeichnen. Ob die „Outlet-Patches“ der Vorläufer einer intestinalen Metaplasie sind, wäre durch weitere Untersuchungen mithilfe von molekularbiologischen und immunhistochemischen Methoden zu klären.

Schlüsselwörter: Gastroösophagealer Übergang; Mageheterotopien; inlet-patch; Ösophagitis; Barrett Ösophagus; intestinale Metaplasie; erosive Refluxösophagitis

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	4
	Vorwort.....	5
2	Einleitung	6
2.1	Allgemeine Anatomie des oberen Gastrointestinaltraktes.....	6
2.2	Anatomie des gastroösophagealen Übergangs und Definitionen	7
2.3	Pathologie des gastroösophagealen Übergangs	12
2.3.1	Zylinderepithelösophagus (CLE).....	14
2.3.2	Barrett-Ösophagus	15
2.3.3	Adenokarzinom.....	17
2.4	Heterotopien des oberen Gastrointestinaltraktes	18
2.4.1	Inlet Patch, Magenheterotopie	18
2.4.2	Pankreatisch azinäre Metaplasie	21
2.4.3	Inseln von Zylinderepithel.....	21
3	Fragestellung	23
4	Material und Methoden	24
4.1	Patienten	24
4.2	Endoskopie.....	24
4.3	Histologie.....	26
4.4	Elektronenmikroskopie	27
4.5	Statistik.....	28
5	Ergebnisse	29
5.1	Allgemeine Daten	29
5.2	Endoskopische Diagnosen.....	30
5.3	Histologische Diagnosen.....	44
6	Diskussion.....	49
7	Zusammenfassung.....	57
8	Literaturverzeichnis	59
9	Abbildungsverzeichnis	68
10	Tabellenverzeichnis	69
11	Anhang.....	70

1 Abkürzungsverzeichnis

BE	Barrett's Esophagus (engl.)
BÖ	Barrett-Ösophagus
CLE	Zylinderepithelösophagus (engl.: „columnar lined esophagus“)
CTM	Cardia – typische – Mukosa
TFF	Trefoil factor family (engl.)
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (engl.: „gastroesophageal junction“)
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit (engl.: „gastroesophageal reflux disease“)
GF	Gelbe Flecken
GP	Gelbe Plaques
HP	Helicobacter pylori
H&E	Hämatoxilin-Eosin-Färbung
HUT	Urease-Schnelltest (Helicobacter Urease Test)
IM	intestinale Metaplasie
JÜR	Jahres Überlebensrate
NBI	Narrow band imaging (engl.)
NERD	Nicht erosive Form der Refluxerkrankung (engl.: „non - erosive reflux disease“)
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
PAM	Pankreatisch-azinäre-Metaplasie
SCJ	Übergang von Platten- zu Zylinderepithel (engl.: „squamocolumnar junction“)
ZE	Zylinderepithel

Vorwort

Der gastroösophageale Übergang, im Folgenden GEJ genannt (GEJ = englisch „gastroesophageal junction“), ist eine Region, die häufig von Entzündungen, Metaplasien oder Tumorerkrankungen befallen ist. Der Pathomechanismus hierfür ist noch nicht eindeutig geklärt. In der Literatur wird noch immer über eine einheitliche Definition des GEJ diskutiert.

Einzelne Schleimhautveränderungen wie z. B. Zylinderepithelösophagus (CLE= englisch columnar lined esophagus) und/ oder Barrett-Ösophagus, entzündliche Veränderungen und verschiedene Schleimhautheterotopien wurden in Studien untersucht. Diese Studien befassten sich ausschließlich mit den einzelnen Veränderungen. In der internationalen Literatur findet man bislang nur wenige kleine Studien die den Ösophagus und den GEJ mit all seinen möglichen Veränderungen beschreibt. Wir halten dies für besonders wichtig, da das Epithel des Ösophagus aufgrund vieler Faktoren, denen es ausgesetzt ist (Noxen), Wandlungen unterliegen kann.

In der täglichen endoskopischen Praxis sind uns seit Jahren in zahlreichen Gastroskopien Schleimhautveränderungen der distalen Speiseröhre in Form von kleinen gelblichen, teils zystischen Erhabenheiten (Flecken oder Plaques) aufgefallen. Obwohl viele Studien sich mit der Cardia und der Entstehung vom Zylinderepithelösophagus beschäftigt haben, ist uns nicht bewusst, dass diese Veränderungen in Lehrbüchern, Atlanten oder wissenschaftlicher Arbeit erwähnt oder detailliert analysiert wurden.

Die vorgelegte Arbeit hat somit das Ziel, diese Schleimhautveränderungen des distalen Ösophagus zu untersuchen. Da in der internationalen Literatur häufiger von zystischen bzw. glandulären Veränderungen der Ösophagusschleimhaut im oberen Ösophagus berichtet („Inlet Patch, Magenheterotopien) und eine Verbindung zur Barrettschleimhaut diskutiert wird, bildet die Untersuchung dieser Entität einen Schwerpunkt unserer Studie.

Eine weitere Intention der Studie ist, die Ösophagusk Mukosa gründlich zu untersuchen. Es erfolgte eine Fokussierung auf den distalen Teil des Ösophagus, den GEJ, sowie auf das Vorkommen der gelben Plaques/ Flecken. Unser Ziel ist, diese gelben Flecken (GF) in einen Kontext mit den dort erhobenen Befunden zu bringen.

2 Einleitung

2.1 Allgemeine Anatomie des oberen Gastrointestinaltraktes

Der Ösophagus ist ein ca. 25 cm langer Muskelschlauch der den Pharynx mit dem Magen verbindet. Der Abstand zwischen Schneidezähnen und Ende des Ösophagus beträgt etwa 40 cm. Der Ösophagus lässt sich makroskopisch in drei Abschnitte unterteilen, in die pars cervicalis, die pars thoracica und die pars abdominalis. Letztere beginnt mit dem Durchtritt durch das Zwerchfell im Hiatus ösophageus (Leonhardt 1991).

Die Wandschichtung des Ösophagus ist repräsentativ für den gesamten Verdauungstrakt und besteht aus folgenden Schichten:

Tunica mucosa

- Lamina epithelialis
- Lamina propria
- Lamina muscularis mucosae

Tela submukosa

Tunica muscularis

- Stratum circulare
- Stratum longitudinale

Tunica adventitia

Der histologische Aufbau der Schichten in den einzelnen Abschnitten ist jedoch unterschiedlich. Im Weiteren gehe ich näher auf den Aufbau der Schleimhaut des Ösophagus ein. Das Organ ist von einem hohen mehrschichtigen unverhornten Plattenepithel ausgekleidet in der Lamina propria und der Tela submukosa finden sich muköse Drüsen. Das mehrschichtige Plattenepithel geht distal, eine scharfe Grenze bildend, an der so genannten Z-Linie in einschichtiges Zylinderepithel über (Lüllmann-Rauch 2003).

In vielen Fällen liegt die Z- Linie oberhalb des GEJ. Dann spricht man von einem Zylinderepithelösophagus (CLE). Das bedeutet, das Epithel des distalen Ösophagus ist durch eine Zylinderepithelmetaplasie ersetzt worden (Peitz, Vieth et al. 2004; Peitz, Vieth et al. 2005). Somit fällt in diesen Fällen die distale

„Grenzmarkierung“, d.h. Z-Linie, welche am distalen Ösophagus endet, bei Beginn der Magenfalten weg.

Die Cardia wird von den Lehrbüchern als der proximale Teil des Magens bezeichnet (Leonhardt 1991; Schiebler 2002; Lüllmann-Rauch 2003)

Zunächst werden wir die gängige Definition der Cardia als den Mageneingang akzeptieren, wo das mehrschichtige unverhornte Plattenepithel in das einschichtige Zylinderepithel des Magens übergeht (Schiebler 2002).

Die traditionelle Lehrmeinung besagt, dass die Cardia mit Cardia-typischer Mukosa (CTM) ausgekleidet ist (Spechler 1997, (Lüllmann-Rauch 2003), Mueller 2004; Flejou 2005; Guillem 2005). Unter CTM versteht der Histomorphologe ein foveoläres Epithel mit reinen mukösen Drüsen ohne Parietalzellen. Die Drüsen weisen typischerweise eine gewundene Form auf. Die angrenzende Mukosa des Magenfundus und -corpus ist mit oxyntischem Epithel ausgekleidet, das durch Parietal- und Hauptzellen enthaltende Drüsen gekennzeichnet ist (Spechler 1999). Der Magen gliedert sich in 5 Bereiche von oral Richtung aboral, in Cardia, Fundus, Korpus, Antrum und Pylorus. Die Schleimhaut des Magens ist gekennzeichnet durch eine starke Faltenbildung (Plicae gastricae) (Leonhardt 1991; Schiebler 2002).

2.2 Anatomie des gastroösophagealen Übergangs und Definitionen

Der Begriff gastroösophagealer Übergang (GEJ) umfasst den distalen Teil des Ösophagus und den daran angrenzenden proximalen Teil des Magens (Leonhardt 1991; Schiebler 2002, Lüllmann-Rauch 2003; Peitz 2004). Er schließt die Grenze von ösophagealem Plattenepithel zu gastralem Zylinderepithel ein. Die oben genannten histologischen Merkmale lassen klare Unterschiede zwischen Ösophagus und Magen erkennen. Die allgemeine Lehrmeinung ist jedoch in den letzten Jahren durch die intensivere Forschung zum GEJ in Zweifel gezogen worden. Im Folgenden möchten wir die normale Anatomie des GEJ darstellen, die sowohl alte Konzepte, als auch neuere Hypothesen umfasst (Spechler 2004).

Die Definition des GEJ ist in der Anatomie nicht klar festgelegt. Er findet jedoch in der klinischen Praxis Verwendung in Zusammenhang mit den Krankheiten, die sowohl den unteren Ösophagus als auch den proximalen Anteil des Magens betreffen (Hamilton and Aaltonen 2000). Eine genaue Definition anhand

anatomischer oder endoskopischer Landmarken besteht nicht. Zum Teil wird der Begriff nicht für eine Zone, sondern nur für die Grenzlinie zwischen Ösophagus und Magen verwendet. Wie unten dargestellt, ist auch diese Grenzlinie anatomisch nicht scharf definiert.

Es muss jedoch klar sein, dass die Äquivalenz von Cardia und GEJ nicht mehr akzeptabel sein sollte. Der GEJ wird definiert als der distale Teil des Ösophagus, der Cardia und als der oberste Teil des Magens. Diese Region ist von drei verschiedenen Epitheltypen definiert, mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel, Cardiamukosa und Magen- bzw. Fundusmukosa und bildet eine sehr aktive anatomische, physiologische und pathologische Gegend des Gastrointestinaltraktes (Peitz, Vieth et al. 2004; Peitz, Vieth et al. 2004; Peitz, Vieth et al. 2004).

Wichtig für die Definition des GEJ sind drei Begriffe: Z-Linie bzw. squamocolumnar junction (SCJ), Cardia und GEJ.

Für die Grenze zwischen Ösophagus und Magen findet sich im Englischen, wie oben erwähnt, der Begriff „gastroesophageal junction“, dessen Entität als der Beginn der Magenfalten definiert wird (Chandrasoma, Makarewicz et al. 2006). Diese Definition stammt aus einer Studie die nur 10 Patienten einschloss (Chandrasoma, Makarewicz et al. 2006).

Hiervon begrifflich klar zu unterscheiden, gilt es den Begriff des Plattenepithel-Zylinderepithel-Übergangs, englisch „squamocolumnar junction“ („SCJ“) oder Z-Linie. Diese Linie ist für den endoskopierenden Arzt wie auch für den Pathologen am makroskopischen Präparat in der Regel leicht durch den Übergang von der blassrosafarbenen Plattenepithelschleimhaut des Ösophagus zu der roten Zylinderepithel-Mukosa zu erkennen (Peitz, Vieth et al. 2004) (Abb. 1).



Abbildung 1: Endoskopische Bilder der Z-Linie, gastroösophagealer Übergang (GEJ)

Links ist das Plattenepithel des Ösophagus zu sehen, welches direkt am Mageneingang angrenzt. Die lachsfarbene Mukosa des Zylinderepithels des Magens ist sehr leicht von der blassrosa Farbe des Plattenepithels zu unterscheiden. Die Z-Linie (SCJ, engl. squamocolumnar junction) liegt also genau bei Beginn der Magenfalten. Unter der Plattenepithelmukosa sind die rötlich erscheinende Palisadenvenen klar zu erkennen. Rechts Aufnahme mit NBI (Narrow band imaging) welche die Befunde noch klarer darstellt und verdeutlicht.

Als dritter Begriff ist die Cardia zu nennen, deren Definition ebenfalls sehr wichtig ist und im Allgemeinen für die Beschreibung des Mageneinganges benutzt wird.

Diese Aussage wird kontrovers diskutiert, da einige Experten der Meinung sind, dass die Cardia ein Teil des distalen Ösophagus ist (Peitz, Vieth et al. 2004, Peitz, Vieth et al. 2005; Chandrasoma 2005). Ihre proximale Grenze ist die Z-Linie oder der distale Teil des Plattenepithels. Im Gegensatz dazu ist das distale Ende der Cardia etwas einfacher zu definieren. Da sich die meisten Experten einig sind, dass der Magen mit Beginn der oberen Magenfalten anfängt, kann diese Landmarke als das untere oder distale Ende der Cardia akzeptiert werden (Lambert 2005; Chandrasoma, Makarewicz et al. 2006; Neumann, Wex et al. 2007).

Die histologische Definition der Cardia entspricht einem foveolären Zylinderepithel mit reinen mukösen Drüsen ohne Parietalzellen. Die Drüsen weisen typischerweise eine gewundene Form auf. Die angrenzende Mukosa des Magenfundus und -corpus ist mit oxyntischem Epithel ausgekleidet, das durch Parietal- und Hauptzellen enthaltende Drüsen gekennzeichnet ist (Spechler 1999).

In der internationalen Literatur findet man teilweise widersprüchliche Definitionen über diesen hochinteressanten Bereich des GEJ, der drei verschiedene Epitheltypen miteinander vereint.

Auf drei Hypothesen möchte ich im Weiteren näher eingehen.

Chandrasoma untersuchte Studien hinsichtlich des Vorkommens cardialer Mukosa zwischen der Z-Linie und der gastralen oxyntischen Mukosa. Dabei zeigte sich, dass bei der Mehrheit (56%) keine cardiale Mukosa nachgewiesen werden konnte. Er stellte fest, wenn cardiale Mukosa vorhanden war, enthielt diese auch entzündliche Veränderungen. Der Autor kommt zu dem Schluss, dass

cardiale Schleimhaut eine refluxinduzierte intestinale Metaplasie des Ösophagusepithels ist. So stellt er auch fest, dass der gastroösophageale Übergang nicht wie die gängigen Lehrbücher berichten die Z-Linie ist, sondern der proximale Beginn der gastralen oxyntischen Schleimhaut, der mit dem Beginn der Magenfalten korreliert (Chandrasoma 2005; Chandrasoma, Makarewicz et al. 2006).

Sarbia entdeckte in einer Studie, dass cardiale Schleimhaut nicht in jedem Patienten vorhanden ist, er ist der Meinung diese Schleimhaut sei eine dynamische Struktur, die möglicherweise vor einer gastroösophagealen Refluxerkrankung (GERD) schützt (Sarbia, Donner et al. 2002).

Odze beschreibt die Cardia als metaplastisches Zylinderepithel des Ösophagus, stimmt aber nicht über den Ursprung mit Chandrasoma überein. Er untersuchte Kinder, die ein geringes Risiko haben an einer Refluxerkrankung zu leiden. Die Untersuchungen zeigten, dass die Cardia bei den meisten Individuen aus zylinderepithelialer Oberflächenschleimhaut mit rein muzinösen Drüsen oder einer Mischung aus muzinösen und oxyntischen Drüsen zusammengesetzt ist. Die Cardia bildet den proximalen Anteil des Magens, grenzt proximal an den GEJ und geht bis zum Anfang der gastralen oxyntischen Schleimhaut (Odze 2005).

Der Nachweis von histologischen Markern auf der Zelloberfläche hilft bei der Unterscheidung des Ursprunges - Magen oder Ösophagus - noch nicht weiter (Morales and Spechler 2003).

Dieser Widerspruch stellt die Kliniker vor zwei Probleme: Einerseits bei der Definition von GEJ und der Lokalisation der Cardia. Andererseits bei der Zuordnung der entnommenen Biopsien. Endoskopiker betrachten die Z-Linie, wo das mehrschichtige Plattenepithel deutlich sichtbar in das einschichtige Zylinderepithel übergeht, als das Ende des Ösophagus. Der gastroösophageale Übergang wird definiert als der Beginn der Magenfalten (Abb. 1). Liegt die Z-Linie nun proximal des gastroösophagealen Übergangs, gibt es eine Zone durch Zylinderepithel ausgekleideten Ösophagus. Die Cardia beginnt per definitionem an dem GEJ, es gibt jedoch keine sicheren Landmarken, an denen der Endoskopiker das Ende erkennen kann (Spechler 1997; Spechler 1999).

Anatomisch wird der GEJ dort lokalisiert, wo der schlauchförmige Ösophagus in den sackförmigen Magen übergeht, zu erkennen an dem Beginn der

Magenfalten. Die Erweiterung des Lumens ist ein unbrauchbares Kriterium, um endoskopisch den GEJ genau festzulegen, so Peitz (Peitz, Vieth et al. 2004). So kann durch eine axiale Hiatushernie der proximale Teil des Magens in den Thorax gleiten und die Form eines Schlauchs annehmen. Insbesondere bei geringer Luftinsufflation über das Endoskop kann dieser Eindruck entstehen. Bei starker Luftinsufflation dagegen weitet sich der hernierte Magenanteil im Thorax auf und dehnt auch den unteren Ösophagus, so dass dieser ohne scharfe Grenze in die glockenförmige Hernie übergeht. Im ersten Fall wird der GEJ zu weit proximal, im zweiten Fall zu weit distal lokalisiert (Peitz, Vieth et al. 2004). Der Beginn der Magenfalten zur endoskopischen Identifizierung des GEJ bietet somit bei Hernie und unterschiedlicher Luftinsufflation Möglichkeiten zur Fehlinterpretation.

Eine weitere Landmarke zur Begrenzung des GEJ bildet das Ende der Palisadenvenen (Peitz, Vieth et al. 2004) (Abb. 1 und 2). Das distale Ende der Venen scheint ein präziser Marker für die Grenze zwischen Ösophagus und Magen zu sein (Hoshihara, Kogure et al. 1986; Takubo, Arai et al. 2003). Dabei handelt es sich um weite in der Lamina propria des distalen Ösophagus gelegene Venen, unterhalb des Plattenpeithels (Vianna, Hayes et al. 1987). Diese Gefäße gehören zum Verschlussapparat des unteren Ösophagussphinkters. Es wird angenommen, dass die Venen hier in der Mukosa liegen, da im Bereich des Sphinkters ein höherer mechanischer Druck auf die Schleimhaut wirkt und somit die Mukosa vor Ischämien geschützt wird. Grund zu der Annahme gibt die Anwesenheit von Palisadenvenen im Bereich des oberen Ösophagussphinkters.

Es handelt sich um Venen, die auf Höhe des unteren Ösophagussphinkters in der Lamina propria in der Ösophaguskukosa verlaufen und an der GEJ in die Submukosa übertreten und somit im endoskopischen Bild abrupt enden. Es kann angenommen werden, dass die Lage dieser Venen keiner metaplastischen Wandlung unterliegen, wie das Epithel, so dass sie zur Bestimmung des GEJ beitragen. Dieses Kriterium wurde bisher nur in der japanischen Literatur erwähnt (Hoshihara, Kogure et al. 1986; Takubo, Arai et al. 2003)

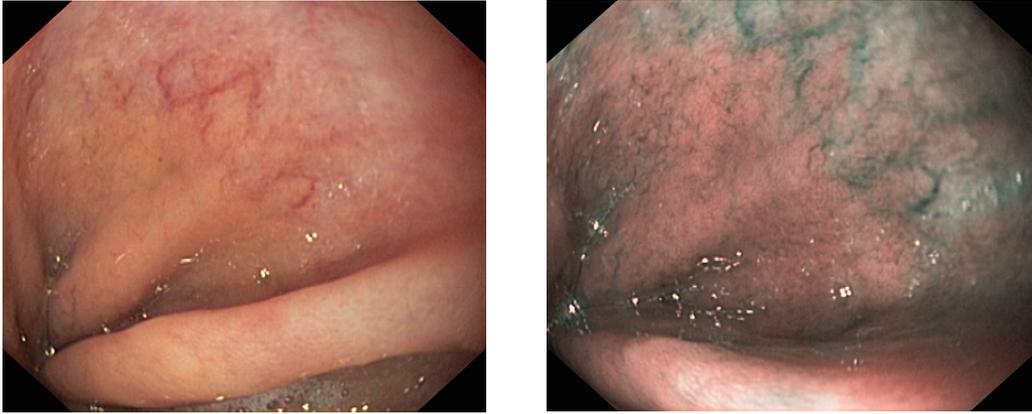


Abbildung 2: Gastroösophagealer Übergang; Darstellung der Palisadenvenen im distalen Ösophagus

Die Palisadenvenen liegen im distalen Ösophagus unter dem Plattenepithel und enden an den Magenfalten. Bei diesem Patienten sind die Palisadenvenen im Ösophagus klar zu erkennen, es fehlt aber das deckende Plattenepithel und die Z-Linie, die normalerweise bis zum Beginn der Magenfalten reicht. In diesem Fall ist die Z-Linie (SCJ) nach oben verlegt und der distale Ösophagus ist von Zyliderepithelmukosa bedeckt bzw. „ersetzt“. Die Cardia liegt immer noch an der gleichen Stelle, also genau oberhalb der Magenfalten, distal der Palisadenvenen. In der Abbildung rechts sind die Palisadenvenen mit Hilfe von NBI noch deutlicher zu erkennen (Mönkemüller. 2008).

2.3 Pathologie des gastroösophagealen Übergangs

Das Stück von Zylinderepithel ausgekleideter Ösophagus und seine Herkunft spielen insofern eine große Bedeutung, als das es die Vorstufe einer intestinalen Metaplasie darstellen kann. Chandrosoma stellt die These einer Metaplasie-Dysplasie-Karzinom-Sequenz auf (Chandrasoma 2005; Chandrasoma und Makarewicz et al. 2006):

Die Entwicklung von metaplastischem Zylinderepithel aus Plattenepithel des Ösophagus erfolgt durch einen Reflux von Säure, proteolytischen Enzymen und Gallensalzen (Vieth, Peitz et al. 2004; Neumann, Wex et al. 2007; Mönkemüller 2008). Dieser Stimulus führt zu einer Basalzellhyperplasie und einer Invasion von Eosinophilen inmitten des Plattenepithels, außerdem verbreitern sich die Interzellularspalten (Monkemuller, Wex et al. 2009; Chen, Oshima et al. 2011; Neumann, Monkemuller et al. 2011; Wex, Monkemuller et al. 2012). Daraus folgt eine Durchgängigkeit für luminaire Moleküle bis zu einer Größe von 20kDa, die so bis zu den proliferierenden Stammzellen vordringen können und somit für eine genetische Veränderung von Platten- zu metaplastischem Zylinderepithel (cardiale Mukosa laut Chandrasoma) verantwortlich sein könnten (Tobey, Hosseini et al. 2004).

Im Refluat befinden sich keine Faktoren die Plattenepithel zu einem Karzinom werden lassen. Erst das metaplastische Zylinderepithel ist anfällig für unbekannte Moleküle des Refluates, unabhängig von denjenigen, die zu der Metaplasie führen.

Das metaplastische cardiale Zylinderepithel ist gekennzeichnet durch undifferenzierte schleimbildende Zellen. In der Umgebung einer wenig angegriffenen Schleimhaut bildet sich „oxyntisch-cardiales“ Gewebe charakterisiert durch Auftreten von Parietalzellen. Diese Schleimhaut geht fast nie in eine intestinale Metaplasie oder ein Adenokarzinom über (Peitz 2004).

Ist die umgebende Schleimhaut jedoch stark mitgenommen, können sich Becherzellen entwickeln, die ein erstes Anzeichen einer intestinalen Metaplasie sind wie typische Becherzellen (inkomplett) oder Paneth'schen Körnerzellen (komplett) (Peitz 2004). Die intestinale Metaplasie kann mit den Markern Cdx1 und Cdx2 nachgewiesen werden, da diese Gene verstärkt in den veränderten Zellen exprimiert werden (Phillips, Frierson et al. 2003; Chandrasoma 2005; Spechler 2005; Vallbohmer, DeMeester et al. 2006).

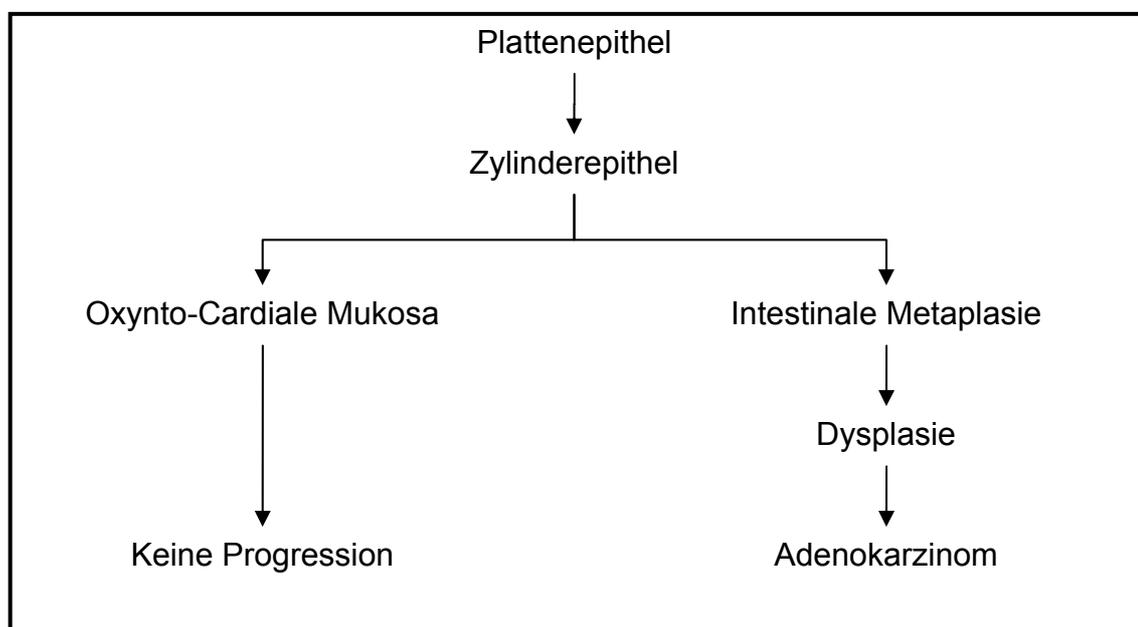


Abbildung 3: Metaplasie-Dysplasie-Sequenz (Chandrasoma 2005)

Es gibt verschiedene Formen von Zylinderepithel die im distalen Ösophagus gefunden werden: gastrale, pankreatische und intestinale Metaplasien (Krishnamurthy and Dayal 1995; Polkowski, van Lanschot et al. 2000). Sind Becherzellen in dem metaplastischen Epithel zu finden, so spricht man von einem Barrett-Ösophagus. In den anderen Fällen spricht man nur von einem

Zylinderepithelösophagus (Spechler 1997; Mueller 2004; Flejou 2005; Guillem 2005).

2.3.1 Zylinderepithelösophagus (CLE)

So umstritten die Lage und der Ursprung der Cardia sind, so herrscht jedoch Einigkeit über das Vorhandensein von metaplastischem Zylinderepithel im distalen Ösophagus, auch Zylinderepithelösophagus genannt. Das von Reflux angegriffene Plattenepithel wandelt sich durch einen noch unbekanntem Mechanismus in Zylinderepithel, das resistenter gegen Säure ist. Diskutiert wird das Vorkommen von multipotenten Stammzellen, die die Grundlage eines Zylinderepithelösophagus und darüber hinaus auch verantwortlich für die Entwicklung einer Barretttschleimhaut sein können (Guillem 2005).

Die Ausprägung des Zylinderepithels variiert von Millimetern bis zu mehreren Zentimetern (Spechler 1997).

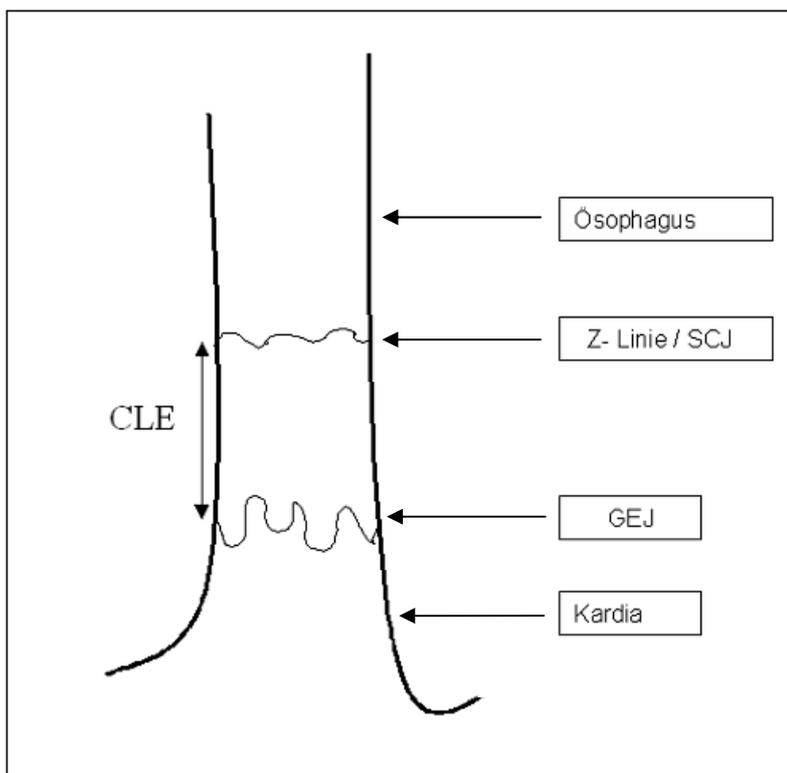


Abbildung 4: Schematische Darstellung des gastroösophagealen Übergangs (Neumann H, 2007)

2.3.2 Barrett-Ösophagus

Endoskopisch wird die Barrettschleimhaut als Zylinderepithel proximal des GEJ gesehen (Abb. 5).

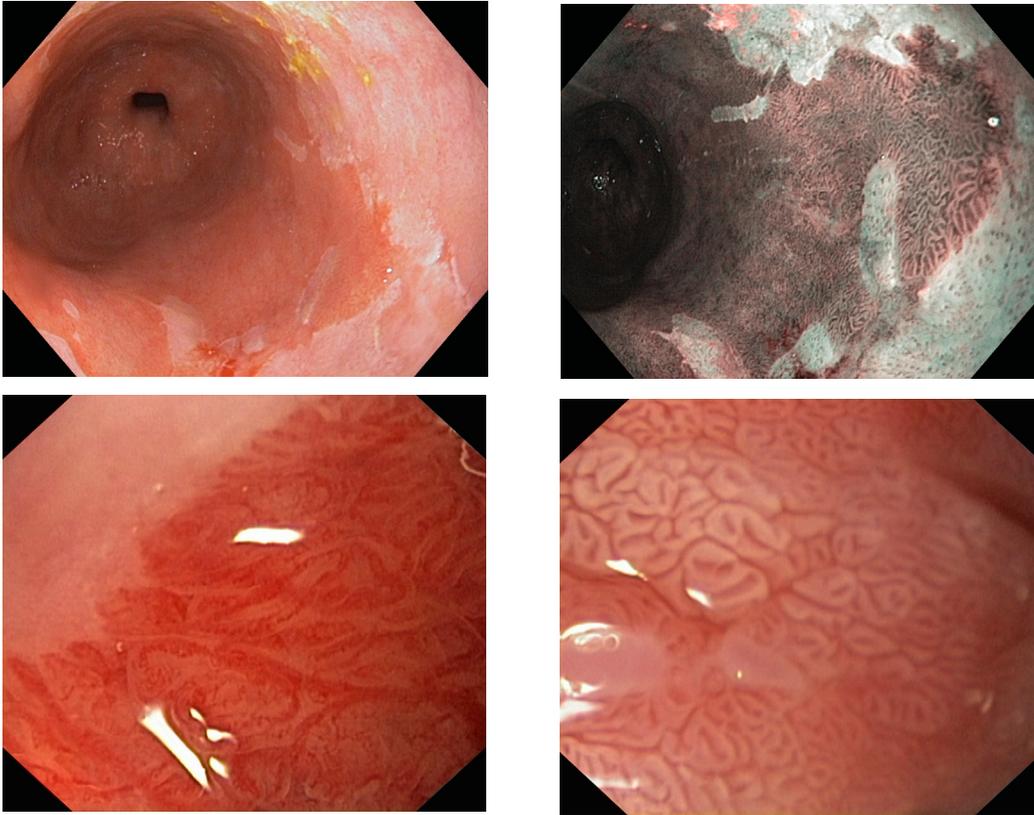


Abbildung 5: Zylinderepithelösophagus (Barrett) (Mönkemüller 2008)

Die oberen Abbildungen sind mit hochauflösender, Standardweißlichtendoskopie durchgeführt worden (links), rechts mit NBI. Die Oberfläche der Zylinderepithelmukosa („Pit Pattern“) ist gyriert. Mit Hilfe des NBI lassen sich Kontraste im Rotbereich verstärken, das zu einer besseren Abgrenzbarkeit zwischen Barrettschleimhaut und Plattenepithel führt (Foto oben rechts). Die Oberflächenbeurteilung der Zylinder- und Plattenepithelschleimhaut wird dabei erheblich verbessert. Die unteren Abbildungen wurden mit Magnifikationsendoskopie (ME) (Olympus Q160Z x 115-fach) (links) und ME plus Essigsäure (rechts) durchgeführt. Hier wird das gyrierte aber regelmäßige „Pit Pattern“ verdeutlicht. Obwohl die Gefäße prominent sind (Hypervaskularität) sind diese nicht unregelmäßig oder neoplastisch.

Die Diagnose eines Barrett-Ösophagus kann und sollte nur histologisch gestellt werden (Vieth and Stolte 2000; Peitz, Vieth et al. 2004). Eine inkomplette intestinale Metaplasie (auch als spezialisierte intestinale Metaplasie bezeichnet) innerhalb eines Zylinderepithelösophagus wird als Barrett-Ösophagus definiert (Sharma 2004; Vieth, Peitz et al. 2004; Neumann, Monkemüller et al. 2008). Die inkomplette intestinale Metaplasie bedeutet das Auftreten von Becherzellen in metaplastischem Zylinderepithel. Wichtig ist hier die Unterscheidung zwischen Becherzellen und so genannten Pseudo-Becherzellen. Die Abgrenzung erfolgt

mithilfe der Alzianblau Färbung pH 2.5 (Van Eyken 2000; Sharma 2004; Flejou 2005; Fujita M, Fujimori T et al. 2005). Von großer Bedeutung ist auch hier wieder die Definition des GEJ, denn eine intestinale Metaplasie innerhalb der Cardia ist kein Barrett-Ösophagus und hat nicht die gleiche prognostische Bedeutung (Spechler 2004). Ob das Ausmaß der Barrettschleimhaut (long-segment Barrett: Distanz zwischen Z-Linie (SCJ) und GEJ > 3 cm; short-segment Barrett: Distanz < 3 cm) eine Aussage über die Prognose machen kann, ist noch umstritten (Rudolph, Vaughan et al. 2000; Mueller, Werner et al. 2004).

Mit dem Ziel eine einheitliche Klassifikation des Barrett-Ösophagus zu schaffen um eine bessere Vergleichbarkeit und Überwachung der Patienten zu ermöglichen, wurde 2004 von einer internationalen Konsensusgruppe die „Prag-Klassifikation“ zur endoskopischen Beurteilung des Barrett-Ösophagus eingeführt. In diese gehen das Ausmaß der Zirkumferenz (C) sowie die maximale Ausdehnung (M) des Zylinderepithels im Ösophagus oberhalb des Endes der Magenfalten ein (Sharma, Dent et al. 2006).

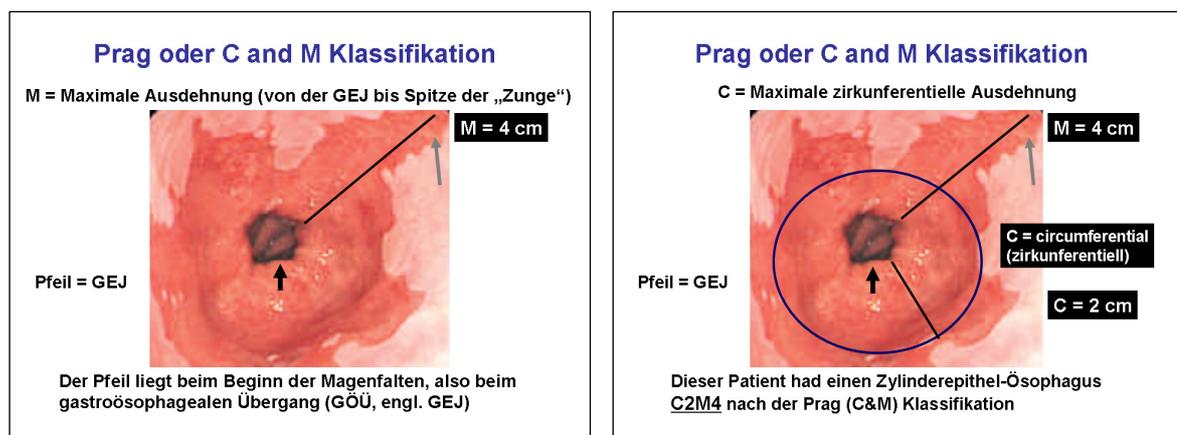


Abbildung 5: „Prag oder C&M Klassifikation“ für Barrett-Ösophagus (Mönkemüller 2008)

Die Ursache eines Barrett-Ösophagus liegt wahrscheinlich in einer gastroösophagealen Refluxerkrankung (GERD), bei asymptomatischen Patienten sind auch inkomplette intestinale Metaplasien proximal des GEJ gefunden worden (Sharma 2004). Etwa 10% der GERD-Patienten entwickeln eine Barrettschleimhaut (Sharma 2004). Bei wiederum 2 - 5% der Menschen mit einem Barrett-Ösophagus bildet sich über eine Metaplasie-Dysplasie-Karzinom-Sequenz ein Adenokarzinom des distalen Ösophagus aus (Mueller, Werner et al. 2004; Preston and Jankowski 2006).

In der Verlaufsbeobachtung eines Barrett-Ösophagus, werden nicht neoplastische Metaplasien, „low grade-“ und „high grade intraepithelial neoplasia“ bis zum bestätigten Adenokarzinom des Ösophagus unterschieden (Phillips, Frierson et al. 2003; Mueller, Werner et al. 2004; Lambert 2005).

2.3.3 Adenokarzinom

Die Einteilung der Adenokarzinome in der gastroösophagealen Region erfolgt mittels der weit verbreiteten chirurgischen Siewert Klassifikation. Sie wird endoskopisch vorgenommen und bestimmt das Ursprungsgewebe des Tumors: Gruppe 1: Ösophagus; Gruppe 2: Cardia (Abb. 7); Gruppe 3: Subcardial (Lambert 2005). Histologisch kann mit dem Zytokeratinprofil CK 7++/ CK20- auf einen ösophagealen Ursprung geschlossen werden (Lambert 2005).

Die Inzidenz des Adenokarzinoms des Ösophagus ist in den letzten Jahren gestiegen (Mueller, Werner et al. 2004), die Inzidenz der Cardiakarzinome ist stabil geblieben (Lambert 2005). Die Prognose des invasiven Adenokarzinoms des Ösophagus liegt bei einer 5 - Jahres - Überlebensrate (JÜR) von nur 11%. Wird die Erkrankung in einem nicht invasiven Stadium entdeckt und operativ therapiert, steigt die 5 - JÜR auf bis zu 100% (DeMeester 1997). Risikofaktoren für die Entstehung eines Ösophaguskarzinoms sind: kaukasische Rasse, männliches Geschlecht, Alter (um das 60. Lebensjahr), Alkoholkonsum, Nikotinabusus und langjährig bestehende Refluxsymptomatik (Sharma, Dent et al. 2006; Neumann, Monkemuller et al. 2009).

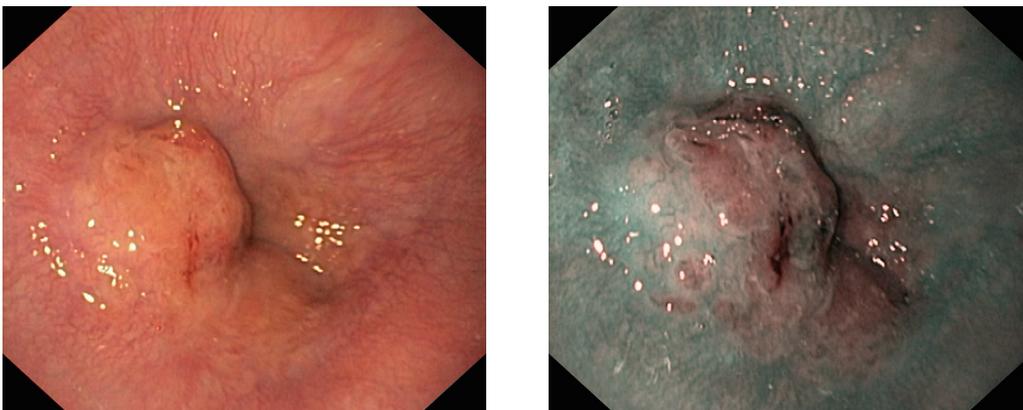


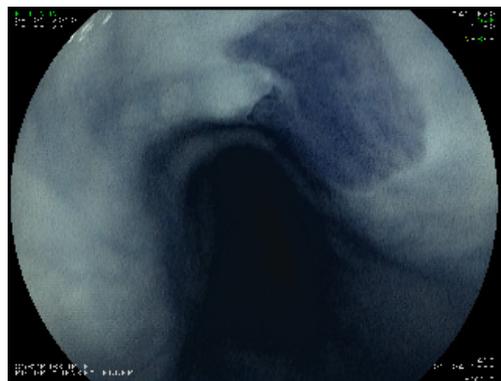
Abbildung 6: Cardiakarzinom

Auffällig sind die gelben Erhabenheiten (Flecken/ Plaques) auf dem Plattenepithel oberhalb der Z-Linie. Rechts mit narrow band imaging zeigt sich die irreguläre Oberfläche des Tumors mit Hypervaskularität und auffallenden Inseln von Zylinderepithel im Plattenepithel. Diese Inseln sind in der Abbildung links auch als gelbliche Flecken bzw. Plaques zu sehen.

2.4 Heterotopien des oberen Gastrointestinaltraktes

2.4.1 Inlet Patch, Magenheterotopie

Eine kongenitale gastrale Heterotopie des proximalen Ösophagus ist der so genannte „Inlet Patch“ (Abb. 7). Das rötlich erscheinende Areal von Magenschleimhaut liegt meist direkt unterhalb des oberen ösophagealen Ösophagusphinkters, weshalb es bei Endoskopien häufig nicht wahrgenommen wird. Man nimmt an, dass ein Teil der gastralen Mukosa, am häufigsten oxyntischen Mukosa neben cardialer Mukosa, während der Magensenkung in der Embryonalphase zurückbleibt (Ko and Chang 2006). Die Prävalenzangaben verschiedener Studien variieren zwischen 1,1 - 10% (Akbayir, Alkim et al. 2004; Tang, McKinley et al. 2004; von Rahden, Stein et al. 2004; Chong and Jalihal 2006; Ko and Chang 2006). Komplikationen dieser gastralen Metaplasie sind auf die Säureproduktion des Epithels zurückzuführen. Zu nennen sind laryngeale (Heiserkeit), oropharyngeale Symptome (Halsschmerzen), ösophageale Symptome (Hämatesis, Dysphagie) und bronchiale Symptome (Husten, Dyspnoe) (Macha, Reddy et al. 2005; Ko and Chang 2006; Silvers, Levine et al. 2006). Diskutiert und auch in mehreren Studien nachgewiesen wird ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Inlet Patch und einem Barrett-Ösophagus (Malhi-Chowla, Ringley et al. 2000; Avidan, Sonnenberg et al. 2001), die Pathogenese ist hier nicht geklärt. Endoskopisch sind diese Läsionen bei ca. 15 cm distal der Zahnreihe zu finden, im oberen Ösophagus, unmittelbar distal des Ösophagusphinkters. Die ösophagealen Magenheterotopien sind von 1 bis 30 mm groß, oval, meisten solitär, können aber auch multipel sein. Selten finden sich circumferentielle Inlet Patches, im oberen Ösophagus. Histologische Untersuchungen der Inlet Patches zeigen (heterotope) Magenschleimhaut.



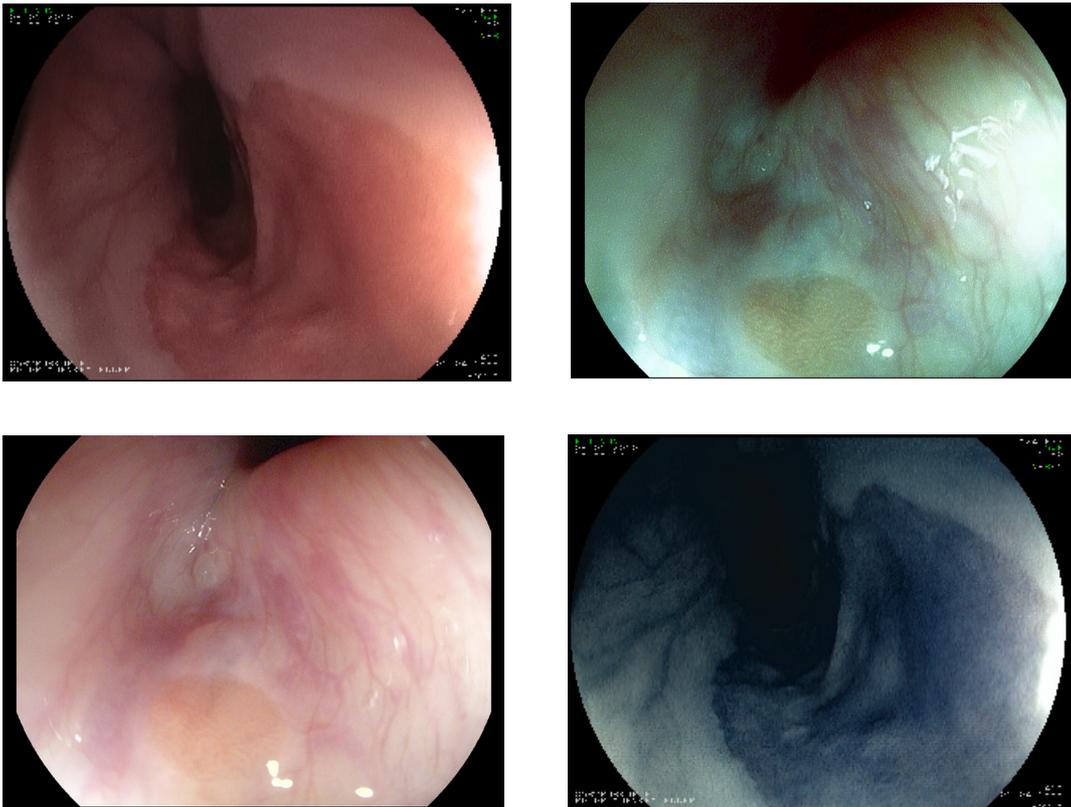


Abbildung 7: Heterotopien des oberen Ösophagus (Inlet Patch)

Diese Magenschleimhaut produziert Säure, welche in den Larynx oder Bronchien zurückfließen kann und dadurch die respiratorische Mukosa reizt. Die gegenüberliegende Ösophagusmukosa kann ebenfalls destruiert werden und beim Heilungsprozess zu fibrotischen Stenosen führen. Auch Blutungen aus diesen Heterotopien sind beschrieben worden. Die Fotos in der rechten Kolumne sind mit virtueller Chromoendoskopie durchgeführt worden (Oben und Mitte rechts mit FICE, Fujifilm, Japan und unten rechts mit i-scan, Pentax, Japan) (Mönkemüller, 2012).

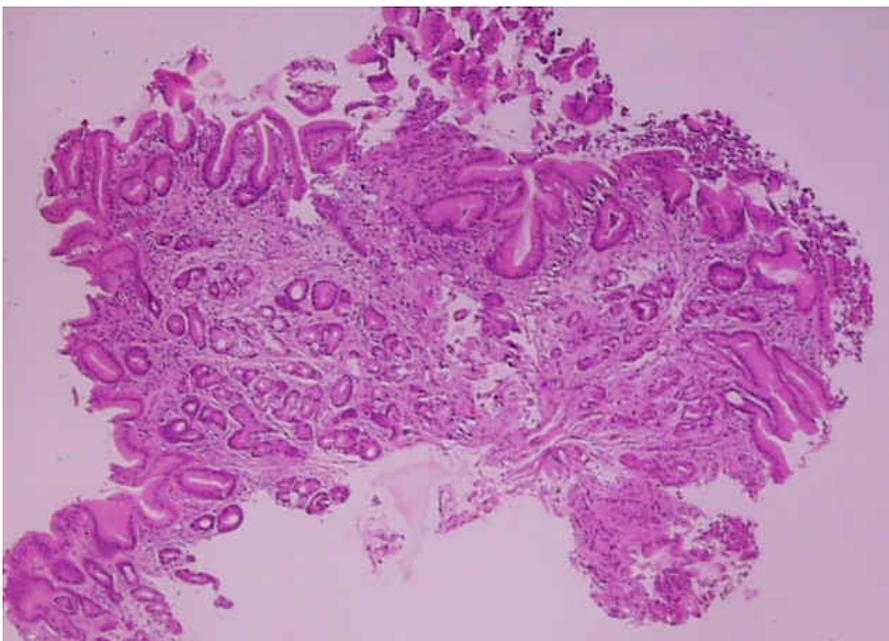


Abbildung 8: Histologische Untersuchung eines Inlet Patches

Typische Magenschleimhaut.

2.4.2. Talgdrüsen

Eine weitere Heterotopie stellen ektope Talgdrüsen dar, die über den ganzen Ösophagus verteilt sein können. Sie imponieren als multiple weiß erscheinende runde Läsionen in der Lamina Propria. Der vermutete Ursprung dieser Drüsen ist eher ein metaplastischer Prozess als eine angeborene Anomalie (Hoshika, Inoue et al. 1995; Nakanishi, Ochiai et al. 1999).

Im oberen Gastrointestinaltrakt, wurden vorwiegend im Magen auftretend, Xanthelasmen beschrieben, die ebenfalls als gelb-weißliche Plaques in Erscheinung treten. In wenigen Fällen fielen diese Läsionen auch im Ösophagus auf, die Inzidenz wurde mit 12% angegeben (Gencosmanoglu, Sen-Oran et al. 2004).

2.4.3. Glykogene Akanthose

Eine weitere Erscheinung die im unteren Ösophagusdrittel beschrieben wird, ist die Glykogene Akanthose (Abb. 9). Endoskopisch stellt sich diese Entität als noduläre plaquartige Läsion mit einem Durchmesser von ungefähr 2 - 10 mm gelb-weißlich bis gräulich schimmernd dar. Die Prävalenz wird in verschiedenen Studien von 3,5 - 30% angegeben. Die Glykogene Akanthose bietet kein klinisches Korrelat und scheint benigne. Sie tritt in der 6. – 7. Lebensdekade auf. Vermutungen, die Glykogene Akanthose stehe in Zusammenhang mit einer Gastroösophagealen Refluxerkrankung konnten nicht bewiesen werden (Lopes, Figueiredo et al.; Bender, Allison et al. 1973; Glick, Teplick et al. 1982; Vadva and Triadafilopoulos 1993).



Abbildung 9: Glykogene Akanthose

Die kleinen, weißlichen, runden Erhabenheiten sind glykogengefüllte Strukturen die keine pathologische Konsequenz haben.

2.4.2 Pankreatisch azinäre Metaplasie

Eine weitere häufig diagnostizierte Heterotopie mit Prävalenzangaben von 14 - 24% des distalen Ösophagus ist die pankreatische azinäre Metaplasie (PAM). Krishnamurthy beschrieb 1995 erstmals das Auftreten von PAM in einer Barrettschleimhaut. Den Ursprung vermutet er in den Zellen der Übergangszone, pluripotenten Stammzellen der Ösophagusmukosa oder in einer Metaplasie von schleimbildenden Zellen (Krishnamurthy and Dayal 1995). Die Ergebnisse der Studien von Wang (Wang, Zeroogian et al. 1996), Mendoza-Ramirez (Mendoza-Ramon, Goldberg et al. 1998), Nokubi (Nokubi 1996) und Polkowski (Polkowski, van Lanschot et al. 2000) ergaben keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von PAM und anderen Erkrankungen wie Barrettschleimhaut, Intestinaler Metaplasie (IM) oder Ösophagitis. Aufgrund des um 11 Jahre jüngeren Durchschnittsalters der Patienten mit PAM wird ein kongenitaler Ursprung angenommen. Die Studie von Popiolek et al. an Kindern und Jugendlichen unterstützt diese Annahme (Popiolek, Kahn et al. 2000).

2.4.3 Inseln von Zylinderepithel

Im distalen Ösophagus finden sich bei 6 - 7% der Kaukasier, die sich aufgrund von dyspeptischen Beschwerden einer Gastroskopie unterziehen, Inseln oder Zungen von Zylinderepithel als eine weitere Heterotopie (Lambert 2005).

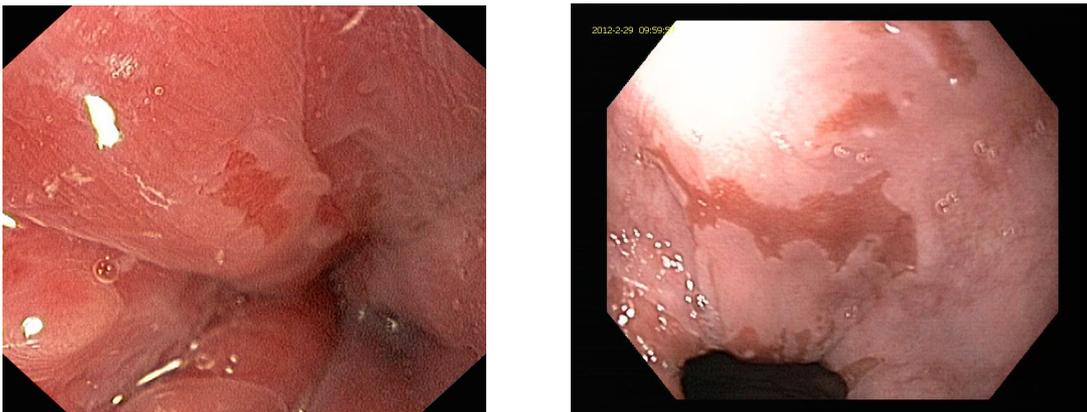


Abbildung 10: Inseln von Zylinderepithel im distalen Ösophagus

Diese Inseln von Zylindermukosa liegen inmitten vom Plattenepithel oberhalb der Z-Linie.

Auffällig ist das Auftreten von Inseln von Zylinderepithel im distalen Ösophagus auch bei Patienten mit Zylinderepithelösophagus und/ oder Barrett-Ösophagus (Abb. 11). Im CLE wurden in vielen Fällen Drüsenausgänge gefunden. Das führte

zu der Annahme, die multipotenten Stammzellen, die verantwortlich für den Barrett-Ösophagus zu sein scheinen, seien vermutlich in den Drüenschläuchen zu finden (Guillem 2005).

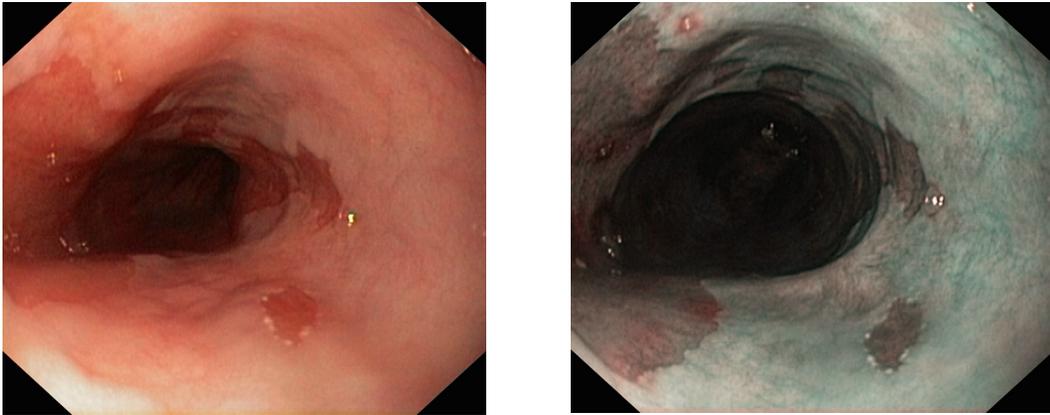


Abbildung 11: Zylinderepithelösophagus (Barrett) mit Inseln

Bild rechts mit NBI.

3 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit hat das Ziel, Schleimhautveränderungen, die häufig im distalen Ösophagus in Form von gelblich, teils zystisch-submukösen Erhabenheiten (gelbe Plaques bzw. gelbe Flecken) in Erscheinung treten, detailliert zu untersuchen.

Darüber hinaus ist eine Intention unserer Arbeit den Ösophagus mit Hauptaugenmerk auf dem distalen Ösophagus bzw. dem gastroösophagealen Übergang, sowohl endoskopisch als auch histologisch gründlich zu untersuchen und zu charakterisieren.

Das Vorkommen der gelben Plaques/ Flecken soll in einen Kontext mit den erhobenen klinischen, endoskopischen und histologischen Befunden gebracht werden.

Wir stellen folgende Hypothesen auf:

Haupthypothese:

- die von uns beobachteten gelben Plaques sind eine Form von Heterotopie („Outlet-Patch“)

Nebenhypothesen:

- Gelbe Flecken enthalten Drüsen
- Gelbe Flecken enthalten ektopische Zylinderepithelschleimhaut (z.B. Magen oder Pankreas)
- Gelbe Flecken sind mit Zylinderepithel im distalen Ösophagus (am gastroösophagealen Übergang) assoziiert
- Gelbe Flecken sind mit einer Barrettschleimhaut assoziiert

4 Material und Methoden

4.1 Patienten

Die in dieser Arbeit dargestellte prospektive Kohortenstudie wurde an Patienten durchgeführt, die sich nach Anamnese und klinischer Untersuchung einer medizinisch indizierten Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes in der Endoskopieabteilung der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg unterzogen. Eingeschlossen wurden grundsätzlich nur Patienten mit einem Alter von mindestens 18 Jahren. Die Studien standen in Übereinstimmung mit den Prinzipien von Good Clinical Practice nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki und hatten ein zustimmendes Votum der Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (LOM-Programm und Deutsche Forschungsgemeinschaft, WE-2170/ 8-1). Es wurden nur solche Patienten in die Studie eingeschlossen, die nach entsprechender Aufklärung ihre schriftliche Einwilligung gaben.

Die Ausschlusskriterien für diese Studie waren das Vorhandensein von Ösophagusvarizen, die Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten, Neoplasien und Zustand nach Operationen am Ösophagus oder Magen.

4.2 Endoskopie

In einem vorbereitenden Gespräch wurde den Patienten eine Sedierung und gegebenenfalls eine analgetische Medikation für die Dauer der Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) angeboten. Sofern nicht anders angegeben, kamen Routinevideoendoskope (GIF Q 145, Olympus Optical, Hamburg, Deutschland) zum Einsatz. In einigen Fällen wurden die Endoskopien mit Magnifikationsendoskopen (GIF Q 160 Z, Olympus Optical, Hamburg Deutschland) durchgeführt. Die Endoskopien wurden nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt, mit strukturierter Erstellung von hochqualitativen Fotos und Videoaufnahmen des distalen Ösophagus und des GEJ. Die Endoskopien wurden von einem erfahrenen Gastroenterologen mit mindestens 10.000 geleisteten Untersuchungen des oberen Verdauungstraktes durchgeführt (Prof. Dr. Klaus Mönkemüller).

Die Lokalisation erfolgte nach der oben genannten Definition des GEJ, nach der sich der Übergang dort befindet, wo die Palisadenvenen enden und die Magenfalten beginnen (Peitz 2004). Die Länge der Zylinderepithelsegmente im unteren Ösophagus wurde mittels einer offenen Biopsiezange gemessen wenn die Zungen klein waren oder mit der Hilfe der Markierungen außerhalb des Endoskops, wenn die Zungen oder das Zylinderepithelsegment > 10 mm lang war. Der proximale Meßpunkt war die Zahnreihe („ab ore“).

Die endoskopische Charakterisierung der Ösophagitis basierte auf der Los Angeles Klassifikation (Abb. 12) (Lundell, Dent et al. 1999; Genta, Spechler et al. 2011).

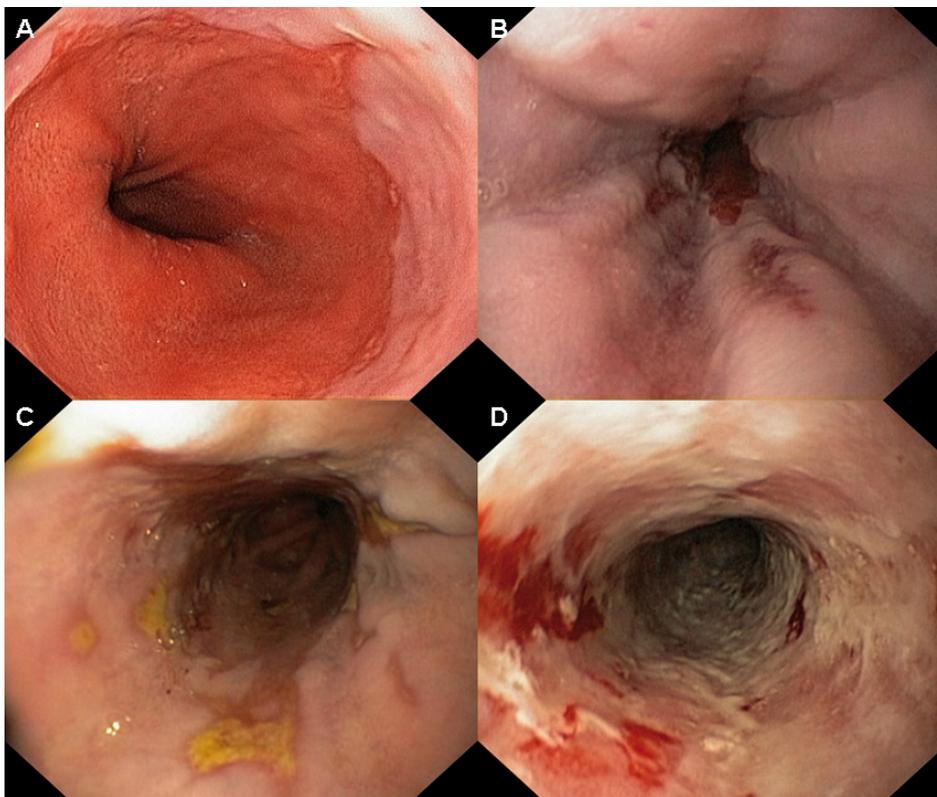


Abbildung 12: Einteilung der Schweregrade der erosiven Refluxösophagitis nach der Los-Angeles Klassifikation

A: Erosionen < 5mm; B: Erosionen > 5mm, wobei die Läsionen noch nicht zwei Mukosafalten überschreiten; C: mehrere Mukosafalten werden von den Läsionen überschritten; noch keine zirkulären Defekte, < 75 % der Zirkumferenz; D: Zirkuläre defekte (Quelle: Mönkemüller, 2008).

Die Evaluierung des Barrett-Ösophagus erfolgte mit der Prag oder „C und M“ Klassifikation (Sharma 2004). Diese Klassifikation ist einfach zu benutzen und beschränkt sich auf die Beschreibung des GEJ und das Vorhandensein von Zylinderepithel im Ösophagus (Abb. 5). Bei der Prag-Klassifikation sind die folgenden anatomischen Landmarken zu beachten: (I) Zwerchfelldurchtritt, (II) Beginn der Magenfalten, (III) Z-Linie, (IV) zirkuläre und (V) maximale Ausdehnung

des Zylinderepithelösophagus. Die Ausdehnung des Zylinderepithelösophagus wird dann als zirkulär (C) und maximal (M) (Richtung proximaler Ösophagus, beginnend an den Magenfalten) angegeben (Mönkemüller 2008).

Vor Beginn der Studie stellten wir eine Tabelle mit bestimmten endoskopischen und histologischen Merkmalen auf. Diese wurden hinsichtlich ihres Vorkommens dokumentiert. Die Merkmale umfassten: glykogene Akanthose, proximale Magenheterotopien, Inseln von Zylinderepithel, gelbe Flecken, Ösophagitis, Zylinderepithel, Barrettschleimhaut, Z-Linie (SCJ), Beginn der Magenfalten, Palisadenvenen und Hernien.

4.3 Histologie

Die Biopsien der Ösophagusschleimhaut wurden für die Ösophagitisdiagnostik 2 cm oberhalb der Z-Linie gewonnen. Die gelben Flecken wurden gezielt biopsiert und in separaten Behältern eingesandt. Sofern nicht anders angegeben, wurden die Biopsien aus der Magenschleimhaut als Routine der Magenmukosadiagnostik entnommen: jeweils 3 Biopsien aus dem Magenantrum 3 cm proximal des Pylorus, jeweils eine Biopsie aus der kleinen Krümmung und großen Krümmung und vom oberen Drittel des Magen Corpus, auch jeweils eine Biopsie aus der kleinen Krümmung und großen Krümmung. Jeweils eine Biopsie aus den beiden Lokalisationen diente für den Urease-Schnelltest (HUT®, AstraZeneca, Wedel, Deutschland) (Mönkemüller 2008). Die Biopsie-Entnahme-Stellen sowie die histologische Diagnostik entsprechen dem updated Sydney-System (Dixon, Genta et al. 1996). Die histologische Klassifizierung der Ösophagusschleimhaut erfolgte anhand der nach Vieth modifizierten Ismail-Beigi-Kriterien (Vieth, Ell et al. 2004; Vieth, Peitz et al. 2004). Bei 5 Patienten erfolgten elektronenmikroskopische Untersuchungen der Ösophagusbiopsate.

Die histopathologische Aufarbeitung wurde im Institut für Pathologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Direktor Prof. Dr. A. Roessner durchgeführt. Die Beurteilung erstellten auf dem Gebiet der gastrointestinalen Pathologie erfahrene Fachärzte für Pathologie des Instituts. Die Pathologen untersuchten die Proben verblindet und waren absichtlich nicht von den Zielen oder der Hypothesen der Studie informiert. Die Biopsieproben wurden direkt nach Entnahme in Formalin 4% fixiert, in Paraffin eingebettet und geschnitten. Die Präparate wurden routinemäßig mit Hämatoxylin-Eosin behandelt. Dabei werden

die Zellkerne blau und das Zellplasma rot gefärbt. Weiterhin kam die Giemsa Färbung zur Differenzierung des entzündlichen Infiltrates zur Anwendung. Die histologischen Befunde wurden pro Biopsieort hinsichtlich der enthaltenen Mukosatypen ausgewertet. Es wurde dabei unterschieden zwischen Antrum-Mukosa, Corpus-Mukosa, CTM (Cardia typische Mukosa) und SIM (spezialisierte intestinale Metaplasie = Barrett-Mukosa) (Peitz, Vieth et al. 2004). CTM wurde dann diagnostiziert, wenn ein foveoläres Epithel mit reinen mukösen Drüsen, jedoch ohne Parietalzellen gefunden wurde, die zudem eine gewundene Form aufwiesen. Die Unterscheidung zwischen Barrett-Mukosa und intestinaler Metaplasie der Cardia erfolgte nach den in Tabelle 1 dargestellten Kriterien (Peitz, Vieth et al. 2004).

Tabelle 1: Kriterien der Barrett-Schleimhaut (Peitz, Vieth et al. 2004)

	Barrett-Mukosa	IM der Cardia
Becherzellen	ja	ja
Präbecherzellen	ja	nein
Enterozyten	nein	ja
foveoläres Epithel	nein	ja
Cardiadrüsen	nein	ja
Typ der intestinalen Metaplasie	inkomplett	komplett

4.4 Elektronenmikroskopie

Das ausgewählte Gewebe wurde in 2,5% Glutaraldehyd fixiert und mit 2% Osmium Tetroxide fixiert, über eine aufsteigende Alkoholreihe (70 - 100 %) dehydriert, in Propylenoxid gewaschen und in Epon 812 mit einem Propylenoxid-Epon-Mix (60:40) über Nacht eingebettet (Weibel, Kistler et al. 1966; Vitali and Richardson 1998). Die semidünnen Schnitte wurden nach der Methode von Richardson gefärbt (Vitali and Richardson 1998).

Die stereologischen Techniken, die in dieser Studie Verwendung fanden, erforderten die Erzeugung von so genannten „isotropic uniform random“ (IUR) Schnitten (Reimer 1967). Das Erreichen einer Isotropie wurde erzielt, indem man die gewünschten Bereiche auf einer flachen Oberfläche ausrollte, bevor man sie in der üblichen Art und Weise einbettete. Daraufhin wurden ultradünne Abschnitte

von jeder Gewebeprobe geschnitten und anschließend auf 200 kupfernen Rasterfeldern aufgebracht. Die Rasterfelder wurden mit Citrat und Uranylacetat gegengefärbt und dann mit Karbon beschichtet, wodurch die Untersuchung mittels des Philips 301-Transmissionselektronenmikroskops ermöglicht wurde.

4.5 Statistik

Die endoskopisch und histologisch erhobenen Befunde wurden in Form einer anonymisierten Excel-Tabelle kategorisiert und statistisch ausgewertet. Die deskriptive und inferentielle Statistik wurde mit dem Programm SPSSTM Version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

Der Chi-Quadrat Test wurde für die qualitativen, der T-Test, zweier unabhängiger Stichproben für die stetigen Merkmale verwendet; wenn erforderlich wurde ggf. der exakte Test von Fisher verwendet. Wir arbeiteten mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%. Als signifikant wurden Ergebnisse mit einem p-Wert $< 0,05$ bewertet. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde durchgehend zweiseitig berechnet.

Eine graphische Darstellung erfolgte mit Boxplots mit 25., 50., und 75. Perzentilen (horizontale Linien der Boxen). Fehlerbalken geben die Spannweite an, Ausreißer und Extremwerte wurden ausgeschlossen. Die Anzahl der „Patientenanzahl“ (n) kann aufgrund der Tatsache variieren, dass teilweise mehr als eine Indikation oder Diagnose bestand, zum Teil wurde aufgrund eines Normalbefundes keine endoskopische Diagnose gestellt („normal, unauffällige Endoskopie“).

5 Ergebnisse

5.1 Allgemeine Daten

Insgesamt wurden 197 Patienten in die Studie eingeschlossen. 23 von den 220 gescreenten Patienten erfüllten wenigstens ein Ausschlusskriterium und konnten aus diesem Grund nicht weiter berücksichtigt werden. Die Studienpopulation beinhaltete 102 Frauen und 95 Männer, mit einem Durchschnittsalter von 55,5 mit einer Standardabweichung von rund 15 Jahren und einem Altersmedian von 56 Jahren. Da wir in unserer Studie das Hauptaugenmerk auf die gelben Flecken legen wollten, unterteilten wir die Patientengruppe in zwei Stichproben. In der Darstellung zeigt sich, dass die Stichproben bezüglich des Alters eine ähnliche Heterogenität besitzen (Abb. 13).

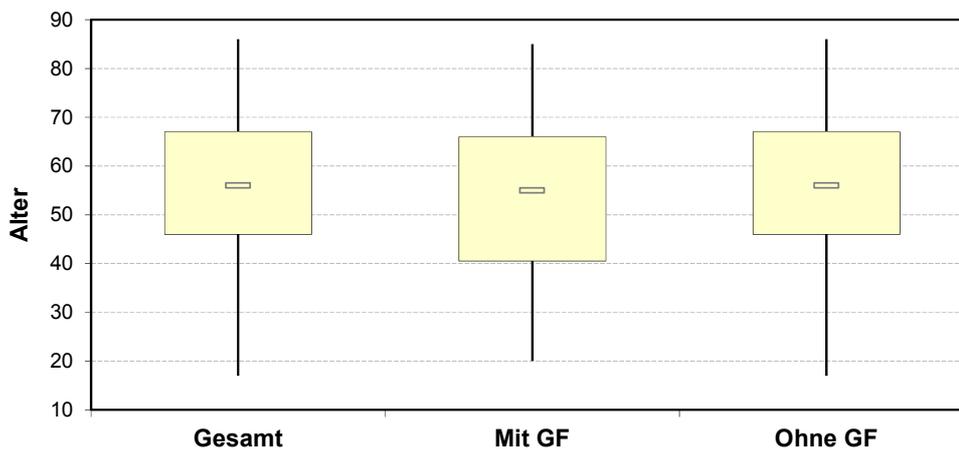


Abbildung 13: Boxplot-Altersverteilung

Es bestand kein signifikanter Altersunterschied zwischen den Patienten mit und ohne GF.

Die häufigsten Indikationen für die Gastroskopien waren epigastrische Schmerzen bei 42 Patienten (24,4%), Refluxbeschwerden bei 36 Patienten (20,9%) oder Anämie bei 27 Patienten (15,6%) (Abb. 14).

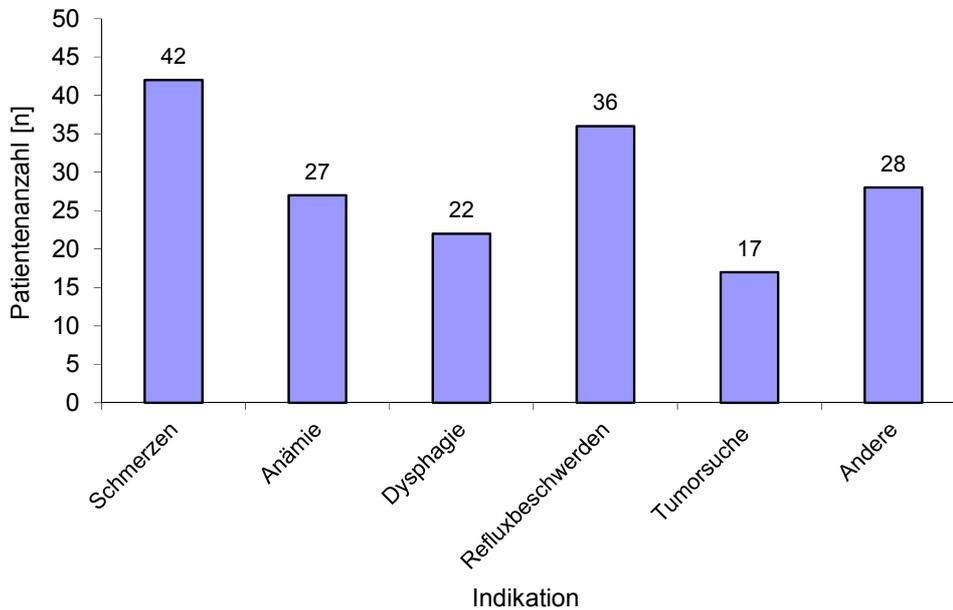


Abbildung 14: Indikation der Ösophagogastrroduodenoskopie

5.2 Endoskopische Diagnosen

Als endoskopische Diagnosen wurden bei 79 Patienten (41%) Gastritis und bei 36 Patienten (20%) eine erosive Ösophagitis angegeben (Abb. 15).

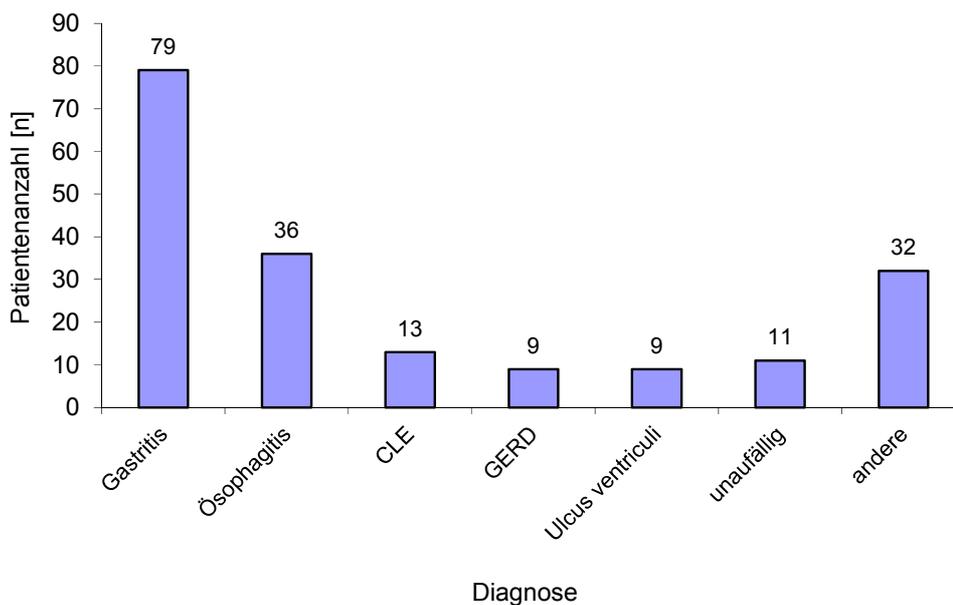


Abbildung 15: Endoskopische Diagnose

Die Hauptindikationen der Untersuchung bei Patienten mit GF waren Bauchschmerzen und Dyspepsie (Abb. 16).

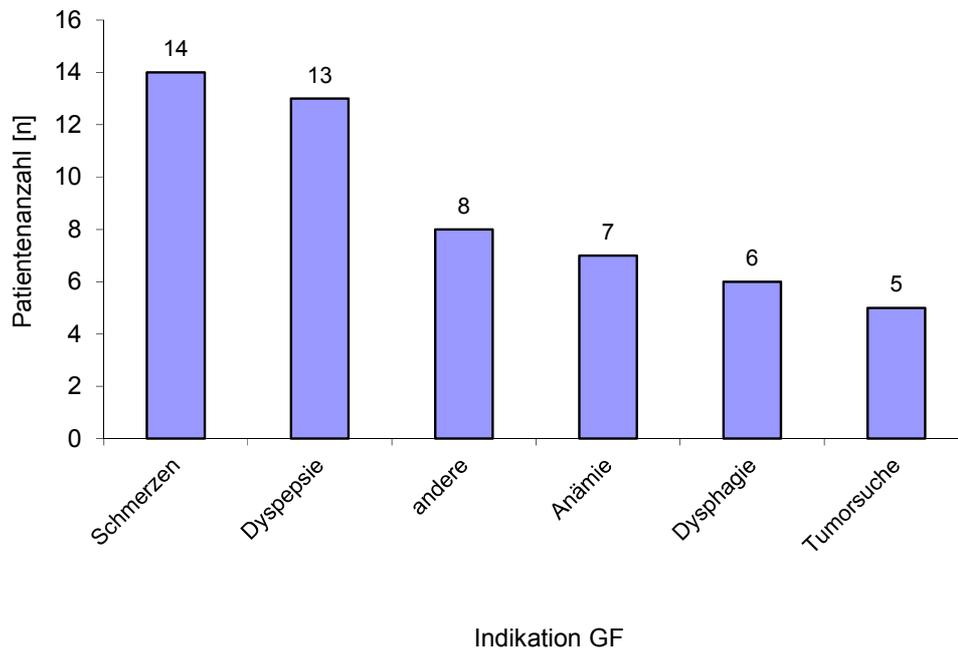


Abbildung 16: Indikation bei Patienten mit GF

Die Hauptdiagnosen bei Patienten mit GF waren Gastritis und Ösophagitis (Abb. 17).

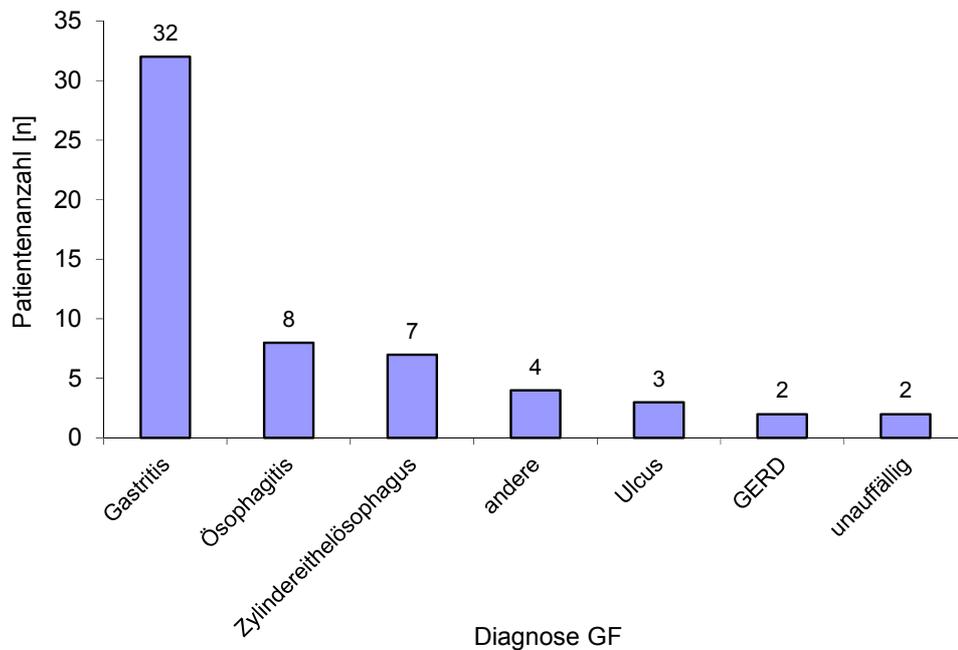


Abbildung 17: Diagnosen bei Patienten mit GF

Die Hauptindikationen bei Patienten ohne GF waren Bauchschmerzen und Refluxbeschwerden (Abb. 18).

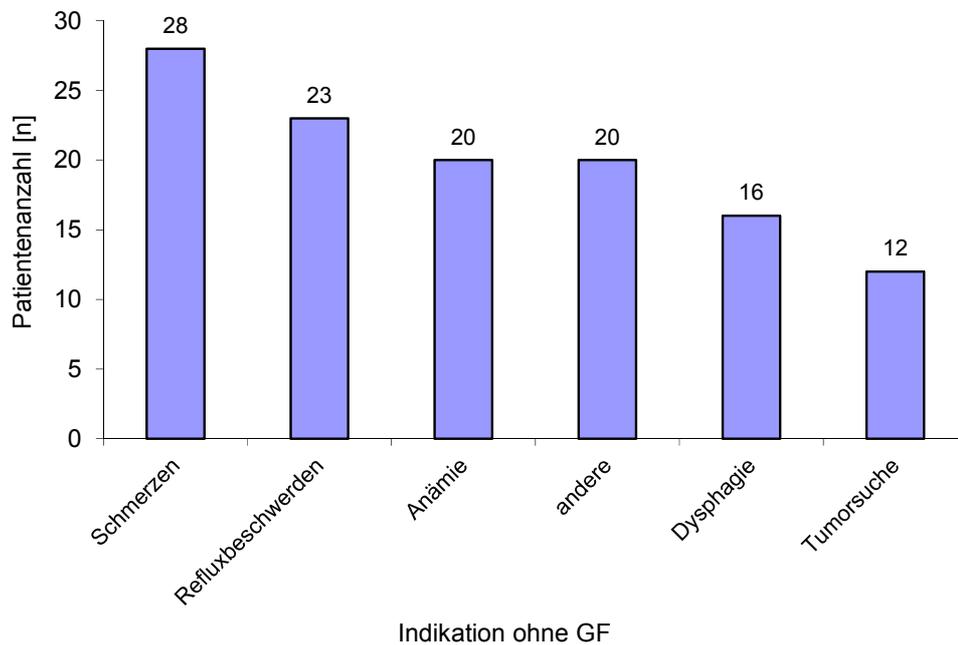


Abbildung 18: Indikation bei Patienten ohne GF

Die Hauptdiagnosen bei Patienten ohne GF waren Gastritis und Ösophagitis (Abb. 19).

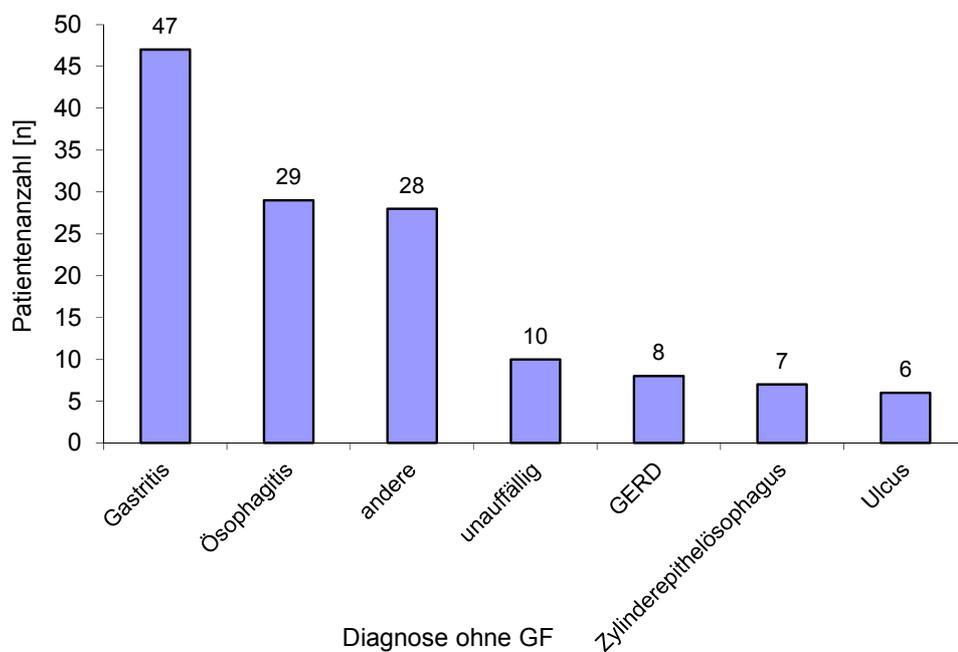


Abbildung 19: Diagnose bei Patienten ohne GF

In der ersten Auswertung der gesamten Diagnosen schien bei einem p- Wert von $< 0,05$ das Auftreten einer Gastritis einen statistischen Zusammenhang mit dem Auftreten von Gelben Flecken zu haben (Tab. 2). Im direkten statistischen Vergleich zwischen Gelben Flecken und Gastritis war jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang erkennbar (Tab. 3).

Tabelle 2: Statistische Signifikanz Indikation Diagnosen

Merkmal bei Pat. mit oder ohne GF	p- Wert
Indikationen	0,95
Diagnosen	0,02

Tabelle 3: Statistische Signifikanz Gastritis

Merkmal	GF (n=49)	keine GF (n=102)	p- Wert
Gastritis	40	90	0,54

Makroskopisch stellte sich bei 51 der untersuchten Patienten (26,8%) ein Zylinderepithelösophagus dar (Abb. 20). Die Ausdehnung der Zungen von Zylinderepithel betrug im Mittel 8mm (1-50 mm) (Abb. 22).

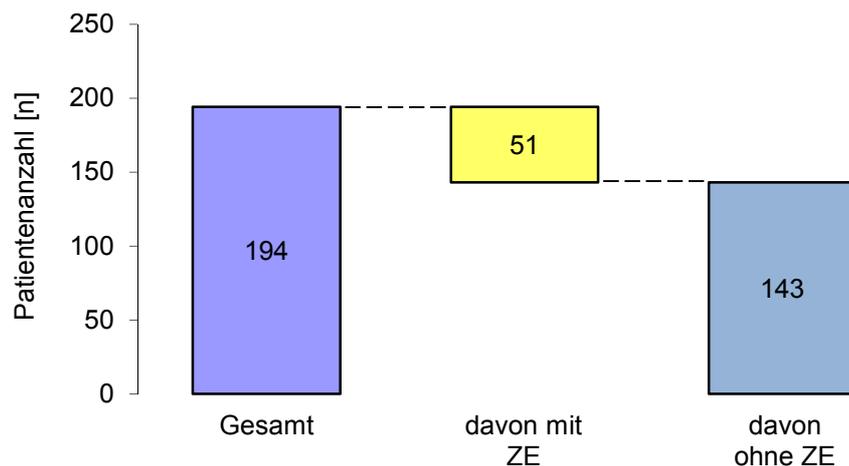


Abbildung 20: Patientenanzahl mit/ ohne Zylinderepithelösophagus

In der statistischen Auswertung zeigte sich ein signifikant häufigeres Auftreten eines CLE bei Patienten die gelbe Flecken aufwiesen (Abb. 21).

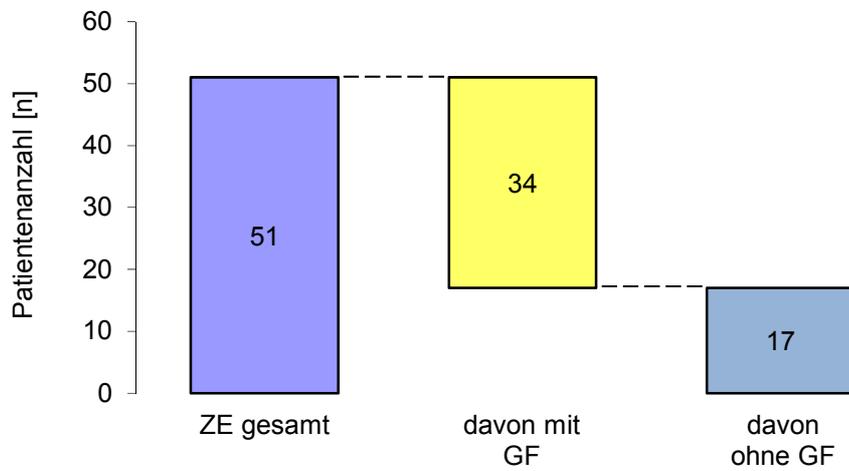


Abbildung 21: Zylinderepithelösophagus mit/ ohne GF

Die Ausdehnung des Zylinderepithels bei Patienten mit oder ohne gelbe Flecken bot keinen statistischen Zusammenhang.

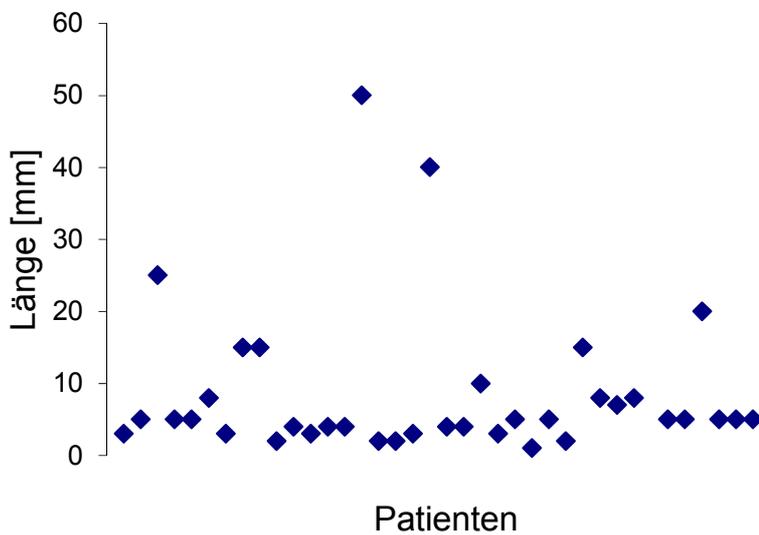


Abbildung 22: Länge Zylinderepithel

Die Lokalisation der Z-Linie betrug im Mittel 39 cm (38,6 – 39,7 cm) ab ore, gemessen von der Zahnreihe (Abb. 23). Auch hier war kein Unterschied bzgl. der Lokalisation zwischen den beiden Stichproben erkennbar.

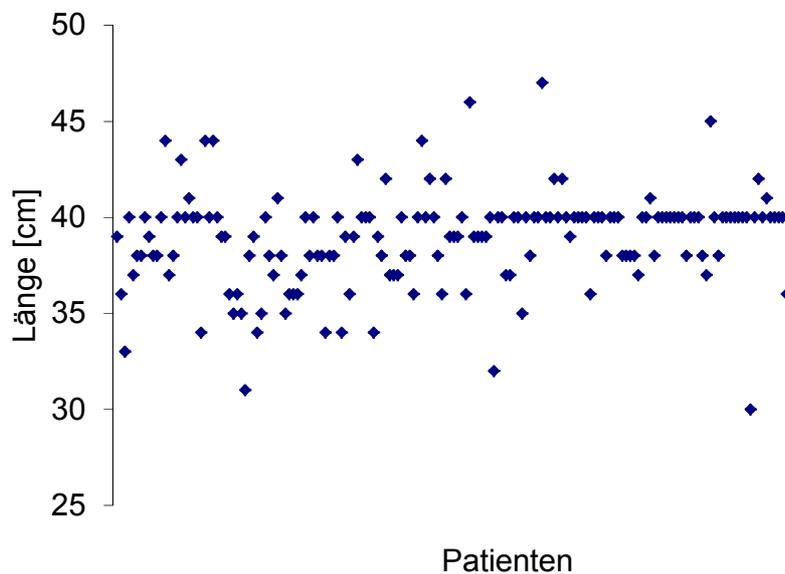


Abbildung 23: Lokalisation Z-Linie ab ore

Die Diagnose Barrett-Ösophagus wurde 6 mal histologisch diagnostiziert. Inseln von Zylinderepithel im Ösophagus wurden 42 mal endoskopisch diagnostiziert. Hiatushernien waren bei 71 der Patienten zu finden, was immerhin 27% des Patientenkollektivs ausmacht. Eine glykogene Akanthose wurde bei 119 Patienten (61%) endoskopisch gesehen. Inlet Patches konnten bei 11 Probanden (5,7%) endoskopisch gesichert werden.

Insgesamt wurden bei 59 Patienten (30%) gelbe Flecken endoskopisch dokumentiert (Abb. 24 bis 30).

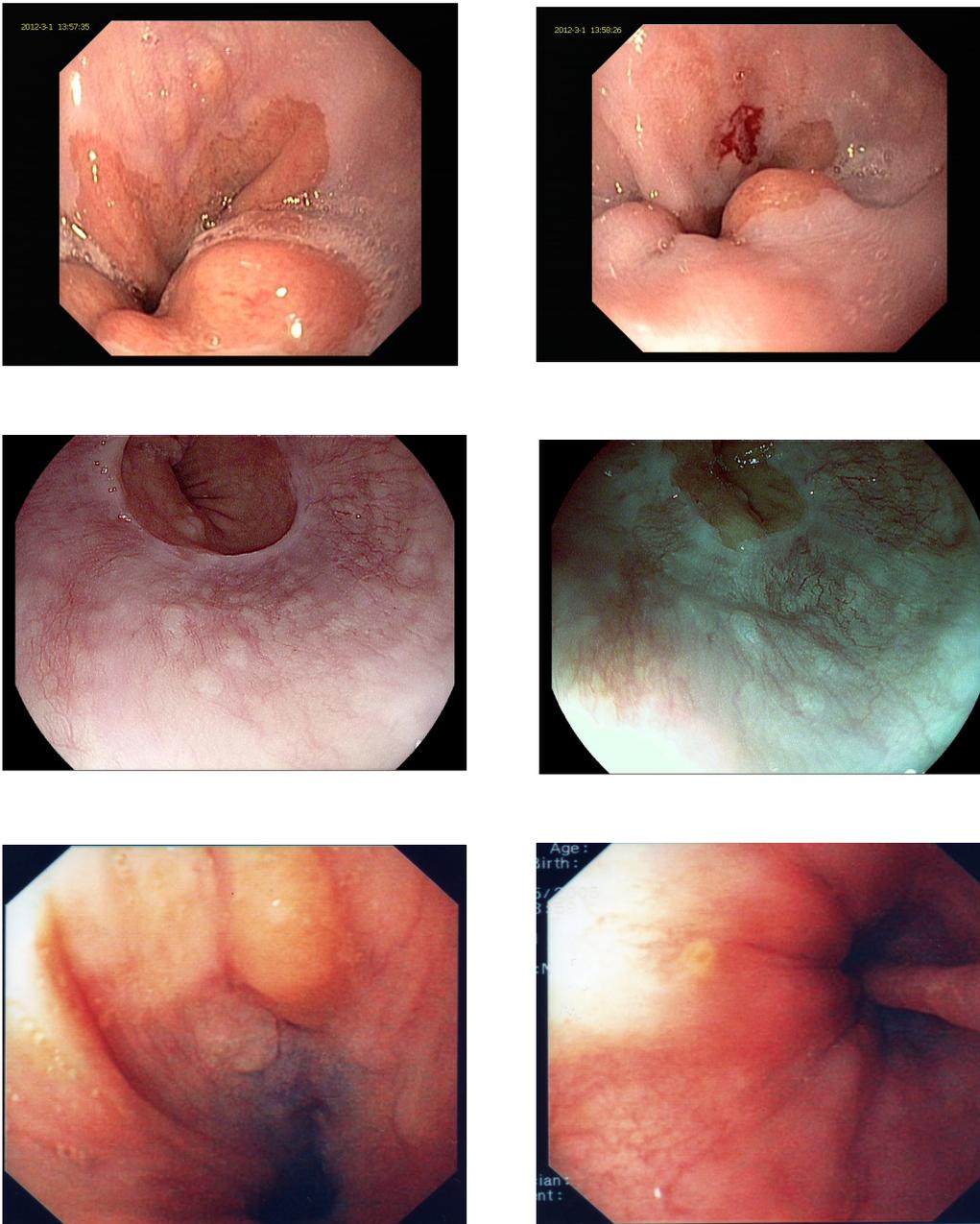


Abbildung 24: Endoskopisches Spektrum der gelben Flecken/ Plaques im distalen Ösophagus

Die oberen Abbildungen zeigen zwei kleine GF. Rechts wird klar dokumentiert, dass eines der Erhabenheiten mit der Zange gefasst wurde. Die mittleren Fotos zeigen multiple kleine GF. Das untere Foto links zeigt einen großen GF und im unteren Foto rechts ist ein solitärer kleiner GF zu sehen.

Die gelben Flecken hatten folgende endoskopische Charakteristika (Abb. 24 bis 30):

- a) die Lage befand sich stets oberhalb der Z-Linie (100%)
- b) die Entfernung von der Z-Linie nach proximal variierte von 1 bis 20 mm, durchschnittlich 12 mm
- c) die Größe variierte von 2 bis 10 mm
- d) größtenteils (60%) bestand eine zystische Konfiguration
- e) 75% der GF traten multipel auf

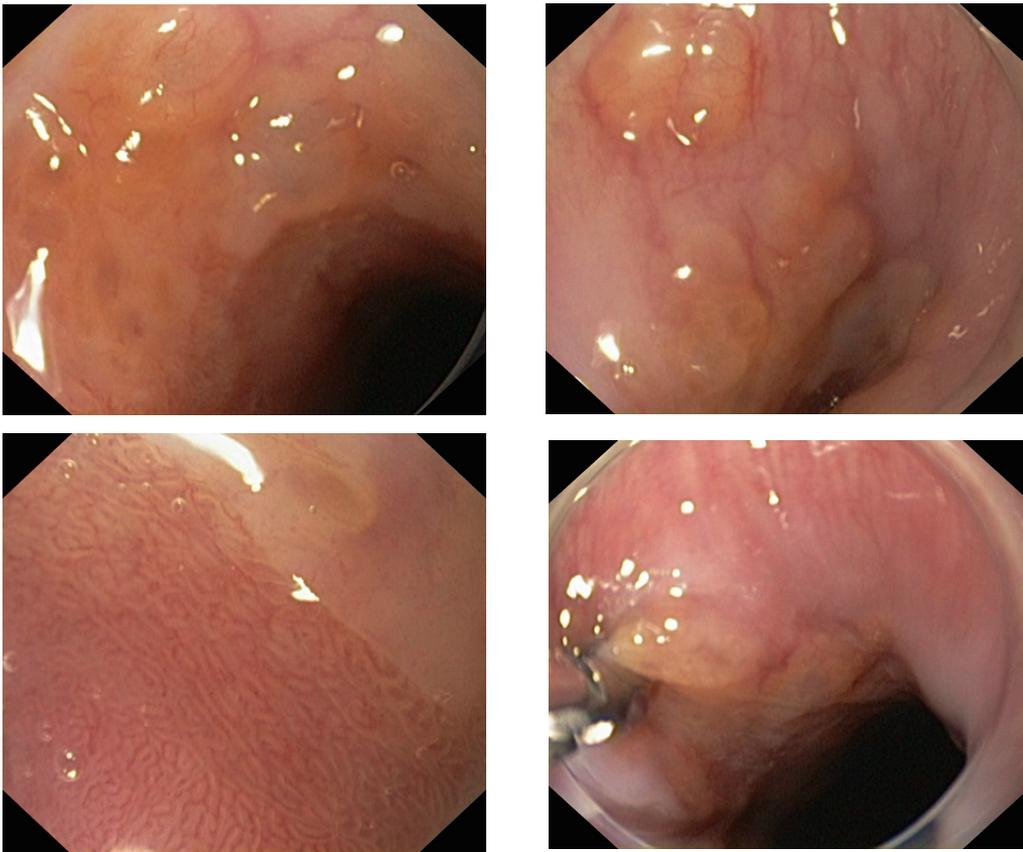


Abbildung 25: Magnifikationsendoskopische Erscheinung von GF

Die zystische Form der GF ist klar zu erkennen. In den oberen Fotos liegen die GF 15 bis 20 mm oberhalb der Z-Linie. Im unteren Foto links ist der GF 1-2 mm oberhalb der Z-Linie. Das untere Foto rechts dokumentiert die exakte Probeentnahme.

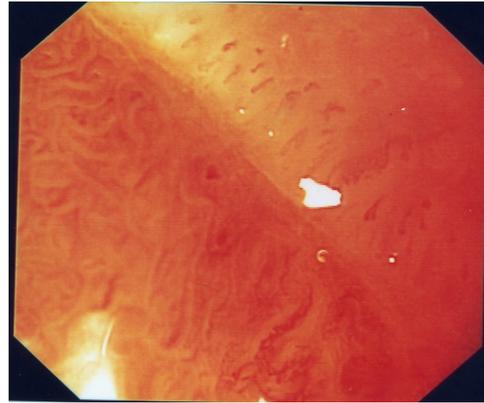


Abbildung 26: Gelbe Flecken/ Plaques am gastroösophagealen Übergang

Links: Cardia magnifikationsendoskopisch mit GF oberhalb der Z-Linie. Das Pit Pattern der Cardia ist punkt- bis ovalförmig. Bei der histologischen Untersuchung korrespondiert die punktförmige Mukosa mit einer „Fundusmukosa“ mit oxyntischen und Parietalzellen. Die Mukosa mit ovalem Pit Pattern wird als „Cardia“ (CTM) beschrieben. Im Gegensatz ist das Pit Pattern der Cardia auf dem rechten Bild gyriert und cerebriform. Histologisch zeigte sich hier eine intestinale Metaplasie. Im rechten Bild ist kein GF zu erkennen. Dieser Patient litt unter Barrett-Ösophagus (short-segment) und erosiver Ösophagitis.

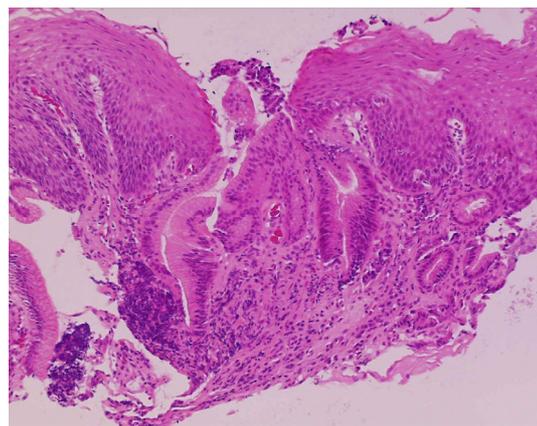
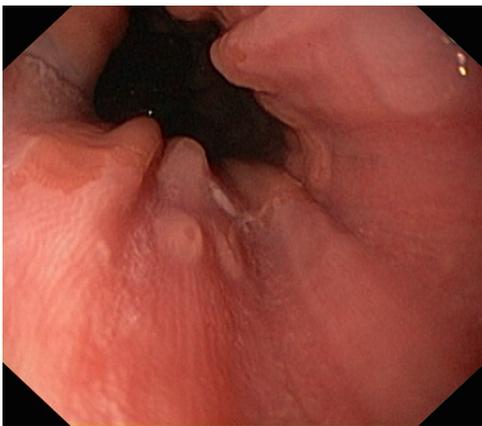


Abbildung 27: Eruptierter GF

Im Bild oben links ist an der Spitze der GF Zylinderepithel zu erkennen. Rechts ist eine Histologie der eruptierten GF Zyste (sog. „Insel auf dem GF“) zu sehen. Diese zeigt heterotopische Cardiamukosa. Auf beiden Seiten ist Plattenepithel vorhanden. Das Zylinderepithel „verbirgt“ sich unter dem Plattenepithel.

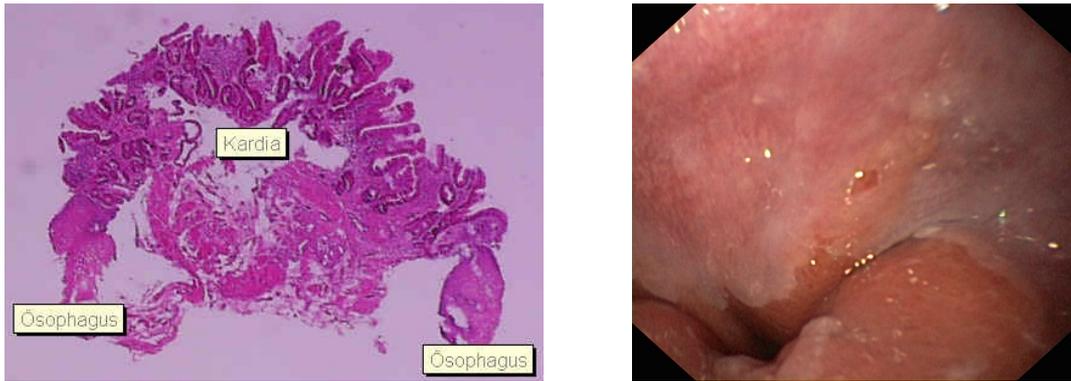


Abbildung 28: Outlet patch bzw. distale Magenheterotopie

Die Histologie (Foto links) der gelben Plaque mit Insel (siehe endoskopisches Bild rechts) zeigt eine Heterotopie („Kardia“). Rundherum ist nicht verhornendes Plattenepithel vorhanden. Dieses Beispiel und jenes in Abbildung 27 bestätigen die Existenz von Heterotopien unterhalb der Plattenepithelmukosa. Biopsien von normal aussehendem Plattenepithel sind nicht mit „vergrabener“ Zylinderepithel assoziiert (siehe Abb. 30).

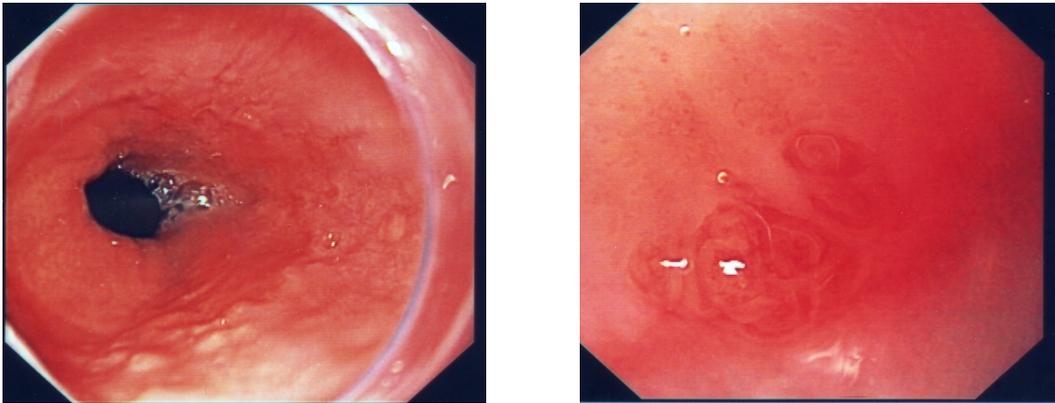


Abbildung 29: Gelbe Plaques und Insel von Zylinderepithel

Links multiple gelbe Plaques. Rechts ein magnifikationsendoskopisches Bild mit charakteristischem Pit Pattern einer Metaplasie wie bei Barrett.

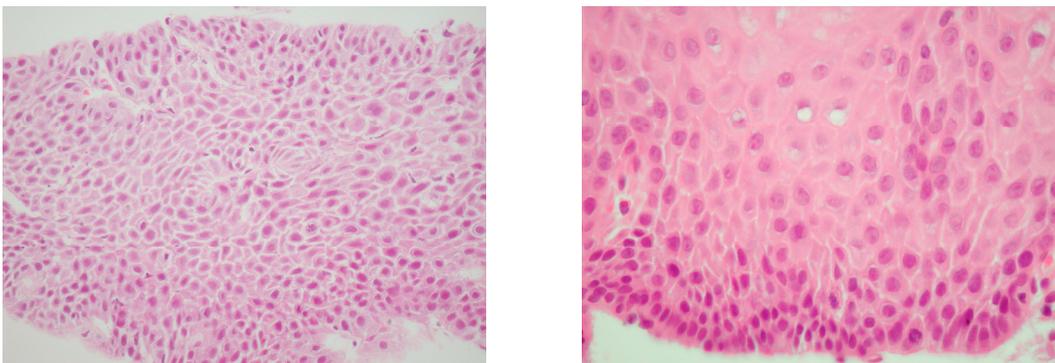


Abbildung 30: Refluxoesophagitis

Die Histologie von einem endoskopisch normal aussehenden distalen Ösophagus zeigt eine Dilatation der Interzellularspalten (links) und eine Basalzellenhyperplasie (rechts). Biopsien von endoskopisch normal aussehendem Plattenepithel waren nicht mit „vergrabener“ Zylinderepithel oder „Drüsen“ assoziiert.

In zwei Fällen (1%) wurden distale Magenheterotopien gefunden (Abb. 31). Ob diese Erscheinung ein Zusammenhang mit GF, Inseln oder Zylinderepithelösophagus hat, kann durch unsere Studie nicht bestätigt werden. Interessant jedoch ist die Existenz dieser klar erkennbaren Läsionen.

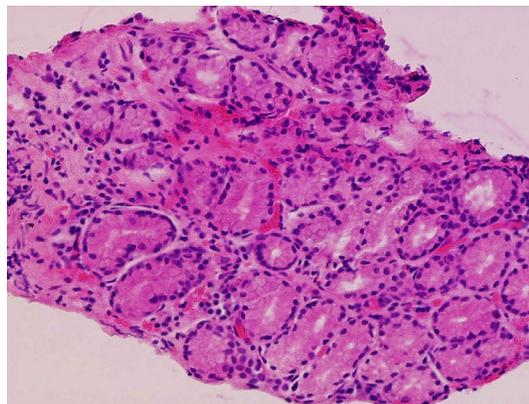
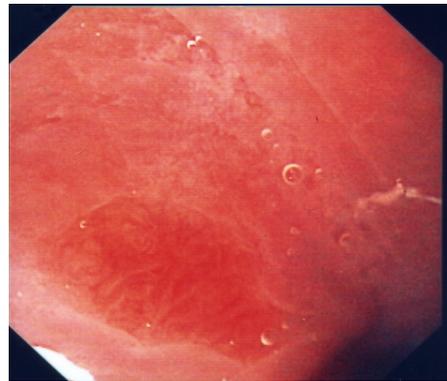


Abbildung 31: Distaler „Inlet Patch“ („outlet patch“)

Kaum von einem proximalen Inlet Patch zu unterscheiden. Es ist möglich, dass die Inseln sich in größere Heterotopien verwandeln. Auch histologisch ist diese Heterotopie nicht von einer proximalen Heterotopie (Inlet Patch) zu unterscheiden.

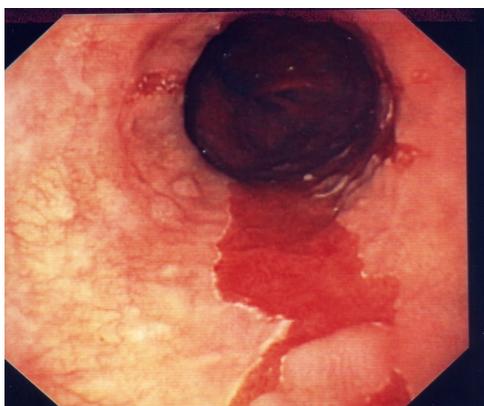


Abbildung 32: Barrett Ösophagus und gelbe Plaques bzw. Flecken

Die GF sind auf der linken Seite des endoskopischen Bild klar sichtbar.

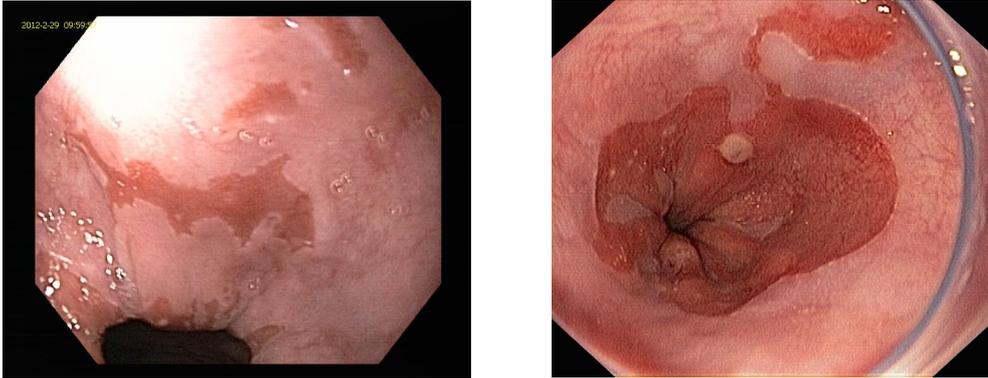


Abbildung 33: Inseln (und „Halbinseln“) von Zylinderepithel

Es besteht die Möglichkeit, dass diese Inseln (Foto links) und „Halbinseln“ (Foto rechts) größer werden oder nur durch Zufall mit einem Barrettepithel assoziiert sind. Inseln von Zylinderepithel sollten nicht mit Inseln von Plattenepithel verwechselt werden. Diese Plattenepithelinseln liegen inmitten der zylinderepithelbedeckten Ösophagumukosa (CLE, inkl. Barrett-Ösophagus) (Foto rechts). Takubo, Vieth et al. haben gezeigt, dass diese Plattenepithelinseln auch ösophageale Drüsen enthalten. Somit unterstützt der Befund von Plattenepithel inmitten von Zylinderepithel (CLE), dass in diesen Fällen der Ösophagus mit Zylinderepithel bedeckt ist. Takubo, Vieth et al meinen, dass diese Plattenepithelinseln inmitten von ZE ein pathognomonischer Befund für einen Barrett-Ösophagus sei. Diese Erkenntnis ist umso wichtiger bei Fällen von kurzem ZE oder short-segment Barrett's, wo das Öfferen im Befund geschrieben wird, dass das Gewebe aus dem „Magen“ oder der „Cardia“ stammt (Takubo, Vieth et al. 2005).

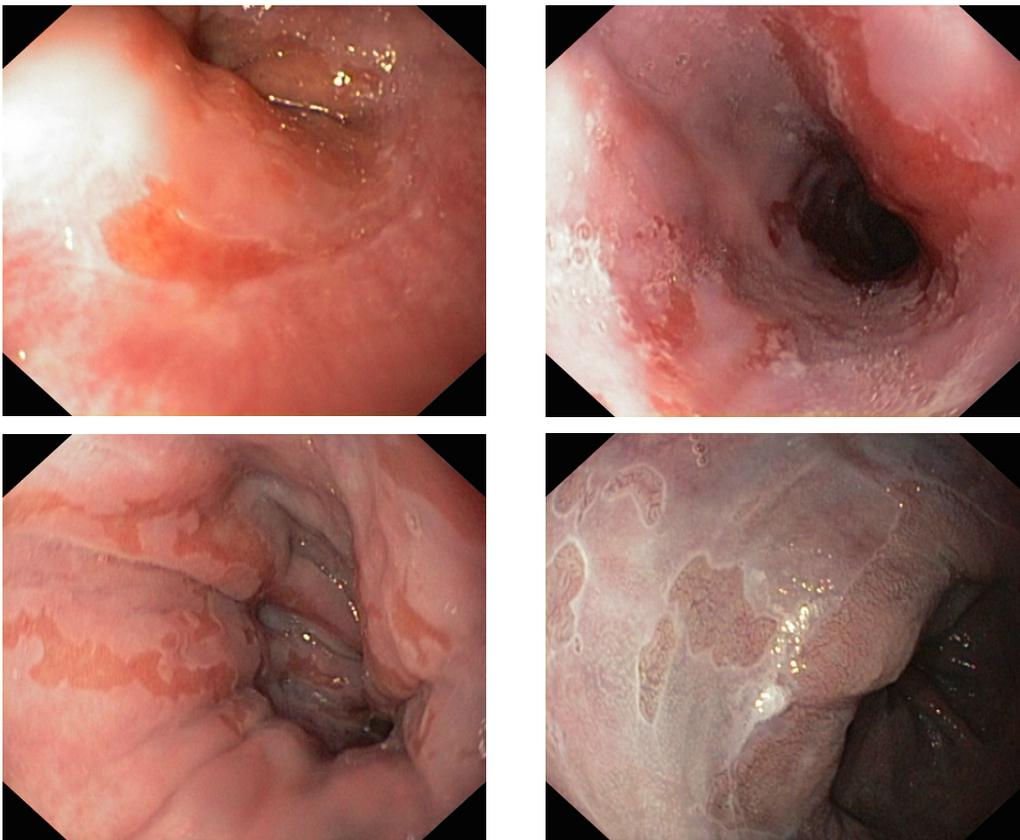


Abbildung 34: Inseln von Zylinderepithel im distalen Oesophagus

Verschiedene Variationen von Zylinderepithelinseln (und „Halbinseln“) assoziiert mit Barrett (siehe auch Abb. 33, oben rechts). Bild unten rechts im NBI und mit Essigsäure eingefärbt.

Da wir in unserer Studie ein Hauptaugenmerk auf die so genannten „Gelben Flecken“ legen wollten, unterteilten wir unsere Probanden in zwei Stichproben, und zwar in eine Gruppe mit gelben Flecken (n=59), und in eine zweite ohne gelbe Flecken (n=135) (Tabelle 4).

Tabelle 4: Statistische Signifikanz verschiedener Merkmale bei Patienten mit/ ohne GF

Merkmals (n)	Keine gelben Flecken	Gelbe Flecken	p-Wert
Männer (92)	72	20	0,97
Frauen (101)	62	39	0,011
CLE (43)	23	20	0,009
Ösophagitis (60)	49	11	0,024
Z-Linie	38,3 cm	38,6 cm	0,29

Die in den jeweiligen Gruppen erhobenen Befunde, sowohl endoskopisch als auch histologisch, verglichen wir miteinander. Da in der ersten Analyse auffiel, dass die gelben Flecken signifikant häufiger bei Frauen auftraten, verglichen wir die einzelnen endoskopischen und histologischen Merkmale auch geschlechterspezifisch.

Gelbe Flecken wurden in 30% der Endoskopien beschrieben (Abb. 35).

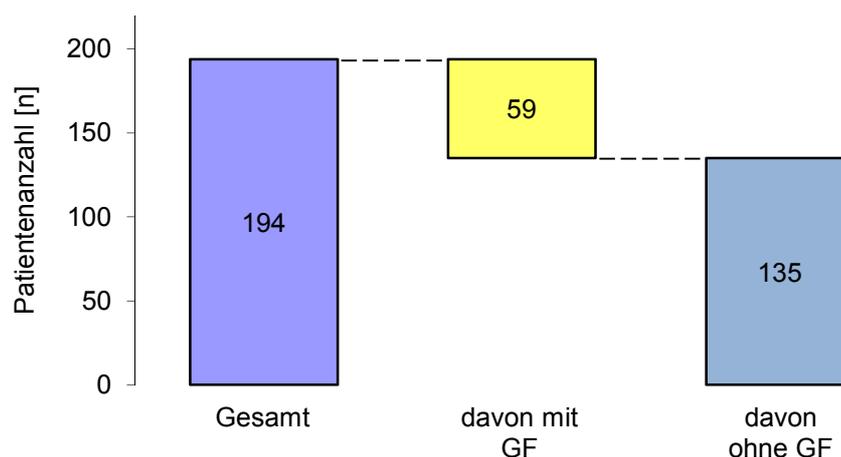


Abbildung 35: Anteil der Patienten mit GF

Gelbe Flecken traten häufiger bei Frauen als bei Männern auf. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,0011$) (Abb. 36) (Tabelle 4).

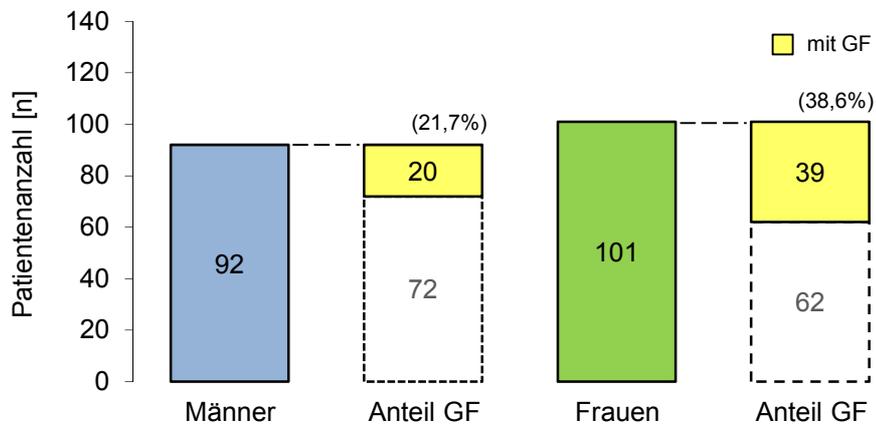


Abbildung 36: Geschlechterverteilung GF

Interessanterweise trat bei Patienten mit gelben Flecken weniger häufig eine Ösophagitis auf (Abb. 37). Dieser Unterschied war ebenfalls statistisch signifikant ($p < 0,024$) (Tabelle 4).

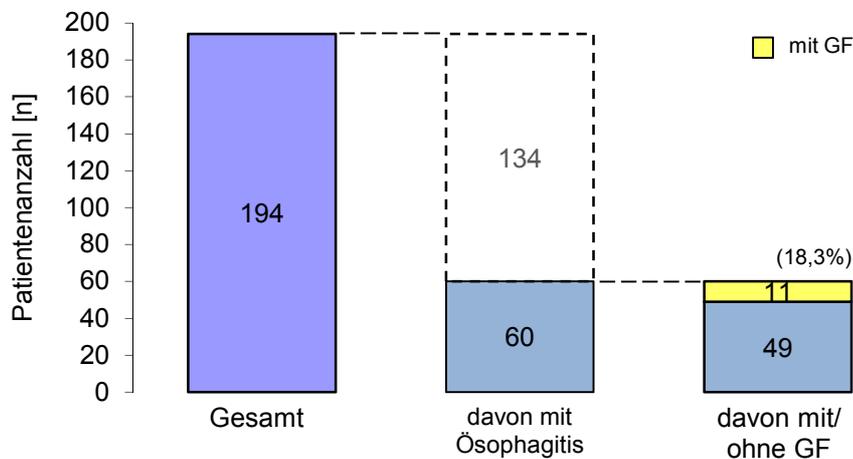


Abbildung 37: Auftreten von Ösophagitis bei Patienten mit GF

5.3 Histologische Diagnosen

Die histologischen Ergebnisse lassen sich in Biopsien des Magens, Ösophagus und speziell der gelben Flecken unterteilen.

Die Biopsien des Magens wurden hinsichtlich des Vorkommens von Gastritis, Helicobacterbefall und Atrophie ausgewertet (Abb. 38).

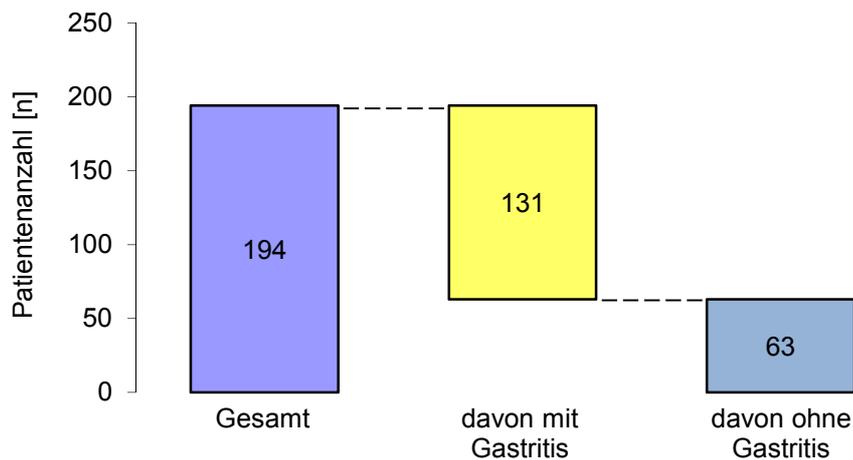


Abbildung 38: Anteil der Patienten mit Gastritis

Ein Drittel der Patienten hatte eine Helicobacter pylori-induzierte Gastritis (Abb. 39).

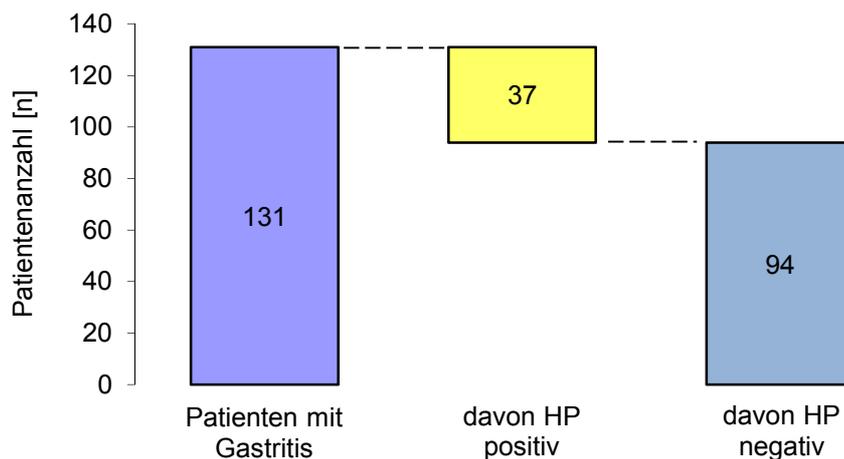


Abbildung 39: Anteil der Patienten mit helicobacter positiver Gastritis

Ein Zehntel der Patienten hatte eine atrophische Gastritis (Abb. 40).

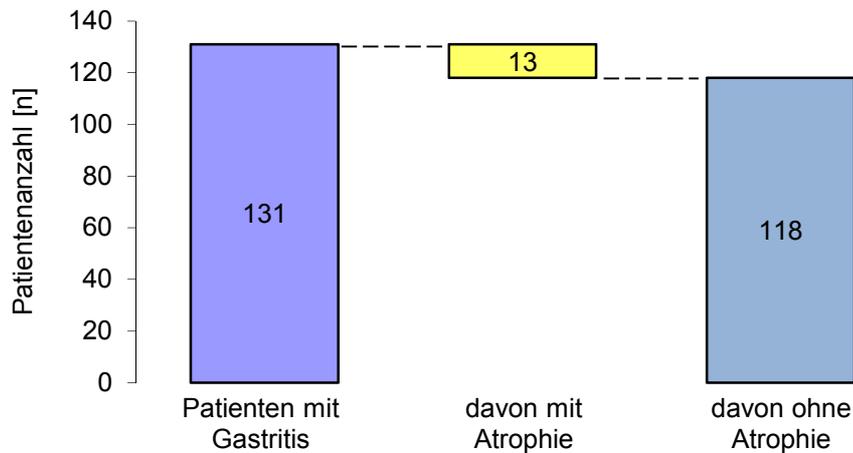


Abbildung 40: Anteil der Patienten mit atrophischer Gastritis

In den Ösophagusbiopsien wurde das Auftreten von Ösophagitiden, Zylinderepithelösophagus, Barrett-Ösophagus, intestinaler oder gastraler Metaplasie ausgewertet und in Beziehung zu den endoskopischen Ergebnissen gesetzt. Wie schon erwähnt, war ein statistisch signifikanter inverser Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Ösophagitis und dem Auftreten von gelben Flecken zu erkennen ($p < 0,024$) und ein statistisch signifikantes häufigeres Auftreten eines Zylinderepithelösophagus bei Patienten mit gelben Flecken ($p < 0,009$).

Betrachtet man die Ösophagitis isoliert bei dem weiblichen Geschlecht mit gelben Flecken, wurde diese nicht signifikant weniger diagnostiziert. Die Diagnose eines Zylinderepithelösophagus bei Frauen mit gelben Flecken zeigte eine Tendenz zum häufigeren Auftreten, war statistisch aber nicht signifikant (Tab. 5).

Tabelle 5: Statistische Signifikanz verschiedener Merkmale bei Patienten mit/ ohne GF

Weibliches Kollektiv (n= 101)	Keine gelben Flecken	Gelbe Flecken	p- Wert
Ösophagitis (27)	19	8	0,36
CLE (20)	9	11	0,09

Hinsichtlich der weiteren Diagnosen ließen sich keine zusätzlichen statistischen Zusammenhänge erkennen. Eine intestinale Metaplasie war nur bei 16 Patienten,

eine gastrale Metaplasie bei 21 Patienten zu finden. Ein Barrett-Ösophagus konnte bei 6 Probanden histologisch diagnostiziert werden.

In 74 Fällen wurde eine Biopsie der Cardia nach oben genannten Kriterien entnommen und jedes Mal eine Carditis diagnostiziert. Da keine unauffälligen Befunde existierten, ist eine statistische Auswertung nicht möglich.

Des Weiteren fiel im Laufe der Auswertungen der histologischen Daten auf, dass überdurchschnittlich häufig bei den pathologischen Beschreibungen der Biopsien der gelben Flecken muköse Drüsen beschrieben wurden. Ebenso häufig wurde in der Histologie der gelben Flecken eine gastrale Metaplasie beschrieben.

(Abb. 42, 43 und 44).

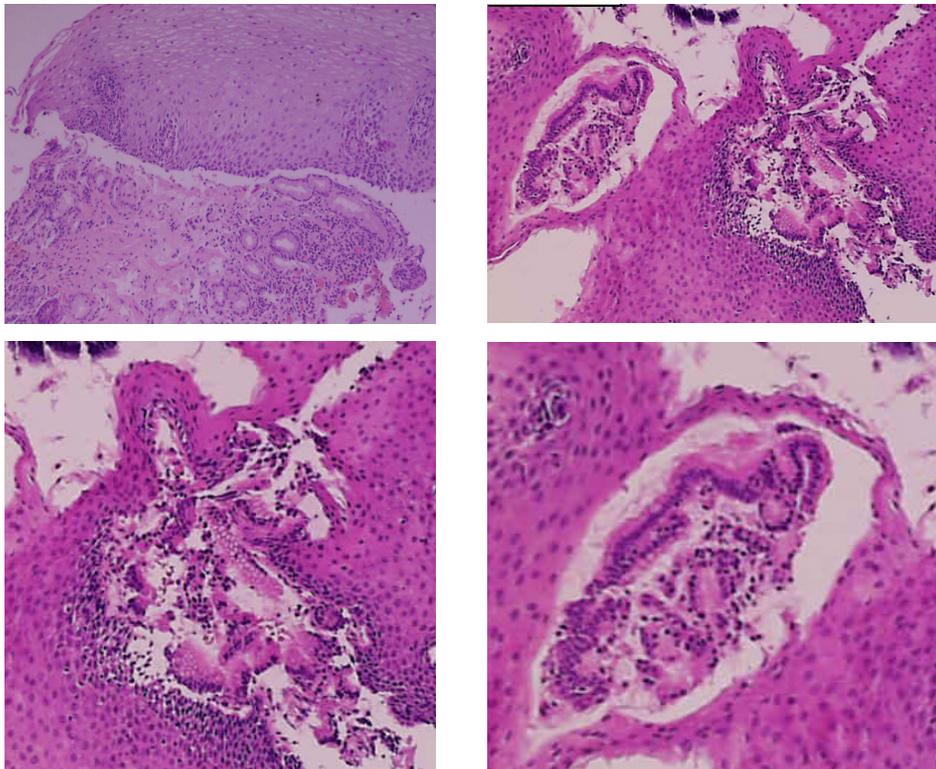


Abbildung 41: Histologisches Spektrum der gelben Flecken

Klar zu erkennen ist die Präsenz von Zylinderepithelzellen unterhalb der Plattenepithelmukosa des Ösophagus (Foto oben links). Das Zylinderepithel und Drüsengewebe lag in vielen Fällen in „zystischen,“ Strukturen (Fotos oben rechts und unten links und rechts). Das Zylinderepithel bildete einen „Wall“ rund um die Zylinderepithelzellen (Foto unten rechts).

Histologische Zeichen der Entzündung fassten wir als Ösophagitis zusammen.

Histologisch wurden in den meisten (75%) gelben Plaques bzw. Flecken entweder muköse Drüsen, gastrale Metaplasie, pankreatische Metaplasie oder intestinale Metaplasie beschrieben. In einem Viertel der Biopsate zeigte sich nur Plattenepithelmukosa (Abb. 42).

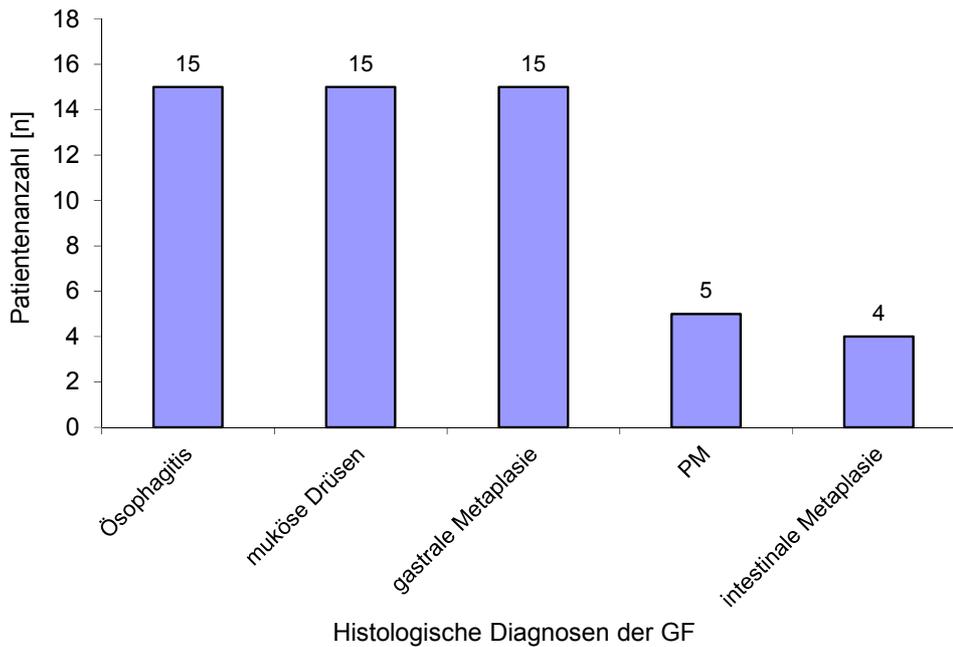


Abbildung 42: Histologische Diagnosen der gelben Flecken

In den Biopsien der „normalen Ösophagusschleimhaut“ hingegen, die bei jedem Patienten routinemäßig entnommen wurde, wurden diese Drüsen nicht beschrieben.

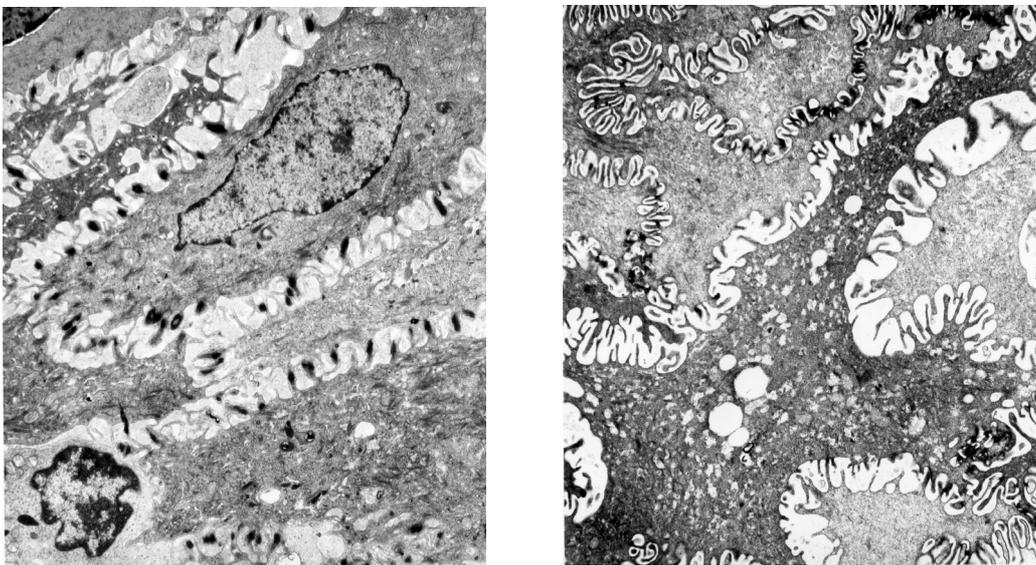


Abbildung 43: Elektronmikroskopisches Bild des distalen Ösophagus

Die Interzellularspalten sind etwas erweitert (Philips 301-Transmissionselektronenmikroskops, Fotoabzüge mit Kodak SO163 Film, P960, Kodak, New York, New York, Vergrößerung 3000 X) (Mönkemüller 2008, Prof. F. Dombrowski).

Drüsen und Zylinderepithelzellen konnten auch elektronenmikroskopisch in Biopsien von gelben Flecken/ Plaques demonstriert werden (Abb. 44 und 45).

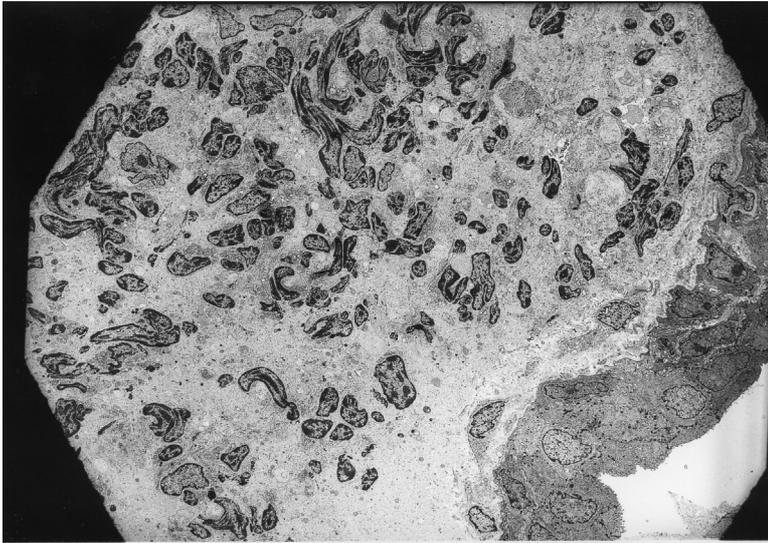


Abbildung 44: Elektronmikroskopisches Bild eines gelben Flecken/ Patches

Im Bild ist muzinöses Material sichtbar aber keine verhornende Plattenepithelzellen. (Philips 301-Transmissionselektronenmikroskop, Fotoabzüge mit Kodak SO163 Film, P960, Kodak, New York, Vergrößerung 1000 X) (Prof. Dr. Mönkemüller 2008, Prof. Dr. F. Dombrowski).

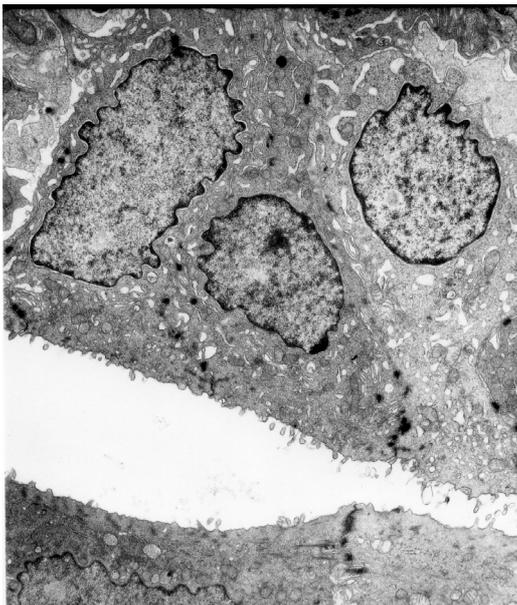


Abbildung 45: Elektronmikroskopisches Bild eines gelben Flecken/ Patches

In diesem Bild zeigt sich Zylinderepithel in einem GF (Philips 301-Transmissionselektronenmikroskop, Fotoabzüge mit Kodak SO163 Film, P960, Kodak, New York, Vergrößerung 3000 X) (Prof. Dr. Mönkemüller 2008, Prof. Dr. F. Dombrowski).

6 Diskussion

Der gastroösophageale Übergang ist eine Region, die häufig von Entzündungen, Metaplasien oder auch Tumorerkrankungen befallen ist. Der Pathomechanismus hierfür ist noch nicht eindeutig geklärt. Ebenso wird in der Literatur noch immer über eine einheitliche Definition des gastroösophagealen Überganges diskutiert. Unsere Studie machte es sich zur Aufgabe den Ösophagus endoskopisch und histologisch zu charakterisieren mit Fokussierung auf Schleimhautveränderungen, die in Form von gelben Flecken im GEJ in Erscheinung traten.

In den Beschreibungen des oberen Gastrointestinaltraktes aus dem Workshop „Paris Classification“ werden Drüsen im distalen Ösophagus beschrieben, die endoskopisch das Aussehen von gelblichen Flecken haben (Lambert 2005). Jedoch werden in dieser kurzen Beschreibung keine weiteren Aussagen über die Existenz von distalen Oesophagusheteropien, wie in unserer Arbeit zum ersten Mal beschrieben wurde.

Wir sahen, dass in 30% der durchgeführten Gastroskopen gelbe Erhabenheiten (Flecken bzw. Plaques) vorhanden waren. Diese mukosalen Erhabenheiten standen in einem signifikant statistischen Zusammenhang mit einem Zylinderepithelösophagus, mit weniger häufig auftretender Refluxösophagitis und mit dem weiblichen Geschlecht. Histologisch zeigten sich in den biopsierten Flecken statistisch signifikant häufiger Drüsen und Magenheterotopien. Dies bestätigt unsere Hypothese, dass die gelben Flecken eine Heterotopie des distalen Ösophagus sind. Trotz gehäuftem Auftreten von Zylinderepithelösophagus bei Patienten mit gelben Flecken konnten wir keine erhöhte Inzidenz von einem Barrett-Ösophagus bei diesen Patienten beobachten. Eine mögliche Schlussfolgerung wäre, dass diese muköse Drüsen in den „normalen“ Ösophagusbiopsien von dem untersuchenden Pathologen nicht beschrieben wurden, da sie in der physiologischen Ösophagusschleimhaut zum histologischen Bild „dazugehören“ und deshalb zu einem unauffälligen Befund beitragen. Dies ist jedoch unwahrscheinlich, da unsere Kontrollbiopsien des ösophagealen Plattenepithels in keinem Falle Drüsen oder Heterotopien zeigten. Außerdem zeigten wir, dass in etwa 50% der Fälle Heterotopien und Metaplasien

vorhanden waren. Ein Vorteil unserer Studie ist, dass der Pathologe verblindet und mit Absicht nicht vom Ziel oder der Hypothese der Studie informiert war.

Hier stellt sich die Frage nach der Herkunft und der Funktion dieser Drüsen. Mit dem Hintergrund des verminderten Auftretens von Ösophagitis bei Patienten mit gelben Flecken liegt der Schluss nahe, dass diese Drüsen einen protektiven Einfluss auf die Ösophagusschleimhaut haben. Möglicherweise schützt die Absonderung von Muzinen und anderen Substanzen vor Ösophagiden. Interessant wäre hier sicherlich die weitere Untersuchung mithilfe der Immunohistochemie auf die Expression von Trefoil Factors (engl. trefoil factor family) TFF), insbesondere TFF3. TFF sind Proteine, die im Gastrointestinaltrakt aber auch in vielen anderen Geweben wie z.B. dem Respirationstrakt, Gehirn oder Pankreas mit Muzinen koexprimiert werden. Ihre Funktion besteht in der Restitution und Regeneration von Schleimhäuten (Madsen, Nielsen et al. 2007). Insgesamt sind 3 verschiedene TFFs bekannt, die an verschiedenen Stellen im Gastrointestinaltrakt unterschiedlich exprimiert werden. TFF3 ist derjenige Faktor der im Ösophagus und der Cardia exprimiert wird, wo Faktor 1 und 2 physiologisch nicht nachweisbar sind (Peitz, Kouznetsova et al. 2004; Kouznetsova, Kalinski et al. 2006). In einer Studie von Peitz wurde die Expression und Sekretion von TFF 1-3 aus der Cardia, Antrum und Corpus untersucht (Peitz, Kouznetsova et al. 2004). Es zeigte sich eine höhere Expression von TFF3 in der Cardia bei Patienten mit Refluxoesophagitis. TFF3 scheint also eine protektive Rolle an der Cardia zu spielen. In einer anderen Studie von Kouznetsova et al. wurde die Expression und Sekretion von TFF 1-3 aus Drüsen des Ösophagus, Cardia, Antrum und Corpus untersucht. TFF3 scheint dieser Studie zufolge einen protektiven Einfluß auf die ösophageale Schleimhaut zu haben (Kouznetsova, Kalinski et al. 2006).

Ebenso häufig wurde in den histologischen Befunden der gelben Flecken eine gastrale Metaplasie beschrieben. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Hypothese einer Studie von Meining aus München, die vermuten, dass sich Inlet Patches im proximalen Ösophagus aus Retentionszysten bilden (Meining and Bajbouj 2010). Eine andere Hypothese, die von einer Gruppe um Robert D. Odze aufgestellt wurde nimmt an, dass die Drüsen Ursprung einer intestinalen Metaplasie seien, die sich über „Inseln“ zum Zylinderepithelösophagus weiterentwickeln. Diese Hypothese wird durch die Daten unserer Studie bekräftigt, wo die Koexistenz von

Inseln und Zylinderepitheloesophagus, und die Präsenz von intestinaler Metaplasie in 10% der Outlet Patches klar dokumentiert wurde. Zusätzlich existieren Daten in der Literatur die einen Zusammenhang zwischen der Exprimierung von CDX 2 Marker für intestinale Metaplasie, und einer up-regulation von TFF3 dokumentieren (Shimada, Koike et al. 2006).

Natürlich ist nicht auszuschließen, dass der Prozess rückläufig ist und diese „Inseln“ wieder verschwinden, um durch ein normales Plattenepithel ersetzt bzw. bedeckt zu werden (Hornick, Blount et al. 2005).

Meining und Kollegen untersuchten die Inlet Patches im proximalen Ösophagus (2010). Aufgrund der klinischen, endoskopischen und histologischen Erfahrungen vermuten die Autoren eine schrittweise Veränderung von verstopften ösophagealen Drüsen im proximalen Ösophagus, zu Retentionszysten, ausgekleidet mit Zylinderepithel. Diese Retentionszysten platzen auf und bilden eine fokale gastrale Heterotopie (Meining and Bajbouj 2010). Diese „revolutionäre“ Hypothese steht im Gegensatz zu dem vermuteten kongenitalen Ursprung der proximalen Ösophagusheterotopien von Ko und Chang (Ko and Chang 2006).

Diese Hypothese begründen die Autoren mit verschiedenen Studien, die herausfanden, dass der CLE und damit auch ein Barrett-Ösophagus den Ursprung in ösophagealen Drüsen findet (Meining and Bajbouj 2010). Begründet wird diese Annahme mit dem ähnlichen Muzin und Cytokeratin Profil von einem Barrett-Ösophagus und dem Profil welches in Inlet Patches und ösophagealen Drüsen vorherrscht (Bogomoletz, Geboes et al. 1988; Mandys, Lukas et al. 2003).

Die genannten Studien von Meining und Hornick unterstützen unsere Hypothese, dass die ösophagealen Drüsen der Ursprung einer intestinalen Metaplasie sein könnten (Fang, Das et al. 2011). Diese Drüsen treten als gelbliche Flecken im distalen Ösophagus in Erscheinung.

Diese Annahmen können durch die Ergebnisse unserer Studie noch untermauert werden, da wir bewiesen, dass bei Patienten mit gelben Flecken signifikant häufiger ein Zylinderepithelösophagus auftrat. Aufgrund dieser Tatsache möchten wir für diese Form von Heterotopie einen neuen Begriff etablieren: „Outlet-Patch“.

Der distale Ösophagus und der gastroösophageale Übergang sind Regionen, die häufig von Entzündungen, Metaplasien und Karzinomen betroffen sind. Jedoch nur bei einem geringen Anteil der betroffenen Patienten schreitet die Entzündung über eine Metaplasie und darüber zum Karzinom fort. Diese Progression ist individuell nicht vorhersagbar, da die Pathogenese nicht ausreichend geklärt ist. Grundlegend für das Verständnis des Pathomechanismus ist eine genaue Kenntnis der histologischen Veränderungen dieser Region. Es liegen viele Studien zur histologischen Charakterisierung der Cardia vor (Sarbia, Donner et al. 2002; Chandrasoma 2005; Lambert 2005; Odze 2005; Chandrasoma, Makarewicz et al. 2006), jedoch wenige schließen auch den distalen Ösophagus mit ein (Peitz, Vieth et al. 2004).

Die vorgelegte Arbeit hat das Ziel, die Ösophaguskulosa gründlich zu untersuchen, mit Fokussierung auf den distalen Anteil des Ösophagus, um das Vorkommen der „gelben Flecken“ in einen Kontext mit den dort erhobenen Befunden zu bringen. Der distale Ösophagus ist eine Zone, die unter pathologischen Bedingungen, einem Wandel des Epithels unterliegt und damit ein hohes Risiko zu entarten birgt. Allgemeine protektive Faktoren der ösophagealen Schleimhaut sind die Speichelproduktion, der Sphinctertonus, Zytokine, Faktoren der Interzellularspalten und die Motilität des Ösophagus (Neumann, Monkemüller et al. 2008; Monkemüller, Wex et al. 2009; Neumann, Monkemüller et al. 2011; Wex, Monkemüller et al. 2012). Unsere Studie zeigte eine inverse Korrelation zwischen erosiver Ösophagitis und dem weiblichen Geschlecht. In der Literatur gibt es Hinweise auf einer verminderte Inzidenz und Prävalenz von Ösophagitis bei Frauen (Ou, Tu et al. 2012; Wang, Hsu et al. 2012). Ob weibliche Hormone einen protektiven Einfluss auf die Ösophagusschleimhaut oder Ösophagussphinkertonus spielen, ist zu klären.

Eine weitere klinische Relevanz des Themas wird auch deutlich vor dem Hintergrund, dass Adenokarzinome des GEJ einerseits eine schlechte Prognose haben, andererseits eine steigende Inzidenz erkennen lassen (Mueller, Werner et al. 2004). In den westlichen industrialisierten Ländern weist das Adenokarzinom des unteren Ösophagus die steilste Inzidenzzunahme in den letzten 30 Jahren unter allen gastrointestinalen Tumorerkrankungen auf.

Der Zylinderepithelösophagus (CLE) der histologisch eine spezialisierte intestinale Metaplasie erkennen lässt, ist als Präneoplasie des Adenokarzinoms des distalen Ösophagus etabliert (Neumann, Monkemuller et al. 2008; Fang, Das et al. 2011; Souza, Freschi et al. 2011; Vieth, Langner et al. 2012). Allein diese Form der Metaplasie entspricht der Definition eines Barrett-Ösophagus (Van Eyken 2000; Fujita M, Fujimori T et al. 2005). Die Metaplasie-Dysplasie Karzinom Sequenz ist in der internationalen Literatur anerkannt (Mueller, Werner et al. 2004; Chandrasoma 2005; Preston and Jankowski 2006), einzig die zelluläre und molekulare Pathogenese ist noch weitestgehend ungeklärt. Ein erster Ansatz ist die Erkenntnis, dass die Prävalenz und die Ausdehnung der spezialisierten intestinalen Metaplasie mit dem Ausmaß des sauren gastroösophagealen Refluxes korreliert (Avidan, Sonnenberg et al. 2002). Aus diesem Grund werden spezifische Biomarker für die Überwachung der Barrettschleimhaut gesucht. Viel versprechende Anfänge sind die Erkenntnisse um Veränderungen in den Tumorsuppressorgenen p53 (Keswani, Noffsinger et al. 2006) und p16, den Proliferationsmarker Ki-67, den Promotor der Zellteilung Cyclin D1 (Flejou 2005; Preston and Jankowski 2006), die durch Gallereflux induziert werden (Spechler 2005; Jaiswal, Lopez-Guzman et al. 2006) und Alterationen im Ionenkanal hERG1 (Lastraioli, Taddei et al. 2006).

Ein weiterer Ansatz für die Charakterisierung eines Barrett-Ösophagus ist die Bestimmung der Expression von Muzinen und Lektinen mithilfe der Immunhistochemie (Warson, Van De Bovenkamp et al. 2002; Van De Bovenkamp, Korteland-Van Male et al. 2003; Neumann, Wex et al. 2007; Neumann, Monkemuller et al. 2008). Muzine sind hochmolekulare Glykoproteine, die an der Oberfläche epithelialer Zellen exprimiert werden. Viel versprechend seien folgende Marker: MUC5AC, MUC6, TFF1 und TFF2. MUC5AC und TFF1 kommen dabei eher in den oberflächlichen Epithelien vor, während MUC6, MUC5B und TFF3 in den tieferen glandulären Strukturen exprimiert werden. Die Expression von MUC2 scheint spezifisch für das Vorkommen von intestinaler Metaplasie in der Barrettschleimhaut zu sein (Warson, Van De Bovenkamp et al. 2002; Van De Bovenkamp, Korteland-Van Male et al. 2003). Die Bestimmung dieser Moleküle bei Patienten mit gelben Flecken bzw. distalen Ösophagusheterotopien ist von Interesse.

Die in der Literatur schon vorliegenden histologischen Studien, die den distalen Ösophagus bzw. den gastroösophagealen Übergang untersuchten, beschäftigten sich ausschließlich mit einer bestimmten Fragestellung: Definition des GEJ, der Cardia, des Barrett-Ösophagus und seiner Pathogenese, verschiedenen Heterotopien wie Inlet Patch oder PAM (Bender, Allison et al. 1973; Akbayir, Alkim et al. 2004; Johansson, Hakansson et al. 2005; Chong and Jalihal 2006).

Uns kam es darauf an, in einem großen Patientenkollektiv prospektiv den distalen Ösophagus endoskopisch und histologisch zu charakterisieren. Somit fokussierten wir unseren Blick nicht auf bestimmte Entitäten, sondern beschrieben und kategorisierten die sichtbaren Befunde und biopsierten routinemäßig mit besonderem Augenmerk auf den „gelben Flecken“.

Die Literatur zum Thema des distalen Ösophagus bzw. des gastroösophagealen Überganges zeigt wie unsicher man sich bezüglich der anatomischen Grenzen und der Pathophysiologie z.B. eines Barrett-Ösophagus ist.

Aus diesem Grund war es uns wichtig möglichst viele Faktoren bzw. Merkmale in unsere Studie mit einzubeziehen. Wir legten Wert auf eine umfassende endoskopische Untersuchung des gesamten Ösophagus. Auch der proximale Anteil wurde genau betrachtet, und dortige Schleimhautveränderungen wurden dokumentiert, wie z.B. Inlet Patches. Für den Inlet Patch werden bei Akbayir (Akbayir, Alkim et al. 2004), Peitz (Peitz, Vieth et al. 2004) und Tang (Tang, McKinley et al. 2004) Prävalenzangaben von 1,1%-14% berichtet. Die Inzidenz von Inlet Patches in unserer Studie lag bei einem Wert von 5%, ein indirektes Zeichen für eine sorgfältige endoskopische Untersuchung.

Ein direkter Vergleich unserer und den oben genannten Studien ist aufgrund der Differenzen im Studiendesign und der Durchführung schwierig. Jedoch verleihen mehrere Züge des Designs unserer Studie eine hohe Zuverlässigkeit. Erstens wurden prospektiv und in hoher Fallzahl nur Endoskopien ausgewertet, die von einem Untersucher durchgeführt wurden. Zweitens, gibt es bislang keine Studie, die „Inseln“ oder auch gelbe Flecken prospektiv untersucht hat. Drittens waren die untersuchenden Pathologen verblindet bezüglich der Hypothese der Studie, das führt zu einem verminderten Bias. Viertens, im Vergleich zu anderen Studien des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs haben wir exzellentes Bildmaterial und ausführliche Fotodokumentation aller endoskopischen und

histologischen Befunde, was die Ergebnisse im Objektiven weiter stützt. Die elektronenmikroskopischen Fotos unterstützen die Aussage der Histologie. Ein zusätzliches Kriterium für die Bestimmung des GEJ wurde einbezogen. Das übliche Kriterium des Beginns der Magenfalten wurde ergänzt um das Ende der Palisadenvenen (Peitz, Vieth et al. 2004).

Viele Studien beschäftigten sich mit dem Vorkommen von „Metaplasien“ im distalen Ösophagus (Krishnamurthy and Dayal 1995; Chandrasoma 2005; Goto, Ohashi et al. 2005; Johansson, Hakansson et al. 2005; Lambert 2005). Aufgrund einer fehlenden international anerkannten Definition der GEJ besteht die Möglichkeit, dass in diesen Studien unter anderem auch gelbe Flecken biopsiert wurden oder die Cardia als eine Form von Metaplasie beschrieben wurde.

Ein weiterer Faktor unserer Studie, der für eine dringende Vereinheitlichung der endoskopischen Definition der GEJ spricht, ist die hohe Inzidenz von Hiatushernien, die in unserem Kollektiv bei 27% liegt. Wie oben beschrieben ist beim Vorliegen einer Hiatushernie das Kriterium zur Festlegung der GEJ durch den Beginn der Magenfalten ein unsicherer Faktor. Aus diesem Grund nutzten wir zur Bestimmung des GEJ das Auftreten der Palisadenvenen.

Interessanterweise decken sich unsere Ergebnisse bezüglich der Diskussion um den möglichen Ursprung der Cardia mit denen von Chandrosoma und Peitz. In allen Biopsien der Cardia bei Patienten mit Ösophagitis wurde histologisch eine Entzündung („Carditis“) diagnostiziert. Dies unterstützt die Hypothese, dass die cardiale Schleimhaut eine refluxinduzierte intestinale Metaplasie des Ösophagusepithels ist.

Darüber hinaus lassen die Histologien unserer entnommenen Biopsien vermuten, dass die Cardia eher eine dynamische Struktur ist und nicht eine spezifische Grenze zwischen SCJ (Z-Linie) und Magen. Es ist durchaus möglich, dass die Cardia sich unterhalb der Epithelien ausbreitet und das Plattenepithel des distalen Ösophagus „unterwandert“. Ob die Cardia sich dort aus „Drüsen“ bildet oder sich aus Richtung des Magens nach oben ausbreitet, ist noch unklar und weiter zu untersuchen. Zwei Arbeiten von Peitz et al unterstützten die Hypothese das die Cardia ihren Ursprung im distalen Ösophagus hat. Er konnte in zwei Studie zeigen, dass nach Cardia - und Magenteilresektion oder totaler Gastrektomie mit Ösophagojejunostomie sich im Ösophagus an der Anastomose

komplette intestinale Metaplasien, also eine „neue Cardia“ bildete (Peitz, Vieth et al. 2004; Peitz, Vieth et al. 2005).

Abschließend ist zu sagen, dass unsere Haupthypothese bestätigt werden konnte. Wir konnten zeigen, dass die gelben Flecken Drüsen sowie in vielen Fällen auch ektopische Zylinderepithelien enthalten. Somit haben wir bewiesen, dass die gelben Flecken eine Heterotopie des distalen Ösophagus sind. Aus diesen Ergebnissen und den Ergebnissen anderer Studien lassen sich zwei weitere Hypothesen formulieren:

1. Die beschriebenen Drüsen bieten einen protektiven Mechanismus für die ösophageale Schleimhaut. Das geringere Auftreten von Ösophagitis bei Patienten mit gelben Flecken wird so erklärt.
2. Die untersuchten gelben Flecken sind ösophageale Drüsen, die sich durch einen bestimmten Mechanismus (z.B. Retentionszysten) über eine intestinale Metaplasie zu einem Zylinderepithelösophagus weiterentwickeln.

Aufgrunddessen möchten wir, in Anlehnung an die Studie von Meining über Inlet Patches, für die gelben Flecken den Begriff des „Outlet-Patches“ etablieren. Ob diese „Outlet-Patches“ der Vorläufer einer intestinalen Metaplasie sind, wäre durch weitere Untersuchungen mithilfe von molekularbiologischen und immunhistochemischen Methoden zu klären.

7 Zusammenfassung

Der gastroösophageale Übergang ist eine Region, die häufig von Entzündungen, Metaplasien oder auch Tumorerkrankungen befallen ist. Der Pathomechanismus hierfür ist noch nicht eindeutig geklärt. Ebenso wird in der Literatur noch immer über eine einheitliche Definition des gastroösophagealen Überganges diskutiert. Unsere Studie machte es sich zur Aufgabe, den Ösophagus endoskopisch und histologisch zu charakterisieren mit Fokussierung auf Schleimhautveränderungen, die in Form von gelben Flecken im distalen Ösophagus in Erscheinung traten.

Wir untersuchten 197 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 55,5 Jahren. 102 Frauen und 95 Männer bildeten die Studienpopulation.

Die Patienten wurden endoskopisch von nur einem Arzt untersucht. Es erfolgte eine detaillierte endoskopische und histologische Untersuchung der Ösophagus-Cardia- und Magenmukosa. Das Vorkommen dieser gelben Plaques/ Flecken wurde in Kontext mit den erhobenen klinischen, endoskopischen und histologischen Befunden gebracht.

In 30% der durchgeführten Gastroskopien fanden sich gelbe Flecken. Diese standen in signifikantem statistischen Zusammenhang mit einem Zylinderepithelösophagus.

Die Ergebnisse zeigten ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten von gelben Flecken beim weiblichen Geschlecht. Bei Patienten mit gelben Flecken traten weniger häufig Ösophagitiden auf. Histologisch zeigte sich in den biopsierten Flecken statistisch signifikant häufiger Drüsen.

Die Daten deuten darauf hin, dass die gelben Flecken eine Heterotopie des distalen Ösophagus sind. Wir konnten ebenfalls zeigen, dass die gelben Flecken Drüsen sowie in vielen Fällen auch ektopische Zylinderepithelien enthalten.

Aus diesen Ergebnissen und den Ergebnissen anderer Studien lassen sich zwei weitere Hypothesen formulieren:

1. Die beschriebenen Drüsen bieten einen protektiven Mechanismus für die ösophageale Schleimhaut, was das geringere Auftreten von Ösophagitis bei Patienten mit gelben Flecken erklärt.
2. Die untersuchten gelben Flecken sind ösophageale Drüsen, die sich durch einen bestimmten Mechanismus (z.B. Retentionszysten) über eine intestinale Metaplasie, zu einem Zylinderepithelösophagus weiterentwickeln.

Wir möchten in Anlehnung an die Studie von Meining über Inlet Patches für die gelben Flecken den Begriff des „Outlet-Patches“ etablieren. Ob diese „Outlet-Patches“ der Vorläufer einer intestinalen Metaplasie sind, wäre durch weitere Untersuchungen mithilfe von molekularbiologischen und immunhistochemischen Methoden zu klären.

8 Literaturverzeichnis

- Akbayir, N., C. Alkim, et al. (2004). "Heterotopic gastric mucosa in the cervical esophagus (inlet patch): endoscopic prevalence, histological and clinical characteristics." J Gastroenterol Hepatol 19(8): 891-896.
- Avidan, B., A. Sonnenberg, et al. (2001). "Is there a link between cervical inlet patch and Barrett's esophagus?" Gastrointest Endosc 53(7): 717-21.
- Avidan, B., A. Sonnenberg, et al. (2002). "Hiatal hernia and acid reflux frequency predict presence and length of Barrett's esophagus." Dig Dis Sci 47(2): 256-64.
- Bender, M. D., J. Allison, et al. (1973). "Glycogenic acanthosis of the esophagus: a form of benign epithelial hyperplasia." Gastroenterology 65(3): 373-80.
- Bogomoletz, W. V., K. Geboes, et al. (1988). "Mucin histochemistry of heterotopic gastric mucosa of the upper esophagus in adults: possible pathogenic implications." Hum Pathol 19(11): 1301-6.
- Chandrasoma, P. (2005). "Controversies of the cardiac mucosa and Barrett's oesophagus." Histopathology 46(4): 361-73.
- Chandrasoma, P., K. Makarewicz, et al. (2006). "A proposal for a new validated histological definition of the gastroesophageal junction." Hum Pathol 37(1): 40-7.
- Chen, X., T. Oshima, et al. (2011). "Acidic bile salts modulate the squamous epithelial barrier function by modulating tight junction proteins." Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 301(2): G203-9.
- Chong, V. and A. Jalihal (2006). "Cervical inlet patch: case series and literature review." South Med J. 99(8): 865-869.
- DeMeester, T. R. (1997). "Esophageal carcinoma: current controversies." Semin Surg Oncol 13(4): 217-33.
- Dixon, M. F., R. M. Genta, et al. (1996). "Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994." Am J Surg Pathol 20(10): 1161-81.

- Fang, D., K. M. Das, et al. (2011). "Barrett's esophagus: progression to adenocarcinoma and markers." Ann N Y Acad Sci 1232: 210-29.
- Flejou, J. F. (2005). "Barrett's oesophagus: from metaplasia to dysplasia and cancer." Gut 54 Suppl 1: i6-12.
- Fujita M, Fujimori T, et al. (2005). "The definition of Barrett's esophagus." Nippon Rinsho. 63(8): 1325-1332.
- Gencosmanoglu, R., E. Sen-Oran, et al. (2004). "Xanthelasma of the upper gastrointestinal tract." J Gastroenterol 39(3): 215-9.
- Genta, R. M., S. J. Spechler, et al. (2011). "The Los Angeles and Savary-Miller systems for grading esophagitis: utilization and correlation with histology." Dis Esophagus 24(1): 10-7.
- Glick, S. N., S. K. Teplick, et al. (1982). "Glycogenic acanthosis of the esophagus." AJR Am J Roentgenol 139(4): 683-8.
- Goto, J., S. Ohashi, et al. (2005). "Heterotopic pancreas in the esophagus diagnosed by EUS-guided FNA." Gastrointest Endosc 62(5): 812-4.
- Guillem, P. G. (2005). "How to make a Barrett esophagus: pathophysiology of columnar metaplasia of the esophagus." Dig Dis Sci 50(3): 415-24.
- Hamilton, R. and L. Aaltonen (2000). "Tumors of the gastrointestinal system; WHO classification." IARC Press.
- Hornick, J. L., P. L. Blount, et al. (2005). "Biologic properties of columnar epithelium underneath reepithelialized squamous mucosa in Barrett's esophagus." Am J Surg Pathol 29(3): 372-80.
- Hoshihara, Y., T. Kogure, et al. (1986). "Endoscopic observation of longitudinal vessels at the lower esophagus and its clinical significance." Gastroenterol Endosc 28: 941-946.
- Hoshika, K., S. Inoue, et al. (1995). "Endoscopic detection of ectopic multiple minute sebaceous glands in the esophagus. Report of a case and review of the literature." Dig Dis Sci 40(2): 287-90.
- Jaiswal, K., C. Lopez-Guzman, et al. (2006). "Bile salt exposure increases proliferation through p38 and ERK MAPK pathways in a non-neoplastic

- Barrett's cell line." Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 290(2): 335-342.
- Johansson, J., H. O. Hakansson, et al. (2005). "Prevalence of precancerous and other metaplasia in the distal oesophagus and gastro-oesophageal junction." Scand J Gastroenterol 40(8): 893-902.
- Keswani, R., A. Noffsinger, et al. (2006). "Clinical use of p53 in Barrett's esophagus." 1: Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 15(7): 1243-1249.
- Ko, C. and C. Chang (2006). "Inlet patch: an inconspicuous lesion needs more spotlight." South Med J. 99(8): 798.
- Kouznetsova, I., T. Kalinski, et al. (2006). "Localization of TFF3 peptide in human esophageal submucosal glands and gastric cardia: differentiation of two types of gastric pit cells along the rostro-caudal axis." Cell. Tissue Res.
- Krishnamurthy, S. and Y. Dayal (1995). "Pancreatic metaplasia in Barrett's esophagus. An immunohistochemical study." Am J Surg Pathol 19(10): 1172-80.
- Lambert, R. (2005). "Paris Workshop on Columnar Metaplasia in the Esophagus and the Esophagogastric Junction, Paris, France, December 11-12 2004." Endoscopy 37(9): 879-920.
- Lastraioli, E., A. Taddei, et al. (2006). "hERG1 channels in human esophagus: evidence for their aberrant expression in the malignant progression of Barrett's esophagus." J Cell Physiol. 209(2): 398-404.
- Leonhardt, H. (1991). Taschenatlas der Anatomie. Innere Organe. B. 2, Thieme: 208-216.
- Lopes, S., P. Figueiredo, et al. "Glycogenic acanthosis of the esophagus: an unusually endoscopic appearance." Rev Esp Enferm Dig 102(5): 341-2.
- Lüllmann-Rauch, R. (2003). Histologie, Georg Thieme Verlag: 325-331.
- Lundell, L. R., J. Dent, et al. (1999). "Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification." Gut 45(2): 172-80.

- Macha, S., S. Reddy, et al. (2005). "Inlet patch: heterotopic gastric mucosa--another contributor to supraesophageal symptoms?" J Pediatr 147(3): 379-82.
- Madsen, J., O. Nielsen, et al. (2007). "Tissue localization of human trefoil factors 1, 2, and 3." J Histochem Cytochem 55(5): 505-13.
- Malhi-Chowla, N., R. K. Ringley, et al. (2000). "Gastric metaplasia of the proximal esophagus associated with esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus: what is the connection? Inlet patch revisited." Dig Dis 18(3): 183-5.
- Mandys, V., K. Lukas, et al. (2003). "Different patterns of cytokeratin expression in Barrett's esophagus--what is beyond?" Pathol Res Pract 199(9): 581-7.
- Meining, A. and M. Bajbouj (2010). "Erupted cysts in the cervical esophagus result in gastric inlet patches." Gastrointest Endosc 72(3): 603-5.
- Mendoza-Ramon, H., J. Goldberg, et al. (1998). "[Presence of acinar pancreas in reflux esophagitis and Barrett's esophagus]." Rev Gastroenterol Mex 63(3): 143-7.
- Mönkemüller, K. (2008). Morphologische und molekularbiologische Charakterisierung der nicht erosiven Refluxkrankheit (NERD). Magdeburg: 9-40.
- Monkemuller, K., T. Wex, et al. (2009). "Interleukin-1beta and interleukin-8 expression correlate with the histomorphological changes in esophageal mucosa of patients with erosive and non-erosive reflux disease." Digestion 79(3): 186-95.
- Morales, C. P. and S. J. Spechler (2003). "Intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction: Barrett's, bacteria, and biomarkers." Am J Gastroenterol 98(4): 759-62.
- Mueller, J., M. Werner, et al. (2004). "Barrett's esophagus: histopathologic definitions and diagnostic criteria." World J Surg 28(2): 148-154.
- Nakanishi, Y., A. Ochiai, et al. (1999). "Heterotopic sebaceous glands in the esophagus: histopathological and immunohistochemical study of a resected esophagus." Pathol Int 49(4): 364-8.

- Neumann, H., K. Monkemuller, et al. (2011). "Intercellular space volume is mainly increased in the basal layer of esophageal squamous epithelium in patients with GERD." Dig Dis Sci 56(5): 1404-11.
- Neumann, H., K. Monkemuller, et al. (2008). "Dyspepsia and IBS symptoms in patients with NERD, ERD and Barrett's esophagus." Dig Dis 26(3): 243-7.
- Neumann, H., K. Monkemuller, et al. (2009). "Chemoprevention of adenocarcinoma associated with Barrett's esophagus: potential options." Dig Dis 27(1): 18-23.
- Neumann, H., T. Wex, et al. (2007). "Gastroesophageal reflux disease leads to major alterations in lectin-binding in the columnar epithelium of the gastroesophageal junction." Scand J Gastroenterol 42(7): 791-8.
- Nokubi, M. (1996). "[Pancreas like acinar glands in the esophagogastric junctional mucosa]." Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi 93(12): 876-83.
- Odze, R. D. (2005). "Unraveling the mystery of the gastroesophageal junction: a pathologist's perspective." Am J Gastroenterol 100(8): 1853-67.
- Ou, J. L., C. C. Tu, et al. (2012). "Prevalence and risk factors of erosive esophagitis in Taiwan." J Chin Med Assoc 75(2): 60-4.
- Peitz, U., I. Kouznetsova, et al. (2004). "TFF3 expression at the esophagogastric junction is increased in gastro-esophageal reflux disease (GERD)." Peptides 25(5): 771-7.
- Peitz, U., M. Vieth, et al. (2005). "Small-bowel metaplasia arising in the remnant esophagus after esophagojejunostomy--a [corrected] prospective study in patients with a history of total gastrectomy." Am J Gastroenterol 100(9): 2062-70.
- Peitz, U., M. Vieth, et al. (2004). "The magnified endoscopic view of cardia-type mucosa." Z Gastroenterol 42(5): 371-7.
- Peitz, U., M. Vieth, et al. (2004). "Carditis at the interface between GERD and Helicobacter pylori infection." Dig Dis 22(2): 120-5.
- Peitz, U., M. Vieth, et al. (2004). "Cardia-type metaplasia arising in the remnant esophagus after cardia resection." Gastrointest Endosc 59(7): 810-7.

- Phillips, R. W., H. F. Frierson, Jr., et al. (2003). "Cdx2 as a marker of epithelial intestinal differentiation in the esophagus." Am J Surg Pathol 27(11): 1442-7.
- Polkowski, W., J. J. van Lanschot, et al. (2000). "Intestinal and pancreatic metaplasia at the esophagogastric junction in patients without Barrett's esophagus." Am J Gastroenterol 95(3): 617-25.
- Popiolek, D., E. Kahn, et al. (2000). "Prevalence and pathogenesis of pancreatic acinar tissue at the gastroesophageal junction in children and young adults." Arch Pathol Lab Med 124(8): 1165-7.
- Preston, S. and J. Jankowski (2006). "Drinking from the fountain of promise: biomarkers in the surveillance of Barrett's oesophagus--the glass is half full!" Gut 55(10): 1377-1379.
- Reimer, L. (1967). Elektronenmikroskopische Untersuchungen- und Präparationsmethoden. Gewebfixation. Berlin, Springer. 19: 410-453.
- Rudolph, R., T. Vaughan, et al. (2000). "Effect of segment length on risk for neoplastic progression in patients with Barrett esophagus." Ann Intern Med 132: 612-660.
- Sarbia, M., A. Donner, et al. (2002). "Histopathology of the gastroesophageal junction: a study on 36 operation specimens." Am J Surg Pathol 26(9): 1207-12.
- Schiebler, T. S. W. (2002). Anatomie, Springer: 528-556.
- Sharma, P. (2004). "Review article: prevalence of Barrett's oesophagus and metaplasia at the gastro-oesophageal junction." Aliment Pharmacol Ther. 20(5): 48-54.
- Sharma, P., J. Dent, et al. (2006). "The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria." Gastroenterology. 131(5): 1392-1399.
- Shimada, T., T. Koike, et al. (2006). "Regulation of TFF3 expression by homeodomain protein CDX2." Regul Pept. 18.
- Silvers, W. S., J. S. Levine, et al. (2006). "Inlet patch of gastric mucosa in upper esophagus causing chronic cough and vocal cord dysfunction." Ann Allergy Asthma Immunol 96(1): 112-5.

- Souza, R. F., G. Freschi, et al. (2011). "Barrett's esophagus: genetic and cell changes." Ann N Y Acad Sci 1232: 18-35.
- Spechler, S. (2005). "Barrett's esophagus: a molecular perspective." Curr Gastroenterol Rep. 7(3): 177-181.
- Spechler, S. J. (1997). "The columnar-lined esophagus. History, terminology, and clinical issues." Gastroenterol Clin North Am 26(3): 455-66.
- Spechler, S. J. (1999). "The role of gastric carditis in metaplasia and neoplasia at the gastroesophageal junction." Gastroenterology 117(1): 218-28.
- Spechler, S. J. (2004). "Intestinal Metaplasia at the Gastroesophageal Junction." Gastroenterology 126: 567-575.
- Takubo, K., T. Arai, et al. (2003). "Structures of the normal esophagus and Barrett's esophagus." Esophagus 1: 37-47.
- Tang, P., M. McKinley, et al. (2004). "Inlet patch: prevalence, histologic type, and association with esophagitis, Barrett esophagus, and antritis." Arch Pathol Lab Med. 128(4): 444-447.
- Tobey, N. A., S. S. Hosseini, et al. (2004). "Dilated intercellular spaces and shunt permeability in nonerosive acid-damaged esophageal epithelium." Am J Gastroenterol 99(1): 13-22.
- Vadva, M. D. and G. Triadafilopoulos (1993). "Glycogenic acanthosis of the esophagus and gastroesophageal reflux." J Clin Gastroenterol 17(1): 79-83.
- Vallbohmer, D., S. DeMeester, et al. (2006). "Cdx-2 expression in squamous and metaplastic columnar epithelia of the esophagus." Dis Esophagus. 19(4): 260-266.
- Van De Bovenkamp, J. H., A. M. Korteland-Van Male, et al. (2003). "Gastric-type mucin and TFF-peptide expression in Barrett's oesophagus is disturbed during increased expression of MUC2." Histopathology 42(6): 555-65.
- Van Eyken, P. (2000). "Definition of Barrett's oesophagus." Acta Gastroenterol Belg 63(1): 10-12.

- Vianna, A., P. C. Hayes, et al. (1987). "Normal venous circulation of the gastroesophageal junction. A route to understanding varices." Gastroenterology 93(4): 876-89.
- Vieth, M., C. Ell, et al. (2004). "Histological analysis of endoscopic resection specimens from 326 patients with Barrett's esophagus and early neoplasia." Endoscopy 36(9): 776-81.
- Vieth, M., C. Langner, et al. (2012). "Barrett's esophagus. Practical issues for daily routine diagnosis." Pathol Res Pract 208(5): 261-8.
- Vieth, M., U. Peitz, et al. (2004). "What parameters are relevant for the histological diagnosis of gastroesophageal reflux disease without Barrett's mucosa?" Dig Dis 22(2): 196-201.
- Vieth, M. and M. Stolte (2000). "Barrett's mucosa, Barrett's dysplasia and Barrett's carcinoma: diagnostic endoscopy without biopsy-taking does not suffice." Dis Esophagus 13(1): 23-7.
- Vitali, S. D. and K. C. Richardson (1998). "Evaluation of pulmonary volumetric morphometry at the light and electron microscopy level in several species of passerine birds." J Anat 193 (Pt 4): 573-80.
- von Rahden, B., H. Stein, et al. (2004). "Heterotopic gastric mucosa of the esophagus: literature-review and proposal of a clinicopathologic classification." Am J Gastroenterol. 99(3): 543-551.
- Wang, H. H., J. M. Zeroogian, et al. (1996). "Prevalence and significance of pancreatic acinar metaplasia at the gastroesophageal junction." Am J Surg Pathol 20(12): 1507-10.
- Wang, P. C., C. S. Hsu, et al. (2012). "Male sex, hiatus hernia, and Helicobacter pylori infection associated with asymptomatic erosive esophagitis." J Gastroenterol Hepatol 27(3): 586-91.
- Warson, C., J. H. Van De Bovenkamp, et al. (2002). "Barrett's esophagus is characterized by expression of gastric-type mucins (MUC5AC, MUC6) and TFF peptides (TFF1 and TFF2), but the risk of carcinoma development may be indicated by the intestinal-type mucin, MUC2." Hum Pathol 33(6): 660-8.
- Weibel, E. R., G. S. Kistler, et al. (1966). "Practical stereological methods for morphometric cytology." J Cell Biol 30(1): 23-38.

Wex, T., K. Monkemuller, et al. (2012). "Gastro-oesophageal reflux disease is associated with up-regulation of desmosomal components in oesophageal mucosa." Histopathology 60(3): 405-15.

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Endoskopische Bilder der Z-Linie, gastroösophagealer Übergang (GEJ).....	9
Abbildung 2: Gastroösophagealer Übergang; Darstellung der Palisadenvenen im distalen Ösophagus	12
Abbildung 3: Metaplasie-Dysplasie-Sequenz (Chandrasoma 2005)	13
Abbildung 4: Schematische Darstellung des gastroösophagealen Übergangs (Neumann H, 2007).....	14
Abbildung 5: „Prag oder C&M Klassifikation“ für Barrett-Ösophagus (Mönkemüller 2008).....	16
Abbildung 6: Cardiakarzinom	17
Abbildung 7: Heterotopien des oberen Ösophagus (Inlet Patch)	19
Abbildung 8: Histologische Untersuchung eines Inlet Patches.....	19
Abbildung 9: Glykogene Akanthose	20
Abbildung 10: Inseln von Zylinderepithel im distalen Ösophagus	21
Abbildung 11: Zylinderepithelösophagus (Barrett) mit Inseln	22
Abbildung 12: Einteilung der Schweregrade der erosiven Refluxösophagitis nach der Los-Angeles Klassifikation	25
Abbildung 13: Boxplot-Altersverteilung	29
Abbildung 14: Indikation der Ösophagogastroduodenoskopie	30
Abbildung 15: Endoskopische Diagnose	30
Abbildung 16: Indikation bei Patienten mit GF	31
Abbildung 17: Diagnosen bei Patienten mit GF.....	31
Abbildung 18: Indikation bei Patienten ohne GF	32
Abbildung 19: Diagnose bei Patienten ohne GF	32
Abbildung 20: Patientenanzahl mit/ ohne Zylinderepithelösophagus	33
Abbildung 21: Zylinderepithelösophagus mit/ ohne GF	34
Abbildung 22: Länge Zylinderepithel	34
Abbildung 23: Lokalisation Z-Linie ab ore	35
Abbildung 24: Endoskopisches Spektrum der gelben Flecken/ Plaques im distalen Ösophagus	36
Abbildung 25: Magnifikationsendoskopische Erscheinung von GF.....	37
Abbildung 26: Gelbe Flecken/ Plaques am gastroösophagealen Übergang	38
Abbildung 27: Eruptierter GF.....	38
Abbildung 28: Outlet patch bzw. distale Magenheterotopie	39
Abbildung 29: Gelbe Plaques und Insel von Zylinderepithel	39
Abbildung 30: Refluxoesophagitis	39
Abbildung 31: Distaler „Inlet Patch“ („outlet patch“).....	40
Abbildung 32: Barrett Ösophagus und gelbe Plaques bzw. Flecken.....	40
Abbildung 33: Inseln (und „Halbinseln“) von Zylinderepithel	41
Abbildung 34: Inseln von Zylinderepithel im distalen Oesophagus	41
Abbildung 35: Anteil der Patienten mit GF	42
Abbildung 36: Geschlechterverteilung GF.....	43
Abbildung 37: Auftreten von Ösophagitis bei Patienten mit GF	43
Abbildung 38: Anteil der Patienten mit Gastritis	44
Abbildung 39: Anteil der Patienten mit helicobacter positiver Gastritis.....	44
Abbildung 40: Anteil der Patienten mit atrophischer Gastritis	45
Abbildung 41: Histologisches Spektrum der gelben Flecken	46
Abbildung 42: Histologische Diagnosen der gelben Flecken	47
Abbildung 43: Elektronmikroskopisches Bild des distalen Ösophagus	47

Abbildung 44: Elektronmikroskopisches Bild eines gelben Flecken/ Patches 48
 Abbildung 45: Elektronmikroskopisches Bild eines gelben Flecken/ Patches 48

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kriterien der Barrett-Schleimhaut (Peitz, Vieth et al. 2004) 27
 Tabelle 2: Statistische Signifikanz Indikation Diagnosen 33
 Tabelle 3: Statistische Signifikanz Gastritis 33
 Tabelle 4: Statistische Signifikanz verschiedener Merkmale bei Patienten mit/
 ohne GF 42
 Tabelle 5: Statistische Signifikanz verschiedener Merkmale bei Patienten mit/
 ohne GF 45

11 Anhang

Gesamtübersicht der betrachteten Befunde

Merkmal	Gesamtpopulation	Pat. mit GF	Pat. ohne GF
Alter	55,5	52,8	56,2
Männlich	95	20	72
Weiblich	102	39	62
Glykogene Akanthose	119	33	86
Inlet Patch	11	3	8
Inseln	42	12	30
GF	59	59	0
CLE	43	20	23
Barrett	6	1	5
Gastritis	130	40	90
Atrophie	13	9	7
H. pylorie	37	12	25
IM Magen	13	6	13
IM Ösophagus	7	2	5
IM Cardia	4	1	3

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die durch ihre Hilfe zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. med Mönkemüller für die Vergabe des Themas und für sein großes persönliches Engagement bei der Betreuung der Arbeit.

Herrn Dr. Röhl für die Unterstützung in dem statistischen Teil der Arbeit.

Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel „Endoskopisch und histologische Charakterisierung des gastroösophagealen Überganges mit Fokussierung auf Heterotopien des distalen Oesophagus“ im Zentrum für Innere Medizin an der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg mit Unterstützung durch Herrn Professor Dr. med. Mönkemüller ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden. Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Braunschweig, den 30.08.2012

Claudia Delgado Linares

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Claudia Delgado Linares geb.Unnewehr
Geburtsdatum/ -ort: 28.09.1979 in Georgsmarienhütte
Familienstand: verheiratet
Kinder: Leo (15 Monate)
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

08.1986 – 07.1992 Kath. Grundschule u. Orientierungsstufe Thomas Morus, Osnabrück
08.1992 – 06.1999 Angelaschule (Gymnasium in kirchlicher Trägerschaft), Osnabrück
Abschluss Allgemeine Hochschulreife

Berufliche Ausbildung

10.1999 – 10.2002 Ausbildung zur Krankenpflegerin an der Medizinischen Hochschule Hannover

Hochschulstudium

10.2002 – 10.2004 Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock (Vorklinik)
10.2004 – 11.2008 Fortsetzung des Studiums an der Universität Magdeburg

Hochschulabschluß

11. 2008 Staatsexamen

Beruf

seit 01.2009 Assistenzärztin in der Inneren Medizin des Städtischen Klinikum Wolfenbüttel