

Herausgegeben von  
G. Klöppel · H. H. Kreipe · W. Remmele

# PATHOLOGIE

Begründet von W. Remmele  
3. Auflage

## Verdauungstrakt und Peritoneum

Bandherausgeber

M. Stolte

J. Rüschoff

G. Klöppel



Springer

M. Stolte, J. Rüschoff, G. Klöppel (Hrsg.)

**Pathologie**

Verdauungstrakt und Peritoneum

Für weitere Bände des Gesamtwerks besuchen Sie  
[www.springer.com/series/10789](http://www.springer.com/series/10789)

Herausgegeben von  
G. Klöppel · H. H. Kreipe · W. Remmele

# Pathologie

Begründet von W. Remmele  
Dritte, neubearbeitete Auflage

## Verdauungstrakt und Peritoneum

Bandherausgeber  
M. Stolte · J. Rüschoff · G. Klöppel

 Springer

## Werkherausgeber

**Prof. em. Dr. med. Günter Klöppel**  
Technische Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
Konsultationszentrum für Pankreas-  
und endokrine Tumoren  
Institut für Pathologie  
Ismaninger Str. 22  
81675 München  
[guenter.kloeppe@alumni.uni-kiel.de](mailto:guenter.kloeppe@alumni.uni-kiel.de)

**Prof. Dr. Hans Kreipe**  
Medizinische Hochschule Hannover (MHH)  
Zentrum Pathologie und Rechtsmedizin  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover  
[kreipe.hans@mh-hannover.de](mailto:kreipe.hans@mh-hannover.de)

**Prof. Dr. Wolfgang Remmele**  
ehemal. Direktor des Instituts für Pathologie  
Kliniken der Landeshauptstadt  
Ludwig-Erhard-Str. 100  
65199 Wiesbaden  
[remmelewwi@aol.com](mailto:remmelewwi@aol.com)

## Bandherausgeber

**Prof. Dr. med., Dr. h.c. Manfred Stolte**  
Klinikum Kulmbach  
Institut für Pathologie  
Albert-Schweitzer-Str. 10  
95326 Kulmbach  
[Prof.M.Stolte@t-online.de](mailto:Prof.M.Stolte@t-online.de),  
[pathologie@klinikum-kulmbach.de](mailto:pathologie@klinikum-kulmbach.de)

**Prof. Dr. med. Josef Rüschoff**  
Institut für Pathologie Nordhessen  
Germaniastr. 7  
34119 Kassel  
[rueschoff@patho-nordhessen.de](mailto:rueschoff@patho-nordhessen.de)

**Prof. em. Dr. med. Günter Klöppel**  
Technische Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
Konsultationszentrum für Pankreas-  
und endokrine Tumoren  
Institut für Pathologie  
Ismaninger Str. 22  
81675 München  
[guenter.kloeppe@alumni.uni-kiel.de](mailto:guenter.kloeppe@alumni.uni-kiel.de)

ISBN 978-3-642-02321-7  
DOI 10.1007/978-3-642-02322-4

ISBN 978-3-642-02322-4 (eBook)

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1984, 1996, 2013

Dieses Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

*Einbandgestaltung:* deblik, Berlin

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media ([www.springer.com](http://www.springer.com))

# Vorwort der Werk- und Bandherausgeber

Der vorliegende Band zur Pathologie des Verdauungstrakts und des Peritoneums in der dritten Auflage des Gesamtwerks „Pathologie“ ist hinsichtlich der Konzeption seines Inhalts, der Konzeption der Kapitel, der Abfassung der Texte sowie der Bebilderung vollkommen neu gestaltet. In der Konzeption des Inhalts wurde zwar dem roten Faden der Anatomie des Gastrointestinaltrakts gefolgt, aber es wurden darüber hinaus übergreifende Kapitel hinzugefügt. Diese fassen das weitläufige Spektrum jener Neoplasien zusammen, die im gesamten Gastrointestinaltrakt anzutreffen sind, wie der hereditären, neuroendokrinen und mesenchymalen Tumoren sowie der malignen Lymphome. Damit sollen Wiederholungen minimiert und eine neue Übersichtlichkeit für diese speziellen Tumoren geschaffen werden. In den übrigen Kapiteln, die einer weitgehend einheitlichen Struktur folgen, wurden die Kernthemen vertieft, aber auch das Seltene berücksichtigt. Vornehmliches Ziel aller Kapitel ist es, Kriterien für die Diagnostik der einzelnen Erkrankungen an die Hand zu geben. So wurde besonderer Wert darauf gelegt, den neuen Klassifikationsansätzen zu folgen, die immunhistologischen Befunde zu präzisieren und die Entwicklungen zur Standardisierung der Diagnostik darzustellen. Weiterhin wurden die molekulargenetischen Daten aufgenommen, die zum pathogenetischen Verständnis und zur

Präzisierung der diagnostischen Aussage, insbesondere bei den neoplastischen und hereditären Erkrankungen, beitragen. Im Kapitel zum Peritoneum, das die Besonderheiten der Erkrankungen dieses Raums im Detail darstellt, findet sich auch die Pathologie der Hernien.

Unser Dank gilt den Autoren des vorliegenden Bandes, die mit viel Mühe, Zeitaufwand, Sorgfalt und auch Geduld ihre Beiträge verfasst und damit das Zustandekommen des Bandes ermöglicht haben. Manches hat länger gedauert als gedacht, besonders in der langen Anfangsphase des Buches. Schließlich hat aber ein gewaltiger Endspurt aller Autoren den Band zum Abschluss gebracht. Danken möchten wir auch für ihre tatkräftige Mithilfe bei der Begleitung und Drucklegung des Bandes Frau Martha Berg, Frau Ellen Blasig und Frau Gabriele Schröder als Mitarbeiterinnen des Springer Verlags, wobei vor allem Frau Martha Berg für ihr großes und umsichtiges Engagement besonders hervorzuheben werden soll.

München  
Hannover  
Kassel  
Kulmbach  
Wiesbaden  
im Januar 2013

Günter Klöppel  
Hans Kreipe  
Josef Rüschoff  
Manfred Stolte  
Wolfgang Remmele

# Vorwort zur zweiten Auflage

In den 12 Jahren seit dem Erscheinen der Erstauflage der „Pathologie“ hat sich unser Wissen gerade auf dem Gebiet der Gastroenterologie beträchtlich erweitert. Beispiel hierfür ist die Entdeckung von *Helicobacter pylori*, die unsere Vorstellungen über die Entstehung der Gastritis und des Magen- und Duodenalulkus revolutioniert und neues Licht selbst auf die Genese der MALT-Lymphome des Magens und des Magenkarzinoms geworfen hat. Auf methodischem Gebiet haben die Immunhistochemie und Molekularpathologie dazu beigetragen, die Diagnose, Differentialdiagnose und prognostische Aussage bei zahlreichen Krankheiten zu verbessern bzw. Einblick in ihre Entstehungsweise zu geben. Diese und zahlreiche andere neue Befunde haben dazu geführt, daß der Wunsch nach einer Neuauflage von vielen Seiten geäußert wurde. In dem vorliegenden Band wird versucht, das aktuelle Wissen darzustellen.

Im Gegensatz zum Band 2 der 1. Auflage enthält der gleiche Band der 2. Auflage diesmal eine reine Pathologie des Verdauungstrakts, von der Mundhöhle bis zur Analregion. Die übrigen Kapitel – Leber, Gallenblase und Gallengänge, Pankreas, Peritoneum, Retroperitoneum und Hernien – sind in Band 3 dargestellt. Die Fülle des auf allen Gebieten neu hinzugekommenen Wissensstoffes ließ keine andere Wahl. Sie ist auch der Grund dafür, daß mehrere Kapitel, die in der 1. Auflage von mir allein bearbeitet worden waren, jetzt von anderen Autoren mitgestaltet wurden. Es wäre mir unmöglich gewesen, die Vielzahl der neuen Befunde zu sichten und für den Text zu formulieren. Den Autoren, die mir in der 2. Auflage zur Seite gestanden haben, bin ich für ihr Entgegenkommen zu großem Dank verpflichtet.

Ohne ständige Diskussion mit erfahrenen Fachkollegen kann ein Werk wie dieses nicht gedeihen. Mein Dank gilt neben anderen Pathologen ganz besonders den Kollegen Prof. Dr. F. Borchard (Düsseldorf) und Prof. Dr. M. Stolte (Bayreuth). Wichtige Literaturhinweise verdanke ich ferner Herrn Prof. Dr. O. Leiß (Deutsche Klinik für Diagnostik, Wiesbaden). Eine Reihe in- und ausländischer Kollegen hat mir dankenswerter Weise histologische Präparate oder mikroskopische Aufnahmen ungewöhnlicher Fälle hinterlassen und ihrer Wiedergabe in diesem Band zugestimmt.

Mein besonderer Dank gilt natürlich wieder dem Springer-Verlag, an erster Stelle Herrn Dr. Thiekötter, der sich in langen Gesprächen von der notwendigen Erweiterung der „Pathologie“ überzeugen ließ, sowie Frau Dr. A. Heinz und Frau B. Montenbruck, die sich mit großem Sachverstand und steter Hilfsbereitschaft schon um die 1. Auflage verdient gemacht hatte. Sie hat auch – unter dankenswerter Beratung durch Herrn Prof. Dr. P. Hermanek (Erlangen) – die ICD-Klassifikation der Tumoren vorgenommen, zu der ich zeitlich nicht in der Lage war. Zu danken habe ich schließlich Herrn K. Schwind, der mit viel Geduld und Entgegenkommen die Herstellungsarbeiten betreute.

Ob das gemeinsame Bemühen von Verlag, Herausgeber und Autoren, auch mit der Neuauflage von Band 2 dem Arzt am Mikroskop und am Krankenbett eine praktische Hilfe an die Hand zu geben, erfolgreich war, werden die Benutzer des Bandes entscheiden. Trotz der unvermeidbaren Mängel, die jedem Werk von Menschenhand anhaften, hoffen wir, daß Ihr Urteil auch diesmal wieder günstig ausfallen wird.

Wiesbaden, im März 1996

Wolfgang Remmele

# Vorwort zur ersten Auflage

Band 2 der „Pathologie“ ist ausschließlich den Erkrankungen der Verdauungsorgane gewidmet. Anlaß zu diesem Vorgehen ist die bedeutende Stellung, die – ausgelöst von umwälzenden technischen Neuerungen in der endoskopischen Diagnostik – der Gastroenterologie heute sowohl in der Klinik als auch in der Morphologie zukommt. Dementsprechend geht der Text auch stärker ins Detail und ist durch eine höhere Zahl von Literaturzitataten belegt als in den drei übrigen Bänden. Die heutige Gastroenterologie ist ein Paradebeispiel dafür, daß die enge Zusammenarbeit zwischen Klinik und Pathologie nicht nur zu den wichtigen neuen Ergebnissen geführt hat, sondern daß sie gerade auch in der Alltagsdiagnostik unersetzlich ist. Herausgeber und Verlag hoffen daher, mit dem vorliegenden Band eine weitere Brücke zwischen Pathologie, Klinik und Praxis zu schlagen und mit ihm auch den unmittelbar am Patienten tätigen Arzt als den Partner des Pathologen anzusprechen.

Die Tatsache, daß neun der zwölf Beiträge aus der Feder des Herausgebers selbst stammen, bedarf einer kurzen Erläuterung. Das ursprüngliche Konzept der „Pathologie“ aus dem Jahre 1972 sah ein von nur einem Autor verfasstes Kurzlehrbuch vor. 1979 wurde aus verschiedenen Gründen die Planung zugunsten eines mehrbändigen Werkes geändert. Damals waren die eigenen Arbeiten an den gastroenterologischen Beiträgen so weit gediehen, daß es vertretbar und – in Hinblick auf einen möglichst frühzeitigen Erscheinungstermin des Bandes – auch vernünftig erschien, sie mit einigen Ausnahmen ([Kapitel 1](#), [2](#) und [10](#)) in einer Hand zu belassen.

Allerdings mußten sie im Rahmen der Neukonzeption wesentlich erweitert und umgestaltet werden. Dies war nur möglich, weil die Gastroenterologie in Wiesbaden auf allen Ebenen – in den verschiedenen Kliniken und in großen Spezialpraxen – hervorragend vertreten ist. Die teilweise mehr als 15jährige enge Zusammenarbeit mit der in diesen Institutionen tätigen ärztlichen Kollegen, die ständige interdisziplinäre Diskussion über Problemfälle und gemeinsame Fortbildungsveranstaltungen schufen die Grundlage dafür, daß die eigenen Beiträge dem neuen Rahmen angepasst werden konnten. Darüber hinaus wurde mir in vielen Detailfragen der Rat erfahrener Fachkollegen zuteil, unter denen ich besonders den Herren Prof. Dr. V. Becker (Erlangen), Prof. Dr. K. Elster (Bayreuth), Priv.-Doz. Dr. W. Meier-Ruge (Basel) und Prof. Dr. H.F. Otto (Heidelberg) zu danken habe. Meinem ehemaligen Mitarbeiter, Herrn Priv.-Doz. Dr. N. Niederle (Medizinische Univ.-Klinik/Onkologie, Essen) danke ich für die kritische Durchsicht der kurzen Hinweise zur Therapie maligner Tumoren.

Die makroskopischen Organaufnahmen für meine eigenen Beiträge verdanke ich meinen Assistenzärzten, Frau Dr. D. Köllner, Frau A. Weber, Herrn Dr. M. Heine und Herrn Dr. W. Neger.

Namens der Autoren sage ich wiederum Herrn Prof. Dr. D. Götze, Herrn Matthies und Herrn Sydor vom Springer-Verlag unser aller herzlichen Dank für die vorbildliche Gestaltung auch dieses Bandes.

Wiesbaden, im November 1984      Wolfgang Remmele

# Inhalt

<b>I Ösophagus</b>			
1 Nichtneoplastische Erkrankungen und Barrett-Ösophagus .....	3		
<i>M. Vieth, C. Langner, J. Rüschoff</i>			
2 Plattenepithelkarzinome und andere Tumoren des Ösophagus .....	61		
<i>M. Sarbia</i>			
3 Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs .....	79		
<i>A. Tannapfel</i>			
4 Molekularpathologie der malignen Tumoren des Ösophagus .....	87		
<i>S. Laßmann, M. Werner</i>			
<b>II Magen</b>			
5 Anatomie, Funktion und Fehlbildungen des Magens .....	99		
<i>M. Stolte</i>			
6 Kreislauf- und Stoffwechselstörungen ..	109		
<i>M. Stolte</i>			
7 Vaskuläre Erkrankungen .....	113		
<i>M. Stolte</i>			
8 Gastritis .....	129		
<i>M. Stolte</i>			
9 Erosionen und Ulzera des Magens und Bulbus duodeni .....	191		
<i>M. Stolte</i>			
10 Iatrogen induzierte Gastropathien .....	201		
<i>M. Stolte</i>			
11 Polypöse Magentumoren .....	215		
<i>M. Stolte</i>			
12 Karzinom des Magens .....	251		
<i>A. Tannapfel</i>			
<b>III Duodenum, Jejunum, Ileum</b>			
13 Anatomie, Funktion und Biopsiediagnostik des Dünndarms .....	283		
<i>G. Oberhuber</i>			
14 Entwicklung und Fehlbildungen des Dünndarms .....	291		
<i>G. Oberhuber</i>			
15 Mechanische und muskuläre Erkrankungen des Dünndarms .....	309		
<i>G. Oberhuber</i>			
16 Gefäß- und Kreislaferkrankungen des Dünndarms .....	321		
<i>G. Oberhuber</i>			
17 Malnutrition (Maldigestion und Malabsorption) .....	337		
<i>G. Oberhuber</i>			

18	Entzündungen des Dünndarms .....	365
	<i>G. Oberhuber</i>	
19	Tumoren des Dünndarms .....	419
	<i>G. Oberhuber</i>	
20	Verschiedene Veränderungen des Dünndarms .....	437
	<i>G. Oberhuber</i>	
<b>IV Appendix</b>		
21	Nichtneoplastische und neoplastische Erkrankungen der Appendix .....	445
	<i>W. Remmele, G. Klöppel</i>	
<b>V Kolon und Rektum</b>		
22	Anatomie und Fehlbildungen des Kolorektums .....	481
	<i>G.B. Baretton, D.E. Aust</i>	
23	Innervationsstörungen des Kolorektums .....	491
	<i>D.N. Alexandrakis, J. Rüschoff</i>	
24	Nichtentzündliche, nichtneoplastische Erkrankungen des Kolorektums .....	511
	<i>D.E. Aust, G.B. Baretton</i>	
25	Entzündungen des Kolorektums mit bekannter Ätiologie .....	533
	<i>D.E. Aust, G.B. Baretton</i>	
26	NSAR/ASS-induzierte Enterokolopathie .....	565
	<i>M. Stolte</i>	
27	Chronisch-entzündliche Erkrankungen des Kolorektums .....	571
	<i>D.E. Aust</i>	
28	Sporadische Tumoren des Kolorektums .....	611
	<i>D.E. Aust, G.B. Baretton</i>	

**VI Analregion**

29	Anatomie und Fehlbildungen der Analregion .....	665
	<i>J. Rüschoff</i>	
30	Kreislaufstörungen der Analregion .....	671
	<i>J. Rüschoff</i>	
31	Entzündungen der Analregion .....	677
	<i>J. Rüschoff</i>	
32	Tumorartige nichtneoplastische und nichthamartomatöse Läsionen im Anorektum .....	693
	<i>J. Rüschoff, D. E. Aust</i>	
33	Tumoren der Analregion .....	707
	<i>J. Rüschoff, M. Hofmann</i>	

**VII Gesamter Gastrointestinaltrakt**

34	Hereditäre Tumoren .....	727
	<i>J. Rüschoff, R. Büttner</i>	
35	Neuroendokrine Neoplasien .....	761
	<i>G. Klöppel</i>	
36	Mesenchymale Tumoren .....	797
	<i>E. Wardelmann</i>	
37	Lymphoproliferative Erkrankungen .....	835
	<i>A. Chott</i>	

**VIII Peritoneum und Hernien**

38	Anatomie und Physiologie .....	863
	<i>F.A. Offner</i>	
39	Kreislaufstörungen .....	867
	<i>F.A. Offner</i>	

40	<b>Aszites</b> .....	871	43	<b>Tumoren und tumorartige Läsionen des Peritoneums</b> .....	923
	<i>F.A. Offner</i>			<i>F.A. Offner</i>	
41	<b>Peritonitis</b> .....	883	44	<b>Hernien</b> .....	967
	<i>F.A. Offner</i>			<i>F.A. Offner</i>	
42	<b>Adhäsionen, sklerosierende Peritonitis und Mesenteritis</b> .....	913		<b>Sachverzeichnis</b> .....	987
	<i>F.A. Offner</i>				

# Autorenverzeichnis

**Dr. med. Elias N. Alexandrakis**

Eisenmannstr. 2a  
93049 Regensburg  
Vormals Institut für Pathologie  
Klinikum Kassel  
Mönchebergstr. 41–43  
34125 Kassel  
[Alex-sigi@web.de](mailto:Alex-sigi@web.de)

**Priv.-Doz. Dr. med. Daniela E. Aust**

Institut für Pathologie  
Bereichsleitung Obduktion  
Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus  
an der TU Dresden  
Fetscherstr. 74  
01307 Dresden  
[daniela.aust@uniklinikum-dresden.de](mailto:daniela.aust@uniklinikum-dresden.de)

**Prof. Dr. med. Gustavo Baretton**

Institut für Pathologie  
Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus  
an der TU Dresden  
Fetscherstr. 74  
01307 Dresden  
[Gustavo.baretton@uniklinikum-dresden.de](mailto:Gustavo.baretton@uniklinikum-dresden.de)

**Prof. Dr. med. Reinhard Büttner**

Institut für Pathologie der Universität Köln  
Kerpener Str. 62  
50924 Köln  
[reinhard.buettner@uk-koeln.de](mailto:reinhard.buettner@uk-koeln.de)

**Prof. Dr. med. Andreas Chott**

Institut für Pathologie und Mikrobiologie  
Wilhelminenspital der Stadt Wien, Pavillon 31  
Montleartstr. 37  
1160 Wien, Österreich  
[andreas.chott@wienkav.at](mailto:andreas.chott@wienkav.at)

**Dr. med. Manfred Hofmann**

Institut für Pathologie Nordhessen  
Germaniastr. 7  
34119 Kassel  
[hofmann@patho-nordhessen.de](mailto:hofmann@patho-nordhessen.de)

**Prof. em. Dr. med. Günter Klöppel**

Technische Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
Konsultationszentrum für Pankreas- und  
endokrine Tumoren  
Institut für Pathologie  
Ismaningerstr. 22  
81675 München  
[guenter.kloeppe@alumni.uni-kiel.de](mailto:guenter.kloeppe@alumni.uni-kiel.de)

**Univ.-Doz. Dr. med. Cord Langner**

Medizinische Universität Graz  
Institut für Pathologie  
Auenbruggerplatz 25  
8036 Graz, Österreich  
[cord.langner@medunigraz.at](mailto:cord.langner@medunigraz.at)

**Prof. Dr. Silke Laßmann**

Institut für Pathologie  
Ludwig Aschoff-Haus  
Abt. Allgemeine Pathologie und  
Pathologische Anatomie  
Universitätsklinikum Freiburg  
Breisacherstr. 115a  
79106 Freiburg  
[silke.lassmann@uniklinik-freiburg.de](mailto:silke.lassmann@uniklinik-freiburg.de)

**Univ.-Doz. Dr. med. Georg Oberhuber**

Pathologie in Überlingen  
Alte Nussdorfer Str. 36  
88662 Überlingen  
[pathologie@t-online.de](mailto:pathologie@t-online.de)

**Prof. Dr. med. Felix A. Offner**

Institut für Pathologie  
Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch  
Carinagasse 47  
6807 Feldkirch, Österreich  
[felix.offner@lkhf.at](mailto:felix.offner@lkhf.at)

**Prof. Dr. med. Wolfgang Remmele**

ehem. Direktor des Instituts für Pathologie  
Kliniken der Landeshauptstadt  
Ludwig-Erhard-Str. 100  
65199 Wiesbaden  
[remmelewwi@aol.com](mailto:remmelewwi@aol.com)

**Prof. Dr. med. Josef Rüschoff**

Institut für Pathologie Nordhessen  
Germaniastr. 7  
34119 Kassel  
[rueschoff@patho-nordhessen.de](mailto:rueschoff@patho-nordhessen.de)

**Prof. Dr. med. Mario Sarbia**

Pathologie München-Nord  
Ernst-Platz Str. 2  
80992 München  
[sarbia@pathologie-muenchen.de](mailto:sarbia@pathologie-muenchen.de)

**Prof. Dr. med., Dr. h.c. Manfred Stolte**

Klinikum Kulmbach  
Institut für Pathologie  
Albert-Schweitzer-Str. 10  
95326 Kulmbach  
[Prof.M.Stolte@t-online.de](mailto:Prof.M.Stolte@t-online.de),  
[pathologie@klinikum-kulmbach.de](mailto:pathologie@klinikum-kulmbach.de)

**Prof. Dr. med. Andrea Tannapfel**

Institut für Pathologie  
Ruhr-Universität Bochum  
Bürkle-de-la-Camp Platz 1  
44789 Bochum  
[andrea.tannapfel@rub.de](mailto:andrea.tannapfel@rub.de)

**Priv.-Doz. Dr. med. Michael Vieth**

Institut für Pathologie  
Klinikum Bayreuth GmbH  
Preuschwitzer Str. 101  
95445 Bayreuth  
[vieth.lkpathol@uni-bayreuth.de](mailto:vieth.lkpathol@uni-bayreuth.de),  
[pathologie@klinikum-bayreuth.de](mailto:pathologie@klinikum-bayreuth.de)

**Prof. Dr. med. Eva Wardelmann**

Institut für Pathologie  
Universitätsklinikum Köln  
Kerpener Str. 62  
50924 Köln  
[eva.wardelmann@uk-koeln.de](mailto:eva.wardelmann@uk-koeln.de)

**Prof. Dr. med. Martin Werner**

Institut für Pathologie  
Ludwig Aschoff-Haus  
Abt. Allgemeine Pathologie und  
Pathologische Anatomie  
Universitätsklinikum Freiburg  
Breisacherstr. 115a  
79106 Freiburg  
[direktion-pathologie@uniklinik-freiburg.de](mailto:direktion-pathologie@uniklinik-freiburg.de)

# Abkürzungsverzeichnis

<b>AChE</b>	Acetylcholinesterase	<b>FACS</b>	Fluorescence Activated Cell Sorting
<b>ACTH</b>	Adrenokortikotropes Hormon	<b>FAP</b>	Familiäre adenomatöse Polyposis
<b>AFAP</b>	Attenuierte adenomatöse Polyposis coli	<b>FGF</b>	Fibroblast Growth Factor
<b>AFP</b>	Alpha-Fetoprotein	<b>FNA</b>	Feinnadelaspiration
<b>AIDS</b>	Acquired Immune Deficiency Syndrome		
<b>ALK</b>	Anaplastic Lymphoma Kinase	<b>GEP-NEN</b>	Gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien
<b>ANCA</b>	Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies	<b>GERD</b>	Gastro-esophageal Reflux Disease (gastroösophageale Refluxkrankheit)
<b>APC</b>	Adenomatosis polyposis coli		
<b>BRAF</b>	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Gene	<b>HCG</b>	Humanes Choriongonadotropin
<b>BRCA</b>	Breast Cancer Gene	<b>HBV/HCV</b>	Hepatitis-B/C-Virus
		<b>HER2</b>	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
<b>C3b</b>	Complement Component 3b	<b>HGF</b>	Hepatocyte Growth Factor
<b>CA125</b>	Cancer Antigen 125	<b>HHV8</b>	Humanes Herpesvirus 8
<b>CALD</b>	Caldesmon	<b>HIV</b>	Humanes Immundefizienzvirus
<b>CD</b>	Cluster Definition	<b>HMB45</b>	Human Melanoma Black 45
<b>CDX2</b>	Caudal-type Homeobox 2 gene	<b>HLA</b>	Histokompatibilitätsantigen
<b>CEA</b>	Karzinomembryonales Antigen	<b>HLA-DR</b>	HLA-gene-locus related
<b>CIMP</b>	CpG Island Methylation Pathway (Promotormethylierung)	<b>HND</b>	Hypoplastische neuronale Dysganglionose
<b>CIS</b>	Carcinoma in situ	<b>HNPCC</b>	Hereditäres nichtpolypöses Kolorektalkarzinomsyndrom
<b>CMV</b>	Zytomegalievirus (auch ZMV)	<b>HPF</b>	High-Power Field
<b>CK</b>	Zytokeratin	<b>HPP</b>	Hyperplastische Polyposis (jetzt: serratierte Polyposis)
<b>CS</b>	Cowden-Syndrom	<b>HPV</b>	Humanes Papillomavirus
<b>CT</b>	Computertomographie	<b>HSV</b>	Herpes-simplex-Virus
<b>CU</b>	Colitis ulcerosa		
<b>DES</b>	Desmin	<b>ICAM-1</b>	Intercellular Adhesion Molecule-1
<b>DKZ</b>	Drüsenkörperzyste	<b>ICD-O</b>	International Classification of Diseases for Oncology
<b>DNA</b>	Desoxyribonukleinsäure	<b>IEL</b>	Intraepitheliale Lymphozyten
		<b>IEN</b>	Intraepitheliale Neoplasie
<b>EBV</b>	Epstein-Barr-Virus	<b>IGF</b>	Insulin-like Growth Factor
<b>E. coli</b>	Escherichia coli	<b>IgG4</b>	Immunglobulin G4
<b>EM</b>	Elektronenmikroskopie	<b>IHC</b>	Immunhistochemie
<b>EMA</b>	Epitheliales Membranantigen	<b>IL</b>	Interleukin
<b>ER</b>	Östrogenrezeptor	<b>ISH</b>	In-situ-Hybridisierung
<b>ERBB2</b>	Erythroblastische Leukemia Viral Oncogene Homolog 2		
<b>ET1</b>	Endothelin-1	<b>K</b>	(Zyto)Keratin
<b>EUS-FNA</b>	Endoskopische ultraschallgesteuerte Feinnadelaspiration	<b>KRAS</b>	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog

LAMN	Low Grade Appendiceal Mucinous Neoplasia	PAI	Plasminogenaktivatorinhibitor
LCA	Leucocyte-common Antigen	PAS	Periodic-acid-Schiff-Färbung
LOH	Loss of Hetrozygosity	PCR	Polymerase Chain Reaction
		PDGF	Platelet-derived Growth Factor
MALDI	Matrix-assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight	PGI	Prostaglandin I
MaP	MUTYH-assoziierte Polyposis	PJ	Peutz-Jeghers-Syndrom
MAP	Mitogenaktivierte Proteinkinasen	PNET	Primitiver neuroendokriner Tumor
MANEC	Mixed Adenoneuroendocrine Carcinoma	PP	Pseudomyxoma peritonei
MEN	Multiple endokrine Neoplasie	PR	Progesteronrezeptor
MMR	Mismatch-Reparatur-Gene (klin. relevant: MSH2, MLH1, MSH6, PMS2)	PTEN	Phosphatase und Tensin Homolog
MMMT	Primärer maligner Müller-Mischtumor	RIA	Radioimmunoassay
MRI	Magnetic Resonance Imaging	RNA	Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie	SEER	Surveillance-Epidemiology-and-End-Results
MSI	Mikrosatelliteninstabilität, hoch (MSI-H), niedrig (MSI-L)	SP	Serratierte (hyperplastische) Polyposis
		SMA	Smooth Muscle Actin (glattmuskuläres Aktin)
NAP	Neurogene Appendikopathie	TGF- $\beta$	Transformierender Wachstumsfaktor beta
NEC	Neuroendokrines Karzinom	TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
NEN	Neuroendokrine Neoplasie	TTF-1	Thyroidaler Transkriptionsfaktor 1
NET	Neuroendokriner Tumor		
NOS	Not Otherwise Specified	UICC	Union Internationale contre le Cancer
NID A	Neuronale intestinale Dysplasie Typ A	VEGF	Vasoendothelial Growth Factor
NID B	Neuronale intestinale Dysplasie Typ B	WHO	World Health Organization
NF	Neurofibromatose	WT1	Wilms-Tumorsuppressorgen
NF- $\kappa$ B	Nuclear Factor "Kappa-Light-Chain-Enhancer" of Activated B-cells		
NO	Stickstoffmonoxid	ZN	Ziehl-Neelsen-Färbung
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika		
NSE	Neuronspezifische Enolase		

# Ösophagus



1	Nichtneoplastische Erkrankungen und Barrett-Ösophagus .....	3	3	Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs .....	79
	<i>M. Vieth, C. Langner, J. Rüschoff</i>			<i>A. Tannapfel</i>	
2	Plattenepithelkarzinome und andere Tumoren des Ösophagus .....	61	4	Molekularpathologie der malignen Tumoren des Ösophagus .....	87
	<i>M. Sarbia</i>			<i>S. Laßmann, M. Werner</i>	

# Nichtneoplastische Erkrankungen und Barrett-Ösophagus

M. Vieth, C. Langner, J. Rüschoff

## Inhalt

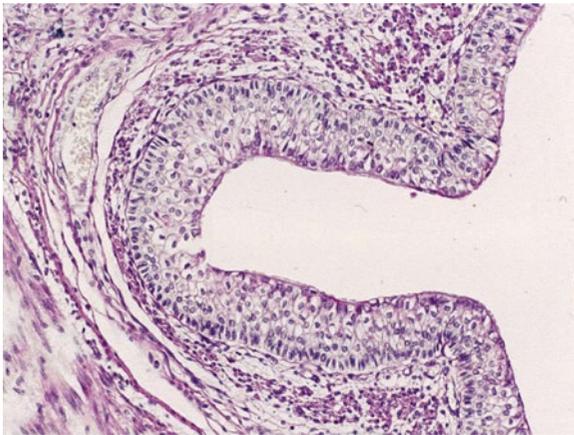
Entwicklung und Embryologie .....	4	Hyperämie .....	13
Anatomie, Histologie und Funktion .....	5	Lipidinseln der Ösophagusschleimhaut .....	14
Anatomie .....	5	Achalasie .....	14
Histologie .....	5	Trypanosomiasis (Chagas-Krankheit) .....	15
Zelltypen .....	6	Divertikel .....	15
Ösophagogastraler Übergang .....	7	Stenosen der Ösophaguslichtung .....	16
Ösophageale Drüsen .....	7	Ösophagus-Web .....	17
Funktionelle Anatomie .....	8	Schatzki-Ring .....	17
Angeborene Fehlbildungen .....	8	Mukosabrücke .....	18
Ösophagusatresie .....	8	Traumatische und iatrogene Ösophagusveränderungen ..	18
Bronchoösophageale Fistel .....	9	Iatrogene Verletzungen .....	18
Ösophageale Zysten und Gewebsheterotopien .....	10	Chemikalien .....	19
<i>Duplikatur, Heterotopie und Zysten</i> .....	10	Fremdkörperingestion .....	19
<i>Bronchogene Zyste</i> .....	11	Trauma .....	20
<i>Retentionszyste/Pseudodivertikulose</i> .....	11	Spontane Rupturen .....	20
<i>Andere Zysten</i> .....	12	Mallory-Weiss-Syndrom .....	20
Strikturen .....	12	Hiatushernien .....	20
Megaösophagus .....	12	Ösophagitis .....	22
Erworbene Veränderungen des Ösophagus .....	12	Infektiöse Ösophagitis .....	22
Altersveränderungen .....	12	<i>Mykosen</i> .....	23
Blutungen .....	12	<i>Virale Ösophagitis</i> .....	24
Ösophagusvarizen .....	12	<i>Bakterielle Ösophagitis</i> .....	28

Exfoliative Ösophagitis .....	29	<i>Okulopharyngeale Myopathie</i> .....	36
Akute nekrotisierende Ösophagitis .....	29	<i>Hyperthyreoidismus und Hypothyreoidismus</i> .....	36
Ösophageale Manifestationen von Kollagenosen, Vaskulitiden und anderen Systemerkrankungen .....	30	<i>Hyperparathyreoidismus</i> .....	36
<i>Viszerale Sklerodermie</i> .....	30	<i>Urämie</i> .....	36
<i>Polymyositis, Dermatomyositis, SLE und     rheumatoide Arthritis</i> .....	30	<i>Diabetes mellitus</i> .....	36
Eosinophile Ösophagitis .....	31	<i>Paraneoplastische Neuropathie, alkoholische Neuropathie</i> .....	36
Lymphozytäre Ösophagitis .....	32	<i>Wegener-Granulomatose</i> .....	36
Ösophagitis bei Hauterkrankungen .....	32	<i>Morbus Wilson (hepatolentikuläre Degeneration)</i> ...	37
Graft-versus-host Disease (GvHD) .....	33	Ösophagusbeteiligung bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems .....	37
Morbus Behçet .....	33	Morbus Parkinson .....	37
Morbus Crohn .....	34	Weitere Erkrankungen des zentralen Nervensystems ..	37
Colitis ulcerosa .....	35	Benigne Hyperplasie – Glykogenakanthose .....	37
Amyloidose .....	35	Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) .....	38
Brown-Bowel-Syndrom (Zeroidlipofuszinose) .....	35	Kardiagastritis .....	44
Andere seltene Ösophaguserkrankungen .....	35	Barrett-Ösophagus .....	44
<i>Myasthenia gravis</i> .....	35	Intraepitheliale Barrett-Neoplasie .....	47
<i>Myotone Dystrophie</i> .....	35	Literatur .....	50

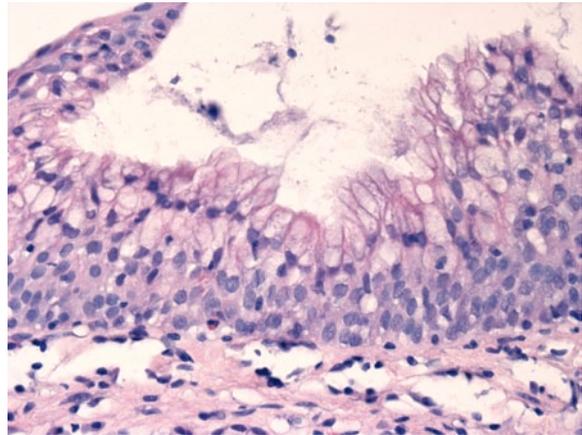
## Entwicklung und Embryologie

In der 4. Gestationswoche (Länge des Embryo etwa 3,5 mm) entsteht das primitive Darmrohr. Hiervon stülpt sich die Lungenknospe am 26. Tag nach ventral aus. In der Folge trennt ein Septum den Ösophagus von der Trachea. Der Ösophagus ist zu dieser Zeit von ziliertem Zylinderepithel ausgekleidet und weder vom Pharynx noch vom Magen abzugrenzen (Abb. 1.1). Ab der 14. Woche (Scheitel-Steiß-Länge 7,2 mm) bis zum 4. Monat wird das Zylinderepithel von nichtverhornendem Plattenepithel ersetzt [154], jedoch können zilierttragende Zylinderepithelien auch noch nach der Geburt, teilweise sogar im Erwachsenenalter, als sog. Hybridepithel persistieren (Abb. 1.2) [60, 163]. Dieses „multilayered epithelium“ Epithel wird mit der Genese der Barrett-Schleimhaut in Verbindung gebracht [78]. Im distalen Ösophagus soll eine Differenzierung in ein kardiaähnliches Epithel erfolgen, während sich

aus den Zylinderepithelien im proximalen Ösophagus sog. ektope Magenschleimhaut mit zumeist korpulentem Drüsenkörper differenzieren kann. Bei etwa 10 % aller endoskopierten Patienten sollen Magenschleimhautheterotopien im oberen Ösophagus nachzuweisen sein [29]. Histologisch und immunhistochemisch unterscheidet sich das Epithel des fötalen Ösophagus von Kardiaschleimhaut und Magenschleimhautheterotopien des proximalen Ösophagus durch ein distinktes Muster von Zytokeratinen [16]. Das Epithel proliferiert so stark, dass das Lumen fast vollständig verschwindet und erst am Ende der Embryonalperiode wieder in Erscheinung tritt. Im 4. Monat entstehen die Längsfalten der Mukosa [25, 226], im 7. Monat entwickeln sich die submukösen Drüsen des Ösophagus aus dem Plattenepithel. Die Muscularis propria entsteht ab der 6. Woche aus dem umgebenden Mesenchym, wobei die Entwicklung der inneren zirkulären Schicht der longitudinalen Schicht um ca. 1 Monat vorausgeht. Zwischen dem 4. und 7. Monat bildet sich die Muscularis mucosae. Die



**Abb. 1.1** Auskleidung des fötalen Ösophagus durch ziliotragendes Zylinderepithel (HE×200). (Präparat Prof. R. Moll, Marburg)



**Abb. 1.2** So genanntes Hybridepithel nahe des gastroösophagealen Übergangs. Im angloamerikanischen Raum wird dieses Epithel auch „multilayered epithelium“ oder „pseudostratified epithelium genannt“ (HE×400)

Muskulatur wird innerviert vom Nervus vagus, der die kaudalen Kiemenbögen versorgt. Ganglien treten ab der 7. Woche auf; voll entwickelte Plexus (Meissner und Auerbach) liegen bereits im 5. Monat vor [154, 226].

grübchenförmige Einsenkungen im Plattenepithel, die Zylinderepithelinseln enthalten.

## Anatomie, Histologie und Funktion

### Anatomie

Der Ösophagus ist ein stark dehnbarer muskulärer Schlauch, der bei der Geburt ca. 11 cm und im Erwachsenenalter ca. 25 cm lang ist (Abb. 1.3). Die Entfernung von den Zähnen zum ösophagogastralen Übergang beträgt ca. 37–42 cm. Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Länge des Ösophagus und der Körpergröße. Drei physiologische Engen werden beschrieben:

- Obere Enge: am Ösophaguseingang durch den Ringknorpel.
- Mittlere Enge: ca. 7–9 cm distal durch die Aorta aufgrund der Lage des Ösophagus zwischen Aortenbögen und dem Abgang des linken Hauptbronchus.
- Untere Enge: durch den ösophagealen Hiatus des Zwerchfells.

### Histologie

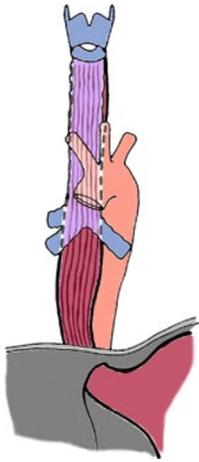
Nicht selten ist der ösophagogastrale Übergang keine glatte Epithelgrenze, sondern ein teilweise diskontinuierlicher Wechsel zwischen Zylinder- und Plattenepithel. Oberhalb der sog. Z-Linie finden sich zuweilen

**Innervation.** Der Ösophagus wird von Ästen des Sympathikus und Vagus versorgt. Freie Nervenendigungen reichen bis in das Plattenepithel. Intramural liegt der Plexus myentericus (Auerbach).

**Blutversorgung.** Die arterielle Versorgung erfolgt von proximal nach distal aus Ästen der A. thyroidea inferior, kann aber auch zu ca. 30 % aus akzessorischen Ästen der A. subclavia, der Brustaorta sowie durch die A. gastrica sinistra und die linksseitige A. phrenica erfolgen. Sämtliche Gefäße anastomosieren in der Submukosa miteinander. Der venöse Abstrom erfolgt über Plexus in der Mukosa und Submukosa, wobei er proximal über Kehlkopf-, Pharynx- und Thyreoidalvenen, kaudal über die Magenvenen läuft.

**Lymphgefäßsystem.** Das Lymphabflussgebiet des Ösophagus ist zweigeteilt: Der Abfluss des kranialen und mittleren Abschnitts geht über die tiefen und supraklavikulären Halslymphknoten sowie die dorsal liegenden parabranchialen und mediastinalen Lymphknoten. Das Abflussgebiet des distalen Ösophagus, teils auch des mittleren Abschnitts, geht über die proximalen Magenlymphknoten.

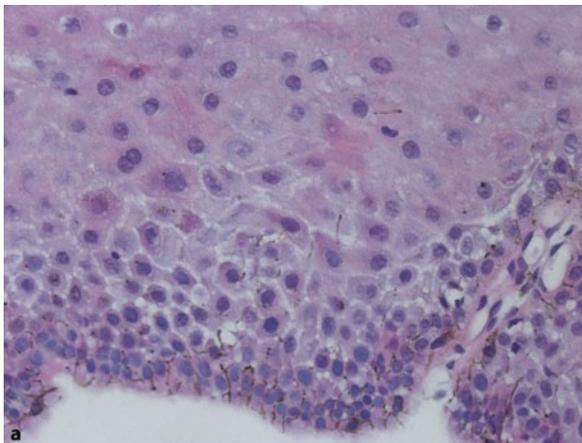
**Mukosa.** Die Mukosa des Ösophagus besteht aus nicht-verhornendem Plattenepithel, einer Tunica propria und einer Muscularis mucosae. Die Epithelhöhe beträgt ungefähr 15 Zelllagen und ist insgesamt zwischen 300 und 600 µm stark. Unter pathologischen Bedingungen kann das Epithel auch dünner bzw. breiter sein. Von der Basalzellschicht gehen Regeneration und Proliferation aus,



**Abb. 1.3** Schemazeichnung des Ösophagus mit Darstellung der oberen Enge durch den Krikoid, der mittleren Enge durch den Aortenbogens und der unteren Enge durch den Zwerchfelldurchtritt. (Mit freundlicher Genehmigung T. Schulz, Bayreuth)

darüber liegen die Parabasalzellen. Beide zusammen machen nicht mehr als 15 % der Gesamtbreite des Epithels aus. Man schätzt, dass der Zeitraum von der Entstehung bis zur Abschilferung der Epithelzellen weniger als 10 Tage ausmacht.

Die Stromapapillen, die Kapillarschlingen enthalten, können sich bei Entzündungen einschließlich der gastroösophagealen Refluxkrankheit als Ausdruck der Regeneration verlängern, und die Kapillarschlingen gelangen näher an die Schleimhautoberfläche, was endoskopisch sichtbare Rötungen verursacht. Nahe des ösophagogastralen Übergangs sind im Vergleich zur übrigen Speiseröhre die Basalzellschicht und die Papillenlänge meist etwas verbreitert bzw. verlängert. Die Epithelien sind lumenwärts etwas gestreckt, enthalten teils reichlich Glykogen und haben nicht mehr die polygonale Form der tiefer liegenden Epithellagen.



**Abb. 1.4 a** Melanozytose des Ösophagus mit basal akzentuierten Melanozyten mit deutlich sichtbaren interdigitierenden Ausläufern (HE×400). **b** Metastase eines malignen Melanoms der Haut im Ösophagus. Schwierig kann die Abgrenzung der seltenen primären

In der Parabasalzellschicht können zuweilen Mitosen beobachtet werden. Sie werden mit erhöhter proliferativer Tätigkeit in Zusammenhang gebracht. In der Basalzellschicht selbst werden Mitosen praktisch nie gesehen. Mittlerweile ist klar, dass nach durchgemachter Zellteilung eine Tochterzelle nach apikal wandert (sog. asymmetrische Zellteilung).

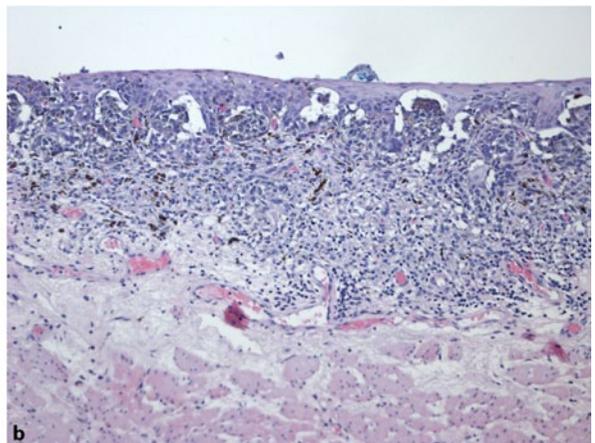
Bezüglich intraepithelialer Entzündungszellen gilt, dass einzelne Lymphozyten auch unter physiologischen Bedingungen vorkommen, während im normalen Ösophagus neutrophile Granulozyten nicht nachweisbar sind (weitere Details s. unter Refluxkrankheit und eosinophile sowie lymphozytäre Ösophagitis).

## Zelltypen

**Melanozyten.** Die Inzidenz von Melanozyten in der Ösophagasmukosa wird zwischen 4 und 8 % angegeben. In 27–34 % der Ösophagusresektate wegen Plattenepithelkarzinom scheint die Zahl der Melanozyten erhöht zu sein, ohne dass es bislang hierfür eine Erklärung gibt (**Abb. 1.4**).

**Neuroendokrine Zellen.** Neuroendokrine Zellen können ebenfalls im Ösophagusepithel nachgewiesen werden. Die Inzidenz wird mit 28 % angegeben. Diese Zellen liegen vor allem in der Basalzellschicht und können auch in kardiaähnlichen Segmenten im Ösophagus gefunden werden. Diskutiert wird eine Rolle bei der Regulierung der ösophagealen Sphinkterfunktion.

**Langerhans-Zellen.** Das Plattenepithel enthält, wie anderswo auch, nur wenige dieser Zellen, die dem histi-



Melanome des Ösophagus von Metastasen eines andern Ortes lokalisierten malignen Melanoms sein. Oft helfen klinischer Befund, Anamnese, Form und Nachweis eines Melanoma in situ im Randbereich die Differentialdiagnose zu klären (HE×100)

ozytären System angehören und positiv für S-100 und CD1a sind. In der Epidermis spielen sie eine wichtige Rolle im Rahmen der Antigenpräsentation. Im Ösophagus ist ihre Rolle noch unklar. Bei Ösophagitis soll ihre Zahl ansteigen.

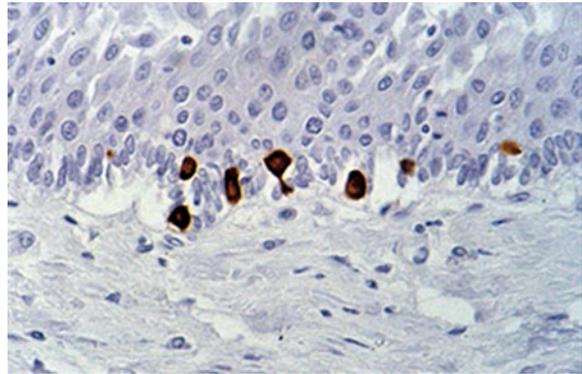
**Merkel-Zellen.** Die aus der äußeren Haut bekannten neuroendokrinen Merkel-Zellen können auch im Ösophagus nachgewiesen werden (Abb. 1.5) [91]. Hier sind sie jedoch weniger zahlreich als in der Haut (1–2 Merkelzellen/cm). Immunhistochemisch sind sie positiv für CK20, Synaptophysin und Chromogranin A. Ab etwa der 13. Gestationswoche sind sie in den obersten Epithellagen nachweisbar, später verlagern sie sich dann in die basalen Epithellagen. Weiterhin kommen Merkel-Zellen auch in der Tunica propria sowie der Submukosa des Ösophagus (analog den dermalen Merkel-Zellen der Haut) vor. Eine Innervation der ösophagealen Merkel-Zellen wurde (im Gegensatz zur Haut) nicht gefunden. Die Merkel-Zell-Dichte im Ösophagus ist großen interindividuellen Schwankungen unterworfen. Dies, zusammen mit deren fehlender Innervation, könnte dafür sprechen, dass Merkel-Zellen im menschlichen Ösophagus ein phylogenetisches Rudiment sind. Bei anderen Säugern (Katzen) wurden ösophageale Merkel-Zellen viel zahlreicher gefunden.

## Ösophagogastraler Übergang

**Definition.** Der ösophagogastrale Übergang ist für den Histologen der Übergang des Plattenepithels des Ösophagus in das Zylinderepithel des Magens, für den Chirurgen der Durchtritt durch das Zwerchfell und für den endoskopierenden Arzt der Übergang, der am Beginn der proximalen Magenfalten zu sehen ist. In Japan liegt er am Ende der Palisadenvenen [2]. Eine allgemein gültige Definition gibt es nicht.

**Morphologie.** *Makroskopisch* ist der ösophagogastrale Übergang oft keine scharfe Grenzlinie, sondern eine unscharf gezackte Grenzzone, teilweise auch mit kleinen Zylinderepithelinseln oberhalb des eigentlichen Übergangs vom Plattenepithel des Ösophagus in das Zylinderepithel des Magens.

Aus endoskopisch-biopsischen Untersuchungen ist bekannt, dass zuweilen *mikroskopisch* ein sog. Hybridepithel am Epithelübergang vorliegen kann (s. Abb. 1.2). Hybridepithel ist ein sog. Mischepithel aus Plattenepithel und Zylinderepithel, ohne dass die einzelnen Epithelarten morphologisch sicher voneinander abgegrenzt werden können. Das Hybridepithel entspricht einem bronchiogenen Übergangsepithel. Nicht ganz geklärt ist ein Zusammenhang mit der Entstehung ei-



**Abb. 1.5** Merkelzellen des Ösophagus in Zytokeratin-20-Darstellung (CK20  $\times 400$ ). Ohne Immunhistochemie ist diese Zellpopulation nicht sicher zu identifizieren. Eine klinische Relevanz in der Routine besteht bislang nicht. (Präparat Dr. T. Schulz, Bayreuth)

ner Barrett-Schleimhaut [78, 228]. Darüber hinaus können zungenförmige Ausläufer an der Z-Linie mit kardiaähnlicher Korpusschleimhaut oder aber auch eine Schleimhaut mit spezialisierter intestinaler Metaplasie (Synonyme: Barrett-Schleimhaut, inkomplette intestinale Metaplasie, Typ II/III intestinale Metaplasie) vorliegen.

In 75% aller Fälle von Biopsien des ösophagogastralen Übergangs liegen kardiaähnliche Epithelien, bestehend aus foveolären Drüsenabschnitten unter dem intakten Plattenepithel. Die Länge derartiger, das Plattenepithel unterminierender Ausläufer soll 12 mm nicht überschreiten. Zylinderepithelausläufer können kleine Plattenepithelinseln enthalten [226]. Nicht abschließend geklärt sind Theorien, die Kardiaschleimhaut als eine prinzipiell metaplastische Schleimhaut ggf. im Rahmen einer symptomlosen Refluxkrankheit zu interpretieren, vor allem, da dann im Rahmen der Interpretation der Nachweis einer Kardiaschleimhaut als eine Indikation zur Fundoplikatio gesehen wird [37, 189].

## Ösophageale Drüsen

**Definition.** Es gibt zwei Typen sekretorischer Drüsen im Ösophagus: einerseits die erwähnten mukoiden kardiaähnlichen Drüsen, die zuweilen auch von Plattenepithel bedeckt sein können. Diese Drüsen finden sich in der Tunica propria des Ösophagus. Andererseits gibt es noch die eigentlichen Ösophagusdrüsen, die tiefer in der Submukosa liegen.

**Morphologie.** *Endoskopisch* können kleine Inseln oder auch Zungen im gesamten Ösophagus sichtbar sein.

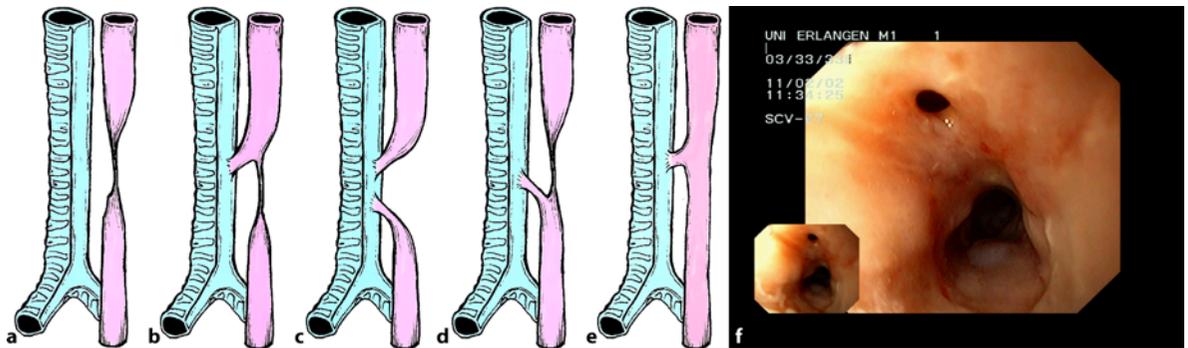
*Mikroskopisch* bestehen die Drüsenverbände aus kleinen mukösen Drüsen, die denen der Kardia ähneln. Meist sind die Drüenschläuche verzweigt. Daneben gibt es seröse Drüsenverbände.

Davon abzugrenzen sind die eigentlichen Ösophagusdrüsen, die in der Submukosa liegen und Verzweigungen sowohl der Ausführungsgänge als auch der Azini aufweisen. Die Zahl dieser Drüsen schwankt zwischen einzelnen Individuen sehr stark (zwischen 6 und 741; im Mittel 227 Drüsenverbände). Als sicheren Beweis, dass eine Biopsie aus dem Ösophagus stammt, können diese Drüsen nicht gesehen werden, da sie sehr unregelmäßig im Gewebe eingestreut liegen (2–3 Drüsen/cm<sup>2</sup> Schleimhaut) [226]. Ein Grund für die hohe Schwankungsbreite konnte bislang nicht gefunden werden. Die Azini bestehen aus mukösen und serösen Endstücken. Daneben können Onkozyten und myoepitheliale Zellen nachgewiesen werden. Um die Drüsen finden sich oft lymphoplasmazelluläre Infiltrate.

**Differentialdiagnose.** Manchmal kommen auch Talgdrüsen im Ösophagus vor, meist als ektopische Drüsenverbände, gelegentlich mit Haaren. Talgdrüsen werden auch im Rahmen eines Fordyce-Syndroms beschrieben und sollen ektop bei 2% aller Individuen vorkommen. Möglicherweise liegt hier eine Metaplasie vor, da bei Kindern bislang keine derartigen Drüsenverbände gefunden wurden [20].

## Funktionelle Anatomie

Durch den Ösophagus wird der Nahrungsbrei in Form von reflektorischen Kontraktionen mit Ausbildung eines peristaltischen Kontraktionsrings in den Magen mit einer Geschwindigkeit von 2–4 cm/s transportiert.



**Abb. 1.6a–e** Schemazeichnungen der ösophagealen Atresie nach ihrer Häufigkeit (mit freundlicher Genehmigung T. Schulz, Bayreuth). **a** Isolierte ösophageale Atresie; **b** proximale tracheoösophageale Fistel und Atresie; **c** proximale und distale tracheoösophageale Fistel und Atresie; **d** distale tracheoösophageale Fistel, proximale

Der ösophagogastrale Sphinkter erschlafft wenige Sekunden vor und nach Durchtritt des Nahrungsbreis. Bei wiederholtem Schluckvorgang besteht die Sphinkterer-schlaffung über einen längeren Zeitraum.

Beim Erbrechen wird durch eine Kontraktion der Bauchmuskulatur der Mageninhalt nach oben befördert. Der Ösophagus ist hierbei relaxiert, der untere Ösophagussphinkter ist wahrscheinlich reflektorisch erschlafft. Nach Beendigung der Bauchmuskulaturkontraktion fließt der Nahrungsbrei wieder in den Magen zurück und der Ösophagus nimmt seine Form wieder an.

Die physiologische Motilität, aber auch der Sphinkterdruck werden durch zahlreiche Transmitter gesteuert: Prostaglandine, VIP, 5HT<sub>3</sub>, Stickoxide, dopaminerge und H<sub>2</sub>-Rezeptoren, Gastrin, Motilin, Cholecystokinin etc.

## Angeborene Fehlbildungen

### Ösophagusatresie

**Definition.** Die Ösophagusatresie ist eine angeborene Fehlbildung (Atresie) mit Unterbrechung der Kontinuität in variabler Länge, oft begleitet von einer Fistelbildung.

**Epidemiologie.** Die Ösophagusatresie ist oft mit einer ösophagotrachealen Fistel vergesellschaftet und ist die häufigste Missbildung des Ösophagus (1:4000 Geburten). Das alleinige Auftreten ist sehr selten [118]. Als Ursache wird eine Teilungsstörung des Vorderdarms in Respirations- und Intestinaltrakt bzw. eine fehlende Rekanalisierung des Ösophagus angenommen. Diskutiert wird auch eine Verlagerung der Epithelleisten nach dorsal [154]. Teratogene Substanzen werden hierbei ursächlich angeschuldigt. Oft bestehen zusätzliche

Atresie; **e** isolierte tracheoösophageale Fistel ohne Atresie (H-Fistel); **f** endoskopisches Bild einer tracheoösophagealen Fistel (Ösophagusendoskopie). (Bild Dr. S. Mühlendorfer, Bayreuth)

Missbildungen (in ca. 50 % der Fälle) wie Herzfehler, Duodenalatresie, Analatresie, Wirbel-, Nieren- und Extremitätenmissbildungen sowie Frühgeburtlichkeit (s. folgende Übersicht).

#### Missbildungen weiterer Organsysteme bei Ösophagusatresie [19, 73, 82, 232, 253]

- *Kopf-Hals-Bereich* (5 %): Mikrognathie, faziale Hypoplasie, Makrostomie, Cheilognathopalatosis, Mikroenzephalopathie, Mittel-Klein-hirn-Agenesie, Nervus-olfactorius-Agenesie
- *Obere Atemwege und Thorax* (15 %): Choanalstenosen, Kehlkopfspalten, subglottische Stenose, Bronchialstenose, pulmonale Agenesie, Zwerchfellhernie
- *Kardiovaskuläres System* (30 %): Vorhof- und Ventrikelseptumdefekt, Coarctatio aortae, offener Ductus Botalli, periphere Pulmonalarterienstenose, offenes Foramen ovale, Truncus arteriosus communis, Transposition der großen Gefäße, Fallot-Tetralogie, Ventrikelhypoplasie, Dextrokardie
- *Gastrointestinaltrakt* (30 %): Dünndarmatresie, Meckel-Divertikel, Pancreas anulare, Malrotation, Gallengangsatresie, anorektale Atresie
- *Urogenitaltrakt* (15 %): Nierenagenesie (einseitig), Hufeisenniere, multizystische Nieren, Hydronephrose, Ureter duplex, Urethra duplex, posteriore Urethralklappen, Epi- und Hypospadie
- *Skelett- und Muskelsystem* (5 %): Wirbelmissbildungen und Anomalien, Rippenmissbildungen und Anomalien, Extremitätenmissbildungen

Die ösophageale Atresie wird in 5 Typen unterteilt [84, 218]. In der Literatur schwanken neben den genauen Bezeichnungen (A–E, Typ I–V, Typ 1–5, Typ I–IIIc) auch die Beschreibungen der Läsionen. Schematisch sind die verschiedenen Läsionen nach ihrer Häufigkeit in [Abb. 1.6a–e](#) wiedergegeben.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** *Klinisch* liegen je nach Typ der Atresie bzw. Fistel eine Überblähung des Gastrointestinaltrakts, Aspiration von Magensaft bzw. Nahrung in die Lunge und rezidivierendes Erbrechen vor. Am schwierigsten ist die sog. H-Fistel zu diagnostizieren. Einige Fälle werden erst im Erwachsenenalter erkannt [48, 116].

Ein Hydramnion durch ösophageale Atresie entsteht, wenn Fruchtwasser, das normalerweise vom Feten geschluckt, anschließend resorbiert und über die Nabelschnur/Plazenta wieder dem mütterlichen Kreislauf zugeführt wird, nicht geschluckt werden kann.

Aspirationspneumonie ist die Folge einer Aspiration von Nahrung, Speichel und/oder Schleim durch die Fistel, bei tracheoösophagealer Fistel und Atresie auch durch Regurgitation distaler Inhalte.

Kombination mit anderen Missbildungen: In bis zu 50 % der Kinder mit Fistelbildung finden sich weitere Missbildungen (s. Übersicht oben). Am häufigsten sind Kinder mit Atresie ohne Fistelung betroffen, am seltensten Kinder mit Tracheoösophagealfistel ohne Atresie.

**Prognose:** Niedriges Gewicht und Frühgeburtlichkeit sowie weiter Abstand der atretischen Segmente gelten als ungünstige prognostische Faktoren.

**Operationsfolgen:** Sekundäre Stenosen, sekundäre Fistelbildungen, Nahtdehiszenzen, Stridor, Hiatushernien, hypertrophe Pylorusstenose, Lungenaffektionen jeder Art.

### Bronchoösophageale Fistel

**Definition.** Als bronchoösophageale Fisteln werden Verbindungen zwischen Trachea/Bronchus und Ösophagus bezeichnet.

**Epidemiologie.** Die Fisteln sind nur selten angeboren und zumeist erworben. Bei den angeborenen Fisteln sind die tracheoösophagealen Fisteln deutlich häufiger als die bronchoösophagealen. (Inzidenz im Vergleich <1:10) [23]. Eine begleitende ösophageale Atresie ist nicht zwingend vorhanden. Meist geht die Fistel in den rechten Hauptbronchus [155].

**Ätiologie und Pathogenese.** Erworben broncho- oder tracheoösophageale Fisteln sind entzündlicher Natur (z. B. Tuberkulose, Trauma) [256] oder durch Infiltrate eines fortgeschrittenen ösophagealen Plattenepithelkarzinoms bedingt. Manchmal lässt sich die Ursache nicht klären.

**Morphologie.** *Makroskopisch* lassen sich mehrere Formen unterscheiden:

- kurzstreckige Fistel zwischen Ösophagus und Lappen- oder Segmentbronchus,
- Fistel, die in eine Lungenzyste mündet,
- Fistel mit sequestriertem Lungensegment mit Blutversorgung durch aortale Blutgefäße,
- Ösophagusdivertikel mit Penetration in die Lunge (erworben).

**Mikroskopie:** Histologisch sind die Fisteln von abgeflachtem Plattenepithel, respiratorischem Epithel und Übergangsepithel ausgekleidet [160].

**Differentialdiagnose.** Bei Erwachsenen ist die Unterscheidung zwischen angeborener und erworbener Fistel sehr schwierig. Kongenitale Fisteln sollen anhand folgender Kriterien identifiziert werden können:

- keine Entzündungsreaktion im umgebenden Gewebe zum Zeitpunkt der Resektion,
- keine Adhäsionen zwischen der Fistel und benachbarten Lymphknoten,
- kein Nachweis ösophagealer Schleimhaut mit *Muscularis mucoosa*,
- kein Nachweis einer Vaskulitis.

**Klinik und Prognose.** Kongenitale tracheoösophageale Fisteln werden meist zufällig entdeckt und sind nicht syndromatisch [75]. Die Prognose nach chirurgischer Sanierung ist, sofern keine maligne Grunderkrankung vorliegt, gut [75].

## Ösophageale Zysten und Gewebsheterotopien

### Duplikatur, Heterotopie und Zysten

#### Duplikatur

**Definition.** Duplikaturen sind in der Embryonalperiode entstandene oft kurzstreckige Doppelungen mit tubulärer oder zystischer Struktur und einem Wandaufbau, der dem des Ösophagus entspricht. Synonym verwendet werden die Begriffe kongenitale ösophageale Duplikationszyste, intramurale ösophageale Zyste oder auch kongenitale ösophageale Zyste.

Es gibt keine verlässlichen Kriterien, um zwischen kongenitalen Zysten und kongenitalen Duplikaturen zu unterscheiden. Ein pragmatischer Ansatz besteht darin, Läsionen mit bulbärem Lumen als Zysten und Läsionen mit tubulärem Lumen als Duplikaturen zu bezeichnen. Da in der Literatur den meisten Läsionen jedoch ein bulbäres Lumen zugeschrieben wird, sollte man derartige Läsionen generell als kongenitale zystische Duplikaturen des Ösophagus bezeichnen.

**Morphologie.** *Makroskopisch* kommunizieren die Zysten nicht mit dem Ösophaguslumen. Für die Fälle, bei denen eine kommunizierende Verbindung besteht, wurde der Begriff „kongenitales Divertikel des Ösophagus“ geprägt [99, 185, 190]. Prädilektionsstelle ist das untere Drittel des Ösophagus, selten ist der obere Ösophagus betroffen.

**Mikroskopie:** Die Zysten zeigen immer eine *Muscularis mucosae*, *Submucosa* und *Muscularis propria* [7], können aber entweder von nichtverhorntem Plattenepithel,

sog. Hybridepithel (Synonym: „multilayered epithelium“, „pseudostratified squamous metaplasia“), flach kuboidem Epithel oder einreihigem Zylinderepithel mit Zilienbesatz ausgekleidet sein. Vereinzelt wurden Magenmukosa vom Korpustyp [111] bzw. eine Dünndarmschleimhaut [199] beobachtet. Auch eine fehlende Epithelauskleidung und Hämorrhagien wurden beschrieben [72]. Zysten können zum Ausgangspunkt von ösophagealen Adenokarzinomen oder Plattenepithelkarzinomen werden.

## Magenschleimhautheterotopie

**Definition.** Inselförmiger oder zirkulärer Ersatz des Plattenepithels des Ösophagus in variabler Länge durch Magenschleimhaut.

**Ätiologie und Pathogenese.** Die Ätiologie ist bislang noch nicht abschließend geklärt. Einerseits werden Reste der embryonalen Zylinderepithelauskleidung des Ösophagus angenommen, andererseits wäre auch eine Entstehung aus ösophagealen Drüsen bzw. deren Ausführungsgängen denkbar.

**Epidemiologie.** So genannte Magenschleimhautheterotopien finden sich bei genauer Inspektion in mehr als 10% aller endoskopischen Untersuchungen im proximalen bzw. mittleren Ösophagus.

**Morphologie.** *Makroskopisch* sind die inselartigen oder zirkulären Heterotopien wenige Millimeter bis mehrere Zentimeter groß. *Mikroskopisch* handelt es sich zumeist um Magenschleimhaut mit Haupt- und Belegzellen, die im Zentrum einer Magenkorpuschleimhaut und am Rand einer kardiaartigen Schleimhaut ohne Parietalzellen [175] entspricht.

**Differentialdiagnose.** Selten kommen Heterotopien von Talgdrüsen (**Abb. 1.7**), Lebergewebe, Pankreas- oder Schilddrüsenparenchym vor. Oft ist bei Talgdrüsenheterotopien auch der plattenepithelial ausgekleidete Ausführungsgang mit angeschnitten. Endoskopisch liegen in diesen Fällen gelbliche Erhabenheiten vor. Die Läsionen sind aufgrund der typischen Histologie einfach zu diagnostizieren. Sehr selten liegt eine Kombination mit Haarfollikeln und Haaren im Ösophagus vor („hairy esophagus“), die häufiger nach pharyngoösophagealen chirurgischen Eingriffen sekundär entsteht [150].

**Klinik, Verlauf und Therapie.** Heterotopien sollen ab einer Größe von mehreren Zentimetern durch die Säureproduktion entsprechende Symptome verursachen können, die nur schwer bis gar nicht medikamentös therapierbar sind. Diese Inseln können auch durch Helico-

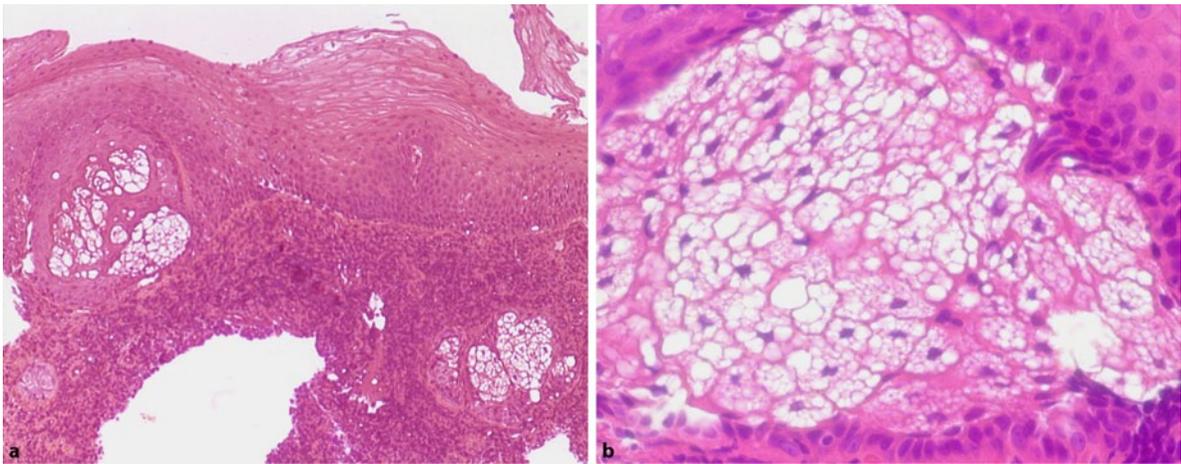


Abb. 1.7 a Talgdrüsenheterotopie des Ösophagus (HE×100); b ösophageale Talgdrüsenheterotopie (Vergrößerung von a, HE×400)

bacter pylori infiziert sein und sämtliche Helicobacter-assoziierte Folgeerkrankungen aufweisen, inkl. maligner Entartung. Dies sind aber extreme Raritäten [174]. Manche Betroffenen beschreiben ein quälendes Globusgefühl, das ggf. nur durch eine Ablation der Heterotopie beseitigt werden kann [128, 152].

### Bronchogene Zyste

Bronchogene Zysten werden vor allem an der rechtsseitigen Ösophaguswand beschrieben und enthalten ein hybrides mehrschichtiges Epithel, das am ehesten an fötales respiratorisches Epithel mit Zilien erinnert. Im subepithelialen Bindegewebe liegen mukoide Bronchialdrüsenverbände und auch Knorpel [7]. Eine Muscularis mucosae wie im Gastrointestinaltrakt findet sich nicht.

### Retentionszyste/Pseudodivertikulose

**Definition.** Retentionszysten entstehen in den Ausführungsgängen der submukösen Ösophagusdrüsen. Endoskopisch können erhabene Läsionen sichtbar sein. Multiple Zysten können durch Entzündungen oder anderen Erkrankungen entstehen. Dieses Krankheitsbild wird auch Pseudodivertikulose genannt, eine Erkrankung, die erstmals 1899 in Deutschland und Italien beschrieben worden ist, damals noch unter dem Begriff „zystische Ösophagitis“. In der Literatur sind bis heute ca. 100 Fälle beschrieben [120, 196]. Die Diagnose wird vor allem radiologisch gestellt, da die Zysten in den Ausführungsgängen gelegen sind und deshalb der Endoskopie entgehen.

**Epidemiologie.** Das Häufigkeitsmaximum liegt in der 7. bis 8. Dekade. Einzelfälle sind auch bei Kindern beschrieben. Männer sind etwas häufiger betroffen.

**Ätiologie und Pathogenese.** Ursächlich wird eine Ösophagitis angenommen, aber auch Diabetes mellitus, Sialadenitis der kleinen submukösen Ösophagusdrüsen oder Candida, die zu Sekretabflussstörungen der ösophagealen Drüsen führt.

**Morphologie.** Endoskopisch kann der Befund schwer zu erheben sein, weil die Zystenmündungen durch die Begleitentzündung lediglich als Rötungen sichtbar sein können. Es können einzelne Zysten, aber auch multiple Zysten mit teils perlschnurartiger Anordnung vorkommen. Eine Darstellung der Retentionszysten bzw. Pseudodivertikulose sollte wegen der Perforationsgefahr mit wasserlöslichem Kontrastmittel vorgenommen werden.

**Mikroskopie:** Die Drüsenschläuche sind von einem flachen Zylinderepithel ausgekleidet. Plattenepithelmetaplasien kommen vor. Die Diagnose lässt sich im Biopsiematerial zumeist nicht sichern; oft besteht lediglich eine ausgeprägte Entzündung, ohne dass ein Zystenanteil sichtbar ist. In der Routine sollte man bei ausgeprägter chronischer Ösophagitis immer an die Möglichkeit einer Pseudodivertikulose denken und einen Breischluck mit wasserlöslichem Kontrastmittel empfehlen.

**Klinik und Prognose.** Die Pseudodivertikulose ist symptomarm; die Behandlung richtet sich vor allem gegen Begleiterkrankungen wie Strikturen oder Infektionen (meist Candida). Es ist eine Assoziation mit Plattenepithelkarzinomen beschrieben, wobei der Zusammenhang weitgehend unklar ist [30].

## Andere Zysten

Es gibt auch ösophageale Zysten, die keinen dem Gastrointestinaltrakt entsprechenden Wandaufbau aufweisen und auch keinen Knorpel enthalten. Diese Zysten werden dann als simple ösophageale Zysten bezeichnet, da sie weder den kongenitalen ösophagealen Zysten noch den bronchogenen Zysten zugeordnet werden können [7].

## Strikturen

**Definition.** Eine Striktur ist eine luminale Einengung variabler Länge und Ausprägung.

**Epidemiologie.** Die Striktur ist im Vergleich zur Atresie extrem selten (1:25.000 Geburten). Das stenotische Segment ist oft im distalen oder mittleren Ösophagus lokalisiert und kann bis zu 1,5 cm lang sein.

**Ätiologie und Pathogenese.** Nach der Ursache lassen sich innere und äußere Strikturen unterscheiden: Als Ursache innerer Strikturen werden eine mangelhafte Rekanalisierung während der Fötalzeit und Gewebsheterotopien (z. B. dystope Bronchialschleimhaut) angenommen. Eine pränatale Refluxösophagitis ist aufgrund der geringen Säureproduktion des fötalen Magens eher unwahrscheinlich. Äußere Strikturen werden meist durch Gefäßmissbildungen verursacht, wobei bei Diagnosestellung im Kindesalter eher das Trachealsystem betroffen ist und bei Erwachsenen der Ösophagus [226].

**Morphologie.** *Makroskopisch* lassen sich sanduhrförmige, exzentrische oder membranartige Einengungen unterscheiden. *Mikroskopisch* ist der Biopsiebefund aus Strikturen oft unspezifisch und kann durch die luminale Einengung Erosionen des Plattenepithel zeigen, aber auch eine subepitheliale Fibrose, falls Biopsien tief genug gegriffen haben sollten.

**Klinik und Prognose.** Die Patienten klagen je nach Ausprägung über Bolusgefühle und Schluckstörungen, vor allem faseriger Speisen. Der Verlauf ist gutartig. Therapeutisch können Strikturen endoskopisch aufgedehnt werden (Bougierung).

## Megaösophagus

Der Megaösophagus ist bedingt durch die extrem seltene Aplasie der Ganglienzellen des Plexus myentericus (Auerbach). Die Achalasie ist hiervon abzugrenzen, da

bei der Achalasie ein primär unauffälliger Auerbach-Plexus degeneriert. Demzufolge kann die Achalasie auch noch im späten Erwachsenenalter auftreten.

## Erworbene Veränderungen des Ösophagus

### Altersveränderungen

Es existieren nur wenige systematische Untersuchungen zu Altersveränderungen des Ösophagus. Bekannt ist, dass die Breite der glatten Muskelschichten des Ösophagus sich mit dem Alter nicht ändert, wohl aber sollen beim älteren Menschen weniger Ganglienzellen im Auerbach-Plexus vorliegen [55]. Das Lumen soll erweitert sein, die Wandspannung zunehmen sowie die Sensitivität abnehmen [183]. Die Folge sind die im Alter zu beobachtenden Funktionsstörungen.

### Blutungen

Blutungen können aus Schleimhautgefäßen oder submukösen Varizen resultieren. Ursächlich sind traumatische Ereignisse (z. B. Fremdkörperverletzungen, iatrogene Verletzungen), aber auch hämorrhagische Diathesen und das sog. Mallory-Weiss-Syndrom (längs gestellte Schleimhautrisse im unteren Ösophagus oder der Kardia). Blutungen können auch spontan auftreten, mit und ohne Hämatom. Eine Sonderform eines hämorrhagischen Ösophagus stellt der sog. „black oesophagus“ dar: Durch ätiologisch noch nicht ganz geklärte flächige Einblutungen kommt es zu einer Schwarzfärbung des Organs (s. auch akute nekrotisierende Ösophagitis) [84].

### Ösophagusvarizen

**Definition und Ätiologie.** Als Ösophagusvarizen werden Venektasien vor allem im distalen Ösophagus bezeichnet, resultierend aus einer venösen Stase (z. B. portale Hypertension bei Leberzirrhose).

**Epidemiologie.** Ösophagusvarizen finden sich in Autopsieserien in bis zu 8 % der Fälle. Über 80 % der Varizenrupturen treten im distalen Ösophagusabschnitt auf. Pro Jahr ist in Deutschland mit 4000 tödlichen Varizenrupturen zu rechnen. Größenordnungsmäßig entspricht dies in etwa der Zahl der pro Jahr neu diagnostizierten Ösophaguskarzinome [97].

**Ätiologie und Pathogenese.** Eine ganze Reihe von Erkrankungen kann eine portale Hypertension mit

Ausbildung von Ösophagusvarizen hervorrufen. Im Autopsiegut sind ursächlich jedoch nur eine Leberzirrhose (häufigste postsinusoidale intrahepatische Ursache der portalen Hypertension) und selten einmal eine konstriktive Perikarditis von Relevanz. Die typischen varikösen Gefäße entspringen zumeist dem tiefen submukösen Plexus. Rupturgefährdet sind vor allem die Gefäße, die knapp subepithelial liegen.

**Morphologie.** *Endoskopisch* sind die typischen prall gefüllten bläulich schimmernden Venektasien im distalen Ösophagus gut sichtbar. Im Rahmen einer Autopsie entweicht das Blut aus den Ösophagusvenen, so dass es schwierig sein kann, gering ausgeprägte Varizen bei Leberzirrhose zu sichern. Normalerweise sind nur ganz wenige Blutgefäße durch das Ösophagusepithel sichtbar. Sind viele Blutgefäße durch die Schleimhaut zu erkennen, gilt die Diagnose praktisch als gesichert. Hat eine Blutung stattgefunden, so findet sich meist nur eine punktförmige Rupturstelle, die wie eine kleine Erosion imponieren kann.

*Mikroskopie:* Es lassen sich mehrere Venen- und Kapillarsysteme im Ösophagus unterteilen: zum einen die kleinen senkrecht auf das Epithel zulaufenden Kapillaren der Stromapapillen (die weder von einem Endothel noch von einer Basalmembran ausgekleidet werden und deshalb auch intrapapilläre Kanäle genannt werden und sehr leicht bluten können; allerdings sollen die umgebenden Zellen Faktor VIII bilden können), der oberflächliche submuköse Venenplexus und ein weiterer Plexus mit weiltumigen Venen im unteren Drittel der Submukosa sowie die Adventitiavenen. Diese drei Plexus kommunizieren über die Venae (Vv.) perforantes miteinander. Die Anzahl der Vv. perforantes nimmt im distalen Ösophagus ab. Bei portaler Hypertension sind diese Venen bis auf das 5fache des regulären Durchmessers erweitert mit verbreiterter Wandung. Manchmal enthalten die dilatierten Gefäße auch Thromben. Exzessive Thrombosen werden nach Sklerotherapie beobachtet (vor allem oberflächliche Venen). Nach mehrmonatiger Sklerotherapie sind ein Verlust der Muscularis mucosae sowie eine ausgeprägte subepitheliale und submuköse Fibrose zu beobachten. Reste thrombosierter Venen können ebenfalls gesehen werden. Nach Sklerotherapie wurden Fälle von Plattenepithelkarzinomen beschrieben. Eine eindeutige ätiologische Zuordnung ergibt sich jedoch nicht, zumal meist bei den Betroffenen zusätzlich auch die klassischen Risikofaktoren für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms vorliegen.

**Differentialdiagnose.** Varizen ohne portale Hypertension sind selten. Bronchial-, Ösophagus- oder „Downhill-Varizen“ des proximalen Ösophagus entstehen durch eine Obstruktion der V. cava superior, die letzt-

endlich auf einer lokalen Widerstandserhöhung beruht. Durch große Strumen kann es zu Einflusstauungen und damit auch zu Varizen kommen. Nach Strumektomie werden in 50 % der Patienten durch Narbenzug oder operative Gefäßligaturen ebenfalls Varizen beobachtet. Blutungen aus derartigen Varizen sind jedoch sehr selten. Blutungen aus Downhill-Varizen betragen 0,1 % aller Varizenblutungen [8].

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Klinisch sind Ösophagusvarizen symptomlos und werden zumeist endoskopisch diagnostiziert. Als Risikofaktoren einer Varizenblutung gelten: entzündliche Alterationen (z. B. im Rahmen einer Refluxkrankheit), kleine Verletzungen durch Fremdkörper (z. B. Nahrungsbestandteile), Sonden oder Verletzungen im Rahmen von endoskopischen Untersuchungen, Drucksteigerungen im portalen Kreislauf (z. B. massiver Aszites), aber auch eine Therapie mit Plasmaexpandern. Die Letalität der Varizenblutung liegt bei 30–50 %. Besteht zusätzlich eine ausgeprägte Störung der Leberfunktion, beträgt die Letalität fast 100 %. Sekundär kann es bei Leberfunktionsstörung und gastrointestinaler Blutung durch eine mangelnde Entgiftungsfunktion der Leber zu einer Ammoniaküberschwemmung des Körpers durch die im intestinalen Lumen befindlichen Blutmassen kommen. Frauen haben im Allgemeinen eine etwas bessere Prognose. *Therapeutisch* können Varizen prinzipiell ligiert oder sklerosiert werden. Die Prognose hängt von der Grundkrankheit ab, die zur portalen Hypertension geführt hat [124, 261, 263].

## Hyperämie

**Ätiologie und Pathogenese.** Eine Hyperämie ist bei allen Ösophagitiden zu beobachten. Ursächlich kommen refluxbedingte Schäden bis hin zu Infektionen jedweder Art in Frage. Ätiologisch wird eine portale oder kardiale Stauung diskutiert.

**Morphologie.** *Endoskopisch* ist eine Hyperämie als Rötung sichtbar, mit hochauflösenden Videoendoskopen wird eine oftmals diffuse Rötung bis zur Hyperämie einzelner Kapillaren aufgelöst. Konfokale Laserendoskope ermöglichen es, die mikroskopisch sichtbaren Veränderungen nachzuvollziehen. *Mikroskopisch* lässt sich bioptisch eine Hyperämie und vermehrte Schlingelung der Kapillaren innerhalb der Stromapapillen nachweisen. Wahrscheinlich liegt auch eine Vermehrung der Kapillaren vor.

**Klinik und Verlauf.** Symptome und Verlauf hängen von der Ursache der Hyperämie ab. Die Hyperämie selbst ist nicht für Symptome verantwortlich.

## Lipidinseln der Ösophagusschleimhaut

**Definition.** Synonym wird auch der Terminus „Xanthelasma“ verwendet und bezeichnet das Vorkommen von lipidhaltigen Makrophagen in der Ösophagusschleimhaut.

**Epidemiologie.** Lipidinseln der Ösophagusschleimhaut sind im Gegensatz zu den häufig zu beobachtenden Lipidinseln der Magenschleimhaut sehr selten. Bislang gibt es nur drei Kasuistiken dieser in der Literatur auch als Xanthelasma bezeichneten Läsion [188, 220, 249].

**Ätiologie und Pathogenese.** Die Pathogenese von Lipidinseln ist weder im Ösophagus noch andernorts im Gastrointestinaltrakt geklärt. Diskutiert werden neben Fettstoffwechselstörungen auch vorangegangene Traumata.

**Morphologie.** *Endoskopisch* lassen sich gelbe Flecken von variabler Größe detektieren. *Mikroskopisch* liegen Ansammlungen lipidhaltiger schaumzelliger Makrophagen vor.

**Klinik und Prognose.** Lipidinseln sind symptomlos und entarten nicht.

## Achalasie

**Definition.** Die Achalasie zählt zu den Motilitätsstörungen, charakterisiert durch das Fehlen peristaltischer Kontraktionen in der Speiseröhre und einer fehlenden Relaxation im Bereich des unteren Ösophagusphinkters. Ein im deutschen Sprachgebrauch noch verwendetes Synonym ist der sog. „Kardiospasmus“. Die Achalasie ist seit dem 17. Jahrhundert bekannt.

**Epidemiologie.** Die Achalasie ist eine seltene Erkrankung (1–2/100.000).

**Ätiologie und Pathogenese.** Der Achalasie liegt eine erworbene Reduktion der Ganglienzellen des Auerbach-Plexus im proximalen, erweiterten Ösophagusabschnitt zugrunde [237]. Die Ätiologie ist immer noch nicht ganz geklärt. Es fehlen die Peristaltik (von distal nach proximal abnehmend) und der Kardialöffnungsreflex beim Schluckvorgang. Die Folge ist eine zunehmende Retention des Nahrungsbreis. Einzelne Fälle wurden bereits im Kindesalter beschrieben. Es gibt keine Geschlechtsprädominanz. Familiäre Häufungen sind beschrieben, auch wenn kein Hinweis auf eine genetische Störung vorliegt.

Im Bereich der Stenose ist im Gegensatz zum Morbus Hirschsprung eine fast normale Anzahl der Ganglienzellen zu beobachten. Es kommt vermutlich sekundär zu einer Degeneration von Nervenfasern in der Ösophaguswand. Darüber hinaus sind oft lymphoplasmazelluläre Infiltrate und eine Fibrose im Auerbach-Plexus zu beobachten. Es ist nicht klar, ob die beschriebenen Veränderungen Ursache oder Folge der Achalasie sind. Auch im Magen ist ein derartiger Verlust von Ganglienzellen beschrieben worden. Bei einigen Patienten wurden innerhalb der Ganglienzellen sog. Lewy-Körperchen beschrieben [106, 250].

Der Befund einer neuronalen Chromatolyse lässt an einen aktiven Krankheitsprozess denken. Ätiologisch wären dann Infektionen durch neurotrope Viren oder Autoimmunprozesse in Betracht zu ziehen. Neben der ätiologisch unklaren primären Achalasie gibt es sekundäre Achalasieformen, z.B. im Gefolge der Chagas-Krankheit. Ein Karzinom des Ösophagus oder der Kardialia kann das klinische Bild einer Achalasie vortäuschen (Pseudoachalasie) und muss immer durch Biopsien ausgeschlossen werden.

**Morphologie.** *Makroskopisch* ist der Ösophagus im Endstadium der Achalasie dilatiert und S-förmig geschlängelt, die Ringmuskulatur ist verdickt (reaktive Hypertrophie). Die Muskulatur des stenotischen Segments (1,5–4,5 cm lang) ist nur selten verbreitert. *Mikroskopisch* ist die Schleimhaut akantrotisch, oft liegen regenerative Veränderungen ähnlich denen der Refluxkrankheit (Basalzellhyperplasie, Elongation der Stromapapillen) vor. Möglicherweise wird dies durch die Stagnation des Nahrungsbreis bewirkt. Es kann hierdurch auch zu einer umschriebenen Keratose (Leukoplakie) kommen. Weiter beobachtet man eine Atrophie der Ösophagusdrüsen mit Erweiterung der Ausführungsgänge im dilatierten Segment. Oft finden sich charakteristischerweise muköse und submuköse lymphoplasmazelluläre Entzündungsinfiltrate.

Histologisch finden sich keine spezifischen Veränderungen. Die Diagnose wird vor allem klinisch gestellt. Der Pathologe kann im Befund bei entsprechender klinischer Symptomatik (s. klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose) eine Manometrie anregen, um die Diagnose sichern zu können. In der Literatur gibt es nur wenige Angaben zu dem umgebenden nichtneoplastischen Epithel. So soll durch die Stagnation des Nahrungsbreis eine starke Proliferation des Plattenepithels des Ösophagus bei Achalasie vorliegen. Es wird diskutiert, ob diese erhöhte Proliferation an der Karzinogenese beteiligt ist [69]. Jahrzehnte nach Ösophagektomie wegen Achalasie ist auch die Entwicklung von metaplastischem Zylinderepithel im Ösophagus beschrieben worden.

**Differentialdiagnose.** Es sind der diffuse Ösophagusspasmus und die Trypanosomiasis zu berücksichtigen. Differentialdiagnostisch unterscheidet sich der diffuse Ösophagusspasmus von der Achalasie dadurch, dass zwar ein erhöhter Tonus des unteren Ösophagussphinkters vorliegt, die schluckbedingte Erschlaffung jedoch voll erhalten ist. Die Peristaltik ist insofern abgeändert, als dass nichtperistaltisch verlaufende repetitive lang anhaltende spastische Kontraktionen des tubulären Ösophagus vorliegen. Der Tonus der Wandmuskulatur ist im Gegensatz zur Achalasie erhöht. Die Reaktion auf Parasympathomimetika ist bei beiden Erkrankungen positiv. Übergänge zwischen den beiden Entitäten sind beschrieben worden. Patienten mit diffusem Ösophagusspasmus zeigen eine überschießende Reaktion auf eine Pentagastringabe in Form des sog. Korkenzieher- oder Nussknackerösophagus in der Durchleuchtung bei Bariumbreischluck. Funktionelle Untersuchungen sind hier ausschlaggebend zur Diagnosesicherung. Die Störung ist auf Veränderungen der Innervation zurückzuführen.

### Trypanosomiasis (Chagas-Krankheit)

Dies ist eine für Südamerika typische Erkrankung (10–25 % der Bevölkerung Brasiliens haben Antikörper gegen Trypanosomen im Serum). Die Krankheit wird durch *Trypanosoma cruzi* ausgelöst. Die Infektion wird meist über Insektenbisse in der Kindheit erworben und manifestiert sich Jahrzehnte später. Fälle von diaplazentarer Übertragung, Laborinfektion sowie Übertragung durch Blutkonserven sind beschrieben. In einer akuten Phase kommt es zu einer hämatogenen Aussaat und Vermehrung der Parasiten innerhalb von Pseudozysten im Muskelgewebe. Durch Ruptur kommt es zur Freisetzung neurotoxischer Substanzen, die zu einem Verlust von Ganglienzellen auch im Bereich von Hirnnerven führen. Die Lebenserwartung hängt direkt von dem Ausmaß des Ganglienzellverlusts ab. Innerhalb einer Woche lassen sich Antikörper im Serum nachweisen. Nach zehn Wochen ist die Parasitämie beendet. In der chronischen Phase kommt es nach Jahrzehnten der Infektion bedingt durch den Ganglienverlust zu den bekannten Myokardveränderungen sowie zu Dilatationen im Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt.

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Klinisch lassen sich drei Stadien unterscheiden:

- Initialstadium (Odynophagie, Dysphagie, Regurgitation),
- kompensiertes Stadium (Dilatation des Ösophagus, Besserung der Schmerzsymptomatik, Motilitätsstörung),

- dekompensiertes Stadium (Dilatation des Ösophagus, Gewichtsverlust, Druckgefühl im Thorax; nach Jahren).

Der weitere Verlauf wird durch Komplikationen wie (Retentions-)Ösophagitis, Aspiration von Nahrungsbrei, der seltenen Ösophagusperforation und der Entstehung eines Karzinoms (2–17 % der Fälle von Achalasie) bestimmt. Die Ätiologie dieser Komplikation ist nicht ganz klar, obwohl sie bereits 1872 erstmals beschrieben wurde. Meist liegt ein Plattenepithelkarzinom vor. Beschrieben sind jedoch auch wenige Adenokarzinome, ein Fall eines Karzinosarkoms sowie ein Fall eines undifferenzierten Karzinoms und der Fall eines Chorionkarzinoms. Sekundäre Formen der Achalasie sind bei Bestrahlung, Amyloidose, Sarkoidose, Chagas und verschiedenen Tumoren beschrieben. Die Endoskopie bzw. weitergehende Bildgebung schafft hier schnell Klarheit. Selten muss an eine familiäre Dysautonomie (Riley-Day-Syndrom), Morphinabusus und bulbäre Paralyse gedacht werden. Eine beeinträchtigte Peristaltik findet sich auch bei der viszeralen Sklerodermie, Dermatomyositis, myotoner Dystrophie, multipler Sklerose, Hypothyreoidismus, Diabetes mellitus und alkoholischer Neuropathie.

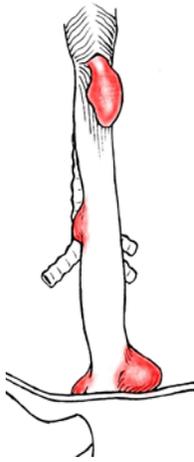
### Divertikel

**Definition.** Ein Ösophagusdivertikel ist eine Ausstülpung des Ösophagus von variabler Größe und Ätiologie.

**Epidemiologie.** Divertikel zählen zu den häufigsten umschriebenen Erweiterungen des Ösophagus.

**Ätiologie und Pathogenese.** Die Divertikel des Ösophagus lassen sich funktionell unterteilen in Traktions-, Pulsions- und Traktionspulsionsdivertikel, ohne dass die einzelnen Formen immer sicher voneinander abgrenzbar sind (Abb. 1.8). Die Divertikel lassen sich jedoch auch nach ihrer Lokalisation und Pathogenese unterscheiden:

- *Laterale Pharynxdivertikel:* Die seltenen lateralen Pharynxdivertikel liegen zwischen dem Zungenbein und dem oberen Rand des Schildknorpels. Sie werden als Residuen der 3. oder 4. Kiementasche angesehen, wenn sie angeboren sind.
- *Echte Hypopharynxdivertikel:* Die Hypopharynxdivertikel (Zenker-Divertikel) sind mit bis zu 0,11 % wesentlich häufiger und beruhen auf einer konnatalen Schwäche der hinteren Pharynxwand (Kilian'sches Dreieck) unmittelbar proximal des Ösophagusmundes und kommen durch einen erhöhten Innendruck zustande (Pulsionsdivertikel).



**Abb. 1.8** Schemazeichnung der verschiedenen Arten von ösophagealen Divertikel und deren Lokalisation

- *Divertikel des mittleren Ösophagus:* Die Divertikel des mittleren Ösophagus sind wesentlich seltener als die Hypopharynxdivertikel. Sie betreffen meist ältere Menschen. Bei Kindern sind sog. Pseudodivertikel (falsche Divertikel) abzugrenzen, die bei gestörter Ösophagusmotilität auftreten.

Echte Divertikel entstehen meist durch Zug von außen (Traktionsdivertikel): schrumpfendes Narbengewebe bei Lymphadenitis und Mediastinitis. In Fällen ohne derartigen Narbenzug wird eine embryonale Fehlbildung in Form einer inkompletten Abtrennung der Trachea von der Speiseröhre (Traktion) in Verbindung mit einer Störung des neuromuskulären Tonus (Pulsion) diskutiert.

Das Divertikel des mittleren Ösophagus ist ein echtes Divertikel und liegt meist in der Vorder- oder Seitenwand des Ösophagus in Höhe der Trachealbifurkation. Diese Divertikel sind relativ klein und messen bis 2 cm im Durchmesser. Größere Divertikel kommen vor, sind aber selten.

Die Diagnose wird meist zufällig gestellt. Komplikationen wie Perforation oder Anämie infolge Arosion eines Blutgefäßes sind sehr selten. Eine Assoziation von Divertikel und darin entstehenden Plattenepithelkarzinomen wird für möglich gehalten, allerdings ist die Kausalkette nicht ganz schlüssig. In der Literatur sind nur wenige Fallberichte bekannt.

- *Epiphrenische Divertikel:* Sie sind dreimal seltener als Divertikel des mittleren Ösophagus. Männer erkranken etwas häufiger an diesem Divertikel, das in allen Altersgruppen vorkommt. Ätiologisch werden eine Wandschwäche mit distaler Obstruktion des Ösophagus oder eine Motilitätsstörung diskutiert. Pathogenetisch handelt es sich um Pulsions- bzw. um Pulsionsstraktionsdivertikel. Diese Divertikel sind auf das distale Drittel des Ösophagus beschränkt. Die Divertikelöffnung liegt in der

Ösophagushinterwand und das Divertikel projiziert sich in 2/3 der Fälle auf die rechte Thoraxhälfte. Selten sind die Divertikel größer als 2–3 cm. Es handelt sich bei den epiphrenischen Divertikeln um Pseudodivertikel (keine Muscularis propria). Epiphrenische Divertikel sind mit einer Achalasie oder einem diffusen Ösophagusspasmus in 2/3 der Fälle assoziiert. Eine gleichzeitige Hiatushernie liegt bei 1/3 der Betroffenen vor. Die Komplikationen gleichen denen der übrigen Divertikel (Entzündung, Blutung, Perforation), sind aber selten. Eine Assoziation mit Kollagenosen und das Auftreten als Folge einer Verätzung der Speiseröhre wurden beschrieben. Die Kombination mit einem Leiomyom dürfte eher zufällig sein, sie wurde zweimalig in der Literatur beschrieben [251].

- *Subphrenische Divertikel:* Sie sind eine Rarität und erst wenige Male in der Literatur beschrieben worden [42].

**Morphologie.** *Endoskopisch* sind vor allem die Öffnungen der Divertikel sichtbar. Durch wasserlösliches Kontrastmittel lassen sich die Divertikel auch in bildgebenden Verfahren darstellen. Bei größeren Divertikeln ist auch der Divertikelhals endoskopisch einzusehen. Abhängig von Größe und Entzündung können entsprechende Rötungen oder auch Erosionen und Ulzerationen vorliegen. *Mikroskopisch* liegt üblicherweise reguläres Plattenepithel vor, das abhängig von einer möglichen Entzündung, z. B. durch Retention, zusätzlich entsprechende Alterationen aufweisen kann.

**Klinik und Prognose.** Die Symptomatik und der Verlauf werden von einer möglichen Entzündung z. B. durch Nahrungsretention bestimmt. Allgemein können Ösophagusdivertikel endoskopisch oder chirurgisch abgetragen werden [83, 238]. Prognostisch ist die Gefahr der Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms relevant [30]. Betont werden muss jedoch, dass dies eine seltene Komplikation darstellt.

## Stenosen der Ösophaguslichtung

**Definition.** Stenosen sind als Einengungen der Ösophaguslichtung definiert. Diese Einengungen können zirkulär oder auch ungeschrieben sein. Länge und Ausprägung sind variabel und hängen von der jeweiligen Ursache ab.

**Epidemiologie.** Stenosierungen sind bei bestimmten Grundkrankheiten oder nach endoskopischen Abtragungen relativ häufig. Allgemeine Angaben zur genauen Häufigkeit in der Allgemeinbevölkerung liegen nicht vor.

**Ätiologie und Pathogenese.** Stenosen des Ösophagus haben die verschiedensten Ursachen (s. folgende Übersicht) und sind abgesehen von kongenitalen Missbildungen meist eine gemeinsame Endstrecke entzündlich-narbiger Veränderungen. Tumoren werden im entsprechenden Kapitel abgehandelt.

### Ursachen von Ösophagusstenosen

Angeboren:

- Fehlentwicklungen
  - Gefäßmissbildungen (Dysphagia lusoria durch atypischen Verlauf der A. subclavia dextra, die dann als A. lusoria bezeichnet wird)
  - Ösophagusmissbildung (Atresie, Duplikatur, Membranbildung)

Erworben:

- *Achalasie*
- Entzündungen (Refluxkrankheit, M. Crohn)
- Infektionen (Mykosen)
- Tumoren (benigne und maligne)
- Iatrogen
  - Nach längerer Sondeneinlage
  - Postoperativ
  - Nach endoskopischer Therapie (Mukosaresektion, photodynamische Therapie, Argon-Plasma-Koagulation)
  - Medikamente (z. B. ASS/NSAR)
- Trauma
  - Verätzung
  - Narbenzug
- Andere
  - Kollagenosen (z. B. Sklerodermie)
  - Rheumatische Erkrankungen
  - Retroperitoneale Fibrose
  - Pneumatosis cystoides

**Morphologie.** *Endoskopisch* liegt eine in Form und Länge variable Einengung des Ösophagus vor. Die *mikroskopische* Untersuchung zeigt oft entzündliche Veränderungen, wie Erosionen oder Ulzerationen an der größten Enge der Stenose, die wahrscheinlich auf mechanische Ursachen zurückzuführen sind. Das Epithel kann eine Akanthose und Hyperkeratose aufweisen. Subepithelial liegt eine Fibrosierung der Lamina propria vor.

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Stenosen haben Schluckstörungen und Regurgitationen (Dysphagie) gemeinsam. Verlauf und Prognose hängen unmittelbar von der zugrunde liegenden Grunderkrankung ab.

## Ösophagus-Web

**Definition.** Ein sog. ösophageales Web (Membran) ist eine zarte Schleimhautmembran, die in das Ösophaguslumen hineinragt.

**Epidemiologie.** Frauen sind häufiger betroffen. Genaue Zahlen der Häufigkeit in der Allgemeinbevölkerung gibt es nicht.

**Ätiologie und Pathogenese.** Webs sind zumeist angeboren. Erworbene Webs können vorkommen und sind mit anderen Erkrankungen vergesellschaftet (Plummer-Vinson-Syndrom = Paterson-Kelly-Syndrom, Epidermolysis bullosa, vorangegangene Radiatio). Beim Plummer-Vinson-Syndrom soll die Membranbildung lediglich auf die toxische Wirkung der wegen Anämie verschriebenen Eisentabletten zurückzuführen sein.

**Morphologie.** Diese im ganzen Ösophagus vorkommenden Membranen finden sich betont an der Vorderwand und können zuweilen zirkulär ausgebildet sein. Es gibt nur wenige *mikroskopische* Beschreibungen ösophagealer Webs, die bis 2 mm dick sein können und von Plattenepithel überzogen sind. Das Epithel soll regenerationsfähig sein und Entzündungsinfiltrate aufweisen. Angeblich weisen Webs keine Muscularis mucosae auf und bestehen nur aus Epithel und Tunica mucosae. Einzelne Fälle sind in Kombination mit Plattenepithelkarzinomen beschrieben worden. Diese Karzinome treten proximal des Web auf.

**Klinik und Prognose.** Angeborene Webs sind zumeist symptomlos, sollen aber eine Speichelregurgitation bewirken können. Die Prognose ist gut. Entartungen sind nicht beschrieben.

## Schatzki-Ring

**Definition.** Der Schatzki-Ring tritt im unteren Ösophagus auf und ist ein zirkulärer Mukosaring nahe des ösophagogastralen Übergangs.

**Epidemiologie.** Genaue Zahlen zum Vorkommen in der Allgemeinbevölkerung liegen nicht vor.

**Ätiologie und Pathogenese.** Die genaue Pathogenese ist unklar. Als Entstehungsmechanismen werden gastroösophagealer Reflux, eine Hiatushernie, kongenitale Fehlbildung oder Medikamenteneinnahme diskutiert.

**Morphologie.** *Makroskopisch* liegt eine scharf begrenzte ringförmige Enge des distalen Ösophagus vor.

*Mikroskopisch* ist deren proximaler Anteil von Plattenepithel ausgekleidet, der distale Anteil von Zylinderepithel. Schatzki-Ringe besitzen eine Tunica propria, eine Muscularis mucosae und eine Submukosa. Regeneratoische Veränderungen des Plattenepithels können beobachtet werden, während das Zylinderepithel unauffällig erscheint.

**Klinik und Prognose.** Schatzki-Ringe gelten als harmlos und symptomarm. Unklar ist, ob die Patienten durch diesen Ring, der auch mit zunehmendem Alter von konstanter Größe bleibt, eine zusätzliche Refluxbarriere aufweisen.

### Mukosabrücke

**Definition.** Mukosabrücken sind brückenartige Schleimhautausziehungen des Ösophagus. Sie entstehen aus den verschiedensten Ursachen.

**Epidemiologie.** In der Literatur sind weniger als 80 betroffene Patienten beschrieben, mehr als 80 % davon sind in Japan dokumentiert worden.

**Ätiologie und Pathogenese.** Mukosabrücken können sehr selten kongenital und dann meist mit anderen Fehlbildungen kombiniert auftreten oder erworben sein. Bei den erworbenen Mukosabrücken werden eine vorausgegangene Sklerosierung von Varizen, Barrett-Schleimhaut, Refluxkrankheit, Verätzungen, medikamentös-toxische Läsionen, Bestrahlung, Kollagenosen, Mallory-Weiss-Läsionen und Soor beschrieben. In einer größeren japanischen Serie war in 20 % der Fälle eine Varizensklerosierung vorausgegangen, 12 % konnten ursächlich auf eine Refluxösophagitis, 9 % auf eine Dissektion und 5 % auf andere Erkrankungen wie Soor zurückgeführt werden. Bei 29 % der Betroffenen blieb die Ursache unklar [90].

**Morphologie.** *Makroskopisch* verlaufen Mukosabrücken senkrecht oder horizontal im Ösophaguslumen, wobei sie in jedweder Höhe auftreten können. *Mikroskopisch* lässt sich meist nur regelrechtes Plattenepithel nachweisen.

**Klinik und Prognose.** Klinische Beschwerden bestehen, abgesehen von den Grunderkrankungen, die zu der Mukosabrücke geführt haben, nicht. Das Epithel ist allenfalls regeneratoisch verändert.

Eine Kombination mit Plattenepithelkarzinomen ist beschrieben, eine ätiologische Zuordnung aber nicht möglich.

### Traumatische und iatrogene Ösophagusveränderungen

**Definition.** Eine einheitliche Definition für traumatische und iatrogene Schädigungen des Ösophagus lässt sich aufgrund der unterschiedlichen Ätiologie nicht angeben.

**Epidemiologie und Ätiologie.** Ösophagusperforationen sind insgesamt selten. Ursächlich kommen folgende Ursachen in Betracht: iatrogen (Endoskopie, Bougierung, Sondeneinlage, Intubation, [auch irrtümliche Ösophagusintubation!]), Radiatio, medikamentös-toxisch, peri- und ösophageale Eingriffe, endoskopische Therapie (Mukosaresektion, photodynamische Therapie, Argon-Plasma-Koagulation), Graft-versus-host Disease (GvHD), Säure- und Laugenverätzungen, Fremdkörper, Verletzungen (stumpfes Trauma, penetrierende Verletzung), spontane Ösophagusruptur (Boerhaave-Syndrom).

**Morphologie.** Das endoskopische und histologische Bild richtet sich nach der Ursache der Schädigung.

**Klinik und Prognose.** Die Ursache der Veränderung prägt die Symptomatik und Prognose.

### Iatrogene Verletzungen

**Definition.** Iatrogene Perforationen werden einerseits durch diagnostische Maßnahmen, andererseits durch therapeutische Eingriffe verursacht.

**Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese.** Perforationen im Rahmen einer *Ösophagogastroskopie* sind selten (weniger als 1 %), sind aber mit 75 % der Ursachen einer Perforation der häufigste auslösende Faktor. Perforationen können im oberen Ösophagus (nahe dem M. cricopharyngeus) oder im unteren Ösophagus, vor allem dann, wenn der Ösophagus entzündlich verändert ist, auftreten. Bei oberflächlichen Läsionen kann es zu einer intramuralen Abszessbildung kommen, so dass die Perforation zeitversetzt erfolgt. Die Luftinsufflation des Ösophagus erfolgt mit 25 mmHg. Um ein mediastinales Emphysem auslösen, sind mindestens 140 mmHg Druck mit der Spitze des Endoskops auf die Ösophaguswand notwendig.

Perforationen im Rahmen von therapeutischen Eingriffen wie *Bougierungen* sind mit 4,9 % selten. Es können intramurale Hämatome entstehen, die dann sekundär zu einer Perforation führen können. Aortoösophageale Fisteln nach lang dauernder nasogastraler Intubation

oder durch Fehlfunktion von Metallstents sind sehr selten. Verletzungen der Ösophaguswand führen nach narbiger Abheilung zu Strikturen und Stenosen, was durch die häufiger werdenden endoskopischen Resektate von Neoplasien des Ösophagus eine größere Bedeutung bekommt.

*Strahlenschäden* und *Operationen* führen vor allem in der Frühphase zur Perforation. In der Spätphase dominieren die durch narbige Abheilung verursachten Sekundärschäden, wie Strikturen und Motilitätsstörungen. Eine Nahtinsuffizienz ist eine gefürchtete Komplikation von vorangegangenen Ösophagusresektionen, die über die entstehende Mediastinitis und Sepsis zum Tode führen kann.

Nach *Sklerosierung von Ösophagusvarizen* bildet sich nach Injektion öligler oder alkoholischer Lösung eine Entzündung, die über narbige Abheilung zu einer Sklerose der Varizen führt. Zu den Komplikationen dieser Therapie gehören nicht nur Ulzera und Blutungen, sondern eben auch Perforationen mit Mediastinitis und septischen Krankheitsbildern. Broncho-ösophageale Fisteln können als Spätkomplikation als Rarität entstehen.

Zu den *Medikamenten*, die eine Perforation durch tiefe vorangegangene Ulzeration auslösen können, gehören in erster Linie nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika bzw. Acetylsalicylsäure-haltige Medikamente, aber auch Tetrazykline, Kaliumchlorid Brausetabletten (wenn nicht richtig in Wasser gelöst), Eisensulfat/-succinat, Ascorbinsäure und zahlreiche weitere Medikamente beispielsweise zur Therapie der Osteoporose können eine Perforation auslösen. Pathogenetisch scheint, obwohl systemisch wirkend, bei all diesen Medikamenten die Kontaktzeit eine Rolle zu spielen, so dass die Medikamente jeweils mit viel Flüssigkeit und nicht vor dem Schlafengehen eingenommen werden sollten. Medikamentös-toxische Läsionen liegen meist im mittleren bis unteren Ösophagus und zeigen wie in Magen und Kolon auch im Ösophagus die typische homogen-eosinophile Nekrose.

Eine *Graft-versus-host Disease (GvHD)* kann im Rahmen einer Knochenmarkstransplantation zu einer chronisch desquamativen Ösophagitis mit Perforation führen. Möglicherweise spielt hier initial eine durch vorangegangene Bestrahlung induzierte Mukositis eine Rolle.

Eine durch *endoskopische Resektion* oder andere ablativ-technische (photodynamische Therapie, Argon-Plasma-Koagulation) ausgelöste Perforation ist selten und von der Erfahrung des Gastroenterologen abhängig.

**Morphologie.** Das makroskopische und mikroskopische Bild hängt von der Ursache der Perforation ab und ist deshalb extrem variabel.

## Chemikalien

Säure- und Laugenverätzungen und andere ätzende Chemikalien (z. B. Schwermetalle) schädigen das Gewebe auf unterschiedliche Weise. Das Ausmaß der Folgen hängt von der Art des ingestierten Gifts, der Verdünnung, der Menge sowie der Dauer der Einwirkung ab.

**Morphologie.** Der *makroskopische* Befund hängt von der Ausprägung der Verätzung ab. Die *Mikroskopie* ist abhängig von der Art des Giftes. In der akuten Phase liegen granulozytär demarkierte Nekrosen vor, die zunehmend in kapillarreiches Granulationsgewebe übergehen und letztendlich zu Strikturen und Stenosen führen können.

**Klinik und Prognose.** Die Symptomatik und der Verlauf hängen entscheidend von der Ausprägung der Verätzung ab. Als Spätkomplikation können Plattenepithelkarzinome entstehen, weswegen Patienten nach *Laugenverätzungen* regelmäßig endoskopisch überwacht werden müssen.

## Fremdkörperingestion

**Definition.** Jegliches Verschlucken von Fremdkörpern mit und ohne Schädigung des Ösophagus.

**Epidemiologie.** Fremdkörper spielen vor allem im Kindesalter (2.–4. Lebensjahr) eine Rolle. Genaue Daten zur Häufigkeit von Fremdkörperingestionen gibt es nicht, wohl aber ansteigende Häufungen bestimmter Fremdkörper vor allem bei Kindern (z. B. Batterien) [146].

**Ätiologie und Pathogenese.** Nur spitze oder scharfkantige Fremdkörper können Perforationen auslösen. Die Fremdkörper bleiben zumeist an den drei physiologischen Engen des Ösophagus hängen. Im Erwachsenenalter sind mit der Nahrung aufgenommene Knochen, Knochensplitter und Fischgräten die häufigsten Ursachen für Perforationen. Weniger häufige Ursachen sind verschluckte Zahnprothesen(teile). Bezoare (aus verdaubaren und/oder unverdaubaren Bestandteilen) können die Wandung nicht perforieren, wohl aber im Einzelfall zu tiefgreifenden Entzündungsprozessen im Rahmen der Retention von Nahrungsbestandteilen führen.

**Klinik, Verlauf und Pathogenese.** Die Patienten klagen vor allem über eine Dysphagie, Globusgefühl, aber auch Schmerzen. Der Verlauf und die Prognose hängen

von der Art des Fremdkörpers und dem Ausmaß einer möglichen Ösophagusverletzung ab. Fremdkörper können in fast 95 % aller Fälle zuverlässig endoskopisch entfernt werden [135]. Batterien stellen durch ablaufende elektrochemische Prozesse, Säurelecks und Drucknekrosen ein besonderes Problem dar. Selbst die Nachsorge des Ösophagus nach Batterieingestion ist immer noch umstritten [146].

## Trauma

Unter den mechanischen Traumen sind die stumpfen Verletzungen, wie sie bei Autounfällen durch Thoraxkompressionen zu Stande kommen, am häufigsten. Durch plötzlich mit hohem Druck in den Verdauungstrakt eingebrachte Luftmassen sind Perforationen möglich. Scharfe Traumen können eine komplette oder inkomplette Durchtrennung der Ösophaguswand zur Folge haben. Es können sich Fisteln zu Nachbarorganen, wie Lunge oder Trachea bilden.

## Spontane Rupturen

**Epidemiologie.** Spontane Ösophagusrupturen (*Boerhaave-Syndrom*) sind selten. Ältere Männer sind wesentlich häufiger betroffen, weil die Festigkeit der Ösophaguswand mit dem Alter abzunehmen scheint. Hinzu kommt, dass die Dehnbarkeit des Ösophagus nach proximal hin abnimmt.

**Ätiologie und Pathogenese.** Ursächlich sind plötzliche intraluminal Drucksteigerungen. Hierzu sind Drücke von 140 mmHg aufwärts erforderlich. Präexistente Erkrankungen wie Ösophagitiden, Hiatushernien und Strikturen sind zusätzliche Risikofaktoren. Meist ist die spontane Ösophagusruptur eine Folge von volumenreichem Erbrechen nach entsprechender Mahlzeit mit und ohne Alkoholgenuss. Die Perforation kann jedoch auch ohne erkennbare Ursache oder sogar im Schlaf erfolgen. Differentialdiagnostisch sind dann, vor allem aufgrund der Symptomatik, kardiovaskuläre Erkrankungen, Lungenembolie oder eine Pankreatitis auszuschließen.

**Morphologie.** *Makroskopie:* Zumeist ist das untere Drittel des Ösophagus betroffen (Hinterwand, linksseitig). Die Ruptur beträgt meist 2–3 cm, kann jedoch im Extremfall 6–12 cm lang sein. Der distale Ösophagus ist aufgrund der Anordnung der Muskulatur mit häufigen Gefäßlücken eine Prädilektionsstelle. *Mikroskopisch* kann es Hinweise geben, dass an den Rupturstellen die Muscularis mucosae fehlt. Intraabdominelle Ösophagusrupturen stellen die Ausnahme dar und werden mit

krampfartiger Anspannung des Zwerchfells in Verbindung gebracht.

**Klinik und Prognose.** Die Letalität der schlitzförmigen Rupturen liegt bei 20–25 % und kann bei spät einsetzender Therapie bis zu 60 % betragen.

## Mallory-Weiss-Syndrom

**Definition.** Als Mallory-Weiss-Syndrom werden Blutungen aus akuten längs verlaufenden Schleimhauteinrissen nahe des ösophagogastralen Übergangs bezeichnet. Diese Einrisse können im distalen Ösophagus, aber auch in der Kardialregion auftreten.

**Epidemiologie.** In der Literatur sind seit der Erstbeschreibung im Jahre 1929 durch Mallory und Weiss [144] mehr als 500 weitere Fälle dokumentiert worden.

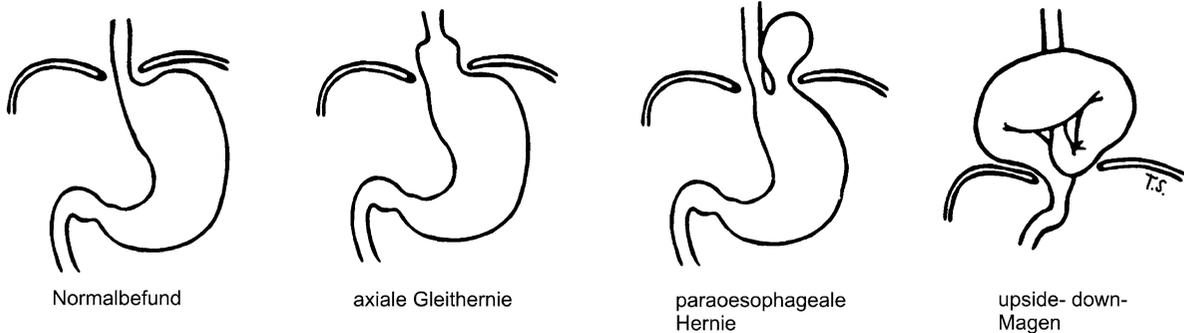
**Ätiologie und Pathogenese.** Ursächlich wird ein erhöhter intraabdomineller Druck wie beispielsweise bei Defäkation, Husten oder Schluckauf angenommen, wengleich die Erstbeschreibungen auf 15 Fälle mit Erbrechen nach übermäßigem Alkoholgenuss teilweise mit Todesfolge zurückgeführt wurden. Risikofaktoren sind Hiatushernien, Spasmen der Kardial- und distalen Ösophagusmuskulatur, volumenreiche Mahlzeiten mit Alkoholgenuss, Gravidität, Hustenanfälle, externe Herzmassage, Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika sowie eine Verbrauchskoagulopathie mit gestörter Schleimhautdurchblutung aufgrund disseminierter intravasaler Thromben.

**Morphologie.** *Makroskopisch* liegt typischerweise ein einzelner längs verlaufender Riss von 2–3 cm Länge vor, der bis in die Submukosa reichen kann. Fließende Übergänge zur spontanen Ösophagusperforation (Boerhaave-Syndrom) kommen vor. Typisch ist die begleitende Blutung, die auch schon im Vorfeld auftreten kann. Die *mikroskopischen* Veränderungen sind unspezifisch und zeigen oft nur bereits granulozytär durchsetzte Nekrosen.

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Klinisch wird oft ein plötzliches Schmerzereignis mit oder ohne Blutung angegeben. Eine chirurgische Therapie ist bei oberflächlichen Einrissen nicht erforderlich. Drei Viertel der Fälle heilen von selbst aus. Rezidive sind sehr selten.

## Hiatushernien

**Definition.** Eine Hiatushernie besteht aus einer Verlagerung von Magenanteilen und Teilen des abdominalen



**Abb. 1.9** Hernien des Ösophagus mit Lokalisation und Komplikation des Up-side-down-Magens mit Herniation des Magens in den Brustraum

Ösophagus durch den Hiatus oesophageus in den Brustraum (Abb. 1.9). Es können der komplette Magen und weitere Organe mit Folge einer entsprechenden Verdrängungssymptomatik in den Thoraxraum gelangen.

**Epidemiologie.** Hiatushernien sind sehr häufig, allerdings schwanken die Häufigkeitsangaben stark mit dem untersuchten Kollektiv. Eine Häufigkeit von 10 % bei asymptomatischen Erwachsenen scheint realistisch. Bei Refluxkranken kann dies auf über 50 % ansteigen. Im höheren Alter sind Hiatushernien deutlich häufiger anzutreffen. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen.

**Ätiologie und Pathogenese.** Der Hiatus wird von der Membrana oesophagodiaphragmatica bestehend aus der Laimer-Bertelli-Membran, den Ligg. gastrophrenicum, gastrolienale, gastrohepaticum sowie der A. gastrica sinistra gebildet. Der abdominelle Druck übersteigt den intrathorakalen Druck physiologischerweise um 10–20 mmHg. Bei Lockerungen des Halteapparats können Bauchorgane in die Thoraxhöhle übertreten. Risikofaktoren sind alle Veränderungen, die zu einem erhöhten intraabdominellen Druck führen, wie z. B. viszerale Adipositas, Gravidität, Aszites, große intraabdominelle Tumoren oder Organvergrößerungen, Husten, Erbrechen, Defäkation, körperliche Anstrengung, Megakolon, enge Korsagen, stumpfe Traumen, Aerophagie und eine Kyphoskoliose. Die Adipositas führt nicht nur zu einem erhöhten intraabdominellen Druck, sondern auch zu einem Einschieben des vermehrten Fettgewebes des kleinen Netzes durch den Hiatus in Richtung Thoraxhöhle. Hierdurch wird der Hiatus geweitet. Postoperativ kann es durch ungünstige Zugwirkungen ebenfalls zu Hernierungen kommen. Hiatushernien entwickeln sich 12-mal häufiger linksseitig, da rechtsseitig das Zwerchfell von der Leber gestützt wird. Hiatushernien können außer Rektum und Urogenitalorganen jedes Organ der Bauchhöhle enthalten. Es besteht eine hohe (ursächliche) Koinzidenz einer Hiatushernie und der gastroösophagealen Refluxkrankheit [110].

Insgesamt gibt es drei Typen von Hiatushernien, die nach den verschiedenen Autoren jeweils unterschiedliche Einteilungen und Bezeichnungen haben (s. folgende Übersicht). Mischtypen der drei Standardformen kommen vor. Zuweilen ist es dann sehr schwierig, die Hernie zu klassifizieren.

#### Verschiedene Formen der Hiatushernie

- **Direkte Hernie**, häufigste Form (80 %), meist kleine Hernie
  - Synonyme: axiale Hernie, Gleithernie, „bell hernia“, Åkerlund-Hernie Typ I
  - Zumindest anfangs reversibel, später aufgrund entzündlicher Adhäsion bzw. Verklebung irreversibel
  - Verlagerung von distalem Ösophagus, Kardie, proximalem Magen in die Thoraxhöhle
  - Komplikationen: erosive und ulzeröse Ösophagitis (Säurereflux)
- **Paraösophageale Hernie**, selten (10 %), variable Größe
  - Synonym: Åkerlund-Hernie Typ II
  - Entzündliche Fixierung möglich
  - Wechselnd große Anteile des Magens liegen intrathorakal neben dem Ösophagus
  - Komplikationen: Strangulation, venöse Stauung, Sickerblutung, Anämie, Perforation
- **Ösophagogastrische Hernie**, selten (unter 10 %), sehr große Hernie
  - Synonyme: „upside-down-stomach“, massive Hernie (Hagerty), Åkerlund-Hernie Typ III,
  - Meist fixiert
  - Gesamter Magen um Längsachse rotiert und in Thorax verlagert, Kardie und Pylorus auf gleicher Höhe
  - Komplikationen: Passagestörung, Strangulation, Ulkus

**Klinik, Komplikationen und Prognose.** Erosive oder ulzeröse Refluxösophagitis tritt in 10–50 % der Patienten auf. Strikturen und Stenosen können als Folge einer Refluxösophagitis entstehen (4 %) oder als Folge vorangegangener Operationen. Chronische Sickerblutungen treten bei Strangulation oder aus Erosionen bzw. Ulzera auf; eine Blutungsanämie findet sich bei 10–25 % der Patienten. Traumatische Läsionen entstehen bei plötzlicher Erhöhung des intraabdominellen Drucks mit nachfolgender Verlagerung größerer Magenanteile und Folgeblutungen.

Strangulation kann sich bei großen Hernien entwickeln. Eine Perforation kann bei Volvulus, großen Hernien oder Ulkuserperforation eintreten. Zuweilen wurde eine Karzinomentstehung in Hernien beobachtet, wobei allerdings kein sicherer ätiologischer Zusammenhang besteht.

Die Koinzidenz einer Hiatushernie mit Gallensteinen und Divertikulose wurde in der Literatur als Saint-Triass bezeichnet; es besteht allerdings kein sicherer ätiologischer Zusammenhang.

Selten ist eine chirurgische Therapie indiziert (2–4 %). Kleine Hernien können mit dem Lebensalter an Größe zunehmen. Größere Hernien haben häufiger Komplikationen. Die klinische Symptomatik korreliert nicht mit der Größe der Hernie. Strangulation, Volvulus oder schwere Blutungen sind Operationsindikationen.

## Ösophagitis

**Definition.** Die Ösophagitis ist definiert als eine Entzündung der Speiseröhre (meist nur Schleimhaut). Sie hat verschiedene Ursachen (s. folgende Übersicht).

### Klassifikation der Ösophagitis

- Infektiös
  - Mykotisch (Soor)
  - Viral (Herpes, CMV)
  - Bakteriell (Tuberkulose)
- a) Chemisch (akut)
  - Laugenverätzung
  - Säureverätzung
- b) Chemisch (chronisch)
  - Refluxkrankheit
  - Langfristige Aufnahme von Metall- oder Porzellanstaub
- Traumatisch
  - Nasen-Magen-Sonde
  - pH-Elektrode (pH-Metrie)
  - Heiße Speisen
  - Kalte Speisen
  - Bolusverletzungen auch durch Fremdkörper
  - Radiatio

- Medikamentös toxisch
  - NSAR / ASS
  - Tetrazykline
  - Chemotherapeutika
  - Plummer-Vinson-Syndrom (Ulzera durch Eisensulfid-Präparate wegen Anämie)
  - Antiosteoporosemedikamente (Bisphosphonate)
- Tumorös
  - Lumenverlegung
  - Kompression von außen
  - Tumornekrose
  - Neoangiogenese
- Idiopathisch
  - Exfoliative Ösophagitis
  - Korrosive Ösophagitis
- Verschiedene
  - Schlecht eingestellter Diabetes mellitus
  - Intramurale Pseudodivertikulose
  - Kollagenosen
  - Anastomosenulkus (ischämisch oder Anastomoseninsuffizienz)
  - Morbus Crohn
  - Eosinophile Ösophagitis

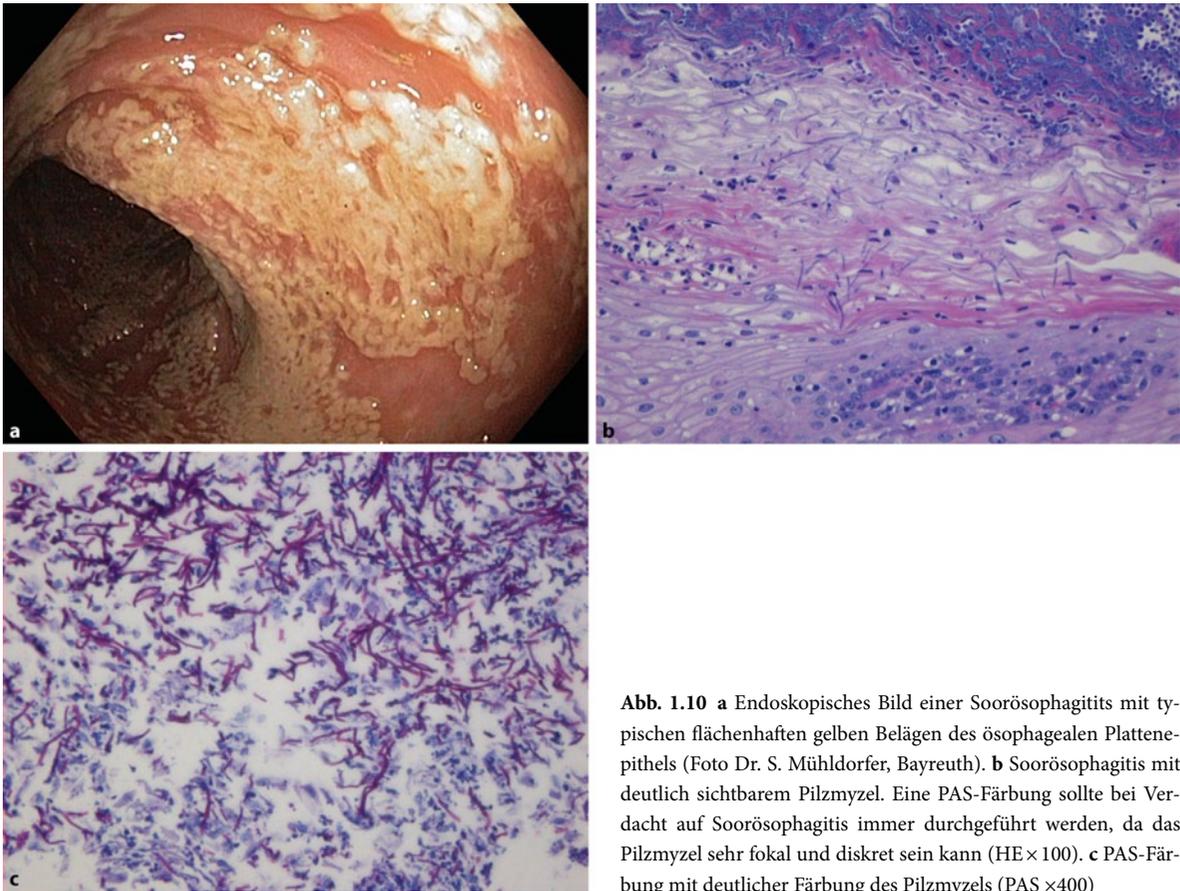
**Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese.** Die Refluxösophagitis ist die häufigste Form der Ösophagitis. Infektiöse Ösophagitiden sind wesentlich seltener: Die häufigste infektiöse Form ist die Soorösophagitis (Muniliasis). Unter den viralen Infektionen ist die Herpesösophagitis die häufigste.

**Klassifikation.** Ursachen und Entstehungsmechanismen der Ösophagitiden lassen sich wie jene der Gastritis unterteilen (s. Übersicht).

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Symptomatik und Verlauf sind entscheidend von der Ursache abhängig. Die Spannbreite reicht von harmlos bis lebensbedrohlich und hängt ggf. von der Grunderkrankung ab.

## Infektiöse Ösophagitis

**Definition.** Die infektiöse Ösophagitis ist als Entzündung definiert, die durch ein infektiöses Agens verursacht wird.



**Abb. 1.10** **a** Endoskopisches Bild einer Soorösophagitis mit typischen flächenhaften gelben Belägen des ösophagealen Plattenepithels (Foto Dr. S. Mühlendorfer, Bayreuth). **b** Soorösophagitis mit deutlich sichtbarem Pilzmyzel. Eine PAS-Färbung sollte bei Verdacht auf Soorösophagitis immer durchgeführt werden, da das Pilzmyzel sehr fokal und diskret sein kann (HE  $\times 100$ ). **c** PAS-Färbung mit deutlicher Färbung des Pilzmyzels (PAS  $\times 400$ )

## Mykosen

**Epidemiologie.** Mykosen des Ösophagus sind die zweithäufigste Form der Ösophagitis nach der Refluxkrankheit. Einen besonderen Risikofaktor der Moniliasis (Soorösophagitis; [Abb. 1.10](#)) stellt die Immunsuppression dar [108]. Eine Geschlechtsdisposition besteht nicht. In Autopsieserien bei Fällen mit Karzinomen ist in ungefähr 5 % mit Soorösophagiden zu rechnen. Bei an Leukämie erkrankten Patienten liegt dieser Prozentsatz bei ungefähr 15 %. Praktisch alle Fälle sind auf Infektionen durch *Candida albicans* zurückzuführen. *Candida albicans* ist ein Saprophyt der menschlichen Haut und Schleimhäute. Dieser Pilz ist bei bis zu 50 % gesunder Individuen in der Mundhöhle nachweisbar, im Gastrointestinaltrakt bis zu 30 %. Angeblich pathogen kann die Besiedlung häufiger im Säuglingsalter und im Senium sein [172].

**Ätiologie und Pathogenese.** Prädisponierend wirken eine Retention von Nahrungsbestandteilen (Achalasie, lumenverengende Tumoren, Divertikel, Fisteln, Stenosen, Striktur, exfoliative Ösophagitis), Hiatushernie,

Sondeneinlage, Verätzungen, Ösophagusvarizen (durch die venöse Stase), Radiatio und vorangegangene Operationen.

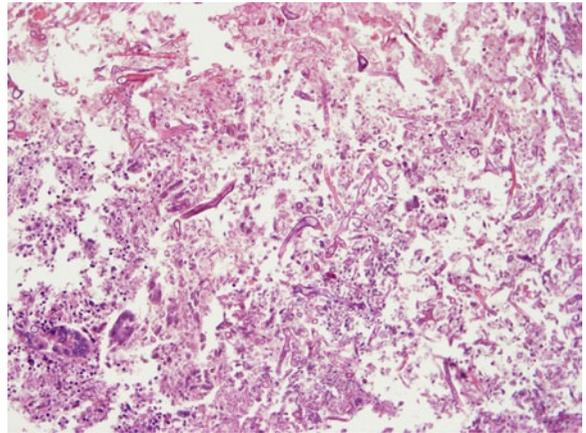
Vor allem ein Diabetes mellitus prädisponiert zur Soorösophagitis, aber auch die kindliche Hypothyreose, der Hypoparathyreoidismus, die Nebenniereninsuffizienz und die Leberzirrhose. All diese Erkrankungen beeinflussen das Immunsystem ungünstig. Gleichartig spielen deshalb konsumierende Erkrankungen und Immunopathien ebenfalls eine Rolle: maligne Neoplasien jedweder Art, hämatologische Erkrankungen, zelluläre Immundefekte (HIV-Infektion), Antikörpermangelsyndrome (Typ Bruton), systemischer Lupus erythematosus, katabole Stoffwechselerkrankungen, Eiweißmangel (nutritiv und stoffwechselbedingt) und Alkoholismus. Spontane Infektionen ansonsten Gesunder kommen ebenfalls vor.

**Morphologie.** Endoskopisch finden sich leicht erhabene weiß-graue Beläge mit hyperämischen Rändern. Werden die Membranen entfernt, so kommt es leicht zu Blutungen. Zum Teil liegen auch erhabene knötchenartige Läsionen vor. Die Läsionen können konfluieren und den gesamten Ösophagus betreffen.

*Mikroskopisch* lässt sich die Diagnose oft schon in der HE-Färbung stellen. Besonders verdächtig ist eine Infiltration der Superficialzellschicht durch neutrophile Granulozyten [202]. Infiltrationen neutrophiler Granulozyten bei refluxinduzierten Läsionen finden sich eher in allen Epithelschichten im Rand von Läsionen. Die Infiltrate neutrophiler Granulozyten sind bei der Soorösophagitis so typisch, dass die Diagnose auf Verdacht einer Soorösophagitis bereits anhand dieser Infiltrate gestellt werden kann. Die Pilzfäden und Hyphen lassen sich entweder mit einer PAS-Färbung oder Grocott-Färbung darstellen und können die gesamte Epithelbreite infiltrieren. Im Falle einer seltenen Mukormykose (Abb. 1.11) sollte eine Versilberung (Grocott oder Warthin Starry) zum Nachweis der besonderen Morphologie der Pilzstrukturen angefertigt werden.

**Differentialdiagnose.** Das angrenzende Plattenepithel kann regenerativ verbreitert sein und darf nicht mit neoplastischen Proliferaten verwechselt werden. Mit refluxinduzierten Läsionen dürfen auch keine Verwechslungen stattfinden. Hier ist es hilfreich, sich die Angaben zur Lokalisation der Läsionen zu vergegenwärtigen, die meist im mittleren oder oberen Ösophagus liegen. Refluxinduzierte Läsionen würde man eher im distalen Ösophagus erwarten. Zytologisch liegt bei einer Pilzinfektion immer ein stark entzündlicher Hintergrund mit regenerierenden Epithelien vor. In der Papanicolaou-Färbung erscheint das Pilzmyzel braun. Die Zytologie soll sensitiver sein als die Histologie des Ösophagus, begründet wird dies mit der größeren Fläche, die in einer Zytologie abgestrichen oder gespült wird [27]. Besonderes Augenmerk muss auf Pilzstrukturen (oft auch in Kombination mit kokkoiden Bakterienhaufen) innerhalb des Epithels gelegt werden, die völlig areaktiv zwischen fast normal erscheinenden Epithelzellen liegen. Beschreibt der Gastroenterologe einen Tumor an der Stelle der Biopsie, so sollte unbedingt an ein seltenes verruköses Plattenepithelkarzinom gedacht werden. Zelldetritus bei eosinophiler Ösophagitis kann eine Mykose vortäuschen und lässt sich histologisch ausschließen. Bei exfoliativer Ösophagitis kommt es zur Abschilferung von mehr oder weniger großen Epithelabschnitten, was differentialdiagnostisch nicht mit einer Mykose verwechselt werden darf. Auch hier wird durch die Histologie die Mykose ausgeschlossen und die richtige Diagnose gestellt.

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Die klinische Symptomatik einer ausgeprägten Soorösophagitis wird von der Dysphagie und Odynophagie dominiert. Restrosternale Schmerzen, Sodbrennen, Fremdkörpergefühl, Brechreiz, Erbrechen, Regurgitation, Singultus, Hyper-sialorrhö, epigastrischer Schmerz bis hin zur Kachexie können ebenfalls beobachtet werden. Die klinische Symptomatik korreliert nicht immer mit der Ausprägung des histopathologischen Befundes. An Komplika-



**Abb. 1.11** Seltener Fall einer Mukormykose bei einem immunsuppressiv behandelten Patienten mit den typischen PAS-negativen, jedoch in einer Silberimprägnation (Warthin-Starry oder Grocott), positiven Hyphen und Fäden (HE × 400)

kationen können Blutungen, Stenosen, Fisteln, Aspirationspneumonien sowie Perforationen auftreten. Der Pilzbefall kann sich auf den übrigen Gastrointestinaltrakt ausdehnen. Wegen dieser Komplikation ist gerade bei Patienten unter Chemotherapie auf eine suffiziente Therapie der Infektion zu achten.

**Differentialdiagnostik sonstiger Mykosen.** Die Histoplasmose spielt vor allem im Osten der USA eine Rolle und geht auf Infektionen mediastinaler Lymphknoten mit Komprimierung und Infiltration des Ösophagus zurück [115, 268]. Histoplasma capsulatum kann mit einer Versilberung dargestellt werden. Darüber hinaus kann auch eine Kultur angelegt werden.

Neben Infektionen mit *Candida albicans*-Infektionen kommen auch Infektionen durch *Candida krusei*, *tropicalis*, *Torulopsis glabrata* [18] oder *Aspergillus*-Arten vor [266].

Selten sind Infektionen durch Phycomyeten [143], *Sporotrichum*, *Paracoccidioides* und Mukormykosen [147, 257]. Diese Infektionen wurden erstmals Ende der 70er und Anfang der 80er Jahre des 20. Jahrhunderts beschrieben.

## Virale Ösophagitis

**Definition.** Eine virale Ösophagitis (Tab. 1.1) ist definiert durch eine virale Entzündungsreaktion, wobei Viruseinschlusskörperchen in einigen Fällen schwer nachweisbar sind und zuweilen die Diagnose in einer Ausschlussdiagnose anderer Entzündungsursachen in Kombination mit der Endoskopie, Anamnese und Verlauf gestellt wird.

Tab. 1.1 Klassifikation viraler Ösophagitiden

Virus	Häufigkeit	Verlauf	Prognose
Herpes-virus-Typ I/II	Häufig	Akut	Persistenz in Ganglien
Zytomegalievirus	Häufig	Akut	Persistenz in Ganglien
Varizella-zoster-Virus	Selten	Akut	Persistenz in Ganglien
Humanes Papillomavirus	Seltener	Chronisch	Persistenz in Epithel
Rubella	Selten	Akut	Ausheilung
Variola (Smallpox)	Selten	Akut	Ausheilung
Epstein-Barr	Selten	Akut	Ausheilung
HIV	Selten	Akut und chronisch	Persistenz

**Nachweis:** Oft bereits lichtmikroskopisch aufgrund der typischen Morphologie der Viruseinschlusskörperchen möglich, sollte jedoch immunhistochemisch, mittels In-situ Hybridisierung oder durch PCR bestätigt werden

**Epidemiologie.** Virale Infektionen der Speiseröhre kommen gehäuft bei Patienten mit Immunsuppression vor. Die häufigste Ursache für eine virale Ösophagitis ist eine Infektion durch Herpes-simplex-Virus Typ I [148, 162]. Der erste Bericht über eine Herpesösophagitis findet sich in der Literatur 1940. Die zweithäufigste virale Infektion stellt eine Infektion durch Zytomegalieviren dar [127].

**Ätiologie und Pathogenese.** Vor allem eine Immunsuppression prädisponiert zu viralen Infektionen des Ösophagus.

**Morphologie. Makroskopie:** Die Diagnose kann aufgrund des endoskopischen Bildes schon vermutet werden. Makroskopisch liegen oft diskontinuierliche rundliche, zuweilen auch scharf ausgestanzte wirkende Defekte vor. **Mikroskopie:** Die Histologie mit Nachweis viraler Einschlusskörper mit teils mehrkernigen Zellen entweder in der Nekrose (HSV), im Stroma oder im Endothel (CMV) in Verbindung mit der entsprechenden Immunhistologie, In-situ-Hybridisierung oder PCR sichern die Diagnose.

### Herpes-simplex-Virusinfektion (HSV)

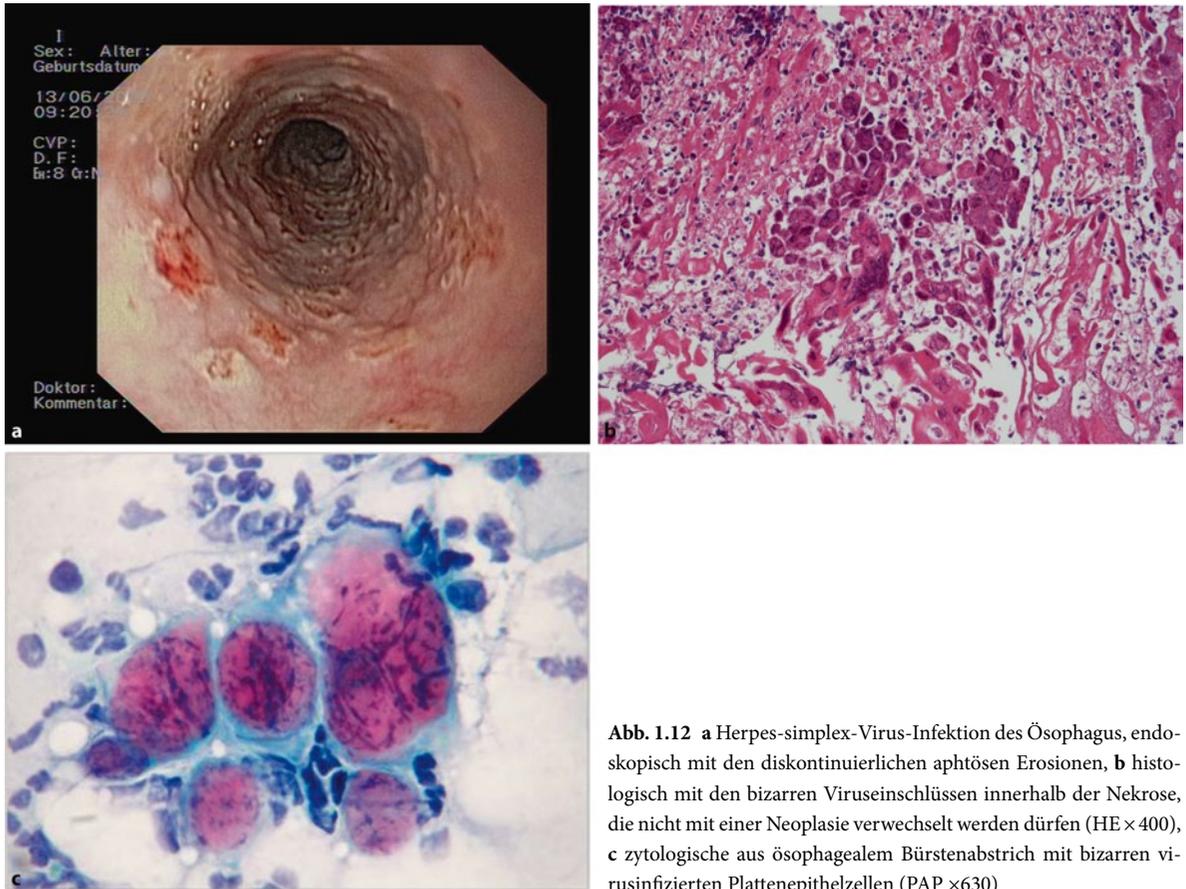
**Definition.** Die HSV-Ösophagitis ist durch eine ösophageale Infektion mit HSV definiert und wird durch Nachweis von HSV I oder II in Nekrosen nachgewiesen.

**Epidemiologie.** Der Ösophagus ist von allen viszeralen Organen am häufigsten durch eine Herpesinfektion betroffen (Abb. 1.12). In Autopsieserien liegt die Inzidenz

zwischen 1,4 und 6 %, oft in Kombination mit malignen Lymphomen und Leukämien.

**Ätiologie und Pathogenese.** Der Hauptrisikofaktor bei jüngeren Patienten ist eine Immunsuppression. Gerade bei Patienten mit Kombinationen von Steroiden mit Cyclosporin A nach Organtransplantation muss bei ösophagealen Läsionen immer an eine virale Infektion gedacht werden.

**Morphologie. Endoskopisch** zeigen sich typischerweise multiple ca. 2–3 mm große Erosionen mit leicht erhabenem Randwall. Diese Erosionen können konfluieren. Die typischen Bläschen, die von Infektionen der Epidermis bekannt sind, finden sich im Ösophagus aufgrund des Fehlens der Keratinschicht nicht. **Mikroskopisch** sind entweder nur oberflächliche Schichten des Plattenepithels befallen oder aber die gesamte Breite des Epithels mit Infiltration durch Lymphozyten und Plasmazellen. Die virusbefallenen Epithelzellen finden sich praktisch ausschließlich in den nekrotischen Anteilen. Die Einschlusskörperchen nehmen den gesamten Nukleus oder nur exzentrisch gelegene Anteile davon ein. In der HE-Färbung erscheinen die deutlich eosinophilen Einschlusskörper immer größer als die Nukleoli (Cowdry Typ A). Zuweilen können auch mehrkernige Riesenzellen mit aufgelockertem Chromatin und milchglasartigen Kernen beobachtet werden. **Immunhistochemisch** lässt sich die Infektion durch entsprechende Antikörper gegen HSV I und II sichern. Selten sind die submukösen Ösophagusdrüsen und die dazugehörigen Ausführungsgänge betroffen. Zytologisch ist die Diagnose sehr einfach, wenn mehrkernige Riesenzellen mit aufgehelltem Chromatin vor einem schmutzigen Hintergrund vorliegen. Dieser Befund ist identisch mit Zytologien vaginaler/zervikaler Herpesinfektionen.



**Abb. 1.12** a Herpes-simplex-Virus-Infektion des Ösophagus, endoskopisch mit den diskontinuierlichen aphthösen Erosionen, **b** histologisch mit den bizarren Viruseinschlüssen innerhalb der Nekrose, die nicht mit einer Neoplasie verwechselt werden dürfen (HE  $\times 400$ ), **c** zytologische aus ösophagealem Bürstenabstrich mit bizarren virusinfizierten Plattenepithelzellen (PAP  $\times 630$ )

**Differentialdiagnose.** Selten liegt eine Varizella-zoster-Infektion vor, die mit entsprechenden Antikörpern immunhistochemisch differenziert werden kann. Allerdings sollen bei der Varizella-zoster-Infektion die ähnlich aussehenden Einschlusskörperchen sowohl im Epithel als auch im Stroma der Tunica propria gefunden werden.

Aufgrund des Vorkommens von teils bizarren, mehrkernigen Viruseinschlusskörperchen darf eine Herpesösophagitis nicht mit Karzinominfiltraten verwechselt werden. Gegebenenfalls schafft eine immunhistologische Reaktion gegen HSV Klarheit.

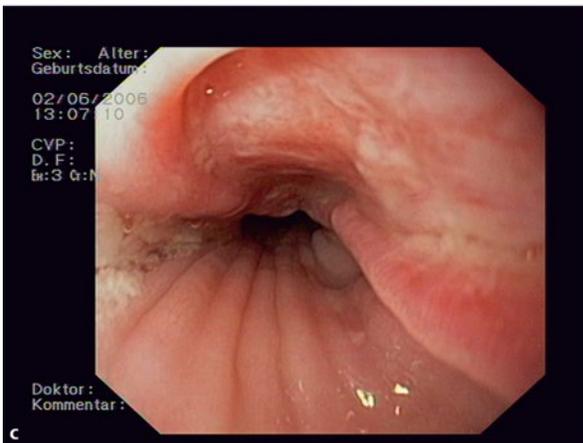
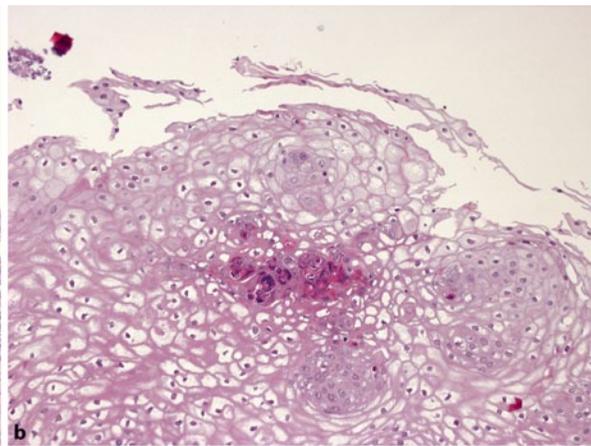
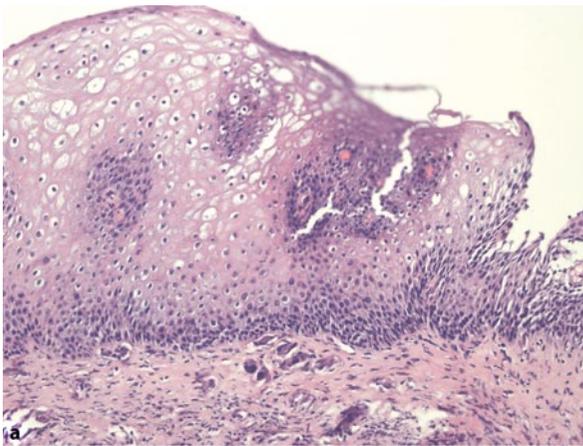
**Klinik, Verlauf und Prognose.** An Komplikationen können neben Dysphagie/Odynophagie Blutungen, Perforationen und Fisteln entstehen. Die gemeinsamen Risikofaktoren für alle viralen Ösophagitiden [89] sind: Resistenzschwäche, maligne Grunderkrankungen, Immunsuppression jedweder Art und Strahlen- und/oder Chemotherapie. Aber auch andere schwere Erkrankungen wie Toxoplasmose, Tuberkulose, Aspergillose und Soor sind Risikofaktoren. Virale Infektionen können allerdings auch spontan bei sonst gesunden Individuen auftreten. Verletzungen oder Schleimhautreizungen prädisponieren zu einer Infektion.

### Zytomegalievirus-Ösophagitis (CMV)

**Definition.** Eine CMV-Ösophagitis ist als akute Infektion durch CMV definiert. Die Nekrosen enthalten im Gegensatz zu HSV keine viralen Einschlusskörperchen.

**Epidemiologie.** Am häufigsten findet man CMV-Infektionen des Ösophagus (Abb. 1.13) bei Patienten mit leukämischen Erkrankungen. Das Virus selbst wurde erst 1956 isoliert. Der Ösophagus ist im Vergleich zum Kolon wesentlich seltener in den Infektionsprozess einbezogen [248]. Aus unbekanntem Gründen sind Kinder häufiger betroffen. Bei immunsupprimierten Patienten mit pulmonaler Zytomegalieinfektion ist der Ösophagus besonders häufig betroffen.

**Ätiologie und Pathogenese.** Die Zytomegalievirusinfektion wurde in den letzten Jahren bedingt durch suffizientere Immunsuppressionsmaßnahmen sowie im Rahmen konsumierender Erkrankungen (wie alle viralen Infektionen) häufiger gesehen als noch vor 20 Jahren. Spontane Heilungen mit Abheilung der Ulzera sowie dann fehlendem Nachweis von viralen Einschlusskörperchen wurden beschrieben.



**Abb. 1.13** a Zytomegalievirusinfektion des Ösophagus mit den großen typischen Viruseinschlüssen in Endothel und Tunica propria. Die Nekrose selbst zeigt im Gegensatz zu Herpesinfektionen keine Viruseinschlüsse. So genannte Eulenzellen sieht man in der Routine relativ selten. Gerade bei Immunsupprimierten sollten bei entsprechendem Verdacht die entsprechenden immunhistochemischen Reaktionen bzw. eine In-situ-Hybridisierung oder eine PCR zur Bestätigung durchgeführt werden (HE  $\times$  200). b Varizella-Zoster-Infektion des Ösophagus mit bizarren Virusriesenzellen im ösophagealen Plattenepithel (HE  $\times$  400). c Endoskopische Aufnahme eines CMV-Ulkus des Ösophagus. (Foto Dr. S. Mühlendorfer, Bayreuth)

**Morphologie.** Endoskopisch ist die Mukosa gerötet und weist Erosionen auf. Diese Erosionen können unter Umständen großflächig konfluieren. Es gibt auch Fälle mit polypösen bzw. nodulären Läsionen. **Mikroskopie:** Die viralen Einschlusskörperchen finden sich nur im Stroma in Fibroblasten bzw. den Gefäßendothelien, aber nicht in den Epithelzellen. Biopsien aus dem Grund einer Ulzeration zeigen dann die Einschlusskörperchen, die typischerweise einen Halo enthalten können, in Fibroblasten und Gefäßendothelien im kapillarreichen Granulationsgewebe. Hilfreich ist auch hier die immunhistochemische Bestätigung der Diagnose.

### Humanes Papillomavirus (HPV)

Infektionen mit HPV [169] können in unauffälligem Ösophagusepithel, in Papillomen des Ösophagus und in Plattenepithelkarzinomen nachgewiesen werden. Besonders die HPV-Typen 16 und 18 werden in bis fast 25 % der Karzinome mittels In-situ-Hybridisierung nachgewiesen. Es kann jedoch auch HPV-DNA in unauffälligem Epithel in bis zu 15 % nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse stammen aus den USA, wäh-

rend in französischen und japanischen Patienten kein Nachweis von HPV-Infektionen bei Plattenepithelkarzinomen gelang.

### Akute HIV-Infektion

Patienten mit HIV-Infektion klagten oft über Odynophagie und Dysphagie. Üblicherweise sind diese Beschwerden auf opportunistische Infektionen zurückzuführen. Es wird jedoch diskutiert, ob HIV 1 nicht selbst kleine Erosionen [13] hervorrufen kann, die endoskopisch wie eine Herpesinfektion imponieren. Histologisch liegen granulozytär durchsetzte Nekrosen, Erosionen und auch kleinere Ulzera vor. Riesenzellen oder virale Einschlusskörperchen wurden bislang nicht beschrieben. Der histologische Befund lässt keinen Rückschluss auf die Ätiopathogenese der Ulzera zu. Durch Elektronenmikroskopie konnten jedoch die intrazellulär liegenden Viruspartikel innerhalb der Ulzera identifiziert werden (in Lymphozyten und/oder Langerhans-Zellen). Konfluierende flächenhafte Ulzerationen und fibrös-inflammatorische Polypen wurden ebenfalls bei HIV-infizierten Patienten beschrieben.

## Andere Viren

Sehr selten sind ösophageale Läsionen durch Rubella [39], Variola (Smallpox), Epstein-Barr- [117] und Papovavirusinfektionen beschrieben worden. Sie alle spielen für die tägliche Routine keine Rolle.

## Bakterielle Ösophagitis

### Tuberkulose

**Definition.** Eine Tuberkuloseinfektion des Ösophagus kann im Rahmen des Primäraffekts und der sekundären Beteiligung stattfinden. Der Nachweis erfolgt morphologisch (z. B. Ziehl-Neelsen-Färbung) oder durch PCR.

**Epidemiologie.** Die häufigste bakterielle Infektion des Ösophagus ist die Tuberkulose [35]. Allerdings ist der Ösophagus das am seltensten betroffene Organ im Rahmen einer Organtuberkulose und ist in Autopsieserien abhängig vom geographischen Ort mit einer Inzidenz von 0,04–0,2 % vertreten. In der Literatur sind bislang ungefähr 200 Fälle beschrieben worden [105].

**Ätiologie und Pathogenese.** Eine Tuberkulose des Ösophagus kann per continuitatem über befallene mediastinale Lymphknoten, aber auch kanalikulär durch Verschlucken von tuberkulösem Material bei offener Lungentuberkulose entstehen. Eine hämatogene Streuung im Rahmen einer Miliartuberkulose, eine deszendierende Pharyngitis tuberculosa oder eine retrograd-lymphogene Ausbreitung bei Befall paratrachealer und peribronchialer Lymphknoten sind selten. Bei HIV-infizierten Patienten sind ösophageale Infektionen durch atypische Mykobakterien beschrieben worden, die bei immunkompetenten Menschen bislang nicht beobachtet wurden.

**Morphologie.** *Makroskopisch* lassen sich im fortgeschrittenen Stadium drei Formen der Ösophagusbeteiligung unterscheiden:

- hypertrophische oder stenosierende Form mit Lumenverlegung und tumorösem Aspekt,
- ulzeröse Form mit solitären oder multiplen Ulzera und
- granulomatöse Tuberkulose mit zahlreichen Schleimhautgranulomen.

Das *mikroskopische* Bild ist gekennzeichnet durch eine starke Entzündungsreaktion, wobei verkäsende Nekrosen nicht immer vorliegen. Typischerweise finden sich in vielen Fällen epitheloide Riesenzellen. Hier kann

eine PCR zum Nachweis der Bakterien-DNA hilfreich sein.

**Klinik, Verlauf und Prognose.** An Symptomen liegt zumeist eine Dysphagie vor. Zu den Komplikationen gehören Traktionsdivertikel (durch den Narbenzug befallener mediastinaler/paratrachealer Lymphknoten), Perforationen, Ösophagusstrikturen, Rekurrensparsen, Fisteln zwischen Ösophagus und Bronchien/Pleurahöhle/Herzbeutel und die tuberkulöse Arrosion eines Aortenaneurysmas. Lebenslimitierend ist in den sekundären Stadien allerdings der Befall der Hirnhäute.

### Lues

**Definition.** Die Lues (Syphilis) ist eine akute und chronische Infektion durch *Treponema pallidum*, die den Ösophagus im Rahmen des Primäraffekts, jedoch auch bei der sekundären Organmanifestation befällt. Seit dem 01.01.2001 ist eine Luesinfektion nicht namentlich meldepflichtig, wenn der Erreger direkt oder indirekt nachgewiesen werden konnte.

**Epidemiologie.** Die syphilitische Beteiligung des Ösophagus ist extrem selten. In der Literatur liegt die Gesamtzahl der publizierten Fallberichte unter 100 [96]. Aus den letzten Jahren liegen lediglich vereinzelte Beschreibungen in der Literatur vor. In Deutschland wird die Lues pro Jahr bei weniger als 3000 Patienten diagnostiziert, wobei über 95 % Männer sind, die sich durch Geschlechtsverkehr im Alter von 30–39 Jahren anstecken. Frauen sind im Schnitt ca. 5–10 Jahre jünger.

**Morphologie.** Der *makroskopische* Befund ist geprägt durch singuläre oder multiple zum Teil bläschenartige Effloreszenzen, aber auch kleinen knotenartigen Erhabenheiten und ist ohne Histologie nicht wegweisend. *Mikroskopisch* liegt immer eine auffallend plasmazellreiche Entzündung mit perivaskulär akzentuierten Lymphozyteninfiltraten vor. Bei entsprechender Gewebeentnahme kann eine Periarteritis und Endarteritis diagnostiziert werden.

**Differentialdiagnose.** Es liegen ganz wenige Berichte zu opportunistischen Infektionen durch Corynebakterien, Aktinomyzeten [1] und *Lactobacillus acidophilus* [151] vor. Die Folge kann eine Bakteriämie sein, vor allem in immunsupprimierten Patienten. Eine Chagas-Infektion kann zu einer Achalasie führen [179, 270]. Bei einem HIV-infizierten Patienten konnte kürzlich eine Infektion des Ösophagus durch Leishmanien beobachtet werden [85, 247]. Bei der exfoliativen Ösophagitis sind Superinfektionen durch Bakterien für eine Infiltration mit neutrophilen Granulozyten verantwortlich.

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Oft berichteten die Patienten wegen der Ulzera und Granulome über Schluckbeschwerden bei festen Speisen. Selten können Ösophago-tracheale Fisteln entstehen. Als Spätfolge können sich narbige Ösophagusstenosen bilden.

### Exfoliative Ösophagitis

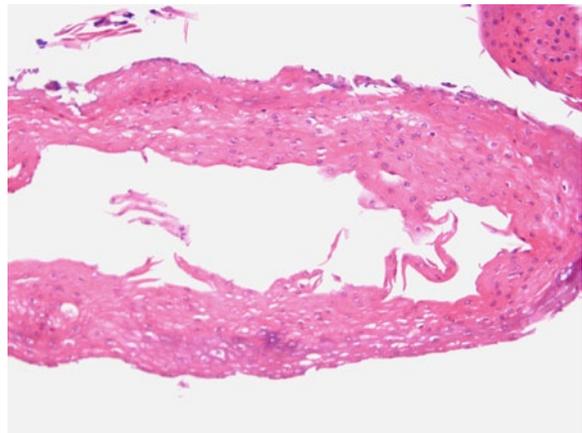
**Definition.** Bei der exfoliativen Ösophagitis handelt es sich um eine zumeist komplette Ablösung des Plattenepithels mit oder ohne Expektoration des abgelösten Plattenepithels.

**Epidemiologie.** Die exfoliative Ösophagitis ist selten. Laut Takubo [226] geht die erste Beschreibung eines Falls mit exfoliativer Ösophagitis (Abb. 1.14) auf Reichmann im Jahr 1890 [186] zurück. Bereits aus dem Jahr 1877 liegt eine Beschreibung durch Birch-Hirschfeld vor, allerdings damals als ösophagealer „Pseudo-Croup“ bezeichnet. Die klinische Beschreibung lässt jedoch keinen Zweifel daran, dass eine Oesophagitis exfoliativa vorgelegen hat [22]. Einzelne Fälle wurden seitdem immer wieder in der Literatur beschrieben [173]. Dieses Krankheitsbild wurde in der Vergangenheit oft fehlinterpretiert.

**Ätiologie.** Als Ursache der exfoliativen Ösophagitis werden Nebenwirkungen von Medikamenten und akute Schädigungen z. B. durch heiße Getränke vermutet.

**Morphologie.** *Makroskopisch* typisch ist eine Ablösung des ösophagealen Epithels, das schlauchartig auch expektoriert werden kann. *Mikroskopisch* kann die typische Nekrobiose der abgelösten Epithelschichten beobachtet werden [197]. Meist liegt jedoch streifenartig abgelöstes Plattenepithel ohne wesentliche morphologisch fassbare Veränderungen vor. Typisch sind Fibrinablagerungen an der ablösenden Basalzellschicht. Die Lamina propria fehlt immer. Neutrophile Granulozyten können beobachtet werden, wenn bereits eine bakterielle Superinfektion vorliegt. Kürzlich wurde die exfoliative Ösophagitis als „sloughing esophagitis“ bezeichnet [33].

**Differentialdiagnose.** Die exfoliative Ösophagus muss gegen Pemphigus und Pemphigoid abgegrenzt werden, wobei bei diesen Erkrankungen oft Infiltrate eosinophiler Granulozyten in den Blasen zu sehen sind und das Plattenepithel nie in kompletter Breite abgelöst wird. Darüber hinaus sollten vor allem lediglich nekrobiotisch veränderte Epithellagen an die Möglichkeit einer exfoliativen Ösophagitis denken lassen. Der endoskopische Befund ist diesbezüglich hilfreich. Eine weitere Differentialdiagnose stellt die akute nekrotisierende Ösophagitis dar.



**Abb. 1.14** Exfoliative Ösophagitis mit Ablösung des Epithels in gesamter Breite. Diagnostisch hinweisend sind die wenigen akuten Entzündungsinfiltrate nahe der basalen Epithelschicht des ansonsten unauffälligen abgelösten Plattenepithels. Hilfreich ist immer der endoskopische Befund mit Beschreibung der Ablösung größerer Epithelanteile (im Englischen als „sloughing esophagitis“ bekannt)

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Die Erkrankung ist oft sehr schmerzhaft. Maligne Entartungen sind nicht bekannt. Die Therapie besteht vor allem in der Schmerzlinderung.

### Akute nekrotisierende Ösophagitis

**Definition.** Ausgedehnte eingeblutete Nekrosen kennzeichnen diese Form der Ösophagitis.

**Epidemiologie.** Extrem seltener Befund.

**Ätiologie.** Diese Erkrankung, die im englischen Schrifttum als „black oesophagus“ bezeichnet wird, wird durch eine vorangegangene schwere Ischämie oder toxisch durch eine Antibiotikatherapie ausgelöst.

**Morphologie.** *Makroskopisch* erscheinen die befalenen Ösophagusabschnitte schwarz. *Mikroskopisch* liegen neutrophil durchsetzte Nekrosen vor. Epithelanteile finden sich zumeist nicht [12, 80, 168].

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Die Betroffenen geben starke Schmerzen und Schluckstörungen an. Die Therapie besteht in der Behandlung der Grundkrankheit und in der Schmerzlinderung. Die nekrotisierende Ösophagitis kann narbig oder folgenlos ausheilen. Maligne Entartungen sind nicht bekannt.

## 1 Ösophageale Manifestationen von Kollagenosen, Vaskulitiden und anderen Systemerkrankungen

### Viszerale Sklerodermie

**Definition.** Es handelt sich um eine zunehmende Sklerosierung des Ösophagus im Rahmen einer Sklerodermie.

**Epidemiologie.** Die Ösophagusbeteiligung bei Sklerodermie ist schon seit mindestens 100 Jahren bekannt. Der Ösophagus ist das am häufigsten betroffene Organ bei der systemischen Sklerodermie [43]. In Autopsieserien sind bis 80 % der Patienten betroffen.

**Ätiologie und Pathogenese.** Die Sklerodermie gehört zu den Krankheiten des kollagenen Bindegewebes, die zu einer Sklerosierung des Ösophagus mit entsprechenden Schluckstörungen führt. Die Ursache ist ein Untergang glatter Muskelfasern mit fibrotischem Ersatz, bedingt durch den Verschluss kleinster Gefäße. Die Narbenbildung findet insbesondere in der inneren Schicht der Muscularis propria statt, während die äußere Schicht sehr lange Zeit noch erhalten bleibt [46]. Diese Veränderungen können fokal, aber auch diffus auftreten. Ganglienzellen bleiben in den Plexus erhalten.

**Morphologie.** *Makroskopisch* ist bei den meisten Patienten der proximale Ösophagus dilatiert, während der distale Teil verdickt und stenotisch ist.

*Mikroskopisch* ist die Submukosa durch die Atrophie der Muskulatur auf das Zwei- bis Dreifache des Normalen verbreitert. Die Intima kleiner Blutgefäße kann wie überall sonst im Körper verbreitert sein. Allerdings werden im Biopsiematerial meist weder die verbreiterte Submukosa noch die auffälligen Kapillaren miterfasst [233].

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Führend ist die verminderte Kontraktilität des Ösophagus. In der Manometrie finden sich aperistaltische Zonen mit Folge einer Dysfunktion, Sphinkterinsuffizienz und verzögerten Clearance [264]. Eine Refluxösophagitis soll regelmäßig bei diesen Patienten durch den erheblichen Tonusverlust des unteren Ösophagussphinkters bedingt sein.

Der Ösophagus kann bei der Sklerodermie auch bei Fehlen sonstiger Symptome (Raynaud-Phänomen etc.) befallen sein. Selten können atypische weithalsige sackförmige Divertikel durch aperistaltische Abschnitte entstehen. Im Rahmen eines CREST-Syndroms bei Sklerodermie finden sich neben einer Kalzinose ein

Raynaud-Phänomen, eine Dysfunktion des Ösophagus, eine Sklerodaktylie und Teleangiektasien.

### Polymyositis, Dermatomyositis, SLE und rheumatoide Arthritis

**Definition.** Die Kollagenosen sind schubweise und rezidivierend verlaufende chronisch-entzündliche, systemische Autoimmunerkrankungen, die Haut, Gelenke, Nieren, Nervensystem und Schleimhäute sowie viszerale Organe befallen können.

**Epidemiologie.** Die ösophageale Beteiligung bei den Kollagenosen außer Sklerodermie (s. oben) wie Polymyositis, Dermatomyositis, systemischer Lupus erythematosus und rheumatoide Arthritis ist selten. Frauen sind häufiger von Kollagenosen betroffen. Typischerweise wird oft HLA-DR2 und -DR3 nachgewiesen.

**Ätiologie und Pathogenese.** Grundsätzlich ist die Krankheitssymptomatik und Systembeteiligung von einer lokalen oder systemischen Vaskulitis abhängig, was zu chronisch aktiver Entzündung führt. Eine im Ösophagus nachzuweisende Angiitis ist bei diesen Patienten beschrieben, wobei jedoch keine detaillierten Berichte zu anderen pathologischen Veränderungen vorliegen.

**Morphologie.** *Makroskopisch* liegt ein dilatierter Ösophagus vor. *Mikroskopie:* Hierbei findet man bei Befall der quergestreiften Muskulatur des proximalen Ösophagus bzw. Pharynx eine Infiltration durch chronische Entzündungsinfiltrate wie Lymphozyten und Plasmazellen sowie Ödem und Atrophie. Daneben kann auch die glatte Muskulatur des Ösophagus deutlich atroph erscheinen [48]. Leider gibt es keine genaue histologische Schilderung der Veränderungen in der Literatur.

**Differentialdiagnose der Dysphagie bei Kollagenosen.** Motilitätsstörungen des Ösophagus werden häufig (36–90 %) bei Patienten mit *Sjögren-Syndrom* gefunden. Die Dysphagie dieser Patienten beruht nicht auf der Mundtrockenheit. Es soll sich im Verlauf der Krankheit eine Atrophie der Ösophagusschleimhaut mit Verlust der submukösen Drüsen entwickeln [5]. Genaue histopathologische Beschreibungen finden sich jedoch nicht. Mit dem Sjögren-Syndrom sollen gehäuft Achalasie sowie Membranbildungen und tubuläre Stenosen des Ösophagus vergesellschaftet sein. Klinisch kann es hierdurch zu einem nasalen Reflux mit Aspiration kommen. Im Verlauf der Erkrankung finden sich auch distale Störungen der Peristaltik und Tonusvermindierungen durch Atrophie der glatten Muskulatur [48].

Patienten mit einem *Lupus erythematoses* und *rheumatoider Arthritis* berichten in 10–25 % über eine Dysphagie [52]. Insgesamt sollen die klinischen Symptome denen der Sklerodermie entsprechen.

### Eosinophile Ösophagitis

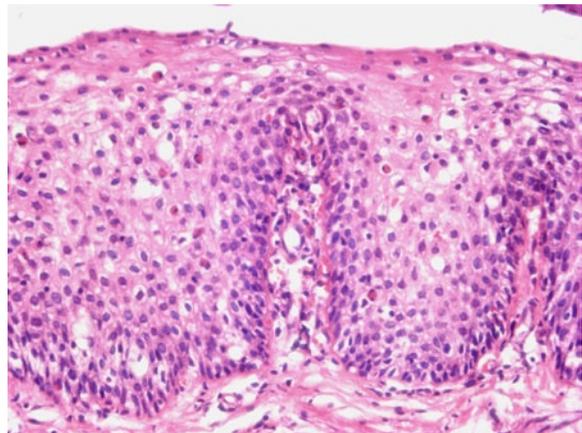
**Definition.** Die eosinophile Ösophagitis ist durch eine unterschiedlich dichte Infiltration von intraepithelialen eosinophilen Granulozyten gekennzeichnet mit ausgeprägten regenerativen Veränderungen des Plattenepithels.

**Epidemiologie.** Die Prävalenz der eosinophilen Ösophagitis liegt in einer Populationsstudie bei 0,1 % der Normalbevölkerung [191]. Aus dieser Populationsstudie weiß man auch, dass es Fälle gibt, bei denen sich zwar eosinophile Granulozyten nachweisen lassen, jedoch keine klinisch fassbaren Symptome bestehen. Ursache und Bedeutung dieser Befunde sind noch nicht abschließend geklärt. Über 60 % der Patienten weisen eine positive Eigen- oder Familienanamnese bezüglich allergischer Erkrankungen auf [4]. Junge Männer sind am häufigsten betroffen.

**Ätiologie und Pathogenese.** Die eosinophile Ösophagitis gehört in den Formenkreis der 1937 von Kajser beschriebenen eosinophilen Gastroenteritis [244]. Zumeist tritt diese Erkrankung isoliert im Ösophagus auf (Abb. 1.15). Die Erkrankung ist allergeninduziert, Th2-abhängig und Interleukin-5-vermittelt. Eine genetische Prädisposition ist in der Literatur beschrieben [70].

**Morphologie.** Endoskopisch kann man bei betroffenen Patienten im Ösophagus von einem Normalbefund bis hin zu Ringbildungen sowie weißlich erhabene Läsionen, die meist etwas größer als eine Glykogenakanthose, aber kleiner als ösophageale Papillome sind, alles sehen. Die Schleimhaut ist stark vulnerabel und kann erodiert sein. Längseinrisse fehlen, am häufigsten sind Stenosen mit Retention von Nahrungsmitteln. Endosonographisch ist die Ösophaguswand aufgrund eines begleitenden Ödems und durch die Infiltration tieferer Wandschichten verbreitert. In Extremfällen kann die Ösophaguswand 2 cm stark sein, was auf eine Beteiligung der Tunica propria (Fibrose), Submukosa und der Muscularis propria schließen lässt [68].

Mikroskopisch sieht man in Biopsien zumeist eine ausgeprägte hyperregenerative Ösophagopathie mit Verlängerung der epithelialen Stromapapillen sowie Verbreiterung der Basalzellschicht und einer subepithelialen Fibrose [165]. Charakteristisch und diagnostisch hinweisend sind zahlreiche diffus im Epithel verteilte eosinophile Granulozyten, die herdförmig immer wie-



**Abb. 1.15** Eosinophile Ösophagitis mit zahlreichen intraepithelialen eosinophilen Granulozyten. Typisch sind abszessartige Ansammlungen in der oberen Epithelhälfte. Die Tunica propria ist oft fibrosiert. Zusätzlich liegt immer ein stärkerer regenerativer Umbau vor (HE  $\times$  200)

der abszessartig zusammengelagert sind. Die mittlere Anzahl von eosinophilen Granulozyten beträgt 21 per HPF bei eosinophiler Ösophagitis. Der diagnostische Cut-off wird mittlerweile bei 15 per HPF gesehen [130]. Allerdings sollte diese Zahl nicht als alleiniger Maßstab gewählt werden und immer vom Ort der höchsten Dichte ausgegangen werden.

Wichtig ist der Nachweis auch einzelner eosinophiler Granulozyten im mittleren und proximalen Ösophagus. Im unteren Ösophagus kann es schwierig sein, die bei der gastroösophagealen Refluxkrankheit manchmal auftretenden eosinophilen Granulozyten von der eosinophilen Ösophagitis abzugrenzen [157]. Hilfreich ist hierbei die abszessartige Ansammlung von eosinophilen Granulozyten, die nur bei der eosinophilen Ösophagitis vorkommt. Im Rahmen einer eosinophilen Ösophagitis liegt zumeist eine sehr stark ausgeprägte Dilatation der Interzellulargaps vor und eine Fibrose der oft biotisch nicht mitgefassten Tunica propria.

**Differentialdiagnose.** Abgegrenzt werden sollte eine Infiltration des Ösophagus durch eosinophile Granulozyten, wie sie zum Teil bei Patienten mit asthmatischen Beschwerden gesehen werden kann. Diese Infiltrate eosinophiler Granulozyten schwanken jedoch mit der therapeutischen Einstellung der asthmatischen Beschwerden [230]. Im Rahmen der Refluxkrankheit finden sich Granulozyten nur in der Nachbarschaft von Epithelläsionen (Erosionen und Ulzera) bzw. bei Soor vor allem in den apikalen Zelllagen und sind nicht abszessartig zusammengelagert. Eosinophile Granulozyten kommen im normalen Ösophagusepithel nicht vor. In der Literatur werden eosinophile Granulozyten im Rah-

men einer Refluxkrankheit beschrieben. Bei Patienten mit Refluxkrankheit liegt allerdings in weniger als 2 % eine Infiltration mit eosinophilen Granulozyten vor und zwar in wesentlich geringerer Ausprägung als bei der eosinophilen Ösophagitis [242]. Liegen die eosinophilen Granulozyten zusammengeballt im Epithel, so besteht der hochgradige Verdacht auf das Vorliegen einer eosinophilen Ösophagitis, die mittels Stufenbiopsien aus dem unteren/mittleren und oberen Ösophagus bei Nachweis von eosinophilen Granulozyten in sämtlichen Stufen bestätigt werden kann. Die Anzahl der eosinophilen Granulozyten soll zur sicheren Diagnose einer eosinophilen Ösophagitis über 15/HPF liegen [130].

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Die Patienten klagen meist seit Jahrzehnten über eine quälende Odynophagie, Dysphagie und Bolusgefühle, insbesondere beim Schlucken faserhaltiger Nahrungsmittel [221, 222].

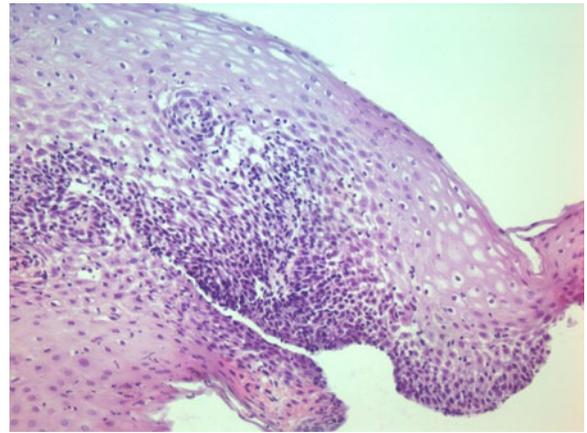
Bei einer Gruppe von Betroffenen können mittels einer Protonenpumpeninhibitortherapie Symptome und Infiltrate fast zum Verschwinden gebracht werden. Patienten mit eosinophiler Ösophagitis sprechen im Übrigen auf Mastzellstabilisatoren, Steroide [187] bzw. das in der Literatur nur an wenigen Patienten dokumentierte steroidsparende Montelukast an [11]. Alternativ kommt eine Neocate-Diät in Frage [113, 215, 216]. Eine kausale Behandlung ist nicht bekannt. Es kann sinnvoll sein, die Patienten in einer Allergieambulanz hinsichtlich Nahrungsmittelallergien untersuchen zu lassen [136]. Eosinophile Granulozyten sind im normalen Epithel der Speiseröhre nicht enthalten und treten im Rahmen einer Refluxerkrankung viel seltener auf, als bislang in der Literatur behauptet [157]. Therapeutisch haben sich topische Steroide [141] teils mit einer viskösen Präparation bewährt [122].

### Lymphozytäre Ösophagitis

**Definition.** Die lymphozytäre Ösophagitis ist durch eine vor allem parabasal bzw. parapapillär akzentuierte diffuse Infiltration des Plattenepithels durch Lymphozyten gekennzeichnet. Es ist immer noch nicht klar, ob wirklich eine eigene Entität vorliegt oder verschiedene Ursachen das histologische Bild bewirken können.

**Epidemiologie.** Man nimmt an, dass die lymphozytäre Ösophagitis bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung öfter beobachtet werden kann. Verlässliche Zahlen für die Allgemeinbevölkerung gibt es nicht.

**Ätiologie und Pathogenese.** Die Ätiologie ist unklar. Es besteht der Eindruck, dass lymphozytäre Infiltrate häufiger bei Patienten mit Motilitätsstörungen vorkommen und einer Kontaktdermatitis entsprechen könnten [181].



**Abb. 1.16** Lymphozytäre Ösophagitis mit diffusen peripapillär akzentuierten Lymphozyteninfiltraten. (HE×200)

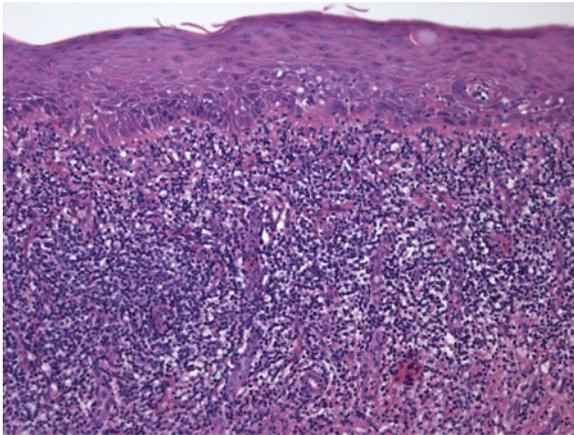
**Morphologie.** *Makroskopisch* liegt ein unauffälliger Ösophagus vor. *Mikroskopisch* finden sich parapapilläre Infiltrate intraepithelialer Lymphozyten (**Abb. 1.16**) im mittleren und oberen Ösophagus [181, 195].

**Differentialdiagnose.** Von der lymphozytären Ösophagitis müssen andere Grunderkrankungen wie z. B. Soor, Achalasie, Lichen ruber und Morbus Crohn abgegrenzt werden.

**Klinik.** Bislang ließen sich keine spezifischen Symptome oder Grundkrankheiten zuordnen. Die Betroffenen klagen oft über Dysphagie und Schluckstörungen.

### Ösophagitis bei Hauterkrankungen

Die Diagnose eines Lichen planus des Ösophagus ist wichtig, weil als präkanzerös angesehen [3, 131] (**Abb. 1.17**). Bekannt ist eine Ösophagusbeteiligung ebenfalls bei Morbus Darier [208], Acanthosis nigricans [121] und blasenbildenden Erkrankungen wie Pemphigus und Pemphigoid (**Abb. 1.18**). Das histologische Bild der Mundschleimhaut, Pharynx- und Ösophagus-schleimhaut ist identisch mit den Veränderungen der äußeren Haut. Dabei können Schleimhäute und Epidermis gleichermaßen oder unabhängig voneinander befallen sein. Klinisch können die Patienten über Heiserkeit, Kratz- oder Fremdkörpergefühle berichten oder weitgehend asymptomatisch sein. Biopsisch können Erosionen mit frischen Fibrinabscheidungen sowie Einblutungen vorliegen. Die Basalzellschicht weist zumeist eine blasige Degeneration auf, sie ist diffus von Lymphozyten durchsetzt, wobei die Hauptmasse der Entzündungszellen jedoch in der Submukosa liegt.



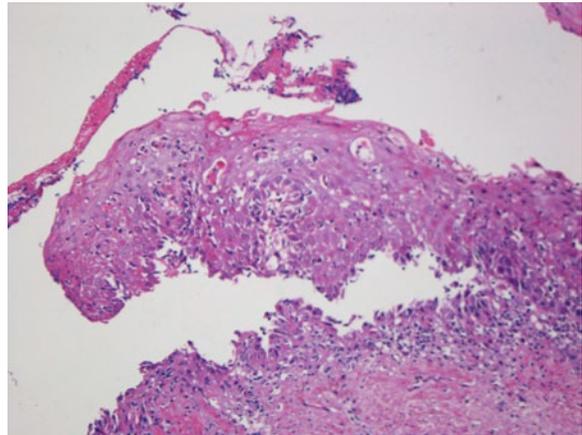
**Abb. 1.17** Lichen ruber mucosae des Ösophagus mit den typischen subepithelialen dichten lymphoplasmazellulären Entzündungsinfiltraten (HE  $\times 200$ )

Bei bullösen Erkrankungen kann die Epithelschicht je nach Erkrankung innerhalb des Epithels, oberhalb oder unterhalb der Basalzellschicht abgehoben sein. Diese Patienten haben eine schwere Dysphagie. Beim Pemphigus vulgaris ist das vulnerable zumeist blutende Epithel abgehoben und zeigt histologisch eine Akantholyse der Epithelzellen mit suprabasaler Blasenbildung [184, 200]. Mit Hilfe der Immunfluoreszenz können die typischen interzellulären IgG-Ablagerungen nachgewiesen werden. Die Blasen enthalten oft Aggregate eosinophiler Granulozyten. Stenosen und Obstruktionen des Ösophagus sind zwar im Rahmen eines Pemphigus beschrieben, aber der Zusammenhang ist nicht geklärt.

Ungefähr 25 % der Patienten mit bullösem Pemphigoid weisen Schleimhautläsionen auf, insbesondere eine Stomatitis mit Erosionen und Bullae. Bei Ösophagusbeteiligung ist zumeist der gesamte Ösophagus diffus mit Erosionen und Einblutungen befallen. Die Blasenbildung liegt bei dieser Erkrankung subepithelial. Die Blasen enthalten eosinophile und neutrophile Granulozyten sowie Fibrin. Lineare IgG-Ablagerungen finden sich durch die Immunfluoreszenz entlang der Basalmembran.

### Graft-versus-host Disease (GvHD)

Patienten klagen zuweilen über Dysphagie und klinisch können Motilitätsstörungen nachweisbar sein. Das führende histologische Kriterium der GvHD ist die Apoptose; es liegen granulozytär durchsetzte Nekrosen, Apoptosen und regeneratoische Veränderungen des Epithels mit neutrophilen und eosinophilen Granulozyten sowie Lymphozyten vor [161]. Diese Veränderungen können im gesamten Ösophagus vorkommen. Eine chronische GvHD zeigt eine Fibrose der Tunica



**Abb. 1.18** Pemphigoid des Ösophagus mit suprabasaler Spaltbildung. Eine deutliche Eosinophilie des Entzündungsinfiltrats muss nicht immer vorliegen. Bei schlecht abheilenden Ösophagitiden sollte immer an die Möglichkeiten eines Pemphigoids oder Pemphigus gedacht werden. Im Idealfall sieht man die diagnoseweisenden suprabasalen Spaltbildungen mit eosinophilen Granulozyten (HE  $\times 200$ )

propria und der Submukosa, jedoch nicht der Muscularis propria [149].

### Morbus Behçet

**Definition.** Der Morbus Behçet ist durch eine Vaskulitis gekennzeichnet, die zu unterschiedlich ausgeprägten Erosionen oder Ulzerationen führt.

**Epidemiologie.** Bei Morbus Behçet können Läsionen im gesamten Gastrointestinaltrakt auftreten. Weniger als 50 Fälle einer ösophagealen Beteiligung wurden bislang in der Literatur beschrieben. Die meisten Fälle sind in Japan beschrieben worden. Das Alter der Patienten schwankt in den japanischen Serien zwischen 12 und 71 Jahren. Es sind 1,5-mal mehr Männer als Frauen betroffen [265].

**Ätiologie.** Die Ursache der Erkrankung ist unbekannt.

**Morphologie.** *Makroskopisch* findet sich charakteristischerweise neben den ösophagealen Läsionen eine Kombination von Stomatitis aphthosa, entzündlichen Augenerkrankungen (Episkleritis, Uveitis, Konjunktivitis und Hypopyon-Iritis) und genitalen Ulzera. Aus Japan liegen genaue endoskopische Beschreibungen des Krankheitsbildes vor: Meist ist der mittlere oder obere Ösophagus von den atypischen und bizarren Läsionen betroffen. Die Erosionen und Ulzera sowie Stenosen sind von einer ausgeprägten umgebenden Entzündung

begleitet [156]. Das *mikroskopische* Bild ist unspezifisch und zeigt allenfalls ischämische Nekrosen, die aufgrund der Vaskulitis kleiner Gefäße entstehen (Abb. 1.19). Oft geht aber bereits ein längerer Krankheitsverlauf voraus, so dass die Läsionen nicht mehr ischämisch (homogen-eosinophil) mit spärlich granulozytär durchsetzten Fibrinschleiern sind, sondern die Diagnose nur mit Hilfe der Klinik zu stellen ist. Die zugrunde liegende Angiitis ist meist biotisch nicht zu sichern [6].

**Differentialdiagnose.** Differentialdiagnostisch muss an die Aphthosis Touraine gedacht werden. Hier besteht neben den Veränderungen des Gastrointestinaltrakts und des Genitale zusätzlich eine Beteiligung des Respirationstrakts. Für den Morbus Behçet (synonym: Aphthosis Touraine, Adamantiades-Behçet disease, maligne Aphthosis) wird eine entzündliche Genese bei genetischer Prädisposition angenommen, die mit oralen Ulzera beginnt und eine schlechte Prognose bei systemischer Ausbreitung besitzt [53]. Die Aphthosis Touraine kann endemisch in Ostasien, China, Japan, Korea, Iran und der Türkei beobachtet werden [269]. Histologisch liegen unspezifische Ulzera vor, eine Vaskulitis lässt sich nur sehr selten bis gar nicht in Biopsien nachweisen. Die Diagnose wird klinisch gestellt. Als Initialereignis werden bakterielle (Streptokokkus) oder virale (Herpes) Infektionen zusammen mit einer genetischen Prädisposition diskutiert.

**Klinik und Prognose.** Am häufigsten ist eine Dysphagie, gefolgt von Brustschmerzen. Aber es gibt auch Fälle ohne jegliche Ösophagusbeteiligung. Die Behandlung sieht eine Immunsuppression, beispielsweise durch Steroide und oder monoklonale Antikörper vor [51]. Der Gastrointestinaltrakt ist in bis zu 60% durch eine Arteriitis mesenterica oder spontane Perforationen beteiligt [79].

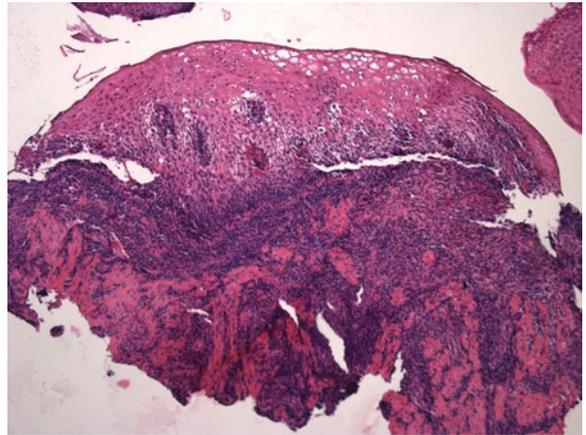
## Morbus Crohn

**Definition.** Eine Crohn-Beteiligung des Ösophagus manifestiert sich wie im Darm mit diskontinuierlichen Läsionen.

**Epidemiologie.** Die Häufigkeit einer Ösophagusbeteiligung bei Morbus Crohn (Abb. 1.20) liegt bei 1,8–2,4% [182]. Die Läsionen werden meist bei bekanntem Morbus Crohn gefunden [26]. In weniger als 1% kommt ein isolierter ösophagealer Befall vor [166].

**Ätiologie.** Sie ist unbekannt.

**Morphologie.** *Makroskopisch* finden sich kleine teils auch singuläre diskontinuierlich verteilte Erosionen und Ulzerationen, aber auch flächenhaft ausgebildete,

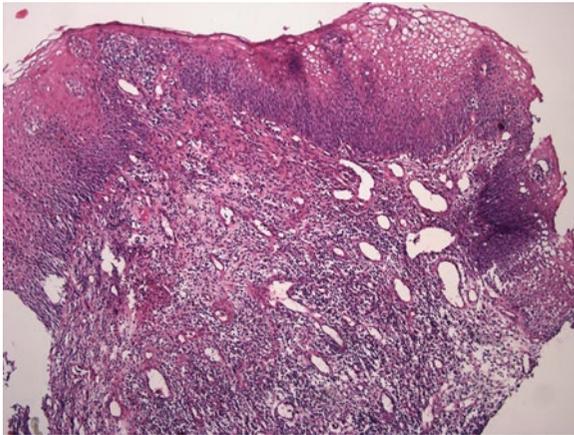


**Abb. 1.19** Morbus Behçet des Ösophagus mit unspezifischem Entzündungsinfiltrat. Die Diagnose kann letztendlich nur in Kenntnis der Anamnese und Klinik als Ausschlussdiagnose gestellt werden (HE×100)

schlecht heilende Läsionen mit schwersten Verläufen. *Mikroskopisch* liegt meist nur ein kapillarreiches Granulationsgewebe bei Erosionen oder Ulzera vor [252]. Die typischen Epitheloidzellgranulome bzw. Riesenzellen lassen sich nur selten sichern [49]. Eine Beobachtung aus der Routinediagnostik ist, dass bei Crohn-Beteiligung des Ösophagus in den Biopsiepartikeln immer reichlich Tunica propria erfasst ist, was außer bei Morbus Crohn nur selten beobachtet wird. Zusätzlich sind in der Lamina propria auffällige Lymphozytenaggregate und Lymphfollikel nachweisbar. *Immunhistochemisch* weist das unauffällige ösophageale Epithel bei einem Drittel der Patienten eine transepitheliale Expression von HLA-DR auf. Dies konnte bislang nur bei Morbus Crohn-Patienten beobachtet werden [167].

**Differentialdiagnose.** In der Literatur sind nur wenige symptomatische Fälle einer Ösophagusbeteiligung bei Sarkoidose beschrieben. Zumeist lag eine Dysphagie vor. Einmal wurde bei einem Patienten mit Sarkoidose eine Ösophagusstenose beschrieben [258]. Die histologischen Veränderungen mit den typischen Epitheloidzellgranulomen entsprechen denen, die im gesamten Körper bei Patienten mit Sarkoidose beschrieben werden. Differentialdiagnostisch abgegrenzt werden müssen andere granulomatöse Erkrankungen wie Morbus Crohn oder die Tuberkulose, die nicht immer verkäsende Granulome aufweisen muss. Endoskopisch kann das Bild variabel sein [159]. Nach tuberkulostatischer Therapie können die Läsionen der Tuberkulose in Form nichtverkäsender Granulome noch Jahre persistieren, ohne dass ein aktiver Prozess vorliegt.

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Die Symptomatik richtet sich nach der Ausprägung des Ösophagusbefalls



**Abb. 1.20** Morbus Crohn des Ösophagus. Selten sind Granulome oder Riesenzellen vorhanden. Die Diagnose kann letztendlich nur in Kenntnis der Anamnese und Klinik gestellt werden (HE  $\times$  100)

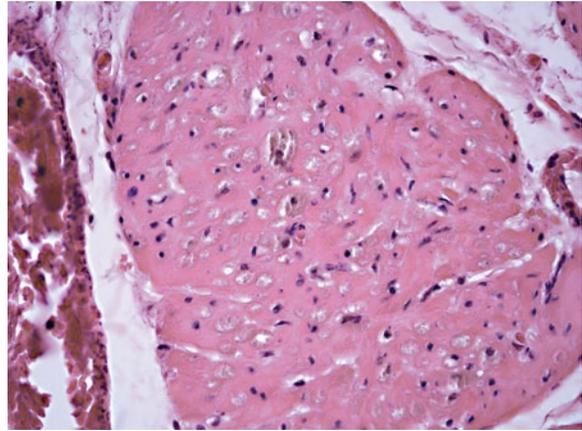
und reicht von einer Dysphagie bis hin zu ausgeprägten Schluckstörungen. Mit der therapeutischen Einstellung des Morbus Crohn bessert sich auf das entzündliche Bild im Ösophagus.

### Colitis ulcerosa

Eine Ösophagitis bei Patienten mit Colitis ulcerosa wird in der Literatur wenige Male in der in Form unspezifischer Erosionen und Ulzera erwähnt [10, 192]. Denkbar wären in diesen Fällen eine Kombination mit GERD bzw. das Vorliegen eines Morbus Crohn. Im Routineeingendegut kann im Allgemeinen eine Ösophagusbeteiligung bei Colitis ulcerosa nicht dokumentiert werden. Bei ösophagealen Läsionen sollten primär eine GERD und ein Morbus Crohn ausgeschlossen werden und bei entsprechendem endoskopischem Bild auch an eine (virale) Infektion unter Immunsuppression.

### Amyloidose

Amyloidablagerungen können bei allen Formen der Amyloidose in bis zu 100 % der Patienten auch im Ösophagus vorkommen [58]. Das Amyloid wird in den Gefäßwänden, der Muskulatur sowie den Nervenplexus abgelagert. Speziell die Blutgefäße der Submukosa sind oft betroffen und die Diagnose lässt sich meist schon in der HE-Färbung stellen. Eine Refluxösophagitis wird überproportional häufig bei diesen Patienten beschrieben. Die Motilität ist gestört [194]. Bei einigen Patienten soll sich sogar eine Achalasie entwickelt haben [45].



**Abb. 1.21** Lipofuszinose der Ösophagusringmuskulatur (HEÖl  $\times$  1000)

### Brown-Bowel-Syndrom (Zeroidlipofuszinose)

Die Zeroidablagerung (**Abb. 1.21**) im Rahmen eines sog. Brown-Bowel-Syndroms, in der Regel bei Vitamin-E-Mangel (z. B. durch Malabsorption oder bei chronischer Pankreatitis) [219], liegt charakteristischerweise in der glatten Muskulatur zum Beispiel des Kolons vor [246]. Die Ablagerungen finden sich häufig systemisch [171]. Auch in der Gallenblase und der Ösophaguswand [225] wurden die Ablagerungen schon beschrieben. Die dunkelbraunen Granula sind bereits in der HE-Färbung sichtbar und lassen sich deutlicher in einer PAS Reaktion, Giemsa-Färbung oder der Methamin-Versilberung darstellen, sie sind darüber hinaus Oil-red-O-positiv.

### Andere seltene Ösophaguserkrankungen

#### Myasthenia gravis

Obwohl eine Beteiligung glatter Muskulatur bei der Myasthenia gravis üblicherweise nicht vorkommt [138], wurde bei einigen Betroffenen ein Ödem der Muscularis propria des Ösophagus mit teils fettiger Degeneration von Muskelfasern beschrieben [98]. Darüber hinaus klagten viele Patienten über eine Dysphagie [114, 140].

#### Myotone Dystrophie

Man kann eine angeborene und eine adulte Form der myotonen Dystrophie (Steinert) abhängig vom Mani-

festationsalter beobachten. Ursächlich liegt ein genetischer Defekt auf dem Chromosom 19 mit Trinukleotid-Repeat-Expansion vor. Die Diagnose kann über eine Messung der elektrischen Muskelaktivität gestellt werden. Im Verlauf der adulten Form kommt es zu einer fortschreitenden Muskelschwäche besonders im Gesicht-Hals-Bereich, wobei der Ösophagus fast immer mitbetroffen ist. Die Atrophie betrifft die glatte und die quergestreifte Muskulatur. Manometrisch liegen ein erniedrigter oberer Sphinkterdruck sowie eine erniedrigte peristaltische Amplitude vor [56]. Der untere Ösophagussphinkter zeigt bei den Betroffenen keine Auffälligkeiten [119]. Die typischen histologischen Veränderungen finden sich vor allem im oberen Ösophagus in Form von Nekrosen und Regeneratbildung der quergestreiften Muskulatur sowie Kaliberschwankungen und atypischen Aufzweigungen der Muskelfasern [44]. Die Zellkerne liegen zentral und sind pyknotisch. Die glatte Muskulatur im mittleren und unteren Ösophagus zeigt keine Auffälligkeiten. In einem Fall wurde eine Kombination mit einem Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre beschrieben [234].

### Okulopharyngeale Myopathie

Unter den progressiven Muskeldystrophien führt besonders häufig die okulopharyngeale Myopathie zu Dysphagien durch Befall der Ösophaguskulatur [176]. Histologische Veränderungen sind unspezifisch [255].

### Hyperthyreoidismus und Hypothyreoidismus

Hyperthyreoidismus beschleunigt und Hypothyreoidismus [54] verzögert die Nahrungspassage im Gastrointestinaltrakt [204]. Funktionelle Störungen des Ösophagus können bei Schilddrüsenerkrankungen auftreten [153]. Patienten mit thyreotoxischer Myopathie können klinisch eine Dysphagie zeigen [145].

### Hyperparathyreoidismus

Eine Dysphagie kommt bei Hyperparathyreoidismus selten vor [71]. Eine derartige „Beteiligung“ ist erst bei zwei Patienten beschrieben worden [170]. Eine Kombination mit anderen ösophagealen Erkrankungen findet sich ebenfalls in der Literatur [93].

### Urämie

Im Rahmen einer Urämie soll eine Ösophagitis beobachtet werden können, wobei eine histologische Beschreibung allerdings nicht angegeben wird [31]. Des Öfteren wurden in der Literatur obere gastrointestinale Blutungen beschrieben [40, 61], auch Motilitätsstörungen sind beschrieben [112]. Dezierte Literaturangaben zu typischen histologischen Veränderungen im Ösophagus bei Urämie liegen nicht vor.

### Diabetes mellitus

Patienten mit Diabetes mellitus können aufgrund der Mikroangiopathie sowie Neuropathie eine Verlangsamung der peristaltischen Kontraktionen und eine verzögerte Erschlaffung des unteren Ösophagussphinkters beim Schluckakt aufweisen [65], die bei manifester Neuropathie zunehmen [164]. Eine Assoziation mit Adenokarzinomen des distalen Ösophagus (Barrett) wird verneint [193]. Beschreibungen typischer histologischer Veränderungen liegen nicht vor [81]. Zuweilen kommt es jedoch vor, dass Patienten sich mit ausgedehnten Erosionen und Ulzera vorstellen, die unter hochdosierter Protonenpumpeninhibitorthherapie zur Reduktion der Magensäure nicht abheilen. Bei diesen Patienten ist unbedingt der Blutzuckerspiegel zu kontrollieren. Die Läsionen heilen meist wie bei der äußeren Haut nach eingestelltem Blutzucker schnell ab.

### Paraneoplastische Neuropathie, alkoholische Neuropathie

Intestinale Pseudoobstruktionen sowie Subileuszustände sind schon häufiger bei Patienten mit paraneoplastischer viszeraler Neuropathie [41], alkoholischer Neuropathie und verschiedenen anderen Erkrankungen, einhergehend auch mit Motilitätsstörungen des Ösophagus beschrieben worden [260]. Diese Störungen beruhen im Ösophagus auf Veränderungen der glatten Muskulatur und Degeneration des Auerbach-Plexus [133].

### Wegener-Granulomatose

Gastrointestinale Manifestationen der Wegener-Granulomatose sind ungewöhnlich, obwohl meist eine systemische Erkrankung besteht. Allerdings gibt es einige vereinzelte Fallbeschreibungen in der Literatur mit Be-

teiligung von Dünndarm, Kolon, Pankreas, Ösophagus (erosive Veränderungen) [64] und Mundschleimhaut [217].

### Morbus Wilson (hepatolentikuläre Degeneration)

Häufig klagen die betroffenen Patienten mit Morbus Wilson über eine Dysphagie [87, 223], ohne dass genaue Schilderungen histopathologischer Veränderungen in der Literatur vorliegen.

### Ösophagusbeteiligung bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems

#### Morbus Parkinson

**Epidemiologie.** Ungefähr die Hälfte der Parkinson-Patienten berichtet über eine Dysphagie [34, 177], wenn auch nicht sehr ausgeprägt [137].

**Ätiologie und Pathogenese.** Möglicherweise sind Lewy-Körperchen das Ergebnis einer Veränderung des neurofilamentären Stoffwechsels oder Transports durch eine nicht geklärte Schädigung mit Anhäufung von Zytoskelettbestandteilen dar und damit ursächlich für die Motilitätsstörungen des Ösophagus bei Morbus Parkinson.

**Morphologie.** *Makroskopisch* liegt zumeist ein unauffälliger Ösophagus mit regelrechter Schleimhaut vor. *Mikroskopisch* können am Operations- oder Obduktionsmaterial Lewy-Körperchen auch in den Ganglien des Auerbach- und seltener im Meissner-Plexus beobachtet werden. Die Lewy-Körperchen können intraneuritisch, intraneural teilweise auch extrazellulär auftreten. *Immunhistochemisch* lassen sich die in der HE-Färbung tief eosinophilen Lewy-Körperchen durch eine Anti-Ubiquitin und Anti-alpha-Synuclein-Reaktion darstellen.

**Differentialdiagnose.** Es müssen andere Erkrankungen mit Nachweis von Lewy-Körperchen ausgeschlossen werden (z. B. diffuse Lewy-Körperchen-Krankheit).

**Klinik und Prognose.** Nahezu die Hälfte aller Parkinson-Patienten klagen über eine Dysphagie. Die Motilitätsstörung betrifft meist den unteren Ösophagus [250]. Die Prognose richtet sich nach der therapeutischen Einstellung des Morbus Parkinson.

### Weitere Erkrankungen des zentralen Nervensystems

Hirnstammläsionen (Trauma, Ischämie, Insult, Tabes dorsalis, bulbäre Poliomyelitis) können zu Dysphagien führen. Im Rahmen der myatrophen Lateralsklerose sind ebenfalls ösophageale Motilitätsstörungen bekannt. Bei der familiären Dysautonomie (Riley-Day-Syndrom) kommt es neben den angeboren Störungen des vegetativen Nervensystems zu Schluckstörungen durch eine verzögerte Öffnung des oberen Ösophagus-sphinkters [92]. Schwere Schluckstörungen treten auch auf beim sog. Stiff-man-Syndrom (symmetrische progressive Muskelstarre vor allem der Hals und Kopfmuskulatur) durch mangelnde Hemmung der motorischen Vorderhornzellen im Rückenmark durch spezifische Interneurone [224, 237].

### Benigne Hyperplasie – Glykogenakanthose

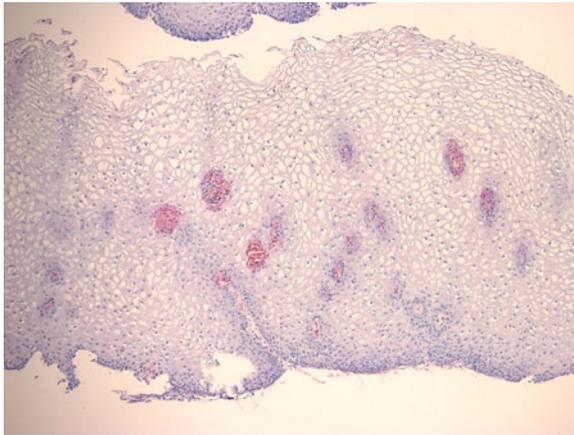
**Definition.** Eine fokale weißliche Epithelläsion, bestehend aus reichlich glykogenspeichernden Plattenepithelzellen [236].

**Epidemiologie.** Die Glykogenakanthose wurde bei Autopsien in bis zu 23 % der Fälle beschrieben und findet sich im höheren Erwachsenenalter mit männlicher Prädominanz.

**Ätiologie und Pathogenese.** Ätiologisch wird ein fragwürdiger Zusammenhang mit saurem Reflux bei Kardiainsuffizienz diskutiert. Mehr als 2/3 Drittel der Betroffenen leiden an einer gastroösophagealen Refluxkrankheit [77]. Alkohol- und Nikotinabusus sind keine Risikofaktoren.

**Morphologie.** *Endoskopisch* imponieren vor allem im distalen Ösophagus multiple kleine weißliche Erhabenheiten von wenigen Millimetern Durchmesser, die längs auf den Schleimhautfalten lokalisiert sind [74]. Mit Lugol-Lösung lässt sich eine tief dunkelbraune Anfärbung zur besseren Visualisation erreichen. *Mikroskopisch* besteht eine umschriebene Akanthose des oberen Plattenepithels mit vergrößerten, glykogenreichen PAS positiven Zellen [17] (Abb. 1.22).

**Differentialdiagnose.** Die *pseudoepitheliomatöse Hyperplasie* bezeichnet die grobzipflige Ausziehung der Reteleisten im Ösophagus bei erhaltener Basalzellschicht (Abb. 1.23). Diese Veränderung darf nicht mit einer plattenepithelialen Neoplasie verwechselt werden [88]. Mitosen kommen vor, sind jedoch aufgrund der regenerativen Natur der Läsion bedeutungslos. Die

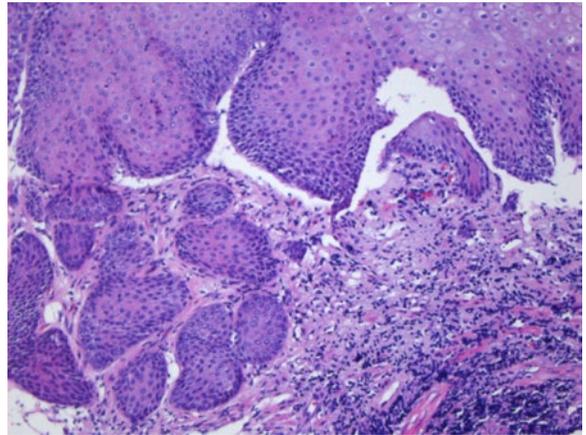


**Abb. 1.22** Glykogenakanthose mit typischem aufgehelltem (optisch leerem) Zytoplasma (HE  $\times$  200)

Epithelschichtung ist trotz regenerativer Veränderungen (Basalzellhyperplasie, Papillenelongation) erhalten. Die pseudoepitheliomatöse Hyperplasie kann am Rand von Erosionen und Ulzera, aber auch oberhalb eines Granularzelltumors beobachtet werden [126]. Eine pseudoepitheliomatöse Hyperplasie kann auch im Randbereich von Karzinomen des distalen Ösophagus vorkommen.

Die *Leukoplakie* ist ungenau definiert. In der Literatur wird die endoskopische Beschreibung eines „weißen Flecks“ oft mit der histologischen Diagnose einer Keratose verwechselt. Keine Klarheit besteht darüber, ob es Leukoplakien im Ösophagus wirklich gibt. Wenn doch, so muss die Leukoplakie sehr selten sein. In der Literatur sind die beschriebenen Leukoplakien praktisch immer fehlinterpretierte Glykogenakanthosen gewesen [100]. Aus diesem Grund kann eine genaue prognostische Wertung derartiger Läsionen nicht gemacht werden. Im Mundbereich gelten Leukoplakien als fakultative Präkanzerosen, die entsprechend therapiert (abgetragen) werden müssen. Im Ösophagus gibt es diesbezüglich keine sicheren Daten.

Die zumeist paraneoplastisch bei Magenkarzinomen auftretende *Acanthosis nigricans* kann neben der äußeren Haut auch die Schleimhaut des Ösophagus betreffen [121, 206]. Vor allem aus Japan liegen einige wenige Fallbeschreibungen vor [103]. Histologische Veränderungen sollen aus fein-granulären Erhabenheiten mit epithelialer Hyperplasie und Papillomatose bestehen [104]. Eine Pigmentierung scheint nicht immer vorzuliegen. Die histologischen Veränderungen müssen jedoch aufgrund unzureichender Angaben in den jeweiligen Fallbeschreibungen vorsichtig interpretiert werden. Ursächlich wird eine TGF- $\alpha$ -Sekretion des Tumors angenommen [259]. Eine vollständige Rückbildung nach Gastrektomie ist beschrieben [235].



**Abb. 1.23** Pseudoepitheliomatöse Hyperplasie mit breiten und plumpen oft zahlreichen Epithelzapfen in der Tunica propria des Ösophagus als Restzustand einer vorangegangenen Schädigung. Die Läsion darf bei Fehlen neoplastischer Veränderungen des Epithels nicht mit einer Neoplasie verwechselt werden (HE  $\times$  200)

**Klinik und Prognose.** Die Glykogenakanthose gilt als harmlos und verursacht keine Symptome. Eine Entartung ist nicht beschrieben.

## Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)

**Definition.** Als *gastroösophagealer Reflux* wird der Rückfluss von Magen- oder manchmal auch Duodenalinhalt in den Ösophagus bezeichnet. Eine *gastroösophageale Refluxkrankheit* (GERD) liegt dann vor, wenn dieser Rückfluss Beschwerden und Komplikationen ausgelöst hat, die den Patienten in seiner Lebensqualität beeinträchtigen (sog. Montreal-Konsensus) [2a]. Die Erkrankung kann sich ösophageal und extra-ösophageal manifestieren [50]. Als *Refluxösophagitis* werden solche Formen der GERD bezeichnet, die endoskopisch und/oder histologisch zu fassbaren Entzündungsreaktionen der Ösophagusschleimhaut geführt haben.

**Epidemiologie.** GERD ist eine der häufigsten Erkrankungen überhaupt und wird vielfach als Wohlstandserkrankung gesehen. Ungefähr 20–30 % der Bevölkerung der Industriestaaten klagen über Refluxbeschwerden. In den USA leiden 21–44 % der Menschen an Sodbrennen, bei 10–20 % besteht eine Refluxkrankheit und bei 2–5 % eine Refluxösophagitis. Im unselektierten Krankengut einer Allgemeinarztpraxis sind über 50 % der Patienten refluxkrank. Nur 1/3 dieser Patienten weist endoskopisch sichtbare Läsionen der Speiseröhre auf. Ebenfalls etwa 1/3 der Patienten sucht wegen der Beschwerden einen Arzt auf [95].

**Ätiologie und Pathogenese.** Pathogenetisch liegt der gastroösophagealen Refluxkrankheit eine Insuffizienz des unteren Ösophagussphinkters mit vermehrten transienten Relaxationen des Sphinkters vor, die zu einem Fluss eines *sauren Refluates* in den Ösophagus mit entsprechender Epithelschädigung führt. Seltener kann es auch zu einem *alkalischen Reflux* kommen, z. B. infolge eines insuffizienten Verschlusses des Magenpförtners. Ein temporärer geringgradiger Reflux von Mageninhalt in die distale Speiseröhre ist physiologisch. Ein pathologischer Reflux wird dann diagnostiziert, wenn bei aufrechter Position eine verlängerte Kontaktzeit von Magenrefluat im unteren Ösophagus mit einem pH-Wert unter 4 wenigstens über 6 % der 24-Stunden-Messzeit bei der Langzeit-pH-Metrie gemessen wird (mindestens über 1 Stunde pro Tag).

Ursächlich werden verschiedene Mechanismen für das Auftreten von saurem Reflux in die Speiseröhre angeschuldigt (s. folgende Übersicht). Während die Rolle von Alkohol- und Nikotinkonsum für die Entstehung der GERD eher überschätzt worden ist, steigt bei Kombination von Übergewicht und Vorliegen einer Hiatushernie das GERD-Risiko auf das 9fache des Risikos ohne Hiatushernie [240]. Selten können auch Magenschleimhauterkrankungen im proximalen Ösophagus bei entsprechender Größe Beschwerden wie Globusgefühl auslösen.

#### Mechanismen der GERD

- Insuffizienz des unteren Ösophagussphinkters mit vermehrten transienten Relaxationen, durch Übergewicht, bestimmte Medikamente [209], vermehrte Magensäureproduktion (z. B. Zollinger-Ellison-Syndrom, eine Helicobacter-Infektion ist als Ursache inzwischen durch viele Studien ausgeschlossen) sowie Alkohol (fraglich)
- Motilitätsstörungen
- Verzögerte Magenentleerung
- Stenosen
- Eine gestörte Clearance des Ösophagus
- Verminderte Resistenz des Plattenepithels
- Übertritt von duodenalen Fetten mit relaxierender Wirkung auf den Ösophagussphinkter
- Hormonelle Einflüsse: Gastrin und Cholinergika steigern den Sphinkterdruck, während Sekretin, Glukagon, Cholezystokinin und Prostaglandine den Gastrineffekt inhibieren [178].

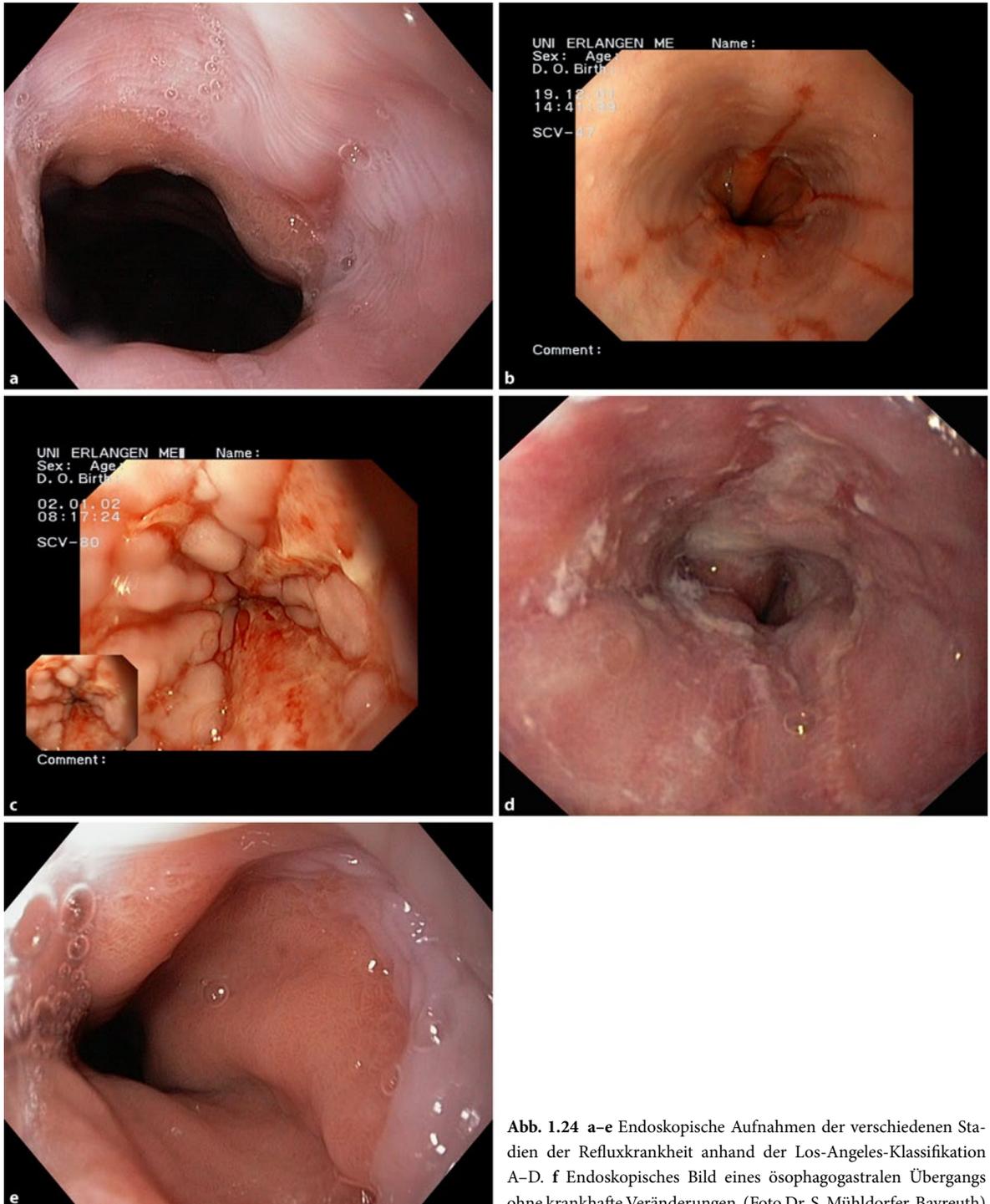
**Morphologie.** *Makroskopie:* Nur in einem Drittel der Patienten mit klinischer GERD finden sich endoskopisch Erosionen und Ulzera. In der Mehrzahl sind nur relativ diskrete Veränderungen wie Rötung und Strei-

fenbildung nachweisbar. Mit Hilfe von Magnifikationsendoskopen konnte gezeigt werden, dass als früheste endoskopisch fassbare Läsion bei GERD im distalen Ösophagus vaskuläre Veränderungen auftreten, sog. punkt- oder kommaförmige Gefäßerweiterungen. Gleichzeitig verschwinden die sich als feines Venennetz in der normalen Ösophagusschleimhaut nachweisbaren Palisadenvenen, deren unteres Ende in Japan für die Definition des ösophagogastralen Übergangs herangezogen wird [227]. Werden diesen Patienten Protonenpumpeninhibitoren verabreicht, so bilden sich die kommaförmigen Blutgefäße wieder zurück und die Palisadenvenen werden wieder sichtbar, was somit für deren Assoziation mit einer frühen Form der Refluxkrankheit spricht. Diese frühesten refluxinduzierten Veränderungen betreffen die distalen 2 cm der Speiseröhre und zwar eher im Bereich der Hinterwand [57] und der rechten Ösophaguswand (kleine Krümmung), oft auf den Faltenkämmen (s. Abb. 1.26). In den Faltenältern enden die Ausführungsgänge der Bikarbonat-sezernierenden und damit säureneutralisierenden submukösen Drüsen des Ösophagus. Die Faltenkäämme springen am stärksten in das Lumen vor und sind deshalb möglicherweise bei Kontraktionen des unteren Ösophagus zusätzlich höheren mechanischen Belastungen ausgesetzt.

Zur Beschreibung dieser nach Schweregrad unterschiedlichen endoskopischen Befunde wurden zahlreiche Klassifikationsschemata beschrieben; in Deutschland ist die Savary-Miller-Klassifikation [201] am gebräuchlichsten. Die Los-Angeles-Klassifikation [9, 142] (Abb. 1.24) ist die am besten validierte Graduierung und wird vor allem in Studien eingesetzt. Eine weitere Klassifikation wird aufgrund der zugrunde liegenden Befundkriterien als MUSE bezeichnet (Übersicht in Tab. 1.2).

*Mikroskopie:* Standardisierte Kriterien zur histologischen Diagnose der Refluxkrankheit wurden lange kontrovers diskutiert [254]. Die mikroskopischen Veränderungen bei GERD sind für sich genommen nicht spezifisch und müssen im klinischen Kontext (Anamnese, Medikamente o. Ä.) sowie in Zusammenschau der Einzelkriterien interpretiert werden:

- *Regeneratorische Verbreiterung der Basalzellschicht (Basalzellhyperplasie).* Normalerweise umfasst die Basalzellschicht etwa 1–4 Zellen (<15 % des Plattenepithels). Eine Verbreiterung auf >25 % der Epithelbreite, insbesondere 2–3 cm oberhalb der Z-Linie, sprechen für GERD; ebenso das Auftreten von Mitosen, die im Normalepithel selten sind.
- Als weitere Veränderung bei GERD kommt es zur *regeneratorischen Elongation der Stromapapillen* (die dilatierte Kapillaren enthalten) bis in das obere Epitheldrittel [101, 102, 129].
- Der Nachweis einer erhöhten Anzahl von *intraepithelialen Lymphozyten, neutrophilen oder eosinophilen*



**Abb. 1.24** a–e Endoskopische Aufnahmen der verschiedenen Stadien der Refluxkrankheit anhand der Los-Angeles-Klassifikation A–D. f Endoskopisches Bild eines ösophagogastralen Übergangs ohne krankhafte Veränderungen. (Foto Dr. S. Mühlendorfer, Bayreuth)

*Granulozyten* ist teilweise als besonders spezifisch für GERD beschrieben worden. Neutrophile Granulozyten finden sich praktisch nur im Randbereich von Erosionen und Ulzera. Lymphozyten und eosinophile Granulozyten finden sich vermehrt am Rande von Läsionen und kommen im normalen Plattenepi-

thel nicht vor. Intraepitheliale Lymphozyten in Form von CD3-positiven T-Zellen mit einem variierenden Anteil S-100-positiver antigenpräsentierender Zellen sind bei der Refluxkrankheit erhöht, allerdings gibt es bislang keine kontrollierten Studien, die diesen eher unspezifischen Befund weiter graduieren. Eo-

Tab. 1.2 Vergleichende Aufstellung der Klassifikationen der gastroösophagealen Refluxkrankheit

a) Los Angeles Graduierung der Refluxkrankheit				
Grad	Beschreibung			
Grad A	Ein oder mehrere „mucosal breaks“ nicht länger als 5 mm, keiner über 2 Falten ausgedehnt			
Grad B	Ein oder mehrere „mucosal breaks“ länger als 5 mm in der Länge, jedoch nicht über 2 Falten ausgedehnt			
Grad C	„Mucosal breaks“, die über 2 Falten ausgedehnt sind, aber weniger als 75 % der Zirkumferenz ausgedehnt sind			
Grad D	„Mucosal breaks“, die auf mehr als 75 % der Zirkumferenz ausgedehnt sind			
<i>Optional:</i>				
Grad N	Refluxkrankheit mit unauffälligem endoskopischem Befund ohne Minimalveränderungen und ohne „mucosal breaks“			
Grad M	Minimalveränderungen, jedoch keine „mucosal breaks“			
b) Savary-Miller Klassifikation (v. a. in Deutschland gebräuchlich)				
Stadium	Beschreibung			
Stadium 0	Rötung, Kardiainsuffizienz ohne Erythem			
Stadium I	Einzelne oder mehrere nichtkonfluierende Erosionen mit Erythem oder Exsudat			
Stadium II	Konfluierende Erosionen/ulzeröse Defekte, die nicht die gesamte Zirkumferenz betreffen			
Stadium III	Läsionen, die die komplette Zirkumferenz betreffen, ohne Nachweis einer Stenose			
Stadium IV	Chronische Veränderungen (Ulkus) mit Narben (Fibrose, Stenose, Barrett)			
Stadium IVa	Zylinderepithelmetaplasie mit Ulkus			
Stadium IVb	Striktur mit Stenosen			
c) MUSE-Klassifikation [9]				
Stadium	Metaplasie	Ulkus	Striktur	Erosion
0	Nein (M0)	Nein (U0)	Nein (S0)	Nein (E0)
1 (gering)	1 Streifen (M1)	Übergangsulcus (U1)	Weiter als 0,9 cm (S1)	Auf Faltenkamm (E1)
2 (mittelgradig)	>2 Streifen (M2)	Barrettulcus (U2)	Enger als 0,9 cm (S2)	Mindestens 2 Faltenkämme (E2)
3 (hochgradig)	Zirkulär (M3)	Kombiniert (U3)	Striktur und Schrumpfung (S3)	Zirkulär (E3)

sinophile Granulozyten wurden teilweise als das für GERD besonders spezifische Kriterium beschrieben. Allerdings werden sie nur bei 40–50 % symptomatischer Patienten beobachtet, sie lassen sich häufiger bei Kindern beobachten (s. Abb. 1.18). Wichtig ist hier die Abgrenzung zur eosinophilen Ösophagitis (s. dort). Bei Asthmatikern können ebenfalls vermehrt intraepitheliale eosinophile Granulozyten gefunden werden. Die Anzahl schwankt mit der therapeutischen Einstellung des Asthmas. Es ist zu beachten, dass auch einmal das Asthma selbst eine Refluxfolge sein kann.

- *Spongiose des Plattenepithels mit Verbreiterung der parabasalen Interzellularspalten.*
- Erweiterte Interzellularspalten werden als sehr sensitiver Marker der Refluxkrankheit angesehen. Interzellularspalten ab einer Breite von 2,4 µm werden als pathologisch erachtet [36, 211, 231, 239, 267].
- Weitere bei GERD beobachtete Veränderungen des Plattenepithels sind die Vermehrung und Ektasie der in den Papillen ascendierenden Kapillaren, vermehrte peripapilläre Einblutungen (entnahmebedingt aufgrund höherer Fragilität der Kapillaren) und das Auftreten sog. Ballonzellen (säuregeschä-

digte Plattenepithelien), was in bis zu einem Drittel bei GERD beschrieben ist. Eine Glykogenakanthose wird im Allgemeinen nicht zur Diagnose der Refluxkrankheit herangezogen.

Im Rahmen einer systematischen Studie zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit dieser diagnostischen Kriterien wurde eine einheitliche Definition zur deren Gradierung vorgeschlagen; dies führte schließlich zu einer verbesserten Interobserverübereinstimmung [67].

Die genannten histologischen Einzelveränderungen bei GERD können nach Elster [59] in Stadien eingeteilt werden, was sich in der praktischen Diagnostik bewährt hat:

- *Hyperregeneratorische Ösophagopathie*: Endoskopisch ist die Schleimhaut bei Grad I unauffällig. Die Basalzellschicht ist bis auf 10 % der Epithelbreite verbreitert, die Papillen reichen bis zu 40 % der Gesamtbreite des Epithels nach apikal. Im Grad II nimmt die Basalzellschicht bis 30 % der Epithelbreite ein und die Papillen reichen bis 60 % der Epithelbreite nach apikal. Bei Vorliegen einer hyperregeneratorischen Ösophagopathie Grad III nimmt die Basalzellschicht mehr als 50 % der Gesamtbreite des Epithels ein. Die Papillen reichen nun bis zu 90 % der Epithelbreite nach apikal. Die einzelnen Gradierungen (Abb. 1.25 und 1.26) sind allerdings zuweilen aufgrund nicht optimal orientierter Biopsien schlecht von einander abgrenzbar.
- *Erosive Refluxösophagitis*: Mikroskopisch findet sich eine granulozytär, teilweise auch hämorrhagisch durchsetzte Epithelnekrose mit am Grund noch erhaltenen Plattenepithelresten und am Rand der Läsion ausgeprägter hyperregeneratorische Ösophagopathie. In der Nekrose und zum Teil auch im angrenzenden

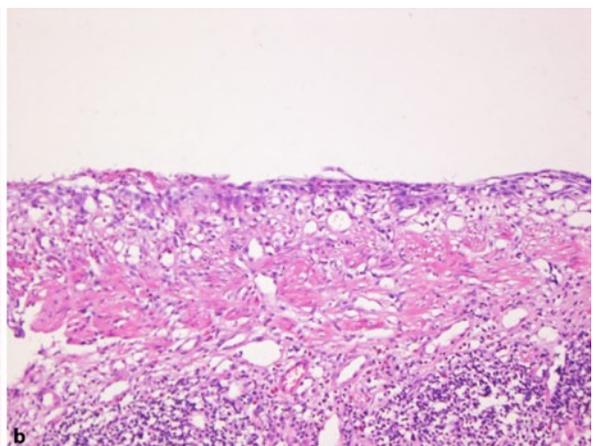
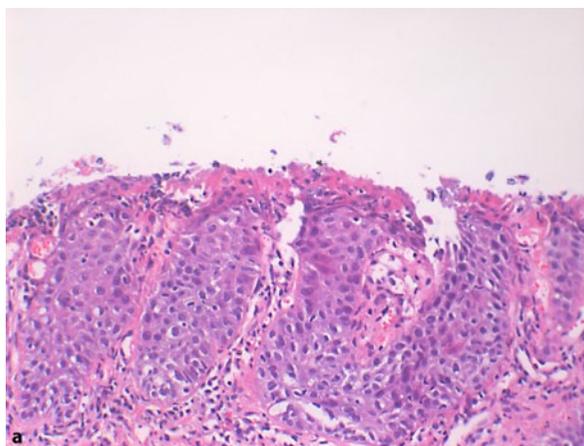


**Abb. 1.25** Endoskopische Aufnahme von ösophagealen Erosionen vor allem an der rechten Ösophaguswandung. (Foto Dr. S. Mühlendorfer, Bayreuth)

Epithel finden sich neutrophile, eosinophile Granulozyten sowie Lymphozyten und Plasmazellen.

- *Ulzeröse Refluxösophagitis*: Die Tiefe einer Läsion der Speiseröhre lässt sich relativ zuverlässig nur endoskopisch beurteilen. Mikroskopisch liegt eine Läsion vor, die bis in die Submukosa reicht und oft reichlich kapillarhaltiges Granulationsgewebe aufweist. Die Epithelveränderungen gleichen denjenigen, die bei Erosionen gefunden werden.

**Differentialdiagnose.** Grundsätzlich besteht bei nicht-erosiver GERD keine zwingende Indikation zur Biopsie. Zur Sicherung der Refluxösophagitis (insbesondere Ausschluss von Infektionen wie Soor und Herpes) und bei endoskopisch atypischen Läsionen ist zum Aus-



**Abb. 1.26 a** Hyperregeneratorische Ösophagopathie mit verlängerten Papillen, Verbreiterung der Basalzellschicht und Dilatation der Interzellularspalten sowie erhöhter Anzahl intraepithelialer Lymphozyten und apikaler Erosion (HE×100). **b** So genannter

roter Streifen des Ösophagus nach vorausgegangener Erosion mit dünnem reepithelialisiertem Plattenepithel über kapillarreichem Stroma. (HE×100)

Tab. 1.3 Refluxunabhängige Ösophagusläsionen

	Nicht neoplastische Läsionen	Neoplastische Läsionen
Erosion	Tabletteninduziert, mechanisch (Sonden), Ischämie, Soor Bakterielle und virale Infektion Eosinophile Ösophagitis Systemerkrankung mit Ösophagusbeteiligung	(Früh-)Karzinom

schluss einer Neoplasie die Biopsie aber immer erforderlich, um so ggf. auch seltene „Imitatoren“ einer Refluxkrankheit zu erkennen (vgl. Tab. 1.3).

Eine *endoskopisch negative gastroösophageale Refluxkrankheit* (Abb. 1.27) wird immer dann angenommen, wenn eine Symptomatik vorliegt, die für eine Refluxkrankheit spricht, der endoskopische Befund aber normal ist. Mit Hilfe von Magnifikationsendoskopen der neuesten Generation konnte in der Tat gezeigt werden, dass minimale Rötungen sichtbar werden, die größtenteils auf vaskulären Veränderungen beruhen. Die Diagnostik der endoskopisch negativen Refluxkrankheit ist immer noch unsicher. Dies beruht vermutlich darauf, dass in der Vergangenheit bei Studien oft keine Kontrollgruppen verwendet wurden und kein einheitliches Biopsieprotokoll zugrunde lag. Die pH-Metrie stellt deshalb den Goldstandard dar, ist aber aufwendig und zeigt bei einem Teil der Patienten keine pathologischen Werte, obwohl Refluxsymptome und -läsionen vorliegen. Die Histologie kann hier durch den Befund der hyperregeneratorischen Ösophagopathie helfen.

Des Weiteren muss eine *eosinophile Ösophagitis* durch die abszessartige und sehr dichte Verteilung eosinophiler Granulozyten abgegrenzt werden (s. dort) [157].

Medikamentöse Ösophagitiden sind zumeist im mittleren Ösophagus lokalisiert und das angrenzende Plattenepithel ist nicht refluxtypisch verändert. Mechanisch induzierte Läsionen wie z. B. durch pH-Metrie-Kapseln sind meist ebenfalls im mittleren, aber auch im distalen Ösophagus lokalisiert und unterscheiden sich vor allem dadurch von der GERD, dass das angrenzende Plattenepithel nicht refluxtypisch regenerativ verändert ist, sondern relativ abrupte Übergänge in das angrenzende unauffällige Plattenepithel vorliegen.

**Klinik, Verlauf, Prognose und Therapie.** Das Leitsymptom der gastroösophagealen Refluxkrankheit ist das Sodbrennen, das von retrosternalem Schmerz und Schluckbeschwerden (Dysphagie, Odynophagie) und nichtkardialen Thoraxschmerz begleitet werden kann. Daneben gibt es aber einen nicht genau zu beziffernden Anteil von Patienten, die trotz sichtbarer Läsionen der

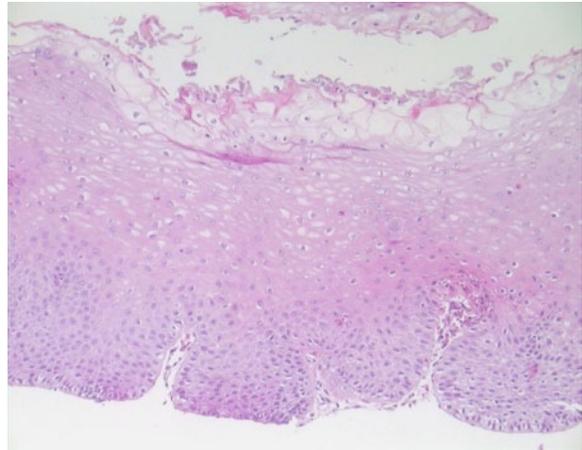


Abb. 1.27 Endoskopisch negative Refluxkrankheit mit geringer Verlängerung der Stromapapillen, Verbreiterung der Basalzellschicht, Dilatation der Interzellularspalten sowie erhöhter Anzahl intraepithelialer Lymphozyten und apikalen sog. Ballonzellen mit hellem vergrößertem Zytoplasmasaum (HE  $\times 200$ )

Speiseröhre nicht über Refluxbeschwerden klagen und denen solche auch nicht in der Anamnese erinnerlich sind.

Der pathologische saure Reflux kann darüber hinaus zu zusätzlichen Erkrankungen führen. Dies sind die *extraösophagealen Läsionen der Refluxkrankheit*, wie Heiserkeit durch Refluxlaryngitis, Husten und Dyspnoe durch Refluxbronchitis bzw. Refluxasthma, Zahnschäden durch das saure Refluat sowie der nichtkardiale Thoraxschmerz. Folgen können nächtliches Erwachen und Einschlaf- bzw. Durchschlafstörungen sein [50]. Patienten mit extraösophagealen Manifestationen benötigen zumeist eine hochdosierte lang dauernde Protonenpumpeninhibitorthherapie [107].

Die gastroösophageale Refluxkrankheit verläuft angeblich nicht progressiv. Dies bedeutet, dass zwar ein undulierender Verlauf mit Abheilen und Wiederauftreten von Läsionen vorliegen kann, jedoch der einzelne Patient nicht mit dem Alter an einer stärker ausgeprägten Erkrankung leidet. Einschränkend muss aber

kritisch betont werden, dass dies nur in Studien an Erwachsenen postuliert worden ist. Völlig unklar sind die Entstehung und der Verlauf der Refluxkrankheit bei (Klein-)Kindern.

*Ulzera* penetrieren zwar die Wand, perforieren aber nur sehr selten. Fisteln zwischen Ösophagus und Bronchialsystem, Perikard oder Aorta sind extrem selten auf dem Boden eines Ulkus entstanden und meist Folge eines perforierten Plattenepithelkarzinoms. *Narbige Strikturen* sind eine Spätfolge und werden immer seltener, da durch die suffiziente medikamentöse Suppression der Magensäure derartige Spätkomplikationen weniger häufig oder gar nicht mehr auftreten.

Schwere Blutungen sind selten, können jedoch zu chronischen Eisenmangelanämien führen. Extra-ösophageale Manifestationen können vorkommen (s. oben).

*Refluxinduzierte Neoplasien* sind immer Adenokarzinome und entstehen auf dem Boden einer Barrett-Metaplasie. Das Risiko, bei Barrett-Metaplasie an einem Karzinom zu erkranken, ist bei den betroffenen Patienten auf das 4- bis 125fache der Normalbevölkerung erhöht.

Therapie der Wahl ist die Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren [242]. Nur die Therapie mit einem Protonenpumpeninhibitor vermag auch eine histologische Normalisierung des Plattenepithels über einen längeren Zeitraum zu bewirken.

Wenn eine konservative Behandlung in Form von Protonenpumpeninhibitoren nicht gewünscht wird, stehen prinzipiell intraluminale endoskopische Verfahren sowie eine Fundoplikatio zur Verfügung. Diese Verfahren haben gemeinsam, dass sie durch eine Einengung der distalen Speiseröhre die Funktion des unteren Ösophagussphinkters ersetzen und so einen Reflux von Mageninhalt in die Speiseröhre verhindern sollen. Intraluminale Verfahren konnten sich nicht durchsetzen und die chirurgischen Optionen haben eine operationsbedingte Morbidität und Letalität, die bei rein medikamentöser Therapie nicht vorliegen. Auch sind die chirurgischen Verfahren extrem von der Erfahrung des Chirurgen abhängig. In Langzeitstudien hat sich gezeigt, dass gerade die Patienten therapeutisch auf die invasiven Verfahren ansprechen, die auch medikamentös gut eingestellt werden könnten. Außerdem benötigen über 60 % der operierten Patienten im Langzeitverlauf doch wieder Protonenpumpeninhibitoren. Eine kausale Behandlung der Refluxkrankheit ist zurzeit nicht möglich. Die Patienten für chirurgische Maßnahmen sollten sorgfältig ausgewählt werden. Allgemeinmaßnahmen sind bei der Refluxkrankheit praktisch nicht wirksam, sind aber aus Gründen einer allgemein gesünderen Lebensweise trotzdem empfehlenswert.

## Kardiagastritis

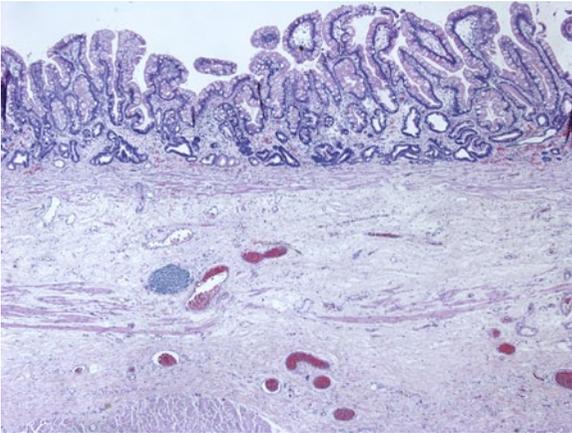
Es liegen mehrere Studien vor, in denen nachgewiesen wurde, dass bei Refluxkranken unmittelbar distal der Z-Linie fokal eine aktive Entzündung mit Nachweis von neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten und Plasmazellen vorliegt. Diese Erkenntnisse konnten aber bislang nicht in größeren Studien reproduziert werden. Ob die Kardiaschleimhaut per se eine Metaplasie ist [38], ist noch nicht abschließend geklärt. Fest steht, dass auch Föten bereits eine Kardiaschleimhaut aufweisen [47]. Für die Routinediagnostik scheint die Diagnostik der Kardiagastritis nicht geeignet zu sein, weshalb das updated Sydney-System zur Graduierung der Gastritis analog zur Antrum- und Korpusschleimhaut ohne Angabe der Ätiologie angewendet wird.

## Barrett-Ösophagus

**Definition.** Der Barrett-Ösophagus ist eine klinische Diagnose und bezeichnet den metaplastischen Ersatz des Plattenepithels der Speiseröhre durch Zylinderepithel. Die aktuell gültige Definition beinhaltet den histologischen Nachweis einer spezialisierten intestinalen Zylinderepithelmetaplasie (Abb. 1.28) [213]. Allerdings wird darüber diskutiert, ob zur Diagnose eines Barrett-Ösophagus Becherzellen eine zwingende Voraussetzung sind [205, 214], denn auch becherzellofreie Zylinderepithelsegmente können DNA-Abnormalitäten aufweisen [139].

**Epidemiologie.** Die Zylinderepithelmetaplasie des distalen Ösophagus ist immer erworben und nicht angeboren. Die Länge des Barrett-Segments ändert sich nicht mit dem Alter der Patienten. Männer sind zweimal häufiger betroffen als Frauen. Barrett-Patienten haben zumeist eine Jahrzehnte zurückreichende Refluxanamnese und geben zum Teil ein plötzliches Verschwinden oder eine Besserung der Symptome an. Dies wird mit dem Auftreten der Barrett-Metaplasie in Zusammenhang gebracht, da sich durch den Ersatz des Plattenepithel vermutlich auch die sensible Innervation ändert. Barrett-Patienten haben eine stärkere und längere Säureexposition des Ösophagus, als Refluxpatienten ohne Barrett-Schleimhaut. Die Ausdehnung der Barrett-Segmente korreliert mit der Erniedrigung des Drucks des unteren Ösophagussphinkters, Zahl und Ausmaß der transienten Relaxationen, somit der Zahl und Dauer der Refluxepisodes in der 24-Stunden-pH-Metrie.

**Ätiologie und Pathogenese.** Bei der Barrett-Metaplasie handelt es sich nicht, wie von Barrett angenommen, um einen narbigen Hochzug von Magenepithel nach



**Abb. 1.28** Spezialisierte intestinale Metaplasie (Barrett-Schleimhaut) mit den typischen unregelmäßig eingestreuten Becherzellen (HE×40) und der doppelten Muscularis mucosae.

Abheilung von Ulzera [14]. Ein kongenitaler Barrett-Ösophagus kann ebenfalls nicht vorliegen, weil der von Zylinderepithel ausgekleidete Ösophagus keine Serosa aufweist, seine Vaskularisation und muskuläre Struktur derjenigen des normalen Ösophagus und nicht der des Magens entspricht und weil sich funktionell eine Ösophagusperistaltik findet. Der Ausdruck Endobrachy-ösophagus ist deshalb obsolet. Die Zylinderepithelmeta-  
 plasie kann mehrere Typen von Schleimhäuten teilweise in einer mosaikartigen Verteilung enthalten. Es soll nur die inkomplette intestinale Metaplasie/spezialisierte intestinale Metaplasie Typ II oder III nach Filipe [210] eine präkanzeröse Kondition darstellen. Mittlerweile haben Filipe et al. aber in einer weiteren Studie diese Aussage relativiert [66]. Weitere Typen von Schleimhaut, die im distalen Ösophagus gefunden werden können sind: Korpus Schleimhaut, Kardiaschleimhaut und in Fällen nach Jahrzehnten zurückliegender Gastrektomie auch Dünndarmschleimhaut [175]. Dies bedeutet, dass auch Galle pathogenetisch eine Rolle spielt [38]. Möglicherweise entsteht die Barrett-Schleimhaut im Kindesalter als Resultat eines Mehrschrittprozesses, der nach einer initialen Verletzung durch die Entwicklung tiefer gastraler Drüsen und foveolären Epithels aus Stammzellen initiiert wird [123]. Erst sekundär sollen dieser Theorie zufolge Becherzellen entstehen, die dann die präkanzeröse Kondition „Barrett-Schleimhaut“ charakterisieren. Dieses Konzept gilt nicht nur für die Entstehung der Barrett-Schleimhaut, sondern auch für die Ulkushheilung und Karzinogenese im Magen sowie bei Colitis-ulcerosa-assoziierten Neoplasien im Kolon [229]. Die genaue Morphogenese der Barrett-Schleimhaut ist immer noch unklar. Als ein sehr frühes molekulares Ereignis wird der Nachweis von CDX2 („homeobox transcription factor caudal type 2“) angesehen, was immunhistochemisch nachgewiesen werden kann.

Normalerweise ist eine CDX2-Expression auf das Epithel des Dün- und Dickdarms beschränkt. Ein Verlust der CDX2-Funktion oder eine Deletion in Dün- oder Dickdarm führt zu einem Ersatz des Zylinderepithels durch ein mehrschichtiges Plattenepithel. Umgekehrt wandelt sich Plattenepithel in Zylinderepithel um, wenn CDX2 mit weiteren Kostimulanzen gegeben wird. Darüber hinaus kann CDX2 eine intestinale Metaplasie im Magen auslösen. Aus diesen Gründen ist dieses Gen wichtig für die Pathogenese der Barrett-Schleimhaut. Diskutiert werden mehrere Möglichkeiten der Entstehung der Barrett-Schleimhaut (s. folgende Übersicht).

Mittlerweile dominieren Stammzellkonzepte die Entstehung der Barrett-Schleimhaut, wobei Stammzellen sowohl von der Kardiaregion in den Ösophagus gelangen können, als auch primär ösophageale Stammzellen an der Entstehung beteiligt sein sollen [123]. Ein Hochwachsen der Magenepithels, ein direktes Entstehen aus Kardiaschleimhaut oder Plattenepithel bzw. aus den ösophagealen Speicheldrüsen wird nicht mehr angenommen.

#### Morphogenese der Barrett-Schleimhaut

- Hochwachsen von Magenepithel [15, 132]
- Entstehung aus Kardiaschleimhaut [32, 86]
- Entstehung aus ösophagealen Speicheldrüsen [76, 78, 134, 262]
- Metaplasie ösophagealer Stammzellen [24, 198, 207]
- Andere Stammzellkonzepte (z. B. „gut regenerative cell lineage“) [123]

**Morphologie.** Makroskopisch werden die Barrett-Segmente eingeteilt in den klassischen „Long-segment“-Barrett von  $\geq 3$  cm Länge, den „Short-segment“-Barrett mit einer Länge von  $< 3$  cm und den sog. „mikroskopischen“ Barrett, der endoskopisch nicht sichtbar sein soll. Die Existenz der letztgenannten Gruppe wird diskutiert, da eine Zylinderepithelmeta-  
 plasie sich immer rötlich vom umgebenden Plattenepithel abhebt, wobei sich ohne Zweifel Becherzell-haltiges Zylinderpeithel auch an einer endoskopisch unauffälligen Z-Linie findet [212]. Es stellt sich nur die Frage, ob hier eine Metaplasie der Kardiaschleimhaut oder wirklich eine Barrett-Schleimhaut vorliegt. Diese Frage ist bis heute noch nicht beantwortet worden.

Die prognostische Bedeutung des nur histologisch nachgewiesenen Barrett ist völlig unklar. Auch in Short-segment-  
 Barrett-Schleimhäuten können sich Adenokarzinome entwickeln, jedoch weniger häufig als in einem Long-segment-  
 Barrett-Ösophagus. Klinisch wird zunehmend auf die Prag-Klassifikation zur Ausdeh-

## endoskopische Prag- Klassifikation der Barrett- Schleimhaut

1. Lokalisierung des Hiatus oesophageus
2. Lokalisierung des gastro-oesophagealen Überganges (anhand Magenfallen + Sphinkter-Impression (cave: Hiatushernie!))
3. Lokalisierung der Grenze von Magenschleimhaut zu oesophagealem Plattenepithel (in cm ab Zahnreihe)
4. Lokalisierung der distalsten Stelle dieser Grenze (Schleimhautinseln zählen nicht) = circumferentielle Ausdehnung der Barrettschleimhaut (in cm ab Zahnreihe)
5. Lokalisierung der proximalsten Stelle dieser Grenze (Inseln zählen nicht) = maximale Ausdehnung der Barrettschleimhaut (in cm ab Zahnreihe)
6. Bestimmung der Länge der Circumferentiellen und Maximalen Ausdehnung der Barrettschleimhaut durch Subtraktion der entsprechenden Werte

### Beispiel:

Länge des Oesophagus von Zahnreihe bis gastrooesophagealer Übergang: 36 cm

Circumferentielle Barrett-Ausdehnung bei 34 cm

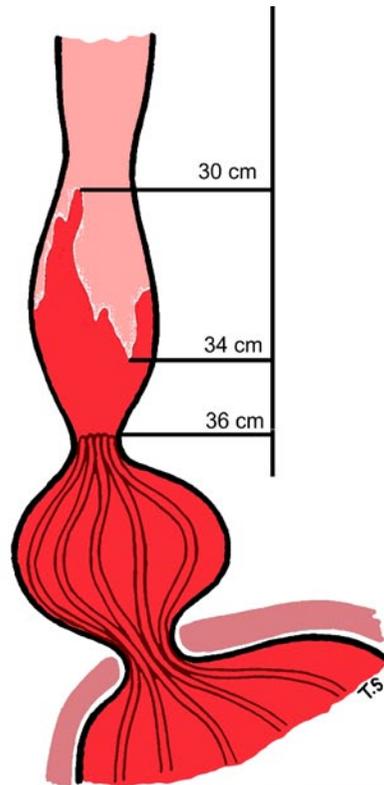
Maximale Barrett- Ausdehnung bei 30 cm

$36 \text{ cm} - 34 \text{ cm} = \text{C2}$

$36 \text{ cm} - 30 \text{ cm} = \text{M6}$

--> **Prag C2 M6**

**a**



**Abb. 1.29 a** Prag-Klassifikation zur endoskopischen Bestimmung der Ausdehnung von Zylinderepithelmetaplasien im distalen Ösophagus (mod. nach Sharma et al. [187]). **b** Endoskopische Aufnahme

eines zirkulären Barrett-Segments. **c** Endoskopische Aufnahme von sog. Barrett-Zungen. (Foto Dr. S. Mühlhörfer, Bayreuth)

nungsbestimmung von Barrett-Segmenten zurückgegriffen (**Abb. 1.29a–c**) [205]. Interessant ist, dass hierbei der Nachweis von Becherzellen bzw. des histologisch nachgewiesenen Epithels keine Rolle spielt.

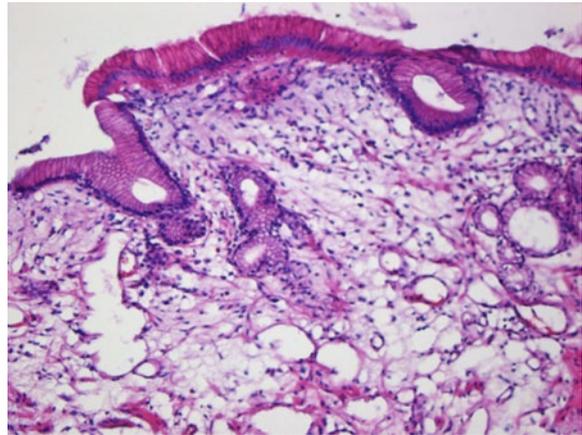
*Mikroskopisch* besteht die spezialisierte intestinale Metaplasie aus einem hochprismatischen Zylinderepithel mit unregelmäßig eingestreuten Becher- und Präbecherzellen (**Abb. 1.30**). Die Schleimhaut wirkt insgesamt atroph und enthält keinen spezifischen Drüsenkörper.

Fokal sind basale mukoide Drüsen und Anteile submuköser Ösophagusdrüsen bzw. deren Ausführungsgänge, die kleine Plattenepithelmetaplasien enthalten können, miterfasst. Diese Ausführungsgänge und deren Plattenepithelmetaplasien sind immer in Längsrichtung angeordnet. Das Oberflächenepithel besitzt einen Bürstensaum, die bereits erwähnten Becherzellen, Drüsenhalszellen, neuroendokrine Zellen (Serotonin, Somatostatin, Sekretin, pankreatogene Polypeptide),

Panethzellen, manchmal auch Pepsinogen- und Salzsäure-sezernierende Haupt- und Belegzellen, die vor allem in den weiter distal gelegenen Abschnitten vorkommen. Nicht gefunden worden sind Gastrin-, Bombesin-, Cholezystikin- und ACTH-produzierende Zellen. Die prognostische Bedeutung CEA-positiver Zellen ist nicht ganz klar; ihr Nachweis wird aber als Hinweis auf ein erhöhtes malignes Potential gesehen [21]. Gemeinsam ist den verschiedenen Metaplasietypen des Ösophagus, dass sie eine doppelte Muscularis mucosae aufweisen, wie sie typisch für die Zylinderepithelmeta-plasie des Ösophagus ist. Bedeutsam wird diese Tatsache in dem Augenblick, in dem es um die Tiefenbestimmung der Infiltration eines Adenokarzinoms geht.

**Differentialdiagnose.** Die schwierigste Differentialdiagnose ist die Unterscheidung zur Kardiamukosa und den dort vorkommenden intestinalen Metaplasien. Die Kardiaschleimhaut ist im Gegensatz zur Barrett-Schleimhaut eine hoch aufgebaute Schleimhaut mit einer Stammzellschicht und Proliferationszone im oberen Drüsenkörper (Drüsenhals). Die tiefen Anteile des Drüsenkörpers enthalten teilweise erweiterte muköse Drüsen. Dazwischen können sog. Präbecherzellen liegen, die sich mit Alcianblau oder Astrablau anfärben lassen und eindeutig nicht mit den kolisch differenzierten Becherzellen intestinaler Metaplasien korrelieren. Das Oberflächenepithel besteht aus regulärem foveolärem Magenepithel und an der Basis liegen Kardiametaplasien mit Becherzellen dem Typ 1 nach Filipe bzw. der kompletten intestinalen Metaplasie [66]. Diese Metaplasien erreichen im Gegensatz zur Barrett-Metaplasie nur selten die Oberfläche und finden sich auch nur in Ausnahmefällen unter dem angrenzenden Plattenepithel. In der Barrett-Schleimhaut, aber auch in der Kardialmucosa können Paneth'sche Körnerzellen vorkommen. Das angrenzende Epithel besteht aus normalem foveolärem Magenepithel. In diesem Zusammenhang kann die sog. Matrixdiagnostik helfen: je zwei Antrum und Korpusbiopsien zur Bestimmung des Gastritisstatus und zur Klärung der Frage einer intestinalen Metaplasie im übrigen Magen.

Oft liegen auch azinäre pankreatische Metaplasien vor, deren Bedeutung noch völlig unklar ist [109]. Bei einigen Patienten findet sich das sog. Hybridepithel, das als Vorläuferläsion der Barrett-Schleimhaut diskutiert wird [228]. Die spezialisierte intestinale Metaplasie (Barrett-Schleimhaut) ist dagegen eine relativ flach und atroph wirkende Schleimhaut. Die Stammzell- oder Proliferationszone liegt im mittleren Niveau und kann bis in die basalen Schleimhautanteile reichen. An der Oberfläche findet sich eine inkomplette intestinale Metaplasie mit Wechsel von enterokolischen Becherzellen (Apomuzin-2- bzw. MUC2-positiv) mit dazwischen liegenden



**Abb. 1.30** Zylinderepithelmeta-plasie des distalen Ösophagus mit hochprismatischen Zylinderepithelzellen, fokal aufgehelltem Zytoplasma, jedoch ohne die typischen Schleimansammlungen der reifen Becherzellen (HE  $\times 100$ )

Foveolarepithelien, die zum Teil auch eine Intestinalisierung aufweisen können (Präbecherzellen). Diese Becherzellen exprimieren nicht nur das Apomuzin 2 (MUC2), sondern auch die gastralen Apomuzin 5AC (Core-Antigen, MUC5AC) und Apomuzin 6 (MUC6). Für die Praxis sind diese Tatsachen allerdings irrelevant.

### Intraepitheliale Barrett-Neoplasie

*ICD-O 8148/0 – Geringgradige intraepitheliale Neoplasie*

*ICD-O 8148/2 – Hochgradige intraepitheliale Neoplasie*

**Definition.** Es liegt eine niedriggradige oder hochgradige intraepitheliale Neoplasie vor, die in ein Adenokarzinom übergehen kann. Die Barrett-Neoplasie ist als Folge einer langjährigen gastroösophagealen Refluxkrankheit mit Entwicklung einer Zylinderepithelmeta-plasie im distalen Ösophagus anzusehen.

**Epidemiologie.** Patienten mit dem histologischen Nachweis einer spezialisierten intestinalen Zylinderepithel-Metaplasie haben ein bis zu 125fach erhöhtes Risiko ein Barrett-Adenokarzinom (Abb. 1.31) zu entwickeln. Risikofaktoren sind eine lang bestehende Refluxkrankheit, männliches Geschlecht, helle Hautfarbe, Fläche der Barrett-Schleimhaut und der Nachweis intraepithelialer Neoplasien (früher: Dysplasie). Das jährliche Entartungsrisiko dürfte unter 0,12–0,5%/Jahr liegen. Das Durchschnittsalter der Patienten bei Erstdiagnose des Barrett-Segments beträgt ca. 55 Jahre, wäh-

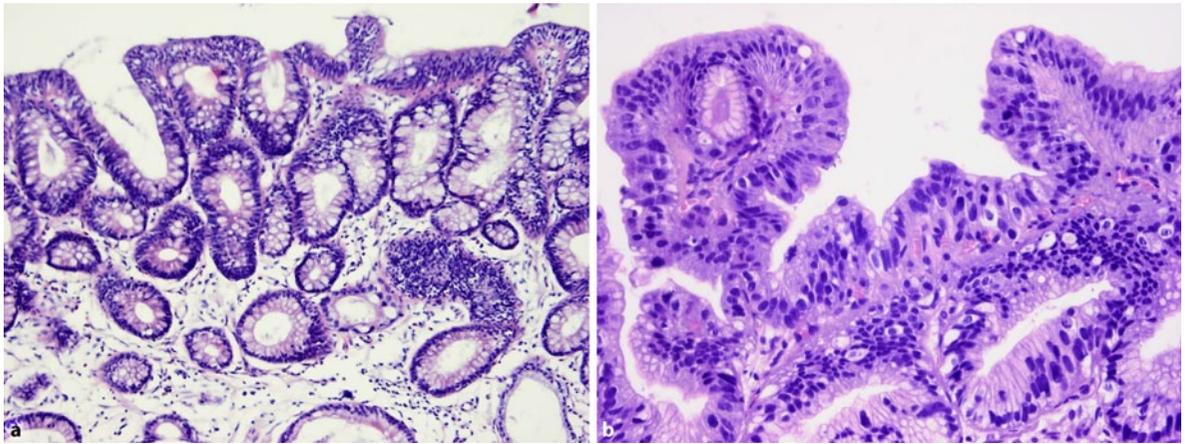


Abb. 1.31 Intraepitheliale Neoplasie (IEN) der Barrett-Schleimhaut: a geringgradige IEN, b hochgradige IEN

rend Patienten mit Adenokarzinomen im Schnitt ungefähr 10 Jahre älter sind. Das Barrett-Adenokarzinom ist in Deutschland eine seltene Erkrankung, die allerdings die höchste Steigerung der Inzidenz im Vergleich mit allen anderen epithelialen Tumoren über die letzten Jahrzehnte aufweist. Das Barrett-Adenokarzinom wird in Deutschland ungefähr 2000-mal im Jahr diagnostiziert, das Magenkarzinom 21.000-mal, während das kolorektale Karzinom in etwa 65.000-mal diagnostiziert wird [97].

Relativ wenige Patienten sterben an ihrem Barrett-Adenokarzinom, zumeist sterben die bereits älteren Patienten an kardiovaskulären Erkrankungen. Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit fortgeschrittenem Tumor ist sehr schlecht und beträgt auch nach Operation nur 5–7%. Über 70–80% der Patienten mit Barrett-Adenokarzinom werden nicht im Rahmen von Vorsorgeprogrammen diagnostiziert, sondern zufällig bei einer Endoskopie, oft aus anderer Indikation. Einmalige Screening-Untersuchungen im Vergleich zu wiederholten Überwachungsendoskopien werden diskutiert. Die im Rahmen von Vorsorgekontrollen entdeckten Karzinome haben aufgrund geringerer Infiltrationstiefe ein günstigeres Stadium.

**Ätiologie und Pathogenese.** Die Ursache der Entwicklung einer Barrett-Neoplasie ist noch nicht abschließend geklärt. Prädisponierend ist der langjährige gastroösophageale Reflux.

**Morphologie.** *Makroskopie:* Barrett-Neoplasien können sehr distinkte Oberflächenveränderungen aufweisen, die zuweilen endoskopisch schwer zu diagnostizieren sind, in der Regel technikabhängig jedoch fast immer nachgewiesen werden können.

*Mikroskopie:* Die intraepithelialen Neoplasien werden in geringgradige und hochgradige intraepitheliale Neoplasien unterschieden. Die Verwendung des Ausdrucks „mittelgradige Dysplasie oder mittelgradige intraepitheliale Neoplasie“ ist obsolet, da die WHO die Einteilung der Dysplasie bzw. intraepithelialer Neoplasien nur noch gering- oder hochgradig zulässt.

Histologische Kriterien der Neoplasiediagnostik betreffen Veränderungen der Architektur und zytologische Anomalien (Tab. 1.4).

*Geringgradige intraepitheliale Neoplasie:* Die Diagnose einer geringgradigen intraepithelialen Neoplasie ist durch den Nachweis einer zweifelsfreien Neoplasie definiert. Regeneratorische Veränderungen sind definitionsgemäß nicht neoplastisch (früher: dysplastisch; s. Abb. 1.31a,b). Der Begriff der Atypie in der Diagnose ist obsolet, da die Diagnose einer Atypie sehr subjektiv ist, ohne dass es eine allgemeingültige und reproduzierbare Definition gibt.

*Mikroskopisch* sind bei der geringgradigen intraepithelialen Neoplasie die Drüsenschläuche meist noch parallel angeordnet, an der Basis kann noch ortständiger Drüsenkörper beobachtet werden. Diagnostisch hinweisend auf eine Neoplasie sind die abrupten Übergänge in vorbestehendes Epithel am Rand der Läsion, die zuweilen auch in Biopsien zu beobachten sind. Die Zellkerne sind leicht elongiert und hyperchromatisch und können ihre basale Lage bei erhaltener Polarität auch verlassen und 2- bis 3-reihige Kernreihen bilden. Das Epithel reift weder nach oben noch nach unten aus. Die Becherzellen sind zumeist deutlich reduziert, können aber selbst bei Karzinomen in seltenen Fällen noch vorhanden sein.

Tab. 1.4 Histologische Kriterien der Barrett-Neoplasie

Barrett-Neoplasie			
	Geringe IN*	Hochgradige IN*	Adenokarzinom
Drüsenstruktur	Unverzweigt	Irregulär	Verzweigungen, laterale Anastomosierungen
Epithelausreifung	Oben/unten	Nicht	Nicht
Reihigkeit der Kerne	Einreihig	2- bis 3-reihig	2- bis 5-reihig und/oder wechselnde Reihigkeit

\*IN intraepitheliale Neoplasie/Dysplasie

**Hochgradige intraepitheliale Neoplasie:** Bei Vorliegen einer hochgradigen intraepithelialen Neoplasie sind die bereits beschriebenen Kriterien stärker ausgebildet. Nun lassen sich auch bis 5-reihigen Kernreihen innerhalb der Drüenschläuche mit zunehmendem Verlust bzw. Störung der Polarität nachweisen. Die Anzahl der Becherzellen ist meist sehr stark reduziert. Die Kerne sind deutlich vergrößert und beginnen polymorph zu werden mit einzelnen prominenten Nukleolen. Basal können noch Reste des vorbestehenden Drüsenkörpers in Form kleiner mukoider Drüsen vorliegen. Von der Architektur her gesehen liegen nun bereits Verzweigungen vor, die jedoch noch nicht mit den benachbarten Drüenschläuchen anastomosieren.

**Barrett-Adenokarzinom:** Der Übergang in ein gut differenziertes Adenokarzinom wird nach Borchard et al. [28] durch eine wechselnde Mehrreihigkeit der Kernreihen (sog. Kernpolster) markiert. Es finden sich reichlich Mitosen sowie ein Verlust der Polarität der Kerne. Die Drüenschläuche anastomosieren lateral miteinander (laterale Expansion; Abb. 1.32).

Die in der Literatur immer wieder beschriebene Einzelzelldissoziation findet sich im Allgemeinen nur bei fortgeschrittenen Tumoren, jedoch nicht bei den gut differenzierten Frühkarzinomen [28]. Eine Invasion der Muscularis mucosae ist zur Diagnose eines Mukosakarzinoms nicht notwendig. Aufgrund der hohen Inter- und Intraobservervariabilität wird mittlerweile eine Bestätigung der Neoplasie bzw. Dysplasie (geringgradig und hochgradig) durch einen auf diesem Gebiet besonders erfahrenen unabhängigen Pathologen empfohlen. Eine solche Zweitbegutachtung soll auch für Fälle mit schwieriger Abgrenzung zwischen hochgradiger intraepithelialer Neoplasie und bereits invasivem Karzinom durchgeführt werden. Dies gilt auch, wenn zweimal aufeinanderfolgend die Diagnose „Verdacht auf intraepitheliale Neoplasie oder fragliche Neoplasie“ gestellt worden ist [63].

Zusätzliche Methoden, wie die immunhistochemische Bestimmung des Proliferationsindex oder die nukleäre Akkumulation von p53 vor allem im Oberflä-

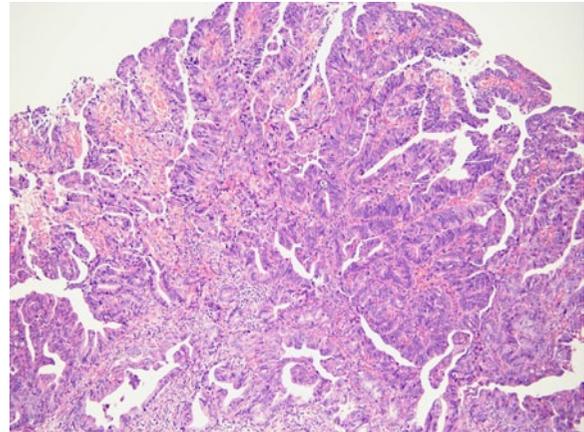


Abb. 1.32 Mittelgradig differenziertes Barrettsadenokarzinom (HE×100)

chenepithel oder DNA-Zytophotometrie können die morphologischen Befunde unterstützen, allerdings schließen negative Befunde eine Neoplasie nicht aus [243]. Fallner et al. geben die klare Empfehlung, dass in diesen Fällen das Einholen einer „externen Zweitmeinung“ angebracht sei als eine aufwendige immunhistochemische oder molekulare Analyse [62].

Die Neoplasien der Barrett-Schleimhaut können multifokal vorliegen, was die hohe Rezidivrate von über 25 % bei Patienten mit nur lokaler endoskopischer Therapie der Neoplasie erklärt. Diskutiert wird deshalb, dass hier metachrone Zweitkarzinome, aber keine „echten“ Rezidive vorliegen. In diesen Fällen ist darauf zu achten, dass auch die verbliebene Barrett-Schleimhaut komplett ablatiert wird. Ablationstherapien führen in ungefähr 90 % der Fälle zu einer Reepithelialisierung des alterierten Areals durch reguläres Plattenepithel.

**Differentialdiagnose.** Differentialdiagnostisch ist bei atypischer Lokalisation auch an die seltenen primären Adenokarzinome des Ösophagus, die sich aus den ortständigen submukösen Drüsen entwickeln, zu denken. Diese Tumoren haben jedoch zumeist eine andere

1 Morphologie, die derjenigen von Speicheldrüsentumoren entspricht und auch multifokal auftreten können [180].

Entsprechend der revidierten Wien-Klassifikation [203] sollte bei histologisch auf die Mukosa beschränkten Neoplasien der Gastroenterologie auf die Methode der endoskopischen Resektion hingewiesen werden, die sich nach endosonographischem Staging bei lokal begrenzten Tumoren zur Methode der Wahl entwickelt hat. Bei Zweifel am Bestehen einer Neoplasie zum Ausschluss regenerativer Veränderungen kann eine mehrwöchige hochdosierte Protonenpumpeninhibitorentherapie helfen, regenerativer Veränderungen von neoplastischen abzugrenzen.

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Die Mehrzahl der Patienten mit Adenokarzinom wird bei der endoskopischen Erstdiagnostik identifiziert. Das Vorliegen eines Ulkus innerhalb eines Barrett-Segments ist immer ein suspekter Befund auf Vorliegen einer Neoplasie. Derartige Befunde müssen unbedingt kontrolliert werden. Um die diagnostische Sicherheit zu erhöhen, wird in den Leitlinien der gastroenterologischen Gesellschaften empfohlen, 4-Quadranten-Biopsien in 1–2 cm Abständen zu gewinnen. In der Praxis wird dies aber nur selten durchgeführt, da die der Biopsie folgende Blutung meist die Sicht zur Entnahme der nächsten Biopsie erschwert. Parallel werden mittlerweile neue Untersuchungstechniken mit Magnifikationsendoskopen und die Chromoendoskopie mit Methylenblau, aber auch die Kontrastverstärkung durch Essigsäure zur genauen Lokalisation und Ausdehnung von Neoplasien empfohlen. Als reine Screening-Methode sind diese neuen Techniken nicht uneingeschränkt empfehlenswert. Die Prognose richtet sich nach dem Stadium der Neoplasie. Zu beachten ist, dass der Barrett-Ösophagus über eine doppelte Muscularis mucosae verfügt und aus diesem Grund eine Submukosainvasion nur angenommen werden darf, wenn die doppelte Muscularis mucosae sicher abgegrenzt werden kann, um Überdiagnosen bezüglich der Tiefeninfiltration zu vermeiden. Klinisch wird oft bei endoskopischen Resektaten verlangt, über die Forderungen des TNM-System hinauszugehen und die Mukosakarzinome entsprechend der doppelten Muscularis mucoase in m1–m4 zu unterteilen sowie die Submukosa in sm1–sm3 und darüber hinaus die Tiefeninfiltration in die Submukosa in Mikrometern anzugeben, um das weitere klinische Prozedere besser planen zu können [245]. Als obligat gilt eine Beurteilung der Resektatränder und dies nicht nur bei Operationspräparaten, sondern auch für lokal endoskopisch abgetragene Resektate. Hierbei müssen sowie die orale und aborale Resektatlinie als auch die tiefe oder basale Resektatlinie beurteilt werden. Zudem muss der Gefäß-

status in Bezug auf Lymph- und Blutgefäßeinbrüchen eines Karzinoms angegeben werden.

## Literatur

1. Abdalla J, Myers J, Moorman J (2005) Actinomycotic infection of the oesophagus. *J Infect* 51:E39–43
2. Aida J, Vieth M, Ell C, May A, Pech O, Hoshihara Y, Kumagai Y, Kawada K, Hishima T, Tateishi Y, Sawabe M, Arai T, Matsuura M, Takubo K (2011) Palisade vessels as a new histologic marker of esophageal origin in ER specimens from columnar-lined esophagus. *Am J Surg Pathol* 35:1140–1145
- 2a. AGA Institute (2008) American gastroenterological association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 135:1383–1391
3. Al-Shihabi BM, Jackson JM (1982) Dysphagia due to pharyngeal and oesophageal lichen planus. *J Laryngol Otol* 96:567–571
4. Almansa C, Devault KR, Achem SR (2011) A comprehensive review of eosinophilic esophagitis in adults. *J Clin Gastroenterol* 45:658–664
5. Anselmino M, Zaninotto G, Costantini M, Ostuni P, Ianniello A, Boccu C, Doria A, Todesco S, Ancona E (1997) Esophageal motor function in primary Sjogren's syndrome: correlation with dysphagia and xerostomia. *Dig Dis Sci* 42:113–118
6. Anti M, Marra G, Rapaccini GL, Barone C, Manna R, Boichichio GB, Fedeli G (1986) Esophageal involvement in Behcet's syndrome. *J Clin Gastroenterol* 8:514–519
7. Arbona JL, Fazzi JG, Mayoral J (1984) Congenital esophageal cysts: case report and review of literature. *Am J Gastroenterol* 79:177–182
8. Areia M, Romaozinho JM, Ferreira M, Amaro P, Freitas D (2006) "Downhill" varices. A rare cause of esophageal hemorrhage. *Rev Esp Enferm Dig* 98:359–361
9. Armstrong D, Emde C, Inauen W, Blum AL (1992) Diagnostic assessment of gastroesophageal reflux disease: what is possible vs. what is practical? *Hepatogastroenterology* 39(1):3–13
10. Asakawa A, Kojima Y, Fujii E, Ohtaka M, Shimazaki R, Sato T, Nakamura T, Morozumi A, Akahane Y, Fujino MA (2000) Case of ulcerative colitis associated with oesophageal ulcer. *J Int Med Res* 28:191–196
11. Attwood SE, Lewis CJ, Bronder CS, Morris CD, Armstrong GR, Whittam J (2003) Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using Montelukast. *Gut* 52:181–185
12. Augusto F, Fernandes V, Cremers MI, Oliveira AP, Lobato C, Alves AL, Pinho C, de Freitas J (2004) Acute necrotizing esophagitis: a large retrospective case series. *Endoscopy* 36:411–415

13. Bach MC, Valenti AJ, Howell DA, Smith TJ (1988) Odynophagia from aphthous ulcers of the pharynx and esophagus in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 109:338–339
14. Barrett NR (1950) Chronic peptic ulcer of the oesophagus and 'oesophagitis'. *Br J Surg* 38:175–182
15. Barrett NR (1957) The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery* 41:881–894
16. Bechman S, Vieth M, Stolte M, Moll R (2003) Cytokeratins and cell-cell adhesion molecules in Barrett's esophagus: implications for its histogenesis. *Pathol Res Pract* 199:268–269
17. Bender MD, Allison J, Cuartas F, Montgomery C (1973) Glycogenic acanthosis of the esophagus: a form of benign epithelial hyperplasia. *Gastroenterology* 65:373–380
18. Bentlif PS, Wiedermann B (1979) Esophagitis caused by *Torulopsis glabrata*. Case report. *Am J Gastroenterol* 71:395–397
19. Berdon WE, Baker DH, Schullinger JN, Santulli TV (1979) Plain film detection of right aortic arch in infants with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 14:436–437
20. Bertoni G, Sassatelli R, Nigrisoli E, Conigliaro R, Bedogni G (1994) Ectopic sebaceous glands in the esophagus: report of three new cases and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 89:1884–1887
21. Bhatnagar J, Heroman W, Murphy M, Austin GE (2002) Immunohistochemical detection of carcinoembryonic antigen in esophageal carcinomas: a comparison with other gastrointestinal neoplasms. *Anticancer Res* 22:1849–1857
22. Birch-Hirschfeld FV (1877) *Lehrbuch der allgemeinen pathologischen Anatomie*. Bd 1. F.C.W. Vogel, Leipzig
23. Blackburn WR, Amoury RA (1966) Congenital esophago-pulmonary fistulas without esophageal atresia: an analysis of 260 fistulas in infants, children and adults. *Rev Surg* 23:153–175
24. Boch JA, Shields HM, Antonioli DA, Zwas F, Sawhney RA, Trier JS (1997) Distribution of cytokeratin markers in Barrett's specialized columnar epithelium. *Gastroenterology* 112:760–765
25. Boening H (1965) *Leitfaden der Entwicklungsgeschichte des Menschen*. Edition Leipzig, Leipzig
26. Bona D, Incarbone R, Chella B, Vecchi M, Bonavina L (2005) Heartburn and multiple-site foregut perforations as primary manifestation of Crohn's disease. *Dis Esophagus* 18:199–201
27. Bonacini M, Laine L, Gal AA, Lee MH, Martin SE, Strigle S (1990) Prospective evaluation of blind brushing of the esophagus for Candida esophagitis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Gastroenterol* 85:385–389
28. Borchard F (2000) Forms and nomenclature of gastrointestinal epithelial expansion: what is invasion? *Verh Dtsch Ges Pathol* 84:50–61
29. Borhan-Manesh F, Farnum JB (1991) Incidence of heterotopic gastric mucosa in the upper oesophagus. *Gut* 32:968–972
30. Bosman FT, Carneiro FMH, Hruban RH, Theise ND (2010) *WHO classification of Tumours of the Digestive System*, 4. Aufl. Bd 3. IARC Press, Lyon
31. Boyle JM, Johnston B (1983) Acute upper gastrointestinal hemorrhage in patients with chronic renal disease. *Am J Med* 75:409–412
32. Bremner CG, Lynch VP, Ellis Jr FH (1970) Barrett's esophagus: congenital or acquired? An experimental study of esophageal mucosal regeneration in the dog. *Surgery* 68:209–216
33. Carmack SW, Vemulapalli R, Spechler SJ, Genta RM (2009) Esophagitis dissecans superficialis ("sloughing esophagitis"): a clinicopathologic study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 33:1789–1794
34. Castell JA, Johnston BT, Colcher A, Li Q, Gideon RM, Castell DO (2001) Manometric abnormalities of the oesophagus in patients with Parkinson's disease. *Neurogastroenterol Motil* 13:361–364
35. Catinella FP, Kittle CF (1988) Tuberculous esophagitis with aortic aneurysm fistula. *Ann Thorac Surg* 45:87–88
36. Caviglia R, Ribolsi M, Maggiano N, Gabbriellini AM, Emerenziani S, Guarino MP, Carotti S, Habib FI, Rabitti C, Cicala M (2005) Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in nonerosive reflux disease patients with physiological esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 100:543–548
37. Chandrasoma P, Wijetunge S, Ma Y, Demeester S, Hagen J, Demeester T (2011) The Dilated Distal Esophagus: A New Entity That Is the Pathologic Basis of Early Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Surg Pathol* 35:1873–1881
38. Chandrasoma PT, Der R, Ma Y, Peters J, Demeester T (2003) Histologic classification of patients based on mapping biopsies of the gastroesophageal junction. *Am J Surg Pathol* 27:929–936
39. Chatty EM, Tomeh MO, Mercer RD, Osborne DG (1971) Congenital rubella syndrome with viral esophagitis. An electron microscopic study. *Cleve Clin Q* 38:73–78
40. Chen SH, Chen PY, Pan S, Lien GS, Yang IF, Huang TS (1991) Acute esophageal ulcer with massive bleeding: an unusual complication of uremic patient during hemodialysis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 48:477–480
41. Chinn JS, Schuffler MD (1988) Paraneoplastic visceral neuropathy as a cause of severe gastrointestinal motor dysfunction. *Gastroenterology* 95:1279–1286
42. Coburn Jr WM, Dana ER, Gayler BW (1971) Subphrenic esophageal diverticulum: a case studied by cine-manometry. *Johns Hopkins Med J* 128:41–44
43. Cohen S, Fisher R, Lipshutz W, Turner R, Myers A, Schumacher R (1972) The pathogenesis of esophageal dysfunction in scleroderma and Raynaud's disease. *J Clin Invest* 51:2663–2668

44. Costantini M, Zaninotto G, Anselmino M, Marcon M, Iurilli V, Boccu C, Feltrin GP, Angelini C, Ancona E (1996) Esophageal motor function in patients with myotonic dystrophy. *Dig Dis Sci* 41:2032–2038
45. Costigan DJ, Clouse RE (1983) Achalasia-like esophagus from amyloidosis. Successful treatment with pneumatic bag dilatation. *Dig Dis Sci* 28:763–765
46. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE (1969) Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med* 46:428–440
47. De Hertogh G, Van Eyken P, Ectors N, Tack J, Geboes K (2003) On the existence and location of cardiac mucosa: an autopsy study in embryos, fetuses, and infants. *Gut* 52:791–796
48. de Merieux P, Verity MA, Clements PJ, Paulus HE (1983) Esophageal abnormalities and dysphagia in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 26:961–968
49. Decker GA, Loftus Jr EV, Pasha TM, Tremaine WJ, Sandborn WJ (2001) Crohn's disease of the esophagus: clinical features and outcomes. *Inflamm Bowel Dis* 7:113–119
50. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S (2005) Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 54:710–717
51. Donghi D, Mainetti C (2010) Infliximab for the treatment of refractory Adamantiades-Behcet disease with articular, intestinal, cerebral and ocular involvement. *Dermatology* 220:282–286
52. Dubois EL, Tuffanelli DL (1964) Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Computer analysis of 520 cases. *JAMA* 190:104–111
53. Durrani K, Papaliadis GN (2008) The genetics of Adamantiades-Behcet's disease. *Semin Ophthalmol* 23:73–79
54. Eastwood GL, Braverman LE, White EM, Vander Salm TJ (1982) Reversal of lower esophageal sphincter hypotension and esophageal aperistalsis after treatment for hypothyroidism. *J Clin Gastroenterol* 4:307–310
55. Eckardt VF, LeCompte PM (1978) Esophageal ganglia and smooth muscle in the elderly. *Am J Dig Dis* 23:443–448
56. Eckardt VF, Nix W, Kraus W, Bohl J (1986) Esophageal motor function in patients with muscular dystrophy. *Gastroenterology* 90:628–635
57. Edebo A, Vieth M, Tam W, Bruno M, van Berkel AM, Stolte M, Schoeman M, Tytgat G, Dent J, Lundell L (2007) Circumferential and axial distribution of esophageal mucosal damage in reflux disease. *Dis Esophagus* 20:232–238
58. Eiesen HN (1946) Primary systemic amyloidosis. *Am J Med* 1:144–160
59. Elster K (1972) Morphology of esophagitis. *Leber Magen Darm* 2:44–47
60. Elster K, Schlegl A (1965) Untersuchungen von Kinder-und Säuglingsmägen unter besonderer Berücksichtigung des Vorkommens von Becherzellen und saumtragenden Zylinderepithelien. *Z Gastroenterol* 3:131–137
61. Etemad B (1998) Gastrointestinal complications of renal failure. *Gastroenterol Clin North Am* 27:875–892
62. Faller G, Berndt R, Borchard F, Ell C, Fuchs KH, Geddert H, Gossner L, Gunther T, Kirchner T, Koch HK, Langner C, Luttgies J, May A, Muller S, Oberhuber G, Seitz G, Stolte M, Tannapfel A, Vieth M, Walch A, Ruschoff J (2003) Histopathological diagnosis of Barrett's mucosa and associated neoplasias. Results of a consensus conference of the Working Group for "Gastroenterological Pathology of the German Society for Pathology" on 22 September 2001. *Pathologe* 24:9–14
63. Faller G, Borchard F, Ell C, Seitz G, Stolte M, Walch A, Ruschoff J (2003) Histopathological diagnosis of Barrett's mucosa and associated neoplasias: results of a consensus conference of the Working Group for Gastroenterological Pathology of the German Society for Pathology on 22 September 2001 in Erlangen. *Virchows Arch* 443:597–601
64. Fallows GA, Hamilton SF, Taylor DS, Reddy SB (2000) Esophageal involvement in Wegener's granulomatosis: a case report and review of the literature. *Can J Gastroenterol* 14:449–451
65. Feldman M, Schiller LR (1983) Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 98:378–384
66. Filipe MI, Munoz N, Matko I, Kato I, Pompe-Kirn V, Jutersek A, Teuchmann S, Benz M, Prijon T (1994) Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer* 57:324–329
67. Fiocca R, Mastracci L, Riddell R, Takubo K, Vieth M, Yerian L, Sharma P, Fernstrom P, Ruth M (2010) Development of consensus guidelines for the histologic recognition of microscopic esophagitis in patients with gastroesophageal reflux disease: the Esohisto project. *Hum Pathol* 41:223–231
68. Fox VL, Nurko S, Furuta GT (2002) Eosinophilic esophagitis: it's not just kid's stuff. *Gastrointest Endosc* 56:260–270
69. Fujii T, Yamana H, Sueyoshi S, Fujita H, Tanaka Y, Kubota M, Toh U, Mine T, Sasahara H, Shirouzu K, Kato S, Morimatsu M (2000) Histopathological analysis of non-malignant and malignant epithelium in achalasia of the esophagus. *Dis Esophagus* 13:110–116
70. Furuta GT (2011) Eosinophilic esophagitis: update on clinicopathological manifestations and pathophysiology. *Curr Opin Gastroenterol* 27:383–388
71. Gardner Jr EC, Hersh T (1981) Primary hyperparathyroidism and the gastrointestinal tract. *South Med J* 74:197–199

72. Gatzinsky P, Fasth S, Hansson G (1978) Intramural oesophageal cyst with massive mediastinal bleeding. A case report. *Scand. J Thorac Cardiovasc Surg* 12:143–145
73. German JC, Mahour GH, Woolley MM (1976) Esophageal atresia and associated anomalies. *J Pediatr Surg* 11:299–306
74. Ghahremani GG, Rushovich AM (1984) Glycogenic acanthosis of the esophagus: radiographic and pathologic features. *Gastrointest Radiol* 9:93–98
75. Ghaye B, Szapiro D, Fanchamps JM, Dondelinger RF (2001) Congenital bronchial abnormalities revisited. *Radiographics* 21:105–119
76. Gillen P, Keeling P, Byrne PJ, West AB, Hennessy TP (1988) Experimental columnar metaplasia in the canine oesophagus. *Br J Surg* 75:113–115
77. Glick SN, Teplick SK, Goldstein J, Stead JA, Zitomer N (1982) Glycogenic acanthosis of the esophagus. *AJR Am J Roentgenol* 139:683–688
78. Glickman JN, Chen YY, Wang HH, Antonioli DA, Odze RD (2001) Phenotypic characteristics of a distinctive multilayered epithelium suggests that it is a precursor in the development of Barrett's esophagus. *Am J Surg Pathol* 25:569–578
79. Glosemeyer R, Deppe H, Dormann AJ, Wigglinghaus B, Stolte M, Stadler R, Huchzermeyer H (2001) Ulcerative esophagitis and colitis as rare manifestations of Adamantiades-Behcet disease. *Z Gastroenterol* 39:167–171
80. Goldenberg SP, Wain SL, Marignani P (1990) Acute necrotizing esophagitis. *Gastroenterology* 98:493–496
81. Goyal RK, Spiro HM (1971) Gastrointestinal manifestations of diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 55:1031–1044
82. Greenwood RD, Rosenthal A (1976) Cardiovascular malformations associated with tracheoesophageal fistula and esophageal atresia. *Pediatrics* 57:87–91
83. Groger M, Berghaus A (2010) How to get rid of Zenker's diverticulum. *MMW Fortschr Med* 152:44–45
84. Gurvits GE, Shapsis A, Lau N, Gualtieri N, Robilotti JG (2007) Acute esophageal necrosis: a rare syndrome. *J Gastroenterol* 42:29–38
85. Gutierrez-Macias A, Alonso-Alonso JJ, Aguirre-Errasti C (1995) Esophageal leishmaniasis in a patient infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 21:229–230
86. Hage E, Pedersen SA (1972) Morphological characteristics of the columnar epithelium lining the lower oesophagus in patients with Barrett's syndrome. *Virchows Arch A Pathol Pathol Anat* 357:219–229
87. Haggstrom G, Hirschowitz BI (1980) Disordered esophageal motility in Wilson's disease. *J Clin Gastroenterol* 2:273–275
88. Haim N, Krugliak P, Cohen Y, Schwartzman Z, Benharoch D (1989) Esophageal metastasis from breast carcinoma associated with pseudoepitheliomatous hyperplasia: an unusual endoscopic diagnosis. *J Surg Oncol* 41:278–281
89. Hamilton S (1992) Esophagitis due to infectitious agents. In: Ming SCGH (Hrsg) *Pathology of the gastrointestinal tract*. WB Saunders, Philadelphia, S 386–401
90. Hanai H, Honda S, Sugimoto K, Kageoka M, Iwasaki H, Higuchi R, Horio Y, Watanabe F, Kaneko E (1999) Endoscopic therapy for multiple mucosal bridges in the esophagus of a patient with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 50:715–717
91. Harmse JL, Carey FA, Baird AR, Craig SR, Christie KN, Hopwood D, Lucocq J (1999) Merkel cells in the human oesophagus. *J Pathol* 189:176–179
92. Hellemans J, Vantrappen G (Hrsg) (1975) *Diseases of the esophagus*, 5. Aufl. Motor dysfunctions due to lesions of the central nervous systems. Bd III. Springer, Berlin
93. Hoffmann KM, Gibril F, Entsuaeh LK, Serrano J, Jensen RT (2006) Patients with multiple endocrine neoplasia type 1 with gastrinomas have an increased risk of severe esophageal disease including stricture and the premalignant condition, Barrett's esophagus. *J Clin Endocrinol Metab* 91:204–212
94. Holder TM, Ashcraft KW (1970) Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Ann Thorac Surg* 9:445–467
95. Hollenz M, Stolte M, Labenz J (2002) Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in general practice. *Dtsch Med Wochenschr* 127:1007–1012
96. Hudson TR, Head JR (1950) Syphilis of the esophagus. *J Thorac Surg* 20:216–221
97. Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Haberland J, Kraywinkel K, Wolf U (2010) *Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends*, 7. Aufl. Robert Koch-Institut, Berlin
98. Huvos AG, Pruzanski W (1967) Smooth muscle involvement in primary muscle diseases. 3. Myasthenia gravis. *Arch Pathol* 84:280–285
99. Iseki K, Ito O, Kusakari K (1985) Tubular-type duplication of the esophagus, report of a case. *I to Cho (Stomach and Intestine)* 20:555–559
100. Ishii Y, Sayama K, Ohtsuka H, Shiraishi S, Miki Y (1994) Oral florid papillomatosis and leukoplakia of the esophagus associated with keratoderma and showing transepidermal elimination. *J Dermatol* 21:974–978
101. Ismail-Beigi F, Horton PF, Pope 2nd CE (1970) Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. *Gastroenterology* 58:163–174
102. Ismail-Beigi F, Pope 2nd CE (1974) Distribution of the histological changes of gastroesophageal reflux in the distal esophagus of man. *Gastroenterology* 66:1109–1113

103. Itai Y, Kogure T, Okuyama Y, Akiyama H (1976) Radiological manifestations of oesophageal involvement in acanthosis nigricans. *Br J Radiol* 49:592–593
104. Itai Y, Kogure T, Okuyama Y, Akiyama H (1977) Diffuse finely nodular lesions of the esophagus. *AJR Am J Roentgenol* 128:563–566
105. Ito Y, Kobayashi S, Kasugai T (1976) Tuberculosis of the esophagus. *Am J Gastroenterol* 65:454–456
106. Iwanaga K, Wakabayashi K, Yoshimoto M, Tomita I, Satoh H, Takashima H, Satoh A, Seto M, Tsujihata M, Takahashi H (1999) Lewy body-type degeneration in cardiac plexus in Parkinson's and incidental Lewy body diseases. *Neurology* 52:1269–1271
107. Jaspersen D, Labenz J, Willich SN, Kulig M, Nocon M, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabellek W, Vieth M, Stolte M, Malfertheiner P (2006) Long-term clinical course of extra-oesophageal manifestations in patients with gastro-oesophageal reflux disease. A prospective follow-up analysis based on the ProGERD study. *Dig Liver Dis* 38:233–238
108. Jensen KB, Stenderup A, Thomsen JB, Bichel J (1964) Oesophageal Moniliiasis in Malignant Neoplastic Disease. *Acta Med Scand* 175:455–459
109. Johansson J, Hakansson HO, Mellblom L, Kempas A, Kjellen G, Brudin L, Granath F, Johansson KE, Nyren O (2010) Pancreatic acinar metaplasia in the distal oesophagus and the gastric cardia: prevalence, predictors and relation to GORD. *J Gastroenterol* 45:291–299
110. Kahrilas PJ, Lee TJ (2005) Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Thorac Surg Clin* 15:323–333
111. Kaneko E, Kohda A, Honda N, Kino I (1989) Incomplete tubular duplication of esophagus with heterotopic gastric mucosa. *Dig Dis Sci* 34:948–951
112. Kayatas M, Ustundag Y, Okudan B, Gulcelik N, Koseoglu T (2002) Evaluation of esophageal [correction of oesophageal] motor function in chronic renal failure and the role of hemodialysis treatment. *Nephron* 91:534
113. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA (1995) Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 109:1503–1512
114. Khan OA, Campbell WW (1994) Myasthenia gravis presenting as dysphagia: clinical considerations. *Am J Gastroenterol* 89:1083–1085
115. Khandekar A, Moser D, Fidler WJ (1980) Blastomycosis of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 30:76–79
116. Kirk JM, Dicks-Mireaux C (1989) Difficulties in diagnosis of congenital H-type tracheo-oesophageal fistulae. *Clin Radiol* 40:150–153
117. Kitchen VS, Helbert M, Francis ND, Logan RP, Lewis FA, Boylston AW, Pinching AJ, Harris JR (1990) Epstein-Barr virus associated oesophageal ulcers in AIDS. *Gut* 31:1223–1225
118. Konkin DE, O'Hali WA, Webber EM, Blair GK (2003) Outcomes in esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 38:1726–1729
119. Kono S, Yamada K, Kakehi T, Kosaki A, Kuzuya H (1998) Myotonic dystrophy. *Nippon Rinsho* 56(3):610–615
120. Koyama S, Watanabe M, Iijima T (2002) Esophageal intramural pseudodiverticulosis (diffuse type). *J Gastroenterol* 37:644–648
121. Krebs A (1962) Acanthosis nigricans with involvement of the esophagus and vitamin A deficiency. *Schweiz Med Wochenschr* 92:545–552
122. Krishna SG, Kakati BR, Olden KW, Brown DK (2011) Treatment of eosinophilic esophagitis: is oral viscous budesonide superior to swallowed fluticasone spray? *Gastroenterol Hepatol (NY)* 7:55–59
123. Kumagai H, Mukaisho K, Sugihara H, Bamba M, Miyashita T, Miwa K, Hattori T (2003) Cell kinetic study on histogenesis of Barrett's esophagus using rat reflux model. *Scand J Gastroenterol* 38:687–692
124. Kume K, Yamasaki M, Watanabe T, Yoshikawa I, Otsuki M, Harada M (2011) Mild collateral varices and a fundic plexus without perforating veins on EUS predict endoscopic non-recurrence of esophageal varices after EVL. *Hepatogastroenterology* 58:798–801
125. Kushima R, Vieth M (2010) Tubular adenoma of the stomach with special reference to the Japanese criteria and pyloric gland adenoma. *Pathologe* 31:177–181
126. Lack EE, Worsham GF, Callihan MD, Crawford BE, Klappenbach S, Rowden G, Chun B (1980) Granular cell tumor: a clinicopathologic study of 110 patients. *J Surg Oncol* 13:301–316
127. Laguna F, Garcia-Samaniego J, Alonso MJ, Alvarez I, Gonzalez-Lahoz JM (1993) Pseudotumoral appearance of cytomegalovirus esophagitis and gastritis in AIDS patients. *Am J Gastroenterol* 88:1108–1111
128. Lancaster JL, Gosh S, Sethi R, Tripathi S (2006) Can heterotopic gastric mucosa present as globus pharyngeus? *J Laryngol Otol* 120:575–578
129. Leape LL, Bhan I, Ramenofsky ML (1981) Esophageal biopsy in the diagnosis of reflux esophagitis. *J Pediatr Surg* 16:379–384
130. Lee S, de Boer WB, Naran A, Leslie C, Raftopoulos S, Ee H, Kumarasinghe MP (2010) More than just counting eosinophils: proximal oesophageal involvement and subepithelial sclerosis are major diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *J Clin Pathol* 63:644–647
131. Lefer LG (1982) Lichen planus of the esophagus. *Am J Dermatopathol* 4:267–269
132. Levine DS, Rubin CE, Reid BJ, Haggitt RC (1989) Specialized metaplastic columnar epithelium in Barrett's esophagus. A comparative transmission electron microscopic study. *Lab Invest* 60:418–432

133. Lhermitte F, Gray F, Lyon-Caen O, Pertuiset BF, Bernard P (1980) Paralysis of digestive tract with lesions of myenteric plexuses. A new paraneoplastic syndrome (author's transl). *Rev Neurol (Paris)* 136:825–836
134. Li H, Walsh TN, O'Dowd G, Gillen P, Byrne PJ, Hennesy TP (1994) Mechanisms of columnar metaplasia and squamous regeneration in experimental Barrett's esophagus. *Surgery* 115:176–181
135. Li ZS, Sun ZX, Zou DW, Xu GM, Wu RP, Liao Z (2006) Endoscopic management of foreign bodies in the upper-GI tract: experience with 1088 cases in China. *Gastrointest Endosc* 64:485–492
136. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E, Flick J, Kelly J, Brown-Whitehorn T, Mamula P, Markowitz JE (2005) Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3:1198–1206
137. Lieberman AN, Horowitz L, Redmond P, Pachter L, Lieberman I, Leibowitz M (1980) Dysphagia in Parkinson's disease. *Am J Gastroenterol* 74:157–160
138. Linke R, Witt TN, Tatsch K (2003) Assessment of esophageal function in patients with myasthenia gravis. *J Neurol* 250:601–606
139. Liu W, Hahn H, Odze RD, Goyal RK (2009) Metaplastic esophageal columnar epithelium without goblet cells shows DNA content abnormalities similar to goblet cell-containing epithelium. *Am J Gastroenterol* 104:816–824
140. Llabres M, Molina-Martinez FJ, Miralles F (2005) Dysphagia as the sole manifestation of myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:1297–1300
141. Lucendo AJ, Arias A, De Rezende LC, Yague-Compadre JL, Mota-Huertas T, Gonzalez-Castillo S, Cuesta RA, Tenias JM, Bellon T (2011) Subepithelial collagen deposition, profibrogenic cytokine gene expression, and changes after prolonged fluticasone propionate treatment in adult eosinophilic esophagitis: A prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 128:1037–1046
142. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, Johnson F, Hongo M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L (1999) Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 45:172–180
143. Lyon DT, Schubert TT, Mantia AG, Kaplan MH (1979) Phycomycosis of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 72:379–394
144. Mallory GK, Weiss S (1929) Hemorrhages from lacerations of the cardiac orifice due to vomiting. *Am J Med Sci* 178:506–511
145. Marks P, Anderson J, Vincent R (1980) Thyrotoxic myopathy presenting as dysphagia. *Postgrad Med J* 56:669–670
146. Marom T, Goldfarb A, Russo E, Roth Y (2010) Battery ingestion in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 74:849–854
147. McBride R, Corson J, Dammin G (1960) Mucormycosis. Two cases of disseminated disease with cultural identification of *Rhizopus*. Review of the literature. *Am J Med* 28:832–846
148. McDonald GB, Sharma P, Hackman RC, Meyers JD, Thomas ED (1985) Esophageal infections in immunosuppressed patients after marrow transplantation. *Gastroenterology* 88:1111–1117
149. McDonald GB, Sullivan KM, Schuffler MD, Shulman HM, Thomas ED (1981) Esophageal abnormalities in chronic graft-versus-host disease in humans. *Gastroenterology* 80:914–921
150. McLean G, Laufer I (1979) Hairy esophagus: a complication of pharyngo-esophageal reconstructive surgery in two cases. *AJR Am J Roentgenol* 132:269–270
151. McManus JP, Webb JN (1975) A yeast-like infection of the esophagus caused by *Lactobacillus acidophilus*. *Gastroenterology* 68:583–586
152. Meining A, Bajbouj M, Preeg M, Reichenberger J, Kassem AM, Huber W, Brockmeyer SJ, Hannig C, Hofler H, Prinz C, Schmid RM (2006) Argon plasma ablation of gastric inlet patches in the cervical esophagus may alleviate globus sensation: a pilot trial. *Endoscopy* 38:566–570
153. Meshkinpour H, Haghighat P, Dutton C (1994) Clinical spectrum of esophageal aperistalsis in the elderly. *Am J Gastroenterol* 89:1480–1483
154. Moore KL (1990) *Embryologie: Lehrbuch und Atlas der Entwicklungsgeschichte des Menschen*, 3. Aufl. Schattauer, Stuttgart
155. Moreno Azcoita M, de Ruiz Adana JC, Sanchez Urdazpal L, Carcamo C, Jover Navalon JM, Ramos Rodriguez JL (1994) Congenital oesophagobronchial fistula in an adult involving left main bronchus. *Thorax* 49:835–836
156. Mori S, Yoshihira A, Kawamura H, Takeuchi A, Hashimoto T, Inaba G (1983) Esophageal involvement in Behcet's disease. *Am J Gastroenterol* 78:548–553
157. Mueller S, Neureiter D, Aigner T, Stolte M (2008) Comparison of histological parameters for the diagnosis of eosinophilic oesophagitis versus gastro-oesophageal reflux disease on oesophageal biopsy material. *Histopathology* 53:676–684
158. Mulligan RM, Rember RR (1954) Histogenesis and biologic behavior of gastric carcinoma: study of one hundred thirty-eight cases. *AMA Arch Pathol* 58:1–25
159. Murdock AJ, Jacob G (2003) Sarcoidosis of the esophagus presenting macroscopically as Barrett's esophagitis. *Am J Gastroenterol* 98:1661–1662
160. Nakamura Y, Yamazumi T, Hatama T (1972) Congenital bronchoesophageal fistula in adult. *Surg Diagn Treat (Geka Shinryo)* 14:1067–1072
161. Nakshabendi IM, Maldonado ME, Coppola D, Mamel JJ (2000) Esophageal cast: a manifestation of graft-versus-host disease. *Dig Dis* 18:103–105

162. Nash G, Ross JS (1974) Herpetic esophagitis. A common cause of esophageal ulceration. *Hum Pathol* 5:339–345
163. Neumann E (1876) Flimmerepithel im Ösophagus menschlicher Embryonen. *Arch Microskop Anat* 12:570–574
164. Nguyen NQ, Holloway RH (2005) Recent developments in esophageal motor disorders. *Curr Opin Gastroenterol* 21:478–484
165. Noel RJ, Tipnis NA (2006) Eosinophilic esophagitis – a mimic of GERD. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 70:1147–1153
166. Oberhuber G (2001) Histology of Crohn disease type lesions in the upper gastrointestinal tract. *Pathologe* 22:91–96
167. Oberhuber G, Puspok A, Peck-Radosavlevic M, Kutilek M, Lamprecht A, Chott A, Vogelsang H, Stolte M (1999) Aberrant esophageal HLA-DR expression in a high percentage of patients with Crohn's disease. *Am J Surg Pathol* 23:970–976
168. Obermeyer R, Kasirajan K, Erzurum V, Chung D (1998) Necrotizing esophagitis presenting as a black esophagus. *Surg Endosc* 12:1430–1433
169. Odze R, Antonioli D, Shocket D, Noble-Topham S, Goldman H, Upton M (1993) Esophageal squamous papillomas. A clinicopathologic study of 38 lesions and analysis for human papillomavirus by the polymerase chain reaction. *Am J Surg Pathol* 17:803–812
170. Palmer FJ (1983) The clinical manifestations of primary hyperparathyroidism. *Compr Ther* 9:56–64
171. Pappenheimer AM, Victor J (1946) "Ceroid" Pigment in Human Tissues. *Am J Pathol* 22:395–413
172. Parker Jr JC, McCloskey JJ, Knauer KA (1976) Pathobiologic features of human candidiasis. A common deep mycosis of the brain, heart and kidney in the altered host. *Am J Clin Pathol* 65:991–1000
173. Patterson T (1935) A simple superficial oesophageal cast. (oesophagitis exfoliativa: oesophagitis dissecans superficialis). *J Path Bact* 40:559–569
174. Pech O, May A, Gossner L, Vieth M, Trump F, Stolte M, Ell C (2001) Early stage adenocarcinoma of the esophagus arising in circular heterotopic gastric mucosa treated by endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 54:656–658
175. Peitz U, Vieth M, Ebert M, Kahl S, Schulz HU, Roessner A, Malfertheiner P (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* 100:2062–2070
176. Périé S, Mamchaoui K, Mouly V, Blot S, Bouazza B, Thornell LE, St Guily JL, Butler-Browne G (2006) Premature proliferative arrest of cricopharyngeal myoblasts in oculo-pharyngeal muscular dystrophy: Therapeutic perspectives of autologous myoblast transplantation. *Neuromuscul Disord* 16:770–781
177. Pfeiffer RF (2003) Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2:107–116
178. Piche T, Galmiche JP (2005) Pharmacological targets in gastro-oesophageal reflux disease. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 97:333–341
179. Pimenta APA, Carneiro FMH, Capela JA (1996) Esophageal schistosomiasis and achalasia. Cause or consequence? Report of a case. *Dis Esophagus* 9:63–66
180. Pollheimer MJ, Pollheimer VS, Eherer AJ, Langner C (2007) Multifocal primary salivary-type adenocarcinoma of the esophagus. *Endoscopy* 39(1):E46
181. Purdy JK, Appelman HD, Golembeski CP, McKenna BJ (2008) Lymphocytic esophagitis: a chronic or recurring pattern of esophagitis resembling allergic contact dermatitis. *Am J Clin Pathol* 130:508–513
182. Ramaswamy K, Jacobson K, Jevon G, Israel D (2003) Esophageal Crohn disease in children: a clinical spectrum. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 36:454–458
183. Rao SS, Mudipalli RS, Mujica VR, Patel RS, Zimmerman B (2003) Effects of gender and age on esophageal biomechanical properties and sensation. *Am J Gastroenterol* 98:1688–1695
184. Raque CJ, Stein KM, Samitz MH (1970) Pemphigus vulgus involving the esophagus. *Arch Dermatol* 102:371–373
185. Ratan ML, Anand R, Mittal SK, Taneja S (1988) Communicating oesophageal duplication: a report of two cases. *Gut* 29:254–256
186. Reichmann N (1890) Ösophagitis exfoliativa. *Deutsche Medicinische Wochenschrift* 46:13
187. Remedios M, Campbell C, Jones DM, Kerlin P (2006) Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc* 63:3–12
188. Remmele W, Engelsing B (1984) Lipid island of the esophagus. Case report. *Endoscopy* 16:240–241
189. Ringhofer C, Lenglinger J, Izay B, Kolarik K, Zacherl J, Eisler M, Wrba F, Chandrasoma PT, Cosentini EP, Prager G, Riegler M (2008) Histopathology of the endoscopic esophagogastric junction in patients with gastroesophageal reflux disease. *Wien Klin* 120:350–359
190. Robison RJ, Pavlina PM, Scherer LR, Grosfeld JL (1987) Multiple esophageal duplication cysts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 94:144–147
191. Ronkainen J, Talley NJ, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, Vieth M, Stolte M, Walker MM, Agreus L (2007) Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the population-based Kalixanda study. *Gut* 56:615–620
192. Rosendorff C, Grieve NW (1967) Ulcerative oesophagitis in association with ulcerative colitis. *Gut* 8:344–347
193. Rubenstein JH, Davis J, Marrero JA, Inadomi JM (2005) Relationship between diabetes mellitus and adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia. *Aliment Pharmacol Ther* 22:267–271
194. Rubinow A, Burakoff R, Cohen AS, Harris LD (1983) Esophageal manometry in systemic amyloidosis. A study of 30 patients. *Am J Med* 75:951–956

195. Rubio CA, Sjodahl K, Lagergren J (2006) Lymphocytic esophagitis: a histologic subset of chronic esophagitis. *Am J Clin Pathol* 125:432–437
196. Sabanathan S, Salama FD, Morgan WE (1985) Oesophageal intramural pseudodiverticulosis. *Thorax* 40:849–857
197. Saitoh M, Kobata J, Matsumoto M, Hamamuki S, Uchida T, Yaosaka T, Katoh M, Asaka M, Satoh T (1998) A case of exfoliative esophagitis showing like “double-lumen”. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 95:1162–1164
198. Salo JA, Kivilaakso EO, Kiviluoto TA, Virtanen IO (1996) Cytokeratin profile suggests metaplastic epithelial transformation in Barrett’s oesophagus. *Ann Med* 28:305–309
199. Salyer DC, Salyer WR, Eggleston JC (1977) Benign developmental cysts of the mediastinum. *Arch Pathol Lab Med* 101:136–139
200. Sami N, Bhol KC, Beutner EH, Plunkett RW, Leiferman KM, Ahmed AR (2002) Diagnostic features of pemphigus vulgaris in patients with bullous pemphigoid. Molecular analysis of autoantibody profile. *Dermatology* 204:108–117
201. Savary M (1965) The Problem of Gastro-Esophageal Reflux from the Endoscopic Viewpoint. *Pract Otorhinolaryngol (Basel)* 27:20–29
202. Scherwitz C (1976) Candidiasis of the skin and mucous membrane. *Med Klin* 71:1172–1182
203. Schlemper RJ, Kato Y, Stolte M (2001) Review of histological classifications of gastrointestinal epithelial neoplasia: differences in diagnosis of early carcinomas between Japanese and Western pathologists. *J Gastroenterol* 36:445–456
204. Shafer RB, Prentiss RA, Bond JH (1984) Gastrointestinal transit in thyroid disease. *Gastroenterology* 86:852–855
205. Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJ, Gossner L, Hoshihara Y, Jankowski JA, Junghard O, Lundell L, Tytgat GN, Vieth M (2006) The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett’s esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 131:1392–1399
206. Sher AM (1986) Cutaneous signs of gastrointestinal disease. *Compr Ther* 12:50–57
207. Shields HM, Zwas F, Antonioli DA, Doos WG, Kim S, Spechler SJ (1993) Detection by scanning electron microscopy of a distinctive esophageal surface cell at the junction of squamous and Barrett’s epithelium. *Dig Dis Sci* 38:97–108
208. Shimizu H, Tan Kinoshita MT, Suzuki H (2000) Darier’s disease with esophageal carcinoma. *Eur J Dermatol* 10:470–472
209. Sifrim D, Silny J, Holloway RH, Janssens JJ (1999) Patterns of gas and liquid reflux during transient lower oesophageal sphincter relaxation: a study using intraluminal electrical impedance. *Gut* 44:47–54
210. Silva S, Filipe MI (1986) Intestinal metaplasia and its variants in the gastric mucosa of Portuguese subjects: a comparative analysis of biopsy and gastrectomy material. *Hum Pathol* 17:988–995
211. Solcia E, Villani L, Luinetti O, Trespi E, Strada E, Tinelli C, Fiocca R (2000) Altered intercellular glycoconjugates and dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in reflux disease. *Virchows Arch* 436:207–216
212. Spechler SJ (2002) Columnar-lined esophagus. Definitions. *Chest Surg Clin N Am* 12:1–13 (vii)
213. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ (2011) American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett’s esophagus. *Gastroenterology* 140:1084–1091
214. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ (2011) American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett’s esophagus. *Gastroenterology* 140:e18–52
215. Spergel J, Rothenberg ME, Fogg M (2005) Eliminating eosinophilic esophagitis. *Clin Immunol* 115:131–132
216. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TE, Beausoleil JL, Liacouras CA (2005) Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 95:336–343
217. Spiera RF, Filippa DA, Bains MS, Paget SA (1994) Esophageal involvement in Wegener’s granulomatosis. *Arthritis Rheum* 37:1404–1407
218. Spitz L, Kiely E, Brereton RJ (1987) Esophageal atresia: five year experience with 148 cases. *J Pediatr Surg* 22:103–108
219. Stamp GW, Evans DJ (1987) Accumulation of ceroid in smooth muscle indicates severe malabsorption and vitamin E deficiency. *J Clin Pathol* 40:798–802
220. Stolte M, Seifert E (1985) Lipid islands in the esophagus. *Leber Magen Darm* 15:137–139
221. Straumann A (2006) Eosinophilic esophagitis: a novel entity? *Praxis (Bern)* 1994) 95:191–195
222. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU (2003) Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 125:1660–1669
223. Strickland GT, Leu ML (1975) Wilson’s disease. Clinical and laboratory manifestations in 40 patients. *Medicine (Baltimore)* 54:113–137
224. Sulway MJ, Baume PE, Davis E (1970) Stiff-man syndrome presenting with complete esophageal obstruction. Report of a case. *Am J Dig Dis* 15:79–84
225. Takahashi K, Oka K, Hakozaiki H, Kojima M (1976) Ceroid-like histiocytic granuloma of gall-bladder – a previously undescribed lesion. *Acta Pathol Jpn* 26:25–46
226. Takubo K (2007) Pathology of the esophagus, 2. Aufl. Springer, Tokyo

- 1
227. Takubo K, Vieth M, Aida J, Sawabe M, Kumagai Y, Hoshihara Y, Arai T (2009) Differences in the definitions used for esophageal and gastric diseases in different countries: endoscopic definition of the esophagogastric junction, the precursor of Barrett's adenocarcinoma, the definition of Barrett's esophagus, and histologic criteria for mucosal adenocarcinoma or high-grade dysplasia. *Digestion* 80:248–257
  228. Takubo K, Vieth M, Honma N, Izumiyama N, Sawabe M, Arai T, Iwakiri K, Kammori M, Mafune K (2005) Ciliated surface in the esophagogastric junction zone: a precursor of Barrett's mucosa or ciliated pseudostratified metaplasia? *Am J Surg Pathol* 29:211–217
  229. Tatsumi N, Kushima R, Vieth M, Mukaisho K, Kakinoki R, Okabe H, Borchard F, Stolte M, Okanou T, Hattori T (2006) Cytokeratin 7/20 and mucin core protein expression in ulcerative colitis-associated colorectal neoplasms. *Virchows Arch* 448:756–762
  230. Thompson DM, Arora AS, Romero Y, Dauer EH (2006) Eosinophilic esophagitis: its role in aerodigestive tract disorders. *Otolaryngol Clin North Am* 39:205–221
  231. Tobey NA, Carson JL, Alkiek RA, Orlando RC (1996) Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux-damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology* 111: 1200–1205
  232. Töndury G (1975) Zur Pathogenese der Ösophagusatresie. *Z Kinderchir* 16:118–133
  233. Treacy WL, Baggenstoss AH, Slocumb CH, Code CF (1963) Scleroderma of the esophagus. A correlation of histologic and physiologic findings. *Ann Intern Med* 59:351–356
  234. Uemura HE, Endo T, Kusakari K (1990) A case report of myotonic dystrophy seen in esophageal cancer. *Progress Digest Endosc* 37:207–209
  235. Umeda T, Kito T, Yamamura Y, Kojima H, Hirai T, Miyaiishi S, Yasui K, Kato T, Yasue M, Sakamoto J et al (1990) A case of long surviving gastric cancer with an malignant acanthosis nigricans. *Gan No Rinsho* 36:1042–1046
  236. Vadva MD, Triadafilopoulos G (1993) Glycogenic acanthosis of the esophagus and gastroesophageal reflux. *J Clin Gastroenterol* 17:79–83
  237. Vantrappen G, Hellemans J (1974) Diseases of the esophagus. *Bd Bd III/1*. Springer, Berlin
  238. Verhaegen VJ, Feuth T, van den Hoogen FJ, Marres HA, Takes RP (2011) Endoscopic carbon dioxide laser diverticulostomy versus endoscopic staple-assisted diverticulostomy to treat Zenker's diverticulum. *Head Neck* 33:154–159
  239. Vieth M, Fiocca R, Haringsma J, Delarive J, Wiesel PH, Tam W, Tytgat GN, Dent J, Edebo A, Lundell L, Stolte M (2004) Radial distribution of dilated intercellular spaces of the esophageal squamous epithelium in patients with reflux disease exhibiting discrete endoscopic lesions. *Dig Dis* 22:208–212
  240. Vieth M, Gossner L, Stolte M (1999) Volkskrankheit Refluxkrankheit. *Leber Magen Darm* 2:3–28
  241. Vieth M, Haringsma J, Delarive J, Wiesel PH, Tam W, Dent J, Tytgat GN, Stolte M, Lundell L (2001) Red streaks in the oesophagus in patients with reflux disease: is there a histomorphological correlate? *Scand J Gastroenterol* 36:1123–1127
  242. Vieth M, Kulig M, Leodolter A, Naucler E, Jaspersen D, Labenz J, Meyer-Sabellek W, Lind T, Willich S, Malferteiner P, Stolte M (2006) Histological effects of esomeprazole therapy on the squamous epithelium of the distal oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 23:313–319
  243. Vieth M, Seitz G (2001) years of Barrett esophagus. Current diagnostic possibilities in pathology. *Pathologie* 50(22):62–71
  244. Vieth M, Stolte M (2000) Eosinophilic esophagitis: a largely unknown entity? *Z Gastroenterol* 38:447–448
  245. Vieth M, Stolte M (2005) Pathology of early upper GI cancers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 19:857–869
  246. Vieth M, Bethke B, Stolte M (1999) Brown-bowel-syndrome- association with ascending colon adenocarcinoma. *Leber Magen Darm* 29:104–107
  247. Villanueva JL, Torre-Cisneros J, Jurado R, Villar A, Montero M, Lopez F, Sanchez-Guijo P, Kindelan JM (1994) Leishmania esophagitis in an AIDS patient: an unusual form of visceral leishmaniasis. *Am J Gastroenterol* 89:273–275
  248. Villar LA, Massanari RM, Mitros FA (1984) Cytomegalovirus infection with acute erosive esophagitis. *Am J Med* 76:924–928
  249. Vimala R, Ananthakshmi V, Murthy M, Shankar TR, Jayanthi V (2000) Xanthelasma of esophagus and stomach. *Indian J Gastroenterol* 19:135
  250. Wakabayashi K, Takahashi H, Ohama E (1991) Lewy bodies in the visceral autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Neuropathology in Brain Research*. Elsevier, Amsterdam
  251. Wallner B, Friedrich JM, Kunz R (1988) Leiomyoma of the esophagus in a subphrenic diverticulum. *Rofo* 148:717–718
  252. Weigand K, Wagner-Thiessen E, Stolte M (2004) Esophagitis in an adolescent patient with Crohn's disease after changing treatment from prednisolone to budesonide. *Z Gastroenterol* 42:1179–1181
  253. Weigel W, Kaufmann HJ (1976) The frequency and types of other congenital anomalies in association with tracheoesophageal malformations. *Radiologic studies of 83 such infants*. *Clin Pediatr (Phila)* 15:814–832
  254. Weinstein WM, Bogoch ER, Bowes KL (1975) The normal human esophageal mucosa: a histological reappraisal. *Gastroenterology* 68:40–44
  255. Weitzner S (1971) The histopathology of the pharynx and esophagus in oculopharyngeal muscular dystrophy. Case report and literature review. *Am J Gastroenterol* 56:378–382

256. Wesselhoeft Jr CW, Keshishian JM (1968) Acquired nonmalignant esophagotracheal and esophagobronchial fistulas. *Ann Thorac Surg* 6:187–195
257. Whiteway DE, Virata RL (1979) Mucormycosis. *Arch Intern Med* 139:944
258. Wiesner PJ, Kleinman MS, Condemi JJ, Resnicoff SA, Schwartz SI (1971) Sarcoidosis of the esophagus. *Am J Dig Dis* 16:943–951
259. Wilgenbus K, Lentner A, Kuckelkorn R, Handt S, Mittermayer C (1992) Further evidence that acanthosis nigricans maligna is linked to enhanced secretion by the tumour of transforming growth factor alpha. *Arch Dermatol Res* 284:266–270
260. Winship DH, Caflisch CR, Zboralske FF, Hogan WJ (1968) Deterioration of esophageal peristalsis in patients with alcoholic neuropathy. *Gastroenterology* 55:173–178
261. Wright G, Lewis H, Hogan B, Burroughs A, Patch D, O’Beirne J (2010) A self-expanding metal stent for complicated variceal hemorrhage: experience at a single center. *Gastrointest Endosc* 71:71–78
262. Wright NA (1996) Migration of the ductular elements of gut-associated glands gives clues to the histogenesis of structures associated with responses to acid hypersecretory state: the origins of “gastric metaplasia” in the duodenum of the specialized mucosa of barrett’s esophagus and of pseudopyloric metaplasia. *Yale J Biol Med* 69:147–153
263. Yao HS, Wang WJ, Wang Q, Gao WC, Xiang HG, Hu ZQ, Gao JD, Chen XY, Wang WM (2011) Randomized clinical trial of vessel sealing system (LigaSure) in esophagogastric devascularization and splenectomy in patients with portal hypertension. *Am J Surg* 202:82–90
264. Yarze JC, Varga J, Stampfl D, Castell DO, Jimenez SA (1993) Esophageal function in systemic sclerosis: a prospective evaluation of motility and acid reflux in 36 patients. *Am J Gastroenterol* 88:870–876
265. Yashiro K, Nagasako K, Hasegawa K, Maruyama M, Suzuki S, Obata H (1986) Esophageal lesions in intestinal Behcet’s disease. *Endoscopy* 18:57–60
266. Young RC, Bennett JE, Vogel CL, Carbone PP, DeVita VT (1970) Aspergillosis. The spectrum of the disease in 98 patients. *Medicine (Baltimore)* 49:147–173
267. Zentilin P, Savarino V, Mastracci L, Spaggiari P, Dulbecco P, Ceppa P, Savarino E, Parodi A, Mansi C, Fiocca R (2005) Reassessment of the diagnostic value of histology in patients with GERD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group. *Am J Gastroenterol* 100:2299–2306
268. Ziliotto Junior A, Kunzle JE, Takeda Fde A (1980) Paracoccidioidomycosis of the esophagus. Report of a case. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 22:261–264
269. Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, Keitel W, Stadler R, Wollina U, Proksch E, Sohnchen R, Weber H, Gollnick HP, Holzle E, Fritz K, Licht T, Orfanos CE (1997) Epidemiological features of Adamantiades-Behcet’s disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 38:411–422
270. Zucoloto S, de Rezende JM (1990) Mucosal alterations in human chronic chagasic esophagopathy. *Digestion* 47:138–142

# Plattenepithelkarzinome und andere Tumoren des Ösophagus

# 2

*M. Sarbia*

## Inhalt

Plattenepithelkarzinom .....	62	Leiomyom .....	72
Histologische Varianten .....	64	Granularzelltumor .....	72
Vorläuferläsionen .....	67	Maligne nichtepitheliale Tumoren .....	74
Adenokarzinom ohne Assoziation zum Barrett- Ösophagus .....	70	Leiomyosarkom .....	74
Neuroendokrine Neoplasien .....	71	Gastrointestinaler Stromatumor (GIST) .....	74
Benigne epitheliale und nichtepitheliale Tumoren sowie tumorähnliche Veränderungen .....	71	Seltene Tumoren .....	75
Plattenepithelpapillom .....	71	Malignes Melanom .....	75
Fibrovaskulärer Polyp .....	72	Intraösophageale Metastasen .....	75
		Literatur .....	75

## Plattenepithelkarzinom

ICD-0 8070/3 (s. auch folgende Übersicht)

**Definition.** Ein maligner epithelialer Tumor mit plattenepithelialer Differenzierung charakterisiert durch keratinozytenähnliche Zellen mit Interzellularbrücken und/oder Verhornung [18].

### Histologische Kodierung der Ösophagustumoren nach den Kategorien der „International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O)“ [14]

- Kleinzelliges Karzinom 8041/3
- Verruköses Karzinom 8051/3
- Plattenepithelpapillom 8052/0
- Plattenepithelkarzinom 8070/3
- Spindelzellkarzinom 8074/3
- Basaloides Plattenepithelkarzinom 8083/3
- Adenokarzinom 8140/3
- Karzinoid 8240/3
- Mukoepidermoidkarzinom 8430/3
- Adenosquamöses Karzinom 8560/3
- Malignes Melanom 8720/3
- Leiomyom 8890/0
- Leiomyosarkom 8890/3
- Gastrointestinaler Stromatumor (GIST) 8936/1
- Granularzelltumor 9580/0

**Epidemiologie.** Das Plattenepithelkarzinom ist weltweit der häufigste maligne Tumor der Speiseröhre, wobei die Inzidenz jedoch deutliche regionale Unterschiede aufweist. Regionen mit sehr hohen Inzidenzraten mit bis zu 200 Neuerkrankungen pro Jahr auf 100.000 Einwohner liegen unter anderem im Iran, in den südlichen Republiken der ehemaligen UdSSR, in Zentralchina und in Südafrika. Innerhalb Europas sind Hochinzidenzgebiete in Nordwest-Frankreich und in Norditalien angesiedelt [18, 51, 68]. In Deutschland muss in der männlichen Bevölkerung derzeit mit etwa 5–7 Neuerkrankungen pro Jahr/100.000 Einwohner gerechnet werden, während die Inzidenzrate bei Frauen unter 1 liegt [4]. Sowohl in Hochrisiko- wie auch in Niedrigrisikoregionen liegt das Erkrankungsalter zumeist über 30 Jahren, das mediane Erkrankungsalter beträgt bei männlichen wie auch bei weiblichen Patienten etwa 65 Jahre.

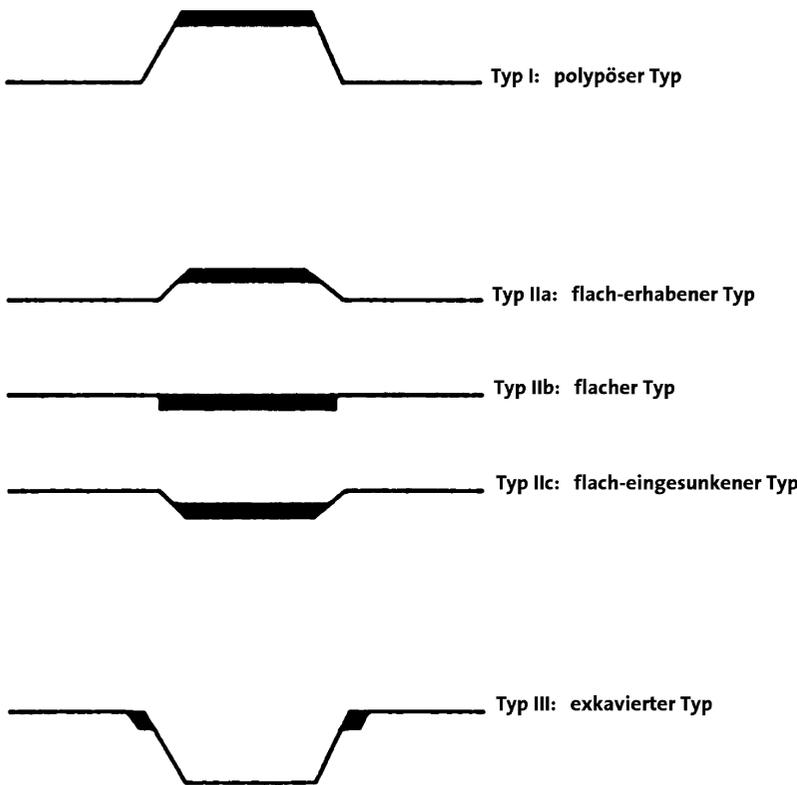
**Ätiologie und Pathogenese.** In westlichen Ländern sind mehr als 90% der ösophagealen Plattenepithelkarzinome mit einem chronischen Abusus von Alkohol und/oder Tabak assoziiert [33, 51]. Die Exposition mit beiden Noxen führt zu einem überadditiven Effekt. In

außereuropäischen Hochrisikogebieten sind bislang unzureichend definierte Risikofaktoren wie eine chronische Vitamin- und Spurenelementmangelernährung, Exposition gegenüber verschiedenen Toxinen (z. B. Nitrosamine, Mykotoxine, Opium) sowie die Aufnahme von sehr heißen Getränken von ätiologischer Bedeutung. Bezüglich der Rolle von humanen Papillomviren bei der Entstehung des ösophagealen Plattenepithelkarzinoms gibt es widersprüchliche Untersuchungsergebnisse, wobei auch hier von bedeutsamen regionalen Unterschieden auszugehen ist (s. Übersicht).

### Auswahl der wichtigsten Risikofaktoren und prädisponierenden Erkrankungen für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

- Genussmittel: Alkoholabusus, Tabakabusus
- Diätetische Faktoren: Nitrosamine, Mykotoxine
- Mangelernährung: geringer Verzehr von frischem Obst und Gemüse, Vitamine A, C, E, Niacin
- Berufliche Exposition: Vulkanisiererarbeiter, Silikate
- Infektiöse Agenzien: Papillomviren
- Chronische Irritation: thermisch oder mechanisch (heiße oder scharf gewürzte Speisen), Achalasie, chronische Verätzung, Ösophagusdivertikel
- Verschiedenes: Sprue, Tylosis, Sklerodermie, Plummer-Vinson-Syndrom, perniziöse Anämie, Z. n. Strahlentherapie
- Genetische Disposition

In bis zu 10% der Fälle sind ösophageale Plattenepithelkarzinome mit dem synchronen oder metachronen Auftreten von Plattenepithelkarzinomen an anderer Stelle im Aerodigestivtrakt assoziiert [47], eine Beobachtung, die mit dem Konzept der sog. Feldkanzerogenese im Rahmen einer Alkohol und/oder Nikotinexposition erklärt wird. Darüber hinaus tritt das ösophageale Plattenepithelkarzinom gehäuft bei Patienten mit Plummer-Vinson-Syndrom, Zöliakie [17], Sklerodermie, perniziöser Anämie [79], in Ösophagusdivertikeln sowie nach vorangegangener Säure- bzw. Laugenverätzung des Ösophagus auf [51]. Patienten mit einer Achalasie haben gegenüber der Normalbevölkerung ein zwischen 7- und 33fach erhöhtes Karzinomrisiko [51, 55]. Ein erhöhtes Risiko besteht auch nach Strahlentherapie der Hals- oder Thoraxregion. So ist bei radiotherapeutisch behandelten Brustkrebspatientinnen ein über fünffach erhöhtes Risiko gegeben [1]. Bei diesen präkanzerösen Läsionen und Konditionen ist mit einer Latenzzeit von mindestens 10 Jahren zwischen dem Auftreten der präkanzerösen Veränderung



**Abb. 2.1** Makroskopische Klassifikation der auf die Mukosa oder Submukosa beschränkten Ösophaguskarzinomen nach den Vorgaben der Japanese Society for Esophageal Diseases. In Anlehnung an das Magenfrühkarzinom werden Tumoren mit polypös-exophytischem Wachstum (Typ I), flachem Wachstum (Typen IIa–c) oder exkaviertem Wachstum (Typ III) unterschieden

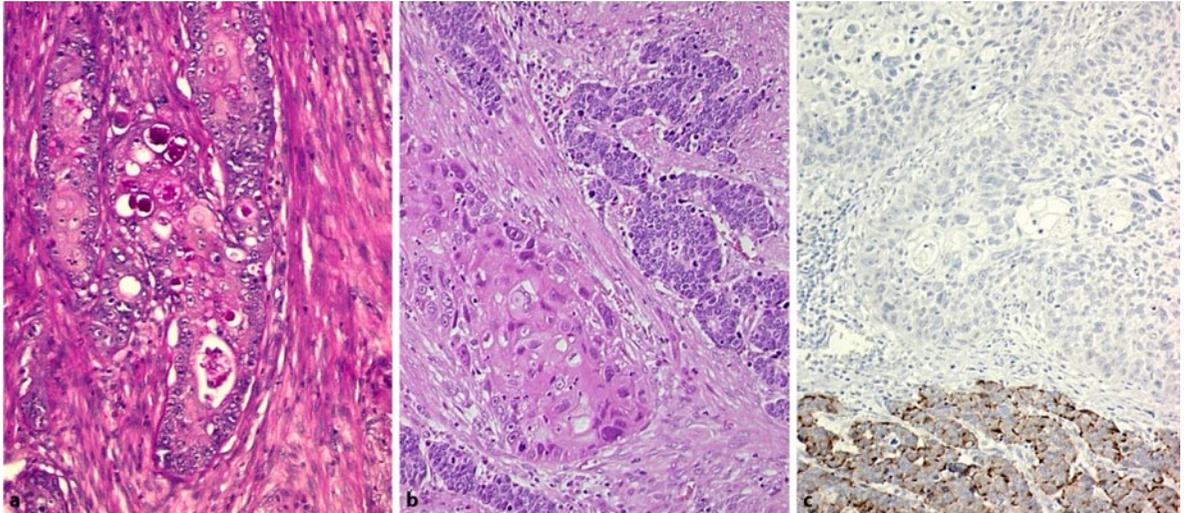
und einem signifikanten Anstieg des Karzinomentstehungsrisikos auszugehen.

*Tylosis palmaris et plantaris* ist eine seltene, familiär gehäuft auftretende Hauterkrankung, die in über 90 % der Fälle mit dem Auftreten eines ösophagealen Plattenepithelkarzinoms einhergeht [37]. Der für diese Erkrankung verantwortliche Genloкус wurde auf dem langen Arm des Chromosoms 17 lokalisiert. Darüber hinaus gibt es Hinweise auf andere hereditäre Konstellationen für das ösophageale Plattenepithelkarzinom, deren genetische Grundlagen bislang allerdings noch nicht bekannt sind [69].

**Morphologie.** *Makroskopisch* finden sich etwa 40 % der ösophagealen Plattenepithelkarzinome im unteren Ösophagusdrittel, das mittlere und obere Drittel sind mit abnehmender Häufigkeit betroffen [10]. Für die Beschreibung lokal fortgeschrittener Ösophaguskarzinome existiert eine Reihe verschiedener Klassifikationssysteme, die jedoch im Wesentlichen drei verschiedene Grundtypen unterscheiden. Das polypöse Karzinom ist durch eine scharfe Abgrenzung von der Umgebung sowie eine dominant exophytische Wachstumskomponente charakterisiert. Das ulzeröse Karzinom zeigt ein dominant intramurales Wachstum, eine zentrale Ulzeration sowie erhabene Ulkusränder. Der dritte und seltenste Typ, das infiltrative Karzinom, ist ebenfalls durch ein dominant intramurales Wach-

tum, durch eine unscharfe Abgrenzung zur Umgebung sowie eine häufige Assoziation mit tumorbedingten Ösophagusstenosen charakterisiert [34]. Das auf die Mukosa oder Submukosa beschränkte Karzinom kann entsprechend den Vorgaben der Japanese Society for Esophageal Diseases klassifiziert werden. In Anlehnung an das Magenfrühkarzinom werden hier Tumoren mit exophytischem Wachstum, flachem Wachstum oder exkaviertem Wachstum unterschieden [24]. Bedeutung besitzt diese Klassifikation insbesondere in der Therapieplanung vor einer endoskopischen Mukosaresektion (EMR), da es Hinweise darauf gibt, dass polypöse und exkavierte Tumoren häufiger als flache Tumoren bereits die Submukosa infiltriert haben und damit für eine EMR nicht in Betracht kommen (Abb. 2.1).

*Mikroskopisch* zeigen Plattenepithelkarzinome im Ösophagus dasselbe Spektrum histologischer Variabilität wie in anderen Lokalisationen, z. B. in der Kopfhals-Region oder in der Lunge. Diese Variabilität reicht von hoch differenzierten Tumoren, bestehend aus Zellen mit breitem eosinophilem Zytoplasma, geringer mitotischer Aktivität und Verhornungstendenz bis zu gering differenzierten Tumoren, bei denen die Tumorzellen wenig Zytoplasma, eine hohe mitotische Aktivität sowie eine ausgeprägte nukleäre Polymorphie aufweisen. Zusätzlich können ösophageale Plattenepithelkarzinome kleine Foki mit glandulärer Differenzierung



**Abb. 2.2a-c** Ösophageale Plattenepithelkarzinome mit aberranter Differenzierung: **a** Plattenepithelkarzinom mit fokaler Schleimbildung (PAS), **b** kleinzelliges, neuroendokrines Karzinom in Kom-

bination mit einem Plattenepithelkarzinom, immunhistologisch Expression von Chromogranin A im neuroendokrinen Karzinom, jedoch keine Expression im Plattenepithelkarzinom (c)

aufweisen, die durch das Auftreten schleimbildender Tumorzellen oder die Ausbildung tubulärer Drüsen charakterisiert sind (Abb. 2.2a) [31]. Ab welchem Anteil mit glandulärer Differenzierung bereits von einem Mukoepidermoidkarzinom bzw. von einem adenosquamösen Karzinom gesprochen werden sollte, ist bislang nicht definiert. In Anlehnung an die Situation beim Bronchialkarzinom [8] schlagen wir jedoch vor, dass mindestens 5% des Gesamt tumors Schleimbildung in Tumorzellenkomplexen bzw. eine glanduläre Differenzierung aufweisen sollten, um eine Typisierung als Mukoepidermoidkarzinom (ICD-O 8430/3) bzw. als adenosquamöses Karzinom (ICD-O 8560/3) zu rechtfertigen.

Die *Graduierung* des ösophagealen Plattenepithelkarzinoms basiert auf den Parametern Mitoseaktivität, Kernpolymorphie und Grad der Differenzierung [18] (Abb. 2.3a-c). Dieses Grading ist beim ösophagealen Plattenepithelkarzinom allerdings nicht von unabhängiger prognostischer Relevanz [57]. Im Gegensatz dazu konnte gezeigt werden, dass das mikroskopische Invasionsmuster sowie der Grad der inflammatorischen Stromareaktion von prognostischer Bedeutung sind. Tumoren mit einem expansiven Wachstumsmuster bzw. einer dichten inflammatorischen Stromareaktion zeigen eine bessere Prognose als Tumoren mit infiltrativem Wachstumsmuster oder schwacher inflammatorischer Stromareaktion [57].

### Histologische Varianten

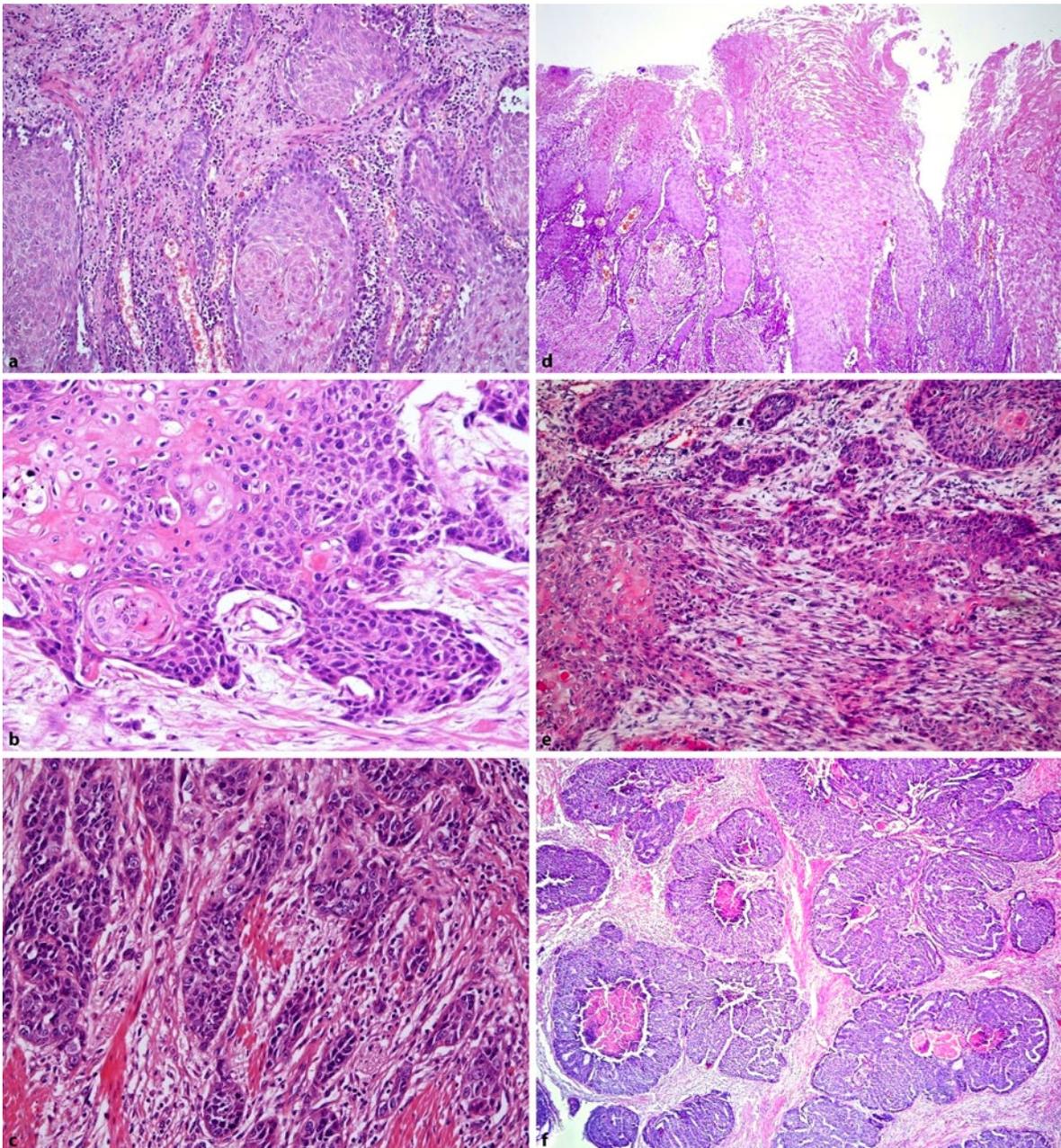
ICD-O 8051/3 – *Verruköses Karzinom*

ICD-O 8074/3 – *Spindelzellkarzinom*

ICD-O 8083/3 – *Basaloides Plattenepithelkarzinom*

Neben dem typischen Plattenepithelkarzinom werden drei histologische Varianten abgegrenzt. Das *verruköse Karzinom* (Abb. 2.3d) ist ein vorwiegend exophytisch wachsender Tumor mit papillärer Oberfläche und starker oberflächlicher Verhornungstendenz. Histologisch besteht es aus hoch differenzierten verhornenden Plattenepithelien, die verdrängend gegen tiefere Wandschichten wachsen. Es handelt sich um eine langsam wachsende Neoplasie mit sehr niedrigem Potential zur Ausbildung von Fernmetastasen. Dennoch ist das verruköse Karzinom des Ösophagus zumeist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert, da es häufig erst in einem lokal fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird [36]. Kürzlich wurde als weitere hoch differenzierte Variante das Carcinoma cuniculatum im Ösophagus beschrieben, das durch sinusartige Öffnungen an der Oberfläche und horngefüllte Zysten auf der Schnittfläche gekennzeichnet ist. Ob es sich tatsächlich um eine vom verrukösen Karzinom distinkte Entität handelt, ist allerdings noch nicht abschließend geklärt [32].

Die zweite Variante ist das *Spindelzellkarzinom* (früher: Karzinosarkom; Abb. 2.3e), ein Plattenepithelkarzinom mit sarkomatoider Spindelzellkomponente. Makro-



**Abb. 2.3a-f** Beispiele für ösophageale Plattenepithelkarzinome verschiedener Graduierung: **a** hochdifferenziertes Karzinom mit breitem eosinophilem Zytoplasma und isomorphen Zellkernen, **b** mittelgradig differenziertes Karzinom mit im Vergleich zu **a** höher ausgeprägter Kernpolymorphie, **c** gering differenziertes Karzinom

mit wenig basophilem Zytoplasma und starker Kernpolymorphie. Histologische Darstellung von Varianten des ösophagealen Plattenepithelkarzinoms: **d** verruköses Karzinom, **e** (pseudosarkomatöses) Spindelzellkarzinom, **f** basaloide Plattenepithelkarzinom mit charakteristischen Komedonekrosen

skopisch ist der Tumor durch ein polypöses Wachstum charakterisiert. Histologisch sind neben Arealen mit karzinomatöser Morphologie wechselnd ausgedehnte Areale aus neoplastischen Spindelzellen nachweisbar. Diese gehen offenbar auf eine Transdifferenzierung von Karzinomzellen zurück und können auch eine ektope

Differenzierung beispielsweise in Knochen-, Knorpel- oder Skelettmuskelgewebe aufweisen [19].

Die dritte Variante ist das *basaloide Plattenepithelkarzinom* (Abb. 2.3f). Dieser Tumor besteht aus kleinen, gering differenzierten Tumorzellen mit hoher Mitoseaktivität, komedoartigen Nekrosen sowie der Ausbildung

pseudoglandulärer Strukturen. Neben diesen gering differenzierten Arealen zeigt das basaloide Plattenepithelkarzinom auch Abschnitte mit typischer plattenepithelialer Differenzierung [61].

**Immunhistochemie.** Immunhistologisch zeigen ösophageale Plattenepithelkarzinome in der Regel eine Expression von Zytokeratinsubtypen, die auch im normalen ösophagealen Plattenepithel gefunden werden (z. B. CK 4, CK 6, CK 13, CK 14, CK 19). Mit abnehmender Tumordifferenzierung kann es jedoch zu einem Expressionsverlust dieser Zytokeratinsubtypen kommen. Hier von sind insbesondere die differenzierungsassoziierten Zytokeratinsubtypen (CK 4 und CK 13) betroffen. Darüber hinaus kommt es bei ösophagealen Plattenepithelkarzinomen auch zu einer Neoeffektion von Zytokeratinsubtypen, die nicht im normalen ösophagealen Plattenepithel gefunden werden (z. B. CK 8/CK 18 und CK 10) [70, 75].

**DNA-Gehalt.** DNA-Messungen ergeben einen aneuploiden DNA-Gehalt in 55–95 % der ösophagealen Plattenepithelkarzinome [29]. Darüber hinaus wurde eine intratumorale Heterogenität bezüglich des DNA-Gehalts in etwa 40 % der Karzinome beschrieben. DNA-Aneuploidie korreliert in der Regel mit dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen, fortgeschrittenem Tumorstadium, geringer Tumordifferenzierung und postoperativen Rezidiven. Im Allgemeinen sind aneuploide Tumoren mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert als diploide Karzinome, die DNA-Ploidie besitzt jedoch keine akzeptierte Bedeutung als Prognosefaktor beim ösophagealen Plattenepithelkarzinom.

**Tumorausdehnung und Metastasierung.** Die direkte Ausdehnung des ösophagealen Plattenepithelkarzinoms betrifft zunächst die Wandschichten der Speiseröhre und anschließend angrenzende Organe und Gewebe: Mediastinum, Tracheobronchialsystem, Lungen, Aorta, Perikard und Herz. Metastasen sind am häufigsten in regionären Lymphknoten lokalisiert. Das Risiko der regionären Lymphknotenmetastasierung steigt von etwa 5 % bei Mukosakarzinomen auf etwa 30 % bei Karzinomen, die die Submukosa infiltrieren, und bis zu 82,5 % bei Karzinomen, die angrenzende Organe oder Gewebe infiltrieren [23]. Nodale Mikrometastasen (<0,5 mm) konnten durch Zytokeratinimmunhistochemie in etwa einem Drittel der Fälle nachgewiesen werden, die zuvor in der konventionellen histologischen Untersuchung als pN0 klassifiziert worden waren [44]. Karzinome des oberen Ösophagusdrittels metastasieren in der Regel zunächst in zervikale und mediastinale Lymphknoten, während Tumoren des mittleren Drittels vorwiegend in die mediastinalen und oberen gastrischen Lymphknoten metastasieren. Karzinome des unteren Ösophagusdrittels metastasie-

ren in die unteren mediastinalen und abdominalen Lymphknoten.

Lunge und Leber sind die Organe, die am häufigsten von einer hämatogenen Metastasierung betroffen sind. Die Invasion von Blutgefäßen und Lymphgefäßen kann zwar bereits bei Mukosakarzinomen auftreten, ihre Häufigkeit nimmt jedoch mit zunehmender Infiltrationstiefe des Tumors signifikant zu [23].

Eine besondere Form der Tumorausbreitung des Ösophaguskarzinoms ist die intramurale Metastasierung, die den Ösophagus oder den Magen betreffen kann. Die Prävalenz der intramuralen Metastasierung erhöht sich mit steigendem Tumorstadium und ist bei etwa 4 % der pT1-Karzinome und etwa 30 % der pT4-Karzinome nachweisbar [23, 31]. Pathogenetisch nimmt die intramurale Metastasierung ihren Ausgang von submukösen Lymphgefäßinvasionen. Von prognostischer Bedeutung ist es, die intramurale Metastasierung (prognostisch ungünstig), vom Auftreten multipler primärer Ösophaguskarzinome (prognostisch nicht relevant) abzugrenzen. Intramurale Metastasen sind histologisch zumeist unter einem intakten, nichtneoplastischen Oberflächenepithel gelegen.

**Differentialdiagnose.** Die histologische Diagnose des lokal fortgeschrittenen typischen Plattenepithelkarzinoms bereitet in der Regel keine besonderen Probleme, wobei die diagnostische Sicherheit mit der Zahl der endoskopisch entnommenen Tumorbiopsien ansteigt [34]. Bei Entnahme von 7 Biopsien kann die Karzindiagnose in über 98 % der Fälle gestellt werden [16]. Allgemein ist das Biopsiematerial aus dem Randbereich eines ulzerierten Tumors diagnostisch eher aussagekräftig, als Biopsien aus dem Zentrum eines Tumorulkus. In extrem seltenen Fällen misslingt die präoperative biopsische Tumordiagnose auch bei lokal fortgeschrittenen Tumoren, z. B. wenn diese ein vorwiegend oder ausschließlich intramurales Wachstum unter intaktem Epithel aufweisen [49].

Bei gering differenzierten Karzinomen kann die Abgrenzung zu gering differenzierten Adenokarzinomen Probleme bereiten. Hier spricht der fehlende histochemische Nachweis einer Schleimbildung oder der immunhistologische Nachweis plattenepitheltypischer Zytokeratinsubtypen (CK 13, CK 5/6) oder des p63-Proteins für die Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms. Auf der anderen Seite ist der immunhistologische Nachweis einer Expression von CK 7 als Hinweis für das Vorliegen eines Adenokarzinoms anzusehen.

Differentialdiagnostische Probleme bei der Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms können darüber hinaus regenerative bzw. hyperproliferative Veränderungen des nichtneoplastischen ösophagealen Plattenepithels, z. B. im Rahmen einer Refluxösophagitis, einer ulzerösen

Herpes-simplex-Virusösophagitis oder im Bereich von subepithelial wachsenden Granularzelltumoren bereiten. Im Zweifelsfall ist es hier ratsam, die Korrelation zum endoskopischen Befund einzuholen und ggf. Kontrollbiopsien anzufordern.

Unter den histologischen Varianten des typischen Plattenepithelkarzinoms kann die histologische Abgrenzung des basaloiden Plattenepithelkarzinoms vom kleinzelligen neuroendokrinen Karzinom Probleme bereiten. Hier spricht der histologische Nachweis von komedoartigen Tumornekrosen, hyalinem basalmembranartigem Material sowie immunhistologisch der fehlende bzw. nur fokale Nachweis einer neuroendokrinen Differenzierung [42] für das Vorliegen eines basaloiden Plattenepithelkarzinoms.

Primäre Sarkome des Ösophagus sind als wichtige Differentialdiagnose des Spindelzellkarzinoms zu nennen, wobei der immunhistologische Nachweis einer Zytokeratinexpression in neoplastischen Spindelzellen sowie der Nachweis von intraepithelial gelegenen oder invasiv wachsenden Tumorzellen mit typischer plattenepithelialer Morphologie gewichtige Hinweise für ein Spindelzellkarzinom sind.

Die präoperative Diagnose des verrukösen Plattenepithelkarzinoms ist zumeist schwierig, da dieser Tumor eine sehr hohe Differenzierung aufweist und sich eine Infiltration tiefer Wandschichten im Biopsiematerial oft nicht sichern lässt. Daher kann das verruköse Plattenepithelkarzinom bioptisch schwer vom Plattenepithelpapillom oder reaktiven Plattenepithelproliferationen abgrenzt werden. In dieser Situation ist es wichtig, bei klinischem Karzinomverdacht an diese Tumorentität zu denken und bei der Diagnosestellung den Kliniker von der Problematik zu unterrichten. Darüber hinaus kann eine diagnostische Teilresektion des Tumors empfohlen werden, denn an diesem Untersuchungsmaterial lässt sich in der Regel die Diagnose des verrukösen Plattenepithelkarzinoms stellen.

Die Abgrenzung der hochgradigen intraepithelialen Neoplasie vom Mukosakarzinom mit beginnender Stromainvasion ist bislang ungenügend definiert und durch eine ausgeprägte Interobservervariation charakterisiert [63, 64].

### Vorläuferläsionen

*ICD-O 8077/0 – Niedriggradige intraepitheliale Neoplasie*

*ICD-O 8077/2 – Hochgradige intraepitheliale Neoplasie*

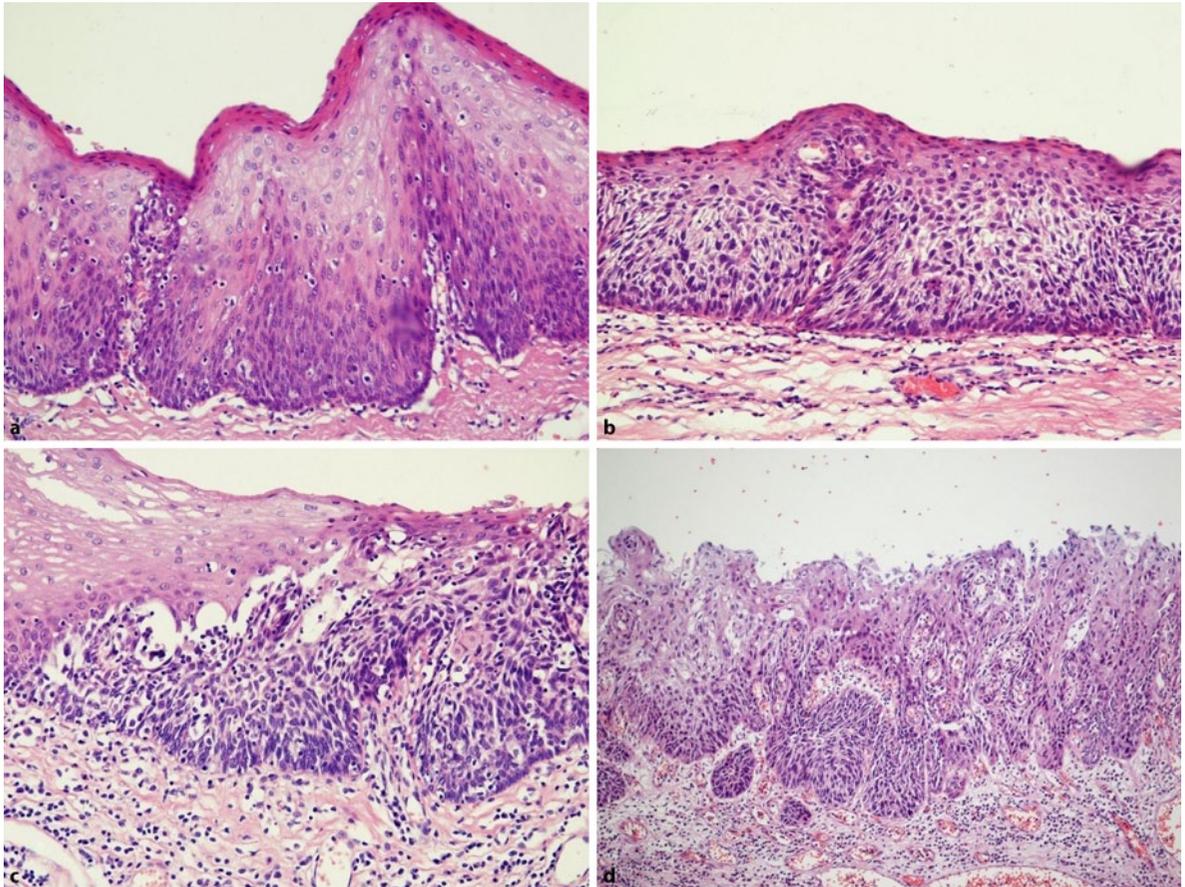
Intraepitheliale Neoplasien (Dysplasien) des ösophagealen Plattenepithels sind die unmittelbare Vorläufer-

läsion des ösophagealen Plattenepithelkarzinoms. Prospektive Untersuchungen in Hochrisikopopulationen, insbesondere in Nordchina, zeigen, dass das Risiko für die spätere Karzinomentstehung mit dem Schweregrad der intraepithelialen Neoplasie ansteigt [77]. Danach beträgt das relative Risiko bei niedriggradiger intraepithelialer Neoplasie 2,9, bei hochgradiger intraepithelialer Neoplasie 28,3 und bei einem Carcinoma in situ 34,4 [77]. Darüber hinaus werden intraepitheliale Neoplasien als Nebenbefund in etwa 20 % der ösophagealen Plattenepithelkarzinome gefunden, zumeist in unmittelbarer Nachbarschaft des invasiven Karzinoms. Die Prävalenz karzinomassoziierter intraepithelialer Neoplasien ist in frühen Tumorstadien höher als in weiter fortgeschrittenen Tumorstadien [31], wahrscheinlich infolge einer Destruktion der intraepithelialen Neoplasie durch das invasive Karzinom.

Endoskopisch ist die Mehrzahl der intraepithelialen Neoplasien als gerötete, erosive oder plaqueartige Läsionen im Mukosaniveau erkennbar. Die verstärkte Rötung ist das Korrelat der tumorinduzierten Neoangiogenese, die bereits in sehr frühen Läsionen nachweisbar ist. Die Identifikation wird durch den Einsatz von Vitalfarbstoffen, z. B. Lugol'scher Lösung, erleichtert. Hierbei kommt es durch die geringe Glykogenspeicherung in der intraepithelialen Neoplasie, aber auch bei Entzündungen oder Erosionen im Vergleich zum Normalepithel zu einer reduzierten Braunfärbung mit Lugol'scher Lösung.

Histologisch sind intraepitheliale Neoplasien durch Störungen sowohl in der Gewebsarchitektur wie auch in der Zytologie gekennzeichnet (Abb. 2.4a–d). Bezüglich der Gewebsarchitektur liegt eine Störung der Differenzierung in den Epithelschichten vor. Zytologisch ist die intraepitheliale Neoplasie durch irreguläre und hyperchromatische Zellkerne, eine Verschiebung der Kern-/Zytoplasmarelation sowie durch eine gesteigerte proliferative Aktivität gekennzeichnet. Traditionell werden plattenepitheliale intraepitheliale Neoplasien in einem dreistufigen System graduiert. Nach den Vorgaben der WHO-Klassifikation [18] und der Vienna-Klassifikation sollte jedoch ein zweistufiges Graduierungssystem verwendet werden [12, 63, 64]. Das Carcinoma in situ unterscheidet sich bezüglich des biologischen Verhaltens nicht von der hochgradigen intraepithelialen Neoplasie und kann daher in einer gemeinsamen diagnostischen Kategorie genannt werden [12, 64].

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Die häufigsten Symptome des Ösophaguskarzinoms sind Dysphagie, Gewichtsverlust, retrosternaler oder epigastrischer Schmerz und Regurgitation von Speisen [15]. Es handelt sich ausnahmslos um Spätsymptome, die erst bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen auftreten, während das Frühkarzinom nahezu immer ohne klinische Symptomatik ist.



**Abb. 2.4** Vorläuferläsionen des ösophagealen Plattenepithelkarzinoms: **a** geringgradige intraepitheliale Neoplasie mit erhaltener apikaler Ausreifungstendenz und oberflächlicher Keratose; **b** hochgradige intraepitheliale Neoplasie mit nahezu fehlender Ausreifung

und hochgradigen Kernatypien; **c** pflugscharartiges Wachstum einer hochgradigen intraepithelialen Neoplasie mit Unterminierung des nichtneoplastischen Ösophagusepithels; **d** auf die Mukosa beschränktes Karzinom mit zapfenartiger Infiltration der Lamina propria

Das Staging von ösophagealen Plattenepithelkarzinomen erfolgt üblicherweise nach dem TNM-System der International Union Against Cancer [74] (Tab. 2.1). Das Tumorstadium ist der wichtigste Prognosefaktor für das Ösophaguskarzinom [20, 27]. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt >95% im Stadium 0, 50–80% im Stadium I, 30–40% im Stadium IIA, 10–30% im Stadium IIB, 10–15% im Stadium III und <5% im Stadium IV [13]. Die stadienunabhängige 5-Jahres-Überlebensrate des ösophagealen Plattenepithelkarzinoms beträgt 10–20%. In den letzten Jahren scheint sich die Prognose des Ösophaguskarzinoms jedoch zu verbessern. So wurde in den USA zwischen 1975 und 1995 eine Verdopplung der stadienunabhängigen 5-Jahres-Überlebensrate beobachtet [46]. Neben der von der UICC vorgesehenen Dokumentation des Nodalstatus (pN-Kategorie) wurde auch die Ratio aus metastatisch befallenen Lymphknoten und der Gesamtzahl der untersuchten Lymphknoten als prognoserelevanter Fak-

tor vorgeschlagen [52]. Dieser Ansatz findet jedoch bislang noch keine allgemeine Anwendung in der klinischen Praxis. Als gesichert anzusehen ist neben dem Tumorstadium auch der prognostische Einfluss des Residualtumorstatus (R-Klassifikation), soweit es sich um eine Infiltration des oralen bzw. des aboralen Absetzungsrandes handelt [20]. Kontrovers diskutiert wird dagegen die prognostische Bedeutung einer Infiltration des zirkumferentiellen Resektionsrandes, die in einer Untersuchung als unabhängiger Prognosefaktor beschrieben wurde [11], während dies in einer anderen Untersuchung nicht nachvollzogen werden konnte [28]. Neben den genannten Prognosefaktoren konnte der lichtmikroskopische Nachweis von Lymphgefäßinvasionen bzw. von Blutgefäßinvasionen bei der Mehrzahl der Untersuchungen als prognostisch relevant charakterisiert werden, wobei sich der prognostische Einfluss zumeist als unabhängig von den etablierten Prognosefaktoren darstellte [6, 59].

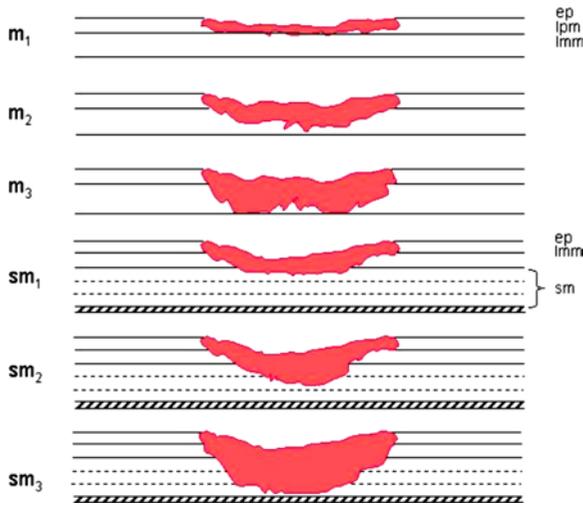
Tab. 2.1 Stadiengruppierung des Ösophaguskarzinoms

<b>Stadium 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadium IA</b>	T1	N0	M0
<b>Stadium IB</b>	T2	N0	M0
<b>Stadium IIA</b>	T3	N0	M0
<b>Stadium IIB</b>	T1, T2	N1	M0
	T4a	N0	M0
<b>Stadium IIIA</b>	T3	N1	M0
	T1, T2	N2	M0
<b>Stadium IIIB</b>	T3	N2	M0
	T4a	N1, N2	M0
<b>Stadium IIIC</b>	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
<b>Stadium IV</b>	Jedes T	Jedes N	M1
<b>T1a</b>	Lamina propria oder Muscularis mucosae		
<b>T1b</b>	Submukosa		
<b>T2</b>	Muscularis propria		
<b>T3</b>	Adventitia		
<b>T4a</b>	Pleura, Perikard oder Zwerchfell		
<b>T4b</b>	Andere Nachbarstrukturen		
<b>N1</b>	1–2 regionäre Lymphknotenmetastasen		
<b>N2</b>	3–6 regionäre Lymphknotenmetastasen		
<b>N3</b>	≥ 7 regionäre Lymphknotenmetastasen		
<b>M1</b>	Fernmetastasen		

Bei der histopathologischen Klassifikation von Frühkarzinomen des Ösophagus sollte die Infiltrationstiefe innerhalb der Mukosa bzw. Submukosa nach den Vorgaben der Japanese Society for Esophageal Diseases spezifiziert werden (m1–m3 bzw. sm1–sm3; Abb. 2.5). Dies trifft insbesondere auf die Tumorklassifikation im Rahmen von endoskopischen Tumorresektionen zu, da klar gezeigt werden konnte, dass das Risiko für eine lokale Lymphknotenmetastasierung stark mit der Eindringtiefe korreliert (m1: 0,0%; m2: 3,3%; m3: 12,2%; sm1: 26,5%; sm2: 35,8%; sm3: 45,9%) [30]. Daher ist die derartig spezifizierete Infiltrationstiefe (und möglicherweise auch der Nachweis von Gefäßinvasionen) der wichtigste Parameter für die klinische Entscheidung, ob eine endoskopische Tumorresektion ausreicht oder ob eine Ösophagusresektion indiziert ist.

Bezüglich der prognostischen Bedeutung molekularer Parameter ist in den letzten Jahren eine Vielzahl

von Untersuchungen zu Aberrationen von Genen aus der Gruppe der Wachstumsfaktoren und ihrer Rezeptoren, von Transkriptionsfaktoren, zellzyklusregulierenden Genen, Zelladhäsionsmolekülen oder Regulatoren der Apoptose durchgeführt worden. Zur Mehrzahl der untersuchten Gene liegen bislang keine ausreichenden Daten vor, um zu einem abschließenden Urteil bezüglich der prognostischen Bedeutung zu kommen. Am ausführlichsten untersucht ist bislang die prognostische Bedeutung des immunhistologischen Nachweises einer Akkumulation des p53-Proteins, wobei die Mehrzahl der bisherigen Untersuchungen keinen prognostischen Einfluss zeigen konnte [26, 60]. Ebenfalls recht gut untersucht ist der prognostische Einfluss von Cyclin D1. Hier konnte die Mehrzahl der bisher durchgeführten Untersuchungen einen ungünstigen Verlauf beim Vorliegen einer Cyclin-D1-Überexpression bzw. einer Cyclin-D1-Genamplifikation nachweisen [50, 62,



**Abb. 2.5** Spezifizierung der Infiltrationstiefe beim pT1-Ösophaguskarzinom entsprechend den Vorgaben der Japanese Society for Esophageal Diseases. Mukosakarzinom: m1 (kein oder minimaler Durchbruch der Basalmembran); m3 (Infiltration der Lamina muscularis mucosae oder bis unmittelbar daran heran); m2 (alle Fälle zwischen m1 und m3). Submukosakarzinom: Unterteilung der Submukosa in drei gleich große Drittel. Alternativ bei endoskopischen Resektaten Ausmessung der Eindringtiefe in die Submukosa

66]. Allerdings ist es auch hier für abschließende Aussagen zu früh, u. a. da die verschiedenen Untersucher z. T. beträchtliche Unterschiede in der Prävalenz der Cyclin-D1-Überexpression beim ösophagealen Plattenepithelkarzinom fanden.

### Adenokarzinom ohne Assoziation zum Barrett-Ösophagus

ICD-O 8140/3

Über 95 % der primären Adenokarzinome des Ösophagus entstehen auf dem Boden des Barrett-Ösophagus (s. Kap. Refluxkrankheit inkl. Barrettösophagus und Karzinom des ösophagogastralen Übergangs) [53]. Histologisch lässt sich in diesen Fällen im Randbereich des Karzinoms einfache metaplastische Barrett-Mukosa und/oder Barrett-Mukosa mit intraepithelialer Neoplasie nachweisen. Diese Herde residualer Barrett-Mukosa können sehr klein sein und bei sehr ausgedehnten Karzinomen auch vollständig durch das Tumorstadium destruiert worden sein. Die tumorbedingte Maskierung der zugrunde liegenden Barrett-Mukosa kann durch neoadjuvante Chemotherapie in einem Teil der Fälle wieder rückgängig gemacht werden [72].

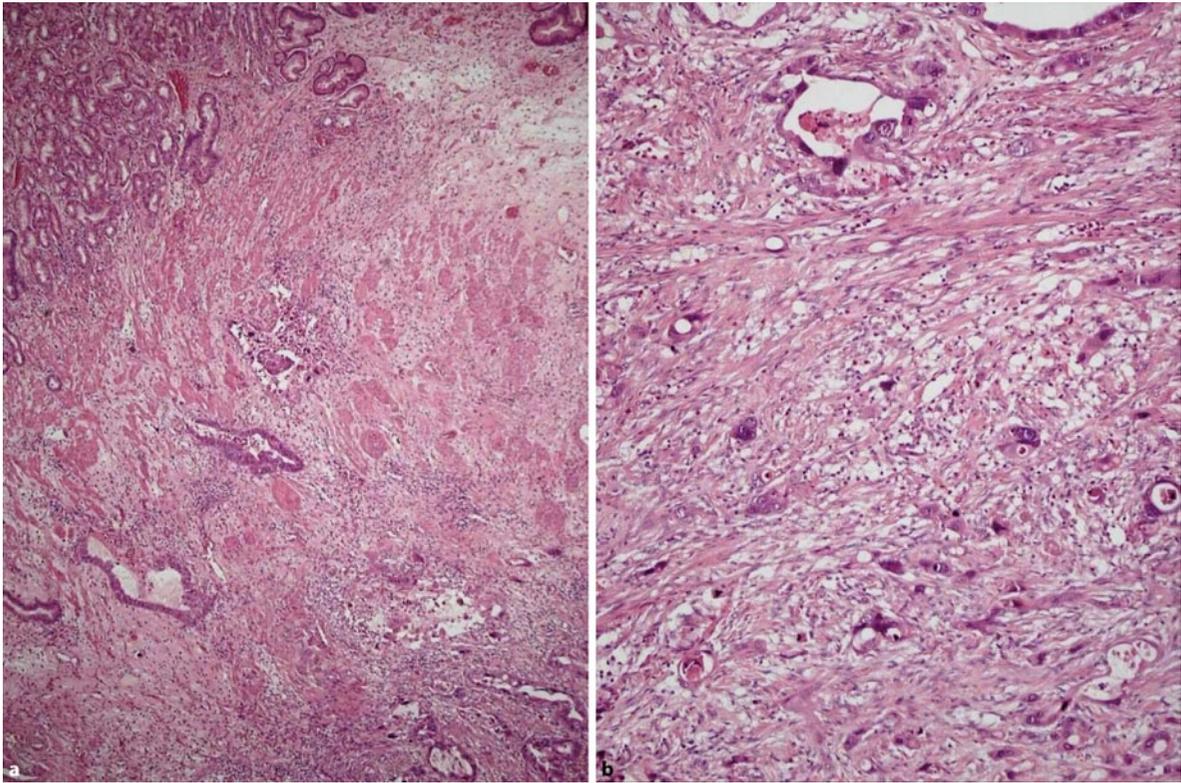
Die primären Adenokarzinome des Ösophagus ohne Assoziation zum Barrett-Ösophagus lassen sich im Wesentlichen in zwei Gruppen zusammenfassen:

- auf dem Boden einer Magenschleimhautheterotopie im zervikalen Ösophagus,
- Adenokarzinome vom Speicheldrüsentyp.

Die Magenschleimhautheterotopie ist eine kongenitale Anomalie, die durch den inkompletten Ersatz des fetalen ösophagealen Zylinderepithels durch mehrschichtiges Plattenepithel entsteht. Endoskopisch erkennbare Magenschleimhautheterotopien werden bei etwa 2,5–4 % der Untersuchungen gefunden. Demgegenüber sind auf heterotoper Magenschleimhaut entstandene Adenokarzinome äußerst selten mit bislang weniger als 50 publizierten Fällen [48]. Diese Tumoren treten zumeist bei Patienten mittleren Lebensalters auf, die durch Dysphagiesymptome auffällig werden. Makroskopisch und histologisch gleichen sie Adenokarzinomen, die im Magen oder im Barrett-Ösophagus entstanden sind (Abb. 2.6). Zumeist werden sie in lokal bereits fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert. Residuale heterotope Magenschleimhaut kann im Randbereich des Karzinoms gefunden werden. Auch ohne diesen morphologischen Brückenbefund ist jedoch in der Praxis davon auszugehen, dass alle im oberen Ösophagusdrittel entstandenen Adenokarzinome ihren Ausgang von heterotoper Magenschleimhaut genommen haben.

Unter den insgesamt seltenen Tumoren vom Speicheldrüsentyp ist das adenoidzystische Karzinom wahrscheinlich am häufigsten. Allerdings muss davon ausgegangen werden, dass es sich bei der Mehrzahl der in der Vergangenheit diagnostizierten und publizierten adenoidzystischen Karzinome um basaloide Plattenepithelkarzinome handelte [73]. Vor diesem Hintergrund sind die in der älteren Literatur häufigen Hinweise als falsch zu werten, dass adenoidzystische Karzinome des Ösophagus eine höhere klinische und histologische Aggressivität aufweisen als entsprechende Tumoren in der Speicheldrüse.

Wahre adenoidzystische Karzinome sind submukös gelegene, scharf begrenzte Läsionen. *Mikroskopisch* bestehen sie aus zwei distinkten Zellpopulationen (duktales Epithel und basaloide Zellen). Im Gegensatz zum basaloide Plattenepithelkarzinom und anderen aggressiven Karzinomtypen zeigen sie eine geringe Anisonukleose, wenige Mitosen und keine Nekrosen. Es besteht keine Assoziation zu Zellen eines Plattenepithelkarzinoms oder zu intraepithelialen Neoplasien des Oberflächenepithels.



**Abb. 2.6a,b** Auf dem Boden einer Magenschleimhautheterotopie entstandenes Adenokarzinom des Ösophagus: in der *oberen Bildhälfte* heterotopie Magenschleimhaut und verbreiterte Lamina

*muscularis mucosae*, in der *unteren Bildhälfte* Karzinomdrüsen (a). Weitgehende Entdifferenzierung des Karzinoms mit kleinen polymorphen Tumorzellkomplexen im Bereich der Invasionsfront (b)

### Neuroendokrine Neoplasien

ICD-O 8240/3 – Neuroendokrine Tumoren G1 (Karzinoide) und G2

ICD-O 8246/3 – Neuroendokrine Karzinome

*Neuroendokrine Tumoren* (Karzinoide) des Ösophagus, definiert nach WHO 2010 (s. Kap. Neuroendokrine Neoplasien des Gastrointestinaltrakts) machen lediglich etwa 0,05% der Karzinoide des Gastrointestinaltrakts und 0,02% aller epithelialen Tumoren des Ösophagus aus [41]. Während Fallmitteilungen bislang zumeist über lokal fortgeschrittene Karzinoide mit regionärer Lymphknotenmetastasierung und ungünstiger Prognose berichteten, wurde zuletzt bei einer kleinen Serie von 4 Karzinoiden eine relativ günstige Prognose mitgeteilt [21]. Karzinoide des Ösophagus sind sporadische Tumoren und liegen typischerweise im unteren Ösophagusdrittel. Sie entstehen auch in einem Barrett-Ösophagus [18].

*Neuroendokrine Karzinome vom kleinzelligen Typ* machen etwa 0,4–2,7 aller Karzinome des Ösophagus

aus [71]. Mit Ausnahme der Lunge ist damit der Ösophagus das Organ mit der höchsten Prävalenz für dieses Karzinom, das nahezu immer in der unteren Hälfte des Ösophagus lokalisiert ist. Histologisch sind sie weitgehend identisch mit dem pulmonalen kleinzelligen Karzinom. Allerdings zeigen sie in etwa einem Drittel (d. h. häufiger als in der Lunge) eine multidirektionale Differenzierung mit plattenepithelialen und/oder glandulären Strukturen (s. *Abb. 2.2b,c*) [8]. Die Prognose ist mit mittleren Überlebenszeiten von weniger als einem Jahr extrem ungünstig [7].

### Benigne epitheliale und nichtepitheliale Tumoren sowie tumorähnliche Veränderungen

#### Plattenepithelpapillom

ICD-O 8052/0

Plattenepithelpapillome sind zumeist gestielte Polypen mit einem Durchmesser von weniger als 5 mm. Sel-

ten wurden Papillome mit Durchmesser bis zu 5 cm beobachtet. Die meisten Plattenepithelpapillome sind im unteren oder mittleren Ösophagusdrittel lokalisiert. Eine ätiologische Rolle von Papillomviren wurde in einer Reihe von Studien untersucht, die allerdings zu uneinheitlichen Ergebnissen kamen. Histologisch besteht das Plattenepithelpapillom aus einem fibrovaskulären Stroma, das von einem mehrschichtigen Plattenepithel ohne Atypien bedeckt wird. Eine maligne Progression in Plattenepithelkarzinome kommt offenbar äußerst selten vor. In Einzelfallberichten wurde über die syn- bzw. metachrone Entstehung verruköser Plattenepithelkarzinome auf dem zahlreicher Plattenepithelpapillome (Papillomatose) berichtet [2, 76]. Diese Befunde müssen kritisch gesehen werden, da die Einordnung als Papillomatose wahrscheinlich lediglich auf Schwierigkeit einer Sicherung der Diagnose verruköses Karzinom im Zangenbiopsiematerial beruht. Auf der anderen Seite gibt es auch publizierte Einzelfälle von über mehrere Jahre stabiler ösophagealer Papillomatose [56]. In jedem Fall ist es ratsam, sich vor der Diagnose einer ösophageale Papillomatose mit dem endoskopischen Befund vertraut zu machen und ggf. weiterführende Staging-Untersuchungen zu induzieren.

Eine weitere seltene Differentialdiagnose ist die Acanthosis nigricans des Ösophagus, die sich mit zahlreichen papillomartigen Veränderungen über ein mehrere Zentimeter langes Ösophagussegment erstrecken kann [58]. Diese paraneoplastische Veränderung wurde bislang stets im Zusammenhang mit synchronen Karzinomen des Gastrointestinaltrakts, zumeist Adenokarzinomen der Kardia, beschrieben. Als pathogenetischer Mechanismus wurde in einem Fall eine endo-/parakrine Stimulation des Ösophagusplatteneithels durch vom Tumor gebildetes TGF-alpha beobachtet.

### Fibrovaskulärer Polyp

Fibrovaskuläre Polypen sind zumeist im oberen Ösophagusdrittel bzw. an der Grenze zwischen Ösophagus und Hypopharynx lokalisiert. Sie können eine beträchtliche Größe erreichen und so zu lokalen Komplikationen wie Ösophagusobstruktion, Verlegung des Larynx bzw. Prolaps in die Mundhöhle führen. Fibrovaskuläre Polypen sind zumeist gestielte Tumoren mit glatter Oberfläche, die von einem intakten, manchmal erodierten ösophagealen Plattenepithel bedeckt werden. Histologisch bestehen sie aus dilatierten Blutgefäßen sowie einem fibrösen Gewebe, in das in wechselndem Umfang Fettgewebe eingeschlossen ist (Abb. 2.7a,b). Vor diesem Hintergrund ergibt sich eine unscharfe differentialdiagnostische Abgrenzung des fibrovaskulären

Polypen von gestielten submukösen Lipomen bzw. Angiolipomen.

### Leiomyom

ICD-O 8890/0

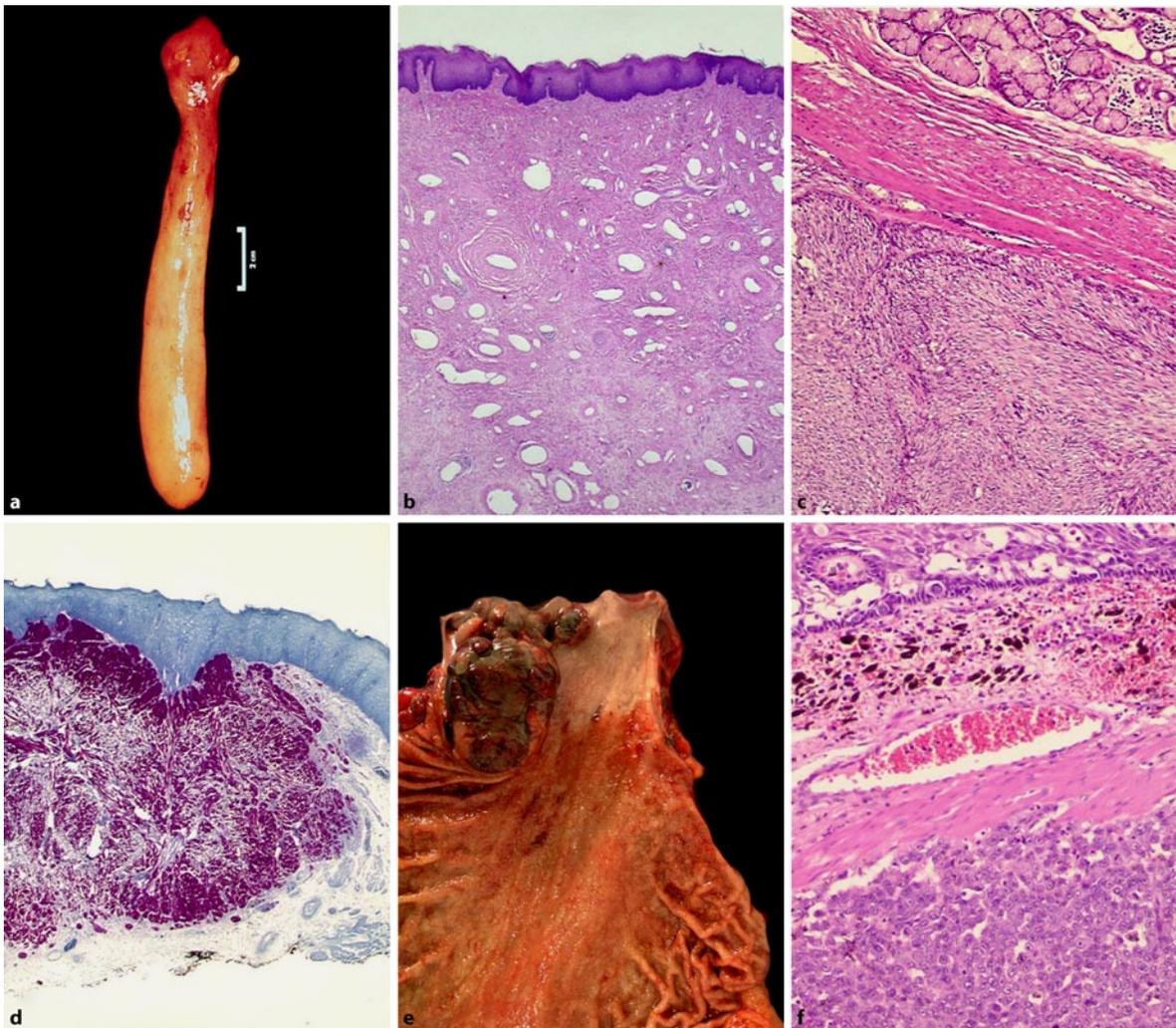
Das Leiomyom ist der häufigste Tumor des Ösophagus. Die Prävalenz in Autopsieuntersuchungen wie auch in Operationspräparaten liegt bei etwa 5–10%. Die Mehrzahl der ösophagealen Leiomyome ist sehr klein und kann so lediglich bei histologischer Untersuchung von komplett eingebetteten Ösophagi nachgewiesen werden. Leiomyome des Ösophagus entstehen in etwa 75% der Fälle in der Innenschicht der Muscularis propria und in etwa 18% der Fälle in der Muscularis mucosae. Etwa 2/3 der Fälle sind in den distalen 4 cm des Ösophagus lokalisiert. Ösophageale Leiomyome sind bei Männern etwa doppelt so häufig wie bei Frauen [65, 71]. In etwa 25% der Fälle sind multiple ösophageale Leiomyome nachweisbar. Klinisch werden Leiomyome nur selten symptomatisch, wobei es entweder zu einer Obstruktion des Ösophagus oder zu einer Perforation kommen kann. Das makroskopische und histologische Erscheinungsbild von ösophagealen Leiomyomen gleicht dem an anderer Stelle (z. B. Uterus) gelegenen. Einige Fallberichte weisen auf die Möglichkeit hin, dass ösophageale Plattenepithelkarzinome gehäuft über einem ösophagealen Leiomyom entstehen könnten. Als ätiologischer Zusammenhang wurde eine verstärkte Toxinexposition in der dem Leiomyom aufliegenden Mukosa diskutiert.

Abzugrenzen von ösophagealen Leiomyomen ist die Leiomyomatose des Ösophagus. Diese Veränderung ist zumeist in der Muscularis propria im distalen Ösophagus lokalisiert und führt zumeist zu einer langstreckigen, zirkumerentiellen Verdickung der Ösophaguswand, mit entsprechender Dysphagiesymptomatik, die häufig die Differentialdiagnose zur Achalasie aufwirft. Die Therapie besteht zumeist in der Ösophagektomie. Histologisch erkennt man eine teils diffuse, teils knotige Hypertrophie, die vorwiegend die Innenschicht der Muscularis propria betrifft und unscharf zum nicht involvierten Umgebungsgewebe abgegrenzt ist.

### Granularzelltumor

ICD-O 9580/0

Granularzelltumoren des Ösophagus sind relativ selten und zumeist asymptomatisch [9]. Trotz einer langsamen Wachstumsgeschwindigkeit zeigen sie ein lokal



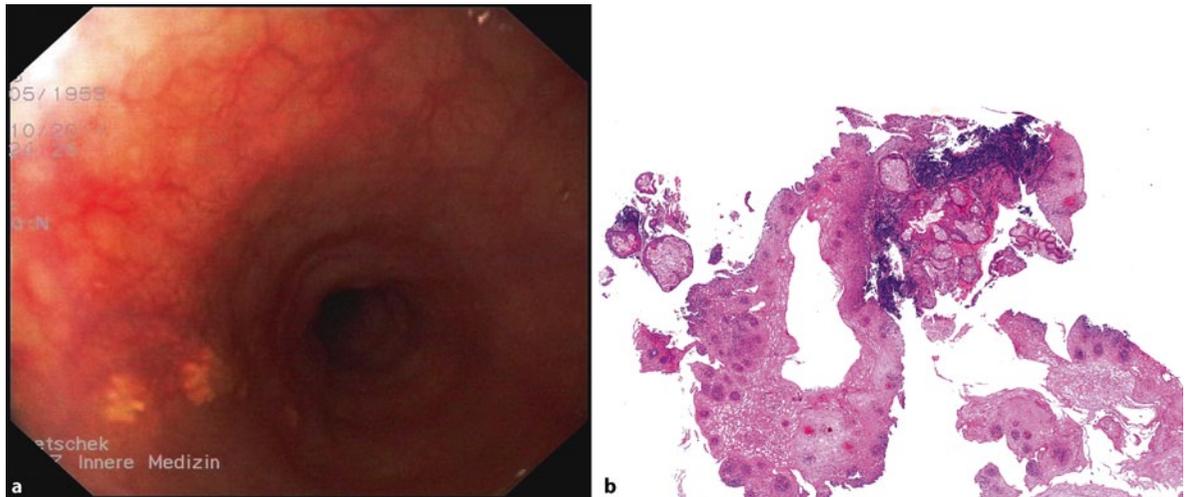
**Abb. 2.7** Fibrovaskulärer Polyp des Ösophagus mit intaktem Oberflächenepithel, fibrösem zellarmem Stroma und weiltumigen Blutgefäßen makroskopisch (a) und mikroskopisch (b). Spindelzelliger gastrointestinaler Stromatumor in Nachbarschaft einer submukösen Ösophagusdrüse (c). Endoskopisch abgetragener Granularzelltu-

mor (immunhistologische Färbung für neuronenspezifische Enolase) (d). Polypöses malignes Melanom in Nachbarschaft des ösophago-gastralen Übergangs (e), malignes Melanom mit intraepithelial wachsenden Tumorzellen (f)

invasives Wachstum. Etwa 60 % der Tumoren sind im unteren Ösophagusdrittel gelegen. Endoskopisch sind Granularzelltumoren zumeist unter intaktem Epithel gelegen und daher nicht von anderen submukösen Ösophagustumoren wie z. B. Leiomyomen abzugrenzen. Histologisch wachsen Granularzelltumoren häufig bis unmittelbar bis an das bedeckende ösophageale Plattenepithel heran und können hier eine ausgeprägte Plattenepithelproliferation induzieren, die bioptisch manchmal schwer von invasiven Plattenepithelkarzinomen abzugrenzen ist. Die Zellen des Granularzelltumors selbst zeigen ein granuläres Zytoplasma und kleine zentral gelegene Zellkerne. Die Zytoplasmagranula sind mit der PAS-Färbung zu markieren; immunhistologisch ist eine Reaktion für NSE und S100-Protein nachweisbar

(Abb. 2.7d). Die histologische Abgrenzung des benignen Granularzelltumors von dem sehr seltenen malignen Granularzelltumor ist schwierig. Als Kriterien der Malignität wird das Auftreten von Mitosen, die Infiltration der Muscularis propria, das Auftreten von Gefäßinvasionen sowie von Metastasen angesehen. Darüber hinaus wurden in Granularzelltumoren mit malignem klinischem Verlauf zytologische Auffälligkeiten wie polymorphe Zellkerne und mehrkernige Tumorzellen beobachtet.

Zu den seltenen nichtepithelialen benignen Tumoren des Ösophagus, von denen zumeist nur Fallberichte vorliegen, gehören das Lipom, das Hämangiom, das Lymphangiom, das Rhabdomyom, das Osteochondrom, der Glomustumor und das Schwannom [43] (Abb. 2.8a,b).



**Abb. 2.8a,b** Talgdrüsenheterotopie. **a** Endoskopisches Bild mit zwei gelben flach-polypösen Läsionen (mit freundlicher Genehmigung von Herrn Dr. P. Janetschek). **b** Histologisch lobulär aufgebautes Talgdrüsengewebe unter dem ansonsten unauffälligen Plattenepithel

## Maligne nichtepitheliale Tumoren

### Leiomyosarkom

ICD-O 8890/3

Das Leiomyosarkom wird traditionell als das häufigste primäre Sarkom des Ösophagus angesehen [71]. Eine retrospektive Untersuchung an einem historischen Kollektiv legt allerdings nahe, dass es sich bei der Mehrzahl der früher als Leiomyosarkome klassifizierten Tumoren tatsächlich um gastrointestinale Stromatumoren (GIST) handelt [38, 39]. Für diese auch therapeutisch relevante Abgrenzung sind heute in erster Linie immunhistologische Untersuchungen von Bedeutung, wobei Leiomyosarkome durch eine Expression von sm-Aktin und Desmin bei fehlender Expression von CD117 (c-Kit) und DOG-1 charakterisiert sind.

Darüber hinaus ist die differentialdiagnostische Abgrenzung von Spindelzellkarzinomen von größter praktischer Bedeutung. Wegen ihres polypösen Wachstums und dem häufig dominanten pseudosarkomatösen Stroma ist die Verknennung des Spindelzellkarzinoms als Leiomyosarkom oder eine andere Sarkomentität als praktisch relevanter Fallstrick anzusehen. Vor jeder Sarkomdiagnose im Ösophagus sollte daher durch ausführliche Gewebseinbettung und eventuell immunhistologische Untersuchungen das Spindelzellkarzinom differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden.

Historische Daten zur Epidemiologie und Pathologie des Leiomyosarkoms sind vor diesem Hintergrund mit Vorbehalt zu sehen. Danach sind Männern etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen; das Erkrankungsalter liegt zumeist im 6. oder 7. Lebensjahrzehnt.

Leiomyosarkome sind überwiegend im unteren Ösophagusdr Drittel gelegen. Die kumulative Überlebensrate ösophagealer Leiomyosarkome liegt bei etwa 80%. Makroskopisch ist das Leiomyosarkom ein submukös gelegener Tumor mit weißlicher Schnittfläche, die Blutungen und degenerative Veränderungen einschließen kann. Manchmal zeigen Leiomyosarkome ein vorwiegend extramurales Wachstum und können dann als primärer Mediastinaltumor verkannt werden. Viele Leiomyosarkome sind zum Zeitpunkt der Diagnose relativ groß, mit Durchmessern, die 10 cm überschreiten können. In Anlehnung an die Situation im weiblichen Genitaltrakt wird die Mitosezahl als wichtiges histologisches Kriterium zur Abgrenzung zwischen Leiomyomen und Leiomyosarkomen angesehen, wobei die Evidenzen für diese Einschätzung als relativ schwach anzusehen sind. Von anderen wird die Tumorgöße (>3 cm bzw. >5 cm) sowie das Auftreten von Blutungen und degenerativen Veränderungen als Hinweis für ein mögliches malignes Verhalten angesehen.

## Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)

ICD-O 8936/1

GIST (s. auch Kap. Mesenchymale Tumoren) treten deutlich seltener im Ösophagus als im Magen oder im Dünndarm auf. Histologisch zeigen sie ganz überwiegend einen spindelzelligen Aufbau, während epitheloide GIST vergleichsweise selten sind (Abb. 2.7c). Immunhistologisch sind GIST des Ösophagus durch Expression von CD117 (c-Kit) und DOG-1 und eine variable Expression von sm-Aktin charakterisiert. Das klinische Verhalten ist zumeist maligne und durch die Entwicklung von Leber-

metastasen charakterisiert. Ähnlich wie bei gastralen und intestinalen GIST spielen auch bei GIST des Ösophagus Mutationen im c-Kit Gen (insbesondere Exon 11) eine wichtige pathogenetische Rolle [39].

### Seltene Tumoren

Zu den seltenen nichtepithelialen malignen Tumoren des Ösophagus, von denen zumeist nur Einzelfallberichte vorliegen, gehören das Liposarkom, das Angiosarkom, das Rhabdomyosarkom, das Osteosarkom, das Kaposi-Sarkom, das Synovialsarkom [5], das epitheloide Sarkom [35] und der primitive neuroektodermale Tumor [25].

Maligne Non-Hodgkin-Lymphome, Hodgkin-Lymphome und Plasmozytome des Ösophagus sind Raritäten; zumeist handelt es sich um einen sekundären Befall der Speiseröhre im Rahmen einer generalisierten Erkrankung [45]. Unter den primären Ösophaguslymphomen dominieren diffuse großzellige B-Zell-Lymphome und extranodale Marginalzonenlymphome [40, 54].

### Malignes Melanom

ICD-O 8720/3

Bislang wurden mehr als 300 Fälle von primären Melanomen des Ösophagus publiziert. Danach sind ösophageale maligne Melanome bei Männern etwa doppelt so häufig als bei Frauen, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 60 Jahren. Etwa 86 % der Fälle sind im mittleren und unteren Ösophagusdrittel gelegen. Die Prognose ist stadienabhängig, mit 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 63 % (Stadium 0/I) und 9 % (Stadium IVb) [78].

Makroskopisch sind primäre maligne Melanome des Ösophagus zumeist große polypöse Tumoren, die häufig bereits endoskopisch eine dunkle Pigmentierung erkennen lassen. Histologisch zeigen maligne Melanome des Ösophagus eine ähnliche Variabilität wie Melanome der Haut. Das primäre maligne Melanom des Ösophagus kann von Melanommetastasen durch das Vorhandensein von intraepithelial wachsenden Tumorzellen abgegrenzt werden (Abb. 2.7e,f).

### Intraösophageale Metastasen

Die meisten intraösophagealen Metastasen entstehen über eine lymphangische Ausbreitung aus den benachbarten Organen (Magen, Pharynx). Hämatogene Metastasen sind ausgehend von Karzinomen der Schilddrüse, Lunge, Brust, Haut, Niere, Prostata und Ovar

beschrieben worden [18]. Hämatogene Metastasen sind zumeist im mittleren Ösophagusdrittel gelegen. Makroskopisch handelt es sich zumeist um polypöse Läsionen, die auch zu Obstruktionsymptomen führen können; bei Mammakarzinomen ist eine diffuse Verdickung der Ösophaguswand beschrieben worden [67]. Histologisch sind sie zumeist durch ein primär submuköses Wachstum ohne Infiltration des Oberflächenepithels charakterisiert. Die bioptische Sicherung kann dadurch schwierig sein.

### Literatur

1. Ahsan H, Neugut AI (1998) Radiation therapy for breast cancer and increased risk for esophageal carcinoma. *Ann Intern Med* 128:114–117
2. Attila T, Fu A, Gopinath N, Streutker CJ, Marcon NE (2009) Esophageal papillomatosis complicated by squamous cell carcinoma. *Can J Gastroenterol* 23:415–419
3. Bertoni G, Sassatelli R, Nigrisoli E, Conigliaro R, Bedogni G (1994) Ectopic sebaceous glands in the esophagus: report of three new cases and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 89:1884–1887
4. Bollschweiler E, Hölscher AH (2001) Aktuelle Epidemiologie des Ösophaguskarzinoms in Deutschland. *Onkologie* 24:180–184
5. Bonavina L, Fociani P, Asnagli D, Ferrero S (1998) Synovial sarcoma of the esophagus simulating achalasia. *Dis Esophagus* 11:268–271
6. Brücher BL, Stein HJ, Werner M, Siewert JR (2001) Lymphatic vessel invasion is an independent prognostic factor in patients with a primary resected tumor with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 92:2228–2233
7. Casas F, Ferrer F, Farrus B, Casals J, Biete A (1997) Primary small cell carcinoma of the esophagus: a review of the literature with emphasis on therapy and prognosis. *Cancer* 80:1366–1372
8. Colby TV, Koss MN, Travis (1994) Tumors of the lower respiratory tract. *Atlas of tumor pathology, 3rd series, fascicle 13*. AFIP, Washington
9. Coutinho DS, Soga J, Yoshikawa T, Miyashita K, Tanaka O, Sasaki K, Muto T, Shimizu T (1985) Granular cell tumors of the esophagus: a report of two cases and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 80:758–762
10. Daly JM, Karnell LH, Menck HR (1996) National Cancer Data Base report on esophageal carcinoma. *Cancer* 78:1820–1828
11. Dexter SPL, Sue-Ling H, McMahon MJ, Quirke P, Mapstone N, Martin IG (2001) Circumferential resection margin involvement: an independent predictor of survival following surgery for oesophageal cancer. *Gut* 48:667–670
12. Dixon MF (2002) Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 51:130–131

13. Enzinger PC, Mayer RJ (2003) Esophageal cancer. *N Engl J Med* 349:2241–2252
14. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, Whelan S (2000) International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O), 3. Aufl. WHO, Genf
15. Goodnight J, Venook A, Ames M, Taylor C, Gilden R, Figlin RA (1996) Practice Guidelines for Esophageal Cancer. *Cancer J Sci Am* 2:37
16. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F (1982) Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 82:228–231
17. Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, Goyal R, Jabri B, Neugut AI (2003) Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med* 115:191–195
18. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (2010) WHO Classification of tumours of the digestive system. IARC, Lyon
19. Hanada M, Nakano K, Ii Y, Yamashita H (1984) Carcinosarcoma of the esophagus with osseous and cartilaginous production. *Acta Pathol Jpn* 34:669–678
20. Hermanek P (1999) Tumor of the gastrointestinal tract and the pancreas: histopathology, staging, and prognosis. *Anticancer Res* 19:2393–2396
21. Hoang MP, Hobbs CM, Sobin LH, Albores-Saavedra J (2002) Carcinoid tumor of the esophagus: a clinicopathologic study of four cases. *Am J Surg Pathol* 26:517–522
22. Hoshika K, Inoue S, Mizuno M, Iida M, Shimizu M (1995) Endoscopic detection of ectopic multiple minute sebaceous glands in the esophagus. Report of a case and review of the literature. *Dig Dis Sci* 40:287–290
23. Ide H, Nakamura T, Hayashi K, Endo T, Kobayashi A, Eguchi R, Hanyu F (1994) Esophageal squamous cell carcinoma: pathology and prognosis. *World J Surg* 18:321–330
24. Japanese Society for Esophageal Diseases (2001) Guidelines for clinical and pathologic studies on carcinoma of the esophagus, 9. Aufl. Kanehara, Tokyo
25. Johnson AD, Pambuccian SE, Andrade RS, Dolan MM, Aslan DL (2010) Ewing sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of the esophagus: report of a case and review of literature. *Int J Surg Pathol* 18:388–393
26. Kanamoto A, Kato H, Tachimori Y, Watanabe H, Nakanishi Y, Kondo H, Yamaguchi H, Gotoda T, Muro K, Matsumura Y (1999) No prognostic significance of p53 expression in esophageal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* 72:94–98
27. Kato H, Tachimori Y, Watanabe H, Iizuka T (1993) Evaluation of the new (1987) TNM classification for thoracic esophageal tumors. *Int J Cancer* 53:220–223
28. Khan OA, Fitzgerald JJ, Soomro I, Beggs FD, Morgan WE, Duffy JP (2003) Prognostic significance of circumferential resection margin involvement following oesophagectomy for cancer. *Br J Cancer* 88:1549–1552
29. Klimstra DS (1994) Pathologic prognostic factors in esophageal carcinoma. *Semin Oncol* 21:425–430
30. Kodama M, Kakegawa T (1998) Treatment of superficial cancer of the esophagus: a summary of responses to a questionnaire on superficial cancer of the esophagus in Japan. *Surgery* 123:432–439
31. Kuwano H (1998) Peculiar histopathologic features of esophageal cancer. *Jpn J Surg* 28:573–575
32. Landau M, Goldblum JR, DeRoche T, Dumot J, Downs-Kelly E, Rice TW, Xiao SY, Liu X (2012) Esophageal carcinoma cuniculatum: report of 9 cases. *Am J Surg Pathol* 36:8–17
33. Launoy G, Milan CH, Faivre J, Pienkowski P, Milan CI, Gignoux M (1997) Alcohol, tobacco and oesophageal cancer: effects of the duration of consumption, mean intake and current and former consumption. *Br J Cancer* 75:1389–1396
34. Lewin KJ, Appelman HD (1996) Atlas of tumor pathology: tumors of the esophagus and stomach. Armed Forces Institute of Pathology, Washington
35. Maggiani F, Debiec-Rychter M, Ectors N, Lerut A, Sciort R (2007) Primary epithelioid sarcoma of the oesophagus. *Virchows Arch* 451:835–838
36. Malik AB, Bidani JA, Rich HG, McCully KS (1996) Long-term survival in a patient with verrucous carcinoma of the esophagus. *Am J Gastroenterol* 91:1031–1033
37. Marger RS, Marger D (1993) Carcinoma of the esophagus and tylosis. *Cancer* 72:17–19
38. Miettinen M, Majidi M, Lasota J (2002) Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer* 38(5):39–51
39. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J (2000) Esophageal stromal tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol* 24:211–222
40. Miyazaki T, Kato H, Masuda N, Nakajima M, Manda R, Fukuchi M, Tsukada K, Kojima M, Nakajima T, Kuwano H (2004) Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the esophagus: case report and review of the literature. *Hepatogastroenterology* 51:750–753
41. Modlin IMSA, Sandor A (1997) An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 79:813–829
42. Morice WG, Ferreiro JA (1998) Distinction of basaloid squamous cell carcinoma from adenoid cystic and small cell undifferentiated carcinoma by immunohistochemistry. *Hum Pathol* 29:609–612
43. Murase K, Hino A, Ozeki Y, Karagiri Y, Onitsuka A, Sugie S (2001) Malignant schwannoma of the esophagus with lymph node metastasis: literature review of schwannoma of the esophagus. *J Gastroenterol* 36:772–777
44. Natsugoe S, Mueller J, Stein HJ, Feith M, Hofler H, Siewert JR (1998) Micrometastasis and tumor cell microinvolvement of lymph nodes from esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 83:858–866

45. Oguzkurt L, Karabulut N, Cakmakci E, Besim A (1997) Primary non-Hodgkin's lymphoma of the esophagus. *Abdom Imaging* 22:8–10
46. Polednak AP (2003) Trends in survival for both histologic types of esophageal cancer in US surveillance, epidemiology and end results areas. *Int J Cancer* 105:98–100
47. Poon RT, Law SY, Chu KM, Branicki FJ, Wong J (1998) Multiple primary cancers in esophageal squamous cell carcinoma: incidence and implications. *Ann Thorac Surg* 65:1529–1534
48. von Rahden BH, Stein HJ, Becker K, Siewert RJ (2005) Esophageal adenocarcinoma in heterotopic gastric mucosa: review and report of a case with complete response to neoadjuvant radiochemotherapy. *Dig Surg* 22:107–112
49. von Rahden BH, Brücher BL, Sarbia M (2006) Esophageal squamous cell carcinoma with entirely intramural growth pattern. *Virchows Arch* 448:862–866
50. Research Committee on Malignancy of Esophageal Cancer, Japanese Society for Esophageal Diseases (2001) Prognostic significance of CyclinD1 and E-Cadherin in patients with esophageal squamous cell carcinoma: multiinstitutional retrospective analysis. *J Am Coll Surg* 192:708–718
51. Ribeiro Jr U, Posner MC, Safatle-Ribeiro AV, Reynolds JC (1996) Risk factors for squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg* 83:1174–1185
52. Roder JD, Busch R, Stein HJ, Fink U, Siewert JR (1994) Ratio of invaded to removed lymph nodes as a predictor of survival in squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg* 81:410–413
53. Ruol A, Parenti A, Zaninotto G, Merigliano S, Costantini M, Cagol M, Alfieri R, Bonavina L, Peracchia A, Ancona E (2000) Intestinal metaplasia is the probable common precursor of adenocarcinoma in Barrett esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia. *Cancer* 88:2520–2528
54. Sabljak P, Stojakov D, Bjelovic M, Mihaljevic B, Velekovic D, Ebrahimi K, Spica B, Pesko P (2008) Primary esophageal diffuse large B-cell lymphoma: report of a case. *Surg Today* 38:647–650
55. Sandler RS, Nyren O, Ekblom A, Eisen GM, Yuen J, Josefsson S (1995) The risk of esophageal cancer in patients with achalasia. A population-based study. *JAMA* 274:1359–1362
56. Sandvik AK, Aase S, Kveberg KH, Dalen A, Folvik M, Naess O (1996) Papillomatosis of the esophagus. *J Clin Gastroenterol* 22:35–37
57. Sarbia M, Bittinger F, Porschen R, Dutkowski P, Willers R, Gabbert HE (1995) Prognostic value of histopathologic parameters of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 76:922–927
58. Sarbia M, Ringelhan M, Siveke J, Bettstetter M, Karimi D (2012) Acanthosis nigricans als paraneoplastische Erkrankung des Ösophagus – ein Fallbericht. *Z Gastroenterol* 50:680–683
59. Sarbia M, Porschen R, Borchard F, Horstmann O, Willers R, Gabbert HE (1995) Incidence and prognostic significance of vascular and neural invasion in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Cancer* 61:333–336
60. Sarbia M, Porschen R, Borchard F, Horstmann O, Willers R, Gabbert HE (1994) p53 protein expression and prognosis in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 74:2218–2223
61. Sarbia M, Verreet P, Bittinger F, Dutkowski P, Heep H, Willers R, Gabbert HE (1997) Basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 79:1871–1878
62. Sarbia M, Stahl M, Fink U, Heep H, Dutkowski P, Willers R, Seeber S, Gabbert HE (1999) Prognostic significance of Cyclin D1 in esophageal squamous cell carcinoma patients treated by surgery alone or combined therapy modalities. *Int J Cancer* 84:86–91
63. Schlemper RJ, Dawsey SM, Itabashi M, Iwashita A, Kato Y, Koike M, Lewin KJ, Riddell RH, Shimoda T, Sipponen P, Stolte M, Watanabe H (2000) Differences in diagnostic criteria for esophageal squamous cell carcinoma between Japanese and Western Pathologists. *Cancer* 88:996–1006
64. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, Dixon MF, Fenoglio-Preiser CM, Flejou JF, Geboes K, Hattori T, Hirota T, Itabashi M, Iwafuchi M, Iwashita A, Kim YI, Kirchner T, Klimpfinger M, Koike M, Lauwers GY, Lewin KJ, Oberhuber G, Offner F, Price AB, Rubio CA, Shimizu M, Shimoda T, Sipponen P, Solcia E, Stolte M, Watanabe H, Yamabe H (2000) The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 47:251–255
65. Seremetis MG, Lyons WS, deGuzman VC, Peabody Jr JW (1976) Leiomyomata of the esophagus. An analysis of 838 cases. *Cancer* 38:2166–277
66. Shinozaki H, Ozawa S, Ando N, Tsuruta H, Terada M, Ueda M, Kitajima M (1996) Cyclin D1 amplification as a new predictive classification for squamous cell carcinoma of the esophagus, adding gene information. *Clin Cancer Res* 2:1155–1161
67. Simchuk EJ, Low DE (2001) Direct esophageal metastasis from a distant primary tumor is a submucosal process: a review of six cases. *Dis Esophagus* 14:247–250
68. Simonato L, Franceschi S, Zambon P (2000) A population at high risk for esophageal cancer in the north-east of Italy. *Mutat Res* 462:355–362
69. Su H, Hu N, Shih J, Hu Y, Wang QH, Chuang EY, Roth MJ, Wang C, Goldstein AM, Ding T, Dawsey SM, Giffen C, Emmert-Buck MR, Taylor PR (2003) Gene expression analysis of esophageal squamous cell carcinoma reveals consistent molecular profiles related to a family history of upper gastrointestinal cancer. *Cancer Res* 63:3872–3876
70. Takahashi H, Shikata N, Senzaki H, Shintaku M, Tsubura A (1995) Immunohistochemical staining patterns of keratins in normal oesophageal epithelium and carcinoma of the oesophagus. *Histopathology* 26:45–50

- 2
71. Takubo K (2007) *Pathology of the Esophagus*, 2. Aufl. Springer, Berlin
  72. Theisen J, Stein HJ, Dittler HJ, Feith M, Moebius C, Kauer WK, Werner M, Siewert JR (2002) Preoperative chemotherapy unmasks underlying Barrett's mucosa in patients with adenocarcinoma of the distal esophagus. *Surg Endosc* 16:671–673
  73. Tsang WY, Chan JK, Lee KC, Leung AK, Fu YT (1991) Basaloid-squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract and so-called adenoid cystic carcinoma of the oesophagus: the same tumour type? *Histopathology* 19:35–46
  74. UICC, Wittekind C, Meyer H-J (2010) *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*, 7. Aufl. John Wiley, New York
  75. Viaene AI, Baert JH (1995) Expression of cytokeratin-mRNAs in squamous-cell carcinoma and balloon-cell formation of human oesophageal epithelium. *Histochem J* 27:69–78
  76. Waluga M, Hartleb M, Sliwiński ZK, Romańczyk T, Wodołazski A (2000) Esophageal squamous-cell papillomatosis complicated by carcinoma. *Am J Gastroenterol* 95:1592–1593
  77. Wang GQ, Abnet CC, Shen Q, Lewin KJ, Sun XD, Roth MJ, Qiao YL, Mark SD, Dong ZW, Taylor PR, Dawsey SM (2005) Histological precursors of oesophageal squamous cell carcinoma: results from a 13 year prospective follow up study in a high risk population. *Gut* 54:187–192
  78. Yamaguchi T, Shioaki Y, Koide K, Kurioka H, Nobutani K, Funatsu E, Kutsumi H, Fujimoto S, Hosokawa Y (2004) A case of primary malignant melanoma of the esophagus and analysis of 193 patients in Japan. *Jpn J Gastroenterol* 101:1087–1094
  79. Ye W, Nyren O (2003) Risk of cancers of the oesophagus and stomach by histology or subsite in patients hospitalised for pernicious anaemia. *Gut* 52:938–941

# Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs

# 3

*A. Tannapfel*

Inhalt

Literatur ..... 85

**Definition.** Maligne epitheliale Neoplasien vom Typ eines Adenokarzinoms, die im Bereich des ösophago-gastralen Übergangs entstehen (WHO-Klassifikation 2010) [1].

Bei dieser Definition bleibt unberücksichtigt, ob der Tumor überwiegend im Ösophagus oder Magen gelegen ist. Hiervon ausgeschlossen sind selbstverständlich ausgedehnte Karzinome des Ösophagus bzw. des Magens, die lediglich mit ihren Ausläufern den ösophago-gastralen Übergang passieren. Die Definition gilt daher nur für Adenokarzinome, deren Zentrum nicht weiter als 5 cm vom ösophago-gastralen Übergang gelegen ist. Diese Definition schließt zahlreiche Tumoren, die früher als Kardiakarzinome klassifiziert wurden, mit ein. In [Abb. 3.1](#) ist das makroskopische Bild eines solchen Adenokarzinoms abgebildet. Die Kardia gilt konzeptionell als der Magenanteil, der an den ösophago-gastralen Übergang angrenzt, ohne dass die Kardia mit einer eindeutigen anatomischen Definition belegt ist. Die neue Definition des Adenokarzinoms des ösophago-gastralen Übergangs bringt Klarheit in die verschiedenen Klassifikationssysteme, die bisher für derartige Tumorklassifikationen gebräuchlich waren. Die Verwendung der Kategorie „Karzinom der Kardia“ wird nicht mehr empfohlen [1]. Für Adenokarzinome, die proximal des ösophago-gastralen Übergangs gelegen sind, wird der Begriff „Ösophaguskarzinom“, für Adenokarzinome, die vollständig distal des ösophago-gastralen Übergangs gelegen sind, der Begriff des „Adenokarzinoms des oberen Magendrittels“ oder des „proximalen Magens“ empfohlen. Diese Tumoren werden nach der TNM-Klassifikation für Ösophagustumoren hinsichtlich ihrer Ausdehnung beurteilt. Tumoren mit einem Zentrum im Magen und mehr als 5 cm vom ösophago-gastralen Übergang entfernt oder Tumoren, deren Zentrum innerhalb eines Abstands von 5 cm liegt, aber nicht in den ösophago-gastralen Übergang hineinreichen, werden nach dem TNM-Schema für Magenkarzinome klassifiziert [28]. Eine von der WHO leicht divergierende Einteilung erfolgt nach Siewert et al. [21]. Die Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs werden von ihnen in drei Typen eingeteilt:

- Adenokarzinome des distalen Ösophagus (AEG Typ I),
- Adenokarzinome der Kardia (AEG Typ II) sowie
- subkardiale Magenkarzinome (AEG Typ III).

[Abb. 3.2](#) zeigt diese Einteilung.

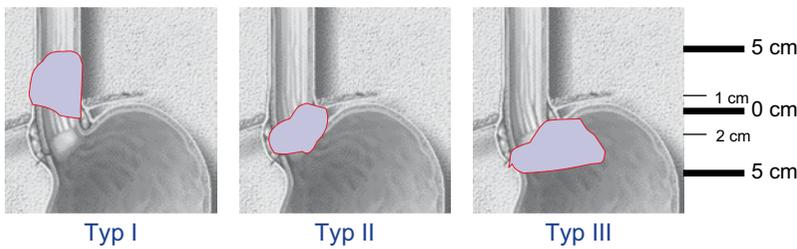
**Epidemiologie.** Da die Definition des Adenokarzinoms des ösophago-gastralen Übergangs erst im Jahr 2000 durch die WHO eingeführt wurde, sind die epidemiologischen Daten für dieses Karzinom bisher noch nicht valide [1]. Es wird eine Inzidenz von 3 pro 100.000 Einwohner pro Jahr angenommen [5]. Damit



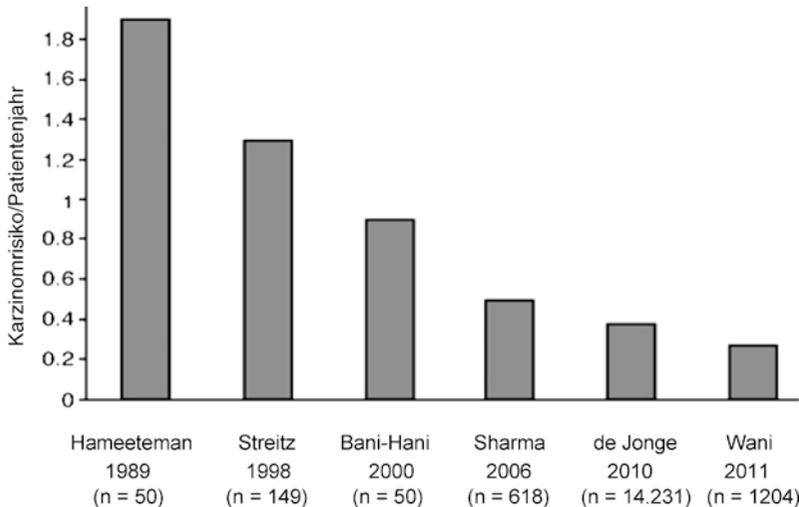
**Abb. 3.1** Makroskopie: Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs, entstanden auf dem Boden einer Barrett-Schleimhaut mit Infiltration der Kardia (Tumortyp: mäßig differenziertes papilläres Adenokarzinom mit Infiltration des Fettgewebes der kleinen Krümmung)

ist das Karzinom zehnmal seltener als das Magenkarzinom. Männer sind im Verhältnis von 5:1 deutlich häufiger betroffen als Frauen [1]. Geht man davon aus, dass es sich bei den Adenokarzinomen des ösophago-gastralen Übergangs weitestgehend um Barrett-Karzinome handelt (AEG Typ 1 nach Siewert) [21], ist von einer Inzidenzsteigerung in den letzten 20 Jahren auszugehen.

**Ätiologie und Pathogenese.** Als Risikofaktoren für die Entstehung eines Barrett-Ösophagus gelten – neben der chronischen Refluxerkrankung – Adipositas, männliches Geschlecht und Lebensalter (Risikoerhöhung ab dem 50. Lebensjahr) sowie kaukasische Herkunft [22]. Das Karzinomrisiko einer symptomatischen Refluxkrankheit mit konsekutiver Barrett-Schleimhaut liegt – älteren Studien zufolge – zwischen 0,5 und 0,75 % pro Patientenjahr [2, 4]. Neue Daten an großen Kohorten konnten jedoch zeigen, dass dieses Neoplasierisiko deutlich niedriger liegt [9, 20, 26]. [Abbildung 3.3](#) zeigt eine Zusammenfassung der Studienergebnisse der letzten Jahre nach Wani et al. [26]. Je größer und sorgfältiger die Studie, desto eindeutiger das geringere Neoplasierisiko. Eine aktuelle Arbeit geht nur noch von einem jährlichen Risiko von 0,12 % aus [11]. Dennoch ist eine adaptierte endoskopische Überwachung indiziert, da nach wie vor unstrittig ist, dass eine sequenzielle Tumorentstehung vorliegt, der Dysplasie- (intraepitheliale Neoplasie) Karzinomsequenz folgend ([Abb. 3.4](#)) [4, 17]. Die molekulare Pathogenese wird in [Abb. 3.5](#) skizziert. Bisher gut beschrieben sind Veränderungen in Signalwegen, die zentrale Regulationsmechanismen wie Proliferation, Differenzierung und Apoptose



**Abb. 3.2** Makroskopische Einteilung des Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs nach Siewert [21]



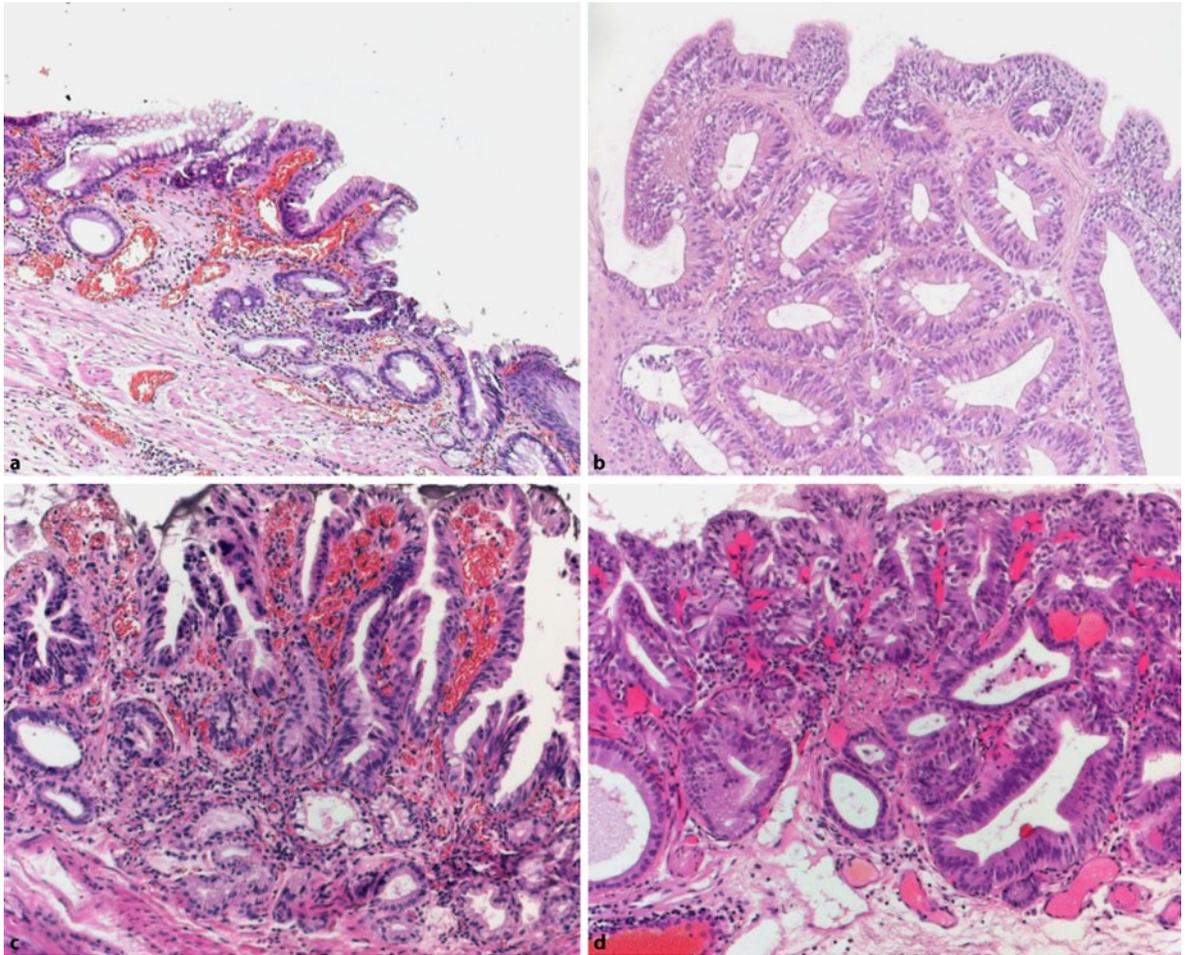
**Abb. 3.3** Graphische Zusammenstellung der Inzidenzentwicklung der Progression einer Barrett-Schleimhaut [26]

steuern und den multifaktoriellen, multigenetischen Mehrschrittprozess der Barrett-Karzinomentstehung erklären helfen. Es existieren jedoch keine spezifischen pathognomonischen Mutationsmuster, sondern es zeigen sich vergleichbare genetische Veränderungen wie in Magenkarzinomen. Frühe Veränderungen betreffen häufig Cyclin D1 oder COX-2. Aber auch eine aberrante DNA-Methylierung, die zu einem Expressionsverlust beispielsweise von p16 führen kann, ist beschrieben. Im Verlauf des Progressionsmodells können besonders Mutationen von p53 oder im weiteren Verlauf eine Amplifikation von c-erbB2 (Her2/neu) auftreten, die auch einen therapeutischen Angriffspunkt darstellt [24, 25].

Es ist allgemein akzeptiert, dass die gastroösophageale Refluxerkrankung als Ursache der intestinalen Metaplasie des distalen Ösophagus (Barrett-Schleimhaut) angesehen wird [2, 4]. Das Karzinomrisiko für Patienten mit Barrett-Schleimhaut ist deutlich höher als das für Patienten mit intestinaler Metaplasie des Magens. Im Gegensatz zu Adenokarzinomen des Magens scheint eine *Helicobacter pylori*-Besiedelung keine Rolle bei der Entstehung eines Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs zu spielen. Im Gegenteil, einige Untersuchungen deuten darauf hin, dass *Helicobacter pylori* eine eher schützende Wirkung besitzen könnte, da eine

*Helicobacter*-induzierte Pan- oder Korpusgastritis langfristig zu einer Reduktion der Säuresekretion führt [2, 6]. Im Umkehrschluss konnte gezeigt werden, dass eine *Helicobacter pylori*-Eradikation zu einer vermehrten Säuresekretion und zum (Wieder-)Aufreten von Refluxsymptomen führte [6, 16]. Darüber hinaus haben Patienten mit Refluxösophagitis, Barrett-Schleimhaut und Barrett-Karzinom eine geringere Prävalenz von virulenten Cag-A-positiven *Helicobacter*-Stämmen [4]. Daher könnte die zunehmende Eradikation für den Inzidenzanstieg der Barrett-Karzinome mitverantwortlich sein. Da das Magenkarzinom allerdings sehr viel häufiger als das Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs ist, würde die Nichteradikation bei gegebener Indikation zum Schutz vor einem Barrett-Karzinom die „Induktion“ von 20–50 Magenkarzinomen pro Jahr bedeuten [16].

**Morphologie.** Die WHO unterscheidet, entsprechend der WHO-Klassifikation für Magenkarzinome, vier Subtypen des Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs [1]: papilläre, tubuläre, muzinöse und Siegelringzellkarzinome. Muzinöse Karzinome und Siegelringzellkarzinome des ösophagogastralen Übergangs sind sehr selten. Von Mulligan et al. [15] wurde ein hauptsächlich in der Kardiaregion vorkommendes



**Abb. 3.4a–d** Barrett-Schleimhaut mit niedriggradiger und hochgradiger intraepithelialer Neoplasie sowie Barrett-Karzinom (Hämatoxylin-Eosin, Originalvergrößerung  $\times 10$ ). **a** Barrett-Schleimhaut mit einer gering chronischen und floriden Entzündungsreaktion.

Auffällig die Gefäßreaktion. **b** Barrett-Schleimhaut mit niedriggradigen intraepithelialen Neoplasien. **c** Barrett-Schleimhaut mit hochgradigen intraepithelialen Neoplasien. **d** Adenokarzinom der Barrett-Schleimhaut mit Mukosainfiltration

gastral differenziertes Karzinom beschrieben, das typischerweise aus schlanken Zellen mit klarem Zytoplasma und basal bzw. zentral gelegenen Kernen aufgebaut ist und den Pylorusdrüsen ähnlich sieht („pylorokardiales Karzinom“). Da es jedoch immer wieder Abgrenzungsschwierigkeiten zu den anderen Karzinomen gibt, empfiehlt die WHO, den diagnostischen Begriff des „pylorokardialen Karzinoms“ nicht mehr zu verwenden.

Die oben genannten Adenokarzinome werden in gut, mäßig und schlecht differenziert (G1, G2 und G3) graduiert [1]. Auch hier bietet sich das besser reproduzierbare zweistufige Gradingssystem mit der Unterteilung in Low- und High-grade-Karzinome an.

Als Vorläuferläsionen gelten intraepitheliale Neoplasien, die in niedriggradige und hochgradige intraepitheliale Neoplasien eingeteilt werden [1, 7, 8, 10, 18].

Eine sehr seltene Variante ist das adenosquamöse Karzinom. Histologisch wird hier eine Mischung aus Drüsenstrukturen und plattenepithelialen Elementen gefunden. Das Vorhandensein von kleinen Arealen plattenepithelialer Differenzierung in einem ansonsten typischen Adenokarzinom berechtigt jedoch noch nicht zur Diagnose eines adenosquamösen Karzinoms, da sehr häufig Plattenepithelinseln in Adenokarzinomen des ösophagogastralen Überganges gefunden werden [1].

Ebenfalls sehr selten ist das mukoepidermoide Karzinom des Ösophagus, das seinen Ursprung aus den Schleimdrüsen des distalen Ösophagus nimmt und in Analogie zu den Speicheldrüsentumoren aufgebaut ist. Schlecht differenzierte neuroendokrine, kleinzellige Karzinome können ebenfalls im Bereich des ösophagogastralen Überganges vorkommen, sind jedoch sehr

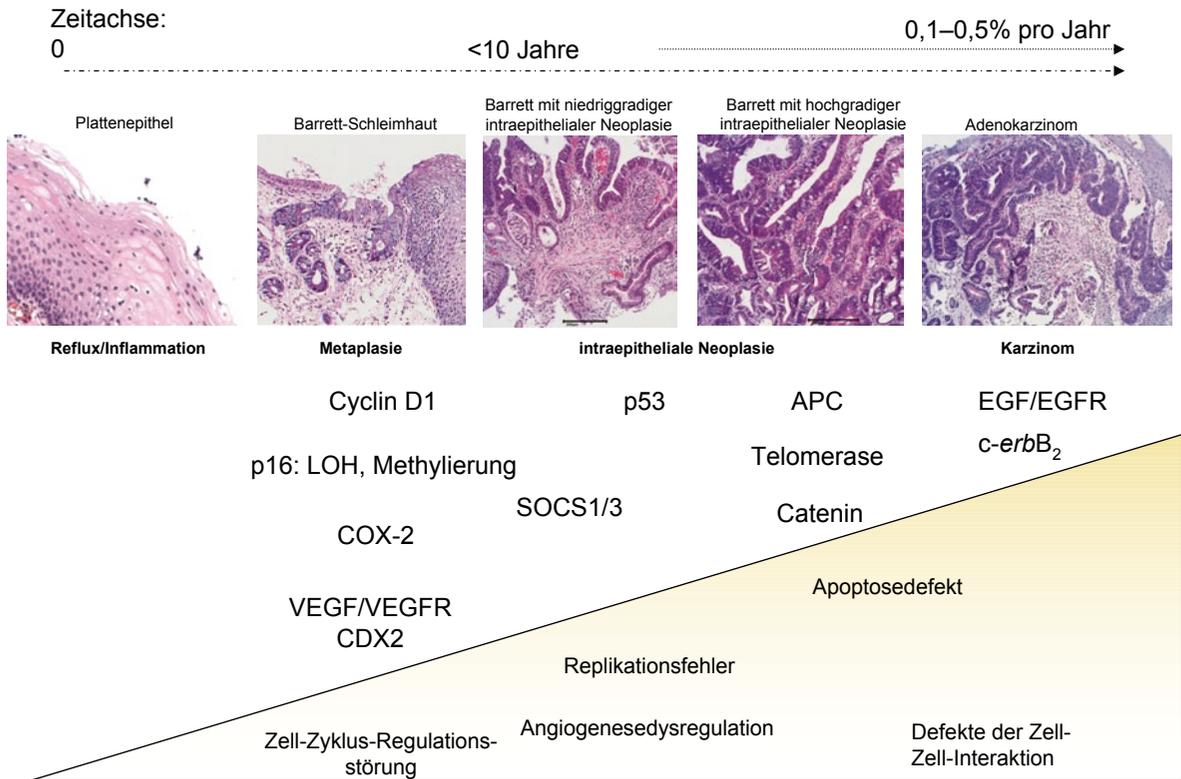


Abb. 3.5 Molekulare Pathogenese eines Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs; graphische Darstellung der Dysplasie-Karzinom-Sequenz. (Modifiziert nach Tannapfel [24])

selten. Hier sollte immer differentialdiagnostisch an die Infiltration durch kleinzellige neuroendokrine Lungenkarzinome in bronchusnahen Abschnitten des distalen Ösophagus gedacht werden.

**TNM-Klassifikation.** Die Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs werden in der aktuellen TNM-Klassifikation gemeinsam mit den ösophagealen Karzinomen klassifiziert (Tab. 3.1) [28]. Regionale Lymphknotenmetastasen finden sich in erster Linie im abdominalen Kompartiment. Die Ausbreitung in Lymphgefäße erfolgt zumeist intramural nach oral und kann zu sog. Skip-Metastasen (intramuralen Metastasen) führen. Anzuführen ist, dass Skip-Metastasen in der TNM-Klassifikation auch in der aktuellen 7. Auflage nicht berücksichtigt werden [27, 28].

**Klinik und Prognose.** Klinisch stellen sich die Patienten mit einem Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs oft mit Dysphagie und Gewichtsabnahme vor. In derartigen Fällen handelt es sich zumeist um fortgeschrittene Tumorstadien. Bei einer durchschnittlichen 5-Jahres-Überlebensrate von 13–15% kommt daher der Primärprävention, Antirefluxtherapie sowie Kontrollendoskopie innerhalb der Überwachungsprogramme von Patienten mit Barrett-Schleimhaut eine

große Bedeutung zu [3, 12, 14]. Momentan ist jedoch nur bei etwa 4% der Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs zum Zeitpunkt der Operation ein Barrett-Ösophagus vorher bekannt gewesen [14].

Nach kurativer Resektion beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate ca. 40% [19, 23]. Bei Vorstufen oder Frühstadien stellt die endoskopische Resektion eine therapeutische Alternative dar [12]. Die besondere Bedeutung der Frühkarzinome der Barrett-Schleimhaut im Hinblick auf endoskopische Therapieverfahren wird im Kapitel „Ösophaguskarzinome“ abgehandelt. Insgesamt ist die Prognose vergleichbar mit der der Magenkarzinome [14]. Molekulargenetische Prognosefaktoren sind bisher nicht etabliert [13].

Tab. 3.1 TNM-Klassifikation des Adenokarzinoms des ösophagoastralen Übergangs [28]

<i>Anatomische Unterbezirke</i>			
C15.0	Zervikaler Ösophagus		
C15.3	Oberer thorakaler Abschnitt		
C15.4	Mittlerer thorakaler Abschnitt		
C15.5	Unterer thorakaler Abschnitt		
C16.0	Ösophagoastraler Übergang		
<i>T – Primärtumor</i>			
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		
T0	Kein Anhalt für Primärtumor		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa		
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae		
T1b	Tumor infiltriert Submukosa		
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria		
T3	Tumor infiltriert Adventitia		
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen		
T4a	Tumor infiltriert Pleura, Perikard oder Zwerchfell		
T4b	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea		
<i>N – Regionäre Lymphknoten [5, 22]</i>			
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen		
N1	Metastasen in 1–2 regionären Lymphknoten		
N2	Metastasen in 3–6 regionären Lymphknoten		
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten		
<i>M – Fernmetastasen</i>			
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden		
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		
<i>Stadiengruppierung</i>			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1, T 2	N1	M0

**Tab. 3.1** (Fortsetzung) TNM-Klassifikation des Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs [28]

Stadium IIIA	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1, T2	N2	M0
Stadium IIIB	T3	N2	M0
Stadium IIIC	T4a	N1, N2	M0
	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

## Literatur

- Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH (2010) WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 4. Aufl. WHO, Genf
- Buttar NS, Falk GW (2001) Pathogenesis of gastro-oesophageal reflux and Barrett esophagus. *Mayo Clin Proc* 76:226–234
- Buttar NS, Wang KK, Lutzke LS et al (2001) Combined endoscopic mucosal resection and photodynamic therapy for esophageal neoplasia within Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 54:682–688
- Buttar NS, Wang KK, Sebo TJ et al (2001) Extent of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma. *Gastroenterology* 120:1630–1639
- Buttar NS, Wang KK, Leontovich O et al (2002) Chemoprevention of esophageal adenocarcinoma by COX-2 inhibitors in an animal model of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 122:1101–1112
- Clark GW (2003) Effect of *Helicobacter pylori* infection in Barrett's esophagus and the genesis of esophageal adenocarcinoma. *World J Surg* 27:994–998
- Coco DP, Goldblum JR, Hornick JL et al (2011) Interobserver variability in the diagnosis of crypt dysplasia in Barrett esophagus. *Am J Surg Pathol* 35:45–54
- Curvers WL, ten Kate FJ, Krishnadath KK et al (2010) Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated. *Am J Gastroenterol* 105:1523–1530
- de Jonge PJ, van Blankenstein M, Looman CW et al (2010) Risk of malignant progression in patients with Barrett's oesophagus: a Dutch nationwide cohort study. *Gut* 59:1030–1036
- Faller G, Berndt R, Borchard F et al (2003) Histopathological diagnosis of Barrett's mucosa and associated neoplasias. Results of a consensus conference of the Working Group for "Gastroenterological Pathology of the German Society for Pathology" on 22 September 2001. *Pathologe* 24:9–14
- Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM et al (2011) Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 365:1375–1383
- Krishnadath KK, Wang KK, Taniguchi K et al (2000) Persistent genetic abnormalities in Barrett's esophagus after photodynamic therapy. *Gastroenterology* 119:624–630
- Lagarde SM, ten Kate FJ, Richel DJ et al (2007) Molecular prognostic factors in adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Ann Surg Oncol* 14:977–991
- McCulloch P, Ward J, Tekkis PP (2003) Mortality and morbidity in gastro-oesophageal cancer surgery: initial results of ASCOT multicentre prospective cohort study. *BMJ* 327:1192–1197
- Mulligan RM, Rember RR (1954) Histogenesis and biologic behavior of gastric carcinoma: study of one hundred thirty-eight cases. *AMA Arch Pathol* 58:1–25
- Nakajima S, Hattori T (2003) Active and inactive gastro-oesophageal reflux diseases related to *Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter* 8:279–293
- Prasad GA, Bansal A, Sharma P, Wang KK (2010) Predictors of progression in Barrett's esophagus: current knowledge and future directions. *Am J Gastroenterol* 105:1490–1502
- Schmitt-Thomas B (2002) Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien. Zuckschwerdt, München
- Sendler A, Siewert JR (2003) Individualizing therapy in gastric cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 3:457–470
- Sharma P, Wani S, Weston AP et al (2006) A randomised controlled trial of ablation of Barrett's oesophagus with multipolar electrocoagulation versus argon plasma coagulation in combination with acid suppression: long term results. *Gut* 55:1233–1239
- Siewert JR, Stein HJ (1998) Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 85:1457–1459
- Sikkema M, Looman CW, Steyerberg EW et al (2011) Predictors for neoplastic progression in patients with Barrett's Esophagus: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 106:1231–1238

23. Stein HJ, von Rahden BH, Hofler H, Siewert JR (2003) Carcinoma of the oesophagogastric junction and Barrett's esophagus: an almost clear oncologic model? *Chirurg* 74:703–708
24. Tannapfel A (2004) Molecular findings in Barrett's epithelium. *Dig Dis (Basel)* 22:126–133
25. Tischoff I, Tannapfel A (2008) Barrett's esophagus: can biomarkers predict progression to malignancy? *Exp Rev Gastroenterol Hepatol* 2:653–663
26. Wani S, Falk GW, Post J et al (2011) Risk factors for progression of low-grade dysplasia in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 141:1179–1186 (86 e1)
27. Wittekind C, Greene F, Henson D et al (2003) *TNM Supplement*. Wiley, New York
28. Wittekind C, Meyer HJ (2010) *TNM-Klassifikation maligner Tumore*. Wiley-Blackwell, Weinheim

# Molekularpathologie der malignen Tumoren des Ösophagus

# 4

*S. Laßmann, M. Werner*

## Inhalt

Molekulare Alterationen in der Karzinogenese .....	88	Offene Fragen und Fazit .....	92
Molekulare Marker für die Diagnostik .....	90	Literatur .....	92