

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Histologie der Refluxkrankheit und
ihre Bedeutung für die Entstehung
des Barrett-Ösophagus**

Schneider N. I., Langner C

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2014; 12 (1), 5-10

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Histologie der Refluxkrankheit und ihre Bedeutung für die Entstehung des Barrett-Ösophagus

N. I. Schneider, C. Langner

Kurzfassung: Die gastroösophageale Refluxkrankheit ist weltweit eines der häufigsten Krankheitsbilder des Gastrointestinaltrakts. Sie hat eine große Bedeutung für die Betroffenen, auch stellt sie eine große Belastung für das Gesundheitswesen dar. Langdauernder chronischer Reflux ist die Hauptursache für den Barrett-Ösophagus, welcher eine präkanzeröse Läsion für das ösophageale Adenokarzinom ist. Die gastroösophageale Refluxkrankheit ist histologisch gekennzeichnet durch Verbreiterung der Basalzellen sowie dilatierte Interzellularspalten des Plattenepithels, Verlängerung der Stromapapillen und entzündliche Infiltration. Der Nachweis einer Kardiamukosa am gastroösophagealen Übergang steht in Zusammenhang mit Reflux. Ihre Herkunft wird kontrovers diskutiert, jedoch mehren sich Hinweise darauf, dass sie zum Teil metaplastischen Ursprungs ist. Das so genannte mehrschichtige Epithel (*multilayered epithelium*), ein Hybridepithel gekennzeichnet durch basales Plattenepithel und lumbinales Zylinderepithel, ist wahrscheinlich eine Vorläuferläsion der metaplastischen Kardiaschleimhaut sowie letztendlich des Barrett-Ösophagus. Der

histologische Nachweis von Becherzellen innerhalb des metaplastischen Zylinderepithels hängt ab von der Länge des betroffenen Segmentes und der Zahl entnommener Biopsate. Gemäß neueren Studien scheint das Krebsrisiko des metaplastischen Zylinderepithels unabhängig vom Nachweis von Becherzellen zu sein. Generell wird das Entartungsrisiko aber überschätzt.

Schlüsselwörter: Gastroösophagealer Übergang, gastroösophageale Refluxkrankheit, GERD, Ösophagus, Magen, Kardias, mehrschichtiges Epithel, Barrett-Ösophagus

Abstract: Histology of Gastroesophageal Reflux Disease with Focus on the Development of Barrett's Esophagus. Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a major health care problem worldwide and places a substantial burden on affected individuals. Long-lasting GERD is the main cause for Barrett's esophagus which is a premalignant condition for esophageal adenocarcinoma. Histologically, reflux esophagitis is

characterized by basal cell hyperplasia, papillary elongation, dilation of intercellular spaces, and inflammatory infiltration. The presence of cardiac mucosa at the gastroesophageal junction has been related to reflux esophagitis. Its pathogenesis is still controversial, but evidence is accumulating that it has at least in part a metaplastic origin. Multilayered epithelium, defined as hybrid epithelium consisting of basal squamous cells and luminal columnar epithelium, has been identified as a precursor lesion of metaplastic cardiac mucosa, and ultimately Barrett's esophagus. The recognition of goblet cells within the columnar-lined esophagus is related to the length of the involved segment and the amount of biopsies taken. According to newer studies, cancer risk may not be dependent on the identification of goblet cells, but it appears to be lower than previously believed. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2014; 12 (1): 5–10.**

Key words: gastroesophageal junction, gastroesophageal reflux disease, GERD, esophagus, stomach, metaplasia, cardiac mucosa, multilayered epithelium, Barrett's esophagus

■ Einleitung

Die gastroösophageale Refluxkrankheit ist eines der häufigsten Krankheitsbilder des Gastrointestinaltrakts. Sie besitzt eine große Bedeutung für die Bevölkerung, auch stellt sie eine große Belastung für das Gesundheitswesen dar [1]. Die klassischen Symptome der Refluxkrankheit sind Brennen hinter dem Brustbein sowie ein säuerlicher Geschmack im Mund. Zusätzlich können noch andere Symptome auftreten wie Oberbauchschmerzen oder Schlafstörungen durch nächtlichen Reflux [2, 3].

Endoskopisch zeigt die Refluxkrankheit ein breites Spektrum möglicher Befunde, von alleiniger Refluxsymptomatik ohne makroskopische Veränderungen (so genannte mikroskopische Ösophagitis bei Vorliegen histologischer Veränderungen) über die sichtbare Refluxösophagitis unterschiedlichen Ausprägungsgrades bis hin zu mukosalen Defekten, d. h. Erosionen und Ulzera [4]. Dabei ist der gastroösophageale Übergang eine typische Prädispositionsstelle für die Entwicklung einer Metaplasie, also die Umwandlung eines reifen Epithels in ein anderes reifes (an der betreffenden Stelle widerstandsfähigeres) Epithel auf dem Boden von chronischem Reiz und/oder chronischer Entzündung.

Persistierender Reflux ist die Hauptursache für die Entwicklung einer Zylinderepithelmetaplasie im distalen Ösophagus und damit auch für den Barrett-Ösophagus. Für dessen Diagnosestellung ist im deutschsprachigen Raum der histologische Nachweis einer intestinalen Metaplasie erforderlich [4], im Gegensatz zur Situation in anderen Teilen der Welt, vor allem Großbritannien und Japan [5, 6]. Der Barrett-Ösophagus ist eine fakultative Präkanzerose. Auf seinem Boden kann sich bei einem Teil der Betroffenen im Laufe der Jahre oder Jahrzehnte ein Adenokarzinom entwickeln [7].

Bei Patienten mit den Symptomen einer typischen unkomplizierten Refluxkrankheit wird eine Endoskopie nicht generell empfohlen, hier kann direkt mit Protonen-Pumpenhemmern (PPI) therapiert werden [8]. Der Stellenwert der Histologie in der Diagnosestellung der Refluxkrankheit ist überwiegend gering und Biopsate werden, selbst wenn eine endoskopische Untersuchung durchgeführt wird, nur selten entnommen. Als Gründe hierfür werden die geringe Sensitivität und Spezifität der histologischen Diagnose und zusätzlich eine hohe Interobserver-Variabilität angeführt [9, 10].

Patienten mit einer endoskopisch negativen Refluxkrankheit, die aber mikroskopische Veränderungen aufweisen, bilden eine große Gruppe. Daher wird es immer wichtiger, zuverlässige histologische Kriterien zur Beurteilung und Klassifikation der mikroskopischen Ösophagitis zu entwickeln bzw. die bestehenden zu standardisieren. Auch finden sich Hinweise darauf, dass mikroskopische Veränderungen des Plattenepithels bei Refluxpatienten nicht nur häufig anzutreffen sind, sondern auch dem positiven makroskopischen, also dem endo-

Eingelangt am 27. November 2013; angenommen nach Revision am 20. Jänner 2014; Pre-Publishing Online am 5. Februar 2014

Aus dem Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz, Österreich

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. med. Cord Langner, Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 25; E-Mail: cord.langner@medunigraz.at

oskopischen Befund vorausgehen können [9, 11]. So bestehen histologische Veränderungen des Plattenepithels in 96 % der Patienten mit erosiver Ösophagitis, aber auch in 76 % der Patienten mit endoskopisch negativer Refluxkrankheit [12].

Diese Übersichtsarbeit zielt auf die Darstellung der Histologie der Refluxkrankheit mit Fokus auf die Entwicklung metaplastischer Veränderungen und deren Bedeutung für die Entstehung des Barrett-Ösophagus ab.

■ Histologie der Refluxkrankheit

Unter dem Einfluss von chronischem Reflux zeigt das Plattenepithel des distalen Ösophagus Veränderungen, welche unter dem Begriff „hyperregeneratorische Ösophagopathie“ zusammengefasst werden. Klassischerweise handelt es sich dabei um eine Verbreiterung der Basalzelllagen (normal < 15 % der Epithelbreite) und eine Verlängerung der Stromapapillen (normal < 50 % der Epithelbreite); beide Parameter sind Ausdruck erhöhter Regenerationsaktivität des Epithels [11, 13]. In den vergangenen Jahren erlangte der Nachweis dilatierter Interzellularräume besondere diagnostische Bedeutung. Für diese Veränderung wird eine von luminal einwirkende Schädigung verantwortlich gemacht [14–17]. Zusätzlich, häufig erst sekundär, kommt es zu einer Infiltration durch Entzündungs-

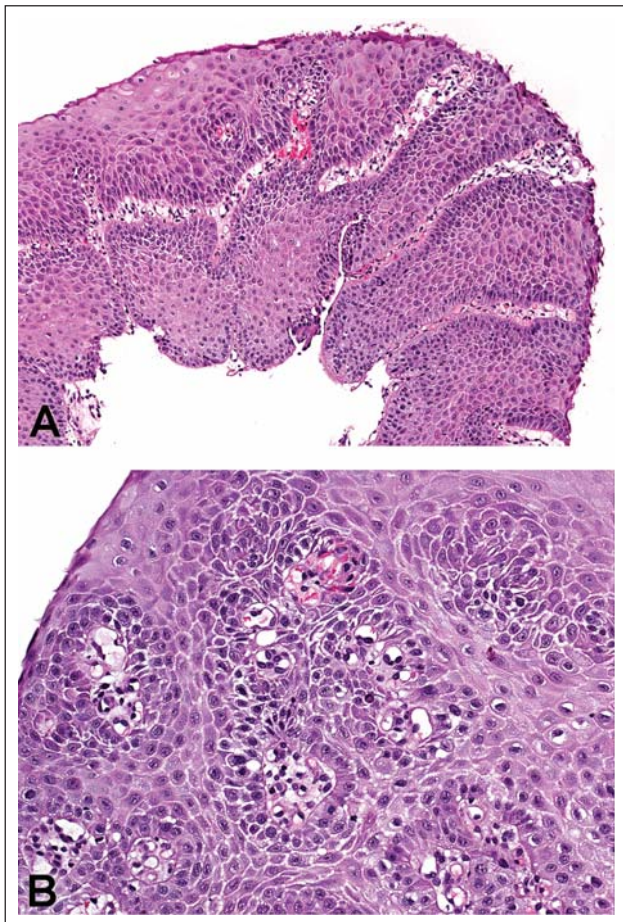


Abbildung 1: (a) Regeneratorische Veränderungen des Plattenepithels des Ösophagus bei chronischem Reflux (hyperregeneratorische Ösophagopathie) mit Verbreiterung der Basalzelllagen und Verlängerung der Stromapapillen (original $\times 100$). (b) Dilatation der Interzellularräume und leichte entzündliche Infiltration (original $\times 200$).

zellen, wobei eosinophile Granulozyten [18, 19], neutrophile Granulozyten [20] und mononukleäre Zellen [21, 22] beobachtet werden können (Abb. 1).

Die Auswertung dieser Parameter wurde im Jahre 2010 im Rahmen des „Esohisto-Projekts“ standardisiert. Zu diesem gehört neben exakten Definitionen für die einzelnen Parameter auch eine Graduierung des Schweregrades (0–2 Punkte) [9]. In einer zweiten Arbeit derselben Gruppe aus dem Jahre 2011 wird ergänzend ein Summenscore für die histologische Diagnose „Ösophagitis“ vorgestellt [10]. Dieser Summenscore setzt sich bausteinhaft aus den Schweregradbestimmungen folgender 4 Parameter zusammen: Verbreiterung der Basalzelllagen, Verlängerung der Stromapapillen, Dilatation der Interzellularräume und intraepitheliale eosinophile Granulozyten, da diese 4 Parameter aufgrund von Voruntersuchungen als besonders aussagekräftig erachtet wurden [10, 23].

Die Interobserver-Variabilität wurde für alle histologischen Parameter untersucht. Die diagnostische Übereinstimmung der Untersucher lag für die Verbreiterung der Basalzelllagen bei 73 %, für die Verlängerung der Stromapapillen bei 74 %, für die Dilatation der Interzellularräume bei 64 % und für die Infiltration durch eosinophile und neutrophile Granulozyten bei 83 % bzw. 97 %. Für den Summenscore betrug sie 77 % [10].

Die Aussagekraft der Histologie für die Diagnose der Refluxkrankheit wird durch eine systematische prospektive Studie von Zentilin et al. gestützt: In dieser Studie zeigten 96 % der Patienten mit erosiver Refluxkrankheit einen pathologischen histologischen Befund. Bei endoskopisch negativer Refluxkrankheit zeigten 80 % der Patienten mit pathologischer pH-Messung sowie 58 % der Patienten ohne pathologische pH-Messung eindeutige histologische Veränderungen [12]. Die proliferativen Veränderungen des Plattenepithels (Verbreiterung der Basalzelllagen und die Verlängerung der Stromapapillen) wurden am häufigsten beobachtet, bei den intraepithelialen Entzündungszellen waren eosinophile Granulozyten häufiger zu finden als neutrophile Granulozyten. In der ProGERD-Studie waren die proliferativen Veränderungen des Plattenepithels, also die Verbreiterung der Basalzelllagen und die Verlängerung der Stromapapillen, assoziiert mit dem Schweregrad der Ösophagitis [24]. Unter einer Therapie mit PPI zeigen beide Parameter eine signifikante Rückbildung [25]. GleichermäÙen geht die Dilatation der Interzellularräume unter einer Therapie mit PPI zurück, bei 92,1 % der Betroffenen innerhalb von 3 Monaten und bei 97,4 % innerhalb von 6 Monaten. Parallel dazu normalisieren sich auch die klinischen Symptome [15]. Diese Beobachtungen geben indirekte Hinweise darauf, dass die histologischen Veränderungen des Plattenepithels bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit in Beziehung zu einer abnormalen Säureexposition stehen [11].

Aus unserer Sicht zeigen diese Daten, dass die histologische Diagnose der Refluxkrankheit grundsätzlich möglich ist. Speziell bei Patienten mit nichterosiver oder endoskopisch negativer Refluxkrankheit stellt die histologische Untersuchung eine sinnvolle und dabei preisgünstige Ergänzung des üblichen diagnostischen Repertoires in der Diagnosestellung der Refluxkrankheit dar.

■ Kardiamukosa: Teil des Magens oder des Ösophagus?

Histologisch kann das Zylinderepithel am gastroösophagealen Übergang anhand der in der Tiefe liegenden Drüsen in 3 unterschiedliche Formen unterteilt werden: Magenmukosa mit klassischen Beleg-, Haupt- und Nebenzellen (*oxyntic mucosa* [OM]), klassische Kardiamukosa mit homogenen mukoiden Drüsen (*cardiac mucosa* [CM]) und einen Mischtyp aus Magen- und Kardiamukosa (*oxyntocardiac mucosa* [OCM]) [26, 27].

Die Prävalenz der CM wurde in retrospektiven Biopsiestudien mit 62 % bzw. 67,5 % ermittelt [28, 29]. Bei Proben ausschließlich von Refluxpatienten kann sie in etwa 80 % der Fälle nachgewiesen werden [30]. Wird der gesamte gastroösophageale Übergang in chirurgischen Resektaten oder anhand von Autopsiepräparaten untersucht, wird in bis zu 100 % der Fälle eine CM, allerdings von zum Teil sehr unterschiedlicher Längenausdehnung gefunden [31–35].

Die Entstehung der CM ist derzeit ein heiß diskutiertes Thema. Traditionell wird die Kardia als der am weitesten proximal gelegene Teil des Magens betrachtet, d. h. Cardia ventriculi, und dieses die Studierenden der Medizin auch heute noch so gelehrt. Das Adenokarzinom in diesem Bereich wird als Kardiakarzinom bezeichnet mit dem Hintergrund eines gastralen Ursprungs, im Gegensatz zum Barrett-Adenokarzinom des distalen Ösophagus. In dieser traditionellen Betrachtungsweise wird davon ausgegangen, dass die distalen 1–2 cm des Ösophagus bereits physiologisch durch ein schleimbildendes Zylinderepithel ausgekleidet werden, um so eine Art „natürliche Pufferzone“ zwischen der säurebildenden Magenschleimhaut und dem ösophagealen Plattenepithel zu schaffen [36, 37].

Zahlreiche Studien, besonders aus der Arbeitsgruppe um Parakrama Chandrasoma aus Los Angeles, USA, wiesen in den vergangenen Jahren darauf hin, dass die CM das Ergebnis eines metaplastischen Prozesses darstellt und damit (ganz oder zumindest teilweise) erworben und in Wirklichkeit dem distalen Ösophagus zuzuordnen ist [31, 38]. Im Folgenden wird ein kurzer historischer Abriss gegeben: Bereits im Jahre 1997 beschrieben Öberg et al. [39] eine CM in 73,7 % sowie eine Entzündung der CM („Karditis“) in 96 % der Patienten mit Reflux- bzw. Oberbauchsymptomen. Das Vorhandensein der CM stand in Zusammenhang mit der endoskopischen Diagnose einer Ösophagitis und einer Schädigung des unteren Ösophagussphinkters. Eine Assoziation der CM mit erhöhter Säureexposition der Ösophagusschleimhaut wurde mittels 24-Stunden-pH-Manometrie nachgewiesen. Einige Jahre später zeigten Chandrasoma et al. [27], dass die Länge der CM (und der OCM) in Beziehung zum Ausmaß der Säureexposition steht. Die Autoren folgerten, dass der histologische Nachweis der CM (und der OCM) einen sensitiven Parameter für die Diagnose der gastroösophagealen Refluxkrankheit darstellt. Zusätzlich liefere die Länge der CM (> 2 cm vs. < 2 cm) einen Hinweis auf den Schweregrad der Refluxkrankheit. Ein Zusammenhang mit pathologischen Befunden im Magen, insbesondere der Helicobacter-Gastritis, besteht nicht [28].

Weitere Hinweise auf eine metaplastische Entstehung der CM ergaben Untersuchungen an Patienten nach Ösophagektomie [40, 41] oder Ösophagogastrektomie [42]. Dort entwickelte sich, nachgewiesen in Biopsien des Rest-Ösophagus oberhalb der Anastomose, nach mehreren Monaten eine typische CM („Neo-Kardiamukosa“). Auch hier korrelierte die Länge des Zylinderepithels mit dem Schweregrad der Säureexposition [40].

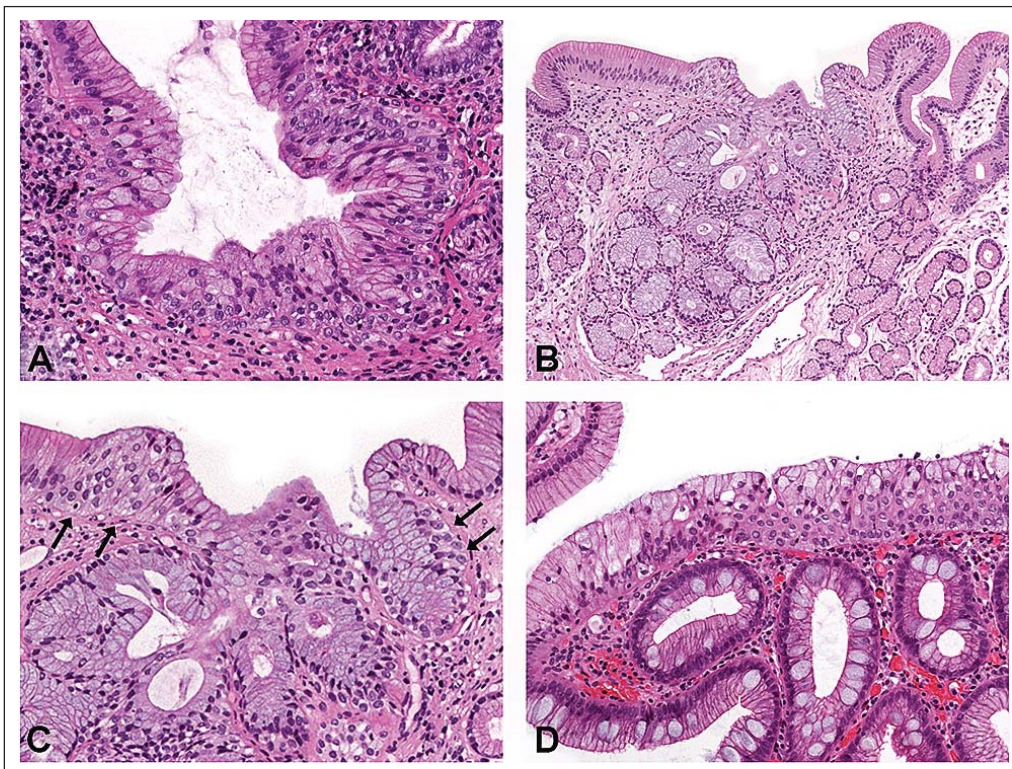


Abbildung 2: (a) Mehrschichtiges Epithel (*multilayered epithelium*) an der gastroösophagealen Grenze, charakterisiert durch basale Zellen mit plattenepitheliale Differenzierung und lumenale Zylinderepithelien (original $\times 200$). (b, c) Kardiamukosa und mehrschichtiges Epithel im Ausführungsgang eines Drüsenläppchens; Lokalisation der Biopsieentnahme somit im distalen Ösophagus [(b) original $\times 100$; (c): Ausschnitt von (b) original $\times 200$]. (d) Mehrschichtiges Epithel (obere Bildhälfte) assoziiert mit klassischer becherzellohaltiger Barrett-Mukosa (untere Bildhälfte, original $\times 100$).

Autopsiestudien zum Thema zeigen widersprüchliche Ergebnisse: Drei Studien, die an Föten und Säuglingen sowie auch an Kindern und Jugendlichen (≤ 18 Jahre) durchgeführt wurden, ergaben eindeutige Hinweise dafür, dass die CM angeboren und somit nicht metaplastisch erworben ist, denn in allen 3 Studien war die CM in jeweils 100 % der Fälle nachweisbar [32, 35, 43]. Diese Ergebnisse stehen allerdings im Widerspruch zu 2 anderen Studien, welche keine Hinweise auf das physiologische Vorhandensein einer CM an der gastroösophagealen Grenzzone ergeben hatten [31, 33].

Zusammenfassend ist die CM aus unserer Sicht zumindest teilweise, wenn nicht zur Gänze das Ergebnis einer normalen embryologischen Entwicklung [44]. Allerdings finden sich eindeutige Hinweise auf dynamische Veränderungen am gastroösophagealen Übergang als Antwort auf eine Schädigung bei chronischem Reflux. Die Arbeitsgruppe um Robert Odze in Boston vertritt die These, dass die Schädigung des Plattenepithels und die nachfolgende Epithelregeneration zu einer gleichsam „adaptativen“ Längenausdehnung der CM führen [45]. Kürzlich konnte an asymptomatischen Freiwilligen gezeigt werden, dass die Länge der CM abhängig ist vom Ausmaß des so genannten „intrasphinkterischen“ Reflux und dabei direkt vom Bauchumfang beeinflusst wird [46].

Mit dieser Erkenntnis stellt sich natürlich die Frage, welche Konsequenz der histologische Nachweis einer CM an der gastroösophagealen Grenzzone für die Betroffenen hat. Obwohl eine Assoziation mit chronischem Reflux besteht, lässt sich eine Behandlungsbedürftigkeit nicht ableiten. Widersprüchliche Daten ergeben sich beim Thema Krebsrisiko, worauf noch eingegangen werden soll.

■ Mehrschichtiges Epithel und seine Bedeutung für die Entstehung des Barrett-Ösophagus

Das mehrschichtige Epithel (*multilayered epithelium*) am gastroösophagealen Übergang ist eine weitere Epithelform, die mit chronischem Reflux in Zusammenhang gebracht worden ist [47, 48]. Dieses Epithel weist histologische und immunhistochemische Merkmale einer Plattenepithel- und Zylinderepitheldifferenzierung auf (so genanntes Hybrid-Epithel) [49, 50]. So erkennt man basal gelegene Zellen mit plattenepithelialer Differenzierung, welche luminal durch ein muköses Zylinderepithel bedeckt werden (Abb. 2) [49].

Den Wert des mehrschichtigen Epithels als Marker für die Refluxkrankheit untersuchten bisher nur 2 Studien, jedoch mit gleichlautenden Ergebnissen. In einer Studie mit je 30 Reflux- und Kontrollpatienten zeigte das mehrschichtige Epithel eine höhere Prävalenz in der Gruppe der Refluxpatienten (30 % vs. 4 %; $p = 0,01$) und war mit neutrophil-granulozytärer Entzündungsreaktion assoziiert [47]. In einer anderen Studie wurde das mehrschichtige Epithel in 33 % der Patienten mit einem Barrett-Ösophagus oder Refluxkrankheit nachgewiesen, jedoch nicht in der gesunden Kontrollgruppe ($p < 0,05$) [48].

Doch scheint das mehrschichtige Epithel nicht nur als neuer Marker für die gastroösophageale Refluxkrankheit vielver-

sprechend zu sein, es steht auch in der Diskussion, in der Histogenese des Barrett-Ösophagus eine zentrale Rolle einzunehmen. Wir gehen heute davon aus, dass sich der Barrett-Ösophagus über 2 aufeinander aufbauende metaplastische Schritte wie folgt bildet: Der erste Schritt ist eine Umwandlung des Plattenepithels in ein nicht näher bestimmtes Zylinderepithel (*squamous-to-columnar metaplasia*) mit Drüsen vom Kardiatyp (siehe oben). Diese metaplastische Veränderung nimmt ihren Ursprung in ösophagealen Stammzellen (mutmaßlich lokalisiert im Bereich der Ausführungsgänge submukosaler Drüsen), wobei das mehrschichtige Epithel einen Zwischenschritt darstellt [49, 50]. Der zweite Schritt entspricht einer Umwandlung des neu entstandenen Zylinderepithels in ein Zylinderepithel mit Becherzellen (Abb. 2), die so genannte intestinale Metaplasie (*columnar-to-columnar metaplasia*). Der mutmaßliche Zwischenschritt dieser zweiten Umwandlung ist geprägt durch ein Zylinderepithel mit intestinaler Differenzierung (nachweisbar lediglich auf immunhistochemischer Ebene) ohne den Nachweis von Becherzellen [51].

■ Barrett-Ösophagus mit oder ohne Becherzellen – neoplastisches Potenzial?

Der Barrett-Ösophagus ist eine fakultative Präkanzerose. Die Tumorentstehung folgt einer „Metaplasie-Dysplasie-Karzinom-Sequenz“. Das Ausmaß des Risikos wurde lange überschätzt. In einer kürzlich erschienenen Übersichtsarbeit wird das jährliche Krebsrisiko für Patienten ohne Dysplasie mit 0,25 % angegeben [52]. Drei rezente populationsbasierte Studien aus Holland, Nordirland und Dänemark berichteten von einem noch niedrigeren jährlichen Risiko: Dieses betrug für alle Patienten 0,12–0,14 %, dabei für Frauen 0,05–0,08 % und für Männer 0,15–0,19 % [53–55]. Neben dem Geschlecht hat auch die Länge des Barrett-Ösophagus einen Einfluss auf das Krebsrisiko, so steigt mit zunehmender Länge des metaplastischen Segmentes das Risiko [56]. Wurde bei wiederholten endoskopischen Kontrollen allerdings keine Dysplasie detektiert, nimmt das Risiko ab [57].

Wie eingangs bereits ausgeführt, gilt derzeit im deutschsprachigen Raum der histologische Nachweis einer intestinalen Metaplasie als Voraussetzung für die Diagnose eines Barrett-Ösophagus [4]. Dabei ist der Nachweis von Becherzellen abhängig von der Länge des endoskopisch auffälligen Segmentes und der Zahl der daraus gewonnenen Biopsate. So konnten Gatenby et al. [58] zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit, in einer endoskopisch diagnostizierten Zylinderepithelmetaplasie Becherzellen zu erfassen, um 10,3 % pro Zentimeter metaplastische Schleimhaut steigt, aber auch um 24 % pro entnommenem Biopsiepartikel. Nach einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren war bei 54,8 % der Patienten eine intestinale Metaplasie nachgewiesen worden, nach 10 Jahren bei > 90 %. Die Studie von Gatenby et al. legt nahe zu vermuten, dass bei endoskopisch nachgewiesener Zylinderepithelmetaplasie stets Becherzellen zu finden sind, wenn nur genügend Biopsate genommen werden.

Auch mehreren Hinweisen, dass das Krebsrisiko der metaplastischen Schleimhaut unabhängig vom Nachweis von Be-

cherzellen ist [58, 59]. Chandrasoma et al. gehen jedoch von einer Tumorentstehung stets in intestinaler Metaplasie aus und sehen für den von Zylinderepithel ohne intestinale Metaplasie ausgekleideten Ösophagus kein nachweisbar erhöhtes Krebsrisiko [60, 61].

Dennoch ist man geneigt, den Überlegungen von Riddell und Odze [62] zu folgen, welche vorschlagen, die Diagnose eines Barrett-Ösophagus nicht mehr auf den histologischen Nachweis von Becherzellen zu stützen. Aber bereits ohne eine derartige Definitionsänderung wird die Diagnose eines Barrett-Ösophagus endoskopisch heute zu häufig gestellt [63]. Es ist zu vermuten, dass eine derartige Definitionsänderung (Becherzellen sind für die Diagnose nicht mehr erforderlich) zu einer erheblichen Zunahme der Zahl der Barrett-Diagnosen führt mit der Konsequenz einer Abnahme der klinischen Signifikanz dieser Diagnose. Man sollte auch nicht vergessen, dass der histologische Nachweis von Becherzellen in endoskopisch suszeptierter Zylinderepithelmetaplasie die einzige Möglichkeit bietet, die Qualität der endoskopischen Einschätzung zu überprüfen. Bereits heute kann die Kosteneffizienz einer regelmäßigen endoskopischen Überwachung von Patienten mit Barrett-Ösophagus kaum als gesichert betrachtet werden [64]. Zudem führt die regelmäßige Überwachung bislang nicht zu einer signifikanten Reduktion des Mortalitätsrisikos [65]. Der „Verzicht auf die Becherzelle“ könnte mithin die endoskopische Überwachung des Barrett-Ösophagus am Ende gänzlich infrage stellen.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

- Die histopathologische Diagnose der Refluxkrankheit ist möglich; sie stützt sich auf traditionelle und neue Parameter. Der histologische Nachweis einer Kardiamukosa am gastroösophagealen Übergang ist assoziiert mit gastroösophagealem Reflux.
- Das mehrschichtige Epithel (*multilayered epithelium*) am gastroösophagealen Übergang ist ein Hybridepithel aus basalem Plattenepithel und luminalen Zylinderepithel.
- Das mehrschichtige Epithel kann Ursprung des metaplastischen Zylinderepithels und damit der metaplastischen Kardiamukosa sein, somit Marker für gastroösophagealen Reflux und Entstehungsort des Barrett-Ösophagus.
- Der Nachweis von Becherzellen in metaplastischem Zylinderepithel am gastroösophagealen Übergang korreliert mit der Länge des Segmentes und mit der Zahl der entnommenen Biopsate.
- Bei endoskopischem Nachweis einer Zylinderepithelmetaplasie ist das Dysplasie-/Karzinomrisiko verschiedenen Untersuchungen zufolge unabhängig vom histologischen Nachweis von Becherzellen. Die Daten sind jedoch widersprüchlich und generell wird das Entartungsrisiko überschätzt.

1. Histologische Diagnose der Refluxkrankheit: Welche der aufgeführten Veränderungen ist Ausdruck einer vermehrten Plattenepithelregeneration („hyperregeneratorische Ösophagopathie“)?

- a) Verbreiterung der Basalzelllagen
- b) Dilatierte Interzellularräume
- c) Intraepitheliale eosinophile Granulozyten
- d) Intraepitheliale neutrophile Granulozyten

2. Wie ist das so genannte mehrschichtige Epithel an der gastroösophagealen Grenze aufgebaut?

- a) Basal Plattenepithel, luminal Zylinderepithel
- b) Basal Zylinderepithel, luminal Plattenepithel
- c) Basal Plattenepithel, luminal intestinale Metaplasie
- d) Basal intestinale Metaplasie, luminal Plattenepithel

3. Die Kardiamukosa ist nicht assoziiert mit

- a) der endoskopischen Diagnose einer Ösophagitis
- b) einer erhöhten Säureexposition der Ösophagusschleimhaut
- c) einer Helicobacter-Gastritis
- d) Reflux- bzw. Oberbauchsymptomen

Lösung: 1a; 2a; 3c

Literatur:

1. Toghiani S, Johnson DA, Stålhammar NO, et al. Burden of gastro-oesophageal reflux disease in patients with persistent and intense symptoms despite proton pump inhibitor therapy: A post hoc analysis of the 2007 national health and wellness survey. *Clin Drug Investig* 2011; 31: 703–15.
2. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 825–31.
3. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al.; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900–20.
4. Koop H, Schepp W, Müller-Lissner S, et al. Gastroösophageale Refluxkrankheit – Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Z Gastroenterol* 2005; 43: 163–4.
5. Playford RJ. New British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2006; 55: 442.
6. Ogiya K, Kawano T, Ito E, et al. Lower esophageal palisade vessels and the definition of Barrett's esophagus. *Dis Esophagus* 2008; 21: 645–9.
7. de Jonge PJ, van Blankenstein M, Grady WM, et al. Barrett's oesophagus: epidemiology, cancer risk and implications for management. *Gut* 2014; 63: 191–202.
8. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308–28.
9. Fiocca R, Mastracci L, Riddell R, et al. Development of consensus guidelines for the histologic recognition of microscopic esophagitis in patients with gastroesophageal reflux disease: the Eshisto project. *Hum Pathol* 2010; 41: 223–31.
10. Yeran L, Fiocca R, Mastracci L, et al. Refinement and reproducibility of histologic criteria for the assessment of microscopic lesions in patients with gastroesophageal reflux disease: the Eshisto Project. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2656–65.
11. Dent J. Microscopic esophageal mucosal injury in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 4–16.
12. Zentilin P, Savarino V, Mastracci L, et al. Reassessment of the diagnostic value of histology in patients with GERD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2299–306.
13. Ismail-Beigi F, Horton PF, Pope CE. Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. *Gastroenterology* 1970; 58: 163–74.
14. Tobey NA, Carson JL, Alkier RA, et al. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux-damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1996; 111: 1200–5.
15. Calabrese C, Fabbri A, Bortolotti M, et al. Dilated intercellular spaces as a marker of oesophageal damage: comparative results in gastro-oesophageal reflux disease with and without bile reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 8: 525–32.
16. Vieth M, Fiocca R, Haringsma J, et al. Radial distribution of dilated intercellular spaces of the esophageal squamous epithelium in patients with reflux disease exhibiting discrete endoscopic lesions. *Dig Dis* 2004; 22: 208–12.
17. Caviglia R, Ribolsi M, Maggiano N, et al. Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in nonerosive reflux disease patients with physiological esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 543–8.
18. Winter HS, Madara JL, Stafford RJ, et al. Intraepithelial eosinophils: A new diagnostic criterion for reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1982; 83: 818–23.
19. Brown LF, Goldman H, Antonioli DA. Intraepithelial eosinophils in endoscopic biopsies of adults with reflux esophagitis. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 899–905.

20. Ballem CM, Fletcher HW, Mc Kenna RD. The diagnosis of oesophagitis. *Am J Dig Dis* 1960; 5: 88–93.
21. Geboes K, Ectors N, Vantrappen G. Inflammatory disorders of the esophagus. *Hepato-gastroenterology* 1991; 38: 26–32.
22. Wang HH, Mangano MM, Antonioli DA. Evaluation of T-lymphocytes in esophageal mucosal biopsies. *Mod Pathol* 1994; 7: 55–8.
23. Mastracci L, Spaggiari P, Grillo F, et al. Microscopic esophagitis in gastro-esophageal reflux disease: individual lesions, biopsy sampling, and clinical correlations. *Virchows Arch* 2009; 454: 31–9.
24. Vieth M, Peitz U, Labenz J, et al. What parameters are relevant for the histological diagnosis of gastroesophageal reflux disease without Barrett's mucosa? *Dig Dis* 2004; 22: 196–201.
25. Vieth M, Kulig M, Leodolter A, et al. Histological effects of esomeprazole therapy on the squamous epithelium of the distal oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 313–9.
26. Paull A, Trier JS, Dalton MD, et al. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1976; 295: 476–80.
27. Chandrasoma PT, Lokuhetty DM, Demeester TR, et al. Definition of histopathologic changes in gastroesophageal reflux disease. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 344–51.
28. Chandrasoma P, Wijetunge S, Ma Y, et al. The dilated distal esophagus: a new entity that is the pathologic basis of early gastro-esophageal reflux disease. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 1873–81.
29. Marsman WA, van Sandick JW, Tytgat GN, et al. The presence and mucin histochemistry of cardiac type mucosa at the esophagogastric junction. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 212–7.
30. Lenglinger J, Ringhofer C, Eisler M, et al. Histopathology of columnar-lined esophagus in patients with gastroesophageal reflux disease. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119: 405–11.
31. Chandrasoma PT, Der R, Ma Y, et al. Histology of the gastroesophageal junction: an autopsy study. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 402–9.
32. Kilgore SP, Ormsby AH, Gramlich TL, et al. The gastric cardia: fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 921–4.
33. Park YS, Park HJ, Kang GH, et al. Histology of gastroesophageal junction in fetal and pediatric autopsy. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 451–5.
34. Sarbia M, Donner A, Gabbert HE. Histopathology of the gastroesophageal junction: a study on 36 operation specimens. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1207–12.
35. Derdoy JJ, Bergwerk A, Cohen H, et al. The gastric cardia: to be or not to be? *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 499–504.
36. Hayward J. The lower end of the oesophagus. *Thorax* 1961; 16: 36–41.
37. Odze RD. Unraveling the mystery of the gastroesophageal junction: a pathologist's perspective. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1853–67.
38. Chandrasoma P, Makarewicz K, Wickramasinghe K, et al. A proposal for a new validated histological definition of the gastroesophageal junction. *Hum Pathol* 2006; 37: 40–7.
39. Öberg S, Peters JH, DeMeester TR, et al. Inflammation and specialized intestinal metaplasia of cardiac mucosa is a manifestation of gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 1997; 226: 522–30.
40. Öberg S, Johansson J, Wenner J, et al. Metaplastic columnar mucosa in the cervical esophagus after esophagectomy. *Ann Surg* 2002; 235: 338–45.
41. Lord RV, Wickramasinghe K, Johansson JJ, et al. Cardiac mucosa in the remnant esophagus after esophagectomy is an acquired epithelium with Barrett's-like features. *Surgery* 2004; 136: 633–40.
42. Hamilton SR, Yardley JH. Regenerative of cardiac type mucosa and acquisition of Barrett mucosa after esophagogastric resection. *Gastroenterology* 1977; 72: 669–75.
43. De Hertogh G, Van Eyken P, Ectors N, et al. On the existence and location of cardiac mucosa: an autopsy study in embryos, fetuses, and infants. *Gut* 2003; 52: 791–6.
44. Zhou H, Greco MA, Daum F, et al. Origin of cardiac mucosa: ontogenic consideration. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4: 358–63.
45. Glickman JN, Fox V, Antonioli DA, et al. Morphology of the cardia and significance of carditis in pediatric patients. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1032–9.
46. Robertson EV, Derakhshan MH, Wirz AA, et al. Central obesity in asymptomatic volunteers is associated with increased intra-sphincteric acid reflux and lengthening of the cardiac mucosa. *Gastroenterology* 2013; 145: 730–9.
47. Wiczorek TJ, Wang HH, Antonioli DA, et al. Pathologic features of reflux and Helicobacter pylori-associated carditis: a comparative study. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 960–8.
48. Glickman JN, Spechler SJ, Souza RF, et al. Multilayered epithelium in mucosal biopsy specimens from the gastroesophageal junction region is a histologic marker of gastroesophageal reflux disease. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 818–25.
49. Boch JA, Shields HM, Antonioli DA, et al. Distribution of cytokeratin markers in Barrett's specialized columnar epithelium. *Gastroenterology* 1997; 112: 760–5.
50. Shields HM, Rosenberg SJ, Zwas FR, et al. Prospective evaluation of multilayered epithelium in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3268–73.
51. Hahn HP, Blount PL, Ayub K, et al. Intestinal differentiation in metaplastic, nongoblet columnar epithelium in the esophagus. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1006–15.
52. Spechler SJ. Barrett esophagus and risk of esophageal cancer: a clinical review. *JAMA* 2013; 310: 627–36.
53. de Jonge PJ, van Blankenstein M, Looman CW, et al. Risk of malignant progression in patients with Barrett's esophagus: a Dutch nationwide cohort study. *Gut* 2010; 59: 1030–6.
54. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1049–57.
55. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011; 365: 1375–83.
56. Anaparthi R, Gaddam S, Kanakadandi V, et al. Association between length of Barrett's esophagus and risk of high-grade dysplasia or adenocarcinoma in patients without dysplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1430–6.
57. Gaddam S, Singh M, Balasubramanian G, et al. Persistence of nondysplastic Barrett's esophagus identifies patients at lower risk for esophageal adenocarcinoma: results from a large multicenter cohort. *Gastroenterology* 2013; 145: 548–53.
58. Gatenby PA, Ramus JR, Caygill CP, et al. Relevance of the detection of intestinal metaplasia in non-dysplastic columnar-lined esophagus. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 524–30.
59. Kelty CJ, Gough MD, Van Wyk Q, et al. Barrett's oesophagus: intestinal metaplasia is not essential for cancer risk. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1271–4.
60. Chandrasoma P, Wickramasinghe K, Ma Y, et al. Is intestinal metaplasia a necessary precursor lesion for adenocarcinomas of the distal esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia? *Dis Esophagus* 2007; 20: 36–41.
61. Chandrasoma P, Wijetunge S, DeMeester S, et al. Columnar-lined esophagus without intestinal metaplasia has no proven risk of adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 1–7.
62. Riddell RH, Odze RD. Definition of Barrett's esophagus: time for a rethink – is intestinal metaplasia dead? *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2588–94.
63. Ganz RA, Allen JI, Leon S, et al. Barrett's esophagus is frequently overdiagnosed in clinical practice: results of the Barrett's Esophagus Endoscopic Revision (BEER) study. *Gastrointest Endosc* 2013 [Epub ahead of print].
64. Gordon LG, Mayne GC, Hirst NG, et al. Cost-effectiveness of endoscopic surveillance of non-dysplastic Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 242.e6–256.e6.
65. Corley DA, Mehtani K, Quesenberry C, et al. Impact of endoscopic surveillance on mortality from Barrett's esophagus-associated esophageal adenocarcinomas. *Gastroenterology* 2013; 145: 312–9.

Univ.-Doz. Dr. med. Cord Langner

Geboren 1962. Studium der Humanmedizin in Hannover und Bonn, Facharztausbildung in Kassel. 2000 Wechsel an das Institut für Pathologie der Medizinischen Universität Graz. Seit 2011 Vorsitzender der Working Group of Digestive Diseases der Europäischen Gesellschaft für Pathologie. Seit 2012 Koordinator des European Network of Gastrointestinal Pathology (www.medunigraz.at/ENGIP).



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)