

F. Borchard
Klinikum Aschaffenburg

Chemisch-reaktive Gastritis

Zusammenfassung

Die chemisch-reaktive Gastritis (Gastritis CR) wird hervorgerufen durch endogene Substanzen wie Galle und Pankreassekret, aber auch durch exogene Noxen wie Medikamente, z. B. Azetylsalizylsäure (ASS), nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und Chemotherapeutika, ferner durch Alkohol und andere Noxen. Die Befundmuster ähneln sich, wobei Epithelschäden bis hin zur Erosion mit nachfolgender verstärkter regenerativer Hyperplasie, Kapillarschäden mit Schleimhautödem und ggf. Blutungen sowie Proliferationen glatter Muskelzellen im Vordergrund stehen. Da im histologischen Befund zelluläre Entzündungsinfiltrate weitgehend fehlen, bevorzugen einige Autoren den Begriff „Gastropathie“ statt des in der Sydney-Klassifikation vorgeschlagenen Begriffes chemische oder reaktive Gastritis. In dieser Übersicht werden die unterschiedlichen Befundmuster mit Graduierungsmöglichkeiten sowie die Pathogenese dargestellt, auch werden Kombinationsformen mit anderen Gastritisformen beschrieben.

Schlüsselwörter

Chemisch-reaktive Gastritis · Gallereflux · ASS/NSAR · Alkohol · Kombinationsformen der Gastritis

Die fortgeschriebene Sydney-Klassifikation der Gastritis [11, 34] definiert eine chemische oder reaktive Gastritis, die nach dem früheren Vorschlag der AG für GI Pathologie zunächst als „chemisch-reaktive Gastritis“ (Gastritis CR) benannt worden war [19]. Es ist mehrfach diskutiert worden, ob die charakteristischen Veränderungen als Gastritis [10, 12] bezeichnet werden sollen oder als Gastropathie [3, 8], da die Mukosa typischerweise keine nennenswerte Vermehrung von Entzündungszellen enthält, sondern eher eine „seröse Entzündung“ und gleichzeitig auch eine reaktive Proliferation mesenchymaler und epithelialer Zellen zeigt. Obwohl innerhalb der Teilnehmer der fortgeschriebenen Sydney-Klassifikation keine Einigkeit über die Terminologie „Gastritis“ vs. „Gastropathie“ erzielt werden konnte [11], hat man sich schließlich auf den Begriff der chemischen oder reaktiven Gastritis geeinigt. Im Folgenden nennen wir daher diese Läsionen in Übereinstimmung mit der Sydney-Klassifikation chemisch-reaktive Gastritis (Gastritis CR).

Ätiopathogenetisch wurde dieses Muster der Schleimhautschädigung zuerst als charakteristisch für den entero-gastralen Gallereflux nach Magenresektionen [6, 10, 32, 49] sowie danach für den gastroduodenalen Reflux im nicht operierten Magen [7, 41] angesprochen. Erst später zeigte sich, dass sowohl Medika-

mente (besonders ASS und NSAR [35]) als auch Toxine (z. B. Alkohol [8, 22]), möglicherweise auch die Übersäuerung des Magens sowie eine Kombination dieser Faktoren ein ähnliches morphologisches Bild bewirken können. Die Gastritis CR kommt nach unseren Beobachtungen aber auch im Regeneratepithel in der Nachbarschaft von abheilenden Erosionen oder Ulzerationen vor, sogar, wenn diese primär bei einer Helicobacter-pylori-Gastritis entstanden sind.

Pathogenese der Schleimhautschäden bei der Gastritis CR

Bei der Gastritis CR schädigen chemische Substanzen in der Regel zunächst von der Lichtung aus den Schleim und dann das Deckepithel, sodass es mindestens zu einer Schrankenstörung im Deckepithel kommt (sog. „Barrierebrecher“; [9]). Dabei zeigten ultrastrukturelle Traceruntersuchungen, dass die Schadstoffe einschließlich der Säure durch die Zonulae occludentes in die verbreiterten basolateralen Interzellularspalten und danach durch die Basalmembran in das Interstitium übertreten. Die Epithelschädigung führt zur verstärkten Epithelregeneration,

Prof. Dr. Franz Borchard
Klinikum Aschaffenburg,
Am Hasenkopf 1, 63739 Aschaffenburg

F. Borchard

Chemical/reactive gastritis

Abstract

Chemical or reactive gastritis is commonly induced by endogenous substances such as bile and pancreas secretions, but can it also be caused by exogenous noxious substances, including acetylsalicylic acid, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, chemotherapeutics, and alcohol. The histopathological patterns are similar, involving epithelial damage extending up to erosions with consecutive regenerative hyperplasia and damage to capillaries, with edema, hemorrhage, and proliferation of smooth muscles. As cellular infiltrates are minimal or lacking, some authors have proposed the term "gastropathy" instead of the term chemical or reactive gastritis as proposed by the updated Sydney classification. This contribution describes the different patterns and grades and discusses their pathogenesis. Mixed forms of chemical/reactive gastritis and other forms of gastritis are also described, for example, that from *Helicobacter*.

Keywords

Chemical reactive gastritis · Bile reflux · Acetylsalicylic acid/nonsteroidal anti-inflammatory drugs · Alcohol · Mixed forms of gastritis

wobei die Grübchen oft eine Hyperplasie mit korkenzieherartiger Elongation ausbilden. Trotz verstärkter Regeneration können die Einzelzellnekrosen schließlich in charakteristische Leistenspitzenerosionen fortschreiten, die oft einen kontinuierlichen „fugenlosen“ Übergang zwischen zellarmem homogenem Exsudat in die ödemreiche Lamina propria zeigen [5, 42, 43]. Mit oder ohne Epitheldefekte kann das Refluat gemeinsam mit der Magensäure in der Folge in die Lamina propria eindringen; der hierfür verwendete Begriff der „Rück“-Diffusion („back diffusion“) ist unseres Erachtens nicht ganz zutreffend. Bei diesem „Einstrom“ schädlicher Substanzen, wie wir es nennen möchten, kommt es zu einer überwiegend prostaglandinvermittelten Kapillarschädigung in der Lamina propria. Zytokine wie TNF α und IL-1 sowie Adhäsionsmoleküle (LFA-1, Mac-1, ICAM-1) spielen dabei offenbar auch eine Rolle [16]. Infolge dieser Schädigung bildet sich ein alcianophiles Ödem aus als Matrix für das vermehrte Einsprossen von glatten Muskelzellen der M. mucosae bis in den Leistenspitzenbereich. Nach unserer Beobachtung bildet sich vielfach am Unterrand dieses Ödems – entweder in Mukosamitte oder an der Mukosabasis – ein diskretes eosinophiles Infiltrat aus, dem regelhaft einzelne Lymphozyten und Plasmazellen beigemischt sind. Besonders nach abheilenden oder abgeheilten Erosionen bei Gastritis CR findet man als Nebenbefund basal ausgebildete glattmuskuläre „Narben“, seltener findet sich eine Fibrose im oberen Mukosadrittel. Nach Abheilung der Erosionen treten häufiger im Epithel kleine, runde foveoläre Retentionszysten mit foveolärer Metaplasie oder eine intestinale Metaplasie auf.

Zusammenfassend kommt es bei der Gastritis CR überwiegend zu destruktiven und regenerativen Epi-

thelveränderungen mit foveolärer Hyperplasie, ferner zu Zirkulationsstörungen mit Ödembildung und zu sekundären mesenchymalen Proliferationen.

Morphologische Hauptkriterien und Graduierung für das Vorliegen einer Gastritis CR

Die Kriterien für die Gastritis CR wurden zwar am Beispiel der Refluxgastritis erarbeitet [3, 6, 7, 10, 23, 24], gelten aber auch für andere Formen (s. unten). In der Literatur wird besonders der *Dixon-Score* [10] für die Diagnose einer Gastritis CR zitiert (Tabelle 1): In den bisherigen Studien über die Gastritis CR wurde eine morphologische Analogskala angewendet. Das reicht für eine praxisorientierte Entscheidung aus.

Eine wissenschaftliche und genauere Definition der Einzelparameter des Dixon-Scores wurde in einer kürzlich publizierten Studie von Haber und Lopez erstmals dargestellt [18].

Foveoläre Hyperplasie. Grad 1 bedeutet dabei eine geringe foveoläre Hyperplasie mit Schlingelung und Kernhyperchromasie des Foveolarepithels, Grad 3 eine hochgradige foveoläre Hyperplasie mit Schlingelung der Grübchen und zottenähnlichem Aspekt und Grad 2 einen Intermediärbefund zwischen 1 und 3.

Glattmuskuläre Proliferation. Zwei interglanduläre Muskelzüge verlaufen bei Grad 1 in der tiefen Lamina propria in >50% der Probe, bei Grad 2 in den Leistenspitzen in <50% der Probe und bei Grad 3 in den Leistenspitzen in \geq 50% der Probe.

Ödem. Ein beträchtliches Ödem wird bei Grad 1 in \geq 25%, bei Grad 2 in 25–50% und bei Grad 3 in >50% der Länge einer

Tabelle 1

Kriterien der reaktiven/chemischen Gastritis (Dixon-Score)

1. Foveoläre Hyperplasie (0–3 Punkte)
2. Ödem und glatte Muskelzellen in der Lamina propria (0–3 Punkte)
3. Kapillardilatation und -hyperämie in der Lamina propria (0–3 Punkte)
4. Spärlichkeit von Granulozyten: (0 Punkte=viele Granulozyten, 3 Punkte=keine Granulozyten)
5. Spärlichkeit von Lymphozyten und Plasmazellen (0 Punkte=viele, 3 Punkte=keine Rundzellen)

Der maximale Dixon-Score beträgt somit 15, und ein Dixon-Score von >10 deutet auf eine Gastritis CR hin, ohne sie aber zwingend zu beweisen.

Probe gefunden (jeweils Minimum: in 2 benachbarten Leistenspitzen).

Gefäßektasie. Grad 1: Gefäßdurchmesser 0,78–1,56 mm in ≥ 3 HPF oder: Gefäßdurchmesser 1,56–3,12 mm < 3 HPF. Grad 2: Gefäßdurchmesser 1,56–3,12 mm ≥ 3 HPF oder Gefäßdurchmesser $\geq 3,12$ mm in < 3 HPF. Grad 3: Gefäßdurchmesser $\geq 3,12$ mm in ≥ 3 HPF.

Aktive Gastritis. Grad 1 bedeutet Granulozyten in der Lamina propria, aber keine im Drüsenhalsepithel. Grad 2: Granulozyten im Drüsenhalsepithel in $< 50\%$ der Probe. Grad 3: Granulozyten im Drüsenhalsepithel in $\geq 50\%$ der Probe. Der Score wird invers gezählt (Fehlen von Granulozyten = 3 Punkte und 0 Punkte für dichte Infiltration).

Chronische Gastritis. Grad 1: gering „erhöhte“, Grad 2: mäßig „erhöhte“ und Grad 3: hochgradig „erhöhte“ Anzahl von Lymphozyten und/oder Plasmazellen. Auch hierbei wird der Score invers bewertet.

Nach eigenen Erfahrungen gibt es weitere, nicht „scorefähige“ Hinweise auf eine Gastritis CR:

- ▶ mehrkernige Myozyten in der Lamina propria (in der Literatur nicht erwähnt),
- ▶ diskretes Infiltrat von eosinophilen Leukozyten am Unterrand des Ödems.

Besonders nach Einnahme von ASS/NSAR berücksichtigen wir zusätzlich:

- ▶ nicht ganz frische Blutungen in den Leistenspitzen,
- ▶ Erosionen mit homogenem eosinophilem zellfreiem Exsudat an der Oberfläche [42],
- ▶ bei der Abheilung sog. tiefer Erosionen können erhebliche reaktive Epitheltypen auftreten (Cave: Diagnose einer „Dysplasie“!),
- ▶ eine oberflächliche Fibrose der Leistenspitzen und der Drüsenhalsregion,
- ▶ Zeichen von abgeheilten Erosionen: basale myogene „Narben“, intestinale Metaplasie und foveoläre Zysten.

Für die Diagnose einer NSAR/ASS-induzierten Gastritis CR ist der Grenzwert des Dixon-Scores mit > 10 wahr-

scheinlich zu hoch und mit 8 adäquat (s. unten [18]). Im statistischen Vergleich mit Befunden bei der Helicobacter-pylori-Gastritis sind bei der reaktiven Gastritis durch NSAR Ödem, vaskuläre Ektasie und Armut an aktiven und chronischen Entzündungszellen signifikant verschieden, nicht aber die foveoläre Hyperplasie und die Proliferation glatter Muskelzellen [18].

Gastritis CR bei Gallereflux

Refluxgastritis im Antrum bei duodenogastralem Reflux

Bei duodenogastralem Reflux mit Übertritt von Galle und Pankreassaften in den Magen ist besonders das Antrum betroffen. Als Grundreaktion bildet sich ein Ödem der Leistenspitzen mit Proliferation von glatten Muskelzellen.

Nach eigener Beobachtung sind die glatten Muskelzellen in der modifizierten Giemsa-Färbung, die oft routinemäßig zur Helicobacter-pylori-Identifikation eingesetzt wird, sehr gut zu erkennen, da ihre vesikulären, hellen Zellkerne schon in der Übersicht leicht von den kompakteren Kernen der chronischen lymphoplasmazellulären Infiltrate abgegrenzt werden können und ihre rötlichen Zytoplasmaausläufer vor blassbläulichen Hintergrund einen guten Kontrast ergeben (Abb. 1). Auch Eosinophile lassen sich besser erkennen. Mit zunehmendem Schweregrad des duodenogastralen Refluxes findet man eine vermehrte Epithelproliferation mit korkenzieherartiger Schlängelung der Grübchen und mangelnder Ausreifung der Epithelzellen (s. Abb. 1c, d).

Entsprechend einem „physiologischen“ gastroösophagealen Reflux im untersten Ösophagusabschnitt, wurde analog radiologisch für das präpylorische Magenantrum gezeigt, dass es auch bei Magengesunden einen vorübergehenden „physiologischen“ duodenogastralen Reflux gibt [27]: Er tritt nach der Pylorusöffnung beim Übertritt eines gastralen Speisebolus in das Duodenum vorübergehend auf und besteht in retrogradem "Überschwappen" des aggressiven Duodenalchymus in den Magen: Ein gesteigerter duodenogastraler Reflux beruht meistens auf einer Fehlfunktion des Pylorus, z. B. bei Ulkusnarbe. Die refluxbedingten Veränderungen liegen be-

sonders auf den Leistenspitzen der Antrumschleimhaut und werden von versierten Endoskopikern oft als „streifige Rötung“ bezeichnet.

Die histologische Grenze zwischen einem noch normalen Befund und einer geringen Gastritis CR ist im Antrumbereich offenbar fließend. Wir haben allerdings grenzwertige Befunde gehäuft in unseren Dateien bei Patienten gesehen, die über Jahre hinweg vielfach wegen Magen- oder Oberbauchbeschwerden biopsiert wurden. Diese grenzwertigen Befunde einer geringen Gastritis CR täuschen daher möglicherweise einen Normalbefund für den Pathologen vor, weil sich Magengesunde ohne Beschwerden normalerweise nicht gastrokopieren lassen und daher ein Kollektiv an magengesunden Patienten zum Vergleich fehlt. Die Frage nach der bioptisch gesunden Antrum mukosa könnte nur an Helicobacter-pylori-freien, magengesunden Probanden in Korrelation mit physiologischem und pathologischem radiologischen Reflux geklärt werden. Dabei müssten auch genaue topographische Gesichtspunkte der Gewebentnahme [13] berücksichtigt werden.

Liegt allerdings eine mittel- oder hochgradige Gastritis CR bei Patienten im Antrum vor, so finden wir relativ häufig gleichzeitig auch eine geringe oberflächliche Gastritis CR im Korpus.

Refluxgastritis im Billroth-Resektionsmagen

Die Veränderungen im Resektionsmagen wurde zuerst als „postoperative Gastritis“ beschrieben [36]. Der Chirurg Lawson, der sich auch tierexperimentell mit dem Problem des refluxbedingten Schädigung beschäftigt hat, bezeichnete die Veränderungen zunächst als „alkalische Refluxgastritis nach Magenresektion“ („postgastroectomy alkaline reflux gastritis“; [23]), später aber wegen der fehlenden lymphoplasmazellulären Immunreaktion als „chronische Magenschleimhautreaktion“ („chronic gastric mucosal reaction“, CGMR; [24]). Später wurde von uns der Begriff der „Refluxgastropathie“ [6] und von anderen Autoren der Begriff der „Refluxkrankheit“ [37] geprägt.

Schon 1980 fanden wir beim semiquantitativen histologischen Vergleich von Korpusbiopsaten bei nicht operier-

ten Ulcus-duodeni-Patienten mit der BII-Anastomosenschleimhaut hochsignifikante Unterschiede bei folgenden Parametern: Ödem, foveoläre Hyperplasie, Belegzellatrophie und pseudopylorische Metaplasie sowie basale Zysten. Dagegen zeigten die Scores für die (*Helicobacter-pylori*-abhängige) aktive bzw. chronische Gastritis keine signifi-

kante Unterschiede in beiden Gruppen. Die Ergebnisse waren bei obligatem Reflux (BII ohne Braun-Enteroanastomose) und fakultativem Reflux (BII mit Braun-Enteroanastomose) ähnlich; d. h., dass der fakultative Reflux ausreicht, um eine maximale Mukosareaktion auszulösen.

Der ebenfalls multifaktorielle Dixon-Score, erweitert nur um die glatten Muskelzellen, wurde übrigens erst 1986 publiziert [11].

Mit steigendem postoperativem Intervall wird die Anastomosenschleimhaut zunehmend umgestaltet (Tabelle 2): Das foveoläre Kompartiment, das normalerweise nur etwa 1/6 der Epithel-

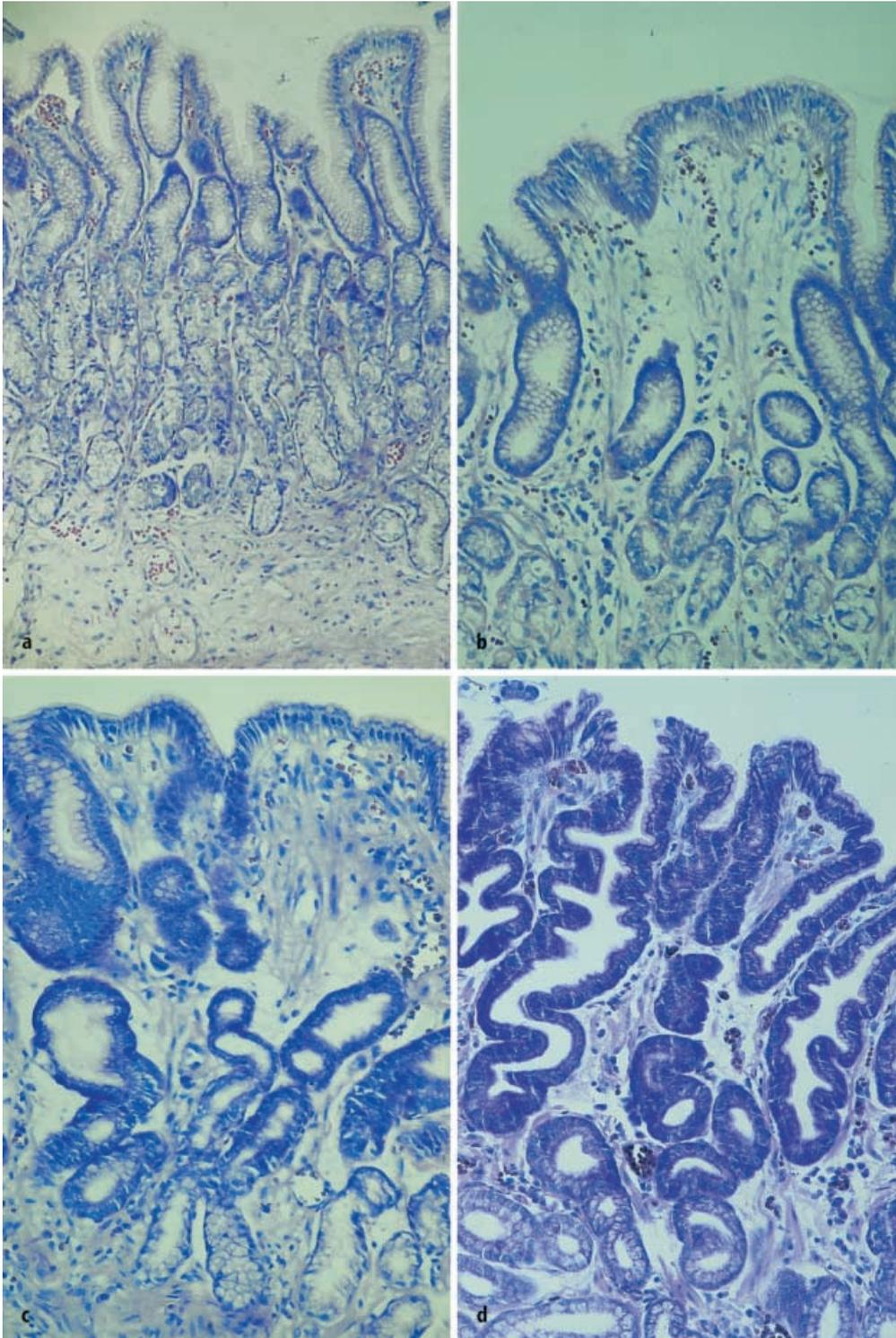


Abb. 1a–d ◀ Gastritis CR in Ant-rumbiopsaten. Giemsa-Färbung zur besseren Erkennung von glatten Muskelzellen: a normal, b geringe, grenzwertige Veränderungen, c mittelgradige, d hochgradige Gastritis CR (s. Dixon-Score in Tabelle 1)

Tabelle 2

Graduierung der Refluxgastritis im Anastomosenbereich. (Gering verändert nach [7])

Grad	Niedrig	Mittel	Hoch
Postoperatives Intervall [Jahre]	Ca. 1–10	Ca. 10–25	Ca. >25
Foveoläre Hyperplasie	+(+)	++	+++
Ödem und glatte Muskelzellen	+(+)	++	+++
Belegzellatrophie	–	+(+)	+++
Hauptzellatrophie	–	+(+)	+++
Pseudopylorische Metaplasie	–	+(+)	+++
Basale Zysten	–	+/-	+++

höhe einnimmt, dehnt sich in das spezifische Drüsenlager und zur Oberfläche aus (Abb. 2a–d). Schließlich entwickelt sich eine polypöse foveoläre Hyperplasie, bei der die Grübchen zwiebelschalenartig um eine zentrale Polypenachse gruppiert sein können (Magenpolyp vom Typ II nach Nakamura). Die Proliferationsrate kann massiv gesteigert sein (s. Abb. 2e). Mit zunehmendem postoperativen Intervall nimmt die Beleg- und Hauptzellpopulation im Drüsenkörper ab [3, 6, 7, 38, 39, 49] und wird durch eine pseudopylorische Metaplasie ersetzt (s. Abb. 2c, d). Schließlich finden sich nach ca. 20- bis 25-jährigem postoperativen Intervall reichlich basale Zysten pseudopylorischer Metaplasie (s. Abb. 2d) Gelegentlich können im Bereich von postoperativen Lücken der M. mucosae zystische pseudopylorische Drüsen in die Submukosa verlagert werden (sog. Gastritis cystica polyposa). Charakteristisch für Reflux ist der seltene Befund von AB/PAS-negativen, subnukleären Vakuolen (s. Abb. 2f). Auch Lipidinseln (Xanthelasma) treten gelegentlich, aber typischerweise im Magenstumpf auf und sollen mit einer Lipidspeicherung infolge eines Zellunterganges assoziiert sein [14]. Lymphoplasmazelluläre Infiltrate gehören nicht zum typischen Bild einer Refluxgastropathie, sondern sind eher Ausdruck einer gleichzeitig bestehenden *Helicobacter-pylori*-Gastritis [7] oder einer abklingenden Post-*Helicobacter-pylori*-Gastritis.

Insgesamt sind die Veränderungen im anastomosenfernen Magenstumpfbereich geringer ausgeprägt als im Bereich der Anastomose. Bei Billroth-I-Mägen sind die Veränderungen insgesamt wesentlich schwächer ausgebildet als bei Billroth-II-Mägen.

Gastritis CR nach Einnahme von Medikamenten

In diesem Zusammenhang sind an 1. Stelle ASS und an 2. Stelle die verschiedenen NSAR zu nennen.

Pathogenese

Die unerwünschten Nebenwirkungen von ASS/NSAR beruhen größtenteils auf einer Hemmung der Prostaglandinsynthese. Prostaglandine, die im Foveolarepithel synthetisiert werden, wirken pharmakokinetisch dadurch „zytoprotektiv“, dass sie normalerweise die Durchblutung der Magenmukosa fördern, außerdem die Schleim- und Bikarbonatsekretion steigern und schließlich andererseits auch die Säuresekretion hemmen. Die freie ASS penetriert besonders bei niedrigem pH in die Mukosadeckzellen, wo es bei neutralem pH zu einer ASS-Anreicherung und nach Hemmung der Zykllooxygenase COX1 [47, 51] auch zu einer Hemmung der Synthese der protektiven Prostaglandine, wie z. B. von PGE2 und Prostazyklin, kommt. Offensichtlich spielt auch die Anwesenheit von Granulozyten für die NSAR-Schädigung eine wichtige Rolle [48]. Zusätzlich wirken sowohl ASS als auch NSAR lokal reizend und gewebsschädigend. Wir haben in einzelnen Fällen schwere regressive Kernveränderungen der Foveolarepithelzellen finden können (Abb. 3c).

Infolge der Erosionen und Ulzerationen kommt es schon bei normaler Dosierung (z. B. von ASS bei der Thromboseprophylaxe bei Koronarpatienten) zu geringen, okkulten Blutungen. Wegen der gleichzeitig irreversibel gehemmten Zykllooxygenase in den Thrombozyten und

der dadurch verlängerten Blutungszeit können speziell bei vorbestehenden Ulzera umfangreichere Blutungen entstehen.

Die Mukosaschäden entstehen bei ASS nicht nur bei lokalem Kontakt, sondern auch nach parenteraler Infusion. Die NSAR wirken in ähnlicher Weise, sind aber meistens weniger schädlich. Die Nebenwirkungen von NSAR gleichen denen von ASS.

Mindestens 30–40% der Patienten mit chronische NSAR-Einnahme entwickeln eine Gastritis CR. Im Vergleich mit der refluxbedingten Gastritis CR sind die reaktiven Epithelproliferationen meistens weniger stark ausgebildet, und es dominieren oft degenerative sowie zirkulatorische Veränderungen mit den charakteristischen Erosionen [42]. Diese Erosionen mit dem homogenen zellarmen Exsudat haben eine Sensitivität und Spezifität von >70% für die Diagnose einer NSAR/ASS-ausgelösten Schädigung [43].

Bei Anwendung des Dixon-Scores ist der Grenzwert von >10 für eine positive Diagnose einer NSAR/ASS Schädigung wahrscheinlich zu hoch bemessen [18]: Bei diesem Grenzwert liegt die Sensitivität mit 29% für die richtige Diagnose zu niedrig, bei einer Spezifität von 100%. Bei Absenkung des Score-Grenzwertes auf 8 steigt die Sensitivität auf 84% an, bei einer fast gleich hohen Spezifität von >99% [18]. Andere Autoren haben allerdings wegen des etwas unterschiedlichen Befundmusters den Nutzen des Dixon-Scores für die Diagnose der NSAR/ASS-Gastritis sogar bestritten [13].

Besondere Bedeutung hat die medikamentöse Schädigung durch NSAR/ASS nach unseren Beobachtungen und auch nach Aussagen von Stolte (persönliche Mitteilung) dadurch, dass hochgradige regressive Schleimhautveränderungen auftreten können, die als pseudo-neoplastische Veränderungen zu Fehldiagnosen von „Dysplasien“ und Frühkarzinomen führen können (s. Abb. 3f).

Gastritis CR nach Chemotherapie

Nachdem erstmals gastroduodenale Ulzerationen bei Patienten nach selektiver hepatischer intraarterieller Chemotherapie aufgetreten waren [28, 50], haben einige Autoren [21, 33] die pseudodysplastischen und pseudoneoplastischen Epithelveränderungen im Gefolge einer systemischen Chemotherapie genauer

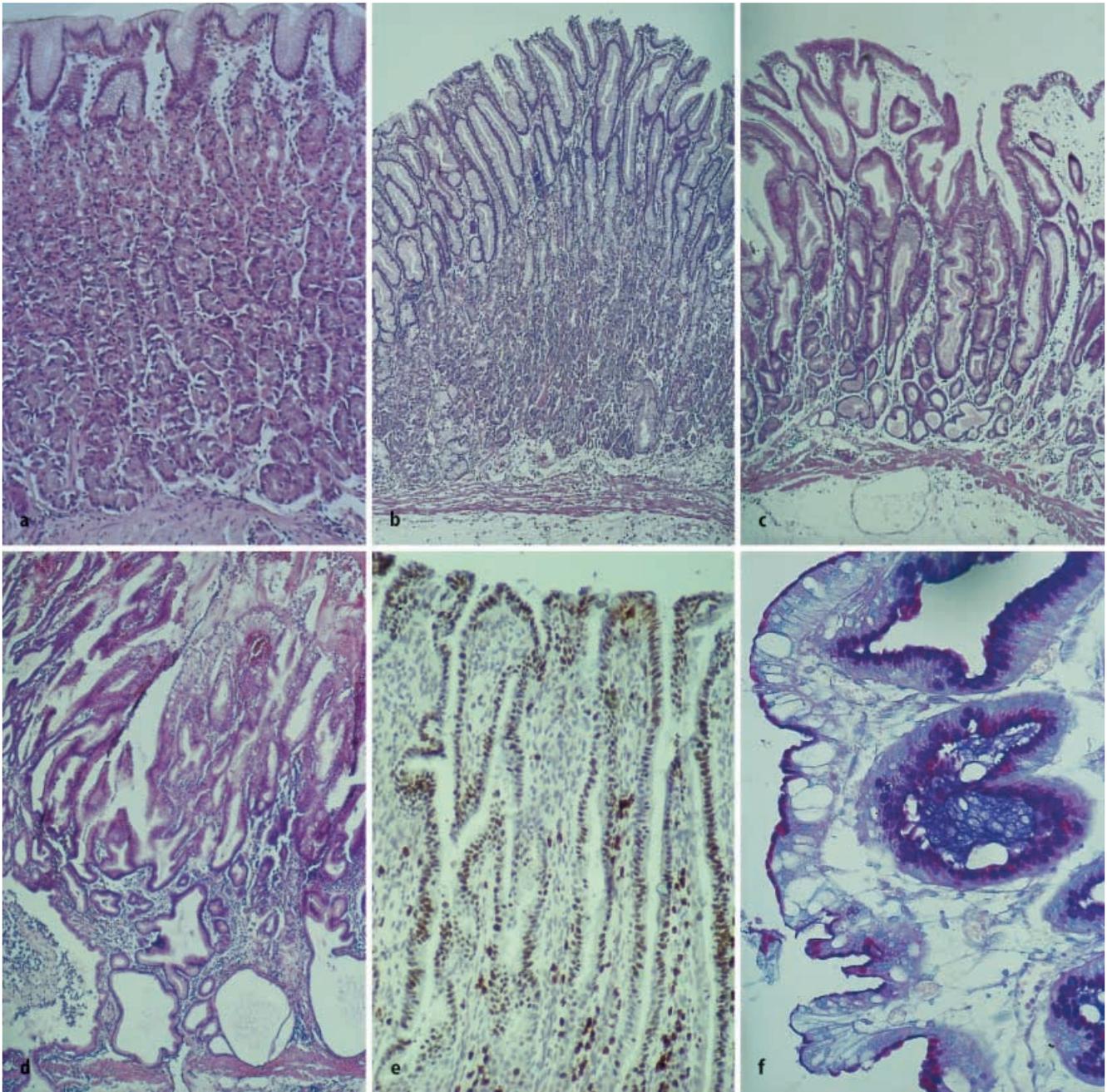


Abb. 2a–f ▲ Gastritis CR im Anastomosenbereich des BII-Magens. a Normale Korpusmukosa (zum Vergleich), b geringgradig, c mittel- bis hochgradig, d hochgradig. e Massiv gesteigerter Proliferationsindex in den elongierten Grübchen bei Ki67-Darstellung (Mib1). f PAS-negative Vakuolen im Deckepithel; selten, aber charakteristisch für Reflux

beschrieben. Dabei kommt es bisweilen zu schweren degenerativen Veränderungen des basalen Drüsenkörpers, die eine „Pseudoinvasion vom diffusen Typ“ [52] suggerieren (Abb. 4a, b), zumal z. T. auch erhebliche Zellatypien vorhanden sind. (s. Abb. 4a, c). Auch die Epithelregeneration ist gestört, indem im basalen Drüsenlager eine foveoläre Metaplasie auftritt (s. Abb. 4d).

Differenzialdiagnostisch sprechen in dieser Situation folgende morphologische Befunde für eine zytostatikainduzierte Läsion [33]: 1. Erhaltung der Drüsenarchitektur, 2. Eosinophilie des Zytoplasmas mit Vakuolenbildung, 3. bizarre zelluläre Atypien, z. T. ausgeprägter als beim Karzinom, 4. niedrige Kern-Plasma-Relation, 5. wenige oder sogar fehlende Mitosen, 6. zytologische Ähnlich-

keiten mit einer radiogenen Gastropathie, 7. Betonung der Atypien in den basalen Schleimhautpartien. 8. gleichzeitige Atypien in Fibroblasten und Endothelzellen, 9. Fehlen einer intestinalen Metaplasie in der Nachbarschaft.

Wie Kasuistiken belegen, können gelegentlich so schwere Kernatypien vorliegen, dass der Verdacht auf ein Frühkarzinom aufkommen kann [21]. Beispiele für

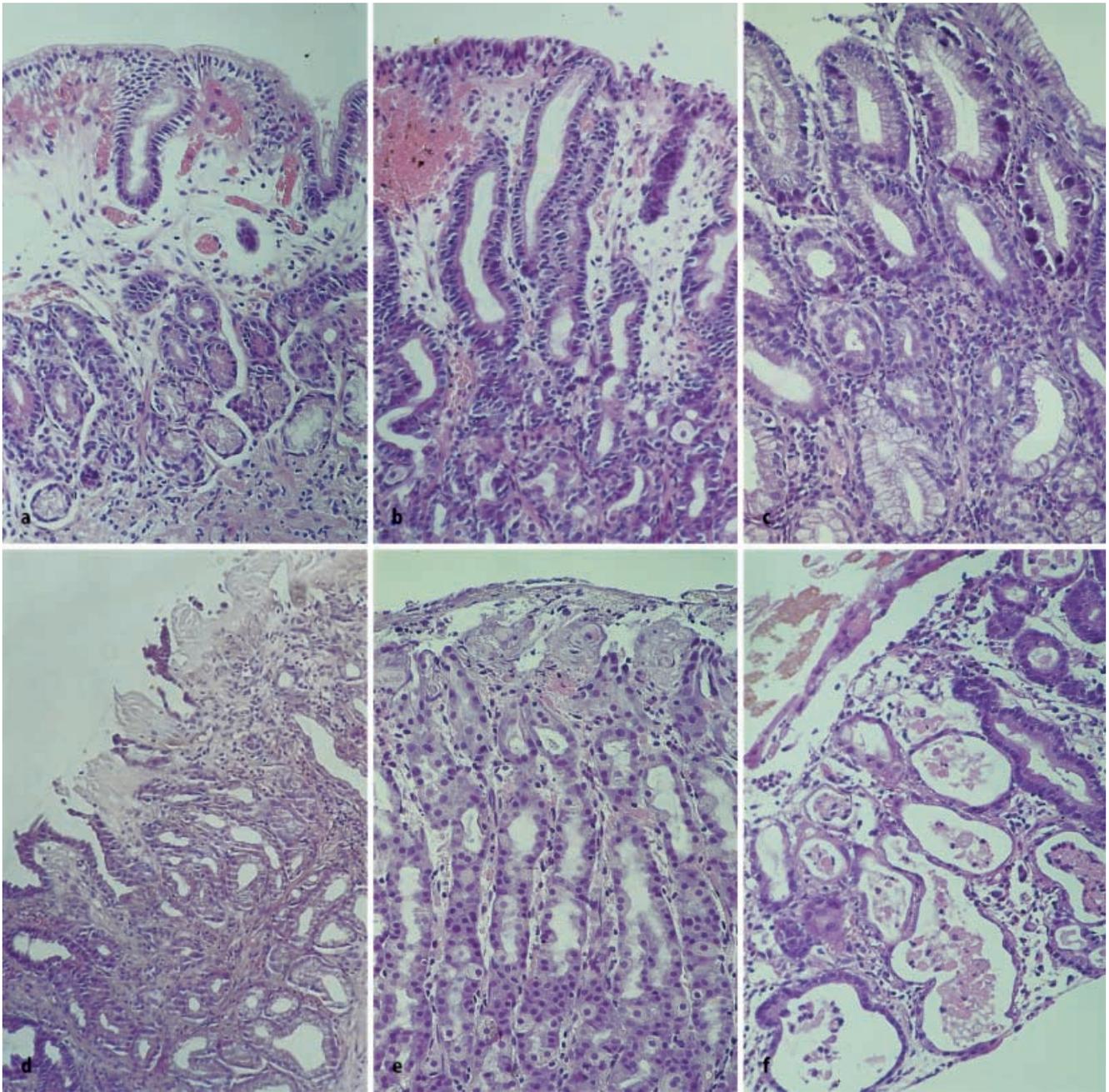


Abb. 3a–c ▲ Gastritis CR nach Einnahme von NSAR und ASS. a Geringe NSAR-Schädigung im Antrum mit Kapillarhyperämie, Mikrothromben, Blutung ins Deckepithel, Leistenpitzenödem mit Proliferation glatter Muskelzellen, jedoch nur geringer Epithelproliferation. b Gleicher Fall wie a: stärkere Schädigung der Korpusmukosa mit Ödem, Proliferation glatter Muskelzellen, frischer Blutung und foveolärer Hyperplasie. c Akute Kernveränderungen des Foveolarepithels nach ASS. d Charakteristische Erosion der Antrummukosa mit homogener, zellarmer Nekrose, darunter Zeichen der Gastritis CR (NSAR). e Kapillarthromben mit frischen Leistenpitzenerosionen, nur wenige Granulozyten im Exsudat (NSAR). f Hochgradige degenerative Veränderungen mit Epitheltrümmern in dilatierten Drüsen (Cave: Diagnose von Dysplasie oder Frühkarzinom)

solche gravierenden und irreführenden Befunde nach Chemotherapie zeigt Abb. 4.

Gastritis CR nach Nahrung und Getränken

Die Schädigung der Schleimhaut durch Getränke oder Nahrungsbestandteile ist

vielfach diskutiert worden, z. B. durch hochprozentigem Alkohol, durch Salz und Pfeffer [26]. Allerdings stammt ein Teil der Beobachtungen aus der Ära vor der *Helicobacter-pylori*-Entdeckung. In diesen Studien wurde die Gastritis noch ausschließlich durch die (de facto *Helicobacter-pylori*-induzierten) chronisch

entzündlichen Infiltrate und nicht durch Nekrosen des Deckepithels, Erosionen und Ödem der Lamina propria definiert. Fälschlich wurde das *Helicobacter-pylori*-induzierte Entzündungsinfiltrat jeweils als toxische Gastritis infolge der genannten Nahrungsbestandteile angesprochen.

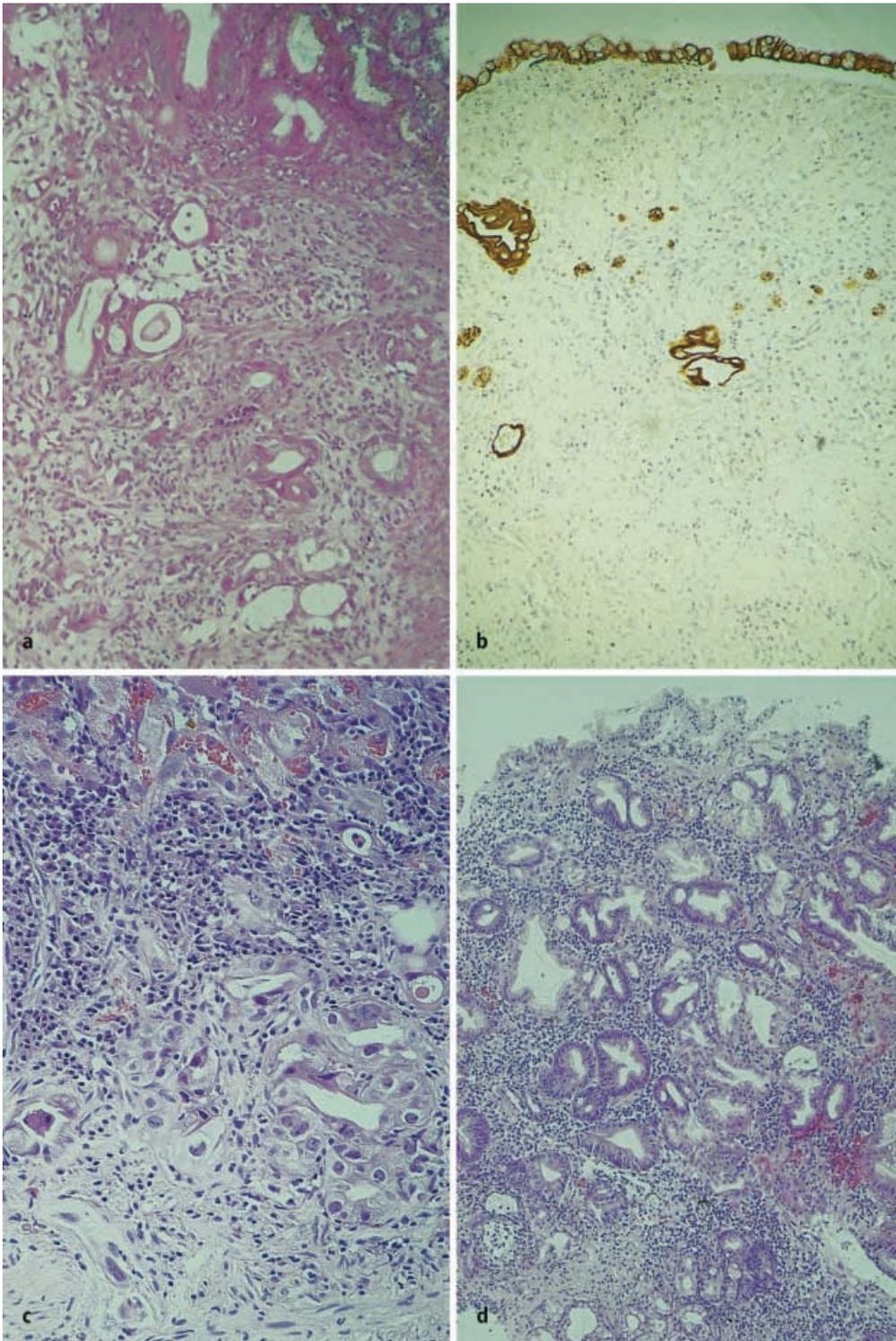


Abb. 4a–d ◀ **Gastritis CR unter Chemotherapie.** a **Destruktive Zellvereinzelnung (Pseudoinvasion vom diffusen Typ; kein diffuses Karzinom!).** b **Gleicher Fall wie Abb. 5a in der Pan-Zytokeratin-Darstellung (MNF 116).** c **Hochgradige Kernatypien bei weitgehend erhaltener Drüsenarchitektur.** d **Irreguläre Regeneration mit basaler foveolärer Metaplasie**

Alkohol schädigt die Schleimhaut erst bei höhergradiger Alkoholkonzentration (>10%), daneben spielen auch die Quantität des Alkoholkonsums sowie die Dauer des Mukosakontaktes eine Rolle [15]. Obwohl die meisten Schäden (z. B. Mukosaödem und -blutungen) im Korpus- und Kardiabereich auftreten [22],

ist aber auch das Antrum betroffen (Abb. 5; [46]). Später kann das Antrum sogar dominieren, und es können sich Duodenalläsionen entwickeln [11]. Alkohol behindert sowohl die Schleimsynthese als auch -sekretion des Deckepithels, sodass es unter dem Säureeinfluss nekrotisch wird und verstärkt abgeschilfert

wird. Infolgedessen können sowohl Alkohol als auch Säure in die darunter gelegene Lamina propria eindringen. Alkohol bewirkt im Tierexperiment [29] infolge einer primären Venolen- und Venenkontraktion mit nachfolgender Arterioldilatation eine massive Hyperämie der Mukosa mit nachfolgenden Hämor-

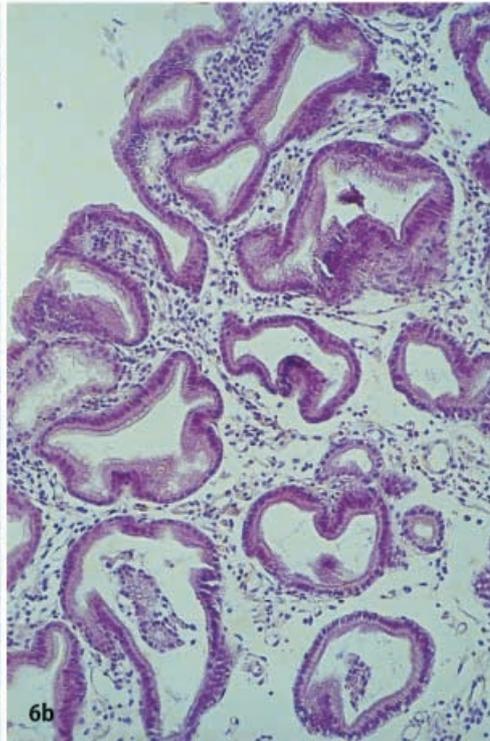
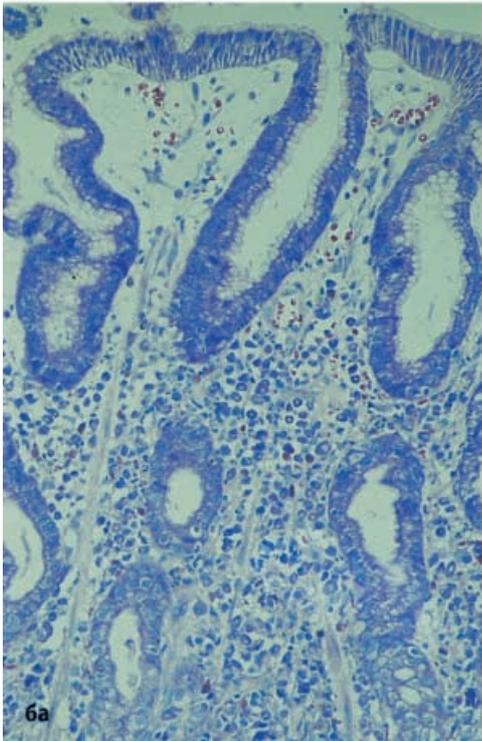
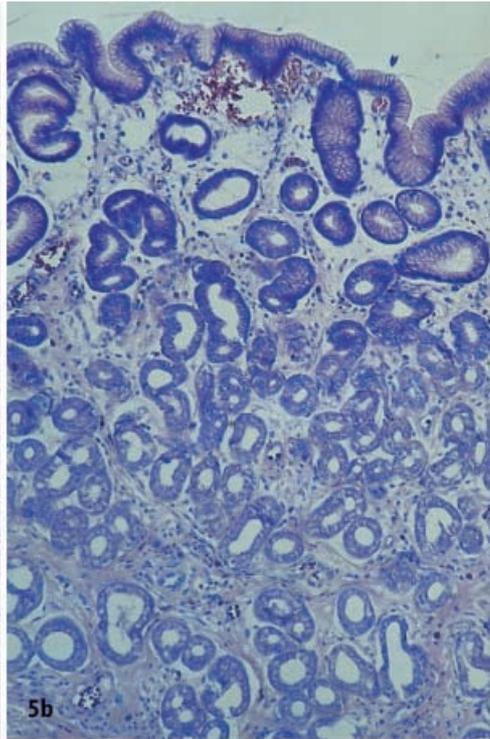
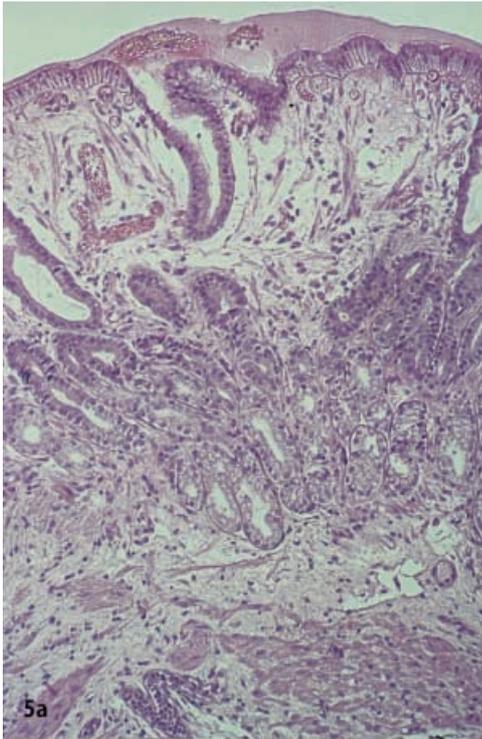


Abb. 5a,b ▲ Gastritis CR unter anderen exogenen Noxen. a Alkoholinduzierte Gastritis CR im Antrumbereich mit foveolärer Hyperplasie, diffusem Ödem der Lamina propria und Proliferation glatter Muskelzellen. b Ähnlicher Befund der Antrumschleimhaut nach suizidaler Ingestion von Kunstdünger

Abb. 6a,b ▲ Kombination der Gastritis CR mit einer Gastritis B (*Helicobacter-pylori*-Gastritis). a Antrumbereich: im Leistenspitzenbereich zuoberst ein Ödem mit glatten Muskelzellen. Das *Helicobacter-pylori*-induzierte Entzündungsinfiltrat liegt darunter. *Helicobacter-pylori*-Keime sind an der Oberfläche meistens spärlicher als in der Tiefe der Grübchen. b Anastomosenschleimhaut im BII-Magen mit *Helicobacter-pylori*-Gastritis: refluxtypische Foveolenveränderung und gleichzeitige oberflächliche chronisch-entzündliche Infiltrate

rhagien. Leukotriene scheinen hierfür von Bedeutung zu sein. Das zunächst oberflächliche Leistenpitzenödem kann sich bei chronischer Schädigung auch in tiefere Schleimhautabschnitte erstrecken. Eine diskrete zelluläre Entzündungsreaktion ist eher eine Ausnahme und hängt meistens mit einer Helicobacter-pylori-Infektion zusammen. Bei chronischem Alkoholismus kann zusätzlich eine gesteigerte Zellproliferation vorliegen. Die Regeneration von Leistenpitzenerosionen findet mitunter sehr schnell statt [11]. Einige Arbeiten weisen auf ein ähnliches Bild wie bei der Gastritis CR hin [22, 46], das übrigens auch im Tierexperiment reproduziert werden konnte [29].

Natürlich können Kombinationen mit einer Helicobacter-pylori-Gastritis oder einer anderen Gastritisform auftreten (s. unten).

Sensitivität und Spezifität der Befunde bei der Gastritis CR

Die foveoläre Hyperplasie mit Schlingelung der Grübchen, die leider in Deutschland trotz einer Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft für GI Pathologie [4] gelegentlich immer noch als Dysplasie bewertet wird, ist naturgemäß kein sehr spezifischer Schleimhautbefund. Die foveoläre Hyperplasie kommt auch im Bereich einer Regeneratschleimhaut und bei anderen Gastritiden (z. B. der lymphozytären Gastritis, Helicobacter-pylori-Gastritis etc.) vor. Sie ist offensichtlich bei der chronischen, refluxbedingten Gastritis CR wesentlich stärker entwickelt als beim ASS/NSAR-Schaden.

Obwohl das Schleimhautödem schwierig zu graduieren ist und keinen absolut spezifischen Befund darstellt, ist die Kombination von Schleimhautödem mit einer Proliferation glatter Muskelzellen sehr suggestiv, wenn auch nicht absolut beweisend für eine Gastritis CR. Beide Befunde können z. B. aber auch bei einem Mukosaprolaps (z. B. bei GAVE-Syndrom) gefunden werden, bei dem auch ein Gallereflux vermutet werden kann.

Insbesondere sind Kombinationsformen mit anderen Formen der Gastritis, die im Folgenden besprochen werden, oft nur schwierig oder gar nicht abzugrenzen.

Kombination der Gastritis CR mit anderen Formen der Gastritis

Da Patienten mit einer Typ-B- (Helicobacter-pylori-)Gastritis oder anderen Gastritistypen grundsätzlich gleichzeitige pathogenetische Einwirkungen durch eine Gastritis CR aufweisen können, soll im Folgenden auf einige solcher Kombinationen der Gastritis CR mit anderen Formen der Gastritis eingegangen werden.

Kombination der Gastritis CR im Antrum mit der Gastritis Typ A im Korpus

Bei der Gastritis A im Korpusbereich findet man nach unseren Erfahrungen mit sehr großer Regelmäßigkeit im Antrum ein deutliches Mukosaödem sowie eine ausgeprägte Hyperplasie des Foveolar- und Deckepithels bei fehlender entzündlicher Reaktion, die kürzlich mit der Hypergastrinämie bei der Gastritis Typ A begründet wurde [14].

Kombination der Gastritis CR (NSAR-Ätiologie) mit einer Gastritis Typ B, beides im Antrumbereich

In einer kürzlich publizierten Studie hatten 57% der Patienten mit NSAR-Therapie gleichzeitig eine Helicobacter-pylori-Infektion [13]. Dabei wurde bestätigt, dass die Helicobacter-pylori-Gastritis mit NSAR-Einnahme höhergradige Veränderungen aufweist als ohne [2, 13], insbesondere scheinen Ulzera häufiger vorzukommen [44, 45]. In einer anderen prospektiven Studie lag in 45,3% eine Assoziation mit einer Helicobacter-pylori-Gastritis vor [35]. Dabei scheint die Helicobacter-pylori-Kolonisation – ähnlich wie bei der postoperativen Refluxgastritis – im Verlauf der Therapie zurückzugehen. Die Unterschiede zwischen Ulzera bei der Gastritis CR und Gastritis B wurden kürzlich ausführlich diskutiert [1, 45]: Danach sind NSAR-Ulzera im Gegensatz zu Helicobacter-pylori-Ulzera eher gastral als duodenal lokalisiert, sie treten oft multipel inmitten von Erosionen und Blutungen auf, und sie sind schmerzlos (Analgetikaeffekt?).

Wir haben in jüngster Zeit gelernt, eine Kombination von einer Gastritis CR (chemisch-reaktiv) und Gastritis Typ B (Helicobacter-pylori-Gastritis)

auch histologisch zu identifizieren (Abb. 6a): Der Befund ist besonders leicht im Antrum zu erkennen und charakterisiert durch eine typische, subepitheliale bandförmige oberflächliche Ödemzone, in der glattmuskuläre Proliferationen auftreten. In einer zweiten Schicht finden sich darunter im Leistenpitzenbereich chronisch-entzündliche Infiltrate der Typ-B-Gastritis. Die Helicobacter-pylori-Kolonisation ist meistens an der Oberfläche hochgradig vermindert, jedoch oft in der Grübchenbasis noch gut erhalten. Bei Erosionen liegt im Exsudat ein Mischbild zwischen einer homogenen zellfreien Nekrose und einer stellenweise auch Kerntrümmern enthaltenden Nekrose vor, wie man sie bei Helicobacter-pylori-Gastritis findet [5, 42, 43].

Kombination der Gastritis CR mit der Post-Helicobacter-pylori-Gastritis

Nach erfolgreicher Helicobacter-pylori-Eradikation kommt es bei etwa 1/3 der Patienten zu erneuten Magenbeschwerden, offensichtlich infolge einer Übersäuerung der Magenmukosa, z. T. scheint aber auch ein verstärkter duodenogastroösophagealer Reflux vorzuliegen. Bei diesen Patienten ist auch das Risiko einer Refluxösophagitis gegeben.

Histologisch enthalten die Magenbiopsate dieser Patienten oft neben schütterten residuellen lymphoplasmazellulären Infiltraten im Leistenpitzenbereich und fehlenden Granulozyten ein deutliches Ödem der Schleimhautoberfläche mit Proliferation von glatten Muskelzellen. Die (reaktive) Hyperplasie des Foveolarepithels ist oft nicht sehr stark ausgebildet. Unseres Wissens ist diese häufige Befundkombination bisher noch nicht beschrieben worden.

Kombination der Refluxgastritis (Refluxgastropathie) im Resektionsmagen mit der Helicobacter-pylori-Gastritis

Wir haben früher bereits besonders im BII-Resektionsmagen nach Ulcus duodeni eine Überlagerung der Befunde durch eine Helicobacter-pylori-Gastritis beschrieben: Während man beim Ulcus duodeni von einer ca. >90%igen Helicobacter-pylori-Gastritis ausgehen muss, sinkt dieser Prozentsatz unmittelbar postoperativ

Literatur

im BII-Magen auf ca. 35%, um nach längeren postoperativen Intervallen wieder auf knapp 50% anzusteigen [7]. Wenn chronisch entzündliche Infiltrate vorkamen, waren diese hochsignifikant mit einer gleichzeitigen *Helicobacter-pylori*-Besiedlung assoziiert [7]. Auch andere Autoren haben den Einfluss des postoperativen alkalischen Refluxes auf die *Helicobacter-pylori*-Gastritis analysiert und fanden auch eine Reduktion der *Helicobacter-pylori*-Besiedlung überwiegend durch den Gallereflux [30, 31, 41]. Allerdings spielen heute viele andere Faktoren als Reflux für die Reduktion der *Helicobacter-pylori*-Keime eine Rolle (Protonenpumpeninhibitoren, Eradikationsversuche etc.)

Fazit für die Praxis

Nachdem die Gastritis CR wegen der weitgehend fehlenden zellulären Infiltration über lange Jahre wenig bekannt geblieben ist, ergibt sich besonders seit der Zunahme von arzneimittelbedingten reaktiven Gastritiden die Notwendigkeit der korrekten Diagnose oder wenigstens eines richtungsweisenden Verdachtes bei der histopathologischen Diagnostik, damit die oft erheblichen Schleimhautblutungen durch Absetzen der Medikamente ein Ende findet. Außerdem treten schwere regressive Veränderungen mit erheblichen degenerativen zellulären Atypien und eine verstärkte Mukosaregeneration auf. Die Diagnose einer Gastritis CR erfordert mitunter viel Erfahrung. Besonders bei Kombination mit einer *Helicobacter-pylori*-Gastritis geht die Überlagerung allerdings oft so weit, dass eine sichere ätiologische Aussage nicht immer möglich ist. Dennoch stellt die Diagnose oder die Verdachtsdiagnose der Gastritis CR eine wichtige Herausforderung dar.

Danksagungen. Ich danke Frau Dr. Götz für das wiederholte Korrekturlesen.

- Aabakken L (1999) Clinical symptoms, endoscopic findings and histological features of gastroduodenal non-steroidal anti-inflammatory drugs lesions. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 31 [Suppl 1]:S191–122
- Al-Quorain AA, Satti MB, Marwah S et al. (1993) Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy: a comparative endoscopic and histopathological evaluation of the effects of tenoxamin and diclofenac. *J Int Med Res* 21:89–97
- Borchard F (1989) Sonderformen der Gastritis: Refluxgastropathie und seltenere Gastritis-Formen. *Verh Dtsch Ges Path* 73:568
- Borchard F, Heilmann KH, Gebbers JO et al. (1991) Definition und klinische Bedeutung der Dysplasie im Verdauungstrakt. Ergebnisse einer Sitzung der AG Gastroenterol. *Pathol. Pathologie* 12:50–56
- Borchard F, Malfertheiner P, Herbay V et al. (1992) Klassifikation der Erosionen des Magens. *Pathologie* 13:249–251
- Borchard F, Schacht U, Palomaba P, Mahmut H, Moschinski D, Gussmann V (1980) Gastropathie bei obligatem und fakultativem Reflux. Semiquantitative Untersuchungen an Biopsien von 46 Patienten mit Gastroenterostomie. *Pathologie* 1:231
- Borchard F, Schroeders CE (1993) Reaktive Gastritis im resezierten und nicht-resezierten Magen. *Verh Dtsch Ges Path* 77:443
- Carpenter HA, Talley NJ (1995) Gastroscopy is incomplete without biopsy: clinical relevance of distinguishing gastropathy from gastritis. *Gastroenterology* 108:917–924
- Davenport HW (1968) Destruction of the gastric mucosal barrier by detergents and urea. *Gastroenterology* 54:175–181
- Dixon MF, O'Connor HJ, Axon ATR, King RFJG, Johnston D (1986) Reflux gastritis: distinct histopathological entity? *J Clin Pathol* 39:524–530
- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P and participants of the Int. Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston (1996) Classification and grading of gastritis: the updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 20:1161–1181
- Drapanas T, Morrison B (1974) Reflux gastritis following gastric surgery. *Annu Surg* 179:618–627
- El-Zimaity HMT, Genta RM, Graham DY (1996) Histological features do not define NSAID-induced gastritis. *Hum Pathol* 27:1348–1359
- Emory TS, Gostout CJ, Carpenter HA, Sobin LH (2000) Atlas of gastrointestinal endoscopy & endoscopic biopsies. Armed Forces Institute of Pathology, American Registry of Pathology, Washington, DC
- Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FA (1998) Gastrointestinal pathology. An atlas and text, 2nd edn. Lippincott-Raven, Philadelphia New York, pp 160–171
- Fiorucci S, Antonielli E, Morelli O, Morelli A (1999) Pathogenesis of non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 31 [Suppl 1]:S6–S13
- Gottfried EB, Korsten MA, Lieber CS (1978) Alcohol-induced gastric and duodenal lesions in man. *Am J Gastroenterol* 70:587–592
- Haber MM, Lopez I (1999) Gastric histologic findings in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastric ulcer. *Modern Pathology* 12:592–598
- Heilmann KH, Stolte M, Borchard F et al. (1989) Gastritis: Graduierung und Klassifikation. *Pathologie* 10:421–424
- Jacobson ED (1992) Circulatory mechanisms of gastric mucosal damage and protection. *Gastroenterology* 102:1788–1800
- Jewell LD, Fields AL, Murray CJW, Thompson ABR (1985) Erosive gastroduodenitis with marked epithel atypia after hepatic arterial infusion chemotherapy. *Am J Gastroenterol* 80:421–424
- Laine L, Weinstein WM (1988) Histology of alcoholic hemorrhagic „gastritis“: a prospective evaluation. *Gastroenterology* 94:1254–1262
- Lawson HH (1972) The reversibility of post-gastrectomy alkaline reflux gastritis by a Roux-en-Y loop. *Br J Surg* 59:13
- Lawson HH (1976) The distribution and early morphology of the chronic gastric mucosal reaction. *Brit J Surg* 63:585–588
- Mc Donald WC, Anderson FH, Hashimoto S (1967) Histological effect of certain pickles on the human gastric mucosa. A preliminary report. *Cand Med Ass J* 96:1521–1523
- Myers BM, Lacey-Smith J, Graham DY (1987) Effect of red and black pepper on the stomach. *Am J Gastroenterol* 82:211–214
- Müller-Lissner SA, Fimmel CJ, Sonnenberg A, Will N, Müller-Duysing W, Heinzl F, Blum A (1983) A novel approach to quantify duodenogastric reflux in healthy volunteers and in patients with type I gastric ulcer. *Gut* 24:24:510–518
- Narsete T, Ansfield F, Wirtanen G, Ramirez G, Wolberg W, Jarrett F (1977) Gastric ulceration in patients receiving intrahepatic infusion of 5-fluorouracil. *Ann Surg* 86:734–736
- Oates PJ, Hakkinen JP (1988) Studies on the mechanism of ethanol-induced gastric damage in rats *Gastroenterology* 94:10–21
- o'Connor J et al. (1986) Campylobacter like organisms and reflux gastritis. *J Clin Pathol* 39:531–534
- Offerhaus GJ, Rieu PN, Jansen JB, Joosten HJ, Lamers CB (1989) Prospective comparative study of the influence of postoperative bile reflux on gastric mucosal histology and *Campylobacter pylori* infection. *Gut* 30:1552–1557
- Offerhaus GJ, van de Stadt J, Huibregtse W, Tersmette AC, Tytgat GN (1989) The mucosa of the gastric remnant harbouring malignancy. Histologic findings in the biopsy specimens asymptomatic patients 15–46 years after partial gastrectomy with emphasis on non-malignant lesions *Cancer* 64:698–703

33. Petras RE, Hart WR, Bukowski RM (1985) Gastric epithelial atypia with hepatic arterial infusion chemotherapy. Its distinction from early gastric carcinoma. *Cancer* 56:745–750
34. Price AB (1991) The Sydney System: histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 6:209–222
35. Quinn M, Bjarnason I, Price AB (1993) Gastritis in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Histopathology* 23:341–348
36. Schindler R (1926) Gastroskopische Beobachtungen an operierten Mägen. *Zentralbl Chir* 53:2959–2960
37. Schumpelick V, Begemann F, Werner B (1979) Refluxkrankheit des Magens. *Enke Stuttgart*
38. Saukkonen M, Sipponen P, Varis K, Siurala M (1990) Morphological and dynamic behavior of the gastric mucosa after partial gastric gastrectomy with reflux gastritis in the intact stomach. *J Clin Pathol* 43:303–306
39. Sipponen P, Saukkonen M, Varis K, Siurala M (1979) Morphometric analysis of the loss of chief and parietal cells after partial gastrectomy for duodenal ulcer. *Acta Hepatogastroenterol* 26:493–498
40. Sobala GM, King RFG, Axon ATR, Dixon MF (1999) Approach to the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 31 [Suppl 1], pp 43–47
41. Sobala GM, O'Connor HJ, Dewar EP, King RF, Axon AT, Dixon MF (1993) Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 46:235–240
42. Stolte M, Malfertheiner P, Borchard F (1993) Ordnung im Chaos der Klassifikationen der Erosionen der Magenschleimhaut. *Leber Magen Darm* 23:59–66
43. Stolte M, Panayiotou S, Schmitz J (1999) Can NSAID/ASA-induced erosions of the gastric mucosa be identified at histology? *Path Res Pract* 195:137–142
44. Taha AS, Nakshabendi I, Lee FD, Sturrock RD, Russell RJ (1992) Chemical gastritis and Helicobacter pylori related gastritis in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs: comparison and correlation with peptic ulceration. *J Clin Pathol* 45:135–139
45. Taha AS (1999) Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy and Helicobacter pylori infection. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 3 [Suppl 1]:S23–26
46. Tarnawski A, Stachura J, Ivey KJ, Mach T, Klimczyk B, Bogdal J (1987) Alcohol injury to the normal human gastric mucosa: endoscopic, histologic and functional assessment. *Clin Invest Med* 10:259–263
47. Vane JR (1971) Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nature (London)* New Biol 231:232–235
48. Wallace JL, Keenan CM, Granger DN (1990) Gastric ulceration induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent process. *Am J Physiol* 259:G462–467
49. Weinstein WM, Buch KL, Elashoff J, Reedy T, Tedesco FJ, Samloff IM, Ippoliti AF (1985) The histology of the stomach in symptomatic patients after gastric surgery: a model to assess selective patterns of gastric injury. *Scand J Gastroenterol* 20 [Suppl 109]:77–89
50. Wells JJ, Nostrant TT, Wilson JAP, Gyves JW (1985) Gastroduodenal ulcerations in patients receiving selective hepatic artery infusion chemotherapy. *Am J Gastroenterol* 80:425–429
51. Whittle BJR (1999) Pharmacological approach to the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 31 [Suppl 1]:43–47
52. Borchard F (2000) Formen und Nomenklatur der gastrointestinalen Epithelexpansion: Was ist Invasion? *Verh Dtsch Ges Path* 84:50–61