

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
und dem
Landesinstitut für gerichtliche und soziale Medizin Berlin

DISSERTATION

**Phänomenologie und Pathomorphologie
tödlich verlaufender Fälle
von *Black Oesophagus***

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katharina Möller

aus Hamburg

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. M. Tsokos
2. Prof. Dr. med. K. Püschel
3. Prof. Dr. med. A. Büttner

Datum der Promotion: 14.02.2014

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1 Black Oesophagus	7
1.2 Anatomie und Pathophysiologie des Oesophagus.....	8
1.3 Zielsetzung der Arbeit	10
2. Material und Methoden	11
2.1 Auswahl der Fälle	11
2.2 Methoden	11
2.3 Richtlinien	12
3. Ergebnisse	13
3.1 Charakteristika der Fälle	13
3.2 Makroskopische Pathologie des Black Oesophagus	19
3.3 Histopathologie des Black Oesophagus.....	26
3.4 Toxikologische Untersuchung.....	33
4. Diskussion	36
4.1 Charakteristika	36
4.2 Differentialdiagnosen	37
4.3 Symptome.....	38
4.4 Ätiologie	38
4.4.1 Allgemeiner Überblick.....	38
4.4.2 Ischämie	39
4.4.3 Ketoazidose und Alkoholabusus.....	41
4.4.4 Reflux	43
4.5 Schlussfolgerungen	45
4.6 Ausblick.....	46
5. Zusammenfassung	46
6. Literaturverzeichnis	48
Danksagung	52
Erklärung	53
Lebenslauf.....	54
Publikationsliste.....	55

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histologischer Aufbau des Oesophagus 9

Makroskopische Aufnahmen

Abbildung 2: Fall-Nr. 3 (Ch 740/09) 20

Abbildung 3: Fall-Nr. 4 (LI 945/09)..... 21

Abbildung 4: Fall-Nr. 6 (Ch 297/09) 21

Abbildung 5: Fall-Nr. 7 (Ch 1014/09) 22

Abbildung 6: Fall-Nr, 8 (LI 878/10)..... 22

Abbildung 7: Fall-Nr. 9 (Ch 249/10) 22

Abbildung 8: Fall-Nr. 10 (Ch 24/11) 23

Abbildung 9: Fall-Nr. 16 (Ch 47/10) 23

Abbildung 10: Fall-Nr. 17 (LI 97/11)..... 23

Abbildung 11: Fall-Nr. 18 (LI V286/11) 24

Abbildung 12: Fall-Nr. 20 (Ch 904/11) 24

Abbildung 13: Fall-Nr. 21 (Ch 500/08) 24

Abbildung 14: Fall-Nr. 25 (LI V1540/11) 25

Abbildung 15: Fall-Nr. 28 (LI 458/08)..... 25

Abbildung 16: Fall-Nr. 30 (Ch 163/11) 25

Mikroskopische Aufnahmen

Abbildung 17: Fall-Nr. 20 (Ch 904/11) 27

Abbildung 18: Fall-Nr. 3 (Ch 945/09) 28

Abbildung 19: Fall-Nr. 17 (LI 97/11)..... 29

Abbildung 20: Fall-Nr. 31 (Ch 298/10) 29

Abbildung 21: Fall-Nr. 17 (LI 97/11)..... 30

Abbildung 22: Fall-Nr. 23 (LI 381/10)..... 31

Abbildung 23: Fall-Nr. 17 (LI 97/11)..... 31

Abbildung 24: Fall-Nr. 6 (Ch 297/09) 32

Abbildung 25: Fall-Nr. 25 (LI V1540/11) 32

Abbildung 26: Typische Auffindesituation 38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Differentialdiagnosen des Black Oesophagus.....	7
Tabelle 2: Individuelle Charakteristika von 31 Fällen von Black Oesophagus, obduziert am Institut für Rechtsmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin und am Landesinstitut für gerichtliche und soziale Medizin Berlin (2007-2011).....	13
Tabelle 3: Häufigkeit der Flüssigkeitsmengen im Gastrointestinaltrakt.....	18
Tabelle 4: Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung von 12 Gewebeproben der Oesophagusschleimhaut.....	26
Tabelle 5: Ergebnisse der toxikologischen Untersuchung von 28 Fällen.....	33
Tabelle 6: Übersicht über Erkrankungen und Störungen, die mit der Entwicklung eines Black Oesophagus in Verbindung gebracht werden.....	39

Abkürzungsverzeichnis

AcAc	Acetacetat
AKA	alkoholische Ketoazidose
BAC	Blutalkoholkonzentration
BHB	Beta-Hydroxybutyrat
DGR	duodenogastraler Reflux
DKA	diabetische Ketoazidose
eACE	endotheliales Angiotensin-Converting-Enzym
EGF	epidermaler Wachstumsfaktor
GERD	gastroösophageale Refluxerkrankung
GIT	Gastrointestinaltrakt
HE	Hämatoxylin-Eosin
PAS	Periodic acid-Schiff
UAC	Urinalkoholkonzentration
VEGF	vascular endothelial growth factor

1. Einleitung

1.1 Black Oesophagus

Der Black Oesophagus, auch als akut nekrotisierender Oesophagus bezeichnet, wurde von Goldenberg 1990 als ein sich in der Gastroskopie schwarz pigmentiert darstellender Oesophagus definiert, der histologisch das Bild einer kompletten Schleimhautnekrose zeigt¹. Die Nekrosen breiten sich typischerweise über die gesamte Zirkumferenz aus, wobei die Schleimhaut in verschiedenen Abschnitten betroffen sein kann. Charakteristisch ist das Auftreten der Nekrosen im unteren Drittel des Oesophagus mit einer scharfen Abgrenzung zur Magenschleimhaut am oesophago-kardialen Übergang. Die Nekrosen können sich von distal nach proximal bis über die gesamte Länge ausbreiten¹.

Der Black Oesophagus muss von anderen Erkrankungen, die eine Schwarzverfärbung der Schleimhaut, aber im Unterschied zum Black Oesophagus keine Nekrose, beinhalten, differenziert werden (Tabelle 1).

Erkrankungen
Melanose
Pseudomelanose
Malignes Melanom
Acanthosis nigricans
Hämatinablagerungen
Verätzungen
Pigment-Exposition
Einnahme von Farbstoffen

Tabelle 1: Differentialdiagnosen des Black Oesophagus

Der Black Oesophagus ist ein seltenes Phänomen. Von Brennan im Jahr 1967 erstmals beschrieben, sind seitdem in der Literatur 112 Fälle, überwiegend in kasuistischer Form, dargestellt worden^{2,3}. Alle 112 Fälle wurden von Day und Sayegh (2010) erst kürzlich in einer Übersicht zusammengefasst³. Die Diagnose Black Oesophagus wurde nur bei sieben Fällen postmortal durch eine Obduktion gestellt, bei den übrigen Fällen

wurde das Krankheitsbild vorwiegend während einer Gastroskopie bei Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden diagnostiziert.

In einer prospektiven Ein-Jahres-Studie mit 3.900 Patienten, die sich einer Gastroskopie unterzogen, lag die Prävalenz der Erkrankung bei 0,2%, während bei einer retrospektiven Fünf-Jahres-Studie in 0,28% der Gastroskopien ein Black Oesophagus diagnostiziert wurde^{4,5}. Die Angaben zur Inzidenz des Black Oesophagus schwanken zwischen 0,01% und 0,0125%^{6,7}.

Auffällig ist, dass vom Black Oesophagus weitaus mehr Männer als Frauen betroffen sind. Von den 112 beschriebenen Fällen handelt es sich in 79% der Fälle um männliche Personen. Der Altersdurchschnitt beträgt 68,44 Jahre, wobei die Altersspanne zwischen 19 und 91 Jahren liegt. Von den 112 Erkrankten verstarben 43 Patienten, allerdings konnte nicht sicher nachgewiesen werden, dass die Todesursache in allen Fällen der Black Oesophagus war³. Somit kann die Letalität nicht genau bestimmt werden.

Die Ätiologie und Pathogenese des Black Oesophagus sind bisher ungeklärt. Es gibt verschiedene Erklärungsansätze in der Literatur, wovon die zwei am häufigsten vertretenen Pathomechanismen eine plötzlich einsetzende Ischämie der Oesophagusschleimhaut und der Reflux von saurem Mageninhalt sind³. Besonders in den letzten Jahren wurde das Krankheitsbild des Black Oesophagus zunehmend mit chronischem Alkoholabusus in Verbindung gebracht^{3,8-13}, speziell mit der Entwicklung einer ketoazidotischen Stoffwechsellage. Andere Vermutungen, wie eine Assoziation mit dem Steve-Johnson-Syndrom oder eine Infektion mit Cytomegalie-Virus, HIV oder Herpes simplex-Virus, waren vorwiegend nach der Erstbeschreibung verbreitet und sind heute nur noch selten zu finden³.

1.2 Anatomie und Pathophysiologie des Oesophagus

Die Länge des Oesophagus beträgt etwa 25-30 cm und er wird in seinem Verlauf in drei Abschnitte unterteilt: Pars cervicalis entlang der Halswirbelsäule, Pars thoracica im Mediastinum und Pars abdominalis unterhalb des Diaphragmas bis zur Kardie, deren suffizienter Verschluss den wichtigsten Schutzmechanismus gegen Reflux darstellt.

Die Wand des Oesophagus zeigt die für den Gastrointestinaltrakt typische Schichtung in Tunica mucosa, Tela submucosa, Tunica muscularis und Adventitia¹⁴.

Die Mukosa besteht oberflächlich aus mehrschichtigem unverhornten Plattenepithel, der Lamina epithelialis mucosae, die auf lockerem Bindegewebe sitzt (Lamina propria mucosae). Darunter verläuft zirkulärschräbig die Lamina muscularis mucosae, eine Schicht glatter Muskulatur¹⁵.

In der Submukosa sitzen die mukösen Glandulae oesophageae propria, deren Sekret den Schleimfilm der Mukosa bildet. Des Weiteren verlaufen die versorgenden Blutgefäße und Nervengflechte in der submukösen Bindegewebsschicht.

Die Muskularis gliedert sich in ein inneres Stratum circulare und ein äußeres Stratum longitudinale. Im oberen Viertel handelt es sich um quergestreifte Skelettmuskulatur, im zweiten Viertel um quergestreifte und glatte Muskulatur und in den unteren beiden Vierteln ausschließlich um glatte Muskulatur.

Die Adventitia stellt eine verschiebliche bindegewebige Verbindung zum Mediastinum dar. Die Pars abdominalis ist im Unterschied zu den anderen beiden Abschnitten von einer Tunica serosa überzogen¹⁵.

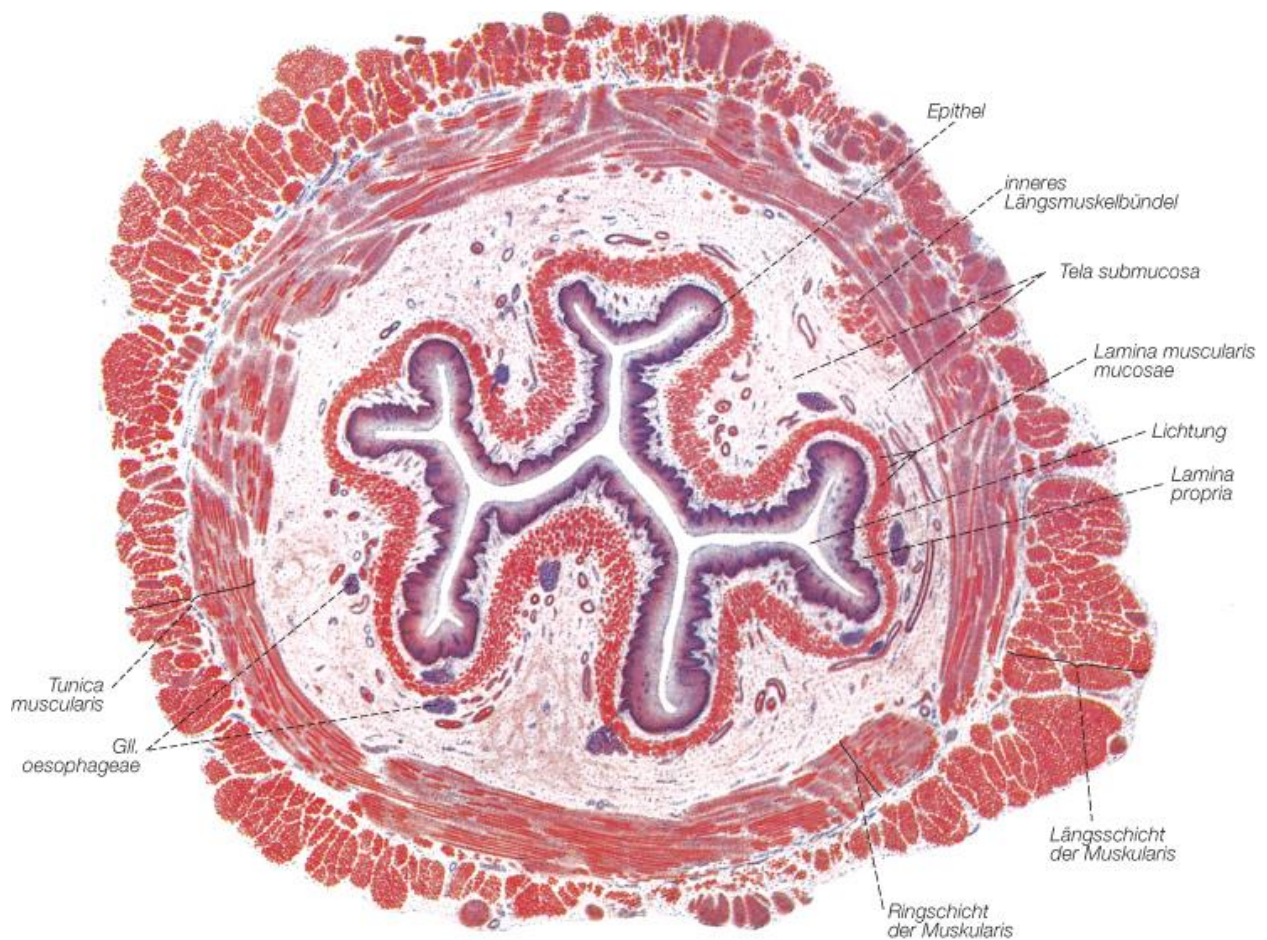


Abbildung 1: Histologischer Aufbau des Oesophagus¹⁵

Die arterielle Gefäßversorgung erfolgt entsprechend seiner Einteilung in drei Abschnitte durch drei Stromgebiete. Die Versorgung der Pars cervicalis wird überwiegend durch Äste der A. thyroidea inferior gewährleistet und zusätzlich noch durch kleinere Äste der A. subclavia, A. carotis communis und A. thyroidea superior, während die Pars thoracica als größtes Stromgebiet durch direkte Äste der Aorta, der Aa. bronchiales und der Aa. intercostales versorgt wird. Das kleinste Stromgebiet, die Pars abdominalis, erhält seine arterielle Versorgung aus aufsteigenden Ästen der A. gastrica sinistra und der A. phrenica inferior sinistra. Der distale Abschnitt des Oesophagus ist im Vergleich zu den vaskulär dicht versorgten oberen Abschnitten mit vielen Anastomosen stärker für das Auftreten von ischämischen Schleimhautschädigungen prädisponiert, so dass sich die ersten Zeichen typischerweise im unteren Drittel des Oesophagus manifestieren¹⁶.

Die oesophageale Schleimhaut weist verschiedene Barrieren zum Schutz gegen den Reflux von reizendem Mageninhalt auf. Dazu gehört ein komplexes Netzwerk aus epithelialen Tight junctions, Zonulae adherens und Desmosomen, sowie intrazellulären Puffersystemen, Anionenaustauschern und Bikarbonat. In Kombination mit der Synthese des mukösen Sekrets und des epidermalen Wachstumsfaktors (EGF) durch die Glandulae oesophageales verfügt die Schleimhaut über wirkungsvolle Regenerationsmechanismen¹⁶.

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser retrospektiven Obduktionsstudie ist eine Charakterisierung der Phänomenologie und Pathomorphologie von tödlich verlaufenden Fällen von Black Oesophagus, bei denen die Schleimhautnekrose der Oesophagusschleimhaut die eigentliche Todesursache darstellte oder in der Hierarchie der Todesursachen von Relevanz war.

2. Material und Methoden

2.1 Auswahl der Fälle

Grundlage der vorliegenden retrospektiven Obduktionsstudie sind 9.922 Obduktionsprotokolle der Jahre 2007-2011 des Instituts für Rechtsmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin und des Landesinstituts für gerichtliche und soziale Medizin Berlin.

Als Einschlusskriterium galt sowohl die Nennung des Black Oesophagus als alleinige Todesursache, als auch in Kombination mit einer anderen Todesursache in der todesursächlichen Kausalkette. Um auch die Fälle zu erfassen, bei denen ein Black Oesophagus vorgelegen hatte, aber der Erkrankung durch den noch sehr geringen Bekanntheitsgrad eine nicht-letale Relevanz zugeschrieben wurde, kam es auch zu einer Berücksichtigung von Fällen, bei denen als Todesursache eine gastrointestinale Blutung aufgeführt war, da diese eine wichtige Differentialdiagnose aufgrund der ähnlichen Symptomatik darstellt.

Insgesamt wurden 9.922 Obduktionsprotokolle ausgewertet, wovon auf 534 die Einschlusskriterien zutrafen. Bei diesen Fällen wurde die Beschreibung der Oesophagusschleimhaut im Sektionsbericht auf charakteristische Merkmale des Black Oesophagus überprüft.

Als Ausschlusskriterien galten hierbei die Beschreibungen von einer unauffälligen Schleimhaut, schwärzlichen Verfärbungen der Schleimhaut in Form von Streifen, schwärzlichen Anhaftungen, lokale Nekrosen der Schleimhaut und Nekrosen, die durch ätzende Substanzen verursacht worden waren, ebenso wie das Vorhandensein von oesophagealen Varizen. Unter Berücksichtigung dieser Ausschlusskriterien wurden die Daten von 31 Fällen von Black Oesophagus in die weitere Auswertung einbezogen.

2.2 Methoden

Die erhobenen Daten umfassen die demographischen Faktoren Geschlecht und Alter, weiterhin die medizinische Vorgeschichte, makroskopische und histologische

Obduktionsbefunde, sowie toxikologische Untersuchungsergebnisse und die Todesursache.

Makroskopisch wurde insbesondere Wert auf die Beurteilung der betroffenen Schleimhautabschnitte gelegt, sowie auf die gemessenen Flüssigkeitsmengen im oberen Gastrointestinaltrakt.

Zur histopathologischen Untersuchung wurden im Rahmen der Obduktion aus 12 Speiseröhren Gewebeproben entnommen, aus denen 4-5 µm dünne Paraffinschnitte für verschiedene Färbungen angefertigt wurden. Als Standardfärbung wurde Hämatoxylin-Eosin (HE) verwendet. Mithilfe der histochemischen PAS-Reaktion konnten die oesophagealen Drüsen besser dargestellt werden. Die Berliner-Blau-Reaktion wurde zum Nachweis von Eisenablagerungen eingesetzt und zur Beurteilung des Vorhandenseins von Parasiten oder Protozoen wurde die Giemsa-Lösung genutzt.

In 28 der 31 Fälle war eine toxikologische Untersuchung durchgeführt worden. Diese umfasste neben der Ermittlung der Alkoholkonzentration in Blut, Urin oder Muskelgewebe durch Gaschromatographie (GC) auch die Bestimmung der Konzentration von anderen Substanzen in Blut oder anderen Gewebeproben durch Verwendung der Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) und der Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS).

2.3 Richtlinien

Bei der Erstellung dieser Arbeit wurden die Grundsätze der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis eingehalten. Außerdem blieb die Anonymität der Verstorbenen während der Auswertung der persönlichen Daten gewahrt.

3. Ergebnisse

3.1 Charakteristika der Fälle

Die individuellen Charakteristika der 31 Fälle sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Nr.	m/w	Alter	Anamnese	Sektionsbefunde und -nummer	Todesursache
1	m	65 J.	Alkoholabusus, Raucher	Black Oesophagus in unteren $\frac{2}{3}$, herdförmige Erosionen in Magenschleimhaut, Schleimhauterosionen im Duodenum, Leberverfettung, schwere Arteriosklerose (LI 738/09)	Black Oesophagus
2	m	54 J.	keine Angaben	Black Oesophagus im unteren Anteil, hämatinisiertes Blut in Magen und Duodenum, Pankreasfibrose, geringgradige Arteriosklerose (LI 503/08)	obere gastrointestinale Blutung bei Black Oesophagus
3	m	74 J.	Apoplex vor einem Jahr, HIV-positiv, Diabetes mellitus Prostata-Ca	Black Oesophagus, 80 ml blutige Flüssigkeit im Magen, zahlreiche Schleimhauterosionen an der großen Kurvatur, spärliche Totenflecke, Anämie der inneren Organe, schwere Koronar- und Arteriosklerose (LI 945/09)	obere gastrointestinale Blutung bei Black Oesophagus
4	m	41 J.	keine Angaben	Black Oesophagus, Erosionen der Magenschleimhaut am Übergang zum Oesophagus (Ch 740/09)	Black Oesophagus
5	m	54 J.	Alkoholabusus, Pankreas-Erkrankung	Black Oesophagus, 200 ml hämatinierter Mageninhalt, am Magenausgang ein 1,5 cm großes Ulcus ventriculi, multiple Magenschleimhauteinblutungen, im Dünndarm hämatinierter Inhalt, Nierenadenom einseitig, Nebennierenadenom beidseitig, Pankreasfibrose, Arteriosklerose (Ch 428/09)	obere gastrointestinale Blutung bei Black Oesophagus
6	m	33 J.	Alkoholabusus, Epilepsie	Black Oesophagus, diffuse Schleimhauteinblutungen in unteren $\frac{2}{3}$ des Oesophagus mit sichtbarer intakter Varize, 600 ml hämatinisierte Flüssigkeit in Magen und Duodenum, Blutarmut von Milz, Leber, Herz, Pankreas; spärlich ausgeprägte Totenflecke, Pankreasfibrose, COPD, Arteriosklerose (Ch 297/09)	obere gastrointestinale Blutung bei Black Oesophagus

Nr.	m/w	Alter	Anamnese	Sektionsbefunde und -nummer	Todesursache
7	w	46 J.	keine Angaben	Black Oesophagus in unteren $\frac{2}{3}$, in der Oesophagusschleimhaut einzelne bis maximal 4 cm lange Schleimhauteinrisse, 250 ml hämatinierter Inhalt im Duodenum, anämische Organe, spärliche Totenflecke, Pankreasfibrose, chronische Pankreatitis, COPD, Fettleber (Ch 1014/09)	obere gastrointestinale Blutung bei Black Oesophagus
8	m	75 J.	Herzerkrankung, Suizidalität	Black Oesophagus der gesamten Schleimhaut, einige Magenschleimhauterosionen, 140 ml hämorrhagischer Mageninhalt, Herzhypertrophie, ausgeprägte stenosierende Koronarsklerose, schwere Arteriosklerose, Lungenemphysem, Lungenödem, Nierenzysten (LI 878/10)	obere gastrointestinale Blutung bei Black Oesophagus
9	m	49 J.	Alkoholabusus, insulinpflichtiger Diabetes mellitus mit pAVK und diab. PNP	Black Oesophagus in unteren $\frac{2}{3}$, 300 ml hämatinhaltiger Inhalt im Magen, mäßig ausgeprägte Totenflecke, Fettleber, Pankreasfibrose, Herzhypertrophie, stenosierte Arterio- und Koronarsklerose, COPD, deutliche Hinweise auf eine Blutzuckerentgleisung im Liquor und Urin (Ch 249/10)	obere gastrointestinale Blutung bei Black Oesophagus
10	m	65 J.	insulinpflichtiger Diabetes mellitus, KHK	Black Oesophagus in unterem $\frac{1}{3}$, hämatinierter Inhalt in Magen und Dünndarm, einzelne Magenschleimhauterosionen, spärlich ausgeprägte Totenflecke, Anämie der inneren Organe, hochgradige Arterio- und Koronarsklerose, Herzhypertrophie (Ch 24/11)	obere gastrointestinale Blutung bei Black Oesophagus
11	w	69 J.	keine Angaben	Black Oesophagus der gesamten Schleimhaut mit rötlichen Streifen in oberem $\frac{1}{3}$, 450 ml schwärzlicher Mageninhalt, zahlreiche punktförmige Magenschleimhauterosionen, Ulcus ventriculi am Pylorus, im Dünndarm abschnittsweise schwärzlicher Inhalt, mageninhaltartige Anhaftungen in Trachea und Bronchien, Herzhypertrophie, Arterio-, Arteriolo- und Koronarsklerose, COPD (Ch 966/10)	obere gastrointestinale Blutung bei Black Oesophagus
12	m	64 J.	Diabetes mellitus	Black Oesophagus der gesamten Schleimhaut, 210 ml hämatinierter Mageninhalt, „kissing ulcera“ im Duodenum, akute hämorrhagische Pankreatitis, Leberfibrose, Herzhypertrophie, Arterio- und Koronarsklerose, Anämie der inneren Organe (Ch 962/10)	obere gastrointestinale Blutung bei Black Oesophagus, Magenschleimhauterosionen und Duodenalulcera

Nr.	m/w	Alter	Anamnese	Sektionsbefunde und -nummer	Todesursache
13	m	42 J.	insulinpflichtiger Diabetes mellitus	Black Oesophagus in unterem 1/3, Blutfülle in Magen (150 ml) und Dünndarm, Anämie der inneren Organe, spärlich ausgeprägte Totenflecke (Ch 829/10)	obere gastrointestinale Blutung bei Black Oesophagus
14	m	38 J.	Alkoholabusus	Black Oesophagus in unteren 2/3 mit 1,5 cm langem Längsriss, 1200 ml hämatinierter Mageninhalt, Fettleber, Pankreasfibrose, mittelgradig ausgeprägte Totenflecke, Anämie von Lunge, Leber, Milz und Nieren (Ch 405/10)	obere gastrointestinale Blutung bei Black Oesophagus mit Längsriss
15	m	60 J.	keine Angaben	Black Oesophagus in unteren 2/3, im Magen wandhaftende Reste eines schwärzlich-blutigen Inhalts, postmortale Schleimhautandauung (Ch 468/11)	obere gastrointestinale Blutung bei Black Oesophagus
16	m	54 J.	keine Angaben	Black Oesophagus in unteren 2/3 mit winzigen Schleimhauteinrissen, hämatinisierte Flüssigkeit in Magen, Dünndarm und den Bronchien, Lungenödem, Leberverfettung, Zysten in beiden Nieren, Arterio- und Koronarsklerose, Fettdurchwachsung der Herzmuskulatur, COPD, Hirnödem (Ch 47/10)	obere gastrointestinale Blutung bei Black Oesophagus
17	w	55 J.	Alkoholabusus	Black Oesophagus über die gesamte Länge, 30 ml hämatinierter Mageninhalt, Entgleisung des Zuckerstoffwechsels, Hirnödem, Fettleber, Leberfibrose, leichte Arteriosklerose, Herzbeutelverwachsungen als Zustand nach länger zurückliegenden Entzündungen, COPD (LI 97/11)	obere gastrointestinale Blutung bei Black Oesophagus
18	m	77 J.	keine Angaben	Black Oesophagus in unteren 2/3, im Oesophagus vertikal verlaufende bis 3 cm lange und 1 cm auseinanderklaffende oberflächliche Schleimhauteinrisse, unauffälliger Mageneingang, 200 ml hämatinierter Mageninhalt, multiple eingeblutete Erosionen im Duodenum, fortgeschrittene stenosierende Koronarsklerose, Myokardfibrose, kardiale Leberzirrhose (LI V286/11)	obere gastrointestinale Blutung bei Black Oesophagus
19	m	44 J.	COPD, Hypertonus	Black Oesophagus, Lungenödem, Tracheobronchitis, Herzhypertrophie, narbige Einziehungen der Nierenoberflächen (Ch 116/10)	Black Oesophagus

Nr.	m/w	Alter	Anamnese	Sektionsbefunde und -nummer	Todesursache
20	m	73 J.	Magenschmerzen, Adipositas	Black Oesophagus in unteren 2/3, 2000 ml hämatinhaltiger Mageninhalt, Lugenödem Zeichen des akuten Rechts Herzversagens: Blut- und Saftstauung der Leber und Milz, hochgradige Koronarstenosen bei KHK, COPD, schwere Atherosklerose und Arteriosklerose, Pankreasfibrose, Hirnödem (Ch 904/11)	obere gastrointestinale Blutung bei Black Oesophagus
21	m	63 J.	keine Angaben	Black Oesophagus in unteren 2/3, 10ml dunkelrot-schwarze Flüssigkeit im Magen und Duodenum, Blutungsquelle fäulnisbedingt nicht abgrenzbar, mittelgradige allgemeine Arterio- und Koronarsklerose (Ch 500/08)	obere gastrointestinale Blutung bei Black Oesophagus
22	w	36 J.	Alkoholabusus	Black Oesophagus in unterem 1/3, 250 ml blutiger Mageninhalt und blutiger Dünndarminhalt, Fettleber, Pankreasfibrose, akute Sauerstoffunterversorgung des Gehirns, akute Bronchitis (Ch 876/10)	obere gastrointestinale Blutung bei Black Oesophagus DD:Leberversagen
23	m	68 J.	keine Angaben	Black Oesophagus in unteren 2/3, Blutung aus der Speiseröhre in den Nasen-Rachen-Raum und in den Magen, 80 ml hämatinierter Mageninhalt, Wischnewski-Flecke, Duodenalulcus mit fraglicher Blutung in den Dünndarm, Pankreasfibrose, knotige Verbreiterung der Nebennierenrinde beidseits, feine Granulierung der Nierenoberflächen beidseits, mittelgradige Arteriosklerose, Herzhypertrophie, älterer Erweichungsherd im Stammhirn links, Perikard- und Pleuraerguss (LI 381/10)	obere gastrointestinale Blutung bei Black Oesophagus und Herzminderleistung
24	m	63 J.	Alkoholabusus	Black Oesophagus in unteren 2/3, 5 ml flüssiges Blut im Magen, Magenschleimhaut von samtiger Konsistenz: Zeichen chronischer Entzündung, im gesamten Gastrointestinaltrakt kontinuierlich flüssiges Blut bis in den Enddarm, akute Pankreatitis mit ausgedehnten Fettgewebsuntergängen und Verkalkungen, COPD, Fettleber, mittelgradige Arteriosklerose (Ch 561/07)	obere gastrointestinale Blutung bei Black Oesophagus bei akuter Pankreatitis
25	m	36 J.	Alkoholabusus	Black Oesophagus im unteren 1/3, 870 ml hämatinierter Mageninhalt, Pneumonie, Tracheitis, aufgelockertes Milzgewebe, Pankreasfibrose, Fettleber, Leberfibrose, steifes Hirnödem (LI V1540/11)	obere gastrointestinale Blutung bei Black Oesophagus und Pneumonie

Nr.	m/w	Alter	Anamnese	Sektionsbefunde und -nummer	Todesursache
26	w	89 J.	keine Angaben	Black Oesophagus mit Blut im Magen, Schleimhaut des Oesophagus schwarz unterblutet, großflächiger Gewebezerrfall der Schleimhaut, hämatinisierte Inhalt, 350 ml hämatinisierte Inhalt im Magen, COPD, Z.n. Herzinfarkt bei koronarer Herzkrankheit, Herzvergrößerung mit Zeichen des Links- und Rechtsherzversagens, schwere hochgradige allgemeine Arteriosklerose (Ch 348/07)	obere gastrointestinale Blutung bei Black Oesophagus und Herzversagen bei multiplen Herzinfarkten bei KHK
27	m	85 J.	reduzierter Allgemeinzustand, Dauerkatheter	Black Oesophagus in unteren 2/3, 250 ml bräunliche Flüssigkeit im Magen, an großer Kurvatur Schleimhauteinblutungen, Pneumonie mit Pleuritis, Tracheobronchitis, gering- bis hochgradige Arteriosklerose, disseminierte Myokardfibrose, chronischer Harnwegsinfekt (Ch 428/08)	obere gastrointestinale Blutung bei Black Oesophagus und eitrige Bronchitis, Pleuritis und Pneumonie
28	m	75 J.	Alkoholabusus, Raucher, COPD, Hypertonus, Herzerkrankung	Black Oesophagus, etwas schwärzlichbraune Flüssigkeit im Oesophagus, 250 ml hämatinisierte, schwärzlichbraune Inhalt im Magen, einzelne Magenschleimhautdefekte mit Blutungen, Hirnmassenblutung mit Einbruch in das Hirnkammersystem, Hirnschwellung, disseminierte Myokardverschmelzung, mittelgradige Koronarsklerose, hochgradige allgemeine Arteriosklerose, Arterioarteriolosklerose, chronische Bronchitis, Leberverfettung, Pankreasfibrose (LI 458/08)	obere gastrointestinale Blutung bei Black Oesophagus und hypertone Hirnmassenblutung
29	m	30 J.	Alkoholabusus	Black Oesophagus über die gesamte Länge, 250 ml hämatinisierte Flüssigkeit im Magen, Hirnödem, ausgeprägtes Lungenödem, Brusthöhlenergüsse beidseits, Aspiration von Erbrochenem, hämorrhagische Pankreatitis mit fast doppelfaustgroßem, tumorartigen Konglomerat, Leberverfettung, Anämie der Nieren (LI 492/07)	obere gastrointestinale Blutung bei Black Oesophagus und Pankreatitis
30	w	51 J.	Raucherin, Hypertonus, Diabetes mellitus	Black Oesophagus in unteren 2/3, zahlreiche fleckförmige Schleimhauteinblutungen im Magen und Dünndarm, hämatinisierte Mageninhalt, Herzhypertrophie, stenosierte Koronarsklerose, Infarktareal in Vorderwand, Fettdurchwachsung des Myokards, Pankreasfibrose, feingranulierte Nierenoberflächen, knotiger Nebennierenrindenaufbau, Arteriosklerose (Ch 163/11)	obere gastrointestinale Blutung bei Black Oesophagus und frischer Herzinfarkt

Nr.	m/w	Alter	Anamnese	Sektionsbefunde und -nummer	Todesursache
31	m	47 J.	Alkoholabusus, nicht näher bezeichnete Erkrankung des PNS	Black Oesophagus in unteren 2/3, 250 ml hämatinierter Mageninhalt, Fettleber, mittelgradige Arteriosklerose, Hirnödem, Bronchitis (Ch 298/10)	obere gastrointestinale Blutung bei Black Oesophagus und Intoxikation mit Trimipramin und Alkohol

LI = Landesinstitut für gerichtliche und soziale Medizin Berlin,

Ch = Institut für Rechtsmedizin der Charité, Universitätsmedizin Berlin;

COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung

pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit;

PNP = Polyneuropathie

DD = Differentialdiagnose

KHK = Koronare Herzkrankheit

PNS = Peripheres Nervensystem

Tabelle 2: Individuelle Charakteristika von 31 Fällen von Black Oesophagus, obduziert am Institut für Rechtsmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin, und am Landesinstitut für gerichtliche und soziale Medizin Berlin (2007-2011)

m/w = Geschlecht, m = männlich, w = weiblich

Von den Betroffenen waren 25 männlichen (81%) und sechs weiblichen (19%) Geschlechts. Der Altersdurchschnitt betrug 57,3 Jahre, wobei die Altersspanne zwischen 30 und 89 Jahren lag. Mit Ausnahme eines Falls (Fall-Nr. 26), bei dem die Person in einer Klinik nach einem Verkehrsunfall verstarb, handelte es sich bei den übrigen Fällen um plötzliche Wohnungstode. Bei neun Fällen hatten bis zur Auffindung der verstorbenen Person bereits Leichenfäulnisveränderungen eingesetzt, in einem der Fälle waren im Oesophagus sogar einzelne Maden vorhanden. In 28 Fällen wurde blutige und hämatinisierte Flüssigkeit im Bereich von 5 bis 2000 ml im oberen Gastrointestinaltrakt (GIT) festgestellt (Tabelle 3).

Flüssigkeit im GIT	Anzahl
< 20 ml	2
20 – 100 ml	3
100 – 500 ml	14
> 500 ml	4
Menge nicht angegeben	5

Tabelle 3: Häufigkeiten der Flüssigkeitsmengen im Gastrointestinaltrakt

Zeichen eines beträchtlichen antemortalen Blutverlustes, wie spärlich ausgeprägte Totenflecke und Blutarmut der inneren Organe, konnten in neun Fällen festgestellt werden. In 14 Fällen wies zusätzlich die Magen- oder Duodenalschleimhaut erosive Defekte auf, wobei es in vier der Fälle (Nr. 5, 27, 28 und 30) zu Einblutungen in die Magenschleimhaut gekommen war, die eine zusätzliche Blutungsquelle zu den pathologischen Veränderungen der Oesophagusschleimhaut darstellten. Bei der medizinischen Vorgeschichte war in zwölf Fällen ein chronischer Alkoholabusus bekannt. In diesen Fällen, sowie bei drei weiteren Fällen, zeigten sich bei der Obduktion typische Veränderungen der inneren Organe, insbesondere eine Verfettung der Leber und eine Pankreasfibrose, die als Hinweis auf einen chronischen Alkoholkonsum gewertet werden können. In Hinblick auf den möglichen Pathomechanismus der Ketoazidose ist von Bedeutung, dass bei sechs Personen anamnestisch ein Diabetes mellitus bekannt war, davon bei drei Personen insulinpflichtig.

Der Black Oesophagus wurde als alleinige Todesursache bei 22 Fällen diagnostiziert und bei neun Fällen in Kombination mit einer anderen Todesursache.

Von den 9.922 Verstorbenen, die zwischen 2007 und 2011 in den beiden Berliner rechtsmedizinischen Instituten obduziert wurden, wurde in 31 Fällen ein Black Oesophagus diagnostiziert. Damit liegt die Prävalenz in der vorliegenden Obduktionsstudie bei 0,31%.

3.2 Makroskopische Pathologie des Black Oesophagus

In allen 31 hier näher untersuchten Fällen zeigte die Schleimhaut des Oesophagus über die gesamte Zirkumferenz eine schwarze Verfärbung. Diese konnte durch das Spülen der Schleimhautoberfläche mit Wasser nicht abgewaschen werden und endete abrupt am oesophago-gastralen Übergang (Abb. 2a und Abb. 2b). Die Nekrose breitete sich in neun Fällen über die gesamte Länge der Oesophagusschleimhaut aus. Die unteren $\frac{2}{3}$ der Schleimhaut waren in 15 Fällen betroffen (entspricht 48%), während in sechs Fällen nur das untere Schleimhautdrittel die pathologischen Veränderungen aufwies. Andere makroskopisch wahrnehmbare Blutungsquellen in der Speiseröhre wie Ulzera oder Verletzungen waren in keinem der Fälle feststellbar. Die oesophageale Mukosa erschien in Transversalschnitten durch die schwarze Verfärbung scharf von der Submukosa, der Muscularis und der Adventitia abgegrenzt, die makroskopisch

unauffällig waren. Die Mukosa von Mundhöhle, Epipharynx, Hypopharynx und Larynx zeigten keinerlei Verfärbungen oder pathologische Auffälligkeiten.

Auf den folgenden Abbildungen sind die typischen makroskopischen Befunde des Black Oesophagus in jedem einzelnen Fall gut erkennbar. Die Aufnahmen entstanden jeweils im Rahmen der Obduktion und stellen unfixierte, originale Nativpräparate dar.

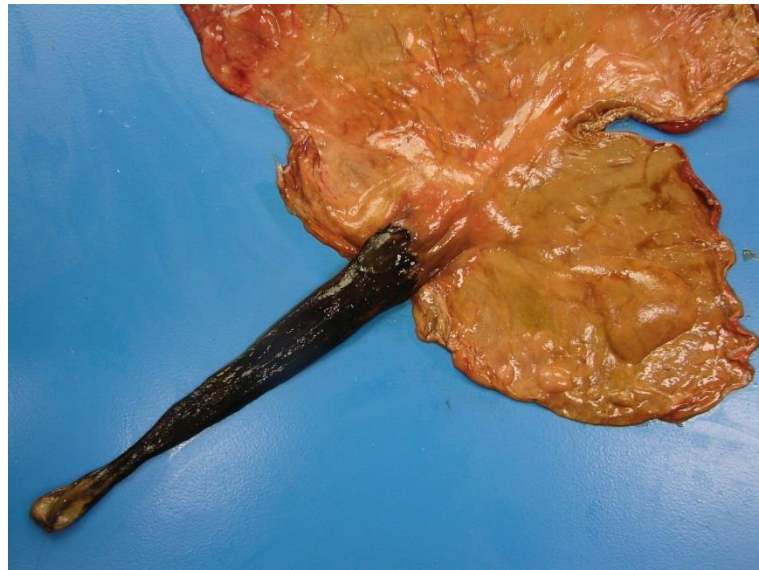


Abbildung 2a: Fall-Nr. 3 (Ch 740/09)

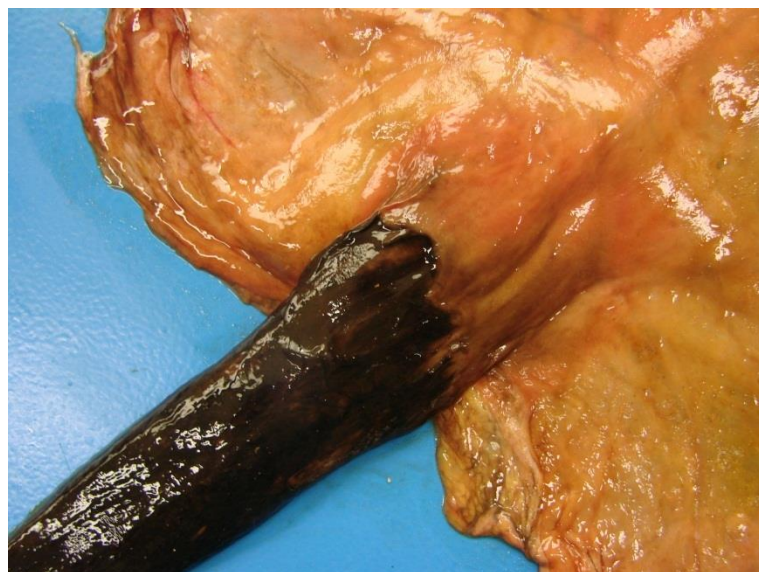


Abbildung 2b: Vergrößerung aus Abb. 2a.



Abbildung 3: Fall-Nr. 4 (LI 945/09)



Abbildung 4: Fall-Nr. 6 (Ch 297/09)



Abbildung 5: Fall-Nr. 7 (Ch 1014/09)



Abbildung 6: Fall-Nr. 8 (LI 878/10)



Abbildung 7: Fall-Nr. 9 (Ch 249/10)

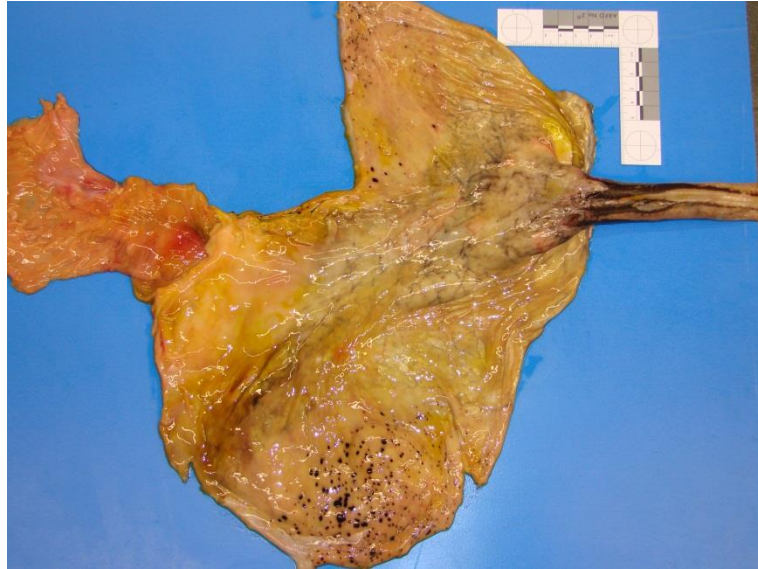


Abbildung 8: Fall-Nr. 10 (Ch 24/11)



Abbildung 9: Fall-Nr. 16 (Ch 47/10)



Abbildung 10: Fall-Nr. 17 (LI 97/11)



Abbildung 11: Fall-Nr. 18 (LI V286/11)

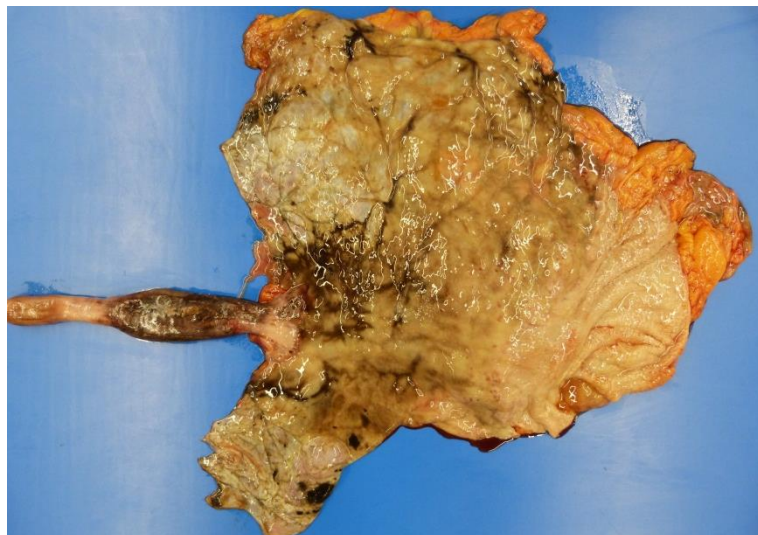


Abbildung 12: Fall-Nr. 20 (Ch 904/11)



Abbildung 13: Fall-Nr. 21 (Ch 500/08)

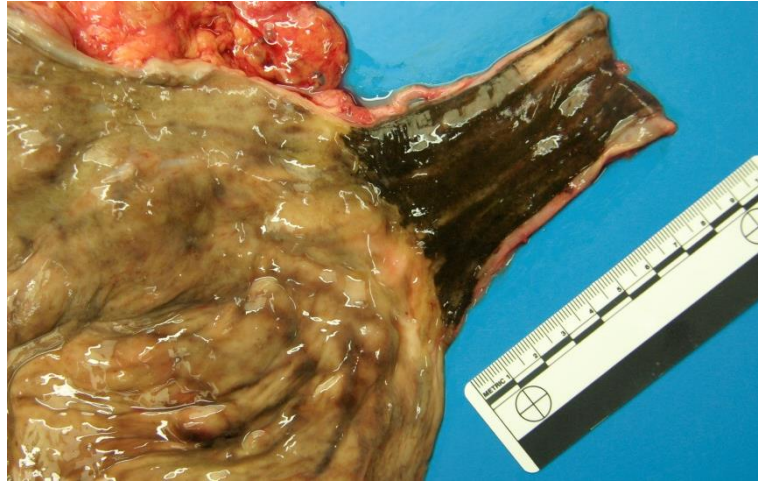


Abbildung 14: Fall-Nr. 25 (LI V1540/11)



Abbildung 15: Fall-Nr. 28 (LI 458/08)



Abbildung 16: Fall-Nr. 30 (Ch 163/11)

3.3 Histopathologie des Black Oesophagus

Tabelle 4 bietet einen Überblick über die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung der entnommenen Gewebeproben (n = 12).

Fall-Nr., Besonderheiten	Nekrose der Mukosa	Granulozyten in oberer Submukosa	Untere Submukosa, Muskularis propria	Blutstauung	Vaskulitis
3 (LI 945/09) Autolyse	+	+	intakt	+	-
6 (Ch 297/09) PAS negativ Giemsa negativ	+	+	intakt	+	+
8 (LI 878/10)	+	+	intakt	+	-
10 (Ch 24/11) Autolyse	+	+	intakt	nicht beurteilbar	nicht beurteilbar
12 (Ch 962/10)	nicht beurteilbar				
17 (LI 97/11) PAS negativ	+	+	gesamte Submukosa von Granulozyten infiltriert	+	++ mit granulozytärer Anschoppung
18 (LI V 286/11) Eisen negativ	+	+	intakt	+	-
20 (Ch 904/11) PAS negativ	+	+	intakt	-	-
23 (LI381/10)	+	+	affektiert	++	-
25 (LI V 1540/11)	+	+	Granulozyten in Submukosa	++	-
30 (Ch 163/11) Autolyse	+	+	intakt	nicht beurteilbar	nicht beurteilbar
31 (Ch 298/10) PAS negativ Giemsa negativ	+	+	Entzündungszellen in Gefäßen	-	-

++ = sehr stark ausgeprägt

+ = vorhanden

- = nicht vorhanden

Tabelle 4: Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung von 12 Gewebeproben der Oesophagusschleimhaut

Drei Schnittpräparate zeigten autolytische Veränderungen in dem Maße, dass eine Beurteilung nur eingeschränkt möglich war.

Die mikroskopische Untersuchung der angefertigten Schnittpräparate ergab in allen Präparaten eine komplette Nekrose der Mukosa. Betroffen von der Nekrose waren die Lamina epithelialis, die Lamina propria und die Lamina muscularis mucosae. Die gesamte Mukosa war durch eine dicke Schicht Detritus und nekrotisierte Epithelzellen ersetzt worden (Abb. 17).

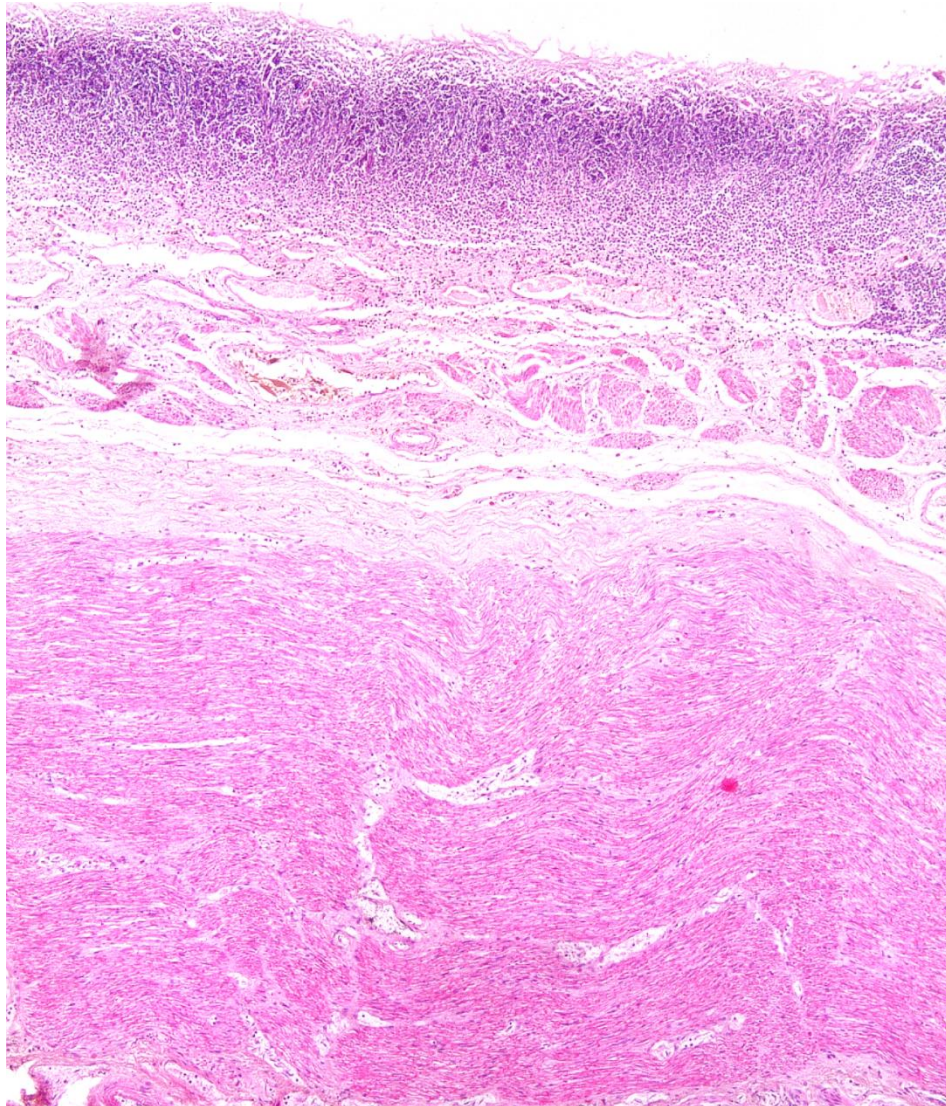


Abbildung 17: Fall-Nr. 20 (Ch 904/11). Histologisches Erscheinungsbild des Black Oesophagus. Deutlich erkennbar ist die komplette Nekrose der Mukosa, sowie die Ansammlung von Entzündungszellen in der oberen Schicht der intakten Submukosa. Hämatoxylin-Eosin, 5fache Vergrößerung

In der oberen Schicht der Submukosa war in allen Fällen ein deutlicher Streifen von eingewanderten Entzündungszellen zu erkennen, der überwiegend aus neutrophilen Granulozyten und Makrophagen bestand (Abb. 18).

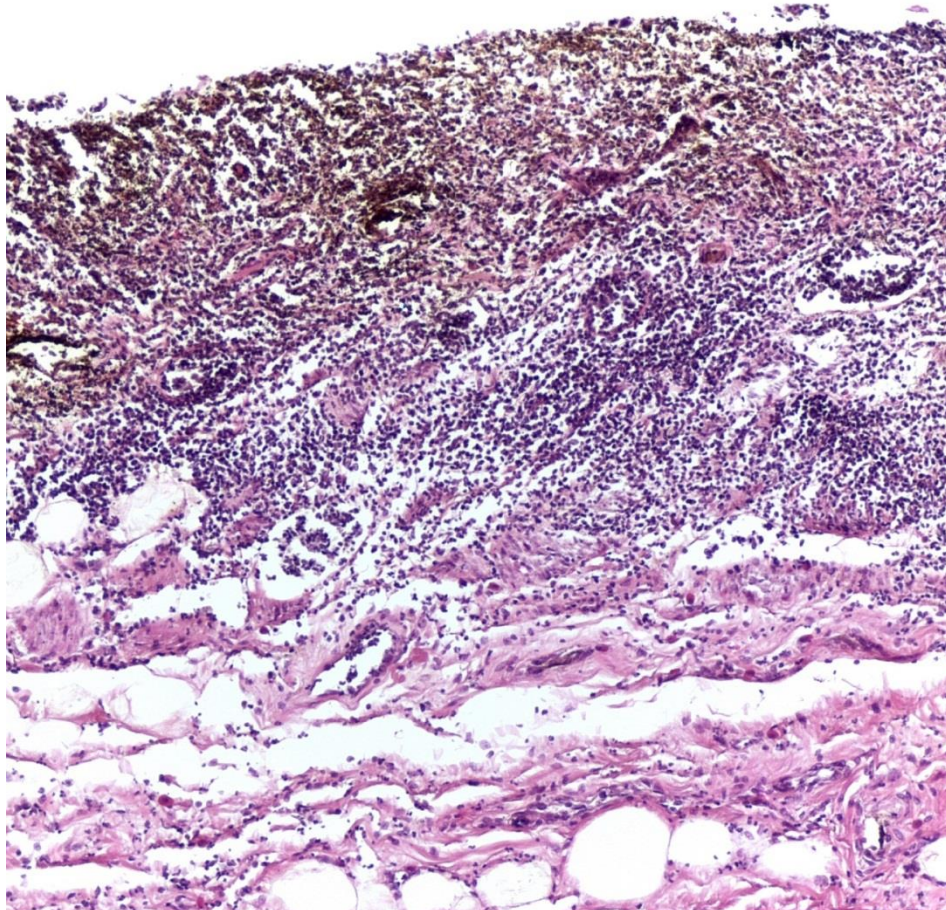


Abbildung 18: Fall-Nr. 3 (Ch 945/09). Nahaufnahme der Nekrose der Mukosa und der auf die obere Schicht der Mukosa begrenzten Ausbreitung der Entzündungszellen. Hämatoxylin-Eosin, 25fache Vergrößerung

Die untere Schicht der Submukosa zeigte in zwei Fällen (Nr. 17 und 26) eine komplette Infiltration mit Granulozyten (Abb. 19) und in einem Fall intravaskuläre Anhäufungen von Granulozyten (Fall-Nr. 29, Abb. 20).

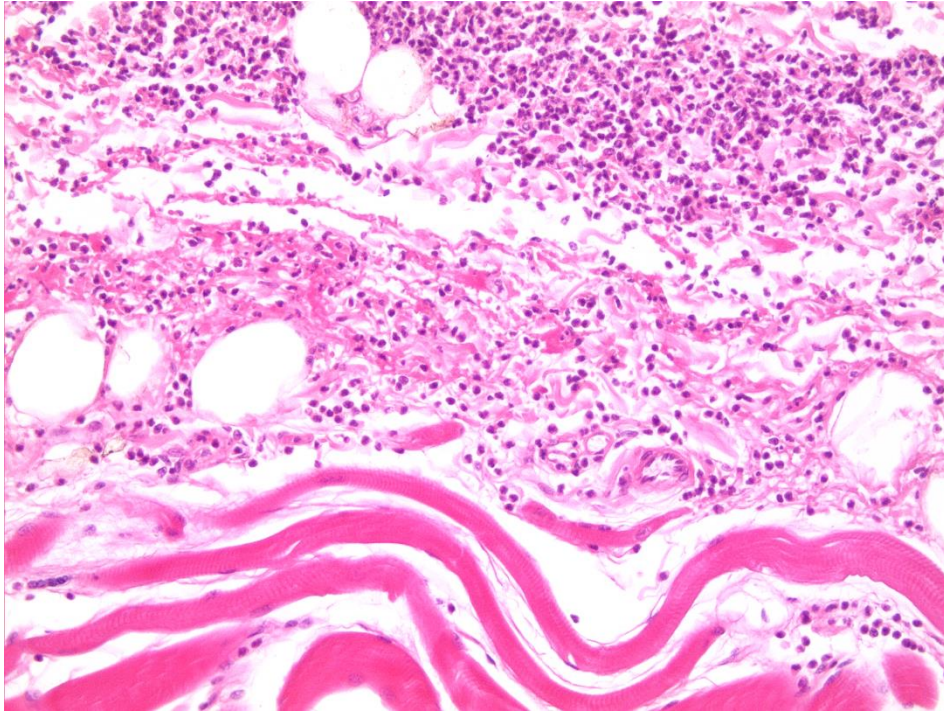


Abbildung 19: Fall-Nr. 17 (LI 97/11). Massive granulozytäre Infiltration des unteren Abschnittes der Submukosa, sowie benachbarter Areale der Lamina propria mucosae. Hämatoxylin-Eosin, 20fache Vergrößerung

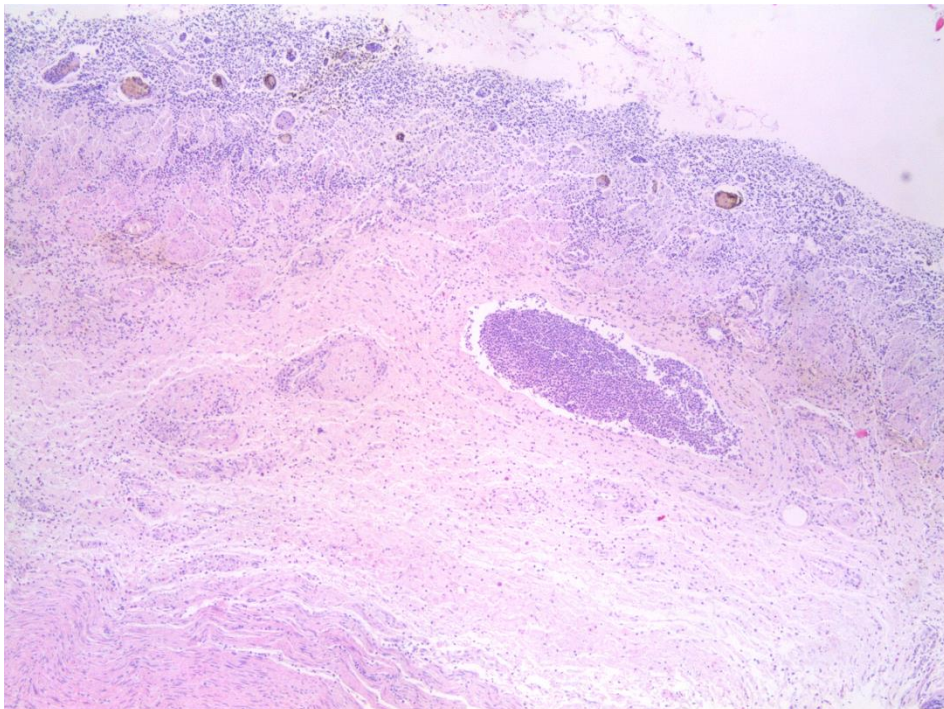


Abbildung 20: Fall-Nr. 31 (Ch 298/10). Submuköse Infiltration mit Granulozyten und prall mit Granulozyten gefülltes Gefäß in der oberen Schicht der Submukosa. Hämatoxylin-Eosin, 5fache Vergrößerung

In allen anderen Präparaten stellte sich die untere Schicht der Submukosa und die Muskularis intakt dar; es konnten keine nekrotischen Veränderungen oder andere pathologische Auffälligkeiten festgestellt werden. Die submukösen Blutgefäße zeigten in sieben Fällen eine deutliche Blutstauung, davon in zwei Fällen (Nr. 21 und 26) in sehr starker Ausprägung (Abb. 21 und 22).

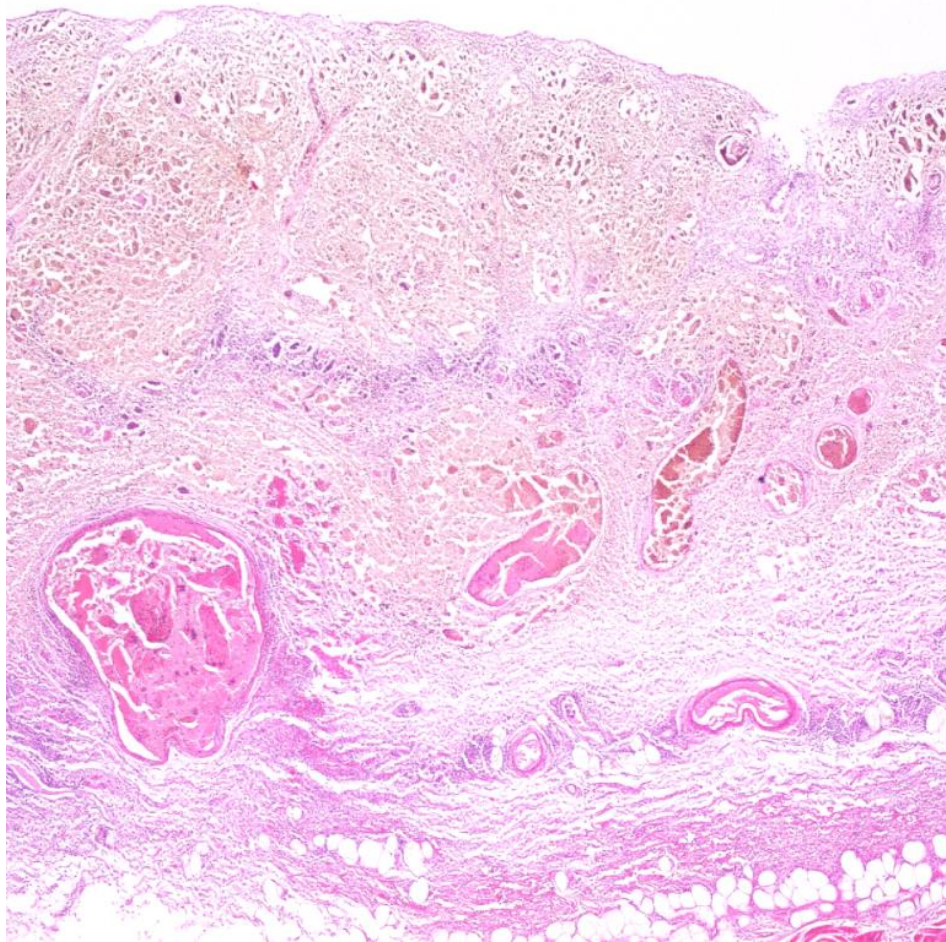


Abbildung 21: Fall-Nr. 17 (LI 97/11). Komplette Nekrose der Mukosa mit erheblicher Blutstauung der Gefäße der Submukosa. Entzündliche Infiltrationen der gesamten Submukosa. Hämatoxylin-Eosin, 2,5fache Vergrößerung

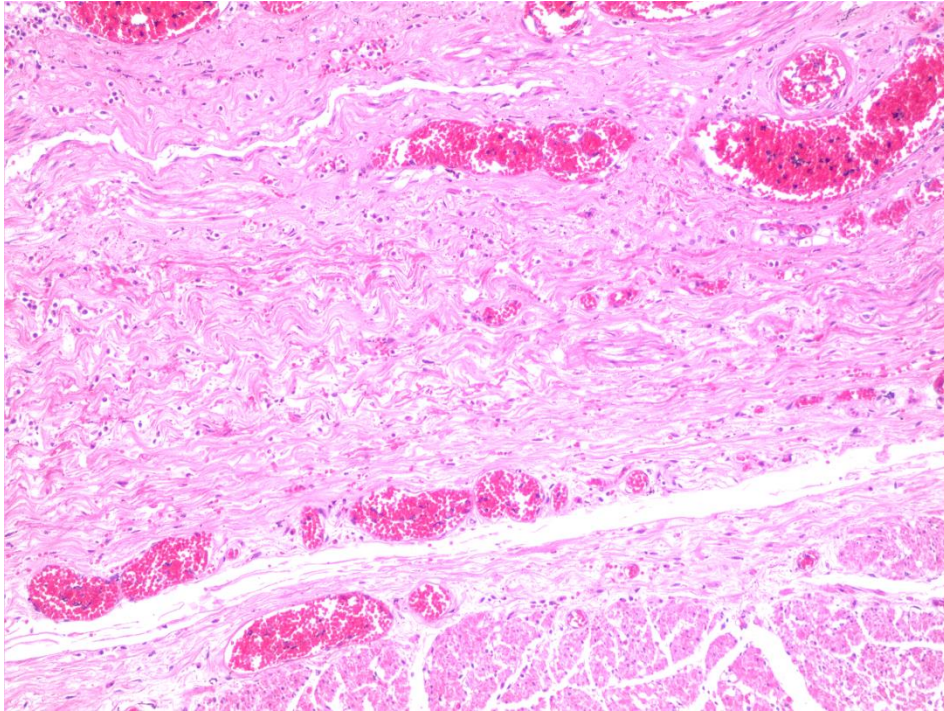


Abbildung 22: Fall-Nr. 23 (LI 381/10). Massive Blutstauung in den submukösen Gefäßen, allerdings keinerlei Entzündungszelleninfiltration in der Submukosa (im Gegensatz zu Abb. 20). Hämatoxylin-Eosin, 10fache Vergrößerung

In zwei Schnittpräparaten gab es Befunde, die auf das Vorliegen einer Vaskulitis schließen liessen (Abb. 23 und 24).

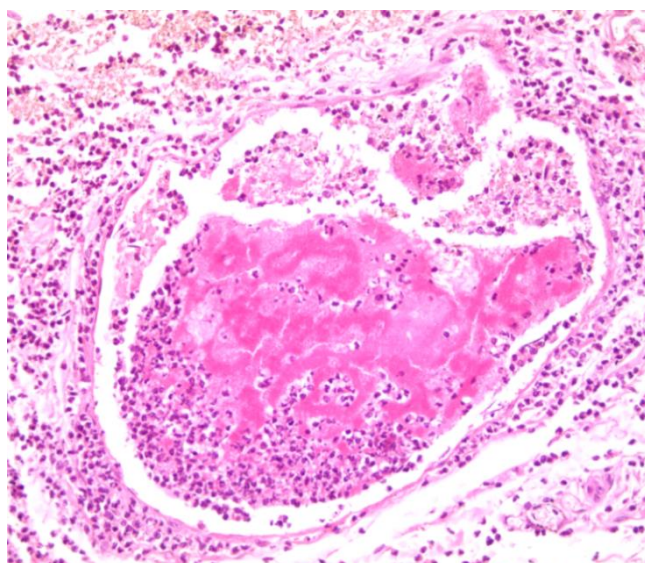


Abbildung 23: Fall-Nr. 17 (LI 97/11). Vaskulitis mit Infiltration aller drei Wandschichten einer submukösen Arterie mit Granulozyten. Hämatoxylin-Eosin, 20fache Vergrößerung

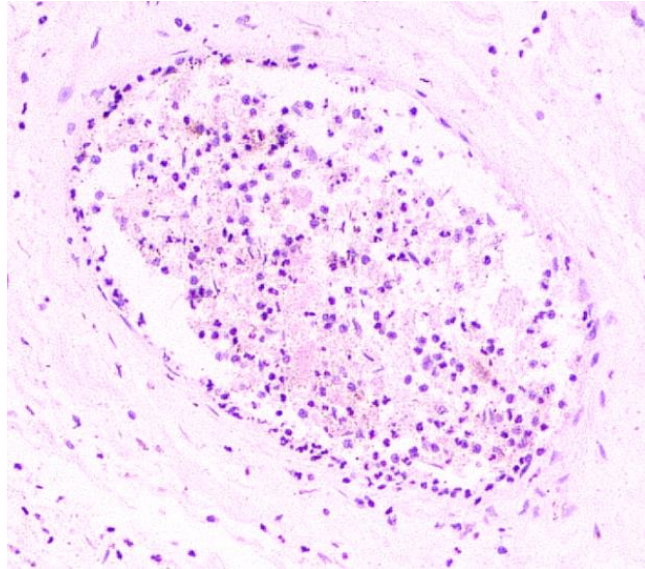


Abbildung 24: Fall-Nr. 6 (Ch 297/09). Vaskulitis eines venösen Gefäßes in der Submukosa des Oesophagus mit granulozytärer Anschoppung in der Gefäßlichtung. Hämatoxylin-Eosin, 10fache Vergrößerung

Die mukösen Drüsen in der Submukosa des Oesophagus wiesen intakte Epithelzellen auf (Abb. 25). Außerdem waren, insbesondere in den Epithelzellen der oesophagealen Drüsen, Anzeichen für eine virale Infektion, wie Viruszellen, zytoplasmatische oder nukleäre Zelleinschlüsse nicht nachweisbar. Die PAS-Reaktion ergab in allen vier durchgeführten Fällen (Nr. 6, 17, 29 und 30) ein negatives Ergebnis.

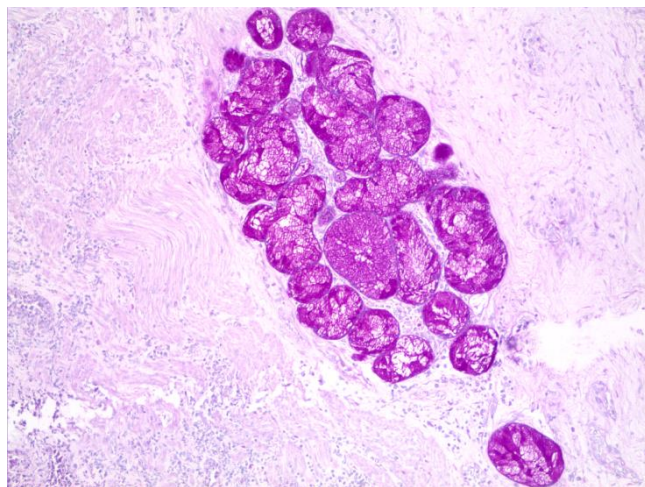


Abbildung 25: Fall-Nr. 25 (LI V1540/11). Muköse oesophageale Drüsen in der Submukosa. PAS-Färbung, 10fache Vergrößerung

Ebenso konnten in den Präparaten, die mit der Giemsa-Lösung behandelt wurden (Fall-Nr. 6 und 29), keine pathologischen Befunde erhoben werden. Die durchgeführte Berliner-Blau-Reaktion in Fall-Nr. 18 ergab keinen Nachweis von Eisenablagerungen. Die Adventitia war unauffällig und zeigte keine eingewanderten Entzündungszellen. Die Nekrose der Mukosa endet am oesophago-gastralen Übergang. Die Magenschleimhaut wies keine pathologischen Auffälligkeiten auf.

3.4 Toxikologische Untersuchung

Die Ergebnisse der toxikologischen Untersuchung in 28 Fällen zeigt Tabelle 5.

Nr.	Ethanol	andere Substanzen
1 (LI 738/09)		negativ
2 (LI 503/08)	Muskel: 0,6‰ (pm)	
3 (LI 945/09)		Amitriptylin in therapeutischer Dosis
4 (Ch 740/09)	Muskel: 0,8‰ (pm)	
6 (Ch 297/09)	Blut: 1,2 ‰ Urin: 2,2 ‰	
7 (Ch 1014/09)		negativ
8 (LI 878/10)		Diazepam: Magen 9,7 µg/ml Venenblut: 2,0 µg/ml Urin: qualitativ Amlodipin: Urin: qualitativ
9 (Ch 249/10)		Metamizol und seine Metabolite: Blut: therapeutische Dosis
10 (Ch 24/11)		Glaskörperflüssigkeit: Glucose: < 2 mg/dl Lactat: 279 mg/dl
11 (Ch 966/10)	Blut: 0,7 ‰ (pm)	
12 (Ch 962/10)	Blut: 0,6 ‰ (pm) Urin: 2,0 ‰ (pm)	Bezafibrat in therapeutischer Dosis
13 (Ch 829/10)	Blut: 0,2 ‰ (pm) Urin: 1,1 ‰ (pm)	Aceton: Blut: 371 mg/kg Urin: 610 mg/kg
14 (Ch 405/10)		Salicylsäure Venenblut: therapeutische Dosis
15 (Ch 468/11)	Muskel: 0,4 ‰ (pm)	
16 (Ch 47/10)		negativ

Nr.	Ethanol	andere Substanzen
17 (LI 97/11)	Blut: 0,2 ‰ Urin: 1,3 ‰	Urin: Zucker- Schnelltest: stark positiv
19 (Ch 116/10)		negativ
20 (Ch 904/11)		Aceton: Venenblut: 437 mg/kg Urin: 431 mg/kg
21 (Ch 500/08)	Muskel: 0,6 ‰ (pm)	
22 (Ch 876/10)	Blut: 1,4 ‰	
23 (LI 381/10)		Aceton: Venenblut: 0,07‰ Urin: 0,07‰ Chinin und Chinidin: Venenblut: qualitativ Urin: qualitativ
25 (LI 1540/11)		Ibuprofen in therapeutischer Dosis
26 (Ch 348/07)		Metamizol und seine Metabolite: Venenblut: therapeutische Dosis
27 (Ch 428/08)	Blut: 0,2 ‰ Urin: 0,3 ‰	Nachweis von Phenazetin, Ibuprofen, Salicylsäure, Codein, Doxylamin
28 (LI 458/08)	Blut: 0,4 ‰ (pm) Urin: 0,2 ‰ (pm)	n-Propranolol: Blut: 0,03 ‰ Aceton: Urin: 0,07 ‰ Diclofenac, Coffein, Nikotin: Urin: qualitativ
29 (LI 492/07)		negativ
30 (Ch 163/11)		Urin: Zucker-Schnelltest: stark positiv
31 (Ch 298/10)	Blut: 3,4 ‰ Urin: 4,8 ‰	Trimipramin und seine Metabolite: Blut, Magen und Leber: komatös-letale Dosis

LI = Landesinstitut für gerichtliche und soziale Medizin Berlin

Ch = Institut für Rechtsmedizin der Charité, Universitätsmedizin Berlin

pm = postmortale Beeinflussung der gemessenen Konzentration nicht auszuschließen

Tabelle 5: Ergebnisse der toxikologischen Untersuchung von 28 Fällen

Die toxikologische Untersuchung (n=28) verlief in fünf Fällen negativ.

Ethanol wurde gaschromatographisch in 13 Fällen nachgewiesen, allerdings konnte in acht der Fälle eine Entstehung oder Erhöhung der Konzentration aufgrund von

postmortalen Gärungsprozessen aufgrund längerer Leichenliegezeit, einhergehend mit Leichenfäulnisveränderungen, nicht sicher ausgeschlossen werden und wurden aus diesen Gründen nicht mit in die Auswertung einbezogen.

Von den verbliebenen fünf Fällen wurde in zwei Fällen eine geringgradige alkoholische Beeinflussung mit der nachgewiesenen Blutalkoholkonzentration (BAC) von 0,2 ‰ (Fälle-Nr. 17 und 27) festgestellt, sowie in zwei Fällen eine mittlere alkoholische Beeinflussung mit den nachgewiesenen Blutalkoholkonzentrationen BAC = 1,2 ‰ und BAC = 1,4 ‰ (Fälle-Nr. 6 und 22). Die Fälle Nr. 6 und Nr. 17 befanden sich zum Zeitpunkt des Todeseintritts bereits in der Eliminationsphase, was an den um etwa 1‰ höheren Urinalkoholkonzentrationen (UAC) als Blutalkoholkonzentration erkennbar ist.

In einem Fall (Fall-Nr. 31) wurde eine sehr hohe Blut- und Urinalkoholkonzentration von BAC = 3,4‰ und UAC = 4,8‰ gemessen. Eine Intoxikation in Kombination mit der Einnahme von hohen Dosen des trizyklischen Antidepressivums Trimipramin stellt in diesem Fall die Todesursache dar.

Die Einnahme von Medikamenten vor dem Tode des Betroffenen konnte in elf Fällen nachgewiesen werden (Tabelle 5). Abgesehen von Fall-Nr. 31 bewegten sich die gemessenen Konzentrationen der Metabolite in den verschiedenen Gewebeproben allerdings in allen Fällen im jeweiligen therapeutischen Bereich.

Bei zwei Verstorbenen mit bekanntem insulinpflichtigen Diabetes mellitus (Fälle-Nr. 10, 13) konnten stark erhöhte Aceton- und Laktatwerte nachgewiesen werden, die auf eine diabetische Stoffwechselentgleisung oder eine Ketoazidose hinweisen. Der Urin-Schnelltest zeigte bei zwei Fällen (Nr. 17 und 30) ein stark positives Ergebnis für Glucose, wobei in einem der Fälle bereits das Vorliegen eines Diabetes mellitus bekannt war.

4. Diskussion

4.1 Charakteristika

In der vorliegenden Studie wurden 31 Fälle von Black Oesophagus makroskopisch, histologisch und toxikologisch untersucht, um die pathologisch-anatomischen Merkmale dieses seltenen Krankheitsbildes näher zu charakterisieren.

In allen Fällen war makroskopisch eine schwarze Verfärbung der Oesophagusschleimhaut zu erkennen, die sich über die gesamte Zirkumferenz ausbreitete und scharf am oesophago-gastralen Übergang endete. Histologisch zeigte sich das Bild einer kompletten Nekrose der Mukosa, die von Entzündungszellen in der oberen Schicht der Submukosa scharf demarkiert wurde.

Die demografischen Charakteristika dieser Studie decken sich mit den Daten der bisher bekannt gewordenen 112 Fälle³. So liegt der Anteil der männlichen Betroffenen in der vorliegenden Untersuchung bei 81% und der Altersdurchschnitt bei 57,3 Jahren, während bei Day und Sayegh (2010) 79% der Erkrankten männlichen Geschlechts waren und das durchschnittliche Alter mit 68,44 Jahren ein wenig höher lag³. Außerdem ist die Altersspanne bei Day und Sayegh etwas breiter gefächert (19-91 Jahre), wobei auch in der vorliegenden Studie eine breite Spanne von 30-89 Jahren vorhanden ist³.

Daran lässt sich einerseits erkennen, dass der Black Oesophagus grundsätzlich in jedem Lebensalter auftreten kann, andererseits überwiegend in den späteren Dekaden zu beobachten ist. Damit sind häufig multiple Komorbiditäten in Kombination mit einem reduzierten Allgemeinzustand und eingeschränkten physiologischen Funktionen verbunden, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines Black Oesophagus assoziiert werden.

Als Risikofaktoren gelten das Vorliegen von Diabetes mellitus, Malignomen, arteriellem Hypertonus, chronischem Alkoholabusus und Arteriosklerose^{3,5,7,16,17}. Die Daten in Tabelle 2 zeigen, dass in der vorliegenden Studie in jedem Fall mindestens einer dieser Vorerkrankungen bekannt oder aus den Obduktionsbefunden abzuleiten war; in der Mehrzahl der Fälle lagen Kombinationen aus mehreren Risikofaktoren vor.

4.2 Differentialdiagnosen

Alle anderen Erkrankungen, die bei einer Obduktion ein ähnliches makroskopisches Bild des Oesophagus verursachen (Tabelle 1), konnten in dieser Studie makroskopisch und mikroskopisch ausgeschlossen werden.

Eine Oesophagitis mit einer Schwarzverfärbung der Schleimhaut, die durch das Verschlucken von Alkalien oder Säuren entstehen kann, wurde durch das Fehlen von typischen Verletzungen und den damit einhergehenden pathologischen Veränderungen der Mukosa des Mund- und Rachenraumes ausgeschlossen. Außerdem wies keine toxikologische Untersuchung auf eine toxische Ursache der Oesophagusveränderung hin. Die schwarze Verfärbung der Schleimhaut war in keinem der Fälle mit Wasser abwaschbar, so dass eine Pigment-Exposition, das Verschlucken von Farbstoffen und Hämatinablagerungen als Ursache für die Schwarzfärbung nicht in Betracht kamen.

Eine Melanose oder Pseudomelanose konnte durch die histologischen Untersuchungen ausgeschlossen werden. Beide Erkrankungen führen durch eine vermehrte Ablagerung und Ansammlung von Melanin oder Pseudomelanin in Haut und Schleimhäuten zu einer Hyperpigmentierung und können so das Erscheinungsbild des Black Oesophagus verursachen. Dies war in keinem der untersuchten Präparate zu erkennen. Die Berliner-Blau-Reaktion ergab in keinem der Fälle ein positives Ergebnis, so dass eisenhaltige Ablagerungen wie bei einer Pseudomelanose ausgeschlossen werden konnten. Ebenso waren keine für die Erkrankung der Acanthosis nigricans sowie des malignen Melanoms typischen histopathologischen Veränderungen festzustellen.

In der Literatur sind vereinzelt Kasuistiken zu finden, in denen bei der histopathologischen Untersuchung die Ablagerung eines braunen Pigments in der Mukosa beobachtet wurde^{17,18}. Dabei soll es sich laut den Autoren um Lipofuszin handeln, das zu einer Verfärbung der Schleimhaut führt. In der vorliegenden Studie konnten in keinem der Präparate mukosale Pigmentablagerungen festgestellt werden.

4.3 Symptome

Laut der Studie von Day und Sayegh (2010) traten bei 82 Patienten (73%) eines der folgenden Symptome auf: Hämatemesis, kaffeesatzartiges Erbrechen, obere gastrointestinale Blutung oder Malaena³. Jedes einzelne ist ein Zeichen für eine Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt (Abb. 26).

In 28 Fällen der vorliegenden Studie war der Blutverlust aus der nekrotischen Mukosa des Oesophagus todesursächlich, wobei der Blutverlust in neun Fällen so gravierend war, dass es zu einer Anämie der inneren Organe und einer spärlichen Ausprägung der Totenflecken kam (Tabelle 2). Dies ist in der Literatur bisher nur in zwei Fällen beschrieben worden^{10,19}.



Abbildung 26: Typische Auffindesituation eines Verstorbenen bei Black Oesophagus

4.4 Ätiologie

4.4.1 Allgemeiner Überblick

Eine Vielzahl von pathophysiologischen Mechanismen mit unterschiedlichen zugrundeliegenden Ätiologien wird zur Erklärung der Entwicklung eines Black Oesophagus in der Literatur angeführt (Tabelle 6).

Assoziierte Erkrankungen/Störungen
gastrooesophagealer Reflux ^{4,6-8,17,20}
Magentorsion ²⁰
Ischämie ^{1,3,10,17,21,22}
Mangelernährung ^{4,17}
Überempfindlichkeit auf Antibiotika ^{23,24}
Virusinfektion ²⁵⁻²⁸
Steve-Johnson-Syndrom ^{29,30}
Hypothermie ²
Verletzungen ¹
Ketoazidose ^{4,31,32}
Alkoholabusus ^{3,8-13}

Tabelle 6: Übersicht über Erkrankungen und Störungen, die mit der Entwicklung eines Black Oesophagus in Verbindung gebracht werden.

In der Literatur wurde ein Fall beschrieben, bei dem der Patient HIV-positiv war und an einer durch *Penicillium chrysogenum* ausgelösten nekrotisierenden Oesophagitis verstarb²⁸. In der vorliegenden Obduktionsstudie war bei einem Betroffenen (Fall-Nr. 3) eine HIV-Infektion bekannt, allerdings gab es keine Anzeichen für einen Zusammenhang mit der Entstehung eines Black Oesophagus.

Heutzutage treten vier der in Tabelle 5 aufgeführten Pathomechanismen in den Vordergrund. Zum einen die ischämische Genese und der gastrooesophageale Reflux als Hauptursachen und zum anderen die Ketoazidose und der chronische Alkoholabusus, die in sehr engem Zusammenhang sowohl untereinander, als auch mit der Entwicklung einer Ischämie stehen. Im Folgenden stehen diese vier Erklärungsansätze zur Diskussion.

4.4.2 Ischämie

In den in der Literatur vorliegenden Kasuistiken wird überwiegend eine ischämische Pathogenese angenommen. Dafür spricht, dass besonders häufig die Mukosa des Oesophagus im distalen Drittel betroffen ist, die eine geringere Blutversorgung aufweist als die proximalen Anteile^{16,33}. Dadurch ist das distale Drittel besonders anfällig für eine ischämisch bedingte Schleimhautnekrose. Ebenfalls den Ansatz einer ischämischen Ursache naheliegend ist das histologische Erscheinungsbild, das dem einer ischämischen Kolitis sehr ähnelt^{34,35}. Auch das Auftreten des Black Oesophagus nach

einer kompletten Unterbindung der Blutversorgung, wie es bei einer Aortenruptur der Fall ist³⁶ spricht für eine ischämische Genese der Erkrankung. Bei Patienten, bei denen endoskopisch ein Black Oesophagus diagnostiziert wurde und die Hämodynamik-stabilisierende Medikamente erhielten, regenerierte sich die Schleimhaut nach kurzer Zeit wieder^{4,21}.

Als zugrundeliegenden Mechanismus gibt es wiederum verschiedene Ansätze: Minderdurchblutung durch Schock, Arteriosklerose, thrombotische Verschlüsse oder Hypotonie.

Haviv et al. (1996) berichteten von einem Fall, bei dem im Rahmen eines Schocks ein Black Oesophagus auftrat²¹. Der Patient war ein 83-jähriger Mann, der im Schockzustand stationär aufgenommen wurde. Im Verlauf verlor er über eine Magensonde hellrotes Blut und wurde daraufhin gastroskopiert. Dabei stellte sich die oesophageale Mukosa komplett schwarz verfärbt bei unauffälligem Befund der Magenschleimhaut dar. Nach hämodynamischer Stabilisierung erfolgte eine Kontrollgastroskopie, in der sich eine großflächige Umwandlung der oesophagealen Schleimhaut in Granulationsgewebe zeigte.

In der vorliegenden Studie lag in vier Fällen ein Blutverlust über 500 ml, in einem Fall sogar von 2000 ml, vor. In diesen und sieben weiteren Fällen mit niedrigerem Blutverlust wurde eine Anämie der inneren Organe festgestellt (Tabelle 2). Blutverluste in diesem Ausmaß gehen mit einem hohen Risiko der Entwicklung eines hypovolämen Schocks und in Folge dessen eines ischämischen Geschehens einher.

Eine Arteriosklerose konnte in verschiedenen Schweregraden bei der vorliegenden Studie in 22 Fällen festgestellt werden. Thrombotische Verschlüsse oder Mikrothrombosierungen waren weder autoptisch noch bei der histologischen Untersuchung nachweisbar.

Grudell (2006) hält eine Hypotonie für die entscheidende Ursache, da Williams und Payne (1982) gezeigt hätten, dass lange Abschnitte des Oesophagus segmental von der Blutversorgung abgetrennt werden können und aufgrund ihrer umfangreichen intramuralen Gefäßversorgung trotzdem nicht nekrotisieren, sondern lebensfähig bleiben^{17,37}.

4.4.3 Ketoazidose und Alkoholabusus

In den letzten Jahren wurde zunehmend der chronische Alkoholabusus mit dem Krankheitsbild des Black Oesophagus in Verbindung gebracht. In sehr engem Zusammenhang damit ist die ebenfalls unter Verdacht stehende Stoffwechsellage Ketoazidose zu sehen. Dabei handelt es sich um eine Form der metabolischen Azidose, bei der die Anhäufung von Ketonkörpern zu einem erniedrigten pH-Wert im Blut führt. Ketonkörper werden durch eine gesteigerte Lipolyse bei katabolen Stoffwechsellagen vermehrt gebildet. Liegt ursächlich ein entgleister Diabetes mellitus bei langanhaltendem absoluten Insulinmangel vor, spricht man von einer diabetischen Ketoazidose (DKA), die unbehandelt zum Coma diabeticum und zum Tode führt. Eine alkoholische Ketoazidose (AKA) tritt typischerweise bei Personen mit chronischem Alkoholabusus nach starkem Rauschtrinken auf. Es kommt auch häufig zu heftigem Erbrechen und dadurch zu einem starken Flüssigkeitsverlust, der unter anderem zu einem der typischen klinischen Symptome, dem Hypotonus führt, der selbst wiederum einen Risikofaktor für den Black Oesophagus durch Ischämie darstellt^{8,38}.

Ethanol wird in der Leber von der Alkoholdehydrogenase und der Aldehyddehydrogenase über Acetaldehyd zu Acetat abgebaut. Das Verhältnis von NAD/NADH steigt an und hemmt die hepatische Gluconeogenese. Daraus resultiert eine erhöhte Synthese der Ketonkörper Beta-Hydroxybutyrat (BHB) und Acetacetat (AcAc) und es kommt zu einer AKA. Das Verhältnis BHB/AcAc steigt währenddessen von 3:1 auf 9:1 an³⁹.

Hinzu kommt eine Erhöhung der Ketonkörpersynthese durch die Mangelernährung, die ebenfalls als mögliche Ursache für den Black Oesophagus genannt wird. Alkoholabhängige Personen ernähren sich in den allermeisten Fällen nicht ausgewogen und decken ihren Kalorienbedarf über die Alkoholzufuhr. In Folge dessen kommt es gegenregulatorisch zu einer erhöhten Ausschüttung von Katecholaminen, Cortisol, Wachstumshormonen und Glukagon, die eine erhöhte Freisetzung von Fettsäuren bewirkt, die in der Leber ebenfalls zu Ketonkörpern umgewandelt werden³⁸. Die Plasmakonzentration an freien Fettsäuren ist bei einer AKA um ein Vielfaches höher als bei einer DKA³⁹.

Die AKA zeichnet sich bei toxikologischen Untersuchungen durch geringe oder auch nicht nachweisbare Blutalkoholkonzentrationen aus³⁸. In einer Studie zur Untersuchung der postmortalen Beziehung zwischen BHB, AcAc und Ethanol bei AKA zeigte sich,

dass in 59% der Fälle mit einer hohen BHB-Konzentration kein Ethanol nachgewiesen werden konnte⁴⁰.

In der vorliegenden Studie konnten in 15 Fällen bei der Obduktion Zeichen des chronischen Alkoholabusus, wie Leberverfettung und Pankreasfibrose festgestellt werden. Die toxikologischen Ergebnisse ließen nur in sieben Fällen den sicheren Schluss auf eine Alkoholisierung der Betroffenen kurz vor dem Todeseintritt zu. Da jedoch bei einer AKA ein Ethanolnachweis nicht zwangsläufig positiv sein muss und die Ketonkörper im Blut nicht bestimmt wurden, ist es möglich, dass in einigen Fällen eine AKA unerkannt geblieben ist.

Verschiedene experimentelle Studien haben unterschiedliche zelluläre Wirkungen der Ketonkörper untersucht. An der Lunge konnte festgestellt werden, dass BHB die Aktivität des endothelialen Angiotensin-Converting-Enzymes (eACE) verringert und es dadurch zu massiven Blutungen und einer Infiltration von neutrophilen Granulozyten in die Alveolen und ins Interstitium kommt⁴¹. eACE ist im Oesophagus zwar nicht vorhanden, doch führt BHB in der Lunge zu den gleichen Symptomen wie beim Black Oesophagus.

In einer anderen Studie konnte nachgewiesen werden, dass sowohl BHB als auch AcAc den Ca^{2+} -Einstrom und die Sekretion von Endothelin-1 und von vascular endothelial growth factor (VEGF) erhöhen und somit zu einer Vasokonstriktion und einer veränderten Durchlässigkeit der Gefäße führen⁴². Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine weitere Studie. Danach stimulieren geringe BHB-Konzentrationen die Zellproliferation, höhere hingegen triggern den Ca^{2+} -Einstrom und wirken der Zellproliferation entgegen⁴³.

Überträgt man diese Ergebnisse auf oesophageale Gefäße, könnte die Folge einer länger anhaltenden erhöhten Ketonkörperkonzentration eine Vasokonstriktion sein, die zu einer Hypoperfusion der Schleimhaut mit daraus resultierender Nekrose führt. Durch die verminderte Zellproliferation nimmt die Regeneration der Mukosa ab und es könnte sich ein Black Oesophagus daraus entwickeln.

Diese pathophysiologischen Mechanismen lassen sich auch auf die diabetische Ketoazidose (DKA) übertragen, jedoch mit dem Unterschied der erheblich niedrigeren

Konzentration an freien Fettsäuren im Plasma und der somit stark verringerten Ketonkörpersynthese³⁹. Es ist anzunehmen, dass das Ausmaß der mukosalen Schädigung bei einer DKA geringer ist als bei einer AKA. Desweiteren kommt es auch bei einer DKA durch osmotische Diurese zu einem hypotonen Kreislaufzustand mit Minderdurchblutung und Ischämie von Organen³⁹. Somit kann auch das geringere Ausmaß der Schädigung bei einer DKA bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren ausreichend sein, um eine Entstehung eines Black Oesophagus zu begünstigen.

4.4.4 Reflux

Weit verbreitet ist der Erklärungsansatz, dass die Oesophagusschleimhaut durch den Reflux von Mageninhalt geschädigt wird und es dadurch zur Entstehung eines Black Oesophagus kommt^{4,6-8,20}. Dafür spricht, dass die Schleimhautnekrose scharf am Übergang zur Magenschleimhaut endet³. Diese weist im Vergleich mit der Oesophagusschleimhaut einerseits wirkungsvollere Schutzmechanismen gegen die reizenden Substanzen auf und verfügt andererseits über potentere Reparaturmechanismen. Diese ermöglichen es, innerhalb von Stunden Schäden zu beheben, während dies bei der oesophagealen Schleimhaut wenige Tage dauert⁴⁴.

Dabei kommen der Salzsäure und dem Pepsin die größte Bedeutung zu. An tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass Salzsäure allein keinen schädigenden Einfluss auf die oesophageale Mucosa hat, während es in Kombination mit Pepsin bei pH-Werten im sauren Bereich zu Veränderungen der mukosalen Permeabilität und dadurch zu deutlichen Schleimhautschädigungen kam⁴⁵.

Durch einen transpylorischen Reflux von duodenalem Inhalt, bekannt als duodenogastraler Reflux (DGR), kommt es im Magen zur Beimischung von Gallensäuren und dem vom Pankreas exogen sezernierten Trypsin⁴⁵. DGR tritt in der Regel postprandial und nachts auf und zeigt eine starke Assoziation mit dem Auftreten von Ulcera, Gastritis und auch von Oesophagitis⁴⁵. Das Ausmaß der mukosalen Schädigung ist stark vom Konjugationszustand der Gallensäuren und vom pH-Wert abhängig. Konjugierte Gallensäuren sind am aggressivsten im sauren pH-Bereich, während unkonjugierte Gallensäuren die größten Schäden bei neutralem pH-Wert bewirken. Trypsin weist die höchste Enzymaktivität ebenfalls bei neutralen pH-Werten auf⁴⁵. Viele dieser Substanzen beeinflussen auch gegenseitig ihre Wirkungen. So

hemmt Salzsäure die Wirkung von Trypsin, während unkonjugierte Gallensäuren die Wirkung von Trypsin noch verstärken⁴⁵.

Dies zeigt, dass die Schädigung der Mukosa einerseits vom vorherrschendem pH-Wert abhängig ist und andererseits das Ausmaß auch von den Wechselwirkungen zwischen den unterschiedlichen Substanzen mitbestimmt wird.

Der Schädigungsmechanismus ist je nach Substanz verschieden.

Die Enzyme Pepsin und Trypsin entfalten ihre volle proteolytische Wirkung in ihrem jeweiligen pH-Optimum an den Epithelzellen der Mukosa. Durch die Spaltung von sowohl oberflächlichen als auch interzellulären Strukturen verlieren die Zellen ihren Zusammenhalt und ihre Integrität.

Salzsäure bewirkt eine erhöhte Konzentration von Protonen in den Epithelzellen, die zum einen die basolateral gelegene Na⁺/K⁺-ATPase hemmt und zum anderen eine Na⁺-Pumpe aktiviert. Dies bewirkt einen intrazellulären Anstieg von Natrium mit darauffolgender Zunahme des Zellvolumens durch osmotischen Wassereinstrom bis zum Zelltod.

Der Schädigungsmechanismus der Gallensäuren ist noch nicht umfassend bekannt. Nachweislich gelangen sie durch ihren lipophilen Charakter durch Transzytose in den intramukosalen Raum, in dem sie zu Schädigungen der Membranen führen⁴⁵. Da konjugierte Gallensäuren nicht ionisiert und somit lipophiler sind, erklärt dies die Beobachtung, dass sie im sauren pH-Bereich zu größeren Schäden führen als bei neutralen pH-Werten. Während der Transzytose erfolgt intrazellulär eine Ionisierung, wodurch eine Ausschleusung aus der Zelle verhindert wird und die Gallensäuren im mukosalen Gewebe verbleiben und dauerhaft zu Schädigungen führen⁴⁵.

Die gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD) ist als eine sehr weit verbreitete gastrointestinale Störung häufig mit der Folge einer Oesophagitis oder eines Barrett-Oesophagus verbunden. Die Prävalenz wird in Westeuropa auf etwa 10-20% geschätzt, wobei moderate oder schwere Refluxsymptomen in Deutschland bei 18% der Bevölkerung auftreten. Die Häufigkeit steigt mit dem Alter an und beträgt in der Altersgruppe der 60- bis 69-Jährigen 25%⁴⁶. Einer der bedeutendsten Risikofaktoren ist der Alkoholkonsum, der nachweislich den Tonus des unteren Oesophagussphinkters senkt und somit einen gastroösophagealen Reflux begünstigt¹⁶.

Überträgt man diese Zahlen auf die Daten der vorliegenden Studie, ist davon auszugehen, dass in mindestens einem Viertel der Fälle ein moderater bis schwerer

gastroösophagealer Reflux aufgetreten ist. In Anbetracht der Tatsache, dass in etwa 50% der Fälle ein chronischer Alkoholabusus vorlag (Tabelle 2), ist anzunehmen, dass der Anteil von GERD noch um einiges höher liegt als die durchschnittlichen 25%.

Bei der histopathologischen Untersuchung waren in keinem der Präparate Zeichen einer Barrett-Schleimhaut zu erkennen.

4.5 Schlussfolgerungen

Der Black Oesophagus stellt eine mögliche, wenn auch seltene, Ursache des plötzlichen Todes dar. Insbesondere bei verdächtiger medizinischer Vorgeschichte und hämatinierter Flüssigkeit im Gastrointestinaltrakt muss er schon bei der äußeren Leichenschau differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden, ebenso wie in der klinischen Tätigkeit bei einer unklaren oberen gastrointestinalen Blutung, denn die Letalität ist im Vergleich zu anderen möglichen Ursachen für die Symptome relativ hoch.

Die Pathogenese bleibt ungeklärt, allerdings scheinen eine Ischämie der Oesophagusschleimhaut, besonders im Zusammenhang mit chronischem Alkoholabusus und einer ketoazidotischen Stoffwechsellage, sowie der Reflux von Mageninhalt ätiologisch von großer Bedeutung zu sein.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine rein retrospektive Obduktionsstudie eines sehr seltenen und wenig bekannten Krankheitsbildes. Daraus ergibt sich zum einen die Schwierigkeit, dass nur sehr wenige Fälle zur Charakterisierung herangezogen werden konnten. In dieser Studie wurden nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien 31 Fälle analysiert, die aufgrund der geringen Anzahl keine hohe Repräsentativität aufweisen können. In Anbetracht der Tatsache, dass seit 1967 nur 112 weitere Fälle in der Literatur beschrieben worden sind, stellt die Anzahl von 31 Fällen, die innerhalb von fünf Jahren auftraten, einen beachtlichen Anteil gegenüber der Gesamtheit der bisher in der Literatur veröffentlichten Fälle dar. Außerdem ist zu bedenken, dass bisher nur sieben Fälle beschrieben worden sind, bei denen der Black Oesophagus autoptisch diagnostiziert wurde^{2,10,22}.

4.6 Ausblick

Der Black Oesophagus findet in der Gastroenterologie zunehmend Beachtung. Einerseits kommt es durch die häufigere Verwendung der Endoskopie in der Diagnostik zur häufigeren Diagnosestellungen eines Black Oesophagus⁴⁷, andererseits zu steigenden Veröffentlichungen von Kasuistiken in der Literatur, die das Interesse durch die bisher nur in Ansätzen verstandene Ätiologie und die beeindruckenden Befunde wecken.

5. Zusammenfassung

Der Black Oesophagus ist ein äußerst seltenes Krankheitsbild. Seit seiner Erstbeschreibung im Jahr 1967 wurden weltweit nur 112 Fälle vorwiegend in kasuistischer Form in der Literatur veröffentlicht. In nur sieben Fällen wurde die Diagnose des Black Oesophagus bisher autoptisch gestellt. In der vorliegenden retrospektiven Obduktionsstudie werden 31 Fälle von Black Oesophagus, die innerhalb von fünf Jahren an den beiden rechtsmedizinischen Instituten in Berlin obduziert wurden, makroskopisch, histologisch und toxikologisch charakterisiert.

Makroskopisch erscheint die oesophageale Schleimhaut über die gesamte Zirkumferenz schwarz pigmentiert. Histologisch ist eine komplette Nekrose der Mukosa für die Erkrankung charakteristisch. Typischerweise ist das distale Schleimhautdrittel betroffen und zeigt eine scharfe Abgrenzung zur Magenschleimhaut am oesophago-gastralen Übergang. Nach proximal ist eine Ausbreitung der Nekrose bis über die gesamte Länge des Oesophagus möglich.

Der Pathomechanismus ist noch immer unklar. Es scheint eine heterogene Ätiologie zugrunde zu liegen, die auf der Kombination von einer Ischämie der Schleimhaut und einer direkt reizenden Wirkung des Mageninhaltes beruht, sowie auf verringerten mukosalen Schutzmechanismen und erniedrigter Regenerationsfähigkeit des mukosalen Gewebes. Insbesondere die Stoffwechsellage Ketoazidose ist hinsichtlich ihrer ursächlichen Bedeutung vermehrt in den Fokus gerückt.

Diese Studie zeigt, dass es offensichtlich einen engen Zusammenhang zwischen chronischem Alkoholabusus, der Entwicklung einer Ketoazidose und der Entstehung eines Black Oesophagus gibt.

In den letzten Jahren wurde das Krankheitsbild des Black Oesophagus zunehmend bekannter und damit auch immer häufiger diagnostiziert. Als Differentialdiagnose bei einer unklaren oberen gastrointestinalen Blutung, besonders in Verbindung mit einer verdächtigen medizinischen Vorgeschichte, sollte der Black Oesophagus sowohl im klinischen Alltag als auch postmortal bereits bei der äußeren Leichenschau stets in Betracht gezogen werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Goldenberg SP, Wain SL, Marignani P. Acute necrotizing esophagitis. *Gastroenterology* 1990;98:493-6.
2. Brennan JL. Case of extensive necrosis of the oesophageal mucosa following hypothermia. *Journal of clinical pathology* 1967;20:581-4.
3. Day A, Sayegh M. Acute oesophageal necrosis: a case report and review of the literature. *Int J Surg* 2010;8:6-14.
4. Ben Soussan E, Savoye G, Hochain P, et al. Acute esophageal necrosis: a 1-year prospective study. *Gastrointestinal endoscopy* 2002;56:213-7.
5. Augusto F, Fernandes V, Cremers MI, et al. Acute necrotizing esophagitis: a large retrospective case series. *Endoscopy* 2004;36:411-5.
6. Lacy BE, Toor A, Bensen SP, Rothstein RI, Maheshwari Y. Acute esophageal necrosis: report of two cases and a review of the literature. *Gastrointestinal endoscopy* 1999;49:527-32.
7. Moreto M, Ojembarrena E, Zaballa M, Tanago JG, Ibanez S. Idiopathic acute esophageal necrosis: not necessarily a terminal event. *Endoscopy* 1993;25:534-8.
8. Katsinelos P, Pilpilidis I, Dimiropoulos S, et al. Black esophagus induced by severe vomiting in a healthy young man. *Surgical endoscopy* 2003;17:521.
9. Khan AM, Hundal R, Ramaswamy V, Korsten M, Dhuper S. Acute esophageal necrosis and liver pathology, a rare combination. *World journal of gastroenterology : WJG* 2004;10:2457-8.
10. Tsokos M, Herbst H. Black oesophagus: a rare disorder with potentially fatal outcome. A forensic pathological approach based on five autopsy cases. *International journal of legal medicine* 2005;119:146-52.
11. Yamauchi J, Mitsufuji S, Taniguchi J, et al. Acute esophageal necrosis followed by upper endoscopy and esophageal manometry/pH test. *Digestive diseases and sciences* 2005;50:1718-21.
12. Saftoiu A, Cazacu S, Kruse A, Georgescu C, Comanescu V, Ciurea T. Acute esophageal necrosis associated with alcoholic hepatitis: is it black or is it white? *Endoscopy* 2005;37:268-71.

13. Endo T, Sakamoto J, Sato K, et al. Acute esophageal necrosis caused by alcohol abuse. *World journal of gastroenterology : WJG* 2005;11:5568-70.
14. Schiebler TH, Korf H-W. *Anatomie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007.
15. Sobotta J. *Atlas Histologie. Zytologie, Histologie und Mikroskopische Anatomie*. München: Elsevier; 2005.
16. Gurvits GE. Black esophagus: acute esophageal necrosis syndrome. *World journal of gastroenterology : WJG* 2010;16:3219-25.
17. Grudell AB, Mueller PS, Viggiano TR. Black esophagus: report of six cases and review of the literature, 1963-2003. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE* 2006;19:105-10.
18. Altenburger DL, Wagner AS, Li S, Garavaglia J. A case of black esophagus with histopathologic description and characterization. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2011;135:797-8.
19. Jacobsen NO, Christiansen J, Kruse A. Incidence of oesophageal necrosis in an autopsy material. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica* 2003;111:591-4.
20. Kram M, Gorenstein L, Eisen D, Cohen D. Acute esophageal necrosis associated with gastric volvulus. *Gastrointestinal endoscopy* 2000;51:610-2.
21. Haviv YS, Reinus C, Zimmerman J. "Black esophagus": a rare complication of shock. *The American journal of gastroenterology* 1996;91:2432-4.
22. Lee KR, Stark E, Shaw FE. Esophageal infarction complicating spontaneous rupture of the thoracic aorta. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1977;237:1233-4.
23. Mangan TF, Colley AT, Wytock DH. Antibiotic-associated acute necrotizing esophagitis. *Gastroenterology* 1990;99:900.
24. Kikendall JW, Friedman AC, Oyewole MA, Fleischer D, Johnson LF. Pill-induced esophageal injury. Case reports and review of the medical literature. *Digestive diseases and sciences* 1983;28:174-82.
25. Cattan P, Cuillerier E, Cellier C, et al. Black esophagus associated with herpes esophagitis. *Gastrointestinal endoscopy* 1999;49:105-7.
26. Nagri S, Hwang R, Anand S, Kurz J. Herpes simplex esophagitis presenting as acute necrotizing esophagitis ("black esophagus") in an immunocompetent patient. *Endoscopy* 2007;39 Suppl 1:E169.

27. Barjas E, Pires S, Lopes J, et al. Cytomegalovirus acute necrotizing esophagitis. *Endoscopy* 2001;33:735.
28. Hoffman M, Bash E, Berger SA, Burke M, Yust I. Fatal necrotizing esophagitis due to *Penicillium chrysogenum* in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 1992;11:1158-60.
29. Zweiban B, Cohen H, Chandrasoma P. Gastrointestinal involvement complicating Stevens-Johnson syndrome. *Gastroenterology* 1986;91:469-74.
30. Mahe A, Keita S, Blanc L, Bobin P. Esophageal necrosis in the Stevens-Johnson syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1993;29:103-4.
31. Kim YH, Choi SY. Black esophagus with concomitant candidiasis developed after diabetic ketoacidosis. *World journal of gastroenterology : WJG* 2007;13:5662-3.
32. Carter RR, Coughenour JP, Van Way CW, 3rd, Goldstrich J. Acute esophageal necrosis with pneumomediastinum: a case report. *Missouri medicine* 2007;104:276-8.
33. Swigart LL, Siekert RG, et al. The esophageal arteries; an anatomic study of 150 specimens. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1950;90:234-43, illust.
34. Marston A, Pheils MT, Thomas ML, Morson BC. Ischaemic colitis. *Gut* 1966;7:1-15.
35. Ottinger LW. Mesenteric ischemia. *The New England journal of medicine* 1982;307:535-7.
36. Minatoya K, Okita Y, Tagusari O, Imakita M, Yutani C, Kitamura S. Transmural necrosis of the esophagus secondary to acute aortic dissection. *The Annals of thoracic surgery* 2000;69:1584-6.
37. Williams DB, Payne WS. Observations on esophageal blood supply. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic* 1982;57:448-53.
38. Ngatchu T, Sangwaiya A, Dabiri A, Dhar A, McNeil I, Arnold JD. Alcoholic ketoacidosis with multiple complications: a case report. *Emergency medicine journal : EMJ* 2007;24:776-7.
39. Kraut JA, Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2008;3:208-25.

40. Elliott S, Smith C, Cassidy D. The post-mortem relationship between beta-hydroxybutyrate (BHB), acetone and ethanol in ketoacidosis. *Forensic science international* 2010;198:53-7.
41. McCloud LL, Parkerson JB, Freant L, Hoffman WH, Catravas JD. beta-hydroxybutyrate induces acute pulmonary endothelial dysfunction in rabbits. *Experimental lung research* 2004;30:193-206.
42. Isales CM, Min L, Hoffman WH. Acetoacetate and beta-hydroxybutyrate differentially regulate endothelin-1 and vascular endothelial growth factor in mouse brain microvascular endothelial cells. *Journal of diabetes and its complications* 1999;13:91-7.
43. Cheng S, Wu Q, Yang F, Xu M, Leski M, Chen GQ. Influence of DL-beta-hydroxybutyric acid on cell proliferation and calcium influx. *Biomacromolecules* 2005;6:593-7.
44. Long JD, Orlando RC. Anatomy, histology, embryology, and developmental anomalies of the esophagus. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Gastrointestinal and liver disease*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006: 841-853
45. Vaezi MF, Singh S, Richter JE. Role of acid and duodenogastric reflux in esophageal mucosal injury: a review of animal and human studies. *Gastroenterology* 1995;108:1897-907.
46. Kulig M, Nocon M, Vieth M, et al. Risk factors of gastroesophageal reflux disease: methodology and first epidemiological results of the ProGERD study. *Journal of clinical epidemiology* 2004;57:580-9.
47. Singh D, Singh R, Laya AS. Acute esophageal necrosis: a case series of five patients presenting with "Black esophagus". *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology* 2011;30:41-5.

Danksagung

Für die Bereitstellung des Themas, sowie Gespräche und Hilfestellung während der Erstellung dieser Dissertation möchte ich Herrn Prof. Dr. Michael Tsokos danken.

Erklärung

„Ich, Katharina Möller, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Phänomenologie und Pathomorphologie tödlich verlaufender Fälle von Black Oesophagus“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

Publikationsliste

Möller K, Rießelmann B, Tsokos M. Schwarze Schilddrüse. Rechtsmedizin 2011; 21:557-560