

Chromoendoskopie vs. Zoomendoskopie

M. Jung
A. Hoffman

Chromoendoscopy vs. Zoomendoscopy

Färbemethoden wurden in Japan in den 80er Jahren entwickelt, um mukosale Veränderungen früher Karzinome leichter zu diagnostizieren. Mit der herkömmlichen Fiberglasendoskopie waren die Erfolge bescheiden. Elektronische Chip-Endoskope, deren technologische Verfeinerung von Bildgröße und Detailerkennung sowie die Einbeziehung neuer Färbesubstanzen haben der Färbetechnik einen neuen Stellenwert eingeräumt. Hochauflösende (High-Resolution, HR)-Endoskopie mit gleichzeitiger Intra-vitalfärbung ist als Chromoendoskopie definiert (7). Eine weitere Steigerung wird durch Magnifikations- oder Zoomendoskope realisiert, die einen 100- bis 150fachen Vergrößerungseffekt besitzen. Auch für diese werden Farbstoffe benötigt. Chromoendoskopie und Zoomendoskopie sind daher keine konkurrierenden Verfahren. Diskutiert wird aber derzeit der diagnostische Gewinn durch Magnifikations- gegenüber High-Resolution-Instrumenten alleine und der Einsatz der Vergrößerungsendoskopie in Zukunft.

Grundlagen

Die Auflösung eines Bildes ist abhängig von der Fähigkeit, zwei eng zusammenliegende Punkte als Einzelpunkte zu erkennen. Während High-Resolution-Endoskopie Auflösung und Detailerkennung verbessert, vergrößern Zoomendoskope das endoskopisch sichtbare Bild. Die Auflösung in elektronischen Endoskopen ist definiert als Funktion der Pixeldichte, die durch einen CCD-Chip (High-Pixel-Density-Chip) realisiert wird (13). Während der Chip bereits die Oberfläche des Verdauungstraktes leicht vergrößert, kann das Zoomendoskop die Vergrößerung zwischen 100- und 150fach verstärken. Dieser Effekt wird durch eine manuell einstellbare Linse individuell ermöglicht. Bereits mit der High-Resolution-Endoskopie und oberflächenverstärkenden Farben lassen sich Vergrößerungs- und Detaileffekte erzielen, die weit über die Möglichkeiten der konventionellen Fibereendoskopie oder der elektronischen Endoskopie der ersten Generation hinausgehen. Die Chromoendoskopie hat daher eine Fülle von Informationen über Veränderungen der mu-

kosalen Oberfläche erbracht. Insbesondere sind die Kenntnisse über die Struktur flacher Polypen erweitert worden.

Die Gruppe um Kudo hat das makroskopische Erscheinungsbild von kolorektalen Polypen systematisch beschrieben und damit die Informationsfülle strukturiert (11). In ihrer Pit-Pattern-Klassifikation, die eine endoskopisch-histologische Beurteilung nach dem Grübchen- und Faltenmuster vorsieht, werden 5 verschiedene Typen unterschieden (**Abb. 1**). Während Typ I und II benignen Läsionen zugeordnet werden und die normale Kolonschleimhaut oder hyperplastische Polypen wiedergeben, repräsentieren die Veränderungen Typ III bis V neoplastische, adenomatöse und karzinomatöse Strukturen. Die Pit-Pattern-Klassifikation wurde daher wiederholt zur mikroskopischen Vorhersage von flachen Adenomen herangezogen. Sie dient als Grundlage für die endoskopische Einschätzung der Dignität.

Als Farbstoffe eignen sich Indigokarmin (0,1–1,0%) oder Methylenblau (0,1–1,0%). Während ersteres sich in den Grübchen und Falten der Zotten des Verdauungstraktes anfüllt und so eine Oberflächenverstärkung bewirkt, wird letzteres aktiv vom intestinalen Gewebe resorbiert. Der plastische Effekt ist bei Indigokarmin stärker, bei Methylenblau werden die Grenzen einer Läsion deutlicher herausgehoben.

kurzgefasst: Chromoendoskopie mit hochauflösenden Endoskopen und Farbaufsprüfung hebt das Schleimhautrelief im Verdauungstrakt hervor. Chromo- und Zoomendoskopie lassen daher eine Aussage über die Dignität von Polypen zu.

High-Resolution- und Zoomendoskopie im Kolorektum

Die Pit-Pattern-Klassifikation von 1996 beruhte auf der Einführung von hochauflösenden Optiken und der ersten Generation von Zoomendoskopen (11). Ein Vergleich beider Endoskopiesysteme fand zunächst nicht statt. Dies haben Konishi et al. in einer

Institut

Klinik für Innere Medizin und Gastroenterologie, St. Hildegardis-Krankenhaus, Katholisches Klinikum Mainz

Korrespondenz

Prof. Dr. M. Jung · Klinik für Innere Medizin und Gastroenterologie
St. Hildegardis-Krankenhaus, Katholisches Klinikum Mainz · Hildegardstraße 2 · 55131 Mainz

eingereicht: 11.5.2004 · akzeptiert: 9.8.2004

Bibliografie

DOI: 10.1055/s-2004-831393

Dtsch Med Wochenschr 2004; 129:S122–S125 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Typ	Beschreibung	Schema
I	normale, runde Grübchen Vorkommen: normale Schleimhaut	
II	scurrile Grübchen Vorkommen: hyperplastische Schleimhaut	
IIIs	kleine, runde Grübchen Vorkommen: eingesunkene Frühkarzinome	
IIIL	gestreckte, tubular, große Grübchen; Vorkommen: tubuläre Adenome	
IV	gyrierte und gewundene Grübchen; Vorkommen: villöse Adenome	
V	umstrukturierte Oberfläche; Vorkommen: Malignome	

Abb. 1 Pit-Pattern-Klassifikation kolorektaler Polypen (11).

Studie mit Zoom- und konventionellen Videoendoskopen umgesetzt (10). Als Farbstanz kam Indigokarmin (0,2%) zur Anwendung. Die Pit-Pattern-Klassifikation diente als Grundlage für eine Unterscheidung: neoplastisch/nicht neoplastisch. Mit Zoomendoskopen war die Voraussage der Dignität, verglichen mit dem histologischen Befund, signifikant besser (92%) als mit konventioneller Video-Endoskopie (68%). Dass eine Unterscheidung hyperplastischer vs. adenomatöser Dickdarmpolyp mittels Vergrößerungsendoskopie möglich ist, wird durch die Studien der letzten Jahre untermauert (1, 5, 8, 10) (Tab. 1). Der Einsatz dieser Technik ist vor allem bei kleinen und flachen Polypen (± 5 mm) sinnvoll, um zu entscheiden, ob eine Gewebeprobe oder Schlingenabtragung erfolgen soll oder beim hyperplastischen Polypen gar unterbleiben kann. Chromoendoskopie mit High-Resolution-Instrumenten alleine erlaubt schon eine Differenzierung von Polypen nach dem Oberflächenmuster. Als allgemeiner Standard ist dieses Vorgehen noch nicht anerkannt, obwohl sämtliche Studien diesen diagnostischen Zugewinn unterstreichen. Schwierigkeiten in der makroskopischen Einschätzung treten bei Veränderungen im Pit Pattern Typ IIIs mit kurzen und kleinen Grübchen auf, der zur definitiven Erkennung Magnifikationsinstrumente benötigt (Abb. 2). Der Typ IIIs wird häufig bei Adenomen mit hochgradigen intraepithelialen Neoplasien und beim flach eingesunkenen Typ des Frühkarzinoms beobachtet. Er ist mit <5% Häufigkeit relativ selten (11). Studien zur chromoendoskopi-



Abb. 2 Zoomendoskopie mit Indigokarminfärbung (1%): flaches Adenom (Adenom mit leichtgradiger intraepithelialer Neoplasie) Pit Pattern IIIs 10mm rechte Flexur.

Tab. 1 Effekt der Chromo- und Zoomendoskopie auf die Differenzierung kolorektaler Polypen. Unterscheidung makroskopisch hyperplastisch vs. adenomatös (Pit Pattern I-II vs. III-IV) ist möglich.

Literatur	Sensitivität %	Spezifität %
(8)	92	93
(1)	82	82
(10)	97	73
(5)	98	92

schen Diagnostik von Polypen haben sich bislang an der Unterscheidungsmöglichkeit „neoplastisch/nicht neoplastisch“ orientiert. Randomisierte Vergleiche zur Detektionsrate von flachen Kolonläsionen High-Resolution- vs. Zoomendoskopie sind bislang nicht erfolgt.

kurzgefasst: Chromoendoskopie ermöglicht eine makroskopische Diagnose der Polypenstruktur. Diese Erkenntnisse sind in die Pit-Pattern-Klassifikation, eine Einteilung nach dem Grübchen- und Faltenmuster, eingeflossen.

Colitis ulcerosa

Eine entscheidende Verbesserung in der Diagnostik frühneoplastischer Veränderungen bei Colitis ulcerosa durch Chromoendoskopie wurde 2003 beschrieben (6). Bislang setzten die klassischen Richtlinien bei Patienten mit langjähriger ausgehnter Colitis die kontinuierliche ungezielte Biopsie des Kolons im 10 cm-Abstand voraus. Mittels dieser Massenbiopsie sollte eine möglichst hohe Trefferquote an Dysplasien erzielt werden. Dysplastische Veränderungen werden bei Colitiskranken im entzündlich veränderten Epithel als sog. DALMs (dysplasiassozierte Läsionen und Massen) angetroffen oder als Läsionen, die makroskopisch als benignes sporadisches Adenom imponieren. Während Adenome durch endoskopische Schlingenektomie entfernt werden können, gilt bei Diagnose von DALMs die (Prokto-)Kolektomie als Therapie der Wahl. Die makroskopische Diagnose von DALMs ist mit konventioneller Endoskopie kaum möglich.

Kiesslich et al. haben erstmals in einer randomisierten Studie den Wert der Chromoendoskopie mit Magnifikationsinstrumenten bei Colitiskranken gezeigt (6). Unter Applikation von Methylenblau wurde eine signifikant höhere Anzahl an intrae-



Abb.3 Chromoendoskopie mit Essigsäure (1,5%) und Zoom: a) Barrett-Ösophagus nativ; b) Intestinale Metaplasie, kammartig villöses Relief; c) Gastrales Epithel, typische Zotten und Grübchen.

pithelialen Neoplasien bei Verwendung von Magnifikationsendoskopen im Gegensatz zu konventionellen Videoendoskopie diagnostiziert. Unter 84 Patienten wurden mit Hilfe der Zoomendoskopie 13 mit intraepithelialen Neoplasien erkannt, dagegen nur 6 in der Gruppe der konventionellen Endoskopie. Der diagnostische Gewinn der Chromoendoskopie drückte sich auch in der Trefferquote von gezielten Biopsien im Gegensatz zur ungezielten Gewebeentnahme aus. Die Anwendung von Methylblau (0,1%) erlaubt eine Farbapplikation über größere Flächen und die genaue Abgrenzung von neoplastischen Befunden. Diese Beobachtungen wurden in der Folge auch von japanischen und britischen Autoren bestätigt (4, 15). Rutter führte nacheinander zwei Koloskopien beim gleichen Patienten („back-to-back“) durch, zunächst ohne, im zweiten Untersuchungsgang mit Farbe. Die Dysplasierate konnte in der zweiten Untersuchung dank der Chromoendoskopie leicht gesteigert werden. Die Studie wurde mit hochauflösenden Instrumenten vorgenommen (15).

Das Kolorektum eignet sich wie kein anderes Organ aufgrund der hohen Prävalenz an flachen und vorgewölbten Polypen für eine Farbuntersuchung mit hochauflösenden oder Zoomendoskopen. Flache und eingesunkene Frühneoplasien wurden erst mit dieser Technik endoskopisch definiert (8). Die Detektionsrate an Dysplasien bei Colitis ulcerosa hat sich durch Chromoendoskopie deutlich steigern lassen.

kurzgefasst: Farbuunterstützte Zoomendoskopie bei Patienten mit langjähriger Colitis ulcerosa zeigt höhere Detektionsraten an Dysplasien (DALM, flache Adenome).

Oberer Verdauungstrakt

Im Ösophagus ist der Stellenwert der Chromoendoskopie noch nicht eindeutig festgelegt. Während im plattenepitheltragenden Teil der Speiseröhre Lugol'sche Färbung zur Detektion und Abtragung eines Frühkarzinoms als Standard gilt, ist der Einsatz von Farbe beim Barrett-Ösophagus umstritten. Prinzipiell müsste mit Zoomendoskopen die intestinale Metaplasie im Barrett-Epithel makroskopisch erkannt werden, da die mukosale Feinstruktur gegenüber gastraler Metaplasie (fundus- oder cardia-ähnliches Epithel) histologisch unterschieden wird, wenn der Endoskopiker dem Pathologen die Lage des Biopsieortes nennt.

Die selektive Anfärbung mit Methylblau und damit die Isolierung von spezialisiertem Epithel in der Barrett-Schleimhaut ist nicht in allen Studien überzeugend dargestellt. Zu viele Einflussgrößen (Konzentration der Färbesubstanz, Applikationsdauer, Vorbehandlung und Schleimauflösung) sowie der Zeitaufwand haben dieser Methode keinen durchschlagenden Erfolg beschert. Mit 1,5%iger Essigsäure lassen sich jedoch Oberflächen schneller und unkomplizierter darstellen. Essigsäure wird aktiv absorbiert, benötigt keine Vorbehandlung und hinterlässt einen Ballonierungseffekt in den Zotten. So können lupenendoskopisch Epithelstrukturen unterschieden werden. In zwei unterschiedlichen Studien (2, 3) wurden die gleichen Oberflächenmuster für die intestinale Metaplasie beschrieben und histologisch abgeglichen. Auch waren die Oberflächenveränderungen für gastrale Metaplasien in beiden Gruppen identisch. Es waren sehr gut kammartige villöse Areale (spezialisiertes Epithel) von punktförmigen schmalen rundlichen Grübchen (Dots – gastrales Epithel) zu unterscheiden (Abb.3). Die Bestimmung des Oberflächenepithels nach der jeweiligen Histologie gelang allerdings nur mit Magnifikationsinstrumenten und einer Vergrößerung um ca. das 100fache. In beiden Studien wurden aber mehrere Epithel-Zwischenformen beschrieben, die keine eindeutige Zuordnung ermöglichten und die Abgrenzung erschwerten. Die Schwierigkeiten stecken also im Detail und damit in einer genauen Differenzierung zwischen gastraler und intestinaler Metaplasie. Eine erste Interobserver-Variabilitätsstudie musste bei diesen Klassifikationsproblemen scheitern (12). Die Treffsicherheit unter Zuhilfenahme der Guelrud-Klassifikation für das Barrett-Epithel zeigte nur unzureichende statistische Werte.

Mit dem beschriebenen Muster hat Sharma dysplastische Veränderungen innerhalb des Barrett-Epithels mit Zoomendoskopen und Indigokarmin entdecken können (16). Allerdings war die Rate an diagnostizierten hochgradigen intraepithelialen Neoplasien mit 100% optimistisch hoch.

Trotz vorhandener Widersprüche geben die derzeitigen Studien zum Barrett-Epithel mit Zoomendoskopen und Farbe (Essigsäure, Indigokarmin) Anlass zum Optimismus. Es stellen sich immer mehr die gleichen Zottenmuster heraus, die histologisch der intestinalen Metaplasie (Barrett-Epithel) entsprechen. Ziel wird sein, Dysplasien innerhalb dieser Zonen mittels Magnifika-

tionsinstrumenten abzugrenzen. Die reine High-Resolution-Endoskopie wird diesem subtilen Anspruch nicht mehr gerecht.

kurzgefasst: Zoomendoskopie und Essigsäure lässt unterschiedliche Epithelstrukturen im Barrett-Ösophagus erkennen. Die diagnostische Sicherheit für die intestinale Metaplasie und Dysplasien ist derzeit noch eingeschränkt.

Komplikationen der Chromoendoskopie

Bislang galten Färbemethoden als komplikationsarm. Allenfalls wurde über eine Grünfärbung des Urins (Methylenblau) berichtet. Lugol-Lösung (Jod/Jodidmischung) wurde Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion vorenthalten. In einer kürzlichen Übersicht hat Olliver auf eine potenzielle Kanzerogenität von Methylenblau-Färbung hingewiesen (14). Die Substanz soll (reversible?) DNA-Schäden bei der Applikation in der Barrett-Mukosa auslösen. Das Studiendesign wies jedoch Probleme auf ebenso wie die 5fach höhere Dosierung, als sie in endoskopischen Studien zur Anwendung kam (9).

Fazit

Hochauflösende und Vergrößerungsendoskopie unter Anwendung von Farben lassen Detailveränderungen in Epithelformationen oder Polypen erkennen. Während für das Kolon der Gewinn durch Zoomendoskopie vor allem bei der Erkennung von Dysplasien bei Colitis ulcerosa besteht, tragen schon High-Resolution-Endoskope zur makroskopischen Identifizierung von (flachen) Polypen bei. Die Chromoendoskopie ohne Zoom hat ihre Grenzen bei der Unterscheidung hyperplastisch/adenomatös im Dickdarm.

Für die Differenzierung des Barrett-Ösophagus werden Magnifikationsinstrumente benötigt, um Epithelien zu differenzieren. Für die Erkennung der intestinalen Metaplasie und in Zukunft für dysplastische Areale im Barrett-Ösophagus reichen High-Resolution-Instrumente nicht mehr aus.

Literatur

- 1 Eisen GM, Kim CY et al. High-resolution chromoendoscopy for classifying colonic polyps: multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 687–694
- 2 Endo T, Awakawa T, Takahashi H et al. Classification of Barrett's epithelium by magnifying Endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 641–647
- 3 Guelrud M, Ehrlich E. Endoscopic classification of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 58–65
- 4 Hata K, Watanabe T, Motoi T, Nagawa H. Pitfalls of pit pattern diagnosis in ulcerative colitis-associated dysplasia. *Gastroenterology* 2004; 126: 374–376
- 5 Hurlstone DP, Cross SS, Adam I, Shorthouse AJ et al. Efficacy of high magnification chromoscopic colonoscopy for the diagnosis of neoplasia in flat and depressed lesions of the colorectum: a prospective analysis. *Gut* 2004; 53: 284–290
- 6 Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, Koehler H et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 880–888
- 7 Kiesslich R, Jung M, DiSario JA, Galle PR, Neurath M. Perspectives of chromo and magnifying endoscopy. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 7–13
- 8 Kiesslich R, Jung M. Magnification endoscopy: does it improve mucosal surface analysis for the diagnosis of gastrointestinal neoplasias? *Endoscopy* 2002; 34: 819–822
- 9 Kiesslich R, Neurath MF. Reply to Olliver, Wild, Sahay. *Letter. Gastroenterology* 2004; 126: 623–624
- 10 Konishi K, Kaneko K et al. A comparison of magnifying and nonmagnifying colonoscopy for diagnosis of colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 48–53
- 11 Kudo S, Kashida H, Tamura T et al. Colonoscopic diagnosis and management of non polypoid early colorectal cancer. *World J Surg* 2000; 24: 1081–1090
- 12 Meining A, Rösch T, Kiesslich R, Muders M et al. Inter- and intra-observer variability of magnification chromoendoscopy for detecting specialized intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction. *Endoscopy* 2004; 36: 160–164
- 13 Nelson DB et al. High resolution and high-magnification endoscopy. Guidelines: Technology Status Evaluation Report. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 864–866
- 14 Olliver JR, Wild CP, Sahay P et al. Chromoendoscopy with methylene blue and associated DNA damage in Barrett's oesophagus. *Lancet* 2003; 362: 373–374
- 15 Rutter MD, Saunders BP, Schofield G et al. Pancolonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut* 2004; 53: 256–260
- 16 Sharma P, Weston AP et al. Magnification chromoendoscopy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's oesophagus. *Gut* 2003; 52: 24–27