

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
(Direktorin: Prof. Dr. Verena Keitel-Anselmino)

Die Implementierung der Endoskopischen Submukosadissektion von Gastrointestinalen Läsionen in einem Westlichen Zentrum: ein Deskriptiver Step–Up–Ansatz

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Brigitte Petrik
aus Vilnius
Marktleuthen 2024

Dokumentationsblatt

Bibliografische Angaben:

Petrik, Brigita:

Die Implementierung der Endoskopischen Submukosadissektion von Gastrointestinalen Läsionen in einem Westlichen Zentrum: ein Deskriptiver Step–Up–Ansatz. – 2024 – 48 Bl., 19 Abb., 3 Tab.

Kurzreferat:

Die endoskopische Submukosadissektion (ESD) stellt eine minimal–invasive endoskopisch–chirurgische Therapieoption zur Behandlung von präkanzerösen und frühkanzerösen Läsionen im Gastrointestinaltrakt dar. Die Technik ermöglicht eine *en–bloc* und R0 Resektion großflächiger Läsionen mit einem Durchmesser von mehr als 2 cm.

Das Hauptziel der vorliegenden Studie bestand darin, die Entwicklung der ESD in einem tertiären Endoskopiezentrums in den Vereinigten Staaten zu evaluieren, indem Implementierungsschritte, unmittelbare Ergebnisse sowie Techniken und Ergebnisse analysiert wurden.

Die Implementierung eines stufenweisen Ansatzes umfasste: 1) Literaturanalyse und Videobeobachtung von ESD–Techniken, 2) Teilnahme an Live–ESD–Kursen, 3) Üben an *ex–vivo* biologischen Modellen, 4) Visiting–Fellowship in einem tertiären ESD–Zentrum (National Cancer Center, Tokio, Japan), 5) Absolvierung eines ESD–Kurses mit Zertifizierung (American Society of Gastrointestinal Endoscopy, USA), 6) Tutoring (Dr. Seiichiro Abe), 7) Der Auszubildende begann, selbständig ESD–Fälle durchzuführen.

Insgesamt wurden 72 ESD–Verfahren innerhalb eines Zeitraums von zwei Jahren durchgeführt. Die durchschnittliche Läsionsgröße betrug 32,3 mm. Die *en–bloc* Resektionsrate lag bei 91,7 % und die vollständige R0 Resektionsrate bei 84,7 %. Die mediane ESD–Behandlungsdauer betrug $57,3 \pm 3,1$ Minuten.

Ein strukturierter Ansatz zur Implementierung und Anwendung der ESD in einem US–amerikanischen Zentrum zeigte, dass ESD sicher und effizient ist.

Schlüsselwörter: endoskopische Submukosa Dissektion, präkanzerösen Läsionen, Frühkarzinome, Implementierung

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Einführung.....	6
1.1. Einführung zum Thema	6
1.2. Anatomische und physiologische Grundlagen	11
1.2.1. Verdauungssystem.....	11
1.2.2. Neoplasien	11
1.2.2.1. Begriff	11
1.2.2.2. Mechanismen und Ursachen	12
1.3. Entwicklung der ESD	14
2. Materialien und Methoden	17
2.1. ESD–Ausbildungsstrategie.....	17
2.2. Beobachtungsstudie	20
2.2.1. Begriffsbestimmungen	20
2.2.2. Technikbeschreibung.....	21
3. Ergebnisse	24
3.1. Klinisch–pathologische Merkmale	25
3.2. Klinische Ergebnisse von ESDs	25
3.3. Komplikationsrate	32
4. Diskussion	33
5. Zusammenfassung	42
6. Literaturverzeichnis.....	43
7. Abbildungs– und Tabellenverzeichnis	48
Danksagung	49
Ehrenerklärung	50
Lebenslauf	51
Anhang	52

Abkürzungsverzeichnis

APC	engl.: Argon plasma coagulation (Argon–Plasma–Koagulation)
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein–Barr–Virus
EMR	Endoskopische Mukosaresektion (Endoskopische Schleimhautresektion)
ER	Endoskopische Resektion
ERHSE	engl.: endoscopic resection after local injection of hypertonic saline–epinephrine (Endoskopische Resektion nach lokaler Injektion von hypertoner Kochsalz–Epinephrin Lösung)
ESD	Endoskopische Submukosadissektion
ERCP	Endoskopisch Retrograde Cholangiopankreatographie
GI	engl.: gastrointestinal (Magen–Darm–Trakt)
HBV	Hepatitis–B–Virus
HPV	Humanes Papillomvirus
HGD	Hochgradige Dysplasie (engl. high grade dysplasia)
IRB	engl.: institutional review board (Ethikkommission)
INR	engl. „international normalized ratio“. Ein Labortest für die Blutgerinnung.
IT–Messer	engl.: Insulation–tipped knife (Messer mit Isolationsspitze)
LGD	engl.: low–grade dysplasia (Niedriggradige Dysplasie)
LSTs	engl.: laterally spreading tumors, lateral ausbreitenden Tumoren
p	engl.: probability value (Wahrscheinlichkeitswert)
POEM	perorale endoskopische Myotomie
r	engl.: Pearson's correlation coefficient (Korrelationskoeffizient nach Pearson)
REDCap	engl.: Research electronic data capture (Elektronische Datenerfassung)

RNDLs	engl.: rectal neoplasia extend to the dentate line (rektale Neoplasien erstrecken sich bis zur Linea dentata)
SD	engl.: standard deviation (Standardabweichung)
SPSS	engl.: Statistical Package vor Social Sciences (Statistik Programmpaket für Sozialwissenschaften)
STER	engl. submucosal tunneling endoscopic resection (endoskopische submukosale Tunnel Resektion)
TT-knife	engl.: triangle-tipped knife (Messer mit dreieckiger Spitze)
USA	engl.: United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)

1. Einführung

1.1. Einführung zum Thema

Die endoskopische Submukosadissektion (ESD) ist eine minimal-invasive chirurgische Behandlung von oberflächlichen Tumoren, präkanzerösen und frühkanzerösen Läsionen im Gastrointestinaltrakt (1). Diese endoskopisch geführte Operationsmethode wurde Ende der 1990er Jahre in Japan entwickelt, klinisch. durchgeführt und weiter verfeinert (2). Das ursprüngliche Konzept der endoskopischen Resektion reicht jedoch bis ins Jahr 1973 zurück. Im Jahr 1973 beschrieben Deyhle und Kollegen erstmals eine endoskopische Schleimhautresektion an Patienten mit kombinierter Technik von submukosaler Injektion und Schlingendiathermie (3). Die Autoren führten sieben komplikationslose Resektionen von sessilen Polypen im Dickdarm durch. Das Konzept der endoskopischen Mukosaresektion (EMR) war geboren. Der Grund für die Einführung von EMR war die Vermeidung von Kolonperforationen, die zu dem Zeitpunkt mit Standard-Schlingen-Resektion-Techniken ziemlich häufig waren. Diese Technik, die ursprünglich eingeführt wurde, um Darmperforationen zu verhindern, entwickelte sich bald zu einer Methode, um die Wahrscheinlichkeit einer *in-toto* bzw. R0-Resektion zu erhöhen. Später adaptierte Dr. Hiromi Shinya diese Methode in Japan (4) und wandte sie 1974 zur Behandlung von frühen Magenkrebsläsionen an (5).

Die erste erfolgreiche Kolonpolypektomie unter Verwendung eines flexiblen Kolonoskops wurde 1969 von Dr. Hiromi Shinya durchgeführt. Dieser bahnbrechende Eingriff stellte einen bedeutenden Fortschritt im Bereich der Gastroenterologie dar, da er eine weniger invasive Methode zur Entfernung potenziell präkanzeröser Polypen aus dem Kolon ermöglichte. Dies war ein wesentlicher Schritt in der Prävention von Darmkrebs. Diese Errungenschaft wurde durch die Entwicklung des faseroptischen Kolonoskops ermöglicht, das Dr. Shinya gemeinsam mit Dr. William Wolff entwickelte. Die Technik war revolutionär, da sie die vollständige Visualisierung des gesamten Kolons und die Entfernung von Polypen ermöglichte, ohne dass invasive chirurgische Eingriffe erforderlich waren (6).

Seitdem haben sich die Polypektomien stetig weiterentwickelt, und bereits 1971 berichteten Deyhle und seine Kollegen über eine von ihnen entwickelte Diathermieschlinge namens "Polypectom" (3). In den folgenden zwei Jahren veröffentlichten Friend und Ottenjahn im Jahr 1972 sowie Deyhle, Demling, Fruhmorgen, Testas und Williams et al im Jahr 1973 weitere Fallserien von Colonpolypektomien (7). Die größte initiale Fallserie der Siebzigerjahre von koloskopischen Polypektomien wurde jedoch von Wolff und Shinya berichtet (8).

Shinya war zudem für die weitere Evolution der "Schlingen-Polyektomie" (engl. snare polypectomy) verantwortlich und entwickelte gemeinsam mit Hiroshi Ichikawa verschiedene Polypektomie-Techniken in den 1970er Jahren. Morgenthal und Kollegen schlussfolgerten daher in einem 2007 veröffentlichten Überblick, dass die koloskopische Polypektomie möglicherweise die bedeutendste aller Entwicklungen in der therapeutischen Endoskopie ist (6).

Die Anwendung der endoskopischen Resektion (ER) bei gastrointestinalen (GI) Neoplasien ist auf Läsionen ohne Risiko einer nodalen Metastasierung begrenzt (9). Sowohl die Polypektomie als auch die endoskopische Mukosaresektion (EMR) bieten aufgrund ihrer minimalinvasiven Natur erhebliche Vorteile für den Patienten. Um jedoch das therapeutische Potenzial dieser Behandlungsansätze zu gewährleisten, ist eine präzise histopathologische Untersuchung der resezierten Proben von entscheidender Bedeutung. Dies liegt daran, dass die Infiltrationstiefe sowie die lymphovaskuläre Invasion des Tumors signifikant mit dem Risiko für Lymphknotenmetastasen assoziiert sind.

Später wurde die submukosale Injektion zur Grundlage der endoskopischen Submukosadissektion – ESD und Tunneling-Techniken (ESD, perorale endoskopische Myotomie – POEM, submukosale Tunneling endoskopische Resektion – STER, etc.). EMR ist jedoch meist auf Läsionen kleiner als 20 mm Durchmesser beschränkt, während ESD die Resektion von wesentlich größeren Läsionen ermöglicht. Dennoch entwickelte sich ESD aus EMR-Techniken, und beide Resektionskonzepte zielen auf eine vollständige Resektion ab, insbesondere die Eliminierung der Tumorlast aus dem Gastrointestinaltrakt, hauptsächlich mit dem Ziel, eine onkologische (R0) Resektion zu erreichen. Für eine genaue Beurteilung der Eignung der Therapie ist eine en bloc Resektion wünschenswerter als eine Stückresektion (engl. „piecemeal resection“) (10).

Die Haupttechnik der endoskopischen submukosalen Dissektion (ESD) besteht darin, eine oberflächliche (Schleimhaut- oder Submukosa-) GI-Läsion von den tieferen Schichten, wie der Muscularis propria, abzutrennen. Zunächst wird diese Trennung der Schichten durch Flüssigkeitsinjektion erreicht. Die Injektion der Flüssigkeit bewirkt ein Anheben und Abfördern der zu resezierenden Läsion (11). Im nächsten Schritt erfolgt die elektrochirurgische Separation der anatomischen Ebenen, wobei die Muscularis propria intakt bleibt und Teile oder die gesamte Submukosa entfernt werden. Dadurch ermöglicht die ESD die *en-bloc*-Resektion von größeren (>2 cm) GI-Neoplasien, die andernfalls eine fragmentierte Resektion mittels EMR-Technik erfordern würde (12).

Die nachfolgende Abbildung veranschaulicht die typische Technik der endoskopischen Submukosadissektion (Abb. 1 S. 8).

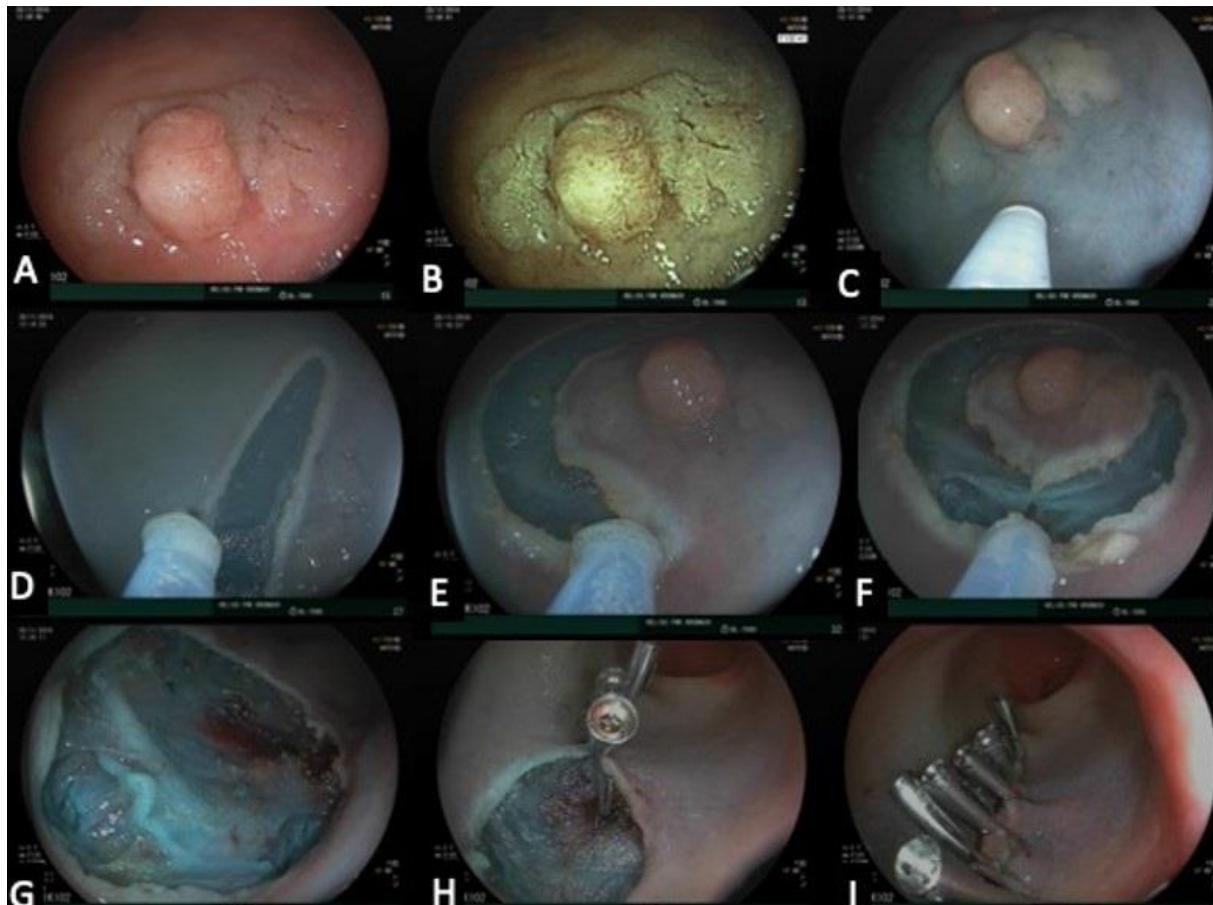


Abb. 1 ESD Technik. A–B: GI-Läsion. In diesem Fall. Ein LST–G–P (laterally spreading tumor, granulär, polypoid). C: Submukosale Flüssigkeitseinspritzung D: Inzision. E. Zirkumferentielle Inzision.–F: Submukosadissektion bzw. elektrochirurgische Trennung der anatomischen Ebenen (Muscularis propria bleibt intakt) G: En bloc Resektion H–I: einsetzen von Metallclips zum Verschluss der Wunde.

Die ESD erfordert meistens keine Vollnarkose, bietet eine schnelle Erholungszeit im Verhältnis zum Umfang der Resektion, benötigt einen kurzen Krankenhausaufenthalt und ist kosteneffizient (13). Da jedoch nur primäre lokale Läsionen und nicht die Lymphknoten entfernt werden, ist es entscheidend, Patienten vor der endoskopischen Resektion auf ein frühes gastrointestinales Karzinom ohne Risiko einer Lymphknotenmetastase zu untersuchen (12). Selbst wenn die endoskopische Resektion einer lokalen Läsion erfolgreich ist, sollte eine chirurgische Resektion in Erwägung gezogen werden, um das Risiko eines Tumorrezidivs und einer Metastasierung zu minimieren, falls histopathologische Risikofaktoren im Zusammenhang mit einem Tumorrezidiv in den Lymphknoten in der endoskopischen Resektionsprobe nachgewiesen werden. Hochauflösende Endoskopie, bildgestützte Endo-

skopie, Chromoendoskopie (einschließlich interventioneller Chromoendoskopie), Vergrößerungsendoskopie, endoskopischer Ultraschall und Computertomographie (CT) werden fallspezifisch eingesetzt, um die klinische Entscheidung für eine endoskopische Resektion zu treffen (14,15). Zudem wurden Modelle entwickelt, die eine hohe Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen bei Patienten vorhersagen können (12,13).

Die folgenden Abbildungen präsentieren verschiedene Endoskopieaufnahmen.

Abb. 2 (S. 9) Chromoendoskopie. Diese Technik verbessert die Sichtbarkeit und den Kontrast von Läsionen, wie Polypen, Entzündungen oder Krebserkrankungen, und ermöglicht somit eine genauere Untersuchung der Schleimhaut und Struktur der Läsion und somit verbessert sich die prä-operative Diagnose. Die Chromoendoskopie kann auch dazu beitragen, flache oder unauffällige Läsionen zu identifizieren, die bei einer herkömmlichen Endoskopie möglicherweise übersehen werden könnten (15).

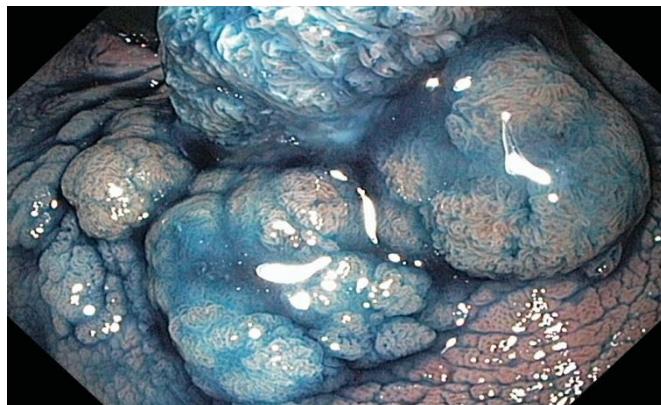


Abb. 2 Chromoendoskopie

Abb. 3A (S. 10) und Abb. 3B (S. 10) Interventionelle Chromoendoskopie. Das Oval zeigt die flache Läsion (Abb. 3A). Die Injektionschromoendoskopie half dabei, die Läsion sichtbar zu machen und auf die vollständige Resektion vorzubereiten.



Abb. 3A Interventionelle Chromoendoskopie. Flache Läsion

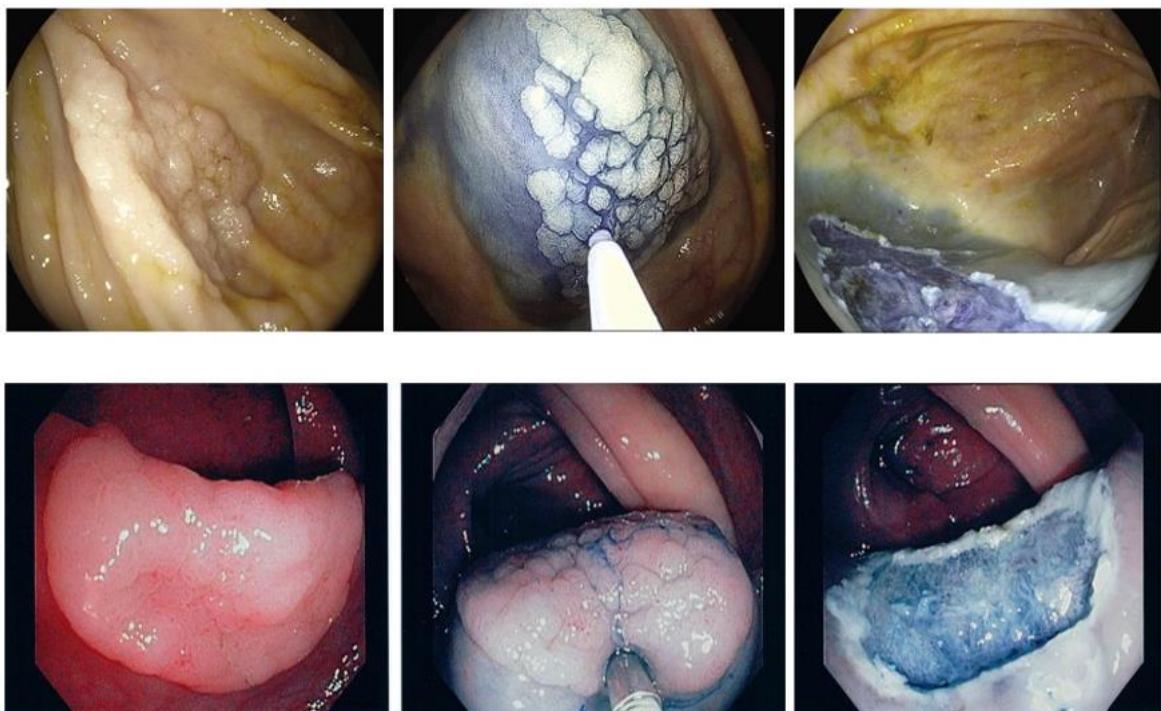


Abb. 3B Interventionelle Chromoendoskopie

Während die ESD in Ostasien rasch eingeführt wurde, hat sich die Routinepraxis im Westen nur langsam durchgesetzt (16). Dennoch gibt es verschiedene Zentren in Europa, Nord– und Südamerika, die ESD durchführen (17,18). Allerdings gibt es in den westlichen Ländern, einschließlich der USA, nach wie vor nur wenige Daten über Strategien zur Umsetzung und Leistung der Lastenteilungsentscheidung.

Das Hauptziel dieser Studie bestand darin, die Entwicklung der ESD in den Vereinigten Staaten durch die Analyse der Implementierungsschritte eines Step-Up-Ansatzes, der unmittelbaren Ergebnisse und der angewandten Techniken zu bewerten. Dazu zählten: Be-

obachtung, Training an *ex-vivo* Modellen, Tutoring (endoskopische submukosale Dissektion unter fachkundiger Anleitung), anschließende eigenständige Durchführung und letztendlich die Fokussierung auf klinische Ergebnisse der Technik.

1.2. Anatomische und physiologische Grundlagen

1.2.1. Verdauungssystem

Das Verdauungssystem setzt sich aus dem Gastrointestinaltrakt sowie den zugehörigen Drüsen (Speicheldrüsen, Leber und Bauchspeicheldrüse) zusammen und bildet eine funktionelle Einheit. Es beginnt mit der Mundhöhle und erstreckt sich als kontinuierliches Rohr bis zum Anus. Das Verdauungssystem umfasst die Mundhöhle, Speiseröhre, Magen, Dünndarm (Zwölffingerdarm, Leerdarm und Krummdarm), Dickdarm und Anus. Seine Hauptaufgabe besteht darin, Nahrung aufzunehmen, zu zerkleinern, zu verwerten und anschließend die unverdaulichen Reste auszuscheiden (19).

Die verschiedenen Organe des Verdauungssystems erfüllen unterschiedliche Funktionen. Die Mundwerkzeuge dienen der Zerkleinerung der Nahrung, um deren Transport zu ermöglichen. Die Speiseröhre hat die Aufgabe, die zerkleinerte Nahrung mit Speichel gleitfähig zu machen, um Verletzungen des Rachens und des Magens zu vermeiden, und fungiert hauptsächlich als Transportkanal. Der Magen ist dafür verantwortlich, die aufgenommene Nahrung in Nahrungsbrei umzuwandeln und mit Magensaft anzureichern. Der Dünndarm und insbesondere der Gallengang haben die Funktion, dem Nahrungsbrei Pankreasssaft beizufügen, um Proteine und Fette im Leerdarm absorbieren zu können. Hier werden auch Vitamine und Wasser aus dem Nahrungsbrei entzogen. Der Dickdarm dient als Speicherort für den Kot und hat zudem die Aufgabe, Wasser und Elektrolyte zu resorbieren. Der Anus bildet den letzten Abschnitt des Verdauungstraktes und ist für die Ausscheidung des Kots zuständig. Zusammenfassend dient das Verdauungssystem der Aufnahme und Verarbeitung von Nahrung (19).

1.2.2. Neoplasien: Mechanismen und Ursachen von Neoplasien: Einführung

1.2.2.1. Begriff

Der Begriff Neoplasie bezieht sich auf eine Anomalie des Zellwachstums und der Zellteilung, die durch folgende Merkmale charakterisiert ist:

- Übermäßige Zellproliferation, die typischerweise, aber nicht immer, eine abnormale Masse oder einen Tumor erzeugt
- Unkoordiniertes Wachstum, das ohne erkennbaren Zweck auftritt
- Persistenz der übermäßigen Zellproliferation und Wachstum, selbst, nachdem der anregende Stimulus, der die Veränderung hervorgerufen hat, entfernt wurde. Die Neoplasie ist ein irreversibler Prozess.

Auf molekularer Ebene stellt Neoplasie eine Störung der wachstumsregulierenden Gene (Protoonkogene und Tumorsuppressorgene) dar. Es entwickelt sich mehrstufig, sodass verschiedene Neoplasien, auch solche mit dem gleichen histologischen Typ, unterschiedliche genetische Veränderungen aufweisen können (20).

Klinisch wird "Neoplasie" häufig aber fälschlicherweise als Synonym für maligne Tumoren verwendet. Das lateinische Wort "Tumor" bedeutet Schwellung und bezieht sich auf einen makroskopisch sichtbaren Prozess. Viele Neoplasien sind jedoch keine "Tumoren" im engeren Sinn, wie zum Beispiel makroskopische Schwellungen oder mikroskopisch sichtbare Gewebeveränderungen (*Carcinoma in situ*). Im klinischen Sprachgebrauch werden diese Feinheiten oft nicht unterschieden und der Begriff "Tumor" wird unabhängig von der Morphologie der Läsion verwendet.

Zur Patientenerklärung: Neoplasie ist eine abnormale Gewebemasse, die entsteht, wenn Zellen stärker wachsen und sich vermehren, als sie sollten, oder wenn sie nicht absterben, wenn sie es sollten. Neoplasien können gutartig (nicht krebsartig) oder bösartig (krebsartig) sein.

1.2.2.2. Mechanismen und Ursachen

Es wurden verschiedene Hypothesen aufgestellt, um Neoplasien zu erklären. Nach dem Konzept des monoklonalen Ursprungs betrifft die anfängliche neoplastische Veränderung eine einzelne Zelle, die sich dann vermehrt und zur Entstehung des Neoplasmas führt. Der monoklonale Ursprung von Neoplasien wurde bei B-Lymphozyten-Neoplasien (B-Zell-Lymphome und Plasmazellmyelome), die Immunglobulin produzieren, sowie bei einigen anderen Tumortypen durch Isoenzymstudien eindeutig nachgewiesen (21).

Onkogene und Tumorsuppressorgene spielen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Neoplasien. Es gibt zwei Hauptkategorien von Genen, die das Zellwachstum regulieren, und eine abnormale Funktion von einem oder beiden kann zur Entwicklung von Neoplasien führen. Protoonkogene (zelluläre Onkogene: c-onc) kodieren für eine Vielzahl von Wachstumsfaktoren, Rezeptoren und Signalrelais- oder Transkriptionsfaktoren, die kooperieren,

um den Eintritt in den Zellzyklus zu kontrollieren (z.B. den Wachstumsförderungseffekt). Demgegenüber wirken Tumorsuppressorgene, die den Zellzyklus herunterregulieren. Eine Nettozunahme der Produktion von stimulierenden (Promoter-) Faktoren, eine Abnahme von hemmenden (Suppressor-) Wachstumsfaktoren oder die Produktion von funktionell abnormalen Faktoren kann zu unkontrolliertem Zellwachstum führen. Die neoplastische Zelle entsteht als Ergebnis mehrerer solcher Veränderungen, die kumulativ zusammenwirken (multiple Hits).

Die nachfolgende Abbildung veranschaulicht die typischen Phasen der Tumorentstehung (Abb. 4 S. 13).

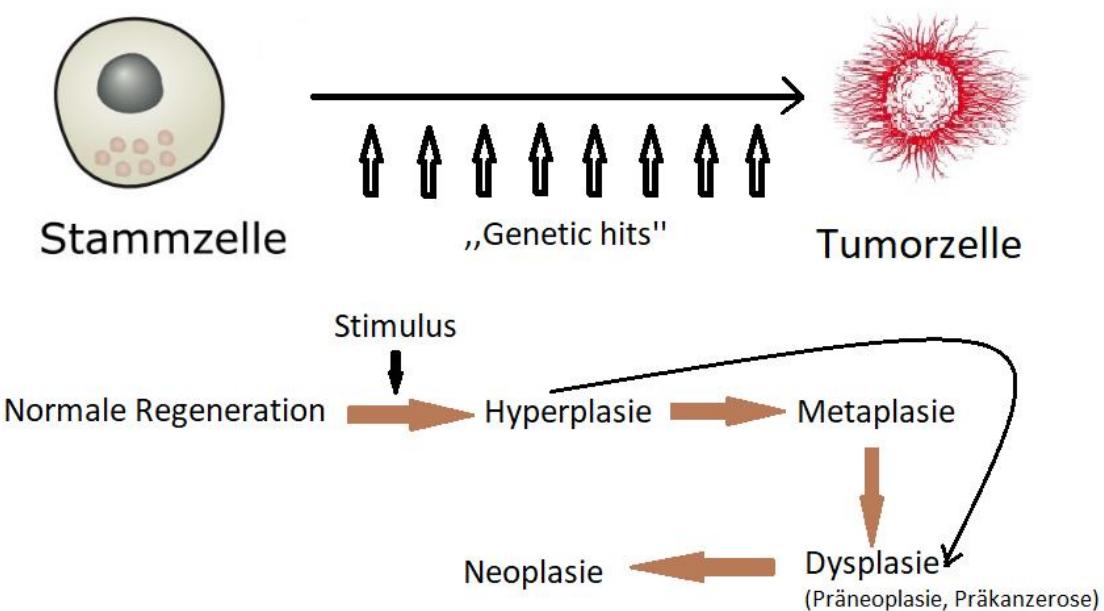


Abb. 4 Phasen der Tumorentstehung

Die Ätiologie eines Neoplasmas ist häufig unbekannt, jedoch können mehrere Faktoren mit der Entstehung dieser pathologischen Gewebewucherungen assoziiert sein:

a) Umweltbedingte Ursachen:

- Chemikalien: einschließlich menschengemachter Chemikalien (wie Anilinfarbstoffe und Blasenkrebs), Drogen (Zigarettenrauch und Lungenkrebs) und natürlicher Verbindungen (Aflatoxine und Leberkrebs), die krebsfördernd sind.
- Onkogene Viren: wie das humane Papillomavirus (HPV), dass bei den meisten Plattenepithelkarzinomen des Gebärmutterhalses und anogenitalen Plat-

tenepithelpapillomen beteiligt ist; das Epstein–Barr–Virus (EBV), das am afrikanischen Burkitt–Lymphom beteiligt ist; und das Hepatitis–B–Virus (HBV), das an der Entwicklung von Leberzellkarzinomen beteiligt ist.

- Strahlung: einschließlich ultraviolettem Licht, das Pyrimidindimere in der Desoxyribonukleinsäure (DNA) induziert und Hautkrebs fördert. Ionisierende Strahlung (wie Gammastrahlung) induziert Mutationen in der DNA und fördert bösartige Erkrankungen wie Leukämie, Schilddrüsen–, Lungen–, Dickdarm– und Brustkrebs.
- b) Chemische Karzinogenese
- c) Genetische Ursachen:
- Chromosomale Anomalien: Vorhandensein von fehlenden oder defekten Antionkogenen, die das Zellwachstum regulieren (z.B. Retinoblastom, das aus einem defekten Chromosom 13 resultiert)
 - Rassenspezifische Präferenzen: Unterschiedliche Inzidenzraten bestimmter Krebsarten bei verschiedenen ethnischen Gruppen (z.B. höhere Prävalenz von Brustkrebs bei amerikanischen Frauen im Vergleich zu japanischen Frauen; höhere Prävalenz von Magenkrebs bei japanischen Männern im Vergleich zu amerikanischen Männern)
 - Alter: Ältere Individuen neigen aufgrund nachlassender effektiver Kontrollmechanismen häufiger zur Entwicklung von Neoplasien (22).

1.3. Entwicklung der ESD

Die endoskopische Submukosa–Dissektion (ESD) ist eine Operationstechnik, die Ende der 1990er Jahre in Japan entwickelt und erstmals angewendet wurde (23). Sie entstand aus den endoskopischen Mukosalresektionstechniken (EMR), insbesondere der endoskopischen Resektion nach lokaler Injektion einer hypertonen Kochsalz–Epinephrin–Lösung (ERHSE) (24). Das Hauptziel der ESD ist die Behandlung von gastrointestinalen (GI) Schleimhautneoplasien. Die Technik basiert auf der mukosalen und submukosalen Trennung einer GI–Läsion von der Muscularis propria. Die ESD vereinfacht sich durch Injektion von Flüssigkeit, die zur Anhebung und Polsterung des umgebenden Gewebes verwendet wird (Abb. 5 und Abb. 6) (24).

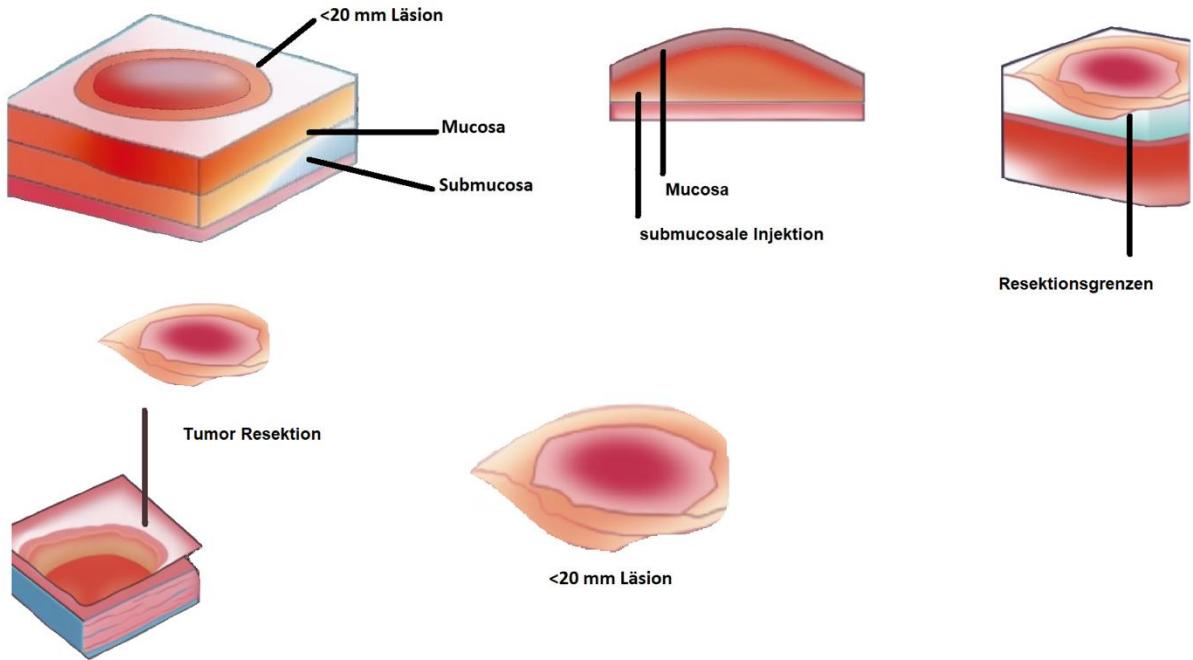


Abb. 5 ESD–Technik: Grafische Darstellungen



Abb. 6 ESD Technik Schritt für Schritt

Die ESD ermöglicht die en-bloc–Resektion größerer ($> 2 \text{ cm}$) GI–Neoplasien, die ansonsten eine segmentale Resektion mittels EMR–Technik oder eine operative Entfernung von Teilen des GI–Traktes erfordern würden. Da die ESD–Technik eine vollständige Resektion von Neoplasien ermöglicht, hat sie sich in ganz Ostasien etabliert und gewinnt in jüngster Zeit

auch im Westen an Bedeutung. Es mangelt jedoch an Daten über die Umsetzung und Leistungsfähigkeit der ESD bei GI–Neoplasien in Ländern außerhalb Ostasiens (Japan und Korea), einschließlich der Vereinigten Staaten (USA). Das Hauptziel dieser Studie war es, die Entwicklung der ESD in den USA zu bewerten, indem die Implementierungsschritte, die unmittelbaren Ergebnisse und die Technik analysiert wurden, einschließlich der Implementierung eines schrittweisen Ansatzes: Beobachtung, ex–vivo–Training, endoskopische Submukosa–Dissektion unter fachkundiger Anleitung und später ohne Anleitung.

Unser medizinisches Zentrum fungierte als Vorreiter in der Anwendung fortschrittlicher endoskopischer Resektionsverfahren, wodurch wir frühzeitig die technischen Aspekte und den klinischen Nutzen der endoskopischen Mukosaresektion (EMR) und der endoskopischen Submukosa–Dissektion (ESD) untersuchen konnten. Wie bei jeder neuen Technik warfen die ersten Erfahrungen mit diesen Verfahren zahlreiche Fragen auf. Insbesondere wurde die ESD in Japan entwickelt und hat sich nur langsam in der medizinischen Praxis des Rests der Welt etabliert. Obwohl die ESD mittlerweile häufiger in Europa und Amerika durchgeführt wird, sind Daten über ihre Leistung im Westen sowie die Einführungsschritte immer noch begrenzt. In dieser Dissertation werden einige dieser klinischen und technischen Fragen adressiert. Für diese Arbeit wurde unsere kontinuierlich wachsende, prospektiv erfasste und von der Ethikkommission (institutional review board, IRB) genehmigte ESD–Datenbank verwendet, die seit 2016 geführt wird.

2. Materialien und Methoden

Die vorliegende Studie war eine monozentrische, retrospektive, beobachtende, offene Kohortenstudie, die über einen Zeitraum von drei Jahren am Basil I. Hirschowitz Endoscopic Center of Excellence des University Alabama Hospitals, University of Alabama in Birmingham, USA (Direktor: Univ.–Prof. Dr. med. Klaus Mönkemüller) durchgeführt wurde. Die ethische Genehmigung für diese Studie wurde vom Institutional Review Board (IRB) der University of Alabama in Birmingham, USA, eingeholt.

Die Studie umfasste zwei Hauptabschnitte: einen deskriptiven und einen beobachtenden. Der deskriptive Teil beschreibt die Trainingsstrategie des Endoskopikers, der später alle ESD–Verfahren durchführte. Der beobachtende Teil bestand aus der Analyse der gesamten Studienkohorte, die sich einer ESD unterzog. Einschlusskriterien waren Patienten ab 18 Jahren, die sich einer ESD–Technik im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt zur Behandlung von frühen oberflächlichen Karzinomen, Dysplasien oder gutartigen Wucherungen unbekannter Ätiologie unterzogen. Zu den Ausschlusskriterien zählten ein Alter unter 18 Jahren, Schwangerschaft, Koagulopathie (Thrombozytenzahl < 70.000, INR > 1,5), die Unfähigkeit, Antikoagulanzien abzusetzen, oder fehlende Einwilligung. Alle Eingriffe wurden von einem therapeutischen Endoskopiker (K. M.) durchgeführt. Erfasst wurden Informationen zur Erfahrung des Endoskopikers, Art der Schulung, Durchführungsprozess, demografische Daten der Patienten, Laborergebnisse, Indikation, Lokalisation der Läsion, Eingriffszeit, verwendete Instrumente, submukosale Injektionslösungen, Komplikationen und Nachsorge.

2.1. ESD–Ausbildungsstrategie

Der sich in ESD–Ausbildung befindliche Endoskopiker war ein Facharzt für Gastroenterologie (Fellowship an der Universität von Alabama und American Board of Internal Medicine (ABIM) Board Certified, mit etwa 20 Jahren Endoskopie–Erfahrung vor Beginn der ESD. Die Trainer waren japanische ESD–Experten (Prof. Dr. Yutaka Saito und Dr. Seiichiro Abe, National Cancer Center, Tokio, Japan) mit jeweils 10 bzw. 5 Jahren ESD–Erfahrung. Der Endoskopiker in ESD–Ausbildung wurde stufenweise geschult. Die Trainingsstrategie umfasste folgende Schritte: 1) Literaturanalyse und Videobeobachtung von ESD–Techniken, 2) Teilnahme an drei Live–ESD–Kursen, 3) Üben an *ex–vivo* biologischen Modellen, 4) einwöchiges Visiting–Fellowship in einem tertiären ESD–Zentrum (National Cancer Center, Tokio, Japan), 5) Absolvierung eines ESD–Kurses mit Zertifizierung (American

Society of Gastrointestinal Endoscopy, ITT Training Center, Chicago, USA), 6) Tutoring (Dr. Seiichiro Abe, einer der Experten des National Cancer Center Tokyo, besuchte den Endoskopisten vor Ort an der Universität von Alabama für einen Zeitraum von 30 Tagen und beobachtete alle Fälle von fortgeschrittener endoskopischer Resektion. 7) Der Auszubildende begann, selbständig ESD–Fälle durchzuführen.

Schritt 1: Analyse der Literatur und Beobachtung von ESD–Techniken in Videos

In dieser Phase wurde eine eingehende Überprüfung der vorhandenen Literatur durchgeführt und zwanzig Videos zu unterschiedlichen ESD–Methoden betrachtet. Diese Phase dauerte drei Monate.

Schritt 2: Teilnahme an ESD–Kursen

Der Auszubildende nahm an drei Live–ESD–Kursen teil, in denen er in thematisch strukturierten didaktischen und pädagogischen Sitzungen mit sicheren und effektiven ESD–Technologien vertraut gemacht wurde. Ein Kurs wurde im Akademisch Medizinischen Zentrum in Amsterdam (Prof. Paul Fockens). abgehalten, der zweite in São Paulo, Brasilien (Prof. Pablo Sakai) und der dritte in Mexiko–Stadt (Hospital de Nutrición Salvador Zubirán). Die Kurse beinhalteten Live–Demonstrationen verschiedener ESD–Verfahren, die von Experten auf diesem Gebiet durchgeführt wurden. Jeder Kurs hatte eine Dauer von 1–2 Tagen. Insgesamt beobachtete der Auszubildende 12 ESD–Eingriffe im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt, darunter Ösophagus n=4, Magen n=3 und Dickdarm n=5. Diese Phase dauerte sechs Monate, inklusive Schritt 3.

Schritt 3: Biologische *ex–vivo* Modelle

Während der Kurse bestand die Möglichkeit, praktische Übungen an *ex–vivo* biologischen Modellen durchzuführen. Der Auszubildende führte in jedem Kurs insgesamt einen Fall durch, stets unter sachkundiger Aufsicht. Nach den ESD–Kursen entwickelte und konstruierte der Endoskopiker selbst ein *ex–vivo* biologisches Modell und führte weitere 20 Fälle durch (25). Für die Montage des Schweinebauchs wurde eine Kunststoffbox (ca. 50×30×30 cm) verwendet (Abb. 7).

In Abb. 7 (S. 19) ist *in–vitro*–Schweinemagenmodell in einer Kunststoffbox, das zur Durchführung der endoskopischen submukosalen Dissektion (ESD) und anderer fortgeschrittener endoskopischer Verfahren verwendet wird.

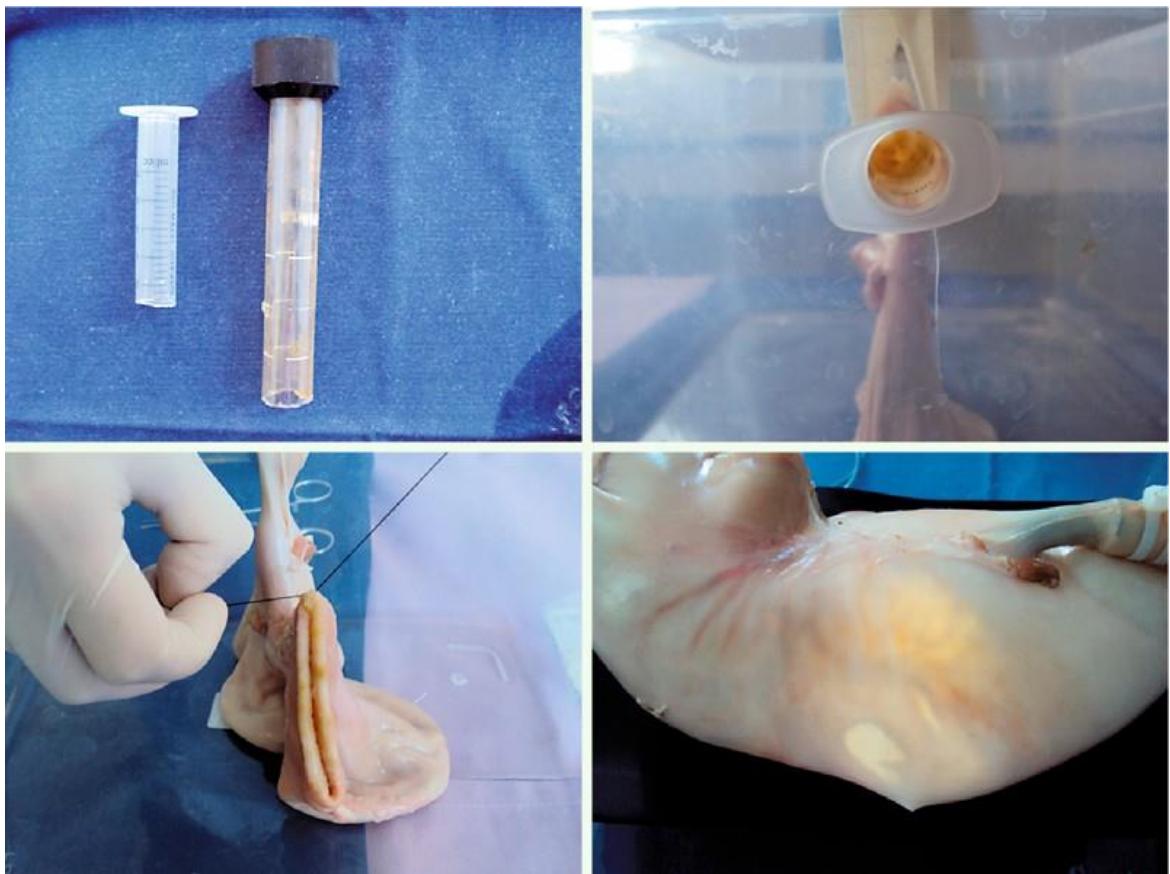


Abb. 7 Ex–Vivo–Modell

Für dieses ex–vivo–Modell befestigte und fixierte der Endoskopist den Schweinebauch und einen Teil der Speiseröhre. An einer der kurzen Seiten der Box wurde ein Loch mit einem Durchmesser von 15 mm geöffnet, in das ein Kunststoffrohr (z.B. eine abgeschnittene 20–ml–Spritze oder ein abgeschnittener Übertubus (Steris, USA) eingeführt und mit Klebeband fixiert wurde. Zwei Plastikklemmen befestigten die Speiseröhre fest am Schlauch, stabilisierten das Modell, verhinderten das Verrutschen der Speiseröhre und das Austreten von Luft durch die Bewegungen des Endoskops. Die Zielsetzung für ESD wurde durch Markierungen gesteuert, die in variablen Größen und Positionen tätowiert werden können, wodurch dieser Prozess sehr präzise mit minimalem Fehlerbereich gestaltet wird. Der Hauptzweck des ex–vivo–Modells besteht darin, dass zu Beginn der Lernkurve die anfängliche Exposition gegenüber grundlegenden Bewegungen und Manövern das wichtigste Thema ist. Die größte Herausforderung war das laterale und zirkumferentielle Schneiden, das in anderen endoskopischen Techniken nicht angewendet wird. Zusätzlich wurde bei 10 Fällen ein Gastroskop verwendet, um ESD im retrovertierten bzw. in Inversion zu üben.

Schritt 4: Visiting Fellowship in einem tertiären ESD–Zentrum

Der Auszubildende nahm daraufhin an einem 7–tägigen Mini–Stipendium (Visiting Fellowship) im National Cancer Center in Tokio teil. Das Visiting Fellowship umfasste die Beobachtung von oberen und unteren ESDs an fünf aufeinanderfolgenden Tagen. Zwei zusätzliche Tage waren der Verbesserung der endoskopischen Fähigkeiten mit einem *ex-vivo*, Hands–on–Modell gewidmet. Während dieses Stipendiums beobachtete der Auszubildende insgesamt 20 ESDs der Speiseröhre, des Magens und des Dickdarms. Zudem beinhaltete das Stipendium eine intensive Literaturrecherche und die Betrachtung von zehn Videos zu verschiedenen ESD–Typen. Darüber hinaus wurden drei Pathologiekonferenzen und eine Radiologiekonferenz abgehalten, in denen alle Fälle besprochen wurden.

Schritt 5: Absolvierung eines zertifizierten ESD–Kurses (American Society of Gastrointestinal Endoscopy, ITT Training Center, Chicago, USA). In diesem zwei–tägigen Kurs wurde am Tag 1 die Theorie der ESD studiert und am Tag erfolgten zwei ESD am Hands–On Modell unter direkter eins–zu–eins Aufsicht eines Experten (Prof. Yahagi, Japan)

Schritt 6: ESD unter fachkundiger Aufsicht von Experten des National Cancer Center, Tokyo, Japan

Ein Experte, Dr. Seiichiro Abe, besuchte den Auszubildenden und beobachtete alle während eines Monats durchgeföhrten fortgeschrittenen endoskopischen Resektionen. Dabei wurde der Experte auch zum Trainee, indem er das gesamte Spektrum der fortgeschrittenen endoskopischen Eingriffe des ESD–Trainees, der ein fortgeschrittener Endoskopist ist, beobachtete: endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP), Doppelballonenteroskopie, Dilatationen, Radiofrequenzablation, usw. Der Besuch stellte somit ein gemeinsames Projekt des Austauschs von Ideen, Fertigkeiten und des gegenseitigen Lernens dar. In diesem 30–tägigen Zeitraum führte der Auszubildende insgesamt 25 fortgeschrittene endoskopische Resektionen durch, darunter 15 EMRs und 10 ESDs. Mit diesem Monat dauerte die ESD–Trainingsperiode insgesamt 10 Monate.

2.2. Beobachtungsstudie

2.2.1. Begriffsbestimmungen

Die endoskopische Resektion mittels ESD wurde gemäß den aktuellen Standards (1–6) definiert. *En–bloc*–Resektion wurde als Resektion der Läsion in einem Stück definiert. Die endoskopische R0–Resektion wurde als visuelle Überprüfung des Fehlens von senkrechtem

oder lateralem Gewebe, das neoplastisches Gewebe enthält, definiert. Histologisches R0 wurde als histopathologischer Nachweis definiert, dass kein vertikales oder laterales Gewebe vorhanden ist, das neoplastisches Gewebe enthält. Stückweise ESD – alle Resektionen in mehr als einem Stück. Die R0 *in-toto*-Resektion wurde als Resektion in einem Stück definiert, bei der die anschließende histopathologische Untersuchung alle Ränder ohne Läsion bestätigte. Komplikationen wurden als Blutungen (Unterteilung in intraoperative, verzögerte und transfusionsbedürftige Blutungen), Perforation und Infektion definiert. Eine definitive Perforation wurde als Volldickenschaden an der Magen–Darm–Wand definiert. Die drohende Perforation wurde durch das Vorhandensein des Zielzeichens („target sign“) definiert (26). Eine späte Perforation wurde als eine definiert, die auftrat, nachdem der Patient den Aufwachraum verlassen hatte.

Elektronische Patientenakten, einschließlich endoskopischer Berichte, Pathologieberichte und Klinikbesuche, wurden sorgfältig und anonymisiert analysiert. Die erfassten Informationen beinhalteten Patientendemografie (Alter, Geschlecht), Tumorcharakteristika (Lokalisation, Infiltrationstiefe, gegebenenfalls endgültige pathologische Befunde), ESD–Utensilien, erforderliche zusätzliche Therapien und verfahrensbedingte Komplikationen. Jeder Patient erhielt eine Forschungsnummer, die eine anonymisierte Datenbank ermöglichte. Daten zu allen Eingriffen und Patienten wurden in eine passwortgeschützte Microsoft Excel–Datenbank oder in die REDCap–Datenbank eingegeben. Schließlich wurden die gesammelten Daten in einer Datenbank zusammengefasst, die anschließend von der Statistiksoftware "SPSS 24.0 for Windows" analysiert wurde. Die Datenunterschiede wurden als statistisch zuverlässig und signifikant angesehen, wenn ein $p \leq 0,05$ erreicht wurde. Die statistische Beziehung der qualitativen Attribute wurde mithilfe des Chi–Quadrat–Kriteriums (χ^2) bewertet.

2.2.2. Technikbeschreibung

Die Läsion wurde gründlich mit Wasserspülungen gereinigt, um den anhaftenden Schleim zu entfernen, und anschließend mit Indigocarmin besprüht, um eine detaillierte Beurteilung des Grubenmusters („Pit Pattern“) zu ermöglichen, die Eignung einer endoskopischen Resektion zu beurteilen und eine präzise Abgrenzung der Ränder zu gewährleisten.

Bei Läsionen des oberen Gastrointestinaltrakts wurde die submukosale Injektion zunächst auf der distalen (analnen) Seite der Läsion mit einer Lifting–Lösung (500 ml Kochsalzlösung + 1 ml Adrenalin + 2 ml 1% Indigocarmin) durchgeführt. Bei Kolonläsionen erfolgte die erste submukosale Injektion in proximaler oder oraler Richtung. Der Schleimhautschmitt

wurde auf der analen Seite der Läsion mit einem Flushmesser (Fujinon) oder einem Dual-Knife (Olympus) begonnen. Der erste Schnitt war oberflächlich, um die Submukosa freizulegen und den Eintritt in die Submukosa sicherzustellen; die Blutgefäße wurden dann mit dem Messer koaguliert, bevor sie durch die Submukosa disseziert und der Schleimhautschnitt vertieft wurde. Unmittelbar danach folgte eine weitere submukosale Dissektion, bevor der Schleimhautschnitt weiter ausgedehnt und der gleiche Vorgang bis zu einem umlaufenden Einschnitt wiederholt wurde. Ziel der submukosalen Dissektion war es, die Dissektion fortzusetzen, bis eine *in-toto* Resektion erfolgte oder höchstens eine 10 mm große Schleimhautbasis unterhalb der Läsion verblieb, die eine Schlingen-Applikation ermöglichte (Hybrid-ESD-EMR). In diesem Stadium wurde, abhängig von der Größe der Läsion und dem Ausmaß der submukosalen Dissektion, eine schlingenassistierte Resektion der Läsion *en-bloc* oder ausnahmsweise piece-meal durchgeführt.

Wenn die Läsion aufgrund früherer Eingriffe vernarbt war, wurde diese Technik modifiziert. Es ist schwierig, eine Hebung durch submukosale Injektion in einem vernarbten Bereich zu erzielen. In solchen Fällen wurde die submukosale Injektion aus verschiedenen Winkeln wiederholt durchgeführt, um schrittweise eine meist suboptimale Hebung zu erreichen. Anschließend wurde die normale Schleimhaut neben der Narbe entfernt und die Schleimhaut eingeschnitten, gefolgt von einer submukosalen Dissektion in dieser normalen Schleimhaut. Sobald die submukosale Dissektionsebene im Normalbereich identifiziert wurde, wurde sie dann langsam in den Narbenbereich ausgedehnt, indem sie schrittweise durch die Fibrose disseziert wurde. Bei lateral ausbreitenden Tumoren (LSTs), die sich über die Hälfte des Darmumfangs hinaus erstrecken, musste eine umfangreichere Dissektion durchgeführt werden, um die laterale Ausbreitung des Tumors zu sezieren und die Schlinge in die Lage zu versetzen, ihn en bloc einzufangen. Wenn es nicht möglich war, eine ausreichende submukosale Dissektion durchzuführen, wurde die Läsion nach Erreichen einer umlaufenden Schleimhautinzision stückweise reseziert. Das gleiche Prinzip wurde bei Läsionen über 40 mm angewendet.

Zu den für ESD verwendeten Messern gehörten das Spülmesser (Fujinon DK2618J), das Doppelmesser (Olympus KD-650 L), das IT-Nanomesser (Olympus KD-612U) und das IT2-Messer (Olympus KD-611 L) (Abb. 8).



Abb. 8 Verschiedene ESD Messer

Für alle Eingriffe wurde der ERBE VIO 200 Diathermiegenerator verwendet (Abb. 9). Es wurden standardisierte Diathermie-Einstellungen angewendet (Endo-Schneideeffekt 2, Schnittdauer 3, Schnittintervall 3 und erzwungener Koagulationseffekt 2, maximale Wattzahl 40).



Abb. 9 Diathermiegenerator

Die verwendeten Schlingen umfassten 15 mm (Olympus SD-210U-15), 20 mm (Olympus SD-230U-20) und 25 mm (SD-210U-25). Bei der Resektion wurden bei Bedarf Greifer und Clips eingesetzt. Die resezierte Läsion wurde mit einem Roth-Netz entfernt.

3. Ergebnisse

In einem Zeitraum von 2,5 Jahren wurden insgesamt 72 ESD–Eingriffe durchgeführt. Die ausführlichen demographischen und klinisch–pathologischen Charakteristika der Patienten sowie die angewandten Methoden und Ergebnisse sind in Tabelle 1 (S. 24) aufgeführt.

Tabelle 1: Übersicht der Ergebnisse

Anzahl der ESD	72	Ergänzende endoskopische Verfahren	
<i>Geschlecht</i>		Hybride ESD–EMR	61
Männlich	37	APC (Argon–Plasma–Koagulation)	7
Weiblich	35	Präventive Hämostase	62
Alter, Jahre, Durchschnitt \pm SD	64,27 \pm 13,6	Bipolare Sonde	3
Bereich	24–87	Metallicips	46
Tumorgröße, mm, Durchschnitt \pm SD	32,25 \pm 3,35	Coagrasper	9
Bereich	10–200	Heiße Zange	1
<i>Tumorlokalisation</i>		Andere	35
Ösophagus proximal	1	Unbekannt	3
Ösophagus distal	6	En–bloc–Resektionsrate	66 (91,7%)
Magen (obere Hälfte)	6	R0 En–bloc–Resektionsrate	61 (84,7%)
Magen (untere Hälfte)	15	Prozedurzeit, min, Durchschnitt \pm SD	57,35 \pm 3,16
Zwölffingerdarm	6	Bereich	25–120
Zökum	6	Komplikationen	
Rechter Dickdarm	9	Alle Blutungen	4
Querdickdarm	5	Blutungen, die eine Transfusion erfordern	1
Sigmoid	11	Intraoperative Blutungen	2
Rectum	7	Verzögerte Blutungen	1
<i>Histologie</i>		Perforation	1
Gutartig	50	Bauchschmerzen	2
Neoplasie	20		
Unbekannt	2		
<i>Instrumente</i>			
TT–Messer	1		
IT–Messer	24		
Nadelmesser	43		
Unbekannt	4		
IT + Nadelmesser	15		
<i>Histopathologisches Stadium</i>			
Hochgradige Dysplasie (HGD)	16		
Niedriggradige Dysplasie (LGD)	6		
Nicht–dysplastisch	18		
Anderes	4		
Invasion kann nicht beurteilt werden	2		
Unbekannt	20		

3.1. Klinisch-pathologische Merkmale

Das durchschnittliche Alter betrug 64 ± 14 Jahre, der Median lag bei 66 Jahren, im Bereich von 24 bis 87 Jahren, und das Verhältnis von Männern zu Frauen betrug 1,1:1 (Tabelle 1 S. 24). Die durchschnittliche Tumogröße betrug $32,25 \pm 3,35$ mm und lag im Bereich von 10 bis 200 mm. Die Tumorlokalisierung umfasste 7 im Ösophagus: 1 in der proximalen Speiseröhre (1,4%), 6 in der distalen Speiseröhre (8,3%), 21 im Magen: 6 in der oberen Magenhälfte (8,3%), 15 in der unteren Magenhälfte (20,8%), 6 im Zwölffingerdarm (8,3%), 38 im Colorectum: 6 im Zökum (8,3%), 9 im rechten Dickdarm (12,5%), 5 im transversalen Dickdarm (6,9%), 11 im Colon sigmoideum (15,3%) und 7 im Rektum (9,7%).

3.2. Klinische Ergebnisse von ESDs

Die durchschnittliche Eingriffszeit betrug $57,35 \pm 3,16$ Minuten (25–120 Minuten). Bei allen R0–Resektionen lag die Geschwindigkeit der ESD bei 1,76 mm/min, bei allen en–bloc–Resektionen bei 1,78 mm/min. Die en–bloc–Resektionsrate betrug 91,7% und die R0 en–bloc–Resektionsrate 84,7%. Vier Patienten wurden zusätzlich operiert (5,6%), wobei in zwei Fällen ein Resttumor in der Operationsprobe gefunden wurde (50%). Die am häufigsten verwendete Instrumente bei ESD–Verfahren waren das Nadelmesser (80,6%), das IT–Messer (33,3%) und die Kombination aus IT–Messer + Nadelmesser (20,8%) (Die Prozentsumme ist höher als 100%, da in einigen Verfahren verschiedene oder mehrere Nadelmesser verwendet wurden). Insgesamt wurde eine hybride ESD–EMR bei 84,7% durchgeführt. Die präventive Hämostase wurde bei 62 (86,1%) angewendet, darunter 46 Metallclips (63,9%), 7 APCs (9,7%), 3 bipolare Sonden (4,2%), 9 Coagrasper (12,5%), 1 Hot Biopsy Pinzette (1,4%) und 35 anderen Eingriffen (48,6%).

Die folgenden Bilder zeigen typische Anwendungen der ESD–Technik in verschiedenen Bereichen des Verdauungstrakts.

Abb. 10 (S. 26) veranschaulicht eine endoskopische Submukosadissektion eines distalen Ösophaguskarzinoms. Die Läsion wird zunächst endoskopisch charakterisiert. Nach der submukosalen Injektion erfolgt die Inzision mit dem Nadelmesser. Anschließend folgen eine zirkumferentielle Inzision, submukosale Dissektion und abschließende Resektion. Auf dem letzten Bild ist die postoperative Wunde zu sehen; endoskopisch handelt es sich um eine R0–Resektion. Histologisch zeigt sich ein in toto reseziertes Plattenepithelkarzinom des distalen Ösophagus.

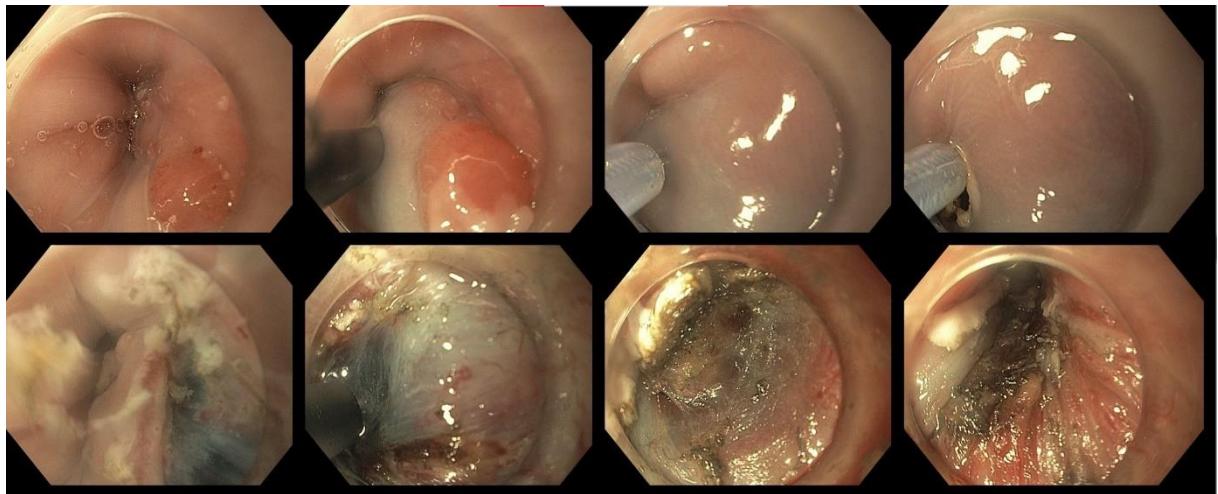


Abb. 10 Endoskopische Submukosadissektion eines distalen Ösophaguskarzinoms.

Abb. 11 (S. 26) ist eine Endoskopische Submukosadissektion eines Magenfrühkarzinoms des Corpus, im Corpus–Antrum Übergang.

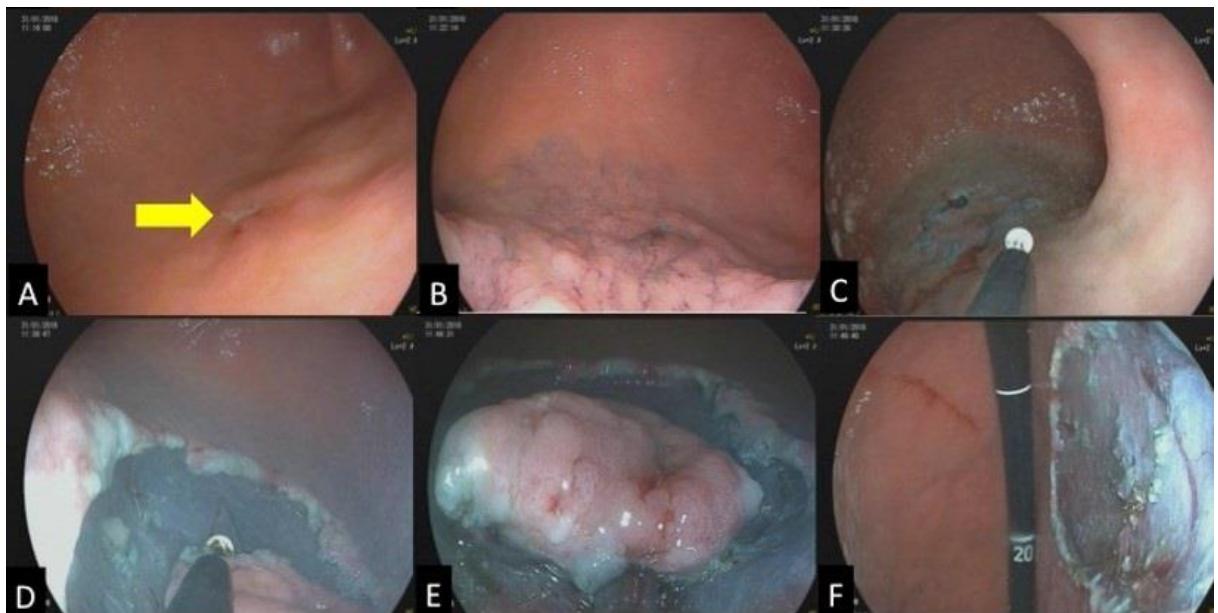


Abb. 11 Endoskopische Submukosadissektion eines Magenfrühkarzinoms des Corpus.

Abb. 12 (S. 27) zeigt eine Endoskopische Submukosadissektion eines Magenfrühlarzinoms des proximalen Corpus. ESD wurde mittels IT-Knife 2 in Inversion (Retroflexion) durchgeführt.

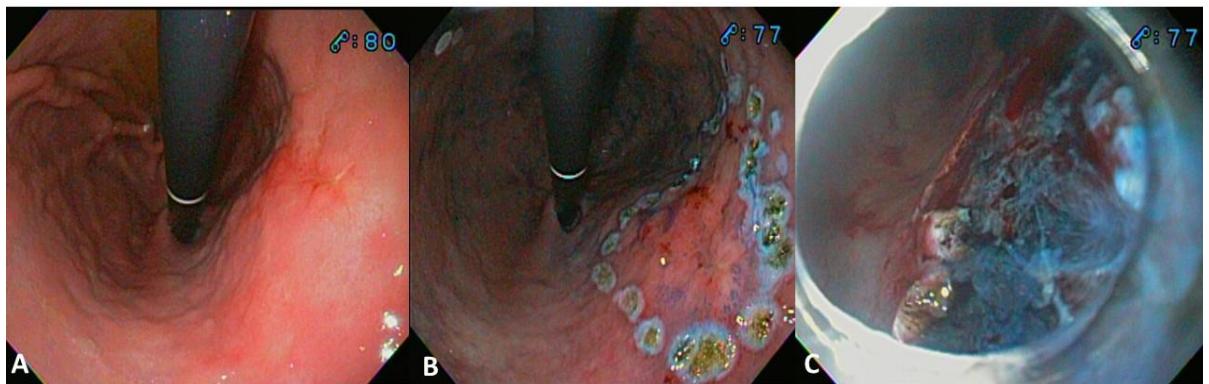


Abb. 12 Endoskopische Submukosadissektion eines Magenfrühlarzinoms des proximalen Corpus.

Abb. 13 (S. 27) demonstriert typische Endoskopische Submukosadissektion eines distalen Duodenumadenoms.



Abb. 13 Endoskopische Submukosadissektion eines distalen Duodenumadenoms

Abb. 14 (S. 27) ist eine Endoskopische Submukosadissektion eines flachen Colonadenoms.

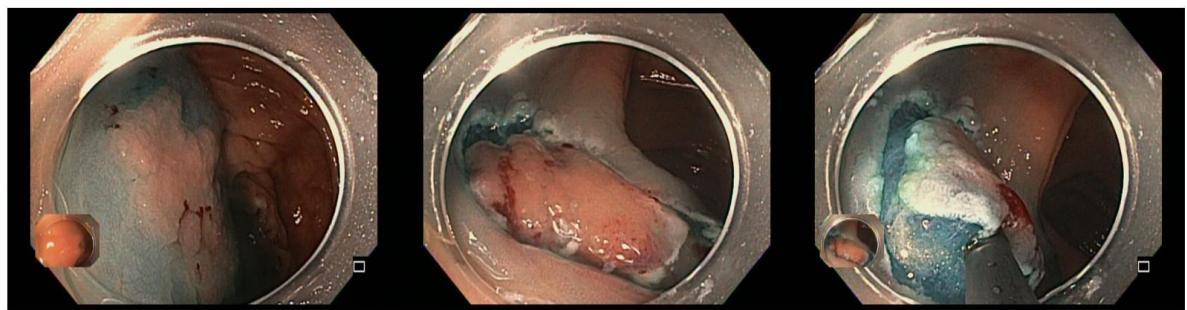


Abb. 14 Endoskopische Submukosadissektion eines flachen Colonadenoms.

Abb. 15 (S. 28) präsentiert eine endoskopische Submukosadissektion eines polypoiden Rasentumors des Rektums, auch bekannt als lateral wachsender Tumor (engl. laterally–spreading tumor, LST), granulär, polypoid.

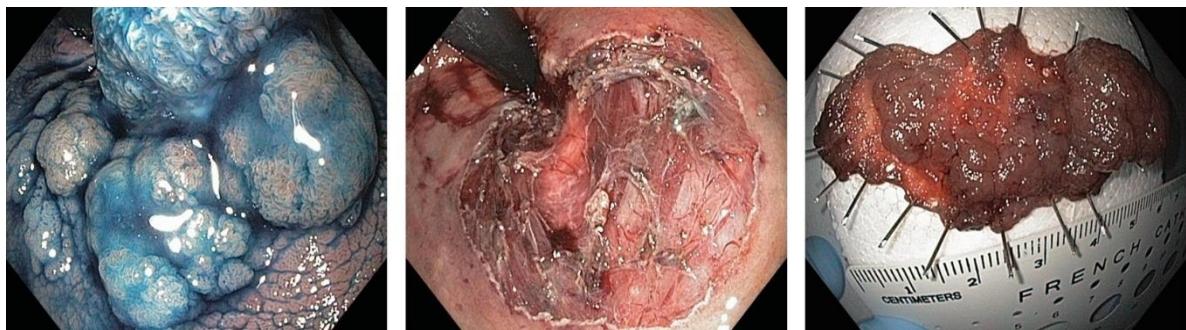


Abb. 15 Endoskopische Submukosadissektion eines polypoiden LST Rasentumor sdes Rektums (Mönkemüller et al. 2010)

Abb. 16 (S. 28) präsentiert eine endoskopische Submukosadissektion eines großen Lipoms des Colons.

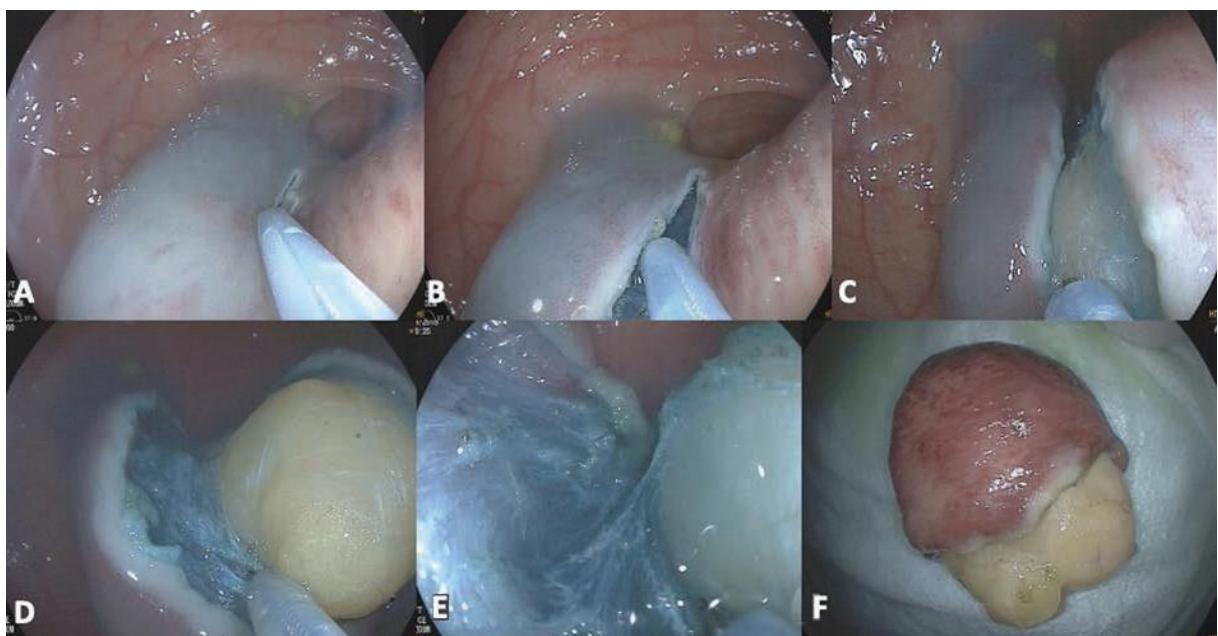


Abb. 16 Endoskopische Submukosadissektion eines Colonlipoms.

Abb. 17 (S. 29) und Abb. 18 (S. 29) zeigen eine Zusammenfassung der Resektionstechnik unter Verwendung des Kombinationsnadel–Schlingengeräts (siehe Anhang, Petrik et al. Endoskopie 2022). Die endoskopische Technik basiert auf einem einzigen Gerät und vier Schlüsselschritten.

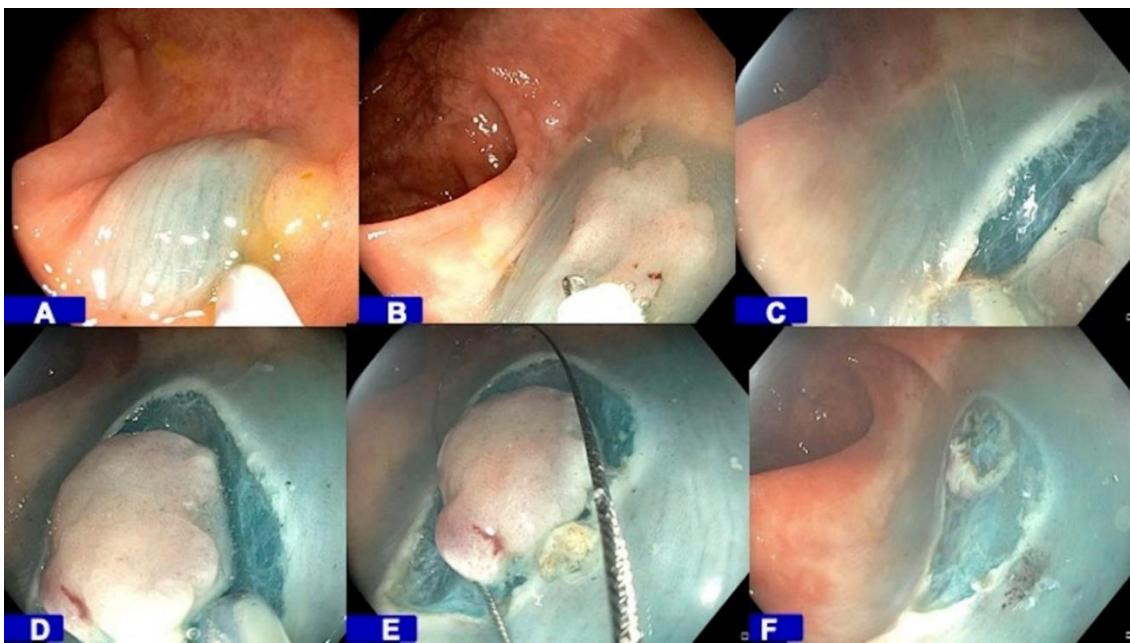


Abb. 17 Zusammenfassung der ESD-EMR Hybrid Resektionstechnik (mit interventioneller Chromoendoskopie).



Abb. 18 Zusammenfassung der ESD-EMR Hybrid Resektionstechnik (ohne interventioneller Chromoendoskopie).

A. Der erste Schritt besteht in der Schaffung des submukosalen Kissens mit der Nadel, üblicherweise durch Injektion einer Mischung aus Kochsalzlösung oder Hydroxymethylcellulose und Indigokarmin. B. Das Foto zeigt die freigelegte Schlingenspitze. C. Schritt zwei ist der initiale Schnitt, der mit der Spitze der Schlinge durchgeführt wird, die gerade einmal 1–2 mm freigelegt ist. D. Der dritte Schritt oder die zirkumferentielle Inzision, auch als Precutting oder messerassistierte Resektion (KAR) bekannt, wird ebenfalls mit der Spitze der Schlinge fortgesetzt. E. In einigen Fällen kann die Spitze der Schlinge auch zur Durchführung einer partiellen endoskopischen submukosalen Dissektion verwendet werden. F. Der vierte und letzte Schritt besteht darin, die vollständig expandierte Schlinge für die abschließende Resektion zu verwenden (d.h. ESD-EMR-Hybridansatz). Vollständige Resektion erreicht, endoskopisches R0.

Die Analyse der Korrelation ergab eine statistisch signifikante Verbindung zwischen dem Dysplasiegrad und dem Alter ($p = 0,013$). Mit fortschreitendem Alter nahm auch die Tumogröße zu. Allerdings war der Korrelationskoeffizient gering ($r = 0,293$). Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied in der durchschnittlichen Tumogröße zwischen Männern und Frauen. Ebenso gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den histopathologischen Typen bei Männern und Frauen ($p = 0,898$, $p > 0,05$) sowie innerhalb der verschiedenen Altersgruppen (Tabelle 2 S. 30).

Tabelle 2: statistisch signifikante Verbindung zwischen dem Dysplasiegrad und dem Alter

Tumogröße und Alter	<i>p</i>		<i>r</i>	
			0,013	0,293
Geschlecht				
Histopathologisches Stadium	Männlich	Weiblich	χ^2	df
HGD	9 (37,5%)	7 (43,8%)		
LGD	4 (16,7%)	2 (12,5%)	0,214	2
Nicht-dysplastisch	11 (45,8%)	7 (43,8%)		

Wir untersuchten ebenfalls eine potenzielle Korrelation zwischen der Operationsdauer und der Tumorlokisation. Die Operationsdauer zeigte eine Abhängigkeit von der Tumorlokisation im rechten Kolon ($p < 0,05$). In nahezu sämtlichen Fällen, bei denen die Kolon Neoplasie im rechten Kolon lokalisiert war, betrug die Dauer des Eingriffs zwischen 60 und 89 Minuten. Hingegen dauerte der Eingriff bei den meisten Patienten mit alternativen Tumorlokisationen bis zu 60 Minuten. Keine statistisch signifikanten Zusammenhänge wurden zwischen anderen Tumorlokisationen und der Operationsdauer festgestellt (Tabelle 3 S. 31).

Tabelle 3: Korrelation zwischen der Operationsdauer und der Tumorlokalisierung

Tumorlokalisierung		Prozedurzeit			χ^2	df	p
		< 60 min	60 – 89 min	≥ 90 min			
Ösophagus proximal	Ja	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0,801	2	0,670
	Nein	37 (55,2%)	21 (31,3%)	9 (13,4%)			
Ösophagus distal	Ja	0 (0%)	3 (75,0%)	1 (25,0%)	5,498	2	0,064
	Nein	38 (59,4%)	18 (28,1%)	8 (12,5%)			
Magen (obere Hälfte)	Ja	5 (83,3%)	0 (0%)	1 (16,7%)	2,978	2	0,226
	Nein	33 (52,2%)	21 (33,9%)	8 (12,9%)			
Magen (untere Hälfte)	Ja	9 (64,3%)	3 (21,4%)	2 (14,3%)	0,748	2	0,688
	Nein	29 (53,7%)	18 (33,3%)	7 (13,0%)			
Zwölffingerdarm	Ja	3 (60,0%)	1 (20,0%)	1 (20,0%)	0,410	2	0,815
	Nein	35 (55,6%)	20 (31,7%)	8 (12,7%)			
Zäkum	Ja	6 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	5,195	2	0,074
	Nein	32 (51,6%)	21 (33,9%)	9 (14,5%)			
Rechter Dickdarm	Ja	1 (11,1%)	7 (78,8%)	1 (11,1%)	11,143	2	0,004
	Nein	37 (62,7%)	14 (23,7%)	8 (13,6%)			
Querdickdarm	Ja	4 (80,0%)	1 (20,0%)	0 (0%)	1,483	2	0,476
	Nein	34 (54,0%)	20 (31,7%)	9 (14,3%)			
Sigmoid	Ja	4 (36,4%)	6 (54,5%)	1 (9,1%)	3,444	2	0,179
	Nein	34 (59,6%)	15 (26,3%)	8 (14,0%)			
Rectum	Ja	5 (71,4%)	0 (0%)	2 (28,6%)	4,134	2	0,127
	Nein	33 (54,1%)	21 (34,4%)	7 (11,5%)			

3.3. Komplikationsrate

Die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse belief sich auf 9 (12,5 %), einschließlich vier Blutungsereignisse (5,6 %). Von diesen wurden sieben als leicht (9,4 %) und zwei (2,7 %) als schwerwiegend eingestuft. Bei einem Patienten trat eine offene intraendoskopische Perforation auf, welche endoskopisch verschlossen werden konnte. Ein Patient benötigte eine Bluttransfusion (1,4 %), während bei einem weiteren Patienten eine verzögerte Perforation (1,4 %) auftrat, die operativ behandelt wurde. Somit gab es insgesamt zwei (2,7%) schwerwiegende Ereignisse (operationsbedürftige Perforation, n=1 und transfusionspflichtige Blutung, n=1). Es wurden keine Infektionen oder verfahrensbedingte Todesfälle verzeichnet.

4. Diskussion

In dieser Studie präsentieren wir die Resultate und klinischen Outcomes der endoskopischen submukosalen Dissektion (ESD) bei oberen und unteren gastrointestinalen Läsionen in einem Westlichen Zentrum. Einen besonderen Schwerpunkt der Studie liegt dabei auf den detaillierten Lern- und Ausbildungsprozess des Endoskopikers, der mit diesem fortgeschrittenen endoskopischen Resektionsprogramm beginnt. Dies unterscheidet unsere Studie von anderen, da die meisten ESD-Daten primär klinische Aspekte beleuchten (27) und die Grundlagen des Kompetenzerwerbs in der ESD vernachlässigen. Das Wissen über den Lernprozess und die Ergebnisse ist von großer Bedeutung für andere Endoskopiker, die beabsichtigen, ein fortgeschrittenes endoskopisches Resektionsprogramm zu starten.

Der Lernprozess umfasste intensive theoretische und praktische Vorbereitungen, die Teilnahme an Live-Kursen, Erfahrungen mit *ex vivo* Tiermodellen und Tutoring nach dem Meister-Lehrling-Konzept (master-apprentice). Wir stellten fest, dass der stufenweise Ansatz bei der Durchführung einer fortgeschrittenen endoskopischen Resektion bei verschiedenen Arten von gastrointestinalen Läsionen effektiv war und der Auszubildende die ESD sicher unter Aufsicht und anschließend eigenständig durchführen konnte.

Wir betonen die Bedeutung des Trainings an einem biologischen *ex-vivo*-Modell für den Erwerb grundlegender endoskopischer Fähigkeiten für die ESD (25). Ex-vivo Lernmethoden sind mittlerweile ein wichtiger Bestandteil des endoskopischen Lernens (28,29). Wir sind der Ansicht, dass dies eine Voraussetzung für die Durchführung von ESD beim Menschen sein sollte, obwohl in der gastrointestinalen Endoskopie der Großteil der Erfahrung noch direkt bei menschlichen Eingriffen erlangt wird.

Unsere Studie dient als Beispiel für präklinische Erfahrungen und das Lernen mit Ex-vivo-Trainingsinstrumenten, um die notwendigen endoskopischen Techniken und Fähigkeiten zu beherrschen, die bei realen Eingriffen am Menschen angewendet werden können. Einige Daten deuten darauf hin, dass das Vertrauen neuer ESD-Endoskopiker schnell gestärkt werden kann, indem eine große Anzahl von Eingriffen an ex-vivo Modellen oder Tieren unter fachkundiger Aufsicht durchgeführt wird (26,30,31). In unserem Fall haben wir keine Tiere geschlachtet, sondern eine einfache Kiste mit Schweinebauch, die wir kommerziell in der Metzgerei bezogen haben, verwendet.

Wir sind der Ansicht, dass es nicht zwingend erforderlich ist, ein Tier zu töten, um die technischen Fähigkeiten für die ESD zu erlangen. Zudem sind lebende Tiermodelle kostspielig

und repräsentieren nicht immer die menschliche Anatomie und Physiologie. Tatsächlich kommt es bei lebenden Schweinen nur selten zu Blutungen, und an den meisten Schulungsorten, an denen lebende Schweine verwendet werden, wird während des Eingriffs Heparin verabreicht, um Blutungen hervorzurufen.

Unsere Studie konzentrierte sich nicht auf den Vergleich verschiedener Ausbildungsmodelle, sodass wir keine Schlussfolgerungen über die Vorteile des einen gegenüber dem anderen ziehen können. Dennoch empfehlen wir aufgrund der Einfachheit der Konstruktion und des Übens an einem *ex-vivo*, biologischen Kunststoff–Box–Modell, das auch während des Gaststipendiums in Japan verwendet wurde, diesen Ansatz dem angehenden ESD–Trainee.

Zu betonen ist, dass die ersten Teile der Ausbildung darin bestanden, Fälle während Live–Kursen zu beobachten, Artikel zu lesen und Videos anzusehen. Obwohl der größte Teil der anfänglichen Zeit damit verbracht wurde, den Experten bei der Durchführung der ESD zu beobachten, konnte der ESD–Auszubildende dennoch eine enorme Menge an Informationen sammeln, die, während der späteren, praktischen Ausbildungsphasen unerlässlich waren. Diese frühen Phasen der Ausbildung legen den Grundstein für das Verständnis und die Beherrschung der erforderlichen endoskopischen Techniken und Fähigkeiten, die für die erfolgreiche Durchführung von ESD–Eingriffen am Menschen erforderlich sind.

In unserer Studie sind wir der Ansicht, dass die intensive Betreuung durch den Mentor eine schnelle Feedback–Schleife ermöglichte, die den ESD–Auszubildenden dabei half, die erforderlichen Fähigkeiten effizient zu erlernen und zu perfektionieren. Idealerweise sollte eine spezialisierte Ausbildung unter einem Experten im Rahmen eines Meister–Lehrling–Ansatzes erfolgen. Dies ist jedoch nicht immer möglich, insbesondere wenn keine Zentren vorhanden sind, die ESD durchführen. Jedoch zeigt unsere Studie, dass es möglich ist, eine Meister–Lehrling–ähnliche Konstellation zu kreieren, indem der auszubildende Endoskopiker Kurse und ESD besucht und dann, unter Aufsicht eines Experten ESD im eigenen Zentrum durchführt. Der Meister–Lehrling–Ansatz in dieser Studie war vermutlich der Hauptgrund für die rasche Steigerung der Fertigkeiten und Kompetenzen der ESD–Auszubildenden innerhalb kurzer Zeit, da sie unmittelbares Feedback von ihrem Mentor aus erster Hand erhielten. Zudem wurden die Ergebnisse der Ausbildungsphase durch präinterventionelle Strategiediskussionen zwischen Auszubildenden und Mentor weiter verbessert.

Der zweite Teil der Studie konzentrierte sich auf die endoskopischen und klinischen Ergebnisse von Patienten, die sich einer ESD in einem einzigen westlichen Zentrum in einem Land

mit sehr wenigen Zentren unterzogen, die ESD durchführen. Es sollte betont werden, dass zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie weniger als zehn Zentren in den gesamten Vereinigten Staaten von Amerika diesen Eingriff routinemäßig durchführten.

Wir stellten fest, dass es möglich ist, ein sicheres und effizientes ESD–Programm außerhalb der östlichen Fachzentren zu initiieren. Die En–bloc–Resektionsraten waren ähnlich wie in anderen Zentren außerhalb Japans und auch im Vergleich zu den frühen japanischen Ergebnissen (30,32). Darüber hinaus zeigen unsere Daten bessere Ergebnisse im Vergleich zu den ersten großen europäischen Studien (26,32,33). In einer Multi–Zentrum–Studie wurden insgesamt 188 Patienten mit 188 durch ESD resezierten Läsionen analysiert. Die mittlere Tumogröße betrug 26 mm. Die meisten Läsionen befanden sich im Magen (39,8 %), im Rektum (38,2 %) und in der Speiseröhre (14,3 %). Die R0–En–bloc–Resektionsrate betrug 72,9 % und die vollständige stückweise Resektionsrate 16,0 % unter Verwendung der komplementären EMR (33). Es wurde der Zusammenhang zwischen Perforationsrisiko und Tumorkontrolle, Tumogröße und –tiefe sowie der Fallzahl der Untersucher bewertet. In dieser Studie wurde festgestellt, dass die Komplikationsrate signifikant niedriger war, wenn ein einzelnes Gerät für die ESD verwendet wurde, im Vergleich zur Verwendung von mehreren Dissektionsmessern. Perforationen traten bei 34 von 188 Patienten (18,1 %) auf. Alle Perforationen wurden während der ersten ESD–Eingriffe endoskopisch erkannt und es kam zu keiner verzögerten oder falsch diagnostizierten Perforation. Sechs Perforationsfälle (17,6 %) erforderten eine chirurgische Behandlung, da das endoskopische Clipping nicht erfolgreich war. Der einzige Fall einer Perforation trat bei einer Zwölffingerdarm–ESD auf, der einen chirurgischen Eingriff erforderte. Die anderen 28 Perforationen (82,4 %) wurden endoskopisch behandelt, indem auf orale Einnahme verzichtet und intravenös Antibiotika verabreicht wurden, mit positiven Ergebnissen. In 21 Fällen (11,2 %) traten klinisch signifikante ESD–bedingte Blutungen auf, die jedoch bei allen Patienten erfolgreich mit Hilfe der Endoskopie kontrolliert werden konnten. Bei vier Patienten (19,0 %) war eine Transfusion erforderlich, wobei bei einem Patienten die Blutung unmittelbar nach der Operation auftrat und bei den anderen drei Patienten innerhalb von 48 Stunden nach der ESD. Drei Blutungsfälle konnten erfolgreich durch endoskopische Behandlung mit Endoclipping und/oder Elektrokoagulation kontrolliert werden, während ein Patient nur einen Tag lang beobachtet werden musste. In keinem Fall war ein chirurgischer Eingriff aufgrund der Blutung erforderlich (33).

Eine weitere französische Studie analysierte insgesamt 188 aufeinanderfolgende Fallberichte aus 16 Zentren. Die mediane Größe der Läsionen betrug 26 mm (Bereich 2 – 150 mm).

In 77,1 % der Fälle wurde eine En–bloc–Resektion und in 72,9 % eine komplette R0–Resektion erreicht. Die Autoren vermuteten, dass technische Schwierigkeiten, die mit dem Erfahrungsbedarf verbunden sind, der Hauptgrund sein könnten. Die mediane Dauer der ESD betrug 105 Minuten (Bereich 20 – 450 Minuten). Die Kurzzeitmorbidity betrug 29,2 %, einschließlich 34 Perforationsfällen (18,1 %) und 21 Blutungen (11,2 %) innerhalb von 24 Stunden nach der ESD, von denen 89 % konservativ oder endoskopisch behandelt wurden. In dieser frühen französischen Erfahrung schien die Durchführbarkeit der ESD gut zu sein, aber R0–Resektions– und Komplikationsraten entsprachen nicht den von japanischen Autoren berichteten und sollten durch erweiterte Praxis verbessert werden (32).

Weitere Untersuchungen der Gruppe um Messmann in Deutschland zeigten, dass bei 86 rektalen Adenomen die ESD angewendet wurde, einschließlich 24 rektalen Neoplasien, die sich bis zur Linea dentata ausdehnten (27,9 %) und 62 Läsionen, die von der Linea dentata entfernt lagen (72,1 %) (30). Die Ergebnisse bezüglich der En–bloc–Resektionsrate bei Läsionen nahe der Dentatlinie (RNDL) und solchen, die von der Linea dentata entfernt waren (nicht–RNDL), waren vergleichbar (91,7 % vs. 93,5 %, p = 0,670). Zusätzliche Analysen ergaben, dass die R0–Resektionsrate bei RNDL in der ESD signifikant niedriger war als bei Nicht–RNDL (70,8 % gegenüber 88,7 %; p= 0,039). Bei den meisten nicht–R0–Resektionen war jedoch der Rand (Rx) unklar und der positive Rand (R1) nicht offensichtlich. Die Autoren betonten, dass trotz der Schwierigkeiten die R0–Resektionsrate mit zunehmender Erfahrung gestiegen ist (30).

Weitere vielversprechende Ergebnisse konnten in einer weiteren deutschen Single–Center–Studie von Messmann und Probst et al. gefunden werden, in der während der Studie die R0–Resektionsrate um 29,6% stieg (26). In der Studie wurden bei 330 Patienten endoskopische Resektionen nicht–polypoider kolorektaler Polypen durchgeführt. Während der Untersuchung stieg die kurative Resektionsrate von 13,6% auf 47,6% bei 302 ESDs (P = 0,036). Im gesamten Studienverlauf nahm die R0–Resektionsrate für gutartige Läsionen (n = 250, 82,8%) von 55,2% auf 84,8% zu (P < 0,001). Die Ergebnisse unserer Studie zeigten eine hohe En–bloc–Resektionsrate (91,7%) und eine akzeptable R0 En–bloc–Resektionsrate von 84,7%. Messmann und Probst spekulierten, dass die endoskopische Mukosaresektion (EMR) möglicherweise besser geeignet ist, obwohl die ESD eine hohe R0–Resektion und niedrige Rezidivraten bietet (34,35). Diese Daten unterstützen die Ergebnisse unserer Arbeit und legen nahe, dass die ESD in westlichen Ländern sich in Richtung einer Hybrid–Technik entwickeln könnte, das heißt, einer Kombination aus initialer endoskopischer Inzision und

Dissektion, gefolgt von einer finalen Resektion der Neoplasie mittels EMR–Technik. Und kürzlich berichteten M. Esaki et al. aus Japan über die Vorzüge der hybriden–ESD–EMR Technik (H–ESD) gegenüber der konventionellen ESD Technik (C–ESD) bei Magenfrühneoplasien (36). Insgesamt wurden 39 bzw. 40 Patienten einer H–ESD bzw. C–ESD unterzogen. Die Verfahrensdauer von H–ESD war deutlich kürzer als die von C–ESD (33,16 Min. vs. 62,46 Min.; 95 %-Konfidenzintervall, 0,41–0,69; P < .0001). Die Zeit und Geschwindigkeit der submukösen Dissektion von H–ESD waren deutlich kürzer als die von C–ESD. Somit kann die hybride–ESD Technik von M. Esaki, eine gute Option für die endoskopische Behandlung von Frühneoplasien des Gastrointestinaltraktes sein (36). Somit unterstützten diese Studie und die von Messmann unsere Arbeit.

Zu diesem Fortschritt haben wir ebenfalls beigetragen, indem wir eine neue Methode entwickelt haben, die als "Die Kombinationsnadel–Inzisionstechnik unter Verwendung des 'Zwei–in–einem'–Nadel–Schlinge–Geräts für die messerunterstützte Resektion" bezeichnet wird (37). Unsere Studie beschreibt die Methode im Detail. Um fortgeschrittene Resektionen durchzuführen, die eine submukosale Injektion von Substanzen erfordern, wie beispielsweise die endoskopische Submukosadissektion (ESD) oder die Hybrid–Endoskopische Submukosadissektion/Endoskopische Mukosaresektion (ESD–EMR), werden mehrere Instrumente benötigt, darunter eine Injektionsnadel, eine Inzisionsnadel und Dissektionsmesser und/oder Schlingengeräte. Unsere Studie beschreibt eine neuartige und einfache Methode, bei der ein Zwei–in–einem–Gerät verwendet wird: eine Kombination aus Nadel und Schlinge. Diese beobachtende, retrospektive, einarmige, offene Studie umfasste sieben Patienten (zwei Frauen, fünf Männer) mit Kolonpolypen im Alter von durchschnittlich 59 Jahren und einem Altersbereich von 52 bis 78 Jahren. Die endoskopische Technik beruht auf einem Gerät (SnareInflator, Fujifilm–Medwork, Höchstadt, Deutschland) und besteht aus vier Schlüsselschritten: (I) Erzeugung einer submukösen Polsterung mit einer Nadel; (II) die initiale Inzision mit der Spitze des Snares; (III) Fortsetzung der umfassenden Inzision mit der Spitze des Snares, der auch zur Durchführung einer teilweisen endoskopischen Submukosadissektion verwendet wird; und (IV) abschließende Resektion mit dem Snare (Abb. 19 S. 38).

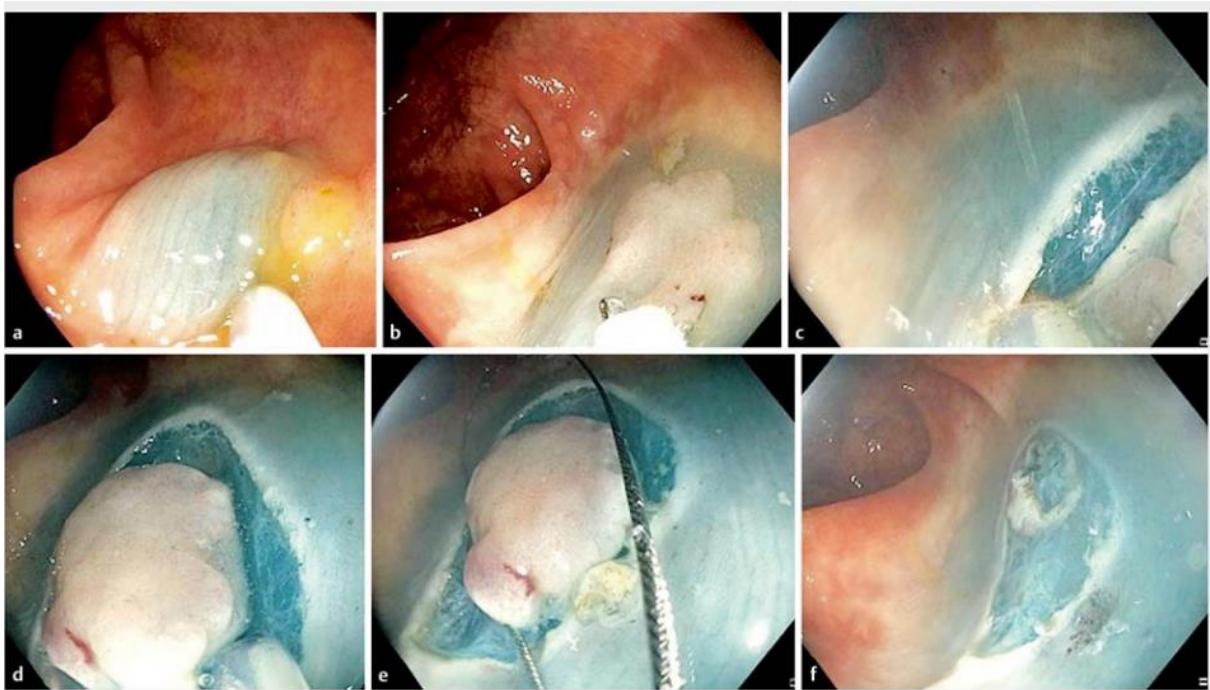


Abb. 19 Zusammenfassung der Resektionstechnik unter Verwendung des Kombinations-Nadel-Schlinge-Geräts. Die endoskopische Technik basiert auf einem einzelnen Gerät und umfasst vier Schlüsselschritte: A) Der erste Schritt besteht darin, die submuköse Polsterung mit der Nadel zu erzeugen, normalerweise durch Injektion einer Mischung aus Kochsalzlösung oder Hydroxymethylcellulose und Indigokarmin. B) Das Foto zeigt die Belichtung der Spitze der Schlinge. C) Schritt zwei ist die initiale Inzision, die mit der Spitze der Schlinge durchgeführt wird, die nur 1–2 mm freigelegt ist. D) Der dritte Schritt oder die umfassende Inzision, auch als Vorresektion oder messerunterstützte Resektion bekannt, wird mit der Spitze der Schlinge fortgesetzt. In einigen Fällen kann die Spitze der Schlinge auch zur Durchführung einer teilweisen endoskopischen Submukosadissektion verwendet werden. E) Der vierte und letzte Schritt besteht darin, die vollständig expandierte Schlinge zu verwenden, die für die abschließende Resektion unerlässlich ist (d.h. der hybride endoskopische Submukosa-Dissektion/endoskopische Mukosa-Resektionsansatz). F) Die vollständige Resektion ist abgeschlossen, endoskopische R0.

Insgesamt wurden neun Läsionen reseziert, mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 15 mm und einem Bereich von 10 bis 35 mm. Die durchschnittliche Verfahrensdauer betrug 17 Minuten (Spanne von 4 bis 30 Minuten). Eine endoskopische R0-Resektion wurde in allen Fällen erreicht, und histologisch wurde bei 90 % ein R0-Erfolg erzielt; bei einem Patienten gab es ein fragliches Adenom am seitlichen Rand. Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Wir schlussfolgern, dass die Verwendung eines einzelnen Nadel- und Schlingen-Geräts eine erfolgreiche und sichere hybride ESD-EMR bei mittelgroßen Kolonpolypen ermöglicht. Dieser Bericht ist aus mehreren Gründen interessant. Erstens sind uns keine vorherigen Beschreibungen des dualen Nadel-Schlingen-Geräts für ESD-EMR bekannt, daher glauben wir, dass es eine nützliche Ergänzung für die Ausrüstung eines jeden Endoskopikers darstellt. Zweitens sollte diese neuartige Methode, bei der ein einzelnes Gerät verwendet wird, das Nadel und Schlinge kombiniert, um hybride ESD-EMR

durchzuführen, von anderen Endoskopikern weltweit leicht reproduzierbar sein. Drittens kann die Verwendung eines kombinierten Nadel–Schlingen–Geräts die Zeit– und Kostenersparnis bei fortgeschrittenen endoskopischen Resektionsverfahren verringern. Zukünftige vergleichende Studien sind nun angebracht. Schließlich kann ein solches Gerät die Menge an Umweltabfall reduzieren, der durch die Verwendung eines einzelnen multifunktionalen Geräts mit nur einer Verpackung anstelle von zwei erzeugt wird.

Unsere Arbeiten unterstreichen die Bedeutung einer soliden Ausbildung und eines strukturierten Trainingsprogramms für angehende ESD–Endoskopiker. Die Ergebnisse zeigen, dass bei sorgfältiger Vorbereitung und enger Betreuung durch erfahrene Mentoren auch westliche Zentren erfolgreich ESD–Verfahren durchführen können, die mit denen in östlichen Fachzentren vergleichbar sind. Zukünftige Studien könnten sich auf die weitere Evaluierung und Optimierung von Ausbildungsprogrammen sowie auf den Vergleich verschiedener Trainingsmodelle (38) und – Methoden konzentrieren, um bestmögliche Ergebnisse und Patientensicherheit zu gewährleisten (39).

In einer weiteren Studie von Probst et al. wurde festgestellt, dass die Resektionsgeschwindigkeit von $16,6 \text{ min/cm}^2$ ($3,6 \text{ cm}^2/\text{h}$) nach etwa 40 Eingriffen ohne formelles ESD–Training erreicht wurde. Der Autor erreichte eine en–bloc–Resektionsrate von 86 % über einen Zeitraum von etwa drei Jahren. Die untersuchten Läsionen umfassten gemischte Kohorten aus Magen, Rektum und Speiseröhre (40). Unsere durchschnittliche Prozedurzeit betrug $57,35 \pm 3,16$ Minuten (Bereich 25–120), was kürzer ist als bei den anderen Autoren. Bei allen R0–Resektionen betrug die Geschwindigkeit der ESD $1,76 \text{ mm/min}$, bei allen en–bloc–Resektionen $1,78 \text{ mm/min}$.

In der von Iacopini et al. (41) durchgeführten Studie führte eine kurze ESD–Ausbildungszeit zu einer anfänglichen Resektionsgeschwindigkeit von etwa 45 min/cm^2 ($1–2 \text{ cm}^2/\text{h}$) im Rektum, die sich nach etwa 20 Eingriffen auf etwa 12 min/cm^2 ($5 \text{ cm}^2/\text{h}$) verbesserte. Die Gesamtrate der En–bloc–Resektion und der Perforation im Rektum betrug 77 % bzw. 3 %. Wir vermuten, dass die Durchführung eines präimplantatorischen Trainings zu verbesserten Resektionsergebnissen geführt haben könnte. Es ist jedoch anzumerken, dass wir in unserer Studie eine signifikante Anzahl hybrider ESD–EMR–Resektionen durchgeführt haben. Dafür gibt es mehrere mögliche Erklärungen. Erstens ist die Durchführung von Resektionen ausschließlich mit ESD zeitaufwändiger, und die Ressourcen für langwierige Verfahren wie diese waren damals noch nicht vorhanden. Zweitens bemerkte der japanische Experte (Dr.

Seiichiro Abe) während der Mentor–Auszubildenden–Phase dieses Zeitproblems im Endoskopiezentrum und stellte fest, dass das Hybrid–EMR–ESD–Konzept ideal ist, um R0–Resektionen zu erreichen, insbesondere während der Implementierung des ESD–Programms und auch in Zentren mit begrenzten Ressourcen (Seiichiro Abe, MD, personnel communication). Tatsächlich bestand das hybride EMR–ESD–Konzept in dieser Studie hauptsächlich aus ESDs, gefolgt von einer abschließenden Resektion einer relativ geringen Menge an verbleibendem submukosalem Gewebe, das jedoch einen erheblichen Teil der Dissektionszeit in Anspruch genommen hätte.

Die Studie von Saito et al. aus Japan ist von besonderer Bedeutung, da mehr als 1000 kolorektale ESD–Fälle in 10 spezialisierten Zentren analysiert wurden. Zu dieser Zeit breitete sich der Einsatz von ESDs in Japan aus, und eine wachsende Anzahl ausgebildeter Endoskopiker begann, ESDs auch in westlichen Ländern durchzuführen (42,43). Die japanische Studie stellte eine signifikante Abnahme der Komplikationsrate bei ESD fest, wobei die erhöhte Anzahl an regelmäßig durchgeführten ESDs zu einer geringeren Komplikationsrate führte:

- Einrichtungen der Gruppe A (bis zu 50 ESDs) – 17,6 %
- Einrichtungen der Gruppe B (zwischen 50 und 100 ESDs) – 8,2 %
- Einrichtungen der Gruppe C (mehr als 100 ESDs) – 5,1 %

Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass eine erhöhte Häufigkeit und Anzahl von ESD–Verfahren zu einer größeren klinischen Erfahrung führen, was wiederum die Gesamtkomplikationsrate verbessert (39).

Zwischen den drei Gruppen wurde kein signifikanter statistischer Unterschied hinsichtlich der mittleren Eingriffsdauer, der en–bloc–Resektionsrate und der kurativen Resektionsrate festgestellt. Dies ist wahrscheinlich auf Unterschiede in den Tumorlokalisationen und den makroskopischen Typen zurückzuführen. Die mittlere Tumorgröße in Gruppe A war kleiner, was darauf hindeutet, dass weniger erfahrene Endoskopiker möglicherweise keine ESDs in komplexeren und herausfordernden Fällen durchführen wollten. Die signifikant höhere Komplikationsrate, die Gesamtzahl der sofortigen Perforationen und die Anzahl der verzögerten Blutungen wurden in Einrichtungen der Gruppe A gefunden, in denen ESD seltener durchgeführt wurde (44).

Unsere Studie weist auch einige potenzielle Schwächen auf. Erstens bringt das retrospektive Studiendesign inhärente Nachteile mit sich. Dennoch verfügten wir in unserem Zentrum

über eine umfangreiche, prospektiv angelegte Datenbank aller endoskopischen Eingriffe, die insbesondere deshalb von Bedeutung war, weil die Methode in der Klinik neu war und alle Daten vollständig erfasst werden mussten. Zusätzlich profitierten wir von einer exzellenten pathologischen Nachsorge, da alle Fälle in der wöchentlichen Pathologiekonferenz vorgestellt wurden, wodurch Datenverlust und Nachsorge minimiert wurden. Zweitens sind wir ein tertiäres Referenzzentrum, und unsere Ergebnisse könnten möglicherweise von nicht-tertiären Zentren nicht repliziert werden. Dennoch sind wir der Ansicht, dass jeder fortgeschrittene Endoskopiker ESD erlernen und beherrschen kann, unabhängig von der Position in einem tertiären Zentrum. Insbesondere konnten wir aufzeigen, dass die präklinische Lernphase ein wichtiger Lernprozess für die ESD darstellt, der von jedem nachvollzogen werden kann. Wir sind überzeugt, dass die detaillierte Beschreibung des Lernprozesses ein weiterer Vorteil unserer Studie ist, da sie anderen ermöglicht und motiviert, unsere Ergebnisse zu replizieren oder sogar zu verbessern.

5. Zusammenfassung

In dieser Studie präsentieren wir den Lernprozess der endoskopischen submukosalen Dissektion (ESD) und die klinischen Ergebnisse der Anwendung dieser Methode. Wir schließen daraus, dass das Studiendesign und die Ergebnisse, die den Lernprozess bei ESD detailliert darstellen, für andere Fachkräfte hilfreich sein können, die ihre Kenntnisse und Fertigkeiten in diesem Bereich der fortgeschrittenen Endoskopie erweitern möchten. Unsere Studie zeigte ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Untersuchungsdauer, jedoch deutlich weniger Komplikationen. Letzteres könnte möglicherweise durch die intensive Vorbereitung des Endoskopikers auf die klinische Anwendung der ESD und die anfängliche Präsenz eines Tutors erklärt werden. Die sorgfältige Schulung und Betreuung durch erfahrene Mentoren ermöglichen den Trainee, ein besseres Verständnis der ESD–Techniken zu erlangen und potenzielle Risiken frühzeitig zu erkennen und zu minimieren. Diese individualisierte Herangehensweise an die Ausbildung trug dazu bei, die Lernkurve zu verkürzen und die Sicherheit und Effizienz des ESD–Verfahrens zu verbessern.

Einer der größten Vorteile von ESD besteht darin, dass es bei Patienten angewendet werden kann, die als ungeeignete Kandidaten für eine Operation gelten oder die einen aggressiveren chirurgischen Eingriff ablehnen. Wenn ein erfahrener Endoskopiker ESD durchführt, ist es ein sichereres Verfahren für die Behandlung großer Läsionen im Gastrointestinaltrakt als offene Chirurgie und zeigt sehr gute Ergebnisse. Insgesamt legen unsere Ergebnisse und die Ergebnisse anderer westlicher Studien nahe, dass die ESD in westlichen Ländern erfolgreich implementiert werden kann, wenn eine angemessene Schulung und Betreuung gewährleistet sind. Die Anzahl der medizinischen Einrichtungen, die ESD durchführen, hat in jüngster Zeit im Westen zugenommen. Die R0–Resektions– und Komplikationsraten können durch kontinuierliche Praxis und Erfahrung verbessert werden. Zukünftige Studien sollten prospektiv sein und sich darauf konzentrieren, die besten Ausbildungsstrategien und Techniken zu identifizieren, um die ESD in westlichen Zentren weiter zu optimieren und die Patientenversorgung zu verbessern.

6. Literaturverzeichnis

1. Ebigbo A, Tziatzios G, Gölder SK, Probst A, Messmann H. Double-endoscope assisted endoscopic submucosal dissection for treating tumors in rectum and distal colon by expert endoscopists: a feasibility study. *Tech Coloproctol.* Dezember 2020;24(12):1293–9.
2. Niwa Y, Miyahara R, Goto H. Endoscopic Submucosal Dissection of Early Gastric Cancer and Gastric Tumors. *Interventional and Therapeutic Gastrointestinal Endoscopy.* Karger Publishers; 2010. S. 156–68.
3. Deyhle P, Jenny S, Fumagalli I. Endoskopische Polypektomie im proximalen Kolon. *Dtsch Med Wochenschr.* Februar 1973;98(5):219–20.
4. Gabel MB. Colonoscopy: Diagnosis and treatment of colonic diseases Hiromi Shinya. *Acta Endosc.* 1. Mai 1983;13(3):XLV–XLV.
5. Tanaka M, Ono H, Hasuike N, Takizawa K. Endoscopic Submucosal Dissection of Early Gastric Cancer. *Digestion.* 18. Januar 2008;77(Suppl. 1):23–8.
6. Morgenthal CB, Richards WO, Dunkin BJ, Forde KA, Vitale G, Lin E, u. a. The role of the surgeon in the evolution of flexible endoscopy. *Surg Endosc.* 1. Juni 2007;21(6):838–53.
7. Muto T, Kamiya J, Sawada T, Kusama S, Itai Y, Ikenaga T, u. a. Colonoscopic polypectomy in diagnosis and treatment of early carcinoma of the large intestine. *Dis Colon Rectum.* 1. März 1980;23(2):68–75.
8. Wolff WI, Shinya H. Colonfiberoscopy. *JAMA.* 13. September 1971;217(11):1509–12.
9. Yanai Y, Yokoi C, Watanabe K, Akazawa N, Akiyama J. Endoscopic resection for gastrointestinal tumors (esophageal, gastric, colorectal tumors): Japanese standard and future prospects. *Glob Health Med.* 31. Dezember 2021;3(6):365–70.
10. Kakushima N, Fujishiro M. Endoscopic submucosal dissection for gastrointestinal neoplasms. *World J Gastroenterol.* 21. Mai 2008;14(19):2962–7.
11. Z.L. K, Yamamoto H, B.S. T. Evolution and Strategy of Endoscopic Treatment for Colorectal Tumours. *Bustamante M, Herausgeber. Colonoscopy and Colorectal Cancer Screening – Future Directions;* 2013

12. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – PubMed. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26317585/>
13. Park CH, Lee H, Kim DW, Chung H, Park JC, Shin SK, u. a. Clinical safety of endoscopic submucosal dissection compared with surgery in elderly patients with early gastric cancer: a propensity-matched analysis. *Gastrointest Endosc.* Oktober 2014;80(4):599–609.
14. Kim TJ, Kim ER, Hong SN, Kim YH, Chang DK. Current practices in endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasms: a survey of indications among Korean endoscopists. *Intest Res.* April 2017;15(2):228–35.
15. Mönkemüller K, Wilcox CM. Interventional chromoendoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy.* 1. August 2013;78(2):346–50.
16. De Luca L, Di Berardino M, Mangiavillano B, Repici A. Gastric endoscopic submucosal dissection in Western countries: Indications, applications, efficacy and training perspective. *World J Gastrointest Surg.* 27. Oktober 2021;13(10):1180–9.
17. Baldaque-Silva F. The East in the West. *GE Port J Gastroenterol.* März 2019;26(2):81–2.
18. Li S, Mosko J, May G, Teshima C. A Nationwide Survey of Training Pathways and Practice Trends of Endoscopic Submucosal Dissection in Canada. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology.* 1. April 2023;6(2):80–5.
19. Geesman G, Gesiotto QJ, Lalani Z, Tejani N. Anatomy of the Gastrointestinal System. In: Narayan D, Kapadia SE, Kodumudi G, Vadivelu N, Herausgeber. *Surgical and Perioperative Management of Patients with Anatomic Anomalies.* Cham: Springer International Publishing; 2021. S. 145–77.
20. Chandrasoma P, Taylor CR. Chapter 18. Neoplasia: II. Mechanisms & Causes of Neoplasia. *Concise Pathology*, 3e. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 1998.
21. Prabhu SR. Neoplasia and Carcinogenesis. Prabhu SR, Herausgeber. *Textbook of General Pathology for Dental Students.* Springer Nature Switzerland; 2023.
22. Weeden CE, Hill W, Lim EL, Grönroos E, Swanton C. Impact of risk factors on early cancer evolution. *Cell.* 13. April 2023;186(8):1541–63.
23. Gotoda T, Kondo H, Ono H, Saito Y, Yamaguchi H, Saito D, u. a. A new endoscopic mucosal resection procedure using an insulation-tipped electrosurgical knife for rectal flat lesions: report of two cases. *Gastrointestinal Endoscopy.* Oktober 1999;50(4):560–3.

24. Hirao M, Masuda K, Asanuma T, Naka H, Noda K, Matsuura K, u. a. Endoscopic resection of early gastric cancer and other tumors with local injection of hypertonic saline–epinephrine. *Gastrointestinal Endoscopy*. Mai 1988;34(3):264–9.
25. González N, Mönkemüller K, Wilcox CM, Taullard A, Villa-Gómez M, Parra-Blanco A. A simple ex vivo pig stomach model for learning endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy*. 2014;46 Suppl 1 UCTN:E589.
26. Probst A, Ebigbo A, Märkl B, Schaller T, Anthuber M, Fleischmann C, u. a. Endoscopic submucosal dissection for early rectal neoplasia: experience from a European center. *Endoscopy*. März 2017;49(3):222–32.
27. Abe S, Wu SYS, Ego M, Takamaru H, Sekiguchi M, Yamada M, u. a. Efficacy of Current Traction Techniques for Endoscopic Submucosal Dissection. *Gut Liver*. 15. November 2020;14(6):673–84.
28. Ritter EM, Taylor ZA, Wolf KR, Franklin BR, Placek SB, Korndorffer JR, u. a. Simulation-based mastery learning for endoscopy using the endoscopy training system: a strategy to improve endoscopic skills and prepare for the fundamentals of endoscopic surgery (FES) manual skills exam. *Surg Endosc*. Januar 2018;32(1):413–20.
29. Jovanovic I, Fry LC, Rustemic N, Bilic B, Ivezkovic H, D’Assunção M, u. a. Initial validation of a simple, nonbiological, mechanical ERCP training model for cannulation and stent placement. *Endoscopy*. 2015;47(S 1):E585–6.
30. Probst A, Ebigbo A, Märkl B, Ting S, Schaller T, Anthuber M, u. a. Endoscopic submucosal dissection for rectal neoplasia extending to the dentate line: European experience. *Endosc Int Open*. November 2018;6(11):E1355–62.
31. Sattianayagam PT, Desmond PV, Jayasekera C, Chen RY. Endoscopic submucosal dissection: experience in an Australian tertiary center. *Ann Gastroenterol*. 2014;27(3):212–8.
32. Farhat S, Chaussade S, Ponchon T, Coumaros D, Charachon A, Barrioz T, u. a. Endoscopic submucosal dissection in a European setting. A multi-institutional report of a technique in development. *Endoscopy*. August 2011;43(8):664–70.
33. Barret M, Lepilliez V, Coumaros D, Chaussade S, Leblanc S, Ponchon T, u. a. The expansion of endoscopic submucosal dissection in France: A prospective nationwide survey. *United European Gastroenterol J*. Februar 2017;5(1):45–53.

34. Backes Y, Moons LMG, van Bergeijk JD, Berk L, ter Borg F, ter Borg PCJ, u. a. Endoscopic mucosal resection (EMR) versus endoscopic submucosal dissection (ESD) for resection of large distal non-pedunculated colorectal adenomas (MATILDA-trial): rationale and design of a multicenter randomized clinical trial. *BMC Gastroenterology*. 26. Mai 2016;16(1):56.
35. Probst A, Golger D, Anthuber M, Märkl B, Messmann H. Endoscopic submucosal dissection in large sessile lesions of the rectosigmoid: learning curve in a European center. *Endoscopy*. Juli 2012;44(7):660–7.
36. Esaki M, Ihara E, Fujii H, Sumida Y, Haraguchi K, Takahashi S, u. a. Comparison of the procedure time differences between hybrid endoscopic submucosal dissection and conventional endoscopic submucosal dissection in patients with early gastric neoplasms: a study protocol for a multi-center randomized controlled trial (Hybrid-G trial). *Trials*. 21. Februar 2022;23(1):166.
37. Petrik B, Martínez-Alcalá A, Pawlak K, Mönkemüller K. The combination needle injection-incision technique using the two-in-one needle-snare device for knife-assisted resection. *Endoscopy*. Dezember 2022;54(S 02):E1060–1.
38. Ritter KA, Leifer D, Orabi D, Prabhu A, French J, Lipman JM. How We Do It: Creation of a Low-Cost Endoscopic Skills Model for Fundamentals of Endoscopic Surgery Training. *J Surg Educ*. 2019;76(6):1456–9.
39. Mönkemüller K, Vargo JJ. Are We Ready to Embrace Endoscopic Submucosal Dissection as the Organ-Sparing, Minimally Invasive Endoscopic Surgical Procedure of Choice for Large Colorectal Adenomas and Early Cancers? *Gastroenterology*. 1. November 2022;163(5):1168–70.
40. Probst A, Golger D, Arnholdt H, Messmann H. Endoscopic submucosal dissection of early cancers, flat adenomas, and submucosal tumors in the gastrointestinal tract. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Februar 2009;7(2):149–55.
41. Iacopini F, Bella A, Costamagna G, Gotoda T, Saito Y, Elisei W, u. a. Stepwise training in rectal and colonic endoscopic submucosal dissection with differentiated learning curves. *Gastrointest Endosc*. Dezember 2012;76(6):1188–96.

42. Antillon MR, Bartalos CR, Miller ML, Diaz-Arias AA, Ibdah JA, Marshall JB. En bloc endoscopic submucosal dissection of a 14-cm laterally spreading adenoma of the rectum with involvement to the anal canal: expanding the frontiers of endoscopic surgery (with video). *Gastrointest Endosc*. Februar 2008;67(2):332–7.
43. Hurlstone DP, Atkinson R, Sanders DS, Thomson M, Cross SS, Brown S. Achieving R0 resection in the colorectum using endoscopic submucosal dissection. *Br J Surg*. Dezember 2007;94(12):1536–42.
44. Saito Y, Uraoka T, Yamaguchi Y, Hotta K, Sakamoto N, Ikematsu H, u. a. A prospective, multicenter study of 1111 colorectal endoscopic submucosal dissections (with video). *Gastrointest Endosc*. Dezember 2010;72(6):1217–25.

7. Abbildungs– und Tabellenverzeichnis

Abb. 1 ESD Technik.....	8
Abb. 2 Chromoendoskopie	9
Abb. 3A Interventionelle Chromoendoskopie. Flache Läsion	10
Abb. 3B Interventionelle Chromoendoskopie	10
Abb. 4 Phasen der Tumorentstehung.....	13
Abb. 5 ESD–Technik: Grafische Darstellungen.....	15
Abb. 6 ESD Technik Schritt für Schritt.....	15
Abb. 7 Ex–Vivo–Modell	19
Abb. 8 Verschiedene ESD Messer	23
Abb. 9 Diathermiegenerator	23
Abb. 10 Endoskopische Submukosadissektion eines distalen Ösophaguskarzinoms.....	26
Abb. 11 Endoskopische Submukosadissektion eines Magenfrühkarzinoms des Corpus....	26
Abb. 12 Endoskopische Submukosadissektion eines Magenfrühlarzinoms des proximalen Corpus.....	27
Abb. 13 Endoskopische Submukosadissektion eines distalen Duodenumadenoms	27
Abb. 14 Endoskopische Submukosadissektion eines flachen Colonadenoms.	27
Abb. 15 Endoskopische Submukosadissektion eines polypoiden LST Rasentumor sdes Rektums (Mönkemüller et al. 2010).....	28
Abb. 16 Endoskopische Submukosadissektion eines Colonlipoms.	28
Abb. 17 Zusammenfassung der ESD–EMR Hybrid Resektionstechnik (mit interventioneller Chromoendoskopie).	29
Abb. 18 Zusammenfassung der ESD–EMR Hybrid Resektionstechnik (ohne interventioneller Chromoendoskopie).	29
Abb. 19 Zusammenfassung der ESD–EMR Hybrid Resektionstechnik (mit interventioneller Chromoendoskopie).	38
Tabelle 1: Übersicht der Ergebnisse.....	24
Tabelle 2: statistisch signifikante Verbindung zwischen dem Dysplasiegrad und dem Alter	30
Tabelle 3: Korrelation zwischen der Operationsdauer und der Tumorlokalisation.....	31

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre:

Mein Dank geht in erster Linie an Herrn Prof. Dr. med. K. Mönkemüller, meinem Doktorvater, für die Betreuung dieser Arbeit, die Betrauung dieses interessanten Themas und der freundlichen Hilfe über die ganze Zeit, ganz besonders in der Schlussphase.

Mein ganz besonderer Dank gilt Jonas Petrik, ohne dessen Geduld und liebevolles Verständnis in dieser beschwerlichen Zeit ein solcher Arbeitsumfang niemals hätte gelingen können. Tief dankbar bin ich meiner Tochter, Odeira Petrik, für ihr Verständnis bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern Jolita Pasukoniene und Rimantas Pasukonis, die mich auf meinem Weg durch das Studium begleitet haben.

Zum Schluss möchte ich Norbertas Pasukonis danken für die Unterstützung und vielen lieben Worte während der ganzen Zeit.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Die Implementierung der Endoskopischen Submukosadissektion von Gastrointestinalen Läsionen in einem Westlichen Zentrum: ein Deskriptiver Step-Up-Ansatz

In der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie mit Unterstützung durch Univ.-Prof. Dr. med. habil. Klaus Mönkemüller (Virginia Tech Carilion School of Medicine, USA; Universidad de La República, Uruguay; University of Belgrade, Serbien; Universidad Espíritu Santo, Guayaquil, Ecuador) ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 11.08.2024

Lebenslauf

Persönliche Daten

Nachname / Vorname: Petrik, Brigitta (geb. Pašukonytė)
Staatsangehörigkeit: Litauisch
Geburtsdatum: 08.10.1992
Geburtsort: Vilnius
Familienstand: verheiratet
Approbation: Deutschland (seit 13.12.2018)
Schweiz (seit 11.03.2020)
Litauen (seit 28.06.2018)

Schulbildung

Zeitraum: 09/1999 – 07/2007
Bildungseinrichtung: Salomėja Nėris Realschule in Vilnius, Litauen

Zeitraum: 09/2007 – 07/2011
Bildungseinrichtung: Mykolas Biržiška Gymnasium in Vilnius, Litauen
Abschluss: Abitur Diplom

Hochschulausbildung

Zeitraum: 09/2012– 07/2018
Bildungseinrichtung: Humanmedizin an der Vilnius Universität
(Vilnius, Litauen)
Abschluss: Medizinisches Diplom

Praktisches Jahr

Zeitraum : 26.01.2018 – 08.05.2018

1. Teil : Gynäkologie und Geburtshilfe in der Frauenklinik am St. Georg Klinikum Eisenach
2. Teil : Innere Medizin (Gastroenterologie) am St. Georg Klinikum Eisenach
3. Teil : Allgemeinchirurgie in der Klinik für Allgemein und Viszeralchirurgie am St. Georg Klinikum Eisenach
4. Teil: Kinderheilkunde in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am St. Georg Klinikum Eisenach

Berufliche Ausbildung

Zeitraum: 01.01.2019– 30.09.2022
Arbeitgeber: Helios Frankenwaldklinik Kronach
Funktion: Assistenzärztin

Zeitraum: 01.10.2022 – jetzt
Arbeitgeber: Helios Vogtlandklinikum Plauen
Funktion: Assistenzärztin

Anhang

Abstract zum Kongressbeitrag, ESGE Days 2020, 23– 25 April 2020, Irland (Endoscopy)

Endoscopic submucosal dissection of upper and lower gastrointestinal lesions in a single western center: a descriptive, step-up approach

Brigita Petrik, A Martínez-Alcalá, T Kröner, S Abe, Y Saito, Klaus Mönkemüller

Background Endoscopic submucosal dissection has been adopted in Asia and Europe. However, there is lack of data on its implementation and usefulness in the United States.

Aims: To evaluate the development of ESD in the United States by analyzing the steps of implementation, technique and outcomes.

Methods: Retrospective, single-center cohort study reviewing all cases in which gastrointestinal ESD was used. All procedures were performed by one therapeutic endoscopist. The following information was collected: experience of endoscopist, type of training, process of implementation, location of the lesion, indication, procedure time, and instruments used, submucosal injection solutions, adverse events.

Results: A total of 72 ESD procedures were performed during a 2-year period. The lesions treated by ESD were located in the esophagus ($n = 7$, Barrett neoplasia $n = 3$ early squamous cell cancer $n = 4$), stomach ($n = 21$, early stomach cancer $n = 5$, adenoma $n = 8$, submucosal tumors $n = 6$, other $n = 4$), duodenum ($n = 6$, adenoma $n = 4$, carcinoid $n = 2$), colon $n=38$. The mean lesion size was 32,25mm ($SD \pm 3,35$ mm, range 10–200 mm). En bloc resection was achieved in 91,7%, with complete R0 resection in 84,7%. The median ESD procedure time was $57,35 \pm 3,16$ min (range 25–120). The most frequent instruments used included the needle (hook) knife (66,7%), IT knife in 33,3%. Complications included bleeding in 9 cases (12,5%) (5 intraprocedural, 4 post-procedure, only 1 requiring blood transfusion, and 1 perforation (1,4%) (treated with clip and over-the-scope clip, respectively).

Conclusions: A structured approach to implementation and use of ESD in a USA center demonstrated that ESD was safe and efficient, reflecting current experience of other large centers in Europe and initial experience in Japan and Korea.

Publikation zur Hybrid ESD–EMR Mittels Kombinations–Nadel–Schlingen–Instrument (Endoscopy, Impakt Faktor 10,2)

Petrik B, Martínez-Alcalá A, Pawlak K, Mönkemüller K. The combination needle injection–incision technique using the two-in-one needle–snare device for knife–assisted resection. *Endoscopy*. 2022 Aug 25. doi: 10.1055/a-1851-4632. Epub ahead of print. PMID: 36007908.

The Combination Needle–Injection–Incision–Technique Using the Two–in–One Needle–Snare–Device for Knife–Assisted Resection

Brigita Petrik, MD¹, Alvaro Martínez–Alcalá, MD², Katarzyna Pawlak, MD, PhD³, Klaus Mönkemüller, MD, PhD, FASGE^{1,4,5}

Introduction: In order to perform advanced resections that require submucosal injection of substances such as ESD or hybrid ESD–EMR several instruments are required, which include injection needle, incision needle and dissection knives and/or snaring devices [1–5]. The present report describes a novel and simple method that involves using a two-in-one device, which combines a needle and a snare.

Patients and Methods: This observational, retrospective, single-arm, open label, case study included 7 patients (2 female, 5 male, mean age 59 years, age range 52–78 years) with colon polyps. The endoscopic technique relies on one device (needle–snare, Snareinflator, Medwork–Fujilm, Düsseldorf, Germany) and four key steps (Video): (i) creating submucosal cushion with needle, (ii) initial incision with the tip of the snare (iii) circumferential incision is continued with the tip of the snare, which is also utilized to perform partial endoscopic submucosal dissection, and (iv) final resection with snare (Figures 1 and 2, Video).

Results: A total of 9 lesions were resected, mean size 15 mm, range 10 to 35 mm. Mean time of the procedure was 17 min (range 4 to 30 min). Endoscopic R0 resection was accomplished in all cases, histologic R0 was achieved in 90%, one patient had questionable adenoma at the lateral margin. There were no major adverse events.

Discussion: We conclude that using a single needle–and–snare device allows for successful and safe hybrid ESD–EMR in medium sized colonic polyps. This report is interesting for several reasons. First, we are not aware of previous description of the dual needle–snare device for ESD–EMR and, thus believe that it is a useful addition to the armamentarium of every endoscopist. Second, this novel method of using a single device combining a needle–

and—a-snare to perform hybrid ESD—EMR should be easily reproducible by other endoscopists around the world. Third, having a combined needle—snare may decrease time and costs involved in advanced endoscopic resection procedures. Fourth, the teaching video shows all steps to accomplish this technique. Future comparative studies are now warranted. Finally, such a device can reduce the amount of environmental waste generated by using a single multifunction device with only one packaging instead of two.

References:

- 1) Yamamoto H. Endoscopic submucosal dissection—current success and future directions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:519–529.
- 2) Probst A , Ebigbo A, Märkl B et al. Endoscopic submucosal dissection for early rectal neoplasia: experience from a European center. *Endoscopy*. 2017;49(3):222–232
- 3) Pioche M, Lépilliez V, Déprez P, et al. High-pressure jet injection of viscous solutions for endoscopic submucosal dissection (ESD): first clinical experience. *Endosc Int Open*. 2015;3(4):E368–72. doi: 10.1055/s-0034-1391902.
- 4) Jacques J, Legros R, Charissoux A, et al. A combination of pocket, double-clip countertraction, and isolated HybridKnife as a quick and safe strategy for colonic endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy*. 2017;49(S 01):E134–E135. doi: 10.1055/s-0043-104522.
- 5) Jacques J, Legros R, Charissoux A, et al. Anchoring the snare tip by means of a small incision facilitates en bloc endoscopic mucosal resection and increases the specimen size. *Endoscopy*. 2017;49(S01):E39–E41. doi: 10.1055/s-0042-121009.