

Dr. Juhász Márk
Simmelweis Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika
Budapest

A nyelőcső gastroenterológiája

Összefoglaló

A nyelőcső szakirodalmának többsége természetesen 2006-ban is a GERD-del és szövődményeivel foglalkozott. Újdonságként feltétlenül meg kell említeni a GERD legújabb klasszifikációjának, a Montreali Definíciónak a megjelenését, melyben a GERD extraoesophagealis manifesztációi és a GERD szövődményei a korábbi beosztásokhoz képest hangsúlyosabb szerepet kaptak. Megállapítható, hogy a Barrett nyelőcső definícióbeli, diagnosztikus és terápiás dilemmáit 2006-ban sem sikerült véglegesen megoldani. Az új eljárásként elkönnyvelhető confocalis endomicroscopia vélhetően csak nagy esetszámú tercier centrumokban válhat költséghatékony módszerre, de a klasszikus szövettani módszereket, leginkább reprodukálhatóságuk miatt nehéz lesz az arany-standard pozícióból kiszorítani. Az előző évhez képest lényegesen több (főképp összefoglaló jellegű) közlemény jelent meg egy újonnan felismert entitás, az eosinophil oesophagitis témában.

GERD

A GERD új, bizonyítékokon alapuló Montreali Definíciója és klasszifikációja egy kétéves konszenzus folyamat eredménye, melynek kialakításán a világ 18 országából érkező 44 szakértőből álló konszenzus csoport dolgozott, melynek tevékenységét egy központi munkacsoport koordinálta.⁽²²⁾ A fő célkitűzés a betegek, a gyakorló orvosok és a szakhatóságok számára egyaránt használható konszenzus definíció és klasszifikáció kidolgozása volt. A GERD-et végül úgy definiálták, mint az az állapot, ami a gyomortartalom visszaáramlásakor jön létre, ami zavaró tünetekhez, illetve szövődményekhez vezet. Ezenkívül, a GERD-et két különböző rendszercsoportba, az oesophagealis és az extraoesophagealis szindrómák csoportjába osztották.

Az oesophagealis szindrómák csoportjába tartozik:

- tüneti szindrómák (típusos refluxos tünetek és refluxos mellkasi fájdalom szindróma)
- oesophagealis károsodás szindróma (reflux oesophagitis, reflux strictura, Barrett oesophagus és oesophagealis adenocarcinoma)

Az extraoesophagealis szindrómák csoportjába tartozik:

- bizonyított GERD asszociációk (refluxos eredetű köhögés, laryngitis, asthma és dentalis erosio szindróma)
- javasolt GERD asszociációk (pharyngitis, sinusitis, idiopathias pulmonaris fibrosis, recurrens otitis media)

A Montreali Definíció állásfoglalása szerint a savas gyomortartalom visszaáramlása felelős a GERD tüneteért és szövődményeért. Ezen túlmenően, a tünetek kellemetlenségének foka a GERD diagnózisának egyik meghatározó tényezője, ezért az alapellátásban a GERD [sok esetben] sikeresen diagnosztizálható a tünetek alapján, további vizsgálatok elvégzése nélkül is.

Egyre több betegséget tulajdonítanak a GERD extraoesophagealis manifesztációjának. Ide tartoznak egyes légúti megbetegedések, mint pl. az asthma és bronchitis, és távolabbi lokalizációk is, mint pl. az otitis és a dentalis erosiok. Vitathatatlan evidenciákkal azonban csak kevés asszociáció esetén rendelkezünk. A legtöbb indirekt bizonyíték a GERD és számos extraoesophagealis szövődmény között azon a megfigyelésen alapszik, hogy a GERD gyakran fordul elő más betegségekkel, de oki kapcsolat csak ritkán igazolható. Vakil, aki a téma elismert szakértője (lásd feljebb

montreali definíció) longitudinális vizsgálatok segítségével megkísérli kritikusan szemlélni az elérhető evidenciákat.(21)

A GERD patomechanizmusában betöltött központi szerepe ellenére még mindig nem rendelkezünk ideális módszerrel az oesophago-gastricus junctio (OGJ) kompetenciájának felmérésére. Az OGJ hagyományos vizsgálati eljárása a manometria, ahol az alsó oesophagus sphincter (lower esophagus sphincter, továbbiakban: LES) nyomása a legfőbb indikátor, mely azonban a legújabb eredmények szerint nem jelzi megbízhatóan sphincterfunkciót és a reflux elleni kompetenciát. McMahon összefoglaló közleménye az impedancia planimetria eljárást mutatja be, amely az OGJ geometriáját és nyomásviszonyait térképezi fel az OGJ tágítása során (14). Az összegyűjtött adatokat rekonstruálva az OGJ működését bemutató dinamikus reprezentáció állítható össze. Ennek segítségével jól felmérhető az endoluminalis terápia OGJ túlélékenységére kifejtett hatása.

A globus érzést és a torok kaparó érzetét egyaránt összefüggésbe hozzák a GERD-del és a nyelőcső gyomornyálkahártya szigeteivel (gastric inlet patch, GIP). Nem ismert azonban, hogy a nyelőcső cervicalis szakaszán megtalálható heterotop nyálkahártyaszigetek ablatioja javítja-e a krónikus globus érzést. Meining és mtsai a fenti panaszokat említő szövettanilag igazolt 10 GIP beteget vontak be prospektív pilot vizsgálatukba (15). Videofluoroscopia, laryngoscopia, manometria, és 24h-s kétsatornás pH monitorizálás után a betegek heterotop gyomornyálkahártya-szigeteit APC-vel ablalták. A betegek a globus és torokkaparás érzést, és a további típusos, vagy atípusos reflux-tüneteket 0-10-ig terjedő visual analóg scale segítségével osztályozták. A követés keretében végzett vizsgálatokra (beleértve a tünetek ismételt kiértékelését) 4 és 8 héttel az APC kezelés után került sor. A GIP ablatio mind a globus érzés, mind a torokkaparás érzés tüneti score-ját szignifikánsan csökkentette, de a többi refluxhoz köthető panasznál nem következett be javulás. A savas reflux sem a distalis, sem a proximális nyelőcsőben nem változott meg. A szerzők ezen kezdeti eredményeik alapján a két vezető panasz kezelésében a GIP APC-vel végzett ablatiojat eredményesnek ítélik meg. Ezeket az eredményeket a savas reflux és annak kezelése nem befolyásolta.

Barrett nyelőcső

Barrett metaplasziában a nyelőcső alsó harmadában a többrétegű el nem szarusodó laphám helyén polarizált hengerhám található, mely intestinalis típusú differenciációra képes. A kórkép klasszikus diagnosztikus és terápiás arzenáljának hatékonyságát ismerve úgy tűnik, hogy eredményesebb követési és kezelési stratégiák kidolgozásához a Barrett nyelőcső molekuláris hátterének ismerete elengedhetetlen lesz. Fitzgerald összefoglaló közleménye ezt az izgalmas és forrongó területet logikusan és arányos bontásban mutatja be.(7)

A kezdeti leírása óta a “columnar-lined esophagus” (CLE) patogenezisét számos ellentmondás övezi. Az első ellentmondás, hogy sokan mai napig a CLE létét is megkérdőjelezzik. A másik fő bizonytalanság a CLE eredete körül áll fenn. Bani-Hani és mtsai a CLE kialakulásának veleszületett és szerzett teóriáit és az egyes patogenetikai tényezőket számba véve a CLE szerzett eredete mellett foglal állást.(2)

Odze a Barrett nyelőcsőben kialakult dysplasia jellegzetességeit tekinti át (16). Két klasszifikációs szisztéma osztja be az emésztőtraktus dysplasiáit, beleértve a Barrett nyelőcsőben előforduló dysplasiát is. Az USA-ban az “inflammatory bowel disease dysplasia morphology study group system”-t használják legkiterjedtebben. Néhány európai és a legtöbb távol-keleti országban a Vienna klasszifikációs rendszert alkalmazzák, mely a low-grade dysplasia (LGD) vagy high-grade dysplasia (HGD) helyett a non-invazív neoplasia terminust használja, továbbá az “invazív carcinomára gyanús” kifejezéssel írja le a szöveti invázió nem egyértelmű citológiai vagy szerkezeti jellegzetességeit mutató eltéréseket. A dysplasia fokát a citológiai és szerkezeti atípiá alapján állapítják meg. Ugyanakkor

mai napig sincs egyetértés a patológusok között, hogy mekkora HGD kriptaszám felett váltja fel az LGD-t HGD. A dysplasia kiterjedése, különösen az LGD esetén, a Barrett nyelőcső fontos prognosztikus paramétere. A dysplasia interpretáció két másik problémás területe az LGD és regenerációs epithelium, illetve a HGD és a carcinoma elkülönítése. Fokozott a szinkron és metakron adenocarcinoma kockázata, ha a dysplasiahoz makroszkópos fekélyek, nodulusok vagy polypok társulnak. Az újabban alkalmazott alfa-metilacil-CoA-racemáz immunhisztokémia a Barrett nyelőcső dysplasiájának kimutatásában nagy specificitású, és a későbbiekben alkalmas lehet a pozitív és negatív biopsziák elkülönítésére.

Az alkoholos ecetsavval kombinált nagyító kromoendoszkópia célja, a szisztematikusan randomizált biopsziavételhez hasonlóan, hogy javítsa a Barrett nyelőcsőben előforduló intestinalis metaplasia (IM) és dysplasia kimutatását. Reaud és mtsai 28 beteget vizsgáltak a fenti módszerrel (17). A biopsziákat a Barrett nyelőcső egy vagy több zónájából véletlenszerűen vették, a kromoendoszkópos mintázatot a Guelrud klasszifikáció alapján határozták meg. Az egyezés a nagyító kromoendoszkópia és a szövettan között (a III-as és IV-es mintázat pozitív prediktív értéke az IM tekintetében) 72 biopsziában 72.4%; a szenzitivitás 95.5%, a specificitás 42.9%, a diagnosztikus pontosság 75% volt. A HGD-t mutató 6 biopsziából 3 volt gyanús két különböző kromoendoszkópiás mintázat miatt, ezek: a cerebriform mintázat elvesztése a nyálkahártya redők szétesése következtében és a nyálkahártya hypervascularizatioja. A szerzők megállapítják, hogy az alkoholos ecetsavval kombinált nagyító kromoendoszkópia lehetővé teszi Barrett nyelőcsőben az IM célzott biopsziáját és a HGD kimutatását.

A Barrett epithelium nyomonkövetésére egyaránt ajánlják a célzott, és a négy-kvadráns biopsziát. Autofluoreszcens endoszkópia (AFE) segítségével a daganat könnyebben lokalizálható. Borovicka és mtsai a hagyományos megközelítést hasonlították össze az AFE-vezérelt négy-kvadráns módszerrel. 4 A vizsgálatba 4 centrum összesen 187 Barrett nyelőcsőves beteget vontak be (73% férfi, átlagéletkor 67 év, átlagos Barrett szegmenshossz 4.6 cm), akiket véletlenszerűen soroltak az AFE-vezérelt biopsziás, vagy a hagyományos módon, de szintén négy-kvadráns biopsziával követett csoportba (1. fázis). Az endoszkópos vagy sebészi kezeléssel átesett HGD és korai rákos esetek kizárása után 130 beteg maradt a vizsgálatban, akiket átlag 10 hét elteltével a másik módszerrel vizsgáltak meg (2. fázis). A vizsgálat legfontosabb célja a két módszer HGD és korai rák felfedezésében való eredményességének összehasonlítása volt. A másik megválaszolandó kérdés az volt, hogy a 2. fázisban jelentett-e előnyt az AFE-vezérelt endoszkópia a hagyományos surveillance-hez képest, illetve vice versa. A vizsgálatok diagnosztikus pontosságát a vizsgálat 1. fázisában határozták meg, ahol az adenocarcinoma/HGD arány AFE-val 12%, a hagyományos módszerrel 5.3% volt. A 2. fázisban AFE-val 4 új adenocarcinoma/HGD léziót találtak (4.3%); a másik karban 1 új esetet (1.1%) regisztráltak. A vizsgálat első fázisában 19 adenocarcinoma/HGD léziót találtak az AFE karban, amiből csak 8 volt vizualizálható, a további 11 esetet a négy-kvadráns biopsziával mutatták ki (42%-os szenzitivitás). A daganatmentesnek leírt 766 szövettani mintában 58 eset volt kétes (92%-os specificitás, PPV 12%, NPV 98.5%). A szerzők összegzése szerint az AFE alkalmazása tovább javította a négy-kvadráns biopszia hatékonyságát, de azt semmi esetre sem helyettesítheti.

A confocalis laser endomicroscopia a nyálkahártya felszín alatti struktúráinak in vivo elemzését teszi lehetővé teszi a vizsgálat végzése alatt. A technika kifejlesztésében is résztvevő Kiesslich és mtsai ezt a módszert a Barrett epithelium (BE) és az annak talaján kfejlődő neoplasia in vivo diagnosztikájában tesztelték (10). Az endomicroscopos képeket max. a BE hengerhámjától [CLE] max. 1 cm-es távolságból készítették, majd azok tárolása után az érintett területekből célzott biopsziákat vettek, vagy azokat mucosectomiával eltávolították. Az in vivo szövettani képeket összevetették a hagyományos szövettani preparátumokkal. Az összes digitálisan tárolt felvételt egy független vizsgáló véleményezte, ismételten a confocalis Barrett klasszifikáció alapján. Az endomicroscopia segítségével megkülönböztethetők voltak egymástól az egyes epithelium fajták, és kimutathatók voltak a BE

sejtes és vascularis elváltozásai. A BE és az asszociált neoplasia kimutatásában az endomicroscopia szenzitivitása 98.1% és 92.9%, specificitása 94.1% és 98.4%, diagnosztikus pontossága 96.8% és 97.4% volt. A szerzők szerint ez a módszer helytel követel magának a BE diagnosztikájában.

Egy ausztrál munkacsoport a Barrett surveillance hatékonyságát vizsgálta, de nem a metodikára, hanem a szűrést végző orvosok hozzáállására fókuszálva (1). A vizsgálat első szakaszában 2002-ben az egyes centrumok maguk választhatták meg a referenciaként használt guideline-okat. A második szakaszban, 2003-2005 között, helyi guideline-okat követtek, melyek betartására minden centrumban koordinátorokat jelöltek ki. Ezen utóbbi stratégia bevezetését követően hat hónappal, az előzetesen megtervezett nyomonkövetési intervallumok betartásához való ragaszkodás 17%-ról 92%-ra, az elégséges biopsziát eredményező endoszkópiák száma pedig 45%-ról 83%-ra emelkedett, és ezek a kedvező változások tartósan bizonyultak.

A PPI-re refrakter gyomorégésben szenvedők a refluxos betegek egy különálló, nehezen kezelhető csoportját alkotják. Korábbi vizsgálatok eredményei arra utaltak, hogy a BE-szal rendelkező betegek szokatlanul rezisztensek a PPI terápiára. Spechler és mtsai egy randomizált, kettős-vak, háromutas cross-over vizsgálatban 31 hosszú-szegmens BE-s beteget kezeltek 5 napig háromféle protokoll szerint (esomeprazol 40mg t.i.d, esomeprazol 40mg b.i.d., esomeprazol 20mg t.i.d), a kezeléseik között 10-14-day napos "washout" periódusokkal.(20) A kezeléseik 5. napján végezték el az intragastricus és az intraoesophagealis pH 24 órás mérését. Az intragastricus pH>4.0 feletti időaránya az egyes karokban 88.4%, 81.4%, és 80.4% volt, tehát az esomeprazol 40 mg t.i.d. séma szignifikánsan hatékonyabb volt, mint a másik két protokoll (p<0.01). Az intraoesophagealis pH<4.0 tartományban az idő több mint 5%-ában az esomeprazol 40 mg t.i.d. betegek 16%-a, esomeprazol 40 mg b.i.d. betegek 23%-a, és az esomeprazol 20 mg t.i.d. betegek 19%-a tartózkodott. A szerzők véleménye szerint mindhárom esomeprazol adagolás szignifikánsan csökkentette az intragastricus aciditást és a nyelőcső savi expozícióját a BE betegekben. A gastricus aciditas szignifikáns csökkenése ellenére kórosan magas savas expozíció a nyelőcsőben a BE betegek 16-23%-ában állt fenn. Ezen eredmények azt sugallják, hogy a klinikailag PPI rezisztenciának megfelelő képet inkább a betegek fokozott refluxhajlama okozza, mint a PPI terápia antiszekretoros hatása elleni tényleges rezisztencia.

Sgouros és mtsai szintén a Barrett nyelőcső és a PPI rezisztencia kérdésével foglalkoztak.(18) A szerzők az idevágó irodalom összegzését követően megállapítják, hogy az erosiv oesophagitis betegeknek és a normál endoszkópos képet, de kóros 24h-s pH monitorizálási eredményeket mutató betegeknek is egyaránt 15-20%-a panaszol gyomorégést a standard dózisú PPI kezelés ellenére. Ezen túlmenően a normál endoszkópiát és kóros pH viszonyokat prezentáló betegek kb. 30-40%-a és a Barrett nyelőcsőves betegek 15-20%-a dupla dózisú PPI-re sem reagál. Ezen esetek hátterében a nem kielégítő compliance, a duodeno-gastroesophagealis reflux, gastro-oesophagealis motilitászavarok és a *Helicobacter pylori* infectio eradikációja állhat. A rendelkezésre álló evidenciák alapján a szerzők diagnosztikus és terápiás algoritmusokat is közölnek összefoglalásukban.

A Barrett metaplasia ablatiójára több különböző eljárást is használnak, de a hosszútávú eredményekről és a komparatív hatékonyságokról nincsenek kielégítő adataink. Sharma és mtsai összehasonlították a multipolaris elektrokoaguláció (MPEC) és az argon plasma coagulation (APC) hosszútávú hatékonyságát a teljes (endoszkópos és szövettani) nyálkahártya "visszafordítás" [hengerhámról laphámra] elérésében és feltérképezték a sikeres ablatiot befolyásoló tényezőket.(19) A 2-6cm hosszú szegmensű Barrett nyelőcsőves betegeket PPI terápia mellett végzett 24h-s pH monitorizálásnak vetették alá. A betegeket ezt követően 4-8 hetente randomszerűen kezelték MPEC-vel, vagy APC-vel a teljes endoscopos restitúcióig, illetve legfeljebb 6 ülésben. Az endoszkópos ablatiot követően legalább 2 évig összesen 35 Barrett beteget követtek (MPEC: 16 beteg, APC: 19 beteg). A Barrett metaplasia megszűnését összesen a betegek 69%-ában (n=24) érték el; csoportokra lebontva az MPEC-vel

ez az arány 75%, APC-vel 63% volt ($p = 0.49$). Nem volt különbség a két csoport között a szükséges kezelések számában. A teljes versus részleges nyálkahártya restitúciót elérő betegek között nem volt különbség az életkor, pH eredmények, Barrett szegmens hossza, PPI dózis, hiatus hernia mérete vonatkozásában. Vérzés és perforáció nem fordult elő, egy betegél alakult ki strictura [nincs megemlítve, melyik kezelési modalitásnál]. A szerzők konklúziója szerint a fenti két ablatios technikával egyaránt 70% körüli tartósan fennálló eredmény érhető el. A teljes nyálkahártya-restitúciót előrejelezni képes tényezőt nem találtak. A postablatios időszakban továbbra is folyamatosan kell a betegeket megfigyelni. A szerzők, ellentétben a HGD és adenocarcinoma indikációkkal, a Barrett metaplasia eliminálására a rutin klinikai gyakorlatban egyelőre sem az MPEC-t, sem az APC-t nem ajánlják.

A BE teljes visszafordítása argon plasma coagulation (APC) segítségével csak az esetek egy részében jár sikerrel. Manner és mtsai egy többcentrumos vizsgálat keretében vizsgálták a high-power APC hatékonyságát. (12) Hét centrumban, összesen 60 nonneoplasticus BE beteget (szegmenshossz 1-8 cm, átlagéletkor 57 év, r. 27-77) kezeltek high-power APC (90 W) és napi 80mg esomeprazol kombinációjával. Az indulásnál és a kontrollok során videoendoszkópiát, kromoendoszkópiát és négykvadráns biopsziát végeztek. A kezelés eredményét három kategóriába sorolták: teljes remisszió, részleges remisszió, gyenge válasz. A vizsgálatot 51 beteg fejezte be, ebből 3 beteg később "elveszett" a követés során. Teljes remissziót a betegek 77%-ában (37/48) értek el (APC-k átlagos száma 2.6, nyomkövetés átlagos ideje 14 ónap). Súlyos szövődmenyt 5 betegnél észleltek (9.8%). A szerzők összegzése szerint a BE teljes remisszióját még egy multicentrikus felépítésű vizsgálatban is a betegek jelentős hányadában el lehet érni a high-power APC-vel. Figyelembe véve azonban az eljárás magas szövődmenyrátáját, a nonneoplasticus BE ablatiójat nem javasolják általánosan követendő gyakorlatnak, mivel BE-ban az adenocarcinoma kialakulásának incidenciája összességében alacsony.

Eosinophil oesophagitis

Az eosinophil oesophagitis (eosinophilic esophagitis, EE) az eosinophilsejtek nyelőcsőben lévő felhalmozódásával járó betegség, melyre a figyelem csak az elmúlt néhány évben terelődött. Az EE tünetei a GERD tüneteit utánozzák, de a hisztopatológia és a kezelésre adott válasz alapján a két betegség jól elkülöníthető. Az EE patogenezisében több különböző gén összjátékának van szerepe, melyek közül kiemelendő az eosinophil kemoattraktáns eotaxin-3, melynek segítségével az EE molekuláris szinten is megkülönböztethető a többi oesohagitistól, és ez a fehérje egyben terápiás célpontként is szolgálhat. (3)

Az EE-t a fiatal felnőttek dysphagiajának egyik lehetséges okaként is egyre gyakrabban említik meg. Yan és mtsa 40 év idevonatkozó irodalmát feldolgozva összefoglaló közlményében áttekinti az EE-ről meglévő jelenlegi ismereteinket az epidemiológia, a klinikum, a diagnosztikus kritériumok, patofiziológia, kezelés és prognózis terén. (24) A kórkép becsült incidenciája gyermekekben 43/100.000, felnőttekben 2,5/100.000. A betegeknek régóta vannak dysphagias panaszai szilárd étel elfogyasztását követően, néhányuknál atopias dermatitis is fennáll. Az endoszkópos eltérések enyhék és könnyen elnézhetőek: finom gyűrűktől hullámos nyelőcsőnyálkahártya, diffúzan beszűkült lumen, a proximalis szakaszon stricturával, vékony barázdák, tapadó fehér plakkok, és törékeny (kreppapír-szerű), enyhe érintésre is szakadékony nyálkahártya. A döntő a szövettani diagnózis, annak ellenére, hogy még nem támaszkodhatunk széleskörű patológiai konszenzusra. A leginkább elfogadott kritérium a felszíni nyelőcsőnyálkahártyában kimutatható sűrű eosinophil infiltrátum (látóterenként >20 eosinophil sejt). GERD-ben is láthatunk eosinophil sejteket a nyelőcső nyálkahártyában, de lényegesen kisebb számban. Az EE terápiájában speciális (mediátormentes) diétát, helyi és szisztémás szteroidokat, leukotrién inhibitorokat, vagy biológiai kezelést alkalmazhatunk. Az EE hosszútávú diagnózisa bizonytalan; a rendelkezésre álló adatok egy jóindulatú, de kellemetlen klinikai lefolyást tárnak elénk. Szilárd ételek fogyasztásakor jelentkező dysphagia esetén feltétlenül gondolnunk kell erre a kórképre.

Motilitás

Larsen és mtsai endoszkópos UH-gal vizsgálták a volumen-kontrollált distalis nyelőcsőtágításnak a nyelőcső geometriájára és mechanoszenzációjára kifejtett hatását 22 önkéntesben.(11) Tágítás alatt a mérsékelt fájdalom erősségét a vizsgált személyek visual analogue scale (VAS)-en jelölték be. A nyelőcső multidimenzionális megnyúlással jellemzett alakváltozásait különböző tágítási volumeneken és VAS szinteken mérték. A tágításokat az antikolinerg hatású butylscopolamin beadása előtt, illetve alatt végezték el. Az ingerre adott válaszgörbét (volumen-VAS) a butylscopolamin adása nem befolyásolta. A megnyúlási arányok elemzése circumferenciálisan tensios megnyúlást, sugárirányban kompressziót és a nyelőcső hossz tengelyében gyenge tensios megnyúlást demonstrált. Az ún. strain grádiens a nyelőcső falának teljes hosszában kimutatható volt, a legnagyobb kerületi deformitást a nyálkahártya legfelszínesebb rétegében mérték. Az erőlködés fokozódásával a fájdalomérzet intenzitása exponenciálisan növekedett. Ezzel a módszerrel a fájdalomérzet intenzitásával korreláló nyelőcső-alakváltozásokról, vagyis a mechanoszenzációról nyerhetünk információkat. A szerzők szerint a nyelőcső mechanoreceptorain keresztül a nyelőcső deformitásához vezető stimulusok tanulmányozására további vizsgálatok szükségeltetnek.

A progresszív szisztémás sclerosis (PSS) a nyelőcső alsó kétharmadában a simaizomzat atrófiájához és fibrosishoz vezet. Manometriával ebben a régióban csökkent amplitúdót, hiányzó peristalticát és normális vagy csökkent LES nyomást láthatunk. A betegek a reflux és a dysmotilitas miatt kialakult dysphagiát, gyomorégést és regurgitációt panaszkodnak. A szövődmenyesen kialakult stricturek gyakorisága 17-29%, a Barrett nyelőcsőé 0-37%. A PSS nyelőcső manifesztációjának súlyossága a tüdő érintettségével korrelál, de nem mutat összefüggést a gyomor és a belek érintettségével. Ezek alapján merül fel, hogy a tüdő érintettségéhez nem járul-e hozzá a PSS-reflux? Noha a diagnosztika arany-standardja a manometria, a kineoesophagogram és a scintigraphia érzékenysége nem sokkal marad el. A tünetek nem mutatnak szoros korrelációt az oesophagitis-szel és a 24-órás pH monitorizálás eredményeivel. Ezek alapján nem dönthető el egyértelműen, hogy mely betegek részesüljenek savszekréciógátló vagy prokinetikus kezelésben, és mely gyógyszereket érdemes alkalmazni. Súlyos nyelőcső dysmotilitas esetén fokozottan kell figyelni az aspiráció veszélyére. Ebert összefoglaló közleményében a PSS nyelőcső érintettségével kapcsolatos számos diagnosztikus és terápiás bizonytalanságra mutat rá, melyek a későbbiekben klinikai vizsgálatok tárgyául szolgálhatnak.(6)

Cho és mtsai egy szelektív 5-HT₄ agonista, a mosaprid nyelőcső motilitásra és bolus tranzitra kifejtett hatását vizsgálták tünetmentes önkéntesekben.5 Két kísérleti fázisban, melyek között 1 hét eltelt, 20 önkéntest vizsgáltak egy randomizált kettős-vak, cross-over vizsgálatban, 3 napos mosaprid vagy placebo kezelést követően. Mindenkinél kombinált intraluminalis impedancia manometriát alkalmaztak. Nem találtak különbséget a két csoport átlagos amplitúdója, tranzitideje, és a nyelőcső perisztaltika mintázata között. Sem a placebo, sem a mosaprid nem változtatta meg a LES nyomását és tranziens LES relaxációk számát. Folyadékok nyelését követően a komplett bolustranzit gyakoribb volt mosaprid kezelés után (92.2% versus 84.6%; $p < 0.01$), továbbá lerövidült az összesített bolus tranzitidő ($p = 0.06$). Mosaprid hatására felgyorsult a folyékony bolustranzit, különösen a manometrikusan ineffektív folyadéknyelések után ($p < 0.01$). A manometrikusan normális viscosus falatok után az összesített tranzitidő rövidebb volt a mosaprid csoportban, mint a placebo csoportban (7.7 sec. versus 8.1 sec.; $p < 0.05$). A szerzők konklúziója szerint egészséges önkéntesekben a mosaprid növeli a nyelőcsőben a komplett bolustranzitok gyakoriságát, és elősegíti a gyorsabb bolustranzitot.

Nyelőcsőrák (etiológia, diagnosztika)

A felső gasztrointesztinális traktus malignitásainak prognózisa nagyon rossz, ha a diagnózisuk nem a korai szakban születik meg, ezért a premalignus léziók és korai rákok gyors in vivo diagnózisa alapvető fontosságú a sikeres terápia szempontjából. A confocalis laser endomicroscopia képalkotása in vivo cellularis és subcellularis szinten is nagy felbontású, részletgazdag vizsgálódást tesz lehetővé az

endoszkópia végzése közben. Az első vizsgálatok és klinikai megfigyelések szerint a technika a már a közeljövőben meghatározó szerepet játszhat az alábbi betegségek felderítésében: nyelőcső- és gyomorrák és azok prekursor állapotai, mint pl. a Barrett oesophagus, a gyomor intestinalis metaplasiaja és a *Helicobacter pylori* infectio. A legfrissebb állatmodelleken végzett kutatások alapján a következő lépés a rosszindulatú daganatok in vivo molekuláris szintű feltérképezése [molecular imaging].(8)

Az elmúlt évtizedben a közvetlenül a gastro-oesophagealis junctio (GOJ) alatt elhelyeződő gyulladás (carditis) és az intestinalis metaplasia (IM) az ebből a lokalizációból kiinduló malignitások emelkedő incidenciája miatt került reflektorfénybe. Mivel ezeket a szövettani jelenségeket a *H. pylori*-negatív egyénekben is észlelhetjük, a GOJ-ban elhelyezkedő carditis és IM kialakulásában ténylegesen szerepet játszó oki tényezők továbbra is homályosak. Számos újonnan publikált közleményben számolnak be arról, hogy a nyálban magas nitritkoncentráció mutatható ki órákkal a magas nitrát tartalmú étel elfogyasztása után is, és a lenyelt nyálban lévő nitrit rendkívül gyorsan oxidálódik a GOJ-ban. Végezetül jelentős mennyiségű nitric-oxide diffundál a lumenből a környező szövetekbe. Ennek megfelelően életünk során a GOJ számottevő kumulatív nitrozatív stressznek van kitéve. Eddig inkább a gyomorsav, a pepszin, és az epesavak karcinogén szerepét vizsgálták intenzíven a GOJ és a distalis nyelőcső adenocarcinoma képződésében, a nitric-oxide és az ezzel járó nitrozatív stresszt szintén érdemes lenne alaposan tanulmányozni.(9)

Chak és mtsai azt vizsgálták, hogy a nyelőcső- vagy cardiatumoros betegek hány százalékánál kellett volna korábban a krónikus refluxos tünetek miatt rákszűrés célzattal felső panendoscopiat végezni.(5) Retrospektív vizsgálatukban nyelőcső és cardia adenocarcinomában szenvedő, illetve hosszú-szegmens Barrett nyelőcsőves betegeket kértek fel a refluxos tüneteiket feltáró validált kérdőívek kitöltésére. A vizsgálatba bevont 375 betegből 294 (78%) fehér férfi volt. A daganat diagnosztizálását több mint 5 évvel megelőzően fennálló gyomorégérsről vagy regurgitációról a nyelőcső adenocarcinomas betegek 61%-a (67/110), a cardia adenocarcinomas betegek 38%-a (8/21) számolt be. Ugyanabban a két csoportban több mint 5 éve heti rendszerességgel jelentkező panaszokat a betegek 36%-a (40/110), illetve 24%-a (5/21) említett. A Barrett nyelőcsőves betegnél több mint 5 évvel megelőzően fennálló gyomorégérsről vagy regurgitációról 70% (170/244) tett említést, több mint 5 éve heti rendszerességgel jelentkező panaszról pedig 37% (89/244) számolt be. A szerzők szerint az a szűrési stratégia, mely endoszkópiát a típusos refluxos panaszokban 5 évnél régebben szenvedő betegeknél javasol, a nyelőcső és cardia adenocarcinomara fokozott kockázatú betegeknél csak egy kis részében képes a Barrett nyelőcsövet igazolni.

Egyéb nyelőcső érdekességek

Az oralis aminobisphosphonátokat a betegek általában jól tolerálják, de néhány esetben a tabletta és a nyelőcsőnyálkahártya kontaktusa következtében kialakult súlyos nyelőcsőkárosodásokról számoltak be. Ezt a mellékhatást egy új, inert külső héjjal bevont pirulafomával próbálják megakadályozni.(13) Ennek a védett formulának a nyelőcsőnyálkahártyára való veszélyét egy placebo-kontrollált endoszkópos vizsgálatban mérték fel. Negatív felső panendoscopia után 78 egészséges önkéntest randomszerűen soroltak a védett kiszerelésben napi 70mg alendronate-ot (n=30), standard formátumú napi 70mg alendronátot (n=28) és a placebot (n=20) kapó csoportba. Mindhárom csoportban a kezelés 14 napig tartott. Az endoszkópiát a 8. és 15. napon ismételték meg. Az átlagos gyomornyálkahártya károsodási score-k nem különböztek a három csoportban. Ugyanakkor a standard alendronate-ot szedőknél nagyobb volt a 3-as vagy 4-es Lanza score-ral jellemzett súlyos gyomornyálkahártya-sérülés kialakulásának veszélye, mint a védett formulát szedőknél (67.9% versus 33.3%, p=0.009), és ugyanígy a gyomorfekély kialakulásának veszélye is (21.4% versus 3.3%, p=0.015). A tünetekben és az adverz eseményekben nem voltak szignifikáns különbségek. A szerzők következtetése szerint az új, védett alendroate formulával kisebb a gyomornyálkahártya károsodásának az esélye. [Nem világos

azonban, hogy a szerzők miért a gyomor, és nem a nyelőcső nyálkahártyasérüléseire koncentráltak, hiszen a biszfoszfonátok leggyakoribb gasztrointesztinális mellékhatása a gastrooesophagealis reflux.]

Witcombe és mtsa a kardnyelés technikájának és a velejáró veszélyek feltérképezése céljából levelet küldött a kardnyelők nemzetközi szervezete 110 tagjának (Sword Swallowers' Association International).(23) A levélre 46 kardnyelő válaszolt, a szerzők a válaszok feldolgozása alapján a következő megállapításokat tették. A szövődményeknek akkor nagyobb az esélye, ha a kardnyelőt a művelet közben megzavarják, ha több, vagy szokatlan kivitelű kardot nyel, vagy ha egy korábbi sérülés még nem jött helyre. A perforációk általában a nyelőcsőre korlátozódnak és többnyire jó a prognózisuk. A torok kaparó érzése kezdőknél gyakoribb, illetve ha túl gyakran végzik a műveletet. Számottevő vérzés ritkán fordul elő, az alkalmi mellkasi fájdalmakkal pedig nem szükséges orvoshoz fordulni. A biztosítással nem rendelkező kardnyelők magukat többlet finansziális és fizikai rizikónak teszik ki. A kardnyelés során szerzett perforáció általában jobb prognózisú, mint a iatrogen eredetű perforációk.

Irodalom:

1. Bampton PA, Schloithe A, Bull J, Fraser RJ, Padbury RT, Watson DI.: Improving surveillance for Barrett's oesophagus. *BMJ* 2006; 332:1320-3.
2. Bani-Hani KE, Bani-Hani BK.: Pathogenesis of columnar-lined esophagus. *World J Gastroenterol* 2006;12:1521-8.
3. Blanchard C, Wang N, Rothenberg ME.: Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics, and therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:1054-9.
4. Borovicka J, Fischer J, Neuweiler J, Netzer P, Gschossmann J, Ehmann T, Bauerfeind P, Dorta G, Zurcher U, Binek J, Meyenberger C.: Autofluorescence endoscopy in surveillance of Barrett's esophagus: a multicenter randomized trial on diagnostic efficacy. *Endoscopy* 2006; 38:867-72.
5. Cho YK, Choi MG, Han HW, Park JM, Oh JH, Jeong JJ, Cho YS, Lee IS, Kim SW, Choi KY, Chung IS.: The effect of mosapride on esophageal motility and bolus transit in asymptomatic volunteers. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:286-92.
6. Ebert EC.: Esophageal disease in scleroderma. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:769-75.
7. Fitzgerald RC.: Molecular basis of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2006 55:1810-20.
8. Goetz M, Hoffman A, Galle PR, Neurath MF, Kiesslich R.: Confocal laser endoscopy: new approach to the early diagnosis of tumors of the esophagus and stomach. *Future Oncol* 2006; 2:469-76.
9. Iijima K, Shimosegawa T.: Gastric carditis: Is it a histological response to high concentrations of luminal nitric oxide *World J Gastroenterol* 2006; 12:5767-71.
10. Kiesslich R, Gossner L, Goetz M, Dahlmann A, Vieth M, Stolte M, Hoffman A, Jung M, Nafe B, Galle PR, Neurath MF.: In vivo histology of Barrett's esophagus and associated neoplasia by confocal laser endomicroscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Aug;4(8):979-87.
11. Larsen E, Reddy H, Drewes AM, Arendt-Nielsen L, Gregersen H.: Ultrasonographic study of mechanosensory properties in human esophagus during mechanical distension. *World J Gastroenterol* 2006;12:4517-23.
12. Manner H, May A, Miehlke S, Dertinger S, Wigglinghaus B, Schimming W, Kramer W, Niemann G, Stolte M, Ell C.: Ablation of nonneoplastic Barrett's mucosa using argon plasma coagulation with concomitant esomeprazole therapy (APBANEX): a prospective multicenter evaluation. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1762-9.
13. Marshall JK, Thabane M, James C.: Randomized active and placebo-controlled endoscopy study of a novel protected formulation of oral alendronate. *Dig Dis Sci* 2006; 51:864-8.
14. McMahon BP, Drewes AM, Gregersen H.: Functional oesophago-gastric junction imaging. *World J Gastroenterol* 2006;12:2818-24.

15. Meining A, Bajbouj M, Preeg M, Reichenberger J, Kassem AM, Huber W, Brockmeyer SJ, Hannig C, Hofler H, Prinz C, Schmid RM.: Argon plasma ablation of gastric inlet patches in the cervical esophagus may alleviate globus sensation: a pilot trial. *Endoscopy* 2006; 38:566-70.
16. Odze RD.: Diagnosis and grading of dysplasia in Barrett's oesophagus. *J Clin Pathol* 2006; 59:1029-38.
17. Reaud S, Croue A, Boyer J.: Diagnostic accuracy of magnifying chromoendoscopy with detection of intestinal metaplasia and dysplasia using acetic acid in Barrett's esophagus. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30:217-23.
18. Sgouros SN, Mantides A.: Refractory heartburn to proton pump inhibitors: epidemiology, etiology and management. *Digestion* 2006;73:218-27.
19. Sharma P, Wani S, Weston AP, Bansal A, Hall M, Mathur S, Prasad A, Sampliner RE.: A randomised controlled trial of ablation of Barrett's oesophagus with multipolar electrocoagulation versus argon plasma coagulation in combination with acid suppression: long term results. *Gut* 2006; 55:1233-9.
20. Spechler SJ, Sharma P, Traxler B, Levine D, Falk GW.: Gastric and esophageal pH in patients with Barrett's esophagus treated with three esomeprazole dosages: a randomized, double-blind, crossover trial. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1964-71.
21. Vakil N.: The frontiers of reflux disease. *Dig Dis Sci* 2006; 51:1887-95.
22. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, and the Global Consensus Group.: The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20
23. Witcombe B, Meyer D.: Sword swallowing and its side effects. *BMJ* 2006; 333:1285-7.
24. Yan BM, Shaffer EA.: Eosinophilic esophagitis: a newly established cause of dysphagia. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2328-34.