

Nye metoder ved gastrointestinal endoskopi

1. resevelæge Trine Stigaard & overlæge Søren Meisner

RESUME

Den fleksible endoskopi gennemgår en rivende udvikling både diagnostisk og terapeutisk. Denne artikel er en gennemgang af de nyeste diagnostiske teknikker: *narrow band imaging*, *Fujinon intelligent color enhancement*, *autofluorescence imaging*, *optical coherence tomography*, konfokal laserendomikroskopi. Materialet er fundet ved litteratursøgning via PUBMED. Informationsmateriale fra Olympus, Fujinon og Pentax. Hvilke teknikker vil vinde indpas? Er den optiske biopsi inden for rækkevidde? Sammenlignende kontrollerede studier mangler.

Fleksibel endoskopi gennemgår en rivende udvikling i øjeblikket. Der udvikles mange forskellige nye teknikker både til diagnostik og behandling. Mange af de nye diagnostiske teknikker udnytter de fysiske egenskaber ved lys og lyd samt forstørrelse med endomikroskopi. Målet med flere af disse teknikker er at fremstille mucosa således, at diagnosticering af hyperplastiske og neoplastiske forandringer samt inflammatoriske områder faciliteres og forbedres.

Narrow band imaging (NBI) og *Fujinon intelligent color enhancement* (FICE) fremstiller mucosaoverfladen, *pit pattern* [1], og kapillærtegning tydeligere end konventionel endoskopi med hvidt lys (WL), således at forandringer nemmere kan diagnosticeres og klassificeres. *Autofluorescence imaging* (AFI) fremstiller ved hjælp af autofluorescens neoplastisk væv i mucosa. *Optical coherence tomography* (OCT) kan vurdere indvækst fra 1 til 3 mm i dybden, f.eks. med henblik på vurdering af om vævet kan fjernes med endoskopisk mucosaresektion (EMR). Konfokal laserendomikroskopi (CLE) giver *real time in vivo*-histologiske/mikroskopiske oplysninger.

I denne oversigtsartikel vil den tekniske baggrund og anvendelsesmulighederne for NBI, FICE, AFI, OCT og CLE blive beskrevet. Disse nye teknikker medfører mange nye udfordringer for endoskopøren og rejser en del spørgsmål. Disse udfordringer og spørgsmål vil blive belyst i denne artikel. Formålet med denne artikel er at give et overblik over nogle af de nyeste endoskopiske diagnostiske teknikker, deres anvendelsesmuligheder og teknikken bag dem.

MATERIALE OG METODER

Der er anvendt materiale fra Olympus, der omhandler NBI i EVIS EXERA II-systemet, fra Fujinon omhandler FICE i EPX-4400 og fra Santax Medico omhandler konfokal endomikroskopi. Litteratursøgning blev gennemført på PUBMED med søgeordene *narrow band imaging*, *computed virtual chromoendoscopy*, *Fujinon intelligent chromoendoscopy*, *optical coherence tomography*, *confocal laser endomicroscopy* og *autofluorescence imaging*. Disse søgeord blev kombineret med søgeordene *gastroesophageal reflux disease*, *Barret's esophagus*, *cancer ventriculi*, *colorectal cancer* og *inflammatory bowel disease*.

Sygdomskategorier med problemstillinger hvor de nye endoskopiske teknikker muligvis kan være med til at forbedre diagnostikken

Gastroøsofageal reflukssygdom og Barrets øsofagus

Patienter med gastroøsofageal reflukssygdom har øget risiko (8-20%) for at udvikle Barrets øsofagus (BE) [2].

BE er en tilstand, hvor der sker en metaplastisk omdannelse af epitelet distalt i øsofagus fra pladeepitel til cylinderepitel, *specialised intestinal metaplasia*, pga. syrepåvirkning. Patienter med BE har en signifikant øget risiko (30-40 gange) for at udvikle adenokarcinom i øsofagus [2]. Udfordringerne ved BE er at finde områder med dysplasi (*highgrade intestinal neoplasia* (HGIN)) og tidlig cancer.

Cancer ventriculi

Tidlig cancer (c) ventriculi er ofte en fladeformet læsion eller et benignt udseende ulcus. C. ventriculi er et adenokarcinom udgået fra overfladiske celler i mucosa eller områder med intestinal metaplasia. Udfordringen ved diagnosticering og behandling af tidlig c. ventriculi kan være overhovedet at se den fladeformede læsion og udbredelsen af denne. Der forekommer ca. 500 tilfælde årligt i Danmark [3].

Kolorektal cancer

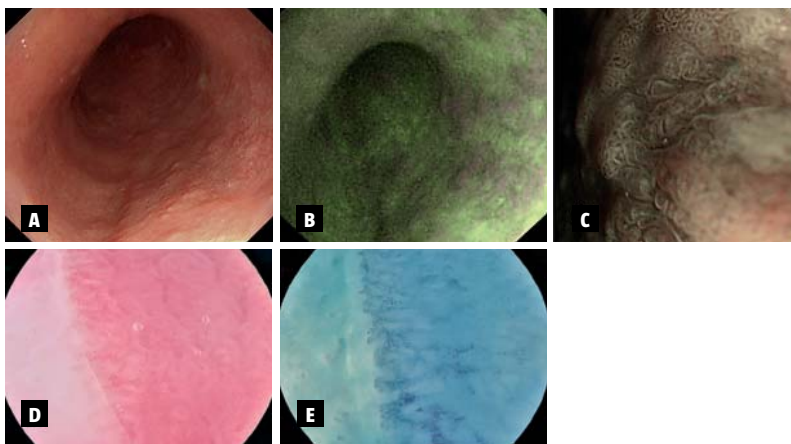
Kolorektal cancer (KRC) udvikles fra adenomer i tyktarmen. Udfordringen ligger her i at kunne differen-

OVERSIGTSARTIKEL

Bispebjerg Hospital,
Kirurgisk Afdeling K


FIGUR 1

Billeder af Baretts øsofagus. A. Med hvidt lys ses diskrete forandringer i mucosa. B. Med *autofluorescence imaging* ses multiple pink forandringer på grøn baggrund. Alle *autofluorescence imaging*-positive (pink) forandringer viste histologisk *computed virtual chromoendoscopy*. C. Med *narrow band imaging* ses uregelmæssige karmønstre og mucosa [5]. Billeder af normal øsofagus. D. Med hvidt lys. E. Med *Fujinon intelligent color enhancement* [15].



tiere mellem neoplastiske elementer (dysplastiske adenomer og invasiv cancer) og nonneoplastiske elementer (hyperplastiske polypper), samt i ikke at overse små neoplastiske polypper [4]. KRC er en af de hyppigste cancersygdomme i Danmark med ca. 3.000 nydiagnosticerede tilfælde årligt [3].

Inflammatoriske tarmsygdomme

Colitis ulcerosa er primært en sygdom, der begrænser sig til mucosa i colon og rectum, med overfladiske ulcerationer, infiltration af lamina propria, abnorm kryptarkitektur og kryptabscesser. Kun i fulminante tilfælde inddrages hele tarmvæggen.

Morbus Crohn (MC) medfører transmural inflammation med lymfoide ansamlinger og epiteloidecleggranulomer. MC kan inddrage hele mave-tarm-kanalen. Patienter med inflammatoriske tarmsygdomme (IBD) har øget risiko for neoplasi. Udfordringen ligger i at finde tidlig cancer hos disse patienter, så de undergår hyppige koloskopikontroller [4].

Beskrivelse af teknikkerne og studier, hvor de nye teknikker er anvendt

Narrow band imaging

NBI er en teknik, der forbedrer fremstillingen af mucosaoverfladen/*pit pattern* og kapillærene i mucosa ved at forstærke kontrasten mellem karrene og det omgivende væv. NBI fremstiller kapillærene i mucosaoverfladen i et brunt mønster, og lidt større kar dybere i mucosa vises i et blå mønster.

Teknikken udnytter, at lys ved forskellige bølglængder penetrerer, absorberes og reflekteres forskelligt i vævet og derved fremstiller vævet forskelligt afhængig af, hvilken bølglængde vævet belyses med. Ved WL belyses vævet med hvidt lys fra en xenonkildende. Det reflekterede lys opfanges af et *charge-coupled device* (CCD) i spidsen af skopet, og der skabes et billede med naturlige farver. NBI anvender kun bestemte bølglængder med smal båndbredde, blå lys (bølglængde: 415 nm) og grønt lys (bølglængde: 540 nm).

Når disse to bølglængder er valgt, skyldes det, at begge bølglængder absorberes af hæmoglobin, og det grønne og blå lys, som ikke absorberes, reflekteres af mucosa. Blåt lys på 415 nm trænger 170 mikrometer ned i overfladen af mucosa, og en stor del absorberes her af hæmoglobinen i kapillærene, mens resten reflekteres. Grønt lys på 540 nm trænger 240 mikrometer ned i mucosa og absorberes her i stort omfang af hæmoglobinen i de dybereliggende større kar.

Ved NBI skydes et fysisk filter ind foran xenonkilden, og kun lys med bølglængderne 415 nm og 540 nm slippes igennem. Derved bliver det lys, der reflekteres, og derved de dannede billeder anderledes end ved hvidt lys, og karrene fremstår i de ovenfor beskrevne mønstre. NBI slås til og fra på en knap på skopet [6, 7].

Narrow band imaging ved Barrett's øsofagus og adenokarcinom i øsofagus

Singh et al har i to studier henholdsvis valideret et klassifikationssystem for vurdering af BE med NBI, og vurderet BE med NBI og WL ud fra dette klassifikationssystem sammenholdt med konventionel histologisk undersøgelse. Det konkluderes, at NBI er signifikant bedre til vurdering af histologien ved BE end WL. Der findes en specificitet på 88,9% for NBI og 71,9% for WL og $p < 0,001$ [8, 9].

I et randomiseret *crossover*-studie viste *Kara et al*, at når der anvendes et endoskop med *high definition* (HD), kan NBI og kromoendoskopi med indigocarmin (IC) ikke øge sensitiviteten signifikant med henblik på fund af HGIN og tidlig cancer. NBI og IC er lige gode, man finder kun meget få ekstra læsioner [10].

Goda et al undersøgte 58 patienter med BE og superficielt adenokarcinom. NBI anvendtes med fokus lagt på vurdering af mucosa og kapillærmønstre, og der fandtes fuldstændig overensstemmelse mellem de histologiske fund (Figur 1) [11].

Narrow band imaging ved cancer ventriculi

Hos 165 patienter med c. ventriculi af flad type blev endoskopiske fund med NBI og den histologiske diagnose sammenlignet, der var fuldstændig overens-

stemmelse mellem NBI og histologien. *Nakayoshi et al* mente dog ikke, at NBI kan erstatte konventionel histologi, men at NBI kan bruges til at skelne mellem benigne og maligne læsioner og til at bestemme graden af malign infiltration [12].

Narrow band imaging ved kolorektal cancer

Undersøgelser viste, at koloskopi med NBI var signifikant bedre til at finde og diagnosticere mucosaforandringer i colon end WL-koloskopi, men der var ingen signifikant forskel på koloskopi med kromoendoskopi og koloskopi med NBI [13, 14].

I et kontrolleret prospektivt studie sammenlignede *Tischendorf et al* WL-koloskopi, kromoendoskopi og NBI – alle med zoom mhp. diagnosticering af kolorektale polypper. Polypperne bedømtes ud fra kapillærmønstret og Kudos' klassifikation af *pit pattern* [1]. De fandt, at vurdering af polyppernes *pit pattern* var signifikant bedre med kromoendoskopi og NBI end WL, men fandt ingen signifikant forskel mellem kromoendoskopi og NBI. Ved bedømmelse ud fra kapillærmønstret steg sensitiviteten fra 90,5% til 93,7%, specificiteten var fortsat 89,2% [14].

Fujinon intelligent color enhancement

FICE er handelsnavnet for *computed virtual chromoendoscopy* (CVC). FICE bygger på samme princip om lysets absorption og refleksion som NBI og giver derfor ligeledes en fremstilling af kapillærmønstret og strukturen i mucosa. FICE er software, der omdanner signaler fra CCD'en til digitale data, som ved estimeret spektralanalyse fremstiller et billede, der svarer til et billede ved en given bølgelængde. Der skoperes sjældent kun ved en bølgelængde, og skopøren kan vælge den kombination af bølgelængder, der ønskes. Tit anvendes estimerede bølgelængder tæt på de bølgelængder, der frembringes ved NBI. Systemet kan programmeres, så den eller de ønskede kombinationer af bølgelængder ligger præinstalleret og aktiveres ved tryk på en knap på skopet [15, 16].

Fujinon intelligent color enhancement ved Barrets øsofagus

Pohl et al afprøvede FICE og fremstillede BE med adenokarcinom, hvor *pit pattern* og kapillærer var forandrede [6]. *Pohl et al* lavede senere et randomiseret studie, hvor FICE og WL-kromoendoskopi med eddikesyre sammenlignedes. Sensitiviteten var 87% for begge metoder, og de konkluderede, at FICE vil kunne bruges i kontrol af BE, da metoden var lige så nøjagtig som kromoendoskopi (Figur 1) [17].

Fujinon intelligent color enhancement ved kolorektal cancer

Yun-xiang et al undersøgte forandringer i colon med henblik på at finde neoplasi med WL, FICE og kromo-

endoskopi med histologi som guldstandard. FICE blev fundet at være kromoendoskopi overlegen med en sensitivitet og en specificitet på for FICE på 91,5% og 91,7% og for kromoendoskopi på 82,0% og 80,8% [18].

Optical coherence tomography

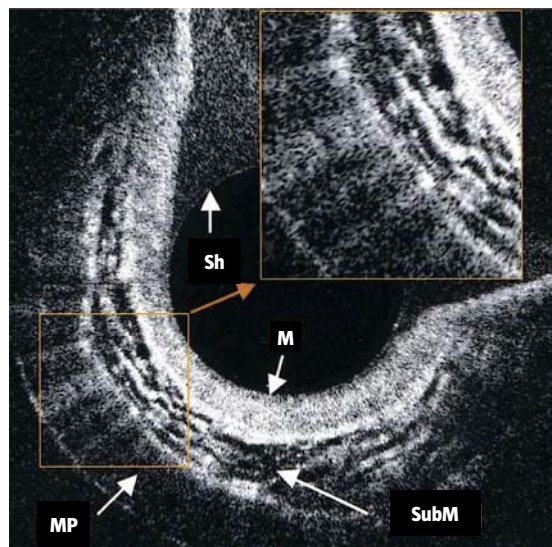
OCT er en ny teknik, som er under udvikling. OCT bygger som NBI og FICE på lysets fysiske egenskaber, dvs. på refleksion af lys og infrarødt lys (750-1.300 nm). Teknikken er den optiske analog til ultralyd (UL). OCT fremstiller et tværsnit af væggen i gastro-intestinalkanalen inkl. det pankreatikobiliære gangsystem (PBG). OCT er indbygget i en kateterprobe, som føres igennem arbejdskanalen i skopet. Således kan det pankreatikobiliære gangsystem fremstilles ved indføring af proben i papillen ved endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi.

OCT har en ca. ti gange højere opløselighed end UL, 10-20 mikrometer i forhold til 125 mikrometer. Den bedre opløselighed opnås i kraft af, at lys har en kortere bølgelængde end lyd. Når OCT anvendes, er der ikke behov for et skanningsmedie, da OCT kan skanne gennem luft. OCT skanner 1-3 mm i dybden [19, 20].

Optical coherence tomography ved Barrets øsofagus, det pankreatikobiliære gangsystem, inflammatoriske tarmsygdomme og kolorektal cancer ses på **Figur 2**.

FIGUR 2

In vivo-optical coherence tomography-billede af colon. M = mucosa (inkluderende epitel, lamina propria, krypter og lamina muscularis mucosa); MP = muscularis propria; Sh = optical coherence tomography-probe [19]; SubM = submucosa.





TABEL 1

Resultater fra studier omhandlende *optical coherence tomography*, konfokal laserendomikroskopi og *autofluorescence imaging*.

	Sensitivitet, %	Specificitet, %
<i>OCT</i>		
<i>Øvre GI</i>		
BE/SIM	69, 81, 97 [21-23]	82, 66, 92 [21-23]
Cancer ventriculi	–	–
<i>Nedre GI</i>		
Dysplasi/polyp	–	–
IBD	100 [24]	69 [24]
KRC	–	–
<i>CLE</i>		
<i>Øvre GI</i>		
BE/neoplasi	98,1/92,9 [28]	94,1/98,4 [28]
Cancer ventriculi	84,0 [28]	95,0 [28]
<i>Nedre GI</i>		
Neoplasi og IBD	94,4 [28]	95,6 [28]
KRC	97,4 [29]	99,4 [29]
<i>AFI</i>		
<i>Øvre GI</i>		
Neoplasi i øsofagus	–	–
Cancer ventriculi	42 [34]	92 [34]
<i>Nedre GI</i>		
Dysplasi/polyp	85 [36]	81 [36]
Neoplasi og IBD	100 [37]	42 [37]
KRC	–	–

AFI = *autofluorescence imaging*; BE = Barrets øsofagus;
CLE = konfokal laserendomikroskopi; GI = gastrointestinalkanal;
IBD = inflammatorisk tarmsygdom; KRC = kolorektal cancer;
OCT = *optical coherence tomography*;
SIM = *specialized intestinal metaplasia*.

OCT er fortsat på udviklingsstadiet, og litteraturen er derfor fortsat sparsom. Resultater fra studier, der omhandler OCT, er anført i **Tabel 1**. Studierne viser, at der tilsyneladende er god overensstemmelse mellem OCT-skanningsbillederne og histologi [22-25]. *Testoni et al* har undersøgt PBG med OCT og fandt, at ved normal PBG, PBG med kronisk inflammation og PBG med let dysplasi korrelerede OCT-skanning og histologi i 62% af tilfældene. Ved adenokarcinom i PBG blev der fundet 100% korrelation [24].

Westphal et al fandt en tæt korrelation (84%) i mellem OCT af normal mucosa og histologi i nedre gastrointestinalkanal [19].

Konfokal laserendomikroskopi

CLE er en metode til at undersøge cellernes morfologi, dvs. in vivo-histologi. Strukturerne i vævet kan

fremstilles helt ned til cellekernniveau. Dette gøres muligt ved et konfokalt miniaturlasermikroskop, der er installeret i spidsen af endoskopet. Lasermikroskopet anvender blå laserlys med en bølgelængde på 488 nm. Der fremstilles et billede af mucosa med et areal på 500 mikrometer × 500 mikrometer i en 0,7 mikrometer opløsning og et optisk vævssnit på syv mikrometer. Der kan mikroskoperes 250 mikrometer i dybden, dvs. videoendoskopien kombineres med konfokal mikroskopi. For at kunne bruge CLE skal der anvendes kontraststoffer. Der anvendes fluorescein eller acriflavin, to fluorescerende stoffer. Fluorescein administreres intravenøst. Fluorescein farver celler, vaskularisering og bindevæv og kan udifferentieres i høj opløsning 250 mikrometer i dybden. Tyve sekunder efter indgift er farven fordelt, og den persisterer i 30 minutter.

Acriflavin kan anvendes lokalt og farver celler og cytoplasma, men kun 100 mikrometer i dybden. De to fluorescerende stoffer kan anvendes samtidigt. Endomikroskopi skal anvendes til målrettet undersøgelse og targetbiopsier, da undersøgelsesarealet er lille, 500 mikrometer × 500 mikrometer [26-28].

Konfokal laserendomikroskopi ved Barrets øsofagus, det pankreatikobiliære gangsystem, inflammatoriske tarmsygdomme og kolorektal cancer ses på **Figur 3**.

CLE er fortsat under udvikling. Resultater fra studier, der omhandler CLE, er anført i **Tabel 1**.

Autofluorescence imaging

AFI udnytter, at neoplastisk væv fluorescerer kraftigere end normalt væv. Neoplastisk væv indeholder fluoroforer, der kan aktiveres af lys med kort bølgelængde. For at opfange den forholdsvis svage fluorescens er der udviklet en ny meget følsom CCD. Princippet for AFI er, at vævet belyses med blå lys (390-470 nm) og grønt lys (540-560 nm). Det blå lys reflekterer fluoroforer i vævet, og det grønne lys reflekteres af mucosaoverfladen. Disse to typer lys bearbejdes, således at normalt væv fremstår grønt, og neoplastisk væv fremstår pink [30, 31].

AFI ved Barrets øsofagus, det pankreatikobiliære gangsystem, inflammatorisk tarmsygdom og kolorektal cancer: AFI er fortsat under udvikling og er afprøvet til bestemmelse af tidlige neoplastiske elementer i øsofagus [32-34], ventriklen [35] og colon [36, 37].

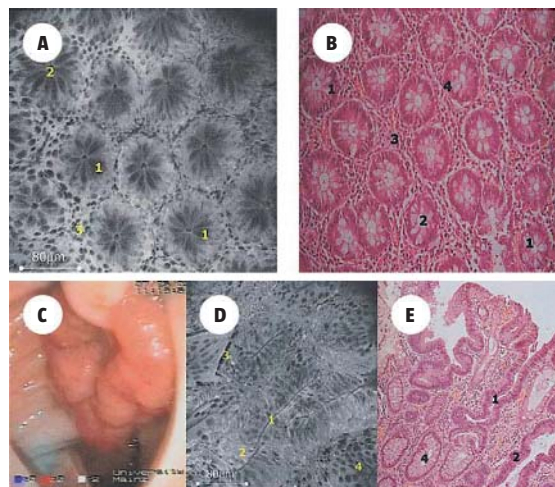
I **Tabel 1** ses resultater fra studier, hvor AFI er afprøvet.

DISKUSSION

De mange nye teknikker giver flere forskellige udfordringer og muligheder for at forbedre patient-


FIGUR 3

A. Konfokal laserendomikroskopi af normal rektal mucosa. Runde ensartede colonkrypter med synlig sort mucin i gobletceller.
 B. Histologisk præparat fra normal rektal mucosa; der ses nuclei i epitelet: 1) gobletceller, 2) kryptlumen, 3) stroma, 4) nuclei.
 C. Adenom med *high-grade intraepithelial neoplasia*: hvidt lys-billede af adenomet. D. Konfokal laserendomikroskopi viser tubulære krypter med nedsat antal gobletceller. E. Tilhørende histologisk præparat: 1) forgrenet kryptstruktur i område med intraepithelial neoplasia, 2) reduceret antal gobletceller, 3) tab af cellulære *junctions*, 4) normalt udseende krypter [29].



behandling. Med de nye teknikker kommer den endoskoperende læge tættere på en *real time* optisk histopatologisk biopsi. Den optiske biopsi vil give diagnosen under endoskopien, og patienten vil kunne komme hurtigere i gang med behandlingen.

NBI og FICE har ikke vist sig signifikant bedre til at finde forandringer end WL-kromoendoskopi, men der findes betydelige fordele på andre områder [10, 13, 14, 17]. NBI og FICE er nemmere at håndtere, mindre tidskrævende, der er færre udgifter til udstyr, og teknikkerne kan slås til og fra efter behov [2, 10, 16, 18].

NBI, FICE og AFI henleder endoskopørens opmærksomhed på mulige patologiske områder, som første del af den optiske biopsi, såkaldte *red flag*-teknikker.

OCT og CLE giver herefter mulighed for diagnostik på et niveau, der svarer til konventionel histologi [19, 21-25, 28, 29].

Med den optiske biopsi stilles der nye krav til den endoskoperende læges kendskab til mikroskopi og histopatologi.

Forskellige situationer kan besværliggøre den optiske biopsi. Blødning kan gøre det umuligt at finde patologiske områder med NBI/FICE. Når områderne er fundet, kræver den videre undersøgelse med OCT/CLE, at patienten ligger fuldstændig stille, og det er meget små arealer, der kan undersøges med OCT/CLE, og derved bliver proceduren hurtigt meget tidskrævende [25, 27, 28].

Det kræver randomiserede undersøgelser og analyser af den kliniske beslutningsproces, før *real time* optisk histopatologisk biopsi kan indføres rutinemæssigt i den kliniske hverdag.

De enkelte forfattere opstiller egne klassifika-

tionssystemer, oftest baseret på Kudo's *pit pattern*-klassifikationssystem [28, 31]. De nye klassifikationssystemer skal valideres og standardiseres, inden de kan bruges generelt. Et fælles klassifikationssystem er en nødvendighed, når fund skal drøftes interkolegialt og i videnskabelige sammenhænge [8].

Samlet set går udviklingen mod bedre endoskopiske undersøgelser hjulpet på vej af de mange nye diagnostiske teknikker. Det er næppe muligt eller hensigtsmæssigt for alle endoskoperende læger at mestre alle teknikker. Hvis eller når de nye diagnostiske teknikker vinder indpas i den kliniske hverdag, er det nødvendigt for at undgå forskelsbehandling af patienterne, at der er fokus på at skabe højt specialiserede endoskopienheder, hvor undersøgelse med de nye teknikker kan tilbydes.

Endnu er der ikke konsensus om eller evidens

FORKORTELSER

AFI = *autofluorescence imaging*
 BE = Barrets øsofagus
 CCD = *charge-coupled device*
 CLE = *confocal laser endomicroscopy*/konfokal laserendomikroskopi
 CVC = *computed virtual chromoendoscopy*
 EMR = endoskopisk mucosaresektion
 FICE = *Fujinon intelligent color enhancement*
 HD = *high definition*
 HGIN = *high grade intestinal neoplasia*
 IBD = inflammatorisk tarmsygdom
 KRC = kolorektal cancer
 NBI = *narrow band imaging*
 OCT = *optical coherence tomography*
 PBG = det pankreatikobiliære gangsystem
 UL = ultralyd
 WL = hvidt lys



FAKTABOKS

NBI, FICE, OCT, CLE og AFI er nye diagnostiske teknikker, der endnu ikke er fuldt integreret i den kliniske hverdag.

NBI, FICE, OCT, CLE og AFI er alle teknikker, der forsøger at vurdere elementer med henblik på en optisk biopsi eller *target*-biopsier.

Flere studier tyder på, at teknikkerne kan forbedre diagnostikken, men flere randomiserede undersøgelser er nødvendige.

Da endoskopien går mod mere og mere specialisering, vil det i fremtiden være hensigtsmæssigt med en uddannelse i avanceret endoskopi.

AFI = *autofluorescence imaging*

CLE = *confocal laser endomicroscopy*/konfokal laserendomikroskopi

FICE = *Fujinon intelligent color enhancement*

NBI = *narrow band imaging*

OCT = *optical coherence tomography*

for, hvilke af disse teknikker der vil give den bedste patientbehandling. Skal der være konsensus om, hvilke teknikker der skal anvendes? Hvis ikke, kan der så opstå faglige kommunikationsproblemer angående patienter, hvis to endoskopiendheder bruger hver deres diagnostiske teknik? I den sammenhæng er det vigtigt at holde sig for øje, at industrien nu og i fremtiden vil fortsætte med at opfinde nye teknikker og sende dem på markedet til brug, uden at der er fuldgod evidens for brugen.

I fremtiden, når der foreligger evidens, kan det blive nødvendigt at beslutte, hvilke teknikker der vil give den bedste undersøgelse. Den fleksible endoskopi udvikles til stadighed såvel på det diagnostiske som på det terapeutiske område. Det er muligt, at der i fremtiden vil være behov for en formaliseret uddannelse i avanceret endoskopi.

KORRESPONDANCE: *Trine Stigaard*, Rosenørns Alle 63, 3. th., 1970 Frederiksberg.
E-mail: trine@stigaardlarsen.dk

ANTAGET: 25. juni 2009

FØRST PÅ NETTET: 1. februar 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Kudo S, Hirota S, Nakajima T et al. Colorectal tumours and pit pattern. *J Clin Pathol* 1994;47:880-5.
2. Hamamoto Y, Endo T, Noshō K et al. Usefulness of narrow-band imaging endoscopy for diagnosis of Barrett's esophagus. *J Gastroenterol* 2004;39:14-20.
3. Clemmensen IH, Nedergaard KH, Storm HH. *Kræft i Danmark – En opslagsbog*. København: Kræftens bækampelse, 2006.
4. Dekker E, van den Broek FJC, Reitsma JB et al. Narrow-band imaging compared with conventional colonoscopy for the detection of dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis. *Endoscopy* 2007;39:216-21.
5. Curvers WL, Kiesslich R, Bergman JJGHM. Novel imaging modalities in the detection of oesophageal neoplasia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:687-720.
6. Kuznetsov K, Lambert R, Rey JF. Narrow-band imaging: potential and limitations. *Endoscopy* 2006;38:76-81.
7. NBI appendix (olympus).
8. Singh R, Anagnostopoulos GK, Yao K et al. Narrow-band imaging with magnification in Barrett's esophagus: validation of a simplified grading system of mucosal morphology patterns against histology. *Endoscopy* 2008;40:457-63.
9. Singh R, Karageorgiou H, Owen V et al. Comparison of high-resolution magnification narrow-band imaging and white-light endoscopy in the prediction of histology in Barrett's esophagus. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:85-92.
10. Kara MA, Peters FP, Rosmolen WD et al. High-resolution endoscopy plus

chromoendoscopy or narrow-band imaging in Barrett's esophagus: a prospective randomized crossover study. *Endoscopy* 2005;37:929-36.

11. Goda K, Tajiri H, Ikegami M et al. Usefulness of magnifying endoscopy with narrow band imaging for the detection of specialized intestinal metaplasia in columnar-lined esophagus and Barrett's adenocarcinoma. *Gastrointest endosc* 2007;65:36-46.
12. Nakayoshi T, Tajiri H, Matsuda K et al. Magnifying endoscopy combined with narrow band imaging system for early gastric cancer: correlation of vascular pattern with histopathology (including video). *Endoscopy* 2004;36:1080-4.
13. Chiu HM, Chang CY, Chen CC et al. A prospective comparative study of narrowband imaging, chromoendoscopy, and conventional colonoscopy in the diagnosis of colorectal neoplasia. *GUT* 2007;56:373-9.
14. Tischendorf JJW, Wasmuth HE, Koch A et al. Value of magnifying chromoendoscopy and narrow band imaging (NBI) in classifying colorectal polyps: a prospective controlled study. *Endoscopy* 2007;39:1092-6.
15. Reklamemateriale fra Fujinon: The 4400 video endoscopy system from Fujinon. *Visionary endoscopy*.
16. Pohl J, May A, Rabenstein T et al. Computed virtual chromoendoscopy: a new tool for enhancing tissue surface structures. *Endoscopy* 2007;39:80-3.
17. Pohl J, May A, Rabenstein T et al. Comparison of computed virtual chromoendoscopy and conventional chromoendoscopy with acetic acid for detection of neoplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2007;39:594-8.
18. Yun-xiang L, Liu-ye H, Xiao-ping B et al. Fuji intelligent chromo endoscopy and staining technique for the diagnosis of colon tumor. *Chin Med J* 2008;121:977-82.
19. Westphal V, Rollins AM, Willis J et al. Correlation of endoscopic optical coherence tomography with histology in the lower-GI tract. *Gastrointest Endosc* 2005;61:537-46.
20. Kiesslich R, Hoffman A, Neurath MF. Colonoscopy, tumors, and inflammatory bowel disease – new diagnostic methods. *Endoscopy* 2006;38:5-10.
21. Zagaynova E, Gladkova N, Shakhova N et al. OCT with forward-looking probe: clinical studies in urology and gastroenterology. *J Biophotonics* 2008;1:114-28.
22. Evans JA, Bouma BE, Bressner J et al. Identifying intestinal metaplasia at the squamocolumnar junction by using optical coherence tomography. *Gastrointest Endosc* 2007;65:50-6.
23. Testoni PA, Mangiavillano B. Optical coherence tomography in detection of dysplasia and cancer of the gastrointestinal tract and bilio-pancreatic ductal system. *World J Gastroenterol* 2008;14:6444-52.
24. Testoni PA, Mangiavillano B, Mariani A. Optical coherence tomography for investigation of the pancreatico-biliary system: still experimental? *J Pancreas* 2007;8:156-65.
25. Familiari L, Strangio G, Consolo P et al. Optical coherence tomography evaluation of ulcerative colitis: the patterns and comparison with histology. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2833-40.
26. Kiesslich R. Mini-atlas of confocal laser endomicroscopy. Reklamemateriale fra Pentax.
27. Kitabatake S, Niwa Y, Miyahara R et al. Confocal endomicroscopy for the diagnosis of gastric cancer in vivo. *Endoscopy* 2006;38:1110-4.
28. Hoffman A, Coetz M, Vieth M et al. Confocal laser endomicroscopy: technical status and current indications. *Endoscopy* 2006;38:1275-83.
29. Kiesslich R, Burg J, Vieth M et al. Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. *Gastroenterology* 2004;127:706-13.
30. Reklamemateriale fra Olympus om AFI og NBI. *Evis lucera spectrum*.
31. DaCosta RS, Wilson BC, Marcon NE. Optical techniques for the endoscopic detection of dysplastic colonic lesions. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;2:70-9.
32. Kara MA, Bergman JJGHM. Autofluorescence imaging and narrow-band imaging for the detection of early neoplasia in patients with Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2006;38:627-31.
33. Curvers WL, Singh R, Song LMW et al. Endoscopic tri-modal imaging for detection of early neoplasia in Barrett's esophagus: a multi-centre feasibility study using high-resolution endoscopy, autofluorescence imaging and narrow band imaging incorporated in one endoscopy system. *Gut* 2008;57:167-72.
34. Borovick J, Fischer J, Neuweiler J et al. Autofluorescence endoscopy in surveillance of Barrett's esophagus: multicenter randomized trial on diagnostic efficacy. *Endoscopy* 2006;38:867-72.
35. Kato M, Kaise M, Yonezawa J et al. Autofluorescence endoscopy versus conventional white light endoscopy for the detection of superficial gastric neoplasia: A prospective comparative study. *Endoscopy* 2007;39:937-94.
36. McCallum AL, Jenkins JT, Gillen D et al. Evaluation of autofluorescence colonoscopy for the detection and diagnosis of colonic polyps. *Gastrointest endosc* 2008;68:283-90.
37. Van den Broek FJC, Fockens P, van Eeden S et al. Endoscopic tri-modal imaging for surveillance in ulcerative colitis: randomised comparison of high-resolution endoscopy and autofluorescence imaging for neoplasia detection; and evaluation of narrow-band imaging for classification of lesions. *Gut* 2008;57:1083-9.