

Aus der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie der Asklepios
Klinik Barmbek in Hamburg

DISSERTATION

**Moderne Kolondiagnostik: Videokapselendoskopie im
Vergleich zur konventionellen Koloskopie
Eine prospektive klinische Studie an 45 Patienten**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Janna Strubenhoff

aus Berlin

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. S. Faiss
 2. Prof. Dr. med. M. Zeitz
 3. Prof. Dr. med. H. Scherübl

Datum der Promotion:

1.2.2013

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung und Fragestellung

1.1. Das kolorektale Karzinom	8
1.1.1. Epidemiologie	8
1.1.2. Risikofaktoren	8
1.1.3. Ätiologie und Risikofaktoren	10
1.1.4. Lokalisation	11
1.1.5. Pathologie	11
1.1.6. Staging	12
1.1.7. Klinik	14
1.1.8. Prognose	14
1.1.9. Metastasierung	15
1.1.10. Prognose	15
1.2. Untersuchung des Kolons	17
1.2.1. Stuhltest	18
1.2.2. Koloskopie	19
1.2.3. Virtuelle Koloskopie (Kolonographie, CT/MR)	23
1.2.4. Videokapselendoskopie	24
1.3. Fragestellung	26

2. Material und Methoden	28
2.1. Patientenkollektiv	28
2.2. Patientenvorbereitung	29
2.3. Durchführung der Untersuchung	32
2.4. Auswertung der Untersuchung	36
2.5. Die konventionelle Koloskopie	40
2.6. Vergleich der Videokapselendoskopie mit der konventionellen Koloskopie	40
2.7. Statistische Analyse	41
3. Ergebnisse	43
3.1. Patientenkollektiv	43
3.2. Indikationen für eine Untersuchung	44
3.3. Vollständigkeit der Koloskopie	45
3.4. Vollständigkeit der Videokapselendoskopie	45
3.5. Aufzeichnungszeiten der Videokapselendoskopie	45
3.6. Kolonpassagezeiten	47
3.7. Befunde der Videokapselendoskopieuntersuchungen	50
3.7.1. Normale Schleimhautverhältnisse	50
3.7.2. Polypen	53
3.7.3. Karzinome	54
3.7.4. Sonstige Befunde	55
3.8. Framerate	57
3.9. Komplikationen der Videokapselendoskopie	59
3.10. Vergleich der Befunde der Videokapselendoskopie mit den Befunden der Koloskopie	59

3.11. Gesamtzahl aller detektierten Polypen	61
3.12. Zahl und Lokalisation relevanter Befunde	61
3.13. "Intention-to-treat"-Analyse	63
3.14. "According-to-protocol"-Analyse	64
3.15. "According-to-protocol"-Analyse (komplette Untersuchung)	65
3.16. Zusätzliche Befunde der Videokapselendoskopie	66
4. Diskussion	67
5. Zusammenfassung	79
6. Literaturverzeichnis	81
7. Erklärung	92
8. Curriculum vitae	93

Abkürzungsverzeichnis:

LK	Lymphknoten
k-ras	Kirsten Rat Sarcoma
KHK	koronare Herzerkrankung
Cm	Zentimeter
M2 PK	M2 Pyruvatkinase
TNM	Tumor, Nodes (Lymphknoten), Metastasen
UICC	Union internationale contre le cancer
JÜR	Jahresüberlebensrate
FOBT	Fäkaler Okkultblut-Test, fecal occult blood test
G	Gramm
mm	Millimeter
ml/d	Milliliter pro Tag
Z.n.	Zustand nach
H	Stunde
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
HNPCC	Hereditäres nicht polypöses kolorektales Karzinom
5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
i.v.	Intravenös
mg/m ²	Milligramm pro Quadratmeter
5-FU	5-Floururacil
CUP-Syndrom	Cancer of unknown primary-Syndrom
bzw.	Beziehungsweise
s.o.	Siehe oben
SSPS	Statistical Package for the Social Sciences
min	Minute
Nr.	Nummer
PPV	Positive predictive Value (positiv prädiktiver Wert)
NPV	Negative predictive Value (negativ prädiktiver Wert)
CO ₂	Kohlendioxid
MR	Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
p53	Tumorsuppressorgen
APC	Adenomatous Polyposis coli-Gen
BRAF	Rapidly growing fibrosarcoma-Proteinkinase

CIMP	CpG Island Methylator Phenotype
R0-Resektion	Resektionsränder mikroskopisch tumorfrei
LED	Light Emitting Diode
CMOS	Complementary Metal Oxide Semiconductor
ASIC	Application specific integrated circuit
MHz	Megahertz
pH	Pondus Hydrogenii
Mbit/sec	Mega Bite pro Sekunde
IEN	Intraepitheliale Neoplasie
C.a.	Colon ascendens
C.t.	Colon transversum
C.d.	Colon descendens

1. Einleitung und Fragestellung

1.1. Das Kolorektale Karzinom

1.1.1 Epidemiologie

Kolorektale Karzinome gehören in den Industrienationen zu den häufigsten Karzinomen mit hoher Sterblichkeit. Das kolorektale Karzinom ist die zweithäufigste Krebserkrankung in der europäischen Union, Deutschland hat die höchste Inzidenz und Mortalität im Vergleich zu den anderen Ländern zu verzeichnen. Die Inzidenzrate lag in Deutschland im Jahr 2000 bei 81 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner. Jährlich erkranken etwa 71.000 Menschen neu an einem kolorektalen Karzinom, 29.000 Menschen versterben an den Folgen dieser Erkrankung (Boyle P, Ferlay J. 2005; Robert-Koch-Institut, Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebserkrankungen in Deutschland 2004). Die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms steigt ab dem 50. Lebensjahr deutlich an (Birkner BR et al. 2003; Winawer SJ et al. 1997) und nimmt mit steigendem Alter kontinuierlich zu (Stevens T, Burke CA. 2003).

1.1.2 Karzinogenese

Die Karzinogenese des kolorektalen Karzinoms verläuft langsam und über viele Jahre hinweg. Aus einem adenomatösen Polypen entsteht über eine definierte Adenom-Karzinom-Sequenz (Vogelstein-Zyklus) mit Akkumulation von Mutationen in Onkogenen (k-ras) und Tumorsuppressorgenen (p53, APC) ein invasives Karzinom (Vogelstein B et al. 1988).

Eine immer mehr zu beachtende Entität stellen die bislang unter den hyperplastischen Polypen subsummierten serratierten Polypen des Kolons dar. Zu den serratierten Läsionen zählen neben den typischen hyperplastischen Polypen die sessilen serratierten Adenome, die traditionellen serratierten Adenome sowie die sog. gemischten Polypen. Für diese unterschiedlichen serratierten Polypen konnten jeweils eigene, von dem oben beschriebenen Vogelstein-Zyklus unabhängige molekulare Pathways (BRAF, CIMP) beschrieben werden (Jass et al. 2007). Vor allem die häufiger im rechten Hemikolon vorkommenden, schwer zu detektierenden sessilen serratierten Adenome zeigen dabei eine maligne Potenz, die mindestens

der der Adenom-Karzinom-Sequenz entspricht (Spring et al. 2006). Man geht heute davon aus, dass ca. 20-30% aller Karzinome des Kolons aus sessilen serratierten Adenomen entstehen (Young et al. 2007).

1.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Den größten Anteil der kolorektalen Karzinome machen die sporadischen Karzinome mit 85% aus. Für deren Ätiologie werden Lebensstil und Umweltfaktoren diskutiert. Studien, die die Anpassung von Immigranten an das Risiko des Einwanderungslandes zeigen, unterstützen diese Theorie (Becker N et al. 2001; Correa P, Haenszel W. 1978; Doll R et al. 1981). Mehrere Studien haben den positiven Effekt moderater körperlicher Aktivität hinsichtlich der Reduktion des kolorektalen Karzinomrisikos belegt (Giacosa A et al. 1999; Terry MB et al. 2002; Friedenreich CM et al. 2002). Rauchen ist mit einem erhöhten Risiko für kolorektale Adenome und Polypen assoziiert (Terry MB et al. 2002; Reid ME et al. 2003; Giovannucci E. 2001). Hoher Alkoholkonsum ist ebenfalls mit einem erhöhten Risiko verbunden, zudem haben Nikotin und Alkohol negativ synergistische Effekte (Almendingen K et al. 2001; Petersen A et al. 2003; Tiemersma EW et al. 2003).

Des Weiteren kann zur Risikoreduzierung eines kolorektalen Karzinoms eine ballaststoffreiche Ernährung empfohlen werden, eine erhöhte Zufuhr von Obst und Gemüse geht mit einer geringeren Häufigkeit kolorektaler Polypen und Adenome einher. Es ist allerdings noch nicht gesichert, welche Bestandteile einen protektiven Effekt auf die Kolonmukosa ausüben (Bingham SA et al. 2003; Peters U et al. 2003; Terry P et al. 2001).

Risikofaktor für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms ist die Erkrankung eines Verwandten ersten Grades. Das Risiko ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, erhöht sich für die einzelne Person um den Faktor 2-3, wenn ein Verwandter ersten Grades an einem kolorektalen Karzinom erkrankt ist. War der Indexpatient bei Auftreten des kolorektalen Karzinoms jünger als 60 Jahre alt und/oder ist mehr als ein Verwandter ersten Grades betroffen, erhöht sich das Risiko um den Faktor 3-4 (Andrieu N et al. 2003; Slattery M et al. 2003; Johns LE, Houlston RS 2001). Bei einer Erkrankung eines Verwandten zweiten Grades erhöht sich das Risiko für den Einzelnen um den Faktor 1,5 (Andrieu N et al. 2003; Slattery M et al. 2003; Winawer S et al. 1997).

Kolorektale Karzinome, die hereditär bedingt sind, machen 5% aller kolorektalen Krebserkrankungen aus. Zu den hereditären kolorektalen Karzinomen gehören das familiäre nicht polypöse kolorektale Karzinom (HNPCC auch Lynch-Syndrom I und II), die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) sowie die seltenen, hamartösen

Polyposis-Syndrome. Bei Trägern der FAP-Mutation entstehen aus den vielen Adenomen des Intestinaltraktes in nahezu 100% kolorektale Karzinome (Foulkes WD et al. 1995). Eine rechtzeitige Proktokolektomie ist zwischen Ende der Pubertät und dem 20. Lebensjahr anzustreben, das kolorektale Karzinom entsteht im Median bei natürlichem Krankheitsverlauf im 36. Lebensjahr (Bulow S 1986). Bei Betroffenen der HNPCC-Mutation beträgt die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms 80% , das kolorektale Karzinom macht sich im Mittel im 44. Lebensjahr bemerkbar (Aarnio M et al. 1995).

Das Risiko, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, ist bei Patienten, die an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung leiden, erhöht (Gyde SN et al. 1988; Ekblom A et al. 1990). Bei Colitis-ulcerosa-Patienten beträgt das kumulative Karzinomrisiko bei Pancolitis 2% nach 10 Jahren, 9% nach 20 Jahren und 18% nach 30 Jahren (Eaden JA et al. 2001).

Die Studien, welche sich mit dem Karzinomrisiko beim Morbus Crohn beschäftigen, geben schwankende Risiken von keinem bis zu 3,5-7% erhöhtem Risiko an (Greenstein AJ et al. 1981; Ekblom A et al. 1990; Persson PG et al. 1994; Bernstein CN et al. 2001).

1.1.4 Lokalisation

50% der Karzinome sind im Rektum lokalisiert. 20% entstehen im Colon sigmoideum, 7% im Colon descendens, 8% im Colon transversum und 15% im Colon ascendens (Weitz et al. 2004). In 1% (Soravia et al. 1993) bis 7,5% der Fälle (Box et al. 1999) bestehen synchrone Zweitkarzinome.

1.1.5 Pathologie

Makropathologisch lassen sich folgende Karzinomtypen unterscheiden (Weitz et al. 2004):

- schüsselförmig ulzeriertes Karzinom (Häufigkeit 55-60%)
- polypös-blumenkohlartiges Karzinom (25%)
- plattenartiges Karzinom (15-20%)
- diffus-infiltrierendes (szirröses) Karzinom (1%)

Die WHO-Klassifikation von 2000 unterscheidet folgende histopathologischen Karzinomtypen (Weitz et al. 2004):

- Adenokarzinome mit unterschiedlichen Differenzierungsgraden 1-4 (Häufigkeit 85-90%)
- Muzinöse Adenokarzinome (10%)
- Siegelringzellkarzinome (1%)
- Adenosquamöse Karzinome
- Plattenepithelkarzinome
- Kleinzellige Karzinome
- Undifferenzierte Karzinome

Nach dem Differenzierungsgrad werden die Karzinome unterschieden in:

- Gx Differenzierungsgrad nicht beurteilbar
- niedrigmaligne Karzinome: gut differenziert (G1), mäßig differenziert (G2)
- hochmaligne Karzinome: schlecht differenziert (G3), undifferenziert (G4)

1.1.6. Staging

Die TNM-Klassifikation (Staging) beurteilt das lokale Wachstumsverhalten und die Metastasierung eines Tumors. Der TNM-Einteilung werden UICC-Stadien von 0-IV zugeteilt (nach UICC, 6. Auflage 2002). Eine Übersicht geben Tabelle 1.1. und 1.2.

T	Primärtumor
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für einen Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert die Submukosa
T2	Tumor infiltriert die Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert die Subserosa bzw. das nichtperitonealisierte parakolische bzw. pararektale Gewebe
T4	Tumor infiltriert das viszerale Peritoneum und/oder infiltriert direkt andere Organe

N	Regionale Lymphknoten (Beurteilung von mindestens 12 Lymphknoten)
Nx	Regionale LK können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen LK-Metastasen
N1	Metastasen in 1-3 parakolischen bzw. pararektalen LK
N2	Metastasen in 4 oder mehr parakolischen bzw. pararektalen LK
M	Fernmetastasen
Mx	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen vorhanden
M1	Fernmetastasen vorhanden (unter Angabe des betroffenen Organs)

Tabelle 1.1. TNM-Klassifikation der kolorektalen Karzinome

UICC-Stadium	Definition
0	Carcinoma in situ
I	Ia Beschränkung auf Mukosa und Submukosa Ib Infiltration Muscularis propria (nicht darüber hinaus)
II	Infiltration aller Wandschichten, Überschreitung der Darmwand
III	Regionale Lymphknoten betroffen oder Infiltration der Umgebung
IV	Fernmetastasen

Tabelle 1.2. UICC-Stadieneinteilung der kolorektalen Karzinome

Die wichtigsten Prognosefaktoren sind die Tumorausbreitung (TNM) und das Vorhandensein eines möglichen Residualtumors. Letzteres wird durch die R-Klassifikation differenziert:

- R0: kein randbildender Tumor am Präparat
- R1: mikroskopisch nachweisbarer Residualtumor
- R2: makroskopischer Residualtumor
 - a) makroskopischer Residualtumor, mikroskopisch nicht gesichert
 - b) makroskopischer Residualtumor, mikroskopisch gesichert

1.1.7. Klinik

Klinische Symptome des kolorektalen Karzinoms treten erst spät auf und sind abhängig von der Lokalisation des Tumors. Eine B-Symptomatik mit Abgeschlagenheit, Nachtschweiß und Gewichtsverlust weist auf eine konsumierende Erkrankung hin. Karzinome des rechten Kolons wachsen oft sehr lange Zeit, ohne Veränderungen der Stuhlgewohnheiten zu verursachen. So kann als erstes klinisches Zeichen eine hypochrome mikrozytäre Anämie mit den Symptomen Müdigkeit, Palpitationen und sogar Angina pectoris auftreten. Karzinome des Colon transversum und Colon descendens engen das Lumen des Kolons oft ein und verursachen so abdominelle Krämpfe, gelegentliche Obstruktion oder sogar Perforation des Kolons (Harrison`s Principles of Internal Medicine).

Rektumkarzinome und Karzinome des distalen Sigmas sind oft mit Hämatochezie, Tenesmen und Bleistiftstühlen vergesellschaftet. Blutungen können sowohl okkult als auch manifest als Blutauflagerungen des Stuhls erscheinen (Harrison`s Principles of Internal Medicine).

1.1.8. Prognose

Die kumulierten relativen 5-Jahresüberlebensraten des kolorektalen Karzinoms liegen für Männer wie auch für Frauen inzwischen bei 60% (Robert-Koch-Institut, Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebserkrankungen in Deutschland 2004).

Die Prognose des kolorektalen Karzinoms hängt von der Tiefe der Infiltration in die Darmwand und der Lymphknotenbeteiligung ab. Diese Faktoren gehen in das Staging-System nach Dukes ein und sind auf die TNM-Klassifikation übertragen worden. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt im UICC-Stadium I >95% (T1) bzw. >90% (T2) (Harrison`s Principles of Internal Medicine). Siehe hierzu auch Tabelle 1.3.

Stadium	I		II	III		IV
UICC						
TNM	T1	T2	T3	N1	N2	M
5-JÜR	>95%	>90%	70-85%	50-70%	25-60%	<5%

Tabelle 1.3. Staging und Prognose für Patienten mit kolorektalem Karzinom

1.1.9. Metastasierung

Kolorektale Karzinome metastasieren per continuitatem sowie auch lympho- und hämatogen (Weitz et al. 2004).

Die Ausbreitung entlang der Darmwand und auch die direkte Infiltration von benachbarten Strukturen bezeichnet man als Ausbreitung per continuitatem.

Die Karzinomzellen breiten sich über die regionalen Lymphknoten aus und metastasieren über die Pfortader in die Leber. Metastasen der Leber sind bei diesem Karzinom die häufigsten. Lunge, supraklavikuläre Lymphknoten, Knochen und Gehirn sind ohne vorherige Lebermetastasierung selten. Eine Ausnahme stellt das Karzinom des distalen Rektums dar, über den venösen Abfluss durch den paravertebralen Plexus können hier Metastasen unter Umgehung des Pfortaderkreislaufs und der Leber in die Lungen und supraklavikulären Lymphknoten gelangen (Harrison`s Principles of Internal Medicine).

1.1.10. Therapie

Die Therapie des kolorektalen Karzinoms ist abhängig von Lokalisation, Staging und allgemeinem Gesundheitszustand des Betroffenen. Je nach Stadium, histologischer Differenzierung des Karzinoms und Lokalisation kommt eine chirurgische Therapie mit R0-Resektion und Lymphadenektomie, adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie oder eine Kombination aus mehreren Therapieansätzen in Frage.

Siehe hierzu Tabelle 1.4 und 1.5.

UICC I	alleinige chirurgische R0-Resektion
UICC II	Alleinige chirurgische R0-Resektion, in ausgewählten Fällen bei Vorliegen von Hochrisikofaktoren adjuvante Behandlung
UICC III	chirurgische R0-Resektion + adjuvante Chemotherapie
UICC IV	palliative Therapie

Tabelle 1.4. Therapie des Kolonkarzinoms

UICC I	primäre R0-Resektion
UICC II+III	neoadjuvante Radiochemotherapie und anschließend chirurgische R0-Resektion
UICC IV	palliative Therapie

Tabelle 1.5. Therapie des Rektumkarzinoms

Die chirurgische R0-Resektion ist der wichtigste Grundsatz in der Therapie des Kolonkarzinoms und Voraussetzung für die Durchführung einer adjuvanten Therapiemaßnahme. Im UICC-Stadium I-II, also in Abwesenheit von Fernmetastasen wird eine R0-Resektion, eine vollständige Entfernung des Tumors durchgeführt. Während der Operation wird der betroffene Darmabschnitt mit dem regionalen Lymphabflussgebiet und eventuell adhärennten Organen entfernt, es wird die Beurteilung von mindestens 12 im Lymphabflussgebiet des Tumors liegenden Lymphknoten gefordert (Hermanek, 2000). Trotz optimaler Operationstechniken entwickeln nach alleiniger chirurgischer Therapie etwa 50% der Patienten ein Tumorrezidiv (Midgley et Kerr, 1999). Beim Vorliegen von Hochrisikofaktoren sollte auch im UICC Stadium II mit einer adjuvanten Monotherapie bestehend aus 5-Floururacil begonnen werden (Schmiegel W et al. 2008).

Die adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms im Stadium III besteht aus einer Kombination von Folinsäure, 5-Floururacil und Oxaliplatin, dem sogenannten FOLFOX₄-Schema (Cutsem E van 2007). Daten aus der MOSAIC-Studie zeigen ein krankheitsfreies Überleben von 78,2% nach 37,9 Monaten Nachbeobachtung unter Anwendung des FOLFOX₄-Schemas. Unter alleiniger Therapie mit Folinsäure und 5-Floururacil als Bolus betrug das krankheitsfreie Überleben nur 72,9% (André T et al. 2004).

FOLFOX ₄ (5-Floururacil/Folinsäure/Oxaliplatin), 12 Zyklen zu je 14 Tagen				
Oxaliplatin	85mg/m ²	i.v.	2h	Tag 1
Folinsäure	200mg/m ²	i.v.	2h	Tag 1 und 2
5-FU	400mg/m ²	i.v.	Bolus	Tag 1 und 2
5-FU	600mg/m ²	i.v.	22h	Tag 1 und 2

Tabelle 1.6. FOLFOX₄-Schema aus der MOSAIC-Studie (André T et al. 2004)

Für Patienten mit Rektumkarzinom im Stadium I ist nach R0-Resektion eine weitere Therapie nicht erfolgversprechend.

Beim Rektumkarzinom unterteilt man die Chemotherapie im Gegensatz zum Kolonkarzinom in einen neoadjuvanten und adjuvanten Abschnitt. Entsprechend den S3 Leitlinien von 2008 ist eine adjuvante Therapie in Form einer Radio-/Chemotherapie bei Patienten im Tumorstadium II und III durchzuführen, wenn diese zuvor keine neoadjuvante Radio-/Chemotherapie erhalten haben. Ziel der Bestrahlung mit 5x5 Gray ist eine Senkung der Lokalrezidivrate. Eine präoperative Langzeitbestrahlung in Kombination mit kontinuierlicher 5-FU-Infusion halbiert das lokoregionäre Rezidivrisiko von 12% auf 6% und vermindert sowohl Akut- als auch Langzeittoxizität im Bestrahlungsfeld (Sauer R et al. 2004).

Der Wert der Strahlentherapie beim Rektumkarzinom im oberen Drittel wird kontrovers diskutiert. Daher können Rektumkarzinome im oberen Rektumdrittel wie Kolonkarzinome behandelt werden (Schmiegel W et al. 2008).

1.2. Untersuchung des Kolons

Jeder Patient ab dem 40. Lebensjahr sollte nicht nur im Hinblick auf das Risiko eines kolorektalen Karzinoms während der Routineuntersuchung beim Hausarzt digital-rektal untersucht werden. Es lassen sich beim Mann Auffälligkeiten der Prostata entdecken, während der bimanuellen gynäkologischen Untersuchung lässt sich so das kleine Becken der Frau beurteilen (Harrisons Principles of Internal Medicine).

Die endoskopische Untersuchung des Kolons gilt momentan als der Goldstandard zur diagnostischen Untersuchung des Kolons und zur Screeninguntersuchung von Risikopatienten (Cotton PB et al. 2004). Trotzdem ist die Zahl der Personen, die an den Screeningprogrammen zur frühzeitigen Erkennung von Kolorektalen Karzinomen teilnehmen, gering (Nadel MR et al 2002).

Eine Untersuchung des Dickdarms kann mit unterschiedlichen Methoden erfolgen. Eine genaue Beschreibung der einzelnen Maßnahmen folgt.

1.2.1. Stuhltests

Es existieren zahlreiche Stuhltests zur Detektion von Polypen und Karzinomen. Zum einen gibt es den Test auf okkultes Blut im Stuhl (*Fecal occult blood test, FOBT*) und zum anderen die immunologischen und molekularbiologischen Stuhltests (Ouyang DL et al. 2005).

Dem FOBT (Referenztest Hämoccult®-Test) kommt hierbei im Rahmen des gesetzlichen Darmkrebsfrüherkennungsprogramms in Deutschland eine besondere Rolle zu. Dem gesetzlich Versicherten steht dieser Test ab dem 50. Lebensjahr einmal jährlich zu. Den neuen Richtlinien zufolge, kann der FOBT auch optional zur Koloskopie ab dem 55. Lebensjahr alle zwei Jahre durchgeführt werden (Schmiegel W et al. 2008).

Der FOBT ist ein Test, der auf dem Nachweis des Hämoglobins im Stuhl beruht. Auf ein mit Guajakharz imprägniertes Filterpapier wird der zu untersuchende Stuhl aufgebracht. Nun wird Wasserstoffperoxid auf den Teststreifen gegeben. Bei Vorhandensein von Hämoglobin im Stuhl verfärbt sich der Teststreifen blau. Diese Farbreaktion beruht auf der Pseudoperoxidase-Aktivität des Hämoglobins. Allerdings ist diese Reaktion nicht spezifisch, sondern es reagieren auch Peroxidasen aus tierischen und pflanzlichen Nahrungsmitteln und es kann zu falsch positiven Ergebnissen kommen. Grundlage des FOBT ist die Beobachtung, dass kolorektale Polypen und Karzinome häufiger und stärker bluten als normale Kolonmukosa (physiologischer Blutverlust beim Erwachsenen 0,5-1,5ml/d) (Mandel JS et al. 1993). Evidenzbasierte Daten aus vier prospektiv-randomisierten Studien mit über 300.000 Teilnehmern zeigten eine Sensitivität des FOBT von 25-50% bei einer Spezifität von 90% (Mandel JS et al. 1993; Hardcastle JD et al. 1996; Jorgensen OD et al. 2002; Kewenter J et al. 1994). Die Metaanalyse dieser vier Studien ergab eine Mortalitätsreduktion des kolorektalen Karzinoms von 25% bei regelmäßiger und ordnungsgemäßer Durchführung des Tests (Towler B et al. 1998; Hewitson P et al. 2007).

Die immunologischen Tests basieren auf dem antikörpervermittelten Nachweis bestimmter Oberflächenstrukturen des humanen Hämoglobins. Bei diesen Tests gibt es keine Interferenzen durch pflanzliche Peroxidasen und tierische Proteine. In den vorliegenden Studien konnte eine verbesserte Spezifität der immunologischen Tests im Vergleich zum FOBT nachgewiesen werden. Klinische Studien an großen

Studienpopulationen fehlen jedoch zum jetzigen Zeitpunkt (Ouyang DL et al. 2005). Als primäre Screeningmethode können die immunologischen Tests derzeit nicht empfohlen werden, zudem sind sie auch erheblich kostenintensiver (American Gastroenterological Association 2003).

Onkogene Mutationen im Genom von Adenom- oder Karzinomzellen (*APC*, *k-ras*, *p53*, *BAT 26*), welche durch Exfoliation in den Stuhl gelangen, können durch spezielle Testverfahren nachgewiesen werden. Die Sensitivität derartiger Testverfahren für den Nachweis von Karzinomen ist bei vergleichbarer Spezifität deutlich höher als beim FOBT. Aufgrund der erheblich höheren Kosten ist ein Einsatz im Routinescreening derzeit jedoch auch nicht sinnvoll (Ouyang DL et al. 2005).

1.2.2. Koloskopie

Die endoskopische Spiegelung des Dickdarms ist seit dem 1. Oktober 2002 Bestandteil des gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms zur Vorbeugung von Darmkrebs (Krebsfrüherkennungsrichtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen 2002). Im Rahmen dieses Programmes werden asymptomatische Patienten untersucht. Zur asymptomatischen Bevölkerungsgruppe gehören alle Personen, die keiner Risikogruppe für das Auftreten kolorektaler Karzinome angehören. Die gesetzlich Versicherten können diese Leistung ab dem 55. Lebensjahr in Anspruch nehmen. Bei negativem Untersuchungsergebnis kann eine Koloskopie nach zehn Jahren wiederholt werden (Krebsfrüherkennungsrichtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen 2002). So können Polypen, adenomatöse Vorstufen von Karzinomen oder Karzinome selbst früher erkannt und entfernt werden.

Wie die Daten aus der prospektiven *National Polyp Study* in den USA belegen, kann durch gezielte endoskopische Polypektomie ein Rückgang des kolorektalen Karzinoms von 76-90% erzielt werden (Winawer SJ et al. 1993). Aus dem Jahr 2001 liegt eine Fall-Kontroll-Studie aus Deutschland vor, die eine Risikoreduktion des kolorektalen Karzinoms von mehr als 70% aufzeigt (Brenner H et al. 2001).

Ein Screeningprogramm für die Allgemeinbevölkerung unter 50 Jahren erscheint als wenig sinnvoll. Eine prospektive Koloskopiестudie hat gezeigt, dass bei 40-49 jährigen fortgeschrittene Adenome weit weniger häufig nachgewiesen werden (Imperiale TF et al. 2002). Eine aktuelle deutsche Studie zeigt hingegen, dass auch

bei Männern zwischen 40 und 49 Jahren Adenome in 26,7% vorkommen (Eisele et al. 2007).

In den ersten vier Jahren nach Einführung der präventiven Koloskopie beträgt die Teilnehmerate an dem Programm insgesamt 11,2% bei Männern bis zum Alter von 74 Jahren und 12,7% bei Frauen bis 74 Jahren, pro Jahr lassen sich etwa 3% der Teilnahmeberechtigten untersuchen (Brenner H. DKFZ Jahresbericht 2006).

Die Koloskopie stellt ein wertvolles und kostengünstiges Verfahren zur Senkung der Inzidenz und Mortalität von Darmkrebs dar (Brenner H. DKFZ Jahresbericht 2006).

Der Koloskopie kommt auch eine wichtige diagnostische Rolle bei der Untersuchung von Patienten mit Beschwerden zu. Symptome und Indikationen, welche zu einer Koloskopie führen, sind beispielsweise Blutauflagerungen auf dem Stuhl, ein Nachweis von okkultem Blut im Stuhl sowie sichtbare Blutungen aus dem Anus. Anhaltende Änderungen der Stuhlgewohnheiten wie Diarrhoen oder Obstipation, insbesondere auch der Wechsel von Diarrhoe und Obstipation sollten zu einer Abklärung führen. Anhaltende oder wiederkehrende Bauchschmerzen sowie unklare Gewichtsverluste sollten ebenfalls eine Untersuchung des Kolons veranlassen. Mit einer Koloskopie lassen sich suspekte oder fragliche Befunde, die eine Bildgebung bei entsprechenden anamnestischen oder klinischen Beschwerden erbracht hat, abklären. Eine klinische Diagnose lässt sich durch Probengewinnung während der Koloskopie sichern. Ebenso kommt der Koloskopie eine große Rolle im Rahmen der Verlaufsbeobachtung, Therapiekontrolle und Nachsorge bei Erkrankungen des Kolons zu (Frühmorgen P 1999).

Die Koloskopie ermöglicht neben der Gewinnung diagnostisch verwertbarer Informationen, auch unmittelbare interventionelle Eingriffe in therapeutischer Absicht. Therapeutische Aufgaben der Koloskopie sind die Polypektomie sowie die Mukosektomie und Blutstillung. Im Rahmen der palliativen Tumorbehandlung können Stenosen dilatiert bzw. bougiert werden. Invaginationen und die akute intestinale Pseudoobstruktion können behandelt werden, Fremdkörperextraktionen vorgenommen werden (Frühmorgen P 1999).

Daten zur Treffsicherheit der Koloskopie in der Detektion von Adenomen zeigen jedoch, dass auch die Koloskopie als derzeitiger Goldstandard gewissen Einschränkungen unterliegt. In sogenannten Tandemuntersuchungen oder „Back-to-back“-Koloskopien, bei denen Patienten in Folge von zwei unterschiedlichen Untersuchern koloskopiert wurden, zeigt sich, dass die Rate initial übersehener beziehungsweise durch die zweite Koloskopie zusätzlich detektierter Adenome je nach Adenomgröße und Lage der Adenome zw. 15 und 27 % liegt (Rex et al. 1997; van Rijn et al. 2006; Heresbach et al. 2008).

Durch den Einsatz neuerer mit einer "Rückspiegeltechnik" ausgestatteter Endoskope (sogenannter third-eye endoscope) lassen sich ebenfalls bis zu 20 % zusätzlicher Adenome detektieren, die der konventionellen Endoskopie entgangen sind (Leufkens et al. 2011).

Der Einsatz anderer moderner bildgebender Verfahren wie der virtuellen Chromoendoskopie (z.B. NBI (Olympus) oder FICE (Fujinon) haben jedoch eher zu enttäuschenden Ergebnissen hinsichtlich der Adenomdetektionsrate geführt. In großen multizentrischen Studien von Adler et al. (Adler et al. 2008) und Kaltenbach et al. (Kaltenbach et al. 2008) sowie in einer größeren Metanalyse von Pasha et al. (Pasha et al. 2012) zeigt sich beim Einsatz von virtueller Chromoendoskopie keine höhere Adenomdetektionsrate im Vergleich zur konventionellen Weißlichtendoskopie.

Die Vorbereitung auf die Untersuchung mittels Darmreinigung und Nahrungskarenz und die gegebenenfalls applizierte Medikation während der Untersuchung können für bestimmte Patienten mit schweren akuten Allgemeinerkrankungen bereits sehr belastend sein. Eine vollständige Ileo-Koloskopie ist nicht durchzuführen bei floriden entzündlichen Darmerkrankungen (fulminante Verlaufsform) und einer bestehenden Peritonitis. Hämorrhagische Diathesen, dekompensierte kardiale und pulmonale Insuffizienz, Koronare Herzkrankheit schweren Grades und eine mangelnde Kooperation des Patienten stellen relative Kontraindikationen dar (Frühmorgen P 1999).

Zur Vorbereitung auf die Koloskopie existieren verschiedene Verfahren, die allerdings alle auf demselben Prinzip beruhen. Mit der Darmspüllösung von Hexal® nehmen die Patienten mindestens vier Stunden vor der Darmspiegelung 3-4 Liter

einer isoosmolaren, isoosmotischen Trinklösung zu sich. Hierbei werden jeweils 2 Beutel des Pulvers mit in einem Liter Wasser aufgelöst. Ein Beutel der Darmspüllösung enthält 52,5g Macrogol 3350, 1,402g Natriumchlorid, 0,714g Natriumhydrogencarbonat und 0,186g Kaliumchlorid. Beigefügt sind Saccharin-Natrium und Aroma (Zitrone-Limone).

Eine andere Variante der Darmreinigung stellt MOVIPREP® der Norgine GmbH dar, ebenfalls ein Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Trinken. Die Patienten nehmen hierbei nur 2 Liter einer isoosmotischen Trinklösung zu sich. Die Zusammensetzung dieses Pulvers ist folgende: Beutel A, am Tag vor der Untersuchung einzunehmen, enthält: Macrogol 3350 100 g, Natriumsulfat 7,5 g, Natriumchlorid 2,691 g, Kaliumchlorid 1,015 g. Beutel B, am Morgen der Untersuchung einzunehmen, enthält: Ascorbinsäure 4,7 g, Natriumascorbat 5,9 g. Hilfsstoffe: Aspartam, Acesulfam-Kalium, Zitronenaroma. Der Zusatz an Elektrolyten verhindert einen körpereigenen Verlust von Elektrolyten und Wasser. Es kommt zu keiner Flüssigkeitsbelastung des Körpers. Zusätzlich muss auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr des Körpers geachtet werden.

Durch das hohe Wasserbindungsvermögen von Macrogol 3350 kann dem Körper eine große Flüssigkeitsmenge zugeführt werden, ohne dass diese vom Körper aufgenommen wird. Durch den hohen Fülleffekt kommt es zu diarrhoeartigen Stuhlentleerungen, der Darminhalt wird auf diese Weise zusammen mit dem Macrogol 3350 ausgeschieden.

Die zur Koloskopie eingesetzten Instrumente sind vollflexible Videoskope mit prograder Optik und einem maximalen Blickwinkel von 140°. Diese Endoskope gibt es in verschiedenen Längen und Kalibern. Alle Instrumente sind mit einem Kaltlicht, einer Saug-Spül-Vorrichtung, Luftinsufflationsvorrichtung und Instrumentierkanal in unterschiedlicher Lumenweite ausgestattet. Zusätzlich können Biopsiezangen, Polypektomieschlingen, Polypengreifer, Fremdkörperfazzangen, Clips, Zytologiebürstchen, Teflonkatheter und Elektro-, Laser-, Argonbeamer und Sklerosierungsnadeln eingesetzt werden (Frühmorgen P 1999).

Die Untersuchung läuft folgendermaßen ab: Dem in Linksseitenlage gelagerten Patienten wird nach digital-rektaler Palpation ein mit Gleitmittel eingeriebenes Endoskop anal eingeführt. Nach der Passage des Sigmas und des Erreichens der

linken Flexur ist es in einigen Fällen nötig, den Patienten auf den Rücken umzulagern. Die Sigmaschleife wird nun vollständig begradigt und das Endoskop über die linke Flexur durch das Colon transversum geführt. Eine weitere Umlagerung des Patienten auf die rechte Seite kann bei Erreichen der rechten Flexur und Entlangsschieben des Endoskops im Colon ascendens erfolgen. Etwa 5cm oberhalb des Coecumpols liegt medial die Ileozökalklappe. Die Passage der auch als Valvula Bauhini bezeichneten Klappe erfolgt durch direkte Intubation.

Während des Vorführens des Endoskops erfolgt lediglich eine orientierende Inspektion der Schleimhäute. Eine exakte Befunderhebung ist während des Zurückführens des Instrumentes unter kreisenden Bewegungen möglich (Classen M, Siewert JR. 1993).

1.2.3. Virtuelle Koloskopie (Kolonographie, CT/MR)

Ein alternatives Verfahren zur Beurteilung des Darmes ist die radiologische Untersuchung des Kolons. Für die virtuelle Koloskopie ist ebenso eine Darmreinigung wie zur Vorbereitung auf eine konventionelle Koloskopie nötig. Bei der CT-Kolonographie erfolgt eine Distension des Darmes mit Raumluft oder CO₂ sowie eine intravenöse Applikation von Butylscopolamin. Für eine MR-Kolonographie werden 1500-2000ml Wasser rektal appliziert (Hartmann et al. 2006).

Bei der Virtuellen Koloskopie werden Daten und Informationen aus computertomographischen und/oder magnetresonanztomographischen Untersuchungen mithilfe einer Computersoftware zu dreidimensionalen Schnittbildern zusammengestellt. Diese Aufnahmen aus dem Inneren des Darmes können dann am Computer beurteilt werden (Leonardou P et al. 2006).

Die Detektionsrate von Polypen ist größenabhängig. In einer Metaanalyse von Mulhall BP et al. 2005 zeigt die Virtuelle Koloskopie mittels CT eine mittlere Sensitivität für große Polypen von 85% (Bereich: 48-100%). Die Sensitivität und Spezifität für kleinere Polypen ist laut Kim et al. 2007 niedrig. In dieser Studie wurden Polypen <5mm mithilfe der virtuellen Koloskopie nicht aufgefunden, Polypen von 6-9mm sowie 10mm Durchmesser zeigten eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität in der Virtuellen Koloskopie und konventionellen Koloskopie. Pickhardt et al. 2003 zeigten für die Virtuelle Koloskopie und die Detektion von Polypen >10mm eine Sensitivität von 93,8%, für Polypen >8mm 93,9% und 88,7% für Polypen >6mm. Im

Gegensatz dazu betrug die Sensitivität der konventionellen Koloskopie für die Detektion von Polypen dieser Größen 87,5% (>10mm), 91,5% (>8mm) und 93,9% (>6mm). Aufgrund des erhöhten Kostenaufwandes und der Strahlenbelastung des einzelnen Patienten besteht ebenfalls eine eingeschränkte Einsetzbarkeit. Auch sind die bis jetzt veröffentlichten Studien fast ausschließlich mit Patienten, welche ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms haben, durchgeführt worden.

1.2.4. Videokapselendoskopie

Die Entwicklung der Videokapselendoskopie stellt eine neue Methode zur Untersuchung des Dickdarms dar. Die Methode der Videokapselendoskopie ist in der Diagnostik des Dünndarms fest etabliert (Muñoz-Navaz M 2009). Mithilfe der Videokapselendoskopie ist es möglich auch den Dickdarm zu untersuchen. Die Patentierung erfolgte durch G.Iddan, einem Mitarbeiter der Forschungs- und Entwicklungsabteilung des israelischen Verteidigungsministeriums. Die Firma Given Imaging Ltd., Yoqneam übernahm daraufhin die Weiterentwicklung und Vermarktung. P. Swain aus London setzte die Videokapsel erstmals klinisch ein (Iddan et. al 2000; Iddan u. Swain 2004).

Im Jahre 2001 nach CE-Zertifizierung in der Europäischen Union und Zulassung durch die Food and Drug Administration (FDA) in den USA konnte das Videokapselendoskop erstmals klinisch eingesetzt werden. Mit den unterschiedlichen Modellen des Videokapselendoskops der Firma Given Imaging Ltd., PillCam SB®, PillCam Eso® und PillCam Colon® lassen sich unterschiedliche Darmabschnitte visualisieren.

Es liegen mehrere klinische Studien vor, welche eine Sensitivität relevante Befunde in der Videokapselendoskopie zu entdecken von 70-77% angeben (Eliakim R et al. 2006; Schoofs N et al. 2006, Sieg A et al. 2009). Eliakim R et al. 2006 berichten über 84 Patienten, die sowohl mittels Videokapselendoskopie als auch mittels konventioneller Koloskopie untersucht wurden. Von diesen 84 Patienten waren bei 20 relevante Befunde während dieser beiden Untersuchungen aufgefallen. Als relevante Befunde sind definiert worden: ein Polyp >6mm oder drei oder mehrere Polypen egal welcher Größe. Von der konventionellen Koloskopie wurden 16 dieser 20 relevanten Befunde entdeckt (80%), die Videokapseluntersuchung zeigte 14 von

20 relevante Befunde (70%). Polypen jedweder Größe wurden bei 45 Patienten gefunden, 36 von 45 (80%) von der konventionellen Koloskopie und 34 von 45 (76%) mithilfe der Videokapselendoskopie.

Schoofs N et al. 2006 vergleichen 36 Untersuchungen der konventionellen Koloskopie mit denen der Videokapselendoskopie. Bei 13 Patienten fielen relevante Befunde auf, 10 dieser relevanten Befunde wurden mithilfe der Videokapselendoskopie untersucht gefunden (77%). Die Sensitivität der Videokapselendoskopie für relevante Befunde betrug demnach 77%, die Spezifität 70%.

Sieg A et al. 2009 vergleichen ebenfalls 36 Untersuchungen der konventionellen Koloskopie mit denen der Videokapselendoskopie. Von den 11 Polypen <6mm, welche die Koloskopie gezeigt hatte, wurden 7 Polypen in der Videokapseluntersuchung bestätigt, zusätzlich zeigte die Videokapseluntersuchung einen kleinen Polypen, welche die Koloskopie nicht gezeigt hatte.

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2010, die 8 Studien und insgesamt 837 Patienten untersucht, kommt zu dem Schluss, dass die Videokapselendoskopie Polypen \geq 6mm und Befunde jeder Größe mit einer Sensitivität von 68% beziehungsweise 71% detektiert, die Spezifität beträgt 82% beziehungsweise 75% (Spada C et al 2010). Mag die Sensitivität der Videokapselendoskopie im Vergleich zur Koloskopie auch geringer sein, so ist doch hervorzuheben, dass sie als Screeningmethode an Bedeutung gewinnen könnte aufgrund ihres in der von Pilz JB et al. 2010 vorliegenden Studie relativ hohen negativen Vorhersagewertes. von 93%.

Untersuchungen, die mit der zweiten Generation der Pill CamColon durchgeführt wurden, zeigen eine verglichen mit der ersten Generation höhere Sensitivität für Polypen \geq 6mm von 84% und \geq 10mm von 88% mit jeweils einer Spezifität von 64% und 95% (Spada C et al 2011). Eine Studie aus dem Jahr 2012 vergleicht ebenfalls die herkömmliche Untersuchung des Kolons mittels Koloskopie mit der Videokapselendoskopie. Es konnte gezeigt werden, dass mithilfe eines neuen Regimes zur Reinigung des Kolons (Polyethylenglykol und Ascorbinsäure), ein adäquater Reinigungsgrad bei 80%, sowie eine Vollständigkeit der Untersuchung bei 76% der untersuchten Patienten erreicht werden konnte. Sensitivität und Spezifität verglichen mit dem Goldstandard Koloskopie betragen in dieser Studie 91% und 94% (Hartmann et al. 2012).

Mehrere Studien zeigen, dass die Anforderungen an den Reinigungsgrad bei der

Untersuchung des Kolons mit dem Videokapselendoskop größer sind als bei der Koloskopie. Nur mit einem ausreichenden Reinigungsgrad lassen sich hohe Detektionsraten von Polypen erzielen. Neuere Studien befassen sich mit diesem Thema und zeigen, dass ein ausreichender Reinigungsgrad auch mit Polyethylenglykollösung und Adjuvantien zu erreichen ist (Sieg A 2011). Vor allem bei niereninsuffizienten Patienten ist Natriumphosphat, welches in vielen Studien zur Videokapselendoskopie als Darmspüllösung eingesetzt wurde aufgrund der dadurch gehäuft auftretenden Nierenschädigung bedenklich (Rusmann S et al. 2008).

1.3. Fragestellung

Kolorektale Karzinome gehören zu den Krebsarten, deren Inzidenz durch ein effektives Früherkennungsprogramm verringert werden kann. Indem man frühzeitig Polypen oder Adenome detektiert und entfernt, kann sich aus diesen Veränderungen der Darmschleimhaut kein Karzinom entwickeln.

Ein nationales Screeningprogramm, welches die Testung des Stuhls auf okkultes Blut sowie die Koloskopie einschließt, wurde in Deutschland zum 1.10.2002 überarbeitet und beschlossen. Der FOBT ist ein preisgünstiger, leicht durchzuführender Test, die Koloskopie ist eine sichere Untersuchungsmethode. Eine der Zielsetzungen der nächsten Jahre ist eine verstärkte Aufklärung über Darmkrebs und die Möglichkeiten der Früherkennung, um die Möglichkeit der Sekundärprävention einer größeren Anzahl an Menschen zukommen zu lassen (Brenner H et al. 2009).

Nach der Einführung des Programms zur Früherkennung von Darmkrebs haben sich in den Jahren 2003 – 2005 1.7 Millionen Versicherte untersuchen lassen. 11,2% der Männer und 12,7% der Frauen, die berechtigt sind eine Früherkennungskoloskopie in Anspruch zu nehmen, haben diese tatsächlich wahrgenommen (Altenhofen L et al. 2006). Es ist zu erwarten, dass die Zahl der untersuchten Patienten 2010 bei 30% liegen wird (Altenhofen L et al. 2006).

In 40% der Vorsorgekoloskopieuntersuchungen finden sich keine pathologischen Veränderungen. Bei 37.2% der männlichen Patienten und bei 25% der weiblichen Patienten lassen sich Polypen oder Adenome finden. Diese Zahlen steigen mit

zunehmendem Alter der Patienten an. Bei 0.7% der männlichen und 0.4% der weiblichen Teilnehmer an den Früherkennungsuntersuchungen findet sich ein makroskopisch sichtbares kolorektales Karzinom, ein Rektumkarzinom wird in 0.4% der männlichen Patienten und 0.2% der weiblichen Patienten entdeckt (Altenhofen L et al. 2006).

Die Anzahl von Patienten, die die Früherkennungsuntersuchungen mittels Koloskopie in Anspruch nehmen, erscheint im Hinblick auf die oben geschilderten guten therapeutischen Möglichkeiten in frühen Stadien des kolorektalen Karzinoms gering.

Mit einer weniger belastenden und weniger invasiven Methode wäre es eventuell möglich, die Zahl der Untersuchungen, die allein der Früherkennung von kolorektalen Karzinomen und ihren Vorstufen dienen, an einem größeren Teil der Zielgruppe, die von einer derartigen Früherkennungsuntersuchung profitieren würden, durchzuführen.

Mit der Videokapselendoskopie steht uns seit einiger Zeit eine solche für den Patienten weniger belastende Untersuchungsmethode zur Verfügung. Im Rahmen der Dünndarmdiagnostik wird die Videokapselendoskopie routinemäßig eingesetzt (Muñoz-Navaz M 2009).

Ziel dieser Arbeit ist es, die Durchführbarkeit der Videokapseluntersuchung des Dickdarms zu evaluieren und deren diagnostische Leistung im Vergleich zur konventionellen Koloskopie zu beurteilen.

Hierbei soll insbesondere auf die Vollständigkeit der Videokapseluntersuchungen und die Ausscheidungsrate des Videokapselendoskops eingegangen werden. Es werden die Gesamtzahl und Lokalisation der detektierten Polypen sowie die Gesamtzahl und Lokalisation der relevanten/großen Polypen verglichen. Ebenso erfolgt eine Beschreibung der zusätzlich erhobenen Befunde der Videokapselendoskopie.

Nur eine ausreichende Beurteilung der Videokapselendoskopie in wissenschaftlichen Vergleichsstudien kann eine verantwortungsvolle Einführung als Routineuntersuchung im Rahmen der Früherkennung des kolorektalen Karzinoms rechtfertigen bzw. den Einsatz der Videokapselendoskopie in Zukunft einschränken.

2.0 Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Die vorliegende Studie wurde als prospektive Vergleichsstudie der Videokapselendoskopie mittels PillCam® Colon mit der konventionellen Koloskopie durchgeführt. Für die Studie wurden Patienten ausgewählt, die sich im Zeitraum von Oktober 2008 bis Juni 2009 zur stationären Behandlung in der Asklepios Klinik Barmbek befanden und die während dieses Aufenthaltes in der endoskopischen Funktionsabteilung der III. medizinischen Abteilung mittels konventioneller Koloskopie untersucht wurden.

Ein Teil der Patienten war stationär aufgenommen worden, um eine konventionelle Koloskopie zur Früherkennung von kolorektalen Karzinomen bzw. zur Abtragung von Polypen und/oder Adenomen durchführen zu lassen. Diese Patienten hatten entweder eine positive Familienanamnese, also Verwandte ersten oder zweiten Grades (siehe Absatz 1.1.3.), welche an einem kolorektalen Karzinom erkrankt waren, einen abgetragenen Polypen oder Adenom in der Vorgeschichte oder wurden erstmalig nach dem 54. Lebensjahr mittels Koloskopie untersucht. Patienten mit Erkrankungen des Blutgerinnungssystems, bei denen in der ambulant durchgeführten Koloskopie Befunde erhoben worden waren, die unter stationären Bedingungen abgetragen werden sollten, wurden ebenso in die Studie aufgenommen. Ein anderer Teil klagte über Beschwerden, die den Verdacht auf eine Erkrankung des Kolons lenkten. Hierzu zählten neben Änderungen der Stuhlgewohnheiten, Abdominalschmerzen, Tenesmen, Teerstuhl auch sichtbare oder mittels FOBT nachgewiesene Blutauflagerungen des Stuhls. Eine aus Gewichtsabnahme, Müdigkeit und Nachtschweiß bestehende B-Symptomatik oder eine Eisenmangelanämie waren ebenfalls Indikationen für die stationäre Koloskopie. Desweiteren zählten zu den Indikationen die Primariussuche bei CUP-Syndromen sowie Verlaufskontrollen von an Colitis ulcerosa erkrankten Patienten.

Ausschlusskriterien für die vorliegende Studie waren die folgenden: bekannte oder eventuell zu befürchtende Stenosen des Gastrointestinaltrakts; Alter jünger als 18 Jahre; Dysphagiebeschwerden; Herzschrittmacher oder andere implantierte elektronische Geräte; geplante CT oder MRT-Untersuchung während des Zeitraums

der Videokapselendoskopieuntersuchung; bestehende Schwangerschaft; Unfähigkeit die Patienteninformationen zu verstehen oder Unfähigkeit zur schriftlichen Einwilligung zum Einverständnis für die bevorstehenden Untersuchungen; lebensbedrohlicher Zustand während des Zeitpunkts der Untersuchungen.

Jeder Patient musste vor der Einbindung in die Studie eine schriftliche Einverständniserklärung abgeben.

2.2. Patientenvorbereitung

Die Vorbereitung und Reinigung des Kolons für die Untersuchungen verlief nach einem standardisierten Vorbereitungsprogramm. Im Gegensatz zur üblichen Vorbereitung und Reinigung des Kolons im Vorfeld der konventionellen Koloskopie kamen für die Videokapseluntersuchung wenige Änderungen hinzu, die das Management der Patienten während des stationären Aufenthaltes nicht wesentlich erschwerten. Die modifizierte Vorbereitung der Patienten für die Videokapselendoskopieuntersuchung war für die Durchführung der konventionellen Koloskopie von keinem Nachteil und wurde zur Herstellung von vergleichbaren Bedingungen im Vorfeld auf beide Untersuchungen angewandt.

Im Folgenden erfolgt die Beschreibung der für die Videokapselendoskopieuntersuchung und Koloskopie in dieser Studie durchgeführten Vorbereitung und Reinigung des Kolons. Diese wurde bei jedem an der Studie beteiligten Patienten in derselben Art und Weise angewandt.

Die Patienten erhielten am Tag vor der Untersuchung ein leichtes Frühstück und eine klare Flüssigkeitsdiät über den Tag verteilt. Als klare Flüssigkeiten eignen sich Wasser, Mineralwasser, Tee, Schwarzer Kaffee ohne Milch und Sahne und klarer Apfelsaft ohne Zuckerzusatz. Zwischen 15:00h und 18:00h am Nachmittag vor der Videokapselendoskopieuntersuchung begann die Reinigung des Kolons mit der Darmspüllösung. Diese erfolgte einheitlich mit drei Litern einer oral zugeführten Polyethylenglykol-Lösung (Darmspüllösung von Hexal®). Den Patienten wurde die Handhabung und Durchführung der Einnahme dieser Polyethylenglykollösung vom Pflegepersonal erläutert, woraufhin die Patienten mit der selbstständigen Einnahme

von 3 Litern Darmspüllösung begannen. Nach erfolgter Einnahme von 3 Litern Darmspüllösung wurde der Fortschritt der Vorbereitung und Reinigung des Kolons vom Pflegepersonal festgestellt. War der gewünschte Reinigungsgrad noch nicht erreicht, erfolgte die Einnahme eines weiteren Liters Darmspüllösung. Einen tabellarischen Ablauf des Vorbereitungsprogramms am Tag vor der Untersuchung gibt Tabelle 2.2.1.

Uhrzeit	Vorbereitungsmaßnahme Studienprotokoll
Bis 09:00h	Leichtes Frühstück
Ab 09:00h	Ausschließlich klare Flüssigkeitsdiät, keine Einnahme fester Nahrung
15:00h- 18:00h	Einnahme von 3-4 Litern Polyethylenglykol-Lösung (Darmspüllösung von Hexal®)

Tabelle 2.2.2. Studienvorbereitungsprogramm am Tag vor der Untersuchung

Am Morgen der Videokapseluntersuchung nahmen alle Patienten zwischen 06:00h und 07:00h einen weiteren Liter Darmspüllösung von Hexal® zu sich. Danach erhielten die Patienten jeweils 20mg Domperidon (Motilium, Janssen Cilag Pharma, Wien) und 15ml SabSimplex (Pfizer Pharma GmbH, Berlin).

Die acht Elektroden, an die die Bilder während der Untersuchung zur Speicherung auf dem Datenrecorder gesendet wurden, wurden auf dem Abdomen der Patienten mithilfe selbstklebender Einsteckhülsen befestigt. Dafür wurde ein vorgegebenes Befestigungsschema für die acht Elektroden eingehalten. Der Datenrecorder konnte ab diesem Zeitpunkt am Körper des Patienten getragen werden. Die Abbildungen 2.2. und 2.3. zeigen das Befestigungsschema der Elektroden und den Gürtel, mit dem der Patient den Datenrecorder bei sich tragen kann.

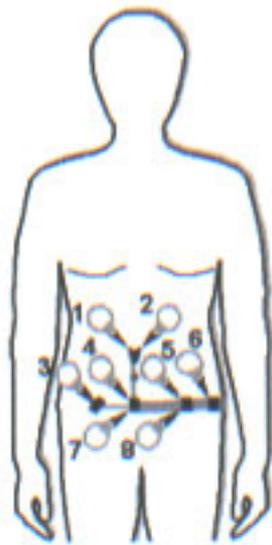


Abb. 2.2. Befestigungsschema der Elektroden auf dem Abdomen des Patienten

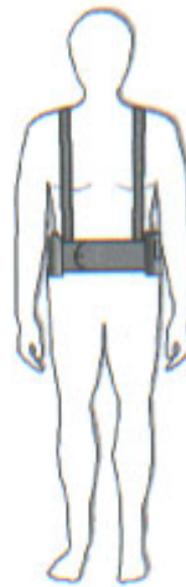


Abb. 2.3. Datenrecorder, der vom Patienten an einem Gürtel um den Bauch getragen werden kann.

Eine halbe Stunde nach Einnahme der motilitätssteigernden und Blasenbildung reduzierenden Substanzen Motilium und Simeicon erfolgte die Einnahme des Videokapselendoskops.

Sobald der Echtzeitmonitor (Rapid Access Real Time Tablet PC®, siehe Abb. 3.3.6.) die erfolgreiche Passage des Magens gezeigt hatte, bekamen die Patienten 25ml Natriumphosphatlösung (Fleet Phospho® Soda, Wolf, Fleet, Lynchburg; Virginia, USA) zu trinken. Daraufhin wurden die Patienten angehalten mindestens 1 Liter kohlenstofffreies Wasser zu trinken. Falls das Videokapselendoskop um 14:00h nicht ausgeschieden war, erhielten die Patienten weitere 20ml der Natriumphosphatlösung zu trinken. Insgesamt wurde ein Maximum von 45ml Natriumphosphatlösung nicht überschritten. Die Patienten wurden dazu angehalten, ihrem normalen Tagesablauf in der Klinik nachzugehen und nach Möglichkeit spazieren zu gehen, um die natürliche Motilität des Darmes anzuregen. Eine tabellarische Erläuterung des Ablaufes der Videokapseluntersuchung am Tag der Untersuchung gibt Tabelle 2.2.2.

Uhrzeit	Vorbereitungsmaßnahme am Tag der Untersuchungen
6:00-7:00	Trinken von 1 Liter Polyethylenglykollösung (Darmspüllösung von Hexal®)
7:00	Einnahme von 20mg Domperideon und 15ml Simeticon
7:30	Einnahme des Videokapselendoskops mit einem Schluck Wasser
9:30	Kontrolle mit dem Echtzeitmonitor, ob Passage des Magens erfolgt ist
9:30	Falls das Videokapselendoskop den Magen verlassen hat, Einnahme von 22ml Natriumphosphatlösung, in der nächsten Stunde Trinken von mindestens 1 Liter kohlenstofffreiem Wasser
14:00	Erneute Kontrolle mit dem Echtzeitmonitor. Falls noch keine Ausscheidung erfolgt war, Einnahme von weiteren 22ml Natriumphosphatlösung

Tabelle 2.2.3. Ablauf der Videokapseluntersuchung am Tag der Untersuchung

Der Patient meldete im Verlauf der Untersuchung die Ausscheidung des Videokapselendoskops an das Pflegepersonal, woraufhin die Elektroden und der Datenrecorder entfernt und zur Datenübertragung an den Computerarbeitsplatz gebracht wurden. Hier erfolgte nun die Erstellung eines zusammenhängenden Videos der gesamten Untersuchung. Eine detaillierte Beschreibung der Auswertung dieser Daten folgt in Absatz 2.4. Der Patient konnte nach erfolgreicher Untersuchung mittels Videokapselendoskopie in die endoskopische Funktionsabteilung gehen und sich der konventionellen Koloskopie unterziehen.

2.3. Durchführung der Untersuchung

Das verwendete Videokapselendoskop (PillCam Colon® Capsule) besitzt zwei Kameraköpfe, die es dem Gerät ermöglichen, während der Magen-Darm-Passage Bilder aus zwei unterschiedlichen Perspektiven aufzunehmen. Jeder Kamerakopf macht zwei Bilder in der Sekunde. Das Videokapselendoskop ist 31 x 11.4 mm groß. Die Abbildung 2.3.1 zeigt das Videokapselendoskop PillCam Colon® Capsule.



Abbildung 2.3.1 Ansicht des Videokapselendoskops (PillCam Colon)

Das Videokapselendoskop ist über zwei Silberoxid-Batterien mit Strom versorgt. Die Arbeitsdauer wird mit 9 ± 1 Stunde angegeben, die Aufnahmezeit wird beendet, wenn die Batterien aufgebraucht sind (PillCam® Platform Technical Descriptions), bzw. wenn die Reichweite der Datenübertragung nach der Ausscheidung des Videokapselendoskops überschritten ist. Das Videokapselendoskop wird bei Herausnahme aus der Verpackung und Halterung aktiviert. Dies erfolgt über einen Magneten, der in der Verpackung enthalten ist und bei Herausnahme des Videokapselendoskops in dem Gerät selbst einen magnetischen Schalter umlegt und es so aktiviert. Nach Herausnahme aus der Verpackung erfolgt eine Kontrolle auf Funktionsfähigkeit des Systems durch den Untersucher. Hierzu wird das Videokapselendoskop vor die sich am Abdomen des Patienten befindenden Elektroden gehalten. Bei erfolgreicher Aktivierung kann es vom Patienten geschluckt werden. Bei Magenpassagestörungen ist eine endoskopische Einlage der Kapsel in das Duodenum möglich (Hollerbach S et al. 2003). Für jedes Bild, das erstellt wird, wird ein Lichtblitz durch LED-Dioden erzeugt. Das entstandene Bild trifft durch die optische Kuppel und Linse auf die an jeder Seite befindliche CMOS-Chip-Kamera. Nun wird es mithilfe eines applikationsspezifischen integrierten Schaltkreises (ASIC) zu einem Radiosender (434.1 MHz) geleitet und via Antennenverbindung an den sich am Körper des Patienten befindenden Datenrecorder gesendet. Der externe Datenrecorder speichert alle gewonnenen Daten für die Zeit der Untersuchung und bis zur Übertragung an den Computerarbeitsplatz, die Given® Workstation (PillCam® Platform Technical Descriptions). Die Verbindung zwischen Datenrecorder und Videokapselendoskop wird über acht auf dem Abdomen des Patienten mit selbstklebenden Einsteckhülsen befestigten Elektroden hergestellt. Zum Befestigungsschema siehe Abb. 2.2.

Eine Übersicht über die benötigten Geräte für eine Videokapseluntersuchung mit der PillCam® Colon Capsule geben die Abbildungen 2.3.3. – 2.3.7.



Abbildung 2.3.3. Given® Workstation, Computerarbeitsplatz, an dem die Befundung der erstellten Untersuchungsvideos erfolgt



Abb. 2.3.4. Ladestation für den Datenrecorder



Abb. 3.3.5. Elektroden, die auf dem Abdomen befestigt werden, empfangen das Signal der PillCam

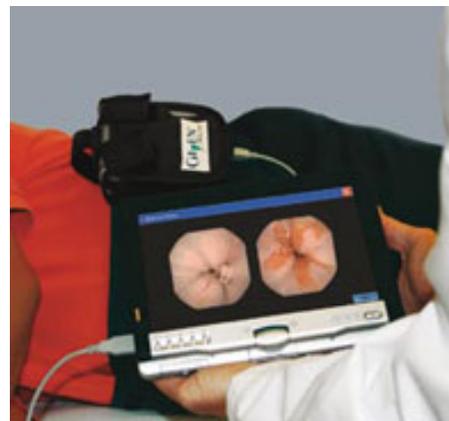


Abb. 3.3.6. Kontrolle der Lokalisation des Videokapselendoskops mit dem Echtzeitmonitor



Abb. 3.3.7. Rapid Software zum Ansehen und Befunden der erstellten Untersuchungsvideos

Das Videokapselendoskop ist so programmiert, sodass es nach drei Minuten Bildaufnahmen in einen Energiesparmodus übergeht und sich automatisch nach einer bestimmten Zeit (abhängig vom Modell entweder nach 1 Stunde oder 1:45 Stunden) wieder aktiviert und mit der Bildaufnahme fortfährt. Durch diesen Energiesparmodus soll gewährleistet werden, dass sich das Videokapselendoskop erst nach Verlassen des Magens reaktiviert und so genügend Energie für Bildaufnahmen während der gesamten Kolonpassage zur Verfügung steht. Die Videokapselendoskophülle besteht aus Material, welches den unterschiedlichen pH-Werten im Magen-Darm-Trakt standhält.

Eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Bestandteile des Videokapselendoskops folgt im nächsten Absatz, eine tabellarische Auflistung der technischen Daten liefert die Tabelle 2.3.1.:

- a) CMOS-Chip-Kamera (Complementary Metal Oxide Semiconductor mit 256x256 Pixel) auf jeder Seite
- b) LED-Dioden auf jeder Seite
- c) ASIC- (Application specific integrated Circuit) Überträger
- d) Antenne
- e) Batteriepaket (Silberoxid-Batterien)
- f) Videokapselendoskophülle aus den pH-Verhältnissen des Magen-Darm-Traktes standhaltenden Materialien

Länge	31mm
Durchmesser	11.4mm
Gewicht	2.9g
Material	Biokompatibles Plastik (Makrolon 2458)
Anzahl der bilderstellenden Köpfe	2
Beleuchtung	4 LED-Dioden an jeder Seite
Blickfeld	158° (ISO-8600-3) für jeden Kopf
Vergrößerung	1:8
Auflösung	0.1mm
Sichtbare Entfernung	4cm
Bilder pro Sekunde	4 (2 von jedem Kopf)
Überträgerfrequenz	434.1MHz
Bandbreite der Übertragung	3.24MHz
Übertragung der Daten	2.7Mbit/sec
Chemische Sicherheit	Hält Auflösung stand von pH2 bis pH8
Batterien	Silberoxid-Batterien
Arbeitstemperatur	20°-40°
Lagertemperatur	0°-30°

Tab. 2.3.1 Technische Daten der PillCam Colon (Given® Imaging)

2.4. Auswertung der Untersuchung

Eine Untersuchung mit dem Videokapselendoskop ergibt 55.000-60.000 Einzelbilder ('frames'). Dies entspricht einer Gesamtdatenmenge von etwa 3,5 Gigabyte. Werden diese Rohdaten mit einer eigens dafür entwickelten Software (Rapid®) auf den Computerarbeitsplatz übertragen, verbleiben noch 600-650 Megabyte zur Auswertung durch den Untersucher.

Ein so erstelltes Video kann nun am Computerarbeitsplatz flexibel beurteilt und befundet werden. Neben den auf dem Bildschirm erscheinenden Bildern des Inneren des Magen-Darm-Traktes gibt es diverse Funktionsbuttons, anhand derer die Geschwindigkeit, mit der die Bilder dem Untersucher präsentiert werden, die Anzahl sowie die Farbcodierung der präsentierten Bilder eingestellt werden kann (zur Ansicht des Bildschirmarbeitsplatzes siehe Abbildung 3.3.7.). Ebenso kann die

Videsequenz der Untersuchung vor- und zurückgespult werden. Per Mausklick wird der Ablauf des Videos gestoppt und per Doppelklick lassen sich einzelne Bilder markieren und speichern. Diese markierten Bilder ('thumbnails') erscheinen in einer Leiste unterhalb der gerade zu befindenden Bilder, jeweils mit einer Zeitpunktangabe und eventuell mit einem eingefügten Textkommentar versehen.

Die Befundung der Bilder der Videokapselendoskopieuntersuchung wurde immer nach demselben Prinzip durchgeführt. Nach Erstellung des Videos wurden zuerst die Bilder des einen Kamerakopfes im Schnelldurchlauf angesehen und bestimmte Orientierungspunkte gesetzt. Dann erfolgte die orientierende Durchsicht der Bilder des zweiten Kamerakopfes und Überprüfung der vorher gesetzten Orientierungspunkte.

Die Lokalisation der erhobenen Befunde erfolgte vor allem durch Einordnung bestimmter Bilder zu charakteristischen Eigenschaften des Kolons. Es wurden bestimmte Orientierungspunkte markiert, so der Eintritt des Videokapselendoskops in das Coecum, die Passage der rechten Flexur, erkennbar am Beginn des dreieckig erscheinenden Lumen des Colon transversum, die Passage der linken Flexur, erkennbar am wieder rund erscheinenden Lumen des Colon descendens. Sigma und Rektum wurden ebenfalls von den anderen Teilen des Kolons abgegrenzt. Auf dem Zeitachsenbalken links neben den endoskopischen Bildern wird der entsprechende Zeitpunkt während der Untersuchung angezeigt. Die jeweilige Videoendoskopposition wird mithilfe der Signalfeldstärken der einzelnen sich auf dem Bauch des Patienten befindenden Elektroden mit einer Genauigkeit von etwa 6cm angegeben (Fischer et al. 2004).

Durch Farbalgorithmen können verdächtige rote Flecken wie Blut oder größere Angiektasien markiert werden. Diese elektronische Hilfe verliert jedoch erheblich an Bedeutung durch ihre sehr geringe Sensitivität (Signorelli et al. 2004).

Die Befunde der Videokapselendoskopieuntersuchung wurden mithilfe der Lokalisationshilfe des Rapid®-Programms und einzelner oben beschriebener charakteristischer Abschnitte des Kolons lokalisiert. Polypen wurden eingeteilt nach Größe (>6mm oder <6mm); Morphologie (sessil, flach, gestielt); Aussehen (blass, mukosafarben, rötlich, gelb) und Lokalisation (Coecum, Colon ascendens, Colon transversum, Colon descendens, Colon sigmoideum, Rektum). Zusätzlich wurden andere Befunde wie Angiome, Divertikel, Hämorrhoiden in den Befundbogen eingetragen aber nicht als relevant für die vorliegende Studie gewertet (Abb. 2.4).

Verschmutzungsgrad							
1	sehr gut beurteilbar						
2	leichte Restverschmutzung						
3	starke Restverschmutzung						
4	nicht beurteilbar						
Untersuchungsbefunde							
		Anzahl	Lokalisation	Größe	Histologie		
Hämorrhoiden							
Fissuren/Rhagaden							
Polypen							
Karzinom							
Lymphom							
Divertikel							
Divertikulitis							
Blut							
1. Koagel							
2. frisch							
Angiodysplasien							
Entzündung							
1. ulcerös							
2. erosiv							
3. ischämische Kolitis							
4. Pseudomembranen							
5. kollagene Kolitis							
6. NSAR-Kolitis							
7. hämorrhagische Kolitis							
CED							
1. Morbus Crohn							
2. Colitis ulcerosa							
Stenosen							
1. narbig							
2. post-OP							
3. entzündlich							
4. Pseudostenose							
Pseudomelanosis coli							
Lipom							
Sonstiges							

Abb. 2.4. Befundbogen für die Datenerhebung der Untersuchungen

Die so erhobenen Befunde des Videokapselendoskops wurden gespeichert und mit einer Beschreibung des Befundes versehen. Anschließend wurde ein Bericht über die erhobenen Befunde der Videokapseluntersuchung erstellt. Hierfür wurde ein standardisierter Berichtbogen wie während der Koloskopie verwendet.

Der Grad der Sauberkeit des Kolons wurde für jede Videokapseluntersuchung erhoben und auf einer Skala von 1-4 bewertet. Siehe hierzu Tabelle 2.4.

Grad der Sauberkeit	Status	Beschreibung des Befundes
1	Ausgezeichnet	Gar keine bis sehr geringe Restverschmutzung
2	Gut	Geringe Restverschmutzung, vollständige Beurteilung der Bilder möglich
3	ausreichend	Restverschmutzung beeinträchtigt Beurteilung der Bilder
4	Schlecht	Große Menge an Restverschmutzung, Untersuchung nicht möglich

Tab. 2.4 Skala, mit der die Sauberkeit des Kolons während der Aufzeichnungen des Videokapselendoskops beurteilt wird.

Wurde in der Videokapseluntersuchung ein relevanter Befund entdeckt, während die Koloskopie diesen nicht zeigte, wurden die Ergebnisse der Videokapseluntersuchung einem Expertenteam zur Ansicht und Beurteilung gegeben. Diese entschieden dann, ob eine Re-Koloskopie zur Abklärung oder Abtragung des Befundes erforderlich sein würde. Da sowohl Koloskopie als auch Videokapselendoskopie an ein und demselben Tag durchgeführt wurden und auch das Vorbereitungsregimen exakt identisch ablief für beide Untersuchungen wurde der Sauberkeitsgrad der Videokapselendoskopie auf die Koloskopie übertragen. Der Sauberkeitsgrad der zu vergleichenden Untersuchungen wird damit als identisch angesehen.

2.5. Die konventionelle Koloskopie

Die konventionelle Koloskopie wurde mit Olympus Videoskopen der Baureihe 160 bzw. 180 (Olympus, Tokyo, Japan) durchgeführt. Vor der Durchführung einer Koloskopie wurde der Gerinnungsstatus der Patienten überprüft. Hierbei galt ein Quick-Wert von $>50\%$ (entspricht einem INR <1.5) als ausreichend für den geplanten Eingriff. Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel wurden eine Woche vor Durchführung der Koloskopie abgesetzt.

Die Koloskopie erfolgte durch erfahrene Untersucher und wurde unter Anästhesie mit Propofol (Diprivan; Astra Zeneca, Schweden) ohne endotracheale Intubation durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte unter kontinuierlicher Pulsoxymetrie und Sauerstoffinsufflation sowie periodischer Blutdruckkontrollen.

Während der Koloskopie erhobene Befunde wurden ebenfalls auf dem oben genannten standardisierten Befundbogen aufgenommen (siehe Abb. 2.4.1), auch hier wurden Größe, Lokalisation, Morphologie und Aussehen nach demselben Schema festgehalten. Während der Koloskopie wurden falls notwendig Biopsien entnommen oder Polypen abgetragen und der Pathologie zur makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung zugeführt.

2.6. Vergleich der Videokapselendoskopie mit der konventionellen Koloskopie

Die konventionelle Koloskopie wurde am selben Tag wie die Videokapseluntersuchung durchgeführt. Nach Ausscheiden des Videokapselendoskops wurde der Patient in die endoskopische Funktionsabteilung gerufen, dort erfolgte die Untersuchung mittels konventioneller Koloskopie. War das Videokapselendoskop bis 16:00 Uhr noch nicht ausgeschieden, erfolgte die Untersuchung aus organisatorischen Gründen auch vor der Beendigung der Videokapseluntersuchung.

Die Interpretation der Daten der Videokapselendoskopie wurde von einem Mitarbeiter durchgeführt, welcher den Ergebnissen der konventionellen Koloskopie gegenüber verblindet war. Ebenso war der Untersucher der Koloskopie gegenüber den Ergebnissen der Videokapselendoskopie verblindet.

Alle aufgefundenen Polypen wurden als positive Befunde gewertet. Zusätzlich wurde wie in den vorangegangenen Studien von Schoofs et al. 2006 und Eliakim et al. 2006 eine Unterteilung dieser aufgefundenen Polypen in relevante und irrelevante Befunde vorgenommen. In der hier vorliegenden Studie wurde ein Polyp >6mm als relevanter Befund gewertet. Zusätzlich galten mehr als drei Polypen und/oder das Auffinden eines Tumors als für die Studie relevante Befunde.

Die erhobenen Befunde der Videokapselendoskopie wurden denen der konventionellen Koloskopie gegenüber gestellt und auf Vollständigkeit überprüft. Als vollständig galt eine Koloskopie, wenn während der Untersuchung das gesamte Kolon visualisiert wurde. Zusätzlich wurde erhoben, ob eine Visualisierung des terminalen Ileums erfolgen konnte. Als vollständig galt eine Videokapselendoskopieuntersuchung, wenn während der Untersuchung das gesamte Kolon visualisiert wurde bzw. das Videokapselendoskop während der konventionellen Koloskopie im unteren Rektum zu liegen kam. Videokapseluntersuchungen, in denen nur ein teil des Kolons visualisiert werden konnte, wurden ebenfalls ausgewertet.

2.7. Statistische Analyse

Für das untersuchte Patientenkollektiv wurde eine statistische Datenanalyse durchgeführt. Die konventionelle Koloskopie wurde hierbei als der Goldstandard angesehen und die Videokapselendoskopie hiermit verglichen. Die statistische Auswertung erfolgte in drei Schritten:

1. Auswertung aller 45 Patienten („Intention to treat“ Analyse)
2. Auswertung aller Patienten mit partieller oder vollständiger Aufzeichnung des Kolons in der Videokapselendoskopieuntersuchung („According to protocol“ Analyse)
3. Auswertung aller Patienten mit Aufzeichnung des gesamten Kolons in der Videokapselendoskopieuntersuchung („According to protocol“ Analyse gesamte Untersuchung)

Auf einen direkten Vergleich einzelner Polypen aus den beiden durchgeführten Untersuchungsmethoden wurde bewusst verzichtet. Eine konkrete Zuordnung definierter Polypen, welche in der Koloskopie aufgefunden worden waren, zu

Polypen, die in der Videokapseluntersuchung detektiert worden waren, bereitet Schwierigkeiten. Diese Schwierigkeiten entstehen vor allem dadurch, dass Polypen in der Videokapselendoskopieuntersuchung nicht genau genug lokalisiert werden können. Zudem kommt es vor, dass von einem Polypen mehrere Bilder zu unterschiedlichen Zeitpunkten existieren. Es bleibt in diesen Fällen dem Untersucher überlassen, ein

Dabei wurden aus allen gewonnenen Ergebnissen der Videokapselendoskopieuntersuchungen sowohl die Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert und negativer prädiktiver Wert errechnet.

Die statistische Datenanalyse wurde mit dem Programm SPSS Software (SSPS inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

Von Oktober 2008 bis Juni 2009 nahmen 45 Patienten, die anhand der Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt wurden, an der vorliegenden prospektiven klinischen Studie teil. Bei allen Patienten wurde entweder im Vorfeld oder im Verlauf des stationären Aufenthaltes die Indikation zur Koloskopie gestellt. Alle Patienten wurden über die Studie aufgeklärt und haben ihr schriftliches Einverständnis gegeben. Allen Patienten war es möglich, das Videokapselendoskop zu schlucken.

Von den eingeschleusten 45 Patienten konnten die Untersuchungen von 36 Patienten (80%) entsprechend ausgewertet werden (siehe Abbildung 3.1.). Bei den übrigen 9 Patienten (20%) konnte die Videokapselendoskopieuntersuchung aus folgenden Gründen nicht ausgewertet werden: bei 4 Untersuchungen (44,4%) traten technische Defekte des Videokapselendoskops auf. Es erfolgte entweder überhaupt keine Aufzeichnung oder nur eine kurzfristige Aktivierung des Videokapselendoskops und daraufhin eine abrupte Beendigung der Videoaufzeichnung. Bei 3 weiteren Untersuchungen (33,3%) wurde das Kolon nicht erreicht, es existieren hier nur Aufnahmen des Magens oder nur des Magens und Dünndarms. Bei den übrigen 2 Videokapselendoskopieuntersuchungen (22,2%) konnte aufgrund von hochgradiger Restverschmutzung (der Sauberkeitsgrad wurde hier mit 4 bewertet) keine Befunderhebung erfolgen.

Von den 45 untersuchten Patienten waren 23 männlich (51%) und 22 weiblich (49%). Der Altersmedian liegt bei 58 Jahren. 61% der Patienten waren älter als 55 Jahre. Von den ausgewerteten 36 Patienten gelang mittels Videokapselendoskopie bei 22 Patienten (61%) eine vollständige Visualisierung des Kolons vom Coecum bis ins Rektum. Bei 14 Untersuchungen (39%) gelang keine komplette Visualisierung des Kolons. Gründe für eine inkomplette Untersuchung waren folgende: bei 11 Patienten (79%) kam es in dem Beobachtungszeitraum zu keiner Ausscheidung des Videokapselendoskops. Die Passage des Videokapselendoskops erfolgte sehr langsam. In den anderen 3 Fällen (21%) war der Eintritt des Videokapselendoskops in das Kolon durch die Ileocoecalklappe nicht aufgezeichnet. Das Videokapselendoskop befand sich zum Zeitpunkt der Aktivierung nach Beendigung

des Energiesparmodus schon im Kolon. Teile des Coecums und Colon ascendens konnten somit nicht beurteilt werden. Einen Überblick über die untersuchten Patienten gibt die Abbildung 3.1.

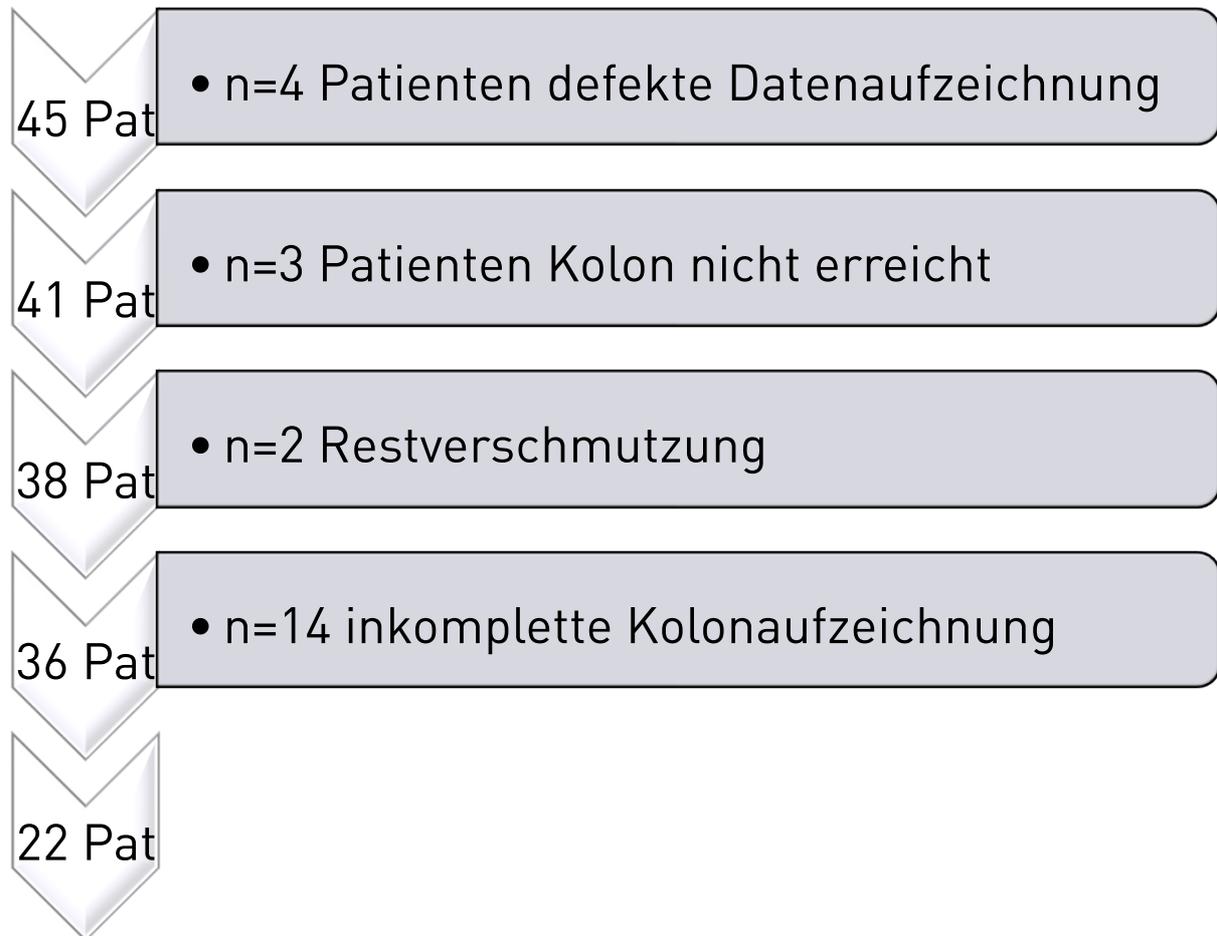


Abb. 3.1. Überblick über die eingeschleusten Patienten

3.2. Indikationen für eine Koloskopie

Indikationen für eine Koloskopie bei den 45 von uns untersuchten Patienten waren Symptome wie Diarrhoe, Obstipation, Schmerzen oder eine B-Symptomatik, die den Verdacht auf eine Erkrankung des Kolons lenkten (53%), ein ambulant gesehener aber nicht abgetragener Polyp bzw. die Vorsorgekoloskopie (13%), Blutauflagerungen des Stuhls und positiver FOBT-Test (11%), Nachsorgeuntersuchungen aufgrund von früher abgetragenen Polypen oder Adenomen (0,7%), Eisenmangelanämie (0,7%) und andere (8%). Eine Übersicht über die einzelnen Indikationen gibt die Tabelle 3.2.

Indikation	Anzahl der Untersuchungen
Symptome	24
Ambulant gesehener Polyp/Vorsorge	6
Blutauflagerung/FOBT-Test pos.	5
Nachsorge	3
Eisenmangelanämie	3
andere	4

Tab. 3.2 Indikationen, die bei den untersuchten Patienten zur Koloskopie führten

3.3. Vollständigkeit der Koloskopie

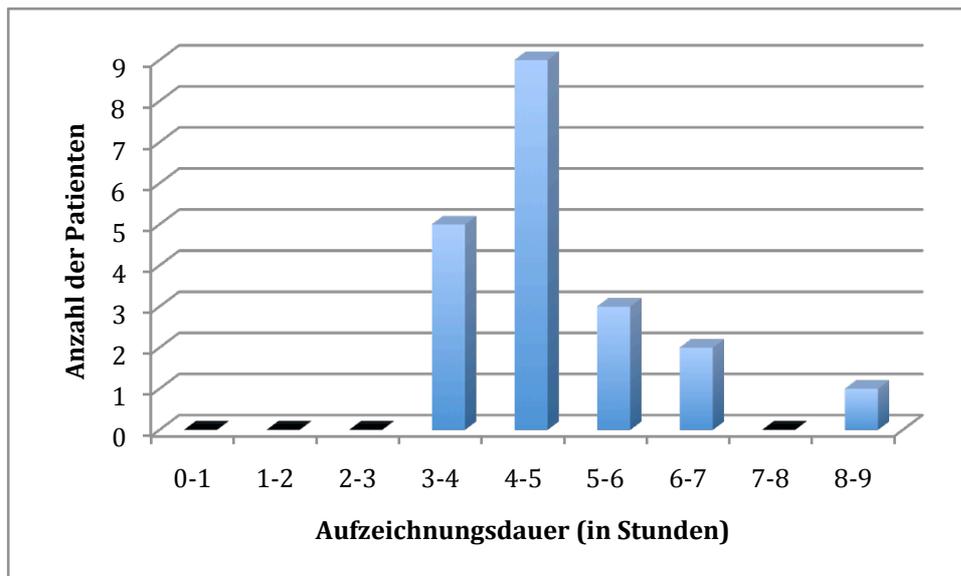
Endoskopisch war eine komplette Koloskopie in 45 Fällen möglich. Das Coecum wurde in allen 45 Fällen eingesehen.

3.4. Vollständigkeit der Videokapselendoskopieuntersuchung

22 (61%) von 36 Videokapselendoskopieuntersuchungen gelangen vollständig. Bei 3 (14%) dieser 22 Untersuchungen lag das Videokapselendoskop zum Zeitpunkt der Koloskopie im Rektum. Aus diesem Grund können auch diese 3 Untersuchungen als vollständig gewertet werden. Während 11 (31%) Untersuchungen wurde das Rektum nicht erreicht und bei 3 Untersuchungen (8%) wurde die Passage der Ileocoecalklappe nicht aufgezeichnet, sodass Teile des Kolons nicht visualisiert wurden (siehe Punkt 3.1. und Abb. 3.1.).

3.5. Aufzeichnungszeiten des Videokapselendoskops

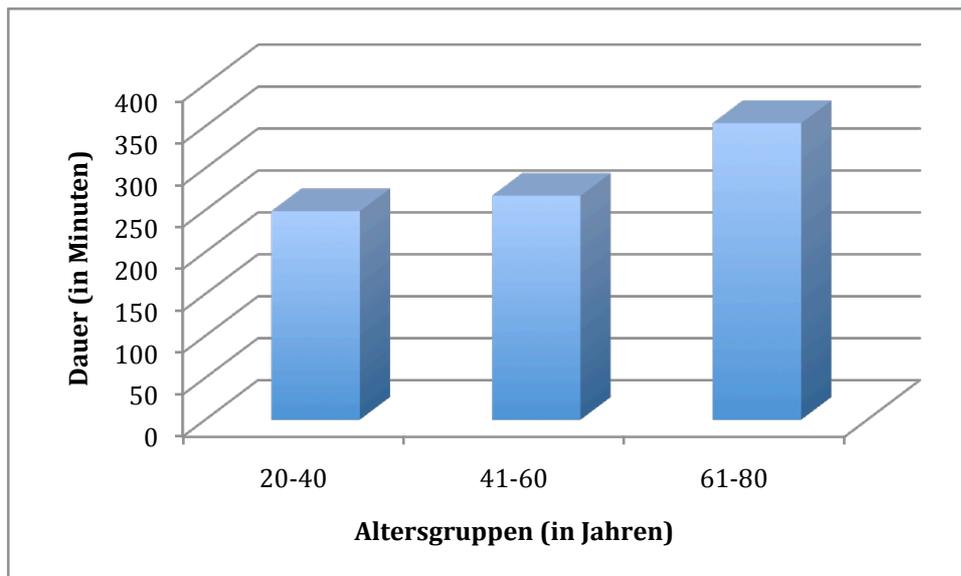
Die Aufzeichnungszeit wurde definiert als die Zeitspanne von der Aktivierung des Videokapselendoskops durch Herausnehmen aus der Verpackung bis zur Ausscheidung. Die Aufzeichnungszeit konnte für 19 Untersuchungen ermittelt werden. Im Median betrug die Aufzeichnungszeit 4:15h. Die kürzeste Aufzeichnungszeit betrug 3:00h und die längste Aufzeichnungszeit betrug 09:00h. Eine Übersicht über die Dauer der Aufzeichnungszeiten gibt die Grafik 3.5.1.



Grafik 3.5.1. Aufzeichnungszeiten des Videokapselendoskops

Zusätzlich erfolgte eine Auswertung der Aufzeichnungszeiten in Bezug auf die unterschiedlichen Altersgruppen. Die Einteilung der Patienten erfolgte in die Altersgruppen 20-40, 41-60 und 61-80 Jahre. Es wurde die durchschnittliche Aufzeichnungsdauer berechnet. Die Zeit, die das Videokapselendoskop benötigt, um wieder ausgeschieden zu werden, unterscheidet sich in den einzelnen Altersgruppen deutlich.

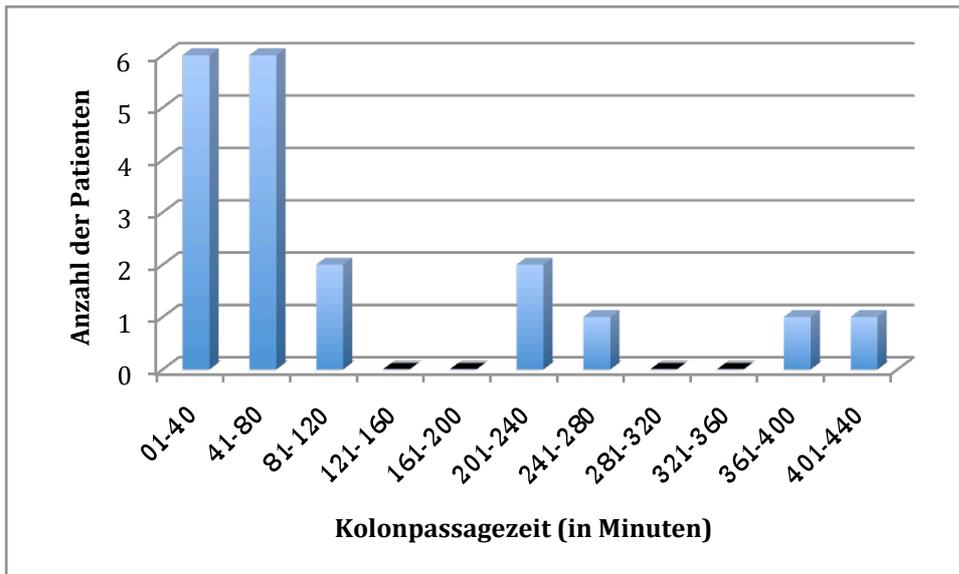
In der Altersgruppe der 20-40 jährigen (n=5) ist die mittlere Dauer der Aufzeichnungszeit mit 249 Minuten \pm 33 (4:09h) am kürzesten. Bei den 41-60 jährigen (n=6) ist die Zeit bis zur Ausscheidung im Gegensatz zu den 20-40 jährigen mit 267 Minuten \pm 23 (4:27h) um 19 Minuten länger. Bei den 61-80 jährigen (n=8) beträgt die Ausscheidungszeit im Mittel 354 Minuten \pm 43 (6:54h). Dies ist eine um 105 Minuten im Vergleich zu den 20-40 jährigen und eine um 87 Minuten verlängerte Ausscheidungszeit im Vergleich zu den 41- 60 jährigen. Eine Übersicht hierzu gibt die Grafik 3.5.2



Grafik 3.5.2. Mittlere Aufzeichnungszeiten in den unterschiedlichen Altersgruppen

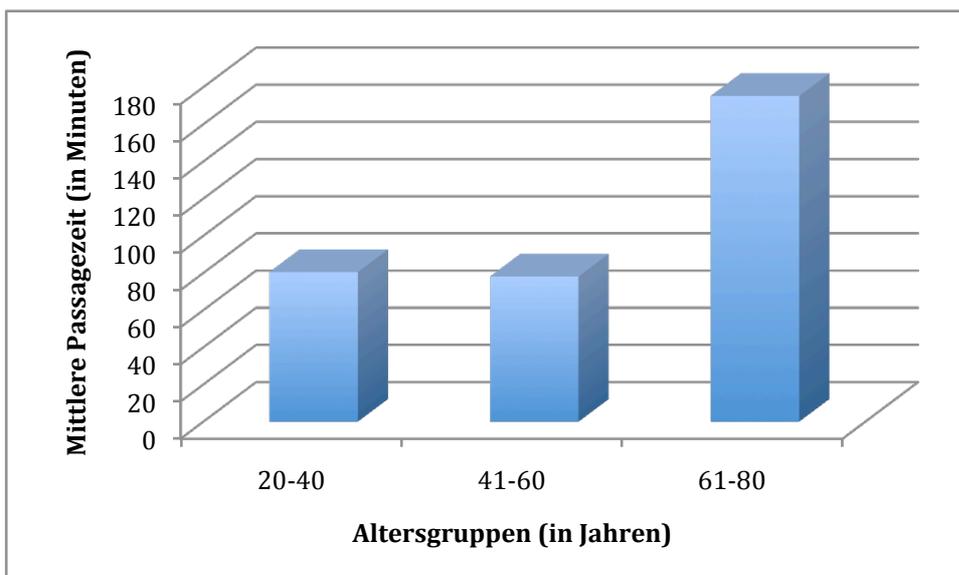
3.6. Kolonpassagezeiten

Für jede Untersuchung wurde, sofern möglich, die Passagezeit des Kolons errechnet. Die errechneten Passagezeiten bei 19 Patienten erstrecken sich von der ersten Aufnahme aus dem Coecum bis zur Ausscheidung des Videokapselendoskops. Im Median betrug die Kolonpassagezeit 64 Minuten (1:04h). Die kürzeste Passagezeit betrug 15 Minuten (0:15h) und die längste Passagezeit 420 Minuten (7:00h). Es zeigt sich, dass sich die Passagezeiten erheblich voneinander unterscheiden. Eine Übersicht über die Passagezeiten gibt die Grafik 3.6.1.



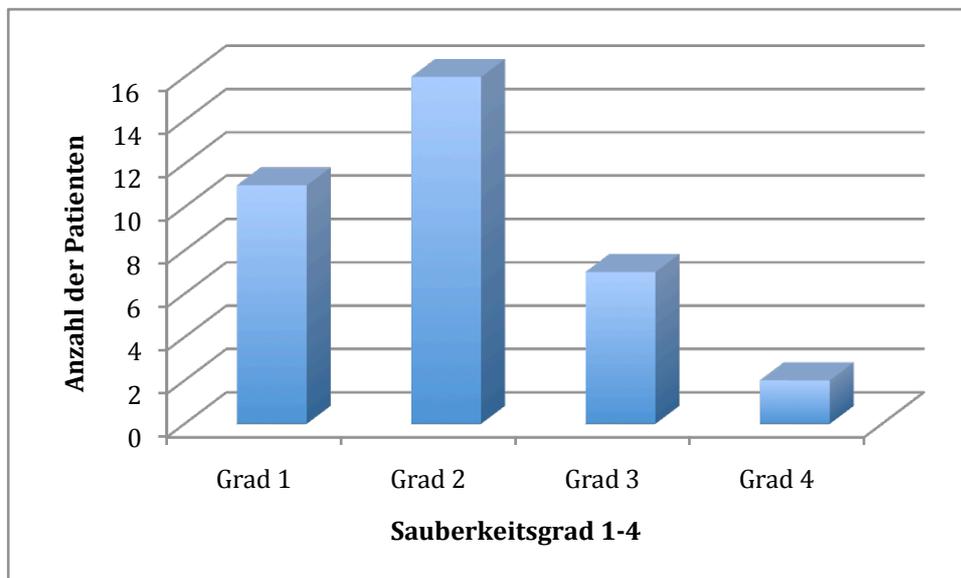
Grafik 3.6.1. Passagezeiten des Videokapselendoskops

Zusätzlich wurden die mittleren Passagezeiten für die einzelnen Altersgruppen errechnet. Es zeigten sich hier deutliche Unterschiede. Die Patienten im Alter von 20-40 Jahren weisen eine durchschnittlichen Passagezeit von 81 ± 19 Minuten auf. Die durchschnittliche Passagezeit der Gruppe der 41-60 jährigen beträgt im Mittel 78 ± 34 Minuten. In der Gruppe der 61-80 jährigen beträgt die durchschnittliche Passagezeit 175 ± 57 Minuten. Eine Übersicht über diese unterschiedlichen Passagezeiten in den einzelnen Altersgruppen gibt die Tabelle 3.6.2.



Grafik 3.6.2. Mittlere Pasagezeiten in den unterschiedlichen Altersgruppen

Der Untersucher, der die Bilder der Videokapselendoskopieuntersuchung befundete, gab für jede der 36 Untersuchungen, die Bilder des Kolons lieferten, einen Grad der Sauberkeit des Kolons an. So konnte die Beeinträchtigung der Befunderhebung für jede einzelne Untersuchung eingeschätzt werden. Bis auf wenige Untersuchungen waren die Bilder alle gut beurteilbar. 31% (n=11) der Untersuchungen wurden mit dem Grad exzellent=1 bewertet, 44% (n=16) gut=2, 19% (n=7) ausreichend=3, 0,6% (n=2) schlecht (4). Eine Übersicht über die einzelnen Einschätzungen gibt die Grafik 3.7.



Grafik 3.7. Einschätzungen des Sauberkeitsgrades der 36 Untersuchungen

Da Videokapselendoskopie und Koloskopie zeitnah hintereinander und nach einheitlicher Vorbereitung der Patienten durchgeführt wurden und somit der Sauberkeitsgrad beider Untersuchungen als identisch einzuschätzen ist, wurde auf die graduelle Einteilung des Sauberkeitsgrades während der Koloskopie verzichtet.

Die folgenden Abbildungen Abb. 3.7.1. – 3.7.4. zeigen Beispiele der unterschiedlichen Sauberkeitsgrade der Videokapselendoskopuntersuchungen, eingeteilt in Grad 1-4.



Abb. 3.1.5.1. Sauberkeit Grad 1



Abb. 3.1.5.2. Sauberkeit Grad 2

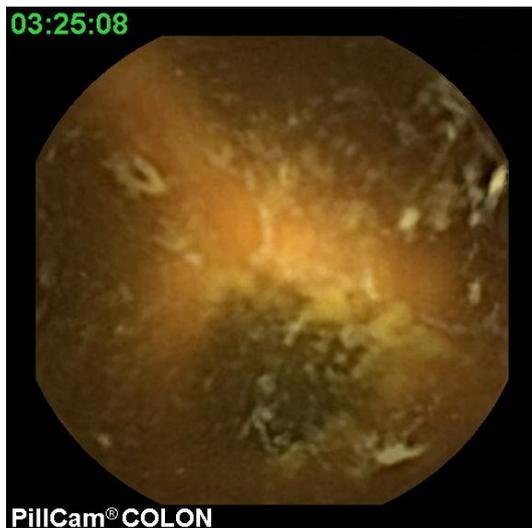


Abb. 3.1.5.3. Sauberkeit Grad 3

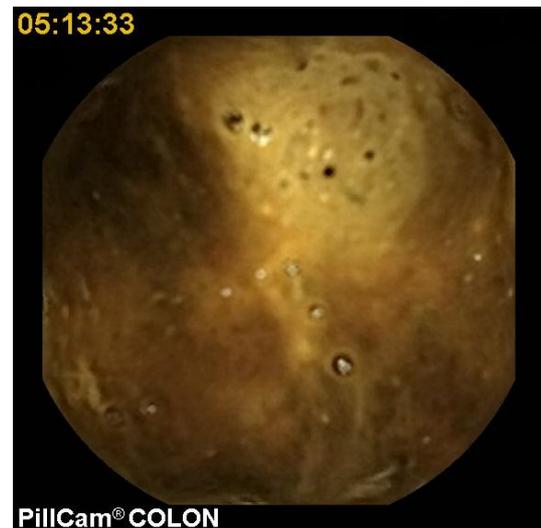


Abb. 3.1.5.4. Sauberkeit Grad 4

3.7. Befunde der Videokapseluntersuchungen

An dieser Stelle werden einige ausgewählte Bilder der von uns durchgeführten Videokapselendoskopieuntersuchungen präsentiert.

3.7.1. Normale Schleimhautverhältnisse

Die folgenden Bilder zeigen Aufnahmen aus unseren

Videokapselendoskopieuntersuchungen, allesamt normale physiologische Schleimhautverhältnisse. Beschreibungen der Befunde und jeweilige Lokalisation finden sich unter den einzelnen Bildern.

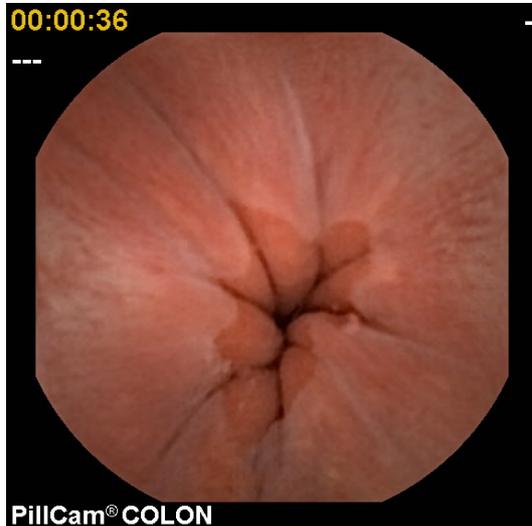


Abb. 3.7.1.1. Z-Linie

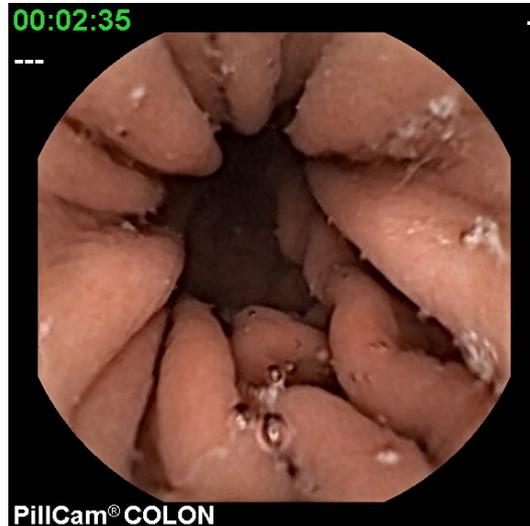


Abb. 3.7.1.2. Magen



Abb. 3.7.1.3. Dünndarm

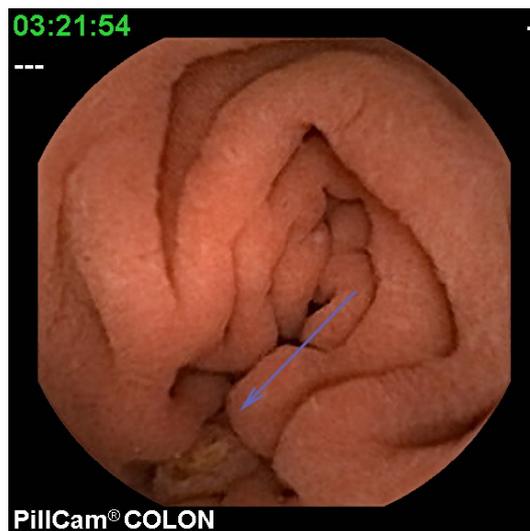


Abb. 3.7.1.4. Papilla Vateri



Abb. 3.7.1.5. Iliocoecalklappe



Abb. 3.7.1.6 Linke Flexur des Kolons



Abb. 3.7.1.7. Colon transversum



Abb. 3.7.1.8. Colon descendens

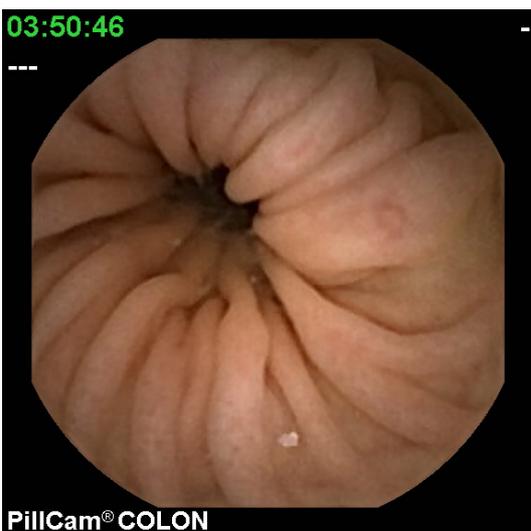


Abb. 3.7.1.9 Rektum

3.7.2. Polypen

Die folgenden Bilder zeigen einige der Polypen, welche während der von uns durchgeführten Videokapselendoskopuntersuchungen entdeckt wurden.



Abb. 3.7.2.1. Polyp im Colon descendens (8mm, tubuläres Adenom, low grade IEN)



Abb. 3.7.2.2. Polyp im Colon ascendens (10mm, tubuläres Adenom, low grade EIN)



Abb. 3.7.2.3. Polyp im Sigma (1,5cm tubulovillöses Adenom, low grade IEN)



Abb. 3.7.2.4. Polyp linke Flexur (3cm mäßig differenziertes Adenokarzinom G2)



Abb. 3.7.2.5. gestielter Polyp Sigma (1,5cm, tubulovillöses Adenom, low grade IEN)



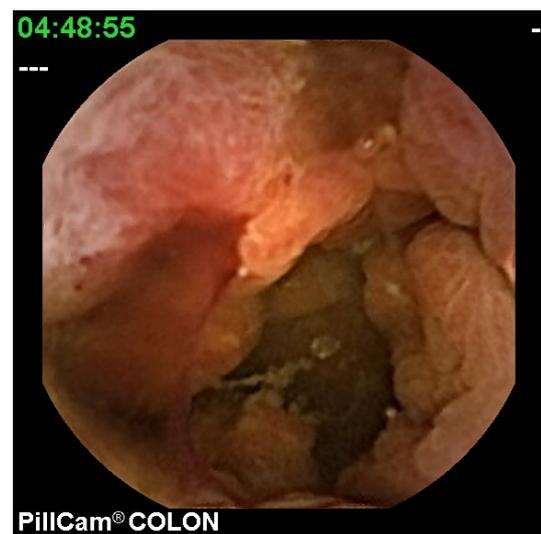
Abb. 3.7.2.6. Polyp im Coecum (20mm, tuboläres Adenom, low grade IEN)

3.7.3. Karzinome

Bei zwei Patienten wurde im Verlauf der stationären Behandlung ein Karzinom entdeckt. Diese Karzinome wurden sowohl in der konventionellen Koloskopie als auch in der Videokapselendoskopieuntersuchung gesehen. Die histologische Untersuchung ergab den Befund eines mäßig differenzierten (G2) Adenokarzinoms des Rektums und eines mäßig differenzierten Adenokarzinoms des Kolons. Die folgenden Bilder zeigen diese Befunde.



Abb. 3.7.3.1. Exulceriertes Rektumkarzinom



3.7.3.2. Blutendes Rektumkarzinom

3.7.4. Sonstige Befunde

Neben Polypen und Tumoren, die für diese Studie als relevante Befunde klassifiziert wurden, gab es eine Reihe an zusätzlich erhobenen Befunden, welche im Folgenden vorgestellt werden. Diese Befunde wurden für jede Untersuchung festgehalten, jedoch nicht in die Evaluation der Videokapselendoskopieuntersuchung mit einbezogen. Den häufigsten zusätzlich erhobenen Befund stellten Divertikel dar. Divertikel fanden sich in 16 von 36 Untersuchungen (44%). Befunde von Divertikeln sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.



Abb. 3.7.4.1. Divertikel



Abb. 3.7.4.2. Divertikel

Desweiteren fand sich bei 5 der 20 Patienten, bei denen eine komplette Visualisierung des Kolons und Rektums gelang, während der Videokapselendoskopieuntersuchung eine Hämorrhoidopathie. Zwei Beispiele eines solchen Befundes zeigen die folgenden Abbildungen.



Abb. 3.7.4.3. Hämorrhoiden

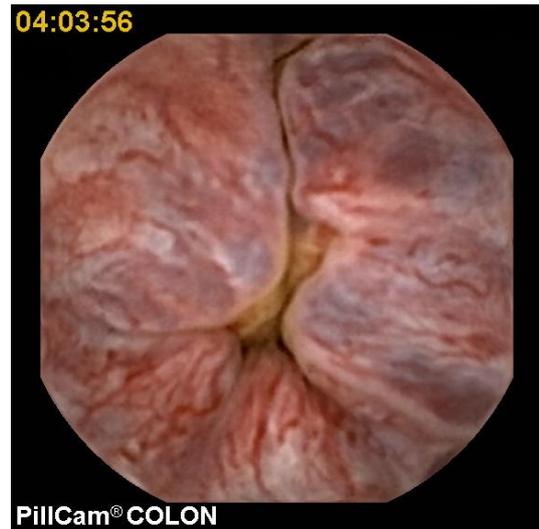


Abb. 3.7.4.4. Hämorrhoiden

Angiodysplasien fanden wir in 2 Videokapselendoskopieuntersuchungen. Ein Beispiel zeigt die Abbildung 3.7.4.5.



Abb. 3.7.4.5. Angiodysplasie

Bei einem Patienten fanden sich im gesamten Dünndarm und in Teilen des Dickdarms kleine Läsionen, die als NSAID-Enteropathien klassifiziert wurden. Die folgenden Abbildungen 3.7.4.6. und 3.7.4.7. zeigen Beispiele.

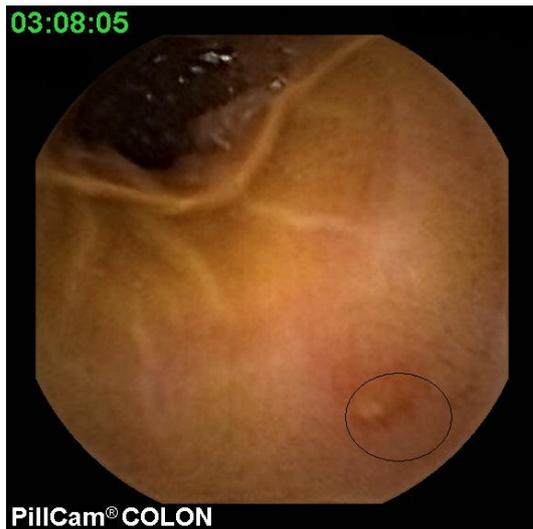


Abb. 3.7.4.6. NSAID-Enteropathie



Abb. 3.7.4.7. NSAID-Enteropathie

In 2 Untersuchungen fanden sich Lymphangiectasien im Dünndarm. Beispiele zeigen Abbildungen 3.7.4.8. und 3.7.4.9.



Abb. 3.7.4.8. Lymphangiectasie

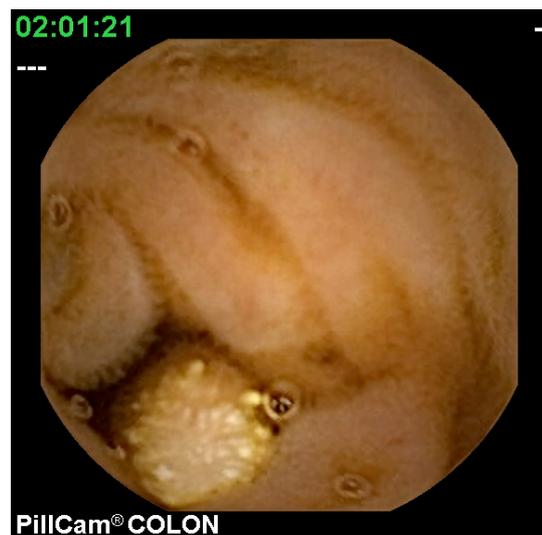


Abb. 3.7.4.9. Lymphangiectasie

3.8. Framerate

Bei der Beurteilung einer Videokapselendoskopieuntersuchung ist der Untersucher darauf angewiesen, dass das Videokapselendoskop zuverlässig relevante Befunde wie z.B. Polypen detektiert. Die Detektion relevanter Befunde wird erleichtert, je mehr Bilder eines einzelnen Befundes existieren.

Die Anzahl der Bilder, die von den 10 während der Videokapselendoskopuntersuchungen als relevant eingeschätzten Polypen existiert, schwankt enorm. Von einem Polypen existiert nur ein Bild, während ein anderer Polyp auf 60 Bildern zu identifizieren ist. Die Tabelle 3.9. gibt eine Übersicht über die Anzahl der aufgenommenen Bilder der einzelnen relevanten Befunde.

Patient Nummer	Polyp Nummer	Anzahl der Bilder
002	1	1
002	2	10
002	3	4
002	4	3
002	5	20
014	1	>1000
015	1	60
021	1	12
021	2	20
023	1	2
030	1	4
030	2	4
030	3	12
030	4	9
030	5	15
032	1	25
034	1	5
037	1	19
039	1	1
045	1	6

Tab. 3.7. Anzahl der aufgenommenen Bilder/relevantem Befund

Der Median der Anzahl der Bilder eines relevanten Befundes liegt bei 10 Bildern. Die kleinste Anzahl an Bildern ist 1 Bild pro Befund, die größte Anzahl sind 40 Minuten Bildmaterial (entspricht etwa 1000 Bildern) eines stenosierenden Rektumkarzinoms.

3.9. Komplikationen

Sowohl während der konventionellen Koloskopie- als auch während der Videokapselendoskopieuntersuchung kam es zu keinen unerwünschten Nebenwirkungen oder Reaktionen der Patienten auf applizierte Medikamente. Ebenso traten keine Komplikationen der Untersuchungen, insbesondere keine Videokapselendoskopretentionen, auf.

3.10. Vergleich der Befunde der Videokapselendoskopie mit den Befunden der konventionellen Koloskopie

Einen Überblick über die Untersuchungsergebnisse der Videokapselendoskopie und der konventionellen Koloskopie aller 45 Patienten gibt die folgende Tabelle. In dieser Tabelle sind Polypen, Tumore und Karzinome, welche während der Koloskopie und Videokapselendoskopie entdeckt worden sind, aufgeführt.

Pat. Nr.	Koloskopiefunde (Polypen, Tumore, >3 Polypen)				Videokapselendoskopie		
	Zahl	Größe (mm)	Lokalisation	Histo	Zahl	Größe	Lokalisation
001	0				0		
002	1	<6	Coecum	Unauffällige Kolonschleimhaut	1 1 3	<6 <6 <6	Coecum C.a. Rektum
003	10	<6	Rektum	Hyperplastische Polypen	0		
004	1	<6mm	C.a.	Tubuläres Adenom, low grade IEN	1 8	<6 <6	C.a. Rektum
005	1 3	8 <6	Sigma Sigma	Tubuläres Adenom, low grade IEN Hyperplastische Polypen	1	<6	C.a.
006	0				0		
007	1 1 1 1	<6 12 10 8	Coecum Re Flexur Re Flexur Re Flexur	Unspezifische Kolitis Sessiles serratiertes Adenom Sessiles serratiertes Adenom Sessiles serratiertes Adenom	1	<6	C.d.
008	2	<6	Rektum	Hyperplastische Polypen	1	<6	Sigma
009	1	<6	C.a.	Hyperplastische Dickdarmschleimhaut	1	<6	Sigma
010	0				0		
011	0				1	<6	C.d.
012	0				0		
013	0				0		
014	2 1	<6 20	Rektum Rektum	Mittelgradig differenziertes invasives Adenokarzinom	2 1	<6 20	Rektum Rektum
015	0				1 1 2	15 <6 <6	C.a. C.d. Sigma
016	1	<6	C.a.	Nicht vorhanden	0		
017	1	9	C.a.	Sessile serratierte Adenome	0		
018	0				2	<6	C.t.
019	0				0		
020	1	<6	Coecum	Tubuläres Adenom mit low grade IEN	0		
021	1 1	10 7	Sigma Rektum	Lyphatischer Pseudopolyp Lyphatischer Pseudopolyp	1 1	10 8	Sigma Rektum
022	0				0		
023	1 1 1	15 <6 <6	Coecum C.a. C.t.	Unauffällige Kolonschleimhaut	1 1 1	15 <6 <6	Coecum C.a. C.d.
024	0				0		
025	0				0		
026	1 3	<6 <6	C.a. C.d.	Tubuläres Adenom mit low grade IEN Tubuläres Adenom mit low grade IEN	0		
027	1	10	Coecum	Nicht vorhanden	0		
028	0				0		
029	1	<6	Re Flexur	Tubuläres Adenom mit low grade IEN	3	<6	Sigma
030	1 2 3	<6 <6 <6	C.a. Sigma Rektum	Sessiles serratiertes Adenom Tubuläre Adenome mit low grade IEN Tubuläre Adenome mit low grade IEN	1 2 1 2	<6 <6 <6 <6	C.a. C.t. C.d. Sigma
031	0				0		
032	1 2 4	<6 <6	Li Flexur C.d. Sigma	Mittelgradig differenziertes Adenokarzinom	1 1 1 5 3	<6 <6 <6 <6 <6	C.a. C.t. Li Flexur C.d. Sigma
033	1 1	10 12	Sigma Sigma	Hyperplastischer Polyp Hyperplastischer Polyp	0		
034	1	10	C.d.	Tubuläres Adenom mit low grade IEN	1 3	8 <6	C.d, Sigma
035	0				0		
036	2	<6	Sigma	Tubuläres Adenom mit low grade IEN	1 1	<6 <6	C.d. Sigma
037	1	15	Sigma	Tubulovillöses Adenom mit low grade IEN	1	15	Sigma
038	2 1	<6 <6	Sigma Rektum	Tubuläres Adenom mit low grade IEN Tubuläres Adenom mit low grade IEN	0		
039	1	11	Sigma	Tubulovillöses Adenom mit low grade IEN	1	15	Sigma
040	0				0		
041	0				0		
042	0				1	<6	C.a.
043	2	<6	C.d.	Tubuläres Adenom mit low grade IEN	1	<6	C.d.
044	0				0		
045	1 1 2	20 10 <6	Coecum Sigma Rektum	Tubuläres Adenom mit low grade IEN Tubuläres Adenom mit low grade IEN Hyperplastischer Polyp	1 2	25 <6	Coecum Rektum

Tab. 3.11.1. Relevante Untersuchungsbefunde der 45 Patienten

3.11. Gesamtzahl aller detektierten Polypen

Bei den 45 Patienten, die an der vorliegenden Studie teilnahmen, fanden sich während der konventionellen Koloskopie insgesamt 70 Polypen jeder Größe. Zusätzlich wurden während der endoskopischen Koloskopie zwei Karzinome entdeckt. Die Videokapselendoskopieuntersuchung detektierte bei den 45 Patienten insgesamt 68 Polypen jeder Größe und ebenfalls 2 Karzinome.

3.12. Zahl und Lokalisation relevanter Befunde

Bei den 45 mittels Koloskopie untersuchten Patienten fanden sich bei 16 Patienten (36%) relevante Befunde. Diese detektierten relevanten Befunde setzen sich folgendermaßen zusammen: 11 der Patienten (68,75%) wiesen Polypen auf, die größer als 6mm waren, 3 der Patienten (18,75%) hatten mehr als 3 Polypen und 2 Patienten (12,5%) hatten ein Karzinom.

Die mittels Koloskopie detektierten relevanten Befunde befanden sich zu 42% im Sigma (n=15), 17% im Colon descendens (n=6), 14% im Rektum (n=5), zu je 8% im Coecum, Colon ascendens und rechter Flexur (n=3) und zu 3% in der linken Flexur (n=1). Eine Übersicht über die Lokalisationshäufigkeiten der relevanten Befunde in der Koloskopie gibt die Abbildung 3.12.1.

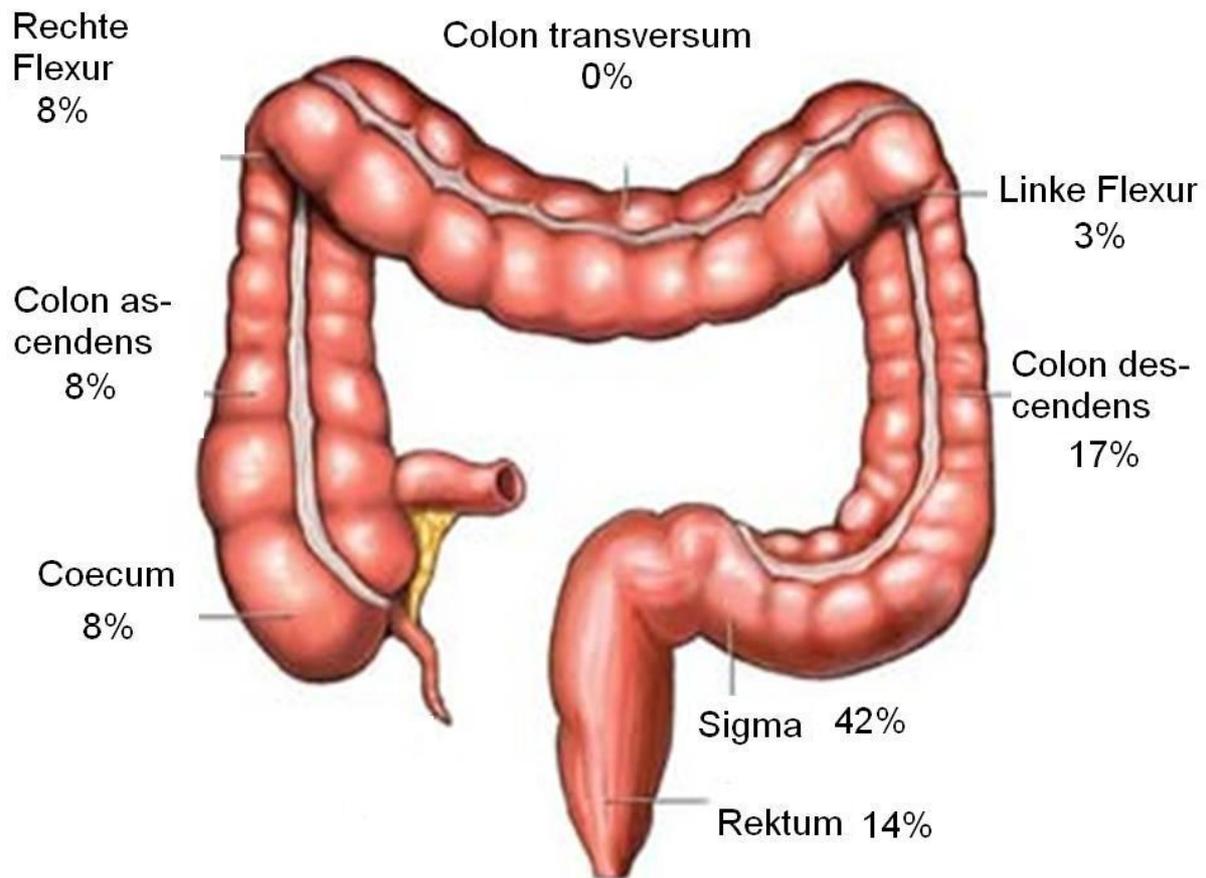


Abbildung 3.12.1. Lokalisation der mithilfe der Koloskopie detektierten relevanten Befunde

Von den 45 Patienten, die mittels Videokapselendoskopie untersucht wurden, wiesen 12 Patienten (27%) relevante Befunde auf. Bei 9 dieser 12 Patienten hatte die Koloskopie ebenfalls relevante Befunde detektiert. 6 (50%) der mithilfe dieser Methode detektierten Befunde waren Polypen, die größer als 6mm maßen, 2 der Patienten (17%) hatten ein Karzinom und 4 Patienten (33%) hatte mehr als 3 Polypen.

Die mittels Videokapselendoskopie detektierten relevanten Befunde fanden sich zu 32% im Sigma (n=16), 30% im Rektum (n=15), 16% im Colon descendens (n=8), 10% im Colon ascendens (n=5), 6% im Colon transversum (n=3), 4% im Coecum (n=2) und 2% in der linken Flexur (n=1). Eine Übersicht über die Lokalisationshäufigkeiten der relevanten Befunde in der Videokapselendoskopie gibt die Abbildung 3.12.2.

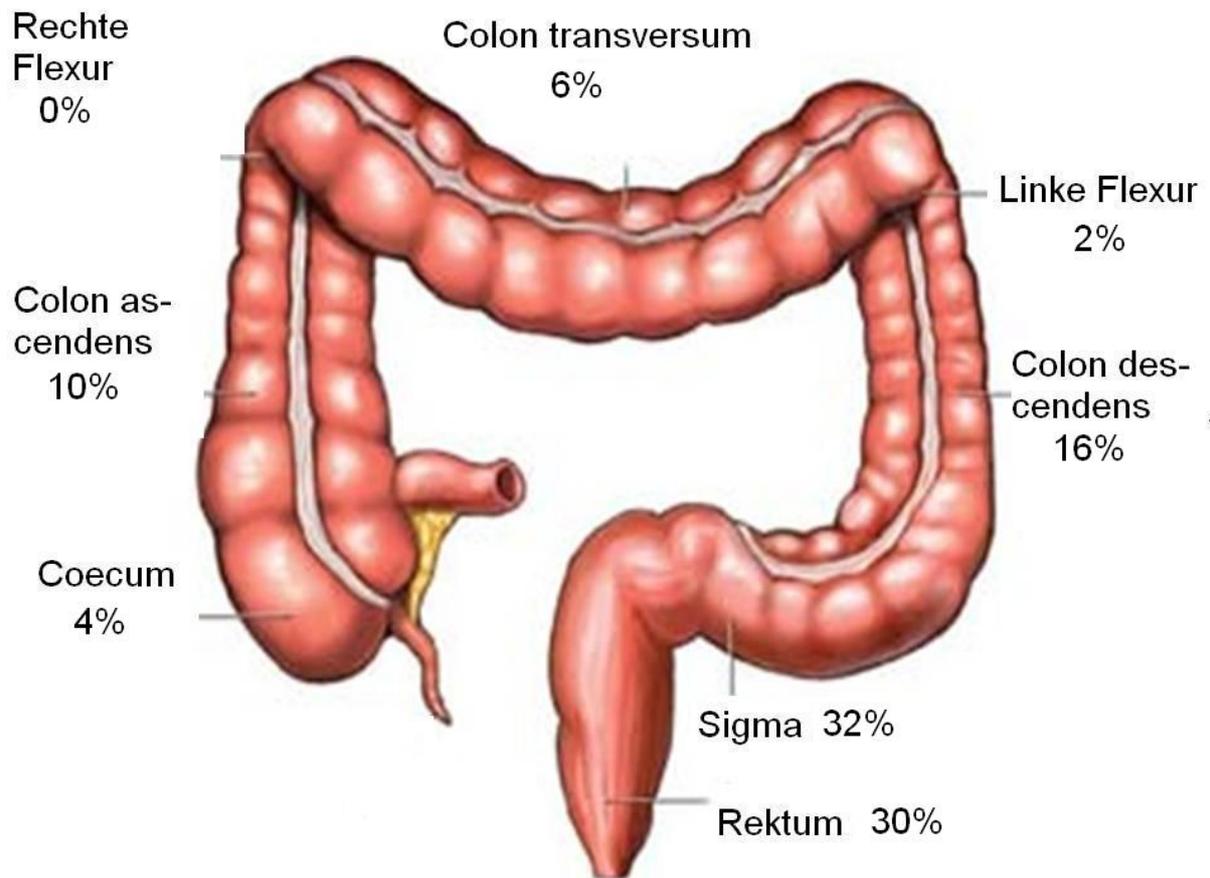


Abb. 3.12.2. Lokalisation der mithilfe der Videokapselendoskopie detektierten relevanten Befunde

3.13. „Intention to treat“-Analyse

Mithilfe der Koloskopie wurden aus allen 45 untersuchten Patienten 16 Patienten mit relevanten Befunden herausgefiltert. Die Videokapselendoskopie hat von diesen 16 Patienten 9 detektiert. Zusätzlich wurden mithilfe der Videokapselendoskopie 2 Patienten mit mehr als 3 Polypen und 1 Patient mit einem Polypen größer 6mm detektiert (siehe Tabelle 3.13.1). Die Sensitivität der Videokapselendoskopie beträgt demnach 56%. Die Spezifität der Videokapselendoskopieuntersuchung beträgt 90%. Der positive prädiktive Wert entspricht 75% und der negative prädiktive Wert beträgt 79%. Eine Übersicht über diese Werte gibt die Tabelle 3.13.2.

	Positive Koloskopie	Negative Koloskopie
Positive Videokapselendoskopie	9	3
Negative Videokapselendoskopie	7	26

Tab. 3.13.1. Anzahl der Patienten mit negativen und positiven Befunden aus Koloskopie und Videokapselendoskopie (45 Patienten; Intention to treat-Analyse)

	Videokapselendoskopie	95% KI, %
Sensitivität	56	32-80
Spezifität	90	78-102
Positiv prädiktiver Wert	75	49-101
Negativ prädiktiver Wert	79	65-93

Tab. 3.13.2. Übersicht über die statistischen Daten der Videokapselendoskopie (Intention to treat- Analyse)

3.14. „According to protocol“-Analyse

36 (80%) der bei 45 Patienten durchgeführten

Videokapselendoskopieuntersuchungen lieferten Bilder des Kolons. Bei 13 (36%) dieser 36 Patienten wurden in der konventionellen Koloskopieuntersuchung relevante Befunde detektiert. 9 Patienten (69,2%) hatten Polypen, die größer als 6mm waren, es wurden 2 Karzinome (15,4%) entdeckt und 2 Patienten (15,4%) hatten mehr als 3 Polypen.

Von den 36 mittels Videokapselendoskopie untersuchten Patienten wurden bei 12 Patienten (33%) relevante Befunde entdeckt. Bei 2 dieser Patienten wurden in der Videokapselendoskopie mehr als 3 Polypen detektiert und bei 1 Patienten wurde ein Polyp detektiert, der größer als 6mm maß. 7 (58%) der mithilfe dieser Methode detektierten Befunde waren Polypen, die größer als 6mm maßen, 2 Patienten (17%) hatten ein Karzinom und 3 Patienten (25%) hatten mehr als 3 Polypen.

Bei 9 der 13 Patienten mit positivem Untersuchungsergebnis aus der Koloskopie wurde ebenfalls in der Videokapselendoskopie ein positiver Befund erstellt.

Zusätzlich wurden mithilfe der Videokapselendoskopie 2 Patienten mit mehr als 3 Polypen und 1 Patient mit einem Polypen größer 6mm detektiert (siehe Tabelle 3.14.1).

	Positive Koloskopie	Negative Koloskopie
Positive Videokapselendoskopie	9	3
Negative Videokapselendoskopie	4	20

Tab. 3.14.1. Anzahl der Patienten mit negativen und positiven Befunden aus Koloskopie und Videokapselendoskopie (36 Untersuchungen mit Aufnahmen des Kolons; According to protocol)

Betrachtet man diese 36 Videokapselendoskopieuntersuchungen, so beträgt die Sensitivität dieser Untersuchung 69%. Die Spezifität beträgt 87%, der positive prädiktive Wert 75% und der negative prädiktive Wert 83%. Eine Übersicht dieser Werte gibt die Tabelle 3.12.2.

	Videokapselendoskopie	95% KI, %
Sensitivität	69	44-94
Spezifität	87	73-101
Positiv prädiktiver Wert	75	49-101
Negativ prädiktiver Wert	83	67-99

Tab. 3.14.2. Übersicht der statistischen Daten der 36 Patienten (According to protocol)

3.15. „According to protocol“-Analyse (komplette Untersuchung)

Eine komplette Visualisierung des Kolons gelang in 22 Videokapselendoskopieuntersuchungen (49%). Relevante Befunde wurden während der konventionellen Koloskopie bei 9 Patienten (41%) gefunden. 8 Patienten (88%) hatten Polypen, die größer als 6mm maßen, 1 Patient hatte mehr als 3 Polypen. Mithilfe der Videokapselendoskopieuntersuchung wurden bei 9 Patienten (41%) relevante Befunde detektiert. 7 der 9 Patienten (77%) mit relevanten Befunden in der Videokapselendoskopie hatten Polypen, die größer als 6mm maßen. 2 der 9 Patienten (22%) hatten mehr als 3 Polypen. 7 dieser 9 Patienten hatten ebenfalls in der Koloskopieuntersuchung relevante Befunde. 2 der Patienten mit relevanten Befunden in der Videokapselendoskopie hatten einen unauffälligen Befund in der Koloskopie (siehe Tabelle 3.15.1.).

	Positive Koloskopie	Negative Koloskopie
Positive Videokapselendoskopie	7	2
Negative Videokapselendoskopie	2	11

Tab. 3.15.1. Anzahl der Patienten mit negativen und positiven Befunden aus Koloskopie und Videokapselendoskopie (According to protocol; 22 komplette Untersuchungen)

Die Sensitivität der Videokapselendoskopie beträgt demnach 78%, die Spezifität 85%, der positive prädiktive Wert 78%, der negative prädiktive Wert 85%. Eine Übersicht über diese Werte gibt die Tabelle 3.15.2.

	Videokapselendoskopie	95% KI, %
Sensitivität	78	51-105
Spezifität	85	65-105
Positiv prädiktiver Wert	78	51-105
Negativ prädiktiver Wert	85	65-105

Tab. 3.15.2. Übersicht der statistischen Daten der 22 Patienten mit kompletter Untersuchung des Kolons

3.16. Zusätzliche Befunde der Videokapselendoskopie

Bei einem Patienten fanden wir mithilfe der Videokapselendoskopieuntersuchung einen 10mm großen Polypen im Colon ascendens, der durch alle beteiligten Untersucher als relevanter Befund eingeschätzt wurde und in der durchgeführten Koloskopie nicht detektiert werden konnte. Es wurden noch drei weitere kleine Polypen in Sigma und Rektum beschrieben. Der Patient wurde zur erneuten Koloskopie gebeten. In dieser zweiten Untersuchung konnte dann ein 7mm großer Polyp im Rektum und 2 3mm große Polypen im Coecum abgetragen werden. Der pathologische Befund ergab zwei tubuläre Adenome mit low grade IEN im Coecum und einen hyperplastischen Rektumpolypen. Zudem wurden bei 2 Patienten in der Videokapselendoskopie jeweils mehrere kleine Polypen detektiert, welche in der Koloskopie nicht aufgefallen waren. Bei diesen Patienten wurde von einer erneuten Koloskopie abgesehen, da es sich um sehr kleine Polypen handelte.

4. Diskussion

Das kolorektale Karzinom ist die zweithäufigste Ursache der Krebssterblichkeit in den Industrienationen. Die Chancen mithilfe einer effektiven Krebsvorsorge beziehungsweise -früherkennung diese hohe Sterblichkeit zu senken, sind jedoch größer als bei anderen malignen Tumoren des Menschen. Grund hierfür ist insbesondere eine üblicherweise langsame Entwicklung des kolorektalen Karzinoms über Vorstadien in Form von Adenomen (Vogelstein B et al. 1988).

Screeningmethoden werden bei beschwerdefreien Individuen mit durchschnittlichem Risiko für ein kolorektales Karzinom sowie bei Risikogruppen mit einem höheren Risikopotential angewandt. Ziel ist die Erfassung kolorektaler Adenome, um durch therapeutische Intervention in Form von Polypektomie die Prognose gegenüber dem Spontanverlauf zu verbessern (Schmiegel W et al. 2008). Die konventionelle Koloskopie gilt derzeit als der Goldstandard der Screeninguntersuchung des Kolons (Cotton PB et al. 2004). Daten aus der *National Polyp Study* von Winawer et al. 1993 aus den Vereinigten Staaten von Amerika zeigen einen Rückgang des kolorektalen Karzinoms bei rechtzeitiger Polypektomie um 76-90%. In einer Fall-Kontroll-Studie aus Deutschland von Brenner H et al. 2001 ist bei Koloskopie und ggf. Polypektomie ebenfalls ein Rückgang des kolorektalen Karzinoms um 70% gezeigt worden.

Aus den Daten der *National Polyp Study* lässt sich schlussfolgern, dass das Screening der Normalbevölkerung ohne bestehende Risikofaktoren für kolorektale Karzinome den wichtigsten Bestandteil zur Reduktion der Karzinominzidenz darstellt. Ziel einer effektiven, einer breiten Masse der Bevölkerung zugänglichen Screeningmethode, muss eine sichere, kostengünstige und effiziente Durchführung der Untersuchung sein. Ebenso muss diese Screeningmethode innerhalb der Bevölkerung gut akzeptiert werden. Es muss sich eine ausreichende Anzahl an Personen mithilfe dieser Methode untersuchen lassen, damit ein Rückgang des kolorektalen Karzinoms und der damit verbundenen Todesfälle erzielt werden kann. Zurzeit lassen sich in Deutschland jährlich 3% der Teilnahmeberechtigten im Rahmen der Krebsvorsorge untersuchen. 11,2% der Männer und 12,7% der Frauen bis 74 Jahren hatten sich bis zum Jahr 2006 mittels Koloskopie auf kolorektale Polypen untersuchen lassen (Brenner H DKFZ Jahresbericht 2006).

Als ergänzende Alternative zur konventionellen Endoskopie werden zur

Darmkrebsvorsorge seit mehreren Jahren der Test auf okkultes Blut im Stuhl (FOBT) und zunehmend auch virtuelle Bildgebungsverfahren angeboten. Der FOBT ist ein kostengünstiger, leicht durchzuführender Test auf okkultes Blut im Stuhl. Die Sensitivität dieser Screeningmethode wird mit 25-50% angegeben, die Spezifität beträgt 90%. Die Aussagekraft dieses Tests erhöht sich bei regelmäßiger Durchführung (Mandel JS et al. 1993; Hardcastle JD et al. 1996; Jorgensen OD et al. 2002; Kewenter J et al. 1994).

Die Zuverlässigkeit und Aussagekraft der virtuellen CT- oder MR-Kolonographie ist neben dem Reinigungsgrad des Darmes unter anderem auch abhängig von der verwendeten Software, welche die Darstellung des Darminnen am Computermonitor ermöglicht. Mit Hilfe verbesserter Softwareprogramme gelingt es derzeit zunehmend, die Zuverlässigkeit der virtuellen Koloskopie zu erhöhen (Kim et al. 2007; Pickhardt et al. 2007; Pickhardt et al. 2008). Mulhall BP et al. zeigten 2005 in einer Metaanalyse eine mittlere Sensitivität der virtuellen Koloskopie mittels CT-Kolonographie von 85% für große Polypen. Diese hier eingeschlossenen Studien untersuchen die Detektionsraten von Polypen und Karzinomen vorwiegend an Patientenkollektiven, welche ein oder mehrere Hochrisikofaktoren für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms aufweisen.

Seit 2001 steht mit der Videokapselendoskopie des Dünndarms ein wenig invasives bildgebendes Verfahren zur Diagnostik von Dünndarmerkrankungen zur Verfügung. Analog der Videokapselendoskopie des Dünndarms existiert nun auch die Möglichkeit der Visualisierung des Kolons durch ein modifiziertes Videokapselendoskop. Das 31 x 11.4mm große Videokapselendoskop wird vom Patienten geschluckt und sendet Bilder aus dem Inneren des Magen-Darm-Traktes an einen externen Datenrekorder. Die so entstandenen Bilder können von einem Arzt am Computer mithilfe einer speziellen Software ausgewertet werden. Die Durchführung und Auswertung einer Videokapselendoskopieuntersuchung ist momentan eine vergleichsweise teure Untersuchungsmethode. Die konventionelle Koloskopie ist ohne großen therapeutischen Aufwand weniger kostenintensiv. Die ersten beiden dieser Arbeit vorausgegangen Studien hatten die Videokapselendoskopie des Kolons als eine vielversprechende neue Methode zur Screeninguntersuchung für kolorektale Polypen und somit als Früherkennungsmaßnahme zur Vorbeugung kolorektaler Karzinome gewertet. Die Sensitivität dieser Untersuchungsmethode wird in vorangegangenen

Studien mit 70-77% angegeben. (Schoofs N et al. 2006, Eliakim R et al. 2006, Sieg A et al. 2009, Van Gossum A et al. 2009). Ebenso wurde dieser neuen Untersuchungsmethode eine Rolle bei der Untersuchung von Patienten, die Kontraindikationen für eine konventionelle Koloskopie aufweisen oder keine konventionelle Koloskopie wünschen, zugeschrieben (Schoofs et al 2006 und Eliakim et al 2006). Neuere Studien, die mit der zweiten Generation der Pill CamColon durchgeführt wurden, zeigen eine verglichen mit der ersten Generation höhere Sensitivität für Polypen à 6mm von 84% und à 10mm von 88% mit jeweils einer Spezifität von 64% und 95% (Spada C et al 2011). Sensitivität und Spezifität verglichen mit dem Goldstandard Koloskopie betragen in einer Studie aus 2012 91% und 94% (Hartmann et al. 2012).

Sogenannte Tandemuntersuchungen haben ebenfalls gezeigt, dass während der Koloskopie Befunde übersehen werden. Tandemuntersuchungen zeigen, dass die Rate übersehener Befunde zwischen 15 und 27% liegt, wenn Patienten in der Folge von zwei Untersuchern untersucht werden (Rex et al. 1997; van Rijn et al. 2006; Heresbach et al. 2008). Dies muss in die Bewertung der Videokapselendoskopie einfließen, vergleichen doch die meisten Studien derzeit diese neue Untersuchungsmethode mit der Koloskopie. Es ist also davon auszugehen, dass die definitiven Zahlen der Sensitivität und Spezifität noch unter den von uns ermittelten Zahlen liegen. Auch in unseren Untersuchungen hatte sich ein Polyp in der Koloskopie nicht darstellen lassen, welcher in der Videokapselendoskopie gesehen wurde. In der Folge wurde der Patient rekoloskopiert und ein Adenom abgetragen. In der pathologischen Untersuchung ergab sich der Befund eines tubulären Adenoms mit low grade intraepithelialen Neoplasien. In Einzelfällen lassen sich also mit der Videokapselendoskopieuntersuchung zusätzliche relevante Befunde lokalisieren.

In der vorliegenden Studie, in die 45 Patienten eingeschlossen wurden, zeigt sich in Übereinstimmung mit Schoofs N et al. 2006 und Eliakim R et al. 2006, dass die Videokapselendoskopieuntersuchung auch bei stationär betreuten Patienten durchführbar ist. Die Bilder der durchgeführten Videokapselendoskopieuntersuchung machen eine Beurteilung der Schleimhautverhältnisse des Kolons möglich.

Vorraussetzungen für eine erfolgreiche Durchführung der Untersuchung sind die Compliance des Patienten und eine optimale Vorbereitung des Kolons auf die Untersuchungen. Während der Studiendauer traten keine Komplikationen der Videokapselendoskopieuntersuchung auf. Die Untersuchung mittels

Videokapselendoskopie ist eine sichere und vom Patienten außerordentlich gut tolerierte Methode.

In der vorliegenden Arbeit lieferten 36 der 45 Untersuchungen mittels Videokapselendoskopie Bilder des Kolons. Die Sensitivität der Videokapselendoskopie für die Detektion relevanter Befunde beträgt 69%, die Spezifität 87%, der positive prädiktive Wert 75% und der negative prädiktive Wert 83%. Während 22 dieser 36 Untersuchungen mittels Videokapselendoskopie gelang eine komplette Visualisierung des gesamten Kolons. Die Sensitivität beträgt für diese 22 kompletten Untersuchungen 78%, die Spezifität 85%, der positive prädiktive Wert 78% und der negative prädiktive Wert 85%. Betrachtet man nur die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit Patienten bei denen die Videokapselendoskopie Bilder aus dem Kolon liefert (According to protocol Analyse) ergeben sich demnach vergleichbare Ergebnisse zu den bislang publizierten Studien.

Im Gegensatz zu van Gossum A et al. 2009 war die Rate an komplett durchgeführten Videokapselendoskopieuntersuchungen in der vorliegenden Studie deutlich geringer. 9 Untersuchungen der vorliegenden Studie mussten aufgrund technischer Fehler, unzureichendem Sauberkeitsgrad, Verbleiben des Videokapselendoskops im Magen bzw. Dünndarm von der Auswertung ausgeschlossen werden. Von den 36 verbliebenen Videokapselendoskopieuntersuchungen wurden 14 wiederum nur teilweise in die Ergebnisauswertung eingeschlossen, da keine vollständige Visualisierung des Kolons gelang. Als möglicher Grund kann eine larvierte Darmmotilität, eine unzureichende Vorbereitung der Patienten oder eine unzureichende Gabe von Natriumphosphatlösung angesehen werden. Betrachtet man statistisch die Ergebnisse aller verabreichten Videokapseln mit den Ergebnissen der Koloskopie (Intention to treat Analyse) bei den 45 Patienten ergibt sich im Vergleich zu den publizierten Studien eine deutlich geringere Sensitivität von 56% für die Videokapseluntersuchung. Es ist also dringend erforderlich, die Praktikabilität der Untersuchung zu erhöhen, um eine effektive Screeninguntersuchung der Gesamtpopulation mittels Videokapselendoskopie zu ermöglichen. Derzeit laufen mehrere Studien, die sich vor allem mit dem Sauberkeitsgrad der Patienten auseinandersetzen. Um in Zukunft einen hohen Prozentsatz an vollständigen Untersuchungen zu erreichen, kann es auch sinnvoll sein, einen Score zur Einschätzung der Machbarkeit einer Untersuchung am einzelnen Patienten auszuarbeiten. Bei fortgeschrittenem Diabetes mellitus mit konsekutiver

Gastroparese kann es beispielsweise zu einer für die Untersuchung nicht unerheblichen Verzögerung der Passage des Videokapselendoskops kommen. Das Ziel einer guten Screeningmethode für kolorektale Polypen und Adenome muss vor allem sein, zuverlässig die Patienten zu ermitteln, für welche eine konventionelle Koloskopie und Polypektomie aufgrund von bestehenden Polypen sinnvoll ist. Auf der anderen Seite müssen die Patienten ermittelt werden, bei denen auf eine weiterführende Diagnostik und Therapie aufgrund von fehlenden Polypen verzichtet werden kann. Diese Trennschärfe gelingt der vorliegenden Untersuchungsmethode zum jetzigen Zeitpunkt jedoch nicht. Die Sensitivität der Videokapselendoskopie bei komplett erfasstem Kolon ist in der vorliegenden Studie mit 78% sehr hoch. Dennoch kann mithilfe der Videokapselendoskopieuntersuchung allein derzeit keine ausreichende Aussage bezüglich der Anwesenheit von Polypen bei einzelnen Patienten getan werden. Allein in unserer kleinen Studienpopulation hätten 2 der 22, also 9% der Patienten nach der Videokapselendoskopieuntersuchung keine weitergehende Diagnostik erhalten. Bestehende Polypen wären übersehen und nicht abgetragen worden. Auf die statistische Auswertung hinsichtlich der Detektion einzelner Polypen oder Tumore wurde in der vorliegenden Studie bewusst verzichtet. Es kann nicht mit hinreichender Genauigkeit Auskunft über die Lokalisation einzelner Polypen gegeben werden. Auch besteht eine Unsicherheit bezüglich der Anzahl der detektierten Befunde. Es lässt sich nicht immer bestimmen, ob ein Befund der Videokapselendoskopieuntersuchung schon in vorigen Bildern zu sehen war, oder ob es sich um einen neuen Befund handelt. Es lassen sich also zum jetzigen Zeitpunkt allein mit der Videokapselendoskopieuntersuchung keine ausreichend genauen Angaben über die Anzahl der Polypen bei dem einzelnen Patienten machen. Wenn man die Videokapselendoskopieuntersuchung hinsichtlich ihrer Leistungsfähigkeit und Einsetzbarkeit beurteilen möchte, muss man auch die neben der konventionellen Koloskopie existierenden Screeningmethoden zur Früherkennung kolorektaler Polypen und Karzinome hinzuziehen und diese miteinander vergleichen.

Die Sensitivität der Videokapselendoskopie übersteigt zum Teil die des FOBT, zu beachten sind aber die erheblichen Mehrkosten, die durch eine Videokapselendoskopieuntersuchung entstehen. Zudem gestaltet sich die Durchführung des FOBT als einfacher im Gegensatz zu der Durchführung einer Videokapselendoskopieuntersuchung (siehe Punkt 2.2. und 2.3.). Der Patient kann

den ihm vom Arzt mitgegebenen Stuhltest selbstständig zuhause durchführen. Die Auftragung von Wasserstoffperoxid und Ablesung des Tests erfolgt in der Arztpraxis durch einen nichtärztlichen Mitarbeiter. Im Gegensatz dazu benötigt man für die Durchführung der Videokapselendoskopieuntersuchung mindestens einen ärztlichen Untersucher, welcher die Befundung der Untersuchung übernimmt. Die Befundung des Videos dauert je nach Passagezeit und Erfahrung des Untersuchers im Umgang mit der Videokapselendoskopie zwischen einer halben und zwei Stunden. Anders als beim FOBT muss der Patient im Vorfeld der Videokapselendoskopieuntersuchung eine Darmreinigung vornehmen. Die verbesserte Sensitivität der Videokapselendoskopieuntersuchung im Vergleich zum FOBT steht also der kostengünstigeren und einfacheren Handhabung des FOBT gegenüber.

Ein Vorteil der Videokapselendoskopieuntersuchung gegenüber der CT-Kolonographie ist die bei ersterer Untersuchungsmethode nicht vorhandene Strahlenbelastung des Patienten. Eine Darmreinigung ist jedoch im Vorfeld beider Untersuchungsmethoden notwendig und die Auswertung der CT/MR-Kolonographie nimmt ebenfalls die Zeit eines ärztlichen Untersuchers in Anspruch. In Zukunft wird es wichtig sein, die beiden Screeningmethoden, die CT/MR-Kolonographie auf der einen Seite und die Videokapselendoskopie auf der anderen Seite, zu evaluieren und miteinander zu vergleichen, um eine Weiterentwicklung der einzelnen Methoden voranzutreiben und eventuell in Zukunft eine optimale Screeningmethode für kolorektale Polypen zu finden. Eine mögliche weitere Indikation zur Durchführung einer Videokapselendoskopieuntersuchung ist die Komplettierung der Kolonbetrachtung bei unvollständig erfolgter konventioneller Koloskopie. Auf diesen Aspekt der Komplettierung der Diagnostik bei einzelnen Patienten haben die vorangegangenen Studien ebenfalls hingewiesen (Schoofs N et al 2006, Eliakim R et al 2006, Van Gossum A et al. 2009). Die Videokapselendoskopie könnte in Zukunft eine Rolle spielen bei der Vervollständigung der Visualisierung des Kolons nach inkompletter Koloskopie. Mithilfe der Videokapselendoskopie wäre es eventuell möglich, ebenfalls Bilder des proximalen Teils des Kolon zu erlangen und so eine optimale Sicherheit für den einzelnen Patienten zu gewährleisten. Wie zuvor bereits angesprochen, ist der Reinigungsgrad des Kolons während der Videokapselendoskopieuntersuchung von enormer Bedeutung für die Auswertung der erstellten Videos. Der exzellente oder gute Sauberkeitsgrad des Kolons in 74%

der Untersuchungen in dieser Studie trug zur guten Beurteilbarkeit der Bilder des Videokapselendoskops bei. An der Vorbereitung der Patienten für die Videokapselendoskopieuntersuchung wurde im Vorfeld dieser Studie und wird auch gegenwärtig viel verändert. Das Vorbereitungsschema, mit welchem in dieser Studie gearbeitet wurde, machte eine Beurteilung der Bilder sowohl während der konventionellen Koloskopie als auch während der Videokapselendoskopieuntersuchung möglich. In einigen Fällen wäre eine Verbesserung des Reinigungsgrades wünschenswert gewesen, um eine noch bessere Befunderhebung während der Untersuchungen gewährleisten zu können. Ohne eine ausreichende Reinigung des Darmes besteht die Gefahr des Übersehens von Befunden aufgrund bestehender Restverschmutzung. Ein Polyp, der von Nahrungsresten verdeckt während der Untersuchung des Kolons nicht entdeckt wird, entartet möglicherweise während des 10-jährigen untersuchungsfreien Intervalls und könnte so zur Entstehung eines kolorektalen Karzinoms führen. Um eine Verbesserung des Reinigungsgrades zu erlangen, müssen eine Reihe von Faktoren berücksichtigt werden. Eine große Rolle spielt in diesem Zusammenhang die Compliance der Patienten und somit auch die vorherige Aufklärung über die essentielle Wichtigkeit der Darmreinigung durch den Untersucher. Der Grad der Sauberkeit scheint bei der Beurteilung der Bilder der Videokapselendoskopieuntersuchung eine noch größere Rolle zu spielen als bei der konventionellen Koloskopie. Dies liegt zum einen an der während der Koloskopie bestehenden Möglichkeit Schmutzreste über ein Saugsystem ablassen zu können und zum anderen an der Möglichkeit, die Betrachtung einzelner Schleimhautareale während der Koloskopie durch Vorschieben und Zurückziehen des Endoskops wiederholen zu können. Durch diese Interventionsmöglichkeiten besteht während der Koloskopie eine größere Flexibilität bezüglich der optimalen Beurteilung der Verhältnisse der Schleimhautoberfläche.

In die vorliegende Studie wurden stationär behandelte Patienten aufgenommen, die Vorbereitung und Reinigung des Kolons im Vorfeld der Untersuchungen wurde vom Pflegepersonal geleitet und bei unzureichendem Fortschritt der Reinigung konnte durch frühzeitige Intervention eine Verbesserung des Reinigungsprozesses erreicht werden. Diese Tatsache trug dazu bei, dass die Patienten vor dem Beginn der Untersuchung mittels Videokapselendoskop einen ausreichenden Reinigungsgrad des Darms erreicht hatten. Auf diese Weise wurde sichergestellt, dass eine

ausreichende Beurteilung der Schleimhautverhältnisse sowohl während der Koloskopie als auch während der Beurteilung der Bilder des Videokapselendoskops gewährleistet war. Für alle Patienten war die Vorbereitung und Reinigung des Kolons vor den Untersuchungen möglich und wurde gut toleriert. Einige feine Abänderungen des Vorbereitungs- und Reinigungsschemas würden sicherlich den in einigen Videokapselendoskopieuntersuchungen noch vorhandenen zähflüssigen bis gelben Schleim minimieren und so zu einer zusätzlichen Verbesserung des Reinigungsgrades und der Beurteilbarkeit der Bilder der Videokapselendoskopieuntersuchung beitragen.

Die Tatsache, dass ein hohes Maß an Reinigung des Magen-Darm-Traktes vor Beginn der Untersuchung vorliegen muss, birgt eventuell Schwierigkeiten bei der ambulanten Durchführung der Videokapselendoskopieuntersuchung. Ohne die Möglichkeit der Überwachung der Vorbereitung und Interventionsmöglichkeit durch das Pflegepersonal oder den behandelnden Arzt besteht die Gefahr, dass der für die Beurteilung der Bilder der Videokapselendoskopieuntersuchung benötigte Reinigungsgrad nicht erreicht wird. Bei ambulanter Durchführung der Untersuchung wird es also umso wichtiger sein, dem Patienten sowohl die Handhabung der Geräte als auch die Vorbereitung und Darmreinigung zuhause verständlich zu erklären. Bei der Durchführung und Beurteilung der Videokapselendoskopieuntersuchung ist der behandelnde Arzt stärker als bei der Durchführung einer konventionellen Koloskopie auf die Mitarbeit des Patienten angewiesen.

Die Vorbereitung und Reinigung des Kolons wurde nicht nur im Hinblick auf eine durch Restverschmutzung möglichst unbeeinträchtigte Beurteilung der Bilder entwickelt sondern auch, um die Progression des Videokapselendoskops zu erleichtern und falls nötig zu beschleunigen. Die Gabe einer Natriumphosphatlösung als sogenanntem Boost zur Beschleunigung der Darmpassage hatte sich in vorangegangenen Studien als wirkungsvoll erwiesen, um eine vollständige Untersuchung des Kolons während der Batterielaufzeit zu gewährleisten (Eliakim R et al. 2006 und Schoofs et al 2006). An dieser Stelle besteht ebenfalls Bedarf zur Verbesserung. In den 36 von uns als auswertbar erachteten Untersuchungen erreichte das Videokapselendoskop in 22 Fällen das Rektum oder wurde in dem Zeitrahmen der Batterielaufzeit ausgeschieden. Es bleibt zu klären, wie diese Tatsache zu umgehen ist. Ohne den durch die Studienbedingungen bestehenden Druck, die konventionelle Koloskopieuntersuchung noch am selben Tag durchführen

zu müssen und mit längerer Batterielaufzeit wäre in vielen Fällen eine komplette Beurteilung der Schleimhautverhältnisse sicher möglich gewesen. Hinsichtlich der Gabe von Natriumphosphatlösung ist zu bedenken, dass Patienten mit bestehender Niereninsuffizienz keine Natriumphosphatlösung erhalten dürfen und bei gesunden Patienten eine Menge von 45 ml ebenfalls nicht überschritten werden darf. Ab einer Menge von 45ml besteht auch beim Gesunden die Gefahr einer akuten Niereninsuffizienz. Wann und wem ein Boost mit Natriumphosphatlösung zu verabreichen ist, lässt sich außer durch Kontrolle der Lokalisation des Videokapselendoskops mit dem Echtzeitmonitor nur schwierig abschätzen. Eine besondere Schwierigkeit stellt also die richtige Dosierung des Boosts mit Natriumphosphatlösung dar. Das Videokapselendoskop soll auf der einen Seite während der vom Gerät vorgegebenen Batterielaufzeit den gesamten Magen-Darm-Trakt passieren und so eine Visualisierung aller Abschnitte, insbesondere des Kolons, ermöglichen. Insofern ist der Untersucher in vielen Fällen auf die Applikation der Natriumphosphatlösung angewiesen, um zu gewährleisten, dass eine Passage des Magen-Darm-Traktes innerhalb der Batterielaufzeit erfolgt. Auf der anderen Seite kann die Natriumphosphatlösung dazu führen, dass eine zu schnelle Passage des Magen-Darm-Traktes erreicht wird. Bei einigen Patienten, insbesondere bei den jüngeren, ist die Kolonpassagezeit sehr kurz. Auf diese Weise gelingt eventuell keine vollständige Visualisierung und es entgehen dem untersuchenden Arzt wichtige Befunde, weil das Videokapselendoskop Abschnitte des Verdauungstraktes zu schnell passiert. Es bleibt zu untersuchen, wie sich eine sehr kurze Kolonpassagezeit vermeiden lässt. Eventuell ist es möglich, die Zeiten, zu denen ein Boost verabreicht wird und die Menge weitergehend zu optimieren. Eine Möglichkeit wäre, dass die Menge des Boosts mit Natriumphosphatlösung individuell auf den einzelnen Patienten abgestimmt wird und anhand bestimmter Kriterien verabreicht wird. Beispielsweise wäre es in diesem Zusammenhang eventuell sinnvoll, nur bestimmten Patienten einen Boost mit Natriumphosphat zukommen zu lassen. Mögliches Kriterium für einen Boost mit Natriumphosphatlösung könnte die nicht erfolgte Passage der Iliocoecalklappe zu einem bestimmten, zuvor festgelegten Zeitpunkt, sein. Die Tatsache, dass das Videokapselendoskop an beiden Enden einen Kamerakopf enthält, macht die Detektion von Pathologien des Kolons erst in dem Maße möglich, wie es uns in der vorliegenden Untersuchungsreihe gelungen ist. Nach genauerer Durchsicht der Untersuchungsbilder fiel auf, dass Polypen, Tumore oder andere

Befunde in einigen Fällen nur auf Bildern des einen Kamerakopfes zu sehen waren. Diese Beobachtung macht deutlich, wie wichtig ein zweiter Kamerakopf zur Beurteilung der Schleimhautverhältnisse des Kolons ist.

Momentan beträgt der Radius, in welchem das verwendete Videokapselendoskop Aufnahmen tätigen kann, 156° . Die für jeden Polypen berechnete Frame-Rate, also die Anzahl der Bilder, auf denen ein Polyp zu erkennen ist, variiert stark. In den meisten Fällen existieren mehr als zwei Bilder eines Polypen. In 2 von 10 Fällen gibt es aber nur ein oder zwei Bilder eines Polypen und damit sinkt die Chance, diesen Polypen in der Videokapselendoskopieuntersuchung zu entdecken. In Zukunft wird es wichtig sein, den Winkel, in dem das Videokapselendoskop Bilder aufnehmen kann, zu vergrößern, um eine umfassende Beurteilung des gesamten Kolons zu ermöglichen. Wünschenswert wäre in diesem Zusammenhang ein Aufnahmeradius von 360° . Mit einer Vergrößerung des Aufnahmewinkels könnte gegebenenfalls die Detektion relevanter Befunde erleichtert werden.

Der 1-1:45h dauernde Energiesparmodus, in welchem das Videokapselendoskop 3 Minuten nach Aktivierung eintritt, erscheint in Hinblick auf Einsparungen der Batterie während der gesamten Passage bei nur 10-stündiger Batterielaufzeit sinnvoll. Durch diesen Energiesparmodus gelingt es laut bisheriger Studien (Eliakim R et al. 2006 und Schoofs et al 2006) zu einem größeren Prozentsatz, Aufnahmen des gesamten Kolons zu machen. Durch den Energiesparmodus entgeht dem behandelnden Arzt allerdings die Gelegenheit, den gesamten Magen-Darm-Trakt beurteilen zu können. Gerade bei der Fragestellung Eisenmangelanämie aber auch bei vielen anderen Fragestellungen ist die Visualisierung des gesamten Magen-Darm-Traktes von Bedeutung.

Das Videokapselendoskop war während drei Untersuchungen bei Reaktivierung schon im Kolon, eine Beurteilung des gesamten Kolons und des terminalen Ileums wie bei der Koloskopie war somit nicht gewährleistet. Die im letzten Teil der Studie verwendeten Videokapselendoskope mit einem um 45 Minuten verzögerten Energiesparmodus stellen hinsichtlich dieses Problems eventuell eine Alternative dar. In Zukunft ist es dennoch wünschenswert, auf den Energiesparmodus verzichten zu können und mit einer längeren Batterielaufzeit den gesamten Magen-Darm-Trakt visualisieren zu können. Eine komplette Visualisierung des Kolons war bei 14 der 36 Patienten aufgrund von fehlender Batterielaufzeit nicht möglich. Dies zeigt noch einmal den dringenden Bedarf an Veränderungen der Länge der Batterielaufzeit auf,

derer das System bedarf.

Es stellte sich im Laufe der Durchführung der Untersuchungen heraus dass mehrere Faktoren Einfluss auf die Durchführbarkeit ausüben. Um gerade den Faktor des Alters zum Zeitpunkt einer Videokapselendoskopieuntersuchung hinsichtlich der Durchführbarkeit beurteilen zu können erfolgte die Einteilung der Patienten in verschiedene Altersgruppen und eine Auswertung der Dauer von Ausscheidungs- und Passagezeiten. Hierbei zeigt sich zwischen den Altersgruppen ein Unterschied der für eine Untersuchung benötigten Zeitspanne. In der Altersgruppe der 20-40-jährigen ist die Ausscheidungsrate und damit auch die Vollständigkeit der Untersuchungen am höchsten. Hingegen ist diese in der Altersgruppe der 61-80-jährigen am niedrigste. Wenn man davon ausgeht, dass die Videokapselendoskopie vor allem als Screeninguntersuchung eingesetzt werden soll, muss natürlich gerade die Gruppe der über 50-jährigen zuverlässig und sicher zu untersuchen sein. Gerade in dieser Altersgruppe ist die Passagezeit des Videokapselendoskops deutlich verlängert, sodass es hier verbesserter Strategien bedarf, um eine erfolgreiche Durchführung der Untersuchung zu gewährleisten.

Die Größe eines Befundes ist in der Videokapselendoskopieuntersuchung schwer einzuschätzen. Hier stehen anders als während der konventionellen Koloskopieuntersuchung keine Hilfsmittel wie Untersuchungsinstrumente zur Verfügung um die Größe eines Polypen zu bestimmen. Wie groß ein Befund erscheint, ist auch abhängig von der Entfernung des Kamerakopfes. Oft kommt es durch Spiegelungen und Reflexionen zu einer falschen Einschätzung. So kann ein sich vor dem Kamerakopf befindender Flüssigkeitsspiegel eine Art Lupenfunktion einnehmen und einen Polypen größer erscheinen lassen, als er in Wirklichkeit ist. Zu beachten ist die langjährige Erfahrung aller Untersucher in der Durchführung von Koloskopien und den damit verbundenen diagnostischen und therapeutischen Methoden. Die Dauer der Untersuchung kann der untersuchende Arzt planen und individuell auf die eventuell angetroffenen Pathologien abstimmen. Suspekte Befunde können erneut aufgesucht werden und beliebig lang inspiziert werden. Während der Koloskopie können Polypen abgetragen, Biopsien der Kolonschleimhaut sowie karzinomverdächtiger Areale entnommen werden. So können durch Biopsieentnahme Befunde später durch den Pathologen verifiziert werden. Die Koloskopie stellt somit im Gegensatz zur Videokapselendoskopie nicht nur eine diagnostische Methode zur Erkennung von physiologischen und

pathologischen Zuständen des Kolons dar, sondern ebenfalls eine therapeutische Methode. Während der Koloskopien wurden auch kleine Polypen abgetragen, die in der Videokapselendoskopie zwar gesehen wurden, aber nicht unmittelbar zu einer anschließenden Koloskopie geführt hätten. Zu diskutieren ist ebenfalls die Tatsache, dass die Lernkurve der Untersucher bei einer neu eingeführten Untersuchungsmethode wie der Videokapselendoskopie mit der Zeit eine verbesserte Detektion verdächtiger Befunde möglich machen kann. Das Endoskop lässt sich vom Untersucher unmittelbar steuern.

Zusammenfassend lässt sich aus der aktuellen Datenlage schließen, dass mithilfe der Videokapselendoskopieuntersuchung gut zu beurteilende Bilder des gesamten Kolons gewonnen werden können. In der Mehrheit der Fälle können Polypen und Tumore detektiert werden. In Einzelfällen lassen sich mit der Videokapselendoskopieuntersuchung zusätzliche relevante Befunde detektieren, die der konventionellen Endoskopie entgehen. Die von uns ermittelten Zahlen zeigen jedoch, dass die Videokapselendoskopie des Kolons zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht in der Lage ist Polypen mit vergleichbarer Genauigkeit wie die konventionelle Koloskopie zu detektieren. Bei Weiterentwicklung der technischen Voraussetzungen der Videokapselendoskopie lässt sich die Genauigkeit der Detektion von Polypen eventuell verbessern, um diese bislang auch kostenintensive neue Methode in Zukunft zu Screeningzwecken verwenden zu können.

5. Zusammenfassung

Das kolorektale Karzinom macht die zweithäufigste Krebserkrankung in der Europäischen Union aus.

Die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms verläuft in der Regel langsam über viele Jahre. Daher ist ein Früherkennungs- bzw. Vorsorgescreening der Bevölkerung bei dieser Entität besonders effektiv. Ein solches Screeningprogramm muss auf der einen Seite sicher und kostengünstig sein und auf der anderen Seite von einer breiten Bevölkerungsmasse gut akzeptiert werden. Seit 2002 steht jedem gesetzlich Krankenversicherten ab dem 55. Lebensjahr eine Koloskopie zur Früherkennung zu. Seit einigen Jahren steht mit der Videokapselendoskopie ein zusätzliches, wenig invasives bildgebendes Verfahren zur Diagnostik von Darmerkrankungen zur Verfügung. Zwei dieser Arbeit vorangegangene Studien hatten die Videokapselendoskopie als eine vielversprechende neue Methode zum Screening der Normalbevölkerung bewertet (Schoofs N et al. 2006 und Eliakim R et al. 2006, Spada C et al. 2010, Hartmann et al. 2012).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das Verfahren der Videokapselendoskopie hinsichtlich Machbarkeit und Leistungsfähigkeit an einem stationären Patientenkollektiv im Vergleich zur konventionellen Koloskopie als Goldstandard zu beurteilen. Die Untersucher der Koloskopie und Videokapselendoskopie waren jeweils den Ergebnissen der anderen Untersuchungsmethode gegenüber verblindet. In der vorliegenden Studie ergab sich bei allen 45 untersuchten Patienten in einer „Intention to treat-Analyse“ eine Sensitivität von lediglich 56% bei einer Spezifität von 90%. Der positive und negative prädiktive Wert lag bei 75% bzw. 79%. Betrachtet man jedoch in einer „According to protocol-Analyse“ nur die Patienten, bei denen das Kolon in der Videokapselendoskopie abgebildet wurde, so ergab sich eine, den bislang publizierten Studien vergleichbare Sensitivität von 69% (komplette und inkomplette Kolonpassage) bzw. von 78% (nur komplette Kolonpassage). Die Spezifitäten lagen hierbei bei 87% und 85% und waren ebenfalls vergleichbar zu den bislang publizierten Studien. Die positiven und negativen prädiktiven Werte lagen bei 75% bzw. 78% und bei 83% bzw. 85%.

Das Ziel einer guten Screeningmethode für kolorektale Polypen und Adenome muss sein, zuverlässig die Patienten zu ermitteln, für welche eine konventionelle Koloskopie und Polypektomie aufgrund von bestehenden Polypen unumgänglich ist.

Auf der anderen Seite müssen die Patienten ermittelt werden, bei denen auf eine weiterführende Diagnostik und Therapie aufgrund von fehlenden Polypen oder Adenomen verzichtet werden kann. Die vorliegende Arbeit belegt, dass es zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht gelingt mithilfe der Videokapselendoskopieuntersuchung alle Patienten zuverlässig herauszufiltern die einer therapeutischen Polypektomie bedürfen. Die Sensitivität der Videokapselendoskopie bei komplett erfasstem Kolon ist in der vorliegenden Studie mit 78% hoch. Betrachtet man jedoch alle untersuchten Patienten liegt die Sensitivität der Videokapselendoskopie bei lediglich 56%.

In Einzelfällen lassen sich mit der Videokapselendoskopieuntersuchung zusätzliche relevante Befunde detektieren, die der konventionellen Endoskopie entgehen. Bei Weiterentwicklung der technischen Voraussetzungen der Videokapselendoskopie lässt sich die Genauigkeit der Detektion von Polypen eventuell verbessern, um diese bislang auch kostenintensive neue Methode in Zukunft zu Screeningzwecken verwenden zu können.

6. Literaturverzeichnis

Aarnio M, Salovaara R, Aaltonen LA, Mecklin JP, Järvinen HJ. Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 1997 74(5): 551-555

Adler A, Pohl H, Papanikolaou IS, et al. A prospective randomised study on narrow-band imaging versus conventional colonoscopy for adenoma detection: Does narrow-band imaging induce a learning effect? *Gut* 2008, 57: 59–64

Almendingen K, Hofstad B, Trygg K, Hoff G, Hussain A, Vatn MH. Smoking and colorectal adenomas: a case control study. *Eur J Cancer Prev.* 2000 9(3): 193-203

American Gastroenterological Association (2003) Colorectal Cancer Screening and Surveillance: Clinical guidelines and rationale. Update based on new evidence. *Gastroenterology* 124: 544-560

André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Adjuvant chemotherapy with oxaliplatin, in combination with fluorouracil plus leucovorin prolongs disease-free survival, but causes more adverse events in people with stage II or III colon cancer Abstracted from: Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Multicenter international study of oxaliplatin/5- fluorouracil/leucovorin in the adjuvant treatment of colon cancer (MOSAIC) investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004, 350: 2343-51.

Andrieu N, Launoy G, Guillois R, Guillois R, Ory-Paoletti C, Gignoux M. Familial relative risk of colorectal cancer: a population-based study. *Eur J Cancer* 2003 39(13): 1904-1911

Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (2004) Krebs in Deutschland: Häufigkeiten und Trends. In Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch- Institut. 4. Auflage, Saarbrücken, S.28-31

Barkin JS, O'Loughlin C. Capsule endoscopy contraindications: complications and how to avoid their occurrence. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* (2004) 14:61-65
Becker N. Epidemiologic aspects of cancer prevention in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003 129(12): 691-702

Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population based study. *Cancer* 2001; 91(4): 854-862

Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, Clavel-Chapelon F, Kesse E, Nieters A, Boeing H, Tjønneland A, Overvad K, Martinez C, Dorronsoro M, Gonzalez CA, Key TJ, Trichopoulou A, Naska A, Vineis P, Tumino R, Krogh V, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Berglund G, Hallmans G, Lund E, Skeie G, Kaaks R, Riboli E. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet* 2003; 361(9368): 1496- 1501

Birkner BR. Evidence-based prevention of colorectal carcinoma. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128 (49): 2598-2603

Box JC, Rodriguez-Bigas MA, Weber TK, Petrelli NJ. Clinical implications of multiplecolorectal carcinomas in HNPCC. *Dis Colon Rectum* 1999 42:717-721
Boyle P, Ferlay J. Cancer Incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol.* 2005 Mar; 16(3): 481-488

Brenner H, Arndt V, Stürmer T et al. Long lasting reduction of risk of colorectal cancer following screening colonoscopy. *Br J Cancer* 2001 85: 972-976

Brenner H, DKFZ; Altenhofen L. Wissenschaftliche Begleitung der Früherkennungs-Koloskopie, 4. Jahresbericht 2006

Brenner H, Hoffmeister M, Brenner G, Altenhofen L, Haug U. Expected reduction of colorectal cancer incidence within 8 years after introduction of the German screening colonoscopy programme: Estimates based on 1,875,708 screening colonoscopies. *Eur J Cancer* 2009 45: 2027–33

Bulow S. Clinical features in familial polyposis coli. Results of the Danish Polyposis Register. *Dis Colon Rectum* 1986; 29(2): 102-107

Classen M, Siewert J R. *Gastroenterologische Diagnostik*; Schattauer Verlag, 1993
Correa P, Haenszel W. The epidemiology of large bowel cancer. *Adv Cancer Res* 1978 26: 1-141

Cotton PB, Durkalski VL, Pineau BC et al. Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): a multicenter comparison with standard colonoscopy for detection of colorectal neoplasia. *JAMA* 2004; 291: 1713–1719

Cutsem E van, coordinating author for the ESMO Guidelines Working Group (2007) Colon cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2007 18 (Suppl 2): ii21-ii22

Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst.* 1981 66(6):1191-308

Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of Colorectal cancer in Ulcerative Colitis: A metaanalysis. *Gut* 2001, 48(4): 526-535

Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995; 345(8955): 939–944

Eisele R, Vogelsang E, Kraft K, Baumgarten U, Schick RR. Screening for colorectal lesions with high-resolution video colonoscopes in a German male average-risk population at 40 to 59 years of age. *Z Gastroenterol.* 2007 45(9): 952-957

Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large bowel cancer in Crohn`s disease with colonic involvement. *Lancet* 1990 336: 357-359

Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and Colorectal cancer. A

population based study. N Engl J of Med 1990; 323(18): 1228-1233

Eliakim R, Fireman Z, Gralnek IM, Yassin K, Waterman M, Kopelman Y, Lachter J, Koslowsky B, Adler SN. Evaluation of the PillCam Colon capsule in the detection of colonic pathology: results of the first multicenter, prospective, comparative study. Endoscopy 2006 38(10): 963-970

Fischer D, Schreiber R, Levi D, Eliakim R. Capsule endoscopy: the localization system. Gastrointest Endoscopy Clin N Am (2004) 14: 25-31

Foulkes WD. A tale of four syndromes: familial adenomatous polyposis, Gardner syndrome, attenuated APC and Turcot syndrome. QJM 1995; 88(12): 853-863

Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, Mancini S, Armenio S, Tanzini G, Marsili S, Aquino A, Marzocca G, Civitelli S. Rolinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. Gastroenterol 1994; 106(4): 899-906

Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. J Nutr 2002; 132(11 Suppl): 3456S-3564

Frühmorgen P. (Hrsg.). Gastroenterologische Endoskopie - Ein Leitfaden zur Diagnostik und Therapie, 4. Auflage; Springer, 1999

Giacosa A, Franceschi S, La Vecchia C, Favero A, Andreatta R. Energy intake, overweight, physical activity and colorectal cancer risk. Eur J Cancer Prev 1999; 8 (Suppl 1): 53-60

Giovannucci E. An updated review of the epidemiologic evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001; 10(7): 725- 731

Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, Janowitz HD, Aufses AH Jr. A comparison of cancer risk in Crohn's disease and ulcerative colitis. Cancer 1981 48(12): 2742-2745

Gyde SN, Prior P, Allan RN, Stevens A, Jewell DP, Truelove SC, Lofberg R, Brostrom O, Hellers G. Colorectal cancer in Ulcerative Colitis: a cohort study of primary referrals from three centres. Gut 1988; 29(2): 206-217

Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE (1996) Randomized, controlled trial of fecal occult blood screening for colorectal cancer. Lancet 1996, 348: 1472-1477

Hartmann D, Bassler B, Schilling D, Adamek HE, Jakobs R, Pfeifer B, Eickhoff A, Zindel C, Riemann JF, Layer G. Colorectal polyps: detection with dark-lumen MR colonography versus conventional colonoscopy. Radiology 2006, 238(1): 143-9

Hartmann D, Keuchel M, Philipper M, Gralnek IM, Jakobs R, Hagenmüller F, Neuhaus H, Riemann JF. A pilot study evaluating a new low-volume colon cleansing procedure for capsule colonoscopy. Endoscopy 2012, 44(5): 482-6

Harrison`s Principles of Internal Medicine, Seiten 573-586, 17th Edition

Heresbach D, Barrioz T, Lapalus MG et al. Prospektive Multizenterstudie zur Übersehensrate neo- plastischer kolorektaler Polypen mit „Back-to- Back“- Videokoloskopie. Endo heute 2008, 21: 106

Hermanek, P. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2000. Diagnose und Therapie maligner Erkrankungen Zuckscherdt-Verlag, München, 2000

Hewitson P, Glasziou P, Watson E et al. Cochrane Systematic Review Screening for colorectal cancer using the fecal occult blood test (Hemoccult): An update Am J Gastroenterol 2008: 1541-1549

Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. Nature 2000 405(6785): 417

Iddan G, Swain P. History and development of capsule endoscopy. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2004 14(1): 1-9

Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age. *N Engl J Med* 2002 346(23): 1781-1785

Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*. 2007, 50(1): 113-30

Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of a familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(10): 2992-3003

Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomized study of screening for colorectal cancer using fecal occult blood testing : results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 2002, 50: 29-32

Kewenter J, Brevinge H, Engaras B et al. Results of screening, rescreening and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal- occult-blood-testing. *Scand J Gastroenterol* 1994, 29: 468-473

Kim DH, Pickhardt PJ, Andrew JT, Winifred KL, Winter TC, Hinshaw JL, Gopal DV, Reichelderfer M, Hsu RH, Pfau PR. CT Colonography versus Colonoscopy for the Detection of Advanced Neoplasia. *N Engl J Med* 2007; 357: 1403-12

Krebsfrüherkennungsrichtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen in ihrer geltenden Fassung und in Verbindung mit der Qualitätssicherung nach §135 Abs. 2, *Deutsches Ärzteblatt* 2002

Leighton JA, Sharma VK, Srivathsan K et al. Safety of capsule endoscopy in patients with pacemakers. *Gastrointest Endoscop* 2004, 59: 567-569

Leonardou P, Striggaris K, Pappas P, Filippou D, Bramis I, Tsavaris N, Gouliamos A, Vlachos L. Screening of patients after colectomy : virtual colonography. *Abdom Imaging*. 2006 31(5): 521-528

Kaltenbach T, Friedland S, Soetikno R. A randomised tandem colonoscopy trial of narrow band imaging versus white light examination to compare neoplasia miss rates. *Gut* 2008, 57(10): 1406-12

Leufkens AM, DeMarco DC, Rastogi A, Akerman PA, Azzouzi K, Rothstein RI, Vleggaar FP, Repici A, Rando G, Okolo PI, Dewit O, Ignjatovic A, Odstrcil E, East J, Effect of a retrograde-viewing device on adenoma detection rate during colonoscopy: the TERRACE study. *Gastrointest Endosc.* 2011, 73(3):480-9

Deprez PH, Saunders BP, Kalloo AN, Creel B, Singh V, Lennon AM, Siersema PD. Third Eye Retroscope Randomized Clinical Evaluation [TERRACE] Study Group. Effect of a retrograde-viewing device on adenoma detection rate during colonoscopy: the TERRACE study. *Gastrointest Endosc.* 2011, 73(3): 490-2.

Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, Ederer F. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993 328(19): 1365-1371

Midgley, R., Kerr, D. Colorectal cancer. *Lancet* 1999, 353, 391-399

Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med.* 2005, 142(8): 635-50

Munoz-Navas M. Capsule endoscopy. *World J Gastroenterol* 2009 15(13):1584-1586

Nadel MR, Blackman DK, Shapiro JA, Seeff LC. Are people being screened for colorectal cancer as recommended? Results from the National Health Interview Survey. *Prev Med* 2002, 35: 199 – 206

Ouyang DL, Cehn JL, Getzenberg RH, Schoen RE. Noninvasive testing for colorectal cancer : a review. *Am J Gastroenterol* 2005, 100: 1393-1403

Pasha SF, Leighton JA, Das A, Harrison ME, Gurudu SR, Ramirez FC, Fleischer DE, Sharma VK. Comparison of the yield and miss rate of narrow band imaging and white

light endoscopy in patients undergoing screening or surveillance colonoscopy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012, 107(3): 363-70

Persson PG, Karlén P, Bernell O, Leijonmark CE, Broström O, Ahlbom A, Hellers G. Crohn`s disease and cancer: a population based cohort study. *Gastroenterology* 1994, 107(6): 1675-1679

Peters U, Sinha R, Chatterjee N, Subar AF, Ziegler RG, Kulldorff M, Bresalier R, Weissfeld JL, Flood A, Schatzki A, Hayes RB. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal early detection programme. *Lancet* 2003, 361(9368): 1491-1495

Petersen VC, Baxter KJ, Love SB, Shepherd NA. Identification of objective pathological determinants and models of prognosis in Dukes` B colon cancer. *Gut* 2002 51(1): 65-69

Pilz JB, Portmann S, Peter S, Beglinger C, Degen L. Colon Capsule Endoscopy compared to Conventional Colonoscopy under routine screening conditions. *C Gastroenterol.* 2010, 10:66.

Reid ME, Marshall JR, Roe D, Lebowitz M, Alberts D, Battacharyya AK, Martinez ME. Smoking exposure as a risk factor for prevalent and recurrent colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003 12(10): 1006-1011

Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ, et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997, 112(1): 24-8

Russmann S, Lamerato L, Motsko SP, Pezzullo JC, Faber MD, Jones JK. In patients with preexisting renal dysfunction oral sodium phosphate is associated with creatinine increase compared to polyethylenglycol. *Am J Gastroenterol.* 2008, 103(11): 2707-16.

Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab

R; German Rectal Cancer Study Group (2004). Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004, 351(17): 1731-40

Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schick A, Adler G, Fleig W, Fçlsch UR, Frñhmorgen P, Graeven U, Hohenberger W, Holstege A, Junginger T, Kopp I, Kñhlbacher T, Porschen R, Propping P, Riemann JF, Rçdel C, Sauer R, Sauerbruch T, Schmitt W, Schmoll HJ, Zeitz M, Selbmann HK. S3-Leitlinienkonferenz "kolorektales Karzinom". *Z Gastroenterol* 2008, 46: 1-73

Schoofs N, Deviere J, Van Gossum A. PillCam colon capsule endoscopy compared with colonoscopy for colorectal tumor diagnosis: a prospective pilot study. *Endoscopy* 2006 38(10): 971-977

Sieg A, Friedrich K, Sieg U. Is PillCam capsule endoscopy ready for colorectal cancer screening? A prospective feasibility study in an community gastroenterology practice. *Am J Gastroenterol* 2009 104(4): 848-854

Sieg A. Capsule endoscopy compared with conventional colonoscopy for detection of colorectal neoplasms. *World J Gastrointest Endosc.* 2011, 3(5): 81-5.

Signorelli C, Rondonotti E, Abbiati C et al. Sensitivity and specificity of the `red blood identification system` (RBIS) in video capsule enteroscopy. *Gastroenterology* 2004, 126: A459

Slattery ML, Levin TR, Ma K, Goldgar D, Holubkov R, Edwards S. Family risk and colorectal cancer: predictors of risk. *Cancer Causes Control* 2003, 14(9): 879-878

Soravia C, Egeli RA, Obradovic M, Ambrosetti P, Marti MC, Raymond L, Rohner A. Les tumors multiples du colon et du rectum. *Helv Chir Acta* 1993, 59: 613-616

Spada C, Hassan C, Marmo R, Petruzzello L, Riccioni ME, Zullo A, Cesaro P, Pilz J, Costamagna G. Meta-analysis shows colon capsule endoscopy is effective in detecting colorectal polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010(6): 516-22

Spada C, Hassan C, Munoz-Navas M, Neuhaus H, Deviere J, Fockens P, Coron E, Gay G, Toth E, Riccioni ME, Carretero C, Charton JP, Van Gossum A, Wientjes CA, Sacher-Huvelin S, Delvaux M, Nemeth A, Petruzzello L, de Frias CP, Mayershofer R, Amininejad L, Dekker E, Galmiche JP, Frederic M, Johansson GW, Cesaro P, Costamagna G. Second-generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2011, 74(3): 581-589

Spring KJ, Zhao ZZ, Karamatic R, et al. High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology* 2006, 131: 1400-1407

Stevens T, Burke CA. Colonoscopy screening in the elderly: when to stop? *Am J Gastroenterol* 2003, 98(8): 1881-1885

Terry MB, Neugut AI, Bostick RM, Sandler RS, Haile RW, Jacobsen JS, Fenoglio-Preiser CM, Potter JD. Risk factors for advanced colorectal adenomas; a pooled analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002, 11(7): 622-629

Terry P, Giovanucci E, Michels KB, Bergkvist L, Hansen H, Holmberg L, Wolk A. Fruit, vegetables, dietary fiber and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001 93(7): 525- 533

Tiemersma EW, Wark PA, Ocké MC, Bunschoten A, Otten MH, Kok FJ, Kampman E. Alcohol consumption, alcohol dehydrogenase 3 polymorphism, and colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003, 12(5): 419-425

Towler B, Irwig L, Glasziou P et al. (1998) A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the fecal occult blood test, hemoccult. *BMJ* 317: 559-565

Van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J et al. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006, (101): 343-350

Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL: Genetic alterations during colorectal-tumor development. Weitz J, Schalhör A, Kadmon M, Eble MJ, Herfath C. *Kolon- und Rektumkarzinom. Die Onkologie*. Springer, Berlin/Heidelberg/New York 2004, 875-932

Winawer SJ et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112(2): 594-642

Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. *N Engl J Med* 1993, 328: 901-990

Young J, Jenkins M, Parry S, Young B, Nancarrow D, English D, Giles G, Jass J. Serrated pathway colorectal cancer in the population: genetic consideration. *Gut*. 2007, 56(10): 1453-9.

Erklärung

„Ich, Janna Strubenhoff, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Moderne Kolondiagnostik: Videokapselendoskopie im Vergleich zur konventionellen Koloskopie: Eine prospektive klinische Studie an 45 Patienten“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

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