

Aus der Gastroenterologischen Abteilung
der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock

Leiter: Prof. Dr. Stefan Liebe

**Evaluierung der koloskopischen miss rate durch die
Detektion von Polypattrappen
ohne und mit Spasmolyse (Buscopan® i.v.)
und bei einer Koloskop-Vergleichsstudie**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Astrid Zoller,

Assistenzärztin an der HELIOS Klinik Schwerin,

Schwerin, den 19. Dezember 2008

Öffentliche Verteidigung am 25.11.2008

1. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. Stefan Liebe, Leiter der Abteilung für Gastroenterologie der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin der Universität Rostock
2. Gutachter: PD Dr. med. habil. Thomas Arendt, Privatdozent an der Universität Rostock und niederglassener Gastroenterologe
3. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. Ignaz Schneider, Leiter der Chirurgischen Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg

Für meine Eltern

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. Stefan Liebe, Leiter der Abteilung für Gastroenterologie der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock, für die Durchführung meiner Dissertation in seiner Abteilung und die Begutachtung.

Ich danke recht herzlich meinem Hauptbetreuer, Herrn PD Dr. Thomas Arendt, ehemaliger OA der Abteilung für Gastroenterologie der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock, für die interessante Themenstellung und die umfangreiche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Besonderen Dank schulde ich meinem Zweitbetreuer, Herrn Prof. Dr. Ignaz Schneider, Leiter der Chirurgischen Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg, für seine wertvollen Anregungen und seine engagierte Unterstützung.

Auch möchte ich mich bei den Mitarbeitern der Abteilung für Pharmakologie und Biopharmakologie der Christian-Albrechts-Universität in Kiel für die Entwicklung und Herstellung der Polypattrappen bedanken.

Aufrichtigen Dank schulde ich meinen Eltern, Dipl.-Ing. Georg Zoller und Christine Zoller für ihre stete Unterstützung. Meinem Lebenspartner, PD Dr. Wolfgang Lindner, danke ich für sein Verständnis und seine Nachsicht in der Zeit, in der ich mit meiner Dissertation beschäftigt war. Meinem Schwager Dipl.-Ing. Jürgen Lindner danke ich für die hilfreichen Korrekturen.

Schwerin, im Juni 2008
Astrid Zoller

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	iii
Inhaltsverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis.....	vi
Tabellenverzeichnis.....	vi
1 Einleitung.....	1
2 Material und Methoden.....	4
2.1 Patienten.....	4
2.1.1 Buscopan®-Studie	4
2.1.2 Koloskop-Vergleichsstudie.....	4
2.2 Polypattrappen	5
2.3 Geräte.....	7
2.4 Buscopan®.....	8
2.5 Koloskopie	8
2.5.1 Untersuchungsablauf.....	9
2.5.2 Reinigungs-Score.....	9
2.5.3 Untersuchungszeiten	10
2.6 Statistische Methodik.....	10
3 Ergebnisse.....	12
3.1 Ergebnisse der Buscopan®-Studie	12
3.1.1 Untersucher: Arzt.....	12
3.1.2 Betrachter: Promovendin	12
3.1.3 Auswertung der Buscopan®-Studie	13
3.1.4 Graphische Darstellung der Buscopan®-Studie	16
3.2 Ergebnisse der Koloskop-Vergleichsstudie	16
3.2.1 Untersucher: Arzt.....	17
3.2.2 Betrachter: Promovendin	17
3.2.3 Auswertung der Koloskop-Vergleichsstudie	18
3.2.4 Graphische Darstellung der Koloskop-Vergleichsstudie.....	24
4 Diskussion	25
4.1 Adenom-Karzinom Sequenz.....	25
4.1.1 Größe und Entartungshäufigkeit	25
4.1.2 Histopathologie und Entartungsrisiko.....	26
4.1.3 Fazit.....	26
4.2 Diagnostik von Kolonneoplasien.....	27
4.2.1 Koloskopie	27
4.2.2 Hämokkult-Test	27
4.2.3 Sigmoidoskopie.....	28
4.2.4 Kolondoppelkontrasteinlauf.....	29
4.2.5 Polymerasekettenreaktion (PCR).....	30

4.2.6	Virtuelle Koloskopie.....	30
4.3	Zielstellung der Arbeit: Einflußfaktoren auf die miss rate	31
4.4	Wissenschaftliche Methoden der Untersuchung der miss rate	32
4.5	Medikamentöse Kolonrelaxation mit Buscopan®.....	33
4.5.1	Eigene Studie	33
4.5.2	Andere Studien.....	37
4.6	Koloskop-Vergleichsstudie.....	42
4.6.1	Technischer Entwicklungsfortschritt des Koloskops.....	42
4.6.2	Andere Studien.....	44
4.6.3	Einfluß der Handhabung des Koloskops auf die miss rate	47
4.6.4	Die visuelle Darstellung des Bildes bei der Koloskopie.....	49
5	Zusammenfassung.....	53
	Literaturverzeichnis	55
	Anhang.....	63
	Koloskope	63
	Quelldaten Buscopan®-Studie.....	64
	Quelldaten Koloskop-Vergleichsstudie	68

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Polypattrappen 1 cm (links) und 4 mm (rechts)	5
Abbildung 2: Freisetzung von 4 mm Polypattrappen	6
Abbildung 3: Freisetzung von 1 cm Polypattrappen.....	6
Abbildung 4: Buscopan®-Studie; Untersucher: Arzt.....	13
Abbildung 5: Buscopan®-Studie; Betrachter: Promovendin	13
Abbildung 6: Koloskopie ohne Buscopan®; Arzt versus Promovendin	14
Abbildung 7: Koloskopie mit Buscopan®; Arzt versus Promovendin.....	14
Abbildung 8: Koloskopie ohne und mit Buscopan®; Inspektionszeiten.....	15
Abbildung 9: Buscopan®-Studie; Graphik	16
Abbildung 10: Koloskop-Vergleichsstudie; Arzt; 4 mm; Friedmann-Test	18
Abbildung 11: Koloskop-Vergleichsstudie; Arzt; 4 mm; Wilcoxon-Test.....	19
Abbildung 12: Koloskop-Vergleichsstudie; Promovendin; 4 mm.....	20
Abbildung 13: Koloskop-Vergleichsstudie; Arzt; 1 cm	21
Abbildung 14: Koloskop-Vergleichsstudie; Promovendin; 1 cm.....	21
Abbildung 15: Videokoloskop; Arzt versus Promovendin; 4 mm.....	22
Abbildung 16: Videokoloskop; Arzt versus Promovendin; 1 cm.....	22
Abbildung 17: Fiberendoskop mit Bild; Arzt versus Promovendin; 4 mm.....	23
Abbildung 18: Fiberendoskop mit Bild; Arzt versus Promovendin; 1 cm	23
Abbildung 19: Koloskop-Vergleichsstudie; Arzt; Graphik	24
Abbildung 20: Koloskop-Vergleichsstudie; Promovendin; Graphik.....	24
Abbildung 21: Koloskopie ohne und mit Buscopan®; Arzt; Graphik	66
Abbildung 22: Koloskopie ohne und mit Buscopan®; Promovendin; Graphik.....	66
Abbildung 23: Koloskopie ohne Buscopan®; Arzt versus Promovendin	67
Abbildung 24: Koloskopie mit Buscopan®; Arzt versus Promovendin.....	67

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patienten mit Inspektionszeiten >7,00 min.....	15
Tabelle 2: Patienten mit einer miss rate >20,0 %	16
Tabelle 3: Sensitivität der diagnostischen Methoden von Kolonneoplasien	31
Tabelle 4: Miss rate der ausgesetzten Polypattrappen; Untersucher	43
Tabelle 5: Miss rate von Polypen in Tandem-Koloskopien.....	46
Tabelle 6: Miss rate von Polypen bei Wiederholungskoloskopien.....	47
Tabelle 7: Spezifikationen der verwendeten Koloskope der Firma Olympus	63
Tabelle 8: Ausgesetzte und endoskopisch nachgewiesene Polypattrappen.....	64
Tabelle 9: Inspektionszeiten Untersucher	65
Tabelle 10: 4 mm Polypattrappen	68
Tabelle 11: 1 cm Polypattrappen	68

1 Einleitung

Jährlich erkranken in Deutschland über 50.000 Menschen an Dickdarmkrebs. Insgesamt erliegen 30.000 Menschen und damit mehr als 50% der Betroffenen diesem Krebsleiden (1). Damit nimmt der Dickdarmkrebs sowohl bei der Frau als auch beim Mann den zweiten Platz in der Rangliste der Todesfälle infolge von Krebserkrankungen ein (2). Diese Zahl umfasst mehr Menschen, als in Deutschland jährlich durch Verkehrsunfälle getötet werden.

In den letzten Jahren hat sich das Verständnis von der Entstehung des Kolorektalen Karzinoms auf zellulärer und molekularer Ebene verbessert. Obwohl es große Fortschritte in der Chirurgie, der Radio- und Chemotherapie gibt, beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate immer noch 40% (3, 4). Angesichts solcher Zahlen und der Tatsache, daß Dickdarmkrebs durch geeignete Vorsorgeuntersuchungen bis zu 90% der Fälle verhindert werden kann, sollte dieses Krebsleiden mit allen Mitteln bekämpft werden (5, 6, 7).

Vor allem mit zunehmendem Lebensalter nimmt das Risiko an Dickdarmkrebs zu erkranken signifikant zu. 90% aller Dickdarmkarzinome treten nach dem 50. Lebensjahr auf und die Zahl der Neuerkrankungen verdoppelt sich ab dem 40. Lebensjahr alle 10 Jahre (8).

Im Hinblick auf eine effiziente Vorsorgeuntersuchung hat sich die Koloskopie als Goldstandard erwiesen. In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) wird die Koloskopie als sensitivstes Verfahren mit den derzeit zuverlässigsten Ergebnissen beschrieben (9). Daher liegt ein großes Interesse in der Optimierung der koloskopischen Untersuchung. Dazu zählt unter anderem die technische Weiterentwicklung der Geräte, sowie die Verbesserung der Untersuchungsabläufe, wie z. B. die Evaluierung des Nutzens einer Prämedikation.

Überdies dient die Koloskopie nicht nur der Inspektion des gesamten Dickdarms, sondern ermöglicht gleichzeitig diagnostische und therapeutische Eingriffe, wie die Entnahme von Biopsien oder Polypektomien. Hierbei steht die Entfernung von

Krebsvorstufen, den sogenannten Adenomen, im Vordergrund. Der klinische Begriff „Polyp“ beschreibt alle ungestielten und gestielten Läsionen, die sich über das Schleimhautniveau erheben (8). In dieser Arbeit soll die Detektion Polypen genauer untersucht werden.

Diesen gutartigen Schleimhautveränderungen gilt besondere Aufmerksamkeit, da durch die Adenom-Karzinom-Sequenz 90% aller Kolorektalen Karzinome im Laufe von 8 bis 15 Jahren aus zunächst kleinen Adenomen entstehen (8, 10). Besitzen diese eine Größe ≤ 1 cm beträgt das Risiko einer malignen Entartung weniger als 1%. Gelingt es, klinisch atypische Schleimhautveränderungen rechtzeitig zu diagnostizieren und zu entfernen, sinkt das Risiko jedes Einzelnen Zeit seines Lebens an Dickdarmkrebs zu erkranken um 90%, von 5-6% auf 0,6% (11, 12, 13, 14, 15).

Daher liegt der Schwerpunkt dieser Arbeit darin, die sogenannte „miss rate“ bei der Koloskopie zu ermitteln. Darunter versteht man die makroskopische Nichtentdeckungsrate von Polypen und ihrer Vorstufen. Es gilt: Je kleiner die miss rate bei einer Untersuchung ausfällt, desto vielversprechender ist das Verfahren bei der Erkennung von Polypen und somit bei der Detektion Kolorektaler Karzinome.

Verwendet wurden dafür speziell entwickelte Polypattrappen, die gestielte Polypen imitieren sollen und im gesamten Kolon freigesetzt wurden. Die Größe der Attrappen wurde auf 4 mm und 1 cm festgelegt. Während bei Polypen ≤ 1 cm das Risiko einer malignen Entartung mit $< 1\%$ noch sehr gering ist, haben Polypen ≥ 1 cm mit 10% ein signifikant höheres Risiko einer malignen Entartung (8, 16, 17).

In dieser Arbeit wurde drei entscheidenden Fragestellungen nachgegangen:

- Erstens soll die miss rate von Polypen bei der Koloskopie durch das Auffinden von Polypattrappen ermittelt werden.
- Zweitens soll ausgewertet werden, ob das i.v. Spasmolyticum Buscopan® die Inspektion der Darmwand signifikant beeinflussen kann.
- Drittens soll untersucht werden, ob die Entwicklung des Videokoloskops als Fortentwicklung des Fiberendoskops zu einer signifikant verbesserten Detektion von polypoiden Läsionen führt.

Diese drei Fragestellungen wurden im Rahmen von zwei klinisch prospektiven Studien untersucht: der Buscopan®-Studie und der Koloskop-Vergleichsstudie.

2 Material und Methoden

Beide prospektiven Studien (Buscopan®-Studie und Koloskop-Vergleichsstudie) wurden in der Abteilung für Gastroenterologie der Universität Rostock in einem Zeitraum von jeweils 3 Monaten durchgeführt. Inhalt und Methodik beider Studien waren im Vorfeld von der lokalen Ethikkommission bewilligt worden. Die Patienten wurden über die jeweilige Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme.

2.1 Patienten

2.1.1 Buscopan®-Studie

Es wurden 29 Patienten (12 Frauen; 17 Männer; Durchschnittsalter beider Geschlechter: 59 Jahre) im Rahmen dieser Studie untersucht. Gründe für die Koloskopie waren: Polypen in der Vorgeschichte (n=5), positiver Hämokkult-Test (n=2), Hämatochezie (n=2), Eisenmangel (n=5), Bauchschmerzen (n=8), Diarrhoe (n=1), und andere Indikationen (n=6).

Als Kontraindikationen galten folgende Erkrankungen in der Vorgeschichte: Glaukom, Obstruktive Uropathie, Autonome Dysfunktion, instabile Angina pectoris, Tachyarrhythmien und ein schlechter Allgemeinzustand. Weitere Ausschlusskriterien waren eine anticholinerge Vormedikation oder Allergien gegen Anticholinergica.

Patienten mit starken Stuhlverunreinigungen, mit benignen oder malignen Stenosen, mit vorangegangener Kolonresektion oder zurückgebliebenen Vernarbungen nach intraabdominalen Operationen wurden ebenfalls ausgeschlossen.

2.1.2 Koloskop-Vergleichsstudie

In dieser Studie wurden insgesamt 28 Patienten mit drei verschiedenen Koloskopen untersucht.

Auch bei dieser Studie wurden Patienten ausgeschlossen, die starke Stuhlverunreinigungen, benigne oder maligne Stenosen aufwiesen oder über Vernarbungen nach intraabdominalen Operationen verfügten.

2.2 Polypattrappen

Als Attrappen wurden kreisrunde Tabletten mit einem Durchmesser von 4 mm (Dicke: 2 mm) oder 1 cm (Dicke: 4 mm) verwendet. Diese waren von der Abteilung für Pharmakologie und Biopharmakologie der Christian-Albrechts-Universität in Kiel speziell für dieses Projekt entwickelt worden und setzten sich aus folgenden Bestandteilen in g% zusammen: Bariumsulfat, 9 g%, Eudragit RS PO, 87 g%, Aerosil, 2 g%, Chochenillerot E124, 1 g%, Magnesiumstearat, 1 g%. Das Aussehen konnte mittels Lebensmittelfarbe der normalen Mucosaoptik des Dickdarms angeglichen werden. Vorversuche in vitro hatten gezeigt, daß sich die Attrappen in folgenden Medien innerhalb von 72 h nicht auflösten: Spülflüssigkeit, Darmsekret und einer Mixtur aus beiden Komponenten (vgl. Abbildung 1).

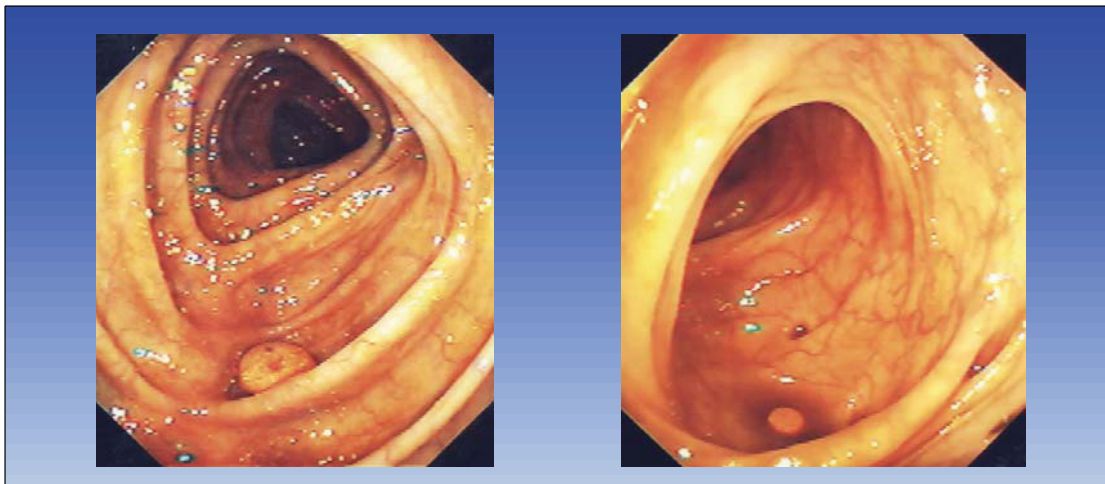


Abbildung 1: Polypattrappen 1 cm (links) und 4 mm (rechts)

Die Anzahl der Polypattrappen variierte von Untersuchung zu Untersuchung. Dadurch konnte sicher gestellt werden, daß dem Betrachter nicht bereits im Vorfeld die Anzahl bekannt war. Bei den 4 mm Polypattrappen wurden pro Patient zwischen 25 und 63 Attrappen ausgesetzt. Bei den 1 cm Polypattrappen handelte es sich um eine Anzahl zwischen 8 und 15 Attrappen pro Patient.

Die 4 mm Polypattrappen wurden in seitliche Löcher eines flexiblen Katheters eingeführt (Länge: 1,2 m; I.D.: 3,2 mm; A.D.: 4,8 mm). Dieser Katheter konnte mit einem Gummiband an der Koloskopspitze fixiert werden. Ein zweiter Katheter wurde über den ersten Katheter als Schutz gegen das Herausfallen der Polypattrappen

gefädelt. Daraufhin erfolgte das Vorschieben des Koloskops mitsamt Katheter und fixierten Polypattrappen bis zum Zaekum. Sobald das Zaekum erreicht wurde, konnte der zweite Katheter zurückgezogen und entfernt werden. Durch diesen Mechanismus erfolgte die Freisetzung der Polypattrappen (vgl. Abbildung 2).

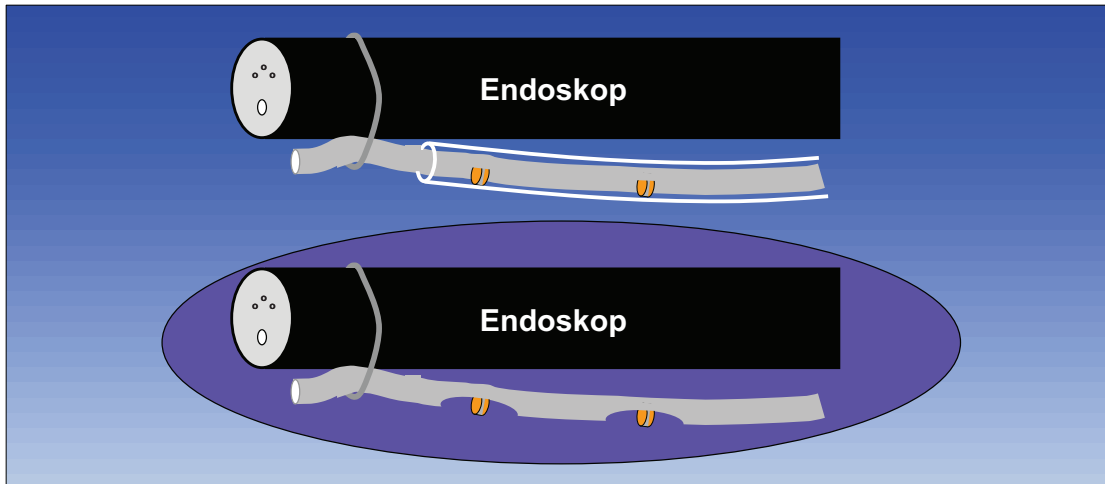


Abbildung 2: Freisetzung von 4 mm Polypattrappen

Bei den 1 cm Polypattrappen lief der Vorgang in ähnlicher Weise ab. Jedoch konnten diese, aufgrund ihrer Größe, in der Mitte durchbohrt werden. Dadurch ergab sich die Möglichkeit, die Polypattrappen in zwei parallel verlaufenden Seilen so zu verknoten, daß bei Zug des oberen Seiles die Attrappen herausgelöst wurden und sich unsichtbar für den Untersucher im Darm verteilten (vgl. Abbildung 3).

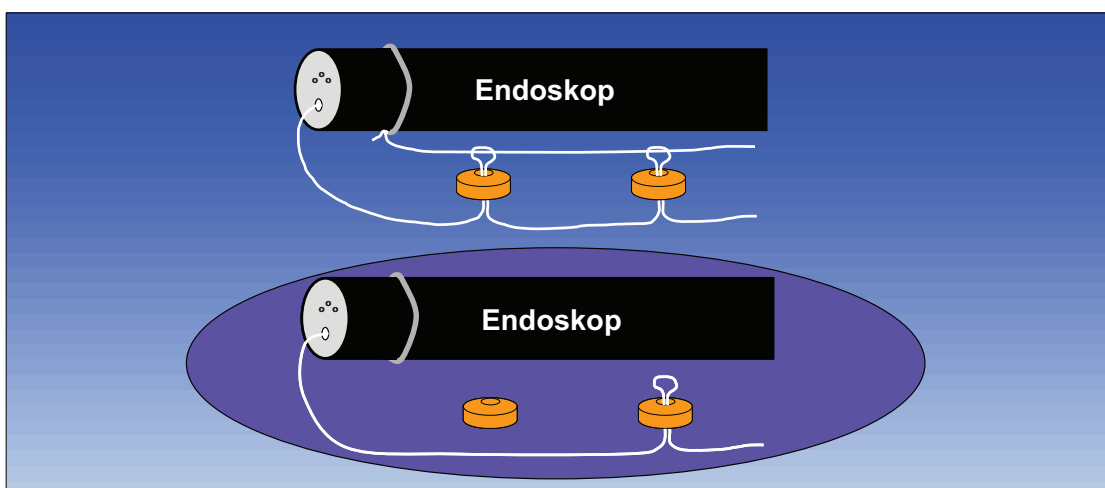


Abbildung 3: Freisetzung von 1 cm Polypattrappen

Der untersuchende Arzt und die assistierenden Schwestern konnten daraufhin beim Zurückziehen des Koloskops die aufgefundenen Polypattrappen zählen und dokumentieren. Zudem wurden alle Untersuchungen per Video aufgezeichnet, so daß im Anschluß an die Untersuchung ein externer Betrachter (Promovendin) die ausgesetzten Polypattrappen nachzählen konnte. Eine Ausnahme stellte dabei die Versuchsreihe mit dem Fiberendoskop ohne Bildwandler dar. Hier konnte lediglich der Untersucher die Zählung der Attrappen dokumentieren, da keine Videoaufnahmen möglich waren.

2.3 Geräte

Folgende 130 cm Koloskope wurden für die Untersuchungen verwendet:

- | | | |
|----------------------|-----------------|--|
| 1. Buscopan®-Studie: | Videokoloskope: | CF-VI Olympus
CF-130 H/I Olympus |
| 2. Koloskop-Studie: | Videokoloskope: | CF-VI Olympus
CF-130 H/I Olympus
CF-Q145 L/I Olympus |
| | Fiberendoskop: | CF-20HI Olympus |

Detaillierte Spezifikationen befinden sich in Tabelle 7 im Anhang.

Die drei genannten Videokoloskope (CF-130H/I, CFQ145 und CF-VI) wurden direkt an den Videoprozessor angeschlossen. Eine Ausnahme stellt das Fiberendoskop (CF-20HI) dar, hierbei muß ein Aufsatz vom Typ OVC-140 zwischengeschaltet werden. Dieser Aufsatz fungiert als Videoumwandler. Er beinhaltet eine Kamera, die das Fiberendoskopbild aufnimmt, in ein elektrisches Signal umwandelt und an den Videoprozessor (CV-140) weiterleitet.

Die drei Videokoloskope (CF-VI; CF-130 H/I; CF-Q145 L/I) verfügen über einen Blickwinkel von 140°. Das Fiberendoskop (CF-20HI) hingegen besitzt nur einen Blickwinkel von 120°. Angaben zur Auflösung konnten wir auch durch Anfrage beim Hersteller nicht in Erfahrung bringen.

Als weitere zum Bildaufbau erforderliche Geräte wurden verwendet:

- Monitor OEV 203
- Universallichtquelle CLV-U20
- Videoprozessor CV-140

2.4 Buscopan®

Buscopan® enthält als aktiven Metaboliten hyoscine-N-butylbromide, welcher spasmolytisch wirkt. Die Einsatzgebiete von Buscopan® umfassen schmerzhafte Spasmen der Muskulatur im Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt. Buscopan® wirkt an der glatten Muskulatur von Magen, Darm, Gallengängen, Geschlechtsorganen und Harnwegen. Auf natürliche Weise reagiert die glatte Muskulatur auf die Freisetzung chemischer Neurotransmitter. Die Kontraktionen werden durch den Neurotransmitter Acetylcholin hervorgerufen. Diese Kontraktionen unterliegen nicht der Kontrolle unseres Bewusstseins und können aus diesem Grunde auch nicht durch den Menschen gesteuert werden. Buscopan® vermeidet oder unterbricht die Ausbildung von Spasmen, indem es die postganglionären muscarinergen Rezeptoren an der glatten Muskulatur blockiert.

Der routinemäßige Einsatz von Buscopan® betrifft nicht nur die Beseitigung von Muskelspasmen und Krämpfen sondern auch die Reduktion von rigiden spastischen Paresen, die Hyperhidrosis sowie die Sialorrhoe im Rahmen des Parkinson Syndroms. Die Einnahme von Buscopan® kann unter anderem einen Sehverlust hervorrufen, so daß die aktive Teilnahme am Straßenverkehr oder das Arbeiten an Maschinen verboten sind. Als weitere Nebenwirkungen sind Mundtrockenheit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, verschwommenes Sehen, Obstipation, allergische Hautreaktionen und Tachykardie beschrieben (18).

2.5 Koloskopie

Alle Koloskopien wurden von zwei erfahrenen Gastroenterologen durchgeführt, wobei einer der beiden als Vollzeit - Endoskopiker beschäftigt war. Bei Bedarf wurde den Patienten, die an der Studie teilnahmen, eine Sedierung mit Midazolam (Dormicum®) angeboten.

2.5.1 Untersuchungsablauf

Bei der Buscopan®-Studie wurden Tandem-Koloskopien und bei der Koloskop-Vergleichsstudie Triple-Koloskopien durchgeführt. Dabei wurde das Koloskop von dem ersten Gastroenterologen bis zum Zaekum eingeführt und nach Erkennen typischer Strukturen (Ileozäkalen Klappe, Orificium appendicis) die Freisetzung der Polypatrappen veranlaßt. Daraufhin wurde das Koloskop an den zweiten Gastroenterologen übergeben, dem weder die Anzahl der Polypatrappen noch deren Verteilung im Kolon bekannt waren. Auch dadurch konnte ein zusätzliches Verblinden des Untersuchers erreicht werden. Die Inspektion der Darmwand und die Detektion der Polypatrappen wurden während des Zurückziehens des Koloskops durch den zweiten Gastroenterologen und die assistierenden Schwestern vorgenommen und dokumentiert. Der Patient befand sich dabei in Rückenlage.

Polypatrappen die während der Untersuchung vom Untersucher übersehen wurden und erst in den Videoaufnahmen entdeckt werden konnten, zählen als nicht aufgefunden.

Nach Abschluß der ersten Untersuchung wurde das Koloskop erneut vom ersten Gastroenterologen, der bereits bei der ersten Untersuchung die Freisetzung der Polypatrappen veranlasst hatte, bis zum Zaekum vorgeschoben. Daraufhin wurden dem Patienten bei der Buscopan®-Studie 40 mg Butylscopolaminium Bromide (Buscopan®, Boehringer Ingelheim Ltd, Bracknell, Berks, England) i.v. injiziert (18). Erneut wurde nun das Koloskop an den zweiten Untersucher übergeben, der anschließend die Detektion der Polypatrappen vornahm. Im Rahmen der Koloskop-Vergleichsstudie wurde jeder Patient mit den folgenden drei Koloskopen untersucht (Videokoloskop, Fiberendoskop mit Bildwandler und Fiberendoskop ohne Bildwandler).

2.5.2 Reinigungs-Score

Zusätzlich wurde das Ausmaß der Stuhlverunreinigung des Dickdarms mittels folgender Begriffe abgeschätzt:

- 1 kein Stuhl - klare Spülflüssigkeit;
- 2 wenig flüssiger Stuhl;

- 3 mässig flüssiger Stuhl;
- 4 viel flüssiger Stuhl;
- 5 breiiger Stuhl;
- 6 fest geformter Stuhl.

2.5.3 Untersuchungszeiten

Die Gesamtuntersuchungszeit beschreibt den kompletten Umfang der Koloskopie beginnend mit dem Vorschieben des Koloskops bis zum Entfernen des Koloskops. Sie setzt sich aus der Insertionszeit und der Rückzugszeit zusammen.

Die Insertionszeit beschreibt dabei die Zeitspanne, die benötigt wird, das Koloskop bis zum Zaekum vorzuschieben. Das Zurückziehen des Koloskops vom Zaekum bis zum Anus wird als Rückzugszeit bezeichnet.

Die Inspektion findet zumeist beim Zurückziehen des Koloskops statt. Vorgänge, wie Spülen und Absaugen oder die Entnahme von Biopsien sind in der Rückzugszeit enthalten und müssen zur Ermittlung der Inspektionszeit von der Rückzugszeit abgezogen werden. Daher setzt sich die Inspektionszeit wie folgt zusammen:

$$\text{Inspektionszeit} = \text{Rückzugszeit} - \text{Zeit für Spülen, Absaugen, Biopsien}$$

Die Inspektionszeiten wurden sowohl vom Untersucher als auch von der Promovendin ermittelt. Dies erfolgte im Nachgang an die Untersuchung aus den Videoaufzeichnungen. Für die Statistik und den Vergleich mit anderen Studien wurden jedoch nur die Werte des Untersuchers herangezogen, da es für den ungeübten Betrachter in der nachträglichen Videoanalyse schwer einzuschätzen ist, zu welchem Zeitpunkt während der Koloskopie die genaue Inspektion der Darmmucosa stattgefunden hat.

2.6 Statistische Methodik

Die Ergebnisse wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung dokumentiert. Alle statistischen Berechnungen erfolgten mit der Softwareversion SPSS 12.0. Für den Vergleich nichtparametrischer Daten wurde bei der Dreifachtestung der Friedman-

Test und bei der Zweifachtestung der Wilcoxon-Test verwendet. Alle graphischen Darstellungen sind mit dem Softwareprogramm Excel erstellt worden.

Alle Werte für die Irrtumswahrscheinlichkeit p , mit $p < 0,05$ gelten als statistisch signifikant.

3 Ergebnisse

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der Buscopan®-Studie und der Koloskop-Vergleichsstudie im Einzelnen betrachtet.

3.1 Ergebnisse der Buscopan®-Studie

Es nahmen 29 Patienten an dieser Studie teil. Dabei wurden insgesamt 982 Polypattrappen mit einer Größe von 4 mm in allen Teilen des Kolons freigesetzt. Alle Koloskopien im Rahmen der Buscopan®-Studie wurden mit Videokoloskopen durchgeführt. Die Quelldaten und die graphischen Darstellungen für die folgenden Untersuchungen sind im Anhang aufgeführt (vgl. Tabelle 8, Tabelle 9, Abbildung 21, Abbildung 22, Abbildung 23 und Abbildung 24 im Anhang).

3.1.1 Untersucher: Arzt

Bei der ersten Koloskopie, ohne Buscopan®, sind vom Untersucher 150 von 982 ausgesetzten Polypattrappen nicht entdeckt worden. Dies entspricht einer miss rate von 15,3%. Die Inspektionszeit betrug im Mittel $5,19 \pm 1,82$ Minuten. Der Reinigungs-Score entsprach im Mittel $1,4 \pm 0,3$ auf einer Skala von 6 Punkten.

Bei der zweiten Koloskopie unter Prämedikation mit Buscopan® wurden vom Untersucher 157 von 982 Polypattrappen übersehen. Dies entspricht einer miss rate von 16,0%. Die Inspektionszeit betrug $5,21 \pm 1,90$ Minuten. Der Reinigungs-Score entsprach im Mittel $1,6 \pm 0,4$ auf einer Skala von 6 Punkten.

3.1.2 Betrachter: Promovendin

Von der Promovendin sind in den Videoaufnahmen bei der Koloskopie ohne Buscopan® 143 von 982 Attrappen übersehen worden, was zu einer miss rate von 14,6% führt.

In der nachträglichen Videoanalyse der zweiten Koloskopie unter Prämedikation mit Buscopan® wurden von der Promovendin 158 von 982 Attrappen nicht entdeckt. Dies entspricht einer miss rate von 16,1%.

3.1.3 Auswertung der Buscopan®-Studie

Im folgenden Abschnitt wird anhand statistischer Verfahren ermittelt, ob 40 mg Buscopan® i.v. im Vorfeld der Koloskopie die Inspektion der Darmmucosa signifikant beeinflussen können.

Betrachtet wird der Unterschied zwischen der miss rate für den Untersucher und der miss rate für die Promovendin bezogen auf die Koloskopie ohne Buscopan® und die Koloskopie unter Prämedikation mit Buscopan® im Wilcoxon-Test.

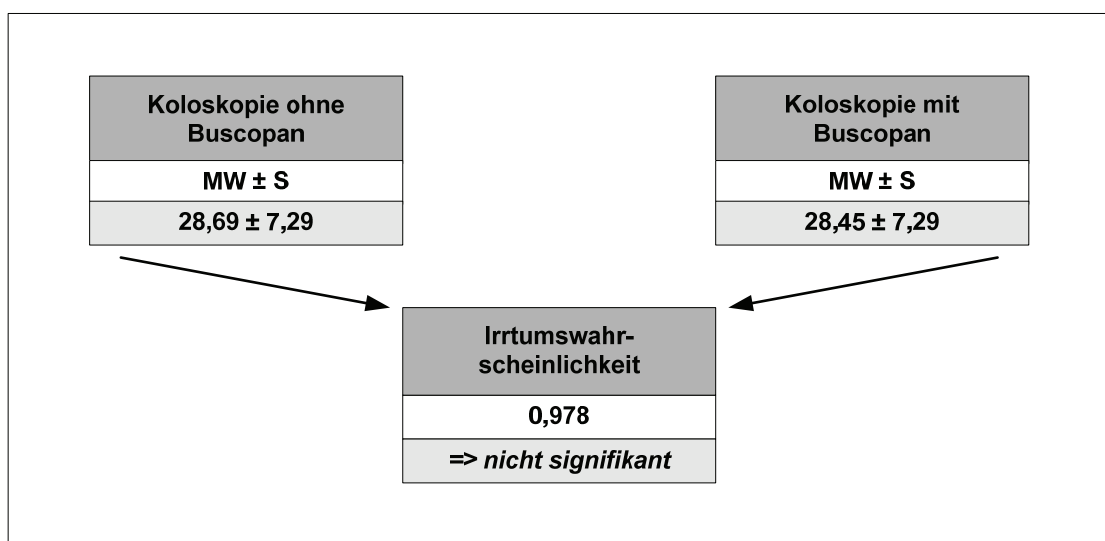


Abbildung 4: Explorativer Vergleich des Mittelwertes koloskopisch nachgewiesener Polypatrappen; Untersucher: Arzt; Wilcoxon-Test; Werte $p < 0,05$ gelten statistisch als signifikant

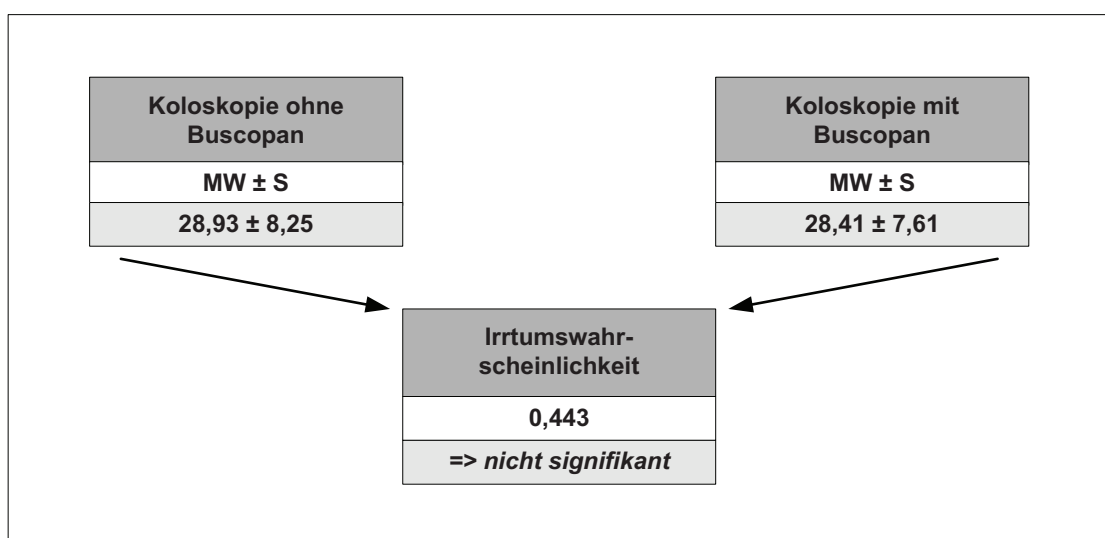


Abbildung 5: Explorativer Vergleich des Mittelwertes koloskopisch nachgewiesener Polypatrappen; Betrachter: Promovendin; Wilcoxon-Test; Werte $p < 0,05$ gelten statistisch als signifikant

Das Ergebnis zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen der miss rate des Untersuchers ($p=0,978$) und der miss rate der Promovendin ($p=0,443$) (vgl. Abbildung 4 und Abbildung 5).

Auch der Vergleich der miss rates zwischen Untersucher und Promovendin ergab sowohl für die Koloskopie ohne Buscopan® ($p=0,893$) als auch mit Buscopan® ($p=0,811$) keinen signifikanten Unterschied (vgl. Abbildung 6 und Abbildung 7).

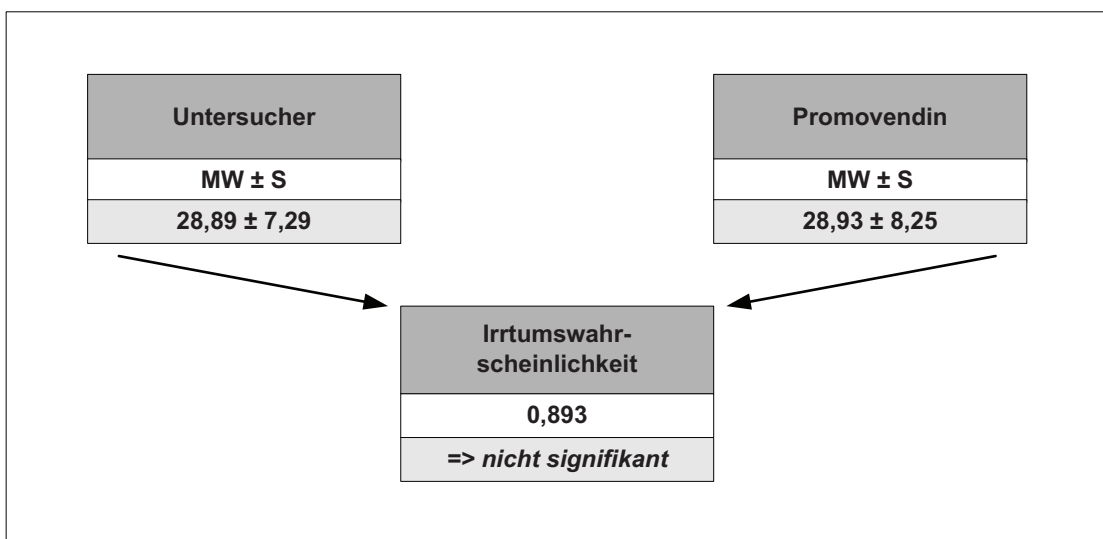


Abbildung 6: Explorativer Vergleich des Mittelwertes koloskopisch nachgewiesener Polypatrappen für die Koloskopie ohne Buscopan® zwischen Untersucher (Arzt) und Promovendin; Wilcoxon-Test; Werte $p<0,05$ gelten als statistisch signifikant

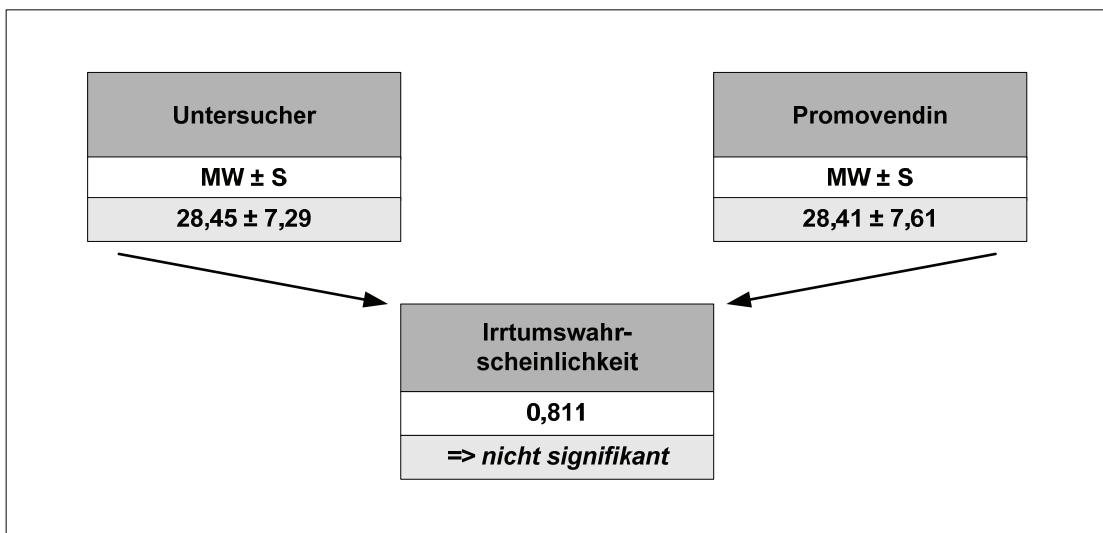


Abbildung 7: Explorativer Vergleich des Mittelwertes koloskopisch nachgewiesener Polypatrappen für die Koloskopie mit Buscopan® zwischen Untersucher (Arzt) und Promovendin; Wilcoxon-Test; Werte $p<0,05$ gelten statistisch als signifikant

Ebenfalls nicht signifikant ist der Unterschied der Inspektionszeiten des Untersuchers ($p=0,446$) bei beiden Untersuchungen (vgl. Abbildung 8).

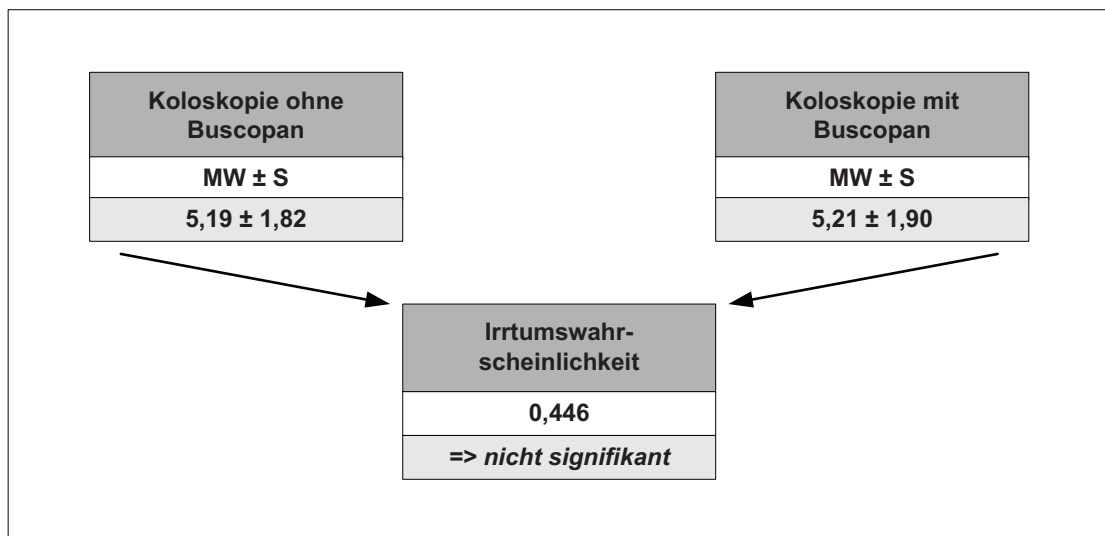


Abbildung 8: Explorativer Vergleich des Mittelwertes der Inspektionszeiten für die Koloskopie ohne Buscopan® und mit Buscopan®; Untersucher: Arzt; Wilcoxon-Test; Werte $p < 0,05$ gelten statistisch als signifikant

Zusätzlich betrachteten wir separat die Gruppe von Patienten ($n=7$), die bei der Untersuchung ohne Buscopan® die längste Inspektionszeit aufwies (Inspektionszeit $>7,00$ min) (vgl. Tabelle 1). Bei diesen konkreten Beispielen gingen wir davon aus, daß die verhältnismäßig langen Untersuchungszeiten durch besonders schwere Inspektionsbedingungen während der Koloskopie verursacht worden waren. Das Ergebnis zeigte, daß die Gabe von Buscopan® die Inspektionszeit in dieser Gruppe nicht signifikant senken konnte ($p=0,446$).

Anzahl Patienten	Nummer	Inspektionszeit ohne Buscopan®	Inspektionszeit mit Buscopan®
1	7294	7,00 min	5,40 min
2	7296	7,00 min	7,30 min
3	7308	7,00 min	8,10 min
4	7316	7,40 min	9,30 min
5	7321	7,50 min	7,20 min
6	7352	7,20 min	5,00 min
7	7360	11,00 min	7,00 min
Summe		54,10 min	49,30 min

Tabelle 1: Patienten mit Inspektionszeiten $>7,00$ min

Ebenfalls separat wurde die Gruppe von Patienten ($n=6$) analysiert, bei denen die Koloskopie ohne Buscopan® die höchste miss rate aufwies (miss rate $>20,0\%$) (vgl.

Tabelle 2). Auch hier wollten wir überprüfen, ob diese ausgewählte Patientengruppe mit besonders schlechten miss rates von einem Einsatz mit Buscopan® profitiert. Aber auch in dieser Gruppe konnte die Gabe von Buscopan® die miss rate nicht signifikant senken (p=0,500).

Anzahl Patienten	Nummer	miss rate ohne Buscopan®	miss rate mit Buscopan®
1	7287	40,0%	20,0%
2	7316	23,0%	23,0%
3	7339	21,9%	3,1%
4	7344	20,0%	6,7%
5	7359	42,4%	24,4%
6	7360	31,8%	53,1%
Summe		30,0%	21,7%

Tabelle 2: Patienten mit einer miss rate >20,0 %

3.1.4 Graphische Darstellung der Buscopan®-Studie

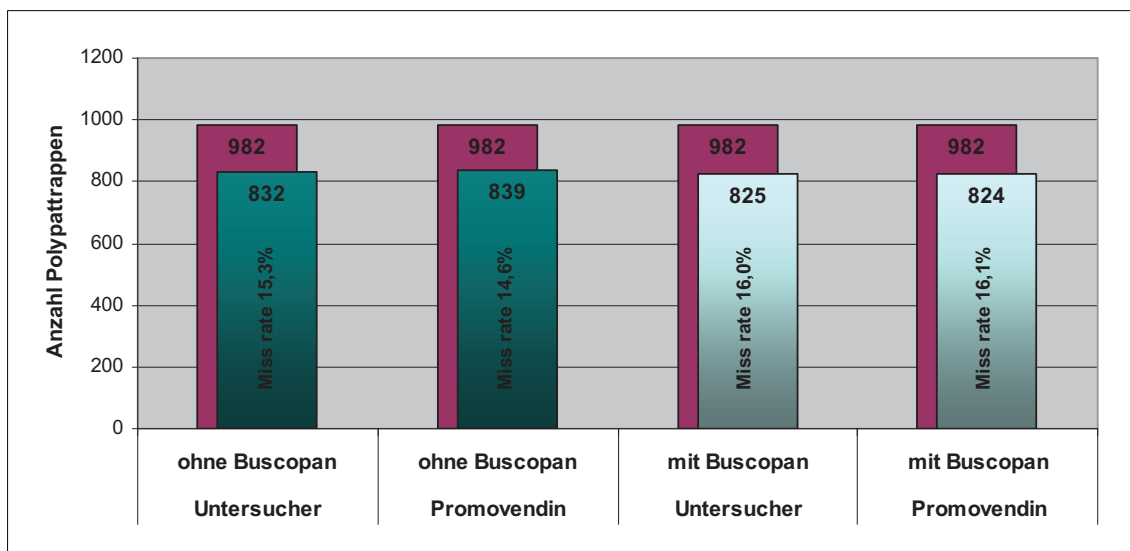


Abbildung 9: Ausgesetzte (rot) versus endoskopisch nachgewiesene Polypattrappen für Koloskopie ohne Buscopan® (dunkelgrün) und Koloskopie mit Buscopan® (hellgrün); Untersucher (Arzt) und Betrachter (Promovendin)

3.2 Ergebnisse der Koloskop-Vergleichsstudie

Bei der Koloskop-Vergleichsstudie wurden bei 28 Patienten insgesamt 684 Polypattrappen unterschiedlicher Größe freigesetzt. Dabei handelte es sich um 500 Attrappen mit einer Größe von 4 mm und um 184 Attrappen mit einer Größe von

1 cm. Die Quelldaten und die graphischen Darstellungen für die nachfolgenden Untersuchungen sind im Anhang zu finden (vgl. Tabelle 10 und Tabelle 11 im Anhang).

3.2.1 Untersucher: Arzt

Bei der Koloskopie mit dem Videokoloskop sind vom Untersucher insgesamt 96 von 684 ausgesetzten Attrappen übersehen worden. Dies entspricht einer miss rate von 14,0%. Von den unentdeckten Attrappen entfällt der verhältnismäßig größere Anteil mit 82 von 500 auf die 4 mm Polypattrappen, was einer miss rate von 16,4% entspricht. Lediglich 14 der 1 cm Polypattrappen blieben unentdeckt, was einer miss rate von 7,6% entspricht.

Bei der Untersuchung mit dem Fiberendoskop mit Bildwandler wurden vom Untersucher insgesamt 127 von 684 Polypattrappen nicht aufgefunden. Die miss rate beträgt dadurch 18,6%. Dabei handelt es sich um 110 von 500 nicht entdeckten 4 mm Polypattrappen. Dies entspricht einer miss rate von 22,0%. Weitere 17 von 184 nicht entdeckter Attrappen wiesen eine Größe von 1 cm auf. Dies führt zu einer miss rate von 9,2%.

Bei der Koloskopie mit dem Fiberendoskop ohne Bildwandler wurden vom Untersucher insgesamt 152 von 684 Polypattrappen übersehen, welches zu einer miss rate von 22,2% führt. Dabei wurden bei den 4 mm Attrappen 135 von 500 nicht aufgefunden. Dies entspricht einer miss rate von 27,0%. Bei den 1 cm Attrappen wurden 17 von 184 Stück nicht entdeckt, welches einer miss rate von 9,2% entspricht.

3.2.2 Betrachter: Promovendin

Von der Promovendin sind mit dem Videokoloskop insgesamt 90 von 684 Polypattrappen nicht entdeckt worden. Dies entspricht einer miss rate von 13,2%. Davon entfallen 78 von 500 Attrappen auf die 4 mm Polypattrappen. Dies entspricht einer miss rate von 15,6%. Dabei handelt es sich um 12 von 184 Attrappen mit einer Größe von 1 cm, welches zu einer miss rate von 6,5% führt.

Bei der Koloskopie mit dem Fiberendoskop mit Bildwandler sind von der Promovendin insgesamt 133 von insgesamt 684 Attrappen übersehen worden. Dies entspricht einer miss rate von 19,4%. Dabei wurden 115 von 500 der ausgesetzten 4 mm Attrappen übersehen, was zu einer miss rate von 23,0% führt. Außerdem wurden 18 von 184 der 1 cm Attrappen übersehen. Dies entspricht einer miss rate von 9,8%.

Bei der Untersuchung mit dem Fiberendoskop ohne Bildwandler waren keine Videoaufzeichnungen möglich, so daß auch keine Werte durch die Promovendin ermittelt werden konnten.

3.2.3 Auswertung der Koloskop-Vergleichsstudie

Im folgenden Teil der Arbeit wird statistisch ermittelt, ob die Entwicklung des Videokoloskops als Fortschritt zum Fiberendoskop zu einer signifikant verbesserten miss rate von Polypattrappen führt.

Attrappen: 4 mm; Untersucher: Arzt

Für die 4 mm Polypattrappen ergab sich für den Arzt im Vergleich aller drei Geräte bezogen auf die miss rate im Friedman-Test, ein signifikanter Unterschied von $p=0,050$ (vgl. Abbildung 10).

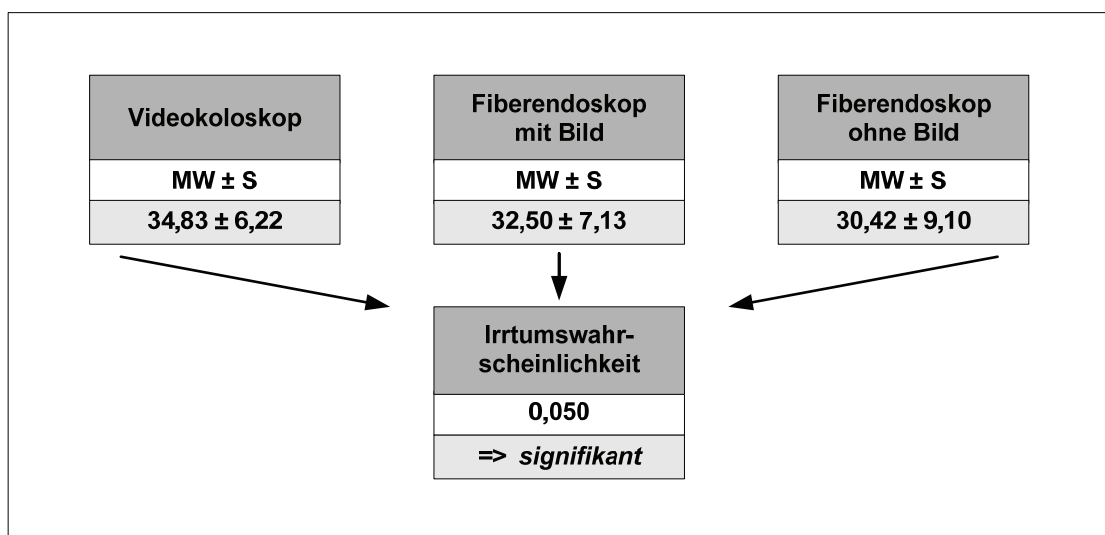


Abbildung 10: Explorativer Vergleich des Mittelwertes koloskopisch nachgewiesener Polypattrappen bei Videokoloskop, Fiberendoskop mit Bild und Fiberendoskop ohne Bild, Untersucher: Arzt; Friedman-Test; Werte $p < 0,05$ gelten statistisch als signifikant

Um die Unterschiede zwischen den einzelnen Geräten noch genauer herauszuarbeiten, führten wir einen Paarvergleich mittels Wilcoxon-Test durch (vgl. Abbildung 11).

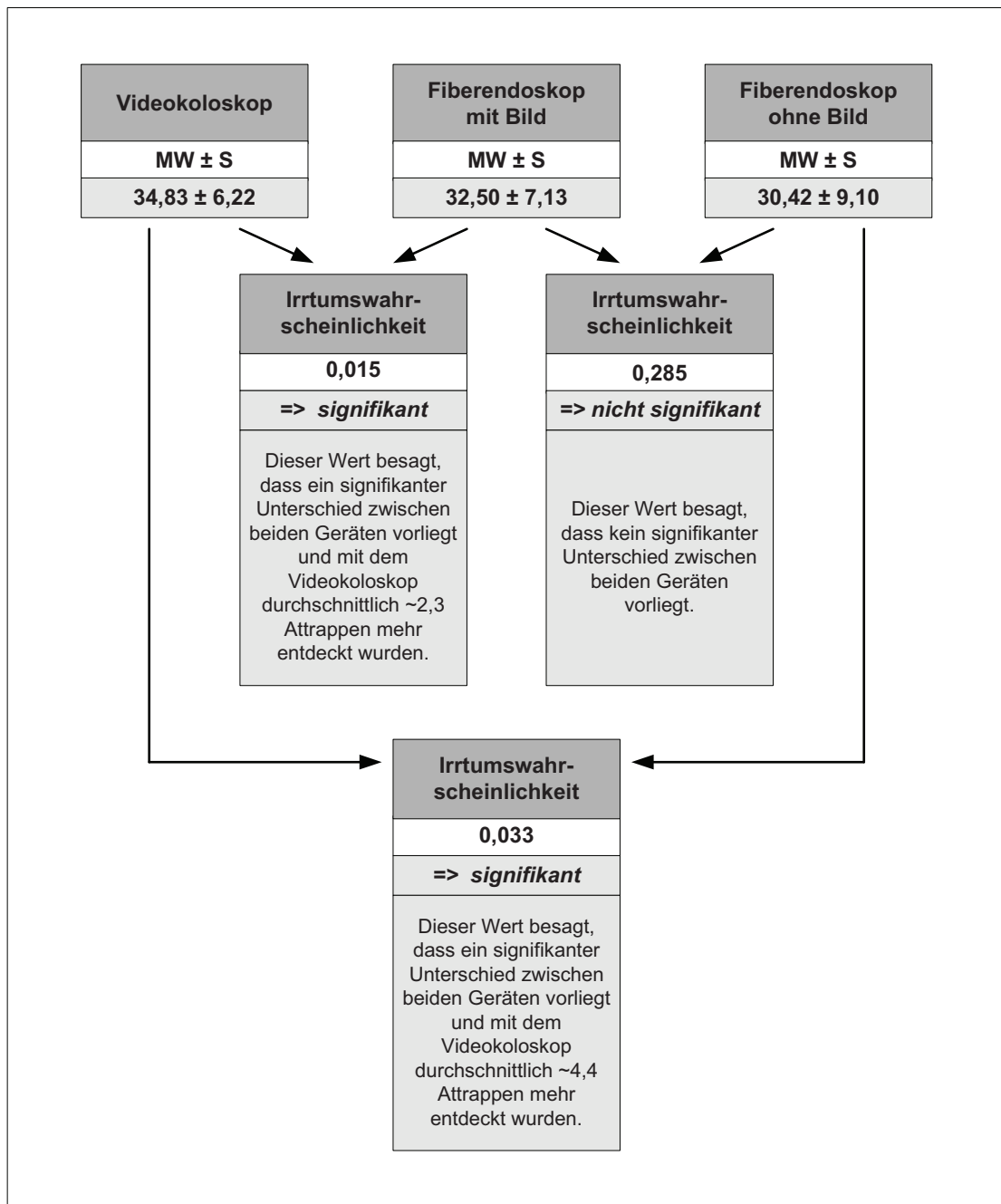


Abbildung 11: Explorativer Vergleich des Mittelwertes koloskopisch nachgewiesener Polypattrappen bei Videokoloskop, Fiberendoskop mit Bild und Fiberendoskop ohne Bild; Untersucher: Arzt; Wilcoxon-Test; Werte $p < 0,05$ gelten statistisch als signifikant

Dabei ergab sich eine signifikant bessere miss rate für das Videokoloskop gegenüber dem Fiberendoskop mit Bildwandler ($p=0,015$).

Auch im Vergleich zwischen Videokoloskop und Fiberendoskop ohne Bildwandler erzielte das Videokoloskop eine signifikant bessere miss rate ($p=0,033$). Der Unterschied zwischen dem Fiberendoskop mit Bildwandler und ohne Bildwandler stellte sich hingegen als nicht signifikant heraus ($p=0,285$).

Attrappen: 4 mm; Betrachter: Promovendin

Für die Promovendin konnte nur der Vergleich zwischen dem Videokoloskop und dem Fiberendoskop mit Bildwandler ermittelt werden, da bei der Untersuchung mit dem Fiberendoskop ohne Bildwandler keine Videoaufzeichnungen realisierbar waren. Dabei ergibt sich im Wilcoxon-Test eine signifikant bessere miss rate für das Videokoloskop im Vergleich zum Fiberendoskop mit Bildwandler ($p=0,035$) (vgl. Abbildung 12).

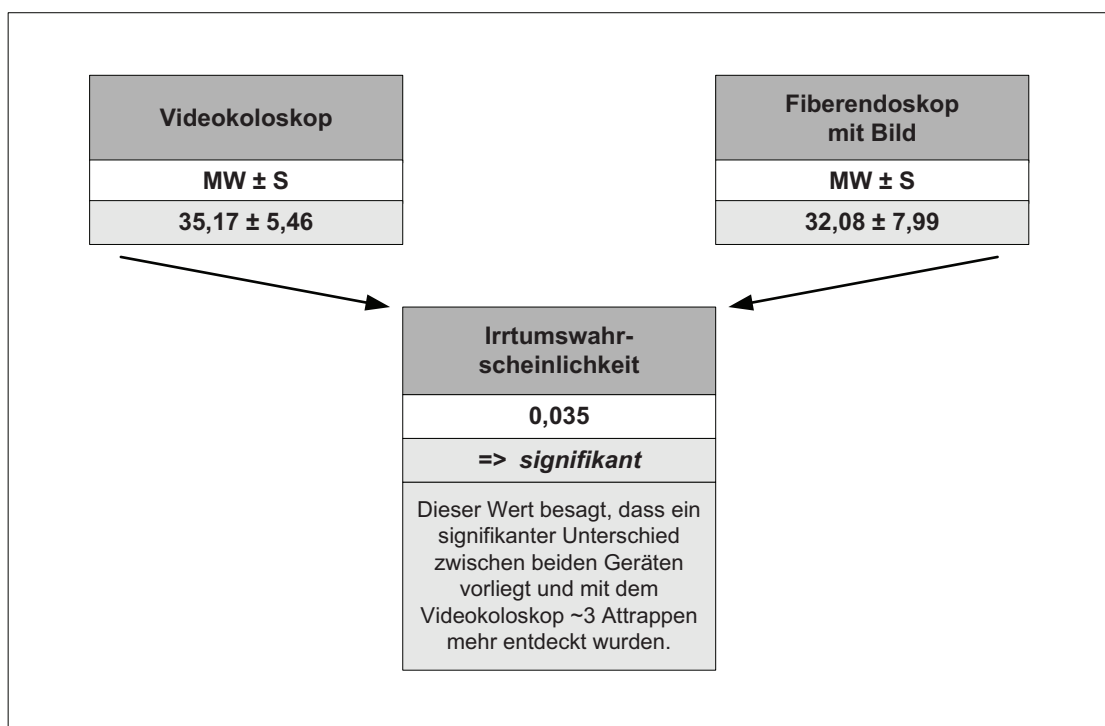


Abbildung 12: Explorativer Vergleich des Mittelwertes koloskopisch nachgewiesener Polypattrappen bei Videokoloskop und Fiberendoskop mit Bild; Betrachter: Promovendin; Wilcoxon; Werte $p<0,05$ gelten statistisch als signifikant

Attrappen: 1 cm; Untersucher: Arzt

Bei den 1 cm Polypattrappen ergab sich für den Untersucher im Vergleich aller drei Geräte im Friedman-Test kein signifikanter Unterschied ($p=0,518$) (vgl. Abbildung 13). Somit erübrigte sich eine weitere Testung im Wilcoxon-Test.

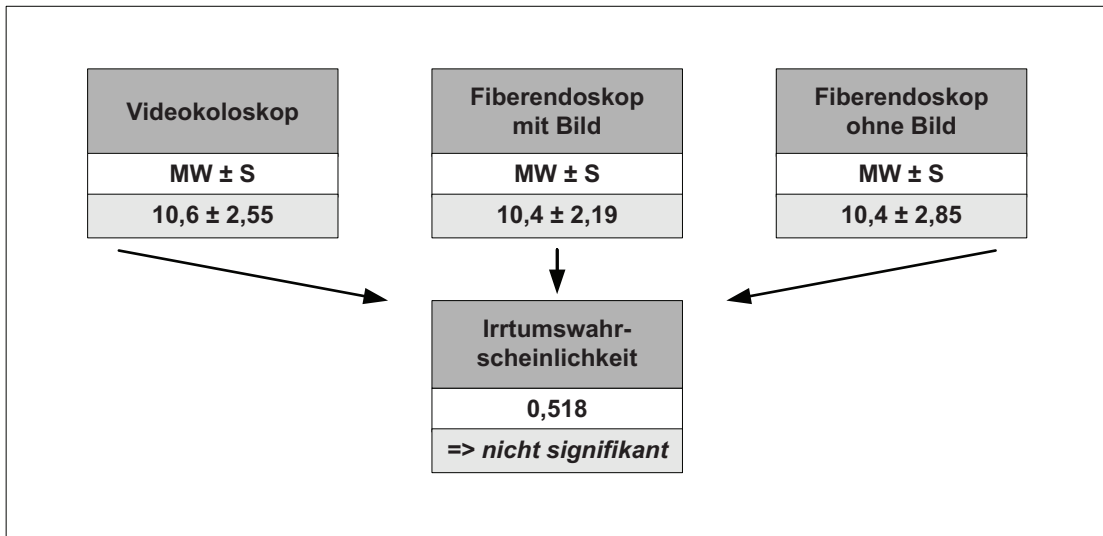


Abbildung 13: Explorativer Vergleich des Mittelwertes koloskopisch nachgewiesener Polypattrappen bei Videokoloskop, Fiberendoskop mit Bild und Fiberendoskop ohne Bild; Untersucher: Arzt; Friedman-Test; Werte $p < 0,05$ gelten statistisch als signifikant

Attrappen: 1 cm; Betrachter: Promovendin

Auch hier konnte nur der Vergleich zwischen dem Videokoloskop und dem Fiberendoskop mit Bildwandler durchgeführt werden. Der Unterschied fiel ebenfalls nicht signifikant aus ($p=0,482$) (vgl. Abbildung 14).

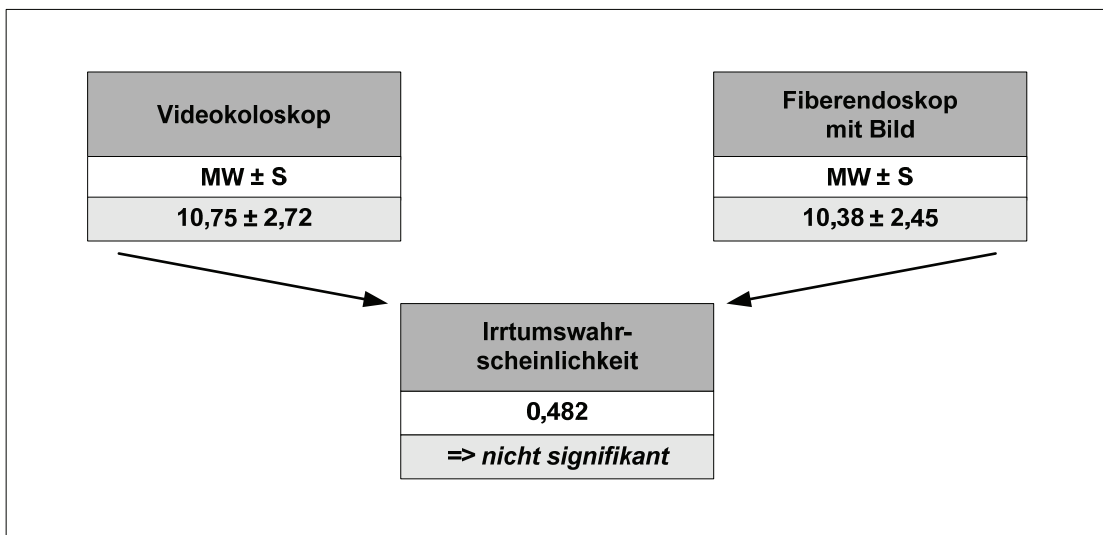


Abbildung 14: Explorativer Vergleich des Mittelwertes koloskopisch nachgewiesener Polypattrappen bei Videokoloskop und Fiberendoskop mit Bild; Betrachter: Promovendin; Wilcoxon-Test; Werte $p < 0,05$ gelten statistisch als signifikant

Anschließend wurde noch die miss rate des Untersuchers mit der miss rate der Promovendin verglichen. Diese ist sowohl beim Videokoloskop ($p=0,877$ für 4 mm

Attrappen und $p=0,414$ für 1 cm Attrappen) (vgl. Abbildung 15 und Abbildung 16) als auch beim Fiberoendoskop mit Bildwandler ($p=0,874$ für 4 mm Attrappen und $p=0,739$ für 1 cm Attrappen) (vgl. Abbildung 17 und Abbildung 18) nicht signifikant.

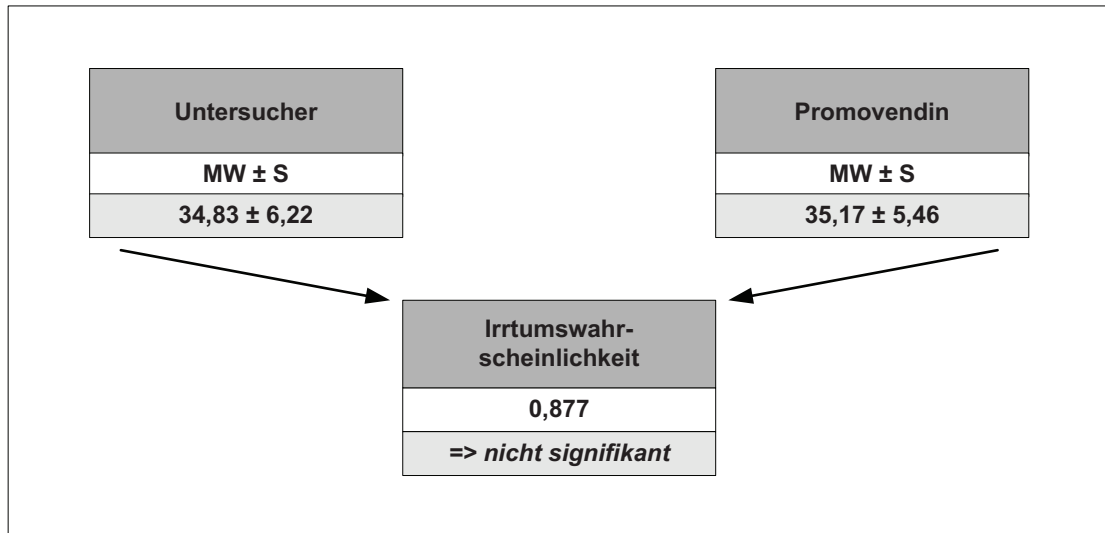


Abbildung 15: Explorativer Vergleich des Mittelwertes koloskopisch nachgewiesener 4 mm Polypattrappen beim Videokoloskop; Untersucher (Arzt) versus Promovendin; Wilcoxon-Test; Werte $p<0,05$ gelten statistisch als signifikant

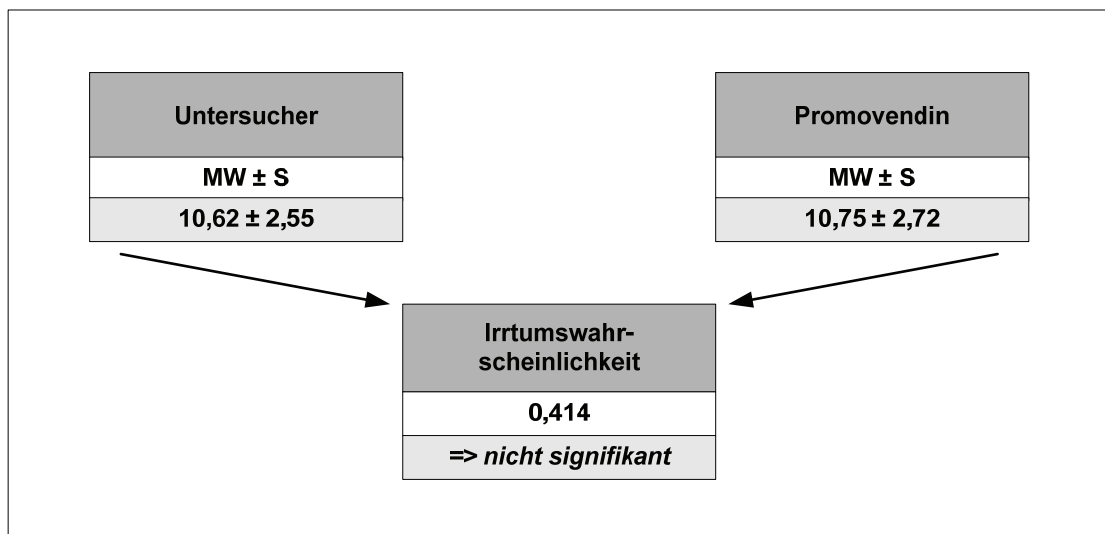


Abbildung 16: Explorativer Vergleich des Mittelwertes koloskopisch nachgewiesener 1 cm Polypattrappen beim Videokoloskop; Untersucher (Arzt) versus Promovendin; Wilcoxon-Test; Werte $p<0,05$ gelten statistisch als signifikant

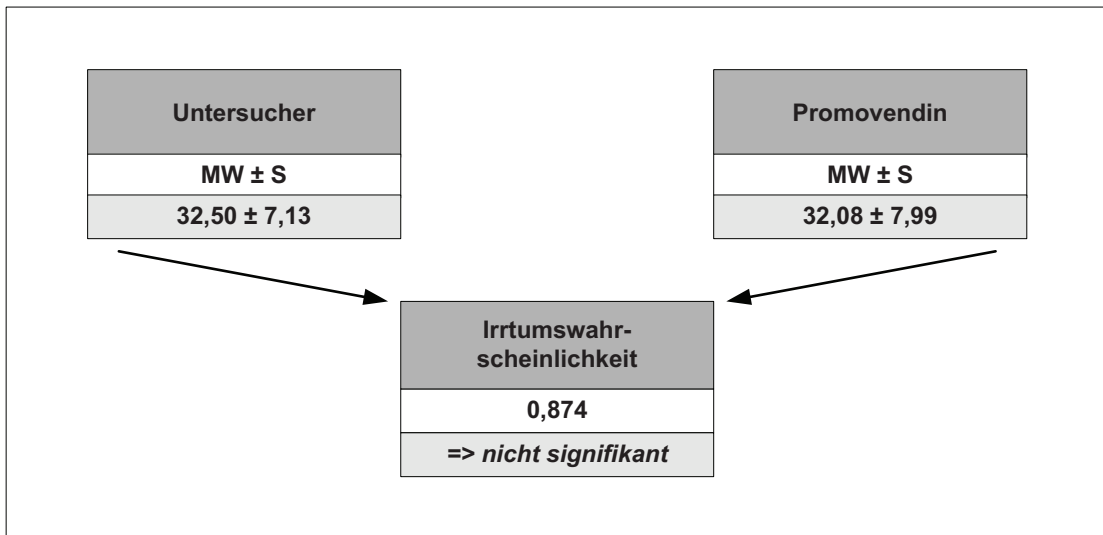


Abbildung 17: Explorativer Vergleich des Mittelwertes koloskopisch nachgewiesener 4 mm Polypattrappen beim Fiberendoskop mit Bild; Untersucher (Arzt) versus Promovendin; Wilcoxon-Test; Werte $p < 0,05$ gelten statistisch als signifikant

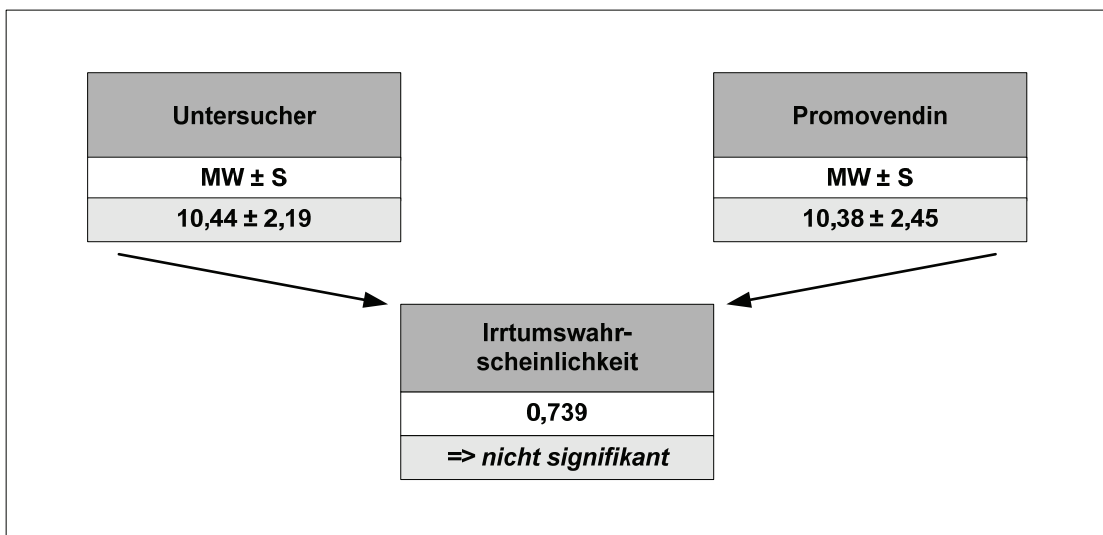


Abbildung 18: Explorativer Vergleich des Mittelwertes koloskopisch nachgewiesener 1 cm Polypattrappen beim Fiberendoskop mit Bild; Untersucher (Arzt) versus Promovendin; Wilcoxon-Test; Werte $p < 0,05$ gelten statistisch als signifikant

3.2.4 Graphische Darstellung der Koloskop-Vergleichsstudie

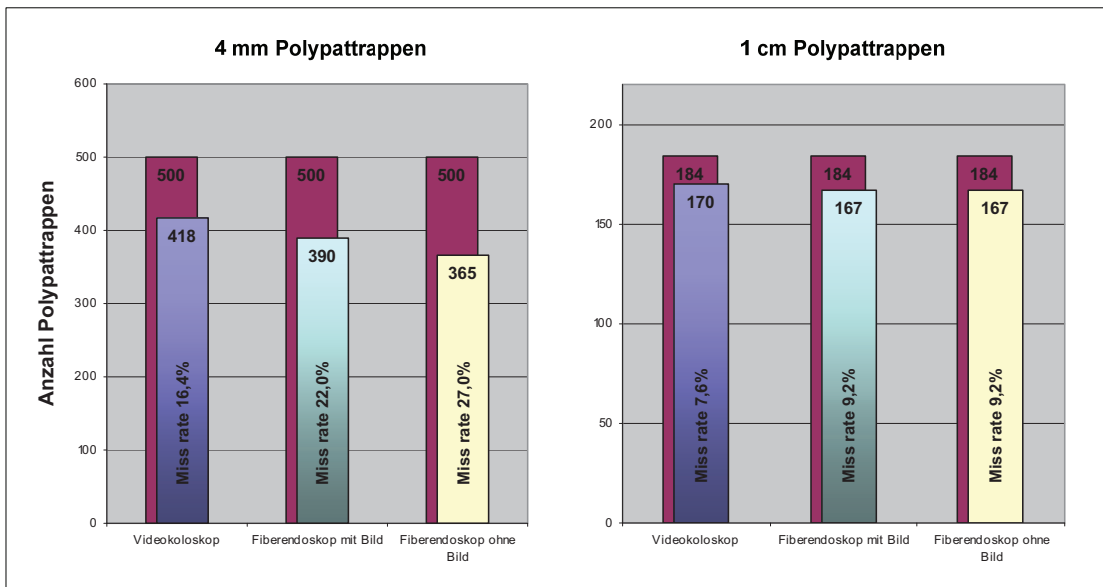


Abbildung 19: Ausgesetzte (rot) versus endoskopisch nachgewiesene 4 mm und 1 cm Polypstrappen; Untersucher: Arzt

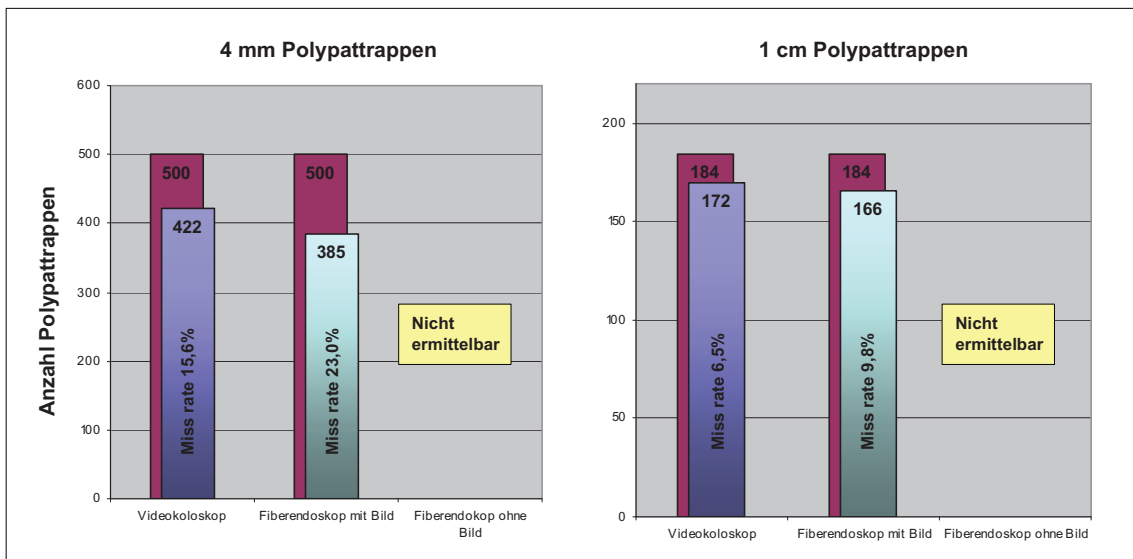


Abbildung 20: Ausgesetzte (rot) versus endoskopisch nachgewiesene 4 mm und 1 cm Polypstrappen; Betrachter: Promovendin

4 Diskussion

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit im Hinblick auf ihre medizinische und wissenschaftliche Bedeutung diskutiert.

4.1 Adenom-Karzinom Sequenz

Bis zu 90% der Kolorektalen Karzinome entwickeln sich aus benignen Darmadenomen. Als Ursache dafür werden aufeinanderfolgende Genmutationen an der Darmmucosa angesehen, wie z.B. die DNA Methylierung, APC- und p53-Mutationen, Aktivierung des K-ras Oncogenes und die Mikrosatelliteninstabilität. Diese Mechanismen führen zum Verlust der natürlichen Wachstumshemmung der einzelnen Mucosazelle. Jedoch bedarf es einer gewissen Anzahl von Mutationen bis es zuerst zur Entwicklung eines benignen Schleimhauttumors, eines Adenoms, und schließlich zu einer malignen Entartung, einem Karzinom, kommt (19, 20, 21).

Der gesamte Prozeß der Entartung beträgt mindestens 5 Jahre, durchschnittlich aber 10-15 Jahre. Extremwerte einer Adenom-Karzinom Sequenz von >20 Jahren sind in der Literatur zu finden. Die Patienten sind in der Regel älter als 50 Jahre (Mittelwert 58 ± 1 Jahre). Als Ausnahmen gelten Menschen mit angeborenen Gendefekten oder Menschen mit einem familiären Risiko; hier weisen bereits junge Menschen zum Teil hunderte, gar tausende von Adenomen auf. Bei den Betroffenen kommt es bereits mit 27 ± 1 Jahren zur Entwicklung von Adenomen und mit 39 ± 1 Jahren zur Ausbildung von Karzinomen (8, 19, 20, 21). Hinzuzufügen ist auch, daß nicht alle Adenome bei den Betroffenen entarten und sogar nach Jahrzehnten noch benigne weiterwachsen können. Diese Beobachtung zeigt, daß die Adenom-Karzinom Sequenz nicht als obligate Entwicklung anzusehen ist (22, 23, 24, 25).

4.1.1 Größe und Entartungshäufigkeit

Bei den Adenomen unterscheidet man je nach Wachstumsform ungestielte (breitbasige= sessile oder kuppige= papuläre) und gestielte (pedunculäre, taillierte) Adenome. Bei klinischen Untersuchungen waren circa 60 Prozent der entdeckten Läsionen kleine Adenome mit einer Größe <1 cm. 20-25% hatten eine Größe zwischen 1-2 cm und nur 15-20 % betrafen Adenome >2 cm (26, 27).

Es besteht ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Adenomgröße und der Wahrscheinlichkeit der karzinomatösen Entartung. Bei Adenomen mit einer Größe <1 cm konnte nachgewiesen werden, daß circa 1% der Adenome maligne entartet. Bei einer Größe von 1-2 cm wird von einem Entartungsrisiko von rund 10% berichtet und schließlich bei einer Größe von >2 cm entwickelt sich zu fast 50% aus einem gutartigen Adenom ein Karzinom (26).

4.1.2 Histopathologie und Entartungsrisiko

Histologisch erfolgt eine Unterteilung der Adenome in tubuläre, tubulovillöse (Intermediärtyp) und villöse Adenome. In der Studie von Muto et al. zeigte sich, daß 75% der benignen Adenome als tubuläre Adenome klassifiziert wurden und 15% als tubulovillöser Intermediärtyp. Lediglich 10% entfielen auf villöse Adenome (26). Diese Prozentzahlen entsprechen den Ergebnisse anderer Studien (28, 29, 30, 31, 32)

Die Entartungsrate von tubulären Adenomen <1 cm ist mit 5% gering, während sie bei villösen Adenomen <1 cm mit 40 % viel höher ausfällt. Beim Intermediärtyp ebenfalls <1 cm beträgt sie 22%. Bei einer Adenomgröße zwischen 1-2 cm zeigen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Malignitätsrisikos bei allen drei histologischen Formen. Erst bei einer Adenomgröße >2 cm zeigt sich ein signifikant größeres Malignitätsrisiko für villöse Adenome gegenüber tubulären Adenomen (26, 33, 34).

4.1.3 Fazit

Wie bereits beschrieben, ist das Entartungsrisiko von tubulären Adenomen bei einer Adenomgröße <1 cm zwar viel geringer als bei villösen Adenomen der gleichen Größe, jedoch weisen 75% aller aufgefundenen Adenome die tubuläre Wachstumsform auf. Daher steht bezüglich des malignen Potentials eines Adenoms nicht die histologische Wachstumsform, sondern wesentlich die Größe im Vordergrund.

In unserer Studie führten wir die Untersuchungen mit Polypattrappen einer Größe von 1 cm und 4 mm durch. Die großen Polypattrappen von 1 cm wählten wir, da das

Entartungsrisiko mit 10% relativ hoch liegt. Die Größe von 4 mm bei den Polypattrappen wählten wir, da sie der Mehrzahl der aufgefundenen Polypen bei klinischen Untersuchungen entsprach (26, 35, 36, 37).

4.2 Diagnostik von Kolonneoplasien

4.2.1 Koloskopie

Die Koloskopie ist die Screening-Methode der Wahl bei der Suche nach Adenomen und Karzinomen des gesamten Kolons (26, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45). Vor der Koloskopie ist die digitale rektale Untersuchung obligat. Dadurch können bereits Stenosen im Analkanal oder Blutungen diagnostiziert werden. Anschließend sollte eine hohe Koloskopie, d.h. ein Vorschieben des Koloskops bis zum Zaekum angestrebt werden. Das Erreichen des Zaekums sollte bei 95% der durchgeführten Koloskopien möglich sein. Kleine Polypen mit einer Kuppengröße <5 mm sollten biopsiert werden, während größere Polypen >5 mm komplett mit der Schlinge abgetragen werden. Die Koloskopie sollte ab dem 55 Lebensjahr durchgeführt werden (46). In der gängigen Literatur wird die Sensitivität der Koloskopie bei Polypen >1 cm zwischen 80-100%, in einigen Studien sogar mit 100% beschrieben (47, 48, 49). Die anerkannteste Studie von Rex et al. 1997 ermittelte für Polypen >1 cm eine Sensitivität von 94% (16). Für diminutive Polypen <5 mm liegt die Sensitivität immer noch bei 73%. Dies ergibt eine Gesamtsensitivität für Polypen aller Größen von 76%.

4.2.2 Hämokkult-Test

Ab dem 50. Lebensjahr wird bei allen asymptomatischen Patienten der fäkale okkulte Bluttest (FOBT), oder auch Hämokkult-Test genannt, empfohlen. In mehreren großen, randomisierten Studien konnte gezeigt werden, daß der Nachweis von okkultem Blut im Stuhl die Diagnostik des Kolorektalen Karzinoms begünstigt und somit die Inzidenzrate senkt. Bei testpositiven Patienten ist eine komplette Koloskopie mit Polypektomie obligat. Somit kann mit dem Hämokkult-Test die Mortalität durch das Kolorektale Karzinom um 15 - 33% gesenkt werden (7, 50, 51, 52, 53).

Eine dieser Studien ist die Minnesota Colon Control Study mit einer Laufzeit über 18 Jahre. Dabei wurden 46.551 Personen im Alter von 50 bis 80 Jahren einer jährlichen oder einer zweijährlichen Stuhltestung unterzogen. Parallel dazu wurde eine Kontrollgruppe beobachtet, die an keinen Stuhluntersuchungen teilnahm. Sobald bei den Teilnehmern der ersten beiden Gruppen ein Stuhltest positiv ausfiel, folgte eine komplette Koloskopie. Die auftretenden Kolorektalen Karzinome und daraus folgende Todesfälle wurden registriert. Im Laufe der 18-jährigen Überwachungsphase wurden 1359 Fälle von Kolorektalen Karzinomen gezählt. Dabei traten 417 Karzinome in der jährlich untersuchten Gruppe, 435 bei der zweijährlich durchgeführten Testung und 507 in der Kontrollgruppe auf. Für die Patienten, die den Hämokkult-Test durchgeführt hatten, ergab dies eine Sensitivität von 63% und eine Mortalitätsenkung bis zu 33%. Im Vergleich zur Koloskopie mit einer Sensitivität zwischen 73-100% stellt der Hämokkult -Test keine Alternative dar (54).

Weitere Schwächen des Tests gehen aus der Beobachtung hervor, daß nur 2/3 der Kolorektalen Karzinome überhaupt bluten (55, 56). Bei positivem Testergebnis ist zwingend eine komplette Koloskopie erforderlich, um Polypen als Blutungsquelle entdecken und beseitigen zu können (57). Weiterhin ist beschrieben, daß die Ernährung als auch diverse Medikamente zu falschpositiven Testergebnissen führen können (17).

4.2.3 Sigmoidoskopie

Ein weiteres Verfahren stellt die Sigmoidoskopie dar. Dieses Verfahren umfasst lediglich die endoskopische Inspektion des Rektums und des Kolon sigmoideum. Es gilt als weniger aufwendig und kostengünstiger. Die Sensitivität liegt bei 70,3% (58). Ergebnisse zahlreicher Studien haben ergeben, daß die Sigmoidoskopie als Screening-Untersuchung im Alter von 55 Jahren die Inzidenz Kolorektaler Karzinome um 14% senkt und folglich die Mortalität um 16% reduziert (12, 21, 29, 59). Sie erreicht damit nicht die diagnostische Effektivität der Koloskopie.

Diese Daten können dadurch auch nur gering verbessert werden, daß die Sigmoidoskopie mit dem Hämokkult-Test kombiniert wird. Dazu wurde bei ausgewählten Patienten im Alter zwischen 60 und 85 alle 6 Jahre eine

Sigmoidoskopie mit dem Hämokkult-Test kombiniert, durchgeführt. Dabei wurde die Inzidenz des Kolorektalen Karzinoms um 60% gesenkt und die Mortalität um 80% reduziert (30). Dadurch erhöht sich auch die Sensitivität auf 75,8% (58).

Nachteilig ist, daß durch die Sigmoidoskopie die Läsionen oberhalb des Kolon sigmoideum unentdeckt bleiben, die immerhin zur Hälfte zum Kolorektalen Karzinom beitragen (60). Folglich zieht ein positiver Befund in der Sigmoidoskopie zwingend eine komplette Koloskopie nach sich. Auch ist nachgewiesen worden, daß bei distalen Läsionen ein erhöhtes Risiko auch für Läsionen in den proximalen Kolonabschnitten besteht (15). Zudem ist beschrieben, daß bei 46% der Patienten mit proximalen Läsionen keine distalen Pathologien auftraten (61). Diese Patienten wären mit einer Sigmoidoskopie als falsch negativ diagnostiziert worden.

4.2.4 Kolondoppelkontrasteinlauf

Der Kolondoppelkontrast ist eine weitere mögliche Alternative zur Koloskopie. In einer Studie wurde diese Methodik hinsichtlich der Effizienz bei der Überwachung erneut auftretender Polypen nach Polypektomien überprüft (62). Dazu wurden 580 Patienten im Rahmen eines Überwachungsprogramms nach vorangegangener Polypektomie sowohl koloskopiert als auch mit einem Röntgenkontrasteinlauf untersucht. Insgesamt fanden 862 solcher Doppeluntersuchungen statt. Im Ergebnis zeigte sich, daß bei der Röntgenuntersuchung nur 39% der Polypen entdeckt wurden, die koloskopisch nachgewiesen werden konnten. Vor allem Polypen <5 mm wurden nur zu 32% radiologisch erkannt, bei Polypen >1 cm Größe betrug die Erkennungsrate 48%. Ferner wurden bei 139 Fällen, in denen bei der Röntgenuntersuchung ein Polyp vermutet wurde, nur 19 nach koloskopischer Abklärung bestätigt. Ähnliche Ergebnisse konnten in anderen Studien bestätigt werden (3, 63, 64, 65). Die Koloskopie ist nicht nur in der Nachuntersuchung nach Polypektomien, sondern auch als Screening die effektivere und sensitivere Untersuchungsmethode. Außerdem ist der Patient bei den Kolondoppelkontrast-Aufnahmen zusätzlich einer Röntgenstrahlung ausgesetzt.

4.2.5 Polymerasekettenreaktion (PCR)

Als neue Methode gilt ein Verfahren bei dem mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) kleinste Mengen an DNA durch Vervielfältigung (Amplifikation) nachgewiesen werden. Dabei wird die pathologische DNA aus kleinsten Abschnitten der Tumorzellen im Darmsekret gewonnen und auf Mutationen untersucht. Dazu zählen folgende Genmutationen (APC-, K-ras- und p53-Gen). Die jetzige Sensitivität des DNA-Testes beläuft sich auf nur 70%. Zudem gibt es derzeit noch keinen Test, der alle Mutationen erfassen kann, so daß die Patienten nicht erkannt werden, die über seltene sporadische Mutationen verfügen. Aus diesem Grunde kann auch der DNA-Test die Koloskopie nicht ersetzen (66, 67, 68).

4.2.6 Virtuelle Koloskopie

Mit der virtuellen Koloskopie existiert ein weiteres Untersuchungsverfahren, mit dem bislang noch keine eindeutige Überlegenheit gegenüber der Koloskopie nachgewiesen werden konnte. Bei diesem Verfahren wird mit Hilfe der Mehrschichtcomputertomographie das Kolon virtuell aufgearbeitet. Polypen und Tumore mit einer Größe von ≥ 1 cm konnten in 100% der Fälle erkannt werden. Bei einer Größe von 5-9 mm waren es noch 96% und bei Polypen ≤ 5 mm immer noch 94% (69). In anderen Studien betrug die Sensitivität bei der Erkennung von Polypen ≥ 1 cm 90-100%, bei Polypen zwischen 5 mm und 1 cm nur noch 70-80% und bei Polypen ≤ 5 mm sogar nur noch 50-60% (20, 70). Es bedarf weiterer Untersuchungen an größeren Kollektiven, um die virtuelle Koloskopie bezüglich ihrer Effizienz bei der Polypensuche einzuordnen.

Die aufwendige Darmvorbereitung ist bei beiden Untersuchungen gleich, da bei der virtuellen Koloskopie fälschlicherweise Kotrückstände für Polypen gehalten werden können. Zudem werden die Patienten einer Strahlenbelastung ausgesetzt und bei unklaren oder positiven Befunden ist zwingend zusätzlich eine konventionelle Koloskopie erforderlich.

Methoden	Sensitivität			Senkung Mortalität
	<5 mm	>1 cm	Gesamt	
Koloskopie	73%	100%	76%	90%
Hämokult-Test			63%	15-33%
Sigmoidoskopie			70,3%	16%
Sigmoidoskopie und Hämokult-Test			75,8%	80%
Kolondoppelkontrasteinlauf	32%	48%	39%	
PCR			70%	
Virtuelle Koloskopie	50-60%	90-100%		

Tabelle 3: Sensitivität der diagnostischen Methoden von Kolonneoplasien

Schlußfolgernd wird in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) die komplette Koloskopie als Goldstandard zur Detektion des Kolorektalen Karzinoms empfohlen. Sie ist das derzeit sensitivste Verfahren und bietet als einzige Screening-Methode die Möglichkeit sowohl der histologischen Diagnosesicherung als auch der therapeutischen Abtragung von Adenomen des gesamten Kolons (3, 17, 20, 71, 72, 73, 74).

4.3 Zielstellung der Arbeit: Einflußfaktoren auf die miss rate

- Es wird der Behauptung nachgegangen, daß die medikamentöse Kolonrelaxation mit Buscopan® die Untersuchungszeiten verkürzen könne, sowie die Inspektion der Darmmucosa erleichtern und folglich die miss rate von Polypattrappen senken könne.
- Desweiteren wird analysiert, ob die technische Weiterentwicklung vom Fiberendoskop zum Videokoloskop zu einer signifikant besseren Detektion von Polypattrappen geführt hat.
- Weiterhin werden die miss rates von Polypattrappen durch den Untersucher mit den Ergebnissen der nachträglichen Videoanalyse durch die Promovendin verglichen.

4.4 Wissenschaftliche Methoden der Untersuchung der miss rate

Die Rate der bei einer Koloskopie übersehenen Polypen wird im englischsprachigen Schrifttum als „miss rate“ bezeichnet; mangels einer deutschsprachigen Alternative wird auch in dieser Promotionsschrift dieser Begriff verwendet. Anlaß für die Evaluierung der miss rate haben Beobachtungen gegeben, daß trotz komplett unauffälliger Koloskopie Patienten in nur kurzem Zeitintervall an einem Kolorektalen Karzinom erkrankt waren (75, 76, 77, 78, 79, 80). Daher kam die Vermutung auf, daß durch die Koloskopie nicht alle Polypen aufgefunden worden sein könnten.

In der Literatur werden verschiedene Methoden der Evaluierung der miss rate beschrieben. Zum einen die Wiederholungskoloskopie nach einem gewissen Zeitabstand und zum anderen die Tandem-Koloskopie, bei der die Patienten am gleichen Tag nochmals untersucht werden (16, 47, 81). Dabei werden alle Polypen in der ersten Untersuchung abgetragen und dokumentiert, so daß in der Folgeuntersuchung die zusätzlich aufgefundenen Polypen als übersehene Läsionen gewertet werden.

Eine Studie von Neugut et al. hat gezeigt, daß die Tandem-Koloskopie den genaueren Beweis für übersehene Polypen liefert, da in der Zeit zwischen Initial- und Wiederholungskoloskopie die Möglichkeit der Entwicklung von neuen Polypen besteht (82).

In den von uns durchgeführten Studien wurden bei allen Patienten angefertigte Polypattrappen ausgesetzt, die dann wieder aufgefunden werden mußten. Diese Methode ist beiden, bislang im wissenschaftlichen Schrifttum gängigen Methoden (Tandem- und Wiederholungskoloskopie) überlegen, da hier die tatsächlich im Darm vorhandene und zu entdeckende Zahl der Veränderungen (Polypattrappen) eindeutig feststeht, während bei den oben genannten, in der Literatur verwendeten Verfahren unklar ist, ob auch nach einer zweiten Koloskopie nicht noch unentdeckte Polypen im Kolon verbleiben.

Weiterer Vorteil dieser Methodik ist, daß keine Kontrolluntersuchung notwendig ist, da die ausgesetzte Anzahl von Polypattrappen zwar dem Untersucher unbekannt (Verblindung), jedoch im Studienprotokoll bereits vorgegeben war.

Im Rahmen der Buscopan®-Studie erfolgte der Vergleich einer Koloskopie ohne Buscopan® und einer Koloskopie mit Buscopan® als Prämedikation. Bei der Koloskop-Vergleichsstudie wurden drei verschiedene Koloskope verglichen, so daß die Patienten dreimal hintereinander untersucht wurden.

4.5 Medikamentöse Kolonrelaxation mit Buscopan®

In der Literatur ist beschrieben, daß Buscopan® die Kolonmuskulatur relaxiert und dadurch das Kolon dilatiert wird. Folglich könnte beim Zurückziehen des Koloskops durch die Begradigung der Haustren und Falten eine bessere Inspektion der Darmwand und somit eine bessere Detektion von Polypen oder Polypattrappen möglich sein. Der Nutzen einer Prämedikation mit Spasmolytika im Vorfeld der Koloskopie ist umstritten. Erwartungen gingen dahin, daß aufgrund der Relaxation mit Buscopan® die Untersuchungszeiten verkürzt, die Schmerzempfindung gesenkt werden könnte und folglich die Bereitschaft der Patienten zur Wiederholung der Untersuchung gesteigert werden könnte. Kritiker hingegen behaupten, daß dies unter anderem auch zu einer Verlängerung des Untersuchungsweges führen könnte, was wiederum das Vorschieben des Koloskops einerseits erleichtert, aber andererseits auch zu längeren Untersuchungszeiten führen könnte (83).

4.5.1 Eigene Studie

In der von uns durchgeführten Studie mit Buscopan® i.v. steht im Mittelpunkt die Frage, inwieweit die Prämedikation mit Buscopan® die Inspektion der Mucosa beeinflussen kann. Dabei soll die Nachweisrate von in das Kolon eingebrachten Polypattrappen bei der Koloskopie eine zuverlässige Aussage über die Vollständigkeit der endoskopischen Inspektion des Kolons geben. Die Attrappengröße wurde auf 4 mm Durchmesser festgelegt.

Die, bei der Untersuchung ohne Buscopan® direkt durch den Untersucher entdeckten Polypattrappen ergaben eine miss rate von 15,3% und bei der Untersuchung mit Buscopan® eine miss rate von 16,0%. Dabei wurden bei der Untersuchung mit Buscopan® 7 Polypattrappen weniger entdeckt. Statistisch liegt kein signifikanter Unterschied vor.

Die nachträgliche Auswertung der, bei der Koloskopie aufgezeichneten Videobänder ergab für die Promovendin bei der Untersuchung ohne Buscopan® eine miss rate von 14,6% und bei der Untersuchung mit Buscopan® eine miss rate von 16,1%. Bezogen auf die Stückzahl der Polypattrappen wurden bei der Untersuchung mit Buscopan® 15 Polypattrappen weniger entdeckt. Statistisch liegt kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Untersuchungen vor.

Die miss rates beider Versuchsreihen liegen im unteren Bereich der miss rates, die in der Literatur für Adenome <5 mm in vorhergehenden Studien beschrieben worden sind (miss rate für Adenome <5 mm: 13% - 27%) (16, 47, 81, 84, 85).

Mit der Anwendung von Buscopan® im Vorfeld der Koloskopie konnte die miss rate von Polypattrappen nicht signifikant gesenkt und folglich keine verbesserte Detektion erzielt werden.

Die vom Untersucher dokumentierten Inspektionszeiten bei der Untersuchung ohne Buscopan® betragen im Mittel 5,19 Minuten. Bei der Untersuchung mit Buscopan® betragen die Inspektionszeiten im Mittel 5,21 Minuten. Statistisch ergibt dies für beide Untersuchungen keine Signifikanz.

Bei den durchgeführten Koloskopien gab es keine zeitliche Begrenzung für die Inspektionszeiten, so daß die Untersucher eine sorgfältige Untersuchung vornehmen konnten. Die ermittelten Inspektionszeiten (Placebo 5,19 min versus Buscopan® 5,21 min) bewegten sich im Rahmen anderer bekannter Studien (1, 11, 12, 13).

Auch bei der Betrachtung der Inspektionszeiten beider Untersuchungen zeigt sich kein signifikanter Vorteil durch die Gabe von Buscopan®.

Durch den Untersucher erfolgte die Dokumentation des Verunreinigungsgrades des Kolons anhand eines Reinigungs-Score. Bei der Untersuchung ohne Buscopan® entsprach dieser Score im Mittel 1,4 Punkte auf einer Skala von 6 Punkten. Bei der Koloskopie mit Buscopan® ergab der Reinigungs-Score im Mittel 1,6 von 6 Punkten. Es liegt kein signifikanter Unterschied vor.

Zusätzlich erfolgte noch der Vergleich zwischen den miss rates des Untersuchers und der Promovendin jeweils für die Untersuchung ohne Buscopan® und mit Buscopan®. Bei der Untersuchung ohne Buscopan® konnten in der nachträglichen Videoanalyse durch die Promovendin sieben Attrappen mehr entdeckt werden; statistisch liegt kein signifikanter Unterschied vor. Bei der Untersuchung mit Buscopan® konnte vom Untersucher eine Attrappe mehr entdeckt werden. Auch hier ergibt sich keine Signifikanz.

Ebenso zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der miss rate von Polypattrappen durch den Untersucher und die nachträgliche Videoanalyse durch die endoskopisch unerfahrene Promovendin bei der Untersuchung ohne und mit Buscopan®.

Man könnte gegen unsere Studie einwenden, daß das Design nicht als Doppelblind-Studie angelegt war. Das war jedoch nicht möglich, da das Ziel unserer Studie nicht der interindividuelle Vergleich zwischen den Patienten, sondern der intraindividuelle Vergleich bezüglich der Wirkung von Buscopan® war. Aus diesem Grunde wurde zuerst die Untersuchung ohne Spasmolyticum, gefolgt von der Untersuchung mit Spasmolyticum durchgeführt, da im umgekehrten Fall die Wirksamkeit des Spasmolyticums nicht sicher als beendet gewertet werden konnte. Zudem gestaltet es sich schwierig, zu dieser Thematik eine Doppelblind-Studie zu verwirklichen, da viele Patienten auf die Gabe von Spasmolytica naturgemäß mit Tachykardien reagieren, was eine Verblindung bei laufender Pulsüberwachung unmöglich macht.

Die Dosis des verabreichten Buscopan® wurde auf 40 mg festgelegt, um den spasmolytischen Effekt des Medikaments explizit darzustellen, da bei vorangegangenen Studien mit niedrigerer Dosierung nur eingeschränkte Vorteile nachweisbar waren. Ebenso wurde die i.v. Gabe gewählt, da bei anderen

Applikationsarten (sublingual, oral) bei fehlenden Effekten nicht sicher von ausreichenden Wirkspiegeln ausgegangen werden kann (86, 87).

Die Studie wurde von zwei erfahrenen Untersuchern durchgeführt. Die zäekale Intubationsrate lag bei 97%, was einen hohen Grad an Kompetenz im Umgang mit dem Koloskop belegt. Auch waren sich beide Untersucher bewusst, daß sie an einer Studie teilnahmen, so daß davon auszugehen ist, daß beide mit größter Sorgfalt die Untersuchung durchführten. Zudem gab es keine zeitliche Begrenzung bei der Inspektion.

Zusätzlich wurden die Ergebnisse daraufhin analysiert, ob sich eventuell unter bestimmten Bedingungen, das heißt an ausgewählten Patientengruppen, Vorteile durch Buscopan® ergaben. Dabei wurde zum einen das Viertel der Patienten mit besonders langen Inspektionszeiten gewählt. Bei diesen Patienten waren die Inspektionsbedingungen offenbar besonders schwierig. Zum anderen wurde das Viertel der Patienten analysiert, bei dem die meisten Polypattrappen übersehen wurden, da hier die koloskopischen Inspektionsbedingungen ebenfalls besonders ungünstig waren.

In beiden Subgruppen konnte die Gabe von i.v. Buscopan® keine signifikante Verbesserung erzielen.

Neben den beschriebenen Effekten von Buscopan® auf die Koloskopie traten störende kardiale Nebenwirkungen auf, die auch gegen den generellen Einsatz von Buscopan® sprechen. Bei 33% der Patienten der vorliegenden Studie traten Sinustachykardien auf, die jedoch zumeist mild verliefen. Einige Patienten entwickelten Herzfrequenzen zwischen 130-150/min. Es traten jedoch keine schwerwiegenden Komplikationen auf, was vielleicht auch daran lag, daß der Patientenstamm aus relativ gesunden Probanden bestand.

Die intravenöse Gabe von 40 mg Buscopan® im Vorfeld der Koloskopie konnte weder die miss rate signifikant senken noch die Inspektionszeit reduzieren. Der generelle Einsatz von Buscopan® kann anhand unserer Studienergebnisse nicht empfohlen werden.

4.5.2 Andere Studien

Verschiedene Spasmolytica sind im Rahmen von Koloskopien bezüglich der Verminderung des Darmspasmus` sowie der Verkürzung von Untersuchungszeiten, insbesondere der Intubationszeit bis zum Erreichen der ileozaekalen Klappe analysiert worden. Bei der Sigmoidoskopie wurden Vergleiche bezüglich der empfundenen Schmerzen und der totalen Untersuchungszeit angestellt. Weiterhin wurden die Patienten im Anschluß an die Untersuchung befragt, ob sie gewillt wären, die Untersuchung wiederholen zu lassen.

In der Literatur gibt es bislang keine Studien zur Evaluierung der miss rate unter der Applikation von Buscopan®. Sämtliche Untersuchungen beziehen sich auf schwer objektivierbare Daten, wie die Schmerzhaftigkeit oder die Verminderung des Darmspasmus`.

Vier Studien von insgesamt neun ausgewerteten Studien sind in der Literatur aufgeführt, die einen signifikanten Vorteil für den Gebrauch von Spasmolytica bei der intestinalen Endoskopie beschreiben (88, 89, 90, 91).

So zeigten Saunders et al. im Rahmen von 83 Sigmoidoskopien, daß die Gabe von 20 mg Buscopan® i.v. eine tiefere Insertion sowie eine signifikant kürzere Untersuchungszeit von 5,5 min (Buscopan® 12,5 min versus Placebo 18 min, $p=0,008$) ermöglicht. Die Schmerzhaftigkeit fiel auf einer 100 mm Visuellen Analogskala mit Buscopan® i.v. geringer aus (Buscopan® 24,5 mm/100 mm versus Placebo 30 mm/100 mm) und lediglich 5% der Patienten gaben an, die Untersuchung nicht wiederholen zu wollen (79). Weiterhin war in dieser Studie von den Autoren beschrieben, daß die Untersuchung von einem erfahrenen Arzt (mindestens 50 Koloskopien) und bei asymptomatischen Patienten durchgeführt wurde. Es ist jedoch anfechtbar, ob ein Untersucher mit 50 Koloskopien als „erfahren“ gilt. Überdies entspricht ein Kollektiv bestehend aus asymptomatischen Patienten nicht dem Patientengut einer Klinik oder Praxis.

In einer weiteren Studie führten Saunders und Williams eine ähnliche Versuchsreihe durch. Der Unterschied zu der vorangegangenen Studie lag darin, daß die

Untersuchungen im Rahmen von Koloskopien gemacht wurden und die Werte nach konkreteren Kriterien ausgewertet wurden, wie Intubations- und Rückzugszeit in Minuten, sowie Grad des Darmspasmus` bezogen auf eine 100 mm-Visuelle Analogskala (88). 29 Patienten erhielten 20 mg Buscopan® i.v. und 27 Patienten ein Placebo i.v. (physiologische Kochsalzlösung) gespritzt. Bei den Patienten mit Spasmolyse war die Insertionszeit signifikant kürzer, im Mittel 4,5 Minuten (Buscopan® 13 min versus Placebo 17,5 min; $p = 0,045$). Weitere Unterschiede zeigten sich bei der Ausprägung des Darmspasmus` und dem Schwierigkeitsgrad bei der Intubation. Beide Kriterien wurden mit einer 100 mm Visuellen Analogskala gemessen. Der Grad des Darmspasmus` wurde bei der Untersuchung mit Buscopan® im Median mit 19 mm/100 mm beurteilt. Bei der Untersuchung mit Placebo fiel der Wert mehr als 2,5-fach höher aus, im Median 53.5 mm/100 mm ($p=0,01$). Im Bezug auf die empfundene Schmerzhaftigkeit und die Rückzugszeit liegt kein signifikanter Unterschied vor (88).

In einer weiteren Studie von Marshall et al. (89) erhielten 57 Patienten eine halbe Stunde vor der Koloskopie 0,5 mg Levsin® i.v. (Hyoscyamine Sulfate). Bei diesen Patienten zeigte sich eine signifikant kürzere zaekale Intubations- und totale Untersuchungszeit. Auch wurde der Schwierigkeitsgrad bei der Intubation und der Grad des Darmspasmus` bezogen auf eine 100 mm-Viseulle Analogskala vom Untersucher als geringer eingestuft. Zudem wurde über eine Verbesserung der adäquaten Sedierung und den Grad der Patientenzufriedenheit berichtet. Als unerwünschte Nebenwirkungen traten bei signifikant vielen Patienten Sinustachykardien auf (27% versus 3%, $p=0,007$).

Chung et al. berichten über 27 Patienten, die 0,5 mg Levsin® i.v. und 23 Patienten, die ein Placebo i.v. erhielten. Er zeigte, daß die Gabe von 0,5 mg Levsin® i.v. bei seinen Patienten die totale Untersuchungszeit signifikant senkt (Levsin® 15,5 min versus Placebo 19,7 min, $p<0,05$) (91).

In allen weiteren aufgeführten Studien konnte kein signifikanter Vorteil durch die Prämedikation mit Spasmolytica erbracht werden.

In der Studie von Yoong et al. 2004 erhielten 61 Patienten 20 mg Buscopan® i.v. und 56 Patienten ein Placebo i.v. In beiden Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied, weder für die mittleren Insertionszeiten (Buscopan® 9,7 min versus Placebo 8,3 min) noch für die totale Untersuchungszeit erzielt werden (Buscopan® 14.8 min versus Placebo 13.8 min). Lediglich die zaeakale Intubationsrate lag bei den Patienten mit Buscopan® mit 97% höher als bei den Patienten mit Placebo mit 88% (92).

In einer Studie von Mui et al. (83) erhielten im Rahmen von Koloskopien 55 Patienten 40 mg Buscopan® i.v. und 56 Patienten ein Placebo. Zusätzlich erhielten beide Gruppen eine patientengesteuerte Sedierung mit Propofol und Alfentanil. Die Autoren gingen davon aus, daß die Höhe der Sedierung und Analgesie ebenfalls Einfluß auf die Spasmolyse nimmt.

Dabei fiel die zaeakale Intubationszeit in der Gruppe mit Buscopan® Gabe signifikant höher aus (12,20 min versus 9,74 min; $p=0,04$). Zudem wurde beschrieben, daß die Untersucher bei den Patienten mit Buscopan® bezogen auf eine 100 mm-Visuelle Analogskala unzufriedener mit ihrer Untersuchung waren (6,47 mm/100 mm versus 7,30 mm/100 mm), $p=0,04$). Weiterhin stellte sich die Dosis bei der patientengesteuerten Sedierung mit Buscopan® i.v. (34,80 mm/100 mm versus 24,20 mm/100 mm) als signifikant größer heraus.

Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen dem Grad der Schmerzhaftigkeit und dem Darmspasmus` in beiden Gruppen (Messung mit 100 mm Visueller Analogskala), sowie bezüglich der Gesamtuntersuchungszeiten beider Gruppen.

Es traten keine schwerwiegenden Komplikationen auf, dennoch kam es in der Gruppe mit Buscopan® vermehrt zur Hypotension (Systolischer Blutdruck <90 mm Hg, Buscopan® $n=16$ versus Placebo $n=6$) und Tachykardien (HF >100 /min, Buscopan® $n=33$ versus Placebo $n=2$). Abschließend ist zu erwähnen, daß in der Gruppe mit Buscopan® weniger Patienten gewillt waren, die Untersuchung ggf. zu wiederholen (Buscopan® $n=33$ Patienten und Placebo $n=47$ Patienten) (83).

Alle anderen Studien, in denen Spasmolytica sublingual oder oral verabreicht wurden, zeigten keinen entscheidenden Vorteil (86, 87).

Shaheen et al. verabreichte im Rahmen von 165 Koloskopien 0.25 mg Buscopan® sowohl intravenös (i.v.) als auch in gleicher Dosierung oral (p.o.) im Vergleich zu einem Placebo. Die Insertionszeit fiel in allen drei Gruppen gleich aus (Buscopan® i.v. 13.8 min, Buscopan® p.o. 14.8 min und Placebo 13.8 min). Auch in Bezug auf die Schmerzhaftigkeit, den Darmspasmus und die Sedierung, verglichen auf einer Visuellen Analogskala, waren die Ergebnisse zwischen allen drei Gruppen gleich (86).

Dumont et al. verabreichte bei 150 Patienten im Rahmen von Sigmoidoskopien 0,125 mg Buscopan® als Tablette sublingual. In der Gruppe mit Spasmolyse durch Buscopan® zeigte sich auf einer 100 mm Visuellen Analogskala keine signifikant geringere Schmerzhaftigkeit mit Buscopan® (Buscopan® 32,4 mm/100 mm versus Placebo 37,2 mm/100 mm, $p > 0,05$) und die Untersucher beurteilten die Untersuchung mit Spasmolyse nicht signifikant leichter (Buscopan® 29,9 mm/100 mm versus Placebo 33,7 mm/100 mm, $p > 0,05$) (87).

Neben Buscopan® und Levsin® sind in der Literatur weitere Spasmolytica, wie Stickstoffmonoxid (NO) (48), Glucagon (93, 94, 95) und Atropin (96) in Versuchsreihen analysiert worden.

Saunders et al. untersuchte zusätzlich zu den Versuchen mit Buscopan® die Wirksamkeit des Vasodilatators Stickstoffmonoxid, welches über eine Nasensonde appliziert wurde. Im Vergleich zu den Versuchen mit Buscopan® und Placebo fiel die Schmerzhaftigkeit auf einer 100 mm Visuellen Analogskala am geringsten mit Stickstoffmonoxid aus (Stickstoffmonoxid 10 mm/100 mm versus Buscopan® 24,5 mm/100 mm versus Placebo 30 mm/100 mm). Im Bezug auf die Untersuchungszeit in Minuten zeigte sich die Reihenfolge Buscopan® < Stickstoffmonoxid < Placebo (90).

Norfleet et al. verabreichte 44 Patienten im Vorfeld der Koloskopie 2 mg Glucagon i.m. Im Vergleich zur Placebogruppe gab es keine Verbesserung im Hinblick auf die Relaxation und den Schwierigkeitsgrad bei der Untersuchung. Zusätzliche Nachteile

ergeben sich dadurch, daß Glucagon nicht bei Raumtemperatur gelagert werden kann, zudem über eine kürzere Halbwertszeit verfügt und teurer ist als Buscopan®. In dieser Studie wurde von den Untersuchern sogar die Hypothese aufgestellt, daß ein verringerter Muskeltonus der Darmwand die Insertion des Koloskops erschwert und den Patienten mehr Beschwerden macht (94).

Auch bei radiologischen Untersuchungen wird der Einsatz von Spasmolytika, wie Buscopan® oder Glucagon zur Darmdistension kontrovers diskutiert (62, 97, 98, 99).

In einer Studie von Bruzzi et al. wurden bei 37 von 73 Patienten im Rahmen der CT-Kolonographie Versuche mit 20 mg Buscopan® i.v. durchgeführt. Die Studie wurde nach drei Kriterien ausgewertet: der Kolondistension, der Detektion von Polypatruppen, sowie bezüglich verbesserter Untersuchungsbedingungen bei der Divertikulitis. Das wichtigste Kriterium, die Detektion von Polypen, wurde mit einer nachfolgenden Koloskopie eruiert. Es zeigte sich keine signifikante Verbesserung bezüglich der Distension ($p=0,37$) und der Detektion von Polypen ($p=0,34$) zwischen beiden Gruppen. Eine Verbesserung der Untersuchung durch eine bessere Distension zeigte sich lediglich in den proximalen Anteilen des Kolon (Kolon transversum und obere Anteile des Kolon sigmoidium). Folglich empfehlen die Autoren die Anwendung von Buscopan® nur bei ausgewählten Patientengruppen mit Divertikulitis (100).

In einer Studie von Taylor et al. konnte sich die Gabe von Buscopan® bei der CT-Kolonographie durchsetzen. Es wurden bei 136 Patienten Versuche mit 20 mg und 40 mg Buscopan® i.v. durchgeführt. Der Grad der Darmdistension wurde mit Hilfe einer 4 Punkt Skala bewertet. Durch die Gabe von Buscopan® konnte eine verbesserte Distension im Zaekum ($p=0,05$), im Kolon ascendens ($p=0,001$) und Kolon transversum ($p<0,001$) in Rückenlage und im Kolon descendens ($p<0,001$) in Bauchlage erzielt werden (97). Die Gabe von Glucagon zeigte keine signifikant verbesserte Darmdistension (99).

Zusammenfassend sind die Ergebnisse, der in der Literatur aufgeführten Studien, sehr widersprüchlich. Die Meßmethoden z. Bsp. mit der 100 mm Visuellen Analogskala entsprechen subjektiven Einschätzungen. Daher kann anhand der Datenlage in der

Literatur und der Ergebnisse unserer Studie der generelle Einsatz von Buscopan® bei der Koloskopie nicht empfohlen werden.

4.6 Koloskop-Vergleichsstudie

In einer Studie von Rex et al. konnte gezeigt werden, daß die miss rate auch interindividuell zwischen den einzelnen Untersuchern sehr variieren kann. So erzielten unter anderem vier Untersucher mit ähnlichem Erfahrungsgrad recht gravierende Unterschiede hinsichtlich ihrer miss rate von 17%, 20%, 30% bis hin zu 48%. (101).

Ursachen für diese erheblichen Unterschiede der miss rate bei der Koloskopie können folgende Faktoren sein:

1. Technischer Entwicklungsfortschritt des Koloskops
2. Art und Weise der Handhabung des Koloskops
3. Visuelle Darstellung des Bildes bei der Koloskopie

4.6.1 Technischer Entwicklungsfortschritt des Koloskops

Der Einblick in das menschliche Kolon beschränkte sich bis vor einigen Jahren noch auf das Miniaturbild des Fiberendoskops. Heutzutage können mittels hochauflösender Videokoloskope Bilder mit einer qualitativ viel besseren Auflösung am Bildschirm beurteilt werden. Verantwortlich dafür ist ein 1 mm großer Videochip (CCD-Chip), der an der Spitze des Videokoloskops hinter einer Miniaturoptik lokalisiert ist. In einem weiteren Schritt erfolgt die elektronische Nachbearbeitung des Videobildes im Videoprozessor, der sogenannten Strukturanhebung. Dadurch werden die wirklich wichtigen Schleimhautareale noch klarer dargestellt.

In unserer Studie soll der Entwicklungsstand der einzelnen Koloskope anhand der miss rate von Polypattrappen evaluiert werden. Es wurden bei 28 Patienten insgesamt 684 Polypattrappen mit einer Größe von 1 cm und 4 mm ausgesetzt. Die Attrappenanzahl variierte von Patient zu Patient, damit dem Untersucher die Anzahl nicht schon im Vorfeld bekannt war. Daraufhin wurde jeder Patient hintereinander

mit den drei verschiedenen Endoskopen (Videokoloskop, Fiberendoskop mit und ohne Bildwandler) untersucht. Die Reihenfolge der Endoskope wurde vom Untersucher zufällig gewählt.

Die miss rates für Polypen mit 1 cm Größe lagen für alle drei Geräte zwischen 7,6% und 9,2% und für Polypen mit 4 mm Größe zwischen 16,4% und 27%.

Miss rate in %			
Koloskop	Anzahl Patienten	4 mm	1 cm
Videokoloskop	28	16,4%	7,6%
Fiberendoskop mit Bild	28	22,0%	9,2%
Fiberendoskop ohne Bild	28	27,0%	9,2%

Tabelle 4: Miss rate der ausgesetzten Polypattrappen; Untersucher

Betrachtet man die verschiedenen Polypgrößen, so fallen in allen publizierten Studien die eher schlechten Ergebnisse für Polypen ≤ 5 mm ins Auge (miss rates: 16-30,9%) (16, 47, 48, 49, 84, 85, 102, 103). Auch in unserer Studie fielen die miss rates für die 4 mm Polypattrappen viel höher als die miss rates für die 1 cm Polypattrappen aus.

Bezüglich der 4 mm Polypattrappen zeigt sich bei den drei verschiedenen Koloskopen eine klare Reihenfolge unter den Geräten, die auch den Entwicklungsfortschritt widerspiegelt. An erster Stelle steht dabei das Videokoloskop, mit dem lediglich 82 von 500 Polypattrappen (16,4%) vom Untersucher übersehen wurden. An zweiter Stelle ist das Fiberendoskop mit Bildwandler mit dem 110 von 500 Polypattrappen (22,0%) nicht aufgefunden wurden. Und an dritter Stelle folgt das Fiberendoskop ohne Bildwandler mit dem 135 von 500 Polypattrappen (27,0%) nicht detektiert wurden. Dies ergibt einen signifikanten Unterschied, sowohl zwischen dem Videokoloskop und dem Fiberendoskop mit Bildwandler ($p=0,015$) als auch zwischen dem Videokoloskop und dem Fiberendoskop ohne Bildwandler ($p=0,033$).

Kein signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen dem Fiberendoskop mit und dem Fiberendoskop ohne Bildwandler ($p=0,285$).

Bei den großen Polypattrappen ≥ 1 cm konnte keine Signifikanz ($p=0,518$) zwischen den ermittelten miss rates aller drei Endoskope nachgewiesen werden. Mit dem

Videokoloskop wurden 14 von 184 (7,6%) Polypattrappen nicht entdeckt, mit dem Fiberendoskop mit Bildwandler 17 von 184 (9,2%) Polypattrappen übersehen und mit dem Fiberendoskop ohne Bildwandler ebenfalls 17 von 184 (9,2%) Polypattrappen nicht erkannt.

4.6.2 Andere Studien

Die, in der Literatur aufgeführten Vergleichswerte für miss rates von Polypen sind im Rahmen von Videokoloskopien ermittelt worden. Vergleichswerte mit Fiberendoskopen liegen uns nicht vor.

Wegweisend für die Evaluierung der miss rate ist die Studie von Rex et al., die bereits 1997 in den USA durchgeführt wurde (16). In dieser Studie wurden bei 183 Patienten Tandem-Koloskopien von 26 verschiedenen Untersuchern durchgeführt. Die zaekale Intubationsrate betrug 97% für die erste und 98% für die zweite Untersuchung, was einen hohen Erfahrungsgrad der Untersucher und einen geübten Umgang mit dem Koloskop zeigt.

Bei Polypen <5 mm konnte eine miss rate von 27% ermittelt werden. Bei Polypen >1 cm lag die miss rate hingegen nur noch bei 6%. Zusammengefasst ergibt dies eine miss rate für Polypen aller Größen von 24%. Dieser Wert erscheint in Anbetracht der 6% für große (1 cm) Polypen als sehr hoch. Grund dafür ist die überdurchschnittlich hohe miss rate für kleine Polypen und die größere Prävalenz von kleinen Polypen <1 cm (16). Daher haben auch wir die Versuche mit Polypattrappen unterschiedlicher Größen durchgeführt (4 mm und 1 cm).

In der Studie von Rex et al. galten 7% der Patienten nach der ersten Inspektion frei von Polypen, bei denen in der zweiten Inspektion ein oder sogar mehrere Polypen entdeckt werden konnten. Auch bei unserer Studie wurde bei einem Patienten während der ersten Koloskopie, unabhängig von den ausgesetzten Polypattrappen sogar ein Karzinom übersehen, welches in der zweiten Untersuchung aufgefunden und entfernt werden konnte. Diese Tatsache zeigt, daß die zweimalige Untersuchung der Patienten nicht nur für akademische Zwecke von Nutzen war, sondern auch für den Patienten eine doppelte Absicherung gewährleistet hat (16).

In einer Studie von Hixson et al. aus dem Jahr 1990 wurden von zwei erfahrenen Untersuchern bei 90 Patienten Tandem-Koloskopien durchgeführt. Dabei wurden bei 69 von 90 Patienten insgesamt 221 polypoide Strukturen entdeckt. Die relativ hohe Prävalenzrate von 76,7% ist dadurch zu erklären, daß 51 Patienten bereits in der Vorgeschichte Polypen oder Dickdarmkrebs hatten und das Risiko für eine karzinomatöse Entartung, mit jedem neu entdeckten Polypen steigt. Die miss rate für Polypen <5 mm betrug 16%. Für Polypen zwischen 6-9 mm lag sie bei 12,3%. Der größte, nicht entdeckte Polyp betrug 8 mm, alle anderen Polypen >1 cm wurden erkannt. Somit beträgt die miss rate für Polypen >1 cm 100% (47).

Hixson et al. führte 1991 erneut Tandem-Koloskopien bei 90 Patienten durch. Von insgesamt 226 Polypen wurden alle Polypen mit einer Größe >1 cm (gesamt 63) entdeckt. Bei den kleinen Polypen <9 mm betrug die miss rate 14,7%. Diese Studie bestätigt die Ergebnisse des Vorjahres, daß die miss rate von Läsionen >1 cm 0% beträgt (48). Zu beachten ist jedoch, daß die Studie von den gleichen Untersuchern wie bereits im Vorjahr durchgeführt wurde und auch von ähnlichen Untersuchungsbedingungen ausgegangen werden kann. Die Ergebnisse von 100% aufgefundenen 1 cm Polypen stehen dabei für ausgewählte Untersuchungsbedingungen und sehr erfahrene Untersucher, widersprechen jedoch sowohl den Ergebnissen anderer Studien als den praktischen Erfahrungen. Des Weiteren wird nur von Polypen >1 cm gesprochen und keine genaue Angabe über die tatsächlich aufgefundenen Polypen gemacht. So ist davon auszugehen, daß sehr große Polypen von z. Bsp. >2 cm Größe mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit entdeckt werden.

2003 führte Rex et al. erneut Videokoloskopien durch. Dabei wurden bei 50 Patienten 34% der Polypen mit einer Größe von <5 mm nicht erkannt. Alle Polypen mit einer Größe von 6-9 mm und >1 cm wurden aufgefunden, so daß die miss rate für beide Größen 0% beträgt. Auch diese Ergebnisse stehen für ausgewählte Untersuchungsbedingungen, da der Untersucher bei dieser Studie, derjenige von 26 Untersuchern war, der in vorherigen Koloskopien die kleinste miss rate erzielt und eine hervorragende Rückzugtechnik gezeigt hatte (101).

Harrison aus der Forschungsgruppe von Rex et al. führte 2004 bei 98 Patienten Tandem-Koloskopien mit der Fragestellung durch, ob die Koloskopie in retroflektierter Position eine kleinere miss rate und somit eine verbesserte Inspektion erzielen kann. Dabei lag die miss rate für Polypen <5 mm bei 30,9%, bei Polypen mit einer Größe zwischen 6-9 mm bei 16,6% und bei Polypen >1 cm sogar bei 0% (102).

Zusammenfassend konnten in der gängigen Literatur folgende miss rates in vorangegangenen Studien ermittelt werden: für Polypen >1 cm zwischen 0% - 6%, für Polypen <1 cm 12,3% - 30,9%. Die Gesamtwerte für die miss rate für Polypen aller Größen (4 mm und 1 cm) lagen bei bekannten Studien in der Literatur zwischen 9,3% und 24%. In der nachstehenden

Tabelle 5 sind die miss rates mehrerer Studien als Referenzwerte zu den von uns ermittelten miss rates mit dem Videokoloskop aufgeführt (16, 47, 48, 81, 102).

Eine gesamte miss rate für Polypen aller Größen wurde in unserer Studie nicht erstellt, da das Verteilungsmuster der verschiedenen Polypengrößen nicht dem natürlichen Vorkommen entsprach und wie bereits beschrieben der Anteil der kleinen Polypattrappen einen entscheidenden Einfluß auf die gesamte miss rate nimmt.

Referenz	Anzahl Patienten	Miss rate			gesamt %
		≤5 mm %	6-9 mm %	≥1 cm %	
Videokoloskop	28	16,4%		7,6%	
Rex 1997¹⁶	183	27%	13%	6%	24%
Hixson 1990⁴⁷	90	16%	12,3%	0%	10,9%
Hixson 1991⁴⁸	90	14,7%		0%	
Rex 2003¹⁰¹	50	27,9%	0,04%	0%	9,3%
Harrison2004¹⁰²	98	30,9%	16,6%	0%	

Tabelle 5: Miss rate von Polypen in Tandem-Koloskopien

Andere Studien, in denen die miss rate durch Wiederholungskoloskopien evaluiert wurde, zeigen ähnliche Ergebnisse wie die Tandem-Koloskopien. Auch bei den Wiederholungskoloskopien sieht man deutlich höhere miss rates für Polypen <5 mm von 22% und 25% verglichen mit großen Polypen von 1 cm Größe. Trotz umfangreicher Fallzahlen gibt die Studie von Kronberg et al. mit 629 Patienten keine detaillierten Werte für die einzelnen Polypgrößen an, so daß kein genauer Vergleich zu anderen Studien hergestellt werden kann.

Miss rate					
Referenz	Anzahl	≤5mm	6-9 mm	≥1 cm	Gesamt
	Patienten	%	%	%	%
Bensen ¹⁰⁴	76	22%	11%	6%	17%
Kronborg ⁸⁴	629				13%
Hoff et al ⁸⁵	112	25%		5%	23%

Tabelle 6: Miss rate von Polypen bei Wiederholungskoloskopien

Abschließend konnte in unserer Studie bewiesen werden, daß bei den kleinen Polypatruppen (4 mm) ein signifikanter Unterschied bezüglich der miss rates aller 3 Koloskope vorliegt. Folglich verbessert die technische Weiterentwicklung des Koloskops vom Fiberendoskop zum Videokoloskop explizit die Detektion von kleinen Polypen, deren karzinomatöses Entartungsrisiko zwar mit 1% gering ist, die aber bei klinischen Untersuchungen mit 60% am häufigsten detektiert werden.

Bei den großen Polypatruppen (1 cm) konnte kein signifikanter Unterschied in den miss rates der 3 unterschiedlichen Koloskope nachgewiesen werden. Damit konnte gezeigt werden, daß unabhängig vom Entwicklungsstand der Koloskope große Läsionen ≥1 cm, mit einem Entartungsrisiko von 10%, sowohl mit einem Videokoloskop gleich gut wie mit einem Fiberendoskop entdeckt werden können. Dies sichert auch dort eine zufriedenstellende Dickdarmkrebsvorsorge, wo, meist aus finanziellen Gesichtspunkten, noch kein routinemäßiger Einsatz von Videokoloskopen gewährleistet ist.

4.6.3 Einfluß der Handhabung des Koloskops auf die miss rate

Zu dieser Fragestellung bietet unsere Studie keine weiterführenden Ergebnisse, so daß die in der Literatur aufgeführten Studien genauer analysiert wurden.

Eine Methode bei Inspektion von Polypen während der Koloskopie ist die Untersuchung in retroflektierter Position, um z.B. Polypen in proximalen Anteilen von Falten, Flexuren und Haustren besser aufzufinden. Dabei gibt es jedoch anatomische Einschränkungen. So ist die Untersuchung in retroflektierter Position in den weitlumigen Anteilen, wie im Kolon ascendens und Kolon transversum

durchführbar, jedoch im Kolon descendens und Kolon sigmoideum schwierig zu realisieren.

In einer Studie von Harrison et al. 2004 wurden 98 Patienten im Rahmen von Tandem-Koloskopien untersucht. Dabei erfolgte zuerst der lineare Rückzug mit dem Standardkoloskop. Im Anschluß daran folgte entweder der Rückzug in retroflektierter Position oder wiederholt in linearer Position. Es gab keinen zeitlichen Unterschied in der Rückzugszeit zwischen der Untersuchung in linearer- versus retroflektierter Position des Koloskops. Die miss rate für die lineare Vorwärtsuntersuchung ergab 33.3% versus 23.7% bei der Untersuchung in retroflektierter Position ($p=0,31$) (102).

Rex et al. beschrieben in ihrer Studie „Colonoscopic withdrawal technique is associated with adenoma miss rates“ signifikante Vorteile durch die Untersuchung in retroflektierter Position. Eine seiner vorherigen Studien hatte gezeigt, daß die miss rate bei 26 Untersuchern zwischen 17% und 48% variierte (16). Bei der genaueren Analyse zwischen beiden Untersuchern mit der geringsten und der höchsten miss rate gelang es zu erkennen, daß erhebliche Unterschiede in der Qualität der Rückzugtechnik vorlagen (105).

So betrug die durchschnittliche Rückzugszeit des Gastroenterologen mit der geringeren miss rate 8 Minuten und 55 Sekunden, während sein Kollege durchschnittlich nur 6 Minuten und 41 Sekunden für die Inspektion aufwendete. Dieser Zeitunterschied ist signifikant und kam dadurch zustande, daß der Untersucher mit der besseren miss rate sich mehr Zeit für die Inspektion in retroflektierter Position im Rektum nahm, und nach komplettem Rückzug erneut die proximale Seite der Rektalfalten inspizierte. Dieser Vorgang beanspruchte lediglich zwischen 15 bis 40 zusätzliche Sekunden, führte aber zu signifikant besseren Ergebnissen (105).

1998 führte Matsushita et al. bei 24 Patienten Tandem-Koloskopien durch. Intension der Studie war der Vergleich zwischen der miss rate mit einem herkömmlichen Videokoloskop und einem transparenten Aufsatz mit einem Innendurchmesser von 16 mm und einer Tiefe von 9 mm. Ein Vorteil der transparenten Kappe bestand darin, daß das Darmlumen ohne Luftinsufflation, alleine durch das Verschieben dilatiert wurde. Auch wurden durch leichten Druck Schleimhautfalten und Biegungen

begradigt. Vor allem im Analkanal wird so eine kontinuierliche Inspektion gewährleistet. Schleifige Areale und scharfe Winkel konnten vermieden werden und damit dem Patienten Unannehmlichkeiten erspart werden. Dies ermöglicht vor allem unerfahrenen Untersuchern eine kontinuierliche Inspektion der Darmmucosa. Als Nachteil zeigte sich aber, daß die Untersuchung in retroflektierter Position mit der Kappe wesentlich schwerer zu realisieren war (106).

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Intubationszeit und -rate bis zum Erreichen des Zaekum. Insgesamt wurden 91 Polypen mit einer Größendifferenz von 3 mm bis 18 mm (Durchschnitt 6,8 mm) entdeckt. Die miss rate für die Untersuchungsreihenfolge zuerst ohne Kappe, dann mit Kappe ergab 15%, während bei der Untersuchungsreihe, bei der zuerst mit Kappe untersucht wurde die miss rate 0% betrug. Von den übersehenen Polypen war lediglich ein Polyp 8 mm groß, alle weiteren waren <5 mm und gelten somit als diminutiv. Die Auswertung zeigte, daß bei der Koloskopie mit transparenter Kappe mehr Polypen detektiert werden konnten als mit dem Koloskop ohne Kappe (106).

4.6.4 Die visuelle Darstellung des Bildes bei der Koloskopie

Eine Entwicklung zur verbesserten Wahrnehmung von Polypen bei der Koloskopie stellt die Vergrößerung des Blickwinkels dar. So wurde der Blickwinkel des Koloskops von 120° beim Fiberendoskop auf 140° beim Videokoloskop vergrößert. Um diese Entwicklung noch voranzutreiben, gibt es in der Literatur Untersuchungen mit einem Weitwinkelkoloskop von 210°. Dieser Trend brachte jedoch keinen bahnbrechenden Erfolg, da die Vergrößerung des Blickwinkels zu Lasten der Auflösung des Bildes ging.

Rex et al. verglichen 2003 ein neu entwickeltes Weitwinkelkoloskop (210°, 133 cm Länge, Durchmesser 15 mm, 200 Serienprozessor, Winkel 160 bis 210°) mit einem Standardkoloskop (140°, 168 cm Länge, 140-160 Serienprozessor, höhere Auflösung). Nachteil ist die geringere Auflösung des Weitwinkelkoloskops. Vorteil ist die schnellere Untersuchung der proximalen Anteile von Falten, Flexuren und Klappen als mit dem Standardkoloskop (101).

In einem Teil der Studie war es Zielsetzung, den Rückzug bei der Koloskopie schnellstmöglich zu realisieren und trotzdem eine akurate Inspektion vorzunehmen. Bei 20 untersuchten Patienten konnte die durchschnittliche Rückzugszeit beim ersten Untersucher mit dem Weitwinkelkoloskop um 25% und beim zweiten Untersucher um 30% gesenkt werden.

Das Blickfeld der Untersucher wurde in ein zentrales und ein peripheres Feld untergliedert, so daß die Lokalisation der entdeckten Polypen zugeordnet werden konnte. Bei einem Untersucher konnte das Weitwinkelkoloskop die miss rate senken, was an der besseren Übersicht der Peripherie lag. Der zweite Untersucher hingegen übersah mehr Polypen mit dem Weitwinkelkoloskop, die vermehrt im zentralen Untersuchungsfeld vorkamen.

Vorteile mit dem Weitwinkelkoloskop ergaben sich dadurch, daß mehr diminutive Polypen mit einer Größe von 1-5 mm entdeckt wurden. Die durchschnittlich erzielten Untersuchungszeiten ergaben eine signifikant schnellere Untersuchung mit dem Weitwinkelkoloskop (Standardkoloskop 7,64 Minuten versus Weitwinkelkoloskop 6,75 Minuten ($p=0,0005$). Diese Entwicklung ist aufgrund der verminderten Auflösung jedoch noch nicht ausgereift (101).

Daher war die Entwicklung im Jahr 2004 wieder rückläufig vom 210° hin zum 170° Weitwinkelkoloskop. Die miss rate entsprach genau der eines herkömmlichen 140° Videokoloskops. Allerdings kann mit dem 170° Weitwinkelkoloskop der Rückzug des Koloskops effizienter gestaltet werden, da angeblich die proximale Seite der Falten einfacher inspiziert und dadurch die Rückzugszeit um 13% verkürzt werden kann. Gleiches gilt für die Insertionszeit. Diese konnte um 17% gesenkt werden (107).

Ein weiterer Trend geht dahin, den Bildschirmausschnitt auf dem Monitor zu vergrößern; dies wird als bildfüllende Darstellung bezeichnet. Allerdings stellt sich dabei die Frage, inwieweit das menschliche Auge diesen Zuwachs an Bildmaterial überhaupt optimal verarbeiten kann oder ob nicht sogar ein kleinerer Bildausschnitt, wie bei dem herkömmlichen Fiberendoskop, für den Untersucher viel einfacher zu überschauen ist.

Es wird davon ausgegangen, daß der menschliche Sehapparat nicht fehlerfrei arbeitet. So konnte belegt werden, daß bei simultan gegebenen optischen Eindrücken nicht alle Reize aufgenommen und verarbeitet werden können. Weiterhin wird eine leichte Täuschbarkeit des Sehapparates, aufgrund rezeptiver Felder und damit verbundener Fehlinterpretationen beschrieben. Auch ist die maximale Sehschärfe des Auges begrenzt und es gibt eine relativ große Anzahl von farbsehgestörten Menschen (108). Aufgrund der genannten Merkmale besteht die Möglichkeit, daß das menschliche Auge bei einer Untersuchung des Dickdarms physiologisch bedingt nicht alle Schleimhautveränderungen wahrnimmt.

In der von uns durchgeführten Koloskop-Studie wurde der Vergleich zwischen dem Untersucher und der nachträglichen Videoanalyse durch die koloskopisch unerfahrene Promovendin bezüglich der ermittelten miss rates angestellt. Dabei sollte analysiert werden, inwieweit die Ablenkung während der Koloskopie, z.B. durch die Umgebungsgeräusche der Patientenüberwachung oder die mechanische Handhabung des Koloskops eine schlechtere Detektion von Polypen verursachen kann.

Die nachträgliche Auswertung der, bei der Koloskopie aufgezeichneten Videobänder ergab für die Promovendin bei der Untersuchung mit dem Videokoloskop eine miss rate von 13,2% für Polypattrappen der Größen 1 cm und 4 mm. Die, bei der Untersuchung mit dem Videokoloskop direkt durch den Untersucher entdeckten Polypattrappen mit einer Größe von 1 cm und 4 mm ergaben eine miss rate von 14%. Statistisch liegt kein signifikanter Unterschied zwischen beiden miss rates vor ($p=0,877$).

Mit dem Fiberendoskop mit Bildwandler konnte in der nachträglichen Videoanalyse durch die Promovendin eine miss rate von 19,4% erzielt werden. Durch den Untersucher wurde mit dem Fiberendoskop mit Bildwandler eine miss rate von 18,6% erreicht. Auch hier liegt keine Signifikanz zwischen den miss rates vor ($p=0,414$).

Bei dem Fiberendoskop ohne Bildwandler waren keine Videoaufnahmen möglich, so daß keine nachträgliche Analyse durchgeführt werden konnte.

In der Koloskop-Vergleichsstudie konnte für das Videokoloskop und das Fiberendoskop mit Bildwandler kein signifikanter Unterschied zwischen den miss rates des Untersuchers und der nachträglichen Videoanalyse durch die Promovendin festgestellt werden.

Dabei fielen in seltenen Fällen erhebliche Unterschiede zwischen den Zählergebnissen des Untersuchers und der nachträglichen Videoanalyse ins Auge. Jedoch beeinflussen die wenigen Extremwerte zwischen Untersucher und Promovendin das Gesamtergebnis nicht negativ.

In den USA gibt es bereits seit 1972 speziell ausgebildete Endoskopie-Schwester, die eigenständig Sigmoidoskopien durchführen. Die Beobachtungen zeigen, daß die Ergebnisse zwischen Ärzten und Schwestern in folgenden Punkten gleich sind: Tiefe der Insertion, Patientenzufriedenheit, Frequenz von Komplikationen und Detektion von Polypen. Die Detektion von Polypen wurde anhand der miss rate evaluiert. Dabei konnten äquivalente Ergebnisse ermittelt werden (miss rate Ärzte 20% versus Schwestern 21%, $p=0,91$). Die Autoren kamen in dieser Studie zu dem Ergebnis, daß geschulte Endoskopie-Schwester eine Sigmoidoskopie genauso sicher und effektiv wie auch Gastroenterologen durchführen können (81).

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, Einflußfaktoren auf die koloskopische miss rate (Nichtentdeckungsrate) von Polypen zu evaluieren. Dabei wurden speziell angefertigte Polypattrappen, die die natürlich vorkommenden Polypen imitieren sollen, blind im Dickdarm der Patienten ausgesetzt. Die Patienten wurden dann, je nach Fragestellung, mehrmals hintereinander koloskopiert und die aufgefundenen Polypattrappen dokumentiert. Die Attrappengröße wurde auf 4 mm und 1 cm festgelegt.

Grundlage dieser Arbeit waren zwei klinisch prospektive Studien, die in der Abteilung für Gastroenterologie der Universität Rostock durchgeführt wurden.

Bei der Buscopan®-Studie wurde den Patienten (n=29) vor der Koloskopie zunächst ein Placebo i.v. gespritzt, daraufhin folgte die Untersuchung mit 40 mg Buscopan® i.v. als Prämedikation. Bei der Koloskop-Vergleichsstudie wurden die Patienten (n=28) jeweils mit einem Videokoloskop, einem Fiberendoskop mit Bildwandler und einem Fiberendoskop ohne Bildwandler untersucht. Die Reihenfolge wurde zufällig gewählt. Die Untersuchungen wurden auf Videobänder aufgezeichnet, so daß im Anschluß an die Koloskopie die nachträgliche Videoanalyse durch die Promovendin durchgeführt werden konnte.

In unserer Auswertung zeigte sich, daß die Gabe von 40 mg Buscopan® i.v. die miss rate von Polypattrappen nicht signifikant senken konnte ($p=0,978$). Auch bei der Betrachtung der Inspektionszeiten zeigte sich kein signifikanter Vorteil durch die Gabe von Buscopan® ($p=0,446$). Zusätzlich wurde explizit die Analyse der Patienten mit den längsten Inspektionszeiten >7 min und mit den höchsten miss rates $>20\%$ durchgeführt, da die Untersuchungsbedingungen bei diesen Patienten offenbar besonders schwierig waren. In beiden Subgruppen konnte durch Buscopan® keine signifikante Verbesserung erzielt werden ($p=0,446$; $p=0,500$).

In der Auswertung der Koloskop-Vergleichsstudie zeigte sich bei den kleinen Polypattrappen (4 mm) eine klare Reihenfolge, wobei ein signifikanter Unterschied

zwischen dem Videokoloskop und dem Fiberendoskop mit Bildwandler ($p=0,015$) und dem Fiberendoskop ohne Bildwandler ($p=0,033$) nachgewiesen werden konnte. Kein signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen dem Fiberendoskop mit und ohne Bildwandler ($p=0,285$). Bei den 1 cm Polypatruppen lag kein signifikanter Unterschied bezüglich der miss rates der einzelnen Koloskope vor ($p=0,518$).

In der nachträglichen Videoanalyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den miss rates des Untersuchers und der Promovendin, weder für die Untersuchung mit Buscopan® ($p=0,811$) noch für die Untersuchung ohne Buscopan® ($p=0,893$).

Auch bei der Untersuchung mit dem Videokoloskop ($p=0,877$) und bei der Untersuchung mit dem Fiberendoskop mit Bildwandler ($p=0,414$) konnte keine Signifikanz bezüglich der miss rates zwischen Untersucher und Promovendin nachgewiesen werden. Bei der Koloskopie mit dem Fiberendoskop ohne Bildwandler waren keine Videoaufnahmen möglich, so daß auch keine nachträgliche Videoanalyse durchgeführt werden konnte.

Mit den Ergebnissen unserer Studie und anhand der Datenlage in der Literatur wird der generelle Einsatz von Buscopan® im Vorfeld der Koloskopie nicht empfohlen.

Es konnte belegt werden, daß die Weiterentwicklung vom Fiberendoskop zum Videokoloskop bei der Detektion von kleinen Polypatruppen (4 mm) eine medizinische Relevanz hat, während bei den großen Polypatruppen (1 cm) kein signifikanter Unterschied bewiesen werden konnte.

Weiterhin belegen unsere Auswertungen, daß die koloskopisch unerfahrene Promovendin die Polypatruppen in den aufgezeichneten Videobändern genauso gut detektieren konnte, wie der Untersucher während der Koloskopie.

Literaturverzeichnis

1. Schallhorn A et al. Manual Gastrointestinale Tumoren. W Zuckschwerdt Verlag München 2001: 215-243.
2. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland - Häufigkeit und Trends. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogenes Krebsregister in Deutschland, Saarbrücken 2002: 9.
3. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN et al. Prevention of colorectal cancer by polypectomy. The National Polyp Study Work Group. N Engl J Med 1993; 329: 1977-1981.
4. Cancer Research Campaign. Cancer Statistics: Large Bowel-UK. London: CRC 1999.
5. Frühmorgen P, Wehrmann K. Adenomentfernung reduziert Kolonkarzinom-Risiko um bis zu 90%. MMW-Fortschritte der Medizin 2000; 142(8): 26-33.
6. Winawer SJ, o'Brien MJ, Waye JD et al. Risk and surveillance of individuals with colorectal polyps. WHO Collaborating Centre for Prevention of colorectal cancer. Bull World Health Organ 1990; 68: 789-795.
7. Mandel JS, Bond JH, Church TR et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. N Engl J Med 1993; 328: 1365-1371.
8. Muto T, Bussey JR, Morson BC. The Evolution of Cancer of the Colon and Rectum. Cancer 1975; 36: 2251-2270.
9. Leitlinie "Kolorektales Karzinom, Screening und Prävention" basierend auf: Kolorektales Karzinom: Prävention und Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung-Vorsorge bei Risikogruppen-Endoskopische Diagnostik und Therapie von Polypen und Karzinomen. Bochum, Januar 1999.
10. Muller AD, Sonnenberg A. Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A case-control study of 32,702 veterans. Ann Intern Med 1995; 123: 904-910.
11. Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, Surawicz TS, Marcus PM. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. J Natl Cancer Inst 1992; 82: 1572-1575.
12. Selby JV, Friedmann GD, Quensenberry CP, Weiss NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. N Engl J Med 1992; 66: 653-657.
13. Otchy DP, Ransohoff DF, Wolff BG et al. Metachronous colon cancer in persons who have had a large adenomatous polyp. Am J Gastroenterol 1996; 91: 448-454.

14. Van Stolck RU, Beck GJ, Baron JA, Haile R, Summers R. Adenoma characteristics at first colonoscopy as a predictor of adenoma recurrence and characteristics at follow-up. The Polyp Prevention Study Group. *Gastroenterology* 1998; 115: 13-18.
15. Atkin WS, Morson BC, Cuzick, J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Eng J Med* 1992; 326: 658-662.
16. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997; 112: 24-28.
17. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112: 594-642.
18. Boehringer Ingelheim Limited. Produktinformation Buscopan. Ellefield Avenue, Bracknell, Berkshire, RG12 8YS.
19. Vogelstein B, Fearon ER, Stanley RH et al. Genetic Alterations during Colorectal-Tumor Development. *N Eng J Med* 1988; 319 (9): 525-532.
20. Vogelstein B, Fearon ER. A Genetic Model for Colorectal Tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-767.
21. Leslie A, Carey FA, Pratt NR et al. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surgery* 2002; 89: 845-860.
22. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJ. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *British Journal of Surgery* 2002, 89: 845-860.
23. Luebeck GE, Moolgavkar SH. Multistage carcinogenesis and incidence of colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99(23):15095-15100.
24. Shih IM, Wang TL, Traverso G, Romans K, Hamilton S, Ben-Sasson S, Kinzler KW, Vogelstein B. Top down morphogenesis of colorectal tumor. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98(5): 2640-2645.
25. Moolgavkar SH, Luebeck GE. Multistage carcinogenesis: population-based model for colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84(8): 610-618.
26. Ransohoff D. Screening colonoscopy in balance Issues of Implementation. *Gastroenterol Clin Nam* 2002; 31: 1031-1044.
27. Yamaji Y, Mitsushima T et al. Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas estimated by annually repeated colonoscopies on asymptomatic Japanese. *Gut* 2004; 53: 568-572.

28. Winawer and the National Polyp Study Workgroup. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. *N Eng J Med* 1993; 328: 901-906.
29. Fletcher R, Farraye F. Screening Flexible Sigmoidoscopy: Effectiveness Is Not Enough. *Gastroenterology* 1999; 117: 486-499.
30. Muller AD, Sonnenberg A. Protection by endoscopy against death from colorectal cancer. A case control study among veterans. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1741-1748.
31. Villavicencio RT, Rex DK. Colonic Adenomas : Prevalence and Incidence Rates, Growth Rates, and Miss Rates at Colonoscopy. *Seminars in Gastrointestinal Disease* 2000; 11: 185-193.
32. Shehadeh I, Rebala S et al. Retrospective Analysis of Missed Advanced Adenomas on Surveillance Colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1143-1147.
33. Tedesco FJ, Hendrix JL, Pichams CA et al. Diminutive polyps: Histopathology spatial distribution and clinical significance. *Gastrointestinal Endoscopy* 1982; 28:1-5.
34. Waye JD, Lewis BS, Frankel A, Geller SA. Small colon polyps. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 120-122.
35. Hofstad B, Vatn M. Growth rate of colon polyps and cancer. In: Rex DK, ed. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1997: 345-363.
36. Frecko PJ, Bernstein MA, Halpert RD, Ackerman LV. Small colonic polyps: A reappraisal of their significance. *Radiology* 1984; 152: 301-303.
37. Van Rijn JC, Reitsma JB et al. Polyp Miss Rate Determined by Tandem Colonoscopy: A Systemic Review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 343-350.
38. Araujo SEA et al. Role of Colonoscopy in Colorectal Cancer. *Rev. Hosp. Clin. Fac. S. Paulo* 2001; 56: 25-31.
39. Ransohoff D, Sandler R. Screening for Colorectal Cancer. *N Eng J Med* 2002; 346: 40-44.
40. Pickhardt P, Nugent P et al. Location of Adenomas Missed by Optical Colonoscopy. *Ann Intern Med* 2004; 141: 352-359.
41. Rex D. Maximizing Detection of Adenomas and Cancers During Colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2866-2877.
42. Rex D, Liangpunsakul S. Colon Tumors and Colonoscopy. *Endoscopy* 2002; 24 (11): 875-881.
43. Rex D. Colonoscopy practice variation. *Gastroenterol Endoscopy* 2003; 58: 639-640.

44. Rex D, Bond J et al. Quality in the Technical Performance of Colonoscopy and the Continuous Quality Improvement Process for Colonoscopy: Recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1296-1308.
45. Rex D. Who is the best colonoscopist? *Gastrointestinal Endoscopy* 2007; 65: 145-150.
46. AWMF. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Z Gastroenterol* 1998; 117-119.
47. Hixson LS, Fennerty MB, Sampliner RE, et al. Prospective study of frequency and size distribution of polyps missed by colonoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1769-1772.
48. Hixson LJ, Fennerty MB, Sampliner RE. Prospective blinded trial of the colonoscopic miss-rate of large colorectal polyps. *Gastrointestinal Endoscopy* 1991; 37 (2): 125-127.
49. Sander R. *Koloskopie-Brevier*. FK Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1982: 17-26.
50. Kronberg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised controlled trial of fecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348: 1467-1471.
51. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS et al. Randomised controlled trial of fecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472-1477.
52. Jorgensen OD, Kronberg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: Results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 2002; 50: 29-32.
53. Scholefield JH, Moss S, Sufi F, Mangham CM, Hardcastle JD. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: Results from a randomised controlled trial. *Gut* 2002; 50: 840-844.
54. Mandel JS, Bond JH, Bradley M et al. Sensitivity, specificity, and positive predicting of Hemoccult test in screening for colorectal cancers. The University of Minnesota's Colon Cancer Control Study. *Gastroenterol* 1989; 97: 597-600.
55. Towler B, Irwig L, Glasziou P et al. A systemic review of effects for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. *BMJ* 1998; 317: 559-65.
56. Kewenter J, Bjork S, Haglind E et al. Screening and rescreening for colorectal cancer. A controlled trial of fecal occult blood testing in 27.000 subjects. *Cancer* 1988; 62: 645-651.

57. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geiser MS, Mongin SJ, Snover DC, Schuman LM. The Effect of Fecal Occult-Blood Screening on the Incidence of CRC. *New Engl J Med* 2000; 343(22): 1603-1607.
58. Liebermann D et al. One-time screening for CRC with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *New Engl J Med* 2001; 345: 555-560.
59. Frazier AL, Colditz GA, Fuchs CS, Fuchs KM. Cost effectiveness of Screening for CRC in the General population. *JAMA* 2000; 284: 1954-1961.
60. Ransohoff DF, Sandler RS. Clinical practice. Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 40-44.
61. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000; 343: 169-174.
62. Bartram CA. The Large Bowel. In: Graninger RG, Allison DJ, eds. *Diagnostic radiology*. 1st ed. New York: Churchill Livingstone 1982: 909-45.
63. Brady AP, Stevenson GW, Stevenson I. Colorectal cancer overlooked at barium enema examination and colonoscopy: A continuing perceptual problem. *Radiology* 1994; 192: 373-378.
64. Rex DK, Rahmani EY, Haseman JH, et al. Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. *Gastroenterology* 1997; 112: 17-23.
65. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, Bond JH et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1766-1772.
66. Traverso et al. Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors. *New Engl J Med* 2002; 346: 311-320.
67. Traverso G, Shuber A, Vogelstein B et al. Detection of proximal colorectal cancers through analysis of faecal DNA. *Lancet* 2002; 359: 403-404.
68. Holinski-Feder E. Gefährliche Erbschaften-Molekulargenetik erblicher kolorektaler Karzinome. *Lebenswissenschaften und Medizin*. Einsichten 02/2002.
69. Rust GF, Burgstaller M. Was ist besser: virtuelle oder endoskopische Koloskopie. *MMW-Fortschritt-Medizin* 2002; 144 (7): 14.
70. Van Gelder RE, Nio CY, Florie J, et al. Computed tomographic colonography compared with colonoscopy in patients at increased risk for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2004; 127: 41-48.

71. Sporea I, Popescu A, Vernic C et al. How to improve the performances in diagnostic colonoscopy? *J Gastrointestin Liver Dis* 2007; 16(4): 363-367.
72. Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C. The Funen adenoma follow-up study: Incidence and death from colorectal carcinoma in an surveillance program. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 869-874.
73. Thiss-Evensen E, Hoff GS, Sauar J et al. Population-based surveillance by colonoscopy: Effect of incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study I. *Scand J Gastroenterology* 1999; 34: 414-420.
74. Ee H, Semmens J et al. Complete colonoscopy rarely misses cancer. *Gastrointest Endoscopy* 2002; 55: 167-171.
75. Walsh RM, Ackrozd FW, Shellito PC. Endoscopic resection of large sessile colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 303-309.
76. Zlatanic J, Waye JD, Kim PS et al. Large sessile colonic adenomas: Use of argon plasma coagulator to supplement peacemeal snare polypectomy. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 731-735.
77. Brooker JC, Saunders BP, Shah SG et al. Endoscopic resection of large sessile colonic polyps by specialist and nonspecialist endoscopists. *Br J Surg* 2002; 89: 1020-1024.
78. Binmoeller KF, Bohnacker S, Seifert H et al. Endoscopic snare excision of „giant“ colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: 183-188.
79. Rex DK, Bond JH, Feld AD. Medical-legal risk of incident cancer after clearing colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 952-957.
80. Robertson DJ, Greenberg ER, Beach M et al. Colorectal cancer in patients under close colonoscopic surveillance. *Gastroenterology* 2005; 129: 34-41.
81. Schoenfeld P, Lipscomb S, Crook J, Dominguez J, Butler J, Holmes D, Cruess D, Rex D. Accuracy of polyp detection by gastroenterologists and nurses during flexible sigmoidoscopy: A randomised trail. *Gastroenterology* 1999; 108: 402-408.
82. Neugut AL, Jacobson JS, Ahsan H et al. Incidence and recurrence of adenomas: A prospective study. *Gastroenterology* 1995; 108: 402-408.
83. Mui LM, Ng EK, Chan KC, Ng CS, Yeung AC, Chan SK, Wong SK, Chung SC. Randomized, double-blinded, placebo-controlled trail of intravenously administered hyoscine N-butyl bromide in patients undergoing colonoscopy with patient-controlled sedation. *Gastrointest Endoscopy* 2004; 59(1): 22-27.
84. Kronberg O, Hage E, Deichgraeber E. A prospective, partly randomized study of the effectiveness of repeated examination of the colon after polypectomy and radical surgery for cancer. *Scand J Gastroenterol* 1981; 16: 879-884.

85. Hoff G, Vatn M. Epidemiology of polyps in the rectum and sigmoid colon. Endoscopic evaluation of size and localization of polyps. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 356-360.
86. Shaheen NJ, Robertson DJ, Crosby MA et al. Hyoscyamine as a pharmacological adjunct in colonoscopy: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Am J Gastroenterology* 1999; 94: 2905-2908.
87. Dumont JA, Verzola E, Nicol S et al. Sublingual hyoscyamine for patients comfort during screening sigmoidoscopy: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Gastrointest Endoscopy* 1998; 48: 283-286.
88. Saunders BP, Williams CB. Premedication with intravenous antispasmodic speeds colonoscope insertion. *Gastrointest Endoscopy* 1996; 43(3): 209-211.
89. Marshall JB, Patel M, Mahajan RJ et al. Benefit of intravenous antispasmodic (hyoscyamine sulfate) as premedication for colonoscopy. *Gastrointest Endoscopy* 1999; 49: 720-726.
90. Saunders BP, Elsby B, Boswell AM et al. Intravenous antispasmodic and patient-controlled analgesia are of benefit for screening flexible sigmoidoscopy. *Gastrointest Endoscopy* 1995; 42: 123-127.
91. Chung M, Jacobsen M. Premedication with intravenous Hyoscyamine Sulfate (Levsin) decreases colonoscopy time significantly. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1966.
92. Yoong KY, Perkin D, Portal J, Strickland I, Heymann T. Intravenous hyoscine as a premedication for colonoscopy: A randomised double-blind controlled trial. *Endoscopy* 2004; 38(8): 720-722.
93. Cutler CS, Rex DK, Hawes RH, Lehman GA. Does routine intravenous glucagons administration facilitate colonoscopy? A randomised trial. *Gastrointest Endoscopy* 1995; 42: 346-350.
94. Norfleet RG. Premedication for colonoscopy: Randomized, double-blind study of glucagons versus placebo. *Gastrointest Endoscopy* 1978; 24: 164-165.
95. Foster GE, Vellacott KD, Balfour TW, Hardcastle JD. Outpatient flexible fiberoptic sigmoidoscopy, diagnostic yield and the value of glucagon. *Br J Surg* 1981; 68: 463-464.
96. Waxman I, Mathews J, Gallagher J et al. Limited benefit of atropine as a premedication for colonoscopy. *Gastrointest Endoscopy* 1991; 37: 329-331.
97. Taylor SA, Halligan S, Goh et al. Optimizing colonic distention for multi-detector row CT colonography: effect of hyoscine butylbromide and rectal balloon catheter. *Radiology* 2003; 229: 99-108.

98. Yee J, Hung RK, Akerar GA et al. The usefulness of glucagons hydrochloride for colonic distension in CT colonography. *Am J Roentgenol* 1999; 173: 169-172.
99. Morrin MM, Farrel RJ, Keogan MT et al. CT colonography: colonic distention improved by dual positioning but not intravenous glucagon. *Eur Radiol* 2002; 12: 525-530.
100. Bruzzi JF, Moss AC, Brennan DD, MacMathuna P, Fenlon HM. Efficacy of IV Buscopan as a muscle relaxant in CT colonography. *Eur Radiol* 2003; 13: 2264-2270.
101. Rex DK, Chadalawada V, Helper DJ. Wide angle colonoscopy with a prototype instrument: impact of miss rate and efficiency as determined by back-to-back colonoscopies. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(9): 2000-2005.
102. Harrison M, Singh N et Rex D. Impact of Proximal Colon Retroflexion on Adenoma Miss Rate. *Am J of Gastroenterol* 2004; 99: 519-22.
103. Bressler B, Paszat L et al. Colonoscopic Miss Rates for Right-Sided Colon Cancer: A Population-Based Analysis. *Gastroenterology* 2004; 127: 452-456.
104. Bensen S, Mott LA, Dain et al. The colonoscopic miss rate and true one-year recurrence of colorectal neoplastic polyps. Polyp Prevention Study Group. *Am J Gastroenterol*. 1999 Jan; 94(1):194-9.
105. Rex DK. Colonoscopic withdrawal technique is associated with adenoma miss rates. *Gastrointestinal Endoscopy* 2000; 51: 33-36.
106. Matsushita M, Hajiro K, Okazaki K, Takakuwa H, Tominaga M. Efficacy of total colonoscopy with transparent cap in comparison with colonoscopy without the cap. *Endoscopy* 1998; 30(5): 444-447.
107. Deenadayalu VP, Chadalawada V, Rex DK. 170° wide-angle coloscop: effect on efficiency and miss rate. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(11): 2138-2142.
108. Bach M. The Freiburg Vision Test. Automated determination of visual acuity. *Ophthalmologie* 1995; 92(2): 174-178.

Anhang

Koloskope

CF-VI/L		
Optisches System	Blickwinkel Schärfenbereich	140° 5 bis 100 mm
Abwinklungsteil	Abwinklungsbereich	180° aufwärts 180° abwärts 160° rechts 160° links
	Maximale Abwinkelung	230°

CF- 130 L/I		
Optisches System	Blickwinkel Schärfenbereich	140° 5 bis 100 mm
Abwinklungsteil	Abwinklungsbereich	180° aufwärts 180° abwärts 160° rechts 160° links
	Maximale Abwinkelung	230°

CF- Q 145 L/I		
Optisches System	Blickwinkel Schärfenbereich	140° 3 bis 100 mm
Abwinklungsteil	Abwinklungsbereich	180° aufwärts 180° abwärts 160° rechts 160° links

CF- 20 H/I		
Optisches System	Blickwinkel Schärfenbereich	120° 5 bis 100 mm
Abwinklungsteil	Abwinklungsbereich	180° aufwärts 180° abwärts 160° rechts 160° links

Tabelle 7: Spezifikationen der verwendeten Koloskope der Firma Olympus

Quelldaten Buscopan®-Studie

Anzahl Patienten	Nummer	ausgesetzte Attrappen	Endoskopisch nachgewiesene Attrappen ohne Buscopan®		Endoskopisch nachgewiesene Attrappen mit Buscopan®	
			Untersucher	Promovendin	Untersucher	Promovendin
			1	7282	30	26
2	7287	30	18	22	24	22
3	7291	27	23	24	24	24
4	7294	28	25	25	23	23
5	7296	31	31	31	29	31
6	7303/5	32	30	30	30	29
7	7307	32	30	28	28	26
8	7308	32	27	27	29	24
9	7314	31	29	29	30	29
10	7315	34	28	27	27	27
11	7316	26	20	19	20	20
12	7317	33	32	32	32	32
13	7319	29	25	24	25	25
14	7320	30	25	23	26	26
15	7321	33	29	30	30	31
16	7322	32	28	28	27	27
17	7339	32	25	27	31	29
18	7343	27	22	22	23	22
19	7344	30	24	25	28	28
20	7346/5	39	34	35	33	39
21	7348	32	27	27	20	20
22	7352	45	43	43	39	41
23	7356	42	38	37	26	28
24	7359	33	19	17	25	26
25	7360	63	53	60	56	55
26	7360	32	22	21	15	15
27	7375	41	34	33	38	38
28	7376	37	31	30	32	29
29	7377	39	34	37	28	32
Summe Attrappen		982	832	839	825	824

Tabelle 8: Ausgesetzte und endoskopisch nachgewiesene Polypattrappen

Inspektionszeiten in Minuten			
Patienten	Nummer	ohne Buscopan®	mit Buscopan®
1	7282	5,05	4,25
2	7287	4,00	3,25
3	7291	6,10	6,00
4	7294	7,00	5,40
5	7296	7,00	7,30
6	7303/5	3,20	4,15
7	7307	3,00	3,10
8	7308	7,00	8,10
9	7314	3,40	3,10
10	7315	4,00	3,50
11	7316	7,40	9,30
12	7317	5,10	7,40
13	7319	4,50	2,45
14	7320	6,20	7,00
15	7321	7,50	7,20
16	7322	5,00	8,40
17	7339	6,45	7,30
18	7343	4,00	4,20
19	7344	4,30	4,15
20	7346/5	4,00	5,50
21	7348	4,30	4,50
22	7352	7,20	5,00
23	7356	3,20	2,55
24	7359	3,30	5,00
25	7360	11,00	7,00
26	7360	4,10	3,45
27	7375	3,50	4,20
28	7376	4,50	4,40
29	7377	5,10	4,05
Summe		152 min	155 min
Mittelwert		5,24 min	5,34 min

Tabelle 9: Inspektionszeiten Untersucher

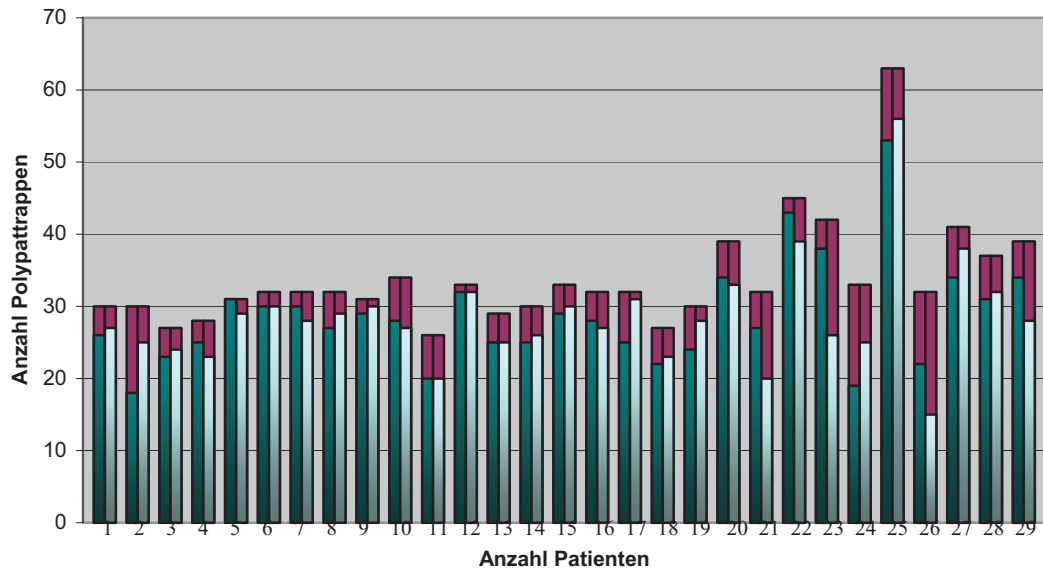


Abbildung 21: Koloskopie ohne Buscopan® (dunkelgrün), Koloskopie mit Buscopan® (hellgrün) im Vergleich zum Sollwert (rot) - Untersucher: Arzt

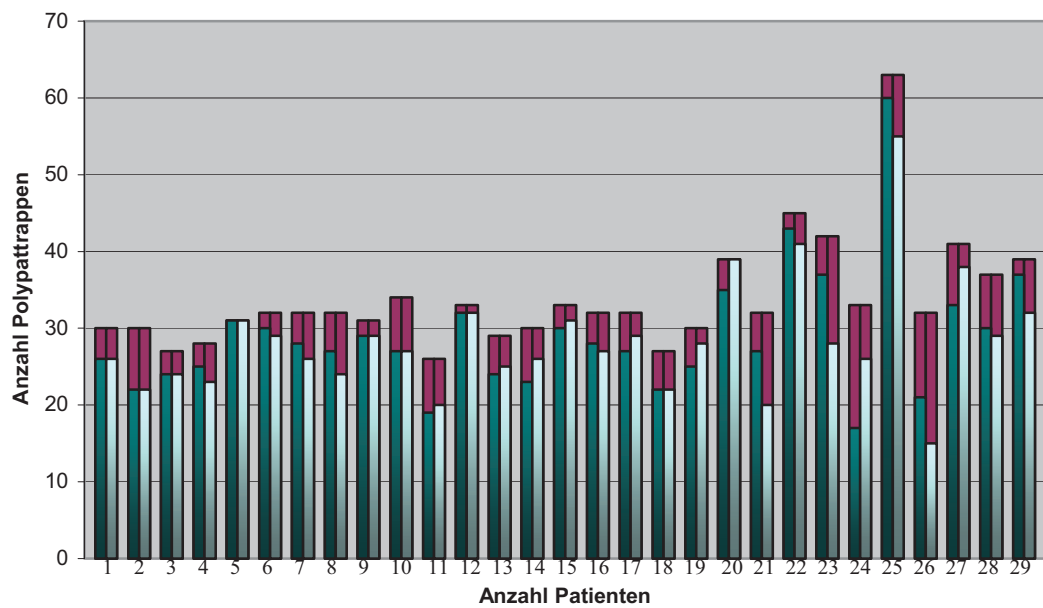


Abbildung 22: Koloskopie ohne Buscopan® (dunkelgrün) und Koloskopie mit Buscopan® (hellgrün) und im Vergleich zum Sollwert (rot) - Betrachter: Promovendin

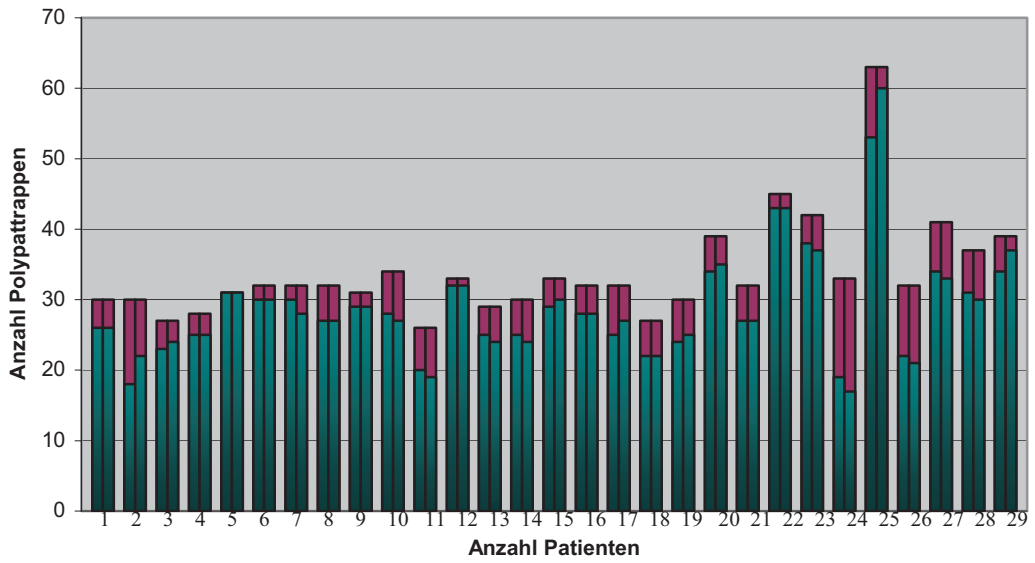


Abbildung 23: Arzt versus Promovendin; Koloskopie ohne Buscopan® (dunkelgrün)

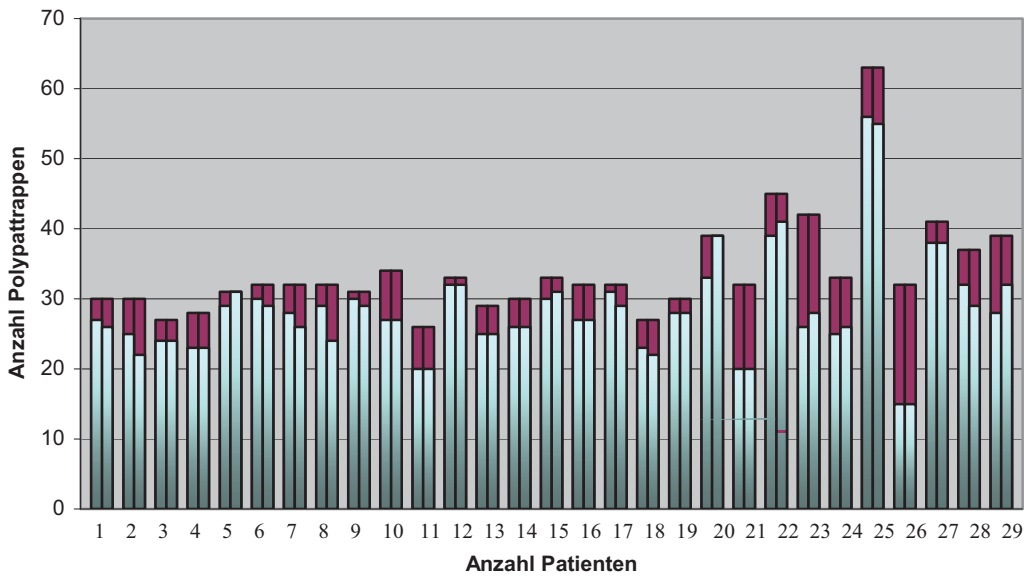


Abbildung 24: Arzt versus Promovendin; Koloskopie mit Buscopan® (hellgrün)

Quelldaten Koloskop-Vergleichsstudie

Anzahl Patienten	Nummer	Ausgesetzte Attrappen	Videokoloskop		Fiberendoskop mit Bild		Fiberendoskop ohne Bild	
			Unter-sucher	Promo-vendin	Unter-sucher	Promo-vendin	Unter-sucher	Promo-vendin
1	7369	42	40	42	40	42	40	
2	7390	37	33	33	26	32	26	
3	7393	42	30	29	24	22	22	Nicht
4	7400	37	26	33	21	22	28	ermittel-
5	7406	44	38	41	37	36	35	bar
6	7409	35	32	31	31	29	31	
7	7412	42	30	29	30	22	14	
8	7419	40	30	29	28	27	23	
9	7422	44	42	38	39	32	28	
10	7426	35	30	33	31	35	30	
11	7431	51	45	42	41	42	45	
12	7434	51	42	42	42	44	43	
Summe Attrappen		500	418	422	390	385	365	

Tabelle 10: 4 mm Polypattrappen

Anzahl Patienten	Nummer	Ausgesetzte Attrappen	Videokoloskop		Fiberendoskop mit Bild		Fiberendoskop ohne Bild	
			Unter-sucher	Promo-vendin	Unter-sucher	Promo-vendin	Unter-sucher	Promo-vendin
1	7442	15	15	15	14	15	14	
2	7448	10	9	8	7	6	4	
3	7450	10	4	4	9	9	9	Nicht
4	7456	8	8	8	8	8	6	ermittel-
5	7463	9	9	9	9	9	9	bar
6	7469	12	12	12	10	10	11	
7	7474	11	11	11	10	11	9	
8	7477	12	8	8	11	12	12	
9	7478	11	11	11	6	6	7	
10	7484	11	11	11	11	11	11	
11	7495	12	12	12	12	12	12	
12	7499	13	13	13	11	9	13	
13	7502	12	12	12	12	11	12	
14	7505	12	12	12	12	12	12	
15	7509	13	12	13	12	12	13	
16	7511	13	11	13	13	13	13	
Summe Attrappen		184	170	172	167	166	167	

Tabelle 11: 1 cm Polypattrappen

Thesen

1. In Deutschland erkranken jährlich über 50.000 Menschen an Dickdarmkrebs, damit nimmt das Kolorektale Karzinom in der Rangfolge der Krebserkrankungen den zweiten Platz ein. Die Adenom-Karzinom Sequenz hat gezeigt, daß bis zu 90% der Kolorektalen Karzinome aus benignen Schleimhautpolypen hervorgehen.
2. Zur Detektion des Kolorektalen Karzinoms hat sich die Koloskopie als Goldstandard durchgesetzt, da die Koloskopie das derzeit sensitivste Screening-Verfahren darstellt und neben der histologischen Diagnosesicherung gleichzeitig die therapeutische Abtragung von Polypen ermöglicht.
3. In dieser Arbeit soll die koloskopische miss rate (Nichtentdeckungsrate) von Polypen eine zuverlässige Aussage über die Qualität einer Methode geben. Anlaß für die Evaluierung der miss rate haben Beobachtungen in der Literatur gegeben, daß trotz unauffälliger Koloskopie, Patienten bereits nach kurzem Zeitintervall an einem Kolorektalen Karzinom erkrankt sind.
4. Dabei wurden speziell angefertigte Polypattrappen, die die natürlich vorkommenden Polypen imitieren sollen, blind im Darm der Patienten ausgesetzt und vom Untersucher wieder aufgefunden. Die Attrappengröße wurde auf 4 mm und 1 cm festgelegt. Diese Methode ist den bislang in der Literatur beschriebenen Methoden (Tandem- und Wiederholungskoloskopie) überlegen, da die Anzahl der Polypattrappen im Studienprotokoll feststeht, während bei den in der Literatur genannten Methoden unklar ist, ob nach der zweiten Koloskopie nicht noch unentdeckte Polypen im Dickdarm verblieben sind.
5. Ziel dieser Arbeit war es, Einflußfaktoren auf die miss rate von Polypattrappen bei der Koloskopie zu evaluieren. Dabei wurde der Behauptung nachgegangen, daß die Kolonrelaxation mit Buscopan® die Untersuchungszeiten verkürzen könne und die miss rate von Polypattrappen senken könne.

6. Weiterhin wurde analysiert, ob der technische Fortschritt vom Fiberendoskop zum Videokoloskop zu einer signifikant besseren Detektion von Polypatruppen geführt hat. Dabei wurde ein Videokoloskop mit einem herkömmlichen Fiberendoskop mit Bildwandler und ohne Bildwandler verglichen. Die Untersuchungen wurden auf Videobändern aufgezeichnet und durch die Promovendin ausgewertet.
7. Grundlage dieser Arbeit waren zwei klinisch prospektive Studien, die in der Abteilung für Gastroenterologie der Universität Rostock durchgeführt wurden. In die Buscopan®-Studie konnten 29 Patienten und in die Koloskop-Vergleichsstudie 28 Patienten eingeschlossen werden. Die Daten wurden mit dem Softwareprogramm SPSS 12.0 statistisch ausgewertet.
8. In unserer Auswertung zeigte sich, daß die Gabe von 40 mg Buscopan® i.v. im Vorfeld der Koloskopie die miss rate von Polypatruppen nicht signifikant senken konnte ($p=0,978$). Auch bei der Betrachtung der Inspektionszeiten zeigte sich kein signifikanter Vorteil durch die Gabe von Buscopan® ($p=0,446$).
9. Zusätzlich wurde explizit die Analyse der Patienten mit den längsten Inspektionszeiten >7 min und mit den höchsten miss rates $>20\%$ durchgeführt, da die Untersuchungsbedingungen bei diesen Patienten offenbar besonders schwierig waren. In beiden Subgruppen konnte durch Buscopan® keine signifikante Verbesserung erzielt werden ($p=0,446$; $p=0,500$).
10. Mit den Ergebnissen unserer Studie und anhand der Datenlage in der Literatur wird der generelle Einsatz von Buscopan® im Vorfeld der Koloskopie nicht empfohlen.
11. In der Auswertung der Koloskop-Vergleichsstudie zeigte sich bei den kleinen Polypatruppen (4 mm) eine klare Reihenfolge, wobei sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Videokoloskop und dem Fiberendoskop mit Bildwandler ($p=0,015$) und dem Fiberendoskop ohne Bildwandler ($p=0,033$) zeigte. Kein signifikanter Unterschied konnte zwischen dem Fiberendoskop mit und ohne Bildwandler nachgewiesen werden ($p=0,285$).

12. Bei den 1 cm Polypattrappen liegt kein signifikanter Unterschied bezüglich der miss rates der einzelnen Koloskope vor ($p=0,518$).
13. Mit unseren Ergebnissen konnten wir die medizinische Relevanz der Weiterentwicklung der Koloskope bei der Detektion von kleinen Polypattrappen (4 mm) bestätigen.
14. Die nachträgliche Videoanalyse in der Buscopan®-Studie zeigte weder für die Untersuchung mit Buscopan® ($p=0,811$) noch für die Untersuchung ohne Buscopan® ($p=0,893$) signifikante Unterschiede zwischen den miss rates des Untersuchers und der Promovendin.
15. Auch bei der Untersuchung mit dem Videokoloskop ($p=0,877$) und bei der Untersuchung mit dem Fiberendoskop mit Bildwandler ($p=0,874$) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den miss rates des Untersuchers und der Promovendin nachgewiesen werden. Bei der Untersuchung mit dem Fiberendoskop ohne Bildwandler waren keine Videoaufnahmen möglich, so daß auch keine nachträgliche Analyse durchgeführt werden konnte.
16. Damit belegen unsere Auswertungen, daß die koloskopisch unerfahrene Promovendin Polypattrappen in den aufgezeichneten Videobändern genauso gut detektieren konnte, wie der Untersucher während der Koloskopie.