

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und
Infektiologie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. D. Häussinger

**Wertigkeit der Kappen-assistierten Koloskopie – eine
randomisierte Untersuchung am Endoskopie-Kolonmodell
und eine klinische prospektive randomisierte Studie an
504 Patienten**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Frederik Neuhaus
2013

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Prof. Dr. Frieling

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Schauer

Meinen Eltern

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Frieling T, Neuhaus F, Heise J, Kreysel C, Hülsdonk A, Blank M, Czypull M. (2012). Cap-assisted colonoscopy (CAC) significantly extends visualization in the right colon. *Z Gastroenterol.* 50:279-84.

Frieling T, Neuhaus F, Kuhlbusch-Zicklam R, Heise J, Kreysel C, Hülsdonk A, Blank M, Czypull M. (2013). Prospective and randomized study to evaluate the clinical impact of cap assisted colonoscopy (CAC). *Z Gastroenterol.* 51(12):1383-8.

Zusammenfassung

Die Koloskopie ist im Rahmen der Vorsorge, als auch bei der Symptom-begründeten Diagnostik das Standardverfahren zur Detektion kolorektaler, potentiell neoplastischer Polypen und Karzinome. Trotzdem treten innerhalb des leitliniengemäßen Intervalls von 10 Jahren nach einer Koloskopie mit initial negativem Befund sogenannte Intervallkarzinome auf. Neben biologischen Faktoren, stellen offensichtlich übersehene Adenome und Karzinome eine bedeutende Ursache der Intervallkarzinome dar. In diesem Zusammenhang sind koloskopische Qualitätsstandards, wie beispielsweise eine ausreichend lange Rückzugszeit und eine optimale Kolonvorbereitung besonders bedeutsam. Neben verschiedenen Techniken zur Optimierung der Bildauflösung wie der High-Definition Koloskopie, dem Narrow-Band Imaging oder der FICE (FUJI Intelligent Chromo Endoscopy), bietet eine transparente Kunststoffkappe an der Spitze des Koloskops eine billige und einfache Alternative zur Erweiterung des endoskopisch einsehbaren Gesichtsfeldes. Die transparente Kunststoffkappe könnte hierdurch zur Steigerung der Detektionsrate neoplastischer Läsionen beitragen. Die Daten aus der Literatur bezüglich der Vorteile der Kappenkoloskopie sind allerdings kontrovers.

Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Dissertation das Potential der Kappenkoloskopie auf die Sichtfelderweiterung während der Koloskopie, auf die Detektionsrate von Polypen und Karzinomen, sowie auf die Koloskopie-Performance untersucht. Zunächst wurde die potentielle Erweiterung des Sichtfeldes durch die Kappe an einem Koloskopie-Trainingsmodell quantitativ bestimmt. Nachfolgend wurde die klinische Wertigkeit der Koloskopiekappe prospektiv und randomisiert an insgesamt 504 Patienten untersucht.

Am Modell ergab sich mit der Kappenkoloskopie eine signifikante Erweiterung der einsehbaren Mukosaoberfläche bis zu 40 % im Vergleich zur konventionellen Koloskopie, wobei sich ein statistisch signifikanter Unterschied für das rechte Kolon zeigte. Dieser Vorteil ließ sich am ehesten bedingt durch Limitationen des Modells in der klinischen Studie nicht reproduzieren. Hierbei ergaben sich im Vergleich der Koloskopie ohne bzw. mit Kappe weder für die Polypendetektionsrate (39,3 % vs. 31,8 %) und für die Rate adenomatöser Polypen (17,1 % vs. 17,9 %), noch der Histologie der abgetragenen Polypen signifikante Unterschiede. Dies war ebenfalls bei Größe, Lokalisation und Anzahl der Polypen der Fall, wie auch bei den Intubationsraten des terminalen Ileum. Demgegenüber war die Vorschubzeit bis zum Zökum, sowie die gesamte Untersuchungszeit mit der Kappe signifikant kürzer.

Die signifikante Sichterweiterung der Kappenkoloskopie am Modell ließ sich in der klinisch randomisierten Studie nicht durch gesteigerte (adenomatöse) Polypendetektionsraten bestätigen. Zusammen mit der Verkürzung der Vorschub- und Untersuchungszeiten um nur ungefähr jeweils 1 Minute, bietet die Kappenkoloskopie gegenüber der konventionellen Koloskopie keinen klinisch relevanten Vorteil.

Abkürzungen

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body Mass Index
CAC	Cap-assisted colonoscopy
CC	Conventional colonoscopy
CIMP	Cpg-Insel-Methylator-Phänotyp
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
FAP	Familiäre Adenomatöse Polyposis
FICE	FUJI Intelligent Chromo Endoscopy
HD	High Definition
HDWL	High-Definition White Light
HGIN	High-Grade Intraepithelial Neoplasia
HNPCC	Hereditäres Nicht Polypöses Kolorektales Karzinom
LGIN	Low-Grade Intraepithelial Neoplasia
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
NBI	Narrow Band Imaging
TER	Third Eye Retroscope
TRE	Transparent Retractable Extension
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	World Health Organization

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Das kolorektale Karzinom	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Ätiologie	1
1.1.3	Histologie und Pathogenese	2
1.1.4	Lokalisation	3
1.1.5	TNM-Klassifikation und UICC-Stadien	4
1.1.6	Prognose	7
1.1.7	Symptome	8
1.2	Prävention und Krebsvorsorge	9
1.3	Diagnostik	10
1.3.1	Koloskopie	10
1.3.2	Effektivität, Komplikationen und Vorsorgeteilnahmeraten	11
1.3.3	Intervallkarzinome	12
1.3.4	Qualitätsmerkmale der Koloskopie	13
1.3.5	Technische Entwicklungen	14
1.3.6	Kappenkoloskopie	16
1.4	Zielsetzungen und Fragestellungen	17
2	Patienten, Material und Methoden	19
2.1	Kappenkoloskopie am Modell	19
2.1.1	Studiendesign	19
2.1.2	Koloskopiemodell	22
2.1.3	Instrumente	22
2.1.4	Studienplan	23
2.1.5	Statistik	23

2.2	Kappenkoloskopie in der Praxis	23
2.2.1	Studiendesign	23
2.2.2	Zusammensetzung des Patientenkollektivs	24
2.2.2.1	Studienausschlüsse	24
2.2.2.2	Patientencharakteristika	25
2.2.2.3	Indikation zur Koloskopie	26
2.2.2.4	Kolonvorbereitung	27
2.2.2.5	Medikation	28
2.2.3	Patientenvorbereitung	30
2.2.4	Instrumente	30
2.2.5	Untersuchungsablauf	31
2.2.6	Datenerfassung	33
2.2.7	Statistik	33
3	Ergebnisse	34
3.1	Kappenkoloskopie am Modell	34
3.1.1	Vorschub- und Rückzugszeiten	34
3.1.2	Quantifizierung der eingesehenen Kolonoberfläche	36
3.2	Kappenkoloskopie in der klinischen Praxis	39
3.2.1	Untersuchungszeiten	39
3.2.2	Ileumintubationsraten und -zeiten	40
3.2.3	Polypen	42
3.2.3.1	Detektion	42
3.2.3.2	Lokalisation	43
3.2.3.3	Größe und endoskopische Maßnahmen	44
3.2.3.4	Histologie	45
4	Diskussion	47
5	Schlussfolgerungen	62
6	Literaturverzeichnis	64

1 Einleitung

1.1 Das kolorektale Karzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Kolonkarzinom gehört zu den häufigsten Tumoren weltweit, und stand 2008 jeweils bei beiden Geschlechtern an dritter Stelle aller Tumorerkrankungen (1). Auf Deutschland bezogen, steht das kolorektale Karzinom mit steigender Tendenz sowohl bei Männern wie bei Frauen an zweiter Stelle aller Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen lag 2008 bei Männern und Frauen zusammen bei über 65.000 und mehr als 26.000 Sterbefällen. Der prozentuale Anteil dieser Tumore an allen Krebserkrankungen betrug bei Männern 14,3 %, direkt hinter dem Prostatakarzinom (25,7 %), sowie vor dem Bronchialkarzinom (13,8 %). Bei Frauen stellte das kolorektale Karzinom mit 13,5 % den zweithöchsten Anteil hinter dem Mammakarzinom (32,1 %).

Bezogen auf die Daten von 2008 beträgt das Risiko im Verlaufe des Lebens diesen Tumor zu entwickeln, bei Männern 7,5 % und bei Frauen 6,1 %. Während Männer im Mittel mit 71 Jahren erkranken, ist dies bei Frauen mit 75 Jahren der Fall (2). Bei den hereditären Formen des kolorektalen Karzinoms, ist das Erkrankungsalter jedoch wesentlich früher (3). Insgesamt werden 7-9 % der kolorektalen Karzinome vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert (4,5). Danach nimmt die Häufigkeit des Karzinoms rapide zu, wobei die Inzidenz ab dem 65. Lebensjahr am höchsten ist (2,6).

1.1.2 Ätiologie

Verschiedene Risikofaktoren beziehungsweise die Zugehörigkeit zu bestimmten Risikogruppen begünstigen die Entstehung des Kolonkarzinoms.

Übergewichtige Patienten mit einem BMI (Body Mass Index) von ≥ 25 weisen signifikant häufiger Kolonadenome auf als Patienten mit einem BMI von < 25 , wobei ein direkter Zusammenhang zwischen der Höhe des BMI und der Prävalenz von

Kolonadenomen besteht (7,8). Rauchen stellt einen weiteren Faktor für eine erhöhte Anzahl von Adenomen, sowie Karzinomen dar (8-11). Diese Risikoerhöhung konnte ebenfalls bei dem täglichen Konsum von rohem und verarbeitetem Fleisch in vielen prospektiven Studien nachgewiesen werden (12). Einen weiteren Risikofaktor stellt ein hoher Alkoholkonsum dar, insbesondere bei einer reduzierten Folsäureeinnahme (13).

Zu den Risikogruppen zählen Patienten mit genetischen Faktoren wie den Polyposis-Syndromen (vor allem der FAP), des HNPCC, primär Verwandte 1. Grades von Patienten mit kolorektalem Karzinom, sowie Patienten mit den nachfolgend beschriebenen kolorektalen Adenomen. Auch langjährige, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, insbesondere die Colitis ulcerosa stellen Risikoerkrankungen dar (14).

1.1.3 Histologie und Pathogenese

Fast 90 % aller kolorektalen Karzinome sind Adenokarzinome, und ungefähr 10 % sind der Gruppe der muzinösen Adenokarzinome zuzuordnen. Sehr selten sind Siegelringzellkarzinome (etwa 1 %), sowie Karzinoide, Lymphome, neuroendokrine Karzinome, Plattenepithelkarzinome und Sarkome. Grundsätzlich bestehen zum Teil deutliche Unterschiede hinsichtlich der Lokalisation, der Prognose und der Inzidenzraten dieser histologischen Untergruppen des kolorektalen Karzinoms (15,16).

Kolorektale Karzinome entstehen überwiegend aus konventionellen Adenomen, ausgehend von normalen Epithelien, im Rahmen der sogenannten Adenom-Karzinom-Sequenz nach Vogelstein. Die Tumorgenese liegt hier in der Akkumulation genetischer Veränderungen von Onkogenen (K-RAS) und Tumorsuppressorgenen (APC, DCC), sowie in einem Verlust oder Mutation des Tumorsuppressorproteins p53 begründet (17).

Adenome stellen sich morphologisch nichtpolypös (flach und eingesenkt) oder in Form eines Polypen dar, welcher gestielt oder breitbasig im Kolonlumen erscheint.

Entscheidende Faktoren für das Entartungsrisiko zum Karzinom sind dabei (18,19):

- **Größe:** ab 2 cm weisen fast 50 % hochgradige Dysplasien oder Karzinome auf
- **Histologie:** die Entartungswahrscheinlichkeit beträgt bei:

tubulären Adenomen (75 % aller Polypen):	< 5 %
tubulovillösen Adenomen (15 %):	< 20 %
villösen Adenomen (10 %):	ca. 38 %

Definitionsgemäß handelt es sich bei allen Adenomen um intraepitheliale Neoplasien mit einem niedrig- oder hochgradigen Malignitätsgrad. Die hochgradige intraepitheliale Neoplasie stellt die unmittelbare Vorstufe eines Karzinoms dar. Es entarten nur etwa 5 % der Adenome bei Patienten ohne hereditäre Polyposissyndrome (20). Die Karzinogenese verläuft dabei über mehr als 10 Jahre. Diese Sequenz ist jedoch nur zu etwa 60 % für die Entstehung des kolorektalen Karzinoms verantwortlich.

Nach neueren Erkenntnissen werden etwa 40 % aller kolorektalen Karzinome dem serratierten Karzinogeneseweg zugeordnet. Dabei entwickeln sie sich aus sessilen serratierten Adenomen/Polypen. Sie weisen teilweise einen Verlust der bei der DNA-Replikation bedeutenden Mismatch-Repair-Funktionen auf, wobei als Folge zahlreiche Mutationen in den repetitiven DNA-Sequenzen akkumulieren (sogenannte Mikrosatelliteninstabilität). Charakteristisch sind zudem umfangreiche Genpromotormethylierungen (CIMP +) und Mutationen des BRAF-Gens, wodurch die Apoptose von Epithelzellen gehemmt wird (21,22).

Nach der WHO-Klassifikation stellen sessil serratierte Adenome/Polypen (mit oder ohne zytologischer Dysplasie) einen Anteil von 5-25 % der serratierten kolorektalen Läsionen dar. Hierzu gehören ebenso (23):

→ **Hyperplastische Polypen** (70-95 %)

→ **Traditionell serratierte Adenome** (ebenfalls präkanzeröse Läsionen)

1.1.4 Lokalisation

Der rektale Anteil der kolorektalen Karzinome beträgt etwa 55 %. Die Lokalisation der Kolonkarzinome verteilt sich wie folgt (24):

- Sigma (47%)

- Kolon ascendens (mit rechter Flexur) (21%)
- Zökum (11%)
- Kolon descendens (mit linker Flexur) (10%)
- Kolon transversum (9%)

Im Laufe der letzten Jahrzehnte konnte vor allem in Nordamerika eine zunehmende Verschiebung der Karzinominzidenz von links nach rechts (Zökum und Kolon ascendens) beobachtet werden, der sogenannte Rechts-shift (25,26). In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass proximal lokalisierte Karzinome (vom Zökum bis einschließlich Kolon transversum) signifikant häufiger bei älteren Patienten und Frauen, sowie bei sehr jungen Patienten (< 40 Jahre) auftreten, linksseitige (linke Flexur bis zum Kolon sigmoideum) dagegen bevorzugt bei Männern und Patienten mittleren Alters.

Dies wird unter anderem auf die Alterung der Gesellschaft, einer vor allem im angloamerikanischen Raum weiter verbreiteten Sigmoidoskopie mit konsequenterer Abtragung präkanzeröser Läsionen im linken Kolon oder auf Änderungen des Ernährungsverhaltens zurückgeführt (25,27,28).

1.1.5 TNM-Klassifikation und UICC-Stadien

Die wichtigste Einteilung der kolorektalen Tumoren ist die sogenannte TNM-Klassifikation (siehe Tabelle 1) der „Union internationale contre le cancer“ (UICC), welche die anatomische Ausbreitung des Tumors durch 3 Komponenten beschreibt (29):

T- Ausbreitung des Primärtumors

N- evtl. Vorliegen von Lymphknotenmetastasen

M- evtl. Nachweis von Fernmetastasen

Tabelle 1 : Klinische TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms (30,31)

T-Primärtumor

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ (intraepithelial oder Infiltration der Lamina propria, ohne feststellbare Ausbreitung durch die Muscularis mucosae in die Submukosa)
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muskularis propria
T3	Tumor infiltriert Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches Gewebe
T4	Tumor perforiert das viszerale Peritoneum und/oder infiltriert anliegende Organe oder Strukturen bzw. andere Teile des Kolons.
T4a	Tumor perforiert viszerales Peritoneum
T4b	Tumor infiltriert direkt anliegende Organe oder Strukturen

N-Regionäre Lymphknoten

Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
N1a	Metastase in 1 regionären Lymphknoten
N1b	Metastasen in 2-3 regionären Lymphknoten
N1c	Satellit(en) im Fettgewebe der Subserosa oder im nicht peritonealisierten perikolischen Fettgewebe ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
N2a	Metastasen in 4 - 6 regionären Lymphknoten
N2b	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten

M-Fernmetastasen

Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Fernmetastase(n) auf ein Organ beschränkt
M1b	Fernmetastasen in mehr als einem Organ oder im Peritoneum

Nach den Angaben der TNM-Klassifikation kann eine Einteilung in die UICC-Stadien (siehe Tabelle 2), beziehungsweise in die heute weniger verwendete Dukes-Klassifikation vorgenommen werden.

Tabelle 2 : UICC-Stadien der Kolon-und Rektumtumoren (30)

UICC-Stadium	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium	Dukes-Klassifikation
Stadium 0	Tis	N0	M0	
Stadium I a	T1	N0	M0	Dukes A
Stadium I b	T2	N0	M0	
Stadium II a	T3	N0	M0	Dukes B
Stadium II b	T4a	N0	M0	
Stadium II c	T4b	N0	M0	
Stadium III a	T1, T2 T1	N1a N2a	M0	Dukes C

Stadium III b	T3, T4a T2, T3 T1, T2	N1 N2a N2b	M0	
Stadium III c	T4a T3, T4b T4b	N2a N2b N1, N2	M0	
Stadium IV a	jedes T	jedes N	M1a	Dukes D
Stadium IV b	jedes T	jedes N	M1b	

Malignitätsgrad (Grading)

Nach der WHO erfolgt die histopathologische Einteilung des Primärtumors nach dem Differenzierungsgrad:

G1: gut differenziert

G2: mäßig differenziert

G3: schlecht differenziert

G4: undifferenziert

1.1.6 Prognose

Die UICC beziehungsweise die identische AJCC (American Joint Committee on Cancer)- Stadieneinteilung hat neben dem Malignitätsgrad entscheidenden Einfluss auf die Prognose des Tumors, wie Tabelle 3 zeigt:

Tabelle 3 : Stadienabhängige 5-Jahres-Überlebensraten des Kolonkarzinoms (32)

UICC-Stadium	5-Jahres Überlebensrate
Stadium I	93 %
Stadium II a	85 %
Stadium II b	72 %
Stadium III a	83 %
Stadium III b	64 %
Stadium III c	44 %
Stadium IV	8 %

1.1.7 Symptome

Das kolorektale Karzinom stellt sich nur teilweise mit Symptomen dar, am häufigsten sind abdominelle Schmerzen, rektale Blutabgänge und Veränderungen der Stuhlgewohnheiten wie Blähungen, Obstipation oder Diarrhön. Weitere mögliche Symptome wie eine Anämie mit entsprechender Symptomatik oder Gewichtsverlust können ebenfalls hinweisend sein (33,34).

Im Rahmen des im Herbst 2002 eingeführten deutschlandweiten Darmkrebsvorsorgeprogramms, wurden jedoch auch bei etwa 32 % der asymptomatischen Menschen über 55 Jahren Polypen gefunden, dabei betrug die Adenomdetektionsrate 20 % aller Fälle. Bei ungefähr 7 % fanden sich fortgeschrittene Adenome oder Karzinome (35), was die besondere Bedeutung des Screenings bei diesem Tumor zeigt.

1.2 Prävention und Krebsvorsorge

Die deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten gibt im Rahmen der zuletzt im Jahre 2008 aktualisierten S3-Leitlinien genaue Empfehlungen zur Prävention und zum Screening bezüglich des kolorektalen Karzinoms. Die Empfehlungen zu den Lebensgewohnheiten beinhalten eine regelmäßige körperliche Aktivität. Patienten mit einem höheren körperlichen Aktivitätsgrad, weisen weniger Adenome, sowie in mehreren Studien eine Risikoreduktion eines Kolonkarzinoms um insgesamt 24 % auf (13,36). Zudem wird aufgrund der im Abschnitt „Ätiologie“ beschriebenen Zusammenhänge, eine Gewichtsreduktion bei einem BMI von > 25 kg/m² empfohlen, sowie eine Nikotinkarenz. Die Ernährungsempfehlungen schließen eine höhere Zufuhr von Ballaststoffen und von Obst und Gemüse ein. Eine ballaststoffreiche Ernährung wird mit einer reduzierten Häufigkeit von Kolonkarzinomen assoziiert, ebenso wie eine erhöhte Zufuhr von Obst und Gemüse (13,37-39). Dies ist ebenfalls bei einer folsäure- und kalziumreichen Ernährung der Fall, allerdings lässt sich nicht eindeutig unterscheiden, ob diese Effekte auf die beiden Stoffe oder andere Substanzen in einer folsäure- beziehungsweise kalziumreichen Nahrung zurückzuführen sind (13). Fischkonsum führte in mehreren Studien zu einer Karzinomrisikoreduktion vor allem im Rektum, mit einer allerdings begrenzten Evidenz (40). Die Empfehlung eines limitierten Alkoholkonsums und des nicht täglichen Verzehrs von rotem bzw. verarbeitetem Fleisch, lässt sich mit den schon beschriebenen ätiologischen Zusammenhängen begründen (13).

Eine große Bedeutung kommt im Rahmen der Prävention dem Screening der asymptomatischen Bevölkerung zu. Wie oben beschrieben, liegt ein starker Anstieg der Inzidenzraten nach dem 50. Lebensjahr vor, bei nur sehr geringen Nachweisraten von fortgeschrittenen Adenomen in der Altersgruppe der 40-49 jährigen (41,42). So sollte leitliniengemäß das Screening asymptomatischer Individuen durch bestimmte Untersuchungsverfahren für das kolorektale Karzinom ab dem 50. Lebensjahr beginnen. Ausnahmen bilden die oben genannten Risikogruppen (13).

Als effektivste Screeningmethoden gelten die Sigmoidoskopie, sowie insbesondere die Koloskopie, auf die im folgenden Abschnitt detaillierter eingegangen wird.

Bei der Sigmoidoskopie wird der 40-60 cm lange distale Teil des Kolons mit einem regulären Koloskop inspiziert. Wird ein Adenom jeglicher Größe gefunden, sollte anschließend eine Koloskopie erfolgen, aufgrund eines erhöhten Risikos von fortgeschrittenen Adenomen beziehungsweise Karzinomen im proximalen Kolon (43, 44). Bei einem negativen Befund ist die Untersuchung alle 5 Jahre zu wiederholen. Da proximal gelegene Tumore generell unentdeckt bleiben, weswegen das Verfahren der Koloskopie auch unterlegen ist, sollte leitliniengemäß zusätzlich ein jährlicher Stuhltest auf okkultes Blut durchgeführt werden (13).

In zwei kürzlich veröffentlichten randomisierten Studien, in denen sich eine Interventionsgruppe einer einzelnen flexiblen Sigmoidoskopie unterzog, konnte entsprechend von „Intention-to-treat“ Analysen eine Senkung der Inzidenz kolorektaler Karzinome um 18-23 %, sowie eine Reduktion der karzinombezogenen Mortalität um 22-31 % nachgewiesen werden (45,46). Die Sensitivität der Detektion von Karzinomen im Bereich des distalen Kolon liegt bei über 95 % (47).

Zur Erkennung der häufig intermittierend blutenden kolorektalen Neoplasien, weist der Guaiak-Test Hämoglobin im Stuhl mittels Wasserstoffperoxidzugabe durch Blaufärbung nach. Er sollte jährlich mittels dreier Testbriefchen für drei konsekutive Stühle durchgeführt werden (13). Trotz einer geringen Sensitivität (für das kolorektale Karzinom 33-50 %) (47) konnte in vier randomisierten Studien eine Senkung der Karzinom-bedingten Mortalität um 16 % nachgewiesen werden (43).

Leitliniengemäß stellen bisher immunologische Stuhltestverfahren, molekulare Screeningverfahren, als auch die CT- beziehungsweise MRT-Kolonografie keine Screeningalternative außerhalb von Studien dar (13).

1.3 Diagnostik

1.3.1 Koloskopie

Die komplette Koloskopie weist die höchste Sensitivität für den Nachweis von Karzinomen (> 95 %), sowie für fortgeschrittene Adenome (88-98 %) auf. Sie ist der Standard zur Detektion kolorektaler Polypen und Karzinome und gilt auch für das

Screening des kolorektalen Karzinoms als Mittel der ersten Wahl. Zudem erlaubt sie eine Detektion von proximalen Neoplasien, welche der Sigmoidoskopie entgehen, weswegen diese nur in Ausnahmefällen bei einer nicht vollständigen Darmvorbereitung erfolgen sollte (13,47). Die in Europa konsequentere Durchführung kompletter Koloskopien mag die Erklärung für den überraschenderweise in einigen europäischen Studien nicht nachgewiesenen Rechts-shift sein (25).

1.3.2 Effektivität, Komplikationen und Vorsorgeteilnahmeraten

Die Koloskopie stellt das zuverlässigste Verfahren zum Ausschluss beziehungsweise zum Nachweis von kolorektalen Neoplasien bei symptomatischen Patienten dar.

In der Vorsorge liegen im Gegensatz zur Sigmoidoskopie bis jetzt noch keine prospektiven, randomisierten Studien zur Bestimmung der Effektivität dieses Verfahrens bezüglich einer Senkung der kolorektalen Karzinominzidenz beziehungsweise –mortalität vor. Eine Senkung dieser Parameter konnte allerdings in mehreren Fall-Kontrollstudien nachgewiesen werden (48,49).

Durch die häufig direkt mögliche Polypektomie entdeckter präkanzeröser Adenome kann die oben beschriebene Adenom-Karzinom Sequenz unterbrochen werden. Zauber et al. (50) beschrieben die offensichtliche Effektivität der Polypektomie bezüglich der Verhinderung von Todesfällen durch das kolorektale Karzinom.

Bei der großen, oben erwähnten Darmkrebsvorsorgestudie (35) konnten durch die Koloskopie von asymptomatischen Personen ab 55 Jahren ungefähr 70 % aller kolorektalen Karzinome schon im Stadium UICC I-II entdeckt werden. Wie Hüppe et al. zeigten, waren bereits über 37 % der entdeckten Karzinome im Stadium UICC III-IV mit entsprechend oben beschriebener Prognose, wenn stattdessen erst beim Vorliegen von Symptomen koloskopiert wurde (51). Bei asymptomatischen Personen liegt die Komplikationsrate des Untersuchungsverfahrens im Bereich von 0,1 -0,3 % (52).

Problematisch ist jedoch die niedrige Rate von Teilnehmern der Vorsorgekoloskopie in Deutschland. Etwa 18 % der Anspruchsberechtigten nahmen bis zum Ende des Jahres 2010 daran teil, was einem Anteil von 20,1 % der Frauen und 18,3 % der Männer seit

Einführung der Untersuchung, in der Hauptzielgruppe der 55- bis 74-jährigen, entspricht (53).

1.3.3 Intervallkarzinome

Trotz des geringen 5- und 10-Jahresrisikos des Auftretens von kolorektalen Karzinomen, sowie von fortgeschrittenen Adenomen nach einer negativen Screeningkoloskopie (54,55), treten Karzinome innerhalb des S3-leitliniengemäßen 10-jährigen Intervalls aus Screeningkoloskopie und Kontrollkoloskopie auf.

Diese sogenannten Intervallkarzinome können aus übersehenen oder nicht vollständig abgetragenen Neoplasien beim Screening resultieren. Hier ist zu berücksichtigen, dass durch die Koloskopie grundsätzlich nicht 100 % der Schleimhautoberfläche eingesehen werden können, was unter anderem durch den eingeschränkten Blickwinkel und Faltenbildungen begründet ist.

Sie können aber auch Folge neu entstandener Tumore mit möglichen Unterschieden in der Tumorgenese sein, die mit einem raschen Tumorwachstum verbunden sind.

Besonders im rechten Kolon tragen diese biologischen Faktoren zur Entstehung von Intervallkarzinomen bei. Mikrosatelliteninstabilitäten (MSI) und ein positiver CIMP-Status, welche häufiger bei Tumoren im rechten Kolon vorliegen, konnten bei Intervallkarzinomen ebenfalls häufiger als bei Nichtintervallkarzinomen nachgewiesen werden (56,57).

Neben den biologischen Faktoren scheinen die übersehenen Karzinome beziehungsweise präkanzerösen Adenome einen bedeutenden Anteil der Intervallkarzinome auszumachen. So könnte eine verbesserte Detektion von Adenomen die Intervallkarzinomrate senken (56,58). In mehreren Tandem-Koloskopie-Studien lag die Rate der übersehenen Polypen zusammengefasst bei insgesamt 22 %. Adenomatöse Polypen die ≥ 10 mm waren, wurden dabei nur in 2,1 % der Fälle übersehen, während dies bei 26 % der adenomatösen Polypen von 1-5 mm Größe der Fall war (59). Die Rate an übersehenen Adenomen und Karzinomen im proximalen Kolon ist dabei offensichtlich höher als im distalen Teil, ebenso wie das häufigere Auftreten von Intervallkarzinomen in diesem Kolonabschnitt (56,60-62). In Studien beschränkte sich

die kolorektale Mortalitätssenkung durch Koloskopien nur auf das linke Kolon, nicht jedoch auf den rechten Teil (63).

Wie Kaminski et al. (64) nachwiesen, ist das Risiko für Intervallkarzinome signifikant erhöht, bei Endoskopikern mit Adenomdetektionsraten von weniger als 20 %, verglichen mit Raten von über 20 %. So kommt bestimmten Qualitätsmerkmalen sowie technischen Entwicklungen der Koloskopie zur Detektionssteigerung von Polypen bzw. Adenomen eine besondere Bedeutung zu.

1.3.4 Qualitätsmerkmale der Koloskopie

Die erwähnte Studie von Kaminski et al. (64) ermittelte die Adenomdetektionsrate als den wichtigsten Parameter, der mit der Rate an Intervallkarzinomen assoziiert ist. Sie ist signifikant mit der Rückzugszeit assoziiert (≤ 6 min 11,8 % vs. > 6 min 28,3 %) (65), ebenso nimmt sie bei einer schlechten Vorbereitung des Kolons ab (66,67). Brenner et al. (56) konnten darüber hinaus in ihrer kürzlich veröffentlichten Studie zeigen, dass das Intervallkarzinomrisiko für Frauen mehr als 2,5-fach erhöht ist, vor allem bei inkompletten Koloskopien, bei denen das Zökum nicht erreicht wurde. Inkomplette Koloskopien sind dabei neben anderen Faktoren, vor allem mit dem weiblichen Geschlecht assoziiert (68).

Zudem konnte durch Übungseinheiten bestimmter Techniken (vorsichtige Inspektion hinter Mukosafalten und Flexuren, Stuhlentfernung durch Spülung, besondere Aufmerksamkeit für dezente Mukosaläsionen, besonders flache Läsionen) beim Rückzug des Koloskops eine signifikante Steigerung der Adenomdetektionsrate erreicht werden (69).

Auch der Untersucher selbst hat entscheidenden Einfluss. So unterschieden sich zwischen Endoskopikern signifikant die Detektionsraten von konventionellen Adenomen, als auch von den oben beschriebenen sessil serratierten Adenomen (70).

1.3.5 Technische Entwicklungen

Technische Entwicklungen der Koloskopiequalität können in Verfahren zur Optimierung der Bildauflösung und -qualität und in Versuche das Sichtfeld des Endoskops zu erweitern, differenziert werden. Durch die sogenannte High-Definition White Light Koloskopie (HDWL) wird eine verbesserte Auflösung des koloskopischen Bildes im Vergleich zur konventionellen Standard Videokoloskopie erreicht. Die dadurch resultierende Steigerung der Adenomdetektionsrate fiel allerdings metanalytisch im Vergleich nur geringfügig aus und ist mit Vorsicht zu interpretieren (71).

Bildmodifikationen im Sinne einer Kontrastverstärkung zwischen Neoplasien und dem umgebenden Gewebe sind eine weitere Möglichkeit zur Steigerung der Adenomdetektionsrate. Beim Narrow-Band Imaging (NBI) wird bei der Koloskopie vor allem Licht verwendet, welches aus den Anteilen Grün und Blau besteht, während rote, reflektierende Anteile herausgefiltert werden. Es konnte jedoch mit dieser Technik in mehreren Studien im Vergleich zur konventionellen, hochauflösenden Koloskopie (HDWL) keine Steigerung der Adenomdetektionsrate erreicht werden (72,73). Wie Rastogi et al. (74) zeigten, konnten mit HD-Technik und NBI zusammen jedoch insgesamt mehr, sowie mehr flache und im rechten Kolon lokalisierte Adenome entdeckt werden, als mit einer konventionellen Standard Videokoloskopie.

Bei der sogenannten FICE (FUJI Intelligent Chromo Endoscopy), wird das koloskopische Bild durch eine computerprozessgesteuerte Auswahl von Wellenlängen des Lichts in seinem Kontrast verstärkt dargestellt. In zwei größeren, randomisierten Studien konnte kein Nutzen bezüglich der Adenomdetektionsraten, sowohl gegenüber der unten beschriebenen Chromoendoskopie, als auch der hochauflösenden, konventionellen Koloskopie, nachgewiesen werden (75,76).

Die Verwendung von Färbemitteln, wie beispielsweise Indigocarmin, zur Färbung und damit detaillierteren Darstellung der Mukosaoberfläche, beschreibt die Methode der Chromoendoskopie. Verglichen mit der HDWL-Koloskopie konnte randomisiert eine geringfügige bis deutliche Steigerung der Adenomdetektionsrate nachgewiesen werden (77,78). Allerdings gilt der Nutzen eines routinemäßigen Einsatzes bei Patienten ohne entzündliche Darmerkrankungen als nicht gesichert (69).

Neben möglichen Bildveränderungen, sind einige Modifikationen zur Optimierung der einsehbaren Schleimhautoberfläche am Koloskop selber entwickelt worden. Das Third Eye Retroscope (TER) als optisches Zusatzgerät (Abb.1), erlaubt einen ergänzenden, rückwärts gerichteten Blick, um Bereiche hinter Mukosafalten und Flexuren darstellen zu können. Ähnlich wie in Studien zuvor, konnten Leufkens et al. (79) in der randomisierten, sogenannten TERRACE-Studie, durch das TER 23,2 % mehr Adenome im Vergleich zur Standardkoloskopie detektieren. Ergänzend konnte gezeigt werden, dass nur Patienten, die zur Polypennachsorge oder zur Diagnostik koloskopiert wurden, davon profitierten, nicht jedoch Screening-Patienten (80).



Abb. 1: Nahaufnahme eines Third Eye Retroscope

Einschränkungen dieses Verfahrens sind die Kosten (über 20.000 \$ für Prozessor und Einmalkatheter) und die Notwendigkeit das TER zur Durchführung einer Polypektomie zu entfernen. Diese Technik könnte möglicherweise in zukünftige Koloskope integriert werden (69).

Horiuchi et al. (81) verwendeten als weitere Koloskopmodifikation einen durchsichtigen Aufsatz, der luftgesteuert an der Koloskopspitze verlängert werden konnte (Transparent Retractable Extension). Diese Technik hatte keinen Einfluss auf die Intubations- und Rückzugszeiten, es konnten aber hiermit signifikant mehr Adenome gefunden werden.

1.3.6 Kappenkoloskopie

Das oben genannte Problem der übersehenen Polypen, bzw. Adenome oder Karzinome als Teilursache der Intervallkarzinome deutet darauf hin, dass nicht die gesamte innere Oberfläche des Kolons eingesehen wird. Dabei scheinen unter anderem besonders hinter Mukosafalten und proximal des anorektalen Übergangs blinde Bereiche zu sein (82).

Hier bietet sich als einfache und kostengünstige Alternative zu den bereits aufgeführten technischen Entwicklungen die Kappenkoloskopie an. Dabei wird eine durchsichtige Kappe auf der Spitze des Koloskops befestigt. Im Rahmen der endoskopischen Mukosaresektion bei kolorektalen Polypen hat die Kappe als Hilfsmittel mittlerweile ihren Stellenwert (83). Mit ihr besteht grundsätzlich die Möglichkeit, Schleimhautfalten wegzuschieben, um so den Anteil der einsehbaren Mukosaoberfläche zu steigern, zusammen mit einer möglicherweise erhöhten Polypen-/Adenomdetektionsrate. Weiterhin könnten mit dieser Technik auch der Vorschub des Instruments und die Intubation des terminalen Ileum erleichtert werden.

Der Verwendung einer Kappe am Koloskop wird eine kontinuierlich anhaltende Sicht im Kolonlumen zugeschrieben, da die Kappe verhindert, dass die Mukosa die Linse direkt berührt. Die gegenüberliegenden, blinden Seiten von Mukosafalten können leichter eingesehen werden, wenn sie durch Druck begradigt werden, was zu einer verbesserten Sicht führt (Abb.2) (84).

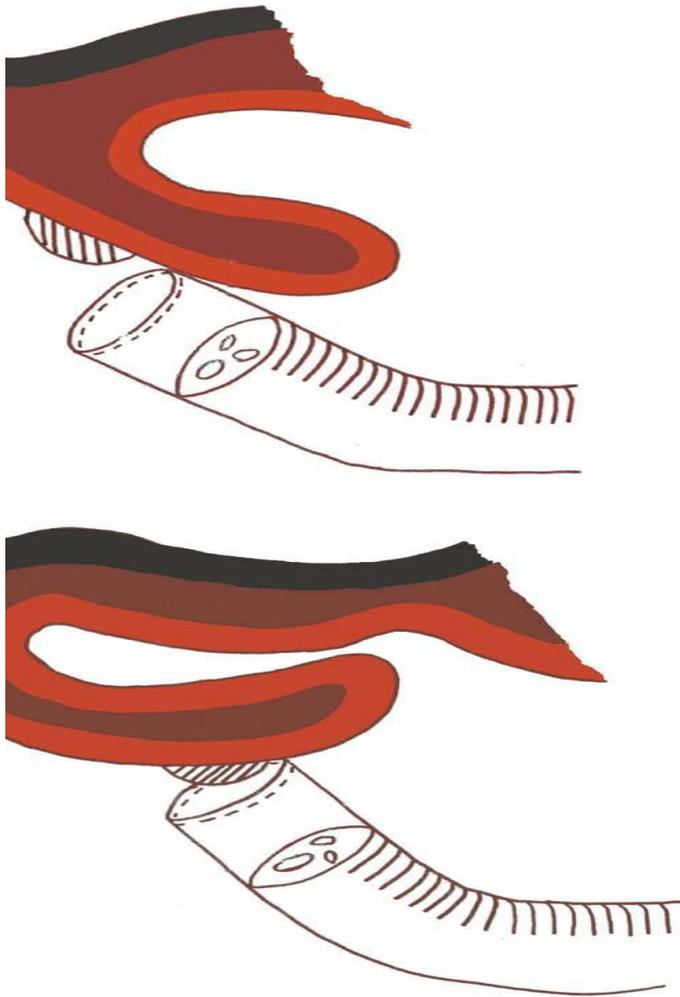


Abb. 2: Durch Komprimierung der Falte und Biegung der Endoskopspitze wird eine Sichtverbesserung und eine Vorderansicht der Läsion im Bereich der blinden Seite einer Falte ermöglicht (84).

Die Kappenkoloskopie wurde bisher in mehreren Studien evaluiert, die sich häufig im Design unterscheiden und zu kontroversen Ergebnissen kommen (85-97). Sie ist bis jetzt nicht als Standardverfahren anerkannt und wird nicht in entsprechenden Leitlinien empfohlen.

1.4 Zielsetzungen und Fragestellungen

Vor diesem Hintergrund war es das Ziel der beiden durchgeführten Studien, die Effektivität der Kappenkoloskopie im Vergleich zur konventionellen Koloskopie bezüglich verschiedener Kriterien zu untersuchen.

Dabei sollte in einem ersten Schritt die Quantität der potentiellen Sichterweiterung der Kappenkoloskopie in den verschiedenen Kolonsegmenten an einem Koloskopietrainingsmodell bestimmt und analysiert werden. Es liegen über den Umfang der durch die Koloskopie eingesehenen Schleimhautoberfläche bisher keine quantitativen Daten in der Literatur vor. Die Ergebnisse dieser ersten Untersuchung sollten dann in einer zweiten prospektiven und randomisierten Untersuchung am Menschen bezüglich ihrer klinischen Wertigkeit überprüft werden. Da die bisherigen Literaturangaben über die Wertigkeit der Kappenkoloskopie aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns und Patientenkollektive bzw. fehlenden Angaben über die technischen Aspekte der Koloskopie bzw. die Effektivität der Darmvorbereitung sehr heterogen sind (siehe Tabelle 16) wurden alle, die Koloskopiequalität potentiell beeinflussenden Parameter evaluiert. Speziell sollten folgende Punkte bearbeitet werden:

- Quantitative Bestimmung der theoretisch einsehbaren Oberfläche des gesamten Kolons und seiner einzelnen Abschnitte
- Quantitative Bestimmung der theoretisch durch die Kappe zusätzlich einsehbaren Oberfläche des gesamten Kolons und seiner einzelnen Abschnitte
- Evaluierung des Einflusses der Kolonkappe auf die Koloskopie-Performance (Vorschub-Rückzugszeit, Gesamtzeit, Intubation des Zökals/terminales Ileum)
- Definition und Kontrolle von Einflußgrößen der Koloskopiequalität (Alter, Geschlecht, Indikation zur Koloskopie, Divertikulose, Darmvorbereitung, Medikation) durch Evaluierung und Randomisierung
- Evaluierung der Polypendetektionsrate
- Charakterisierung der Polypen hinsichtlich Lokalisation, Größe und Histologie

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Kappenkoloskopie am Modell

2.1.1 Studiendesign

Diese Studie wurde zwischen Juli und August 2010 in der Medizinischen Klinik II (Direktor Prof. Dr. med. Thomas Frieling) am Helios Klinikum Krefeld an einem validierten und standardisierten Koloskopietrainingsmodell durchgeführt.

2.1.2 Koloskopiemodell

Das Kolon des verwendeten Trainingsmodells (Kyoto Kagaku Co., LTD, Kyoto Japan) (Abb.3,4) war durch elastische Ringe an definierten Abschnitten des Kolons fixiert (Analring, Rektosigmoid, linke Flexur, Colon transversum, rechte Flexur, Zökum), um der physiologischen Lage und Mobilität des Kolons während der Koloskopie möglichst nahe zu kommen. Diese Ringe erlaubten die flexible Bewegung des Kolons zwischen den Fixpunkten.

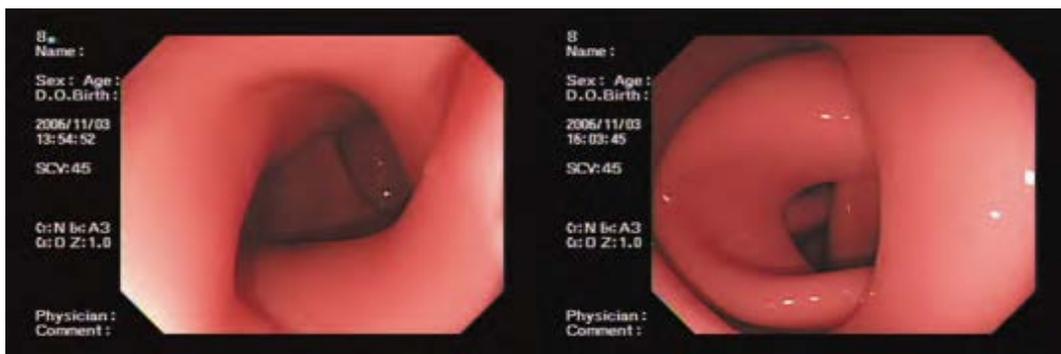


Abb. 3: Bildbeispiele der Modellkoloskopie



Abb. 4: Koloskopietrainingsmodell (Kyoto Kagaku Co., LTD, Kyoto Japan)

Zur quantitativen Erfassung der koloskopisch einsehbaren Kolonoberfläche wurde die Innenseite des Kolons mit einem kontinuierlichen Raster aus Punkten belegt (Abb.5). Diese Punkte hatten einen Durchmesser von 5 mm, der Abstand zwischen den Punkten betrug 5 mm.

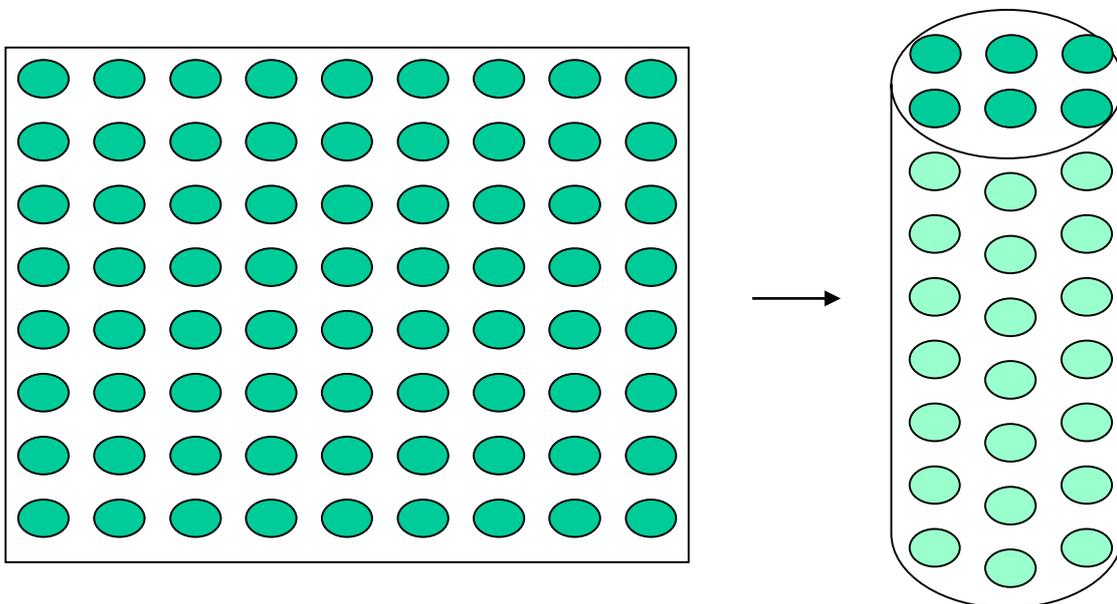


Abb.5: Schema des verwendeten Punkterasters zur Bestimmung der eingesehenen Oberfläche

Zur Bestimmung der Oberfläche in definierten Kolonabschnitten wurden zirkuläre Markierungen zwischen den verschiedenen Kolonsegmenten (I= Rektum, II= Sigmoid, III= Kolon descendens, IV= Kolon transversum, V= Kolon ascendens, VI= Zökum) auf die Innenseite des Kolons gemalt.

Da es bisher keine quantitativen Angaben über die koloskopisch einsehbare Schleimhautfläche gibt und diesbezüglich keine Messtechnik verfügbar ist, wurde folgende Näherung angewendet. Es wurde angenommen, dass bei vollständiger Zählung der in einem Abschnitt vorliegenden maximalen Punkte des Rasters 100 % der Fläche eingesehen wurde und bei Zählung von 80 % der maximal möglichen Punkte auch 80 % der Oberfläche usw.

Das verwendete Modell erlaubt eine nur näherungsweise quantitative Bestimmung der während einer Endoskopie eingesehenen Oberfläche. Es wurde entwickelt, um den potentiellen Vorteil der Kappe und die für eine statistische Analyse erforderliche Patientenzahl der nachfolgenden klinischen Untersuchung abschätzen zu können. Dieses Modell hat Limitationen, die im Folgenden aufgeführt werden:

- Eine Evaluierung des Modells mit anderen Methoden ist nicht möglich, da es keine weitere verfügbare Methode gibt, die die einsehbare Schleimhautoberfläche quantitativ erfassen kann. Aus diesem Grunde erfolgte die Untersuchung randomisiert im „back to back“ Verfahren durch 5 erfahrene Untersucher.
- Das verwendete Koloskopiemodell entspricht nur näherungsweise der medizinischen Realität. So kann die unterschiedliche Wirkung der Luftinsufflation gerade für das rechte Kolon einen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Besonders im rechtsseitigen Kolon werden Schleimhautbefunde häufig übersehen. Da die Wand-Compliance im Koloskopiemodell geringer ist als im menschlichen Kolon, dürfte eine ausreichende Luftinsufflation bei der Koloskopie im menschlichen Dickdarm eine größere Rolle als im Modell spielen.
- Die Einschätzung der Schleimhautoberfläche durch die Erfassung von Punkten eines Punkterasters ist ein artifizielles Modell, das lediglich eine grobe Näherung erlaubt. So entsprechen die konstante Größe und das sehr regelmäßige

Verteilungsmuster der Punkte im Modell sicherlich nicht den unterschiedlichen Größen von Schleimhautveränderungen in der klinischen Realität. Es erscheint für dieses Modell aber sinnvoll, zur groben Einschätzung der potentiell verbesserten Oberflächenerfassung durch die Kappe zunächst konstante Punktegrößen und Punkteabstände zu verwenden.

- Naturgemäß konnte die Studie nicht doppelblind durchgeführt werden, insbesondere da der distale Rand der Kappe endoskopisch sichtbar ist. Aus diesem Grunde kann ein Einfluss durch eine sorgfältigere Untersuchung mit der Kappe nicht ausgeschlossen werden. Indikator für ein derartiges „bias“ könnten die längeren Rückzugzeiten der Kappenkoloskopie sein (s.u.). Einzelheiten werden bei den Ergebnissen und in der Diskussion dargestellt und bewertet.

2.1.3 Instrumente

Verwendet wurden konventionelle Videokoloskope (EC-590WM) der Firma Fujinon (Fujinon Europe GmbH, Willich, Deutschland). Auf die Spitze dieser Koloskope wurde eine transparente Kappe der Typen MH-483 und MH-464 (19 mm bzw. 14,7 mm Durchmesser) (Abb.6) von Olympus (Olympus Deutschland GmbH, Hamburg, Deutschland) gesteckt. Beide Kappen hatten keinen Einfluss auf den Sog oder die Insufflation der Endoskope.



Abb. 6: MH-Kappe von Olympus

2.1.4 Studienplan

Fünf erfahrene Untersucher führten randomisiert „back-to-back“ Koloskopien an diesem Koloskopiemodell durch. Es wurde von jedem Untersucher jeweils randomisiert einmal mit und einmal ohne Kappe koloskopierte, wobei das Koloskop über das künstliche Rektum durch die Kolonsegmente bis in das Zökum vorgeschoben wurde. Es wurde jeweils die Vorschubzeit bis zum Erreichen des Endes jedes einzelnen Segmentes (I-VI) bestimmt.

Das Koloskop wurde dann langsam von Segment VI (Zökum) bis zur Kreislinienmarkierung, welche wie oben beschrieben die Grenze zu Segment V (Kolon ascendens) darstellte, zurückgezogen, wobei die Rückzugszeit gestoppt wurde. Zudem wurden alle sichtbaren Punkte dieses Segmentes vom Untersucher gezählt. Die Anzahl der maximalen Punkte pro Segment waren den Untersuchern dabei nicht bekannt. Der weitere Rückzug des Koloskops erfolgte über die nächsten Segmente IV, III, II und I inklusive der Bestimmung der Rückzugszeiten, sowie der Zählung der sichtbaren Punkte. Es wurde keine Retroflexion angewendet.

2.1.5 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Student t-Test für abhängige Proben, sowie dem Wilcoxon signed Test. Zur Berechnung der Korrelation zwischen gezählten Punkten und Rückzugszeiten wurde die Pearson Korrelation (einseitig) verwendet. Das Signifikanzniveau war $p < 0,05$.

2.2 Kappenkoloskopie in der Praxis

2.2.1 Studiendesign

Die prospektiv angelegte klinische Studie wurde monozentrisch ebenfalls in der Medizinischen Klinik II, am Helios Klinikum Krefeld durchgeführt. Die Rekrutierung der Patienten, die zur Studie zugelassen wurden, begann im Juli 2007 und endete im August 2010. Im Rahmen der randomisierten, kontrollierten Studie erhielten die

Patienten entweder eine konventionelle Koloskopie oder eine Koloskopie mit einer transparenten Kappe auf der Spitze des Endoskops („Kappenkoloskopie“).

Einschlusskriterien der Studie waren ein Alter ab 18 Jahren, sowie die Indikation zur Koloskopie aus den Gründen der Kolonkarzinomvorsorge, der Nachsorge nach Polypenabtragung oder der Diagnostik durch Abklärung von Symptomen in Zusammenhang mit einer kolorektalen Neoplasie (Blut im Stuhl, Diarrhö, abdominelle Schmerzen, unklare Anämie).

Kriterien zum direkten Studienausschluss waren eine vorliegende Gerinnungsstörung (Quick < 50 %, Thrombozyten < 50.000/ μ l), ein schlechter Allgemeinzustand (ab ASA Klasse III), eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, eine vorausgegangene Darmoperation (abgesehen von einer Appendektomie), familiäre adenomatöse Polyposissyndrome, eine Strikture des Kolons, ein obstruktiver Tumor, eine ausgeprägte Divertikulose oder akute abdominelle Symptome.

Lag entsprechend der Beurteilung durch den Untersucher eine mangelhafte Vorbereitung des Kolons mit ungenügenden Sichtverhältnissen vor, infolge von größeren Mengen von Stuhlresten oder nicht ausreichend entfernbaren Stuhlpartikeln, führte dies ebenfalls zum Studienausschluss.

Das Studienprotokoll wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Studiennummer 2966) vorgelegt und genehmigt.

2.2.2 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

2.2.2.1 Studienausschlüsse

Die Gesamtzahl von rekrutierten Patienten betrug 541. Bei 20 Patienten waren die vom Untersucher beurteilten Sichtverhältnisse ungenügend, sodass die Koloskopie nicht durchgeführt werden konnte. In weiteren 17 Fällen konnte die Untersuchung wegen einer ausgeprägten Divertikulose oder wegen einer schwierigen Anatomie nicht beendet werden. Dabei bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Es verblieben somit 504 Studienteilnehmer, die entsprechend der Randomisierung in 252 Fällen der Gruppe der Kappenkoloskopie (*Cap-assisted colonoscopy, CAC*) und in ebenfalls 252 Fällen der konventionellen Koloskopie (*Conventional colonoscopy, CC*) zugeteilt und zwischen Juli 2007 und August 2010 untersucht wurden (Tabelle 4). Bei diesen Patienten wurde eine vollständige Koloskopie mit Erreichen des Zökums durchgeführt.

Tabelle 4: Übersicht der Studienausschlüsse

	CAC	CC	Signifikanz
Nicht beendete Koloskopien (<i>n</i>)	13	4	$p > 0,05$
Ungenügende Kolonvorbereitung (<i>n</i>)	10	10	$p > 0,05$
Verbleibende Studienpatienten (<i>n</i>)	252	252	

2.2.2.2 Patientencharakteristika

Im Altersmittelwert der Patienten bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($59,0 \pm 15,5$ vs. $60,5 \pm 16,6$, $p > 0,05$), ebenso wenig im jeweiligen Geschlechterverhältnis (150 vs. 132 Männer, 102 vs. 120 Frauen, $p > 0,05$).

Je nach Ausmaß gilt eine Divertikulose als ein die Koloskopie erschwerender Faktor. Sie lag bei 31,3 % der Patienten in der Kappenendoskopiegruppe und bei 38,8 % der Patienten in der Gruppe mit konventioneller Technik vor ($p > 0,05$) (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Patientencharakteristika

Parameter	CAC	CC	Signifikanz
Alter <i>(Jahre, Mittelwert ± SD)</i>	59,0 ± 15,5	60,5 ± 16,6	p > 0,05
Geschlecht (n, %)			
Männer	150 (59,5)	132 (52,4)	p > 0,05
Frauen	102 (40,5)	120 (47,6)	p > 0,05
Divertikulose (%)	31,3	38,8	p > 0,05

2.2.2.3 Indikation zur Koloskopie

Die Indikationen zur Koloskopie bestanden in der Vorsorge, der diagnostischen Koloskopie aufgrund bestimmter Symptome, sowie sonstiger Gründe, insbesondere der Überwachung nach früherer Polypektomie. Beide Gruppen unterschieden sich diesbezüglich nicht signifikant voneinander (p > 0,05). Eine Übersicht liefert Abbildung 7.

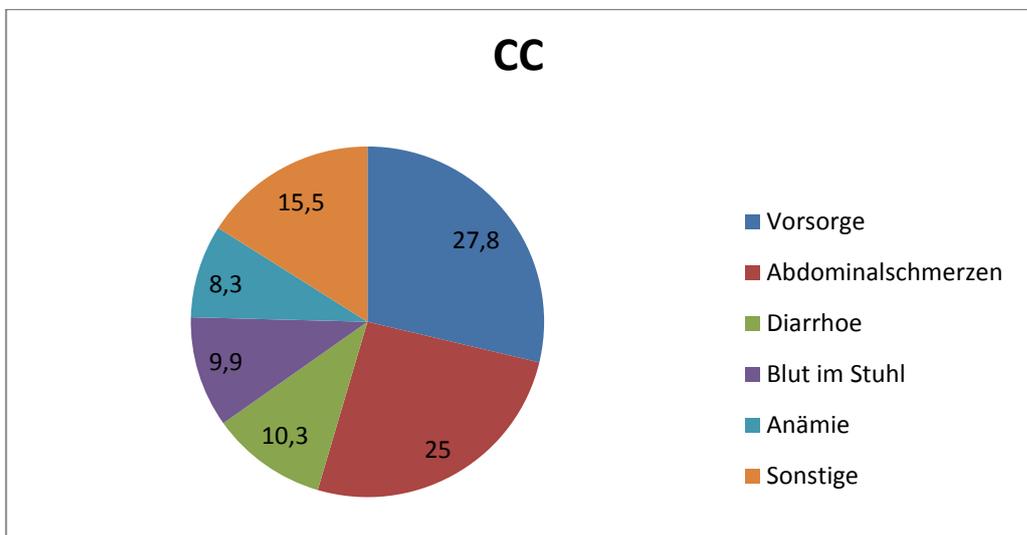
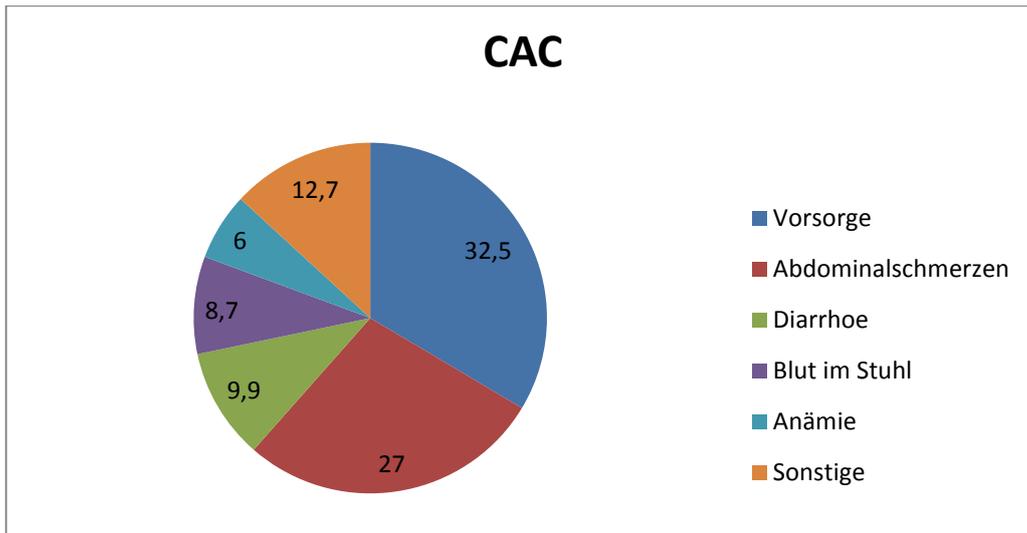


Abb.7: Prozentuale Anteile der Indikationen zur Koloskopie innerhalb beider Vergleichsgruppen, CAC= Kappenassistierte Koloskopie, CC = Konventionelle Koloskopie

2.2.2.4 Kolonvorbereitung

Die Beurteilung der Kolonvorbereitung bei der Koloskopie durch die jeweiligen Untersucher geht aus der Abbildung 8 hervor. Eine detaillierte Beschreibung zur Vorbereitung der Patienten findet sich weiter unten im Abschnitt „Patientenvorbereitung“. Es ergaben sich dabei keine signifikanten Qualitätsunterschiede zwischen beiden Gruppen ($p > 0,05$).

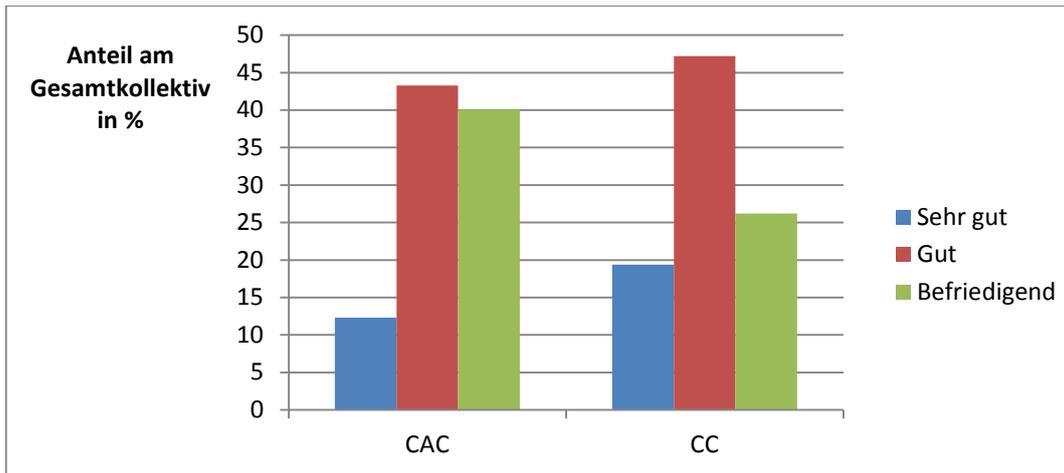


Abb.8: Prozentuale Anteile der Qualität der Vorbereitung des Kolons (sehr gut“, „gut“, „befriedigend“) innerhalb beider Vergleichsgruppen, CAC= Kappenassistierte Koloskopie, CC = Konventionelle Koloskopie

2.2.2.5 Medikation

In beiden Gruppen konnte bei jeweils 5,2 % der Patienten auf jegliche Medikation verzichtet werden. Bei den übrigen Patienten der CAC-Gruppe wurden pro Fall durchschnittlich 1,8 mg Midazolam, 75,4 mg Propofol und 3,8 mg Butylscopolamin intravenös appliziert.

In der Gruppe mit konventioneller Technik lagen die entsprechenden Dosen bei 1,8 mg, 75,9 mg bzw. 2,7 mg. Bei jeweils über 50 % aller Patienten fand die Kombination Midazolam und Propofol am häufigsten Verwendung. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen bezüglich der Dosis und der Kombination der applizierten Medikamente (siehe Tabellen 6 und 7).

Tabelle 6: Verabreichte Medikationsdosen

Parameter	CAC	CC	Signifikanz
Medikationsdosen			

<i>(mg, Mittelwert ± SD)</i>			
	1,8 ± 1,7	1,8 ± 1,5	p > 0,05
Midazolam			
	75,4 ± 52,4	75,9 ± 54,2	p > 0,05
Propofol			
	3,8 ± 8	2,7 ± 7,3	p > 0,05
Butylscopolamin			

Tabelle 7: Verwendete Medikamentenkombinationen

Parameter	CAC	CC	Signifikanz
Medikamenten- kombinationen (%)			
Keine Medikation	5,2	5,2	p > 0,05
Nur Midazolam	4,8	4,4	p > 0,05
Nur Propofol	29	28,2	p > 0,05
Midazolam und Propofol	53,2	56,3	p > 0,05
Butylscopolamin	19	13	p > 0,05

Zusammenfassend ergaben sich keine Signifikanzen in beiden Patientenkollektiven bezüglich des Alters, des Geschlechts, der Indikation zur Untersuchung, der

Divertikuloseraten, der Medikation oder der Vorbereitung des Kolons, sodass eine Vergleichbarkeit beider Gruppen gegeben war.

2.2.3 Patientenvorbereitung

Alle teilnehmenden Patienten wurden durch den verantwortlichen Arzt aufgeklärt und mussten eine entsprechende Einverständniserklärung zur Studienteilnahme, spätestens am Tag vor der Untersuchung unterschreiben. Die Patienten erhielten eine standardisierte Darmvorbereitung vor der Koloskopie. Diese beinhaltete eine dreitägige faserarme Kost und anschließend die Verabreichung von entweder 4 Liter Polyethylenglycollösung (Klean-Prep® oder Moviprep®, Norgine GmbH, Deutschland) oder von 90 ml Phospho-Soda (Fleet® Eisai GmbH, Deutschland).

Die Qualität der Darmvorbereitung wurde in vier Grade eingeteilt. Diese Einteilung beschrieb die Vorbereitung als „sehr gut“ (kein löslicher oder halbfester Stuhl), „gut“ (kleine Mengen von löslichem Stuhl mit mehr als 95 %-iger Sicht der Oberfläche), „befriedigend“ (Vorkommen von halbfestem Stuhl, der weggesaugt oder gewegewaschen werden konnte mit mehr als 90 %-iger Sicht der Oberfläche) oder „ungenügend“ (halbfester Stuhl, der nicht weggesaugt oder gewegewaschen werden konnte, bei weniger als 90 %-iger Sicht der Oberfläche).

2.2.4 Instrumente

Es wurden konventionelle Video-Koloskope vom Model EC-590WM von Fujinon (Fujinon (Europe) GmbH, Willich, Deutschland) mit einer standardisierten Geräteeinstellung verwendet.

Als Kappen wurden weiche, transparente Mukosektomiekappen aus der D201-Serie der Firma Olympus (Olympus Deutschland GmbH, Hamburg, Deutschland) benutzt, welche vor der Koloskopie an der Spitze des Koloskops befestigt wurden (Abb.9). Die Länge der kegelförmigen Kappen lag im Bereich von 5 bis 10 mm. Die Saugfunktion und die Insufflation von Luft durch das Koloskop wurden durch die Kappe nicht beeinträchtigt.



Abb. 9: Kappen der Serie D 201 von Olympus

2.2.5 Untersuchungsablauf

Alle Koloskopien wurden von insgesamt acht erfahrenen Untersuchern durchgeführt, mit mindestens 5-jähriger Koloskopieerfahrung, wovon jeder jeweils mehr als 3.000 Untersuchungen durchgeführt hatte. Die Patienten wurden entsprechend einer computergenerierten Randomisierungsliste konsekutiv entweder einer Kappenkoloskopie oder einer konventionellen Koloskopie zugeführt. Dabei wurde dem jeweiligen Untersucher unmittelbar vor Untersuchungsbeginn von der Endoskopieassistenz mitgeteilt, welche der beiden Untersuchungsmethoden Anwendung findet.

Im Falle einer gewünschten Sedierung erfolgte die intravenöse Applikation abhängig vom Körpergewicht von 1,5 mg bis 3 mg Midazolam (Dormicum®) und anschließend portionsweise, je nach Sedierungsgrad und Bedarf, von 20 mg (2 ml) Propofol (Disoprivan®).

Es erfolgte ein durchgehendes Monitoring der Pulsfrequenz, sowie der Sauerstoffsättigung durch Pulsoxymetrie, neben einer sporadischen Blutdruckmessung. Nach Anweisung des Untersuchers wurde intravenös jeweils Butylscopolamin in einem Bolus von 10 mg bis 20 mg verabreicht, wenn Kontraktionen oder Spasmen des Kolons die Passage mit dem Koloskop erschwerten oder zu Sichtbeeinträchtigungen führten.

Das Koloskop wurde in den Anus eingeführt und fortlaufend bis zum Zökopol vorgeschoben, wobei die Zeit gemessen wurde. Die Definition einer erfolgreichen

Untersuchung bestand im Erreichen des Zökum, was durch die monitorgestützte Darstellung des Appendixabgangs und der Ileozökalklappe bestätigt wurde.

Bei schwierigen Koloskopien waren den Untersuchern alle konventionellen Maßnahmen erlaubt, wie beispielsweise ein Positionswechsel, manuelle Kompression der Bauchdecke oder eine gesteigerte Sedierung.

Die Intubation des terminalen Ileum wurde in allen Fällen versucht. Dabei wurde die insgesamt benötigte Zeit für die Intubation ausgehend vom Zökopol gemessen, wobei nach maximal drei erfolglosen Versuchen die Intubation abgebrochen wurde. Erfasst wurde die verstrichene Zeit bis zum Ende eines jeweils erfolgreichen Intubationsversuches. Abschließend wurde die benötigte Rückzugszeit vom Zökopol bis zum Verlassen des Anus neu gemessen. Dabei wurden endoskopische Maßnahmen wie Biopsien von fokalen Läsionen oder Polypektomien mit in die Rückzugszeit eingeschlossen. Weiterhin wurde die gesamte Untersuchungszeit ermittelt.

Alle vom Untersucher identifizierten Polypen wurden mittels Polypektomie durch Schlingenabtragung versucht zu entfernen. Als Polypenknospen wurden Polypen definiert mit einer geschätzten Größe von weniger als 6 Millimetern. Sie wurden mit Zangenschlägen abgetragen. Für alle Polypen wurden deren Lokalisation, Anzahl, sowie die geschätzte Größe miterfasst und dokumentiert.

Nach entsprechender Bergung der entfernten Polypen erfolgte die histologische Befundung im Institut für Pathologie des Klinikums Krefeld (Direktor: Priv. Doz. Dr. med. Hemmerlein).

Alle Patienten wurden nach der Untersuchung in einem Aufwachraum nachbeobachtet, bis sie nach ärztlicher Beurteilung in Begleitung entlassungsfähig waren, bzw. bei stationären Patienten wieder auf die Station verlegt werden konnten. Bei ambulanten Untersuchungen wurden die Patienten aufgefordert, sich bei eventuell später auftretenden Beschwerden direkt in der Klinik wieder zu melden. Im Rahmen stationärer Koloskopien, erfolgte eine Nachbeobachtung zumindest bis zum folgenden Tag.

2.2.6 Datenerfassung

Die Datenerhebung erfolgte anhand der Befunde des jeweiligen Untersuchers und der Erfassung der unten genannten Parameter sowie den histologischen Befunden des Pathologischen Institutes.

Die folgenden Daten wurden mittels Tabellenkalkulationen mit Microsoft Excel dokumentiert und Parameter wie Mittelwerte oder Standardabweichungen im Rahmen der deskriptiven Statistik berechnet. Dokumentiert wurden:

Patientendaten:

Alter, Name, Geschlecht

Untersuchungsdaten:

Menge und Art der Medikation, Indikation, Qualität der Kolonvorbereitung, Untersuchungsdauer, Zeit Anus-Zökalpol, Ileozökalintubationsversuche und –dauer, Rückzugszeit, Vorliegen einer Divertikulose oder von Polypen, Polypenanzahl und –lokalisation, Polypengröße, Vorgehen bei Polypendetektion

Histopathologie

LGIN Adenom, HGIN Adenom, Karzinom, Hyperplasie, Sonstiges

Nach Datenübertragung erfolgten die weiteren statistischen Analysen mit der SSPS Software (R Version 2.12.0.).

2.2.7 Statistik

Die Fallzahl, welche benötigt wird, um einen potentiellen Unterschied zwischen der Kappenkoloskopie und der konventionellen Koloskopie zu zeigen, wurde mit dem z-Test errechnet. In Übereinstimmung mit der Literatur wurde von einer Polypendetektionsrate von 30 % bei der Screeningkoloskopie ausgegangen (35). Die prozentuale Erweiterung der sichtbaren Fläche durch die Kappe wurde auf der Basis unserer experimentellen Studie auf 20 % festgelegt (s.u.). Diese Annahmen beinhalteten, dass die Kappenkoloskopie die Polypendetektionsrate von 30 auf 36 % verbessern würde. Gemäß dem z-Test erfordern diese Bedingungen eine Fallzahl von

mindestens 472 Patienten, um eine signifikante Differenz beider Methoden zu zeigen, bei einer Teststärke von 0,5 und einer Festlegung der Signifikante α auf 0,05. Die Signifikanzberechnungen erfolgten mit dem Welch Two Sample t-Test, sowie dem Chi-Quadrat Test. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ angesetzt.

3 Ergebnisse

3.1 Kappenkoloskopie am Modell

3.1.1 Vorschub- und Rückzugszeiten

Die Gesamtzeit bis zum Erreichen des Zökalpols betrug ohne Kappe durchschnittlich $5,2 \pm 1,15$ min und $4,4 \pm 0,54$ min mit Kappe, wobei der Unterschied statistisch nicht signifikant war. Ebenso bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Zeiten bis zum Erreichen des Segmentes I, I bis II, II bis III, III bis IV, IV bis V und V bis VI (Abb.10).

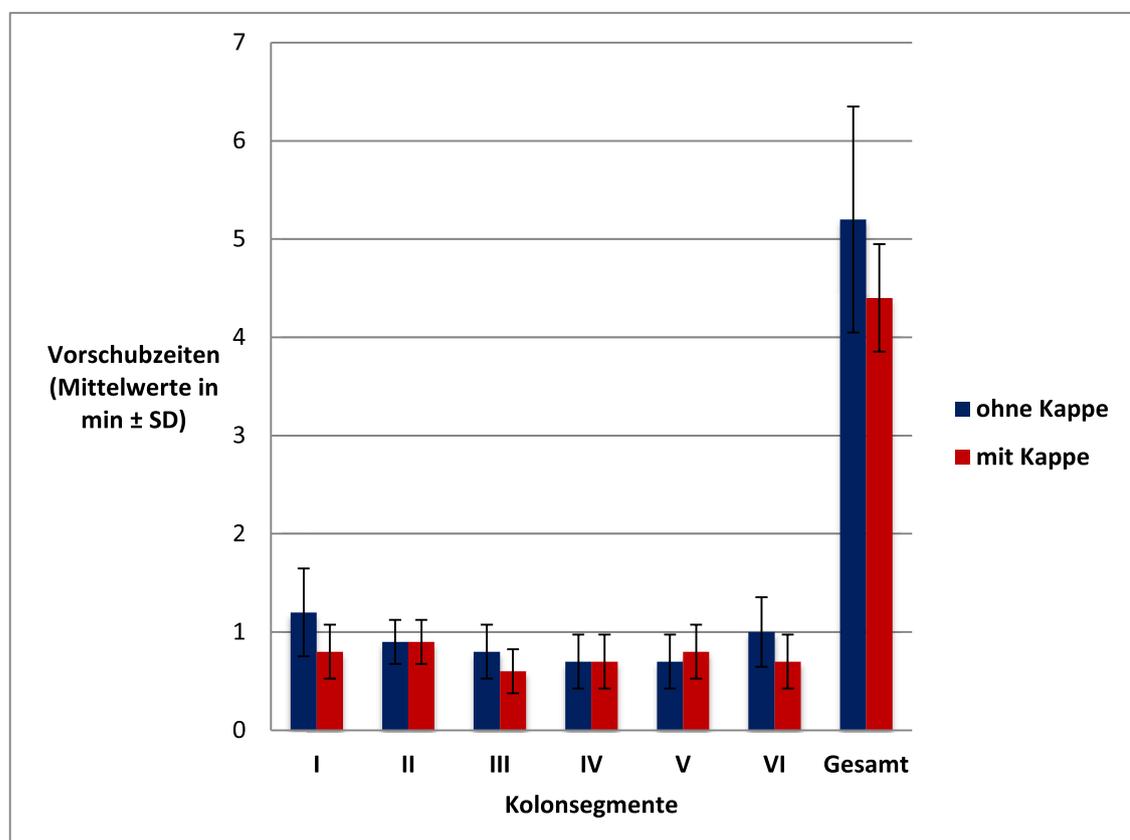


Abb. 10 : Vorschubzeiten (Mittelwerte in min \pm SD) bis zum Erreichen des Endes von Kolonsegment I, von I nach II, von II nach III, von III nach IV, von IV nach V, von V nach VI und Gesamtvorschubzeit (von Beginn des Segmentes I bis zum Ende von Segment VI) für Koloskopien mit und ohne Kappe. Kolonsegmente: I= Rektum, II= Sigmoid, III= Kolon descendens, IV= Kolon transversum, V= Kolon ascendens, VI= Zökum

Eine Signifikanz ergab sich im Gegensatz dazu bei der Gesamtrückzugszeit mit Kappe (31,9 \pm 5,41 min) im Vergleich zur Koloskopie ohne Kappe (22,1 \pm 3,74 min), sowie im Bereich der Segmente I, III, V und VI. Bei den Segmenten II und IV lag kein signifikanter Unterschied vor (Abb. 11).

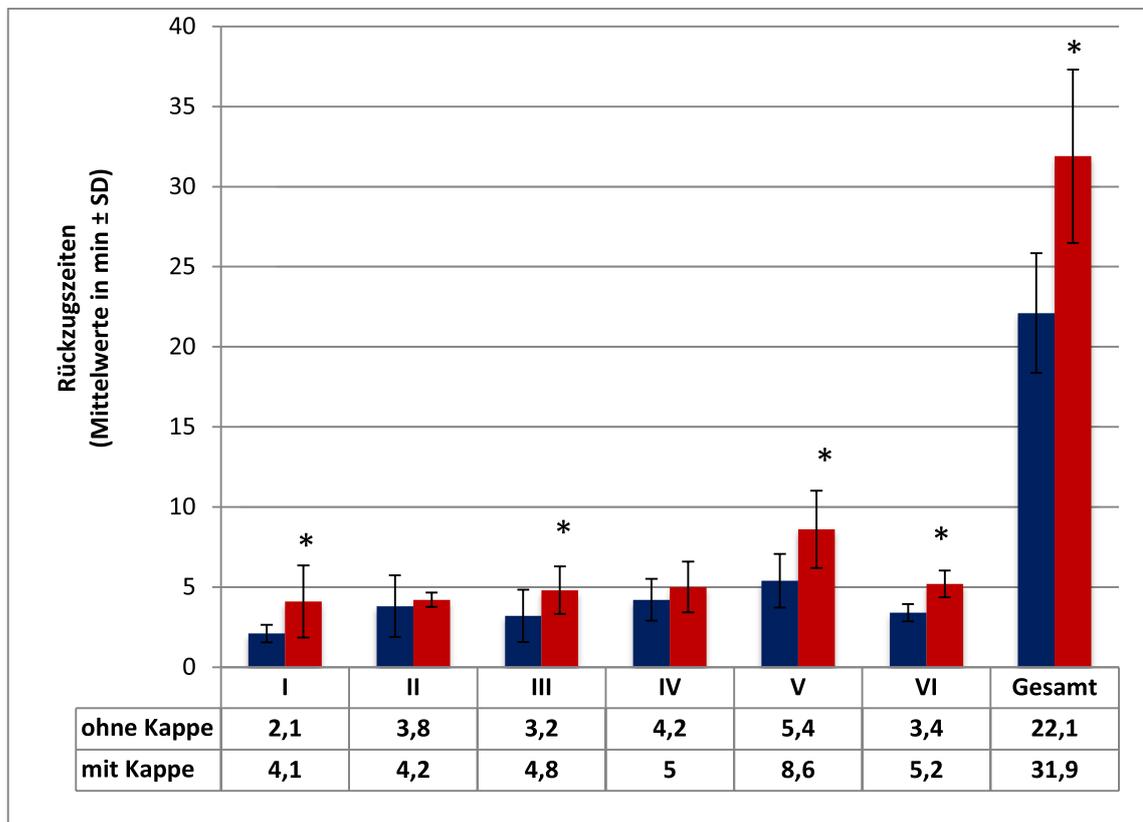


Abb. 11 : Rückzugszeiten (Mittelwerte in min \pm SD) für jedes Segment und Gesamtückzugszeit für Koloskopien mit und ohne Kappe. Kolonsegmente: I= Rektum, II= Sigmoid, III= Kolon descendens, IV= Kolon transversum, V= Kolon ascendens, VI= Zökum

*p < 0,05

3.1.2 Quantifizierung der eingesehenen Kolonoberfläche

Der Anteil der sichtbar gewordenen inneren Oberfläche des Kolons am Modell mit Einsatz der Kappe war signifikant höher als bei der konventionellen Koloskopie. Das Verhältnis der gezählten Punkte und der maximal vorhandenen Punkte aller Segmente zusammen lag bei $59,76 \pm 2,70$ % ohne Nutzung der Kappe, sowie bei $85,36 \pm 9,62$ % mit Kappe.

Bezogen auf die einzelnen Segmente, betrug die Steigerung der einsehbar gewordenen Kolonoberfläche bei der kappenassistenten Koloskopie $19,10 \pm 17,72$ % (Segment VI), $43,76 \pm 2,56$ % (Segment V), $19,14 \pm 10,95$ % (Segment IV), $29,20 \pm 28,34$ % (Segment III), $8,08 \pm 8,01$ % (Segment II) und $21,65 \pm 7,18$ % (Segment I).

Diese Steigerung der eingesehenen Oberfläche war signifikant für das rechte Kolon (Segmente IV-VI), nicht jedoch für die Segmente I-III (Tabelle 8, Abb. 12).

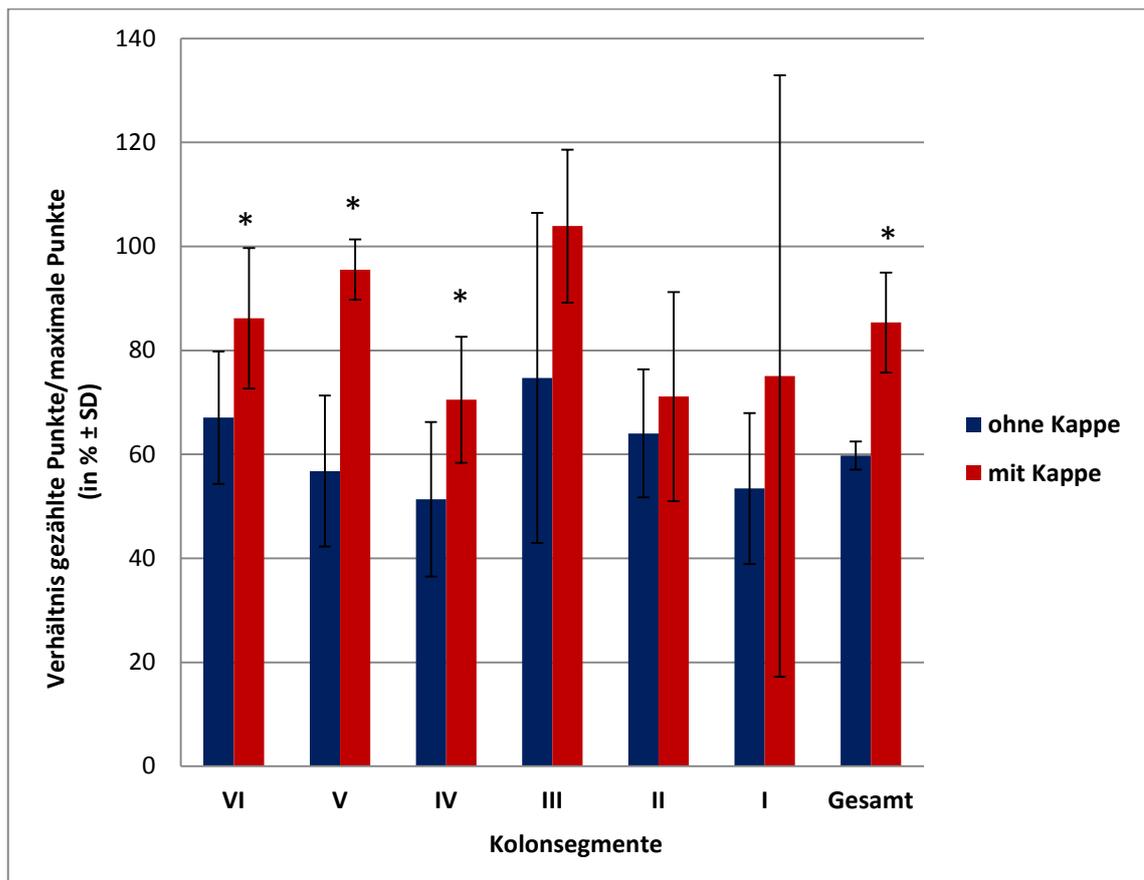


Abb. 12 : Verhältnis der gezählten Punkte und der maximal vorhandenen Punkte (in % \pm SD) als Messgröße für den Anteil der eingesehenen Kolonoberfläche jedes Segmentes und der Gesamtfläche mit und ohne Kappe, *p < 0,05.

Kolonsegmente: I= Rektum, II= Sigmoid, III= Kolon descendens, IV= Kolon transversum, V= Kolon ascendens, VI= Zökum

Tabelle 8: Gezählte Punkte (Mittelwerte aller Untersucher) als Maß für die sichtbar gewordene Kolonoberfläche

Kolonsegment	Gezählte Punkte ohne Kappe (Mittelwert \pm SD, Meßbereich)	Gezählte Punkte mit Kappe (Mittelwert \pm SD, Meßbereich)
VI	147.6 \pm 28.04, (99 – 171)	215.4 \pm 33.78 ¹ , (191 – 271)
V	198.8 \pm 50.76, (110 – 238)	344.8 \pm 25.25 ¹ , (320 – 375)
IV	190.2 \pm 54.90, (123 – 275)	261.0 \pm 44.95 ¹ , (181 – 288)
III	145.6 \pm 65.63, (97 – 261)	207.8 \pm 29.41, (176 – 240)
II	161.0 \pm 31.60, (134 – 214)	180.8 \pm 50.29, (136 – 261)
I	119.4 \pm 33.97, (78 – 153)	165.2 \pm 127.28, (85 – 391)

Gesamtzahl	962.6 ± 43.51, (894 – 1005)	1375 ± 154.93 ¹ , (1212 – 1632)
-------------------	-----------------------------	--

¹ p < 0,05, I= Rektum, II= Sigmoid, III= Kolon descendens, IV= Kolon transversum, V= Kolon ascendens, VI= Zökum

Tabelle 9: Korrelation Rückzugszeit – gezählte Punkte (Pearson-Korrelation, einseitig), Signifikanz p < 0,05.

	Pearson Korrelation	Signifikanz
Gesamt (mit und ohne Kappe)	0,868	0,028
Gesamt (ohne Kappe)	0,318	0,301
Gesamt (mit Kappe)	0,850	0,034
VI (Zökum, ohne Kappe)	0,583	0,151
VI (Zökum, mit Kappe)	0,528	0,180
V (Colon ascendens, ohne Kappe)	0,510	0,190
V (Colon ascendens, mit Kappe)	0,034	0,478
IV (Colon Transversum, ohne Kappe)	0,443	0,228
IV (Colon Transversum, mit Kappe)	0,717	0,086
III (Colon descendens ohne Kappe)	0,976	0,002
III (Colon descendens mit Kappe)	0,543	0,172
II (Sigmoid, ohne Kappe)	0,765	0,066
II (Sigmoid, mit Kappe)	0,891	0,021
I (Rektum, ohne Kappe)	0,729	0,081
I (Rektum, mit Kappe)	0,904	0,018

Die Korrelationen zwischen den Rückzugszeiten und der gezählten Punkte ergaben eine statistisch signifikante Korrelation für das gesamte Kollektiv mit und ohne Kappe bzw. für das Kollektiv mit Kappe. Zusätzlich bestanden signifikante Korrelationen für die Segmente III (Colon descendens ohne Kappe), das Segment II (Sigmoid mit Kappe) und das Segment I (Rektum mit Kappe). Alle anderen Segmente ergaben mit und ohne Kappe keine signifikanten Korrelate zwischen Rückzugszeiten und Anzahl der gezählten Punkte.

3.2 Kappenkoloskopie in der klinischen Praxis

Es ergab sich ein oben beschriebenes Gesamtkollektiv von 504 Patienten, welche sich randomisiert auf beide Gruppen (*Conventional colonoscopy* (CC), n=252/ *Cap-assisted colonoscopy* (CAC), n=252) verteilten. Die in diesem Abschnitt aufgeführten Ergebnisse beziehen sich auf dieses Kollektiv.

3.2.1 Untersuchungszeiten

Die Zeit vom Einführen des Koloskops über den Anus bis zum Erreichen des Zökalspols war signifikant kürzer mit Einsatz der Kappe, als in der CC-Gruppe ($7,7 \pm 4,6$ min. vs. $8,7 \pm 5,0$ min., $p = 0,02$). Dies war ebenfalls bei der gesamten Untersuchungsdauer der Fall. Im Mittel betrug sie in der CAC-Gruppe $18,9 \pm 7,2$ Minuten versus $20,0 \pm 7,4$ Minuten in der Vergleichsgruppe ($p = 0,04$). Bezüglich der benötigten Zeit des Rückzugs vom Zökalspol bis zum Verlassen des Anus ergab sich keine Signifikanz ($9,7 \pm 5,1$ vs. $9,9 \pm 5,2$, $p > 0,05$). Den Vergleich der gemessenen Zeiten zeigt die Abb.13 und die Tabelle 9.

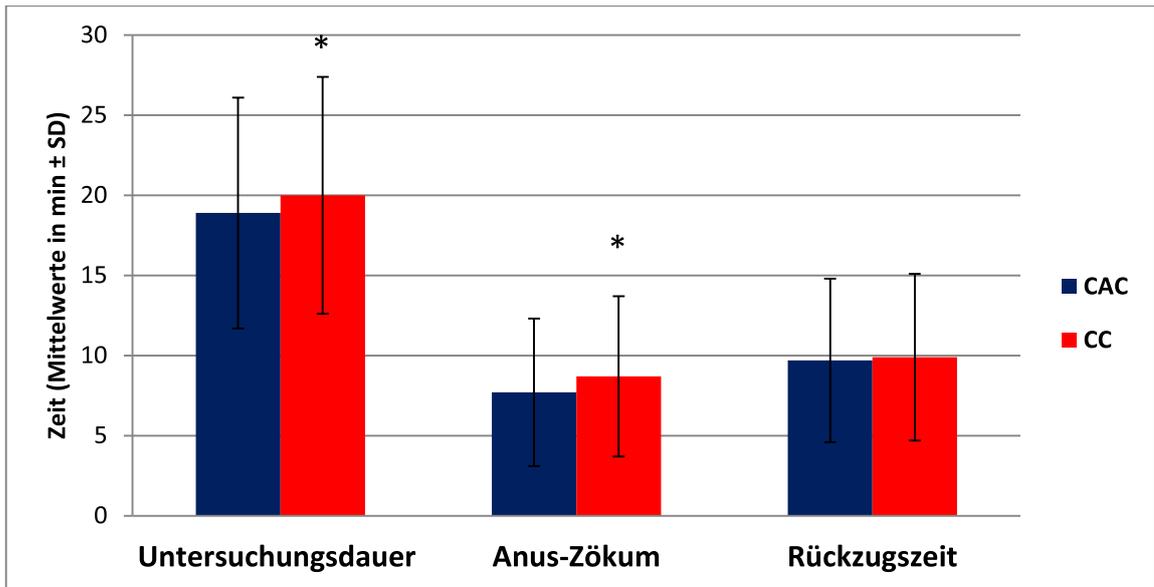


Abb. 13 : Grafische Gegenüberstellung der Untersuchungszeiten (Mittelwerte in min ± SD) beider Gruppen, *p < 0,05.

Tabelle 10: Untersuchungszeiten

Parameter	CAC	CC	Signifikanz
Untersuchungs- dauer (Minuten, Mittelwert ± SD)	18,9 ± 7,2	20,0 ± 7,4	p = 0,04
Anus-Zökum (Minuten, Mittelwert ± SD)	7,7 ± 4,6	8,7 ± 5,0	p = 0,02
Rückzugszeit (Minuten, Mittelwert ± SD)	9,7 ± 5,1	9,9 ± 5,2	p > 0,05

3.2.2 Ileumintubationsraten und –zeiten

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der im Mittel benötigten Zeit zur Intubation (in Sekunden) des terminalen Ileum nach Erreichen des Zökum (39,9 vs. 39,9, $p > 0,05$). Die jeweiligen Intubationsraten lagen in beiden Gruppen bei um die 90 %. Die im Mittel benötigten Zeiten der jeweiligen Versuche, sind ebenfalls in Tabelle 10 dargestellt.

Die Intubationsrate des Zökum betrug in beiden Gruppen jeweils 100 %.

Tabelle 11: Ileumintubationsraten mit den dazugehörigen Intubationszeiten

Parameter	CAC	CC	Signifikanz
Intubationsraten des terminalen Ileum (%)			
Nicht erfolgreich	8,6	11,8	$p > 0,05$
1. Versuch	64,1	49,0	$p > 0,05$
2. Versuch	18,0	22,0	$p > 0,05$
3. Versuch	9,4	17,6	$p > 0,05$
Intubationszeiten (Sekunden, Mittelwert \pm SD)			

1. Versuch	22,0 ± 36,1	25,0 ± 56,5	p > 0,05
2. Versuch	42,0 ± 33,7	45,0 ± 44,3	p > 0,05
3. Versuch	196 ± 138,5	102,0 ± 73,6	p > 0,05

3.2.3 Polypen

3.2.3.1 Detektion

Bei 179 von insgesamt 504 Patienten (35,5 %) wurden Polypen detektiert, wobei sich die Polypendetektionsraten in beiden Gruppen nicht signifikant unterschieden (31,8 % vs. 39,3 %, p > 0,05). Die jeweilige Anzahl von Patienten mit Polypen in % zeigt Abb. 14.

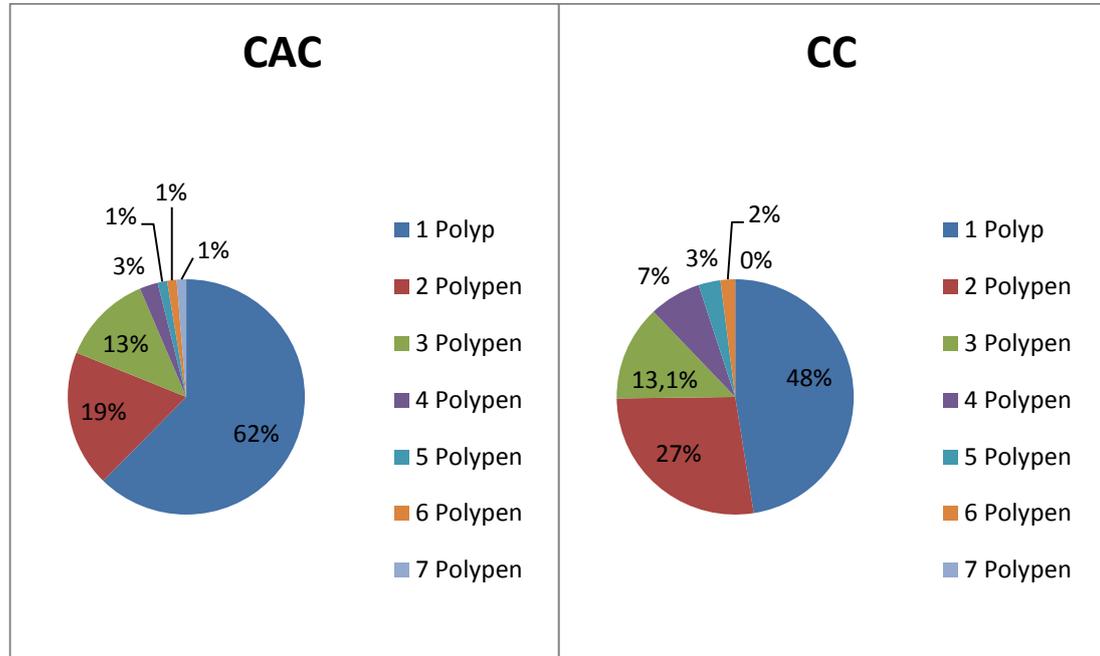


Abb. 14: Prozentuales Verhältnis der jeweiligen Anzahl von Patienten mit Polypen.

3.2.3.2 Lokalisation

Im rechten Kolon (Zökum und Kolon ascendens) waren jeweils über 20 % der detektierten Polypen lokalisiert (22,8 % vs. 24,1 %). Die häufigste Polypenlokalisation stellte in beiden Gruppen mit 50 % beziehungsweise 33,3 % das Kolon descendens und das Kolon sigmoideum dar. Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich nicht, wie Tabelle 12 zeigt.

Tabelle 12: Lokalisationen der detektierten Polypen

Parameter	CAC	CC	Signifikanz
Polypenlokalisation (%)			
Zökum und Ascendens	22,8	24,1	p > 0,05
Transversum mit Flexuren	11,8	20,5	p > 0,05
Descendens und Sigmoid	50,0	33,3	p > 0,05
Rektum	15,4	22,1	p > 0,05

3.2.3.3 Größe und endoskopische Maßnahmen

Die Anzahl der entdeckten Polypen betrug 136 in der CAC-Gruppe vs. 195 in der CC-Gruppe. Der maximale Durchmesser von 235 der insgesamt 331 Polypen (71 %) lag unter 6 mm, ohne dass sich diesbezüglich signifikante Unterschiede zwischen Untersuchungen mit und ohne Kappe ergaben (99 vs. 136). Jeweils weniger als 10 % der Polypen in beiden Gruppen wiesen eine Größe von über 10 mm auf (7,4 % vs. 4,6 %).

In beiden Gruppen konnten in insgesamt 24 Fällen weder eine Biopsie noch eine Polypektomie durchgeführt werden. Dies war mit einer ungünstigen Anatomie, einer als zu risikoreich bewerteten Gerinnungssituation oder einer lokalen Verschmutzung des betreffenden Darmabschnittes begründet. Aufgrund des hohen Anteils kleiner Polypen mit einem Durchmesser von maximal 5 mm erfolgte die Entfernung der meisten Polypen (105 vs. 141) mit Zangenbiopsien, welche dann die histologische Untersuchung der Biopsate ermöglichte. In 61 Fällen erfolgte eine Schlingenabtragung von Polypen (Polypektomie) ohne signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Einen Überblick liefert Tabelle 13.

Tabelle 13: Polypengröße und Anzahl der abgetragenen Polypen

Parameter	CAC	CC	Signifikanz
Anzahl aller Polypen	136	195	p > 0,05
Polypengröße			
<i>n (%)</i>			
≤ 5 mm	99 (72,8)	136 (69,7)	p > 0,05
5 -10 mm	27 (19,9)	50 (25,6)	p > 0,05

> 10 mm	10 (7,4)	9 (4,6)	p > 0,05
Endoskopische Maßnahmen (n)			
Biopsie	105	141	p > 0,05
Polypektomie	20	41	p > 0,05
Kein Vorgehen	11	13	p > 0,05

3.2.3.4 Histologie

Von den insgesamt 125 beziehungsweise 182 abgetragenen Polypen konnten bis auf 2 Polypen in der konventionellen Koloskopiegruppe alle histologisch untersucht werden (Tabelle 14). Unter dieser Berücksichtigung wurde in der Gruppe mit Kappenuntersuchung bei 45 der 252 Patienten histologisch mindestens ein adenomatöser Polyp nachgewiesen, was einem Anteil von 17,9 % entspricht.

Vergleichend dazu wurde in der konventionellen Koloskopiegruppe bei 43 der Patienten des Gesamtkollektivs pathologisch die Diagnose eines Adenoms gestellt, welches einer Rate von 17,1 % entspricht. Dies unterscheidet sich nicht signifikant zur Kappenkoloskopiegruppe (p > 0,05).

Insgesamt zeigten sich histologisch 60 (48 %) Adenome in der CAC-Gruppe, die entweder als Low Grade (LGIN) oder als High Grade intraepitheliale Neoplasie (HGIN) klassifiziert werden konnten. Ohne signifikanten Unterschied waren es 75 (41,7 %) innerhalb der konventionellen Koloskopiegruppe. Bei 4 (2,2 %) Patienten wurde in dieser Gruppe ein kolorektales Karzinom diagnostiziert, was in der CAC-Gruppe nicht der Fall war.

Die übrigen histologischen Befunde (jeweils 52 % beziehungsweise 56,1 % aller Polypen) verteilten sich ohne statistischen Unterschied auf beide Gruppen. Hierzu gehörten die als hyperplastisch klassifizierten Polypen, sowie sonstige Befunde (beispielweise entzündliche Veränderungen).

Tabelle 14: Histologie der abgetragenen Polypen

Parameter	CAC	CC	Signifikanz
Patienten mit adenomatösen Polypen <i>n (%)</i>	45 (17,9)	43 (17,1)	p > 0,05
Polypenhistologie <i>n (%)</i>			
Adenom LGIN	57 (45,6)	73 (40,6)	p > 0,05
Adenom HGIN	3 (2,4)	2 (1,1)	p > 0,05
Hyperplastisch	39 (31,2)	72 (40,0)	p > 0,05
Karzinom	0	4 (2,2)	p > 0,05
Sonstiges	26 (20,8)	29 (16,1)	p > 0,05

In unserer Studie traten keine Komplikationen, wie beispielsweise Blutungen oder Perforationen auf.

4 Diskussion

Das kolorektale Karzinom gehört zu den häufigsten Ursachen tumorbedingter Todesfälle in Deutschland. 2008 lag es hier bei beiden Geschlechtern an zweiter Stelle (2). Zur Detektion der Tumore oder polypoider, eventuell präkanzeröser Läsionen im Rahmen des Screenings und der Diagnostik ist die Koloskopie leitliniengemäß die Standardmethode (13). Hier zeigen neue Untersuchungen, dass durch die Koloskopie mit Polypektomie die Mortalität des kolorektalen Karzinoms gesenkt wird (50).

Trotz dieser Vorteile der Koloskopie weisen viele Studien darauf hin, dass klinisch relevante Schleimhautveränderungen durch die Untersuchungsmethode selbst von erfahrenen Untersuchern häufig übersehen werden können (59, 98-102).

So lag in mehreren Studien, in denen Tandem-Koloskopien durchgeführt wurden, die Rate aller übersehenen Polypen bei durchschnittlich 22 %, bei adenomatösen Polypen bis 5 mm sogar bis über 50 % (59,98). In einer vor kurzem veröffentlichten deutschen Tandem-Koloskopie-Studie wurden 53 zusätzliche Adenome im Rahmen der zweiten Koloskopie detektiert, bei zuvor 98 entdeckten neoplastischen Läsionen durch die Index-Koloskopie (98). Studien, welche die virtuelle und optische Koloskopie an denselben Patienten verglichen, zeigten ebenfalls durch die Koloskopie übersehene mukosale Läsionen. Besonders problematisch scheinen dabei die Bereiche hinter den Darmwandfalten zu sein, sowie proximal des anorektalen Übergangs. Dort konnten die meisten übersehenen Adenome nachgewiesen werden (82).

Die somit häufig übersehenen Adenome stellen ein großes klinisches Problem dar und sind eine wesentliche Ursache für die kleine, aber signifikante Rate von

Intervallneoplasien, die nach einer Koloskopie mit offenbar negativem Befund gefunden wurden (60, 54,103-108). Dies deutet daraufhin, dass nur Teile der gesamten Schleimhautfläche des Kolon bei einer konventionellen Koloskopie einsehbar sind.

Verantwortlich dafür sind die Qualität der Koloskopie-Performance, wie eine nicht angemessene Rückzugszeit, eine inkomplette Untersuchung, eine ungenügende Vorbereitung des Kolon, sowie der Untersucher selbst, seine Erfahrungen mit der Methode und seine koloskopischen Techniken (65-67, 56,69,70). Zudem sind aber auch technische Limitationen der Koloskopie entscheidend. Verbesserungen werden insbesondere erzielt durch eine höhere Bildauflösung (High Definition Koloskopie), sowie möglicherweise durch Chromoendoskopie bzw. elektronische Bildverbesserungen wie Narrow Band Imaging (NBI) oder das Fujinon Intelligent Colour Enhancement (FICE). Beim Narrow-Band Imaging (NBI) wird bei der Koloskopie vor allem Licht verwendet, welches aus den Anteilen Grün und Blau besteht, während rote, reflektierende Anteile herausgefiltert werden. So kann eine Kontrastverstärkung mit einer verbesserten Oberflächendarstellung der Mukosa erreicht werden. Im Rahmen der sogenannten FICE (FUJI Intelligent Chromo Endoscopy), wird das koloskopische Bild durch eine computerprozessgesteuerte Auswahl von Wellenlängen des Lichts in seinem Kontrast verstärkt dargestellt. Signifikante Detektionssteigerungen ließen sich hierdurch jedoch bisher nicht erzielen (69,71-73, 75,76). Das gilt auch für das neue Verfahren der Autofluoreszenzendoskopie (109).

Auch die Vergrößerung des Blickfeldes während der Koloskopie könnte eine Rolle bei der Optimierung der Koloskopiequalität spielen und die Detektion mukosaler Läsionen verbessern. Modifikationen der Koloskope wie das Third Eye Retroscope und das Transparent Retractable Extension bieten gute Sichtfelder und erfassen leichter das kontinuierlich fortlaufende Lumen des Kolons auch an Biegungen. Dies konnte in den dazu durchgeführten Studien gezeigt werden, in denen der Einsatz dieser Modifikationen zu einer Detektionssteigerung adenomatöser Läsionen führte (79,81, 110-112). Einen Überblick hierzu gibt Tabelle 15.

Tabelle 15: Literaturübersicht der klinischen Studien mit den koloskopischen Techniken des Third Eye Retroscope (TER) und dem Transparent Retractable Extension Device (TRE) jeweils im Vergleich zur konventionellen Koloskopie

Autor	Studien- design	n	Evaluation Lokalisation Polyp/ Adenom	Evaluation Größe Polyp	Evaluation Rückzugs- zeit	Evaluation Kolonvor- bereitung	Signifikanzen Bemerk- ungen
Third Eye-Retroskopie (TER) Koloskopie vs. Konventionelle Koloskopie							
Waye et al. (110)	NR	249	ja	ja	nein	nein	PDR signifikant besser für TER verbesserte PDR/ADR 13,2 %/11 %
De Marco et al. (111)	NR	298	ja	ja	ja	nein	PDR signifikant besser für TER verbesserte PDR/ADR 14,8 %/16 %
Leuf- kens et al. (79)	R Tandem	448	nein	ja	ja	ja	verbesserte PDR/ADR um 23 %
Transparent Retractable Extension (TRE) Koloskopie vs. Konventionelle Koloskopie							
Hori- uchi et. al. (81)	R 2 Gruppen	835	ja	ja	ja	nein	PDR signifikant besser für TRE 205 Adenome vs. 150 Adenome
Hori- uchi et. al.	NR Tandem	60	ja	nein	ja	nein	PDR signifikant besser für TRE

(81)							+ 20 % Adenome
Hori- uchi et. al. (112)	R Tandem	107	ja	ja	ja	nein	PDR signifikant besser für TRE + 31 % Adenome

R= randomisiert, NR= Nicht randomisiert, PDR= Polypendetektionsrate,

ADR=Adenomdetektionsrate

Mit der Kappenendoskopie wird ebenfalls eine Vergrößerung der einsehbaren Oberfläche insbesondere durch Streckung von Falten angestrebt. Hinsichtlich der Wertigkeit dieses technisch einfachen Verfahrens sind die bisherigen Literaturdaten kontrovers. Die Resultate der in unterschiedlich konzipierten Studien (85-97) geprüften Parameter gehen aus der Tabelle 16 hervor. Sie beinhalten unter anderem die Polypendetektionsrate, die Rate von übersehenen Polypen, die Gesamtanzahl von Adenomen, die Polypengröße (≤ 5 mm) und Daten zur Koloskopie-Performance.

Die kontroversen Ergebnisse sind unter anderem durch ein unterschiedliches Studiendesign, eine große Variabilität der Patientenselektion, eine unzureichende Evaluation der Qualität der Darmvorbereitung und der Rückzugszeit verursacht, wie aus Tabelle 16 hervorgeht.

Tabelle 16: Literarische Übersicht der vergleichenden klinischen Studien zwischen der Kappenkoloskopie (CAC) und der konventionellen Koloskopie (CC)

Autor	Studien- design	n	Evaluation Lo- kalisierung Polyp/ Adenom	Evaluation Größe Polyp	Evaluation Rückzugs- zeit	Evaluation Kolonvor- bereitung	Signifikanzen <u>CAC vs. CC</u> Bemerk- ungen
-------	--------------------	---	--	-------------------------------------	---	--	--

Überlegenheit CAC vs. CC							
Tada et al. (85)	R 2 Gruppen	140	nein	nein	nein	nein	PDR 0,86 vs. 0,58 (Polypen- detektion/ Patient)
Matsushita et al. (86)	R Tandem	24	nein	nein	nein	nein	Rate von übersehenen Polypen 0 vs. 15 %
Kondo et al. (87)	R 2 Gruppen	684	nein	nein	nein	nein	PDR 49,3 % vs. 39,1 % Kürzere Zökal- intubationszeit
Hewett et al. (92)	R Tandem	100	ja	ja	ja	ja	Rate von übersehenen Polypen 21% vs. 33 % (alle Adenome) 22 % vs. 35 % (für Adenome ≤5 mm)
Rastogi et al. (95)	R 2 Gruppen	420	ja	ja	ja	ja	Fälle mit Adenomen Rechtsseitige und flache Adenome Höhere Ileozökal- intubationsrate Kürzere Zökal- intubationszeit
Horiuchi et al. (96)	retro- spektiv 2 Gruppen	2301	ja	ja	ja	nein	Anzahl von Adenomen ADR rechtes Kolon
CAC gleich CC							
Dafnis	R	50	nein	nein	nein	nein	PDR

et al. (88)	2 Gruppen						24 Polypen vs. 3 Polypen
Dai et al. (91)	R 2 Gruppen	250	ja	nein	ja	nein	PDR Zökal- intubationszeit und gesamte Untersuchung signifikant kürzer für unerfahrene Untersucher
Tee et al. (93)	R 2 Gruppen	400	ja	ja	ja	ja	PDR 32,8 % vs. 31,3 % Zökal- intubationszeit und gesamte Untersuchung für unerfahrene Untersucher
Lee et al. (97)	NR	100	nein	nein	nein	nein	Hilfsmethode zur Verbesserung der Koloskopierate
Hara- da et al. (89)	R 2 Gruppen	592	nein	nein	nein	nein	PDR 43 % vs. 42,4 % Kürzere Zökal- intubationszeit
de Wijk- erslo- oth et al. (94)	R 2 Gruppen	1380	ja	ja	ja	ja	Adenom- Detektion Kürzere Zökal- intubationszeit
CAC unterlegen vs. CC							
Lee et al. (90)	R 2 Gruppen	1000	nein	nein	ja	ja	PDR 30,5 % vs. 37,5 % Polypen- detektion/ Patient 0,63 vs. 0,96

--	--	--	--	--	--	--	--

R= randomisiert, NR= Nicht randomisiert, PDR= Polypendetektionsrate,
ADR=Adenomdetektionsrate

Aufgrund der unklaren Literaturlage wurde das Projekt „Kappenkoloskopie“ in der vorliegenden Arbeit in zwei Untersuchungen unterteilt. In der ersten experimentellen Untersuchung wurde die Evaluierung der quantitativen Erweiterung des Blickfeldes durch die transparente Kappe im Endoskopietrainingsmodell und im zweiten Teil die Überprüfung der klinischen Relevanz der Kappenkoloskopie durchgeführt.

Untersuchungen über die Quantifizierung der durch die Koloskopie eingesehenen Oberfläche bzw. das Ausmaß einer potentiellen Verbesserung durch die transparente Kappe lagen in der Literatur bisher nicht vor. Aus diesem Grunde entwickelten wir zum ersten Mal eine Methode zur näherungsweise Quantifizierung der durch die Koloskopie potentiell einsehbaren Oberfläche. Hierfür wurde in einem Modell ein definiertes Punkteraster verwendet. Das Verhältnis der tatsächlich detektierten zu den maximal vorhandenen Punkten pro Darmsegment gab hierbei eine prozentuale Näherung der koloskopisch eingesehenen Oberfläche. Ein weiterer Vorteil des Endoskopietrainingsmodells war, dass die in den klinischen Studien relevanten Faktoren Darmreinigung und Untersuchungsvollständigkeit keinen Einfluss auf die Ergebnisse hatten.

Die Studie wurde randomisiert von erfahrenen Endoskopikern, die auch an der nachfolgenden klinischen Studie beteiligt waren, am standardisierten Koloskopietrainingsmodell im Tandem-Studiendesign durchgeführt. Nach unserem Wissen ist dies die erste Studie dieser Art. Die Ergebnisse zeigen, dass der Zugewinn an einsehbarer Oberfläche durch die Kappenkoloskopie bei 20-40 % liegt. Dieser fiel in den verschiedenen Kolonsegmenten unterschiedlich aus. Die geringste Steigerung zeigte sich im Kolon sigmoideum. Nur im rechten Kolon war der Unterschied statistisch signifikant. Der potentielle Vorteil der Kappenkoloskopie für das rechte Kolon könnte eine besondere klinische Bedeutung haben, angesichts der Tatsache, dass die Lokalisation von Neoplasien im Bereich des Zökum oder des Kolon ascendens ein unabhängiger Risikofaktor für Intervallkarzinome ist (56).

Das verwendete Koloskopiemodell mit Punkteraster zur Erfassung der eingesehenen Oberfläche ist artifiziell, was naturgemäß Limitationen bedingt. Die konstante Größe der Punkte und das Verteilungsmuster entsprechen nicht den variablen Schleimhautveränderungen beim Menschen. Zudem kann die unterschiedliche Wirkung der Luftinsufflation gerade für das rechte Kolon einen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Da die Wand-Compliance im Koloskopiemodell geringer ist als im menschlichen Kolon, dürfte eine ausreichende Luftinsufflation bei der Koloskopie im menschlichen Dickdarm zu einer stärkeren Dehnung der Wand und Faltenstreckung als im Modell führen. Das Modell kann also nur als grobe Näherung interpretiert werden.

Die Studie konnte naturgemäß durch die fehlende Möglichkeit der Verblindung hinsichtlich der Kolonkappe nicht in einem doppelblinden Design durchgeführt werden. Damit kann ein Einfluss der Dauer der Rückzugzeiten auf die Punktezahl während der Kappenkoloskopie nicht ausgeschlossen werden. Für das Gesamtkollektiv mit Kappe und für die Segmente I (Rektum), III (Colon descendens), V (Colon ascendens) und VI (Zökum) wurden mit Kappe signifikant längere Rückzugszeiten im Vergleich zur konventionellen Koloskopie ermittelt. Dabei ergab sich aber nur für das Gesamtkollektiv und die Segmente V (Colon ascendens) und VI (Zökum) auch eine signifikante höhere Anzahl an gezählten Punkten im Vergleich zur Gruppe ohne Kappe. Auf der anderen Seite zeigten sich aber auch signifikante Punktemehrzahlungen mit der Kappe im Kolonsegment IV (Colon transversum), in dem sich die Rückzugszeiten nicht signifikant zwischen Kappen- und konventioneller Koloskopie unterschieden. Zudem ergab auch die Berechnung der Korrelationen zwischen Rückzugszeiten und Punkteanzahl eine statistische Signifikanz nur für das Gesamtkollektiv mit und ohne Kappe, das Gesamtkollektiv mit Kappe und für die Segmente I (Rektum mit Kappe), II (Sigmoid mit Kappe) bzw. III (Colon descendens ohne Kappe). Diese Zusammenhänge lassen letztlich keine eindeutige Beurteilung des Einflusses der Rückzugszeiten auf die Ergebnisse der Untersuchung zu. Aufgrund der nicht realisierbaren Verblindung ist nicht sicher differenzierbar, ob durch einen „unbewussten“, Bias bedingten langsameren Rückzug mit Kappe mehr Punkte identifiziert wurden oder die Kappe per se infolge der Darstellung einer signifikant größeren Oberfläche eine längere Beobachtungszeit mit Auszählen von mehr Punkten erforderte, welche den Rückzug verzögerten.

Diese Ergebnisse der ersten experimentellen Studie mit signifikanter Blickfelderweiterung für das rechte Kolon bildeten eine wichtige Basis für die von uns

durchgeführte klinische, prospektive und randomisierte Studie am Patienten. Darüber hinaus war es durch die Quantifizierung der durch die Kappe zusätzlich einsehbaren Oberfläche möglich, die für eine randomisierte klinische Studie erforderlichen Fallzahlen zu kalkulieren.

Dies erschien von besonderer Wichtigkeit, da die große Variabilität an untersuchten Patienten ein wichtiger Grund für die heterogenen Literaturdaten über die Wertigkeit der Kappenkoloskopie ist. Anhand der in der Literatur berichteten mittleren Polypendetektionsrate von 30 % und einer durch unsere experimentelle Studie ermittelten Blickfelderweiterung von 20 % durch die Kappe wurde eine Fallzahl von etwa 500 Patienten ermittelt, um potentiell signifikante Unterschiede zwischen konventioneller und kappenunterstützter Koloskopie aufzeigen zu können.

In dieser zweiten durchgeführten klinischen Untersuchung wurden alle potentiell beeinflussenden Variablen definiert und dokumentiert. Hierzu zählten u.a. das Alter, das Geschlecht, die Indikation zur Koloskopie, die Untersuchererfahrung, das Vorliegen einer Divertikulose, die Darmvorbereitung, die Vorschub- und Rückzugszeit und die Medikation für die Sedierung oder Spasmolyse. Für alle diese Faktoren ergab die vorliegende klinische Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kappen- und der konventionellen Koloskopie, so dass beide Gruppen somit vergleichbar waren.

Das mittlere Alter von 59 bzw. 60,5 Jahren, sowie der jeweilige Anteil männlicher Studienteilnehmer (zwischen 50-60 %), entsprechen den Patientenkollektiven anderer Studien (85-95). Die Indikation zur Koloskopie bestand in der Vorsorge, der Nachsorge nach Polypektomien sowie in der Diagnostik bei Bestehen von Symptomen. Auch diesbezüglich ist das untersuchte Patientenkollektiv mit der Literatur vergleichbar (94,96). Bei einem reinen Vorsorgekollektiv, also einer Population mit einem durchschnittlichen Risiko des Auftretens von kolorektalen Neoplasien, sind niedrigere Polypendetektionsraten zu erwarten, als bei Patienten mit Symptomen oder Risikofaktoren.

Die Güte der Darmvorbereitung wurde anhand einer Gradeinteilung evaluiert und war zwischen der Kappenkoloskopie und der konventionellen Koloskopie nicht signifikant unterschiedlich. Patienten mit ungenügender Vorbereitung wurden ausgeschlossen, um das Risiko übersehener Polypen zu reduzieren. Die Stuhlverunreinigung ist möglicherweise für die Kappenkoloskopie ein größerer Störfaktor, da sich Stuhlreste in

der Kappe festsetzen können, mit der möglichen Folge einer deutlichen Beeinträchtigung der Sicht.

Wie aus den Tabellen 15 und 16 hervorgeht, fand in einigen anderen Studien keine Evaluation der Kolonvorbereitung statt (85-89,91, 96). Die offensichtliche klinische Relevanz wird durch den Einfluss dieses Parameters auf die Rate von detektierten Läsionen deutlich (66, 67). Lee et al. (90) stellten als einzige publizierte Studie eine signifikant niedrigere Polypen-/ Adenomdetektionsrate für die Kappenkoloskopie fest (30,5 % vs. 37,5 %). Ein Grund hierfür könnte aber die beschriebene, schlechtere Kolonvorbereitung der Kappenkoloskopie-Gruppe gewesen sein.

Es wurden alle personenabhängigen Parameter, die die Güte der Koloskopie bei der Identifizierung von Mukosaveränderungen bestimmen können, berücksichtigt. Hierzu gehört die Adenomdetektionsrate, die ein Endoskopiker/Abteilung bei der Vorsorgekoloskopie durchschnittlich erreicht. Sie gilt hierbei als der wichtigste Qualitätsparameter bei der Vorsorgekoloskopie (64). Die Adenomdetektionsrate ist somit ein Qualitätsparameter, der die Erfahrung des Untersuchers und die Performance der Koloskopie widerspiegelt. In der Literatur werden hierbei Adenomdetektionsraten von mehr als 20 % als Qualitätsindikator angesehen (113). Die vorliegende Arbeit ergab eine Adenomdetektionsrate von ca. 18 %, welche unter Berücksichtigung des Indikationsspektrums die Anforderungen westlicher Fachgesellschaften erfüllte.

Zudem wurden die Qualitätsvoraussetzungen, die heute an eine moderne Endoskopie gestellt werden, durch eine Rückzugszeit von über 9 Minuten und einer Intubationsrate der Ileozökalklappe von über 90%, erfüllt (113).

Die vorliegende Untersuchung ist eine der wenigen randomisierten Studien, die mit einer größeren Fallzahl für beide Untersuchungsmethoden in westlichen Populationen durchgeführt wurde. Interessanterweise wurde die Kappenkoloskopie gegenüber der konventionellen Koloskopie bisher überwiegend nur in asiatischen Populationen untersucht (85-87, 89-91). Es ist fraglich, ob sich die Ergebnisse auf westliche Länder, insbesondere im Hinblick auf unterschiedlichen Inzidenzen von Adenomen übertragen lassen. Lediglich zwei kürzlich publizierte Studien untersuchten Patientenkollektive mit größeren Fallzahlen aus westlichen Populationen (94,95).

Ein Grund für die in der Literatur zu findenden widersprüchlichen Angaben bezüglich der klinischen Wertigkeit der Kappenkoloskopie könnte neben den oben aufgeführten unterschiedlich berücksichtigten Parametern auch das Studiendesign selbst sein.

Hierbei weist das in unserer Untersuchung und auch sonst größtenteils verwendete, parallel randomisierende Studiendesign (siehe Tabellen 15, 16) Einschränkungen auf. Diese liegen in der Ungewissheit der Polypenverteilung in beiden Gruppen begründet (114). So sollten zukünftige Untersuchungen ein randomisiertes Tandem-Studiendesign aufweisen, mit dem der Einfluss einer ungleich verteilten Anzahl von Polypen in beiden Gruppen minimiert werden kann. Die Patientenrekrutierung wird jedoch erschwert, da häufiger Patienten eine zweifach durchgeführte Koloskopie ablehnen und auch das erhöhte Komplikationsrisiko berücksichtigt werden muss. Eine randomisierte Studie wurde innerhalb einer westlichen Population als Tandem-Studie durchgeführt, allerdings mit einer nur kleinen Fallzahl (n=100) (92). Dabei wurden bei 52 Patienten zuerst die Kappenkoloskopie und anschließend die konventionelle Koloskopie durchgeführt, in 48 Fällen erfolgte die umgekehrte Reihenfolge. Mit der Kappenkoloskopie als Erstuntersuchung konnte eine signifikante Reduktion der Rate von übersehenen Polypen erreicht werden, vor allem bei Adenomen ≤ 5 mm.

Eine Limitierung unserer klinischen Studie bestand in einer nicht vorhandenen Verblindung der jeweiligen Untersucher, es lag also möglicherweise ein Untersucherbias vor. Dies ist jedoch generell bei der Kappenkoloskopie nicht zu vermeiden, da die Kappe immer während der Endoskopie für den Endoskopiker sichtbar ist. Zudem basieren die Daten dieser Studie auf den Ergebnissen erfahrener Untersucher, sodass diese möglicherweise nicht auf unerfahrene Untersucher anwendbar sind. Ergänzend zu dem adenomatösen Anteil der detektierten Polypen, wurden nichtpolypoide konventionelle Adenome, sowie serratierte Adenome nicht in unsere Studie mit einbezogen. Als beschriebene Vorstufen des kolorektalen Karzinoms ist ihre potentiell verbesserte Detektion durch die Kappenkoloskopie möglicherweise auch von Bedeutung.

Als ein Ergebnis unserer Untersuchung konnte mit der Kappenkoloskopie eine kürzere Vorschubzeit bis zum Erreichen des Zökum gegenüber der konventionellen Koloskopie erreicht werden (7,7 min \pm 4,6 vs. 8,7 min \pm 5,0, p =0,02). Vergleichbare Ergebnisse konnten in der Literatur nachgewiesen werden (95, 87, 89, 94). Hierbei scheint dieser

Vorteil speziell für unerfahrene Untersucher relevant zu sein (91,115). Der Grund des schnelleren Vorschubens des Kappenkoloskops könnte die Tatsache sein, dass die aufgesetzte Kappe ein leichteres Gleiten an den Wandfalten und Flexuren ermöglicht.

Zudem ergab sich eine verkürzte Gesamtuntersuchungszeit für die Kappenkoloskopie ($18,9 \text{ min} \pm 7,2$ vs. $20 \text{ min} \pm 7,4$, $p = 0,04$). Dieser Parameter wurde in fünf weiteren, metanalytisch untersuchten Studien erhoben, wobei jedoch insgesamt kein signifikanter Unterschied gezeigt werden konnte (116).

Die durch die Kappe bedingte verkürzte Vorschubzeit und Gesamtuntersuchungszeit lagen aber nur im Bereich einer Minute, sodass diese Differenzen nicht von klinischer Relevanz erscheinen. Interessanterweise konnte in einer kürzlich publizierten Metaanalyse von prospektiven Studien gezeigt werden, dass nur Kappen von ≥ 7 mm Länge, sowohl die Vorschubzeit, als auch die gesamte Untersuchungszeit signifikant verkürzen (116).

Bezüglich der Rückzugszeit vom Zökum bis zum Verlassen des Anus zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($9,7 \text{ min} \pm 5,1$ vs. $9,9 \text{ min} \pm 5,2$, $p > 0,05$) zwischen der Kappenkoloskopie und der konventionellen Koloskopie. Dies entspricht den Daten kürzlich veröffentlichter Studien (94-96). Wie aus Tabelle 16 hervorgeht, wurde diese Zeit in einigen Studien nicht evaluiert (85-89,97). Vor dem Hintergrund des beschriebenen, signifikanten Einflusses der Rückzugszeit auf die Detektion mukosaler Läsionen (65), kann dies ein Grund für den zum Teil sehr unterschiedlich bewerteten Nutzen der Kappenkoloskopie durch die verschiedenen Studien sein.

Sowohl bei der Kappenkoloskopie als auch während der konventionellen Koloskopie gelang eine erfolgreiche koloskopische Intubation des terminalen Ileum in ungefähr 90 % der Fälle. Auch die Anzahl der benötigten maximal 3 Versuche bzw. die hierfür verwendeten Zeiten unterschieden sich im Vergleich zur konventionellen Koloskopie nicht signifikant. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen konnte in einer randomisierten Vergleichsstudie eine signifikant höhere Intubationsrate durch die Kappe erreicht werden (95), wobei dieser Parameter jedoch insgesamt in nur sehr wenigen Studien bestimmt wurde (86, 90, 96). Interessant ist die Tatsache, dass die Kappe offensichtlich eine effektive Hilfsmethode im Rahmen schwieriger Koloskopien sein könnte. So konnte durch ihren Einsatz bei immerhin noch 70 von 100 Patienten eine Ileumintubation durchgeführt werden (97).

Die kontroversen Studienergebnisse sind auch auf eine unterschiedliche Erfahrung der jeweiligen Untersucher zurückzuführen. Wir versuchten den möglichen Einfluss der Untersuchererfahrung auf die Studienergebnisse zu berücksichtigen, indem die Koloskopien nur durch erfahrene Untersucher mit mindestens jeweils 3000 durchgeführten Untersuchungen, erfolgten.

Ausdruck dieser hohen Untersuchungsqualität ist die in beiden Gruppen erzielte zökale Intubationsrate von jeweils 100 %. Diese Ergebnisse sind mit anderen Studien vergleichbar (96, 94) und in Übereinstimmung mit internationalen Standards (113). Die komplette Koloskopie mit Erreichen des Zökum ist ein bedeutendes Qualitätsmerkmal für die Untersuchung. Besonders für Frauen ist das Risiko für ein Intervallkarzinom zusammen mit einer inkompletten Koloskopie deutlich erhöht, wie kürzlich gezeigt werden konnte (56).

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass die Kappenkoloskopie im Vergleich zur konventionellen Koloskopie keine signifikanten Effekte bezüglich der Polypendetektionsrate hat. Diese unterschied sich nicht signifikant und lag bei 31,8 % bzw. 39,3 %. Insgesamt lag die Anzahl aller detektierten Polypen bei 136 bzw. 195 pro Gruppe. Wie Tabelle 16 zeigt, ist die Studienlage bezüglich der klinischen Wertigkeit der Kappenkoloskopie uneinheitlich (85-97). In 6 randomisierten Studien, einschließlich einer retrospektiven und zwei Tandem-Studien, konnte mit der Kappenkoloskopie eine gesteigerte Polypen-/Adenomdetektionsrate nachgewiesen werden (85-87, 92, 95, 96). In weiteren 6 Studien, inklusive einer nicht randomisierten Studie (97), konnten demgegenüber keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden (88, 89, 91, 93, 94, 97), eine Studie (90) resultierte in signifikant geringeren Detektionsraten mit der Kappe.

Die Länge der Kappe beeinflusst dabei neben den Untersuchungszeiten auch die Polypendetektionsraten. In der schon erwähnten Metaanalyse verbesserte der Einsatz von kurzen Kappen mit einer Länge von ≤ 4 mm signifikant die Detektionsraten von Polypen (116). In unserer Studie wurden kegelförmige Kappen mit einer Länge von 5-10 mm verwendet. Dieser Parameter wurde jedoch nicht für die einzelnen Fälle erfasst, genau wie in den anderen publizierten Studien auch. Zum Zeitpunkt der Durchführung unserer Studie waren die Ergebnisse der neuen Untersuchungen noch nicht bekannt.

Ergänzend wurden in der schon beschriebenen Studie von Lee et al. (90), die als einzige Nachteile der Kappenkoloskopie aufzeigte, lange Kappen von 10 mm verwendet.

Offensichtlich kann das endoskopische Blickfeld bei längeren Kappen eher beeinträchtigt werden, beziehungsweise wirkt sich eine schlechtere Kolonvorbereitung bei diesen Kappen eher nachteilig aus.

Wie aus Tabelle 16 hervorgeht, wurden in einem Teil der erwähnten Studien Charakteristika der Polypen, wie Größe und Lokalisation nicht evaluiert, was ein weiterer Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse sein könnte.

Zudem wurde die Histologie der detektierten Polypen nicht untersucht. Dies ist eine wichtige Einschränkung, da besonders adenomatöse Polypen, als unmittelbare Vorstufen des kolorektalen Karzinoms, von besonderem Interesse sind. Primär klinische Relevanz hat die Frage, ob der detektierte Anteil der adenomatösen Polypen durch die Kappenkoloskopie gesteigert werden kann, weniger der möglicherweise gestiegene Anteil von detektierten, nicht adenomatösen Polypen. So könnten die teilweise nachgewiesenen Unterschiede der Polypendetektionsraten aufgrund der Nichtevaluierung der Histologie, auf einem Detektionsanstieg der nicht adenomatösen Polypen beruhen.

In unserer Studie lag der Anteil der Patienten, die adenomatöse Polypen aufwiesen in beiden Gruppen zwischen 17 % - 18 % und war nicht signifikant unterschiedlich. Hierbei wurden über 99 % aller abgetragenen Polypen histologisch untersucht. Sowohl bei den „low-grade“ (45,6 % vs. 40,6 %), als auch bei den „high-grade“ (2,4 % vs. 1,1 %) Adenomen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kappenkoloskopie und der konventionellen Koloskopie. Ein Großteil der entfernten Polypen wiesen somit nur geringgradige Dysplasien auf.

Aus zwei erst kürzlich veröffentlichten, randomisierten Studien mit hohen Fallzahlen aus westlichen Populationen resultierten unterschiedliche Ergebnisse. Es wurden zusätzlich noch flache Adenome mit eingeschlossen. Neben mehr detektierten flachen Adenomen, fanden sich in einer Studie signifikant mehr Patienten mit Adenomen, die mit der Kappenkoloskopie untersucht worden waren, sowie eine höhere Zahl von Adenomen. Es wurden signifikant 13 % mehr Fälle mit mindestens einem Adenom in der Kappenkoloskopie-Gruppe detektiert, als in der konventionellen Koloskopiegruppe. Die auch in dieser Gruppe sehr hohe Adenomdetektionsrate von 56 % ist

wahrscheinlich auf das Patientenkollektiv (überwiegend männliche Veteranen über 60), sowie auf den hohen Anteil (33 %) von Nachsorgekoloskopien zurückzuführen (95). Im Gegensatz dazu konnten Wijkerslooth et al. (94) übereinstimmend mit unseren Ergebnissen keine gesteigerte Adenomdetektionsrate durch die Kappenkoloskopie nachweisen.

In der vorliegenden Untersuchung wurde zudem die Größe (≤ 5 mm, 5-10 mm, >10 mm) der detektierten Polypen evaluiert, die sich nicht signifikant zwischen der Kappenkoloskopie und der konventionellen Koloskopie unterschied. Etwa 70 % der Polypen waren bis 5 mm groß. Die Polypengröße wurde in einigen Studien (siehe Tabelle 15) nicht evaluiert. Dies scheint von klinischer Relevanz zu sein, da kleinere Polypen offensichtlich wesentlich leichter übersehen werden, als größere Polypen. So ergab ein Review mehrerer Studien mit Tandem-Design, dass durch die konventionelle Koloskopie 26 % der adenomatösen Polypen bis 5 mm, aber nur 2,1 % mit einer Größe über 10 mm übersehen wurden (59).

Etwa ein Viertel der Polypen in der Kappenkoloskopie- und konventionellen Koloskopiegruppe, waren jeweils im Zökum und im Kolon ascendens lokalisiert. Es konnten somit nicht mehr Polypen im rechten Kolon durch die Kappenkoloskopie entdeckt werden. Damit konnte die in unserer Studie am Modell gezeigte Sichterweiterung durch die Kappe, vor allem im rechten Kolon, nicht durch eine am Patienten gesteigerte Detektionsrate von Polypen bestätigt werden. Ein Vergleich mit der Literatur zeigt, dass in einer retrospektiven Studie (96) von über 2000 Koloskopien mit der Kappenkoloskopie eine deutlich erhöhte Adenomdetektionsrate im rechten Kolon nachgewiesen werden konnte (19 % vs. 12 %). Ergänzend hierzu fanden sich bei der Kappenkoloskopie in einer anderen Studie im Vergleich signifikant mehr rechtsseitige Adenome (95).

Dabei scheint die Detektion von rechtsseitig lokalisierten Adenomen durch die Koloskopie, ein besonderes Problem zu sein. Dies wurde in einer Tandem-Koloskopiestudie bestätigt. Hier wurde nach einer konventionellen Koloskopie eine zweite Untersuchung mit einem *Transparent Retractable Extension Device* durchgeführt. Es konnten signifikant mehr Adenome (+ 40 %), besonders im Kolon ascendens gefunden werden, als in der Vergleichsgruppe, in der zwei konventionelle Koloskopien hintereinander erfolgten (81). Im Gegensatz hierzu zeigen andere

Untersuchungen keinen signifikanten Vorteil der Kappenkoloskopie bezüglich der Polypendetektionsrate und entsprechen hiermit unseren Ergebnissen (88, 89, 91, 93, 94, 97).

Die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen des klinischen und experimentellen Teils der Studie lässt sich mit den oben diskutierten Limitationen des Modells hinreichend erklären.

5 Schlussfolgerungen

Die Kappen-assistierte Koloskopie ist eine, im Vergleich zu anderen technischen Änderungen, kostengünstige und leicht verfügbare ergänzende Modifikation des Koloskops zur potentiellen Sichtfelderweiterung. Erstmals quantitativ erfasst, liegt diese im Modellversuch bei bis zu 40 % über dem Sichtfeld der konventionellen Koloskopie, bei signifikanter Überlegenheit für das rechte Kolon. Allerdings werden diese Ergebnisse durch verschiedene Faktoren beeinflusst, deren jeweilige Relevanz im Experiment nur bedingt beurteilbar ist.

Die klinische Studie konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen der konventionellen Koloskopie und der Kappenkoloskopie bezüglich der Polypendetektionsrate, einschließlich polypoider Adenome nachweisen. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die auf der Basis der vielversprechenden Resultate der experimentellen Studie berechnete Fallzahl der einzuschließenden Patienten möglicherweise zu niedrig war. Eventuell bestehende Differenzen wären somit nicht erfassbar. Aufgrund der ermittelten geringen Unterschiede ist die Wahrscheinlichkeit hierfür jedoch gering, und ein Ausschluss dieses potentiellen Fehlers würde eine weitere Studie mit wesentlich höheren Fallzahlen erfordern. Die abweichenden Ergebnisse zwischen der experimentellen und klinischen Studie sind wahrscheinlich eher darauf zurückzuführen, dass der Vorteil der Kappe im Modell sich im menschlichen Darm nicht oder nur in geringerer Form auswirkt. Ein Grund hierfür könnte z.B. die oben erwähnte unterschiedliche Compliance der Darmwand sein. Bezüglich der Koloskopie-Performance, verkürzt sich signifikant die Zeit des Vorschubs, sowie die gesamte Untersuchungszeit durch die Kappe. Allerdings erscheint die geringe Zeitersparnis von

jeweils ungefähr einer Minute nicht klinisch relevant. Speziell unerfahrene Untersucher könnten aber, verbunden mit der leichten Handhabung der Kappe davon profitieren.

Insgesamt ergeben sich für den klinischen Einsatz der Kappenendoskopie weder nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit noch nach den meisten bisher durchgeführten Studien relevante Vorteile gegenüber einer konventionell durchgeführten Darmspiegelung.

Literaturverzeichnis

1. International Agency for research on cancer der WHO, Globocan Database 2008.
2. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch-Institut (2012) Krebs in Deutschland 2007/2008 – Häufigkeiten und Trends 8. Ausgabe.
3. Spier I, Aretz S. Gastrointestinal polyposis syndromes. Internist (Berl) 2012; 53:371-372, 374-376, 378-380.
4. Fairley TL, Cardinez CJ, Martin J, Alley L, Friedman C, Edwards B, Jamison P. Colorectal cancer in u.S. Adults younger than 50 years of age, 1998-2001. Cancer 2006; 107:1153-1161.
5. Marble K, Banerjee S, Greenwald L. Colorectal carcinoma in young patients. J Surg Oncol 1992; 51:179-182.
6. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zauber AG, Anderson RN, Jemal A, Schymura MJ, Lansdorp-Vogelaar I, Seeff LC, van Ballegooijen M, Goede SL, Ries LA. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. Cancer 2010; 116:544-573.
7. Okabayashi K, Ashrafian H, Hasegawa H, Yoo JH, Patel VM, Harling L, Rowland SP, Ali M, Kitagawa Y, Darzi A, Athanasiou T. Body mass index category as a risk factor for colorectal adenomas: A systematic review and meta-analysis: Am J Gastroenterol 2012; 107:1175-1185.

8. Fu Z, Shrubsole MJ, Smalley WE, Wu H, Chen Z, Shyr Y, Ness RM, Zheng W. Lifestyle factors and their combined impact on the risk of colorectal polyps. *Am J Epidemiol* 2012; 176:766-776.
9. Leufkens AM, Van Duijnhoven FJ, Siersema PD, Boshuizen HC, Vrieling A, Agudo A, Gram IT, Weiderpass E, Dahm C, Overvad K, Tjønneland A, Olsen A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Morois S, Palli D, Grioni S, Tumino R, Sacerdote C, Mattiello A, Herman S, Kaaks R, Steffen A, Boeing H, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Peeters PH, van Gils CH, van Kranen H, Lund E, Dumeaux V, Engeset D, Rodríguez L, Sánchez MJ, Chirlaque MD, Barricarte A, Manjer J, Almquist M, van Guelpen B, Hallmans G, Khaw KT, Wareham N, Tsilidis KK, Straif K, Leon-Roux M, Vineis P, Norat T, Riboli E, Bueno-de-Mesquita HB. Cigarette smoking and colorectal cancer risk in the european prospective investigation into cancer and nutrition study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:137-144.
10. Gong J, Hutter C, Baron JA, Berndt S, Caan B, Campbell PT, Casey G, Chan AT, Cotterchio M, Fuchs CS, Gallinger S, Giovannucci E, Harrison T, Hayes R, Hsu L, Jiao S, Lin Y, Lindor NM, Newcomb P, Pflugeisen B, Phipps AI, Rohan T, Schoen R, Seminara D, Slattery ML, Stelling D, Thomas F, Warnick G, White E, Potter J, Peters U. A pooled analysis of smoking and colorectal cancer: timing of exposure and interactions with environmental factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012, 21:1974-1985.
11. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: A meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134:388-395.
12. Chan DS, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, Norat T. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: Meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2011; 6:e20456.

13. W. Schmiegeler CP, A. Reinacher-Schick, G. Adler, W. Fleig, U.R. Fölsch, P. Frühmorgen, U. Graeven, W. Hohenberger, A. Holstege, T. Junginger, I. Kopp, T. Kühnbacher, R. Porschen, P. Propping, J.-F. Riemann, C. Rödel, R. Sauer, T. Sauerbruch, W. Schmitt, H.-J. Schmoll, M. Zeitz, Selbmann H-K: S3-guideline "Colorectal cancer" 2004/2008 Z Gastroenterol 2008; 46:1-73.
14. Herold G. und Mitarbeiter Innere Medizin 2008, Herausgeber Dr. med. Gerd Herold, Köln.
15. Hyngstrom JR, Hu CY, Xing Y, You YN, Feig BW, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Cormier JN, Chang GJ: Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: Analysis from the national cancer data base. Ann Surg Oncol 2012; 19: 2814-2821.
16. Kang H, O'Connell JB, Leonardi MJ, Maggard MA, McGory ML, Ko CY: Rare tumors of the colon and rectum: A national review. Int J Colorectal Dis 2007; 22: 183-189.
17. Fearon ER, Vogelstein B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990; 61:759-767.
18. Messmann H., Barnert J. Lehratlas der Koloskopie: Das Referenzwerk zur Untersuchungstechnik und Befundinterpretation. Georg Thieme Verlag, 2004.
19. Lanza G, Messerini L, Gafà R, Risio M, (GIPAD) GIPAD, Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia Diagnostica/International Academy of Pathology IadSI: Colorectal tumors: The histology report. Dig Liver Dis 2011; 43 Suppl 4:344-355.
20. Frühmorgen, P. Kolorektale Polypen und Polyposen. In: Hahn EG, Riemann JF (Hg.) Klinische Gastroenterologie. 1996 3. Aufl. Thieme, Stuttgart New York.

21. Snover DC: Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2011; 42:1-10.
22. Jass JR: Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50:113-130.
23. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, Goldblum JR, Guillem JG, Kahi CJ, Kalady MF, O'Brien MJ, Odze RD, Ogino S, Parry S, Snover DC, Torlakovic EE, Wise PE, Young J, Church J: Serrated lesions of the colorectum: Review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1315-1329.
24. Schalhorn A, Siebeck M, Bumm R, Gross M, Heiss M, Huber FT
Kolonkarzinome; *Manual Gastrointestinale Tumoren. Tumorzentrum München* 2005, 215-243.
25. Benedix F, Meyer F, Kube R, Gastinger I, Lippert H: right- and left-sided colonic cancer - different tumour entities. *Zentralbl Chir* 2010; 135:312-317.
26. Saltzstein SL, Behling CA: Age and time as factors in the left-to-right shift of the subsite of colorectal adenocarcinoma: A study of 213,383 cases from the california cancer registry. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41:173-177.
27. Nawa T, Kato J, Kawamoto H, Okada H, Yamamoto H, Kohno H, Endo H, Shiratori Y: Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23:418-423.
28. Savas N, Dagli U, Akbulut S, Yuksel O, Sahin B: Colorectal cancer localization in young patients: Should we expand the screening program? *Dig Dis Sci* 2007; 52:798-802.

29. Wittekind C, Meyer H-J, Bootz F, International Union against Cancer. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 6. Aufl., Korr. Nachdruck 2005, Springer-Verlag Heidelberg: S. 5.
30. Tannapfel A, Wittekind C. Aktuelles TNM-System der gastrointestinalen Tumoren Teil II Pathologie 2010; 31:348-352.
31. Siewert. Chirurgie 8. Auflage 2006 Springer.1038 S.
32. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY: Colon cancer survival rates with the new american joint committee on cancer sixth edition staging. J Natl Cancer Inst 2004; 96:1420-1425.
33. Panzuto F, Chiriatti A, Bevilacqua S, Giovannetti P, Russo G, Impinna S, Pistilli F, Capurso G, Annibale B, Delle Fave G, Group DaLDaPCML: Symptom-based approach to colorectal cancer: Survey of primary care physicians in italy. Dig Liver Dis 2003; 35:869-875.
34. Astin M, Griffin T, Neal RD, Rose P, Hamilton W: The diagnostic value of symptoms for colorectal cancer in primary care: A systematic review. Br J Gen Pract 2011; 61:231-243.
35. Pox CP, Altenhofen L, Brenner H, Theilmeier A, Von Stillfried D, Schmiegel W: Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer. Gastroenterology 2012; 142:1460-1467.
36. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM: Physical activity and colon cancer prevention: A meta-analysis. Br J Cancer 2009; 100:611-616.
37. Tantamango YM, Knutsen SF, Beeson L, Fraser G, Sabate J: Association between dietary fiber and incident cases of colon polyps: The adventist health study. Gastrointest Cancer Res 2011; 4:161-167.

38. Hansen L, Skeie G, Landberg R, Lund E, Palmqvist R, Johansson I, Dragsted LO, Egeberg R, Johnsen NF, Christensen J, Overvad K, Tjønneland A, Olsen A: Intake of dietary fiber, especially from cereal foods, is associated with lower incidence of colon cancer in the helga cohort. *Int J Cancer* 2012; 131:469-478.
39. Murphy N, Norat T, Ferrari P, Jenab M, Bueno-de-Mesquita B, Skeie G, Dahm CC, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Racine A, Kaaks R, Teucher B, Boeing H, Bergmann MM, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Lagiou P, Palli D, Pala V, Panico S, Tumino R, Vineis P, Siersema P, van Duijnhoven F, Peeters PH, Hjartaker A, Engeset D, González CA, Sánchez MJ, Dorronsoro M, Navarro C, Ardanaz E, Quirós JR, Sonestedt E, Ericson U, Nilsson L, Palmqvist R, Khaw KT, Wareham N, Key TJ, Crowe FL, Fedirko V, Wark PA, Chuang SC, Riboli E: Dietary fibre intake and risks of cancers of the colon and rectum in the european prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *PLoS One* 2012; 7:e39361.
40. Wu S, Feng B, Li K, Zhu X, Liang S, Liu X, Han S, Wang B, Wu K, Miao D, Liang J, Fan D: Fish consumption and colorectal cancer risk in humans: A systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2012; 125:551-559.
41. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF: Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age. *N Engl J Med* 2002; 346:1781-1785.
42. Strul H, Kariv R, Leshno M, Halak A, Jakubowicz M, Santo M, Umansky M, Shirin H, Degani Y, Revivo M, Halpern Z, Arber N: The prevalence rate and anatomic location of colorectal adenoma and cancer detected by colonoscopy in average-risk individuals aged 40-80 years. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:255-262.
43. de Wijkerslooth TR, Bossuyt PM, Dekker E: Strategies in screening for colon carcinoma. *Neth J Med* 2011; 69:112-119.

44. 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.
45. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, Parkin DM, Wardle J, Duffy SW, Cuzick J, Investigators UFST: Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375:1624-1633.
46. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, Risio M, Sciallero S, Zappa M, Andreoni B, Arrigoni A, Bisanti L, Casella C, Crosta C, Falcini F, Ferrero F, Giacomini A, Giuliani O, Santarelli A, Visioli CB, Zanetti R, Atkin WS, Senore C, Group SW: Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: Follow-up findings of the italian randomized controlled trial--score. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1310-1322.
47. Lieberman DA: Clinical practice. Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361:1179-1187.
48. Müller 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.
49. Singh H, Turner D, Xue L, Targownik LE, Bernstein CN: Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination: Evidence for a 10-year interval between colonoscopies. *JAMA* 2006; 295:2366-2373.
50. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, Shi W, Bond JH, Schapiro M, Panish JF, Stewart ET, Wayne JD: Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012; 366:687-696.

51. Hüppe D, Hartmann H, Felten G, Kemen M, Tannapfel A, Gillessen A, Katalinic A: effectiveness of screening colonoscopy in a community-based study. *Z Gastroenterol* 2008; 46:193-200.
52. Nelson DB, McQuaid KR, Bond JH, Lieberman DA, Weiss DG, Johnston TK: Procedural success and complications of large-scale screening colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:307-314.
53. Schäfer, Maïke; Altenhofen, Lutz; Stillfried, Dominik Graf von Darmkrebsprävention: Teilnehmeraten stagnieren – mehr Information erforderlich *Dtsch Arztebl* 2012; 109:528-30.
54. Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF: Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2008; 359:1218-1224.
55. Brenner H, Haug U, Arndt V, Stegmaier C, Altenhofen L, Hoffmeister M: Low risk of colorectal cancer and advanced adenomas more than 10 years after negative colonoscopy. *Gastroenterology* 2010; 138:870-876.
56. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Hoffmeister M: Interval cancers after negative colonoscopy: Population-based case-control study. *Gut* 2012; 61:1576-1582.
57. Arain MA, Sawhney M, Sheikh S, Anway R, Thyagarajan B, Bond JH, Shaikat A: Cimp status of interval colon cancers: Another piece to the puzzle. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1189-1195.
58. Pohl H, Robertson DJ: Colorectal cancers detected after colonoscopy frequently result from missed lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:858-864.
59. van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E: Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: A systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:343-350.

60. Bressler B, Paszat LF, Chen Z, Rothwell DM, Vinden C, Rabeneck L: Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: A population-based analysis. *Gastroenterology* 2007; 132:96-102.
61. Lakoff J, Paszat LF, Saskin R, Rabeneck L: Risk of developing proximal versus distal colorectal cancer after a negative colonoscopy: A population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:1117-1121.
62. Laiyemo AO, Doubeni C, Sanderson AK, Pinsky PF, Badurdeen DS, Doria-Rose VP, Marcus PM, Schoen RE, Lanza E, Schatzkin A, Cross AJ: Likelihood of missed and recurrent adenomas in the proximal versus the distal colon. *Gastrointest Endosc* 2011; 74:253-261.
63. Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, Saskin R, Urbach DR, Rabeneck L: Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2009; 150:1-8.
64. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, Zwierko M, Rupinski M, Nowacki MP, Butruk E: Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010; 362:1795-1803.
65. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL: Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2006; 355:2533-2541.
66. Sherer EA, Imler TD, Imperiale TF: The effect of colonoscopy preparation quality on adenoma detection rates. *Gastrointest Endosc* 2012; 75:545-553.
67. Lebwohl B, Kastrinos F, Glick M, Rosenbaum AJ, Wang T, Neugut AI: The impact of suboptimal bowel preparation on adenoma miss rates and the factors associated with early repeat colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011; 73:1207-1214.

68. Shah HA, Paszat LF, Saskin R, Stukel TA, Rabeneck L: Factors associated with incomplete colonoscopy: A population-based study. *Gastroenterology* 2007; 132:2297-2303.
69. Qumseya BJ, Wallace MB: Advanced colorectal polyp detection techniques. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14:414-420.
70. Hetzel JT, Huang CS, Coukos JA, Omstead K, Cerda SR, Yang S, O'Brien MJ, Farraye FA: Variation in the detection of serrated polyps in an average risk colorectal cancer screening cohort. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:2656-2664.
71. Subramanian V, Mannath J, Hawkey CJ, Ragnath K: High definition colonoscopy vs. Standard video endoscopy for the detection of colonic polyps: A meta-analysis. *Endoscopy* 2011; 43:499-505.
72. Nagorni A, Bjelakovic G, Petrovic B: Narrow band imaging versus conventional white light colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1:CD008361.
73. Adler A, Aschenbeck J, Yenerim T, Mayr M, Aminimalai A, Drossel R, Schröder A, Scheel M, Wiedenmann B, Rösch T: Narrow-band versus white-light high definition television endoscopic imaging for screening colonoscopy: A prospective randomized trial. *Gastroenterology* 2009; 136:410-416.
74. Rastogi A, Early DS, Gupta N, Bansal A, Singh V, Ansstas M, Jonnalagadda SS, Hovis CE, Gaddam S, Wani SB, Edmundowicz SA, Sharma P: Randomized, controlled trial of standard-definition white-light, high-definition white-light, and narrow-band imaging colonoscopy for the detection of colon polyps and prediction of polyp histology. *Gastrointest Endosc* 2011; 74:593-602.
75. Pohl J, Lotterer E, Balzer C, Sackmann M, Schmidt KD, Gossner L, Schaab C, Frieling T, Medve M, Mayer G, Nguyen-Tat M, Ell C: Computed virtual chromoendoscopy versus standard colonoscopy with targeted indigocarmine chromoscopy: A randomised multicentre trial. *Gut* 2009; 58:73-78.

76. Aminalal A, Rösch T, Aschenbeck J, Mayr M, Drossel R, Schröder A, Scheel M, Treytnar D, Gauger U, Stange G, Simon F, Adler A: Live image processing does not increase adenoma detection rate during colonoscopy: A randomized comparison between fice and conventional imaging (berlin colonoscopy project 5, becop-5). *Am J Gastroenterol* 2010; 105:2383-2388.
77. Kahi CJ, Anderson JC, Waxman I, Kessler WR, Imperiale TF, Li X, Rex DK: High-definition chromocolonoscopy vs. High-definition white light colonoscopy for average-risk colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1301-1307.
78. Pohl J, Schneider A, Vogell H, Mayer G, Kaiser G, Ell C: Pancolonial chromoendoscopy with indigo carmine versus standard colonoscopy for detection of neoplastic lesions: A randomised two-centre trial. *Gut* 2011; 60:485-490.
79. Leufkens AM, DeMarco DC, Rastogi A, Akerman PA, Azzouzi K, Rothstein RI, Vleggaar FP, Repici A, Rando G, Okolo PI, Dewit O, Ignjatovic A, Odstrcil E, East J, Deprez PH, Saunders BP, Kalloo AN, Creel B, Singh V, Lennon AM, Siersema PD, Group TERRCETS: Effect of a retrograde-viewing device on adenoma detection rate during colonoscopy: The TERRACE study. *Gastrointest Endosc* 2011; 73:480-489.
80. Siersema PD, Rastogi A, Leufkens AM, Akerman PA, Azzouzi K, Rothstein RI, Vleggaar FP, Repici A, Rando G, Okolo PI, Dewit O, Ignjatovic A, Odstrcil E, East J, Deprez PH, Saunders BP, Kalloo AN, Creel B, Singh V, Lennon AM, DeMarco DC: Retrograde-viewing device improves adenoma detection rate in colonoscopies for surveillance and diagnostic workup. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3400-3408.
81. Horiuchi A, Nakayama Y: Improved colorectal adenoma detection with a transparent retractable extension device. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:341-345.

82. Pickhardt PJ, Nugent PA, Mysliwiec PA, Choi JR, Schindler WR: Location of adenomas missed by optical colonoscopy. *Ann Intern Med* 2004; 141:352-359.
83. Conio M, Blanchi S, Repici A, Ruggeri C, Fisher DA, Filiberti R: Cap-assisted endoscopic mucosal resection for colorectal polyps. *Dis Colon Rectum* 2010; 53:919-927.
84. Kim HH, Park SJ, Park MI, Moon W, Kim SE: Transparent-cap-fitted colonoscopy shows higher performance with cecal intubation time in difficult cases. *World J Gastroenterol* 2012; 18:1953-1958.
85. Tada M, Inoue H, Yabata E, Okabe S, Endo M: Feasibility of the transparent cap-fitted colonoscope for screening and mucosal resection. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:618-621.
86. Matsushita M, Haji K, Okazaki K, Takakuwa H, Tominaga M: Efficacy of total colonoscopy with a transparent cap in comparison with colonoscopy without the cap. *Endoscopy* 1998; 30:444-447.
87. Kondo S, Yamaji Y, Watabe H, Yamada A, Sugimoto T, Ohta M, Ogura K, Okamoto M, Yoshida H, Kawabe T, Omata M: A randomized controlled trial evaluating the usefulness of a transparent hood attached to the tip of the colonoscope. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:75-81.
88. Dafnis GM: Technical considerations and patient comfort in total colonoscopy with and without a transparent cap: Initial experiences from a pilot study. *Endoscopy* 2000; 32:381-384.
89. Harada Y, Hirasawa D, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Ishida K, Yonechi M, Ito K, Suzuki T, Sugawara T, Horaguchi J, Takasawa O, Obana T, Oohira T, Onochi K, Kanno Y, Kuroha M, Iwai W: Impact of a transparent hood on the performance of total colonoscopy: A randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2009; 69:637-644.

90. Lee YT, Lai LH, Hui AJ, Wong VW, Ching JY, Wong GL, Wu JC, Chan HL, Leung WK, Lau JY, Sung JJ, Chan FK: Efficacy of cap-assisted colonoscopy in comparison with regular colonoscopy: A randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:41-46.
91. Dai J, Feng N, Lu H, Li XB, Yang CH, Ge ZZ: Transparent cap improves patients' tolerance of colonoscopy and shortens examination time by inexperienced endoscopists. *J Dig Dis* 2010; 11:364-368.
92. Hewett DG, Rex DK: Cap-fitted colonoscopy: A randomized, tandem colonoscopy study of adenoma miss rates. *Gastrointest Endosc* 2010; 72:775-781.
93. Tee HP, Corte C, Al-Ghamdi H, Prakoso E, Darke J, Chettiar R, Rahman W, Davison S, Griffin SP, Selby WS, Kaffes AJ: Prospective randomized controlled trial evaluating cap-assisted colonoscopy vs standard colonoscopy. *World J Gastroenterol* 2010; 16:3905-3910.
94. de Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, Mathus-Vliegen EM, Dees J, Tytgat KM, van Leerdam ME, Fockens P, Kuipers EJ, Dekker E: Adenoma detection with cap-assisted colonoscopy versus regular colonoscopy: A randomised controlled trial. *Gut* 2012; 61:1426-1434.
95. Rastogi A, Bansal A, Rao DS, Gupta N, Wani SB, Shipe T, Gaddam S, Singh V, Sharma P: Higher adenoma detection rates with cap-assisted colonoscopy: A randomised controlled trial. *Gut* 2012; 61:402-408.
96. Horiuchi A, Nakayama Y, Kajiyama M, Kato N, Ichise Y, Tanaka N: Benefits and limitations of cap-fitted colonoscopy in screening colonoscopy. *Dig Dis Sci* 2012 Oct 4 [Epub ahead of print].
97. Lee YT, Hui AJ, Wong VW, Hung LC, Sung JJ: Improved colonoscopy success rate with a distally attached mucosectomy cap. *Endoscopy* 2006; 38:739-742.

98. V Schönfeld J, Hinzmann S: Missed colonic adenomas in routine primary care endoscopy: A prospective tandem colonoscopy study. *Z Gastroenterol* 2010; 48:1207-1210.
99. Rex DK: Colonoscopic withdrawal technique is associated with adenoma miss rates. *Gastrointest Endosc* 2000; 51:33–36.
100. Hixson LS, Fennerty MB, Sampliner RE, et al.: Prospective study of the frequency and size distribution of polyps missed by colonoscopy. *J Nat Cancer Inst* 1990; 82:1769-1772.
101. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ, Lehman GA, Mark DG: Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997; 112:24-28.
102. Rockey DC, Niezwiecki D, Davis W et al.: Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography and colonoscopy. *Lancet* 2005; 365:305–311.
103. Haseman JH, Lemmel GT, Rahmani EY et al.: Failure of colonoscopy to detect colorectal cancer: evaluation of 47 cases in 20 hospitals. *Gastrointest Endosc* 1997; 45:451–455.
104. Hosokawa O, Shirasaki S, Kaizaki Y et al.: Invasive colorectal cancer detected up to 3 years after a colonoscopy negative for cancer. *Endoscopy* 2003; 35:506–510.
105. Bressler B, Paszat LF, Vinden C et al.: Colonoscopic miss rates for rightsided colon cancer: a population-based analysis. *Gastroenterology* 2004; 127:452–456.
106. Ee HC, Semmens JB, Hoffman NE: Complete colonoscopy rarely misses cancer. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:167–171.
107. Leaper M, Johnston MJ, Barclay M et al.: Reasons for failure to diagnose colorectal carcinoma at colonoscopy. *Endoscopy* 2004; 36:499–503.

108. Robertson DJ, Greenberg ER, Beach M et al.: Colorectal cancer in patients under close colonoscopic surveillance. *Gastroenterology* 2005; 129:34–41.
109. Kuiper T, van den Broek FJ, Naber AH, van Soest EJ, Scholten P, Mallant-Hent RCh, van den Brande J, Jansen JM, van Oijen AH, Marsman WA, Bergman JJ, Fockens P, Dekker E: Endoscopic trimodal imaging detects colonic neoplasia as well as standard video endoscopy. *Gastroenterology*. 2011; 140(7):1887-94.
110. Waye JD, Heigh RI, Fleischer DE, Leighton JA, Gurudu S, Aldrich LB, Li J, Ramrakhiani S, Edmundowicz SA, Early DS, Jonnalagadda S, Bresalier RS, Kessler WR, Rex DK: A retrograde-viewing device improves detection of adenomas in the colon: a prospective efficacy evaluation (with videos). *Gastrointest Endosc* 2010; 71:551-556.
111. DeMarco DC, Odstrcil E, Lara LF, Bass D, Herdman C, Kinney T, Gupta K, Wolf L, Dewar T, Deas TM, Mehta MK, Anwer MB, Pellish R, Hamilton JK, Polter D, Reddy KG, Hanan I: Impact of experience with a retrograde-viewing device on adenoma detection rates and withdrawal time during colonoscopy: the third eye retrospective study group. *Gastrointest Endosc* 2010; 71:542-550.
112. Horiuchi A, Nakayama Y, Kato N, Ichise Y, Kajiyama M: Hood-assisted colonoscopy is more effective in detection of colorectal adenomas than narrow-band imaging. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:379-383.
113. Rex DK, Petrini JL, Baron TH, Chak A, Cohen J, Deal SE, Hoffman B, Jacobson BC, Mergener K, Petersen BT, Safdi MA, Faigel DO, Pike IM, Endoscopy AAToQi: Quality indicators for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:873-885.
114. Westwood DA, Alexakis N, Connor SJ: Evaluating cap-assisted colonoscopy: The relevance of study design. *Gut* 2012; 61:1517.

115. Park SM, Lee SH, Shin KY, Heo J, Sung SH, Park SH, Choi SY, Lee DW, Park HG, Lee HS, Jeon SW, Kim SK, Jung MK: The cap-assisted technique enhances colonoscopy training: Prospective randomized study of six trainees. *Surg Endosc* 2012; 26:2939-2943.

116. Ng SC, Tsoi KK, Hirai HW, Lee YT, Wu JC, Sung JJ, Chan FK, Lau JY: The efficacy of cap-assisted colonoscopy in polyp detection and cecal intubation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1165-1173.

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. med. Frieling für die Überlassung des Themas, seine Ratschläge und die dauerhafte persönliche Betreuung und Begutachtung dieser Arbeit bedanken.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Schauer danke ich für die Übernahme und Erstellung des Korreferats.

Desweiteren gebührt mein Dank dem gesamten Team der Endoskopie, sowie Frau Kuhlbusch-Ziklam für die stetige Unterstützung und Zusammenarbeit.

Nicht zuletzt gilt mein besonderer Dank meinen Eltern und meiner Freundin Jana für das Verständnis, die liebevolle Unterstützung und den bedingungslosen Rückhalt in meiner Ausbildung und darüber hinaus.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Frederik Neuhaus