

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik für interdisziplinäre Endoskopie

Direktor Prof. Dr. T. Rösch

**Untersuchung der Akzeptanz der Kolon-Kapselendoskopie zur
Darmkrebsvorsorge als primärer Filter
für die Koloskopie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Zahnmedizin der Medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg

vorgelegt von:
Nora Plathner
aus Preetz

Hamburg 2014

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 26.05.2015

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Thomas Rösch

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Andreas de Weerth

Prüfungsausschuss, dritter Gutachter: PD Dr. Andrea Pace

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung 1

 I. Epidemiologie und Inzidenz 1

 II. Tumorstadien, Überlebensraten und Prävalenz..... 3

 III. Entstehung 8

 IV. Seltene Entstehungsweisen von Darmkrebs 12

 1. HNPCC 12

 2. FAP 14

 V. Vorsorgeuntersuchungen 15

 1. Hämooccult-Test (gFOBT) 16

 2. Immunchemische Hämoocculttests (iFOBT) 18

 3. Fäkale DNA Marker (sDNA Test) 18

 4. Enzymstuhltest (M2-PK)..... 19

 5. Kolon-Kontrasteinlauf (Double Contrast Barium Enema - DCBE) 20

 6. Virtuelle Koloskopie 20

 7. Sigmoidoskopie und Koloskopie..... 24

 8. Kapselendoskopie..... 27

 VI. Ziel der vorliegenden Studie 30

B. Methodik und Material 31

 I. Übersicht..... 31

 II. Patientenkollektiv 31

 III. Verlauf 32

 IV. Eingesetzte Diagnostik 32

 V. Studienablauf 33

 1. Einschlusskriterien 33

Inhaltsverzeichnis

2.	Ausschlusskriterien	33
3.	Einverständniserklärung	34
4.	Patientenvorbereitung	34
5.	Patientenbefragung	34
6.	Auswertung der Untersuchungen	35
VI.	Statistik	35
C.	Ergebnisse	36
I.	Generelle Akzeptanz	36
II.	Auswertung und Darmreinigungsgrad in der Kapselgruppe	38
III.	Positive Befunde	39
IV.	Nebenwirkungen	39
V.	Patientenmeinung und Akzeptanzrate	39
1.	Kapsel-Gruppe	41
2.	Kolo-Gruppe	44
3.	Kolo nach Kapsel	45
D.	Diskussion	47
I.	Die Kolonkapsel vs. Koloskopie	48
II.	Einladungseffekt und Akzeptanzrate	53
III.	Studienprotokoll	56
E.	Zusammenfassung	58
F.	Literaturverzeichnis	59
G.	Abkürzungsverzeichnis	64
H.	Anhänge	65
I.	Gutachten der Ethikkommission	65
II.	Leitfaden Aufklärungsprotokoll	68

Inhaltsverzeichnis

III. Versichertenanschriften der BKK24.....	70
IV. Patienteninformation.....	72
V. Aufklärungsbogen.....	75
VI. Fragebögen	78
VII. Patientenerhebungsbogen	86
VIII. Flow Sheet.....	93
IX. EC Certificate and Declaration of Confirmaty and Classification	94
I. Danksagung	97
J. Eidesstattliche Versicherung	98

A. Einleitung

I. Epidemiologie und Inzidenz

Dickdarmkrebs ist eine der am häufigsten diagnostizierten Krebserkrankungen in den westlichen Ländern [1, 2].

Es ist die zweithäufigste Tumorerkrankung nach Brustkrebs (Frauen) und Prostatakrebs (Männer). Sie macht einen Anteil von rund 14 Prozent an allen Krebsneuerkrankungen aus und ist zudem die zweithäufigste Krebstodesursache in Deutschland mit 12-14% [3].

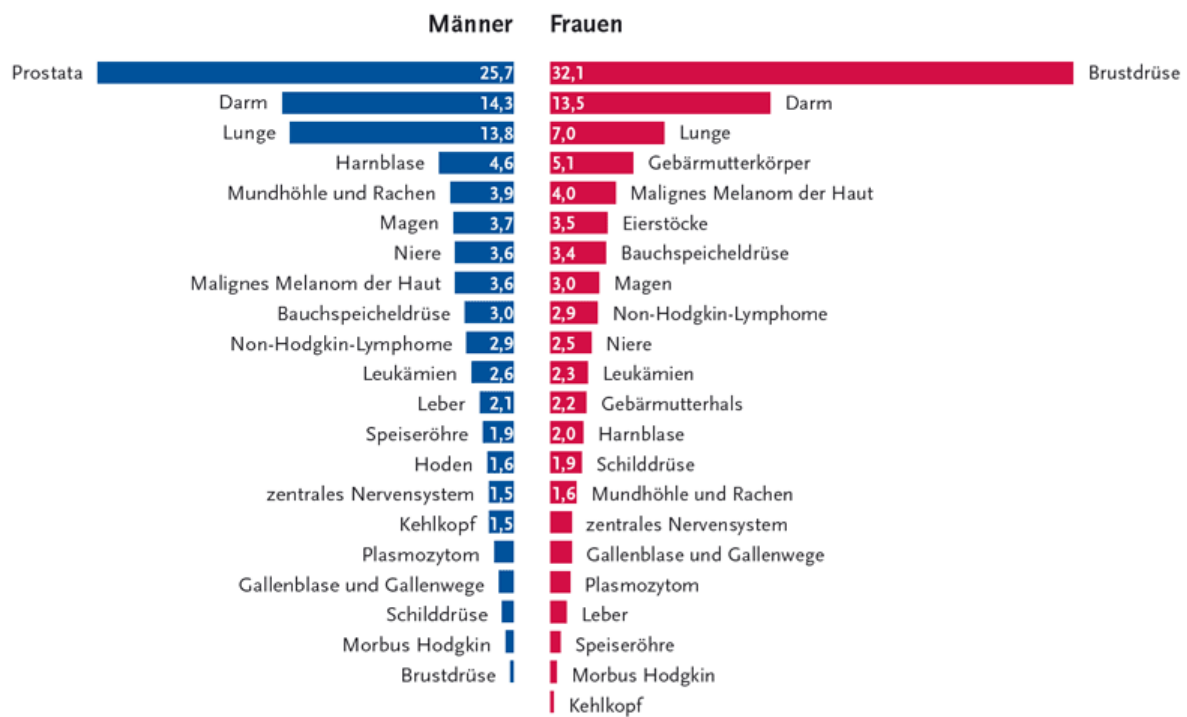


Abbildung 1: Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2008 (Angaben in Prozent)

Quelle: Amtliche Todesursachenstatistik, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden

Das Risiko an Darmkrebs zu erkranken steigt mit fortschreitendem Alter exponentiell an. Mehr als die Hälfte der Betroffenen erkranken jenseits des 70. Lebensjahres, nur 10% der Patienten sind unter 50 Jahre alt [3].

Einleitung

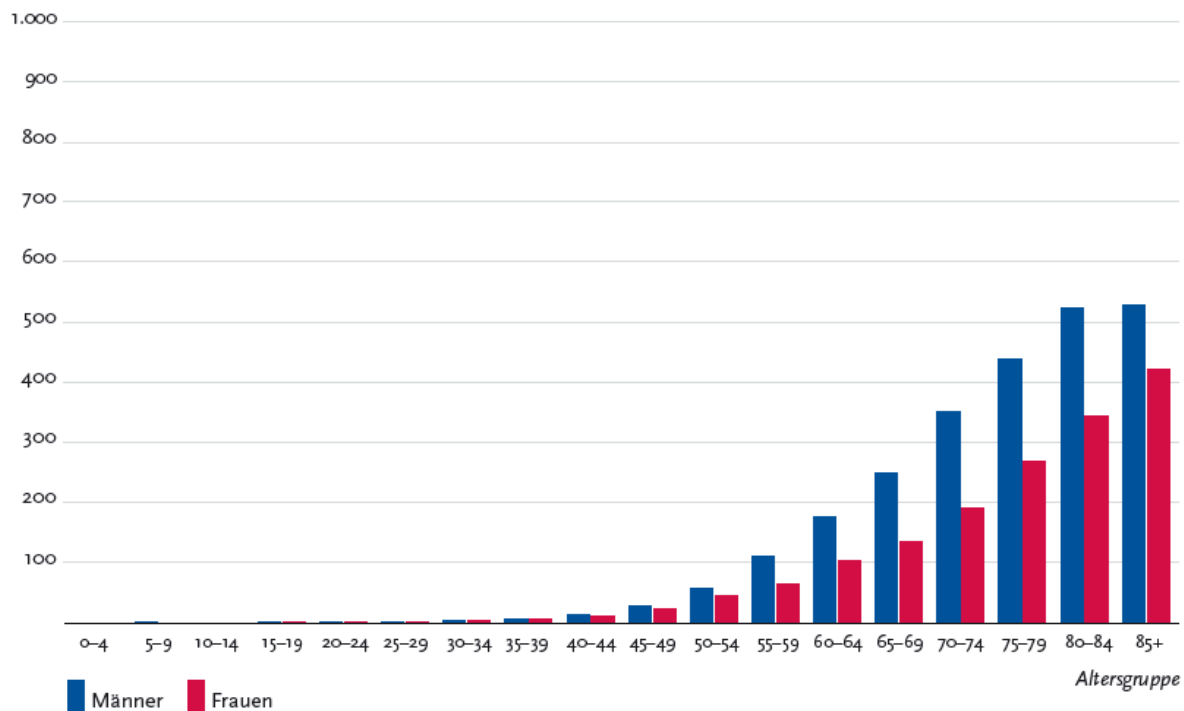


Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht ICD-10C18-21, Deutschland, 2007-2008 je 1000.000, Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) und Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut

Das Durchschnittsalter bei der Erstdiagnose liegt zwischen 65 und 71,5 Jahren [4].

Zwischen 1980 und 2006 hat die altersstandardisierte Inzidenz an Darmkrebs bei Männern um 34% und bei Frauen um 26% zugenommen, während die altersstandardisierten Sterberaten bei Frauen um 38% und bei Männern um 24% abgenommen haben. Seit 1990 ist es im Wesentlichen zu höheren Erkrankungsrate über 75-jähriger Frauen und 60- bis 84-jähriger Männer gekommen. Die Sterberaten von Frauen und Männern waren dagegen in allen Altersbereichen rückläufig. Derzeit werden bei erheblich niedrigerer Sterblichkeit an Darmkrebs pro Jahr bis zweimal so viele Krebserkrankungen des Darms entdeckt wie zu Beginn der 1980er-Jahre [6].

	2007		2008		Prognose für 2012	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	34.960	30.300	35.350	30.040	38.300	31.100
rohe Erkrankungsrate ¹	86,8	72,2	87,9	71,7	95,9	75,1
standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	63,7	40,2	63,0	39,4	63,0	39,3
mittleres Erkrankungsalter ³	71	75	71	75		
Sterbefälle	13.385	13.048	13.726	12.936		
rohe Sterberate ¹	33,2	31,1	34,1	30,9		
standardisierte Sterberate ^{1,2}	24,0	15,2	24,0	14,7		
5-Jahres-Prävalenz	100.300	87.200	103.100	87.800	109.400	88.600
absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2007–2008) ⁴			52 (40-54)	52 (43-56)		
relative 5-Jahres-Überlebensrate (2007–2008) ⁴			63 (49-64)	62 (52-65)		

¹ je 100.000 Personen ² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung ³ Median ⁴ in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

Tabelle 1: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10C18-21 Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) und Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch Institut

II. Tumorstadien, Überlebensraten und Prävalenz

Das kolorektale Karzinom wird nach dem TNM-System klassifiziert. Das TNM-System stellt eine Tumorklassifikation auf der Basis der klinisch und histopathologisch bestimmten anatomischen Ausdehnung eines Tumors aufgrund folgender Kriterien dar: Größe und Ausdehnung des Primärtumors (T); Fehlen bzw. Vorhandensein von regionalen Lymphknotenmetastasen (N von „Nodilymphatici“); Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen (M).

Für jede Lokalisation werden zwei Klassifikationen beschrieben. Die prätherapeutische klinische Klassifikation, die durch den Zusatz „c“ gekennzeichnet wird (cTNM), und die postoperative pathologische Klassifikation, die durch den Zusatz „p“ gekennzeichnet wird (pTNM). Wurde präoperativ neoadjuvant behandelt, so wird dies mit dem Zusatz „y“ in der pathologischen Klassifikation (ypTNM) vermerkt. Die folgende Einteilung basiert auf der Übersetzung der 7. Auflage der TNM-Klassifikation [5] Quelle der „Union internationale contre le cancer (UICC)“:

T – Primärtumor (bezieht sich hier auf die Lokalisation des KKK):

- TX
- T0 – Kein Anhalt für Primärtumor - Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- Tis – Carcinoma in situ: intraepithelial oder Infiltration der Lamina propria
- T1 – Tumor infiltriert Submukosa

- T2 – Tumor infiltriert Muscularis propria
- T3 – Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
- T4
- T4a Tumor perforiert viszerale Peritoneum
Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum
- T4b Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen

N – Regionale Lymphknoten (Lk):

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

M – Fernmetastasen:

- M0 Keine Fernmetastasen
- M1
- M1a Metastase(n) auf ein Organ beschränkt (Leber, Lunge, Ovar, nichtregionäre Lymphknoten)
Fernmetastasen
- M1b Metastasen in mehr als einem Organ oder im Peritoneum

Die Kategorie M1 kann je nach den betroffenen Geweben spezifiziert werden. Meist sind dies Leber und Lymphknoten, gefolgt von Peritoneum, Lunge; seltener Skelett, Nebennieren und Gehirn.

Die aufgrund klinischer Untersuchungen erstellte TNM-Klassifikation wird postoperativ durch die histopathologische pTNM-Klassifikation ergänzt, bzw. aktualisiert (durch histopathologische Untersuchungen des Primärtumors, der regionalen Lymphknoten und ggf. von Fernmetastasen).

R – Residualtumor (postoperativ):

- RX Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
- R0 kein Residualtumor
- R1 mikroskopischer Residualtumor
- R2 makroskopischer Residualtumor

G – Histopathologischer Differenzierungsgrad („Grading“):

- GX Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
- G1 gut differenziert
- G2 mäßig differenziert
- G3 schlecht differenziert
- G4 undifferenziert

TNM-Stadiengruppierung [UICC 7. Edition]			
UICC-Stadium	Primärtumor	Reg. Lymphknoten	Fernmetastasen
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB*	T4a	N0	M0
Stadium IIC*	T4b	N0	M0
Stadium III	Jedes T	N1, N2	M0
Stadium IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1*	N2a*	M0
Stadium IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3*	N2a*	M0
	T1, T2*	N2b*	M0
Stadium IIIC*	T4a	N2a	M0
	T3, T4b	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stadium IVA*	Jedes T	Jedes N	M1a
Stadium IVB*	Jedes T	Jedes N	M1b

Tabelle 2: Veränderung UICC-Stadien „Kolorektales Karzinom“ der 7. Edition aus Literaturnachweis [6]

Das Stadium eines kolorektalen Karzinoms, eingeteilt nach der UICC auf der Grundlage der TNM-Klassifikation, bestimmt maßgeblich die Prognose. Patienten im UICC-Stadium I und II A haben eine gute Prognose, während im Stadium II B in ca. 30% der Fälle Rezidive auftreten. Sie werden in ca. 85% innerhalb der ersten 2 ½ Jahre nach Erstdiagnose festgestellt. Patienten mit Fernmetastasen gelten bislang als nicht heilbar, ausgenommen Patienten mit resektablen Metastasen in Leber oder Lunge. Die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium IV beträgt ca. 8% [7].

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland mit Darmkrebs hatte noch in den 1980er-Jahren bei 50% gelegen. Aktuell weisen epidemiologische Krebsregister der Bundesländer Raten zwischen 53% und 63% aus.

UICC-Stadium	5-Jahres-Überlebensrate
I	85-95%
II	65-80%
III	45-55%
IV	5-10%

Tabelle 3: 5-Jahre-Überlebensrate bei Kolonkarzinom, Quelle: Innere Medizin Buch, (Classen/Diehl/Kochsiek/Böhm/Hallek/Schmiegel) 6. Aufl. 2009, S. 932

Im Jahr 2006 ist in Deutschland die Zahl der Patienten, bei denen in den fünf Jahren zuvor Darmkrebs festgestellt wurde, auf 235.000 angestiegen (115.000 Frauen und 120.000 Männer) (5-Jahres-Prävalenz).

Früh diagnostiziert ist die 5-Jahre Überlebensrate hoch, haben sich bereits Metastasen abgesiedelt, ist die Sterblichkeitsrate jedoch erheblich höher (siehe Tabelle 3 und Abbildungen 3-6), daher ist eine frühe umfassende Diagnostik extrem wichtig [6].

Einleitung

Abbildung 3:

Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten,
ICD-10 C18-21, Deutschland 1999-2008

Je 100.000 (Europastandard)

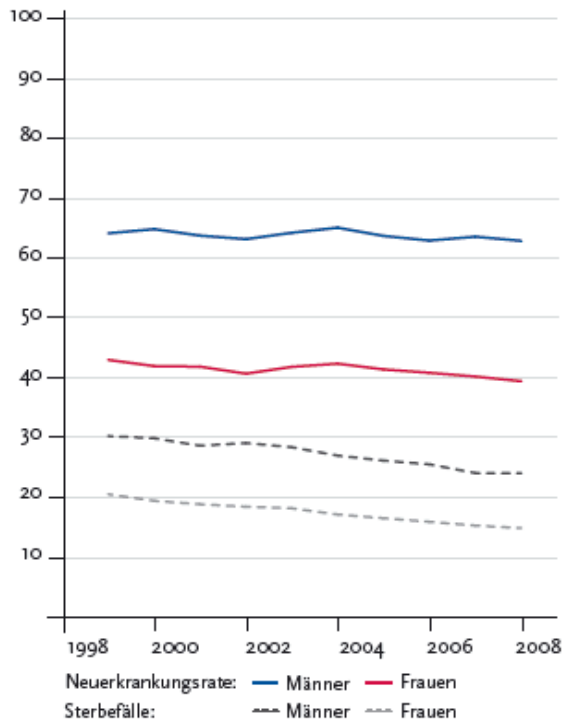
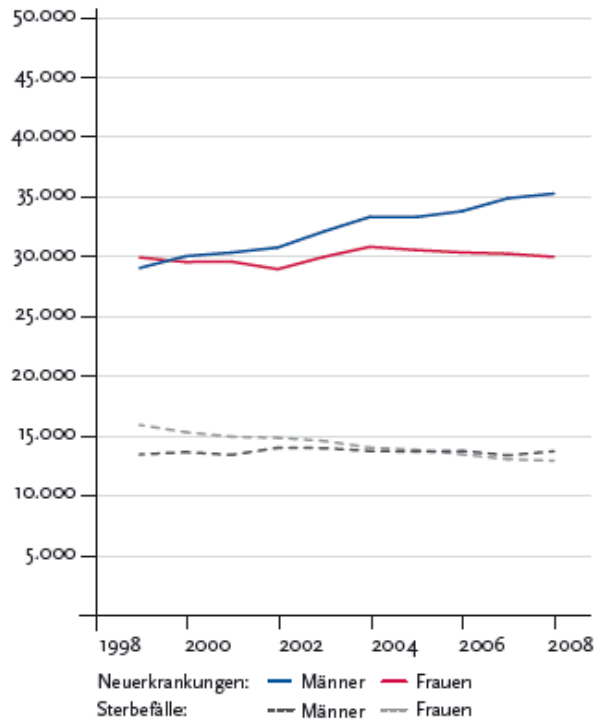


Abbildung 4:

Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle,
ICD-10 C18-21, Deutschland 1999-2008



Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) und Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch Institut (RKI)

Abbildung 5:

Absolute Überlebensrate bis 5 Jahre nach Diagnose
ICD-10 C18-21 Deutschland 2007-2008

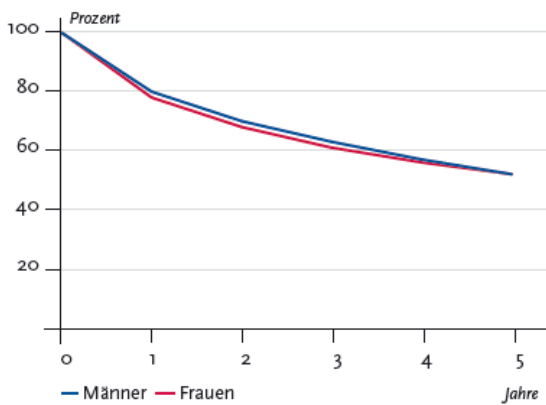
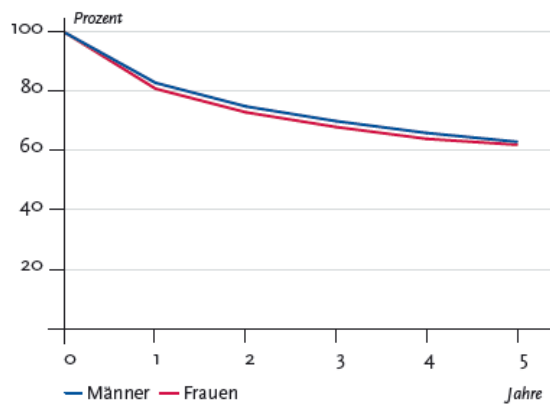


Abbildung 6:

Relative Überlebensrate bis 5 Jahre nach Diagnose
ICD-10 C18-21 Deutschland 2007-2008



Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) und Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch Institut (RKI)

III. Entstehung

Genetische [8], experimentelle und epidemiologische [9] Studien ergaben, dass Dickdarmkrebs aus einer Wechselwirkung verschiedenster Einflüsse hervorgeht. Dazu gehören hereditäre Faktoren, Umwelteinflüsse und der Lebenswandel. Zum einen spielen Ernährungsgewohnheiten eine Rolle, wie z.B. fettreiche und faserarme Kost, rotes Fleisch, stark Gesalzenes, Gepökeltes oder Geräuchertes. Zum anderen zählen zu den möglichen Auslösern auch Übergewicht, Bewegungsmangel, Nikotin- oder Alkoholabusus.

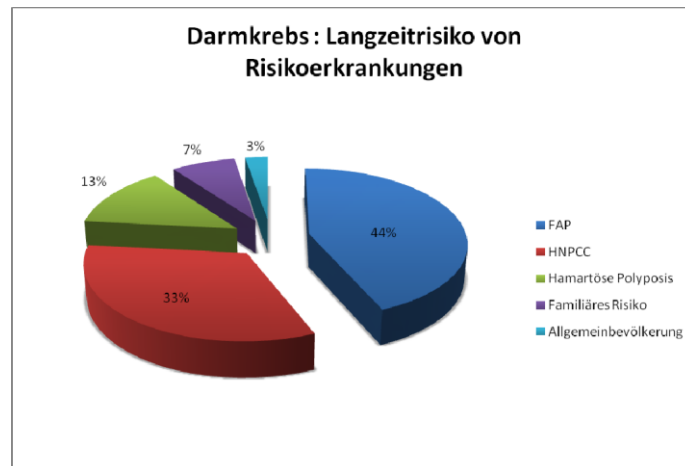


Abbildung 7: Wahrscheinlichkeit an Darmkrebs zu erkranken in Abhängigkeit der Vorbelastung; Quelle: November 2009 Aktion Hamburg gegen den Darmkrebs Screening für Darmkrebs: „Effizienz von Stuhltests und Vorsorgekoloskopie“

Hereditäre Faktoren sind für ca. 25% der Dickdarmkrebsfälle verantwortlich. Die bekanntesten hereditären Syndrome sind die familiäre adenomatöse Polyposis, das Gardner-, Turcot-, oder Peutz-Jeghers-Syndrom und das HNPCC. Auch eine familiäre Häufung erhöht das Risiko an Dickdarmkrebs zu erkranken.

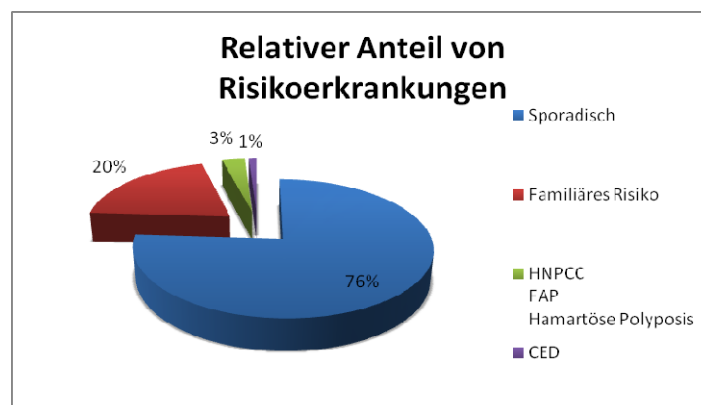


Abbildung 8: Relativer Anteil von Risikoerkrankungen an Darmkrebsereignissen; Quelle: November 2009 Aktion Hamburg gegen den Darmkrebs Screening für Darmkrebs: „Effizienz von Stuhltests und Vorsorgekoloskopie“

Über die Pathogenese des Kolonkarzinoms gibt es allerdings kaum noch Diskussionen.

Weltweit anerkannt ist die Hypothese der Adenom-Karzinom-Sequenz von Faeron und Vogelstein et al.. Danach kommt es zu einer Akkumulation von genetischen Ereignissen, die in einem molekularbiologischen Mehrschrittmodell beschrieben worden sind. [8] (Abb. 6).

Die weltweit anerkannte Hypothese lautet, dass adenomatöse Polypen (Adenome) die Vorstufe der großen Mehrheit der kolorektalen Karzinome darstellen [10, 11].

Es gelang in den letzten Jahren Gene zu entdecken, die die Pathogenese und Progression des Tumors induzieren und steuern. Sie sind sowohl für eine hereditäre Disposition als auch für eine Mehrschrittkanzerogenese des kolorektalen Karzinoms von Bedeutung.

Diese Theorie geht davon aus, dass maligne Tumoren sich aus einer einzigen transformierten Zelle über morphologisch und klinisch fassbare Vorstadien entwickeln.

Für das Verständnis dieses Prozesses ist von entscheidender Bedeutung, dass die beteiligten Gene normale Bestandteile des menschlichen Genoms sind und ihre Genprodukte eine zentrale Rolle in der physiologischen Regulation des Zellwachstums, der Zellteilung und Differenzierung spielen. Die Tumorentwicklung ist durch Fehlregulation bzw. strukturelle Veränderungen in diesem Netzwerk bedingt. So führt die Aktivierung von Onkogenen (ras) und Funktionsverluste von Tumorsuppressorgenen (p53 und DCC) dazu, dass aus gutartigen adenomatösen Polypen (gutartigen Tumoren) in mehreren genetischen Schritten ein Karzinom entsteht.

Initial entsteht aus der intakten Kolonmukosa ein hyperproliferatives Epithel. Dieser tumorinitiierende Schritt wird durch eine Mutation - und damit die Inaktivierung- des APC-Gens ausgelöst. Das APC-Genprodukt ist vermutlich an der Zelladhäsion und Stabilisierung des Zytoskeletts beteiligt, da eine Assoziation zu Adhäsionsproteinen, wie dem Catenin nachgewiesen werden konnte.

Ein weiteres frühzeitiges Ereignis in der kolorektalen Tumorgenese ist die Hypomethylierung (ein Verlust der Methylgruppen). Die Folge könnte eine Hemmung der Chromosomenkondensation sein, wodurch eine chromosomale Instabilität (Verlust von Tumorsuppressorgenallelen) begünstigt wird [8].

Die weitere Tumorprogression wird durch Mutationen in einem Proto-Onkogen vorangetrieben. Proto-Onkogene üben zentrale Funktionen bei der Zellproliferation aus (Wachstumsfaktoren, Wachstumsfaktorrezeptoren, GTP-bindende Proteine, nukleäre Transkriptionsfaktoren). Sie können durch unterschiedliche Schädigungsmechanismen

Einleitung

(Chromosomentranslokation, Genamplifikation, Punktmutation, andere Chromosomenanomalien) in Onkogene (Krebs-Gene) umgewandelt werden. Das ras-Gen (Onkogen) ist ein GTP-bindendes Protein und somit für die intrazelluläre Signalvermittlung zuständig. Das ras-Gen ist in 50% aller kolorektalen Karzinome verändert. Das mutierte ras-Protein sendet dauerhaft Wachstumssignale an die Zelle, woraus das unkontrollierte Wachstum der Tumorzellen resultiert.

Im weiteren Verlauf der Tumorentwicklung kommt es zum Verlust von Tumorsuppressorgenen, wie DCC (deleted in coloncarcinoma) und p53. DCC-Mutationen führen zum Verlust des Zellzusammenhalts und sind in 70% der CRC nachzuweisen (Ebert 1998). Das p53-Protein ist ein wichtiges Regulationsmolekül und wird als "Wächter des Genoms" bezeichnet. Im Normalfall verhindert es die Replikation geschädigter DNA und regt genetisch abnorme sowie überflüssige Zellen zur Apoptose an. Mutationen des p53-Gens stellen eine der häufigsten genetischen Alterationen in der Karzinogenese insgesamt dar. Die Inaktivierung von p53 führt zu einem Ausbleiben des programmierten Zelltods und damit zu einem ungebremsten Wachstum der Tumorzellen.

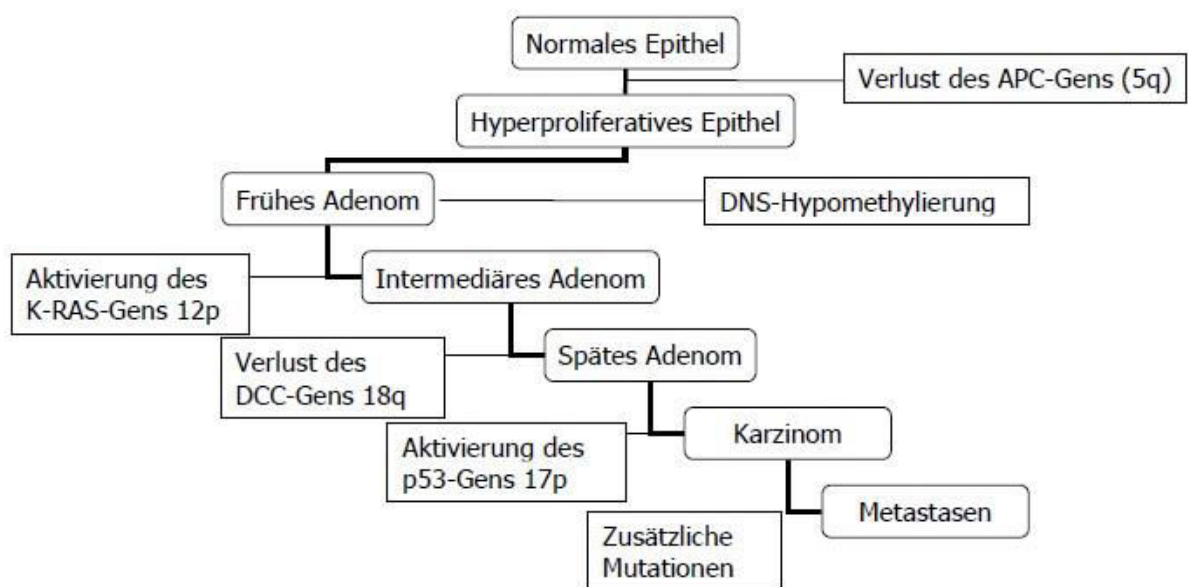


Abbildung 9: Molekulargenetisches Mehrschrittmodell der Karzinogenese nach Fearon ER, Vogelstein B 1990

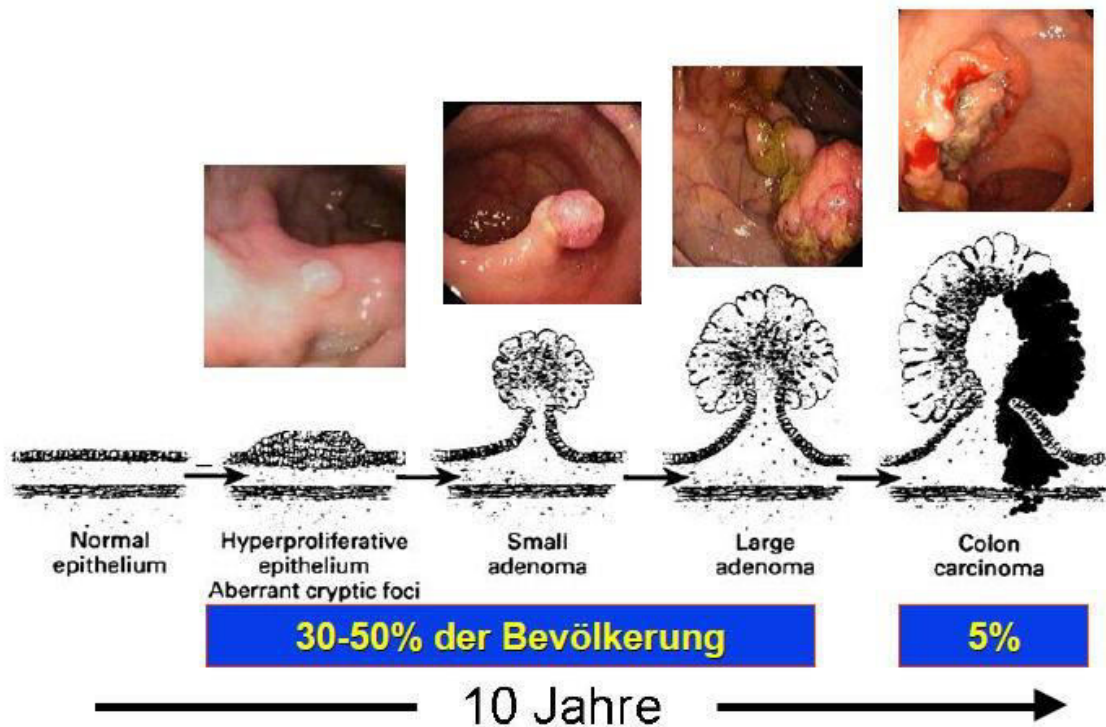


Abbildung 10: Adenom-Karzinom-Sequenz, Bildquelle: www.molekulardiagnostik.ch

Der Prozess der Entwicklung des Adenoms zum Karzinom nimmt mindestens 10 Jahre in Anspruch [12, 13] und kann durch folgende Parameter eingestuft werden:

- Größe: Größere Adenome (>1cm) entarten häufiger, treten aber seltener auf [14].
- histologischer Typ: bei der histologischen Untersuchung werden drei Arten von Adenomen des Dickdarms unterschieden: tubuläre Adenome, tubulovillöse Adenome und villöse Adenome; tubuläre Adenome haben das geringste Risiko zur bösartigen Entartung, villöse Adenome das größte [15, 16].
- Grad der Entdifferenzierung (Dysplasiegrade) [17]

Der schleichende Verlauf ist meist asymptomatisch, daher treten Beschwerden erst in weit fortgeschrittenen Stadien auf. Warnsymptome können sein: Blut- oder Schleimabgänge im Stuhl, Änderungen der Stuhlgewohnheiten, neu auftretende Bauchschmerzen, Darmkrämpfe, schmerzhafte Stuhlgänge, Stenosebeschwerden mit „Bleistiftstuhl“ und unwillkürlichem Stuhl- und Windabgang („falscher Freund“), Diarrhö und Obstipation, sowie häufig quälende Flatulenz. Durch den Blutverlust kann es zur Anämie (Blutarmut) mit den dazugehörigen Symptomen Leistungsabfall, Müdigkeit und allgemeine Schwäche kommen. Infolge der Tumorerkrankung kommt es häufig auch zu einem Gewichtsverlust eventuell bis hin zur Entwicklung einer Tumorkachexie.

Auf Grund der Pathogenese mit detektierbaren, langsam wachsenden Krebsvorstufen die aus der Mukosa hervorgehen, ergibt sich die Hypothese, dass eine Vorsorgeuntersuchung diese Vorstufen, bzw. Polypen entdecken kann und diese dann mittels Polypektomie entfernt werden können. In der Konsequenz sollten dann Erkrankungs- und Sterberate drastisch zu senken sein.

Dass dies möglich und effektiv ist, wurde in der National Polyp Study bewiesen [11].

Diese Studie legte den Grundstein zur derzeit in Deutschland angebotenen Vorsorgekoloskopie, indem zum einen bewiesen werden konnte, dass Adenokarzinome aus adenomatösen Polypen entstehen und zum anderen die Abtragung von adenomatösen Polypen die Inzidenz von Neuerkrankungen am kolorektalen Karzinom deutlich senkt [11, 18].

IV. Seltene Entstehungsweisen von Darmkrebs

Bei etwa 10% der Fälle ist eine familiäre Häufung zu beobachten, die in der Regel durch eine Manifestation vor dem 50. Lebensjahr gekennzeichnet ist. Zwei Formen der familiären, primär genetisch bedingten kolorektalen Erkrankungen stehen im Vordergrund:

- HNPCC (Hereditäres Kolorektales Karzinom ohne Polyposis) „Lynch Syndrom“.
- FAP (familiäre adenomatöse Polyposis)

1. HNPCC

HNPCC ist ein autosomal-dominant vererbtes Krankheitsbild, das durch ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten von Krebserkrankungen gekennzeichnet ist. Es macht einen Anteil von ca. 10% [21] der familiären und 2-3% [19] aller kolorektalen Karzinome aus.

a. Molekulargenetische Grundlagen

HNPCC wird durch Mutationen in den Mismatch-Repairgenen **MLH1** (60% d. F.), **MSH2** (30% d. F.), **MSH6**, **PMS1** und **PMS2** hervorgerufen [20, 21], wobei Mutationen in hMLH1 und hMSH2 bei 80 – 90% der HNPCC-Patienten zu finden sind [22]. Hierdurch kommt es bei der Zellteilung im Tumorgewebe zur fehlerhaften DNA-Replikation, die sich anhand der variablen Länge von Mikrosatelliten-DNA (Mikrosatelliteninstabilität, MSI) nachweisen lässt. Bei Nachweis von MSI mittels PCR im Resektionsmaterial erfolgt im Anschluss eine Analyse der Gene

MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 aus EDTA-Blut.

Die Immunhistochemie kann bereits durch fehlende Anfärbung eines der Genprodukte einen Hinweis auf das betroffene Gen geben [20, 23-26].

Die in dem genetischen Modell von Faeron und Vogelstein beschriebenen Ereignisse konnten in HNPCC-assoziierten CRC nicht nachgewiesen werden. Dennoch ist es möglich, dass sich auch die hereditären Tumoren vergleichbar den sporadischen Karzinomen mehrschrittig entwickeln und somatische Mutationen in schnellerer Folge akkumulieren [27].

Kommt es zu Mutationen in den Mismatch-Repair-Genen, so können Fehler, die während der Zellteilung auftreten, nicht mehr repariert werden. Die Folge ist eine Anhäufung von Replikationsfehlern in repetitiven DNA-Sequenzen, den sog. Mikrosatelliten. Die repetitiven DNA-Sequenzen kommen zu ca. 70% im gesamten menschlichen Genom verteilt vor, während die gencodierende DNA nur ca. 30% ausmacht.

Treten beim Vergleich zwischen der normalen DNA und der Tumor-DNA Differenzen in der Sequenzlänge der Mikrosatelliten (Insertionen oder Deletionen in Mono-, Di-, Tri- oder Tetranukleotidsequenzen) auf, so führt das zum Phänomen der Mikrosatelliteninstabilität (MSI). Durch die Ineffizienz der Mismatch-Repair-Gene kommt es zur genetischen Instabilität, woraus ein Mutator-Phänotyp/“Replication errorphenotyp“ (RER) resultiert, der weitere sekundäre Mutationen begünstigt und eine maligne Transformation ermöglicht [28-31]. Bei der Betreuung und Beobachtung von Familien mit erblichen Dickdarntumoren wurden verschiedene klinische Merkmale festgestellt, die einen Hinweis auf die Erbllichkeit der Erkrankung geben. Im Einzelnen handelt es sich um die Amsterdam-I/II-Kriterien und die Bethesda-Kriterien. Sie werden zur klinischen Diagnose des HNPCC-Syndroms herangezogen.

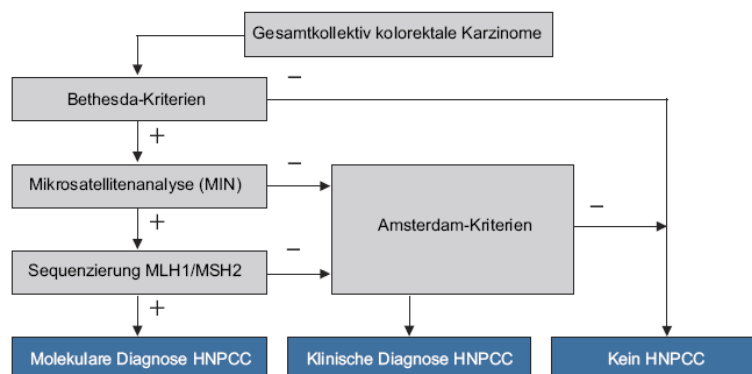


Abbildung 11: Diagnostik kolorektaler Karzinome (mod. n. PG GI-Tumoren) Quelle: Tumorzentrum München

Aufgrund des autosomal-dominanten Erbgangs besteht für alle Verwandten ersten Grades eines HNPCC-Anlageträgers ein 50%iges Risiko ebenfalls Anlageträger zu sein. Nicht jeder Anlageträger erkrankt im Laufe seines Lebens an einem Karzinom. Das Erkrankungsrisiko für das Auftreten eines kolorektalen Karzinoms bis zum 80. Lebensjahr beträgt etwa 80%. Da die Mutation in allen Körperzellen vorliegt, kann es auch in anderen Geweben zur Tumorentstehung kommen. Der Nachweis einer Keimbahnmutation bei einem Patienten bedeutet immer auch ein erhöhtes Risiko für weitere Neoplasien sowohl im Kolorektum als auch im Endometrium, Dünndarm, in Nierenbecken / Harnleitern, im Magen und in anderen Organen [34].

2. FAP

Bei ca. einem Prozent aller Darmkrebsfälle findet man als Ursache eine Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP). Sie ist - nach dem HNPCC - die zweithäufigste Form von erblichem Darmkrebs mit 1% aller kolorektalen Karzinome [19]. Bei einer FAP entwickeln sich bereits in jungen Jahren hunderte bis tausende von Darmpolypen. Diese Polypen sind zunächst gutartige Adenome, aus denen sich aber im Laufe der Zeit zu 100% ein Karzinom entwickelt [19, 32].

Menschen mit einer FAP haben deshalb ein besonders hohes Risiko an Darmkrebs zu erkranken: Bereits in der 2. Lebensdekade befinden sich multiple, adenomatöse Polypen im gesamten Kolon, die obligate Präkanzerosen darstellen [33].

Aufgrund der fast vollständigen Penetranz besitzen Mutationsträger ein Risiko für das Auftreten eines rektalen Karzinoms von nahezu 100 Prozent.

Symptome wie Blut im Stuhl, Durchfälle und Verstopfungen sind meist Spätsymptome und können auf eine maligne Entartung hinweisen [37]. Das Vorsorgeprogramm für diagnostizierte FAP-Patienten ist dementsprechend intensiv und beginnt bereits im Alter von 10 Jahren und mündet in aller Regel in einer kompletten Kolektomie bis zum zwanzigsten Lebensjahr.

a. Molekulargenetische Grundlagen

Verursacht wird die FAP durch Mutationen im APC-Gen, das auf Chromosom 5q21

lokalisiert ist [34].

FAP wird in den meisten Fällen durch Mutationen im APC-Tumorsuppressorgen hervorgerufen. Heterozygotität für ein mutantes APC-Gen führt mit hoher Wahrscheinlichkeit zur Tumorentwicklung, da es durch zufällige Mutation des noch intakten APC-Allels zum Verlust der Heterozygotität (Loss of Heterozygosity, LOH) und damit zum Totalausfall des APC-Systems in den betroffenen Epithelzellen kommt [35].

Weitere Ursachen für eine Erhöhung des Darmkrebsrisikos sind die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) wie Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa.

Bei den Erkrankungen kann es zu schweren entzündlichen Veränderungen der Darmwand mit Fistelbildung und Eiteransammlung kommen. Rezidivierende Entzündungen der Darmschleimhaut mit Ulzerationen und Geweberestitution erhöhen das Risiko am Kolonkarzinom zu erkranken [36]. Das Risiko ist bei Colitis Ulcerosa-Patienten mindestens doppelt so hoch ein Karzinom zu entwickeln wie bei gesunden, nicht vorbelasteten Menschen [37]. Bei einem Dickdarmpfehl durch einen M. Crohn erscheint das Karzinomrisiko ebenfalls erhöht, bzw. wird widersprüchlich diskutiert [38]

Patienten mit einer Colitis ulcerosa, sowie einer extraintestinalen Manifestation durch eine primär sklerosierende Cholangitis haben ein bis zu 5-fach gesteigertes Kolonkarzinomrisiko [39].

V. Vorsorgeuntersuchungen

Es wird geschätzt, dass 95% der Darmkrebspatienten von einer interventionellen Therapie profitieren würden, wenn Polypen in frühen Stadien entdeckt würden [39].

Die lange Phase der Entwicklung eines Polypen in ein kolorektales Karzinom ermöglicht die Krebsprävention durch frühzeitige Detektion und dann Abtragung von Adenomen, bzw. mukosalen Karzinomen. Des Weiteren ermöglicht aber auch eine frühe Detektion von fortgeschrittenen Karzinomen die Einleitung einer adäquaten Therapie und hierdurch eine Verbesserung der Prognose [40].

Verschiedene Untersuchungen sind verwendbar in der Darmkrebsvorsorge.

Während stuhlprobenbasierte Untersuchungen durch Detektieren von Darmkrebs im

Frühstadium die Prognose der Krebserkrankung verbessern können, besitzen endoskopische oder radiologische Untersuchungen, die die Darmschleimhaut visualisieren, sogar die Möglichkeit, die Entstehung des kolorektalen Karzinoms durch das Aufspüren und Entfernen von Polypen (Polypektomie) vor der malignen Entartung zu verhindern [19].

Diese Methoden werden allerdings kompromittiert durch eine geringe Akzeptanzrate bei den Patienten, suboptimale Wirtschaftlichkeit oder eingeschränkte diagnostische Genauigkeit.

Fortschritte bei der Entwicklung neuer diagnostischer molekularer Marker ergaben ein weites Feld von innovativen potentiellen Untersuchungsmethoden basierend auf Stuhluntersuchungen oder Blutproben. [40]

Folgende Vorsorgeuntersuchungen werden erläutert:

1. Hämocult-Test-Guajac (gFOBT)
2. Immunchemische Stuhlproben tests (iFOBT)
3. Genetische Stuhltests (sDNA-Test)
4. M2-PK
5. Kolon-Kontrasteinlauf
6. Virtuelle Koloskopie (CT und MRT)
7. Koloskopie und Sigmoidoskopie
8. Kapselendoskopie

1. **Hämocult-Test (gFOBT)**

Der Guajak-basierte Hämocult-Test ist das am weitesten verbreitete und einfachste non-invasive Testverfahren um okkultes Blut im Stuhl nachzuweisen. Hämocult-Tests allgemein basieren darauf, dass kolorektale Neoplasien eher zu Blutungen neigen als intakte Darmmukosa [41].

Das Testprinzip beruht auf der Guajak-Harz-Methode, die bereits 1864 von *van Deen* entdeckt und 1901 von *Boas* für die medizinische Diagnostik weiterentwickelt wurde. Guajak-Harz enthält die phenolische Guajakonsäure. Sie wird durch Wasserstoffperoxid zu einem hochkonjugierten Chinon oxidiert, und unterliegt dabei einem sichtbaren Farbwechsel von "weiß" zu "blau". Der Blutfarbstoff Hämoglobin katalysiert diese Reaktion, indem er als Pseudoperoxidase fungiert.

Da Neoplasien intermittierend bluten, steigern mehrere Stuhlproben tests das Ergebnis.

Es ist daher heutzutage Standard, 3 aufeinanderfolgende Proben zu testen. Das Testergebnis ist positiv, wenn sich 1 oder mehr der 6 Teststreifen blau färben. Rehydriert man die Proben steigt die Sensitivität, aber es sinkt die Spezifität.

Insgesamt zeigten 5 umfangreiche randomisierte kontrollierte Studien, 4 aus Europa und 1 aus den USA, dass der gFOBT die Dickdarmkrebs-Mortalitätsrate senken kann [42-47].

In den europäischen Untersuchungen konnte die Mortalität um 13-18% gesenkt werden aufgrund der Untersuchungen mit non-rehydrierten Proben im 2-Jahrestakt.

Die US-Studie verglich bei 46.551 Teilnehmern im Alter von 50-80 Jahren die Ergebnisse der jährlichen mit den 2-jährlichen Untersuchungen. Die Patienten hielten eine strenge 2-tägige ballaststoffreiche Diät ohne rotes Fleisch, Vitamin C oder gastrointestinal irritierenden Medikamente ein. Die meisten Proben wurden rehydriert, was die Sensitivität erhöht. Positiv getestete Patienten wurden einer Folgeuntersuchung (meist der Koloskopie) unterzogen. Nur 2 Prozent der positiv getesteten Probanden hatten ein kolorektales Karzinom.

Es wurde eine Senkung der Sterblichkeit von 33% in der jährlichen und 21% in der zweijährigen Gruppe festgestellt [47].

Da ein einmaliger Hämocculttest nur eine moderate Sensitivität von 40% aufweist, sollte er regelmäßig wiederholt werden.

Andere Studien belegen, dass weder die strikte Diät, noch das Vermeiden von oraler Eisensubstitution von Nöten sei wenn ein Hämocculttest durchgeführt wird [48-50]. Es senke vor allem die Compliance der Patienten [51].

Zusammengefasst bringt der FOBT folgende Nachteile mit:

- Er ist nicht sensitiv für Polypen, da diese normalerweise nicht bluten und die Sensitivität für fortgeschrittene Adenome erheblich geringer ist als für Karzinome.
- Er ist störanfällig für Blutungen aus dem oberen wie auch dem unteren Gastrointestinaltrakt.
- Eine strikte Diät ist vorteilhaft, was die Akzeptanzrate bei den Patienten drastisch senkt.
- Es entsteht eine hohe falsch-positiv Ergebnisrate.
- Jedes positive Ergebnis muss mit einer Koloskopie abgeklärt werden, was die Patientencompliance erneut einschränkt.

2. **Immunchemische Hämoculttests (iFOBT)**

Der Immunchemische Hämoculttest beruht auf der gezielten Suche nach humanem Hämoglobin im Stuhl. Das macht ihn selektiver in Bezug auf Blutungen kolorektaler Herkunft.

Die Probenentnahme ist einfacher als beim gFOBT und es wird eine bessere Akzeptanz erwartet, da die diätischen Maßnahmen entfallen.

Jedoch führen suboptimale Lagerungsbedingungen der Stuhlproben, insbesondere zu hohe Temperaturen, zu einer Erhöhung der falsch-positiven Testresultate [52].

In einer groß angelegten Studie aus Japan wurden 21.805 asymptomatische Patienten einem iFOBT mit nur einer Stuhlprobe anstatt drei, und darauffolgender Koloskopie unterzogen [53]. Die Sensitivität für CRC lag bei 65,8%, die Sensitivität für fortgeschrittene Neoplasien (Karzinome und Adenome $\geq 1\text{cm}$ oder mit hochgradiger Dysplasie) bei 27,1%. Es schien, als sei der immunchemische Hämoculttest dem guajak-basierten in Sensitivität und Spezifität überlegen, allerdings lag keine vergleichende Studie vor. Zwei umfangreiche prospektive randomisierte Studien aus den Niederlanden verglichen schließlich Guajak und immunchemische Tests an asymptomatischen Probanden miteinander [54, 55]. 20.623 Probanden wurden zufällig eingeteilt in die gFOBT oder die iFOBT-Gruppe. Erfasst wurden in der gFOBT Gruppe 6 Testfelder und in der iFOBT Gruppe eine einzige Stuhlprobe (wobei der Schwellenwert bei 100ng Hämoglobin pro ml lag) [54].

Die Tests wurden mit einer Informationsbroschüre verschickt und die vervollständigten Tests zentral ausgewertet. Die Akzeptanzrate in der iFOBT-Gruppe war signifikant höher als in der gFOBT-Gruppe (59,6% vs. 46,9%). Insgesamt wurde das immunchemische Verfahren hinsichtlich der Partizipation und der Aufklärungsquote an Neoplasien als überlegen eingestuft.

Allerdings sind die Testergebnisse keinesfalls repräsentativ; in einer deutschen Studie, die verschiedene iFOBT vergleicht, variierten Spezifität und Sensitivität sehr stark [56].

3. **Fäkale DNA Marker (sDNA Test)**

Kolorektale Neoplasien geben DNA in den Stuhl ab, diese Spuren können isoliert und auf die in der Karzinogenese typischen Veränderungen untersucht werden [57-62].

Es können zahlreiche DNA Marker getrennt beurteilt werden, die für Mutationen der Adenom-Karzinom-Sequenz typisch sind, wie z.B. APC, KRAS und p53.

Die Sensitivität wird zwischen 62-100% für das kolorektale Karzinom und 27-82% für fortgeschrittene Adenome angegeben, wobei die Spezifität eine Spanne von 82-100% umfasst [57].

Imperiale et al. verglich in einer multizentrischen Studie die verschiedenen Stuhlprobentests (gFOBT und sDNA-Test) mit der herkömmlichen Koloskopie:

Die Ergebnisse des sDNA-Tests wurden bei 2.507 asymptomatischen 50-jährigen Patienten mit den Ergebnissen des gFOBT (nicht rehydrierte Proben) verglichen, alle Probanden erhielten im Anschluss eine Koloskopie [63]. Der fäkale DNA-Test zeigte sich gegenüber dem gFOBT sensitiver für Karzinome (52% zu 13%) und ebenso für Adenome (18% zu 11%). Allerdings übersahen beide Stuhltests die Mehrzahl der mit der Koloskopie detektierten Polypen und Karzinome.

Nachteilig ist, dass ein gesamter Stuhlgang als Probe eingesammelt und eingeschickt werden muss. Der Test ist kostenuneffektiver als die herkömmliche Koloskopie [50].

4. Enzymstuhlttest (M2-PK)

M2-PK ist ein Isomer des Enzyms Pyruvatkinase. Die Pyruvatkinase (PK) ist ein Schlüsselenzym des Glucosestoffwechsels (Glykolyse) und kommt in verschiedenen gewebsspezifischen Isoformen vor, die in gesunden Geweben aus 4 Untereinheiten (hohe biologische Aktivität) bestehen. In Tumorzellen findet ein Verlust der gewebespezifischen Isoenzyme statt, diesem Prozess folgt eine Überexpression des Isoenzym M2-PK. Durch die onkogen kodierte Tyrosinkinase wird die biologisch wirksame tetramere Form zur inaktiven dimeren Form phosphoryliert. Dies passiert selektiv in Tumorzellen, daher wird das Enzym auch Tumor M2-PK genannt → für Krebszellen charakteristisch.

Entsprechend wurden erhöhte Mengen dieses Enzyms im Stuhl von Darmkrebspatienten gefunden.

Studien, die den Enzymtest an vorausgewählten Probandengruppen mit diagnostiziertem Kolonkarzinom untersucht haben, bezifferten eine Sensitivität von 68-88% für Karzinome und von 22% für Adenome [64].

Allerdings blieb die Spezifität von M2-PK im Stuhl mit 82% in derselben Studie unbefriedigend. M2-PK ist bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in Abhängigkeit vom Entzündungsstadium bis zu 100% und bei polyploiden Läsionen in

49% der Fälle nachweisbar. Es ist also als alleinige Vorsorge zu unpräzise und würde zu zahlreichen unnötigen Koloskopien führen.

5. **Kolon-Kontrasteinlauf (Double Contrast Barium Enema - DCBE)**

Der Kolon-Kontrasteinlauf gehört zu den bildgebenden diagnostischen Verfahren. Es ist eine radiologische Untersuchung, bei der Röntgenkontrastmittel (Barium-Sulfat) mittels Einlauf in den Dickdarm gebracht wird. Der Dickdarm muss vollständig entleert und mittels eines Katheters mit Luft aufgebläht werden, während mehrere Röntgenaufnahmen gemacht werden. Mit Hilfe des DCBE werden ca. 50% der Adenome ($\geq 1\text{cm}$) und 39% aller Polypen entdeckt [65]. Retrospektive Studien ergaben, dass der DCBE ca. 15-22% aller Karzinome übersieht [66].

Da durch Luft oder retinierten Stuhl leicht falsch-positive Ergebnisse auftreten, ist bei positiven Befunden eine Folgekoloskopie zur Abklärung erforderlich. Die Verwendung des Kontrasteinlaufs ist seit der Weiterentwicklung und vermehrten Nutzung von endoskopischen Untersuchungen und CT-Verfahren mittlerweile eine Rarität [67].

6. **Virtuelle Koloskopie**

a. **CT-Kolographie**

Die CT-Kolographie ist ein neuartiges Verfahren, um den Dickdarm mit umliegenden abdominalen Organen 2- oder 3-dimensional darzustellen.

Patienten müssen für die Untersuchung bisher genauso aufwendig vorbereitet werden wie für die herkömmliche Koloskopie, da retinierter Stuhl zu falsch-positiven Ergebnissen führt. Die Voraussetzung ist ein gereinigter und gasgefüllter (CO_2) Dickdarm.

Es wird daran geforscht die falsch-negativen Resultate zu minimieren, indem man Reststuhl und Flüssigkeiten mit einem Kontrastmittel markiert, um sie in den endgültigen Bildern elektronisch auszublenden.

Da sich die CT-Kolographie rapide weiterentwickelt, kann man den aktuellen Standard schon nicht mehr mit den vorliegenden Studien vergleichen. Die derzeit genaueste Technik beinhaltet die orale Gabe von Kontrastmittel zur Markierung von Darminhalten, die Extendierung des Darms mittels CO_2 -Gabe, die Nutzung modernster Multidetektor CT-Scanner mit mehrreihigen Detektoren, einem schmalen

Strahlenbündel und einer hohen Auflösung, speziell dafür vorgesehene Software und Auswertung durch geschultes Personal [67].

Der Bauchraum wird in Dünnschichttechnik in 15-20 sec mittels CT gescannt. Aus dem 3D-Datensatz kann mittels spezieller Software eine 'real-time'- Dickdarmspiegelung simuliert werden, auch virtuelle Koloskopie genannt.

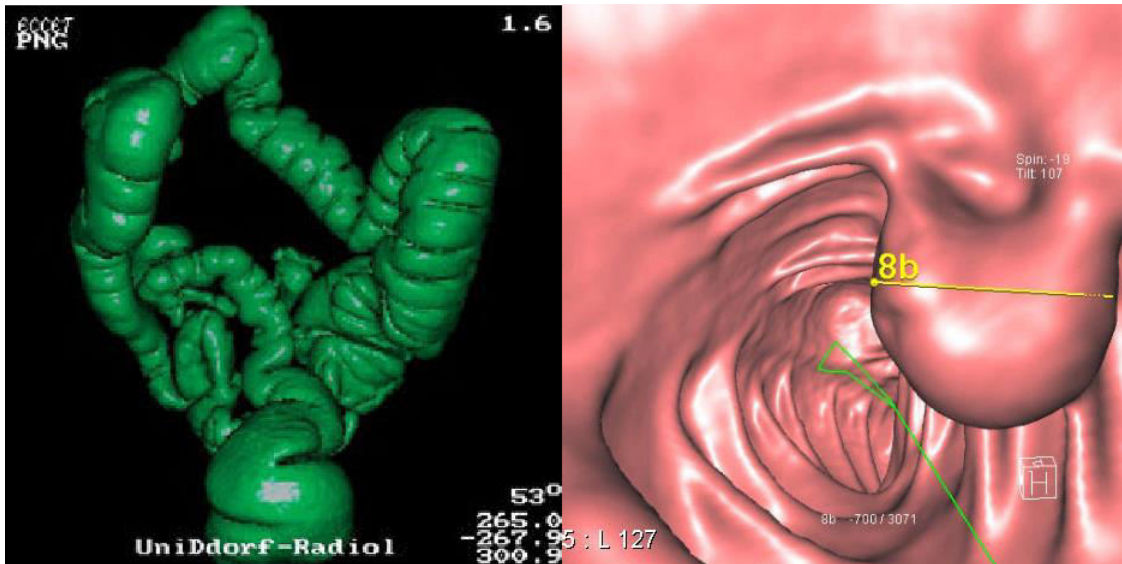


Abbildung 12 und 13: Screening mittels CT-Kolographie; Gesamtansicht (li.) und Nahansicht (re.)

<http://www-public.rz.uni-duesseldorf.de/~cohen/inhalt.htm>

<http://www.mri-roentgen.ch/deutsch/angebot/ct/46.html>

Der Patient kann durch die fehlende Sedierung direkt nach der Untersuchung wieder nach Hause oder zur Arbeitsstelle.

Da mit der CT-Kolographie auffällige Befunde nicht direkt biopsiert, geschweige denn therapiert werden können, ist es ratsam, die Untersuchungsergebnisse direkt im Anschluss an die Untersuchung mit dem Patienten zu besprechen. Besteht die Notwendigkeit der Biopsie oder Polypektomie, sollte die Abklärung mittels einer Koloskopie am selben oder darauffolgenden Tag vorgenommen werden, um eine doppelte Darmreinigung zu vermeiden, auch wenn die organisatorische Umsetzung schwierig erscheint [68].

Die Genauigkeit von CT-Kolographie und Koloskopie wurde in Studien verglichen, indem beide Prozeduren im Tandem angewendet wurden. Mit modernster Technik und geschultem Personal zur Auswertung zeigte eine Multicenterstudie mit 2.600 Probanden (>50 Jahre) eine Sensitivität der CT-Kolographie von 90%, und Spezifität von 86% für Karzinome und Adenome $\geq 10\text{mm}$ [69]. Eine Metaanalyse umfasst mittlerweile 33 Studien mit 6.393 Untersuchten. Danach beträgt die Sensitivität bei der CT-Kolographie

für Polypen unter 6mm Durchmesser nur 48%, für mittlere Größen zwischen 6 und 9mm 70% und für größere Läsionen von ≥ 10 mm 85% [70]. Der konventionelle Kolonkontrasteinlauf unter Durchleuchtung ist durch dieses moderne Verfahren weitestgehend abgelöst worden.

Vorteilhaft am CT ist nicht nur die Non-Invasivität, sondern vor allem die Möglichkeit, zusätzlich die gesamten abdominalen Organe beurteilen zu können.

Nachteilig ist, dass detektierte Läsionen in einer darauffolgenden Koloskopie abgetragen werden müssen. Flache Adenome, die eine höhere Tendenz zur malignen Entartung zeigen, werden im CT schlechter visualisiert als die polypoiden Läsionen.

Hinzu kommt die Strahlenbelastung; es ist noch unbekannt, wie das Risiko von Strahlenschäden bei einer regelmäßigen Nachsorge im 5-Jahrestakt steigt [19].

b. MR-Kolographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) des Abdomens bezeichnet ein radiologisches Untersuchungsverfahren, bei dem mit Hilfe eines Magnetfeldes die Strukturen im Bereich des Bauchraums mit den Bauchorganen dargestellt werden.

Die MRT zählt zu den nicht invasiven bildgebenden Verfahren und ist im Gegensatz zur CT-Kolographie komplett strahlungsfrei. Ausgeschlossen ist die Untersuchung bei Patienten mit Klaustrophobie, Herzschrittmachern, Defibrillatoren oder anderen elektronischen Implantaten, sowie Fremdkörpern aus Metall (z.B. Granatsplitter).

Der Patient muss sich, ebenso wie für die herkömmliche Koloskopie, am Vortag einer Darmreinigung unterziehen, um Stuhlreste aus dem Darm zu entfernen. Diese können zu falsch-positiven Ergebnissen führen sofern sie Polypen und andere Läsionen verdecken. Alternativ wurden sogenannte „Fecal-tagging“-Verfahren evaluiert [71]. Hierbei wird durch Einnahme von Kontrastmitteln die Signaleigenschaft des Stuhls so moduliert, dass Stuhlreste in den unterschiedlichen Sequenzen nicht mehr sichtbar sind. Unterschieden wird zwischen 2 Typen der MR-Kolonographie, die Hell-, und die Dunkel-Lumen-MRT.

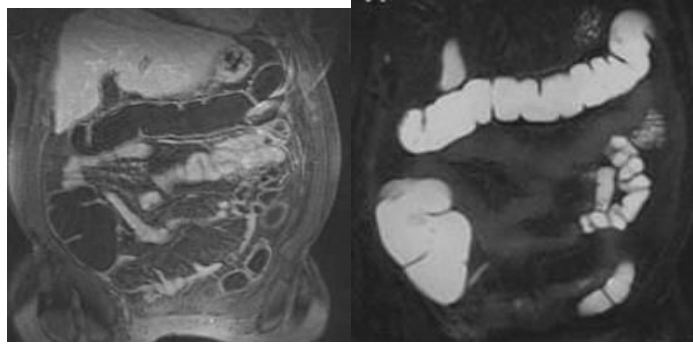


Abbildung 14: Dunkel- vs. Hell-Lumen-MR-Kolographie; Quelle:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033838907000061>

Beide Methoden sollen den Kontrast zwischen Lumen und Darmwand verstärken, um pathologische Veränderungen besser darzustellen. Daher müssen verschiedene Kontrastmittel zum Einsatz kommen, ebenfalls um den Darm zu dilatieren. Bei der Hell-Lumen-Technik kommen gadoliniumhaltige, wässrige Kontrastmittel zum Einsatz. Die Dunkel-Lumen-Technik benötigt Wasser, Luft, CO₂ oder Fett als Kontrastmittel. Dennoch, eine ernst zu nehmende Alternative zu der herkömmlichen Koloskopie wird die Untersuchung mittels MRT erst bei Polypen mit einem Durchmesser von $\geq 5\text{mm}$ [72]. Die diagnostische Leistung der helllumigen MR-Kolographie wird für Polypen $\geq 10\text{mm}$ mit über 90% angegeben. Polypen zwischen 5-10mm sind schon schlechter nachweisbar und bei einem Durchmesser von $\leq 5\text{mm}$ lag die Sensitivität in den Studien unter 50% [73].

Für die dunkellumige MR-Kolographie existieren bisher wenige Untersuchungen. In einer „per Polyp“ bezogenen Analyse erreichte die MRT eine Sensitivität von 70% für alle in der vorangegangenen Koloskopie detektierten Adenome [74]. Dabei entfielen 100% auf Adenome $\geq 10\text{mm}$, für Adenome mit einem Durchmesser von 6-10mm betrug die Sensitivität immerhin noch 85%. Nur Polypen $\leq 5\text{mm}$ stellten weiterhin ein Problem dar; hier lag die Sensitivität bei unter 20%. Da sich hyperplastische Polypen, ebenso wie reguläre Darmschleimhaut, mit Kontrastmittel anreichern und an diese anschmiegen, entgehen sie dem MR-Nachweis. Die MRT weist also eine hohe Spezifität bei mäßiger Sensitivität auf [75-77].

Beim Rektumkarzinom entwickelt sich die Kernspintomographie derzeit zum Goldstandard für die Beurteilung der Tumorausdehnung. Besonders gut können durch das MRT bereits vor der Operation die exakte Anatomie sowie die Ausdehnung des Karzinoms auch hinsichtlich des Schließmuskels beurteilt werden [78].

7. Sigmoidoskopie und Koloskopie

a. Sigmoidoskopie

Bei der Sigmoidoskopie wird mit Hilfe eines ca. 60cm flexiblen Sigmoidoskops das Innere des Rektums sowie des Colon descendens bis zur linken Flexur untersucht.

Klassische Sigmoidoskope sind mit einer Kaltlichtquelle ausgestattet, haben einen Arbeits- und Absaugkanal, sowie einen Luft- und Spülkanal. Das Bild wird über einen elektronischen Chip und externen Prozessor in ein Videobild umgewandelt und auf einem Monitor ausgegeben.

Im inneren Kolon lassen sich mit zusätzlichen Instrumenten die durch den Arbeitskanal geschoben werden kleinere therapeutische Eingriffe wie Biopsien, Polypektomien oder bei Blutungen Unterspritzungen mit einer flexiblen Injektionsnadel durchführen.

Eine geplante Sigmoidoskopie wird beim Patienten nach eingehender Vorbereitung, Entleerung des Darminhaltes, in nüchternem Zustand und meist ohne Sedierung durchgeführt. Es genügt, den Darm mit einem Einlauf zu reinigen, sodass der Patient, anders als bei der Koloskopie, keine 3-4l Vorbereitungsflüssigkeit zu sich nehmen muss.

Eine Studie von Lieberman et al. demonstrierte, dass 66% fortgeschrittener Läsionen bei Männern mit Hilfe der Sigmoidoskopie diagnostiziert werden könnten [79]. Eine Komplikationsmöglichkeit liegt in der Perforation des Darms (s. unten im vergleichenden Teil).

b. Koloskopie

Die Koloskopie stellt derzeit den Goldstandard der Darmkrebsvorsorge dar. Alle zehn Jahre wird sie in Deutschland ab dem vollendeten 55igsten Lebensjahr von den Krankenkassen als Vorsorgeuntersuchung übernommen.

Technisch gesehen funktioniert die Koloskopie wie die Sigmoidoskopie heutzutage mit einem Videoendoskop. Die Untersuchung reicht vom Rektum über Colon sigmoideum, Colon descendens und ascendens bis hin zum Zökum und terminalen Ileum. Ebenfalls können Polypen abgetragen, Biopsien genommen und Blutungen gestillt werden.

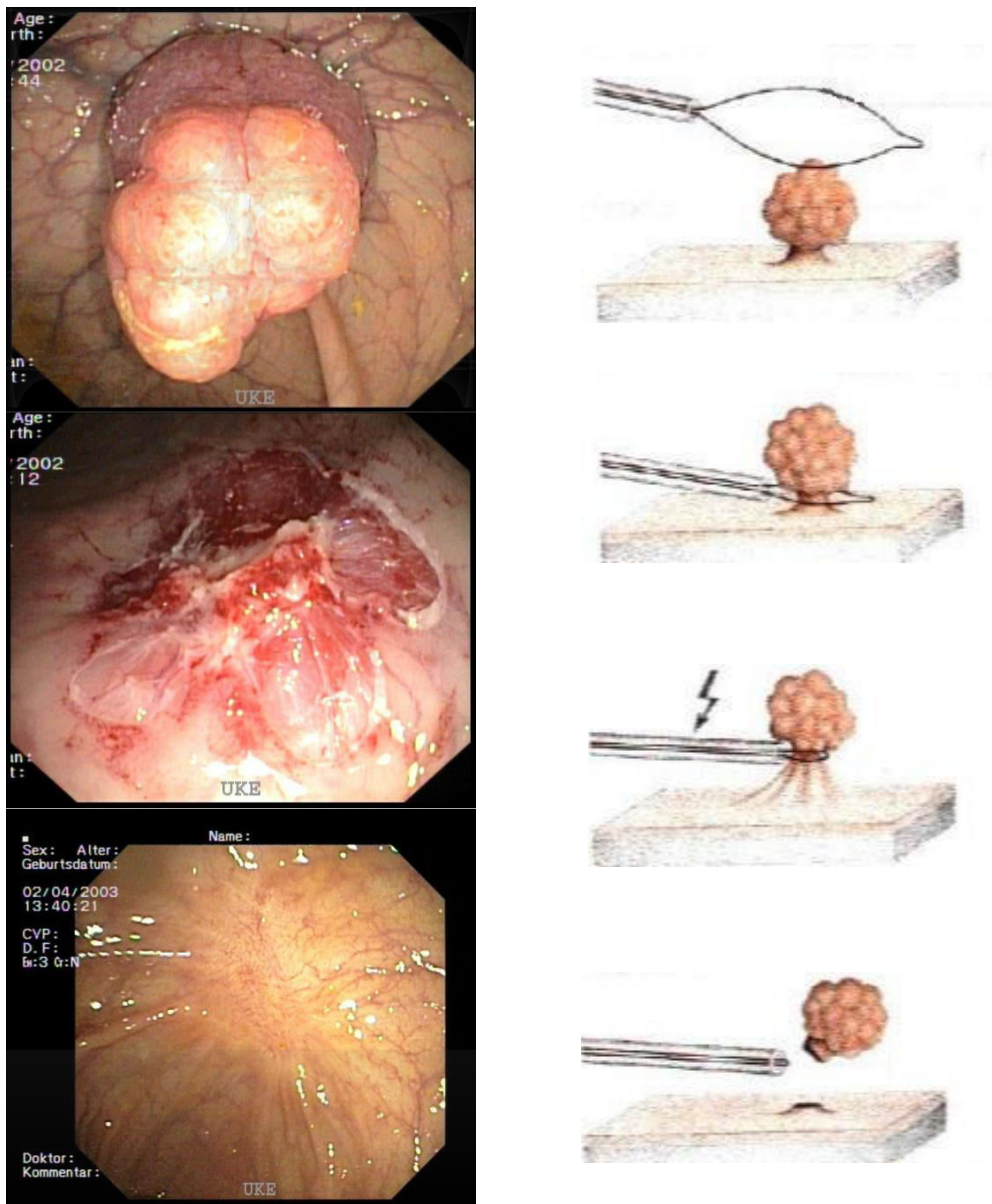


Abbildung 15 und 16: Polypektomie als Schema (rechts) und am Patienten links); Quellen: links: Polypektomiebilder aus dem Universitätsklinikum Eppendorf; rechts: Nib Soehendra, Kenneth F. Binmoeller, Hans Seifert u. a.: Praxis der therapeutischen Endoskopie: operative Technik im Gastrointestinaltrakt, Thieme Verlag 1997

Die Gefahr liegt ebenfalls in der Perforation des Darms und Blutungskomplikationen nach therapeutischen Eingriffen. Die Wahrscheinlichkeit für Verletzungen während der Untersuchung liegt laut verschiedenen Studien bei 0.01-0.7% [80-83], wobei verschiedene Co-Faktoren wie Begleiterkrankungen, zunehmendes Alter des Patienten, Polypektomien und die Erfahrung des Endoskopikers einen großen Einfluss auf die Komplikationsrate haben.

c. Sigmoidoskopie vs. Koloskopie

Welche der beiden endoskopischen Vorsorgeuntersuchungen ist zu bevorzugen?

Es existieren derzeit noch keine abgeschlossenen Studien, die die Wirksamkeit der Vorsorgekoloskopie im Langzeitverlauf und im Hinblick auf die Prävalenz von Darmkrebs untersuchen, wie es z.B. beim Hämoccult-Test der Fall ist [84]. Dennoch ist die Koloskopie in Deutschland der Goldstandard der Darmkrebsvorsorge, da sie als einzige Untersuchung die Möglichkeit bietet, den kompletten Dickdarm zu untersuchen und hierbei unmittelbar Biopsien für eine histologische Untersuchung zu entnehmen, sowie eventuelle Polypen, bzw. Adenome abzutragen.

Die deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten empfiehlt daher ab dem 50. Lebensjahr die Durchführung einer Sigmoidoskopie (alle 5 Jahre) in Kombination mit jährlichem FOBT oder ab dem 55. Lebensjahr die Durchführung einer Koloskopie (alle 10 Jahre bei negativem Befund).

Vorteilhaft an der Sigmoidoskopie ist der geringere Vorbereitungsaufwand des Patienten, der lediglich in Einläufen unmittelbar vor der Untersuchung besteht. Das Risiko der Perforation ist ca. halb so groß wie bei der Koloskopie [80]. Ebenfalls können kleinere Adenome während der Untersuchung biopsiert oder entfernt werden. Allerdings werden proximale Läsionen nicht entdeckt, die vor allem bei Frauen gehäuft vorkommen. So zeigte eine Studie mit 1.463 Frauen, dass bei alleiniger Sigmoidoskopie als Untersuchung nur bei 35% der Patienten mit fortgeschrittenen Adenomen diese auch diagnostiziert wurden [85]. Die nachfolgende Kontrollkoloskopie deckte immerhin weitere 20% Polypenfunde auf.

Ebenfalls zeigen verschiedene Beobachtungs-, Kohorten- und Querschnittsstudien, dass die Koloskopie sensitiver für die Entdeckung von Adenomen und Polypen ist als die Sigmoidoskopie [86].

Zudem wurde die Effektivität der Sigmoidoskopie mit FOBT im Vergleich zur Koloskopie in einer großen Studie in 13 Veterans Affairs Medical Centers untersucht [79].

Dabei gaben 2.885 asymptomatische Personen im Alter von 50 bis 75 Jahren an drei konsekutiven Tagen Stuhlproben zum rehydrierten Hämoccult-Test ab, die koloskopiert

und anschließend analysiert wurden hinsichtlich der Befunderfassung durch Sigmoidoskopie oder hohe Koloskopie.

23,9 Prozent der fortgeschrittenen Neoplasien waren hämoccult-positiv. Die Sigmoidoskopie entdeckte 70,3% der fortgeschrittenen Neoplasien. Durch die Kombination des Hämoccult-Tests mit der Sigmoidoskopie konnten 75,8% der Kolonkarzinome identifiziert werden. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass im Falle einer Beschränkung auf einen einmaligen Hämoccult-Test in Verbindung mit einer Sigmoidoskopie 24% der fortgeschrittenen Kolonneoplasien nicht entdeckt werden [79].

Daher ist die Koloskopie als Vorsorgeuntersuchung definitiv zu bevorzugen.

8. Kapselendoskopie

Die Kapselendoskopie wurde zur Visualisierung des schwer einsehbaren Dünndarms entwickelt und gilt hierfür mittlerweile als Routineverfahren.

Die Kamerakapsel enthält eine Videokamera mit Lichtquelle und nimmt Bilder mit einer Rate von zwei Bildern pro Sekunde auf. Die mehr als 50.000 Bilder, die während der ca. 8-stündigen Prozedur aufgenommen werden, werden per Funk an einen Datenrecorder übersendet, den der Patient an einem Gürtel während der Aufzeichnung bei sich trägt. Dabei geht es primär darum, gastrointestinale Blutungen aufzuspüren [87][87][86].

a. PillcamColon 1 (PCC1)

Die PillcamColon 1 (PCC1 Given Imaging Ltd., Yoqneam, Israel) war die erste Kamerakapsel, die auch eine Visualisierung des Dickdarms ermöglichte [88, 89].



Abbildung 17: PillcamColon 1 aus dem Hause Given Imaging; Quelle: www.givenimaging.com

Die Abmessungen der Kapsel betragen 11x31mm. Im Unterschied zur Dünndarmkapsel befinden sich beidseits Kameras mit Beleuchtung, die ein größeres Sichtfeld abdecken (156°) und 4 Bilder pro Sekunde aufnehmen. Um eine genügend lange Batterielaufzeit zu erreichen und somit das komplette Kolon abbilden zu können, schaltet sich die Kapsel 3 Minuten nach Einnahme in einen Standby Modus und beginnt erst nach ca. 2 Stunden wieder mit der Übertragung von Bildern. Das System beinhaltet einen Sensor und Datenrekorder, die mittels eines Gürtels während der Untersuchung am Patienten befestigt sind.



Abbildung 18: Datenrekorder und Sensor werden am Patienten befestigt; Quelle: www.givenimaging.com

Der Sensor empfängt die Daten von der Kapsel und leitet sie an den Datenrekorder weiter. Die Datenmenge wird nach beendetem Durchlauf auf die RAPID® Workstation überspielt, auf der sie der behandelnde Arzt als Echtzeit-Visualisierung sichten und interpretieren kann.



Abbildung 19: Given® Workstation mit vorinstallierter Software; Quelle: www.givenimaging.com

Der Lokalisierungsmonitor der RAPID® Workstation soll es dem Arzt ermöglichen, die Lage der diagnostizierten Anomalie zu bestimmen. Die Kapsel wird normalerweise nach spätestens 24 Stunden auf natürlichem Wege ausgeschieden.

Verschiedene Studien befassten sich bisher mit der Sensitivität und Spezifität der Kapsel. In den ersten Studien wurden Probanden untersucht, bei denen eine Koloskopie indiziert war. Dabei lag die Spezifität für signifikante Polypen (> 6mm oder mehr als 3 Polypen > 3mm) zwischen 63-88% [88-91].

In einer kleineren in der Schweiz durchgeführten Studie unter Routinebedingungen lag die Sensitivität für signifikante Befunde jedoch nur bei 50% [92], während bei einer Studie mit Patienten durchschnittlichen und erhöhten Risikos in Frankreich die Sensitivität mit 39% sogar noch geringer war [93]. Anzumerken ist, dass die Sensitivität mit dem Reinigungsgrad der betreffenden Darmabschnitte zusammenhängt. In einer Metaanalyse stieg die Detektionsrate an, sobald die Reinigung als „exzellent“ oder „gut“ bezeichnet wurde [91]. Eine andere Metaanalyse an 626 [94] und 837 [95] Patienten deklarierte Sensitivitäten für signifikante Polypen von 69% und 76% bei einer Spezifität von 86% beziehungsweise 82%.

b. PillcamColon 2 (PCC2)

Zum Ende des Projekts hin kam das Nachfolgemodell PillcamColon 2 mit neuer Technologie auf den Markt. Das Sichtfeld hat sich für jede der beiden Kameras auf 172° erweitert (im Gegensatz zu 156° bei PCC1). Das erlaubt ein Sichtfeld von nahezu 360°. Um die Batterielaufzeit zu optimieren, adaptiert die Kapsel die Bildrate von 4 Bildern/Sekunde, wenn sie praktisch ruht und bis zu 34 Bildern/Sekunde in Bewegung. Das ergibt deutlich mehr Bilder pro Sekunde als bei der PCC1. Nach dem Schlucken fällt die Kapsel nicht in einen Ruhemodus, sondern nimmt bis zur automatischen Erkennung des Dünndarms 14 Bilder/Min auf. Die optimierte Software der Work Station zeigt diesen Punkt mit einem Summen und Vibrieren an, um Patient und ggf. auch Personal durch die weitere Prozedur zu leiten, die Kapselpassage zu optimieren und später den Abschluss des Verfahrens zu vermerken [96].

Die Vorbereitung zur Darmreinigung für die Untersuchung ähnelt der für die herkömmliche Koloskopie. Kurz gesagt besteht sie aus der Einnahme einer klaren Flüssigdiät (3,5-4l Polyethylenglycol-Elektrolytlösung) ohne oder nur kleinem

Frühstück am Vortag der KKE-Untersuchung und ggf. des Zuführens von Laxativa und Prokinetika bei Bedarf, um die Passage der Kapsel zu beschleunigen.

Allerdings müssen die Anweisungen sehr viel strikter befolgt werden als bei der Kolo, da die Sauberkeit eine entscheidende Rolle für die Sensitivität des Verfahrens darstellt. Im Gegensatz zur Koloskopie kann Flüssigkeit nicht abgesaugt werden, und sofern diese nicht durchsichtig ist, kann sie die Sicht auf die Darmschleimhaut verschleiern und die Diagnostik erschweren. Die gesamte Untersuchung mittels Kapselendoskopie dauert zu 92,8% 10 Stunden [90].

Die zweite Generation der Kapsel zeigte in Eliakims multizentrischer Studie 2009 damit verbesserte Werte für Sensitivität und Spezifität bei 98 Patienten zwischen 18 und 75 Jahren mit Verdacht auf Darmerkrankungen.

Die Sensitivität für Polypen $\geq 6\text{mm}$ lag dabei bei 89% und die Spezifität bei 76%. Die relativ geringe Spezifität war darauf zurückzuführen, dass die Befunde durch die Koloskopie in der Größe und Lokalisation nicht bestätigt werden konnten [90]. Eine jüngere multizentrische Studie von Spada aus dem Jahre 2011 erhielt ähnliche Werte für Sensitivität und Spezifität bei 109 rekrutierten Patienten (84% und 64% für Polypen $\geq 6\text{mm}$). Die Kapselendoskopie wurde mittels Kontrollkoloskopie untersucht. Auch hier wurde die hohe falsch-positive Rate auf eine inkorrekte Größeneinschätzung der Software zurückgeführt. Immerhin 80% der 25 falsch-positiven Resultate waren auf Größenfehlschätzung zurückzuführen [97].

VI. Ziel der vorliegenden Studie

Aufgrund der vorherigen Ausführungen komme ich zum dem Schluss, dass die Darmkrebsvorsorge mittel Koloskopie immer noch den Goldstandard darstellt. Kein anderes Verfahren ermöglicht es, dem Behandler eine weitere Darmreinigung vorzunehmen, Proben zu entnehmen und den gesamten Darm zu visualisieren.

Daher wird die Koloskopie als Darmkrebsvorsorgeuntersuchung seit 2003 in Deutschland auch von den gesetzlichen Krankenkassen bei Personen über 55 Jahren vergütet und in der Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen als Vorsorgemaßnahme der Wahl, für die entsprechende Alters-, bzw. Risikogruppe empfohlen.

Die Spitzenverbände der gesetzlichen Krankenkassen und die Kassenärztliche Bundesvereinigung haben die Einführung des Koloskopiescreenings mit einem Auftrag zur wissenschaftlichen Begleituntersuchung an das Zentralinstitut für die kassenärztliche

Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (ZI) verbunden. Dort wurden standardisierte Meldungen durchgeführter Früherkennungskoloskopien gesammelt und ausgewertet [98].

Bei dieser Erfassung lag die jährliche Teilnehmerquote bei 2,6% der berechtigten Personen.

Das liegt möglicherweise daran, dass die Koloskopie als schmerzhaftes und risikoreiches Verfahren angesehen wird. Die Akzeptanzrate erscheint erschreckend klein, man darf allerdings nicht vergessen, dass privat versicherte Patienten in dieser Erhebung nicht aufgeführt sind. Ebenso fehlen Patienten, die auf Grund von Symptomen bereits eine Koloskopie hatten und daher nicht in der Vorsorgekoloskopie-Statistik auftauchen.

Das Given Plattform System bietet hier einen alternativen Ansatz zur endoskopischen Visualisierung des Kolons mittels Kapselendoskopie. Die Untersuchung ist minimalinvasiv und schmerzfrei.

Das primäre Ziel der Arbeit ist, den Effekt des Angebotes der Kapselendoskopie im Rahmen eines Einladungsverfahrens als Alternative und primären Filter für die VSK zur Darmkrebsvorsorge und das sekundäre Studienziel, die Untersuchungsqualität der Kamerakapsel zu untersuchen.

B. Methodik und Material

I. Übersicht

Die Studie wurde von der Klinik und Poliklinik für interdisziplinäre Endoskopie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf gestaltet und überwacht. Das Studienprotokoll wurde entsprechend der Auflagen der Ethikkommission (IMDEC GmbH) angepasst (*Ethikvotum s. Anhang I*).

Die Untersuchungen wurden von 4 niedergelassenen Gastroenterologen in Niedersachsen im Bereich Rinteln, Hameln und Wunstorf durchgeführt, unterstützt von einem im KKH Rinteln tätigen Gastroenterologen.

II. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv, setzte sich aus Versicherten des lokalen Versicherungsanbieters BKK24 zusammen.

Die Gegend südlich von Hannover hat eine Einwohnerzahl von 1.307.568

(www.meinestadt.de), von denen 14.304 Personen bei der BKK24 in dieser Region versichert sind. Von diesen wiederum waren 3.091 Versicherte über 55 Jahre alt und erfüllten somit die Voraussetzungen zur Vorsorgekoloskopie. (Daten aus dem Jahr 2009). Gemäß den BKK24 Daten für den Bereich Rinteln in Niedersachsen betrug die Akzeptanzrate in den letzten 3 Jahren vor Studienbeginn für die Patienten ≥ 55 Jahre 1,02%. Zu Studienzwecken wurde sie auf 1% gesetzt. Die Akzeptanzrate ist geringer als der nationale Durchschnitt in Deutschland [99] der ca. bei 3% liegt.

III. Verlauf

Alle Vertragspartner verfügten über Vorkenntnisse im Bereich der Kapselendoskopie.

Zunächst wurde ein Treffen in der Zielregion mit allen beteiligten Partnern abgehalten, um Raum für Diskussion und Fragen zu schaffen und gemeinsame Konsultationsverfahren für die Patienten festzulegen, die sich auf die BKK24 Einladungen melden werden.

Die 4 partizipierenden Ärzte erhielten eine Einweisung in Anwendung und Auswertung der Kapselendoskopie, sowie über ein standardisiertes Aufklärungsprotokoll (*Aufklärungsprotokoll s. Anhang II*)

Im nächsten Schritt wurden Fragebögen erarbeitet, die den Patienten vor und nach Beratung und Behandlung ausgehändigt werden sollten.

Potentielle Teilnehmer wurden mittels eines Anschreibens zur Vorsorge eingeladen und konnten sich nach einem Informationsgespräch bei einem der Projektärzte für eine der beiden Untersuchungsmethoden entscheiden (*Anschreiben s. Anhang III*).

Die Patienten füllten vor und nach jedem Untersuchungsschritt Fragebögen aus.

Wurden pathologische Befunde anhand der KKE gefunden oder hatte die Kapsel nicht alle Darmabschnitte dargestellt, wurde im Anschluss die Durchführung einer herkömmlichen Koloskopie zur Abklärung angeraten. Auch die Qualität der Aufnahmen der Videokapsel und die Histologie der bei der Koloskopie entnommenen Proben wurden in der Arztdokumentation festgehalten und ausgewertet.

IV. Eingesetzte Diagnostik

Die konventionelle Koloskopie mit Polypektomie wurde nach üblichen Richtlinien mit Standard Koloskopen durchgeführt.

Die KKE wurde mit dem **Given Plattform System®** durchgeführt, welches aus folgenden

Komponenten besteht: Kamerakapsel, Datenrecorder, Real-Time Viewer und RAPID® Work Station mit Ladegerät.

V. Studienablauf

Alle Patienten, die auf die schriftliche Einladung der Versicherung BKK24 zur Vorsorge antworteten, gehörten zu den potentiellen Studienkandidaten, die an einem weiteren Vorsorgeprogramm teilnehmen konnten. Dies umfasste die KKE und/oder die VSK.

Die endgültige Eignung der Kandidaten stellten die Untersucher anhand der Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien fest.

1. Einschlusskriterien

- Proband ist älter als 55 Jahre
- Proband ist nicht symptomatisch und willens, sich einer VSK zu unterziehen

2. Ausschlusskriterien

- Proband leidet an einer Schluckstörung
- Proband leidet an höhergradiger Herzinsuffizienz
- Proband leidet an höhergradiger Niereninsuffizienz
- Proband leidet an Diabetes
- Proband hat sich einem bauchchirurgischen Eingriff unterzogen, der zu einer Verengung im Magen-Darm-Trakt hätte führen können. Ausnahmen bilden unkomplizierte Operationen wie zum Beispiel eine Blinddarmoperation oder eine Entfernung der Gallenblase
- Proband trägt einen Herzschrittmacher oder ein anderes elektromedizinisches Gerät
- Proband hat eine Allergie gegen die in der Studie verwendeten Medikamente.
- Proband soll sich innerhalb von 7 Tagen nach Einnahme der Kapsel voraussichtlich einer Kernspintomographie unterziehen
- Patient hat ein hohes Risiko, dass die Kapsel im Magen-Darm-Trakt zurückgehalten wird. (Morbus Crohn, permanente Einnahme von NSAR, Tumor im Dünndarm, vorherige Operation)

- Proband befindet sich in einem Zustand, der die Befolgung der Instruktionen für die Studie oder der Instruktionen zur Handhabung des Aufnahmeapparates ausschließt
- Die Darmkrebsvorsorge ist auf Grund einer vergangenen oder bestehenden Darmkrankheit kontraindiziert
- Der Proband hat sich innerhalb der letzten 5 Jahre einer Koloskopie unterzogen (ohne pathologischen Befund)

3. Einverständniserklärung

Jeder Proband wurde vor Eintritt in die Studie eingehend an Hand eines standardisierten Aufklärungsbogen aufgeklärt und erhielt außerdem eine Kopie der Patienteninformation (*Patienteninformation und Aufklärungsbogen s. Anhänge IV und IV*). Der Proband erklärte die Teilnahme an der Studie durch seine eigenhändige Unterschrift. Jeder Behandler hatte seine eigene Patientenschlüsselreihe um die Anonymität der Patienten zu wahren.

Jedem Patienten wurde dementsprechend ein eigener Schlüssel zugeordnet, unter dem alle Fragebögen und Befunde geführt wurden.

4. Patientenvorbereitung

Die Patienten wurden ambulant behandelt.

Sowohl zur VSK als auch zur KKE wurde der Patient entsprechend der routinemäßig angewandten Methoden vorbereitet. Das Regime besteht in der Regel in der Gabe von Laxantien am Abend vor der Untersuchung sowie am Morgen der Untersuchung. Für die KKE sind zusätzlich im Verlauf der Untersuchung geringe Dosen von Prokinetika und zusätzlicher Laxativa zum Einsatz gekommen, um die Kapsel in einer akzeptablen Zeit durch den Verdauungstrakt zu bewegen.

Nach Schlucken der Kapsel und Anbringen des Datenrecorders durften die Patienten die Praxis bis nach dem Ausscheiden, längstens aber für 8 Stunden, verlassen.

5. Patientenbefragung

Jeder Patient bekam vor und nach jeder Untersuchung oder jedem Gespräch einen Fragebogen für die statistische Erhebung ausgehändigt (*Fragebögen s. Anhang VI*).

6. Auswertung der Untersuchungen

Für beide Methoden wurden alle Pathologien im Kolon dokumentiert und klassifiziert:

1. Art der Pathologie (Polyp, Ulzeration, Divertikel, gestielt oder sessil)
2. Größe und Anzahl der Pathologie (bei Polypen)
3. Lokalisation des Befundes
4. Nur für die VSK nach Verifikation durch Histologie nach Biopsie – adenomatös/hyperplastisch/Karzinom/Lymphom

Außerdem wurde für die KKE der Reinigungsgrad des Kolon und die Reichweite der Kapsel beurteilt, unabhängig davon ob das Untersuchungsergebnis positiv oder negativ war. Der Reinigungsgrad wurde für jeden Abschnitt einzeln beurteilt – Zökum, C. ascendens, C. transversum, C. descendens und Rektum.

Dazu wurde folgendes Klassifizierungssystem festgelegt:

- **Schlecht:** Nicht adäquat, Video kann nicht komplett ausgewertet werden, große Mengen fäkaler Rückstände.
- **Mittelmäßig:** Nicht adäquat, Video kann zwar komplett ausgewertet werden, fäkale Rückstände und dunkle Flüssigkeiten lassen die Untersuchungsergebnisse aber nicht verlässlich erscheinen.
- **Gut:** Adäquat, geringe Mengen fäkaler Rückstände und dunkle Flüssigkeiten beeinträchtigen die Auswertung nicht.
- **Exzellente:** Hervorragend mit annähernd keinen Rückständen.

(Patientenerhebungsbogen s. Anlage VII)

VI. Statistik

Die deskriptive statistische Auswertung der tabellarisch erfassten und kodierten Daten erfolgte mit Microsoft Excel 2010. Die Daten wurden in einer Excel-Datei erfasst, mittels der Summenformel und dem arithmetischen Mittel ausgewertet und in Diagrammen und Tabellen zusammengefasst.

C. Ergebnisse

I. Generelle Akzeptanz

Bis zum 31.12.2009 wurden 2.150 Einladungen (49.3% an Männer, und 51.7% an Frauen) an Versicherte der BKK24 im Bereich Rinteln in Niedersachsen versendet, die das 55. Lebensjahr abgeschlossen hatten und zur Teilnahme an einer Vorsorgekoloskopie berechtigt waren. Das waren ungefähr 70% der darmkrebsvorsorgeberechtigten BKK24-Versicherten in diesem Gebiet. Von den 2.150 Eingeladenen kontaktierten 154 Personen einen der vier in dem Brief vorgeschlagenen Gastroenterologen für ein persönliches Gespräch (88 Männer und 66 Frauen, Ø-Alter 63,7 Jahre, SD 6.9).

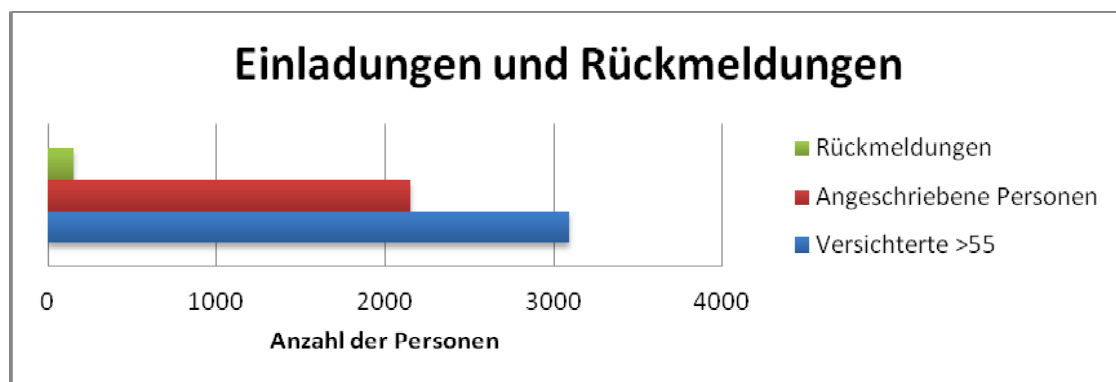


Abbildung 20: Anzahl der Vorsorgeberechtigten, Angeschriebenen und Rückmeldungen

Nach dem Informationsgespräch und Lesen der standardisierten Einwilligungserklärung wurden 7 Patienten ausgeschlossen, da sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten. 124 der verbliebenen 147 Patienten entschieden sich entweder für die Untersuchung mit der Koloskopie (n=34) oder der Kamerakapsel (n=90). 23 Personen entschieden sich nach dem Beratungsgespräch gegen jegliche Form der endoskopischen Untersuchung.

Insgesamt ließen sich 22 der 90 Patienten, die sich für die Untersuchung mit der Kamerakapsel entschieden, im Anschluss an die Untersuchung koloskopieren.

16 davon, um mit der Kapsel entdeckte Befunde abzuklären, 6 weitere Patienten auf Empfehlung des Gastroenterologen, um eine unvollständige Kapseluntersuchung abzuklären.

(Für detailliertere Informationen s. Flow Sheet Anhang VIII)

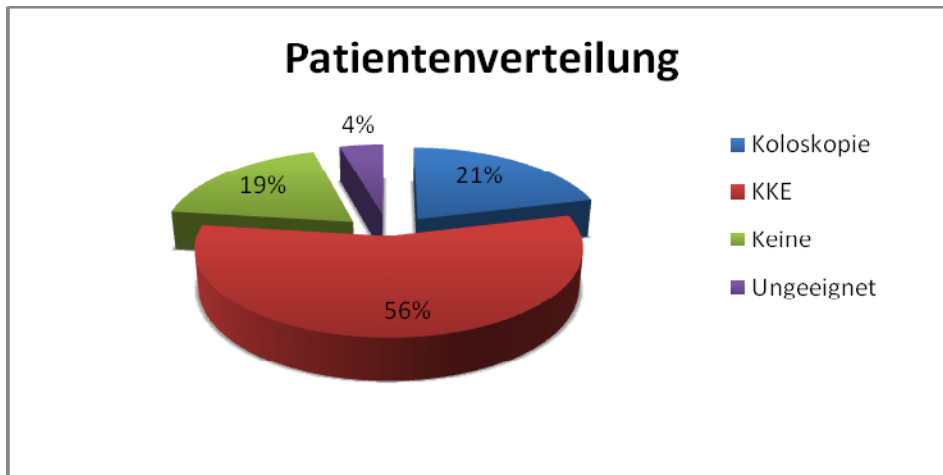


Abbildung 21: Prozentuale Verteilung der Patienten nach Untersuchungsart

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 63,3 Jahre in der Koloskopiegruppe und 62,7 Jahre in der KKE-Gruppe.

Der Anteil der Männer in der Koloskopiegruppe betrug 47,1%, wohingegen der männliche Anteil in der Kapselgruppe bei 64,4% lag. Insgesamt entschieden sich 78% der Männer und 64% der Frauen für die Untersuchung mit der Kamerakapsel.

	Alter Ø insg. [Jahre]	Anteil Männer [%]	Anteil Frauen [%]	Alter Ø Männer [Jahre]	Alter Ø Frauen [Jahre]
Koloskopie	63,3	47,1	52,9	60,5	66,3
KKE	62,7	64,4	35,6	63,3	61,6
Keine	64,9	39,1	60,9	68,8	62,6
Ungeeignet	62,3	71,4	28,6	—	—

Tabelle 4: Alter und Anteil von Männern und Frauen an der jeweiligen Untersuchung

39 Patienten, die bei der BKK 24 versichert waren, nahmen außerhalb des Projekts während der Studiendauer eine Vorsorgekoloskopie in Anspruch; 35 davon erhielten eine Einladung zur Studie, meldeten sich aber nicht für ein weiterführendes Informationsgespräch bei einem der Kontaktärzte.

Es blieb ungeklärt, ob die Patienten durch die Einladung der BKK24 eine Vorsorgekoloskopie haben vornehmen lassen, oder ob die Untersuchung auf Eigeninitiative hin vorgenommen wurde und in keinem Zusammenhang mit den Einladungen stand. Aufgrund geltender Datenschutzbestimmungen konnte eine personelle Identifikation und zeitliche Zuordnung (Überschneidung zwischen Einladung und Koloskopie) nicht vorgenommen werden.

Die Akzeptanzrate für eine generelle endoskopische Vorsorgeuntersuchung (Koloskopie oder

Kapselendoskopie) lag bei 5,8% (124/2150), 1,6% (34) der Patienten entschieden sich für die herkömmliche Koloskopie, 4,2% (90) entschieden sich für die neuartige Kapseluntersuchung.

Vergleicht man diese Zahlen mit der Spontanrate von 1% (s.o.), ergibt das einen Anstieg von 60% für die Koloskopie (1,6% versus 1%, $p=0.075$; zweiseitiger Test) und mehr als eine Vervierfachung für die Akzeptanzrate der Kapselendoskopie (4.2% versus 1%; $p<0.001$).

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung ergeben sich eine Akzeptanzrate von 5.6% für die Männer und 2.8% für die Frauen ($p=0.002$).

II. Auswertung und Darmreinigungsgrad in der Kapselgruppe

Der Reinigungsgrad wurde für jeden Patienten und jeden Darmabschnitt separat angegeben, daraus resultierend ein Gesamtreinigungsgrad für jede Untersuchung ermittelt. Die Reinigung wurde insgesamt in keinem einzigen Fall als „Exzellente“, in 28 Fällen (31,1%) als „Gut“, in 45 (50%) als „Mittelmäßig“ und in 11 Fällen (12,2%) als „Schlecht“ eingestuft. Von 6 Patienten (6,7%) gab es keine vorliegenden Daten, da die Videokapsel in diesen Fällen kurz nach Eintritt in den Dickdarm nicht mehr aufgezeichnet hat.

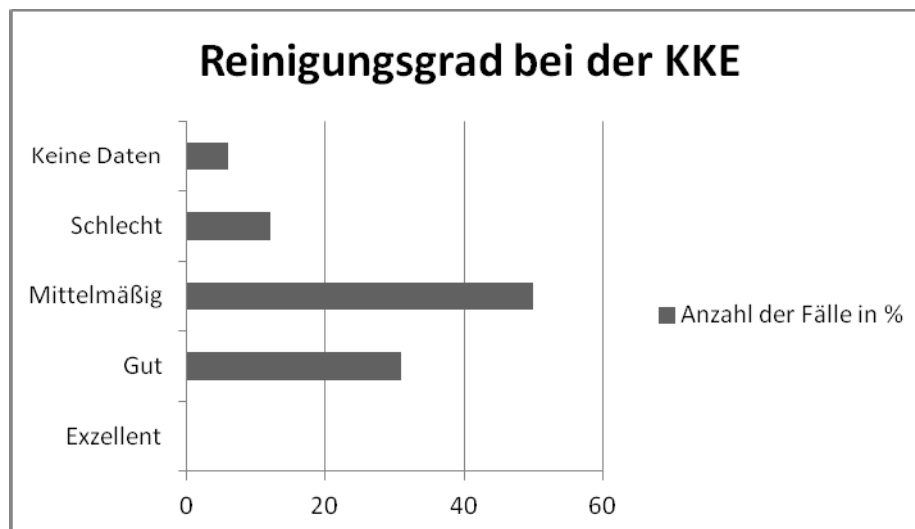


Abbildung 22: Mittlerer Reinigungsgrad bei der Kapselendoskopie

Insgesamt gab es 15 unvollständige Kapselpassagen, wobei in 7 dieser Fälle das Rektum noch erreicht wurde. In einem Fall wurde die Kapsel erst aktiviert, als die Darmpassage schon beendet war.

Eine komplette Visualisierung des Dickdarms basierend auf der gänzlichen Passage der Kapsel war in 74 von 90 Fällen möglich (82%).

III. Positive Befunde

Diese Daten sind nur für die innerhalb der Studie durchgeführten Untersuchungen verfügbar und in Abbildung 11 dargestellt. Patienten, die sich auf die Einladung der BKK24 hin bei einem der Projektärzte beraten ließen, die Untersuchung jedoch bei einem anderen Facharzt vornehmen ließen sind nicht erfasst.

Insgesamt wurden 13 low-grade Adenome bei 9 Patienten aus der Koloskopie-Gruppe diagnostiziert (alle $< 1\text{cm}$). Daraus ergibt sich eine Patientenrate mit wenigstens einem Adenom von 26.4% (Konfidenzintervall CI 12.9%, 44.4%) und eine Adenomrate (alle Adenome/alle Patienten) von 38.2% (CI 22.2%, 56.4%).

Adenome in der Kapselgruppe wurden nur gewertet, wenn sie durch eine darauffolgende Koloskopie mit Biopsie und Histologie bestätigt worden sind. In dieser Gruppe wurden 16 Patienten wegen positiver Befunde aus der Kapselendoskopie folgekoloskopiert. Ferner die 6 der 15 Patienten mit unvollständiger Kapseluntersuchung, die der Empfehlung einer Folgekoloskopie des behandelnden Arztes folgten. Von diesen 22 Fällen wurden bei 8 Patienten insgesamt 22 Adenome diagnostiziert. 5 davon waren $\geq 1\text{cm}$. Daraus ergibt sich eine Patientenrate mit mindestens einem Adenom in der Kapselendoskopie-Gruppe mit Folgekoloskopie von 9% (8/90; CI 4.7%, 18.1%) und eine Adenomrate von 15.5% (CI 8.8%, 24.7%).

IV. Nebenwirkungen

Es sind bei keinem der Teilnehmer Nebenwirkungen aufgetreten.

V. Patientenmeinung und Akzeptanzrate

Insgesamt haben sich 147 Personen, für oder gegen eine der Untersuchungen entschieden. Alle diese Personen füllten die Projektfragebögen aus. Die entscheidenden Impulse für die Teilnahme an einem Darmkrebsvorsorgeprojekt mittels endoskopischer Untersuchung war die Einladung der BKK24 (85.5%) und dass Vorsorge als wichtig empfunden wird (73%).

Nur 20% der Teilnehmer gaben an, dass sie auf Empfehlung ihres behandelnden Arztes teilnehmen würden.

**Die Untersuchung zur Darmkrebsfrüherkennung möchte ich machen...
(n = 147)**

Aufgrund des Schreibens der BKK24	121	82%
Weil ich Vorsorge für wichtig halte	107	73%
Wegen des kostenlosen Angebotes der Methode mit der Kamerakapsel	50	34%
Weil mein Hausarzt / Arzt mir das empfohlen hat	29	20%
Sonstige Gründe	8	5%

Tabelle 5: Vor dem Informationsgespräch mit dem Arzt, Mehrfachnennungen möglich

Ebenfalls gaben 63% an, sich vorher schon einmal einer Darmkrebsvorsorgeuntersuchung unterzogen zu haben. Zumeist handelte es sich hierbei um einen Stuhlprobentest (58%) oder die herkömmliche Darmspiegelung (41%).

Es hatten insgesamt 35% der Patienten schon mal etwas von der Kamerakapselmethode gehört.

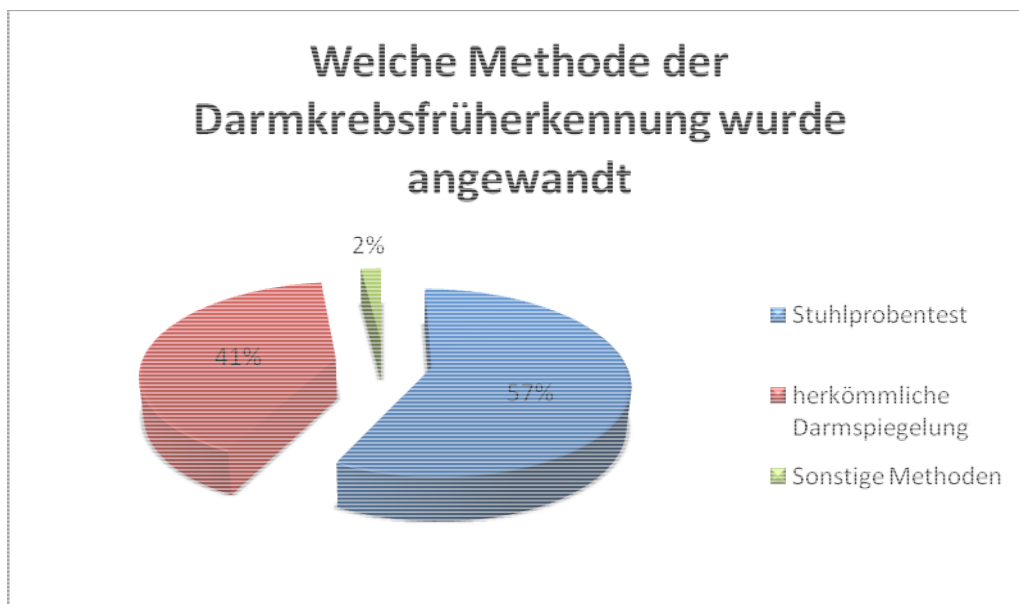


Abbildung 23: Art der bei den Probanden bisher angewandten Darmkrebsvorsorgeuntersuchungen

1. Kapsel-Gruppe

Die Patienten, die sich letztendlich für die Methode mit der Kamerakapsel entschieden haben, taten dies zu 91% aus Angst vor Unannehmlichkeiten und Komplikationen, die während oder nach der Koloskopie auftreten können.

**Ich habe mich für die Darmspiegelung mit der Kamerakapsel entschieden, weil ...
(n = 90)**

Klingt für mich angenehmer	82	91%
Ich habe Angst vor eventuellen Schmerzen bei der Koloskopie	9	10%
Ich habe Angst wegen der eventuellen Narkose bei der Koloskopie	4	4%
Ich habe Bedenken wegen möglicher Komplikationen bei der Koloskopie	11	12%
Andere Gründe	3	3%

Tabelle 6: Nach dem Informationsgespräch mit dem Gastroenterologen; Mehrfachnennungen möglich

Die Koloskopie-Gruppe gab hingegen vornehmlich an (85%), dass sie die Methode gewählt hätten, da Proben genommen und Polypen direkt entfernt werden können.

**Ich habe mich für die herkömmliche Darmspiegelung entschieden, weil
(n = 34)**

weil sie die Standardmethode ist	8	24%
weil z.B. Polypen sofort entfernt und Gewebeproben sofort entnommen werden können	29	85%
andere Gründe	2	6%

Tabelle 7: Nach dem Informationsgespräch mit dem Gastroenterologen; Mehrfachnennungen möglich

Vor und nach der jeweiligen Untersuchung wurden Fragen bezüglich der Akzeptanz von Vorbereitung und Untersuchung seitens der Probanden beantwortet.

Mit dem Verzicht auf Nahrung hatten die meisten Teilnehmer kein Problem (83%).

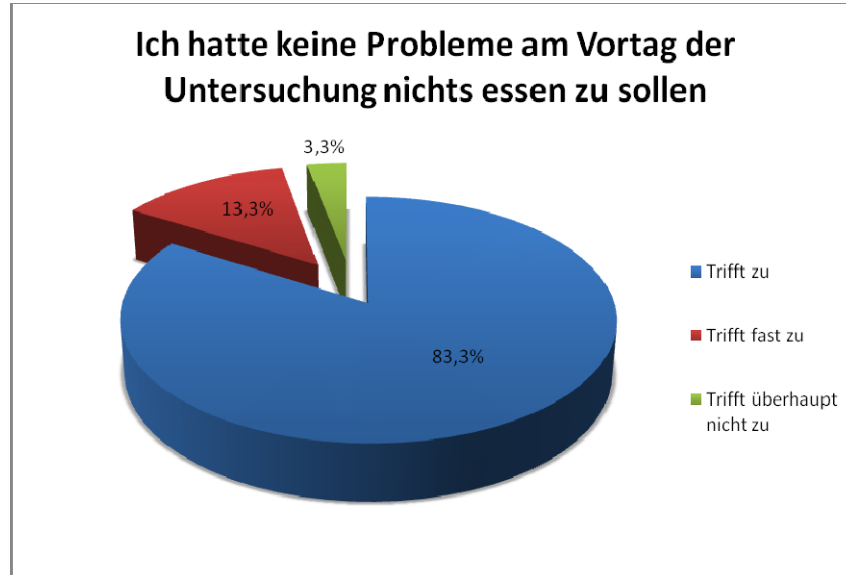


Abbildung 24: Vor der Kapseluntersuchung; (n = 90)

Ebenso fiel den meisten das Trinken der Vorbereitungsflüssigkeit am Tag zuvor nicht schwer (72%), dieser Wert sank erst am Tag der eigentlichen Untersuchung (63%). Hierbei wurde vor allem der Geschmack moniert.

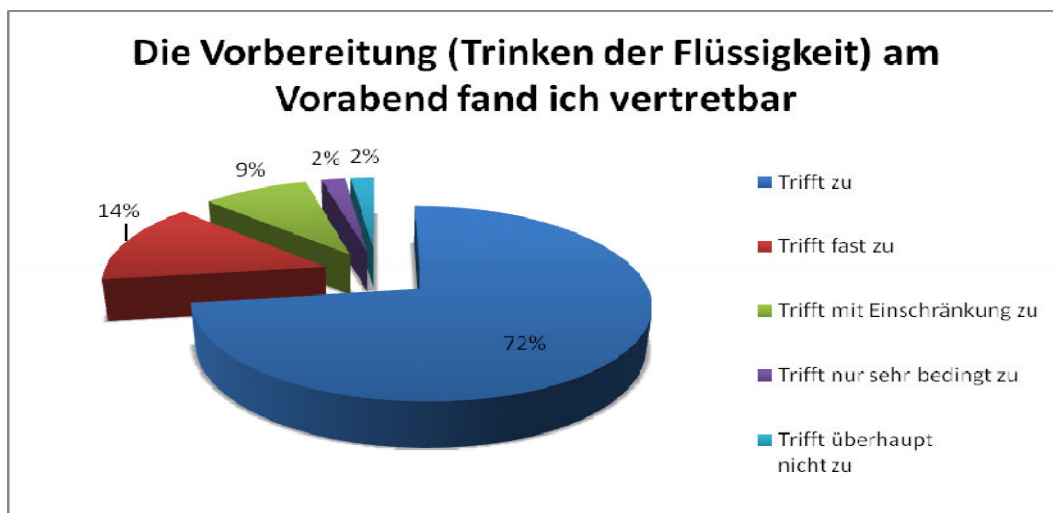


Abbildung 25: Vor der Kapselinnahme; (n = 90)

Mit dem Schlucken der Kapsel gab es keine Probleme (gaben 93% an), auch Anbringen und Tragen von Messkabel und Datenrekorder fanden 93% der Patienten unproblematisch.

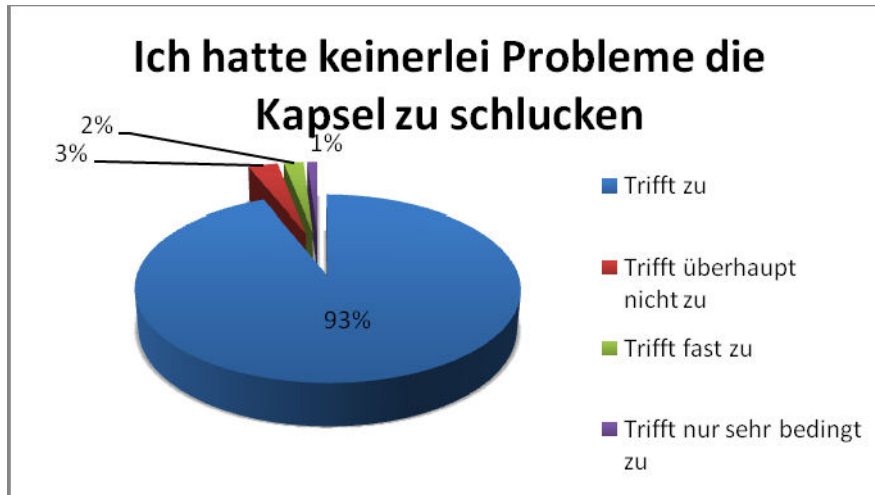


Abbildung 26: Nach Schlucken der Kapsel; (n = 90)

62% sind nach Hause oder zur Arbeit gegangen, 26% blieben in der Nähe der Praxis. Die Passagezeit der Kapsel war dagegen sehr unterschiedlich. Sie reichte von 2 Stunden bei der kürzesten Passage bis hin zu mehr als 8 Stunden bei der längsten Passagezeit.

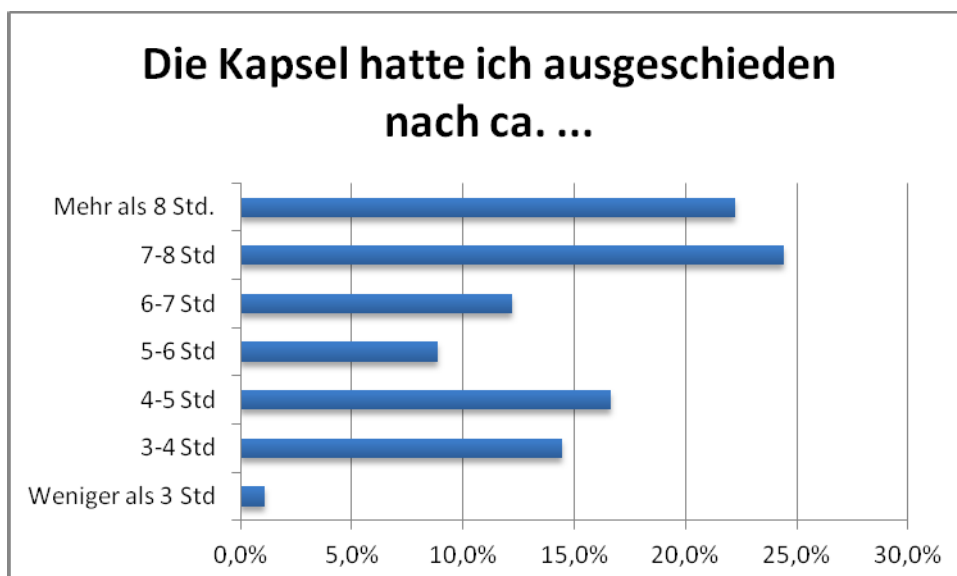


Abbildung 27: Nach dem Ausscheiden der Kapsel [Std]; (n = 90)

72% aus der Kapselgruppe gaben Beschwerdefreiheit an, lediglich 19% klagten über Kopfschmerzen, wobei diese nicht sicher auf die Untersuchung zurückzuführen waren.

Bei der Frage, ob sie sich bei einer späteren Untersuchung wieder für die Methode mit der Kamerakapsel entscheiden würden, antworteten 64% mit „Trifft zu“ und 22% „Trifft fast zu“ nach der Untersuchung.

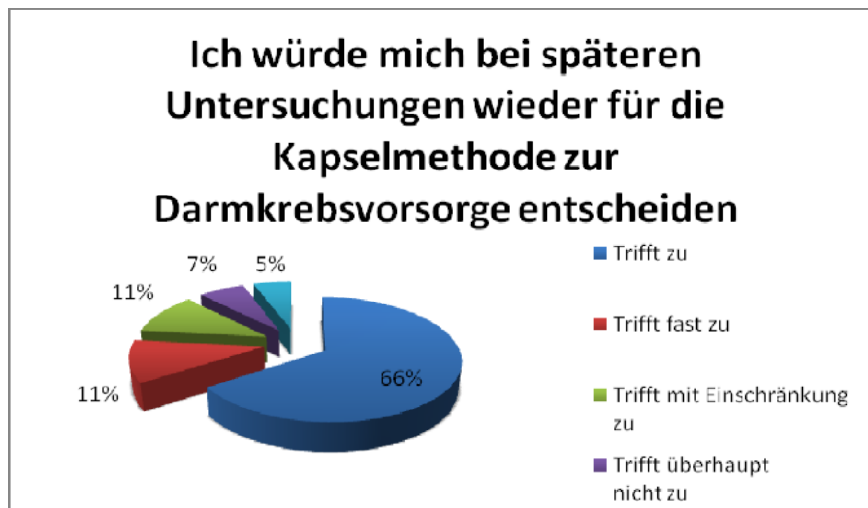


Abbildung 28: Nach der Kapselendoskopie (n = 90)

2. Kolo-Gruppe

Die Vorbereitung am Tag vor der Koloskopie wurde ähnlich unkompliziert empfunden wie auch in der Kapsel-Gruppe. Die Untersuchung an sich empfanden 94% der Teilnehmer als akzeptabel. 79% gaben an, keinerlei Beschwerden gehabt zu haben, nur 6% hatten laut der Fragebögen Schmerzen während der Spiegelung.

94% der Kolo-Gruppe gaben an, sich in jedem Fall wieder für die Koloskopie zu entscheiden, keiner der Teilnehmer würde sich in Zukunft für die Kapselmethode entscheiden.

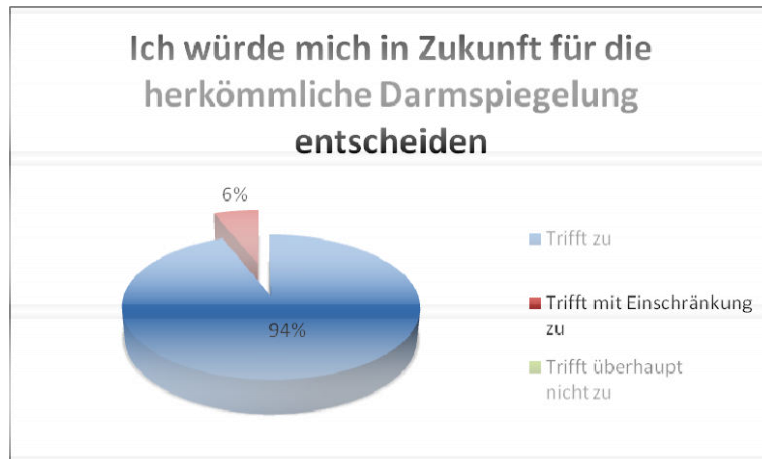


Abbildung 29: Nach der Koloskopie (n = 34)

3. Kolo nach Kapsel

Von den 22 Teilnehmer aus der Gruppe, die anschließend an die Kapselendoskopie koloskopiert wurden, beantworteten 16 Patienten die Fragebögen. 81% gaben an, keine Schmerzen während der Spiegelung empfunden zu haben. 69% empfanden die Koloskopie als angenehmer, 13% die Kapsel. 79% der Probanden aus der Doppeluntersuchungs-Gruppe würden sich bei einer weiteren Untersuchung für die herkömmliche Koloskopie entscheiden, da sie ihnen „gründlicher“ erschien, Proben genommen und Polypen während der ersten Untersuchung entfernt werden können.

Die Methode der Kamerakapsel mit der der Koloskopie verglichen, fand ich folgende Methode angenehmer:

Herkömmliche Darmspiegelung	11	68,8%
weder noch	3	18,8%
Darmspiegelung mit KK	2	12,4%

Ergebnisse

Obwohl im Anschluss an die Untersuchung mit der KK zusätzlich noch eine herkömmliche Darmspiegelung nötig wurde, würde ich mich wieder zunächst für die KK entscheiden

Trifft überhaupt nicht zu	11	68,8%
Trifft mit Einschränkung zu	4	25,0%
Trifft zu	1	6,2%

Tabelle 8: Nach der Untersuchung „Kolo nach KK“; (n = 16)

D. Diskussion

Die National Polyp Study bewies schon 1993, dass mittels Vorsorgeuntersuchung und Abtragung der adenomatösen Vorstufen Erkrankungs- und Sterberate an Dickdarmkrebs drastisch und effektiv zu senken sind.

In einer Studie aus dem Jahr 2013 über die Effektivität der Vorsorgekoloskopie bestätigte Brenner die Ergebnisse der National Polyp Study. Brenners Analysen zeigten, dass die Vorsorgekoloskopie bereits innerhalb der ersten 10 Jahre des Vorsorge-Koloskopie-Angebots einen sehr großen Beitrag zur Verhütung von Darmkrebs geleistet hat, auch wenn die Haupteffekte sich erst mit einer gewissen zeitlichen Latenz in reduzierten Inzidenzraten bemerkbar machen werden. Es wurden fast 100 000 Darmkrebsfälle in der Altersgruppe 55–84 Jahre verhindert. Es ist bemerkenswert, dass diese großen Effekte selbst unter den bislang noch eher geringen Teilnahmequoten von circa 3% der Berechtigten pro Jahr erzielt wurden. Noch sehr viel höhere Effekte wären zu erreichen, wenn die Inanspruchnahme des Angebots der Früherkennungskoloskopie verbessert werden könnte [100].

Unsere Studie untersucht zum ersten Mal den Effekt eines Einladungsverfahrens mit dem Angebot einer neuen Untersuchungsmethode auf die Akzeptanzrate in einem geographischen Gebiet, das bisher im bundesweiten Durchschnitt eine niedrigere Akzeptanzrate bei der Dickdarmkrebsvorsorge aufwies.

In Deutschland wurde bisher kein Einladungssystem zur Koloskopie, bzw. Darmkrebsprophylaxe eingeführt, ein solches Vorgehen ist aber immer wieder in Diskussion. Die Empfehlung zur Vorsorge erfolgt über Aufklärungsgespräche von Ärzten und zudem über Aktionen durch vor allem Stiftungen (z.B. Stiftung Lebensblicke, Felix Burda Stiftung).

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass zusätzlich zum mutmaßlichen Einladungseffekt - welcher per se zu einem Anstieg der Koloskopierate von ca. 60% führte, das Vierfache an endoskopischen Untersuchungen dem Angebot der Kamerakapsel zugeschrieben werden konnte, wobei die männlichen Teilnehmer die Kapsel generell häufiger in Anspruch nahmen. Die Polypendetektionsraten der beiden Untersuchungsgruppen waren in absoluten Zahlen gleich hoch, obwohl alle Patienten mit positiven Kapselbefunden und 40% mit unvollständiger Kapseluntersuchung eine Folgekoloskopie erhielten. Das bedeutet, dass in der Koloskopiegruppe mit 34 Patienten und einer Adenomrate von 26,4% gleich viele Polypen gefunden wurden wie in der Kapselgruppe mit 90 Patienten und einer Adenomrate von lediglich 9%. Das lässt vermuten, dass die Polypendetektionsrate und somit diagnostische

Effizienz der Kapselendoskopie, zumindest in unserer Studie, nicht an die Detektionsrate der herkömmlichen Koloskopie heranreicht. Aus einer Meta-Analyse von Heitmanns über 18 Studien betreffend der Darmkrebsprävalenz bei Patienten ohne Vorbelastung wäre eine Adenomdetektionsrate von ca. 30% zu erwarten gewesen [101]. Die in unserer Studie erhobene Polypendetektionsrate der Kapselendoskopie liegt somit auch deutlich unter den beschriebenen Detektionsraten von anderen Kapselendoskopieuntersuchungen. Dies könnte durch den Studienaufbau mit Durchführung der Kapselendoskopie im Routinealltag einer gastroenterologischen Praxis im Vergleich zu den optimierten Bedingungen bei klinischen Studien in einem Krankenhaus mit z.B. assistierter Darmvorbereitung und zeitintensiverer Auswertung der Kapselendoskopie-Videos bedingt sein.

Die aus unserer Sicht wichtigsten Daten aus der durchgeführten Studie werden im Folgenden erörtert.

I. Die Kolonkapsel vs. Koloskopie

Die Kapselendoskopie wurde ursprünglich für die Dünndarmuntersuchung konzipiert. Es ist das am wenigsten invasive Verfahren für diesen schwer erreichbaren Darmabschnitt. Die Untersuchung ist der Goldstandard zur Visualisierung des Dünndarms dahingehend, dass sie anderen Methoden wie z.B. der Computer Tomographie, der Röntgen-Sellink, aber auch der MR-Sellink überlegen ist. Daher hat sich auf diesem Gebiet die Kamerakapsel seit mehreren Jahren etabliert.

Im Bereich des Kolon ist das anders. Auf dem Gebiet der Dickdarmkrebsvorsorge muss sich die Untersuchungsmethode mit dem Goldstandard der Koloskopie messen.

1. Bei unserer Untersuchung waren die Ergebnisse der Kapseluntersuchung betreffend des Reinigungsgrads und der Detektionsrate wenig befriedigend – zu 50% 'Mittelmäßig' und in keinem Fall 'Exzellent', nur 31% der Untersuchungen erhielten ein 'Gutes' Reinigungsergebnis. Andere Studien erhielten bessere Werte, die Gründe dafür werden im Folgenden erörtert.

In einer multizentrischen Studie von Sacher-Huvelin wurde die Kamerakapsel, anders als bei uns, direkt mit der Koloskopie als Methode verglichen. Die Studie versuchte zu belegen, dass die Kapsel der herkömmlichen Methode nicht unterlegen sei. Es wurden nicht symptomatische Patienten untersucht, die Vorbereitung wurde penibel überwacht, verschiedene unabhängige Untersucher führten die Kapselmethode und

anschließend die Koloskopie durch. Die Videoaufnahmen wurden zudem ein weiteres Mal von einem unabhängigen Expertenteam untersucht und dennoch unterlag die Kapsel bezüglich der Disziplinen 'Reinigungsgrad' und 'Detektionsrate' der herkömmlichen Koloskopie, wenn die Ergebnisse auch besser ausfielen als unsere: Reinigungsgrad 'Exzellent bis Gut' = 52% der Kapselgruppe und 83% der Koloskopiegruppe. Die Adenomrate der Koloskopie lag bei 35,2% und die der KKE bei 11,2% [93]. Sie kann die Koloskopie also nicht ersetzen, dennoch wird, sowohl von dieser Studiengruppe als auch von der Europäischen Gesellschaft für Gastrointestinale Endoskopie die Kolonkapsel als non-invasive Alternative zur herkömmlichen Koloskopie empfohlen, da sie u.a. bedingt durch die Noninvasivität der Behandlung die Teilnahme an Vorsorgeprogrammen steigern kann.

In anderen multizentrischen Studien wird die Kapselmethode, wie bereits erwähnt, ebenfalls anhand einer Folgekoloskopie kontrolliert. Bei unserer Studie ist das Augenmerk auf die Akzeptanzrate gelegt worden, dennoch ist der durchschnittlich schlechtere Reinigungsgrad, bei uns mit „mittelmäßig“ gemessen, deutlich geworden. Die anderen Studien erhielten durchschnittliche Werte für den Reinigungsgrad von „gut“ bis „exzellent“ (auf einer unser entsprechenden 4-Werte-Skala). Die Qualität des Reinigungsgrades muss also mit der Vorbereitung der Patienten zusammenhängen. In einer der multizentrischen Studien wurden die Patienten in einem Termin vorab in die Darmreinigungsvorbereitung eingewiesen und erst am Tag der Kapseluntersuchung für 36 Stunden stationär aufgenommen [93]. Es fand somit während des letzten Teils der Vorbereitung eine strikte Überwachung der Flüssigkeitsaufnahme statt, ebenso wurden die Patienten während der Kapselpassage überwacht. Am folgenden Morgen wurde die Folgekoloskopie durchgeführt. Es zeigten sich deutlich bessere Ergebnisse für den Reinigungsgrad bei der Koloskopie am selben Patienten. Dies deutet darauf hin, dass die strikte Überwachung der Flüssigkeitsaufnahme den Reinigungsgrad bedeutend verbessert. Die Studiengruppe bestätigte die Erkenntnis von van Gossum [91], dass ein mittelmäßiger bis schlechter Reinigungsgrad die Sensitivität der Kamerakapsel für pathologische Befunde deutlich herabsetzt. Diese und ähnliche Studien von Spada [102] und Sacher-Huvelin [93] erhielten ebenfalls geringere Werte für Sensitivität und Spezifität bei mittelmäßigem Reinigungsgrad im Vergleich zu vorherigen positiveren Ergebnissen bei exzellentem Reinigungsgrad. Sie begründeten das unter anderem mit der nicht stationär überwachten Vorbereitung der Patienten. Unsere Studienteilnehmer wurden bei der Einnahme ebenfalls nicht überwacht. Dazu

ist im Praxisalltag keine Zeit und eine stationäre Aufnahme nicht indiziert. Vielleicht hätte eine stärkere Kontrolle und ausführlichere Schulung der Patienten bessere Reinigungsergebnisse erzielt und damit auch die Polypendetektionsrate erhöht, wie z.B. bei der Studie von Gerald Gay [103]. In dieser wurden vornehmlich exzellente Reinigungsergebnisse erzielt, nur 18,3% der Fälle wurden als ungenügend eingestuft. Bei uns waren es hingegen 47% mit mittelmäßiger bis ungenügender Darmreinigung. Das bietet zwar viel Verbesserungspotential, ist allerdings im Routine-Praxisbetrieb nur schwer umsetzbar.

2. Als weiterer Faktor kommt die Erfahrung der Untersucher hinzu. In unserer Studie wurden fünf Ärzte mit der Auswertung des Bildmaterials einbezogen. Alle hatten bis zum Eintritt in die Studie unterschiedliche Erfahrungen mit der Kapselendoskopie. Ein Kollege untersuchte regelmäßig mit der Kapsel, die anderen vier hatten zu Studienbeginn nur limitierte Erfahrungen. Es ist wahrscheinlich, dass das einen Einfluss auf die Detektionsrate der einzelnen Untersucher hatte. Die teilnehmenden Studienärzte erhielten eine kurze Schulung in die Bedienung der Software. In vergleichbaren Studien wurden erfahrenere Behandler und Auswertungszentren ausgewählt, das Bildmaterial zu beurteilen. In einer Studie aus Frankreich [91] unterzogen sich die Ärzte einem umfassenden Training. Es beinhaltete auch das Abschätzen der Größe und Lokalisation pathologischer Befunde. Nach ausreichend langer selbstständiger Trainingszeit wurde ein Test mit sechs Kolonkapsel-Videos absolviert. Es ist anzunehmen, dass ein so umfassend vorbereiteter Arzt, der sich zudem voll und ganz auf diese eine Aufgabe konzentrieren kann, wahrscheinlich weniger pathologische Funde übersieht, als ein Arzt im Praxisalltag ohne weitreichende Erfahrung auf diesem Gebiet, wie größtenteils unsere Projektärzte. Es fehlt im Praxisbetrieb unter Routinebedingungen für die Beurteilung des Bildmaterials oftmals Zeit im stressigen Alltag, sowohl für die Vorbereitung des Patienten inklusive Aufklärung und Begleitung des Trinkens der Vorbereitungsflüssigkeit, als auch für die Auswertung der Videos. Da sich kein niedergelassener Kollege im laufenden Betrieb eine Stunde Zeit für die Auswertung eines Videos nehmen kann, leidet darunter ggf. die Genauigkeit der Diagnostik. Polypen oder Adenome könnten übersehen werden, insbesondere wenn die Abspielgeschwindigkeit aus zeittechnischen Gründen heraufgesetzt wird. In den vergleichbaren Studien konnten unter idealen Studienkonditionen verständlicherweise weitaus bessere Ergebnisse erzielt werden als

in unserem Praxis-Routine-Konzept. Eine Limitation in der von uns durchgeführten Studie zur Beurteilung dieses Faktors liegt in der fehlenden Zeiterfassung der Kapselauswertung, wobei hierüber im Vergleich mit anderen Studien ebenfalls kaum Daten vorliegen. Eine Möglichkeit, um zumindest die Problematik der Diagnostik zu umgehen bestünde darin, die Videos zur Auswertung an ein Zentrum zu schicken, das sich auf diese Tätigkeit spezialisiert hat. Allerdings müsste geklärt werden, ob sich der finanzielle Aufwand lohnt und auch untersucht werden ob die Detektionsrate hierdurch tatsächlich gesteigert werden kann. Um die Reinigungsergebnisse zu optimieren, müsste man die Vorbereitung evtl. begleiten oder die Aufklärung noch gründlicher durchführen.

3. Bei 22 Patienten aus unserem Studienkollektiv wurde eine Folgekoloskopie durchgeführt. Es betraf 6 von insgesamt 15 inkompletten, unauffälligen Kapseln. In diesen 6 Sonderfällen, in denen die Patienten der Folgekoloskopie zustimmten, wurden bei 5 der 6 Patienten in der Kontrollkoloskopie insgesamt 10 Polypen (2 davon ≥ 6 mm) und hiervon histologisch 1 Adenom gefunden. Diese wurden allein mit der Kapselendoskopie nicht entdeckt. Die insgesamt 22 Kontrollkoloskopien ergaben 14 gefundene Adenome bei 8 von 22 Patienten, allerdings ist unklar, ob eben diese mit der vorherigen Kapselendoskopie schon hätten entdeckt werden können, da die mit der Kapselendoskopie gefundene Lokalisation von Polypen mittels Koloskopie nur schwierig zu verifizieren ist. Ein direkter Detektionsabgleich zwischen Kapselendoskopie und Koloskopie ist daher nur unzureichend möglich.
4. Dass sich nur 40% der Patienten mit inkompletter Kapsel einer Kontrollkoloskopie unterzogen mag daran gelegen haben, dass die Koloskopie nicht am selben Tag vorgenommen werden konnte, wie dies teilweise in o.g. Studiendesigns zur Untersuchung der Kolonkapsel organisiert wurde. Es musste ein weiterer Termin vereinbart werden und das doppelte Trinken der Vorbereitungsflüssigkeit sowie die Angst vor der Koloskopie könnten ein Grund für die fehlenden 60% zu der Kontrollkoloskopie sein. Dies wurde allerdings durch unsere Abfrage nicht erfasst. Die aufwendige und unangenehme Darmvorbereitung war für die meisten Patienten eine starke Belastung und würde sie davon abhalten, ein weiteres Mal die Kapselendoskopie als Vortest vor einer im Anschluss evtl. notwendigen Koloskopie zu wählen. Dies zeigt sich auch darin, dass nur 6% der folgekoloskopierten

Teilnehmer sich in Zukunft wieder primär für die Kapsel entscheiden würden. Es wäre also günstiger, wie in anderen vergleichenden Studien erfolgt [102-104], die Folgekoloskopie am selben oder darauffolgenden Tag durchzuführen. Doch wie kann man dieses „One-Stop-Shop“-Prinzip im Alltag umsetzen, wenn die Kapselendoskopie nicht gerade in einer Klinik stattfindet. Die Zeit, ein Kapselvideo auszulesen beträgt zwischen 30 und 60 Minuten, also länger, als eine Koloskopie durchzuführen. Die Praxen haben nicht die Kapazität, einen solchen Zeitaufwand zu betreiben. Man müsste speziell für diese Patienten ein anderes Vorsorgekonzept entwickeln.

Die Datenlage bei der Polypendetektionsrate in der Kapselgruppe war relativ enttäuschend, auch wenn es nicht das primäre Ziel der Studie war, Unterschiede bezüglich der Sensitivität der Methoden aufzuzeigen, da wir die Kapsel als primären Filter untersucht haben. Zunächst war es bemerkenswert, dass alle Kapselpatienten einwilligten, sich bei etwaigen positiven Befunden einer Koloskopie zu unterziehen. In der Gruppe der Patienten mit unvollständiger Koloskopie war der Anteil derer, die sich einer Folgekoloskopie unterzogen zwar geringer, aber immerhin noch relevant (40%). Die geringe Fallzahl mit insgesamt nur 22 Koloskopien nach Kapsel und die lückenhafte Dokumentation der Projektärzte in dieser Hinsicht lässt dennoch keine klare Aussage über Sensitivität und Spezifität zu. In den ersten Studien über Kolonkapselendoskopie mit anschließender Folgekoloskopie bei Patienten mit einer Indikation für eine Koloskopie lag die Sensitivität der Kapseluntersuchung zwischen 63% - 88% für signifikante Polypen ($\geq 6\text{mm}$ oder mehr als 3 Polypen $\geq 3\text{mm}$). Einweisung, Vorbereitung und Überwachung während der Untersuchung fanden vornehmlich stationär statt [88, 89, 91, 103, 105]. Die gefundenen Polypen aus der Koloskopiegruppe waren durchschnittlich kleiner als die aufgrund der Untersuchung mit der Kamerakapsel gefundenen. Das deutet schon auf eine geringere Sensitivität der Kapsel für kleine Polypen hin. Jedoch zeigte eine Studie aus der Schweiz unter Routinebedingungen eines Universitätskrankenhauses mit stationärer Durchführung der Untersuchung für signifikante Polypen ($> 5\text{mm}$) nur eine geringe Sensitivität von 50% im Vergleich zur Detektionsrate in der Koloskopie.

Die Kolonkapselvideos wurden in einem Dreischrittverfahren ausgewertet: zunächst im Quick View Mode (20 frames per second), im zweiten und dritten Schritt im verlangsamten Modus (8 frames per second). Um möglichst realistische Rahmenbedingungen zu schaffen, wurde das

Video einmalig ausgelesen, ein weiterer Untersucher überprüfte die detektierten Läsionen bezüglich Größe und Lokalisation [106]. In einer anderen Studie aus Frankreich betrug die Sensitivität für signifikante Polypen ($\geq 6\text{mm}$) und kolorektale Karzinome sogar nur 39% im Vergleich zur Detektionsrate in der Koloskopie [93]. Diese letzte Studie ist unserer bezüglich der Rahmenbedingungen am ähnlichsten. Es wurden Patienten mit durchschnittlichem Alter und Risiko ohne Vorerkrankung eingeladen und die Vorbereitung verlief größtenteils ambulant, wenn auch nicht am Tag der Untersuchung. Folglich ist es denkbar, dass unter reinen Routinebedingungen im Praxisalltag, wie in unserer Studie, die Sensitivität noch wesentlich geringer sein könnte. Die Sensitivität dieser Untersuchungsmethode müsste demnach erst verbessert werden, bevor die Kamerakapsel in das Darmkrebsvorsorgeprogramm fest aufgenommen werden kann. Mit der nach Durchführung unserer Studie entwickelten neuen Generation der Kamerakapsel scheint durch technische Verbesserungen (siehe Material & Methoden) eine erhöhte Detektionsrate möglich zu sein (PillcamColon II, Given Imaging Ltd., Yoqneam, Israel); erste Studien über diesen Kapseltyp zeigen vielversprechende Daten. Es mag erreichbar erscheinen, in der Zukunft weitere Generationen von Kamerakapseln zu entwickeln, die eine vergleichbare Sensitivität für Koloskopie und Kapsel bieten können.

II. Einladungseffekt und Akzeptanzrate

Die Idee der Studie war es, durch die Offerte einer non invasiven Untersuchungsmethode - der Kamerakapsel - die Akzeptanz für Dickdarmkrebsvorsorge in Deutschland zu erhöhen. Die Akzeptanzrate der Patienten war relativ gering (5,8%), obwohl unter Studienkonditionen mit Hilfe von Einladungen gearbeitet wurde. Jedoch liegt die jährliche Akzeptanzrate in Deutschland beim opportunistischen Screening Programm mit durchschnittlich 3% deutlich niedriger, im Studiengebiet sogar nur bei 1% (bei den BKK24-Versicherten im Studiengebiet). Das ergibt eine Steigerung der Akzeptanz um nahezu das sechsfache für das betreffende Gebiet. Wir fragten die Patienten, welcher Grund sie veranlasste, sich zur Vorsorge zu melden. Mehrfachnennungen waren möglich. Interessant war, dass aus der Datenerhebung hervorging, dass vor allem das Schreiben der BKK24 (82%) sowie das Bewusstsein hinsichtlich der Wichtigkeit der Vorsorge (72%) sie zu diesem Termin veranlasst haben. Die Offerte einer neuen Technik schlug nur mit 34% zu Buche. Dieser Umstand wurde nicht weiter untersucht, aber es zeigt, dass der Einladungseffekt einen signifikanten Einfluss

auf die Akzeptanzrate hat. Andererseits wurden nicht alle potentiellen Teilnehmer in der Studie erfasst. Auf die einzelnen Punkte wird im Folgenden eingegangen.

1. Nicht alle Interessierten wurden in unserer Datenerhebung erfasst. Wir verwerteten lediglich Daten von Patienten, die sich zumindest einem Gespräch mit einem der 4 Projektärzte unterzogen und die Fragebögen diesbezüglich ausgefüllt und abgegeben haben. Wie viele Patienten sich auf die Einladung hin bei den Praxen gemeldet, einen Termin für ein Informationsgespräch vereinbart und vielleicht nicht wahrgenommen haben oder am Tresen gescheitert sind, wurde nicht berücksichtigt.

Allein 35 Personen konnten aus Datenschutzgründen nicht als Studienteilnehmer gewertet werden, die einen Einladungsbrief erhalten hatten, eine Vorsorgekoloskopie außerhalb des Projektes vornehmen ließen, aber keine Reaktion auf die Einladung zeigten, oder Informationen von einem der Projektärzte einforderten. Ihre individuellen Daten konnten nicht verwertet werden. Wir haben daher entschieden, diese 35 Personen nicht zur spontanen Akzeptanzrate zuzurechnen. Natürlich hätte dies einen sehr viel stärkeren Anstieg der Teilnahme in der Koloskopiegruppe geführt und die Bedeutung eines Einladungsverfahrens unterstrichen. Die Akzeptanzrate wäre in diesem Fall auf 8,5% statt auf 5,8% gestiegen.

2. Aus den Daten vor dem Informationsgespräch mit einem der Projektärzte geht hervor, aus welcher Motivation heraus die Probanden sich für die Vorsorgeuntersuchung entschieden haben. Es war seltener das technische Interesse oder das kostenlose Angebot an einer neuen, nichtinvasiven Untersuchungsmethode, sondern das Interesse, bzw. die Motivation wurde am meisten durch die verschickte Einladung geweckt. Dass die Entscheidung später mit der Hauptbegründung ´es klinge angenehmer` auf die Untersuchung mittels Kapselendoskopie fiel, hatte mit der grundlegenden Entscheidung, überhaupt eine Vorsorgeuntersuchung vornehmen zu lassen, wahrscheinlich wenig zu tun. In der Literatur sind zwar keine Studien über den direkten Vergleich spontaner und eingeladener Akzeptanzrate beschrieben, da die spontane Akzeptanz der Bevölkerung für eine bestimmte Untersuchung außerhalb eines Vorsorgeprogramms schwer festzustellen ist. Unsere Datenerhebung bestätigt aber die Annahme, dass der reine Einladungseffekt sehr wirksam bei der Teilnahmerate für Dickdarmkrebsvorsorge eingesetzt werden könnte. Verschiedene internationale Studien kommen auf das gleiche Ergebnis. In einer australischen Studie wurden verschiedene Einladungsmodelle untersucht. Es wurde herausgefunden, dass

eine vorherige Benachrichtigung mit darauffolgender Einladung und Informationsbroschüren mit Abstand die beste Akzeptanz in der Bevölkerung ergibt. Es wurden Akzeptanzraten von 48,3% erzielt, im Vergleich zu 39,7% bei der Kontrollgruppe [107]. Weder die explizite Aufklärung über Risiken des Darmkrebs, noch prominente Befürworter konnten sich signifikant von der Kontrollgruppe absetzen. Die Vorankündigung gibt dabei einen Denkanstoß und bildet eine Stufe in den '6 Stages of Change': 1. Prekontemplation, 2. Kontemplation, 3. Vorbereitung, 4. Aktion, 5. Betreuung, 6. Abschluss [108]. Eine Studie aus den Niederlanden untersuchte ebenfalls die Akzeptanzrate in Bezug auf Vorankündigungsbriefe. Sie schickten ebenfalls eine Erinnerung an alle Patienten, die nach 6 Wochen keine Rückmeldung zeigten. Auch hier zeigte die Gruppe der Empfänger der Vorankündigungsbriefe eine höhere Akzeptanz (57,8% versus 51,5%). Die Teilnahmerate stieg nach dem Erinnerungsschreiben bei beiden Gruppen an, wenn auch die Kontrollgruppe ohne Vorankündigungsschreiben eine geringere Teilnahme verbuchte (64,4% versus 61,1%) [109]. Es konnte nicht differenziert werden, ob gezielt eingesetzte Erinnerungsbriefe oder Vorankündigungen die Akzeptanz in der Bevölkerung effektiver steigern. Australische Forscher stellten fest, dass die Akzeptanz nach der ersten Erinnerung um 17,8%, nach der zweiten um 7,5% steigen kann [110]. Eine kanadische Studie befasste sich mit verschiedenen Einladungsbriefen inklusive FOBT-Kit und Hausarztschreiben, wobei die Reaktion der Probanden auf verschiedene Einladungen untersucht wurde. Am besten schnitt ein knapper Brief vom betreffenden Hausarzt mit darauffolgendem FOBT-Kit ab [111]. Die Probanden empfanden die persönliche Note und das knappe, überschaubare Informationsmaterial am ansprechendsten. Mit dem zeitlich versetzten FOBT-Kit Versand wurde dem Probanden etwas Bedenkzeit eingeräumt und er wurde mental auf die Vorsorgeuntersuchung vorbereitet.

Wir verschickten weder vorangehendes Informationsmaterial, noch wurden Erinnerungen an die 1.996 Personen geschickt, die sich beim ersten Aufruf nicht meldeten. Damit hätte unsere Akzeptanzrate vielleicht noch deutlich gesteigert werden können. Dieses Phänomen müsste in weiteren Studien genauer untersucht werden.

III. Studienprotokoll

Gewisse Aspekte des Studienprotokolls hätten retrospektiv betrachtet optimiert werden können, da nicht alle Patienten erfasst oder durch optimierte Prozesse ein anderes Studienergebnis hätte erzielt werden können.

Diese Aspekte sollen jetzt noch einmal zusammenfassend beleuchtet werden.

1. 2.150 Patienten erhielten eine Einladung zur Vorsorgeuntersuchung mit der Aufforderung, bei Interesse bei einem der vier angegebenen Projektärzte einen Termin für ein Informationsgespräch zu vereinbaren. Die Einrichtung einer zentralen Erfassungsstelle der interessierten Patienten kam leider nicht in Betracht, da dies einen zu großen organisatorischen und finanziellen Aufwand bedeutet hätte. Daher lässt sich bedauerlicherweise die Zahl der Anrufer und somit potenziellen Interessenten nicht ermitteln. In den teilnehmenden Praxen wurden nur die Teilnehmer in die Studie aufgenommen und somit auch dokumentiert, die an einem Informationsgespräch teilgenommen hatten. Auch wurde durch die BKK24 keine Vorauswahl bezüglich der angeschriebenen Patienten getroffen, so dass die Zahl der Patienten, die sich erst kürzlich einer Koloskopie unterzogen hatten, und dadurch bedingt kein Interesse an einer zusätzlichen Vorsorgeuntersuchung bestand, nicht bekannt ist. Ferner wurde auch die Anzahl der Patienten, die einen Termin für ein Informationsgespräch vereinbart hatten, diesen aber nicht wahrnahmen, nicht ermittelt. Auch ist uns bekannt, dass 35 der angeschriebenen Patienten eine Koloskopie bei einer Praxis außerhalb der Studie vornehmen ließen. Eine zentrale Annahmestelle, die alle eingehenden Anrufe zu einem Projekt annimmt, die Probanden initial berät, vorsortiert und eine Terminkoordination vornimmt, hätte eine bessere Übersicht über alle Interessenten und ggf. auch eine bessere Teilnehmerrate erbracht.

2. Der zeitliche Ablauf der Folgeuntersuchungen war ebenfalls problematisch. Bei Bedarf einer Folgekoloskopie konnte diese in der Regel nicht am selben Tag vorgenommen werden, es musste somit ein weiterer Termin vereinbart werden. Dies bedeutete für die Patienten, sich einen weiteren Tag frei zu nehmen und ein zweites Mal auf die Untersuchung vorzubereiten.

Das Trinken der Vorbereitungsflüssigkeit wurde von den Probanden als unangenehmster Aspekt der Untersuchung bewertet. Gerade ältere Patienten empfanden das Trinken der großen Menge Flüssigkeit und den Verzicht auf Nahrung

als äußerst belastend. Dementsprechend war die Doppelbelastung durch die zweifache Vorbereitung ein Punkt, den die Patienten bei Nachfolgeuntersuchungen stark kritisierten. Wie die Organisation von Kolonkapseluntersuchung mit anschließender Auswertung und dann noch evtl. anschließender Koloskopie im Rahmen derselben Darmvorbereitung überhaupt möglich ist, bleibt zu klären.

3. Die Durchführung der Studie mit niedergelassenen Gastroenterologen war dem Anspruch geschuldet, möglichst reale Bedingungen für die Untersuchung zu schaffen. Mit der Real-Life-Studie sollten die Bedingungen des Praxisalltags mit der damit verbundenen zeitlichen Belastung der Projektärzte und des durchführenden Personals abgebildet werden. Im laufenden Betrieb ist die Umsetzung einer Studie wie unserer, mit zeitlich aufwendiger Dokumentation und Auswertung der Kapselendoskopievideos, zeitlich schwer umzusetzen. Dies führte z.B. zu einer lückenhaften Dokumentation der Größe, Lokalisation und Anzahl von pathologischen und nicht pathologischen Befunden. Auch ist nicht konsequent nach jeder unvollständig ausgeführten KKE eine Koloskopie vorgenommen worden. Ferner fehlten vereinzelt Fragebögen aus einer Patientenserie oder die vorhandenen waren nicht vollständig ausgefüllt. Größtenteils konnten diese zwar nachgereicht werden, dennoch lässt sich eine ungewisse Dunkelziffer an Patienten und Dokumentationsqualität, die in dieser undurchsichtigen Mischung aus Zeit- und Personalmangel untergegangen sind, nicht ausschließen.

Wie schon im Vorfeld erwähnt, wurde eine ausführliche Schulung der Ärzte und insbesondere der Angestellten nicht im wünschenswerten Maße vorgenommen. Andere große multizentrische Studien, die an Kliniken mit entsprechend geschultem und dafür abgestellten Personal inklusive einer Study Nurse vorgenommen wurden, hatten zwar sicherlich eine bessere Kontrolle über Ablauf und Dokumentation, jedoch können diese nicht als Real-Life Studien bezeichnet werden. Die erzielten Ergebnisse spiegeln dann nicht die Realität des Patienten wieder, der üblicherweise berufstätig ist und für den die erforderliche Vorbereitungszeit ein Hemmnis darstellt und auch im Praxisalltag keine Betreuung beim Trinken der Flüssigkeit erfährt.

E. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie zeigt, dass die Akzeptanzrate in Bezug auf Dickdarmkrebsvorsorgeprogramme in der Bevölkerung durch das Angebot alternativer Verfahren wie der Kapselendoskopie und durch Einladungsschreiben erhöht werden kann. Diese interessanten neuen Ergebnisse in Bezug auf die Akzeptanzrate, sowie das Leistungsspektrum der Kapselendoskopie als Screening-Option in der täglichen Routine, kann die Grundlage für eine Modifikation des derzeitigen Vorsorgeprogramms und natürlich für weitere Studien sein. Bei den sekundären Studienzielen zeigte sich eine unterdurchschnittliche Polypendetektionsrate in der Kapselendoskopiegruppe. Dies könnte durch eine ebenfalls unterdurchschnittliche Qualität der Dickdarmlavage, aber auch durch die „Real-Life-Bedingungen“ der Studie mit Durchführung und Auswertung der Kapselendoskopien in einer Routine-Gastroenterologie-Praxis bedingt sein.

Generell sollte jedoch die Sensitivität der Kapselmethode gesteigert werden, was realistisch erscheint in Anbetracht der neuen, technisch verbesserten Kamerakapsel PillCam COLON 2, die nach Durchführung unserer Studie entwickelt wurde.

F. Literaturverzeichnis

1. Jemal, A., et al., Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*, 2007. 57(1):p. 43-66.
2. Ferlay, J., et al., Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*, 2007. 18(3):p. 581-92.
3. Fleshner, P., G. Slater, and A.H. Aufses, Jr., Age and sex distribution of patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 1989. 32(2):p. 107-11.
4. Sant, M., et al., Comparisons of colon-cancer survival among European countries: The Eurocare Study. *Int J Cancer*, 1995. 63(1):p. 43-8.
5. Wittekind, C. and B. Oberschmid, [Gastrointestinal tumors : New N classification of the UICC]. *Chirurg*. 81(2):p. 95-8; 100-2.
6. Tannapfel, A. and C. Wittekind, [The current TNM system for gastrointestinal tumors part II]. *Pathologe*. 31(5):p. 348-52.
7. Reinacher-Schick, A., M. Pohl, and W. Schmiegel, [Chemotherapy of colorectal cancer]. *Internist (Berl)*, 2009. 50(11):p. 1239-52.
8. Vogelstein, B., et al., Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*, 1988. 319(9):p. 525-32.
9. Young, G.P., Rozen P, Levin B ed. How does colorectal cancer develop? *Colorectal Cancer in Clinical Practice: Prevention, Early Detection, and Management*, ed. Y.G. Rozen P, Levin B et al. 2002, Martin Dunitz: London, UK. pp 23-37.
10. Muto, T., H.J. Bussey, and B.C. Morson, The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer*, 1975. 36(6):p. 2251-70.
11. Winawer, S.J., et al., Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*, 1993. 329(27):p. 1977-81.
12. Winawer, S.J., et al., Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*, 1997. 112(2):p. 594-642.
13. Weitz, J.e.a., Colorectal Cancer. 2005: *Lancet* 365. 153-165.
14. O'Brien, M.J., et al., The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology*, 1990. 98(2):p. 371-9.
15. Winawer, S.J., et al., Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*, 2006. 56(3):p. 143-59; quiz 184-5.
16. Laiyemo, A.O., et al., Postpolypectomy colonoscopy surveillance guidelines: predictive accuracy for advanced adenoma at 4 years. *Ann Intern Med*, 2008. 148(6):p. 419-26.
17. Fearon, E.R. and B. Vogelstein, A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 1990. 61(5):p. 759-67.
18. Winawer, S.J., et al., The National Polyp Study. *Eur J Cancer Prev*, 1993. 2 Suppl 2: p. 83-7.
19. Robert H. Fletcher, M., MSc. Screening for colorectal cancer : Strategies in patients at average risk. 2009 9.02.2009 [cited 2009].
20. Bronner, C.E., et al., Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature*, 1994. 368(6468):p. 258-61.
21. Fishel, R., et al., The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell*, 1993. 75(5):p. 1027-38.
22. Trojan, J., J. Raedle, and S. Zeuzem, [Pathogenetic germ-line mutation in patients with hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (HNPCC)]. *Z Gastroenterol*, 1999. 37(4):p. 321-4.
23. <http://www.medizinische-genetik.de/index.php?id=241>. [cited].
24. Locker, G.Y., et al., ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol*, 2006. 24(33):p. 5313-27.

25. Schmiegel, W., et al., [Colorectal carcinoma: prevention and early detection in an asymptomatic population--prevention in patients at risk--endoscopic diagnosis, therapy and after-care of polyps and carcinomas. German Society of Digestive and Metabolic Diseases/Study Group for Gastrointestinal Oncology]. *Z Gastroenterol*, 2000. 38(1):p. 49-75.
26. Leach, F.S., et al., Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell*, 1993. 75(6):p. 1215-25.
27. Kolble, K., et al., Microsatellite alterations in serum DNA of patients with colorectal cancer. *Lab Invest*, 1999. 79(9):p. 1145-50.
28. Aaltonen, L.A., et al., Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science*, 1993. 260(5109):p. 812-6.
29. Ionov, Y., et al., Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature*, 1993. 363(6429):p. 558-61.
30. Kullmann, F., et al., [Microsatellite instability--a new aspects in genetics and molecular biology of hereditary nonpolyposis and sporadic colorectal tumors]. *Z Gastroenterol*, 1996. 34(12):p. 813-22.
31. Thibodeau, S.N., et al., Altered expression of hMSH2 and hMLH1 in tumors with microsatellite instability and genetic alterations in mismatch repair genes. *Cancer Res*, 1996. 56(21):p. 4836-40.
32. Miyoshi, Y., et al., Germ-line mutations of the APC gene in 53 familial adenomatous polyposis patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992. 89(10):p. 4452-6.
33. Powell, S.M., et al., APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. *Nature*, 1992. 359(6392):p. 235-7.
34. Kinzler, K.W., et al., Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science*, 1991. 253(5020):p. 661-5.
35. Groden, J., et al., Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell*, 1991. 66(3):p. 589-600.
36. Jawad, N., N. Direkze, and S.J. Leedham, Inflammatory bowel disease and colon cancer. *Recent Results Cancer Res*. 185: p. 99-115.
37. Pohl, C., A. Hombach, and W. Kruis, Chronic inflammatory bowel disease and cancer. *Hepatogastroenterology*, 2000. 47(31):p. 57-70.
38. Jess, T., et al., Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol*, 2005. 100(12):p. 2724-9.
39. Soetikno, R.M., et al., Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*, 2002. 56(1):p. 48-54.
40. Pawa, N., T. Arulampalam, and J.D. Norton, Screening for colorectal cancer: established and emerging modalities. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 8(12):p. 711-22.
41. Pox, C., Colon cancer screening: which non-invasive filter tests? *Dig Dis*. 29 Suppl 1: p. 56-9.
42. Faivre, J., et al., Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology*, 2004. 126(7):p. 1674-80.
43. Lindholm, E., H. Brevinge, and E. Haglund, Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg*, 2008. 95(8):p. 1029-36.
44. Scholefield, J.H., et al., Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut*, 2002. 50(6):p. 840-4.
45. Jorgensen, O.D., O. Kronborg, and C. Fenger, A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut*, 2002. 50(1):p. 29-32.
46. Kronborg, O., et al., Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet*, 1996. 348(9040):p. 1467-71.
47. Mandel, J.S., et al., Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med*, 1993. 328(19):p. 1365-71.

48. Anderson, G.D., T.R. Yuellig, and R.E. Krone, Jr., An investigation into the effects of oral iron supplementation on in vivo Hemoccult stool testing. *Am J Gastroenterol*, 1990. 85(5): p. 558-61.
49. Coles, E.F. and E.C. Starnes, Use of HemoQuant assays to assess the effect of oral iron preparations on stool hemoccult tests. *Am J Gastroenterol*, 1991. 86(10):p. 1442-4.
50. McDonnell, W.M., et al., Effect of iron on the guaiac reaction. *Gastroenterology*, 1989. 96(1): p. 74-8.
51. Pignone, M., et al., Meta-analysis of dietary restriction during fecal occult blood testing. *Eff Clin Pract*, 2001. 4(4):p. 150-6.
52. Grazzini, G., et al., Influence of seasonal variations in ambient temperatures on performance of immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer screening: observational study from the Florence district. *Gut*. 59(11): p. 1511-5.
53. Morikawa, T., et al., A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology*, 2005. 129(2): p. 422-8.
54. van Rossum, L.G., et al., Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology*, 2008. 135(1): p. 82-90.
55. Hol, L., et al., Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut*. 59(1): p. 62-8.
56. Hundt, S., U. Haug, and H. Brenner, Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. *Ann Intern Med*, 2009. 150(3): p. 162-9.
57. Ahlquist, D.A., et al., Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Ann Intern Med*, 2008. 149(7): p. 441-50, W81.
58. Allison, J.E., et al., A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*, 1996. 334(3):p. 155-9.
59. Calistri, D., et al., Fecal multiple molecular tests to detect colorectal cancer in stool. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2003. 1(5): p. 377-83.
60. Dong, S.M., et al., Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets. *J Natl Cancer Inst*, 2001. 93(11):p. 858-65.
61. Lenhard, K., et al., Analysis of promoter methylation in stool: a novel method for the detection of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005. 3(2): p. 142-9.
62. Levin, B., Molecular screening testing for colorectal cancer. *Clin Cancer Res*, 2006. 12(17): p. 5014-7.
63. Imperiale, T.F., et al., Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med*, 2004. 351(26):p. 2704-14.
64. Haug, U., S. Hundt, and H. Brenner, Sensitivity and specificity of faecal tumour M2 pyruvate kinase for detection of colorectal adenomas in a large screening study. *Br J Cancer*, 2008. 99(1):p. 133-5.
65. Winawer, S.J., et al., A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med*, 2000. 342(24):p. 1766-72.
66. Toma, J., et al., Rates of new or missed colorectal cancer after barium enema and their risk factors: a population-based study. *Am J Gastroenterol*, 2008. 103(12):p. 3142-8.
67. Levin, B., et al., Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology*, 2008. 134(5):p. 1570-95.
68. Morrin, M.M. and J.T. LaMont, Screening virtual colonoscopy--ready for prime time? *N Engl J Med*, 2003. 349(23): p. 2261-4.
69. Johnson, C.D., et al., Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med*, 2008. 359(12):p. 1207-17.

70. Mulhall, B.P., G.R. Veerappan, and J.L. Jackson, Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med*, 2005. 142(8): p. 635-50.
71. Lauenstein, T.C. and J.F. Debatin, Magnetic resonance colonography with fecal tagging: an innovative approach without bowel cleansing. *Top Magn Reson Imaging*, 2002. 13(6): p. 435-44.
72. Ajaj, W., et al., MR colonography for the assessment of colonic anastomoses. *J Magn Reson Imaging*, 2006. 24(1): p. 101-7.
73. Ajaj, W. and M. Goyen, MR imaging of the colon: "technique, indications, results and limitations". *Eur J Radiol*, 2007. 61(3): p. 415-23.
74. Hartmann, D., et al., Colorectal polyps: detection with dark-lumen MR colonography versus conventional colonoscopy. *Radiology*, 2006. 238(1): p. 143-9.
75. Bielen, D.J., et al., Clinical validation of high-resolution fast spin-echo MR colonography after colon distention with air. *J Magn Reson Imaging*, 2005. 22(3): p. 400-5.
76. Haykir, R., et al., Detection of colonic masses with MR colonography. *Turk J Gastroenterol*, 2006. 17(3): p. 191-7.
77. Luboldt, W., et al., Colonic masses: detection with MR colonography. *Radiology*, 2000. 216(2): p. 383-8.
78. Schmiegel, W., ed. S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“. Ergebnisse evidenzbasierter Konsensuskonferenzen am 6./7. Februar 2004 und am 8./9. Juni 2007. Vol. 46. 2008, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart. 1-73.
79. Lieberman, D.A. and D.G. Weiss, One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med*, 2001. 345(8): p. 555-60.
80. Gatto, N.M., et al., Risk of perforation after colonoscopy and sigmoidoscopy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst*, 2003. 95(3): p. 230-6.
81. Iqbal, C.W., et al., Surgical management and outcomes of 165 colonoscopic perforations from a single institution. *Arch Surg*, 2008. 143(7): p. 701-6; discussion 706-7.
82. Levin, T.R., et al., Complications of colonoscopy in an integrated health care delivery system. *Ann Intern Med*, 2006. 145(12): p. 880-6.
83. Rabeneck, L., et al., Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. *Gastroenterology*, 2008. 135(6): p. 1899-1906, 1906 e1.
84. Riemann, J.F., Colonoscopy screening: status in Europe. *Dig Dis*. 29 Suppl 1: p. 53-5.
85. Schoenfeld, P., et al., Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med*, 2005. 352(20): p. 2061-8.
86. Walsh, J.M. and J.P. Terdiman, Colorectal cancer screening: scientific review. *JAMA*, 2003. 289(10): p. 1288-96.
87. Nakamura, T. and A. Terano, Capsule endoscopy: past, present, and future. *J Gastroenterol*, 2008. 43(2): p. 93-9.
88. Eliakim, R., et al., Evaluation of the PillCam Colon capsule in the detection of colonic pathology: results of the first multicenter, prospective, comparative study. *Endoscopy*, 2006. 38(10): p. 963-70.
89. Schoofs, N., J. Deviere, and A. Van Gossum, PillCam colon capsule endoscopy compared with colonoscopy for colorectal tumor diagnosis: a prospective pilot study. *Endoscopy*, 2006. 38(10): p. 971-7.
90. Eliakim, R., et al., Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy. *Endoscopy*, 2009. 41(12): p. 1026-31.
91. Van Gossum, A., et al., Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *N Engl J Med*, 2009. 361(3): p. 264-70.
92. Pilz, J.B., et al., Colon Capsule Endoscopy compared to Conventional Colonoscopy under routine screening conditions. *BMC Gastroenterol*. 10: p. 66.
93. Sacher-Huvelin, S., et al., Colon capsule endoscopy vs. colonoscopy in patients at average or increased risk of colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 32(9): p. 1145-53.

94. Rokkas, T., et al., A meta-analysis evaluating the accuracy of colon capsule endoscopy in detecting colon polyps. *Gastrointest Endosc.* 71(4):p. 792-8.
95. Spada, C., et al., Meta-analysis shows colon capsule endoscopy is effective in detecting colorectal polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 8(6): p. 516-22.
96. Spada, C., et al., Accuracy and safety of second-generation PillCam COLON capsule for colorectal polyp detection. *Therap Adv Gastroenterol.* 5(3):p. 173-8.
97. Spada, C., et al., Second-generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 74(3): p. 581-589e1.
98. Brenner, H., L. Altenhofen, and M. Hoffmeister, Eight years of colonoscopic bowel cancer screening in Germany: initial findings and projections. *Dtsch Arztebl Int.* 107(43): p. 753-9.
99. Brenner, H., et al., Expected reduction of colorectal cancer incidence within 8 years after introduction of the German screening colonoscopy programme: estimates based on 1,875,708 screening colonoscopies. *Eur J Cancer,* 2009. 45(11): p. 2027-33.
100. Brenner, H., et al., Reduced Risk of Colorectal Cancer up to 10 y After Screening, Surveillance, or Diagnostic Colonoscopy. *Gastroenterology.*
101. Heitman, S.J., et al., Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol,* 2009. 7(12):p. 1272-8.
102. Spada, C., et al., Pillcam Colon endoscopy for colon exploration: a single centre Italian experience. *Gastrointest Endosc,* 2010: p. 71:Ab203.
103. Gay, G., et al., Could the colonic capsule PillCam Colon be clinically useful for selecting patients who deserve a complete colonoscopy?: results of clinical comparison with colonoscopy in the perspective of colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol.* 105(5): p. 1076-86.
104. Sieg, A., K. Friedrich, and U. Sieg, Is PillCam COLON capsule endoscopy ready for colorectal cancer screening? A prospective feasibility study in a community gastroenterology practice. *Am J Gastroenterol,* 2009. 104(4):p. 848-54.
105. Spada, C., et al., PillCam colon capsule endoscopy: a prospective, randomized trial comparing two regimens of preparation. *J Clin Gastroenterol.* 45(2): p. 119-24.
106. Pilz, J.B., et al., Colon Capsule Endoscopy compared to Conventional Colonoscopy under routine screening conditions. *BMC Gastroenterol,* 2010. 10:p. 66.
107. Cole, S.R., et al., An advance notification letter increases participation in colorectal cancer screening. *J Med Screen,* 2007. 14(2):p. 73-5.
108. Prochaska, J.O. and W.F. Velicer, The transtheoretical model of health behavior change. *Am J Health Promot,* 1997. 12(1):p. 38-48.
109. van Roon, A.H., et al., Advance notification letters increase adherence in colorectal cancer screening: a population-based randomized trial. *Prev Med.* 52(6): p. 448-51.
110. King, J., et al., Colorectal cancer screening: optimal compliance with postal faecal occult blood test. *Aust NZ J Surg,* 1992. 62(9):p. 714-9.
111. Tinmouth, J., et al., A qualitative evaluation of strategies to increase colorectal cancer screening uptake. *Can Fam Physician.* 57(1): p. e7-15.

G. Abkürzungsverzeichnis

APC	Adenomatouspolyposis coli-Protein CED Chronisch entzündliche Darmerkrankung CI Konfidenzintervall
CT	Computer Tomographie
DCBE	Double Contrast Barium Enema
DCC	Deleted in colorectal carcinoma
FAP	Familiäre Adenomatöse Polyposis
FOBT	Fäkaler okkultes Bluttest
HNPCC	Hereditäre Nicht Polypöse Kolonkarzinom
iFOBT	immunchemischer fäkaler okkultes Bluttest
KKE	Kolonkapselendoskopie
KKH	Kreis Krankenhaus
KRK	Kolorektales Karzinom
LGIN	Low grade intraepitheliale Neoplasie
LOH	Loss of Heterozygosity
M2-PK	M2-Pyruvatkinase
MRT	Magnetresonanztomographie
PEG	Polyethylenglycol
UICC	Union internationale contre le cancer
VSK	Vorsorgekoloskopie

H. Anhänge

I. Gutachten der Ethikkommission

International Medical & Dental
Ethics Commission GmbH



Sharing responsibility
for good clinical
practice

Gutachten

Titel der Studie: Untersuchung der Akzeptanz der Kolon
Kapselendoskopie (KKE) zur Darmkrebsvorsorge als
primärer Filter für die Koloskopie

Medizin-
produkt: Given® Plattform System

Protokoll: Version 3 vom 10. März 2009

Sponsor: Given Imaging Ltd.
New Industrial Park
P.O. Box 258
Yoqneam 20692 / Israel

Studienleiter: Prof. Dr. med. Thomas Rösch / Tel.: 040 42803 3424

Datum des
Gutachtens: 31. März 2009 (ab 19:15 bei IMDEC)

Die International Medical & Dental Ethics Commission (IMDEC) ist
beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und bei der
„Office of Human Research Protections of the U.S. Department of Health
and Human Services“ (IRB00002522) registriert.

Nach sorgfältiger Abwägung und unter besonderer Berücksichtigung der
IHC Guidelines for Good Clinical Practice und anderer nationalen und
internationalen Richtlinien (**insbesondere der Bestimmungen in § 20
Abs. 8 Satz 1 MPG**) sind die teilnehmenden Mitglieder der IMDEC in
ihrem Gutachten zum obengenannten Studienprotokoll zu folgendem
Ergebnis gekommen:

- zustimmende Stellungnahme
 zustimmende Stellungnahme mit Auflagen
 ablehnende Stellungnahme
 Entscheidung vertagt

Dr. med. Markus Jäggle (Vorsitzender der Kommission)

Maria-Theresia-Str. 2
79102 Freiburg
Germany

tel. +49-761-2024756
fax+49-761-2024757
imdec@t-online.de
www.imdec.org

IMDEC GmbH
Geschäftsführer
Dennis Cole
Handelsregister
beim Amtsgericht
Freiburg im Breisgau
HRB 5865

International Medical & Dental
Ethics Commission GmbH

The logo for imdec, consisting of the lowercase letters 'imdec' in a white, sans-serif font, set against a dark green rectangular background.

Sharing responsibility
for good clinical
practice

3. Auf dem Fragebogen (Seite 14 von 21 des Protokolls), der nach dem Gespräch mit dem Facharzt auszufüllen ist, sind entweder die persönlichen Angaben der Probanden nicht zu erfragen oder ein Grund zu nennen, warum an dieser Stelle die persönlichen Daten abgefragt werden.
4. In der Patienteninformation ist aufzunehmen, wie groß genau die Kapsel ist.

Hinweis:

Das Votum gilt nur für die Studie ohne Nachbefragung.

Maria-Theresia-Str. 2
79102 Freiburg
Germany

tel. +49-761-2024756
fax+49-761-2024757
imdec@t-online.de
www.imdec.org

IMDEC GmbH
Geschäftsführer
Dennis Cole
Handelsregister
beim Amtsgericht
Freiburg im Breisgau
HRB 5865

International Medical & Dental
Ethics Commission GmbH



Sharing responsibility
for good clinical
practice

Titel der Studie: Untersuchung der Akzeptanz der Kolon
Kapselendoskopie (KKE) zur Darmkrebsvorsorge als
primärer Filter für die Koloskopie

Medizin-
produkt: Given® Plattform System

Protokoll: Version 3 vom 10. März 2009

Sponsor: Given Imaging Ltd.
New Industrial Park
P.O. Box 258
Yoqneam 20692 / Israel

Studienleiter: Prof. Dr. med. Thomas Rösch / Tel.: 040 42803 3424

Datum des
Gutachtens: 31. März 2009 (ab 19:15 bei IMDEC)

Anwesende Mitglieder

Ulrike Schwarz, Rechtsanwältin

Maria-Theresia-Str. 2
79102 Freiburg
Germany

tel. +49-761-2024756
fax+49-761-2024757
imdec@t-online.de
www.imdec.org

Dr. med. Markus Jägle, Zahnarzt, Facharzt für Mund- Kiefer- und
Gesichtschirurgie

Dr. med. Beffina Kraaz-Szczeponik, Fachärztin für Innere Medizin

Dr. med. univ. Christian Thomas, Arzt

Holger Schaal, Diplom-Pädagoge

IMDEC GmbH
Geschäftsführer
Dennis Cole
Handelsregister
beim Amtsgericht
Freiburg im Breisgau
HRB 5865

II. Leitfaden Aufklärungsprotokoll

Leitfaden für das Beratungsgespräch

(Anlage 5 zum Vertrag über die Integrierte Versorgung nach §§ 140 a ff SGB V Darmkrebsvorsorge-Screening mit Hilfe der PillCam Colon; Bezug: § 3 Abs. 4 des Vertrages)

Das Beratungsgespräch wird von einem der an o. g. Vertrag beteiligten ärztlichen Leistungserbringer mit dem Vorsorgepatienten geführt.

Das Beratungsgespräch muss ergebnisoffen sein. Es soll den Vorsorgepatienten in die Lage versetzen, selbst zu entscheiden,

- welche Art der Vorsorgedarmspiegelung oder
- ob gar keine Vorsorgedarmspiegelung angewendet werden soll.

Dem Vorsorgepatienten werden beide zur Auswahl stehenden Methoden der Darmspiegelung mit ihren jeweiligen Besonderheiten und methodenimmanenten Vorteilen, Nachteilen, Risiken und Komplikationsmöglichkeiten neutral in dem Patienten verständlicher Form erläutert.

Sowohl für die Kapselendoskopie, als auch für die Koloskopie muss eine Vorbereitung (Spülung) des Darms erfolgen. Eine aussagekräftige Untersuchung ist nur nach gründlicher Darmvorbereitung möglich. Hier besteht zwischen beiden Untersuchungen kein Unterschied, allerdings müssen bei der Kapsel zur Beschleunigung der Darmpassage noch zusätzliche Laxativa und Prokinetika eingenommen werden, die möglicherweise Nebenwirkungen nach sich ziehen.

Die Untersuchung selbst:

Vorbereitung auf die Untersuchung

Grundvoraussetzung für die Koloskopie ist eine Vorbereitung (Spülung) des Kolons mit 3 Litern einer Vorbereitungslösung

Herkömmliche Darmspiegelung

Es wird eine leichte Betäubung vorgenommen durch eine Spritze in die Vene. Am Untersuchungstag ist deshalb Ihr Reaktionsvermögen eingeschränkt, und Sie sind nicht verkehrstüchtig und nicht geschäftsfähig.

Komplikationsrisiko der herkömmlichen Darmspiegelung:

Die Untersuchung kann mit mehr oder weniger starken Schmerzen verbunden sein. Das Komplikationsrisiko einer herkömmlichen Darmspiegelung liegt bei 1 bis 2 %. Schleimhautverletzung, Blutung, Darmdurchbruch sind selten, aber möglich. In diesen Fällen kann eine Operation notwendig werden, die mit einem stationären Krankenhausaufenthalt verbunden wäre.

Aussagekraft der herkömmlichen Darmspiegelung:

Die herkömmliche Darmspiegelung hat eine hohe Aussagekraft. Kleinere Befunde können der Darstellung entgehen, sind für Sie in der Regel aber auch unbedeutend.

Weitere Besonderheiten:

Sollten bei der herkömmlichen Darmspiegelung krankhafte Befunde gesehen werden, können gleich während dieser Untersuchung Gewebeproben entnommen oder Polypen entfernt werden.

Vorbereitung auf die Untersuchung

Grundvoraussetzung für die Koloskopie ist eine Vorbereitung (Spülung) des Kolons mit 3 Litern einer Vorbereitungslösung

Darmspiegelung mit der Kamerakapsel

Die Untersuchung ist praktisch schmerzfrei. Eine Betäubung ist nicht erforderlich. Sie sind den ganzen Tag über in Ihrer Reaktionsfähigkeit nicht eingeschränkt und können Ihrer alltäglichen Beschäftigung nachgehen.

Komplikationsrisiko der Darmspiegelung mit der Kapselkamera:

Wenn in Ihrer Krankenvorgeschichte kein Darmverschluss aufgetreten ist, ist eine Untersuchungskomplikation praktisch ausgeschlossen.

Aussagekraft der Darmspiegelung mit der Kapselkamera:

Die Untersuchung mit der Kamerakapsel findet nicht ganz so viele Veränderungen wie die herkömmliche Darmspiegelung. Alle für Sie bedeutenden Befunde werden aber mit annähernd der gleichen Zuverlässigkeit wie bei der herkömmlichen Darmspiegelung gefunden. Die Gleichwertigkeit beider Untersuchungsmethoden ist wissenschaftlich noch nicht gesichert.

Weitere Besonderheiten:

Sollten krankhafte Befunde gesehen werden, die eine Gewebeprobeentnahme erforderlich machen, oder Polypen, die entfernt werden müssen, muss ergänzend zur Kapselkamerauntersuchung einige Tage später eine herkömmliche Darmspiegelung vorgenommen werden. Bisherige Erfahrungen haben gezeigt, dass das in etwa 25 % der Untersuchungen der Fall ist.

Leitfaden zum Patientenaufklärungsgespräch

Die Untersuchung selbst:

Koloskopie

Vorbereitung auf die Untersuchung

Grundvoraussetzung für die Koloskopie ist eine Vorbereitung (Spülung) des Kolons mit 3 Litern einer Vorbereitungslösung

Herkömmliche Darmspiegelung

Es wird eine leichte Betäubung vorgenommen durch eine Spritze in die Vene. Am Untersuchungstag ist deshalb Ihr Reaktionsvermögen eingeschränkt, und Sie sind nicht verkehrstüchtig und nicht geschäftsfähig.

Komplikationsrisiko der herkömmlichen Darmspiegelung:

Die Untersuchung kann mit mehr oder weniger starken Schmerzen verbunden sein. Das Komplikationsrisiko einer herkömmlichen Darmspiegelung liegt bei 1 bis 2 %. Schleimhautverletzung, Blutung, Darmdurchbruch sind selten, aber möglich. In diesen Fällen kann eine Operation notwendig werden, die mit einem stationären Krankenhausaufenthalt verbunden wäre.

Aussagekraft der herkömmlichen Darmspiegelung:

Die herkömmliche Darmspiegelung hat eine hohe Aussagekraft. Kleinere Befunde können der Darstellung entgehen, sind für Sie in der Regel aber auch unbedeutend.

Weitere Besonderheiten:

Sollten bei der herkömmlichen Darmspiegelung krankhafte Befunde gesehen werden, können gleich während dieser Untersuchung Gewebeproben entnommen oder Polypen entfernt werden.

Kapselendoskopie

Vorbereitung auf die Untersuchung

Grundvoraussetzung für die Koloskopie ist eine Vorbereitung (Spülung) des Kolons mit 3 Litern einer Vorbereitungslösung

Darmspiegelung mit der Kamerakapsel

Die Untersuchung ist praktisch schmerzfrei. Eine Betäubung ist nicht erforderlich. Sie sind den ganzen Tag über in Ihrer Reaktionsfähigkeit nicht eingeschränkt und können Ihrer alltäglichen Beschäftigung nachgehen.

Komplikationsrisiko der Darmspiegelung mit der Kapselkamera:

Wenn in Ihrer Krankenvorgeschichte kein Darmverschluss aufgetreten ist, ist eine Untersuchungskomplikation praktisch ausgeschlossen.

Aussagekraft der Darmspiegelung mit der Kapselkamera:

Die Untersuchung mit der Kamerakapsel findet nicht ganz so viele Veränderungen wie die herkömmliche Darmspiegelung. Alle für Sie bedeutenden Befunde werden aber mit annähernd der gleichen Zuverlässigkeit wie bei der herkömmlichen Darmspiegelung gefunden. Die Gleichwertigkeit beider Untersuchungsmethoden ist wissenschaftlich noch nicht gesichert.

Weitere Besonderheiten:

Sollten krankhafte Befunde gesehen werden, die eine Gewebprobeentnahme erforderlich machen, oder Polypen, die entfernt werden müssen, muss ergänzend zur Kapselkamerauntersuchung einige Tage später eine herkömmliche Darmspiegelung vorgenommen werden. Bisherige Erfahrungen haben gezeigt, dass das in etwa 25 % der Untersuchungen der Fall ist.

Der Patient wurde an Hand des Leitfadens aufgeklärt.

Ort, Datum Unterschrift (aufklärender Arzt)

III. Versichertenanschriften der BKK24

BKK24 - Hauptverwaltung - 31681 Obernkirchen

BKK24
Körperschaft des öffentlichen Rechts
Hausanschrift
Sülbecker Brand 1
31683 Obernkirchen

Fax: 05724 / 971-4000

Institutionskennzeichen: 102 122 660

E-Mail: info@bkk24.de

Sie erreichen uns persönlich:
Montag - Freitag
8.00 Uhr - 18.00 Uhr

Ihre Ansprechpartnerin
BKK24 - Team

Telefon
05724 / 971-0

Datum
24.03.2014

Länger besser leben: BKK24 übernimmt Kosten für innovative Darmkrebsvorsorge

Sehr geehrte...,

die BKK24 ist stets darum bemüht, Ihre Gesundheit als Wert zu erhalten – mit persönlichem Engagement sowie einem umfassenden Paket an Leistungen und Services. Heute möchten wir Ihnen ein Programm vorstellen, das in dieser Form bisher einmalig ist. Bei voller Kostenübernahme bieten wir Ihnen unverbindlich an, eine innovative Behandlungsmethode im Rahmen der Darmkrebsvorsorge wahrzunehmen.

Bei dieser Methode wird die bewährte Koloskopie mittels Schlauch durch das Vorgehen mit einer Kamerakapsel ersetzt. Der Patient nimmt dabei eine kleine Pille zu sich, die auf ihrem Weg durch den Verdauungstrakt (hier den Dickdarm) bis zu 120000 Bilder aufzeichnet. Während die Kamera den Darm durchläuft, kann sich der Patient frei bewegen – Nebenwirkungen treten nicht auf. Auch das Ausscheiden der Kapsel ist problemlos, da dies auf natürlichem Wege geschieht. Nachdem die Kapsel ausgeschieden wurde, wird der Datenrecorder mit den gespeicherten Bildern ausgewertet, sodass ein Befund erstellt werden kann.

Wichtig: Jährlich erkranken in Deutschland 73000 Menschen neu an Darmkrebs, obwohl durch eine Früherkennung der Darmkrebs zuverlässig und wirksam verhindert werden könnte. Durch die Entfernung von Vorstadien, die in oben beschriebener Vorsorgeuntersuchung erkannt werden, lassen sich so genannte Kolon-Karzinome um bis zu 90 Prozent vermeiden.

Die „Schlauch-Koloskopie“ ist seit einiger Zeit eine bewährte Vorsorgeuntersuchung gegen Darmkrebs, die ab dem Alter von 55 Jahren regelmäßig und kostenfrei genutzt werden kann. Leider ist die Inanspruchnahme alarmierend gering! Auch aus diesem Grund hat sich Ihre BKK24 Gedanken um Alternativen gemacht.

Mit dem Kameraverfahren haben wir eine „schonende“ Alternative gefunden, die bei folgenden Ärzten kostenfrei für Sie angeboten wird:

- Dr. med. Helge Hill, Lohstraße 4, 31785 Hameln, Telefon: 05151/406666
- Dr. med. Rainer Behrendt, Am Stadtgraben 28, 31515 Wunstorf, Telefon: 05031/12303
- Dr. med. Horst Helmut Krause (Kreis Krankenhaus Rinteln), Virchowstraße 5, 31737 Rinteln, Telefon: 05751/931170
- Dres. med. Michael Börner und Murat Bastürk, Mühlenstraße 16, 31737 Rinteln, (Telefon: 05751/957995)

Gerne können Sie sich an einen der genannten Ärzte wenden, um einen Termin für ein erstes Informationsgespräch zu vereinbaren. Sollten Sie sich dafür entscheiden, nehmen Sie bitte dieses Schreiben als Berechtigungsnachweis mit.

Selbstverständlich liegt die Entscheidung über eine Inanspruchnahme der Vorsorgeuntersuchung stets bei Ihnen persönlich.

Haben Sie Interesse an weiteren Präventionsangeboten? Rufen Sie uns an oder besuchen Sie uns in einem unserer Servicecenter – wir helfen Ihnen gerne weiter!

Unser tägliches Handeln orientiert sich stets an einem Ziel: Wir möchten Sie optimal unterstützen, damit es Ihnen länger besser geht.

Mit freundlichen Grüßen

Ihre BKK24

PS: Besuchen Sie auch unser Gesundheitsportal!

IV. Patienteninformation

Anlage 6

zum Vertrag

**über die Integrierte Versorgung
nach §§ 140 a ff. SGB V
Darmkebsvorsorge-Screening mit Hilfe der PillCam Colon**

zwischen der

BKK24

- nachfolgend Krankenkasse genannt -

und

dem Kreiskrankenhaus Rinteln

**Dr. H. Krause
Dr. Michael Börner
Dr. Murat Bastürk
Dr. Rainer Behrendt
Dr. Helge Hill**

- nachfolgend Leistungserbringer genannt -

sowie

Given Imaging EMEA

- nachfolgend Hersteller genannt -

Patienteninformation

Darmkrebsvorsorge kann Leben retten, denn rechtzeitig erkannter Dickdarmkrebs ist meist heilbar. Die vorsorgliche Darmspiegelung ist die zuverlässigste Methode, Dickdarmkrebs und ihre Vorstadien rechtzeitig zu erkennen. Deshalb empfiehlt Ihre Krankenkasse, die BKK24, die Teilnahme an der Vorsorgedarmspiegelung für alle Menschen über 55 Jahre. Sie sollte alle 10 Jahre durchgeführt werden.

Zwei verschiedene Methoden der Darmspiegelung stehen Ihnen zur Auswahl: Die herkömmliche Darmspiegelung und die Untersuchung mit der Kapselkamera. Entscheiden Sie selbst, welche Untersuchung für Sie durchgeführt werden soll!

Worin liegen die Besonderheiten der beiden Untersuchungsmethoden?

Die Darmvorbereitung ist für beide Untersuchungen gleich. Eine aussagekräftige Untersuchung ist nur nach gründlicher Darmvorbereitung möglich. Hier besteht zwischen beiden Untersuchungen kein Unterschied. Bei der Kapsel müssen zur Beschleunigung der Darmpassage noch zusätzliche Laxativa und Prokinetika eingenommen werden, die möglicherweise Nebenwirkungen nach sich ziehen.

Die Untersuchung selbst:

Herkömmliche Darmspiegelung

Es wird eine leichte Betäubung vorgenommen durch eine Spritze in die Vene. Am Untersuchungstag ist deshalb Ihr Reaktionsvermögen eingeschränkt, und Sie sind nicht verkehrstüchtig und nicht geschäftsfähig.

Komplikationsrisiko der herkömmlichen Darmspiegelung:

Die Untersuchung kann mit Schmerzen verbunden sein. Das Komplikationsrisiko einer herkömmlichen Darmspiegelung liegt bei 1 bis 2 %. Schleimhautverletzung, Blutung, Darmdurchbruch sind selten, aber möglich. In diesen Fällen kann eine Operation notwendig werden, die mit einem stationären Krankenhausaufenthalt verbunden wäre.

Aussagekraft der herkömmlichen Darmspiegelung:

Die herkömmliche Darmspiegelung hat eine hohe Aussagekraft. Kleinere Befunde können der Darstellung entgehen, sind für Sie in der Regel aber auch unbedeutend.

Weitere Besonderheiten:

Sollten bei der herkömmlichen Darmspiegelung krankhafte Befunde gesehen werden, können gleich während dieser Untersuchung Gewebeproben entnommen oder Polypen entfernt werden.

Darmspiegelung mit der Kamerakapsel

Die Kamerakapsel misst 11 x 31 mm und das Einnehmen bereitet in der Regel keine Probleme. Die Untersuchung ist praktisch schmerzfrei. Eine Betäubung ist nicht erforderlich. Sie sind den ganzen Tag über in Ihrer Reaktionsfähigkeit nicht eingeschränkt und können Ihrer alltäglichen Beschäftigung nachgehen.

Komplikationsrisiko der Darmspiegelung mit der Kapselkamera:

Wenn in Ihrer Krankenvorgeschichte kein Darmverschluss aufgetreten ist, ist eine Untersuchungskomplikation praktisch ausgeschlossen.

Aussagekraft der Darmspiegelung mit der Kapselkamera:

Die Untersuchung mit der Kamerakapsel findet nicht ganz so viele Veränderungen wie die herkömmliche Darmspiegelung. Alle für Sie bedeutenden Befunde werden aber mit annähernd der gleichen Zuverlässigkeit wie bei der herkömmlichen Darmspiegelung gefunden. Die Gleichwertigkeit beider Untersuchungsmethoden ist wissenschaftlich noch nicht gesichert.

Weitere Besonderheiten:

Sollten krankhafte Befunde gesehen werden, die eine Gewebeprobeentnahme erforderlich machen, oder Polypen, die entfernt werden müssen, muss ergänzend zur Kapselkamerauntersuchung einige Tage später eine herkömmliche Darmspiegelung vorgenommen werden. Bisherige Erfahrungen haben gezeigt, dass das in etwa 25 % der Untersuchungen der Fall ist.

V. Aufklärungsbogen

**Patienten-Aufklärung
über die Anwendung
der PillCam® Colon
Kapsel- Endoskopie**

Name des Patienten

Stempel des Krankenhauses
bzw. der Arztpraxis

**Patienten-Aufklärung
über die Anwendung der PillCam® Colon
Kapsel - Endoskopie**



Bei Ihnen wird eine endoskopische Untersuchung durchgeführt. Dies geschieht mit Hilfe einer kleinen Endoskopie-Kapsel, die etwas größer als eine Vitamintablette ist. Diese kann mit etwas Wasser problemlos geschluckt werden. Die Untersuchung verläuft in der Regel schmerzfrei.

Ihr Arzt wird Ihnen im Vorfeld der Untersuchung ein detailliertes Informationsschreiben hinsichtlich der Vorbereitung für die Kapselendoskopie-untersuchung übergeben. Darin wird beschrieben, was und wann Sie essen und trinken dürfen und welche weiteren Präparate Sie einnehmen sollen. Bitte halten Sie sich möglichst genau an diese Anweisungen. Wenn Sie regelmäßig Medikamente einnehmen müssen, so besprechen Sie dies bitte im Vorfeld mit dem die Untersuchung durchführenden Arzt. Verzichten Sie 24 Stunden vor der Kapsel-Endoskopie auf das Rauchen. Die Kapsel wird dann am Morgen des Untersuchungstages unzerkaut eingenommen und durch die normale Bewegung des Magen-Darm-Traktes durch Speiseröhre, Magen, Dünndarm und Dickdarm transportiert. Die Kapsel enthält eine winzige Kamera. Diese nimmt während des Transports zu jeder Zeit pro Kamera zwei Bilder pro Sekunde auf. Die Bilder werden

über Sensoren an einen tragbaren Empfänger (Rekorder) gesendet, den Sie während der Untersuchung mit sich tragen.

Nach etwa 6 Stunden hat die Kapsel den Darm in der Regel passiert. Der Arzt nimmt Ihnen dann die Sensoren und den Rekorder wieder ab. Die Kapsel ist ein Einmalartikel und wird auf natürlichem Wege durch Ihre Darmbewegung ausgeschieden.

Der Arzt schließt den Rekorder an einen Computer an, um den Film auszuwerten. Ein spezielles Computerprogramm stellt alle Bilder so dar, dass Auffälligkeiten genau festgestellt werden können. Damit kann gegebenenfalls eine gezielte Therapie eingeleitet werden.

Mögliche Komplikationen



Bisher hat die Einnahme der Kapsel zu keinerlei schwerwiegenden Komplikationen geführt. Keine der Kapseln ist während der Passage gebrochen oder wies einen Defekt an der Hülle auf. Die Batterien in der Kapsel enthalten keine gefährlichen Schwermetalle.

Mit Komplikationen ist nach bisherigem Wissensstand nur zu rechnen, wenn eine Verengung im Magen-Darm-Trakt die Passage der Kapsel nicht erlaubt oder wenn vor der Einnahme auf die Kapsel gebissen wurde.

Mit einer geringen Wahrscheinlichkeit von weniger als 1% besteht die Möglichkeit, dass die Kapsel nicht auf natürlichem Wege ausgeschieden wird. In diesem Falle muss die Kapsel eventuell endoskopisch oder chirurgisch entfernt werden.

Selbstverständlich sollten Sie nicht zögern, den Sie betreuenden Arzt anzurufen, falls Ihnen irgendetwas Ungewöhnliches auffallen sollte oder Sie sich unwohl fühlen.

Anmerkungen (z.B. besondere Risiken, Kontraindikationen [z.B. Obstruktionen, Herzschrittmacher, Schluckbeschwerden]):

**Einwilligung
in die Durchführung
der PillCam® Colon
Kapsel-Endoskopie**

**Einwilligung
in die Durchführung der PillCam® Colon Kapsel-
Endoskopie**

Hiermit bestätige ich, dass ich über das Verfahren der PillCam® Colon Kapsel-Endoskopie unterrichtet wurde. Über Art, Zweck und Hergang der Untersuchung, sowie über die wesentlichen Vor- und Nachteile und Risiken, auch im Vergleich zu anderen Methoden der Untersuchung und zum Unterlassen dieser Untersuchung wurde ich hinreichend informiert. Insbesondere ist mir bekannt, dass es in seltenen Fällen zu einem Steckenbleiben der PillCam® Colon Kapsel im Magen-Darm-Trakt kommen und in diesem Fall evtl. eine Operation notwendig werden kann. Ich bin auf mögliche körperliche/seelische/berufliche Komplikationen durch diese Untersuchung hingewiesen worden. Besondere Probleme bei mir kamen ausführlich zur Sprache. Mir wurde ausreichend Bedenkzeit gegeben. Meine Fragen wurden beantwortet. Eine Aufklärung über weitere Einzelheiten erfolgte, soweit ich es wünschte. Ich versichere, dass ich in der Krankenvorgeschichte alle mir bekannten Leiden und Beschwerden genannt habe.

Ich erkläre mich mit der vorgesehenen PillCam® Colon Kapsel-Endoskopie einverstanden. Mir ist bekannt, dass ich vor der Untersuchung eine bestimmte Vorbereitungsprozedur einhalten muss. Sollte es nach der Einnahme der PillCam® Colon Kapsel zu Bauchschmerzen, Erbrechen oder anderen Beschwerden kommen, werde ich meinen behandelnden Arzt sofort kontaktieren.

Ort, Datum

Unterschrift des Patienten

Ort, Datum

Unterschrift des Arztes

VI. Fragebögen

Informationsgespräch
V1 16-03-2009

Fragebogen

Im Wartezimmer vor
Gespräch ausfüllen

Facharzt	Patientenschlüssel: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
----------	--

Bitte im Wartezimmer nach dem Einchecken und vor dem Informationsgespräch ausfüllen

Alter	_____	Jahre
Geschlecht	<input type="radio"/>	männlich
	<input type="radio"/>	weiblich
Datum des Besuches beim Facharzt	Tag	Monat 2009
Ich habe bereits früher Untersuchungen zur Darmkrebsfrüherkennung machen lassen	<input type="radio"/>	Ja, vor ca. _____ Jahren
	<input type="radio"/>	Nein
Welche Methode der Darmkrebsfrüherkennung wurde angewandt	<input type="radio"/>	Stuhlprobentest
	<input type="radio"/>	herkömmliche Darmspiegelung
	<input type="radio"/>	Sonstige Methoden
Die Untersuchung zur Darmkrebsfrüherkennung möchte ich machen... (Mehrfachnennungen möglich)	<input type="radio"/>	Weil ich Vorsorge für wichtig halte
	<input type="radio"/>	Weil mein Hausarzt / Arzt mir das empfohlen hat
	<input type="radio"/>	Aufgrund des Schreibens der BKK24
	<input type="radio"/>	Wegen des kostenlosen Angebotes der Methode mit der Kamerakapsel
	<input type="radio"/>	Sonstige Gründe
Ich habe bereits schon einmal etwas über die Kamerakapsel gehört	<input type="radio"/>	Ja
	<input type="radio"/>	Nein

Anhänge

**Informations-
gespräch**
V2 02-04-2009

Fragebogen

**Nach d. Gespräch
mit dem Facharzt**

Facharzt	Patientenschlüssel: ___ ___ ___
----------	---------------------------------

Bitte im Anschluss an das Gespräch mit dem Facharzt ausfüllen

	Trifft zu	Trifft fast zu	Trifft mit Einschränkung zu	Trifft nur sehr bedingt zu	Trifft überhaupt nicht zu
Mit der Aufklärung zum Thema Darmkrebsvorsorge durch den Facharzt bin ich zufrieden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Nach dem Informationsgespräch mit dem Facharzt habe ich mich für folgende Untersuchungsmethode entschieden	<input type="radio"/>	Die herkömmliche Darmspiegelung
	<input type="radio"/>	Die Darmspiegelung mit der Kamerakapsel
	<input type="radio"/>	Weder noch

Die Gründe für meine Entscheidungen sind	Ich habe mich für die herkömmliche Darmspiegelung entschieden, weil	
	<input type="radio"/>	weil sie die Standardmethode ist
	<input type="radio"/>	weil zum Beispiel Polypen sofort entfernt und Gewebsproben sofort entnommen werden können
	<input type="radio"/>	Andere Gründe:
	Ich habe mich für die Darmspiegelung mit der Kamerakapsel entschieden, weil	
	<input type="radio"/>	Klingt für mich angenehmer
	<input type="radio"/>	Ich habe Angst vor eventuellen Schmerzen bei der Koloskopie
	<input type="radio"/>	Ich habe Bedenken wegen der eventuellen Narkose bei der Koloskopie
	<input type="radio"/>	Ich habe Bedenken wegen möglicher Komplikationen bei der Koloskopie
	<input type="radio"/>	Andere Gründe:

Ich habe mich zunächst einmal gegen eine Untersuchung im Rahmen der Darmkrebsvorsorge entschieden (Mehrfachnennungen sind möglich)	<input type="radio"/>	Ich fühle mich gesund und möchte nicht wissen, ob ich vielleicht Darmkrebs habe
	<input type="radio"/>	Mache ich später
	<input type="radio"/>	Notwendigkeit ist mir nicht klar geworden; bin gesund
	<input type="radio"/>	Die angebotenen Methoden kommen für mich nicht in Frage
	<input type="radio"/>	Ich habe noch weitere Fragen die erst einmal geklärt werden müssen

Anhänge

Kamerakapsel Methode
V1 09-03-2009

Facharzt und Patientenschlüssel

Am Morgen der Untersuchung
vor der Kapsleinnahme

Fragebogenaktion Darmkrebsvorsorge

Bitte im Wartezimmer ausfüllen, **bevor** die Kamerakapsel geschluckt wurde

Datum des Untersuchungstag: _____ 2009

Ich hatte keine Probleme am Vortag der Untersuchung nichts essen zu sollen	Trifft zu	Trifft fast zu	Trifft mit Einschränkung zu	Trifft nur sehr bedingt zu	Trifft überhaupt nicht zu
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Die Vorbereitung (Trinken der Flüssigkeit) am Vorabend fand ich vertretbar	Trifft zu	Trifft fast zu	Trifft mit Einschränkung zu	Trifft nur sehr bedingt zu	Trifft überhaupt nicht zu
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Die Vorbereitung (Trinken der Flüssigkeit) am Untersuchungstag fand ich vertretbar	Trifft zu	Trifft fast zu	Trifft mit Einschränkung zu	Trifft nur sehr bedingt zu	Trifft überhaupt nicht zu
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Ich hatte Schwierigkeiten mit der Vorbereitung (Trinken der Flüssigkeit) und hätte folgenden Verbesserungsvorschlag	

Ich konnte abführen, nachdem ich die Flüssigkeit getrunken hatte	Trifft zu	Trifft fast zu	Trifft mit Einschränkung zu	Trifft nur sehr bedingt zu	Trifft überhaupt nicht zu
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Anhänge

Kamerakapsel Methode
V1 09-03-2009

Kapsel wurde geschluckt,
Datenrecorder angebracht

Fragebogenaktion Darmkrebsvorsorge

p

Ich hatte keinerlei Probleme, die Kapsel zu schlucken	Trifft zu	Trifft fast zu	Trifft mit Einschränkung zu	Trifft nur sehr bedingt zu	Trifft überhaupt nicht zu
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Das Anbringen der Meßkabel und des Datenrecorders fand ich unproblematisch	Trifft zu	Trifft fast zu	Trifft mit Einschränkung zu	Trifft nur sehr bedingt zu	Trifft überhaupt nicht zu
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Nachdem die Kamerakapsel den Dünndarm erreicht hatte, bin ich bis zur weiteren Untersuchung:	nach Hause gegangen	zur Arbeit gegangen	in der Nähe geblieben	in der Praxis geblieben	Sonstiges
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Anhänge

Kamerakapsel Methode
V1 09-03-2009

Nach Ausscheiden der Kapsel

Fragebogenaktion Darmkrebsvorsorge

Bitte ausfüllen, **nachdem die Kamerakapsel ausgeschieden wurde**

Ich hatte mit dem Abführen während des Untersuchungstag keine Probleme	Trifft zu	Trifft fast zu	Trifft mit Einschränkung zu	Trifft nur sehr bedingt zu	Trifft überhaupt nicht zu
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Doch, ich hatte Probleme, nämlich...			

Die Kapsel hatte ich ausgeschieden nach ca	3-4 Stunden	4-5 Stunden	5-6 Stunden	6-7 Stunden	7-8 Stunden
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Weniger als 3 Stunden		<input type="radio"/>		
	Mehr als 8 Stunden		<input type="radio"/>		

Ich hatte während des Untersuchungstages folgende Beschwerden (Mehrfachnennungen möglich)	Keine Beschwerden	Kopfschmerzen	Kreislaufprobleme	Übelkeit	Sonstige Probleme
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Wenn sonstige Probleme, welcher Art waren diese:			

Ich konnte den Tag der Untersuchung entsprechend den Umständen nutzen und fand das praktisch (Mehrfachnennungen möglich)	Fand das nicht praktisch	Konnte die Praxis verlassen	Keine Narkose, war fit	Konnte was anderes machen	Sonstige Vorteile
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Das Tragen des Datenrecorders und der Meßkabel war für mich nicht schwierig	Trifft zu	Trifft fast zu	Trifft mit Einschränkung zu	Trifft nur sehr bedingt zu	Trifft überhaupt nicht zu
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Doch, ich hatte Probleme, nämlich...			

Ich würde mich bei späteren Untersuchungen wieder für die Kapselmethode zur Darmkrebsvorsorge entscheiden	Trifft zu	Trifft fast zu	Trifft mit Einschränkung zu	Trifft nur sehr bedingt zu	Trifft überhaupt nicht zu
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Anhänge

Kamerakapsel Methode
V1 09-03-2009

Sofern eine Koloskopie
notwendig wurde

Fragebogenaktion Darmkrebsvorsorge

Bitte ausfüllen, **nachdem die ergänzende herkömmliche Koloskopie durchgeführt wurde**

Datum des Untersuchungstag der Kapselmethode: _____ 2009

Datum des Untersuchungstag der heutigen Koloskopie: _____ 2009

Die ergänzende Darmspiegelung war insgesamt für mich akzeptabel	Trifft zu	Trifft fast zu	Trifft mit Einschränkung zu	Trifft nur sehr bedingt zu	Trifft überhaupt nicht zu
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Ich hatte Schmerzen während der ergänzenden Darmspiegelung	Trifft zu	Trifft fast zu	Trifft mit Einschränkung zu	Trifft nur sehr bedingt zu	Trifft überhaupt nicht zu
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Ich habe ein Betäubungsmittel / ein Beruhigungsmittel bekommen	<input type="radio"/>	Ja
	<input type="radio"/>	Nein

Wenn ich die Methode der Kamerakapsel mit der Methode der Koloskopie vergleiche, komme ich zu folgender Einschätzung	Ich fand insgesamt folgende Methode angenehmer	Darmspiegelung mit der Kamerakapsel	herkömmliche Darmspiegelung	weder noch
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Begründung				

Obwohl im Anschluß an die Untersuchung mit der Kamerakapsel zusätzlich noch eine herkömmliche Darmspiegelung nötig wurde, würde ich mich bei späteren Folgeuntersuchungen wieder zunächst für die Kamerakapsel entscheiden	Trifft zu	Trifft fast zu	Trifft mit Einschränkung zu	Trifft nur sehr bedingt zu	Trifft überhaupt nicht zu
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Begründung					

Seite 4 (nach vorheriger Kapseluntersuchung)

Anhänge

Koloskopie Methode
V1 09-03-2009

Facharzt und Patientenschlüssel

Am Morgen der Untersuchung
vor der Koloskopie

Fragebogenaktion Darmkrebsvorsorge

Bitte im Wartezimmer ausfüllen, **bevor** die herkömmliche Darmspiegelung durchgeführt wird

Datum des Untersuchungstag: _____ 2009

Ich hatte keine Probleme am Vortag der Untersuchung nichts essen zu sollen	Trifft zu	Trifft fast zu	Trifft mit Einschränkung zu	Trifft nur sehr bedingt zu	Trifft überhaupt nicht zu
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Die Vorbereitung (Trinken der Flüssigkeit) am Vorabend fand ich vertretbar	Trifft zu	Trifft fast zu	Trifft mit Einschränkung zu	Trifft nur sehr bedingt zu	Trifft überhaupt nicht zu
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Die Vorbereitung (Trinken der Flüssigkeit) am Untersuchungstag fand ich vertretbar	Trifft zu	Trifft fast zu	Trifft mit Einschränkung zu	Trifft nur sehr bedingt zu	Trifft überhaupt nicht zu
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Ich hatte Schwierigkeiten mit der Vorbereitung (Trinken der Flüssigkeit) und hätte folgenden Verbesserungsvorschlag	
---	--

Ich konnte abführen, nachdem ich die Flüssigkeit getrunken hatte	Trifft zu	Trifft fast zu	Trifft mit Einschränkung zu	Trifft nur sehr bedingt zu	Trifft überhaupt nicht zu
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Anhänge

Koloskopie Methode
V1 09-03-2009

Nach der Koloskopie

Fragebogenaktion Darmkrebsvorsorge

Bitte ausfüllen, **nachdem die (herkömmliche) Darmspiegelung durchgeführt wurde**

Die Untersuchung war insgesamt für mich akzeptabel	Trifft zu	Trifft fast zu	Trifft mit Einschränkung zu	Trifft nur sehr bedingt zu	Trifft überhaupt nicht zu
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Ich hatte Schmerzen während der Spiegelung	Trifft zu	Trifft fast zu	Trifft mit Einschränkung zu	Trifft nur sehr bedingt zu	Trifft überhaupt nicht zu
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Ich habe ein Betäubungsmittel / ein Beruhigungsmittel bekommen	<input type="radio"/>	Ja
	<input type="radio"/>	Nein

Ich würde mich in Zukunft wieder für die herkömmliche Darmspiegelung entscheiden	Trifft zu	Trifft fast zu	Trifft mit Einschränkung zu	Trifft nur sehr bedingt zu	Trifft überhaupt nicht zu
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Begründung					

Ich würde mich in Zukunft für die Untersuchungen mit der Kamerakapsel entscheiden	Trifft zu	Trifft fast zu	Trifft mit Einschränkung zu	Trifft nur sehr bedingt zu	Trifft überhaupt nicht zu
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Begründung					

VII. Patientenerhebungsbogen

Patientenschlüssel

BKK24 Patientenerhebungsbogen
(Nur ausfüllen, wenn sich der Patient für die Kapselendoskopie entschieden hat)

Studie: Untersuchung der Akzeptanz der Kolon Kapselendoskopie (KKE) zur Darmkrebsvorsorge als primärer Filter für die Koloskopie

Einschlusskriterien (müssen mit Ja beantwortet werden)

1.	Proband ist älter als 55 Jahre	Ja	Nein
2.	Proband ist nicht symptomatisch und willens, sich einer Vorsorge-Koloskopie zu unterziehen	Ja	Nein

Ausschlusskriterien (müssen mit Nein beantwortet werden)

1.	Proband leidet an einer Schluckstörung	Ja	Nein
2.	Proband leidet an einer höhergradigen Herzinsuffizienz.	Ja	Nein
3.	Proband leidet an einer höhergradigen Nieren-Insuffizienz.	Ja	Nein
4.	Proband leidet an Diabetes.	Ja	Nein
5.	Proband hat sich einem bauchchirurgischen Eingriff unterzogen, der zu einer Verengung im Magen-Darm Trakt hätte führen können. Ausnahmen bilden unkomplizierte Operationen wie zum Beispiel eine Blinddarmoperation oder eine Entfernung der Gallenblase.	Ja	Nein
6.	Proband trägt einen Herzschrittmacher oder ein anderes elektromedizinisches Gerät.	Ja	Nein

BKK24 Patientenerhebungsbogen
 (Nur ausfüllen, wenn sich der Patient für die Kapselendoskopie entschieden hat)

Ausschlusskriterien, Fortsetzung (müssen mit Nein beantwortet werden)

7. Proband hat eine Allergie gegen die in der Studie verwendeten Medikamente oder die Anwendung dieser Medikamente ist kontraindiziert.	Ja	Nein
8. Proband soll sich innerhalb von sieben Tagen nach der Einnahme der Kapsel voraussichtlich einer Kernspintomographie unterziehen.	Ja	Nein
9. Proband hat ein hohes Risiko, dass die Kapsel im Magen-Darm-Trakt zurückgehalten wird. (Morbus Crohn, permanente Einnahme von NSAR, Tumor im Dünndarm, vorherige Operation)	Ja	Nein
10. Proband befindet sich in einem Zustand, der die Befolgung der Instruktionen für die Studie oder der Instruktionen zur Handhabung des Aufnahmeegerätes ausschließt..	Ja	Nein
11. Die Darmkrebsvorsorge ist auf Grund einer vergangenen oder bestehenden Darmkrankheit kontraindiziert.	Ja	Nein

BKK24 Patientenerhebungsbogen
 (Nur ausfüllen, wenn sich der Patient für die Kapselendoskopie entschieden hat)

Studienarzt - Stempel	
Datum der Aufnahme in die Studie	
Geburtsdatum	
Geschlecht	Weiblich Männlich
Körpergröße (cm)	Körpergewicht (kg)
Einschlusskriterien erfüllt	Ja Nein
Keine Ausschlusskriterien	Ja Nein

Datum	Unterschrift

BKK24 Patientenerhebungsbogen
 (Nur ausfüllen, wenn sich der Patient für die Kapselendoskopie entschieden hat)

*Kapselendoskopie - Gefundenen Pathologien im Kolon**
 (bei negativer Kapselendoskopie bitte „Ohne Befund“ eintragen)

Kapselendoskopie durchgeführt am:				
Nr.	Pathologie	Lokalisation	Anzahl	Größe
Bsp.	Gestielte Polypen	Rektum	2	4 & 6 mm
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				

* Art der Pathologie zum Beispiel Polyp, Ulzeration oder Divertikel, nur bei Polypen auch Anzahl, Größe und Typ (sessil oder gestielt).

BKK24 Patientenerhebungsbogen
 (Nur ausfüllen, wenn sich der Patient für die Kapselendoskopie entschieden hat)

*Koloskopie - Gefundenen Pathologien im Kolon**
 (nur ausfüllen, wenn aufgrund des Kapselbefundes eine Koloskopie durchgeführt wurde)

Koloskopie durchgeführt am:				
Nr.	Pathologie	Lokalisation	Anzahl	Größe
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				

* Art der Pathologie zum Beispiel Polyp, Ulzeration oder Divertikel, nur bei Polypen auch Anzahl, Größe und Typ (sessil oder gestielt).

BKK24 Patientenerhebungsbogen
 (Nur ausfüllen, wenn sich der Patient für die Kapselendoskopie entschieden hat)

Reinigungsgrad für die Kapselendoskopie

Abschnitt	Reinigungsgrad	
Zökum	Gut Mittelmäßig	Schlecht Exzellente
Ascendens	Gut Mittelmäßig	Schlecht Exzellente
Transversum	Gut Mittelmäßig	Schlecht Exzellente
Descendens	Gut Mittelmäßig	Schlecht Exzellente
Rektum	Gut Mittelmäßig	Schlecht Exzellente
Gesamtbeurteilung	Gut Mittelmäßig	Schlecht Exzellente

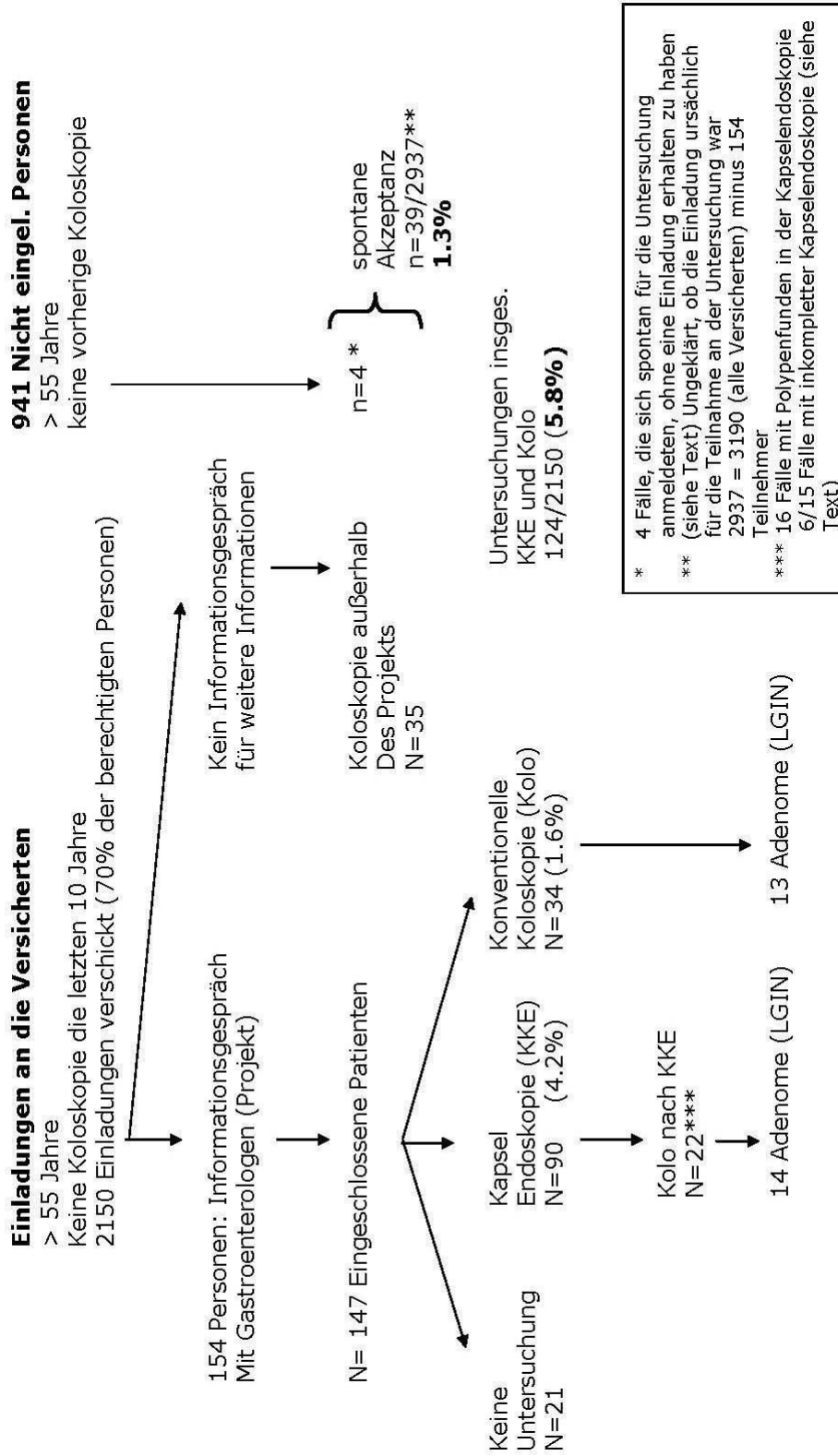
Schlecht	<i>Nicht adäquat, Video kann nicht komplett ausgewertet werden, große Mengen fäkaler Rückstände</i>
Mittelmäßig	<i>Nicht adäquat, Video kann zwar komplett ausgewertet werden, fäkale Rückstände und dunkle Flüssigkeiten lassen die Untersuchungsergebnisse aber nicht verlässlich erscheinen</i>
Gut	<i>Adäquat, geringe Mengen fäkaler Rückstände und dunkler Flüssigkeiten stören die Auswertung nicht</i>
Exzellente	<i>Hervorragend mit annähernd gar keinen Rückständen</i>

BKK24 Patientenerhebungsbogen
 (Nur ausfüllen, wenn sich der Patient für die Kapselendoskopie entschieden hat)

Komplikationen

Komplikationen	Ja	Nein
a. Wenn ja, welche?		
b. Schweregrad?	Gering	Mittel Schwer
c. Zusammenhang mit der Kapselendoskopie?	Ja	Nein Unbekannt
d. Komplikation gelöst?	Ja	Nein
e. Wann?		
f. Beschreibung:		

VIII. Flow Sheet



IX. EC Certificate and Declaration of Conformity and Classification



Certificate Number
481 CE

Initial Certification Date
09 May 2001

Certificate Issue Date
29 February 2008

Certificate Expiry Date
08 May 2011

The certification is subject to the organization maintaining their system in compliance with the regulations stated in this certificate, allowing regular assessments and following the contracted requirements of the Notified Body.

This Certificate is for the exclusive use of AMTAC's client and is provided pursuant to the agreement between AMTAC and its Client. AMTAC's responsibility and liability are limited to the terms and conditions of the agreement. AMTAC assumes no liability to any party, other than to the Client in accordance with the agreement, for any loss, expense or damage occasioned by the use of this Certificate. Only the Client is authorized to permit copying or distribution of this Certificate. Any use of the AMTAC name or one of its marks for the sale or advertisement of the tested material, product or service must first be approved in writing by AMTAC.

AMTAC Certification Services Limited is a Notified Body according to Directive 93/42/EEC for medical devices, with identification number 0473.

*AMTAC Certification Services Limited
Davy Avenue
Knowlhill
Milton Keynes
MK5 8N, UK
Telephone
+44 (0)1908 857 750
Email: acsl@intertek.com*

EC Certificate

FULL QUALITY ASSURANCE SYSTEM
Directive 93/42/EEC for Medical Devices, Annex II (3)

We hereby declare that an examination of the under mentioned full quality assurance system has been carried out following the requirements of the UK national legislation to which the undersigned is subjected, transposing Annex II (with the exemption of section 4) of the Directive 93/42/EEC on medical devices. We certify that the full quality assurance system conforms with the relevant provisions of the aforementioned directive, and the result entitles the organization to use the CE 0473 marking on those products listed below.

Organization:

GIVEN IMAGING LIMITED

Hermon Building, Shaar Yokneam, New Industrial Zone, PO Box 258,
Yokneam 20692, Israel

Devices for the detection of pathologies as a tool in the diagnosis of gastrointestinal disorders:

PillCam@SB capsules
PillCam@ESO capsules
PillCam@COLON capsules
Agile™ Patency system
DataRecorder kits
RAPID Software

Authorized Signatory

R. NASH

AMTAC Certification Services Limited, Milton Keynes, UK

2007-01-24



Document title EC DECLARATION OF CONFORMITY & CLASSIFICATION	Document No. FR 4246-QA	Revision 13	Page 1 of 2
--	-----------------------------------	-----------------------	-----------------------

1. NAME AND ADDRESS OF THE MANUFACTURER

Given Imaging Ltd.
Hermon Building, Shaar Yoqneam
New Industrial Zone, Yoqneam 20692, Israel
Tel: 972-4-9097777
Fax: 972-4-9592466

2. Declare that the products detailed in the **Appendix** of this Declaration meets the provisions of the Council Directive 93/42/EEC concerning medical devices, and with U.K statutory instrument SI-618.

- 2.1. Conformity assessment is performed according to Annex II of the Medical Devices Directive.
- 2.2. The standards that were used to prove the product conformity with the essential requirements of the Medical Directive are listed in detail in the Company's QM and in Section 4 of this Technical File.
- 2.3. **Intended Use:** PillCam[®] Platform is intended for the visualization of the Gastrointestinal Tract as a tool in the diagnosis of gastrointestinal disorders and diseases.
- 2.4. The product is in Class IIa, according to rule 5 in Annex IX of the Medical Directive.

3. NAME AND ADDRESS OF THE EUROPEAN AUTHORIZED REPRESENTATIVE

Dr. Manfred Gehrtz,
President
Given Imaging GmbH
EMEA Headquarters
Borsteler Chaussee 47
D-22453
Germany
Tel: 49 (40) 51 33 00 33
Fax: 49 (40) 46 06 96 11

4. NAME AND ADDRESS OF THE NOTIFIED BODY

AMTAC Certification Services Ltd.
Davy Avenue, Knowhill,
Milton Keynes MK5 8NL
Tel: +44 (0) 1908 857750
Fax: +44 (0) 1908 857751

This conformity is valid from date: 17 Feb 2008.

Name	Title	Date	Signature
Moshe Peretz	Compliance and Regulatory Manager	18-Feb-08	

I. Danksagung

Mein Dank gilt zuallererst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. T. Rösch, für die freundliche Überlassung des Themas sowie die Unterstützung bei der Erstellung meiner Dissertation. Sein Fachwissen war mir eine große Hilfe.

Ein besonderes Wort des Dankes möchte ich an meinen Betreuer Dr. Stefan Groth richten, für seine Geduld, die zahllosen Abende, die er dieser Dissertation geopfert hat und vor allem seine kompetente, humorvolle und hilfsbereite Betreuung. Ohne seine Hilfe wäre die Durchführung der Arbeit nicht möglich gewesen.

Des Weiteren danke ich der Firma Given Imaging und der BKK 24 für die Bereitstellung der Kolonkapseln und des Patientenpools sowie die nette Zusammenarbeit.

Den beteiligten Projektärzten und deren Teams möchte ich ganz herzlich für die praktische Teilnahme an der Studie sowie die aufwändige Dokumentation danken, die die Grundlage dieser Arbeit bilden.

Ein großes Dankeschön richtet sich an meinen Lebensgefährten Jacky Bethke und an Monika Rietz für ihre nicht abreißen wollende Motivation und Unterstützung und für das ständige Korrekturlesen. Ohne sie wäre diese Arbeit wohl immer noch nicht fertig.

Danke auch an alle meine Freunde und Arbeitskollegen, die mir den Rücken frei hielten, wenn es darauf ankam und für Motivation sorgten, wenn der Akku leer zu laufen drohte.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie danken, die in jeglicher Hinsicht den Grundstein für meinen Weg gelegt hat. Meinem Vater Rudolf, meinem Vorbild, der mir - nicht nur fachlich - immer zur Seite stand, mich anspornte und mir auch den Rücken frei hielt, wann immer es erforderlich war. Meiner Mutter Hübke für ihr offenes Ohr bei jeglicher Problematik und ihre liebevolle Unterstützung in jeder Lebenslage. Sie ermöglichten mir das Studium und halfen mir, alle kleinen und großen Hügel, zu erklimmen. Meiner Stepmom Jax danke ich von Herzen, dafür dass sie mich mit ihrer liebevollen Art immer begleitet hat. Meinem Bruder Max danke ich für seinen unvergleichlichen Humor. Gemeinsam mit seiner Familie hat er mir viele fröhliche und aufmunternde Momente bereitet. Ohne euch wäre die Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen.

Vielen Dank

J. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: