



Technische Universität München

Fakultät für Medizin

II. Medizinische Klinik des Klinikums rechts der Isar

(Direktor: Prof. Dr. R. M. Schmid)

**Einfluss von Lerneffekten auf die Adenomdetektionsrate in der
Koloskopie**

Stefan Dietmar Ascher

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. S. von Delius
2. Prof. Dr. R. M. Schmid

Die Dissertation wurde am 16.03.2016 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.04.2017
angenommen

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung	4
1. 1 Das Kolonkarzinom	5
1.1.1 Definition und Verteilungsmuster	5
1.1.2 Epidemiologie	5
1.1.3 Risikofaktoren des Kolonkarzinoms	6
1.1.4 Karzinogenese und Adenom-Karzinom-Sequenz	8
1.1.5 Differenzierung der Polypen und Kolonadenome	11
1.1.6 Diagnostik des Kolonkarzinoms und seiner Vorstufen	14
1.2 Die Koloskopie	16
1.2.1 Instrumentarium und Ablauf der Untersuchung	16
1.2.2 Einflussfaktoren und Qualitätsindikatoren der Koloskopie	18
2. Ziel der Arbeit	21
3. Material und Methoden	22
2.1 Datenerhebung und Studiendesign	22
2.2 Ausbildungsstand der Untersucher und technisches Vorgehen	24
2.3 Statistische Auswertung der Daten	25
4. Ergebnisse	26
4.1 Auswahl der Untersuchungen und Zusammensetzung des Patientenkollektivs	26
4.2 Auswertung der Untersuchungsprozedur	27
4.3 Ergebnisse der Untersuchungen und ADR der Untersucher	28
4.4 Betrachtung der ADR im Verlauf und das Abschneiden der einzelnen Untersucher	30
5. Diskussion	38
5.1 ADR und deren Entwicklung im Verlauf	38
5.2 Weitere Detektionsraten	41
5.4 Einordnung der Untersuchungsparameter und Komplikationsraten	42
5.5 Limitationen der Studie	45
6. Zusammenfassung	46
7. Literaturverzeichnis	48
8. Anhang	53
8.1 Abbildungsverzeichnis	53
8.2 Tabellenverzeichnis	53

9. Danksagung..... 54

Abkürzungsverzeichnis

ADR	Adenoma-Detection-Rate/Adenomdetektionsrate
AMR	Adenoma-Miss-Rate
APC	Adenomatöses Polyposis Coli Gen
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CDR	Carcinoma-Detection-Rate/Karzinomdetektionsrate
FOBT	Fecal occult blood test
GDP	Guanosindiphosphat
GTP	Guanosintriphosphat
i.v.	intravenös
KIS	Krankenhaus-Informationen-System
KRK	Kolorektales Karzinom
PDR	Polyp-Detection-Rate/Polypendetektionsrate
s.	siehe
TGF	Transforming growth factor
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

Das Kolonkarzinom (KRK) gehört zu einem der häufigsten Karzinome weltweit und eine frühe Erkennung und Therapie geht mit einer deutlichen Verbesserung der Prognose einher (Kolligs & Graser, 2013; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, 2014). Die Entstehung des KRK erfolgt schrittweise über Vorstufen, die Adenome. Dieser Prozess dauert in der Regel mehrere Jahre, wodurch die Chance zur Entfernung der Adenome besteht, bevor es zur Entwicklung des eigentlichen KRK kommt (Vogelstein et al., 1988; Winawer et al., 1993). Das Screening mittels Koloskopie, die den Goldstandard in der Diagnostik des KRK darstellt (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, 2014), gehört deshalb auch zum Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen und steht den Versicherten in Deutschland ab dem 55. Lebensjahr zur Verfügung.

Grundvoraussetzung für ein effektives Screening-Programm ist eine hohe Zuverlässigkeit der Untersuchungsergebnisse, wobei diese im Falle der Koloskopie auch von den Fähigkeiten des durchführenden Arztes abhängt. Schließlich obliegt es ihm, die gesamte Kolonschleimhaut einzusehen und alle vorhandenen Präkanzerosen zu entfernen, da alle verbliebenen Läsionen ein potentiell Risiko für den Patienten darstellen.

Hinsichtlich der Durchführung von Vorsorgekoloskopien existieren Empfehlungen der Fachgesellschaften mit dem Ziel der Etablierung von Qualitätsstandards (Denzer et al., 2015). Grundvoraussetzung zur Erfüllung dieser Standards ist eine Ausbildung, die die entsprechenden Qualitätsanforderungen vermittelt. Dabei fehlt jedoch bislang ein national einheitliches Ausbildungssystem bzw. Vorgaben anhand derer abgeschätzt werden kann, welchen Ausbildungs- und Erfahrungsstand ein Untersucher haben muss, um qualitativ hochwertige Vorsorgekoloskopien durchführen zu können. Ebenso bleibt die Frage, ob und, wenn ja, in welchem Maße sich die Leistungen eines Untersuchers durch zunehmende Routine und Lerneffekte mit einer steigenden Anzahl durchgeführter Koloskopien verändern.

1. 1 Das Kolonkarzinom

1.1.1 Definition und Verteilungsmuster

Karzinome des Kolons und Rektums sind die häufigsten malignen Neoplasien des Darmes. Sie haben ihren Ursprung in den Epithelzellen der Kolonschleimhaut und treten meist in Form von Adenokarzinomen auf. Weitere Varianten sind das muzinöse Karzinom und das Siegelringzellkarzinom sowie das seltene Plattenepithelkarzinom. Makroskopisch werden ulzerierend-zerfallende, polypös-exophytische und diffus-infiltrierende Karzinome unterschieden (Riede et al., 2009; Aust & Baretton, 2013). Bezüglich des Verteilungsmusters innerhalb des Kolons bestehen sowohl regionale als auch geschlechtsabhängige Unterschiede (Majek et al., 2013; Cai et al., 2014). In Deutschland stellen Karzinome des Rektums mit rund 40% bei Männern 32% bei Frauen die häufigste Manifestation dar. An zweiter Stelle folgen bei Männern Karzinome des linken Hemikolons mit rund 29% und bei Frauen Karzinome des rechten Hemikolons mit rund 31% (Majek et al., 2013). Ferner konnte in Europa seit mehreren Jahrzehnten eine Zunahme der proximalen Karzinome beobachtet werden (Thomas & Sobin, 1995).

1.1.2 Epidemiologie

Mit weltweit 1,2 Millionen Neuerkrankungen und 608.700 geschätzten Todesfällen im Jahre 2008, gehört das Kolonkarzinom zu den häufigsten Tumorentitäten. Lediglich das Mammakarzinom bei Frauen und das Lungen- bzw. Prostatakarzinom bei Männern führen zu mehr Erkrankungen (Jemal et al., 2011). Für Deutschland bedeutet dies, ausgehend vom Jahr 2004, dass jährlich etwa 70.000 Neuerkrankungen auftreten, die zu 26.000 Todesfällen führen. Dies entspricht 17% aller Krebsneuerkrankungen und 12% aller krebisbedingten Todesfälle (Kolligs & Graser, 2013).

Dabei entfallen, laut Daten aus den Jahren 1997-2006, 53% der Erkrankungen auf Männer, wobei das mediane Erkrankungsalter bei 68 Jahren liegt. Bei Frauen liegt das Erkrankungsalter im Median bei 73 Jahren. Hinsichtlich des Stadiums bei Diagnosestellung gibt es allerdings keine signifikanten Unterschiede. Dennoch ergeben sich Unterschiede bei den 5-Jahres-Überlebensraten, diese liegen bei Frauen höher als bei Männern (64,5% zu 61,9%). Dieser Vorteil scheint jedoch nur jüngere Altersgruppen bis 65 Jahre zu betreffen, oberhalb dieser Schwelle sind keine signifikant höheren Überlebensraten mehr zu beobachten (Majek et al., 2013).

Unterschiede zeigen sich ebenfalls bei der Lokalisation der Karzinome. Zwar ist das Rektum sowohl bei Frauen als auch bei Männern der Ort mit den meisten Befunden (32,5% bzw. 40,3%), das rechte Hemikolon hingegen ist bei Männern deutlich weniger betroffen als bei Frauen (22,5% zu 30,8%) (Majek et al., 2013). Mit zunehmendem Alter steigt der Anteil der Karzinome im rechten Hemikolon jedoch auch dort an und liegt für beide Geschlechter im Mittel bei 50% im neunten Lebensjahrzehnt (Rabeneck et al., 2003).

Betrachtet man die Verteilung der weltweiten Inzidenzen, so galten über lange Zeit die entwickelten Industriestaaten, allen voran die USA, aber auch einige Staaten in Europa, als die am stärksten betroffenen Regionen. Im letzten Jahrzehnt überstiegen die Inzidenzen in den aufstrebenden Staaten Osteuropas, etwa der Tschechischen Republik und der Slowakei, aber auch asiatischer Staaten wie Japan allerdings die bisherigen Höchststraten der USA und Europas. Regionen mit besonders niedriger Inzidenz sind Indien, Pakistan und einige arabische sowie afrikanische Staaten. Dies lässt Risikofaktoren vermuten, die mit dem Lebensstil zusammenhängen (Center et al., 2009).

1.1.3 Risikofaktoren des Kolonkarzinoms

Als gesicherte, nicht beeinflussbare Risikofaktoren für die Entstehung eines Kolonkarzinoms gelten das Geschlecht, zu Ungunsten der Männer, ein höheres Lebensalter (Majek et al., 2013) sowie eine positive Familienanamnese erstgradig Verwandter in Bezug auf das Kolonkarzinom (Lieberman et al., 2003). Durch eine großangelegte Zwillingstudie konnte der Anteil der erblichen Komponente bei rund 35% eingeordnet werden (Lichtenstein et al., 2000), wobei diese allerdings nur in 5% der Fälle auf Mutationen hoher Penetranz zurückzuführen sind (Dunlop et al., 2013). Der weitaus größere Teil scheint durch die Variation einzelner Risikoallele bedingt zu sein. Bei den hierzu untersuchten, in der Bevölkerung relativ weit verbreiteten zehn Allelen, steigerte jede einzelne Mutation das Risiko, an einem Kolonkarzinom zu erkranken, um etwa 6% (Dunlop et al., 2013).

Unabhängig hiervon ist noch eine Vielzahl individueller und damit beeinflussbarer Lebensumstände identifiziert worden, welche die Karzinomentstehung befördern. Dies betrifft das Rauchen ebenso wie den Konsum mittlerer bis hoher Mengen Alkohol (Lichtenstein et al., 2000). Auch eine vermehrte Nahrungsaufnahme wirkt sich durch Übergewicht und Fettleibigkeit negativ auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit aus (Bardou et al., 2013; Ma et al., 2013). So steigert jede Erhöhung des BMI um einen Punkt über den Schwellenwert von 25 die

Erkrankungswahrscheinlichkeit um etwa 3%. Die individuelle Aussagekraft des BMI alleine ist hierbei allerdings beschränkt, vielmehr kommt es auch auf die Verteilung des Fettes an. So geht ein hoher Bauchumfang, und damit eine große Menge viszeralen Fettgewebes, mit einem höheren Risiko einher, als subkutanes Fettgewebe. Dies trägt dem Umstand Rechnung, dass Ansammlungen viszeralen Fettgewebes die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines metabolischen Syndroms erhöhen und so über verschiedene Mediatoren die Karzinogenese begünstigen (Bardou et al., 2013).

Ein weiterer Gegenstand der aktuellen Forschung ist der Einfluss der mikrobiellen Kolonisation des Darmes auf die Entwicklung von Adenomen und Kolonkarzinomen. So ist das Kolon in der Regel mit 10^{11} bis 10^{12} Colony-Forming-Units pro Gramm Darminhalt besiedelt (Marchesi, 2011), welche sich wiederum aus mehreren hundert verschiedenen Spezies zusammensetzen (Dethlefsen et al., 2006). Dabei bestehen Unterschiede zwischen den ausgeschiedenen Bakterien und jenen, die die Mukosa dauerhaft besiedeln (Momozawa et al., 2011). Der Zusammensetzung der Darmflora scheint hierbei durch das Vorkommen bestimmter Bakterienspezies mit teils protektiven, teils prokanzerogenen Effekten besondere Bedeutung zuzukommen (Zhu et al., 2013). Der Grund für diesen Unterschied scheint in den Aktivitäten und Stoffwechselprodukten der Bakterien zu liegen (Moore & Moore, 1995).

Ursächlich für die Schädigung sind so auf der einen Seite Substanzen, die direkt von den Bakterien freigesetzt werden und zu Zell- und DNA-Schäden führen (Nougayrède et al., 2006). Zusätzlich löst die Besiedelung durch nicht kommensalische Keime entzündliche Reaktionen des Körpers aus. Diese führen wiederum durch die direkte Freisetzung reaktiver Metabolite zu Zellschädigungen und letztlich über einen Zustand chronischer Inflammation durch die Produktion von Mediatoren zu antiapoptotischen und proliferativen Effekten (Terzić et al., 2010; Zhu et al., 2013).

Auf der anderen Seite wird angenommen, dass Bakterien, wie die verschiedenen Milchsäure- und Bifidobakterien, die auch als sogenannte Probiotika bezeichnet werden (Zhu et al., 2013), protektive Eigenschaften aufweisen (Pala et al., 2011). Verantwortlich hierfür kann die Verdrängung schädlicher Bakterien durch Konkurrenz um Nährstoffe und Adhärenzstellen der Kolonmukosa sein sowie eine Verhinderung der Zellinvasion, die Bindung mutagener Substanzen und die Verhinderung einer chronischen Inflammation (Pala et al., 2011; Zhu et al., 2013).

1.1.4 Karzinogenese und Adenom-Karzinom-Sequenz

Bei der Entstehung des Kolonkarzinoms ist zwischen Patienten mit hereditären Tumorerkrankungen im Rahmen eines bekannten Syndroms, familiärer Belastung ohne bekanntes Syndrom sowie den sporadischen Karzinomen zu unterscheiden (Kolligs & Graser, 2013).

Etwa 5% aller Kolonkarzinome treten im Rahmen einer hereditären Tumorerkrankung auf. Hierbei ist mittlerweile eine Vielzahl von genetischen Syndromen bekannt, die sich zwar im betroffenen Gen und in den Vorläuferläsionen sowie dem Manifestationsalter unterscheiden, denen jedoch eine sehr hohe Penetranz und damit Erkrankungswahrscheinlichkeit gemein ist. Außerdem bringen sie meist eine Prädisposition für extraintestinale Tumorerkrankungen wie beispielsweise Ovarialkarzinome oder papilläre Schilddrüsenkarzinome mit sich (Fearon, 2011). Tabelle 1 zeigt eine Auswahl der bekannten Syndrome und ihrer jeweiligen Manifestation.

Tabelle 1: Auswahl erblicher Karzinomsyndrome (Strate & Syngal, 2005)

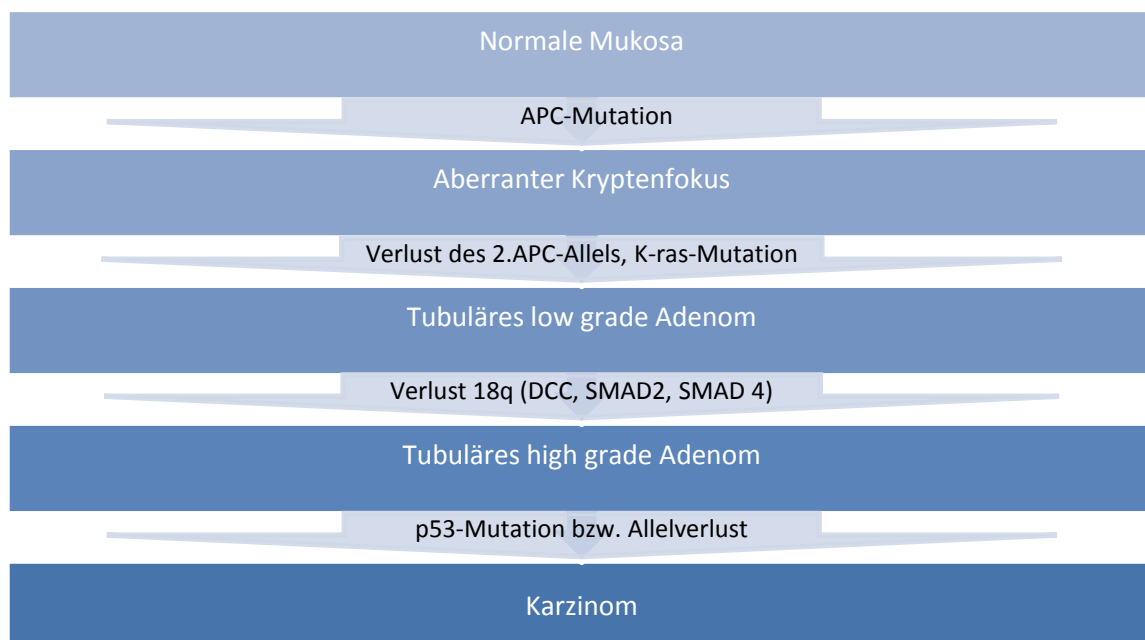
Syndrom	Betroffenes Gen	Karzinomrisiko	Typische Manifestation
HNPCC	DNA-Mismatch-Reparaturgene (z.B. hMSH2, hMLH1)	80%	Oft multiple, flache Adenome. Synchroner Karzinome
FAP	APC	100%	100-5000 adenomatöse Polypen
Gardner-Syndrom	APC	100%	Ähnlich FAP
Turcot-Syndrom	APC, hMLH1, hPMS2	100%	Ähnlich FAP
AAPC	APC	<100%	<100 flache Polypen
Juvenile Polyposis	SMAD4, BMPRIA, PTEN	10-40%	50-200 Polypen im gesamten GI-Trakt, aber v.a. im Kolon
Peutz-Jeghers	LKB1	40%	5-100 Hamartome im gesamten GI-Trakt

Die zweite Patientengruppe, bei der eine familiäre Vorgeschichte bezüglich KRK, jedoch kein Syndrom bekannt ist, macht rund ein Viertel der Patienten aus. Somit treten rund 70% der KRK als sporadische Tumoren bei Patienten ohne positive Familienanamnese und ohne bekanntes genetisches Syndrom auf (Kolligs & Graser, 2013).

Als Erklärung für das Auftreten dieser nicht mit einem genetischen Syndrom assoziierten Karzinome hat sich mittlerweile die Akkumulation von Erbgutschäden in mehreren Genen einzelner Kolon-Epithel-Zellen etabliert. Hierbei ist jeder einzelne Schaden für sich genommen nicht ausreichend für die Entwicklung eines Karzinoms, wohl aber die Summe (Hill et al., 1978; Vogelstein et al., 1988).

Die Hypothese der Adenom-Karzinom-Sequenz postuliert, dass wenige Schäden in Tumorsuppressor- und Protoonkogenen einzelner Zellen zunächst zur Entstehung von Adenomen führen, aus denen sich dann Karzinome entwickeln (Vogelstein et al., 1988). Die Adenome zeichnen sich zwar durch eine Phase autonomen Wachstums aus, wachsen hierbei jedoch nicht invasiv und metastasieren nicht (Sillars-Hardebol et al., 2012). Bei 5% aller Adenome (Shinya & Wolff, 1979) nimmt durch weitere Schädigungen die intraepitheliale Dysplasie so weit zu, bis schließlich ein maligner Tumor mit den klassischen Charakteristika unreguliertes, invasives Wachstum mit Zerstörung des umgebenden Gewebes und Metastasierung entsteht (Vogelstein et al., 1988; Sillars-Hardebol et al., 2012). Obwohl gewisse Schädigungen offensichtlich bevorzugt in bestimmten Reihenfolgen aufzutreten scheinen, ist weniger diese Reihenfolge als die Kumulation der Schäden an sich für die Karzinogenese entscheidend (Fearon & Vogelstein, 1990). Abbildung 1 zeigt beispielhaft die ursprünglich postulierte Adenom-Karzinom-Sequenz mit der schrittweisen Veränderung der normalen Epithelzelle zu einem Karzinom und die jeweils geschädigten Gene.

Abbildung 1: Die Adenom-Karzinom-Sequenz (Vogelstein et al., 1988)



Heute lassen sich anhand der betroffenen Schlüsselgene und der damit einhergehenden morphologischen bzw. histopathologischen Charakteristika der prämaligen Läsionen drei Hauptwege der Entstehung des sporadischen Kolonkarzinoms unterscheiden.

Entscheidend sind dabei das APC-Gen für die klassische Adenom-Karzinom-Sequenz, das BRAF-Gen für den serratierten Weg der Karzinogenese und das KRAS-Gen im alternativen Weg (Jass, 2007). Einen Überblick bietet Tabelle 2.

Tabelle 2: Übersicht über die Karzinogenesewege (Aust & Baretton, 2013)

Eigenschaft	Adenom-Karzinom-Sequenz	Serratiertes Weg	Alternativer Weg
Häufigkeit	60%	20%	20%
Schlüsselmutation	APC	BRAF	KRAS
Vorläuferläsion	Tubuläres oder villöses Adenom	Traditionelles serratiertes Adenom oder (tub-)villöses Adenom	Sessiles serratiertes Adenom
Mikrosatelliteninstabilität	stabil	Stabil bis niedrig instabil	Niedrig instabil bis hochinstabil

Erklären lassen sich die Unterschiede in der Morphologie der Vorläuferläsionen durch die jeweiligen Funktionen der betroffenen Schlüsselgene innerhalb der Zelle (Jass, 2007).

Das Adenomatous-Polyposis-Coli-Tumorsuppressorgen (APC-Gen) nimmt normalerweise eine inaktivierende Rolle innerhalb des beta-Catenin-Signalwegs ein und wirkt somit regulierend auf die Proliferation und Differenzierung. Außerdem werden die Zellzykluskontrolle und die Apoptose gefördert. Fällt das APC-Gen durch eine Mutation aus, erlangen die betroffenen Zellen über den vermehrt vorhandenen Transkriptionsfaktor beta-Catenin einen Proliferationsvorteil (Aust & Baretton, 2013). Ferner trägt das APC-Gen zur Ausbildung des Spindelapparates während der Mitose bei und sorgt so für eine korrekte Ausführung der chromosomalen Segregation (Pellman, 2001)

Einen ebenfalls hemmenden Einfluss auf die Apoptose hat das BRAF-Gen. Erlangt dieses durch Punktmutationen eine verstärkte Aktivität, kommt es in der Folge zu einer verstärkten Aktivität über den RAS-/RAF-/ERK-Signalweg. So wird eine Überalterung bzw. eine weitere Proliferation geschädigter Zellen begünstigt (Fearon, 2011; Aust & Baretton, 2013).

Desweiteren ist eine starke Assoziation der BRAF-Mutation mit epigenetischen Veränderungen nachweisbar, durch die weitere Gene inaktiviert werden (Kambara et al., 2004). Dies geschieht durch die Hypermethylierung der Promotorregion des jeweiligen Gens, dessen Transkription so unterbunden wird. Von Bedeutung für die Karzinogenese ist dieser Vorgang insbesondere dann, wenn Tumorsuppressorgene direkt inaktiviert werden oder das Mismatch-Korrektur-System beeinträchtigt wird. Letzteres führt zur sogenannten Mikrosatelliteninstabilität, bei der durch Leserasterverschiebungen verkürzte und funktionslose Proteine oder auch solche mit verstärkter Aktivität entstehen (Fearon, 2011).

Werden Gene funktionsunfähig, die die Apoptose fördern (z.B. Bax) oder eine hemmende Funktion innerhalb einer Wachstumsfaktorkaskade (z.B. TGF-Signalweg) haben, erlangen die betroffenen Zellen einen Wachstumsvorteil. Dieser begünstigt zusammen mit der durch eine Hypermethylierung ausgelösten Deaktivierung von DNA-Reparaturgenen (z.B. hMSH6) die Anhäufung weiterer Mutationen (Aust & Baretton, 2013).

KRAS schließlich kodiert für ein monomeres G-Protein, das an zentraler Stelle der Signaltransduktion von Wachstumsfaktorrezeptoren vom Typ der Rezeptor-Tyrosin-Kinasen beteiligt ist. Hierzu gehört unter anderem der Epidermal-Growth-Factor-Receptor (EGFR). KRAS vollzieht durch die Bindung von GTP eine Konformationsänderung und geht so in einen aktivierten Zustand über, in dem andere Signalwege aktiviert werden können, wodurch unter anderem zelluläre Proliferations- und Differenzierungsvorgänge beeinflusst werden. Eine Inaktivierung erfolgt durch die intrinsische GTPase, die GTP zu GDP hydrolysiert, und so die Konformationsänderung wieder rückgängig macht. Wird diese intrinsische Aktivität durch eine Mutation gestört, liegt ständig die aktive Form vor. Die Folge dieses permanenten Wachstumssignals ist eine gesteigerte Proliferation (Malumbres & Barbacid, 2003). Daneben ist ebenfalls eine ausgeprägte Hypermethylierung zu beobachten, sodass sich im weiteren Verlauf eine Mikrosatelliteninstabilität und eine große Bandbreite weiterer Mutationen anschließen können, was letztlich ein sehr heterogenes Bild zur Folge hat (Aust & Baretton, 2013).

Das eigentliche Tumorwachstum erfolgt dann durch Teilung der einzelnen mutierten Zelle, sodass der Tumor letztlich monoklonalen Ursprungs ist (Fearon et al., 1987).

1.1.5 Differenzierung der Polypen und Kolonadenome

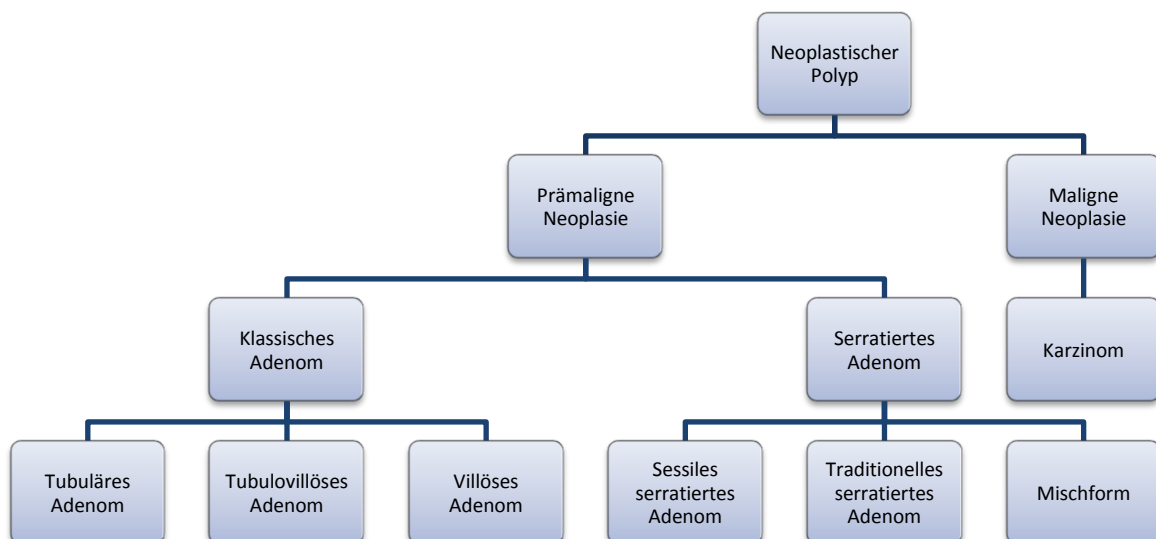
Als Polyp wird zunächst jede Vorwölbung, die über das Niveau der normalen Schleimhaut hinaus geht, bezeichnet. Dabei werden Dickdarmpolypen in drei Hauptgruppen unterteilt: Zum einen gibt es submuköse Veränderungen, die zu einer Schleimhautvorwölbung führen (zum Beispiel Lymphfollikel), zum anderen Veränderungen der eigentlichen Schleimhaut. Diese umfassen sowohl neoplastische als auch nicht neoplastische Polypen (Macrae & Young, 2011).

Obwohl die beiden letzten Gruppen epithelialen Ursprungs sind, ist ihre Unterscheidung klinisch von großer Relevanz, da nicht neoplastische Polypen in der Regel nicht als Präkanzerosen gelten (Shinya & Wolff, 1979; Jass, 2007). Neoplastische Polypen hingegen werden nochmals unterteilt in Läsionen mit dem Potential zur malignen Entartung, die Adenome, und Läsionen die diesen Schritt bereits vollzogen haben, die Karzinome (Muto et al., 1975; Macrae & Young, 2011).

Entscheidend für diese Differenzierung ist die Histologie. Dabei zeigen neoplastische Polypen, im Gegensatz zu den nicht neoplastischen, per Definitionem Zeichen der Dysplasie bzw. der intraepithelialen Neoplasie. Darunter versteht man palisadenförmig angeordnete Zellen mit vergrößerten, länglichen und hyperchromatischen Kernen mit Polaritätsverlust. Gleichzeitig sind Zytoplasma und Stroma vermindert und die Zahl der Mitosen ist erhöht, sodass das adenomatöses Gewebe basophiler erscheint (Macrae & Young, 2011). Diese Merkmale können in unterschiedlich starker Ausprägung vorliegen, sodass grundsätzlich zwischen leichter und schwerer Dysplasie bzw. leichtgradiger und hochgradiger intraepithelialer Neoplasie unterschieden wird (Macrae & Young, 2011; Tischoff & Tannapfel, 2013).

Abgesehen von der Ausprägung der Dysplasie, lassen sich Adenome anhand ihrer Wuchsform und ihrer Morphologie unterscheiden. Mehr als 85% aller Adenome sitzen der normalen Schleimhaut polypös auf, wohingegen etwa 10% flach wachsen und sich nur als leichte Schleimhauterhabenheiten oder Einsenkungen präsentieren (Tischoff & Tannapfel, 2013). Mikroskopisch liegen ebenfalls unterschiedliche Wachstumsmuster vor, wobei zum einen die klassischen Adenome mit tubulärem, tubulo-villösem und villösem Aufbau sowie die serratierten Adenome beobachtet werden können (Konishi & Morson, 1982; Butterly et al., 2006; Tischoff & Tannapfel, 2013). Einen Überblick über die anhand der Wachstumsmuster klassifizierten Neoplasien des Kolonepithels bietet Abbildung 2.

Abbildung 2: Überblick über die neoplastischen Läsionen des Kolonepithels (Macrae & Young, 2011)



Die tubulären Adenome machen etwa 80% aller klassischen Adenome aus und sind damit mit Abstand deren häufigster Vertreter. Es folgen die Mischform der tubulo-villösen und die rein villösen Adenome (Macrae & Young, 2011).

Die Abgrenzung wird dabei anhand des jeweiligen vorwiegenden Anteils am gesamten Adenom vorgenommen. Das heißt beim tubulären Adenom macht die tubuläre Komponente mehr als 80% des gesamten Adenoms aus. Beim villösen Adenom liegt der villöse Anteil über 80% und beim tubulovillösen zwischen 25% und 75%.

Von klinischer Relevanz ist diese Unterscheidung, da die villösen Anteile mit größerer Wahrscheinlichkeit in ein Karzinom übergehen als die tubulären (Konishi & Morson, 1982; Butterly et al., 2006). Abgesehen davon zeigen auch Adenome mit einer Größe von 10mm eine größere Tendenz zur malignen Entartung (Muto et al., 1975). Somit werden Adenome über 10mm Größe, mit villöser Komponente oder hochgradiger Dysplasie bis hin zum Karzinom als sogenannte high-grade oder fortgeschrittene Adenome gesehen (Lieberman et al., 2003; Butterly et al., 2006).

Die serratierten Adenome unterscheiden sich hinsichtlich ihres histologischen Aufbaus und der geschädigten Gene von den klassischen Adenomen, gelten je nach Unterform aber ebenfalls als Vorläuferläsionen des sporadischen Kolonkarzinoms. Sie lassen sich nochmals differenzieren in die sessilen serratierten Adenome (SSA), die flach wachsen und lediglich als Schleimhauerhabenheit imponieren, und in die polypös wachsenden, traditionellen serratierten Adenome (TSA). Ferner existieren sogenannte gemischte Polypen, die neben den serratierten auch tubuläre, villöse oder hyperplastische Anteile enthalten (Snover et al., 2005).

Eine Sonderrolle nehmen die sogenannten hyperplastischen Polypen ein. Sie zählen nicht zu den Präkanzerosen, einige Studien fanden jedoch Hinweise darauf, dass auch aus vermeintlich hyperplastischen Polypen Adenokarzinome hervorgegangen waren und auch genetisch fanden sich ähnliche Defekte im Mismatch-Reperatur-System wie bei serratierten Adenomen (Torlakovic & Snover, 1996; Torlakovic et al., 2003). Für diese Polypen wurde der Begriff der sessilen serratierten Adenoms geprägt, wenngleich eine Abgrenzung von den hyperplastischen Polypen allein anhand morphologischer Kriterien nicht immer zweifelsfrei möglich ist (Goldstein et al., 2003; Snover et al., 2005).

1.1.6 Diagnostik des Kolonkarzinoms und seiner Vorstufen

Wie bei allen malignen Tumorerkrankungen ist es von wesentlicher Bedeutung, die Krankheit in einem möglichst frühen Stadium oder idealerweise bereits als Präkanzerose zu diagnostizieren und zu therapieren. Hierdurch bessert sich nicht nur die Prognose des Patienten, auch die zu ergreifende Therapiemaßnahme kann unter Umständen weniger invasiv ausfallen und bringt eine geringere Morbidität mit sich. Grundsätzlich bringt das Kolon-Karzinom mit seiner schrittweisen Entstehung über einen Zeitraum von mehreren Jahren mit morphologisch auffälligen Präkanzerosen hierfür gute Voraussetzungen mit (Snover et al., 2005; Lansdorp-Vogelaar et al., 2011; Kolligs & Graser, 2013). Allerdings verursachen sowohl Polypen als auch kleinere Karzinome in der Regel keine oder nur unspezifische Symptome wie Hämatochezie, Bauchschmerzen oder Veränderungen der Stuhlkonsistenz. Um eine frühzeitige Diagnose zu ermöglichen, müssen also prinzipiell auch asymptomatische Patienten untersucht werden, bei denen potentiell mit dem Vorhandensein von Karzinomen oder Präkanzerosen gerechnet werden muss (Young & Allison, 2009; Kolligs & Graser, 2013). Voraussetzung hierfür ist ein wenig invasives und mit wenigen Nebenwirkungen behaftetes Untersuchungsverfahren von hoher Sensitivität und Spezifität, das es zunächst ermöglicht Polypen und flache Läsionen zu erkennen. Wie bereits im vorhergehenden Kapitel dargestellt, ist jedoch neben der makroskopischen vor allem die histologische Untersuchung zur Dignitätsbestimmung und Risikostratifizierung von Bedeutung. Eine Biopsieentnahme ist daher unabdingbar. Da Adenome bei etwa 20-30% aller untersuchten Patienten vorkommen, sich aber nicht aus jedem Adenom ein Karzinom entwickelt, ist hierfür ein möglichst schnelles, wenig aufwändiges und minimalinvasives Verfahren gefragt (Munroe et al., 2012).

Unter diesen Gesichtspunkten gilt die Koloskopie deshalb als Mittel der Wahl in der Diagnostik des Kolonkarzinoms. Sie ermöglicht es Polypen optisch darzustellen und je nach Größe entweder Biopsien mittels Zange zu entnehmen oder die Läsion durch eine Schlinge vollständig zu entfernen. Grundvoraussetzung für ein aussagekräftiges Untersuchungsergebnis ist eine möglichst vollständige Reinigung des Dickdarms (Young & Allison, 2009; Kolligs & Graser, 2013). Zusätzlich hängt ihre Zuverlässigkeit auch vom Untersucher ab, sodass insbesondere bei kleinen oder flachen Läsionen die Gefahr besteht, dass diese übersehen werden. Tandem-Studien, bei denen derselbe Patient von zwei Untersuchern koloskopiert wurde, ergaben eine Rate an übersehenen Adenomen von rund 22%, wofür insbesondere Adenome mit einer Größe unter 5mm verantwortlich waren. Bei Adenomen über 10mm Größe lag die Fehlerquote zwischen 2 und 7 % (Rex et al., 1997; Van Rijn et al., 2006).

Trotz dieser Fehlerquelle, hat sich die Koloskopie als effektiv in der Prävention von Kolonkarzinomen und der Reduktion der Mortalität erwiesen (Winawer et al., 1993; Zauber et al., 2012).

Desweiteren stehen radiologische Untersuchungen zur Verfügung. Die älteste ist dabei die Doppelkontrastuntersuchung unter Durchleuchtung bei der das Kolons mit einem bariumhaltigen Kontrastmittels und Luft gefüllt wird. Sie besitzt in der heutigen Diagnostik keinen Stellenwert mehr und ist als historisch anzusehen (Halligan et al., 2013).

Einen neuen Ansatz bietet die moderne Schnittbildgebung, die durch ihre hohe Ortsauflösung auch qualitativ hochwertige 3D-Rekonstruktionen erstellen kann. Dadurch ist letztlich eine virtuelle Koloskopie möglich. Notwendig hierfür ist ebenfalls eine Reinigung des Darmes mit anschließender oraler Applikation eines Kontrastmittels. Die Untersuchung selbst erfolgt in Bauch und Seitenlage, wobei eine automatische Pumpe über einen Katheter Luft in das Darmlumen appliziert. So lassen sich bei einer vergleichsweise geringen Strahlenbelastung von maximal 3mSv Detektionsraten von etwa 90% erreichen. Nachteilig ist natürlich, dass zur Biopsiegewinnung bzw. Abtragung im Anschluss eine klassische Koloskopie durchgeführt werden muss. Ebenso ist aufgrund der Strahlenbelastung die CT-Kolonographie als Screening-Untersuchung bislang in Deutschland nicht zugelassen (Graser et al., 2009; Kolligs & Graser, 2013).

Die bisher genannten Methoden sind unterschiedlich invasiv und bringen für den Patienten Belastungen mit sich. Anders verhält es sich mit dem „fecal occult blood test“ (FOBT), für den der Patient lediglich 3 Stuhlproben sammeln muss. Hierin weist der Test auch geringe, optisch nicht wahrnehmbare Spuren von Blut nach. Kleine Blutungen, verursacht durch Adenome oder Karzinomen, können so detektiert werden (Young & Allison, 2009). Der breiten Verfügbarkeit und hohen Akzeptanz seitens der Patienten steht jedoch eine Sensitivität von nur etwa 10% für Adenome und 30-35% für Karzinome gegenüber, sodass im Durchschnitt lediglich 20% aller fortgeschrittenen Neoplasien entdeckt wurden (Graser et al., 2009; Kolligs & Graser, 2013). Nichts desto trotz kann die Mortalität des Kolonkarzinoms mit dem Einsatz des Test vermutlich gesenkt werden (Kolligs & Graser, 2013).

In Deutschland gehören sowohl der FOBT als auch die Koloskopie zu den Leistungen der gesetzlichen Krankenkassen. Dabei wird der FOBT zwischen dem 50. und 54. Lebensjahr jährlich angeboten, anschließend alle zwei Jahre, sofern nicht ab dem 55. Lebensjahr die hier vorgesehene Koloskopie durchgeführt wird. Ist letztere unauffällig, ist eine erneute Koloskopie nach 10 Jahren Teil des Leistungskataloges (Kolligs & Graser, 2013).

1.2 Die Koloskopie

Bei der Koloskopie handelt es sich um eine optische Untersuchung der Kolonschleimhaut mithilfe eines Endoskops, das über Arbeitskanäle gleichzeitig die Möglichkeit zur Entnahme von Biopsien zur histologischen Aufarbeitung sowie anderweitige Interventionen bietet (Waye et al., 2009).

1.2.1 Instrumentarium und Ablauf der Untersuchung

Beim Koloskop handelt es sich heute um ein flexibles Video-Endoskop, das im Wesentlichen aus einem Handgriff mit daran anschließendem Schlauch in variabler Dicke, Länge und Ausführung besteht. Ein Standardgerät hat etwa einen Durchmesser von 13mm und eine Länge von 130 bis 170cm (Dickey & Garrett, 2002).

Das Bild wird von einem CCD-Chip generiert, der sich hinter einer Linse in der Spitze des Gerätes befindet und dessen Signale über ein Kabel im Schlauch zum Bildprozessor übertragen werden. Von hier aus erfolgt die Ausgabe an einen Monitor und an Speichermedien. Somit ist es möglich, dass mehrere Personen gleichzeitig den Untersuchungsablauf auf einem Monitor verfolgen können und die Untersuchung gleichzeitig als Film sowie in Form von Einzelbildern aufgezeichnet werden kann. Das für die Aufnahme benötigte Licht wird von einer externen Lichtquelle generiert und über ein Glasfaserkabel an die Spitze des Koloskops geleitet. Neben diesen Kabeln beinhaltet der Schlauch vier Bowdenzüge, Kanäle zum Einleiten von CO₂ und Wasser sowie einen Absaug- und einen Arbeitskanal (Barlow, 2008).

Der Vorschub wird durch die Distension des Darms durch Einleitung von CO₂ oder Raumluft in das Kolon ermöglicht, es gibt jedoch auch Versuche dies durch eine kontinuierliche Spülung mit Wasser zu erreichen (Leung et al., 2013). Um die Passage der Flexuren zu erleichtern und vor allem um eine möglichst vollständige Rundumsicht zu ermöglichen, können die vorderen 9cm des Koloskops in vier Richtungen abgewinkelt werden. Dies geschieht mechanisch, wobei die Kraftübertragung vom Griff an die Spitze mittels Seilzügen erfolgt (Barlow, 2008). Trotz guter Vorbereitung des Darmes können kleinere Stuhlreste der Schleimhaut anhaften und die Sicht behindern. Ihrer Entfernung dienen die Spül- und Absaugfunktion.

Der große Vorteil der Koloskopie gegenüber den bildgebenden Verfahren liegt in der Möglichkeit der Entfernung von neoplastischen Polypen bevor diese zu einem Karzinom entarten. Hierfür kommt der Arbeitskanal des Koloskops zum Einsatz, durch welchen

verschiedene Instrumente eingeführt werden können. Diese Instrumente müssen in der Lage sein, die Läsionen möglichst vollständig und sicher zu entfernen. Hierbei besteht prinzipiell die Gefahr der Blutung, Perforation oder sonstigen Schäden der umgebenden Kolonschleimhaut (Classen & Tytgat, 2011).

Für kleinere Polypen bis 5mm findet die Biopsiezange Verwendung, die den Polypen umschließen und anschließend unter mechanischen Zug ablösen kann. Zur Entfernung größerer Polypen wird auf eine Schlinge aus 0,3 bis 0,5mm dickem Draht zurückgegriffen. Diese wird nach dem Öffnen um die Basis des Polypen gelegt und anschließend zugezogen, wobei sie unter Strom steht und so den Polypen abtrennt und die Blutgefäße koaguliert. Ebenso können mithilfe der Schlinge flache und großflächige Läsionen in mehreren Stücken abgetragen werden. Für kleine Polypen existieren außerdem sogenannte Mini-Schlingen, die teilweise auch ohne Strom verwendet werden (Ginsberg, 2009; Classen & Tytgat, 2011).

Kleinere Polypen werden mit der Biosiezange auch gleich geborgen oder können mit der Absaugung aufgenommen und herausgefiltert werden. Zur Bergung größerer Polypen existieren verschiedene Hilfsmittel wie Körbchen, Netze oder Fasszangen, die ebenfalls über den Arbeitskanal eingebracht werden und den Polypen umschließen. Wenn der Polyp zu groß für die Absaugung oder den Instrumentenkanal ist, muss er gefasst bleiben, während das Endoskop herausgezogen wird (Roth, 2009). Das gewonnene Gewebe wird umgehend in Formaldehyd fixiert und später in der Pathologie histologisch aufgearbeitet (Weinstein, 2009).

Kommt es bei der Polypektomie zu einer Blutung, so kann diese meist endoskopisch versorgt werden. Im Falle eines sichtbaren Gefäßstumpfes kann dieser mit Clips verschlossen werden, diffuse Blutungen können durch Unterspritzung mit Suprarenin zum Stillstand gebracht werden (Ginsberg, 2009).

Voraussetzung für die Durchführung der Koloskopie ist eine Reinigung des Darmes. Dies wird durch die orale Einnahme abführend wirkender Medikamente erreicht. Das klassische Regime basiert dabei auf einer Macrogol oder Natriumphosphat-Lösung, es kommen jedoch auch sekretorisch wirkende Pharmaka wie beispielsweise Natriumpicosulfat zum Einsatz (Froehlich et al., 2005).

Vor dem Einführen des Koloskops erhält der Patient in der Regel eine Sedierung mit Midazolam und/oder Propofol. Ebenso ist der Verzicht auf eine Sedierung möglich (Vannatta & Rex, 2006). Die Gabe von Opiaten ist hingegen heutzutage nicht mehr üblich und wird in den entsprechenden Leitlinien nicht mehr empfohlen (Riphaus et al., 2015).

Bei sedierten Patienten sollte eine kontinuierliche Überwachung hinsichtlich Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz und Blutdruck erfolgen. Ebenso hat sich eine kontinuierliche Sauerstoffgabe als vorteilhaft hinsichtlich eines Abfalls der Sauerstoffsättigung während der Untersuchung erwiesen (Waring et al., 2003).

Bezüglich des Ablaufs der Untersuchung selbst, kann die Vorsorgekoloskopie grundsätzlich in zwei Abschnitte gegliedert werden. Der erste Abschnitt beinhaltet den Vorschub und beginnt mit dem Einführen des Endoskops und der Passage des Sphinkters. Im Anschluss muss das Koloskop über die gesamte Länge des Kolons vorgeschoben werden, bis schließlich das Zökum bzw. die Ileozökalklappe intubiert werden können. Dieser Abschnitt gilt als der technisch anspruchsvollere Teil der Untersuchung, da eine Schlingenbildung zu vermeiden ist und beispielsweise das Colon sigmoideum oder die beiden Flexuren Hindernisse darstellen können. Diese Problematik entfällt im zweiten Abschnitt, dem Rückzug. Dadurch kann hier ein genaueres Augenmerk auf die gründliche Beurteilung der gesamten Schleimhaut gelegt werden, um keine Läsionen hinter Schleimhautfalten oder an sogenannten blinden Flecken wie zum Beispiel im Zökum unterhalb der Ileozökalklappe oder den Innenseiten der Flexuren zu übersehen. Auch Interventionen wie Polypektomien finden üblicherweise während des Rückzugs statt. Für eine vollständige Inspektion des Rektums kann das Koloskop dort um 180° retroflektiert werden. Nachdem die Spitze wieder gerade ausgerichtet ist, kann die Untersuchung mit der Entfernung des Endoskops abgeschlossen werden (Barnert & Messmann, 2006; Williams, 2009).

Sedierte Patienten sollten anschließend bis zum vollständigen Wiedererlangen des Bewusstseins in einem Aufwachraum verbleiben. Kriterien hierfür sind das Antworten auf Fragen, die Fähigkeit etwa 5 Minuten aufrecht zu sitzen und sich selbstständig anzukleiden (Cohen et al., 2003). Auch danach sollte die aktive Teilnahme am Straßenverkehr bis zum nächsten Morgen verzichtet werden (Riphaus et al., 2015).

1.2.2 Einflussfaktoren und Qualitätsindikatoren der Koloskopie

Obwohl die Koloskopie die Standarduntersuchung bei der Früherkennung des Kolonkarzinoms ist, ist sie kein perfektes Untersuchungsverfahren. Neben den Komplikationen, die während der Prozedur auftreten können, stellen insbesondere übersehene Adenome oder gar Karzinome ein Risiko für den Patienten dar (Graser et al., 2009).

Im Laufe der Zeit konnten verschiedene Faktoren identifiziert werden, die die Aussagekraft der Koloskopie beeinflussen, wobei sich einige davon auch als Indikatoren für die

Untersuchungsqualität heranziehen lassen. Sie hängen von der Vorbereitung des Patienten, aber auch vom Geschick und der Erfahrung des Untersuchers ab (Kolligs & Graser, 2013).

Grundlage einer aussagekräftigen Untersuchung ist, dass die gesamte Kolonschleimhaut während der Untersuchung dargestellt und beurteilt werden kann (Rex et al., 2006). Hierzu ist als aller erstes eine möglichst vollständige Reinigung notwendig, da nur so die Schleimhautoberfläche beurteilt werden kann. Eine kurzfristige, erneute Untersuchung kann so vermieden werden. Ebenso werden Polypen bei guter Vorbereitung eher entdeckt als bei schlechter, lediglich bei größeren Karzinomen besteht kein wesentlicher Einfluss mehr (Froehlich et al., 2005; Rex et al., 2006).

Außerdem sollte während der Koloskopie die Beurteilung der Schleimhaut auf der gesamten Länge des Kolons erfolgen. Als Indikator für die Vollständigkeit der Untersuchung hat sich die Zökumintubation etabliert, da Untersucher mit hohen Intubationsraten auch mehr Adenome finden (Rex et al., 2006; Kaminski et al., 2010). Deshalb wird in den deutschen Leitlinien eine Intubationsrate von 90% als Referenzwert vorgegeben (Denzer et al., 2015)

Ebenso beeinflusst, insbesondere bei Untersuchern mit noch nicht perfektionierter Technik, die Geschwindigkeit, mit der das Endoskop zurückgezogen wird, das Untersuchungsergebnis. So sollte die durchschnittliche Rückzugszeit vom Zökum bis zum Entfernen des Endoskops ohne Interventionen, etwa Polypektomien oder Stufenbiopsien, mindestens 6 Minuten betragen, um die Gefahr übersehener Adenome zu minimieren (Sanchez et al., 2004; Rex et al., 2006).

Die Zökumintubation und die Rückzugszeit sind beide nur indirekte Indikatoren, die mit der Zahl der gefundenen Adenome bzw. dem Anteil der Untersuchungen, bei denen Adenome gefunden wurden, korrelieren. Letzteres kann natürlich auch direkt ermittelt werden und wird als Adenoma detection rate (ADR) bezeichnet. Sie gilt derzeit als aussagekräftigster Parameter in der Bewertung von Vorsorgekoloskopien (Kaminski et al., 2010). Grundlage für die Einordnung der individuellen ADR eines Untersuchers ist dabei das Vorkommen von Adenomen in der gescreenten Bevölkerung. Hier wird die Prävalenz in der Bevölkerung über 50 Jahren meist mit 25% für Männer und 15% für Frauen angegeben, dementsprechend sollte auch die ADR eines Untersuchers in diesem Bereich bzw. bei 20% für beide Geschlechter zusammen liegen. Die Marke einer 20%igen ADR stellt somit eine Mindestanforderung an Koloskopeure für die Vorsorgekoloskopie dar (Rex et al., 2006). Ein einheitlicher Standardwert ist jedoch aufgrund der regional unterschiedlichen Prävalenz von Adenomen nur schwer umzusetzen (Rex et al., 2006; Kaminski et al., 2010). Die deutschen Leitlinien empfehlen aktuell ebenfalls eine ADR von mindestens 20% (Denzer et al., 2015)

Als nachteilig bei der Berechnung der ADR gilt, dass hierfür nicht nur die Befundberichte der Koloskopie benötigt werden, sondern auch die histologischen Befunde zur jeweiligen Koloskopie. Eine Möglichkeit zur Vereinfachung und zur Einsparung dieses zusätzlichen Arbeitsschrittes ist die Polypektomierate bzw. Polyp-Detection-Rate (PDR), also die Bewertung des Anteils der Patienten, bei denen eine Schleimhautveränderung gefunden und entfernt wurde. Diese zeigt eine gute Korrelation mit der ADR (Williams et al., 2012). Aus diesem Grund gibt es auch Bestrebungen, die ADR von der PDR ausgehend mithilfe eines Umrechnungsfaktors zu bestimmen. Dieser als „average adenoma to polyp detection rate quotient“ (APDRQ) bezeichnete Faktor wurde mit durchschnittlich 0,64 bestimmt, womit eine Korrelation der berechneten zur tatsächlichen ADR von 85% erreicht wurde (Francis et al., 2011). Dennoch bleibt die ADR der Goldstandard in der Qualitätskontrolle (Rembacken et al., 2012).

2. Ziel der Arbeit

Die Koloskopie ist nach wie vor das Standardverfahren bei der Vorsorgeuntersuchung des Kolonkarzinoms. Im Hinblick auf die Prävention des Kolonkarzinoms ist es daher von entscheidender Wichtigkeit, dass der Untersucher alle vorhandenen Adenome erkennt und vollständig entfernt. Dies unterliegt jedoch einem starken Einfluss durch die individuellen manuellen und kognitiven Fähigkeiten des Durchführenden. Um eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen und eine gute Qualität der Untersuchung sicher stellen zu können, wurden bereits mehrere Indikatoren wie die Zökumintubation oder die ADR etabliert.

Weniger großes Augenmerk wird hingegen auf das eigentliche Erlernen der Untersuchungstechnik gelegt. Dies findet im klinischen Alltag meist durch Beobachten eines erfahrenen Untersuchers und anschließenden Untersuchungen unter Anleitung statt. Als Maßgabe für eine erfolgreiche Untersuchung wird meist das Erreichen des Zökums gewertet. Es existieren jedoch keine Vorgaben, wie hoch die Anzahl der Untersuchungen unter Aufsicht sein muss und vor allem welche ADR erreicht werden muss, um selbstständig arbeiten zu können. Deshalb bleibt ungeklärt, ab wann ein Untersucher zur selbstständigen Durchführung befähigt ist.

Ziel dieser Arbeit war es daher herauszufinden, in wieweit die Ergebnisse der Untersucher einem Lerneffekt unterliegen und mit zunehmender Erfahrung eine höhere ADR erreicht werden kann. Daraus sollte unter Umständen eine konkrete Anzahl von Untersuchungen abgeleitet werden, ab der von einer zuverlässigen Vorsorgeuntersuchung ausgegangen werden kann. Zu diesem Zweck wurden die Koloskopien von 10 Untersuchern jeweils von ihrer ersten Untersuchung bis hin zu ihren aktuellen Untersuchungen retrospektiv erfasst und hinsichtlich der ADR ausgewertet.

3. Material und Methoden

2.1 Datenerhebung und Studiendesign

Diese retrospektive Studie basiert auf den Koloskopien von zehn Untersuchern (U1 bis U10), die von ihrer ersten Untersuchung an alle ihre bisherigen Koloskopien in der II. Medizinischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar durchgeführt hatten. Untersucher, die zuvor bereits andernorts Erfahrungen in der Endoskopie des unteren Verdauungstraktes gesammelt hatten, wurden ausgeschlossen. Jede Untersuchungsserie begann mit der ersten selbstständig durchgeführten Koloskopie eines Untersuchers. Untersuchungen, die von einem Untersucher aus didaktischen Gründen lediglich beobachtet wurden, wurden nicht mit einbezogen.

Die Koloskopien fanden in einem Zeitraum von 12 Jahren zwischen 2001 und 2013 statt und beinhalteten sowohl stationäre als auch ambulante Patienten. Die hierfür ausgewerteten Befunde entstammen der prospektiv angelegten Endoskopiedatenbank der Software Olympus Endobase III™. Nach jeder Endoskopie wurde vom Untersucher ein Befund im Olympus Endobase III™ erstellt, welche die Befunde zusammen mit der Bilddokumentation sicherte. Aus dieser Datenbank konnten einzelne Befunde anhand verschiedener Variablen, wie zum Beispiel der Art der durchgeführten Untersuchung, dem Namen des Patienten oder des Untersuchers und des Datums der Untersuchung abgerufen werden.

In diesem Fall wurde für jeden Untersucher eine eigene Datenbankabfrage gestartet, wobei neben dem Namen des Untersuchers als weiteres Auswahlkriterium die Untersuchungsart „Koloskopie“ gewählt wurde. So ergab sich für jeden einzelnen Arzt eine chronologisch sortierte Liste aus Untersuchungsdaten, Patientennamen und Geburtsdaten, die eine eindeutige Identifizierung des dazugehörigen Befundes ermöglichte. Dieser konnte nun einzeln abgerufen werden. Darunter fanden sich jedoch auch Untersuchungen, die für die Studie als ungeeignet angesehen wurden und ausgeschlossen werden mussten, um Verzerrungen zu vermeiden.

Dies waren zum einen Untersuchungen, bei denen es sich lediglich um Rektosigmoidoskopien handelte und solche, die unvollständig waren, wenn es nicht Ziel der Untersuchung war das Zökum oder das Ileum zu intubieren. Des Weiteren wurden Fälle ausgeschlossen, bei denen das Kolon so stark stuhlverschmutzt war, dass eine sinnvolle Spiegelung nicht möglich war oder in denen aufgrund einer Stenose, die nicht durch ein Kolonkarzinom bedingt war, kein Vorschub bis ins Zökum möglich war.

Nicht ausgeschlossen wurden hingegen jene Untersuchungen, in denen eine Vorschub wegen eines stenosierenden Karzinoms nicht mehr möglich war und solche, in denen der Arzt wegen

Problemen, die mit seinem Können als Untersucher einher gingen, wie etwa Geräteaufbrauch oder Schlingenbildung, keine vollständige Koloskopie durchführen konnte.

Um Verzerrungen bei der Berechnung der ADR zu verhindern, wurden bei der Berechnung der ADR Untersuchungen mit bestimmten Indikationen ausgeschlossen. Diese waren: Polypektomie, Überwachung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung und Polyposis-Syndrome. Für die Berechnung der durchgeführten Koloskopien eines Untersuchers wurden sie jedoch berücksichtigt, da es sich ja um vollständige Untersuchungen handelte, die damit auch zum Übungseffekt beigetragen haben. Erreicht wurde dies, indem die bei diesen Untersuchungen gefundenen Adenome nicht bei der Berechnung der ADR mit einbezogen wurden, sondern den Untersuchungen ein fiktiver Wert anhand der bis zu diesem Zeitpunkt vom jeweiligen Untersucher erreichten durchschnittlichen ADR zugewiesen wurde. Somit konnten der Lerneffekt dieser Koloskopien mit dargestellt werden, ohne eine Verzerrung der tatsächlichen ADR-Werte durch unpassende Indikationen in Kauf nehmen zu müssen.

Bei allen in den Untersuchungen entdeckten Polypen und Tumoren wurden die Zahl, der Ort und die Größe des lokalen Befundes erfasst. Bei der Bestimmung der Größe wurde die vom Untersucher im Endobase IIITM-Befund angegebene Polypengröße als maßgeblich angenommen.

Polypen oder Tumore die mittels Zange oder elektrischer Schlinge biopsiert beziehungsweise entfernt wurden, wurden zur histologischen Aufarbeitung nach Formalinfixierung an das Institut für Pathologie der Technischen Universität München geschickt, welches die Befunde über das Krankenhaus-Informationssystem (KIS) des Klinikums Rechts der Isar in den einzelnen digitalen Patientenakten zur Verfügung stellte. Hierüber war eine eindeutige Identifikation des zur jeweiligen Untersuchung gehörenden histologischen Befundes möglich. Wurden bei einer Koloskopie mehrere Polypen entfernt, so war über die Ortsangabe in den beiden Befunden eine Zuordnung des histologischen Korrelats möglich.

Alle Läsionen, die sich im Bereich des Zökums bis zur linken Kolonflexur fanden, wurden dem rechten Hemikolon zugerechnet und als proximale Läsion erfasst. Alles, was sich weiter distal fand, wurde dem linken Hemikolon zugeschrieben und als distale Läsion erfasst.

Entsprechend den histologischen Ergebnissen, wurden alle entfernten Polypen in die folgenden Kategorien eingeteilt: keine Pathologie, hyperplastischer Polyp, entzündlich, Granulationsgewebe, Adenom (tubulär, tubulo-villös, villös, sessil serratiert, traditionell serratiert) und Karzinom. Alle Adenome, die größer als 10mm waren, villöse Anteile besaßen oder eine hochgradige intraepitheliale Neoplasie aufwiesen, wurden als fortgeschrittene bzw. High-Grade-Adenome eingestuft. Es wurden ausschließlich die Läsionen, bei denen es einen

histologischen Adenom-Nachweis gab, auch als Adenome gewertet und in die Berechnung der ADR einbezogen. Als zusätzlicher, technischer Begriff für die bessere Auswertbarkeit wurden sogenannte „advanced lesions“ erfasst, zu denen neben den fortgeschrittenen Adenomen auch Adenokarzinom gehörten. Konnten Polypen bei der primären Untersuchung nicht entfernt werden, etwa wegen fehlender Aufklärung, zu starker Verschmutzung oder nicht pausierter Antikoagulation und es folgte eine Abtragung zu einem späteren Zeitpunkt, so wurde, bei eindeutiger Zuordenbarkeit, dieses histologische Ergebnis als zur ersten Untersuchung gehörend einbezogen.

Neben diesen Parametern wurden außerdem bei jeder Untersuchung folgende Punkte erfasst und ausgewertet: Indikation, Restverschmutzung des Darmes und Art und Dosis der Sedierung. Kam es zu Komplikationen, so wurde zwischen leichten Komplikation wie beispielsweise einmaligem Erbrechen oder einer kurzen Blutung unmittelbar nach Polypektomie sowie zwischen schweren, teils interventionsbedürftigen Blutungen, Perforationen und schweren respiratorischen Komplikationen unterschieden.

Die Arbeit wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt (Projektnummer: 5671/13)

2.2 Ausbildungsstand der Untersucher und technisches Vorgehen

Alle Assistenzärzte der Gastroenterologie hatten zunächst Erfahrungen in der endoskopischen Untersuchung des oberen Verdauungstraktes mittels Gastro-Ösophago-Duodenoskopie (ÖGD) gesammelt, bevor sie mit der Koloskopie begannen. Die Ausbildung begann zuerst mit Lehruntersuchungen, in denen die Assistenten erfahrene Untersucher bei der Arbeit beobachteten und in denen ihnen das Vorgehen erklärt wurde. Im Durchschnitt nahm jeder Untersucher an $8,5 \pm 5,1$ solcher didaktischen Untersuchungen teil, bevor in einem nächsten Schritt die erste Koloskopie selbst unter Aufsicht durchgeführt werden durfte.

Insgesamt wurden jeweils die ersten 50 Koloskopien eines Assistenzarztes unter der Supervision eines erfahrenen Endoskopikers durchgeführt. Danach befanden sich diese erfahrenen Untersucher nicht mehr mit im Raum, sie waren aber telefonisch erreichbar und konnten bei Problemen hinzugezogen werden. Diese übernahmen dann etwa bei Passagehindernissen das Endoskop, wobei es anschließend wieder an den ursprünglichen Untersucher zurück gegeben wurde.

Die Reinigung des Darmes erfolgte im Vorfeld der Untersuchung in der Regel mit mindestens zwei Litern Polyethylenglycol, die die Patienten, auf mehrere Gaben verteilt, zu sich nahmen. Die Untersuchung selbst wurde meist unter Sedierung durchgeführt, welche entweder ausschließlich aus Propofol oder aus Propofol und Midazolam bestand. In wenigen Fällen waren Patienten, etwa von Intensivstationen, bereits vorab vollständig analgosediert. Zum Einsatz kamen Standard Weißlicht-Video-Endoskope der Firma Olympus. Die Untersucher operierten grundsätzlich nach der „One-Man-Only“-Methode, bei der ein Arzt die Koloskopie alleine durchführte. Als Assistenz stand eine Pflegekraft zur Verfügung. Die Größe von Polypen wurde im Vergleich mit der Biopsiezange abgeschätzt und die Entfernung erfolgte je nach Größe entweder mit der Biopsiezange oder der elektrischen Schlinge.

2.3 Statistische Auswertung der Daten

Für die Betrachtung des Verlaufs der individuellen Adenoma-Detection-Rate (ADR) wurden die Untersuchungen eines jeden Assistenzarztes, beginnend mit der jeweils ersten Untersuchung, separat erfasst und chronologisch sortiert. Die Berechnung erfolgte dann in Intervallen von jeweils 25 aufeinander folgenden Untersuchungen in Form von kumulativen Summenkurven. Hierbei wurde die ADR als die Zahl der Untersuchungen definiert, bei der mindestens ein histologisch gesichertes Adenom gefunden wurde, geteilt durch alle bisherigen Untersuchungen. Die Detektionsraten wurden so Block für Block von der 25. bis zur 250. Untersuchung dargestellt, zum einen für jeden der 10 Untersucher einzeln, als auch kumulativ für alle Untersucher zusammen. Da ein jeder Assistenzarzt während des Beobachtungszeitraums eine unterschiedliche Anzahl an Koloskopien durchführte, wurden auch gesamt Detektionsraten für jeden einzelnen und alle Untersucher zusammen über den kompletten Beobachtungszeitraum berechnet.

Die deskriptive Statistik beinhaltete die Mittelwerte und Spannweiten bei quantitativen Variablen und relative und absolute Häufigkeiten bei qualitativen Variablen. Die Graphen, die den Einfluss der Zahl der Koloskopien auf die ADR zeigen, wurden als Trendlinien linearer Regression für alle Untersucher zusammen, sowie für jeden einzelnen erstellt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft Excel 2010 und IBM SPSS Version 21.

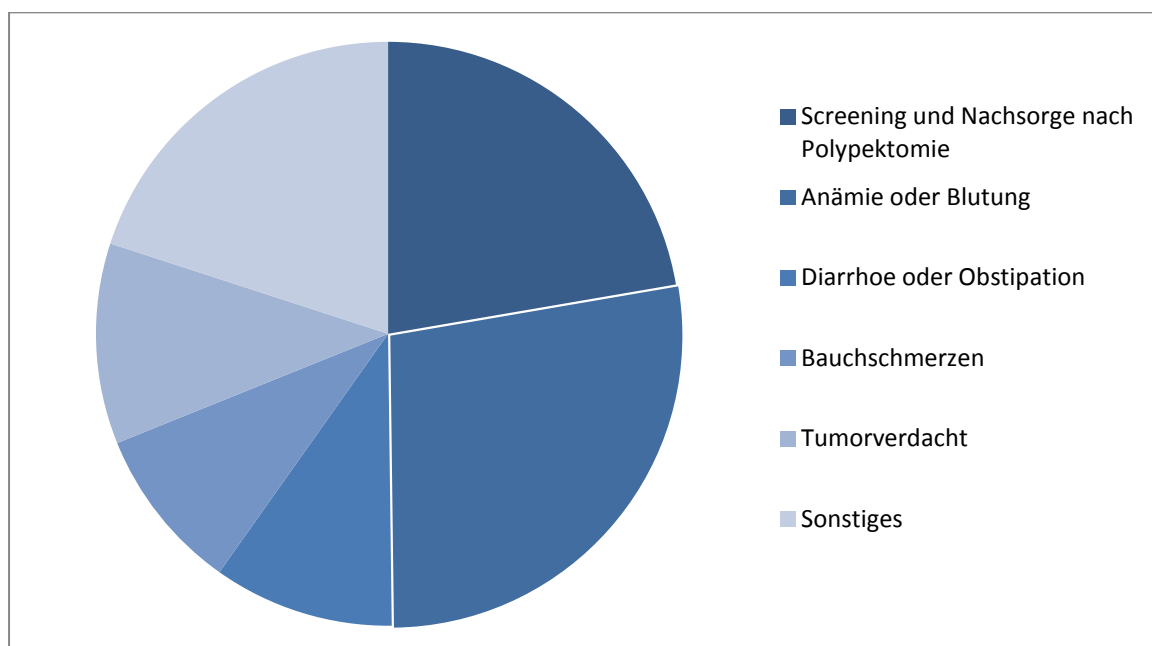
4. Ergebnisse

4.1 Auswahl der Untersuchungen und Zusammensetzung des Patientenkollektivs

In der Datenbank fanden sich insgesamt 4682 Untersuchungen, die von den 10 Untersuchern in den Jahren 2001 bis 2013 durchgeführt wurden. Davon wurden 328 aufgrund der im vorhergehenden Kapitel beschriebenen Gründe als ungeeignet eingestuft und ausgeschlossen. Darunter waren 128 Untersuchungen, die wegen mangelhafter Vorbereitung des Darmes vorzeitig abgebrochen wurden, sowie 178 Untersuchungen, bei denen eine nicht zu überwindende Stenose vorlag oder deren Ziel primär eine Intervention vor Erreichen des Zökums war. Insgesamt wurden also 4354 Untersuchungen für die Auswertung herangezogen.

Die Patienten waren im Durchschnitt 59 Jahre alt mit einer Altersspanne von 18 bis 98 Jahren. Darunter befanden sich 2385 Männer (54,8%) und 2082 Frauen (45,2%). Hinsichtlich der Indikationen wurden 970 Untersuchungen (22,3%) als Screening-Untersuchungen oder als Nachsorge nach Polypektomie in der Vorgeschichte durchgeführt. Weitere Indikationen waren Anämie bzw. perianale Blutungen in 1196 Fällen (27,5%), Diarrhoe oder Obstipation bei 436 Patienten (10,0%) und Bauchschmerzen in 398 Fällen (9,1%). Bei 485 Patienten (11,1%) wurde ein Tumor vermutet und bei 869 Patienten (20,0%) lagen andere Gründe für die Durchführung einer Koloskopie vor. Abbildung 3 bietet einen Überblick über die häufigsten Indikationen.

Abbildung 3: Die häufigsten Indikationen für die Koloskopie



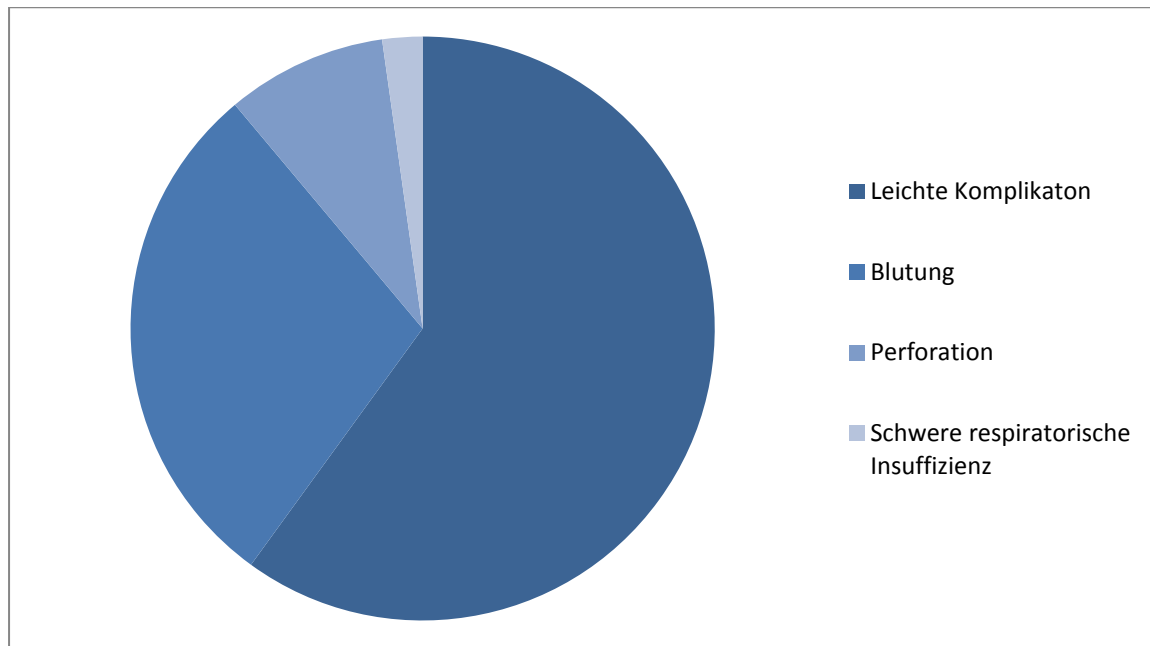
4.2 Auswertung der Untersuchungsprozedur

Die meisten Patienten (3675, 84,4%) erhielten für die Koloskopie eine Sedierung. Bei 3550 Untersuchungen (81,5%) kam hierfür Propofol mit einer medianen Dosierung von 192mg (20 bis 1100mg) zum Einsatz. Midazolam erhielten 1768 Patienten (40,6%), wobei in 1631 Fällen eine Standarddosierung von 2,5mg für die gesamte Untersuchung gegeben wurde und lediglich in 137 Fällen höhere bzw. niedrigere Dosierungen gewählt wurden.

Hinsichtlich der Vollständigkeit der Untersuchungen wurde eine Zökumintubationsrate von 99% erreicht. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Assistenzärzte bei Problemen das Zökum zu erreichen, erfahrene Endoskopiker hinzuziehen und nach Überwindung des Problems die Untersuchung zu Ende führen konnten. Vor diesem Hintergrund wurde darauf verzichtet, für jeden einzelnen Untersucher eine individuelle Zökumintubationsrate zu berechnen.

Eine leichte bis mäßige Stuhlverschmutzung wurde in 26,9% der Befunde beschrieben, die Untersuchungen jedoch deswegen nicht abgebrochen. In den restlichen 73,1% boten sich gute bis sehr gute Untersuchungsbedingungen.

Insgesamt wurden 45 Komplikationen dokumentiert, was eine Komplikationsrate von 1% ergibt. Bei 27 Fällen (60%) handelte es sich lediglich um leichte Komplikationen wie zum Beispiel geringe Blutungen unmittelbar nach Ektomie eines Polypen. Stärkere Nachblutungen, die eine erneute Endoskopie mit Intervention zur Blutstillung notwendig machten, kamen in 13 Fällen vor. Eine chirurgische Vorstellung aufgrund einer Nachblutung war jedoch nie notwendig. Perforationen traten in vier Fällen auf, was einer Perforationsrate von 0,9‰ entspricht. Bei zwei dieser Patienten (0,5‰) war ein chirurgischer Eingriff notwendig, die beiden anderen konnten konservativ bzw. mittels endoskopischem Verschluss versorgt werden. Während einer Untersuchung kam es infolge einer Aspiration zur schweren respiratorischen Insuffizienz, so dass eine Intubation notwendig war. Todesfälle traten nicht ein. Abbildung 4 zeigt die Verteilung der Komplikationen.

Abbildung 4: Zusammensetzung der Komplikationen

4.3 Ergebnisse der Untersuchungen und ADR der Untersucher

Da der Fokus der Arbeit primär die ADR der Untersucher war, wurden - wie bereits im vorhergehenden Kapitel erläutert - für die weitere Auswertung bestimmte Indikationen ausgeschlossen.

So wurden zur Kalkulation der jeweiligen ADR und auch der Häufigkeiten von Läsionen in Patienten insgesamt 3782 Untersuchungen herangezogen, womit im Durchschnitt 313 Untersuchungen pro Untersucher (213-863) hinsichtlich dieser Fragestellungen analysiert werden konnten. Im Laufe aller Untersuchungen wurden insgesamt 3064 Läsionen, also Polypen, Karzinome und sonstige auffällige Schleimhautveränderungen entdeckt, unter denen sich 1537 Adenome befanden. Bei 379 (24,7%) handelte es sich um fortgeschrittene Läsionen, die wiederum 120 Adenokarzinome beinhalteten. Die Zusammensetzung der Läsionen verdeutlicht Abbildung 5.

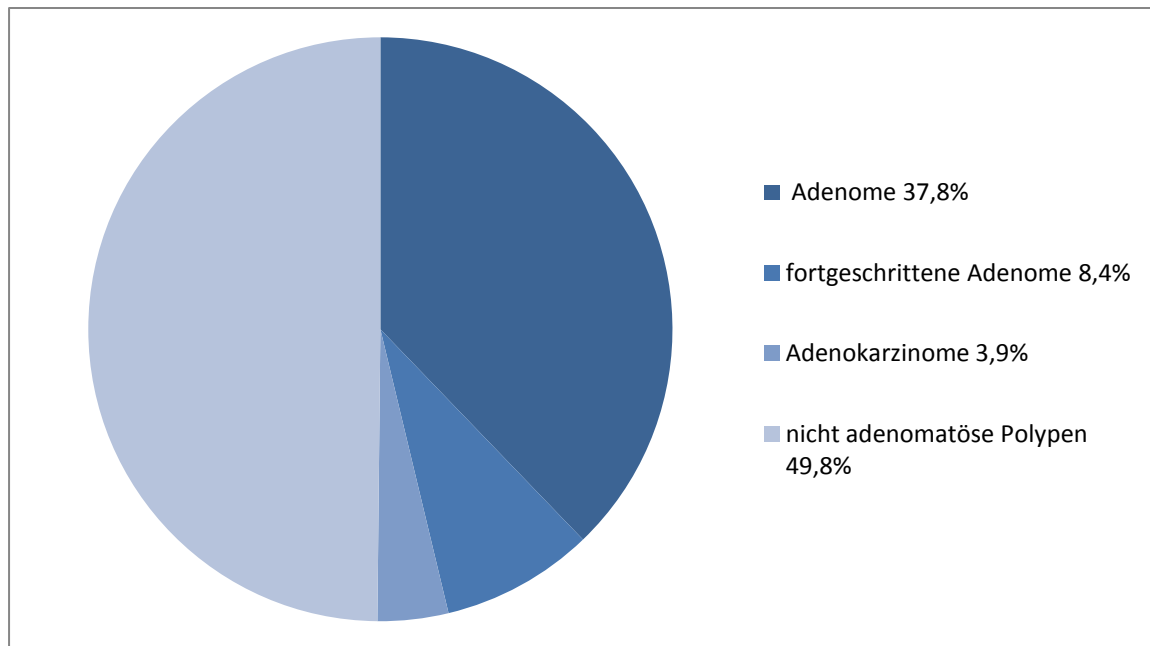
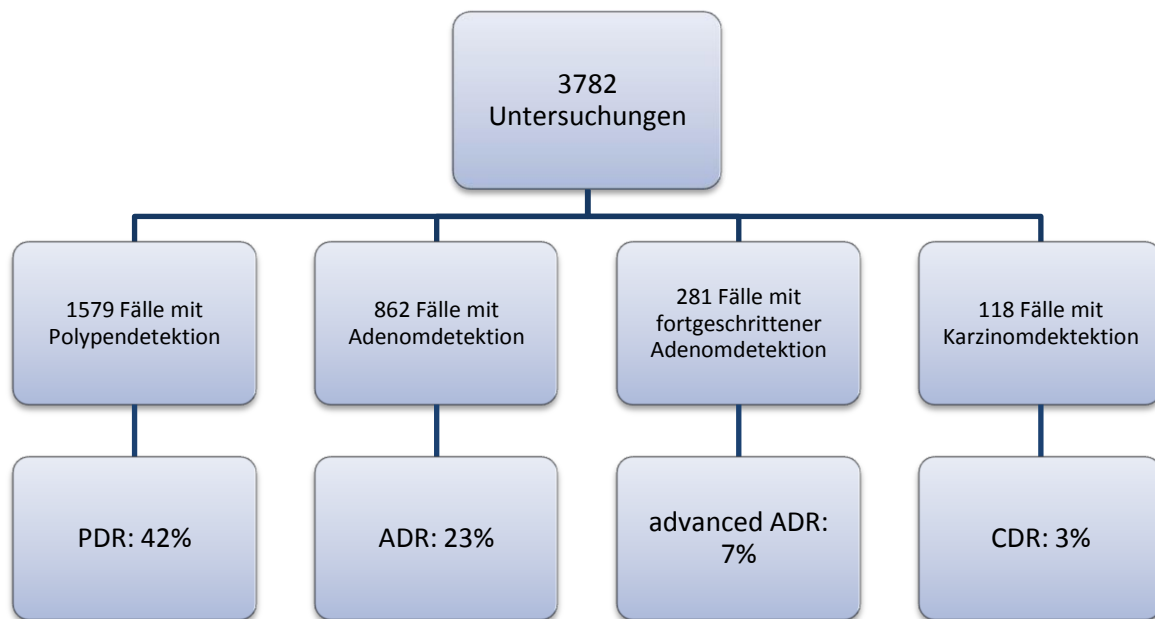


Abbildung 5: Zusammensetzung der Polypen

Die histologisch nicht als Adenome eingestuftten Läsionen waren in 632 Fällen hyperplastische Polypen, bei 503 vermeintlichen Polypen wurde normale Kolonschleimhaut diagnostiziert. Sonstige Entitäten wie entzündliche Polypen oder Granulationsgewebe fanden sich hingegen eher selten. Ferner konnte von einigen Polypen keine Histologie angefertigt werden, da eine Ektomie aufgrund starker Verschmutzung oder erhöhter Blutungsgefahr, etwa durch eine duale Thrombozytenaggregationshemmung, nicht möglich war und auch im Verlauf nicht vorgenommen wurde.

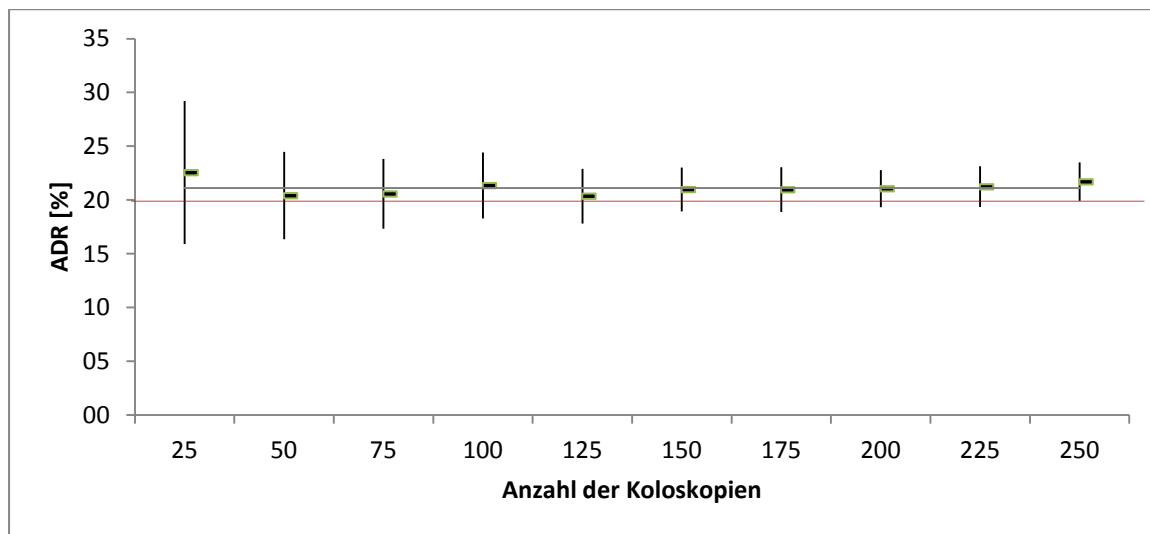
Gemittelt für alle Untersucher ergab sich eine Adenomdetektionsrate von 23%, eine Polypendetektionsrate von 42% und eine Karzinomdetektionsrate (CDR) von 3%. Fortgeschrittene Adenome traten in 7% der Untersuchung auf. Abbildung 7 illustriert das Zustandekommen der Detektionsraten. Zu beachten ist, dass in die Berechnung der Detektionsraten nur die Detektionsfälle eingehen, nicht die absolute Anzahl der Adenome. Wurden in einem Untersuchungsgang mehrere Adenome gefunden, so zählt dies dennoch nur als ein Detektionsfall.

Abbildung 6: Zustandekommen der Detektionsraten

4.4 Betrachtung der ADR im Verlauf und das Abschneiden der einzelnen Untersucher

Alle zehn Untersucher waren männlich und führten im Median 371 Untersuchungen (237-999) im ausgewerteten Zeitraum durch. Für jeden Untersucher ergibt dies im Median 127 Koloskopien pro Jahr, für die ersten 250 aufeinander folgenden Koloskopien wurden im Mittel 21 Monate benötigt.

Die kumulierte ADR aller Untersucher nach den ersten 25 und 50 Untersuchungen ergab bereits eine ADR von 22,6% bzw. 20,4%. Im weiteren Verlauf kam es zu keinem Absinken unter die 20% Marke. Vergleicht man die Werte für die ersten 25 bzw. 50 Untersuchungen mit denen der Gruppe der 250. Untersuchung, so ergeben sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,70$ bzw. $p=0,92$). Abbildung 8 verdeutlicht diesen Trend anhand der grauen Linie, die rote Linie spiegelt die oftmals in der Literatur angegebene ADR Mindestanforderung von von 20% wider.

Abbildung 7: Aggregierte ADR aller Untersucher

Die grünen Markierungen geben die mediane ADR aller Untersucher wieder, die vertikalen Linien die 95%-Konfidenzintervalle. Die ADR wurde für Blöcke von jeweils 25 Untersuchungen berechnet. Die horizontale graue Linie zeigt die lineare Regression, die rote Linie die Mindestanforderung von 20%

Deutliche Unterschiede gab es hingegen in der Breite der 95%-Konfidenzintervalle, die in Abbildung 7 durch die senkrechten Linien dargestellt werden. Diese waren insbesondere bei den Gruppen der 25 und 50 Untersuchungen sehr breit und wurden dann mit zunehmender Zahl der Untersuchungen deutlich schmaler. Die genauen Werte für die ADR und das jeweilige Konfidenzintervall finden sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Aggregierte ADR aller Untersucher und 95%-Konfidenzintervalle

Untersuchungen	ADR	95%-Konfidenzintervall
25	22,55	15,89 – 29,22
50	20,41	16,34 – 24,48
75	20,58	17,34 – 23,82
100	21,35	18,29 – 24,42
125	20,36	17,81 – 22,91
150	20,98	18,93 – 23,03
175	20,96	18,87 – 23,06
200	21,06	19,33 – 22,78
225	21,24	19,34 – 23,23
250	21,70	19,91 – 23,49

Ebenfalls große interindividuelle Unterschiede ergaben sich bei der kumulierten ADR der einzelnen Untersucher im gesamten Beobachtungszeitraum. Diese schwankten zwischen 17% und 31%. In Tabelle 4 sind die Zahl der jeweils insgesamt durchgeführten Koloskopien sowie die davon für die ADR-Berechnung geeigneten und die Gesamt-ADR jedes einzelnen der zehn Untersucher angegeben.

Tabelle 4: Zahl der jeweiligen Untersuchungen und ADR der 10 Untersucher

Untersucher	Koloskopien insgesamt	Koloskopien für ADR-Auswertung	ADR (%)
U1	271	240	16.7
U2	999	863	19.8
U3	280	252	19.8
U4	596	512	30.7
U5	237	213	17.4
U6	454	397	26.7
U7	467	361	24.9
U8	288	251	21.5
U9	286	264	26.5
U10	476	429	20.3

Neben der Gesamt-ADR, wurde auch für jeden einzelnen Untersucher eine individuelle kummulierte Summenkurve erstellt, die die Entwicklung der ADR in Berechnungsschritten pro 25 Untersuchungen widerspiegelt. Diese individuellen Lernkurven sind, in den Abbildung 8 bis 17 als die graue Trend-Linien dargestellt. Die rote Linie gibt die Mindestanforderung an die ADR von 20% wieder.

Abbildung 8: Lernkurve von Untersucher 1

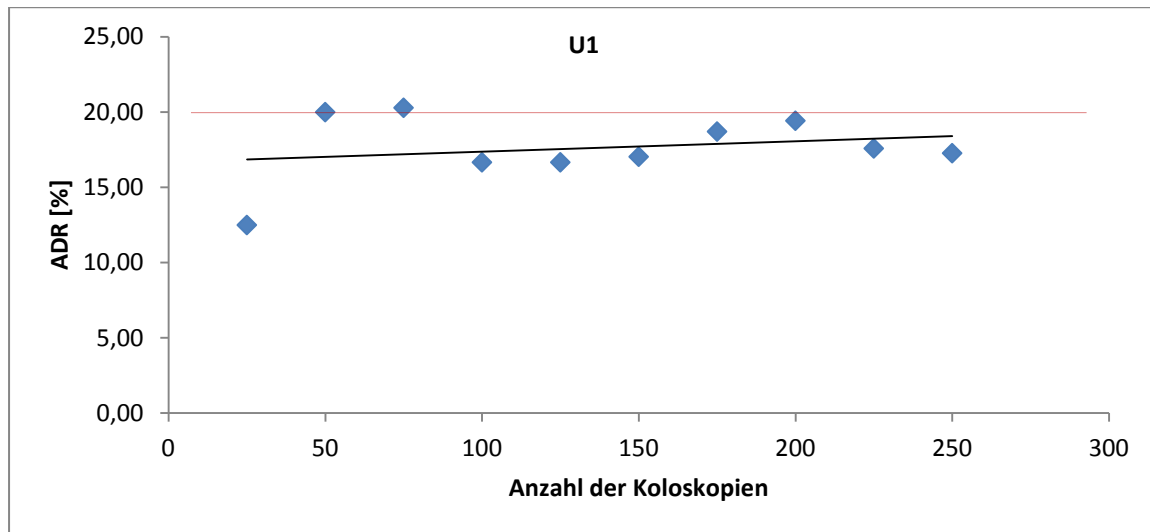


Abbildung 9: Lernkurve von Untersucher 2

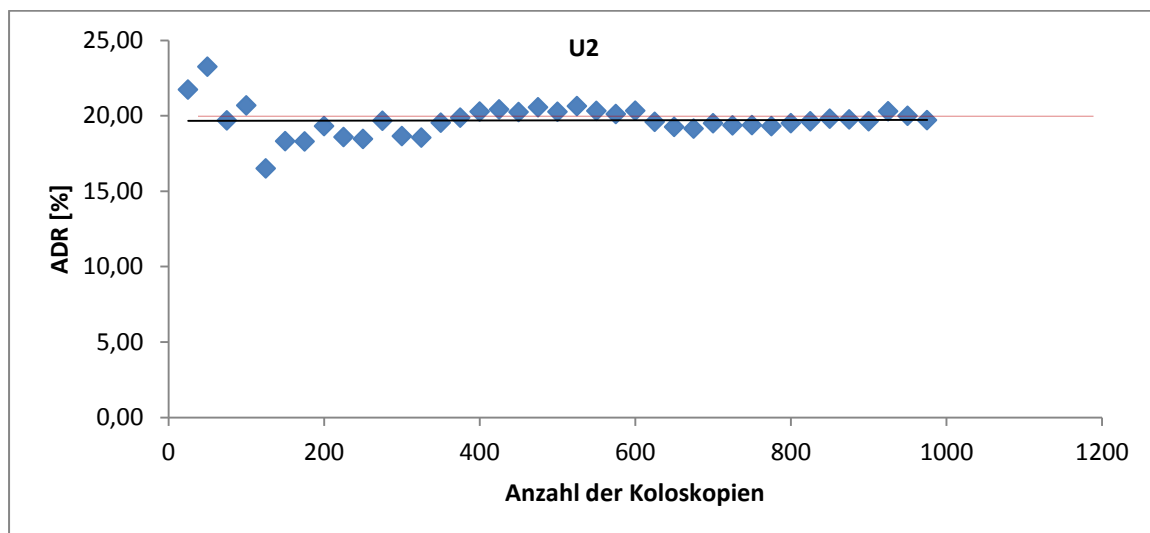


Abbildung 10: Lernkurve von Untersucher 3

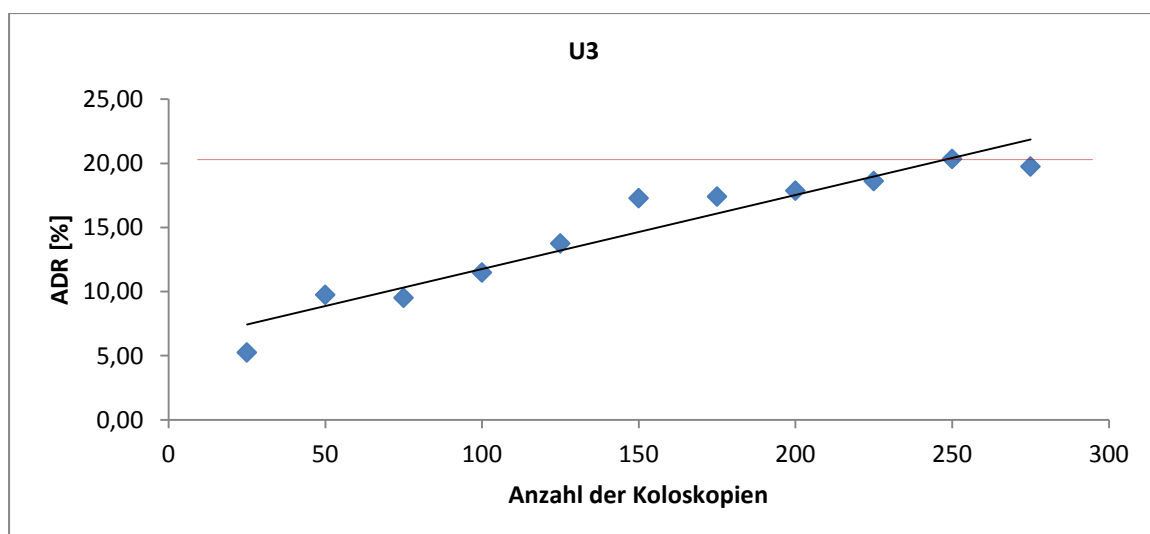


Abbildung 11: Lernkurve von Untersucher 4

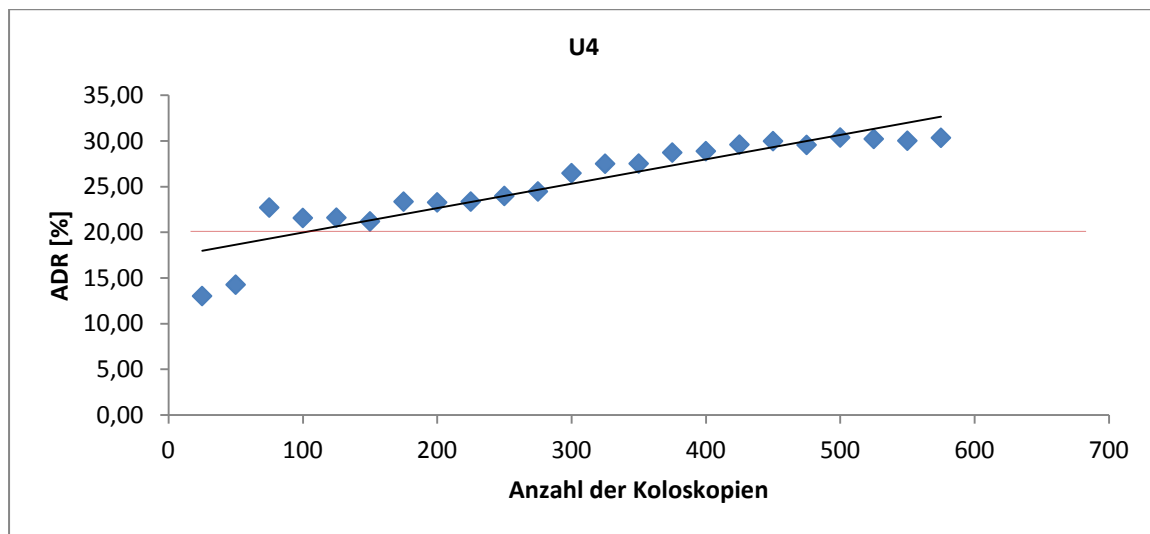


Abbildung 12: Lernkurve von Untersucher 5

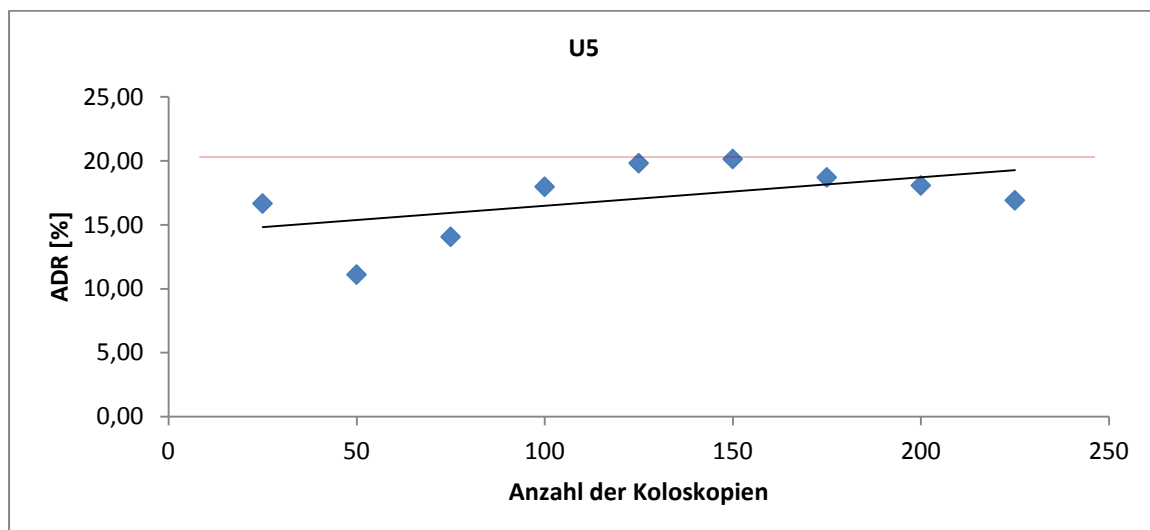


Abbildung 13: Lernkurve von Untersucher 6

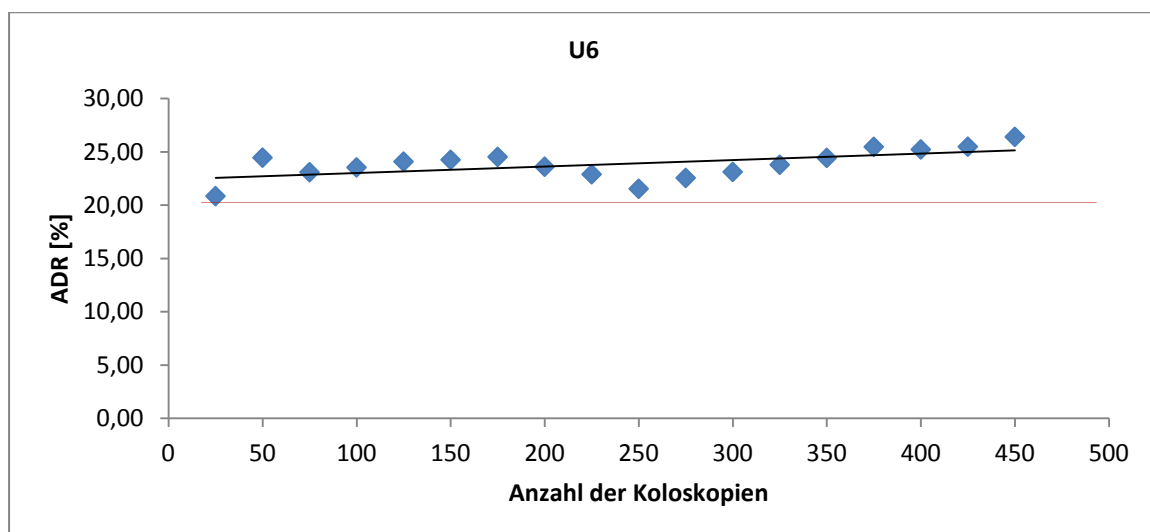


Abbildung 14: Lernkurve von Untersucher 7

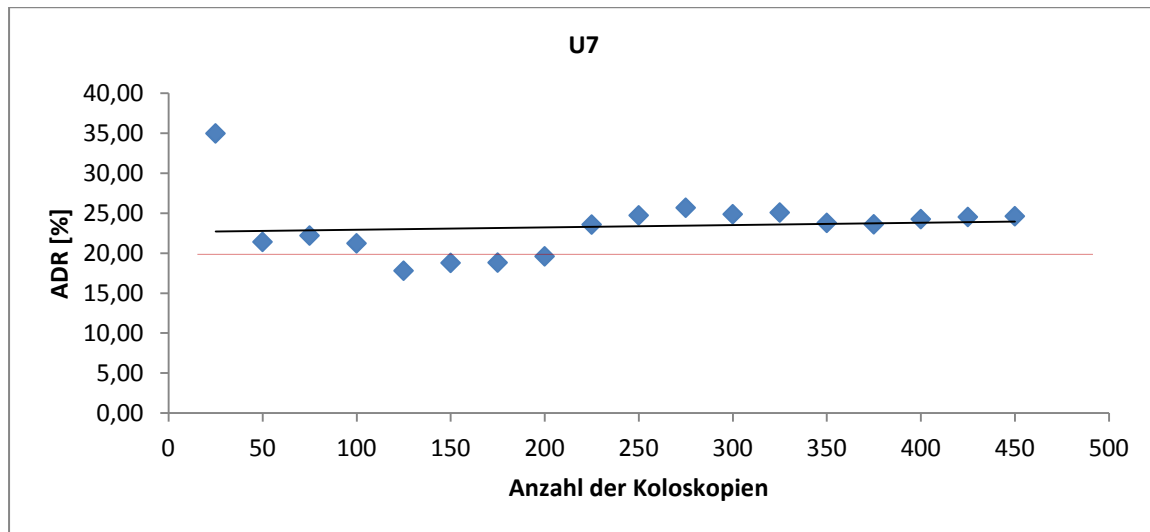


Abbildung 15: Lernkurve von Untersucher 8

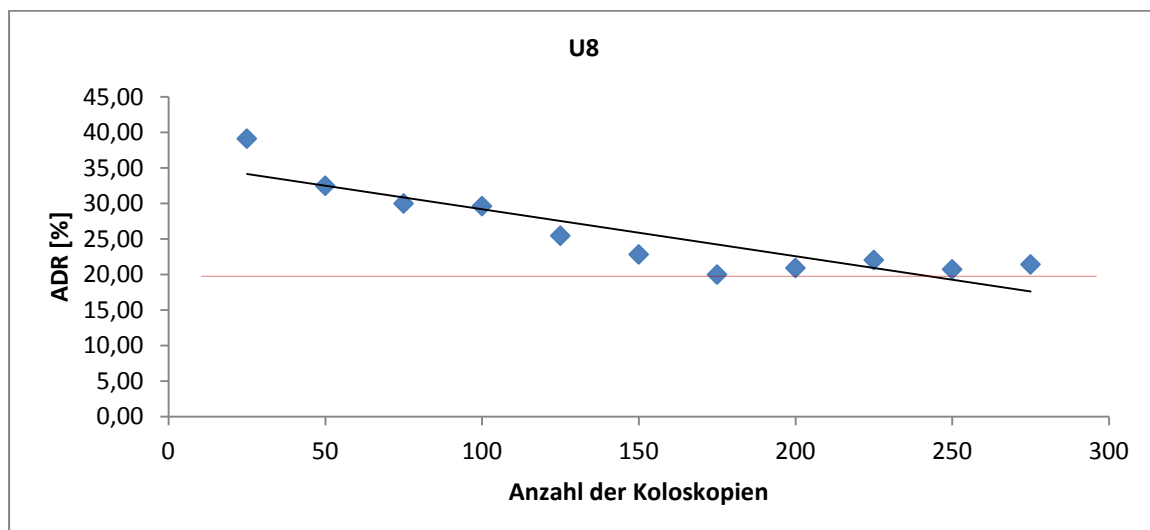


Abbildung 16: Lernkurve von Untersucher 9

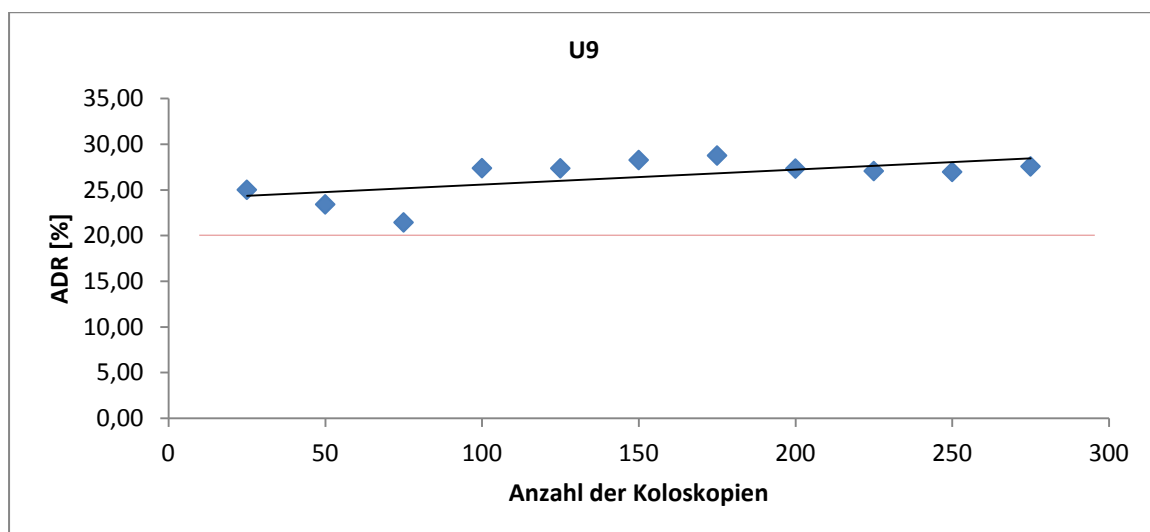
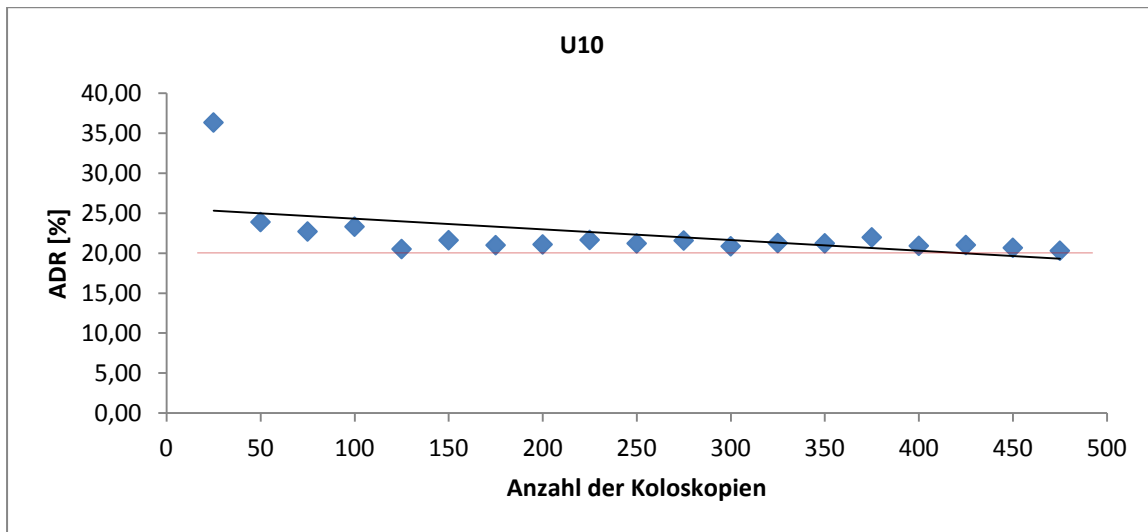


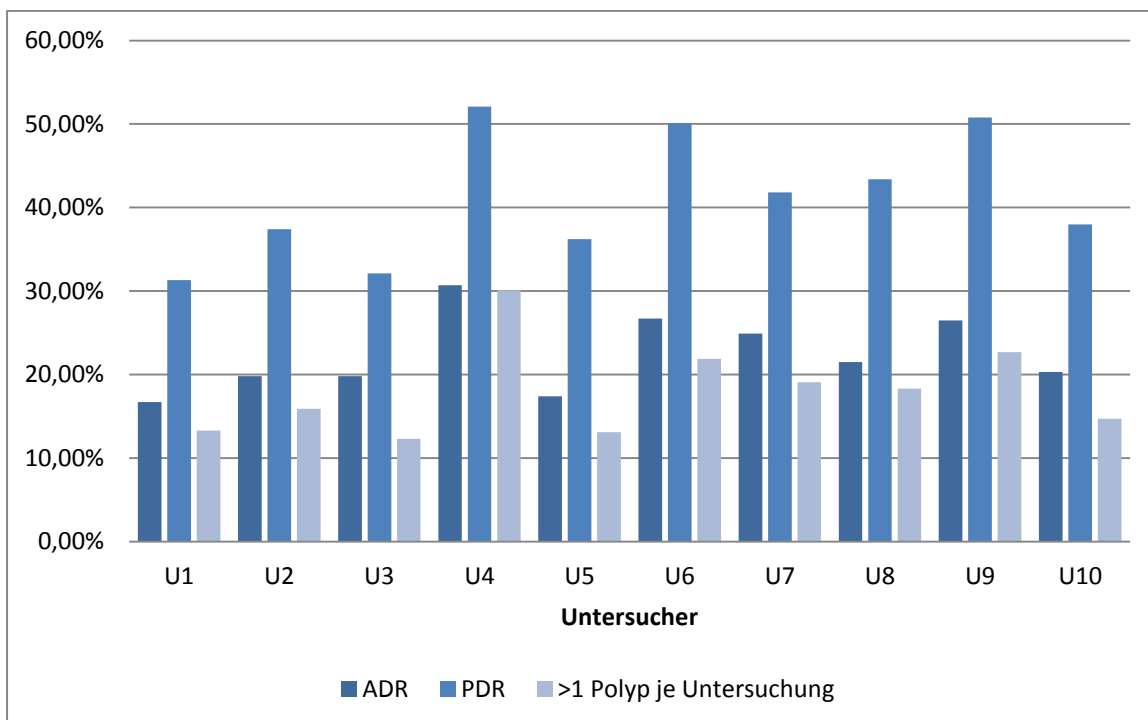
Abbildung 17: Lernkurve von Untersucher 10



Für jeden Untersucher wurde zusätzlich zur ADR die Gesamt-Polyp-Detection-Rate (PDR) über alle Untersuchungen des Untersuchers berechnet. Hier zeigen die fünf Untersucher mit der höchsten ADR auch die höchste PDR.

Ebenso hatten dieselben fünf Untersucher mit den höchsten ADR und PDR Werten auch die höchsten Detektionsraten von ≥ 1 Polypen pro Koloskopie. In Abbildung 18 sind ADR, PDR und die Detektionsraten für ≥ 1 Polyp je Prozedur dargestellt.

Abbildung 18: ADR und PDR der Untersucher im Vergleich



Ferner wurde die durchschnittliche Größe der Polypen und Adenome, die von jedem Untersucher entdeckt wurden, berechnet. Hier ergaben sich keine merklichen Unterschiede. Abbildung 19 zeigt die durchschnittliche Polypengröße sowie die Spannweite für jeden Untersucher. Abbildung 20 zeigt die entsprechenden Werte für Adenome.

Abbildung 19: Durchschnittliche Polypengröße sowie Minimal- und Maximalgröße

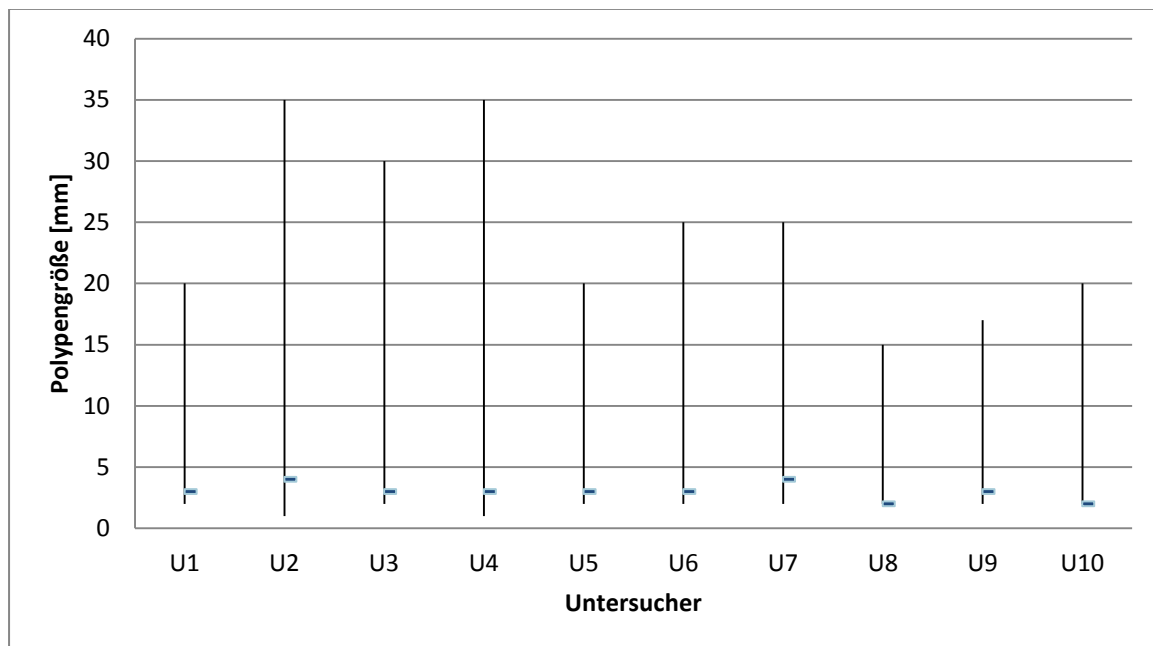
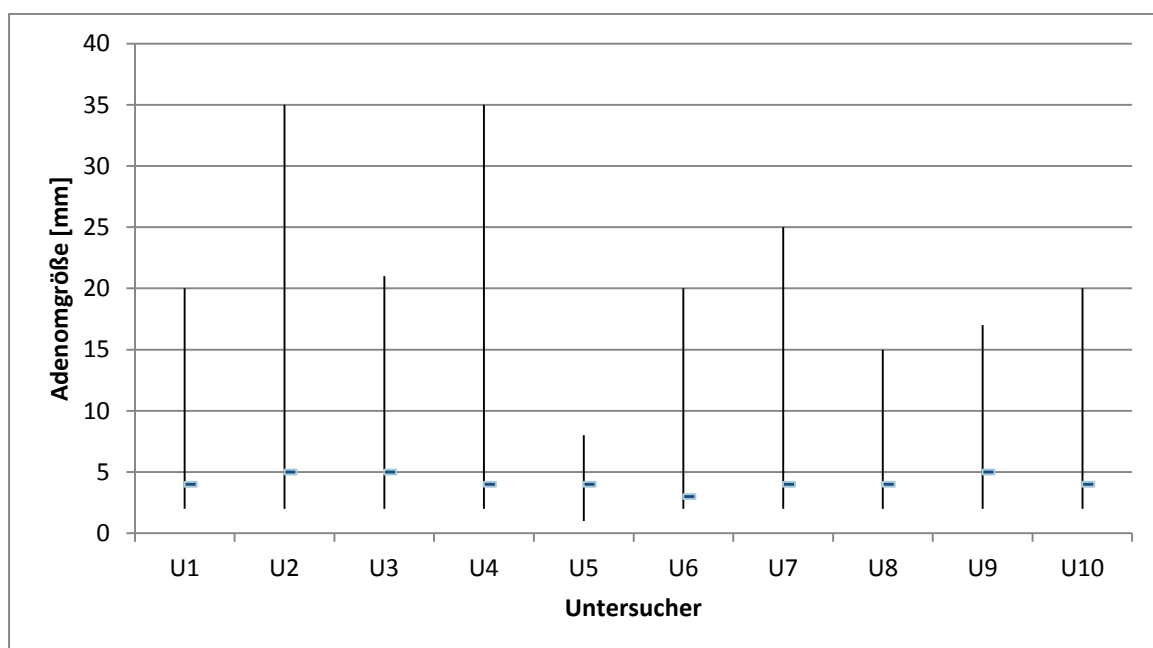


Abbildung 20: Durchschnittliche Adenomgröße sowie Minimal- und Maximalgröße



5. Diskussion

5.1 ADR und deren Entwicklung im Verlauf

Das primäre Ziel dieser Arbeit war herauszufinden, in wie weit die Ergebnisse der Untersucher einem Lerneffekt unterliegen und ob mit zunehmender Erfahrung eine höhere ADR erreicht werden kann. Zu diesem Zwecke wurden für diesen Parameter sowohl individuelle Lernkurven als auch eine kumulierte Summenkurve erstellt.

Die gemittelte ADR aller Untersucher über den gesamten Beobachtungszeitraum betrug 23% und lag damit über der in Richtlinien empfohlenen Marke von 20% für ein gemischtes Kollektiv aus männlichen und weiblichen Patienten (Kaminski et al., 2010). Betrachtet man den zeitlichen Verlauf, so lag sie bereits für die ersten 25 Untersuchungen bei 22,55%. Somit wurde diese Maßgabe bereits von Anfang an erfüllt. Auch im weiteren Verlauf wurde die Mindestanforderung zu keinem Zeitpunkt unterschritten. Somit können also auch Assistenzärzte Koloskopien durchführen, die den von den Fachgesellschaften geforderten Standards entsprechen.

Allerdings muss beachtet werden in welchem Setting und mit welchem Ausbildungssystem die hierfür ausgewerteten Untersuchungen durchgeführt wurden. So wurden die Assistenten während ihrer ersten 50 Untersuchungen von erfahrenen Endoskopikern beaufsichtigt und angeleitet. Hierdurch kann Einfluss auf die ADR genommen worden sein, sodass die Werte der ersten 50 Untersuchungen letztlich aus der gemeinsamen Leistung der beiden Untersucher resultieren. Ab der 51. Koloskopie waren die erfahrenen Untersucher nicht mehr mit im Untersuchungsraum und wurden lediglich bei technischen Schwierigkeiten hinzugezogen, sodass ab diesem Zeitpunkt die ADR hauptsächlich die Leistung der Assistenten widerspiegelt. Dass es im Anschluss zu keinem Abfall der ADR gekommen war, lässt vermuten, dass der Einfluss des zweiten Untersuchers eher gering war, oder aber bei den meisten Untersuchern ein sehr schneller Lerneffekt einsetzte.

Hinweise auf Lerneffekte bei der Durchführung von Koloskopien fanden auch andere Studien. So konnte bereits gezeigt werden, dass die motorischen und kognitiven Fähigkeiten der Assistenten mit zunehmender Erfahrung besser werden (Sedlack, 2010; Koch et al., 2012). Auch am Rande anderer Studien war ein Lernerfolg in Form einer steigenden Zökumintubationsrate erkennbar (Chen & Rex, 2007). Ein Einfluss der zunehmenden Erfahrung auf die ADR wäre also auch zu erwarten gewesen, da die Fähigkeiten im Umgang mit dem Endoskop unabdingbare Voraussetzungen für das Auffinden von Veränderungen der Kolonschleimhaut sind.

Dementsprechende Resultate ergab eine Studie zur Ermittlung der Adenoma-Miss-Rate (AMR) mithilfe von 147 Tandem-Koloskopien. Dort wurde eine durchschnittliche AMR von 27% für Untersucher in Ausbildung ermittelt, die zudem eine starke Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers zeigte. Sie lag während der ersten 50 Koloskopien bei 44% und verbesserte sich dann im Verlauf relativ schnell, wobei es auch zwischenzeitliche Schwankungen gab (Munroe et al., 2012). Es ist also durchaus möglich, dass die anfängliche Supervision der Untersucher zu einer Überschätzung der initialen ADR geführt und mögliche Lerneffekte, die sich vor allem in den ersten 50 Untersuchungen abspielten, verschleiert hat.

Dennoch sind die Ergebnisse hinsichtlich der ADR und ihrer Entwicklung im Verlauf im Einklang mit anderen Studien, die sich mit dem Lerneffekt in Ausbildung befindlicher Endoskopiker befassten. Eine signifikante Veränderung der ADR mit zunehmender Erfahrung der Untersucher konnte dort ebenfalls nicht festgestellt werden (Lee et al., 2008; Spier et al., 2010; Gromski et al., 2012). Vielmehr fand sich dort zum Teil eine ähnlich hohe ADR von durchschnittlich 22%, wobei ebenso keine signifikanten Unterschiede bei den Werten für 50 und 200 Untersuchungen vorlagen (Gromski et al., 2012).

Neben dem Ausbildungsmodus, der dieser Arbeit zugrunde liegt, muss bei der Diskussion der Ergebnisse auch berücksichtigt werden, dass die Koloskopien alle in der endoskopischen Abteilung einer Universitätsklinik durchgeführt worden. Diese fungierte auch als Überweisungsinstanz für niedergelassene Ärzte und umgebende, periphere Krankenhäuser. Hierdurch kann bereits eine Vorselektion erfolgt sein.

Bei den individuellen Detektionsraten der einzelnen Untersucher, ergibt sich ein weniger einheitliches Bild, sowohl hinsichtlich der anfänglichen und der durchschnittlichen ADR, als auch hinsichtlich des Verlaufs, wie die Abbildungen 9 bis 18 verdeutlichen. Die durchschnittliche, individuelle ADR variierte zwischen 17% und 31%. Meist hatten die kumulativen ADR-Summenkurven einen eher flachen Verlauf, teilweise zeigt sich jedoch auch ein ansteigender bzw. ein abfallender Trend. Ein Ansteigen der ADR mit zunehmender Erfahrung deutet auf das Vorhandensein eines gewissen Lerneffekts bei einigen Untersuchern hin. Die sinkende ADR, etwa in Abbildung 16, könnte sich zu einem gewissen Grad durch die Gegenwart eines erfahrenen Untersuchers bei den ersten 50 Koloskopien erklären lassen. Dieser kann entweder direkt Einfluss genommen haben, wenn Läsionen übersehen worden wären, oder allein durch seine Anwesenheit zu genauerem Arbeiten veranlasst haben.

Die Ergebnisse anderer Studien legen ebenfalls nahe, dass es individuelle Unterschiede bei den anfänglichen Fähigkeiten der Untersucher und in deren Lernverhalten gibt.

So zeigte beispielsweise in der Studie von Leyden aus dem Jahr 2011 untersucherabhängige Schwankungen der ADR. Dabei lag die durchschnittliche ADR der 14 Untersucher allerdings bei lediglich 12% und die 20% Marke wurde von keinem Untersucher überschritten (Leyden et al., 2011).

Ein gegenteiliges Ergebnis lieferte hingegen eine prospektive Studie aus dem Jahr 2012, für die 1210 Koloskopien von 4 Assistenzärzten ausgewertet wurden. Dort ergaben sich keine signifikanten Abweichungen zwischen den Detektionsraten der verschiedenen Untersucher (Gromski et al., 2012).

Insgesamt lassen sich aufgrund der unterschiedlichen Durchschnittswerte und des uneinheitlichen Verlaufs individuelle Unterschiede in den Fähigkeiten und auch im Lernverhalten vermuten.

Diese großen Unterschiede machen die Etablierung einheitlicher und umfassender Standards, die allen gerecht werden, schwierig. Dennoch ist dies, um eine vergleichbare Zuverlässigkeit aller Vorsorgekoloskopien zu garantieren, unabdingbar. Dementsprechend existieren nach wie vor keine einheitlichen Vorgaben, ab wann ein Untersucher als kompetent zu betrachten und die in der Literatur vorhanden Werte sind Gegenstand von Diskussionen. Als Referenzparameter wird hierfür meist die Zökumintubationsrate herangezogen.

Die amerikanische Gesellschaft für Gastrointestinale Endoskopie gibt in ihrer Richtlinie zur Qualitätssicherung in der Endoskopie eine Zökumintubationsrate von 90% und eine Mindestzahl von 140 Koloskopien vor, um einen Untersucher als kompetent einzustufen (Faigel Douglas O.). Einen ähnlichen Wert ermittelte die Studie von Lee, darin wird von 150 Untersuchungen ausgegangen (Lee et al., 2008).

Deutlich höher sind hingegen die Werte, die in den Studien von Munroe und Sedlack ermittelt wurden. Dort wird von 250 bzw. 275 Untersuchungen ausgegangen, um einen Untersucher als kompetent einstufen zu können (Sedlack, 2011; Munroe et al., 2012). Spier geht gar von 500 Untersuchungen aus (Spier et al., 2010). Die deutsche Leitlinie zur Qualitätssicherung in der Endoskopie empfiehlt derzeit 300 Untersuchungen (Denzer et al., 2015).

Vor dem Hintergrund dieser aktuellen Diskussion wurden für diese Arbeit 250 Koloskopien je Untersucher als Beobachtungszeitraum für die kumulierte Lernkurve gewählt. Dennoch ist es möglich, dass ein noch längerer Zeitraum notwendig gewesen wäre, um auch eventuelle spätere Lerneffekte mit abzubilden. Darauf deuten die großen Abweichungen der ADR einzelner Untersucher und auch deren individuellen Lernkurven hin. Diese Untersucher hatten eventuell

das Ende ihrer Lernkurve noch nicht erreicht und könnten sich durch zusätzliche Erfahrung weiter verbessern. Somit würden einige Assistenten während der Ausbildung von einer längerfristigen und engmaschigeren Betreuung profitieren.

Konsequenterweise sollte neben der Zökumintubationsrate als Maßstab für die technischen Fähigkeiten eines Untersuchers auch eine kontinuierliche Überwachung der ADR in die Ermittlung der Kompetenz eines Untersuchers mit eingehen. Dies ließe eine deutlich umfassendere Bewertung des Ausbildungsfortschrittes zu. So könnten Defizite frühzeitig aufgedeckt und entsprechende Maßnahmen zu deren Beseitigung ergriffen werden.

5.2 Weitere Detektionsraten

Auch wenn die ADR den Goldstandard bei der Evaluierung von Untersuchungsergebnissen darstellt, gibt es noch eine Reihe anderer Parameter, die zum Vergleich von Koloskopieergebnissen herangezogen werden können.

Dies ist zum einen die kumulierte PDR aller Untersucher, welche bei 42% lag. Setzt man die ADR und die PDR in Relation, so ergibt sich ein Quotient von 0,55. Dies könnte in Zukunft in der Praxis ein schnelleres und einfacheres Abschätzen der ADR ermöglichen, da hierfür keine zusätzliche Auswertung der Histologien erforderlich ist. Dies wird auch von der Tatsache gestützt, dass diejenigen Untersucher mit der höchsten ADR auch die höchste PDR vorzuweisen hatten.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit der Literatur, so zeichnet sich dort ein ähnliches Bild. In einer Studie von Sanchez wurden 10.159 Koloskopien ausgewertet, wobei eine PDR von 42,4% erreicht wurde (Sanchez et al., 2004). In einer anderen Studie wurde versucht, einen Umrechnungsfaktor zwischen ADR und PDR zu generieren, mit dem Ziel einer leichteren Abschätzung der ADR. Dabei ergab sich im Mittel ein Quotient von 0,64 mit einer Standardabweichung von 0,13 (Francis et al., 2011). Eine klare Korrelation zwischen hoher ADR und hoher PDR im Allgemeinen konnte gezeigt werden (Francis et al., 2011; Williams et al., 2012).

In der Regel ist die Rate fortgeschrittener Adenome, die übersehen werden, vergleichsweise niedrig (Munroe et al., 2012). Dementsprechend kann die Detektionsrate fortgeschrittener Adenome als weiterer Parameter der Leistung der hier ausgewerteten Untersucher herangezogen werden. Insgesamt betrug die ADR für fortgeschrittene Adenome 7%.

In einer Studie mit 50.148 Teilnehmern, die der Feststellung der Prävalenz fortgeschrittener Neoplasien diente, kam zu einem vergleichbaren Ergebnis. Dort fanden sich fortgeschrittene Adenome bei 5,6% aller Patienten (Regula et al., 2006). Generell ist die Studienlage zur Prävalenz fortgeschrittener Adenome jedoch uneinheitlich, da auch Studien existieren, in denen bis zu 50% aller Adenome bereits als fortgeschritten bezeichnet werden (Parente et al., 2014). Dies ist jedoch insofern von eingeschränkter Vergleichbarkeit, da in dieser Studie alle Teilnehmer zuvor bereits einen positiven FOBT hatten und ein positiver Test insbesondere bei fortgeschrittenen Adenomen zu erwarten ist (Ransohoff & Lang, 1990; Graser et al., 2009).

Unter ähnlichen Voraussetzungen ist das Auftreten von Karzinomen zu betrachten. Diese wurden von den Assistenzärzten in 3% aller Koloskopien diagnostiziert. Auch hier ist die Studienlage uneinheitlich, so wird in einer großen Screening-Studie die relative Häufigkeit mit lediglich 0,8% angegeben (Regula et al., 2006). Nach vorangegangenen, positiven FOBT fanden Untersucher in einer anderen Studie bei 5% aller Patienten Karzinome (Parente et al., 2014).

Die Detektionsraten fortgeschrittener Neoplasien liegen also insgesamt etwas über dem Niveau, das anhand der Literatur zu erwarten gewesen wäre. Eine mögliche Ursache hierfür könnte die Zusammensetzung des Patientenkollektivs sein, das einen höheren Anteil an Männern und ein höheres Durchschnittsalter als das der Vergleichsstudien hatte. Beides sind Risikofaktoren für das Vorliegen fortgeschrittener Neoplasien (Regula et al., 2006). Da die Raten jedoch noch deutlich unter denen in Studien mit vorselektierten Patientenkollektiven lagen, ist nicht davon auszugehen, dass dies große Auswirkungen auf die ADR allgemein hatte.

5.4 Einordnung der Untersuchungsparameter und Komplikationsraten

Wie bereits diverse Studien zeigen konnten, sind das Alter und das Geschlecht zwei hauptsächliche Einflussfaktoren für das Auftreten kolorektaler Neoplasien (Jemal et al., 2011; Majek et al., 2013). Für die Einordnung der Ergebnisse dieser Arbeit ist daher ein Vergleich des Patientenkollektivs mit anderen Screening-Populationen Voraussetzung. Die Altersspanne war mit 18 bis 98 Jahren sehr breit, das Durchschnittsalter lag bei 59 Jahren. 54% der untersuchten Patienten waren männlichen Geschlechts. Damit gibt es in der Zusammensetzung des Patientenguts gewisse Unterschiede zu den Populationen anderer Studien. So lag in einer großen Screeningstudie mit 50.148 Patienten aus dem Jahr 2006 das Durchschnittsalter bei 55,2 Jahren und damit leicht niedriger, es waren jedoch nur 36% der untersuchten Patienten männlich (Regula et al., 2006). Weniger stark ausgeprägt sind die Unterschiede hingegen zum

Patientengut einer Studie aus dem Jahr 2010, die den Einfluss der Erfahrung des Endoskopikers auf die ADR untersuchte. Hier betrug das Durchschnittsalter ebenfalls etwa 58 Jahre und der Anteil männlicher Patienten lag bei etwa 45% (Peters et al., 2010). Vor diesem Hintergrund ist eine eventuelle leichte Überschätzung der Detektionsraten aufgrund des eingangs erwähnten häufigeren Vorkommens von Neoplasien bei Männern und in höherem Alter möglich.

Ebenso von Bedeutung für die Wahrscheinlichkeit des Vorkommens von Neoplasien sind die Untersuchungsindikationen. Aus diesem Grund wurde bei der Auswahl der Untersuchungen, die in dieser Arbeit ausgewertet wurden, nur solche Indikationen, die im weitesten Sinne als Vorsorgeuntersuchungen zu sehen sind, zugelassen. Geplante Polypektomien oder Kontrollen des Entzündungsgeschehens bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wurden außenvor gelassen, was der üblichen Vorgehensweise entspricht (Chen & Rex, 2007). In einer Studie aus dem Jahr 2012, die die Bestimmung der ADR von Assistenzärzten mittels Tandemkoloskopie zum Ziel hatte, fanden ebenfalls nur 35% der Koloskopien als reine Screeninguntersuchungen statt und bei rund 33% lagen andere Indikationen wie Anämie oder Hämatochezie vor (Munroe et al., 2012).

Hinsichtlich der Sedierung während der Koloskopie ist ein Einfluss auf die ADR hingegen nicht anzunehmen. Die Sedierung mit Propofol bzw. Midazolam oder einer Kombination gehört mittlerweile zum Standardprozedere und auch die verabreichten Dosierungen entsprechen denen in der Literatur (Vannatta & Rex, 2006).

Insgesamt wurde eine Zökumintubationsrate von 99% erreicht, womit diese etwas über den Werten anderer Studien von 91% bis 97% liegen (Regula et al., 2006; Parente et al., 2014). Die im Sinne der Qualitätssicherung empfohlenen Werte schwanken allerdings auch, je nach Auswahl des Patientengutes bzw. der Untersuchungsindikation. Es werden Werte von >90% ohne Berücksichtigung der Indikation und >95% für Screening-Koloskopien genannt, jeweils ohne Berücksichtigung der wegen starker Verschmutzung abgebrochene Untersuchungen sowie Interventionen unterhalb des Zökums (Rex et al., 2006). Diesen Empfehlungen konnte folglich entsprochen werden, es muss allerdings bedacht werden, dass von den unerfahrenen Untersuchern bei Problemen ein erfahrener Endoskopiker hinzugezogen werden konnte. Somit gilt die Zökumintubationsrate von 99% insgesamt für das Setting mit erfahrenen Endoskopikern als Unterstützung bei Bedarf. In einer Studie mit unerfahrenen Untersucher alleine erreichten die Untersucher lediglich eine Zökumintubationsrate von 70% (Munroe et al., 2012) und in einer Studie von Cass wurde nach 100 Untersuchungen eine Intubationsrate von 84% ermittelt (Cass et al., 1993).

Als weiterer Parameter, der Einfluss auf die Detektionsraten haben kann, wurde die Stuhlverschmutzung des Kolons identifiziert (Froehlich et al., 2005). Dabei boten sich in 73,1% der Untersuchungen gute bis sehr gute Untersuchungsbedingungen ohne nennenswerte Restverschmutzung. Dieser Wert ist auf dem Niveau, das in anderen Studien erreicht werden konnte (Froehlich et al., 2005; Regula et al., 2006).

Neben ihrer Aussagekraft ist die Komplikationsrate einer Vorsorgeuntersuchung, die bei großen Bevölkerungsgruppen Anwendung finden soll, von Bedeutung. Insgesamt betrug diese Rate 1%, Perforationen traten in 0,9% aller Koloskopien auf und stärkere Nachblutungen, die eine erneute Koloskopie oder stationäre Überwachung notwendig machten, ergaben sich in 3%. Studien aus den Jahren 2009 und 2011, deren Ziel die Ermittlung der Komplikationsraten von Koloskopien war, ergaben Komplikationen bei 0,29% bzw. 1,3% aller Untersuchungen (Singh et al., 2009; Ko et al., 2010). Dieser große Unterschied sowohl zu dieser Arbeit als auch zwischen den beiden Studien lässt sich zum einen durch die jeweils erfassten Komplikationen erklären. Bei 60% der in dieser Arbeit erfassten Komplikationen handelt es sich um leichte Komplikationen, darunter kurzfristige Abfälle der Sauerstoffsättigung oder unmittelbar nach der Polypektomie auftretende Blutungen, die sofort versorgt werden konnten und keine erneute Endoskopie notwendig machten. Auch bei der Studie aus dem Jahr 2011 entfällt ein Großteil der Zwischenfälle auf kurzfristige Atemdepressionen, während diese in der Studie aus 2009 nicht berücksichtigt wurden.

Im Sinne einer besseren Vergleichbarkeit sollte daher vor allem auf Perforationen und starke Nachblutungen geachtet werden. Hierfür ergaben die beiden anderen Studien Werte von 1,2% bzw. 0,2% für Perforationen und 0,9% bzw. 1,6% für stärkere Nachblutungen.

Eine weitere mögliche Erklärung für das häufigere Vorkommen von Nachblutungen gegenüber den beiden anderen Studien kann darin begründet sein, dass sich die Untersucher hier während der größten Zahl der Koloskopien noch in Ausbildung befanden. Dieser Umstand wird auch durch einen anderen Aspekt aus der Studie von Singh aus dem Jahr 2009 gestützt, da dort gezeigt werden konnte, dass die Gesamtkomplikationsraten mit zunehmender Erfahrung und Routine der Untersucher signifikant abnehmen. So erreichten Untersucher, die im Durchschnitt pro Jahr weniger als 200 Koloskopien durchführen Gesamtkomplikationsraten von 0,6%, wohingegen diejenigen mit mehr als 300 Koloskopien pro Jahr 0,25% erreichten (Singh et al., 2009).

Unabhängig vom Ausbildungsstand der Untersucher ist ferner zu beachten, dass die Koloskopien der hier ausgewerteten Untersucher an einem Universitätsklinikum durchgeführt wurden und somit ambulante wie auch stationäre Patienten mit einbezogen haben. Dadurch ergibt sich eine

andere Situation gegenüber den Untersuchungen von Singh, da dort nur die stationären Aufnahmen infolge möglicher Komplikationen ambulanter Koloskopien erfasst wurden (Singh et al., 2009). Ohnehin in stationärer Behandlung befindliche Patienten unterliegen aber vermutlich automatisch einer engmaschigeren Nachkontrolle, sodass beispielsweise leichte Blutungen nach Polypektomie eher bemerkt werden und eine Kontrollkoloskopie nach sich ziehen können. Trotz dieses Umstandes entsprechen die von den Assistenzärzten erreichten Komplikationsraten den Empfehlungen der europäischen Gesellschaft für gastrointestinale Endoskopie (Rembacken et al., 2012).

Insgesamt stützen diese Parameter also die These, dass auch Assistenzärzte in einem entsprechenden Setting Koloskopien durchführen können, ohne dass dem Patienten dadurch ein Nachteil entsteht.

5.5 Limitationen der Studie

Da es sich hierbei um eine rein retrospektive Arbeit handelt, können die Ergebnisse unvollständig oder aufgrund nicht bemerkter Einflussfaktoren verzerrt sein. Um dies auszuschließen und die Ergebnisse zu bestätigen, sollte eine prospektive Studie durchgeführt werden. Hierbei sollte auch gesondert erfasst werden, wann ein Anfänger einen erfahrenen Untersucher als Unterstützung hinzuzieht.

Desweiteren wurden die ausgewerteten Koloskopien bei Patienten mit einer Vielzahl verschiedener Indikationen durchgeführt, sodass ein gemischtes Patientenkollektiv entstanden ist. Dies entspricht zwar dem klinischen Alltag, die Standards zur Qualitätssicherung in der Koloskopie, wie die standardisierte Reinigung des Kolon, die Zökumintubationsrate und auch die Adenoma-Detection-Rate, wurden aber eigentlich für Screening-Koloskopien asymptomatischer Erwachsener entwickelt.

Alle ausgewerteten Befunde wurden an Patienten eines Universitätsklinikums erhoben, das neben der Betreuung der eigenen Patienten auch als Überweisungsinstanz für niedergelassene Ärzte fungiert. Dadurch kann der erhöhte Anteil fortgeschrittener Neoplasien bedingt sein. Abschließend ist zu bedenken, dass die in dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse auch durch das spezifische Ausbildungsmodell der Klinik bedingt sind, also unter anderem auch die Supervision der ersten 50 Koloskopien durch einen erfahrenen Endoskopiker. Für die Bewertung der ADR dieser ersten Untersuchungen ist das folglich eine der Hauptlimitationen.

6. Zusammenfassung

Das Kolonkarzinom ist einer der häufigsten malignen Tumore weltweit. Mit der Koloskopie steht eine effektive Untersuchungsmethode zur Verfügung, die sowohl eine Früherkennung als auch die Prävention von Karzinomen durch die Entfernung prämaligener Läsionen ermöglicht.

Voraussetzung hierfür ist die Fähigkeit des durchführenden Untersuchers, das gesamte Kolon einzusehen und alle Läsionen zu erkennen. Im Zuge der Qualitätssicherung wurden verschiedene Marker wie die Zökumintubationsrate und die Adenoma-Detection-Rate etabliert, um eine suffiziente Aussagekraft zur Qualität der Vorsorgeuntersuchungen gewährleisten zu können. Dabei ist noch wenig untersucht, wie sich diese Parameter eines Untersuchers im Laufe seiner Ausbildung und mit zunehmender Erfahrung verändern. Insbesondere die Anzahl an Koloskopien, die ein Untersucher durchgeführt haben muss, um die Mindestanforderungen hinsichtlich der Qualitätskriterien zu erfüllen, ist umstritten. Ziel dieser Studie war es daher, die individuellen Lernkurven von Untersuchern während ihrer Ausbildung anhand des Verlaufs ihrer ADR zu ermitteln.

Hierzu wurden die Koloskopiebefunde einer prospektiv geführten Befunddatenbank der Endoskopieabteilung der II. Medizinischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar der TU München retrospektiv analysiert. Ausgewählt wurden die Befunde von 10 Untersuchern, die zwischen 2001 und 2013 ihre Endoskopieausbildung absolvierten. Die Auswertung erfolgte chronologisch und separat für jeden der 10 Untersucher. Mit Hilfe von Summenkurven wurde der Verlauf der ADR während der Ausbildung sowohl für alle Untersucher gemeinsam als auch individuell dargestellt. Daneben wurden verschiedene Untersuchungsparameter wie beispielsweise die Zökumintubationsrate und die Komplikationsrate erhoben. Insgesamt wurden 4354 Koloskopiebefunde von 10 Untersuchern ausgewertet. Im Durchschnitt wurden von jedem Untersucher 371 Koloskopien durchgeführt.

Die kumulierte ADR aller Untersucher betrug 23%, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen der ADR zu Beginn der Ausbildung (23%) und deren Ende (22%) bestimmt werden konnte ($p=0,70$). Dennoch zeigten die individuellen Lernkurven sehr unterschiedliche Verläufe und die individuelle ADR schwankte zwischen 17% und 31%. Die Zökumintubationsrate betrug 99% und die Komplikationsrate erfüllte die Empfehlungen zur Qualitätssicherung.

Folglich erfüllten die Endoskopiker während ihrer Ausbildung bereits zu Beginn die Mindestanforderungen hinsichtlich des Auffindens von Adenomen. Allerdings bestehen große Unterschiede, sowohl bei der individuellen ADR als auch bei deren Entwicklung im Verlauf.

Deshalb sollte zukünftig bereits während der Ausbildung regelmäßig eine individuelle ADR erhoben werden, um so frühzeitig Verbesserungspotential zu erkennen und eine gleichbleibende Qualität sicherstellen zu können.

7. Literaturverzeichnis

- Aust D, Baretton G. Sporadische Tumoren des Kolorektums. In: Pathologie. Stolte M, Rüschoff J, Klöppel G, eds.: Springer Berlin Heidelberg 2013: 611-61.
- Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut* 2013; 62: 933-47.
- Barlow DE. The video colonoscope. *Colonoscopy: Principles and Practice* 2008: 238-58.
- Barnert J, Messmann H (2006) Atlas of colonoscopy: examination techniques and diagnosis. Thieme
- Butterly LF, Chase MP, Pohl H, Fiarman GS. Prevalence of Clinically Important Histology in Small Adenomas. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4: 343-8.
- Cai B, Wang M-Y, Liao K, Xu Y-S, Wei W-Y, Zhuang Y, Zhang S. Distribution characteristics of 3,369 chinese colorectal cancer patients for gender, age, location and tumor size during colonoscopy. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP* 2014; 15: 8951.
- Cass OW, Freeman ML, Peine CJ, Zera RT, Onstad GR. Objective Evaluation of Endoscopy Skills during Training. *Ann. Intern. Med.* 1993; 118: 40-4.
- Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide Variations in Colorectal Cancer. *CA Cancer J. Clin.* 2009; 59: 366-78.
- Chen SC, Rex DK. Endoscopist Can Be More Powerful than Age and Male Gender in Predicting Adenoma Detection at Colonoscopy. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 856-61.
- Classen M, Tytgat GN (2011) Gastroenterological Endoscopy. Thieme
- Cohen LB, Dubovsky AN, Aisenberg J, Miller KM. Propofol for endoscopic sedation: a protocol for safe and effective administration by the gastroenterologist. *Gastrointest. Endosc.* 2003; 58: 725-32.
- Denzer U, Beilenhoff U, Eickhoff A, Faiss S, Hüttl P, In der Smitten S, Jakobs R, Jansen C, Keuchel M, Langer F, Lerch MM, Lynen Jansen P, May A, Menningen R, Moog G, Rösch T, Rosien U, Vowinkel T, Wehrmann T, Weickert U. S2k-Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie, AWMF Register Nr. 021–022. *Z. Gastroenterol.* 2015; 53: 1496-530.
- Dethlefsen L, Eckburg PB, Bik EM, Relman DA. Assembly of the human intestinal microbiota. *Trends Ecol. Evol.* 2006; 21: 517-23.
- Dickey W, Garrett D. Colonoscope length and procedure efficiency. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 79-82.
- Dunlop MG, Tenesa A, Farrington SM, Ballereau S, Brewster DH, Koessler T, Pharoah P, Schafmayer C, Hampe J, Völzke H, Chang-Claude J, Hoffmeister M, Brenner H, von Holst S, Picelli S, Lindblom A, Jenkins MA, Hopper JL, Casey G, Duggan D, Newcomb PA, Abulí A, Bessa X, Ruiz-Ponte C, Castellví-Bel S, Niittymäki I, Tuupanen S, Karhu A, Aaltonen L, Zanke B, Hudson T, Gallinger S, Barclay E, Martin L, Gorman M, Carvajal-Carmona L, Walther A, Kerr D, Lubbe S, Broderick P, Chandler I, Pittman A, Penegar S, Campbell H, Tomlinson I, Houlston RS. Cumulative impact of common genetic variants and other risk factors on colorectal cancer risk in 42 103 individuals. *Gut* 2013; 62: 871-81.
- Faigel Douglas O. BTH, Lewis Blair, Petersen Bret, Petrini John Ensuring Competence in Endoscopy. <http://www.asge.org/assets/0/71542/71544/a59d4f7a580e466ab9670ee8b78bc7ec.pdf> : American Society For Gastrointestinales Endoscopy: 24.03.2015.
- Fearon E, Hamilton, Vogelstein B. Clonal analysis of human colorectal tumors. *Science* 1987; 238: 193-7.
- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-67.
- Fearon ER. Molecular Genetics of Colorectal Cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 2011; 6: 479-507.
- Francis DL, Rodriguez-Correa DT, Buchner A, Harewood GC, Wallace M. Application of a conversion factor to estimate the adenoma detection rate from the polyp detection rate. *Gastrointest. Endosc.* 2011; 73: 493-7.

- Froehlich F, Wietlisbach V, Gonvers J-J, Burnand B, Vader J-P. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study. *Gastrointest. Endosc.* 2005; 61: 378-84.
- Ginsberg GG. Accessories. In: *Colonoscopy: Wiley-Blackwell* 2009: 306-17.
- Goldstein NS, Bhanot P, Odish E, Hunter S. Hyperplastic-like Colon Polyps That Preceded Microsatellite-Unstable Adenocarcinomas. *Am. J. Clin. Pathol.* 2003; 119: 778-96.
- Graser A, Stieber P, Nagel D, Schäfer C, Horst D, Becker CR, Nikolaou K, Lottes A, Geisbüsch S, Kramer H, Wagner AC, Diepolder H, Schirra J, Roth HJ, Seidel D, Göke B, Reiser MF, Kolligs FT. Comparison of CT colonography, colonoscopy, sigmoidoscopy and faecal occult blood tests for the detection of advanced adenoma in an average risk population. *Gut* 2009; 58: 241-8.
- Gromski M, Miller C, Lee S-H, Park E, Lee T, Park S-H, Chung I-K, Kim S-J, Hwangbo Y. Trainees' adenoma detection rate is higher if ≥ 10 minutes is spent on withdrawal during colonoscopy. *Surg. Endosc.* 2012; 26: 1337-42.
- Halligan S, Wooldrage K, Dadswell E, Kralj-Hans I, von Wagner C, Edwards R, Yao G, Kay C, Burling D, Faiz O, Teare J, Lilford RJ, Morton D, Wardle J, Atkin W. Computed tomographic colonography versus barium enema for diagnosis of colorectal cancer or large polyps in symptomatic patients (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *The Lancet* 2013; 381: 1185-93.
- Hill MJ, Morson BC, Bussey HJR. AETIOLOGY OF ADENOMA—CARCINOMA SEQUENCE IN LARGE BOWEL. *The Lancet* 1978; 311: 245-7.
- Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50: 113-30.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2011; 61: 69-90.
- Kambara T, Simms LA, Whitehall VLJ, Spring KJ, Wynter CVA, Walsh MD, Barker MA, Arnold S, McGivern A, Matsubara N, Tanaka N, Higuchi T, Young J, Jass JR, Leggett BA. BRAF mutation is associated with DNA methylation in serrated polyps and cancers of the colorectum. *Gut* 2004; 53: 1137-44.
- Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, Zwierko M, Rupinski M, Nowacki MP, Butruk E. Quality Indicators for Colonoscopy and the Risk of Interval Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1795-803.
- Ko CW, Riffle S, Michaels L, Morris C, Holub J, Shapiro JA, Ciol MA, Kimmey MB, Seeff LC, Lieberman D. Serious complications within 30 days of screening and surveillance colonoscopy are uncommon. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2010; 8: 166.
- Koch AD, Haringsma J, Schoon EJ, de Man RA, Kuipers EJ. Competence Measurement During Colonoscopy Training: The Use of Self-Assessment of Performance Measures. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 971-5.
- Kolligs FT, Graser A. Früherkennung des kolorektalen Karzinoms. *Der Internist* 2013; 54: 797-802.
- Konishi F, Morson BC. Pathology of colorectal adenomas: a colonoscopic survey. *J. Clin. Pathol.* 1982; 35: 830-41.
- Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Brenner H. Cost-effectiveness of Colorectal Cancer Screening. *Epidemiol. Rev.* 2011; 33: 88-100.
- Lee S-H, Chung I-K, Kim S-J, Kim J-O, Ko B-M, Hwangbo Y, Kim WH, Park DH, Lee SK, Park CH, Baek I-H, Park DI, Park S-J, Ji J-S, Jang B-I, Jeon Y-T, Shin JE, Byeon J-S, Eun C-S, Han DS. An adequate level of training for technical competence in screening and diagnostic colonoscopy: a prospective multicenter evaluation of the learning curve. *Gastrointest. Endosc.* 2008; 67: 683-9.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1, 2014. 2014; AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL

- Leung FW, Hu B, Wu J. Comparative effectiveness of water immersion and water exchange versus air insufflation for colonoscopy. *Journal of Interventional Gastroenterology* 2013; 3: 100-3.
- Leyden JE, Doherty GA, Hanley A, McNamara DA, Shields C, Leader M, Murray FE, Patchett SE, Harewood GC. Quality of colonoscopy performance among gastroenterology and surgical trainees: a need for common training standards for all trainees? *Endoscopy* 2011; 43: 935-40.
- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. Environmental and Heritable Factors in the Causation of Cancer — Analyses of Cohorts of Twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 78-85.
- Lieberman DA, Prindiville S, Weiss DG, Willett W, for the VACSG. Risk factors for advanced colonic neoplasia and hyperplastic polyps in asymptomatic individuals. *JAMA* 2003; 290: 2959-67.
- Ma Y, Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y, Qin H. Obesity and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review of Prospective Studies. *PLoS One* 2013; 8: e53916.
- Macrae FA, Young GP. Neoplastic and Nonneoplastic Polyps of the Colon and Rectum. In: *Textbook of Gastroenterology*: Blackwell Publishing Ltd. 2011: 1611-39.
- Majek O, Gondos A, Jansen L, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, Nennecke A, Eberle A, Brenner H, the GCSWG. Sex Differences in Colorectal Cancer Survival: Population-Based Analysis of 164,996 Colorectal Cancer Patients in Germany. *PLoS One* 2013; 8: e68077.
- Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat. Rev. Cancer* 2003; 3: 459-65.
- Marchesi JR. Human distal gut microbiome. *Environ. Microbiol.* 2011; 13: 3088-102.
- Momozawa Y, Deffontaine V, Louis E, Medrano JF. Characterization of Bacteria in Biopsies of Colon and Stools by High Throughput Sequencing of the V2 Region of Bacterial 16S rRNA Gene in Human. *PLoS One* 2011; 6: e16952.
- Moore WE, Moore LH. Intestinal floras of populations that have a high risk of colon cancer. *Appl. Environ. Microbiol.* 1995; 61: 3202-7.
- Munroe CA, Lee P, Copland A, Wu KK, Kaltenbach T, Soetikno RM, Friedland S. A tandem colonoscopy study of adenoma miss rates during endoscopic training: a venture into uncharted territory. *Gastrointest. Endosc.* 2012; 75: 561-7.
- Muto T, Bussey HJR, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975; 36: 2251-70.
- Nougayrède J-P, Homburg S, Taieb F, Boury M, Brzuszkiewicz E, Gottschalk G, Buchrieser C, Hacker J, Dobrindt U, Oswald E. *Escherichia coli* Induces DNA Double-Strand Breaks in Eukaryotic Cells. *Science* 2006; 313: 848-51.
- Pala V, Sieri S, Berrino F, Vineis P, Sacerdote C, Palli D, Masala G, Panico S, Mattiello A, Tumino R, Giurdanella MC, Agnoli C, Grioni S, Krogh V. Yogurt consumption and risk of colorectal cancer in the Italian European prospective investigation into cancer and nutrition cohort. *Int. J. Cancer* 2011; 129: 2712-9.
- Parente F, Bargiggia S, Boemo C, Vailati C, Bonoldi E, Ardizzoia A, Ilardo A, Tortorella F, Gallus S. Anatomic distribution of cancers and colorectal adenomas according to age and sex and relationship between proximal and distal neoplasms in an i-FOBT-positive average-risk Italian screening cohort. *Int. J. Colorectal Dis.* 2014; 29: 57-64.
- Pellman D. A CINTillating New Job for the APC Tumor Suppressor. *Science* 2001; 291: 2555-6.
- Peters SL, Hasan AG, Jacobson NB, Austin GL. Level of Fellowship Training Increases Adenoma Detection Rates. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2010; 8: 439-42.
- Rabeneck L, Davila JA, El-Serag HB. Is There a True "shift" to the Right Colon in the Incidence of Colorectal Cancer? *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98: 1400-9.
- Ransohoff DF, Lang CA. Small adenomas detected during fecal occult blood test screening for colorectal cancer: The impact of serendipity. *JAMA* 1990; 264: 76-8.

- Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, Polkowski M, Pachlewski J, Orłowska J, Nowacki MP, Butruk E. Colonoscopy in Colorectal-Cancer Screening for Detection of Advanced Neoplasia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1863-72.
- Rembacken B, Hassan C, Riemann J, Chilton A, Rutter M, Dumonceau J, Omar M, Ponchon T. Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Endoscopy* 2012; 44: 957.
- Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ, Lehman GA, Mark DG. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997; 112: 24-8.
- Rex DK, Petrini JL, Baron TH, Chak A, Cohen J, Deal SE, Hoffman B, Jacobson BC, Mergener K, Petersen BT, Safdi MA, Faigel DO, Pike IM. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest. Endosc.* 2006; 63: S16-S28.
- Riede UN, Blum HE, Werner M, Baak JP. Dickdarm. In: *Basiswissen Allgemeine und Spezielle Pathologie*: Springer Berlin Heidelberg 2009: 363-72.
- Riphaus A, Wehrmann T, Hausmann J, Weber B, von Delius S, Jung M, Tonner P, Arnold J, Behrens A, Beilenhoff U, Bitter H, Domagk D, In der Smitten S, Kallinowski B, Meining A, Schaible A, Schilling D, Seifert H, Wappler F, Kopp I. Update S3-Leitlinie „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ 2014 (AWMF-Register-Nr. 021/014). *Z. Gastroenterol.* 2015; 53: 802-42.
- Roth BE. Retrieval of Colonic Polyps. In: *Colonoscopy*: Wiley-Blackwell 2009: 613-8.
- Sanchez W, Harewood GC, Petersen BT. Evaluation of Polyp Detection in Relation to Procedure Time of Screening or Surveillance Colonoscopy. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99: 1941-5.
- Sedlack RE. The Mayo Colonoscopy Skills Assessment Tool: validation of a unique instrument to assess colonoscopy skills in trainees. *Gastrointest. Endosc.* 2010; 72: 1125-33.e3.
- Sedlack RE. Training to competency in colonoscopy: assessing and defining competency standards. *Gastrointest. Endosc.* 2011; 74: 355-66.e2.
- SHINYA H, WOLFF WI. Morphology, Anatomic Distribution and Cancer Potential of Colonic Polyps: An Analysis of 7,000 Polyps Endoscopically Removed. *Ann. Surg.* 1979; 190: 679-83.
- Sillars-Hardebol AH, Carvalho B, van Engeland M, Fijneman RJA, Meijer GA. The adenoma hunt in colorectal cancer screening: defining the target. *The Journal of Pathology* 2012; 226: 1-6.
- Singh H, Penfold RB, DeCoster C, Kaita L, Proulx C, Taylor G, Bernstein CN, Moffatt M. Colonoscopy and its complications across a Canadian regional health authority. *Gastrointest. Endosc.* 2009; 69: 665-71.
- Snover DC, Jass JR, Fenoglio-Preiser C, Batts KP. Serrated Polyps of the Large Intestine: A Morphologic and Molecular Review of an Evolving Concept. *Am. J. Clin. Pathol.* 2005; 124: 380-91.
- Spier BJ, Benson M, Pfau PR, Nelligan G, Lucey MR, Gaumnitz EA. Colonoscopy training in gastroenterology fellowships: determining competence. *Gastrointest. Endosc.* 2010; 71: 319-24.
- Strate L, Syngal S. Hereditary colorectal cancer syndromes. *Cancer Causes Control* 2005; 16: 201-13.
- Terzić J, Grivennikov S, Karin E, Karin M. Inflammation and Colon Cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2101-14.e5.
- Thomas RM, Sobin LH. Gastrointestinal cancer. *Cancer* 1995; 75: 154-70.
- Tischhoff I, Tannapfel A. Präkanzerosen im Kolon. *Der Internist* 2013; 54: 691-8.
- Torlakovic E, Snover DC. Serrated adenomatous polyposis in humans. *Gastroenterology* 1996; 110: 748-55.
- Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, Torlakovic G, Nesland JM. Morphologic Reappraisal of Serrated Colorectal Polyps. *The American Journal of Surgical Pathology* 2003; 27: 65-81.
- van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp Miss Rate Determined by Tandem Colonoscopy: A Systematic Review. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 343-50.

- VanNatta ME, Rex DK. Propofol Alone Titrated to Deep Sedation Versus Propofol in Combination with Opioids and/or Benzodiazepines and Titrated to Moderate Sedation for Colonoscopy. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 2209-17.
- Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Smits AMM, Bos JL. Genetic Alterations during Colorectal-Tumor Development. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 525-32.
- Waring JP, Baron TH, Hirota WK, Goldstein JL, Jacobson BC, Leighton JA, Mallery JS, Faigel DO. Guidelines for Conscious Sedation and Monitoring During Gastrointestinal Endoscopy. *Gastrointest. Endosc.* 2003; 58: 317-22.
- Waye JD, Williams CB, Anandasabapathy S. Colonoscopy and Flexible Sigmoidoscopy. In: *Textbook of Gastroenterology: Blackwell Publishing Ltd.* 2009: 2917-32.
- Weinstein WM. Colonoscopic Biopsy. In: *Colonoscopy: Wiley-Blackwell* 2009: 447-61.
- Williams CB. Insertion Technique. In: *Colonoscopy: Wiley-Blackwell* 2009: 535-59.
- Williams JE, Holub JL, Faigel DO. Polypectomy rate is a valid quality measure for colonoscopy: results from a national endoscopy database. *Gastrointest. Endosc.* 2012; 75: 576-82.
- Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF, Ackroyd F, Shike M, Kurtz RC, Hornsby-Lewis L, Gerdes H, Stewart ET. Prevention of Colorectal Cancer by Colonoscopic Polypectomy. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1977-81.
- Young GP, Allison JE. Colorectal Cancer Screening. In: *Textbook of Gastroenterology: Blackwell Publishing Ltd.* 2009: 1598-610.
- Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegoijen M, Hankey BF, Shi W, Bond JH, Schapiro M, Panish JF, Stewart ET, Waye JD. Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 687-96.
- Zhu Q, Gao R, Wu W, Qin H. The role of gut microbiota in the pathogenesis of colorectal cancer. *Tumor Biology* 2013; 34: 1285-300.

8. Anhang

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Adenom-Karzinom-Sequenz (Vogelstein, Fearon et al. 1988)	9
Abbildung 2: Überblick über die neoplastischen Läsionen des Kolonepithels (Macrae and Young 2011)	12
Abbildung 3: Die häufigsten Indikationen für die Koloskopie	26
Abbildung 4: Zusammensetzung der Komplikationen.....	28
Abbildung 5: Zusammensetzung der Polypen	29
Abbildung 6: Zustandekommen der Detektionsraten	30
Abbildung 7: Aggregierte ADR aller Untersucher	31
Abbildung 8: Lernkurve von Untersucher 1.....	33
Abbildung 9: Lernkurve von Untersucher 2.....	33
Abbildung 10: Lernkurve von Untersucher 3.....	33
Abbildung 11: Lernkurve von Untersucher 4.....	34
Abbildung 12: Lernkurve von Untersucher 5.....	34
Abbildung 13: Lernkurve von Untersucher 6.....	34
Abbildung 14: Lernkurve von Untersucher 7.....	35
Abbildung 15: Lernkurve von Untersucher 8.....	35
Abbildung 16: Lernkurve von Untersucher 9.....	35
Abbildung 17: Lernkurve von Untersucher 10.....	36
Abbildung 18: ADR und PDR der Untersucher im Vergleich.....	36
Abbildung 19: Durchschnittliche Polypengröße sowie Minimal- und Maximalgröße.....	37
Abbildung 20: Durchschnittliche Adenomgröße sowie Minimal- und Maximalgröße	37

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auswahl erblicher Karzinomsyndrome (Strate and Syngal 2005).....	8
Tabelle 2: Übersicht über die Karzinogenesewege (Aust and Baretton 2013).....	10
Tabelle 3: Aggregierte ADR aller Untersucher und 95%-Konfidenzintervalle	31
Tabelle 4: Zahl der jeweiligen Untersuchungen und ADR der 10 Untersucher.....	32

9. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Stefan von Delius für die Überlassung des Promotionsthemas, die zahlreichen konstruktiven Vorschläge, dieses weiter zu entwickeln und nicht zuletzt die Durchsicht der Arbeit bedanken.

Ebenso gilt mein herzlicher Dank Dr. med. Peter Klare für die hervorragende, direkte und kompetente Betreuung. Durch seine konstruktiven Vorschläge und schnelle Hilfestellung bei allen auftretenden Fragen hat er einen großen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit geleistet.

Auch möchte ich mich bei allen Untersucher bedanken, die bereit waren ihre Befunde, für diese Arbeit zur Verfügung zu stellen und somit die Grundlage für ihr Zustandekommen lieferten.

Desweiteren möchte ich mich bei Herrn Werner-Richard Sandschin für die Unterstützung bei der Datengewinnung die Beratung im Umgang mit der Software Endobase IIITM bedanken.

Für die Betreuung in statistischen Fragen gilt mein Dank Petra Wolf und Stefan Wagenpfeil.

Ferner bedanke ich mich bei meiner Mitdotorandin Raffaella Huth für die Vermittlung des Promotionsthemas und die gegenseitige Unterstützung, die einen wertvollen Beitrag zum Gelingen der Arbeit lieferte.

Auch möchte ich mich bei meine Eltern bedanken, deren Unterstützung mir Studium und Promotion ermöglich hat

Mein besonderer Dank gilt außerdem meiner Partnerin Martina Wächter, die mich durch alle Tiefs einer Promotion hindurch unterstützte und es stets verstand, mich auch in solchen Lagen zu motivieren und die Arbeit zum Abschluss zu bringen.