

Aus dem Institut für Klinische Radiologie
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser

„Münchner Darmkrebs-Vorsorgestudie“
**Prospektiver Vergleich von optischer Koloskopie, CT-Kolonographie,
Sigmoidoskopie und Stuhltests in einer asymptomatischen
Screeningpopulation**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sarah Geisbüsch
aus Bonn
2008

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Berichterstatter: PD Dr. med. C.R. Becker

Mitberichterstatter: Priv.Doiz. Dr. Christian Rust
Priv.Doiz. Dr. Thomas Hüttl

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. med. A. Graser

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser, FACR

Tag der mündlichen Prüfung: 20.11.2008

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	7
Abkürzungsverzeichnis	8
I. Zusammenfassung.....	9
II. Einleitung.....	12
II.1. Einführung in die Thematik	12
II.2. Zielsetzung	15
III. Material und Methoden.....	16
III.1. Patientenkollektiv	16
III.2. Patientenrekrutierung	17
III.3. Patientenvorbereitung	18
III.4. CT- Untersuchungsprotokoll	19
III.5. Dokumentation	21
III.6. Technik der Befundung.....	22
III.7. Optische Koloskopie und Korrelation der Befunde	22
III.8. Sigmoidoskopie und Stuhltests	24
III.9. Patientenzufriedenheit.....	25
III.10. Statistische Auswertung	26
III.11. Phantomuntersuchung	27
IV. Allgemeiner Teil	29
IV.1. Das kolorektale Karzinom – Epidemiologie und Pathologie	29
IV.2. Screening für das kolorektale Karzinom.....	33
IV.3. Die CT-Kolonographie	37
IV.4. Die derzeitige Rolle der CT-Kolonographie beim Screening für das kolorektale Karzinom	38
IV.5. Darmvorbereitung und Markierung von Stuhlresten („fecal tagging“)...	42
IV.6. Distension des Kolons und Datenakquisition	44
IV.7. Strahlendosis	46
IV.8. Strategien der Dateninterpretation	49

V.	Ergebnisse	52
V.1.	Phantomstudie	52
V.1.1.	Bildrauschen und effektive Dosis	52
V.1.2.	Untersuchungszeit	57
V.2.	Patientenuntersuchungen	58
V.2.1.	Patientenkollektiv	58
V.2.2.	Patientenbezogene Sensitivität der Tests für Polypen aller Histologien (Adenome und Hyperplastische Polypen)	59
V.2.3.	Patientenbezogene Spezifität der Tests für Polypen aller Histologien (Hyperplastische Polypen und Adenome)	62
V.2.4.	Polypenbezogene Sensitivität der OC und CTC für alle Histologien (Hyperplastische Polypen und Adenome)	63
V.2.5.	Fortgeschrittene Neoplasien des Kolons – „Advanced lesions“	66
V.2.6.	Kleine Adenome	68
V.2.7.	Lokalisation und Größe der Polypen	69
V.3.	Patientenzufriedenheit	70
VI.	Diskussion	71
VII.	Schlussfolgerung und Ausblick	81
VIII.	Tabellen	83
IX.	Anhang	88
IX.1.	Rekrutierung – Anmeldeformular für Studienteilnehmer	88
IX.2.	Anschreiben zum Untersuchungstag	91
IX.3.	Patienteninformation	97
IX.4.	Einverständniserklärung	103
IX.5.	Befundungsbogen	105
IX.6.	Fragebogen	106
X.	Literaturverzeichnis	110
XI.	Danksagung	133
XII.	Lebenslauf	134

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. In der vorliegenden Studie verwendeter automatischer Insufflator für die Applikation von CO ₂ (Protocol, E-Z-EM Inc., Lake Success, New York, USA)	20
Abbildung 2. Kolonphantom von Viatronix mit zirkulär angeordneten Natriumsilikatflaschen	28
Abbildung 3. Kolonphantom im 64 MDCT, 120 kV, 120 mAs	28
Abbildung 4. Risikofaktoren für das kolorektale Karzinom (aus Winawer 1997).....	30
Abbildung 5. Staging und Prognose des kolorektalen Karzinoms	31
Abbildung 6. Korrelation von CTC- und OC-Befunden	40
Abbildung 7. Unzureichend gesäubertes Colon	42
Abbildung 8. Koronare, axiale und 3D-Rekonstruktion der CT-Scans.....	49
Abbildung 9. Bildrauschen und effektive Dosis in Abhängigkeit von Röhrenstrom-Zeitprodukt und Röhrenspannung; 16-MDCT, 16x0,75 mm Kollimation	54
Abbildung 10. Bildrauschen und effektive Dosis in Abhängigkeit von Röhrenstrom-Zeitprodukt und Röhrenspannung; 64-MDCT, 64 x 0,6 mm Kollimation	54
Abbildung 11. Bildrauschen und effektive Dosis in Abhängigkeit von Röhrenstrom-Zeitprodukt und Röhrenspannung; 16-MDCT, 16 x 2 mm Kollimation	55
Abbildung 12. Bildrauschen und effektive Dosis in Abhängigkeit von Röhrenstrom-Zeitprodukt und Röhrenspannung; 64-MDCT, 64 x 1,2 mm Kollimation	55
Abbildung 13. Ca. 5 mm großer Polyp im Kolonphantom.....	57
Abbildung 14. Patientenkollektiv	58
Abbildung 15. Sensitivität der OC, CTC und SC für Polypen aller Histologien	59
Abbildung 16. Patientenbezogene Sensitivität der Tests für Adenome.....	61
Abbildung 17. Patientenbezogene Sensitivität der Tests für Adenome.....	61
Abbildung 18. Größe und Histologie der Polypen	63
Abbildung 19. Polypenbezogene Sensitivität der OC und CTC für Adenome	64
Abbildung 20. Polypenbezogene Sensitivität der OC und CTC für Adenome	65
Abbildung 21. Sensitivität der Tests für fortgeschrittene Histologien	67
Abbildung 22. Sensitivität der OC und CTC für fortgeschrittene Histologien	67
Abbildung 23. Lokalisation und Größe der Polypen	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Verteilung der Adenome und Nicht-Adenome im Colon bei 307 asymptomatischen Individuen.	83
Tabelle 2. Eigenschaften der Patienten mit Adenomen ≥ 10 mm und Läsionen mit fortgeschrittener Neoplasie	84
Tabelle 3. Ergebnisse der Tests für die Detektion von Adenomen bei 307 asymptomatischen Individuen. Patientenbezogene Analyse.	86
Tabelle 4. Ergebnisse der OC und CTC für die Detektion von Adenomen. Polypenbezogene Analyse.	87

Abkürzungsverzeichnis

bzw.	Beziehungsweise
CAD	Computer Aided Diagnosis
CI	Konfidenzintervall
CTC	CT-Kolonographie
CTDI _{vol}	Volumenbezogener CT-Dosisindex
DLP	Dosislängenprodukt
FIT	Fecal immunochemical test
FOBT	Fecal occult blood test (Haemoccult-Test)
HE	Hounsfield-Einheiten
i.e.	Id est = das heißt
KRK	Kolorektales Karzinom
kV	Kilovolt
mAs	Milliamperesekunden
MDCT	Multidetektor Computertomograph
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mSv	Millisievert
NPV	Negativ prädiktiver Wert
OC	Optische Koloskopie
PEG	Polyethylenglykol
PPV	Positiv prädiktiver Wert
SC	Sigmoidoskopie
vgl.	Vergleiche
vs.	Versus

I. Zusammenfassung

Die optische Koloskopie (englisch „optical colonoscopy“, deshalb in dieser Arbeit abgekürzt mit OC) ist der derzeitige Goldstandard beim Screening für das kolorektale Karzinom (KRK). Der Haemocult-Test (englisch „fecal occult blood test“, FOBT) und die Sigmoidoskopie (englisch „sigmoidoscopy“, SC) sind ebenso weit verbreitete Untersuchungsmethoden. Darüber hinaus wurden die Virtuelle Koloskopie (CT-Kolonographie, englisch „CT colonography“, CTC) und der immunologische Hämoglobintest (englisch „fecal immunochemical test“, FIT) als neue Verfahren zum Screening der asymptomatischen Gesamtpopulation entwickelt.

Ziel dieser prospektiven Studie war die vergleichende Evaluation der Ergebnisse dieser fünf Tests für die Detektion von Polypen, insbesondere klinisch relevanter Läsionen.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde die Genauigkeit der CT-Kolonographie bei der Detektion von Polypen im Kolon analysiert, um die Rolle dieser Untersuchungsmethode beim Screening für das kolorektale Karzinom zu evaluieren.

Nach Ausschluss der Patienten ohne vorhandene Stuhlproben sowie mit inkompletter Koloskopie / CT-Kolonographie wurde ein Patientenkollektiv von 307 Individuen (139 Frauen, 168 Männer, Durchschnittsalter $60,5 \pm 7$ Jahre) in die Analyse eingeschlossen.

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte nach bestimmten Ausschlusskriterien. Ausschließlich asymptomatische Patienten mit einem Alter von über 50 Jahren ohne positive Familienanamnese oder erbliche Darmerkrankungen, die in den letzten 5 Jahren keine Koloskopie erhalten hatten, durften an der Studie teilnehmen. Alle 307 Individuen gaben Stuhlproben für den FOBT und den FIT ab.

Nach der Darmvorbereitung mit Polyethylenglykol-Lösung und Bisacodyl („wet prep“) wurden bei den Patienten am selben Tag eine Videoendoskopie (OC) und eine CT-Kolonographie durchgeführt. Blut- und Stuhlproben der Patienten wurden im Institut für Klinische Chemie auf molekulare Tumormarker untersucht (Blut: CEA, CA19-9, S100 und Methylierungstests; Stuhl: Haemocult-Test, Immunologischer Hämoglobintest, Methylierungstests).

Die Virtuelle Koloskopie wurde mit einem 64-zeiligen Multidetektor-CT-Scanner bei einer Kollimation von 0,6 mm, einer Röhrenspannung von 120 Kilovolt (kV) und einem Röhrenstromzeitprodukt von 120 Milliamperesekunden (mAs) in Rücken- und 40 mAs in Bauchlage durchgeführt. Ein Dosismodulationsprogramm passte die Strahlendosis der Patientenanatomie an. Dadurch konnte die effektive Dosis für eine komplette Untersuchung auf durchschnittlich 4,5 Millisievert (mSv) gesenkt werden.

Die Sigmoidoskopie wurde als Untersuchung des Rektums und des Sigmoids definiert.

Die Patientenzufriedenheit wurde mit Hilfe eines dreiteiligen Fragebogens evaluiert.

Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch verschiedene Befunder mit unterschiedlicher Erfahrung zu vermeiden, wurden alle CT-Datensätze von demselben Radiologen befundet. Dieser verfügte vor Beginn der Studie über eine Erfahrung von 500 befundenen CTC-Fällen. Die Ergebnisse wurden von dem Radiologen und den Gastroenterologen mithilfe einer Fünf-Punkt-Skala in einem speziell entworfenen standardisierten Befundungsbogen festgehalten. Nach Dichotomisierung dieser Werte und Auftragen der Ergebnisse in Vierfeldertafeln wurden Sensitivitäten, Spezifitäten, positiver und negativer prädiktiver Wert für alle fünf Tests und für die Kombinationen von Sigmoidoskopie und FOBT oder FIT berechnet. Als Referenzstandard dienten die Ergebnisse der segmental entblindeten OC.

Die Ergebnisse der CTC zeigen eine Sensitivität bei der Detektion von Adenomen der Größe 6-9 mm von 90,2% und für Adenome ≥ 10 mm von 93,9%. Die jeweiligen Spezifitäten für Patienten ohne Adenom liegen bei 47,4% für die CTC und 59,8% für die OC. Der positiv prädiktive Wert für fortgeschrittene Kolonneoplasien war für die OC und CTC gleichermaßen niedrig (16% für die OC und 14,7% für die CTC), jedoch erzielten die OC und CTC äußerst hohe negativ prädiktive Werte von 100% und 99,1%.

Die Sensitivität aller Tests (OC, CTC, SC, FOBT und FIT) für fortgeschrittene Kolonneoplasien betrug 100%, 96,7%, 83,3%, 20% und 32%. Die Kombination von SC mit FOBT oder FIT führte nur zu einem marginalen Anstieg der Sensitivität.

Insgesamt liegen die Ergebnisse der CTC für die Detektion klinisch relevanter Polypen im oberen Bereich der in der Literatur veröffentlichten Daten.

43 von 46 der Läsionen mit fortgeschrittener Histologie wurden mittels CTC detektiert, was einer Sensitivität von 93,5% entspricht.

13 dieser 33 fortgeschrittenen Adenome waren kleiner als 10 mm. Die Mehrheit dieser wären nach derzeitigen Richtlinien für die CTC nicht dokumentiert und verlaufskontrolliert worden. Da die CTC eine hohe Sensitivität für die Detektion kleiner fortgeschrittener Adenome hat, gibt es keinen Anlass, diese zu ignorieren.

Bei der Beantwortung des Fragebogens gaben 83% der Patienten keine oder leichte Beschwerden bei der CTC- und 80% keine oder leichte Beschwerden bei der OC-Untersuchung an. Insgesamt bevorzugten 46% der Patienten die CT-Kolonographie, 25% die OC und 19% gaben keine Präferenz an.

CTC und OC hatten die höchste Sensitivität für die Detektion fortgeschrittener Neoplasien des Kolons in einer asymptomatischen Screeningpopulation. Die Sigmoidoskopie übertrifft die Stuhltests und sollte im Falle einer Ablehnung von OC und CTC als Alternative empfohlen werden.

II. Einleitung

II.1. Einführung in die Thematik

Das kolorektale Karzinom ist die zweithäufigste Ursache krebsbedingter Todesfälle in westlichen Ländern (Jemal et al 2005, Winawer et al 2003).

Benigne adenomatöse Polypen, die sich über einen Zeitraum von mehreren Jahren entwickeln, bilden in über 90% der Fälle die Vorläuferstufe zum Karzinom (Mandel et al. 1993). Die frühe Detektion und Resektion von Adenomen reduziert die Inzidenz und Mortalität des KKK (Winawer et al. 1993; Mandel et al. 2000). Aus diesem Grund wird das Darmkrebscreening der asymptomatischen Population mit durchschnittlichem Erkrankungsrisiko von vielen Organisationen und Expertengremien empfohlen. In einigen Industrienationen ist diese Untersuchung bereits eine erstattungsfähige Leistung der Krankenversicherungen (Lieberman et al. 2001; Winawer et al. 1997; Rex 2002).

Obwohl bewiesen ist, dass Screening und Polypektomie durch die Koloskopie die Inzidenz des KKK signifikant verringern kann (Citarda et al. 2001), leidet die Untersuchung unter geringer Patientenakzeptanz. Gründe hierfür sind die belastende Darmvorbereitung und Angst vor der Untersuchung sowie möglichen Komplikationen.

Neben der Koloskopie sind die Sigmoidoskopie (SC) und der auf Guaiac-Färbung basierende Haemoccult-Test weit verbreitete Screeningmethoden.

In dieser Studie wurden diese Tests mit CTC und OC prospektiv verglichen. Der jährlich durchgeführte Test auf okkultes Blut im Stuhl (Haemoccult-Test) senkt die Inzidenz und Mortalität des KKK (Mandel et al. 2000), lässt jedoch keine Beurteilung der Kolonmucosa zu (Kronborg et al. 1996). Die Koloskopie übertrifft die Sigmoidoskopie und den FOBT bei der Detektion von Polypen - diese übersehen eine signifikante Anzahl an klinisch relevanten Adenomen - und ist der Screeningtest mit der höchsten Sensitivität (Kim et al. 2007).

Die Virtuelle Koloskopie und der immunologische Hämoglobintest (FIT) wurden als neue Screeningmethoden für Neoplasien des Kolons vorgeschlagen (Brenner et al. 2005; Pickhardt et al. 2003; Guittet et al. 2007). Derzeit sind diese beiden Untersuchungen noch nicht in Routine-Screeningprogramme integriert, da der Einsatz für eine asymptotische Screeningpopulation noch evaluiert werden muss. Die CTC zeigt vielversprechende, jedoch heterogene Ergebnisse für die Detektion von Polypen: einige Studien beschreiben hohe Detektionsraten (Pickhardt et al. 2003; Macari et al. 2002; Yee et al. 2001) während andere Arbeiten lediglich Sensitivitäten von etwas mehr als 50% erzielten (Cotton et al. 2004; Rockey et al. 2005). Gute Reproduzierbarkeit der CTC-Ergebnisse ist noch nicht wissenschaftlich belegt und die Sicherheit bei der Detektion von Polypen variiert zwischen erfahrenen und weniger erfahrenen Befundern (Taylor et al. 2004, Gluecker et al. 2002). Limitationen für den generellen Einsatz der CTC sind die relativ niedrigen Sensitivitäten bei der Detektion kleiner Polypen (≤ 5 mm) und flacher Adenome.

Die Darmvorbereitung ist die wichtigste Ursache für die geringe Akzeptanz der Untersuchungsmethode. Um die Bereitschaft zum Screening für das KRK in der Bevölkerung zu erhöhen, wird versucht, eine Untersuchung des Kolons mit reduzierten Abführmaßnahmen sowie Markierung von Flüssigkeits- und Stuhlresten mittels Kontrastmittel möglich zu machen.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Strahlenexposition bei der CT-Untersuchung und das damit assoziierte Karzinomrisiko (Brenner et al. 2007; Brenner et al. 2005). Die effektive Dosis für eine Untersuchung muss niedrig gehalten, wiederholte Untersuchungen vermieden werden und die Sensitivität für klinisch relevante Läsionen hoch sein, um die CTC als Screeninguntersuchung zu etablieren. Bisher veröffentlichte große Studien berichten nicht über die effektive Dosis der durchgeführten CT-Untersuchungen. Aufgrund der in diesen Publikationen genannten technischen Parameter kann angenommen werden, dass die durchschnittliche Dosis bei 10-12 mSv lag. Kleinere Studien verwendeten Niedrigdosisprotokolle und berichten von effektiven Dosen zwischen 2,1-7,8 mSv (Macari et al. 2002; Iannacone et al. 2003). Kürzlich wurde ein online Dosismodulationsprogramm entwickelt, das bei gleichbleibender Bildqualität zu einer Dosisreduktion von 35% führt (Graser et al. 2006). Mit diesem Protokoll können das Kolon sowie außerhalb des Kolons gelegene Organe beurteilt werden.

Sowohl das invasive Karzinom als auch fortgeschrittene Adenome (englisch „advanced adenomas“) werden unter dem Begriff fortgeschrittene Neoplasien des Kolons („advanced colonic neoplasia“) zusammengefasst. Das fortgeschrittene Adenom ist definiert als Läsion mit adenomatöser Histologie und muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: Größe von 10 mm oder mehr, Vorhandensein von mindestens 25% villöser Komponente oder das Vorhandensein von hochgradiger Dysplasie (Lieberman et al. 2000). Das Risiko, dass eine fortgeschrittene Kolonneoplasie zu einem invasiven Karzinom transformiert ist höher als bei Adenomen ohne fortgeschrittene Neoplasie (29,8% für fortgeschrittene Neoplasien vs. 3,9% für tubuläre Adenome; Nusko et al. 1997). Die endoskopische oder operative Entfernung adenomatöser Polypen verhindert das Fortschreiten der Adenom-Karzinom Sequenz, die für die Entstehung der Mehrzahl aller kolorektalen Karzinome verantwortlich ist (Winawer et al. 1993, Bond 2000). Screeningstrategien sollten deshalb zum Ziel haben, diese Läsionen zu identifizieren. Die Prävalenz fortgeschrittener Adenome in einer Screeningpopulation wurde mit 3,7% bis 15% und die Prävalenz eines invasiven Karzinoms mit 0,9% (0,5-1,3%) beschrieben (Kim et al. 2007; Hur et al. 2007; Lieberman et al. 2000). Obwohl kein Zweifel besteht, dass Läsionen größer als 1 cm entfernt werden müssen, herrscht Uneinigkeit über die klinische Relevanz und den Umgang mit kleinen (≤ 5 mm) und mittleren (6-9 mm) Läsionen, die bei der CTC entdeckt werden. Von einigen Autoren wird die Beobachtung von Polypen der Größe 6-9 mm und das ignorieren von Läsionen ≤ 5 mm vorgeschlagen (Kim et al. 2007; Pickhardt et al. 2003; Zalis et al. 2005). Derzeitige Empfehlungen stehen im Widerspruch dazu (Rex 2007). Bei einer Prävalenz fortgeschrittener Neoplasien von 12,4% (7,3-15,5%) und einem Risiko eines invasiven Karzinomes von 0,9% (0,5-1,3%) in der Gruppe der mittleren Adenome (Butterly et al. 2006) muss über der Umgang mit mittleren und kleinen Adenomen weiter diskutiert werden.

II.2. Zielsetzung

Der hier vorliegenden Arbeit liegt die Frage zugrunde, wie verlässlich die CT-Kolonographie bei der Detektion von Polypen beim Screening für das kolorektale Karzinom ist. Die „Münchner Darmkrebs-Vorsorgestudie“ wurde durchgeführt, um die fünf am häufigsten angewandten Screeningtests OC, CTC, SC, FOBT und FIT prospektiv in einem einheitlichen Patientenkollektiv miteinander zu vergleichen. In den letzten Jahren wurden einige die CTC mit der OC vergleichende Studien durchgeführt. Bisher liegt nach dem Kenntnisstand der Autorin jedoch keine Arbeit vor, bei der die CT-Kolonographie an einem 64-zeiligen CT-Scanner durchgeführt wurde. Die Reproduzierbarkeit oder Verbesserung bisheriger Ergebnisse würde den Einsatz der CTC als Screeningmethode rechtfertigen. Sehr gute Bildqualität bei dünnster Kollimation des 64-Zeilen Multidetektor CT-Scanners (MDCT) und neueste Software sollen die Detektion von Polypen verbessern.

III. Material und Methoden

III.1. Patientenkollektiv

Im Zeitraum von August 2005 bis April 2007 wurden im Rahmen der „Münchener Darmkrebs-Vorsorgestudie“ 307 Personen am Klinikum der Universität München-Großhadern untersucht. Ziel dieser Studie war es, die 64-zeilige Multidetektor CT-Kolonographie (MDCT-Kolonographie) mit der optischen Koloskopie im Hinblick auf die Detektion von Polypen zu vergleichen. Die Probanden wurden hierzu zunächst mittels Computertomographen untersucht und am selben Tag koloskopiert.

Alle Teilnehmer der Studie hatten ein Alter von über 50 Jahren. Die Gruppe der Studienteilnehmer bestand aus 168 Männern und 139 Frauen im Alter von 50– 81 Jahren, das Durchschnittsalter lag bei $60,5 \pm 7$ Jahren. Personen mit einer positiven Familienanamnese (mindestens ein Verwandter ersten Grades mit kolorektalem Karzinom vor dem 60. Lebensjahr oder zwei Verwandte ersten Grades mit KRK unabhängig welchen Alters) durften nicht an der Studie teilnehmen.

Keine der Personen hatte in den 5 Jahren vor Studienteilnahme eine Koloskopie erhalten. Ausschlusskriterien waren überdies ein positiver Haemocult-Test in den letzten Monaten, Haematochezie (Blut im Stuhl), Meläna (Teerstuhl), Diarrhoe und abdominelle Beschwerden. Patienten mit einer chronisch oder akut entzündlichen Darmerkrankung, familiärer adenomatöser Polyposis (FAP), hereditärem nicht-polypösen Kolonkarzinom (HNPCC), einem body mass index von > 30 und solche, die spezielle Überwachung und Behandlung bei der endoskopischen Untersuchung, wie zum Beispiel Antibiotikaprophylaxe, benötigten waren nicht zur Teilnahme berechtigt. Schwerwiegende Erkrankungen, vor allem kardiopulmonale Vorerkrankungen, die eine Kontraindikation zur Sedierung bei der Koloskopie darstellen können, sowie die Teilnahme an anderen medizinischen Studien inklusive pharmakologischer Studien wurden ausgeschlossen.

Insgesamt erfolgten 400 Anmeldungen zur Studie. 66 Personen mussten von der Studienteilnahme aufgrund positiver Familienanamnese (n=33), symptomatischer entzündlicher Darmerkrankung (n=3), Hämatochezie (n=10) oder Koloskopie in den letzten 5 Jahren (n=20) ausgeschlossen werden. Über einen Zeitraum von 20 Monaten wurden 354 Personen mittels CT-Kolonographie und optischer Koloskopie untersucht. Von diesen gaben 311 Stuhlproben zur Analyse ab. Vier Patienten mussten aufgrund Rücktritt von der Studie nach der CTC-Untersuchung (n=2) oder inkompletter Koloskopie (n=2) ausgeschlossen werden. Die verbleibenden 307 Personen bildeten das Patientenkollektiv.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät genehmigt und alle Personen gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme.

III.2. Patientenrekrutierung

Vor Beginn der Studie wurde von Statistikern des Klinikums Großhadern eine Fallzahlschätzung durchgeführt. Diese ergab unter der Annahme einer Polypeninzidenz im Kollektiv von 30% und einer Inzidenz eines fortgeschrittenen Polypen (Adenom > 10 mm, villöses Adenom, Adenom mit höhergradiger Dysplasie oder invasives Karzinom) von 10% eine zu untersuchende Anzahl von 300 asymptomatischen Personen. Diese Fallzahl ist notwendig um bei einem Konfidenzintervall von 95% ($\pm 15\%$) und einer normalen Binomialverteilung wie von Fleiss et al. beschrieben signifikante Unterschiede der Tests feststellen zu können (Fleiss et al. 1981). Ausgegangen wurde von einer Sensitivität der OC von 95% und einer Sensitivität der CTC von 80% für Polypen ≥ 5 mm.

Die Patientenrekrutierung erfolgte nach Vorstellung der Studie bei einer Pressekonferenz der Felix-Burda-Stiftung am 23.02.2005 in München durch Berichte in regionalen und überregionalen Printmedien, Radio und Fernsehen.

Des Weiteren wurden mehrere Informationsveranstaltungen zum Thema Darmkrebsvorsorge im Klinikum Großhadern durchgeführt. Hier wurden die Patienten von einem Gastroenterologen, einem Radiologen und einer Ärztin des Institutes für Klinische Chemie über Darmkrebsvorsorge im Allgemeinen sowie Zielsetzung und Durchführung der „Münchener Darmkrebs-Vorsorgestudie“ informiert. Niedergelassene Allgemeinmediziner und Gynäkologen erhielten ein Informationsschreiben zur Verteilung an Interessenten des Screeningprogrammes für KRK.

III.3. Patientenvorbereitung

Alle Patienten erhielten vom Studienleiter zwei Wochen vor dem Untersuchungstag ein Paket mit Abführmedikamenten und Informationsschreiben. Darin enthalten waren Pulver für die Polyethylenglykol-Lösung (Kleanprep, Norgine Pharmaceuticals, Marburg, Deutschland), Natriummonophosphat-Lösung und Bisacodyl-Tabletten (Praepacol, Guerbet Pharma, Sulzbach, Deutschland), ein Haemocult-Test und zwei 10 mL Stuhlprobenröhrchen für den immunologischen Hämoglobintest. In der zweiten Hälfte der Studie wurde zusätzlich jodhaltiges Kontrastmittel (Solutrast oder Imeron 300, BraccoAltana Pharma, Konstanz, Deutschland) beigelegt. Des Weiteren erhielten die Patienten Aufklärungsbögen der Anästhesie und Koloskopie sowie ausführliche Informationen über Risiken und Nutzen der Studie.

Vor Beginn der Darmreinigung mussten die Patienten Stuhlproben an drei aufeinander folgenden Tagen sammeln (Haemocult-Test). Zusätzlich wurden zwei weitere Stuhlproben in die dafür vorgesehen Röhrchen gegeben. Diese wurden im Gefrierschrank gelagert und am Morgen der Untersuchung im Klinikum abgegeben.

Am Tag vor den Untersuchungen führten die Patienten eine Darmreinigung nach standardisierter Anleitung durch. Diese schreibt die Einnahme von 30 ml Natriummonophosphat und 20 mg Bisacodyl (4 Tabletten) um 14 Uhr vor (Prepacol, Guerbet Pharma, Sulzbach, Deutschland). Ab 12 Uhr nahmen die Patienten bereits ausschließlich klare Flüssigkeit zu sich.

Zwischen 17 und 20 Uhr tranken die Patienten 3 Liter der Polyethylenglykol-Lösung (KleanPrep, Norgine Pharmaceuticals, Marburg, Deutschland) und einen weiteren Liter um 6 Uhr am Morgen des Untersuchungstages. Auf die Verwendung bariumhaltiger Kontrastmittel zur Markierung von Stuhlresten im Kolon wurde verzichtet, da es zu weißlichen Beschlägen der Darmwand führt und somit die Sicht bei der endoskopischen Untersuchung erheblich erschwert.

In der zweiten Hälfte der Studie wurde das Vorbereitungsprotokoll geändert. Zur Markierung von Flüssigkeitsresten im Kolon wurde jodhaltiges Kontrastmittel (Solutrast oder Imeron 300) verwendet. Die Patienten nahmen 25 ml des Kontrastmittels am Nachmittag vor der Untersuchung und weitere 25 ml am Morgen des Untersuchungstages ein, indem sie diese Menge zu den Litern 3 und 4 der KleanPrep-Trinklösung hinzufügten.

Unmittelbar vor den Untersuchungen wurden die Patienten von einem Radiologen und einem Gastroenterologen persönlich über mögliche Risiken aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Nach einer Blutentnahme, die der Untersuchung auf molekulare Tumormarker in der Abteilung für Klinische Chemie des Klinikums Großhadern dient, wurden die Patienten gebeten, den gesamten Darminhalt zu entleeren.

III.4. CT- Untersuchungsprotokoll

Alle Untersuchungen wurden mit einem 64-zeiligen Multidetektor-Computertomographen (Siemens Somatom Sensation 64, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Deutschland) bei einer Kollimation von 0,6 mm durchgeführt. Die Röhrenspannung betrug 120 kV bei einem Röhrenstrom-Zeitprodukt von 120 mAs in Rücken- und 40 mAs in Bauchlage. Ein Dosismodulationsprogramm (Care Dose 4D, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Deutschland) wurde dazu verwendet, die Strahlenbelastung für den Patienten zu verringern. Hierzu wird die Strahlendosis der Anatomie des Patienten angepasst (Graser et al. 2006). Mit diesem Algorithmus betrug die mittlere effektive Dosis für die gesamte Untersuchung etwa 4,5 mSv.

Die Patienten wurden in Rechtsseitenlage auf der CT-Liege gelagert. Nach digital rektaler Untersuchung und Positionierung eines rektalen Katheters wurde das Kolon distendiert. Bei den ersten 80 Patienten wurde zu diesem Zweck Raumluft manuell insuffliert. Um die exakte Menge der applizierten Luft zu kontrollieren, wurden hierfür 100 ml-Spritzen verwendet. Dies war die Routineprozedur zur Vorbereitung für die CTC am Klinikum Großhadern. Sie dauerte zwischen 3 und 5 Minuten. Bei 227 Patienten wurde das Kolon mit einem automatischen CO₂-Insufflator (Protocol, E-Z-EM Inc., Lake Success, New York, USA) distendiert.



Abbildung 1. In der vorliegenden Studie verwendeter automatischer Insufflator für die Applikation von CO₂ (Protocol, E-Z-EM Inc., Lake Success, New York, USA)

Die Kolondistension wurde bei allen Patienten von einem Radiologen durchgeführt und überwacht um eine vollständige Distension zu gewährleisten. Bei einem Zielvolumen von 2000 ml wurde Luft bis zur Toleranzgrenze des Patienten insuffliert. Nach einem Luftvolumen von 1500 ml und Ausschluss der Kontraindikationen wie Glaukom und Prostatahyperplasie erhielt der Patient 20 mg Butylscopolamin (Buscopan, Boehringer Ingelheim, Deutschland) intravenös. Danach wurde die Insufflation fortgesetzt.

Nach suffizienter Distension des Darmes wurden die Patienten gebeten, sich in Rückenlage zu positionieren, wobei der rektale Katheter nicht entfernt wurde. Bei unzureichender Kolondistension wurde weitere Luft respektive CO₂ insuffliert. Komplikationen im Zusammenhang mit der Luftfüllung des Darmes wurden nicht beobachtet. Ein intravenöses Kontrastmittel wurde nicht verabreicht.

Bei ausreichender Distension wurde die Untersuchung in Bauchlage durchgeführt. Für die Durchführung beider Untersuchungen wurde ein Atemkommando gegeben, um die Bilder in Atemanhaltetechnik zu akquirieren. Die Menge der insufflierten Luft und die Anzahl der erstellten Bilder wurden dokumentiert. Nach Abschluss der Untersuchung wurden die Daten zu einer 3D Workstation (Syngo Workplace 2006 Version VB 30, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Deutschland) gesandt und von einem erfahrenen Radiologen, der über 500 CTC-Untersuchungen interpretiert hatte, ausgewertet. (siehe III.6.)

III.5. Dokumentation

Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden in einem speziell für die Studie entworfenen standardisierten Befundungsbogen erfasst. Für jedes der sechs Kolonsegmente (Rektum, Sigma, Colon descendens, Colon transversum, Colon ascendens und Zökum) wurde das Vorhandensein von Polypen dokumentiert. Hierzu wurde die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Läsion auf einer Fünf-Punkt-Skala kodiert. Dabei bedeutet 1 „sicher kein Polyp“, 2 „wahrscheinlich kein Polyp“, 3 „unsicher“, 4 „wahrscheinlich Polyp“ und 5 „sicher Polyp“.

Jeder entdeckte Polyp wurde ausgemessen und der Kategorie 1 (klein, ≤ 5 mm), Kategorie 2 (mittel, 6-9 mm) oder Kategorie 3 (groß, ≥ 10 mm) zugeordnet. Diese Größeneinteilung beruht auf vorhergehenden Studien und dem Konsens der „European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology“, ESGAR (Taylor et al. 2007; Barish et al. 2005).

III.6. Technik der Befundung

Für die Auswertung der CT-Bilder wurde die Kolon-Befundungssoftware, die auf der Workstation installiert ist, verwendet (Siemens Syngo Colonography, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Deutschland). Ein erster Befund wurde anhand der 3D-Rekonstruktion erhoben und zur Problemlösung wurde die 2D-Rekonstruktion hinzugezogen.

Zunächst wurden die in Rückenlage akquirierten Bilder ausgewertet. Der Radiologe bewertete anhand eines virtuellen Fluges durch das Darmlumen die Schleimhaut vom Rektum beginnend bis zum Zökum und anschließend in umgekehrter Richtung. So können hinter Kolonfalten verborgene Läsionen ebenfalls erkannt werden. Zur Beurteilung der Dichte einer Läsion wurden axiale und koronare Quellbilder hinzugezogen. Dies ist entscheidend für die Differenzierung zwischen Polyp und Stuhlrest. Nach Markierung, Ausmessung sowie Dichtemessung in Hounsfield-Einheiten (HE) jeder entdeckten Läsion, wurden die in Bauchlage akquirierten Bilder befundet. Hierzu wurde wiederum primär die 3D-Rekonstruktion unter Zuhilfenahme der axialen und koronaren Schnittbilder zur genauen Beurteilung einer Läsion verwandt.

Die durchschnittliche Dauer für die Befundung betrug 20-30 Minuten.

III.7. Optische Koloskopie und Korrelation der Befunde

Unmittelbar nach der CTC-Untersuchung wurden die Patienten zur endoskopischen Abteilung der Medizinischen Klinik II begleitet, wo sie von einem der sechs Gastroenterologen mit mehr als zehn Jahren Erfahrung (im Durchschnitt 12,5 Jahre) mittels digitaler Videoendoskopie (Olympus CF-Q 160 series) untersucht wurden. Vor der Untersuchung wurden die Patienten über mögliche Komplikationen und Risiken wie unerwünschte Wirkungen der Medikamente, Schleimhauteinrisse, Blutungen und Perforation der Darmwand aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Sedierung erfolgte auf Patientenwunsch mit 150-300 mg Propofol (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) intravenös.

Zur Dokumentation des Befundes verwendeten die untersuchenden Gastroenterologen den vom Radiologen bereits teilweise ausgefüllten standardisierten Befundungsbogen. Die Gastroenterologen waren gegenüber den CTC-Befunden wie bei Pickhardt et al. 2003 beschrieben verblindet („segmental unblinding“). Ohne Kenntnis des CTC-Befundes beurteilten sie jede Läsion nach Größe und ordneten sie einem Kolonsegment zu. Die Kolonschleimhaut wurde vom Rektum bis zum Zökum und in umgekehrter Richtung beurteilt. Im Anschluss an die Beurteilung jedes Kolonabschnittes durch den Endoskopeur und Dokumentation der Befunde teilte eine Krankenschwester dem Untersucher den auf dem Befundungsbogen dokumentierten CTC-Befund mit und dieser wurde mit dem OC-Befund verglichen. Diese Technik dient einer exakten Korrelation der CTC- und OC-Befunde und unmittelbarer Reevaluation des Kolonsegmentes bei Diskrepanz der Ergebnisse (Pickhardt et al. 2003). Im Falle eines positiven Befundes der CTC ohne Korrelat im ersten Befund der OC, wurde eine Zweitkontrolle durch den Endoskopeur durchgeführt („second look“). Wurde die Läsion erst bei der erneuten Betrachtung der Schleimhaut mit Vorkennntnis des CTC-Befundes entdeckt, wurde dies als falsch negatives Ergebnis der OC gewertet. Die Ergebnisse der OC-Untersuchung inklusive der second look-Ergebnisse wurden auf dem standardisierten Befundungsbogen separat dokumentiert. Stimmt CTC- und OC-Befund überein, wurde keine Zweitkontrolle durchgeführt. Wurde eine Läsion der Größe 6-9 mm oder ≥ 10 mm in der CTC entdeckt, die der Endoskopeur selbst bei erneuter Betrachtung des Kolonabschnittes nicht finden konnte, befundete der Radiologe erneut die CT-Bilder und beschrieb genaue Lokalisation und Morphologie der Läsion. Auf diese Weise konnten bei 7 Patienten klinisch relevante Läsionen detektiert werden, die sonst übersehen worden wären.

Bei der Korrelation von CTC- und OC-Befunden wurden Polypen im selben und angrenzenden Kolonsegment als richtig positiv ausgewertet. Größenabweichungen von einer Kategorie wurden als Übereinstimmung angesehen. Die Definition eines Kolonsegmentes in der OC kann besonders bei Patienten mit sehr langem oder gewundenem Kolon schwierig sein. Um eine genaue Korrelation zu gewährleisten wurden alle Polypen ≥ 5 mm in der OC fotografiert. Im Falle eines falsch positiven Befundes der CTC wurde die fragliche Läsion erneut betrachtet um den Grund zu evaluieren. Ebenso wurde bei einem falsch negativen Befund vorgegangen um herauszufinden, weshalb eine Läsion übersehen wurde.

Alle biopsierten und per Schlinge abgetragenen Polypen wurden im Pathologischen Institut histologisch aufbereitet.

Im Anschluss an die Koloskopie wurden die Patienten über das Ergebnis informiert und erhielten einen kompletten Befund der Untersuchung. Im Falle einer während der OC vorgenommenen Biopsie wurde der histologische Befund dem Patienten per Post nachgereicht. Große Polypen (≥ 10 mm) wurden an einem gesonderten Termin abgetragen und histologisch untersucht.

III.8. Sigmoidoskopie und Stuhltests

Die diagnostische Genauigkeit der Sigmoidoskopie wurde berechnet indem die Anzahl der Patienten ermittelt wurde, deren Läsionen bei einer Untersuchung des Rektums und Sigmas entdeckt worden wären (Lieberman et al. 2001). In einigen Ländern ist die Sigmoidoskopie Teil des Screenings für KRK, da keine Darmreinigung erforderlich ist und sie von speziell ausgebildeten Funktionsschwestern/-pflegern durchgeführt werden kann. Abhängig von der Länge des Sigmas, der Menge an fäkalem Material und der Erfahrung des Untersuchers kann in manchen Fällen nicht das gesamte Kolon examiniert werden. In anderen Fällen dahingegen können Teile des Colon descendens mitbeurteilt werden. Basierend auf den Daten von Lieberman et al. wurden nur Läsionen des Sigmas in die statistische Auswertung der Sigmoidoskopie einbezogen (Lieberman et al. 2001).

Der Test auf okkultes Blut im Stuhl ist eine anerkannte Screeningmethode, mit der Inzidenz und Mortalität des KRK gesenkt werden können (Mandel et al. 2000, Kronborg et al. 1996). In dieser Studie wurden zwei verschiedene Tests für die Detektion okkulten Blutes verwendet - der Haemoccult-Test und der Immunologische Hämoglobin-Test.

Die Ergebnisse der Sigmoidoskopie wurden separat dokumentiert und analysiert. Die Kombination von Haemoccult-Test und Sigmoidoskopie ist eine schnelle und günstige Möglichkeit des Screenings für KRK.

Um die Genauigkeit der Kombination dieser beiden Tests zu evaluieren wurden Sensitivitäten für Sigmoidoskopie und Haemocult-Test sowie Sigmoidoskopie und Immunologischen Hämoglobin-Test kalkuliert. Weiterhin wurden Sensitivität und Spezifität für die Kombination von Haemocult-Test und Immunologischen Hämoglobin-Test berechnet.

III.9. Patientenzufriedenheit

Den Patienten wurde vor Beginn der Untersuchungen ein Fragebogen ausgehändigt (siehe Anhang), welcher sich aus drei Teilen zusammensetzte. Im ersten Teil wurden die Patienten gebeten anzugeben, wie belastend sie die Vorbereitung auf die Untersuchungen, i.e. die Abführmaßnahmen, empfanden. Ebenfalls wurden die Erwartungen an die CTC sowie OC vor Beginn der jeweiligen Untersuchung dokumentiert. Der zweite und dritte Teil befassten sich mit der Bewertung von CTC und OC im Speziellen. Dokumentiert wurde die subjektive Belastung während der Luftfüllung des Darmes zur Vorbereitung auf die CTC, sowie Schmerzen während der Untersuchung und ausreichende Medikamentengabe bei der OC. Ebenfalls bewertet werden sollte der für jede der beiden Untersuchungen benötigte Zeitaufwand.

Die Skala der Antwortmöglichkeiten reichte von eins bis sechs, wobei, je nach Fragentyp, „1“ gar nicht belastend, sehr kurz, angenehm oder keine Schmerzen und „6“ unerträglich, viel zu lang, sehr unangenehm oder unerträgliche Schmerzen, bedeutete.

Zum Abschluss gaben die Patienten ihre Präferenz in Bezug auf künftige Untersuchungen an.

Die Fragebögen waren im Anschluss der jeweiligen Untersuchung auszufüllen und wurden von uns statistisch ausgewertet. Hierbei wurden die Bewertungen „1“, „2“ und „3“ als keine bis erträgliche Schmerzen, „4“, „5“ und „6“ als unerträgliche Schmerzen gewertet um eine dichotome Verteilung zu erhalten. Anhand dieses Schemas errechneten wir den Prozentsatz der Patienten am Gesamtanteil, die die Untersuchung als positiv beziehungsweise negativ bewerteten.

III.10. Statistische Auswertung

Die Befunde der CTC und OC wurden vom Untersucher in einem standardisierten Befundungsbogen (vgl. III.5; siehe Anhang) dokumentiert. Anhand dieser Untersuchungsprotokolle wurden die Ergebnisse in einer Vierfeldertafel ausgewertet. Referenzstandard für die Berechnung der Sensitivitäten sowie Spezifitäten der CTC waren die Befunde der segmental entblindeten optischen Endoskopie (first look und second look). Um die Berechnung von Sensitivitäten und Spezifitäten zu ermöglichen, wurden die im Fünf-Punkt-Schema vergebenen Wahrscheinlichkeiten in ein ja-nein-Schema umgewandelt und die CTC-Befunde mit dem Goldstandard, der optischen Koloskopie, korreliert. Dabei wurden „1“, „2“ oder „3“ als negativ, also kein Polyp, „4“ und „5“ als positiv gewertet.

Die Sensitivität und Spezifität wurden berechnet, indem die richtig positiven, falsch positiven, richtig negativen und falsch negativen Befunde in eine Excel-Tabelle (Microsoft Excel 2003) eingetragen wurden. Die Sensitivität beschreibt den Anteil der als richtig positiv erkannten Befunde an allen positiven Befunden der segmental entblindeten OC (richtig positiv CTC/ richtig positiv + falsch negativ). Die Spezifität errechnet sich aus dem Quotienten der richtig negativen Befunde dividiert durch richtig negativ + falsch positive Befunde. Dies wurde anhand der Excel Tabelle jeweils für die verschiedenen Histologien (alle Histologien, Adenome, Nicht-Adenome) sowie Größen (alle Größen, ≤ 5 mm, 6-9 mm, ≥ 10 mm) berechnet.

Die Auswertung erfolgte für jeden einzelnen Polypen sowie patientenbezogen. Ebenso wurde der positiv prädiktive Wert (PPV, richtig positiv/(richtig positiv + falsch positiv)) und der negativ prädiktive Wert (NPV, richtig negativ/(richtig negativ + falsch negativ)) berechnet. Der positiv prädiktive Wert gibt den Anteil der richtig als positiv (richtig positiv) erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der als positiven erkannten Ergebnisse an, wohingegen der negativ prädiktive Wert die Wahrscheinlichkeit beschreibt, dass ein negatives Ergebnis auch tatsächlich negativ ist.

Ein weiterer Aspekt der Auswertung erfasste die Lokalisation der Polypen im Kolon. In Anlehnung an die Studie von Pickhardt et al. 2003 wurde eine Excel-Tabelle zur segmentalen Zuordnung der Polypen nach Histologie und Größe erstellt.

Die Polypen wurden in Adenome und Nicht-Adenome unterteilt und nach Größe (≤ 5 mm, 6-9 mm, ≥ 10 mm) dem entsprechenden Kolonsegment zugeordnet. Somit war es möglich die Sensitivität der OC sowie der Sigmoidoskopie zu berechnen.

Wurde eine Läsion biopsiert, die keine polypoide Morphologie und keine Anomalität in der Histologie zeigte, wurde diese nicht in die statistische Analyse einbezogen.

III.11. Phantomuntersuchung

Um den 16-zeiligen mit dem 64-zeiligen CT-Scanner in Bezug auf Bildqualität, Rauschen und Strahlendosis zu vergleichen, führten wir vor Beginn der Studie eine Untersuchung am Kolonphantom durch. Dieses wurde uns von der Firma Viatronix (Stony Brook, New York, USA) zur Verfügung gestellt.

Es handelt sich um einen Kunststoffzylinder mit einem künstlichen Lumen in U-Form. In diesem Lumen befinden sich Falten und simulierte Polypen unterschiedlicher Größe, deren Lokalisation bekannt ist. Um das Bildrauschen zu simulieren, wurden fünf Flaschen mit Natriumsilikat um das Phantom angeordnet.

Die Scans wurden mit unterschiedlicher Röhrenspannung (120/100/80 kV) und Röhrenstromzeitprodukten (120/100/80/60/40/20/10 mAs) durchgeführt. Die Kollimation betrug für den 16-Zeiler 16x0,75 mm und 8x1,5 mm, beim 64-Zeiler 64x0,6 mm und 14x1,2 mm.

Im Anschluss wurde für jeden Scan das Bildrauschen als Standardabweichung der mittleren Dichte in Hounsfield-Einheiten gemessen. Dies wurde an vier verschiedenen Punkten (Lumen des Phantoms, Luft außerhalb des Phantoms, Gewebe des Phantoms und Flüssigkeit der Natriumsilikat-Flaschen) durchgeführt.

Der volumenbezogene CT-Dosisindex ($CTDI_{vol}$) und das Dosislängenprodukt (DLP) wurden dokumentiert und daraus die effektive Dosis in Millisievert errechnet ($DLP \times 0,015$). (Zur Auswertung der Phantomstudie siehe V.1.)

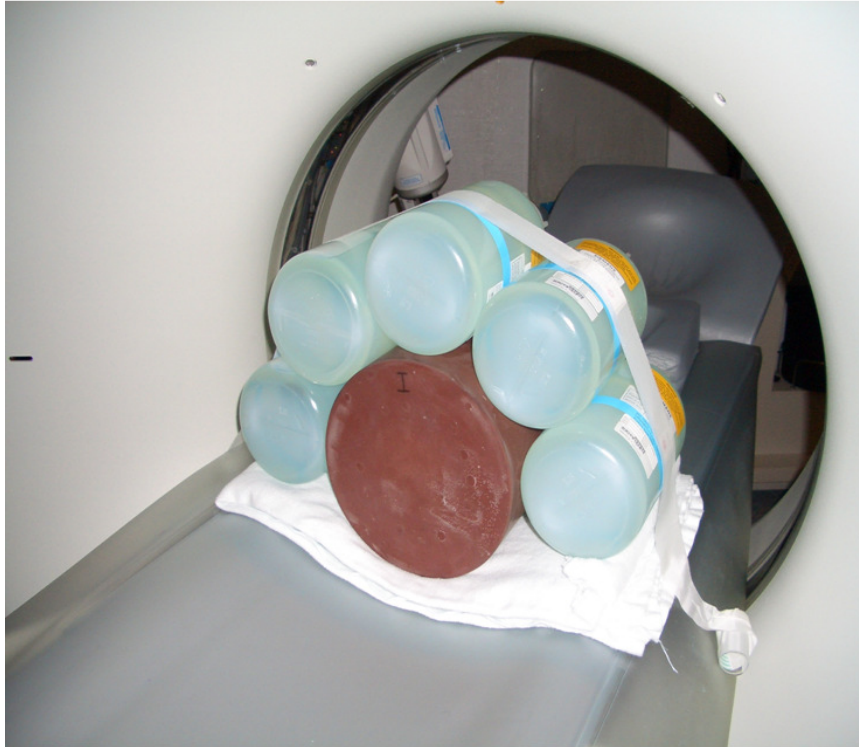


Abbildung 2. Kolonphantom von Viatronix mit zirkulär angeordneten Natriumsilikatflaschen

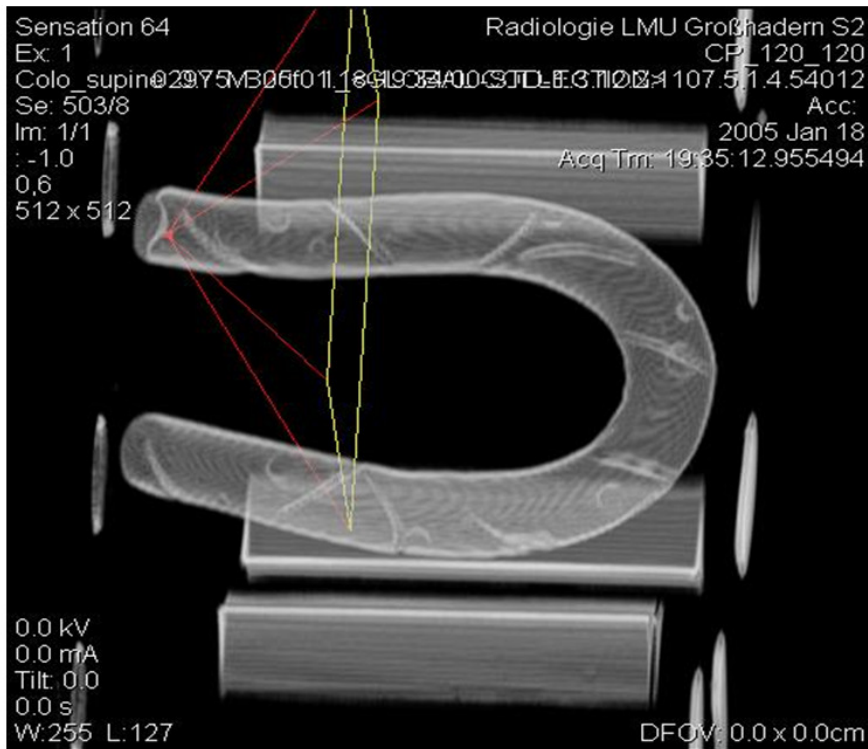


Abbildung 3. Kolonphantom im 64 MDCT, 120 kV, 120 mAs

IV. Allgemeiner Teil

IV.1. Das kolorektale Karzinom – Epidemiologie und Pathologie

Das kolorektale Karzinom ist die zweithäufigste Ursache krebsbedingter Todesfälle in westlichen Ländern. Die Inzidenz wird auf ungefähr 150.000 neue Fälle und circa 50.000 Todesfälle pro Jahr in den USA geschätzt (Podolsky 2004; Winawer et al. 2003). In Deutschland sind es jährlich etwa 60.000 neue Fälle und 30.000 Todesfälle (Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland, www.zi-berlin.de).

Morbidität und Mortalität korrelieren eng mit Risikofaktoren, familiärer Vorbelastung und Zeitpunkt der Diagnose. Das Risiko, im Laufe des Lebens an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, beträgt etwa sechs Prozent (Eddy 1990).

Verschiedene Faktoren beeinflussen nachweislich die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms. Neben Lebens- und Ernährungsgewohnheiten zählt hierzu besonders die familiäre Disposition. Das Auftreten einer Darmkrebserkrankung oder adenomatöser Polypen bei einem Verwandten ersten Grades vor dem 65. Lebensjahr, familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) und hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom (HNPCC), Colitis ulcerosa, adenomatöse Polypen oder kolorektales Karzinom in der Vorgeschichte sind entscheidende Faktoren bei der Einschätzung des Erkrankungsrisikos (Eddy 1990; Winawer et al. 1997).

Risikofaktoren für das kolorektale Karzinom

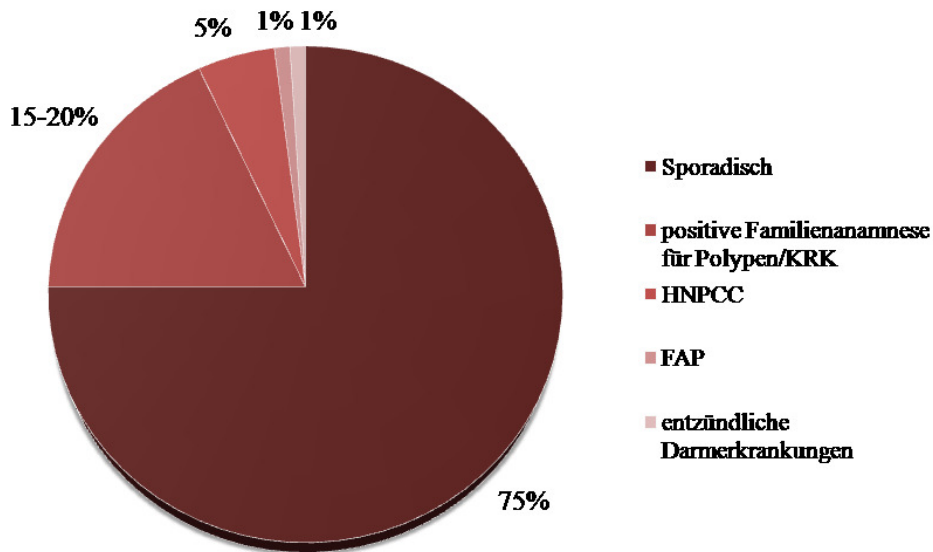
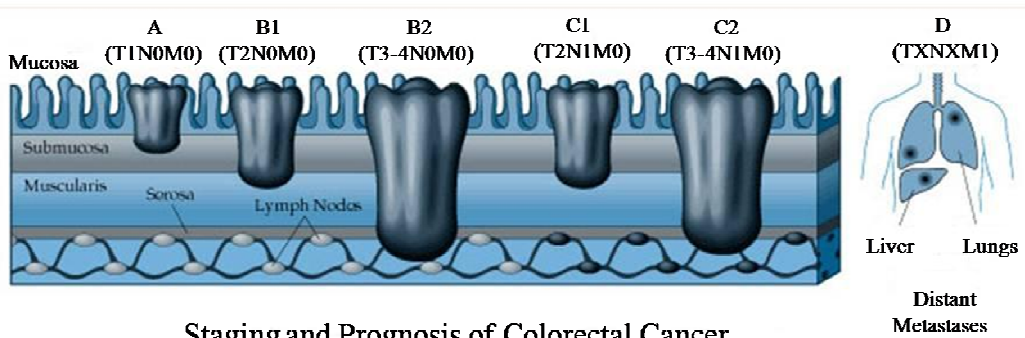


Abbildung 4. Risikofaktoren für das kolorektale Karzinom (aus Winawer 1997)

Die große Mehrheit der Karzinome in Kolon und Rektum entwickelt sich sehr langsam über einen Zeitraum von 10-15 Jahren aus benignen Vorläuferstufen, den Polypen (Winawer et al. 1993). Das Staging des kolorektalen Karzinoms wird nach Dukes (Dukes Stadien A, B1/2, C1/2 und D) und TNM-Stadien (T1/2/3, N0/1, M0/1) vorgenommen. Hierbei werden die Tiefe der Infiltration des Tumors in das Kolongewebe sowie Lymphknotenbefall und Fernmetastasen berücksichtigt. Prognostisch sehr ungünstig ist die Infiltration der Muscularis mucosae sowie Lymphknotenbefall (Dukes C1, C2) und Fernmetastasen (Dukes Stadium D). Sind bereits Lymphknoten befallen sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate um die Hälfte. Bei Vorliegen von Fernmetastasen überleben weniger als 5% 5 Jahre (www.medscape.com). Die schlechte Prognose bei fortgeschrittenem Tumorwachstum ist unter anderem Grund für die Notwendigkeit einer frühzeitigen Diagnose. Aufgrund der langsamen Wachstumsrate der Vorläuferläsionen (Polypen) des KRK trägt ihre Abtragung zur Reduktion der Inzidenz des kolorektalen Karzinoms bei (Jemal et al. 2005; Mandel et al. 1993; Muller et al. 1995; Ransohoff et al. 2002; Winawer et al. 1993; Winawer et al. 2001; Winawer 2005).



Staging and Prognosis of Colorectal Cancer

Stage		Description	Five-Year Survival (%)	
Dukes	TNM		1940s and 1950s	1960s to Present
A	T1N0M0	Infiltration no deeper than Mucosa	80	> 90
B1	T2N0M0	Infiltration of muscularis; no penetration through colonic wall; no lymph node involvement	60	85
B2	T3-4N0M0	Extension through colonic wall; no lymph node involvement	45	70-75
C1	T2N1M0	Infiltration of muscularis; no penetration through colonic wall; lymph node involvement	15-30	35-65
C2	T3-4N1M0	Extension through colonic wall; lymph node involvement		
D	TXNXM1	Distant metastases	< 5	< 5

Abbildung 5. Staging und Prognose des kolorektalen Karzinoms

(ACP Medicine © WebMD Inc., www.medscape.com)

Nach der sogenannten „Adenom-Karzinom-Sequenz“ kann jeder adenomatöse Polyp niedriggradige Dysplasie aufweisen, die, wenn das Adenom wächst, anschließend zur höhergradigen Dysplasie wird. Schließlich besteht die Möglichkeit der Progression zum invasiven Karzinom (Aldridge et al. 2001; Muto et al. 1975; Winawer 1999). Die Transformation eines kleinen Adenoms zu einem Karzinom dauert durchschnittlich 10-15 Jahre. Die Dauer der Entstehung eines Karzinoms aus einem großen Adenom (>10 mm) beträgt im Durchschnitt 5,5 Jahre.

Ungefähr 80-90 % aller Karzinome des Kolons und Rektums entstehen anhand dieser Adenom-Karzinom-Sequenz (Morson 1984; Winawer et al. 2003). Aus diesem Grund kann die Resektion von Polypen die Mortalität des kolorektalen Karzinoms um über 90 % senken.

Neben diesen adenomatösen Polypen, die in die histologischen Subtypen tubulär, tubulovillös und villös unterteilt werden können, gibt es benigne Histologien (hyperplastischer Polyp). Hyperplastische Polypen haben kein prä malignes Potential (Winawer et al. 1993) und entarten nicht.

Die Prävalenz adenomatöser Polypen in einer asymptomatischen Screeningpopulation wird mit etwa 20 % angegeben (Ahmed 2003; Kahi et al. 2004; Weissfeld et al. 2005). Aus Autopsieberichten geht hervor, dass bis zu 60 % der Männer und 40 % der Frauen Adenome des Kolons aufweisen (Winawer et al. 2003). Folglich kann davon ausgegangen werden, dass bei 4 von 5 Personen, die einer CT-Kolonographie zum Screening für kolorektales Karzinom unterlaufen, eine nachfolgende Koloskopie und Polypektomie nicht erforderlich wäre. Diese 80 % der Personen könnten von einer nichtinvasiven Evaluation des Kolons mittels CT-Kolonographie profitieren.

Studien haben gezeigt, dass viele kleine polypoide Läsionen (< 5mm) des Kolons keine Adenome sind und niemals karzinomatös entarten (Macari et al. 2004; Pickhardt et al 2003; Winawer et al. 2003). Nichtsdestotrotz herrscht nach wie vor Kontroverse darüber, welche Größe als klinisch relevant erachtet werden soll. Bei der Beurteilung von Polypen spielen drei Faktoren eine wichtige Rolle: Histologie, Morphologie und Größe (Aldridge et al. 2001; Macari 2004). Die Größe ist hier der entscheidende Faktor für die Potenz zur malignen Transformation (Aldridge et al. 2001, Macari 2004). 2-7 % der Adenome der Größe 6-9 mm zeigen hochgradige Dysplasie und bei fast einem Prozent liegt bereits ein invasives Karzinom vor (van Dam et al. 2004). Einige Autoren empfehlen deshalb, alle Polypen > 5 mm zu entfernen (Aldridge et al. 2001).

Morphologie und Histologie stehen in folgendem Zusammenhang. Gestielte Polypen sind meist benigne, also hyperplastische Polypen oder tubuläre Adenome mit einer Entartungswahrscheinlichkeit von unter einem Prozent. Sessile, flache, irreguläre und ulcerierte Polypen dagegen sind eher maligne und werden histologisch als tubulovillöse oder villöse Adenome klassifiziert (Macari et al. 2004).

IV.2. Screening für das kolorektale Karzinom

Die Rechtfertigung für ein Screening für kolorektales Karzinom ergibt sich aus der hohen Inzidenz, Morbidität und Mortalität. Die Tatsache, dass die meisten Karzinome in Kolon und Rektum aus benignen Vorstufen entstehen verdeutlicht die Notwendigkeit einer Screeningmethode, diese Vorstufen verlässlich zu detektieren. Ein Screeningtest muss darüberhinaus akzeptabel für Patienten und für den klinischen Alltag geeignet sein. Die Therapie eines Patienten mit einem bei einer Screeninguntersuchung detektierten pathologischen Befund muss die Prognose im Vergleich zur Therapie nach später Diagnosestellung ohne Screening deutlich verbessern. Da diese Tatsache für das kolorektale Karzinom unumstritten ist, gleicht der Nutzen des Screenings die hiermit verbundenen Kosten und Risiken aus. Mit zunehmender Wichtigkeit der CT-Kolonographie ist eine steigende Akzeptanz des Screenings bei Patienten zu erwarten (The periodic health examination. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination, 1979; Report of the U.S. Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services, 1989)

Methoden für das Screening für kolorektales Karzinom sind der Haemoccult-Test, die Sigmoidoskopie, der Kolonkontrasteinlauf, die Koloskopie und Kombinationen dieser (Ransohoff et al. 2002). Eine kürzlich durchgeführte vergleichende prospektive Studie zeigte die höchste Sensitivität für die optische Koloskopie (99 %), gefolgt von Virtueller Koloskopie (51 %) und Kolonkontrasteinlauf (35 %) für Polypen 6-9 mm. (Rockey 2005).

Bei der Evaluation einer Screeningmethode für das KKK müssen verschiedene Punkte beachtet werden. Die Zweckmäßigkeit einer Screeningmethode muss auch gegen die Belastung für den Patienten, Risiko und Kosten abgewogen werden (Eddy 1990).

Die digital rektale Untersuchung ist als Diagnostik- und Screeningmethode nicht geeignet. Es liegt keine Evidenz vor, dass diese Untersuchung die Mortalität senkt (Eddy 1990).

Die Minnesota Colon Cancer Study von Mandel et al. zeigte, dass der Test auf okkultes Blut im Stuhl (fecal occult blood test, FOBT) die Inzidenz des kolorektalen Karzinomes signifikant senken konnte (Mandel et al. 2000). 46551 Personen wurden in drei Gruppen randomisiert und nahmen jeweils am Screeningprogramm mit jährlichen FOBT, FOBT alle zwei Jahre oder dem normalen Screeningprogramm teil. Nach einem „follow-up“ von 18 Jahren konnte eine signifikante Reduktion von Erkrankungen am KRK in den Gruppen mit FOBT (jährlich und jedes zweite Jahr) festgestellt werden. Die Sensitivität für einen einmalig durchgeführten Haemocult-Tests beträgt 20-30% für Karzinome und 10-15 % für große Polypen. Sie steigt, wenn der Test wiederholt wird und liegt dann zwischen 72 und 78% für Karzinome (Winawer et al. 1997). Der Haemocult -Test soll bei Personen über 50 Jahre jährlich durchgeführt werden. Um die Detektion okkulten Blutes zu verbessern, werden hierzu in der Regel drei verschiedene Stuhlproben untersucht. In großen Studien ist bewiesen worden, dass der FOBT die Mortalität um 15-33 % senkt (Ransohoff et al. 2002, Mandel et al. 2000). Im Falle eines positiven FOBT wird eine Untersuchung des gesamten Darmes mittels Koloskopie empfohlen. Der Haemocult-Test ist einfach durchzuführen und kostengünstig. Dennoch gibt es eine Zahl von falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen. Faktoren wie zum Beispiel Ernährung (rotes Fleisch), unspezifische Blutungen oder Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes können diese hervorrufen (Eddy 1990). Falsch negative Ergebnisse werden unter anderem dadurch verursacht, dass nur 32% der präkanzerösen Adenome überhaupt bluten, bevor sie zum invasiven Karzinom transformieren. Auch Karzinome verursachen nicht notwendigerweise Blutungen (Macari et al. 2005).

Die Kolon-Doppelkontrastuntersuchung zeigte für die Detektion des kolorektalen Karzinomes in retrospektiven Studien Sensitivitäten zwischen 71 % und 95 % und wurde als exzellente Methode für die Detektion von klinisch relevanten Läsionen angesehen (Anderson et al. 1991; Brady et al. 1994; deRoos et al. 1985; Rex et al. 1997). In prospektiven Studien wurde für die Detektion von KRK jedoch nur eine Sensitivität von 50,7 % erreicht (Kewenter et al. 1995). In Vergleichsstudien zeigt der Kolonkontrasteinlauf schlechtere Ergebnisse als die CT-Kolonoskopie und kann aufgrund der niedrigen Sensitivität bei der Detektion von Polypen nicht als Screeningmethode eingesetzt werden (Rockey et al. 2005). Sie ist überdies für den Patienten unkomfortabel.

Die Sigmoidoskopie zeigt bei der Detektion von Polypen hohe Sensitivitäten und Spezifitäten. Sie senkt die Mortalität des kolorektalen Karzinoms um circa 60% (Ransohoff et al. 2002) und ist eine sichere und günstige Untersuchung. Perforationen sind seltener als bei der Koloskopie und eine Sedierung der Patienten ist nicht notwendig. Darüberhinaus besteht die Möglichkeit, vorhandene Polypen abzutragen oder zu biopsieren. Dennoch kann, bedingt durch die Länge des Endoskopes, nur etwa die Hälfte des Kolons untersucht werden. Alle proximal der linken Kolonflexur gelegenen Neoplasmen werden somit nicht entdeckt (Podolsky 2000). Obwohl adenomatöse Polypen häufiger im linksseitigen Kolon auftreten, werden aufgrund dieser Problematik etwa 50 % der Neubildungen übersehen. In Deutschland spielt die Sigmoidoskopie im Gegensatz zu den USA eine geringe Rolle, da sie von Ärzten durchgeführt werden muss und somit zu kostenintensiv ist.

Mit der Koloskopie ist eine Untersuchung des gesamten Kolons möglich. Polypen können abgetragen respektive biopsiert und somit ihre Histologie festgestellt werden. Für eine sichere Detektion der Läsionen ist die Erfahrung des Koloskopsers von großer Bedeutung. Eine Sedierung kann durchgeführt werden, was die Komplikationsrate, speziell das Risiko der Perforation durch Schmerzausschaltung, erhöht. Durch die Möglichkeit, das gesamte Kolon untersuchen zu können, ist die Sensitivität der Koloskopie für die Detektion von Polypen höher als die der Sigmoidoskopie. Risiken und Nutzen müssen hier individuell abgewogen und diskutiert werden.

Die Koloskopie ist eine relativ kostenintensive Untersuchung, die überdies eine große Erfahrung des Untersuchers erfordert um gute Ergebnisse zu erzielen. Deshalb ist ihr Einsatz als Screeningmethode bei Patienten mit durchschnittlichem Darmkrebsrisiko umstritten.

Im Falle einer negativen Koloskopie wird derzeit empfohlen, die Darmkrebsvorsorge nach 5 bis 10 Jahren zu wiederholen. Dies begründet sich in der langsamen Wachstumsgeschwindigkeit und malignen Transformation der Polypen, aus denen die meisten invasiven Karzinome entstehen.

Die Ergebnisse von kürzlich veröffentlichten Multizenterstudien, die die CT-Kolonoskopie mit der optischen Koloskopie in Bezug auf die Detektion von Polypen verglichen haben, belebten die Diskussion darüber, wie das Screening für das kolorektale Karzinom durchgeführt werden soll. Sowohl in Deutschland als auch in den USA lautet die derzeitige Empfehlung, Personen mit durchschnittlichem Risiko ab dem 50. Lebensjahr in Darmkrebsvorsorgeprogrammen zu erfassen (Ransohoff et al. 2002; Schmiegel et al. 2004). Die vollständige Koloskopie mittels Videoendoskopie ist der derzeitige Goldstandard und es zeigte sich, dass sich durch die Möglichkeit der Detektion und Resektion von Vorläuferläsionen die mit dem kolorektalen Karzinom assoziierte Morbidität und Mortalität senken lässt (Jemal et al. 2005; Mandel et al. 1993; Muller et al. 1995; Ransohoff et al. 2002; Weissfeld et al. 2005).

Die einzigen erstattungsfähigen Screeningmethoden in den USA sowie in Deutschland sind derzeitig der Haemoccult-Test, der Kolonkontrasteinlauf, die Sigmoidoskopie und die Koloskopie. Der Haemoccult-Test und der Kolonkontrasteinlauf weisen jedoch keine akzeptablen Sensitivitäten auf. Die Koloskopie leidet unter geringer Patientenakzeptanz, erfordert Sedierung und birgt das Risiko von Blutungen und Perforation des Kolons, welche dann laparoskopisch oder offen operiert werden müssten. Obwohl das Perforationsrisiko bei erfahrenen Untersuchern gering ist, zeigt die Methode eine niedrige Akzeptanz in der Bevölkerung.

Die Teilnahme an der Darmkrebsvorsorge in Deutschland betrug 2004 2,2 % beziehungsweise 300.000 Personen. Die Tatsache, dass allein 20 Millionen Menschen der Risikoaltersgruppe angehören, verdeutlicht die Notwendigkeit über CT-Kolonographie als verlässlichen alternativen Screeningtest nachzudenken.

IV.3. Die CT-Kolonographie

Seit der Erstbeschreibung der Virtuellen Koloskopie 1994 von Vining et al. wurde sie in den letzten Jahren mit vielversprechenden Ergebnissen zum Screening für kolorektales Karzinom eingesetzt.

Der Einsatz von Multidetektor-Computertomographen kombiniert mit technischem Fortschritt in der 3D-Rekonstruktion und besserer Umgang mit großen Datenvolumina haben zu einer wachsenden Verbreitung dieser Technik geführt. Über das Jahrzehnt entwickelte sich die CT-Kolonographie von einer innovativen Forschungs- und Untersuchungsmethode zu einem viel versprechenden Verfahren beim Screening für kolorektales Karzinom. Dünnschichtige Rekonstruktionen aus in niedriger Kollimation akquirierten Untersuchungen, die Markierung von Flüssigkeits- und Stuhlresten („fluid tagging“, „fecal tagging“) und primäre dreidimensionale (3D) endoluminale Rekonstruktion zur Befundung repräsentieren sich schnell entwickelnde Gebiete der CTC.

Wie bei anderen neuen Entwicklungen in der Radiologie hängt eine verbreitete Implementierung von der generellen Akzeptanz der radiologischen und gastroenterologischen Kollegen ab. Hauptprobleme, die weiterer Forschung bedürfen, sind die Sensitivität bei der Detektion kleiner Läsionen und die schlechte Spezifität bei unzureichend distendiertem Kolon und residualem Stuhl. Gegenwärtig leidet das KKRK-Screening unter geringer Akzeptanz bei Patienten für die endoskopische Koloskopie und der Tatsache, dass keine verlässliche und akzeptable Alternative angeboten wird. Die CT-Kolonographie ist zu diesem Zeitpunkt eine relativ kostenintensive Untersuchung (Yee 2002), was die Möglichkeit des Einsatzes im klinischen Alltag in Frage stellt.

Die CTC ist eine nichtinvasive Untersuchungstechnik. Dadurch ist die Komplikationsrate sehr gering. Eine Sedierung der Patienten ist nicht erforderlich. Zudem ist die Untersuchung schnell durchzuführen und führt so unter anderem zu einer größeren Patientenzufriedenheit.

Patienten mit stenotischen Läsionen (Strikturen, Tumoren) im Kolon können anhand dieser neuen Technik vollständig untersucht werden. Die Lokalisation von Läsionen kann mit Hilfe von 2D- sowie 3D-Rekonstruktionen sehr viel genauer erfolgen als mit der optischen Koloskopie.

Darüber hinaus ist es durch eine CT-Aufnahme des gesamten Abdomens möglich, Begleitbefunde wie Aortenaneurysmen, Gallensteine oder ein Nierenzellkarzinom zu entdecken.

Wenn auch mit Hilfe von Dosismodulationsprogrammen durch Veränderungen verschiedener Faktoren (siehe IV.7) die Strahlendosis minimiert werden kann, ist die Virtuelle Koloskopie mit einer Strahlenbelastung verbunden.

Die Sensitivität und Spezifität bei der Detektion von kleinen und flachen Polypen ≤ 5 mm ist zumeist unbefriedigend. Um einen verlässlichen Befund erheben zu können, benötigt der Radiologe viel Erfahrung. Die Lernkurve der Radiologen bei der Befundung der CTC-Bilder wurde in vielen Studien beschrieben und untersucht (Taylor et al. 2004). Optimale Darmreinigung ist erforderlich, um eventuelle Fehlinterpretationen von beispielsweise Stuhl- und Flüssigkeitsresten zu vermeiden. Dies führt zu geringer Akzeptanz in der Bevölkerung. Die Verwendung von „fecal tagging“ zur Markierung von Stuhlresten mit Hilfe von Kontrastmittel um dieser Problematik entgegenzuwirken wurde und wird in einigen Studien evaluiert. Kollabierte Darmabschnitte aufgrund unzureichender Distension des Kolons erschweren die Beurteilung des Organs.

IV.4. Die derzeitige Rolle der CT-Kolonographie beim Screening für das kolorektale Karzinom

Obwohl die drei größten aktuellen Multizenterstudien widersprüchliche Ergebnisse mit Sensitivitäten für Polypen ≥ 6 mm von 51 % (Rockey et al. 2004) bis 89 % (Pickhardt et al. 2003) lieferten, ist die CT-Kolonographie derzeit als wichtigste alternative Screeningmethode anzusehen. In der größten Studie zum Vergleich von CTC und OC mit 1233 asymptomatischen Patienten von Pickhardt et al. wird berichtet, dass die CTC nahezu gleichwertig der optischen Koloskopie bei der Detektion von Polypen ≥ 5 mm ist, sofern neueste MDCT-Scanner und 3D-Rekonstruktion zur Befundung verwendet werden (Pickhardt et al. 2003). Die Sensitivität der CT-Kolonographie für Polypen > 10 mm war in dieser Studie mit über 90 % größer als die der optischen Koloskopie.

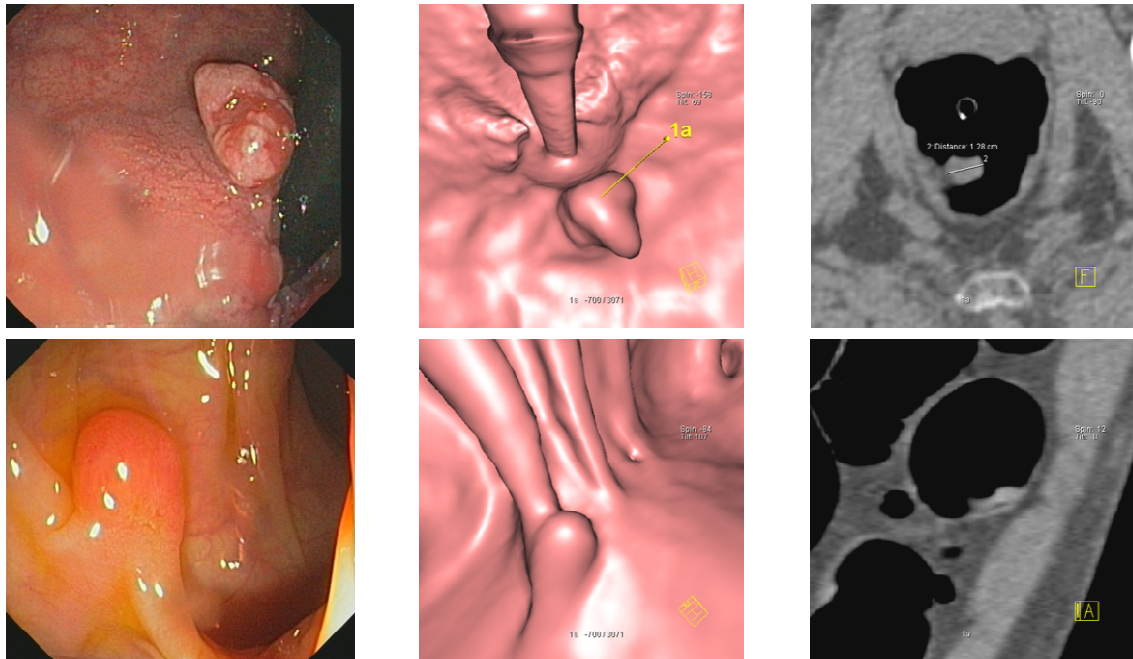
Die meisten der kleineren Polypen, die übersehen wurden, waren hyperplastischer Natur (Pickhardt et al. 2004). Diese Beobachtung lässt vermuten, dass benigne hyperplastische Polypen verformbarer sind als Adenome und somit leichter fehlinterpretiert werden (siehe VI.).

Eine weitere Studie mit 703 asymptomatischen Patienten mittleren Risikos zeigte hingegen niedrige Sensitivitäten von 34 %, 32 % und 73 % bei der Detektion von Polypen >10 mm für 4 verschiedene erfahrene Radiologen (Johnson et al. 2003).

Auf der anderen Seite haben andere Monozenterstudien hohe Sensitivitäten von über 80% für Polypen dieser Größe gezeigt (Iannacone et al. 2003; Yee et al. 2001). Darüber hinaus wurde übereinstimmend berichtet und von vielen Autoren akzeptiert, dass die CTC verlässlich und reproduzierbar fast alle Läsionen größer als 2 cm mit Sensitivitäten von 85% bis zu 100% identifiziert (Iannacone et al. 2003; Pickhardt et al. 2003). Ebenfalls zeigten sich eine Spezifität von 95 % (Macari et al. 2002) und eine hohe Detektionsrate für Karzinome von nahezu 100% (Chung et al. 2005).

Die meisten Studien beschreiben für die Befundung der CTC einen signifikanten Lerneffekt der Radiologen (Spinzi et al. 2001; Macari et al. 2004; Bond 1999). In einer Studie von Spinzi et al., in der die Lernkurve für einen Befunder beschrieben wird, steigt die Sensitivität für die CTC von 31,8% in den ersten 25 Fällen auf 91,6 % für die letzten 20 Fälle (Spinzi et al. 2001). Erfahrung und Training des Radiologen sind also bei der CT-Kolonographie essentiell und führen zur merklichen Zunahme der Sensitivität (Spinzi et al. 2001). 1997 zeigte eine Studie 75 % Sensitivität für Polypen 10 mm oder größer (Hara et al. 1997). 2001 verbesserte eine Folgestudie die Sensitivität auf 80% bis 89 % für Polypen derselben Größe (Hara et al. 2001). Diese Ergebnisse wurden von einer kürzlich veröffentlichten Multizenterstudie nicht bestätigt, die Multidetektor-CT-Kolonoskopie und konventionelle Koloskopie verglich (Cotton et al. 2004). In dieser Studie war die patientenbezogene Detektionsrate der CT-Kolonographie für kolorektale Polypen ≥ 10 mm nur 55%. Dennoch ergab die Analyse der Ergebnisse der Zentren, welche ausgedehnte Erfahrung mit CTC haben, exzellente Sensitivitäten von 90% für Polypen ≥ 10 mm. Diese Diskrepanz der Ergebnisse kann auf die Unterschiede in CT-Technologie und Befundinterpretationsstrategien zurückzuführen sein.

Die CTC profitiert insbesondere von der hohen Auflösung der modernen MDCT-Scanner und hochentwickelten 3D Rekonstruktionstechniken (Dachmann et al. 1998; Hara et al. 2001; Macari et al. 2003; Royster et al. 1997). Die Geräte machten im letzten Jahrzehnt Bildqualität, Aufnahmezeit und Strahlendosis betreffend eine enorme technische Entwicklung durch.



- männlicher Patient, Alter 67 Jahre
- 1,7 cm villöses Adenom im Rektum, 8 mm gestielter Polyp im Sigma
- FOBT negativ, FIT positiv

Abbildung 6. Korrelation von CTC- und OC-Befunden

Es ist weitgehend akzeptiert, dass die CTC am besten mit 16- oder 64-zeiligen CT Geräten durchgeführt werden sollte, um die höchste Auflösung zu erzielen und verlässlich Läsionen zu erkennen. Die unterschiedlichen CT-Scanner sind in der Lage 4 bis 64 Schichten in einer Rotation der Röntgenröhre aufzunehmen (Macari et al. 2005). Schichtdicke und Untersuchungszeit variieren stark je nach Gerät. Bei der CT-Kolonographie mit einem einzeiligen Computertomographen beträgt die Schichtdicke durchschnittlich 5 mm.

Mit einem Tischvorschub pro Rotation („pitch“) von 2 beträgt die Untersuchungszeit 35-40 Sekunden. Im Unterschied hierzu kann mit mehrzeiligen CT-Geräten die Kollimation auf 0,75 mm und der pitch auf 1,5 gesenkt werden. Die Scandauer reduziert sich auf 15 bis 20 Sekunden beim 16-Zeiler und beträgt 6-8 Sekunden beim 64-zeiligen Computertomographen. Durch die Verkürzung der Untersuchungszeit können Bewegungsartefakte aufgrund Darmperistaltik oder Atembewegung minimiert werden (Macari et al. 2005).

Darüber hinaus ist die Untersuchung mittels CT für Patientengruppen besonders interessant, bei denen Kontraindikationen für eine optische Koloskopie bestehen. Für diese Patienten kann die Virtuelle Koloskopie eine sinnvolle und gute Alternative darstellen. Patienten mit einer Darmobstruktion, bei denen die endoskopische Untersuchung schwierig oder unmöglich ist, profitieren in hohem Maße von dieser Untersuchungstechnik.

Schwerwiegende Vorerkrankungen sind unter Umständen eine Kontraindikation für die optische Koloskopie. Hierzu zählen vor allem kardiovaskuläre und respiratorische Erkrankungen. Auch Störungen der Blutgerinnung, Allergie auf die zur Sedierung benötigten Medikamente oder Einnahme von Antikoagulantien können bei einer invasiven Untersuchung wie der Koloskopie zu erheblichen Komplikationen führen. Die CTC ist hier als eine ernst zu nehmende Alternative zu betrachten.

Die Vorbereitung bestehend aus entweder voller oder reduzierter Darmsäuberung der Patienten ist der Schlüssel für große diagnostische Exaktheit (Lefere et al. 2004; Macari et al. 2001a). Aktuell sind sich die meisten Forschungsgruppen einig, dass die komplette Säuberung des Darmes für gute Ergebnisse essentiell ist (Johnson et al. 2000; Macari et al. 2001a; Yee et al. 1999), obwohl für die Patienten die Vorbereitung im Sinne der Abführmaßnahmen der belastendste Teil der Untersuchung ist (Gluecker et al. 2003).

IV.5. Darmvorbereitung und Markierung von Stuhlresten („fecal tagging“)

Die optimale Strategie zur Darmvorbereitung mit dem Ziel bei bestmöglich gesäubertem und distendiertem Kolon eine sichere Detektion von Polypen zu gewährleisten, hängt von diversen Faktoren ab. Die meisten Patienten erachten die Vorbereitung auf die Untersuchung jedoch als den unangenehmsten Teil der Untersuchung (Gluecker et al. 2003; Ristvedt et al. 2003).

In der Mehrzahl der Studien zum heutigen Zeitpunkt waren die Untersucher auf eine komplette Darmvorbereitung angewiesen, und viele der Autoren sind davon überzeugt, dass ein sauberes Kolon der Schlüssel für eine hohe Sensitivität bei der Detektion von Polypen ist (Chen et al. 1999; Macari et al. 2001a; Macari et al. 2002; Yee et al. 2001; Yee 2002). Eine gründliche Reinigung senkt die Anzahl falsch positiver Befunde, da residualer Stuhl leicht als Polyp fehlinterpretiert werden kann.

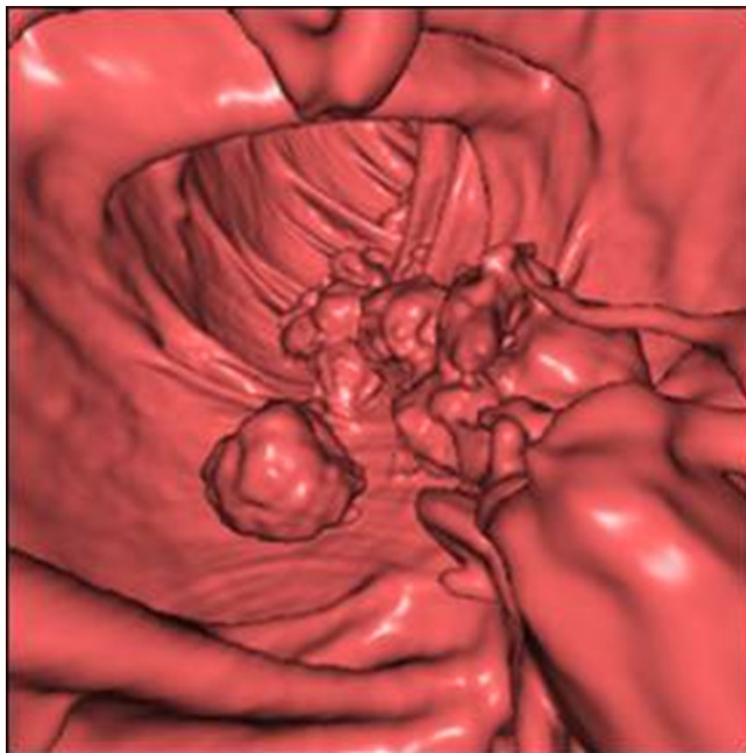


Abbildung 7. Unzureichend gesäubertes Colon

Zur Darmvorbereitung können verschiedene Techniken angewandt werden. Gegenwärtig wird die Säuberung meist durch orale Verabreichung von 3-4 Litern Polyethylenglykol-Lösung (PEG, „wet prep“), Abführmittel wie Magnesiumcitrat und Natriummonophosphat („dry prep“) oder die Kombination beider erreicht. Die Verwendung von Polyethylenglykol allein führt oft zu residualer Flüssigkeit im Kolon, erleichtert aber die nachfolgende Koloskopie. An unserem Institut wird die Vorbereitung mit 4 Tabletten Bisacodyl und 4 Litern PEG am Tag vor der Untersuchung durchgeführt. Werden die Instruktionen zur Einnahme der Abführmittel streng eingehalten führen diese Maßnahmen bei mehr als 90% der Patienten zu einem sehr sauberen Kolon. Man sollte aber bedenken, dass im Falle von residualer Flüssigkeit bei einer „wet prep“-Vorbereitung Polypen in der Bauch- oder Rückenlage verborgen bleiben können und, dass das Vorhandensein von großen Mengen Flüssigkeit die Evaluation der gesamten Mucosa verhindert (Macari et al. 2001a). Der Vorteil der Polyethylenglykol-Lösung ist, dass sie nicht hyperosmolar ist und keine Flüssigkeits- oder Elektrolytverschiebungen verursacht. Aus diesem Grund kann sie auch bei Patienten mit kardialen oder renalen Insuffizienzen verwendet werden.

Da die Darmpräparation selbst bei korrekter Durchführung nicht ausreichend sein kann und die Compliance der Patienten oft gering ist, wurden verschiedene Möglichkeiten zur Markierung residualen Stuhls und Flüssigkeit mittels Kontrastmittel („fecal und fluid tagging“) erforscht (Callstrom et al. 2001; Lefere et al. 2004; Lefere et al. 2002). Die Einnahme kleiner Mengen von Kontrastmittel hoher Dichte wie Jod oder Barium markieren residuales fäkales Material, was die Differenzierung von Polypen erleichtert. Theoretisch führt dies zu verbesserter Detektion von Polypen und der Reduktion von falsch positiven Ergebnissen.

In der hier vorliegenden Studie nehmen die Patienten zu den letzten zwei Litern der PEG Lösung 25 ml jodhaltiges Kontrastmittel mit einer Jodkonzentration von 300 mg/mL (Solutrast 300, Altana Pharma) ein. Dieses Protokoll führt zu einer exzellenten und homogenen Identifizierung von residualer Flüssigkeit. Markierte Stuhlreste können dennoch Polypen verdecken und das Vorhandensein großer Mengen mit Kontrastmittel markierten residualen Stuhls kann die 3D Evaluation der Kolonoberfläche verhindern.

Um dieser Problematik entgegenzuwirken können digitale Subtraktionsalgorithmen dazu verwendet werden die Unterscheidung zwischen residualem Stuhl und Polyp zu erleichtern.

In der größten aktuellen Multizenterstudie berichteten Pickhardt et al. von sehr hoher Genauigkeit bei der Detektion von Polypen. Optimale Vorbereitung, „fecal und fluid tagging“ in Kombination mit der 3D-Evaluation des Kolons sind hierfür Voraussetzung (Pickhardt et al. 2003). Darüber hinaus wurden in einer vorausgehenden Studie sehr gute Ergebnisse bei der Verwendung von „fecal tagging“ ohne vorausgegangene Darmsäuberung erzielt (Callstrom et al. 2001, Lefere et al. 2002).

Sofern große Studien hierfür konsistente Ergebnisse bei der Detektion von Polypen zeigen, werden vermutlich die Vorbereitungsprotokolle patientenfreundlicher werden. Das könnte die CT-Kolonographie zum Test der Wahl für das Screening für kolorektales Karzinom machen (Rex 2002). Die Daten lassen vermuten, dass in naher Zukunft sogar eine völlig vorbereitungsfreie CT-Kolonographie mit Verabreichung von „tagging“ 48 bis 72 Stunden vor der Untersuchung realisierbar sein könnte.

IV.6. Distension des Kolons und Datenakquisition

Nach der Darmvorbereitung und rektaler Entleerung residualer Flüssigkeit durch den Patienten ist eine Distension des Kolons notwendig um die Untersuchung durchzuführen. Eine Kolondistension kann mittels manueller oder automatischer Insufflation von Raumluft oder Kohlendioxid (CO₂) erreicht werden. Generell ist für diesen Schritt der Untersuchung kein Radiologe erforderlich. In einigen Fällen ist die Beurteilung der Distension auf dem Topogramm jedoch schwierig und erfordert die Anwesenheit des Radiologen am Scanner.

An unserem Institut führte ein Radiologe die digital rektale Untersuchung vor der Katheterplatzierung durch und überwachte die Distension, um die Anzahl der kollabierten und schlecht distendierten Darmabschnitte zu minimieren. Ist die Distension insuffizient, verhindern kollabierte Kolonsegmente die Evaluierung des gesamten Kolons. Am häufigsten geschieht dies im Kolon descendens und Sigma.

Wird Raumluf t zur Distension genutzt, kann diese manuell appliziert werden. Das verabreichte Luftvolumen hängt von den Schmerzen des Patienten ab, wobei bei den meisten Patienten von normalem Gewicht und Größe etwa zwei Liter zu einer suffizienten Distension führen. Der größte Vorteil bei der Verwendung von CO₂ anstelle von Raumluf t ist, dass durch die schnelle Resorption des Gases von der Kolonwand die Inzidenz von Schmerzen und Krämpfen viel geringer ist. Aus diesem Grund sollte ein automatischer Insufflator verwendet werden, der durch kontinuierliche Insufflation von CO₂ optimale Distension während der gesamten Untersuchungsdauer gewährleistet (Burling et al. 2006).

Bei der Verwendung von CO₂ beträgt aufgrund der kontinuierlichen Resorption des Gases die verabreichte Menge insgesamt drei bis vier Liter. Ein maximaler Druck von 25 mm Hg wird mit handelsüblichen Systemen nicht überschritten (Burling et al. 2006). Der rektale Katheter wird bei der Verwendung automatischer Insufflatoren in seiner Position belassen und erlaubt so die manuelle Verabreichung zusätzlichen Gases bei Kollaps eines Segmentes.

Obwohl eine exzellente Darmdistension auch ohne Relaxans erreicht wird, kann die intravenöse Verabreichung von Buscopan das Ergebnis verbessern (Taylor et al. 2003c). Ist eine suffiziente Distension des Kolons erreicht, wird die CT-Kolonographie bei dem Patienten in Rückenlage durchgeführt. Hierbei werden dünne Kollimation und Niedrigdosistechnik verwendet. Phantomstudien haben gezeigt, dass eine dünne Kollimation die Detektion von kleinen Polypen (≤ 5 mm) verbessert (Johnson et al. 2004; Wessling et al. 2003). Ob die Identifikation dieser Läsionen von Wichtigkeit ist bleibt noch unsicher, da ihre klinische Relevanz noch nicht abschließend geklärt ist (Ferrucci 2001). Eine Dünne Kollimation könnte die Detektion von flachen Adenomen erleichtern (Laghi et al. 2003), die sowohl bei der CTC (Iannacone et al. 2003) als auch teilweise bei der OC schwierig zu identifizieren sind. Darüber hinaus weisen aktuelle Studien darauf hin, dass bei dünner Kollimation aufgrund höherer morphologischer Auflösung im Vergleich zu dickeren Schichten die Unterscheidung zwischen Stuhlresten und Polypen erleichtert wird. (Lui et al. 2003).

Nach Durchführung der Untersuchung in Rückenlage wird der Patient in Bauchlage gedreht und ein zweiter Datensatz generiert. Wird der Patient nur in einer Position untersucht, können einzelne Kolonsegmente mit Flüssigkeit gefüllt sein (Chen et al. 1999). Der Scan in beiden Positionen befähigt dazu, die Mobilität von residualem Stuhl und Flüssigkeit zu demonstrieren.

Moderne MDCT-Scanner generieren 16 oder 64 Bilder gleichzeitig bei Rotationszeiten von bis zu 0,3 Sekunden. Die Untersuchungszeit wird dadurch signifikant verkürzt. Bei der Verwendung von 64-zeiligen MDCT-Scannern beträgt die Zeit der Atemanhaltephase für den Patienten pro Datensatz 6-8 Sekunden. Atemartefakte wurden in einer Studie der Universität München nicht beobachtet (Graser et al., 7th International Symposium on Virtual Colonoscopy, Abstract).

Eine räumliche Auflösung von 0,4 mm isotropen Voxel erlaubt eine optimale dreidimensionale Rekonstruktion der Bilddaten. Zusätzlich können die Daten in jeder beliebigen Bildebene rekonstruiert und sowohl koronare als auch sagittale Schichten aus den axialen Quelldaten erstellt werden. Multiplanare Rekonstruktionen erleichtern die Detektion und Klassifikation von Läsionen (Macari et al. 2003; Taylor et al. 2003 b; Wessling et al. 2003).

IV.7. Strahlendosis

Bei einer CT-Kolonographie werden gesunde Individuen ionisierender Strahlung ausgesetzt. Die Betrachtung der Strahlenexposition ist deshalb von großer Wichtigkeit.

Potenzielle Risiken der Strahlung müssen berücksichtigt werden, wenn bildgebende Verfahren für ein Screening bei asymptomatischen Patienten eingesetzt werden (Obuchowski et al. 2001) und die Strahlendosis muss auf ein Minimum reduziert werden.

Folgen einer Strahlenexposition können in zwei Kategorien eingeteilt werden, deterministische Effekte und stochastische Effekte. Deterministische Effekte werden durch eine Strahlenbelastung ausgelöst, die für eine bestimmte Region einen definierten Grenzwert überschreitet. Dies hat den Zelltod zur Folge. Deterministische Effekte sind in der diagnostischen Radiologie ausgeschlossen, da der Grenzwert nicht überschritten wird.

Stochastische Effekte stellen das Hauptrisiko dar. Sie hängen von der Menge der absorbierten Strahlung ab. Folgen sind Karzinome und genetische Defekte der Nachkommen (Brenner et al. 2007; Kalra et al. 2004a)

Wenn die Virtuelle Koloskopie als Screeningmethode in Betracht gezogen werden soll, ist es unerlässlich die Strahlenexposition zu diskutieren. Da die Strahlenbelastung bei modernen Multidetektor-CT-Geräten im Vergleich zu einzeiligen Scannern ansteigt, muss über Möglichkeiten der Dosisreduktion nachgedacht werden. Verschiedene Techniken wurden zu diesem Zweck evaluiert.

Erste Studien, die einzeilige CT-Scanner mit einem Röhrenstrom-Zeitprodukt von bis zu 300 mAs bei einer Röhrenspannung von 140 kV verwendeten, berichteten über Strahlendosen von 15-18 mSv (Fletcher et al. 2000; van Gelder et al. 2004). Theoretisch wären bei modernen MDCT-Scannern noch höhere Strahlendosen notwendig, um die sehr viel dünnere Kollimation zu kompensieren. Dennoch erlaubt der hohe Gewebekontrast von mehr als 1000 Hounsfield-Einheiten zwischen Darmwand und gasgefülltem Lumen eine Untersuchung in Niedrigdosistechnik. Nachdem die absorbierte Dosis und MilliampereSekunden direkt proportional sind, ist die Reduktion des mAs-Wertes der einfachste Weg die Strahlendosis für den Patienten zu senken (Kalra et al. 2004a). Darüber hinaus ist das Absenken der Röhrenspannung auf 120 oder 100 kV bei normalgewichtigen Patienten möglich. Die Zunahme des Rauschens, das durch diese Veränderungen verursacht wird, scheint die Detektion von Polypen nicht zu beeinflussen (Macari et al. 2002). Eine Studie zeigte, dass bei einer Spannung von 10 mAs und einer Stromstärke von 140 kV trotzdem eine Sensitivität von 100 % für Polypen > 10 mm erreicht werden kann (Iannaccone et al. 2003).

Van Gelder et al. zeigten in einer Studie, die die Bildqualität bei 100, 50 und 30 mAs verglich, dass diese zwar durch Rauschen verschlechtert wird, trotzdem aber eine gute Detektion von Polypen gewährleistet wird (van Gelder et al. 2002). Die Identifikation von Patienten ohne Polypen war bei diesem Vergleich am besten bei 30 mAs, was daran lag, dass potenziell kleine Polypen nicht entdeckt beziehungsweise fehlinterpretiert wurden. Es wurde deshalb die Vermutung aufgestellt, dass für schlanke und mittelschlanke Patienten ein mAs-Wert von 30 ausreichend sei.

Zu starkes Bildrauschen verhindert jedoch die Beurteilung von parenchymatösen Organen. Aus diesem Grund sollte das Rauschen auf ein Minimum reduziert werden.

Ein 50-jähriger Patient hat ein Risiko von 2,5 % pro 1000 mSv, durch eine CT-Untersuchung ein Karzinom zu bekommen. Mit zunehmendem Alter halbiert sich dieser Wert (van Gelder 2002). Die effektive Dosis für eine Virtuelle Koloskopie beträgt zurzeit zwischen 2 und 6 mSv. Bei einer Dosis von 8,8 mSv (mediane effektive Dosis für komplette Untersuchung) betrage das Risiko eines durch CTC induzierten Karzinoms für einen 50-jährigen Patienten demnach 0,02 % (van Gelder 2002). Auch wenn die subjektive Bildqualität mit sinkender Dosis schlechter wird, bleiben Sensitivität und Spezifität gleich (van Gelder et al. 2002).

Van Gelder et al. berichten, dass die Genauigkeit der CT-Kolonographie nicht unter Reduktion der kV- und mAs-Werte leidet, und somit mit einer Dosis von etwa 3,6 mSv das Risiko, an einem strahleninduzierten Karzinom zu erkranken, bei gleich bleibender Reliabilität der Methode gesenkt werden kann (van Gelder 2002).

Eine Studie von Graser et al. zeigte, dass eine automatisierte Dosisreduktionstechnik, welche die Röhrenspannung an die x, y, und z-Achse des Patienten anpasst, zu einer Dosisreduktion von bis zu 35 % führt (Graser et al. 2006). Der Algorithmus misst die Schwächung während des Topogramms und passt konsekutiv automatisch den mAs-Wert der Patientenanatomie an. Bei der Verwendung von 40 mAs für Bauch- und 120 mAs für Rückenlage liegt für den 16-zeiligen CT-Scanner die durchschnittliche Strahlendosis dann bei 4,8 mSv. Erste eigene Daten der Universität München lassen ähnliche Werte für den 64-zeiligen CT-Scanner vermuten (siehe V.1.).

IV.8. Strategien der Dateninterpretation

Zur Dateninterpretation bei der Virtuellen Koloskopie werden zwei verschiedene Ansätze beschrieben - die primäre 2D- und die primäre 3D-Befundung. Bei jeder dieser Methoden muss die jeweils andere als alternative Bildebene zur Problemlösung und Charakterisierung von Polypen, residualem Stuhl respektive Flüssigkeit und Falten herangezogen werden.

Traditionell stützen sich die meisten Untersucher auf eine primäre Befundung der 2D-Rekonstruktion (Dachmann et al. 1998; Fenlon et al. 1997; Johnson et al. 2000; Macari et al. 2000; Macari et al. 2004; Royster et al. 1997). Bei diesem Ansatz wird das Kolon vom Rektum bis zum Zökum untersucht, indem die axialen Quellbilder befundet werden. Koronare und sagittale Rekonstruktionen können zur Problemlösung hinzugezogen werden.

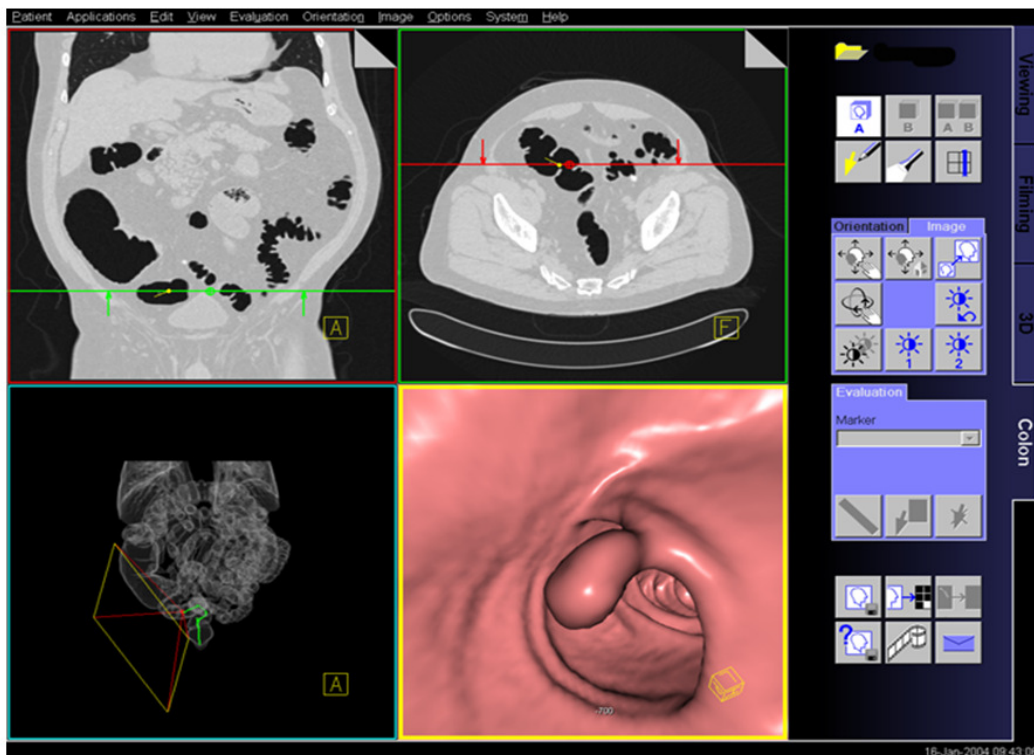


Abbildung 8. Koronare, axiale und 3D-Rekonstruktion der CT-Scans

Bei den meisten handelsüblichen Workstations können Bauch- und Rückenlage gleichzeitig betrachtet werden. Auf diese Weise kann die Verteilung von Flüssigkeit beobachtet werden, was die Unterscheidung zwischen Polypen und residualem Stuhl ermöglicht. Wird ein pathologischer Befund detektiert, können koronare, sagittale und endoluminale Schnittbilder herangezogen werden. Als weiteres Unterscheidungsmerkmal von Polypen und Stuhl kann die Dichte einer Läsion in Hounsfield-Einheiten (HE) gemessen werden. Eingeschlossene Gasbläschen oder Areale hoher Dichte lassen vermuten, dass sich hinter einer Auffälligkeit Stuhl verbirgt, wohingegen Homogenität eher auf einen Polypen schließen lässt (Fletcher et al. 1999; Macari et al 2001b).

Darüber hinaus hilft die Morphologie bei der Differenzierung von Läsionen. Geometrische oder irreguläre Begrenzungen sind meist bei residualem Stuhl zu finden. Die Morphologie einer Läsion lässt sich am besten mittels 3D endoluminaler „Volume Rendering Technique (VRT)“ evaluieren, mit Hilfe derer eine präzisere Darstellung einer Läsion möglich ist.

Die Motilität einer Läsion ist ein weiterer wichtiger Faktor bei der Differenzierung zwischen Stuhl und Polypen. Stuhl tendiert dazu, sich nach der Schwerkraft zu bewegen, (Macari et al. 2001b; Taylor et al. 2003a; Yee et al. 2003) während Polypen ihre Position behalten. Man muss jedoch bedenken, dass gestielte Polypen Motilität simulieren können, denn sie verändern ebenfalls ihre Position in Relation zu Kolonfalten. Darüber hinaus können Polypen in Kolonsegmenten mit einem langen Mesenterium dadurch mobil erscheinen, dass das gesamte Kolonsegment seine Position in Bauch- und Rückenlage verändert (Laks et al. 2004).

Ein Vorteil der Befundung der CT-Kolonographie mittels 2D-Rekonstruktion ist die Tatsache, dass die gesamte Mucosa des Kolons in einem Durchgang untersucht werden kann. Polypen können nicht hinter oder zwischen Falten verborgen bleiben und die CT Dichte von Läsionen kann leicht bewertet werden. Ein zweiter Punkt zugunsten der 2D-Interpretation ist die Befundungszeit. Mehrere Studien zeigten, dass bei der primären Befundung mit 2D-Bildern nicht mehr als 15 Minuten zur Erhebung des Befundes benötigt werden. Im Gegensatz dazu dauert die primäre Befundung der 3D-Bilder im Mittel 20-30 Minuten (Gluecker et al. 2002; Macari et al. 2002; Yasumoto et al. 2006, Beaulieu et al. 1999).

Mit Hilfe der 3D-Rekonstruktion kann ein Bild ähnlich dem bei der optischen Koloskopie erzeugt werden. So kann der endoluminale Flug durch das Kolon von Rektum zum Zökum und vice versa simuliert werden, was die Betrachtung der Kolonfalten von beiden Seiten ermöglicht. Bei dieser Technik ist der Augenkontakt des Radiologen mit einer Läsion länger als mit der 2D Technik und kleine Polypen werden somit leichter entdeckt (Pickhardt et al. 2003). Bei Verwendung der 3D Technik müssen trotzdem alle verdächtigen Befunde in der 2D Ebene betrachtet und ihre Dichte und Struktur beurteilt werden. Selbst bei Interpretation der Datensätze aus Bauch- und Rückenlage können Areale hinter Haustren verborgen bleiben.

In schlecht distendierten Kolonsegmenten kann der automatische „Pflugpfad“ bei der 3D-Befundung nicht generiert werden, was die Betrachtung dieser Segmente unmöglich macht.

Optimal für die Befundung der CTC sind also ein gut distendiertes Kolon und die Betrachtung aller zur Verfügung stehender Bildebenen von einem erfahrenen Radiologen.

V. Ergebnisse

V.1. Phantomstudie

V.1.1. Bildrauschen und effektive Dosis

Um das 16-zeilige CT-Gerät mit dem 64-zeiligen Multidetektor CT-Scanner im Hinblick auf Bildqualität, Ortsauflösung, Bildrauschen und effektive Strahlendosis zu vergleichen, wurden vor Beginn der Studie Untersuchungen an einem Kolonphantom durchgeführt, welches von der Firma Viatronix, zur Verfügung gestellt wurde. Dieses Kolonphantom gleicht einem Kunststoffzylinder, in den ein Stück künstlicher Darm in U-Form eingearbeitet ist. In diesem simulierten Darmlumen befinden sich neben Kolonfalten Polypen unterschiedlicher Größe. Mit Hilfe von fünf zwei Liter Flaschen Natriumsilikat, die zirkulär um das Phantom angeordnet wurden konnte ein dem menschlichen Körper ähnliches Rauschverhalten simuliert werden.

Um standardisierte Ergebnisse zu erhalten, wurde die im Scanner integrierte Dosismodulationssoftware (CareDose 4D, Siemens Medical Solutions, Forchheim) bei diesen Versuchen nicht verwendet.

Das Phantom wurde bei Röhrensparnungen von 80, 100 und 120 kV und variablem Röhrenstrom-Zeitprodukt (120, 100, 80, 60, 40, 20, 10 mAs) gescannt. Die Scans wurden am 16-Zeiler bei einer Kollimation von 16x0,75 mm und 8x2 mm, beim 64-Zeiler mit 64x0,6 mm und 14x1,2 mm Kollimation durchgeführt. Die rekonstruierte Schichtdicke lag bei 1 mm mit 0,8 mm Inkrement beziehungsweise 2 mm und 1,5 mm Inkrement für den 16-Zeiler. Für den 64-Zeiler waren diese Werte 0,75 mm / 0,5 mm und 2 mm / 1 mm.

Gemessen und ausgewertet wurden retrospektiv die effektive Strahlendosis in mSv und das Bildrauschen in Hounsfield-Einheiten an vier verschiedenen Lokalisationen (Lumen des Phantoms, Luft außerhalb des Phantoms, Gewebe des Phantoms und Flüssigkeit).

Um die effektive Dosis (Strahlenexposition) zu errechnen, wurden die Dosislängenprodukt-Werte als gemessene Näherungswerte für die individuelle Untersuchung genutzt. Durch Modulation des Röhrenstroms (mA) in der z-Achse wurde der volumenbezogene Dosisindex für die CT-Untersuchung (englisch „CT dose index“, $CTDI_{vol}$) für jede Schichtposition errechnet. Jedes axiale CT-Bild hat somit einen unterschiedlichen mA-Wert und deshalb einen unterschiedlichen Dosiswert ($CTDI_{vol}$), welcher während der Bildrekonstruktion durch den Scanner ermittelt wird. Das daraus resultierende Dosislängenprodukt wird automatisch vom Scanner auf der Basis des durchschnittlichen mAs-Wertes für den gesamten Scan und die komplette Länge des Untersuchungsbereiches kalkuliert. Die effektive Dosis leitet sich von Werten des DLP und einem genormten Koeffizient ab (Bongartz et al. 1999).

Die effektive Dosis E korreliert mit dem DLP wie folgt:

$$E = E_{DLP} \cdot DLP \text{ (mSv)},$$

wobei DLP [mGy · cm] das Dosislängenprodukt ist und E_{DLP} der normierte regionspezifische Umrechnungsfaktor ($mSv \cdot mGy^{-1} \cdot cm^{-1}$) (Bongartz et al. 1999).

Für alle Kombinationen der kV- und mAs-Werte sowie für die unterschiedlichen Kollimationen, die am Phantom getestet wurden, wurde die effektive Strahlendosis für die gesamte Untersuchung berechnet.

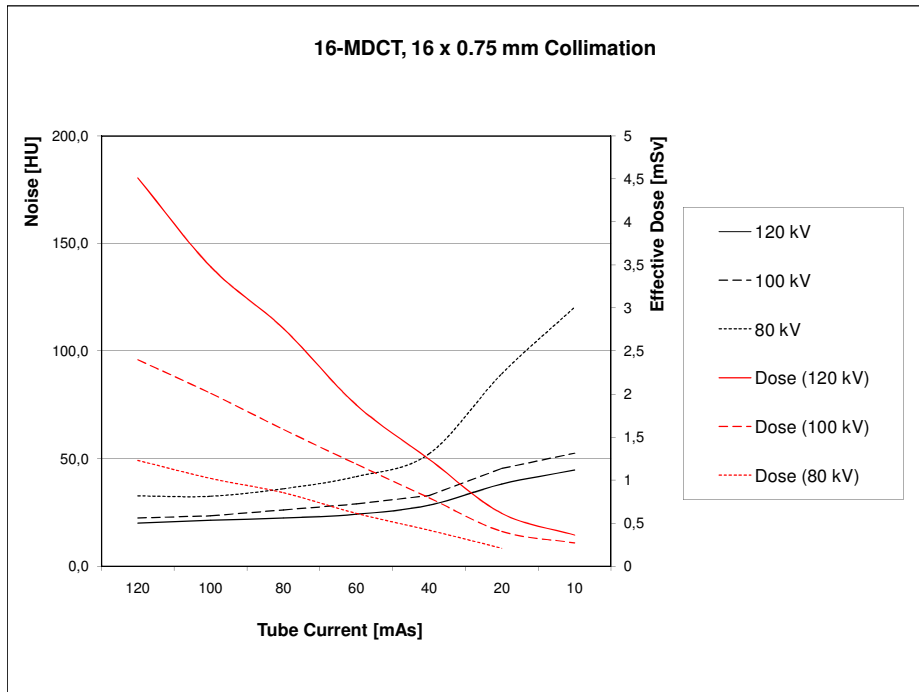


Abbildung 9. Bildrauschen und effektive Dosis in Abhängigkeit von Röhrenstrom-Zeitprodukt und Röhrenspannung; 16-MDCT, 16x0,75 mm Kollimation

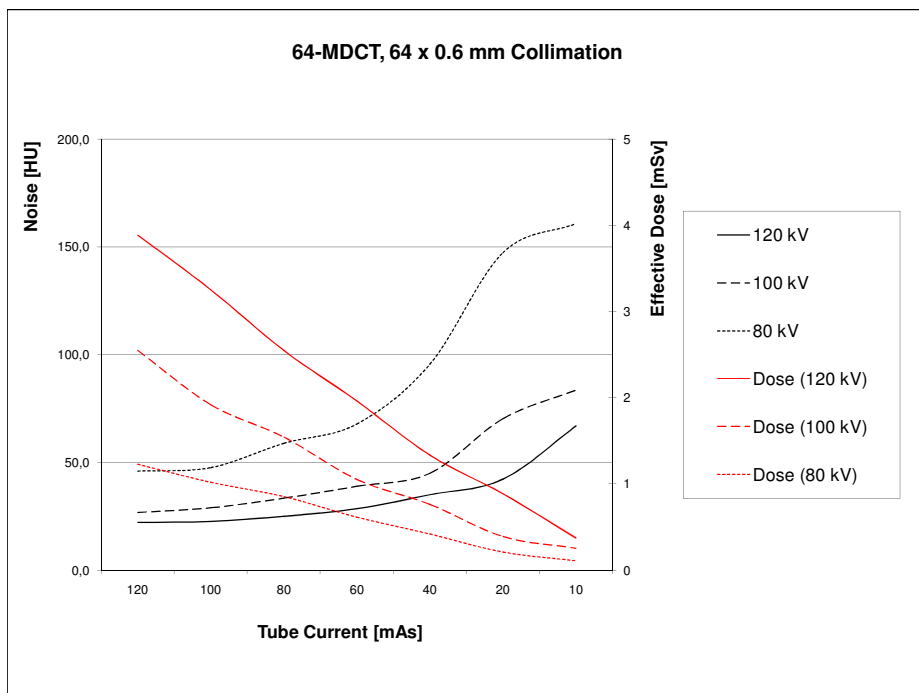


Abbildung 10. Bildrauschen und effektive Dosis in Abhängigkeit von Röhrenstrom-Zeitprodukt und Röhrenspannung; 64-MDCT, 64 x 0,6 mm Kollimation

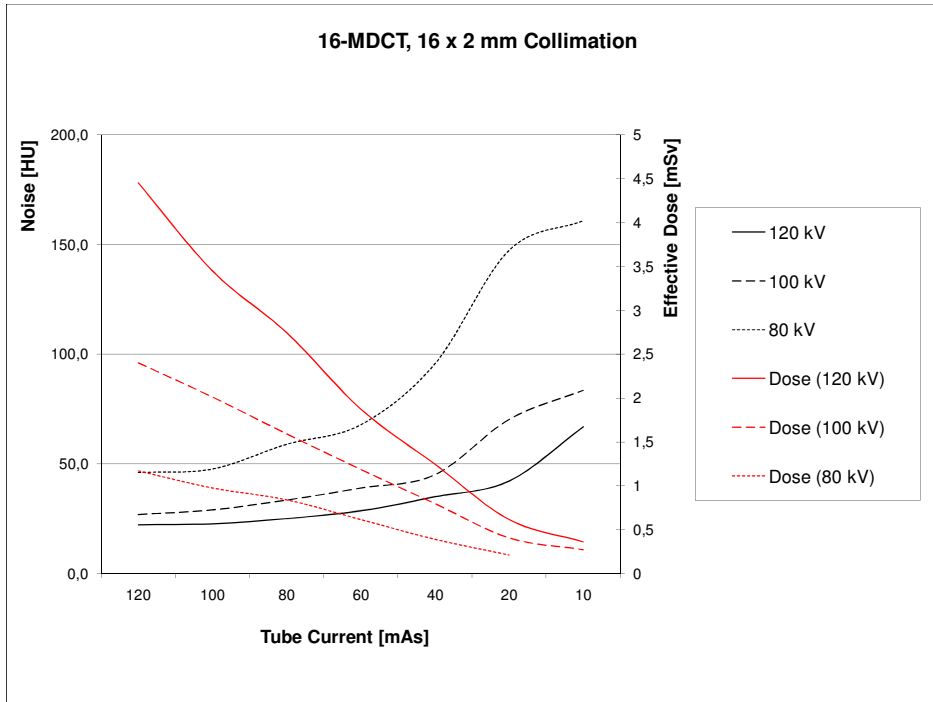


Abbildung 11. Bildrauschen und effektive Dosis in Abhängigkeit von Röhrenstrom-Zeitprodukt und Röhrenspannung; 16-MDCT, 16 x 2 mm Kollimation

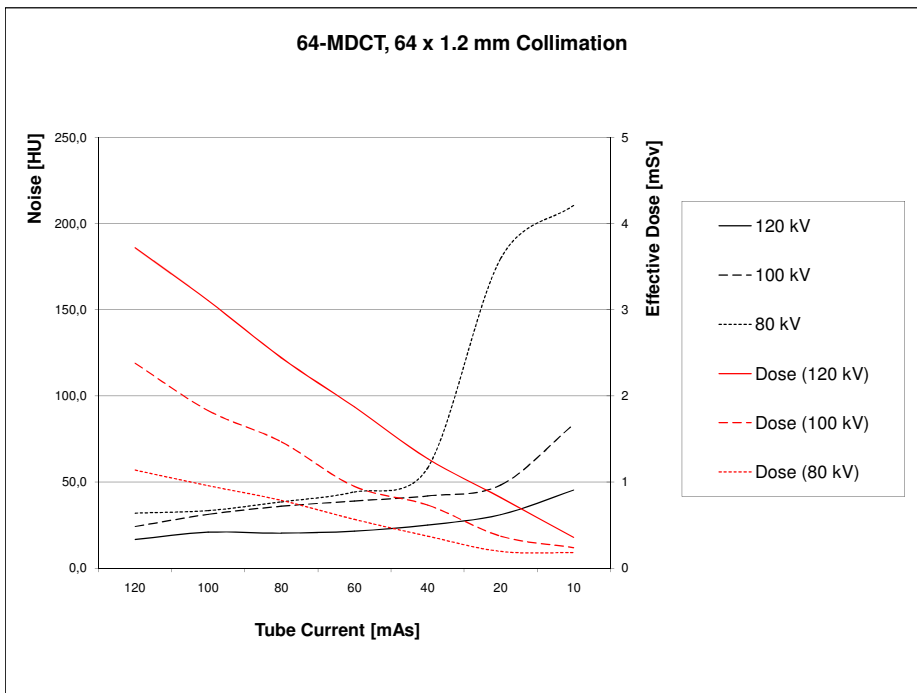


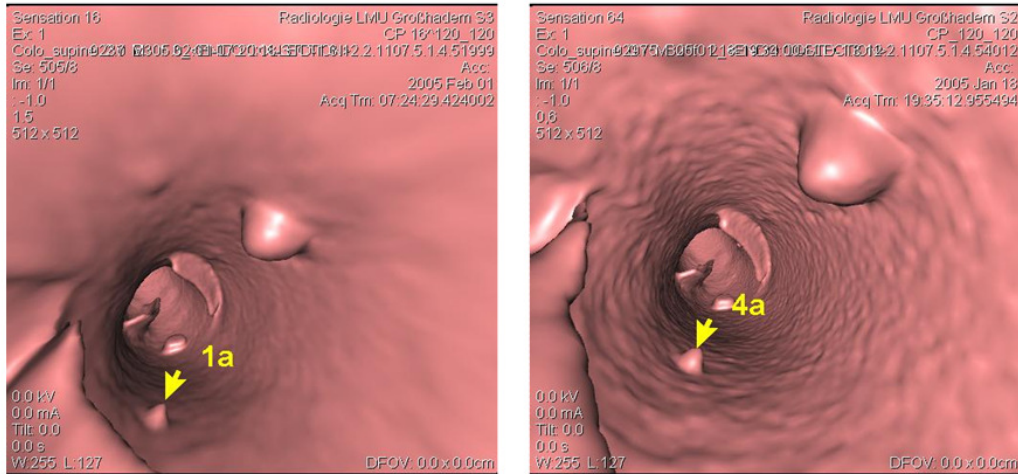
Abbildung 12. Bildrauschen und effektive Dosis in Abhängigkeit von Röhrenstrom-Zeitprodukt und Röhrenspannung; 64-MDCT, 64 x 1,2 mm Kollimation

Die schwarzen Linien beschreiben das ansteigende Bildrauschen bei sinkenden Röhrenstromwerten und jeweils gleichbleibender Röhrenspannung von 120, 100 und 80 kV. Die effektive Dosis wird durch die roten Linien dargestellt, die sinkende Werte (mSv) bei jeweils gleichbleibenden kV-Werten (120,100, 80) und kleiner werdenden mAs-Werten zeigen.

Die effektive Dosis korreliert linear mit der Röhrenspannung (kV) und dem Röhrenstrom-Zeitprodukt (mAs). Sie ist insgesamt am 64-zeiligen CT-Scanner etwas niedriger als beim 16-Zeiler. Das Bildrauschen liegt allerdings beim 64-Zeiler aufgrund der geringeren Kollimation etwas höher, wobei dieser Unterschied nicht statistisch signifikant ist. Die in der Phantomstudie ermittelten maximale Werte für die effektive Dosis sind 4,515 mSv für den 16-Zeiler und 3,885 mSv für den 64-Zeiler bei 120 kV und 120 mAs.

Das Bildrauschen steigt umgekehrt proportional zur effektiven Dosis. Es beschreibt eine relativ flache Kurve und steigt ab Werten von unter 40 mAs exponentiell an. Hier ist der Anstieg deutlicher beim 64-Zeiler zu beobachten. Es werden Werte von 210,5 HU (64 x 0,6 mm Kollimation, 80kV/10mAs, rekonstruierte Schichtdicke) im Vergleich zu 120,5 HU (16 x 0,75 mm Kollimation, 80kV/10mAs) erreicht. Daraus wird ersichtlich, dass das Bildrauschen bei Untersuchungen mit dem 64-zeiligen MDCT-Scanner größer ist als bei der Untersuchung mit dem 16-Zeiler, was auf die engere Kollimation zurückzuführen ist. Die Bildqualität wird hiervon jedoch nicht beeinflusst. Bei Verwendung der jeweils engsten Kollimation von 0,6 bzw. 0,75 mm werden kleine Polypen mit dem 64-Zeiler mit höherer Sensitivität detektiert als mit dem 16-zeiligen Scanner.

Bei Referenzwerten von 120 kV und 120 mAs zeigte sich, dass die Bildqualität beim 64-zeiligen Scanner besser als beim 16-zeiligen CT-Gerät war. Hier beeinflusst, im Vergleich zu niedrigeren mAs- und kV-Werten, das Bildrauschen als Störfaktor am wenigsten die Befundung.



16 MDCT; 120 kV, 120 mAs

64 MDCT; 120 kV, 120 mAs

**Abbildung 13. Ca. 5 mm großer Polyp im Kolonphantom;
deutlich erkennbar weniger Teilvolumeneffekte beim 64-Zeiler - unrealistische Zuspitzung des
Polypen im 16-Zeilen-Scan**

V.1.2. Untersuchungszeit

Die Untersuchungszeit wird durch die Untersuchung mit dem 64-zeiligen Gerät stark verkürzt. Sie betrug für den 16-Zeiler im Durchschnitt über 15 Sekunden und für den 64 Zeiler im Mittel 7,5 Sekunden (6,8-8,5 Sekunden), was für die Patienten eine entsprechende Verkürzung der Atemanhaltezeit bedeutet.

V.2. Patientenuntersuchungen

V.2.1. Patientenkollektiv

Von 362 Probanden, die im Rahmen der Studie mittels CT-Kolonographie und Koloskopie untersucht wurden, gaben 311 Personen Stuhlproben zur Analyse ab. Von 55 Patienten standen keine Stuhlproben zur Verfügung. Vier Personen mussten aufgrund inkompletter (n=2) oder nicht durchgeführter Koloskopie (n=2) ausgeschlossen werden. Ein Patientenkollektiv von 307 Personen wurde in die Analyse eingeschlossen (168 Männer, 139 Frauen; Alter 50-81 Jahre, Durchschnittsalter $60,5 \pm 7,0$ Jahre). Basierend auf der ausführlichen Anamnese, die vor den Untersuchungen erhoben wurde, hatten alle Patienten ein durchschnittliches Erkrankungsrisiko für das kolorektale Karzinom.

Klinisch relevante Komplikationen traten weder bei der CTC noch bei der OC auf. Die Ergebnisse der segmental entblindeten optischen Koloskopie, entsprechend der Kombination der Ergebnisse von Koloskopie und CT-Kolonoskopie bildeten den Referenzstandard (vgl. III.7.) bei der Analyse.

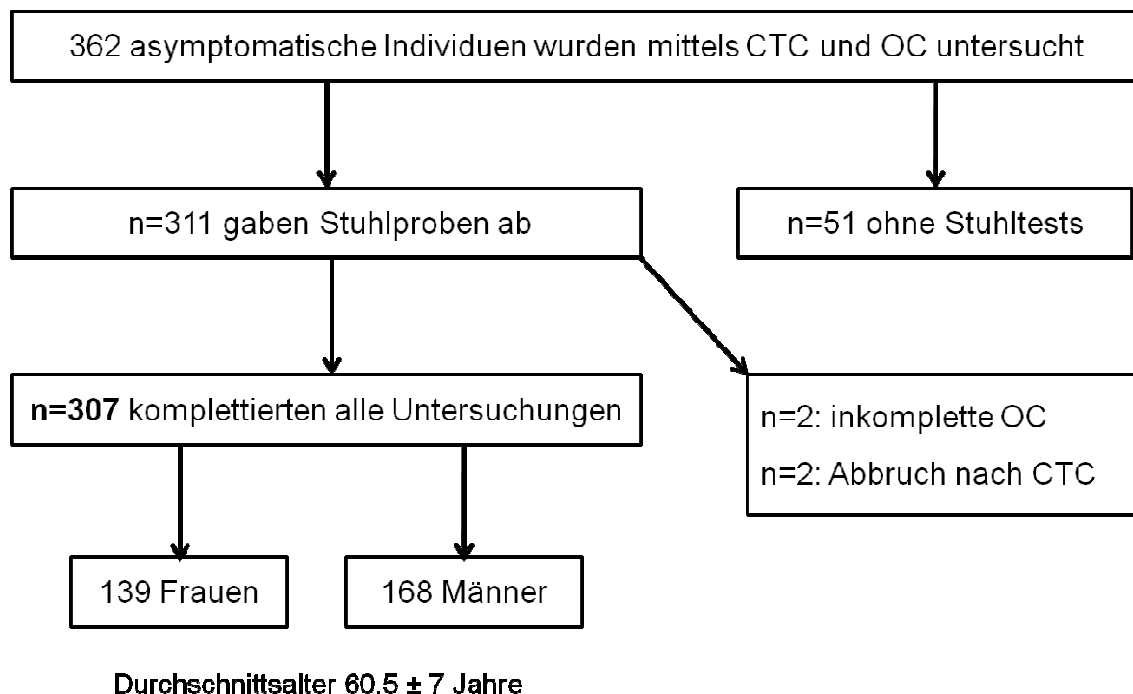


Abbildung 14. Patientenkollektiv

V.2.2. Patientenbezogene Sensitivität der Tests für Polypen aller Histologien (Adenome und Hyperplastische Polypen)

Die CTC identifizierte 152 der 197 Patienten bei denen mindestens ein Polyp nachgewiesen wurde, was einer Sensitivität von 77,2% (152/197; 95% CI: 70,7-82,8%) entspricht. Die Sensitivität für Patienten mit mindestens einem Polypen ≥ 6 mm betrug 82% (50/61; 95% CI: 70,0-90,6%) und für Patienten mit Polypen ≥ 10 mm 86,2% (25/29; 95% CI: 68,3-96,1%).

Die optische Koloskopie entdeckte 95,4% (188/197; 95% CI: 91,5-97,9%) der Patienten mit Polyp unabhängig welcher Größe und 91,8% der Patienten mit Polypen ≥ 6 mm (56/61; 95% CI: 81,9-97,3%). Alle Patienten mit einem Polyp der Kategorie ≥ 10 mm wurden detektiert (29/29; 95% CI: 88,1-100%).

Die Sigmoidoskopie erzielte deutlich schlechtere Werte mit 56,3% (111/197; 95% CI: 49,1-63,4%), 50,8% (31/61; 95% CI: 37,7-63,9%) und 55,2% (16/29; 95% CI: 35,7-73,6%) für alle Größen, ≥ 6 mm und Patienten mit Polyp ≥ 10 mm.

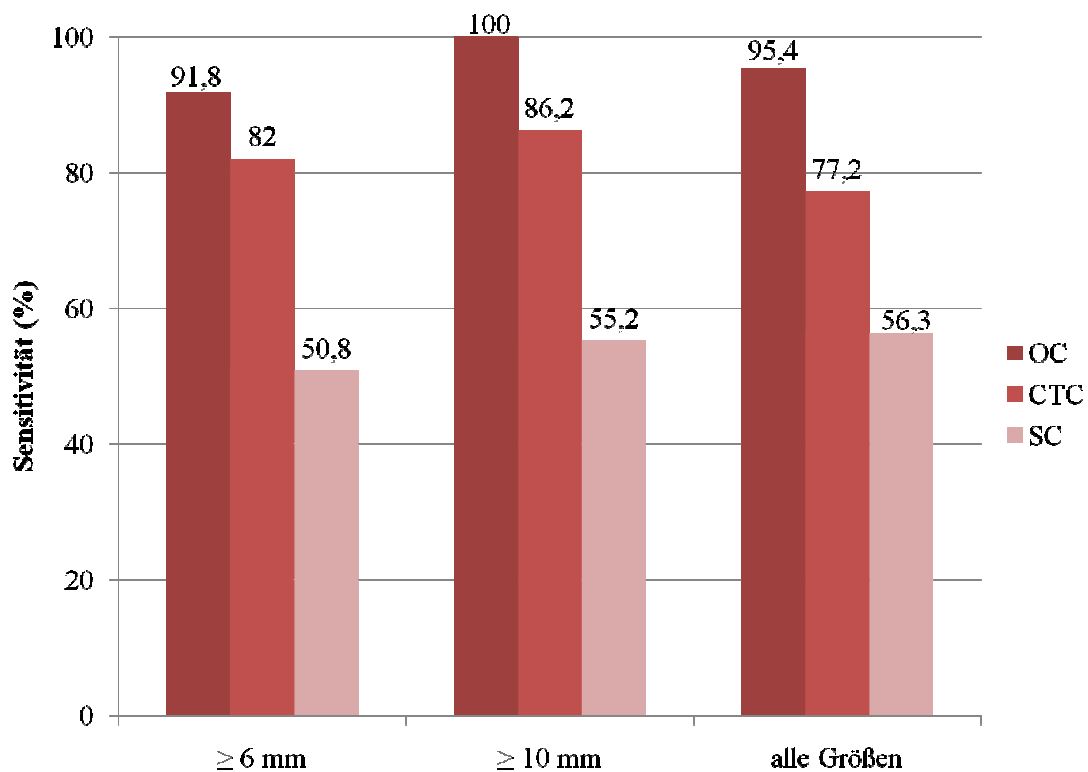


Abbildung 15. Sensitivität der OC, CTC und SC für Polypen aller Histologien

Die Sensitivität, Spezifität, positiver (PPV) sowie negativer prädiktiver Wert (NPV) der verschiedenen Untersuchungsmethoden für die Detektion von Adenomen werden in Tabelle 3 dargestellt.

Die optische Koloskopie erzielte mit 97,3% (110/113; 95% CI: 92,4-99,4%) die höchste Sensitivität für Patienten mit Adenomen aller Größen, 97,8 % (45/46; 95% CI: 88,5-99,9%) für Patienten mit Adenomen ≥ 5 mm und 100% (25/25; 95% CI: 86,3-100%) für Adenome ≥ 10 mm.

Mit einer Sensitivität von 84,1% (95/113; 95% CI: 76,0-90,3%) für alle Größen, 91,3 % (42/46; 95% CI: 79,2-97,6%) für Adenome ≥ 5 mm und 92% (23/25; 95% CI: 74,0-99,0%) für Patienten mit Adenomen ≥ 10 mm spiegeln die Ergebnisse der CTC die exzellenten Ergebnisse kürzlich veröffentlichter Studien wieder (Kim et al. 2007, Pickhardt et al. 2003).

Die Sigmoidoskopie identifizierte 71,7% (81/113; 95% CI: 62,4-79,8%) der Patienten mit Adenomen aller Größenkategorien, 67,4 % (31/46; 95% CI: 52,0-80,5%) mit einem Adenom ≥ 5 mm und 68% (17/25; 95% CI: 46,5-85,1%) der Patienten mit einer adenomatösen Läsion ≥ 10 mm.

Mit 20,2% (20/99; 95% CI: 12,8-29,5%), 17,5% (7/40; 95% CI: 7,3-32,8%) und 23,8% (5/21; 95% CI: 8,2-47,2%) sowie 24,5% (25/102; 95% CI: 16,5-34,0%), 40% (16/40; 95% CI: 24,9-56,7%) und 33,3% (7/21; 95% CI: 14,6-57,0%) erzielten der FOBT respektive FIT keine vergleichbar guten Ergebnisse.

Alle Tests außer der Sigmoidoskopie entdeckten einen Tumor im Stadium T3 im Colon transversum eines 72-jährigen Mannes.

Die Kombination von Sigmoidoskopie mit FOBT oder FIT führte zu einem Anstieg der Detektionsrate für Patienten mit großen Adenomen auf 76,2% (16/21; 95 % CI: 52,8-91,8%) und 71,4% (15/21; 95% CI: 47,8-88,7%) gegenüber den Ergebnissen der Sigmoidoskopie alleine (68%).

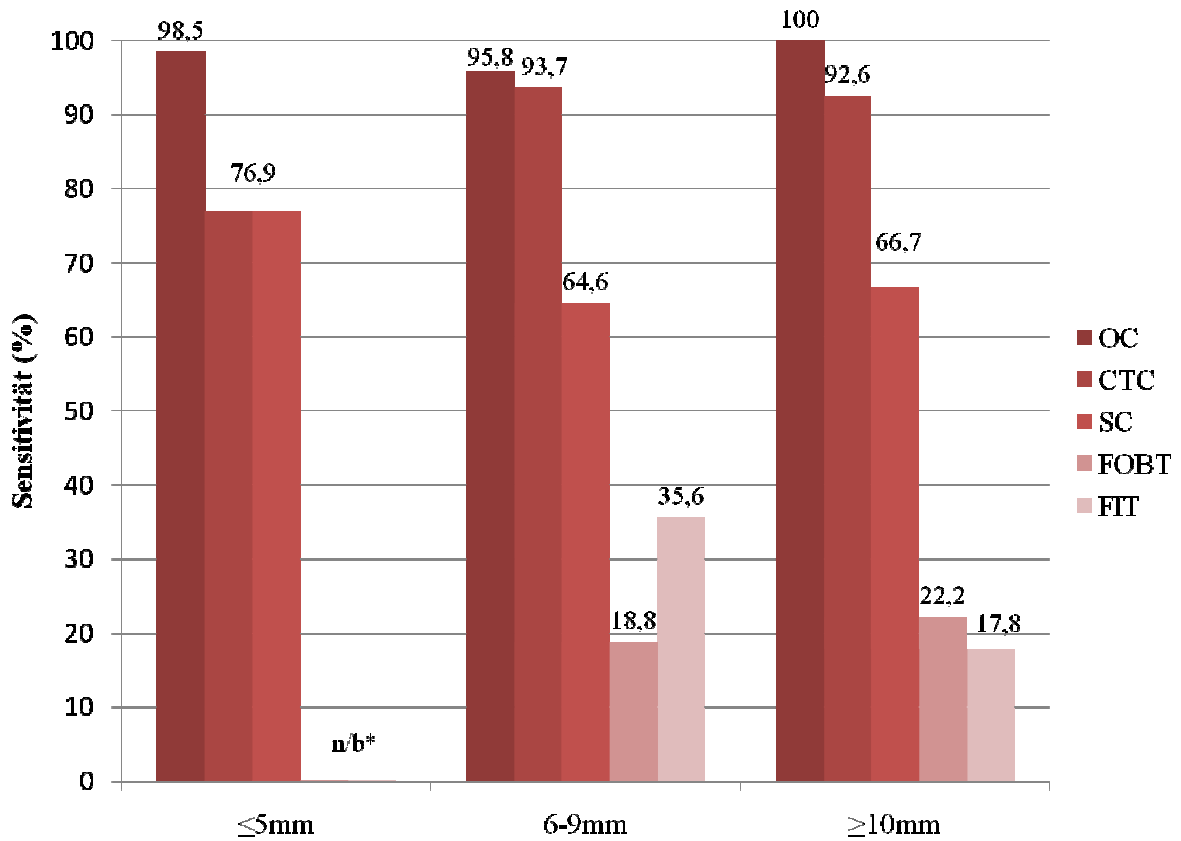


Abbildung 16. Patientenbezogene Sensitivität der Tests für Adenome

Anzahl der Patienten n=113	klein ≤ 5 mm n=65	mittel 6-9 mm n=48	groß ≥ 10 mm n=27
CTC	76.9% [CI* 64.8-86.5%]	93.7% [CI 82.8-98.7%]	92.6% [CI 75.7-99.1%]
OC	98.5% [CI 91%->99.9%]	95.8% [CI 85.7-99.5%]	100% [CI 87.2->99.9%]
SC	76.9% [CI 64.8-86.5%]	64.6% [CI 49.5-77.8%]	66.7% [CI 46.0-83.5%]
FOBT	n/b**	18.8% [CI 8.9-32.6%]	22.2% [CI 8.0-32.1%]
FIT	n/b**	35.6% [CI 21.9-51.2%]	17.8% [CI 8.0-32.1%]

*CI=95% Konfidenzintervall ** n/b: nicht berechnet

Abbildung 17. Patientenbezogene Sensitivität der Tests für Adenome

V.2.3. Patientenbezogene Spezifität der Tests für Polypen aller Histologien (Hyperplastische Polypen und Adenome)

Die CT-Kolonoskopie zeigte eine patientenbezogene Spezifität für Polypen > 6 mm von 95,9% (236/246; 95% CI: 92,7-98,0%) und eine Spezifität für Patienten ohne Polyp ≥ 10 mm von 98,6% (274/278; 95% CI: 96,4-99,6%). Die Spezifität für Patienten ohne adenomatösen oder nicht-adenomatösen Polypen (alle Größen) betrug 77,2% (65/110; 95% CI: 49,3-68,4%).

Bei der patientenbezogenen Spezifität für Adenome erzielte die OC die höchsten Werte mit 59,8% (116/194; 95% CI: 52,5-66,8%) für Patienten ohne Adenom, 95,8% (250/261; 95% CI: 92,6-97,9%) für Patienten ohne Adenom ≥ 5 mm und 98,6% (278/282; 95% CI: 96,4-99,6%) für Patienten ohne Adenom ≥ 10 mm. Die CTC erkannte 47,4% der Patienten ohne Adenom (92/194; 95% CI: 40,2-54,7%), 93,1% der Patienten ohne Adenom ≥ 5 mm (243/261; 95% CI: 89,3-95,9%) und 97,9% der Patienten ohne Adenom ≥ 10 mm (276/282; 95% CI: 95,4-99,2%) als richtig negativ für die entsprechende Größe. Hier erzielte die Sigmoidoskopie höhere Werte mit 71,1% (81/113; 95% CI: 62,4-79,8%), 98,9% (31/46; 95% CI: 52,0-80,5%) und 99,6% (17/25; 95% CI: 46,5-85,1%) für alle Größen, ≥ 5 mm und ≥ 10 mm.

Die Spezifität des FOBT betrug 84,6% (235/278; 95% CI: 79,3-89,0%) für mittlere und 85,0% (210/246; 95% CI: 80,0-89,1%) für große Adenome. Die Spezifität des FIT für diese Größen betrug 80,5% (198/246; 95% CI: 80,6-89,5%) und 88,1 % (245/278; 95% CI: 88,3-91,9 %).

V.2.4. Polypenbezogene Sensitivität der OC und CTC für alle Histologien (Hyperplastische Polypen und Adenome)

Bei einer Gesamtzahl von 307 Studienteilnehmern wurden in 197 Patienten 511 Polypen detektiert. Die Mehrzahl dieser Polypen war 1-5 mm groß (411 klein \leq 5 mm, 60 mittel 6-9 mm, 40 groß \geq 10 mm).

19 der 60 mittleren Polypen waren nicht-adenomatöse Polypen. Von den 40 Polypen \geq 10 mm waren 7 nicht-adenomatös (hyperplastisch). 264 von 411 kleinen Läsionen wurden histologisch nicht als Adenome klassifiziert.

Größe	Histologie
<p>511 Polypen bei 197 Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 411 Läsionen 1-5 mm ▪ 60 Läsionen 6-9 mm ▪ 40 Läsionen \geq10 mm 	<p>511 Polypen bei 197 Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 221 Adenome <ul style="list-style-type: none"> 46 „advanced lesions“* <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 Läsionen \leq5 mm ▪ 7 Läsionen 6-9 mm ▪ 33 Läsionen \geq10 mm (inclusive ein Karzinom) ▪ 290 (56,6%) Nicht-Adenome
<p>248 Polypen waren in Reichweite der Sigmoidoskopie lokalisiert (48.6%; 79 Adenome)</p>	

* Villöse Adenome, Adenome mit $>$ 25% villöser Komponente und Karzinome

Abbildung 18. Größe und Histologie der Polypen

Der Radiologe entdeckte 57,1% (292/511; 95% CI; 52,7-61,5) aller Polypen. Für mittlere und große (\geq 6 mm) Polypen betrug die Sensitivität 84% (84/100; 95% CI; 75,3-90,6%), für große Läsionen (\geq 10 mm) 87,5% (35/40; 95% CI; 73,2-95,8%). 5 große und 11 mittlere Polypen wurden in der CT-Kolonographie übersehen.

Die Rate der falsch negativen Ergebnisse bei der CTC war am größten für Polypen \leq 5 mm.

Die OC entdeckte 95,5% (488/511; 95% CI; 93,3-97,1) aller Adenome und Nicht-Adenome und 92% der Polypen ≥ 6 mm (92/100; 95% CI; 84,8-96,5%). Alle Polypen ≥ 10 mm wurden von der OC entdeckt (40/40; 95% CI; 91,2-100,0%).

248 Polypen (48,6 %; 79 Adenome und 169 nicht adenomatöse Polypen) waren in Reichweite des Sigmoidoskopes lokalisiert.

Tabelle 4 zeigt die polypenbezogene Auswertung für Adenome für die CTC und OC. Von 511 detektierten Polypen wurden 221 histologisch als Adenome klassifiziert, von denen 147 ≤ 5 mm waren, 41 Polypen 6-9 mm und 33 Polypen ≥ 10 mm. Die Sensitivität der CTC für kleine Adenome (≤ 5 mm) betrug 59,2% (87/147; 95% CI). Für mittlere und große Läsionen stieg sie auf 90,2% (37/41; 95% CI) und 93,9% (43/46; 95% CI). Die optische Koloskopie erzielte bei der Detektion von Adenomen eine Sensitivität von 94,6% (139/147, 95% CI), 92,7% (95% CI; 38/41) und 100% (95% CI; 33/33) für die entsprechenden Größen klein, mittel und groß.

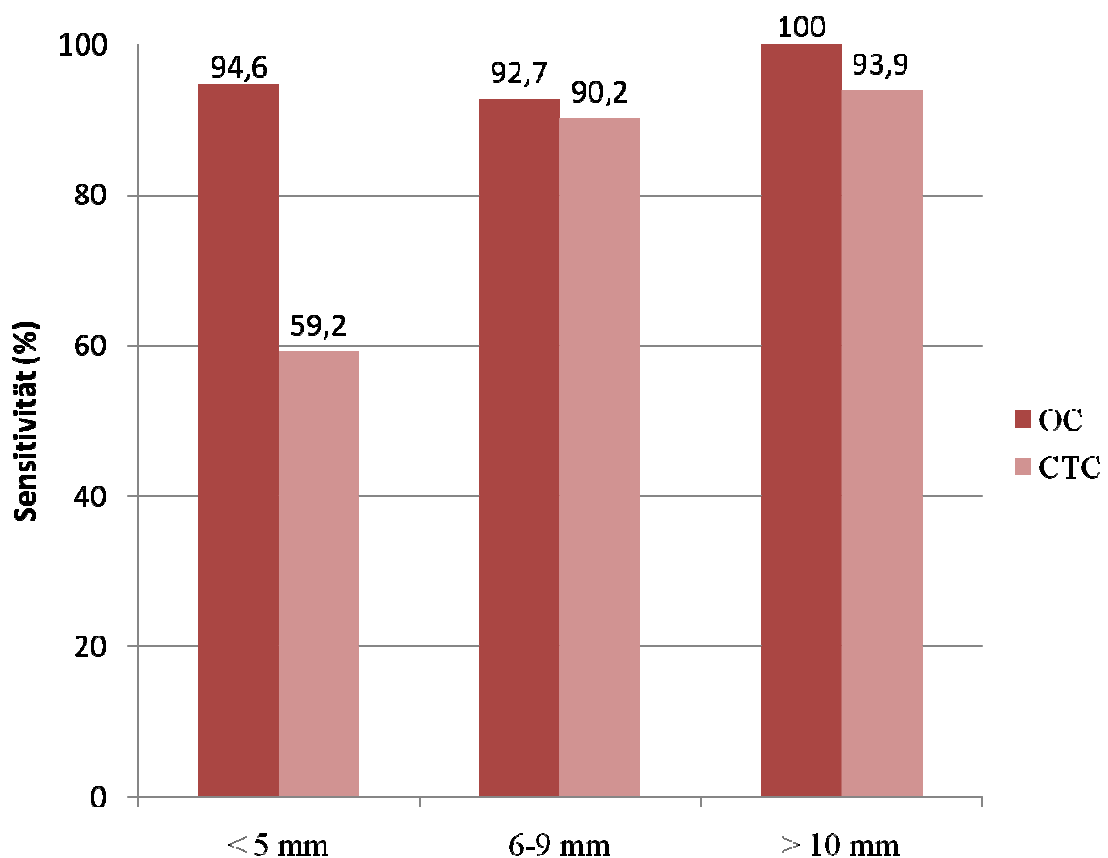


Abbildung 19. Polypenbezogene Sensitivität der OC und CTC für Adenome

Anzahl der Adenome n=221	klein <5 mm n=147	mittel 6-9 mm n=41	groß >10 mm n=33
CTC	59.2% [CI* 50.8–67.2%] (84/147)	90.2% [CI 76.9-97.3%] (37/41)	93.9% ** [CI 79.8-99.3%] (31/33)
OC	94.6% [CI 89.6-97.6%] (139/147)	92.7% [CI 80.1-98.5%] (38/41)	100.0% ** [CI 81.7->99.9%] (33/33)

*CI=95% Konfidenzintervall

**davon ein Stadium T3 Karzinom des Colon transversum

Abbildung 20. Polypenbezogene Sensitivität der OC und CTC für Adenome

Die Sensitivität für Adenome aller Größen war mit 212 von 221 (95,9%) entdeckten Läsionen erheblich größer für die Koloskopie verglichen mit 155 detektierten Adenomen (70,3%) bei der CTC. Der Grund hierfür sind hauptsächlich die vergleichbar schlechten Ergebnisse der CTC für kleine Läsionen (≤ 5 mm).

Die CTC entdeckte 31 von 33 (93,3%) großen Adenomen und 43 von 46 (93,5%) Läsionen in der Gruppe der fortgeschrittenen neoplastischen Läsionen. Diese Ergebnisse sind nahe denen der OC, die Sensitivitäten von 100% und 97,8% in diesen beiden Kategorien erreichte.

Jedoch zeigte sich, dass die CTC eine höhere Sensitivität für kleine und mittlere Adenome mit fortgeschrittener Neoplasie hatte.

V.2.5. Fortgeschrittene Neoplasien des Kolons – „Advanced lesions“

Nicht nur die Größe sondern auch die Histologie einer Läsion spielt eine entscheidende Rolle, da sie das Risiko für die Progression zum Karzinom determiniert. In unserer Studienpopulation entdeckten wir 147 Adenome ≤ 5 mm und 41 mittlere Adenome (6-9 mm). 13 von diesen kleinen (n=6) und mittleren (n=7) Adenomen waren histologisch fortgeschritten (advanced lesions). Insgesamt wiesen 46 der 221 Adenome eine fortgeschrittene Histologie auf. 72% der „advanced lesions“ (33/46) waren ≥ 10 mm groß.

Die CTC entdeckte 96,7% (29/30; 95% CI, 82,8-99,9%) der Patienten mit fortgeschrittener Neoplasie des Kolons während die OC alle dieser Patienten identifizierte. Die Spezifität beider Methoden entsprechen einander nahezu mit 39,4% (109/277; 95% CI; 33,6-45,4%) für die CTC und 43% für die OC (119/277; 95% CI; 37,1-49). Daraus resultieren relativ gleiche positive und negative prädiktive Werte (Tabelle 3). Die positiv prädiktiven Werte sind für die CT-Kolonographie sowie für die Koloskopie gleichermaßen niedrig mit 14,7% (29/197; 95% CI; 10,2-20,5) respektive 16% (30/188, 95% CI; 11,0-22,0). Dies ist dadurch begründet, dass die Histologie einer Läsion bei der Untersuchung nicht erfasst werden kann. Negativ prädiktive Werte hingegen erreichen 99,1% (109/110; 95% CI; 95,9-100%) und 100% (119/119; 95% CI; 96,9-100%) für CTC und OC. Die Spezifität ist in der hier vorliegenden Studie höher als in anderen publizierten Arbeiten. Eine hohe Spezifität hat weniger unnötige Koloskopien aufgrund falsch positiver Befunde zu Folge.

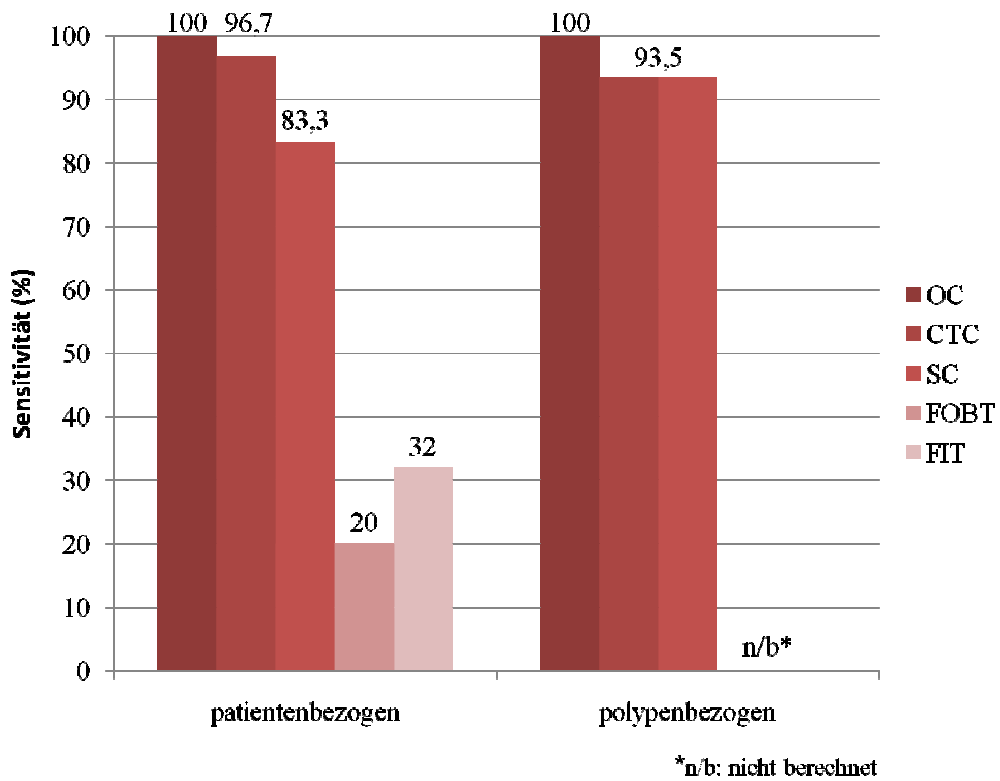


Abbildung 21. Sensitivität der Tests für fortgeschrittene Histologien

“advanced lesions”	Patienten- bezogen (n=30)	Polypen- bezogen (n=46)
CTC	96.7% [CI* 82.8–99.9%] (29/30)	93.5% [CI 82.1-98.6%] (43/46)
OC	100.0% [CI 88.4->99.9%] (30/30)	100.0% [CI 92.3->99.9%] (46/46)

*CI= 95% Konfidenzintervall

Abbildung 22. Sensitivität der OC und CTC für fortgeschrittene Histologien

Während die Sensitivität der CTC für alle Adenome bei den kleinen und mittleren Läsionen nur 66,1% erreichte, übersah die CTC nur drei Adenome mit fortgeschrittener Neoplasie. Die Sensitivität betrug somit 93,5% (43/46; 95% CI; 82,1-98,6%). Die Sensitivität der OC in dieser Gruppe der Adenome entspricht bei 45 von 46 entdeckten Läsionen 97,8% (95% CI; 88,5-99,9%).

Die patientenbezogene Sensitivität der Sigmoidoskopie für die Detektion fortgeschrittener Neoplasien war mit 83,3% (25/30; 95% CI; 65,3-94,4%) erheblich höher als die Sensitivität für Adenome ≥ 10 mm (68%, 18/27 Patienten). Dies begründet sich in der höheren Inzidenz fortgeschrittener Läsionen im Rektosigmoid (27 von 46 Läsionen) verglichen mit den übrigen Abschnitten des Kolons (19 von 46 Läsionen).

Die Sensitivität für FOBT und FIT für advanced lesions und Adenome ≥ 10 mm (23,8 für Adenome ≥ 10 mm versus 20% für advanced lesions für den FOBT und 33,3 versus 32% für den FIT) wies keinen signifikanten Unterschied auf. Daraus ergibt sich, dass die Kombination von Sigmoidoskopie und Stuhltests die Sensitivität für fortgeschrittene Neoplasien des Kolons nicht erhöhte.

V.2.6. Kleine Adenome

In der gesamten Studienpopulation wurden 411 Polypen ≤ 5 mm entdeckt, von denen 147 (34,8%) adenomatöse Histologie aufwiesen.

Die patientenbezogene Sensitivität für kleine Adenome betrug 76,9% (50/65; 95%CI: 64,8-86,5%) für die CTC, 98,5% (64/65; 95% CI: 91,7 - >99,9%) für die OC und 76,9% (50/65; 95%CI: 64,8-86,5%) für die Sigmoidoskopie. Die Sensitivität bei der Detektion kleiner Adenome wurde für die Stuhltests nicht berechnet, da kleine Adenome nur äußerst selten bluten und sie somit nicht verlässlich mittels Stuhltest detektiert werden können.

Die polypenbezogene Analyse zeigte, dass die CTC 84 von 147 kleinen Adenomen entdeckte, was einer Sensitivität von 59.2% (95% CI: 50.8–67.2%) entspricht, während die OC 139 von 147 Läsionen entdeckte, Sensitivität 94.6% (95% CI: 89.6-97.6%).

V.2.7. Lokalisation und Größe der Polypen

Tabelle 1 erfasst die Verteilung der Polypen nach Größe und Lokalisation im Kolon. Insgesamt wurden bei 307 Patienten 1842 Kolonsegmente untersucht. Es wurden 511 Läsionen entdeckt, davon 221 (43,4%) Adenome und 290 (56,6%) hyperplastische Polypen. Ein Polyp jeder Größe wurde in 197 Teilnehmern entdeckt (64,1%). Die maximale Anzahl an Polypen, die bei einem Patienten entdeckt wurden betrug 9. 411 (80,4%) Polypen waren 5 mm oder kleiner, 60 (11,7%) Polypen maßen 6-9 mm und 40 (7,8%) Polypen waren ≥ 10 mm groß.

Die Verteilung der Polypen im Darm war wie folgt. Bei den adenomatösen Polypen wurde die größte Anzahl (28,9%, 64/221) im Sigma gefunden. Die Mehrzahl der nicht-adenomatösen Polypen (31%; 91/290) befanden sich im Rektum.

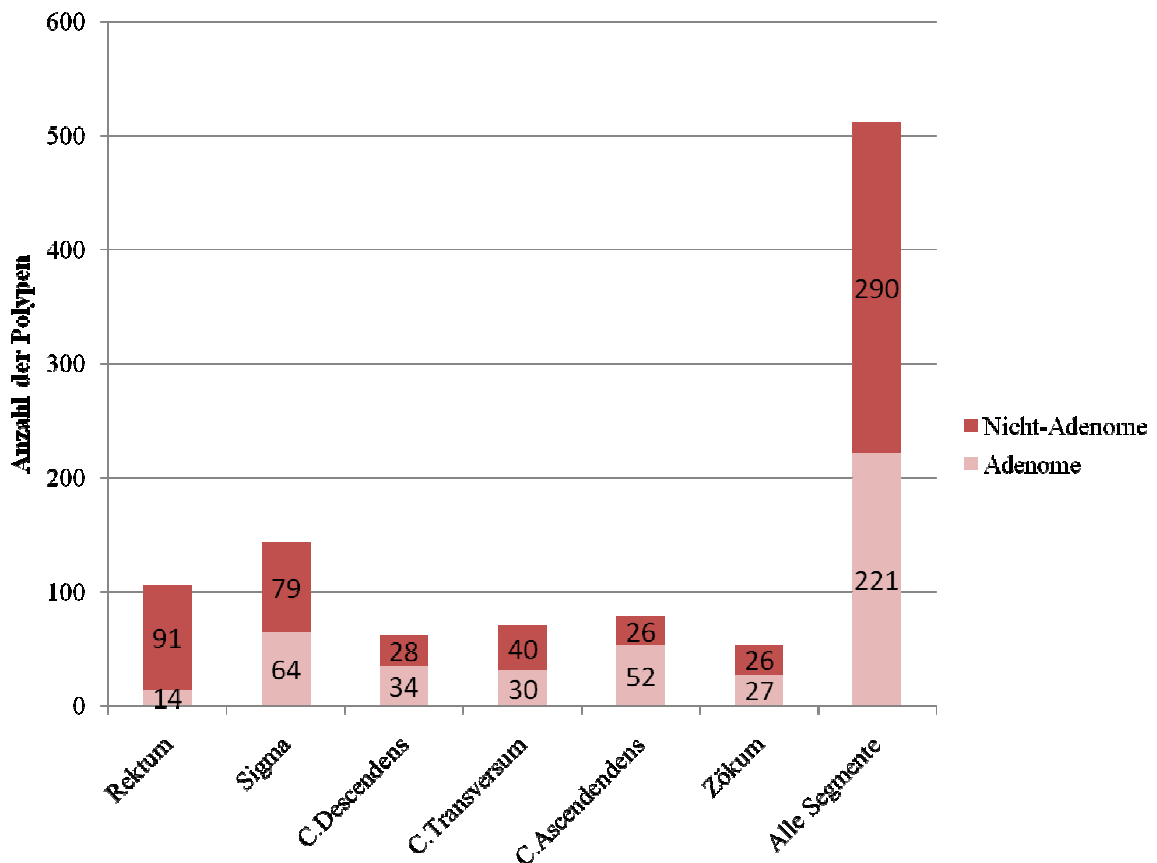


Abbildung 23. Lokalisation und Größe der Polypen

V.3. Patientenzufriedenheit

Zur Bewertung der Patientenzufriedenheit baten wir in der vorliegenden Studie alle Personen, einen dreiteiligen Fragebogen auszufüllen (siehe III.9.).

Der erste Teil befasst sich mit der Vorbereitung auf die Untersuchung und den Erwartungen des Patienten. Im zweiten und dritten Teil wurde direkt im Anschluss an die Untersuchung die CT-Kolonographie und die optische Koloskopie bewertet. Auf einer Punkteskala von 1 bis 6 wurden Beschwerden während der Untersuchung und Zeitaufwand beurteilt.

268 Patienten (87.3%) beantworteten den Fragebogen. Insgesamt gaben die Patienten weniger Schmerzen bei der optischen Koloskopie als bei der CTC an. 83% bewerteten die CTC mit der Note 1-3 (1=gar nicht belastend, 2= sehr wenig belastend, 3= wenig belastend), 80% gaben diese positive Bewertung für die OC ab. 25% präferierten die OC als Screeningmethode für die Zukunft, 46% die CTC, 10% beide und 19% gaben keine Präferenz an. Diese Bewertung zeigte keine Abhängigkeit von der Sedierung bei der OC.

VI. Diskussion

Die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms kann durch Screeningprogramme erfolgreich gesenkt werden (Winawer et al. 1993).

Die Bereitschaft der Patienten, an solchen Programmen teilzunehmen, ist gering, wofür verschiedene Faktoren verantwortlich gemacht werden (Harewood GC et al. 2002; Greiner et al. 2005; Denberg et al. 2005). Am ausgeprägtesten ist die Ablehnung der Patienten für die Koloskopie. Aus diesem Grund wurden alternative Techniken wie sich selbst fortbewegende und eigenständig navigierende Koloskope, die Kapselendoskopie, die virtuelle Koloskopie mit CT- oder MRT-Technik und Stuhltests der neuen Generation entwickelt, die auf der immunologischen Detektion von Blut oder DNA-Mutationen basieren (Kim et al. 2007; Chen et al. 2005). Diese Tests können bei Personen, die die Koloskopie ablehnen, zu einer erhöhten Teilnahmebereitschaft an Screeningprogrammen führen. Vor Ihrer Einführung in die klinische Routine müssen diese Tests jedoch prospektiv evaluiert und mit etablierten Tests verglichen werden.

Der Einsatz der CT-Kolonographie als Screeningmethode für das kolorektale Karzinom wurde in den vergangenen Jahren von einigen Forschungsgruppen untersucht. Daten aus Studien der letzten zwei Jahre haben gezeigt, dass die CTC eine verlässliche Screeningmethode für das kolorektale Karzinom werden könnte, wenn moderne Multidetektor CT-Scanner und zugehörige 3D-Rekonstruktion zur Befundauswertung genutzt werden. Die größten aktuellen Multizenterstudien lieferten jedoch widersprüchliche Ergebnisse für die Detektion von Polypen (Pickhardt 2003, Cotton 2004, Rockey 2005) und aufgrund dieser äußerst kontroversen Daten herrscht derzeit noch kein Konsens über die Rolle der CT-Kolonographie für eine asymptomatische Screeningpopulation. Die Variabilität der Ergebnisse wird verschiedenen Scanning- und Bildinterpretationstechniken (2D versus 3D) sowie der Patientenvorbereitung zugeschrieben (Ferrucci 2005). Unterschiede in Kollimation, Tischvorschub pro Rotation (englisch „pitch“), und 3D-Software beeinflussen ebenso die Ergebnisse der CTC (Mang 2005, Taylor 2003).

Kim et al. berichten in ihrer Studie von 2007 mit 2 Vergleichsgruppen (je 3120 und 3163 Patienten) von gleichwertigen Ergebnissen für CTC und OC bei der Detektion von Läsionen mit fortgeschrittener Histologie und befürworten den Einsatz der CTC beim Screening für KRK. Im Falle der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aktueller Studien könnte die CTC als ernst zu nehmende Alternative zur optischen Koloskopie beim Screening für das kolorektale Karzinom gelten.

Die Kapazitäten in den Industrienationen sind zu gering, um die OC bei steigenden Teilnahmeraten an Screeningprogrammen als alleinige Screeningmethode einzusetzen.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde eine asymptomatische Patientenpopulation mit durchschnittlichem Erkrankungsrisiko untersucht. Die meisten bisherigen Studien schlossen symptomatische und Patienten höheren Risikos (Polypen in der Vorgeschichte) in ihre Untersuchungen ein (Cotton 2004, Rockey 2005, Yee 2001, Iannaccone 2003, Johnson 2003,). Dies erhöht die Prävalenz von Läsionen (Halligan 2005), und eine niedrige Prävalenz von Läsionen verringert wahrscheinlich die Sensitivität (Johnson 2003). Auch die Größe der zu erwartenden Läsionen unterscheidet sich in einem asymptomatischen und einem symptomatischen Patientenkollektiv (Johnson 2003).

Um optimale Voraussetzungen für die Detektion großer sowie auch kleiner Polypen zu gewährleisten, wurden verschiedene Protokolle zur Darmvorbereitung getestet. Die Veränderung der Patientenvorbereitung hin zu einem Natriummonophosphat-basierten „dry prep“ Protokoll, wie in anderen Studien verwendet (Macari 2002, Pickhardt 2003, Cotton 2004), reduziert signifikant das Vorkommen von residualer Flüssigkeit (Macari 2001). In Absprache mit dem gastroenterologischen Institut verwendeten wir in unserer Studie das Standardprotokoll der Medizinischen Klinik II Großhadern und erzielten damit beste Ergebnisse bei der Vorbereitung und Befundung für CTC und OC. Zusätzlich kam zu Markierung von Flüssigkeitsresten („fluid tagging“) jodhaltiges Kontrastmittel zum Einsatz (Solutrast oder Imeron 300).

Pickhardt et al. verabreichten in ihrer Studie zur Darmvorbereitung zusätzlich Barium und orales Kontrastmittel zur Markierung von Stuhlresten („fecal tagging“), was zu sehr guten Ergebnissen führte. Subtraktionsalgorithmen wurden dazu genutzt, markierte Stuhlreste digital zu entfernen.

In der vorliegenden Studie wurde jodhaltiges Kontrastmittel verwendet, da Barium zu Beschlägen auf der Darmwand führt und somit die Sicht bei der Koloskopie erschwert.

Während in den ersten CTC Studien ein- oder vierzeilige CT-Geräte verwendet wurden, verfügen die meisten Institute heute über acht- und 16-zeilige CT-Scanner. In der hier beschriebenen Studie wurde für die Untersuchung ein hochmoderner 64-zeiliger CT-Scanner verwendet. Daten bisheriger Studien zeigen, dass Multidetektor CT-Scanner verlässlicher bei der Detektion kleiner Läsionen sind als einzeilige Scanner (van Dam 2004). Hardware und Software sind zudem in den letzten fünf Jahren entscheidend weiterentwickelt worden. Durch Phantomuntersuchungen (siehe III.11./V.1.) konnten wir zeigen, dass sich beim Vergleich des 16-zeiligen mit dem 64-zeiligen CT-Scanner Bildqualität und Auflösung erheblich verbessern. Bei Verwendung eines 64-zeiligen CT-Scanners mit einer Kollimation von 0,6 mm ist die zu erwartende Strahlenbelastung für den Patienten höher als bei einer Untersuchung mit bisherigen vier, acht oder 16-zeiligen CT-Scannern. Standard CTC-Techniken führen zu einer effektiven Strahlendosis von bis zu 12 mSv (Brenner et al. 2005; Macari et al. 2002). Es wird angenommen, dass dies zu einem Anstieg der strahleninduzierten Karzinome führt, obwohl das tatsächliche Risiko nicht bestimmt werden kann (Brenner et al. 2005). Die Strahlendosis sollte vor allem bei Screeninguntersuchungen so niedrig wie möglich gehalten werden. Wiederholte und unnötige Untersuchungen, wie im „CT Colonography Reporting and Data System (C-RADS)“ empfohlen, sollten vermieden werden. Durch die Verwendung von Niedrigdosisprotokollen und der neuesten Dosismodulationsprogramme, welche die Strahlendosis der Anatomie des Patienten anpassen, waren wir in der Lage, die mittlere Strahlendosis für die gesamte Untersuchung auf 4,5 mSv zu senken. Iannaccone et al. berichten in ihrer Studie zum Vergleich von CTC und OC mit 158 untersuchten Patienten von effektiven Strahlendosen für eine komplette CT-Untersuchung von 1,8 mSv für Männer und 2,4 mSv für Frauen. Verwendet wurde hier ein vierzeiliger CT-Scanner mit einer Kollimation von 2,5 mm bei einer Röhrenspannung von 140 kV und einem Röhrenstromzeitprodukt von 10 mAs ohne Dosismodulation.

Unsere CT-Scannerkonfiguration liefert dabei noch eine ausreichende Bildqualität um außerhalb des Kolons gelegene abdominelle Nebenbefunde zu beurteilen.

Zur Auswertung der Datensätze wurde in den meisten Studien primär die 2D-Rekonstruktion herangezogen und die 3D-Rekonstruktion zur Problemlösung verwendet (Yee 2001, Rockety 2005, Iannaccone 2003, Cotton 2004). Pickhardt et al. erzielten durch primäre Befundung mittels 3D endoluminaler Rekonstruktion sehr gute Ergebnisse. Zwei Konsensstudien verglichen die unterschiedlichen Interpretationsstrategien miteinander.

Neri et al. berichten über identische Sensitivitäten und Spezifitäten beim Vergleich von drei verschiedenen Methoden zur Interpretation von CTC-Datensätzen. Verglichen wurden primäre 2D, manuelle 3D und 3D-Interpretation mit automatisch generiertem Flugpfad. Ein signifikanter Zeitunterschied fand sich bei Verwendung der „manuellen“ 3D-Interpretation als primäre Methode zur Dateninterpretation (Neri et al. 2006).

Auch van Gelder et al. fanden in Ihrer Vergleichsstudie keinen signifikanten Unterschied bei der Detektion von mittleren und großen Polypen beim Vergleich von primärer 2D mit 3D-Interpretation und schlossen daraus, dass die Methode der Interpretation wahrscheinlich nicht der Grund für die inkonsistenten Ergebnisse der großen Studien ist (van Gelder et al. 2006).

Diese Daten bestätigen sich durch die Studie von Carrascosa et al. 2007, die sogar eine Halbierung der Befundungszeit durch eine neue Visualisierungsmethode, die das Kolon ähnlich einem pathologischen Präparat auffaltet („colon dissection visualization technique“), erreichten (15 +/- 3 min für konventionelle axial und endoluminale Befundung versus 8 +/- 2 min für die colon dissection visualization technique (Carrascosa et al. 2007).

In der vorliegenden Arbeit wurde zur primären Befundung die 3D-Rekonstruktion genutzt. Obwohl sich dadurch die Befundungszeit verlängert (Taylor et al 2006), wird vermutet, dass die Genauigkeit bei der Detektion von Polypen steigt. In Kombination mit extensiver Darmvorbereitung, „fluid tagging“, CO₂-Insufflation und Interpretation der 3D-Rekonstruktion erzielten wir die besten Ergebnisse.

Zur Interpretation sollte immer eine Kombination aus 2D axialer, MPR und 3D-Rekonstruktion herangezogen werden. Die Methode der primären 3D-Interpretation findet zunehmend Anwendung, was eine klare Verschiebung zu den Ergebnissen des letzten Konsenspapers von Barish et al. darstellt (Taylor et al. 2006).

Wie bereits erwähnt wurde die unterschiedliche Erfahrung der Radiologen bei der Auswertung der CTC Befunde und ihr Effekt auf das Ergebnis untersucht.

In allen aktuellen Studien zum Vergleich der CTC mit der OC für die Detektion von Polypen (Yee 2001, Rockey 2005, Iannaccone 2003, Cotton 2004, Pickhardt 2003, Johnson 2003) wurde der CTC-Befund von verschiedenen Radiologen erhoben. Bei Unsicherheit im Falle mehrerer Befunder wurde ein Konsens erzielt. Johnson et al. (2003) berichten in ihrer Studie mit 158 Patienten über deutliche Variabilität zwischen drei Befundern. Bei der Detektion von Polypen der Größe 6-9 mm erreichten diese Sensitivitäten zwischen 35% und 57%, für Polypen ≥ 10 mm zwischen 34% und 73%. Zwei Konsensstudien kamen zu dem Schluss, dass Erfahrung eine große Rolle spielt und ein Minimum von 50 Fällen als Training vorausgesetzt werden soll (Taylor et al. 2006; Barish et al. 2005). Um die Varianz der Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher Erfahrung der Radiologen zu minimieren, wurden in der hier vorliegenden Studie nahezu alle Datensätze von demselben Radiologen interpretiert. Dieser hatte bereits vor Beginn der Studie mehr als 500 Untersuchungen ausgewertet.

Zu diesem Zeitpunkt gibt es keinen Konsens bezüglich einer optimalen Screeninguntersuchung und keine offizielle Empfehlung für den Einsatz der CTC (Rex 2007).

Stuhltest liefern vielversprechende Ergebnisse, sind jedoch nicht sensitiv genug für die Detektion für Polypen (Winawer et al. 1997).

Die Sigmoidoskopie erzielt gute Ergebnisse für die Detektion von Polypen, jedoch ist sie als Screeningmethode nicht akzeptabel. Alle proximal des Kolon sigmoideum beziehungsweise distalen Kolon descendens lokalisierten Polypen werden mit dieser Methode übersehen (Podolsky 2000).

Es ist erwiesen, dass Screening von asymptomatischen Erwachsenen mittels FOBT oder Sigmoidoskopie die Mortalität am kolorektalen Karzinom senken kann (Lieberman et al. 200; Selby et al. 1992; Newcomb et al. 1992). Mehrere Studien haben die Kombination von Sigmoidoskopie und FOBT untersucht und herausgefunden, dass dies in einer erhöhten Sensitivität für fortgeschrittene Neoplasien des Kolons resultierte (Winawer et al. 1993; Lieberman et al. 2001; Rasmussen et al. 1999).

In unserer Studie betrug die Sensitivität der Sigmoidoskopie für fortgeschrittene Adenome 83,3%, was den Ergebnissen der vorher genannten Studien entspricht. Der FOBT entdeckte 20% der fortgeschrittenen Adenome und die Kombination von SC und FOBT führte nur zu einem Anstieg der Detektionsrate für große Adenome, aber nicht der fortgeschrittenen Adenome. Immunochemische FIT-Tests detektieren humanes Hämoglobin im Stuhl und hatten in Untersuchungen höhere Sensitivitäten für fortgeschrittene Neoplasien des Kolons als der auf Guaiac-Färbung basierende FOBT (Guittet et al. 2007; Smith et al. 2006). Der FIT identifizierte in der vorliegenden Studie 32% der Patienten mit fortgeschrittenen Adenomen und 33,3% der Patienten mit großen Adenomen. Die Kombination aus FIT und Sigmoidoskopie führte nur zu einem geringen Anstieg der Detektionsrate. Die Ergebnisse des FOBT beruhten auf drei konsekutiven Testkarten, während der FIT nur einmalig durchgeführt wurde, was möglicherweise zur Unterschätzung der Sensitivität des FIT im Vergleich zum FOBT führte.

Die CTC ist zurzeit die vielversprechendste Screening-Methode und mehrere Studien berichten über hohe Sensitivitäten für Adenome (Kim et al. 2007; Pickhardt et al. 2003). Andere Studien hingegen bestätigten diese guten Ergebnisse nicht (Cotton et al. 2004; Rockey et al. 2005). Mögliche Ursachen hierfür waren die Art des verwendeten CT-Scanners, das Fehlen von 3D-Software zur Auswertung der Datensätze und ungenügendes Training der Radiologen. Wir verwendeten einen 64-zeiligen MDCT-Scanner, der isotrope Auflösung und 3D endoluminale Interpretation mittels einer hierfür entwickelten Befundungs-workstation ermöglicht. Die Rekonstruktion von 0,75 mm dicken Schichten führt, verglichen mit den derzeit in anderen Studien publizierten Bildern, zu einer höheren räumlichen Auflösung. Dies ist wahrscheinlich einer der Gründe für die hohe Sensitivität für fortgeschrittene Adenome und Adenome ≥ 6 mm. Außerdem gelang die Detektion der Mehrheit der fortgeschrittenen Adenome < 10 mm in unserer Studie, was möglicherweise an der kleinen Anzahl an fortgeschrittenen Adenomen in dieser Größenkategorie liegt.

Neben der Identifikation aller Patienten mit fortgeschrittener Neoplasie des Kolons sollte ein idealer Screening-Test für das kolorektale Karzinom alle nicht betroffenen Personen zuverlässig herausfiltern.

Während die Koloskopie und CT-Kolonoskopie hohe positive und negativ prädiktive Werte für Patienten mit mittleren und großen Adenomen erzielen, waren die positiv prädiktiven Werte überraschend niedrig in der Gruppe der Patienten mit fortgeschrittener Neoplasie des Kolons (Tabelle 3). Die positiv prädiktiven Werte der Koloskopie und CT-Kolonographie in dieser Gruppe waren nur 16% und 14,7%. Die Mehrheit der entdeckten Läsionen war nicht fortgeschritten, auf der anderen Seite wurde die Mehrheit der fortgeschrittenen Läsionen entdeckt.

Die verschiedenen Histologien können sowohl durch die CT-Kolonographie als auch die optischen Koloskopie nicht unterschieden werden. Aus diesem Grund können auch hyperplastische Polypen in der statistischen Auswertung nicht ignoriert werden. In unserem Patientenkollektiv waren 19 von 60 mittleren Polypen und sieben von 40 großen Polypen nichtadenomatös. 264 kleine hyperplastische Polypen wurden entdeckt. Trotzdem war die Detektionsrate der CTC für Adenome (155/221, 70,1%) höher als die für hyperplastische Polypen (137/290, 47,2%). Dieses Ergebnis stützt die These, dass hyperplastische Polypen durch die Kolondistension komprimiert und abgeflacht werden. Sie sind verformbarer als Adenome und können sich dadurch bei Erhöhung des intraluminalen Druckes durch die CO₂ Insufflation der Darmwand anlegen.

Die in der hier vorliegenden Studie erzielten Detektionsrate der CTC für Adenome ≥ 6 mm sind vielversprechend. Einige unizentrische Studien, die zwischen 1999 und 2003 durchgeführt wurden, zeigten Sensitivitäten von 70-89 % für mittlere Polypen (6-9 mm) und 91-100 % für große Polypen (≥ 10 mm) (Fenlon 1999, Yee 2001, Macari 2002, Iannacone 2003). Pickhardt et al. zeigten in ihrer Multicenter-Studie mit 1233 Patienten 2003 eine Sensitivität bei der Detektion von Adenomen ≥ 10 mm von 92,2 %. Eigene Ergebnisse erbrachten vergleichbare Werte von jeweils 90,2 % Sensitivität für Adenome ≥ 6 mm und 93,9% für Adenome ≥ 10 mm.

Die patientenbezogene Sensitivität für mittlere (6-9 mm) und große (≥ 10 mm) Adenome liegt in der hier vorliegenden Studie bei 93,7% (82,8-98,7%, 95% CI) und 92,6% (75,7-99,1%, 95% CI). Von allen untersuchten Patienten wurden ohne Berücksichtigung der Polypengröße und Unterscheidung der Histologie 77,2% (152/197, 70,7-82,8%, 95% CI) als richtig positiv erkannt.

Das angestrebte Ziel der CTC ist es, eine hohe Sensitivität sowie Spezifität zu erzielen, um unnötige koloskopische Untersuchungen zu vermeiden, wenn die CTC als alleinige Screeningmethode eingesetzt wird. Eine Spezifität von 47,4% deutet jedoch an, dass die Zuverlässigkeit bei der Identifikation gesunder Patienten gesteigert werden kann. Als Gründe für falsch positive und falsch negative Befunde wurden retrospektiv residueller Stuhl und Flüssigkeit sowie schlecht distendierte Kolonsegmente eruiert. In den meisten Fällen konnte jedoch die gesamte Mucosa visualisiert werden, da der Flüssigkeitsspiegel mit Jod markiert ist und seine Position ändert, je nachdem ob der Patient sich in Bauch- oder Rückenlage befindet. Schlechte Darmvorbereitung beeinträchtigt vor allem die Detektion kleiner Polypen.

Die klinische Relevanz von Polypen ≤ 5 mm ist nicht ausreichend geklärt und wird von vielen Autoren diskutiert (Aldridge 2001, Macari 2004). Die größte Kontroverse besteht bei kleinen und mittleren Polypen der Größe 1-9 mm (Butterly et al. 2006). Mindestens 20-30% der asymptomatischen Population mit durchschnittlichem Risiko und einem Alter über 50 Jahre haben adenomatöse Polypen (Zauber et al. 1997). Die Mehrheit dieser Polypen ist kleiner als 10 mm. Unsicherheit besteht über die Wahrscheinlichkeit fortgeschrittener Histologien kleiner Adenome und ihrer Entwicklung zum kolorektalen Karzinom. Die Diskussion über die Relevanz kleiner und mittlerer Adenome, die bei Screeninguntersuchungen entdeckt werden, hat wichtige Auswirkungen auf ihre Dokumentation und Nachsorge („follow-up“). Ein kürzlich veröffentlichter Konsensvorschlag des „CT Colonography Reporting and Data System (C-RADS)“ für die Dokumentation der CTC-Ergebnisse beinhaltet unter anderem, dass Polypen 5 mm oder kleiner nicht dokumentiert werden müssen (Zalis et al. 2005). Patienten mit 2 oder weniger Polypen < 10 mm sollen nach 3 Jahren erneut per CTC kontrolliert und nicht direkt koloskopiert und polypektomiert werden.

Pickhardt et al. untersuchten in einer Studie die Kosteneffizienz verschiedener Screeningmethoden. Dabei war die CTC bei Betrachtung der Kosten die günstigste Methode. Voraussetzung hierfür ist jedoch, dass Läsionen ≤ 5 mm nicht dokumentiert und weiter abgeklärt werden.

Sie kamen zu dem Schluss, dass die durch die Entfernung kleiner Läsionen entstehende ungerechtfertigte Kostenbelastung und mögliche Komplikationen in keiner Relation zum minimalen Gewinn an klinischer Effizienz stehen (Pickhardt et al. 2007). Die Kostenübernahme für diese Untersuchung ist in Deutschland noch unklar. Während in Teilen der USA die CT-Kolonographie bereits von Krankenversicherungsträgern übernommen wird, muss in Deutschland derzeit dazu eine klare Indikation bestehen (Pickhardt et al. 2007).

Derzeit wird die Durchführung der Koloskopie bei einem großen Polypen oder mehr als drei kleineren Polypen empfohlen (Zalis et al. 2005). Da Polypen der Größe 1-9 mm in einem relativ hohen Prozentsatz histologisch fortgeschritten sein können, wird dies einer Studie von Butterly et al. zufolge als problematisch angesehen (Butterly et al. 2006). Die Inzidenz und Mortalität des kolorektalen Karzinomes würde, verglichen mit der Prävention durch die Koloskopie als primäre Screeningmethode, ansteigen (Hur et al. 2007).

Nach derzeitiger Studienlage werden Polypen > 5 mm (Aldridge et al. 2001; Macari et al. 2004) beziehungsweise > 8 mm (Pickhardt et al. 2003) als klinisch relevant erachtet. Experten aus zwei Konsensstudien stimmen darin überein, dass es eine Grenze für Polypen und ihre klinische Relevanz gibt. Konsens besteht darüber, dass Polypen ≤ 5 mm wegen der geringen Wahrscheinlichkeit der malignen Entartung nicht oder nur zur Zwecken der Nachbeobachtung dokumentiert werden müssen (Barish et al. 2005, Taylor et al. 2006).

Unsere Forschungsgruppe ermittelte eine geringe Sensitivität der CTC für Polypen ≤ 5 mm (59.2% für Adenome ≤ 5). Daraus erklärt sich die vergleichsweise geringe Sensitivität von 57,1% (292/511; 95% CI, 52,7-61,5%) für Polypen insgesamt. Läsionen ≤ 5 mm wurden von uns in diese Berechnung einbezogen. Ein ähnliches Ergebnis erbrachten die Studien von Yee und Iannaccone et al., die Sensitivitäten für Polypen ≤ 5 mm von 59,1 % und 51,3% erzielten. Pickhardt et al. und Kim et al. beziehen jedoch aufgrund der Annahme, kleine Polypen seien nicht klinisch relevant, diese nicht in die Berechnung der Sensitivität ein (Pickhardt et al. 2003, Kim et al. 2007).

Bei der Detektion klinisch relevanter Polypen wurden in unserer Studie sehr gute Ergebnisse erzielt. Sensitivitäten von 91,3% für Adenome ≥ 6 mm und 92% für Polypen ≥ 10 mm versprechen eine sichere Detektion. Diese Ergebnisse lassen sich nur mit extensiver Darmvorbereitung und dem Einsatz eines modernen CT-Scanners mit der dünnsten Kollimation erzielen.

Zusammenfassend ist nach Kenntnis der Literatur zu empfehlen, dass Stuhltests nur angewandt werden sollen, wenn die komplette Koloskopie abgelehnt wird. In diesem Fall sollte ebenfalls eine Sigmoidoskopie durchgeführt werden. Nachdem die CTC vergleichbare Ergebnisse zur OC liefert, ist sie eine Alternative für Patienten, die eine Koloskopie als primäre Screeninguntersuchung ablehnen. Die Empfehlungen der C-RADS in Bezug auf die Strahlenbelastung werden redundant, sofern die CTC mit den höchsten Standards betreffend räumliche Auflösung und geringer Strahlendosis durchgeführt wird. Das primäre Ziel des Screenings für kolorektales Karzinom ist die Detektion und Entfernung aller fortgeschrittenen Läsionen bei gleichzeitiger Minimierung der Morbidität des Patienten.

Die guten Ergebnisse dieser Studie unterstreichen die großen Fortschritte in der Entwicklung der CTC. Hochmoderne Technik, ein der CTC angepasstes Vorbereitungsprotokoll und Erfahrung der Radiologen sind wichtige Parameter für die Verlässlichkeit dieser Methode beim Screening für KKK.

VII. Schlussfolgerung und Ausblick

Die Zukunft der CT-Kolonographie

Die CT-Kolonographie erzielt bereits sehr gute und mit der optischen Koloskopie vergleichbare Ergebnisse bei der Detektion klinisch relevanter Läsionen.

Einer der Bereiche der CT-Kolonographie, in dem permanente Forschung zu vielversprechenden Ergebnissen führt, ist die Darmvorbereitung. Befundungswerkstations erlauben bereits heute die digitale Subtraktion von residuellem, mit Kontrastmittel markiertem Stuhl. Dies ermöglicht eine deutlich reduzierte Darmvorbereitung, ist allerdings mit der Einschränkung behaftet, dass bei positivem Befund keine unmittelbar anschließende Koloskopie erfolgen kann. Grundsätzlich wird durch Reduktion der Vorbereitung die Akzeptanz der CTC als Screeninguntersuchung steigen.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist das Training der Radiologen. Ein Minimum von 50 kolonoskopisch korrelierten Datensätzen wurden als Training vorgeschlagen (Taylor et al. 2006; Barish et al. 2005), bevor die CTC in einem klinischen Rahmen interpretiert wird. Aktuelle Arbeiten belegen, dass der Trainingseffekt individuell sehr variabel ist und dass hohe Befundungsgenauigkeit nach einer geringen Anzahl von befundeten Fällen nicht angenommen werden kann (Taylor et al. 2004). Darüber hinaus müssen Auswertungsstrategien und Standards entwickelt werden, um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten.

Befundungsdifferenzen zwischen erfahrenen Radiologen und das große Datenvolumen haben das Interesse an Computer-unterstützten Diagnosetechnologien (englisch „Computer-aided diagnosis“, CAD) geweckt. Kontinuierliche Fortschritte der Computertechnologie machen den Gebrauch von CAD-Algorithmen mehr und mehr praktikabel. Im Normalfall werden diese Algorithmen als Zweitbefunder zum Radiologen eingesetzt. Nachdem CAD bereits erfolgreich im Bereich der Mammographie und zur Detektion von Lungenherden genutzt wurde, wird die Sensitivität solcher Programme bei der Detektion von Polypen im Falle der CTC immer höher.

Im Wesentlichen basieren die CAD-Algorithmen auf drei Stufen: Extraktion des Kolons aus dem Datenvolumen, Detektion potenzieller Polypen und Reduktion von falsch positiven Befunden.

Modernste Software-Entwicklungen tragen dazu bei, hinter Haustren verborgene Areale, welche bei der endoluminalen Befundung vom Radiologen nicht erfasst werden, sichtbar zu machen. Diese Algorithmen garantieren eine komplette Evaluation der Kolonmucosa. Unsere klinische Erfahrung zeigt, dass so die Visualisierung von über 99 % der Mucosa erreicht werden kann.

Um die gesamte Mucosa zu evaluieren ohne einen endoluminalen Flug durch das Kolon in zwei Richtungen durchführen zu müssen, werden neue Visualisierungsmöglichkeiten entwickelt. Zum Beispiel wird hierbei versucht, das Kolon zu entfalten oder anterograde und retrograde Sicht gleichzeitig zu betrachten. Obwohl diese Ansätze vielversprechend erscheinen, zeigten erste Ergebnisse keine Reduktion der Befundungszeit (Hoppe et al. 2004). Ein weiteres Hindernis, welches durch diese Form der Visualisierung auftritt, ist die Verzerrung der geometrischen Formen (Johnson et al. 2006).

Vorausgehende Untersuchungen sowie die Ergebnisse der „Münchener Darmkrebs-Vorsorgestudie“ zeigen vielversprechende Sensitivitäten von über 90% bei der Detektion von klinisch relevanten Polypen > 6 mm (Bogoni et al. 2005; Yoshida et al. 2005). Die aktuell herausgegebene Leitlinie zum Screening für das kolorektale Karzinom der AGA („American Cancer Society“, „US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer“ und des „American College of Radiology“) empfiehlt erstmalig den Einsatz der CT-Kolonographie als Screeninguntersuchung. Asymptomatische Patienten über 50 Jahre sollten alle 5 Jahre mittels CTC untersucht werden. Im Falle eines oder mehrerer Polypen > 6 mm muss eine Koloskopie durchgeführt werden (Levin et al. 2008).

Die CT-Kolonographie wird in Zukunft eine zunehmend wichtigere Rolle im Screening für das kolorektale Karzinom spielen. Sie erlaubt eine nichtinvasive Untersuchung des gesamten Kolons ohne die Notwendigkeit der Sedierung und ohne Perforationsrisiko. Fortschritte in CT-Protokollen, Möglichkeiten zur Markierung von Stuhl- und Flüssigkeitsresten, verschiedene Interpretationsstrategien und CAD-Software werden dazu beitragen, die Technik als zuverlässige Methode zur Untersuchung des gesamten Kolons zu etablieren.

VIII. Tabellen

Tabelle 1. Verteilung der Adenome und Nicht-Adenome im Colon bei 307 asymptomatischen Individuen.

		<i>Polypengröße</i>			
		<6 mm	6-9 mm	>9 mm	alle
Rektum					
	Adenome	5	4	5	14
	Nicht-Adenome	84	6	1	91
Sigma					
	Adenome	33	16	15	64
	Nicht-Adenome	78	1	0	79
Colon Descendens					
	Adenome	24	6	4	34
	Nicht-Adenome	26	2	0	28
Colon Transversum					
	Adenome	22	4	4	30
	Nicht-Adenome	36	3	1	40
Colon Ascendens					
	Adenome	41	9	2	52
	Nicht-Adenome	23	2	1	26
Zökum					
	Adenome	22	2	3	27
	Nicht-Adenome	24	1	1	26
Alle Segmente					
	Adenome	147	41	33	221
	Nicht-Adenome	271	15	4	290

Tabelle 2. Eigenschaften der Patienten mit Adenomen ≥ 10 mm und Läsionen mit fortgeschrittener Neoplasie

Pt No	lesion no	sex	age	site	Size [mm]	histology	dysplasia	OC	CTC	FS	FIT	FOBT
1		M	61	Sigmoid colon	14	villous	low	+	+	+	28	+
2		F	73	Ascending colon	22	villous	low	+	+	-	<14	-
3		M	66	Sigmoid colon	13	villous	low	+	+	+	<14	-
				Transverse colon	5	Villous	low	+	+	-		
				Cecum	4	villous	low	+	+	-		
4		M	68	Cecum	16	tubular	low	+	+	-	<14	-
5		M	73	Sigmoid colon	10	villous	low	+	+	+	61	+
				Rectum	7	villous	low	+	+	+		
6		M	67	Rectum	12	villous	low	+	+	+	<14	-
7		M	68	Descending colon	11	tubular	high	+	+	-	<14	-
8	1	F	74	Cecum	13	villous	low	+	+	-		
	2			Transverse colon	38	villous	low	+	+	-		
	3			Transverse colon	12	tubular	low	+	+	-		
	4			Transverse colon	8	villous	low	+	+	-		
	5			Sigmoid colon	17	villous	low	+	+	+		
9	1	M	68	Sigmoid colon	10	tubular	low	+	+	+	<14	-
	2			Sigmoid colon	11	villous	low	+	+	+		
10	1	F	63	Ascending colon	4	villous	low	+	-	-	50	-
	2			Descending colon	11	tubular	low	+	+	-		
	3			Sigmoid colon	14	tubular	low	+	+	+		
11		M	73	Sigmoid colon	11	tubular	low	+	+	+	<14	-
12	1	M	66	Ascending colon	11	tubular	low	+	+	-	<14	-
	2			Rectum	15	tubular	low	+	+	+		
	3			Rectum	12	villous	low	+	+	+		
13		M	64	Sigmoid colon	16	villous	low	+	-	+		
14		M	57	Sigmoid colon	22	villous	high	+	+	+	96	+

Tabelle 2. Eigenschaften der Patienten mit Adenomen ≥ 10 mm und Läsionen mit fortgeschrittener Neoplasie

15	1	F	56	Sigmoid colon	13	tubular	low	+	+	+	132	-
	2			Sigmoid colon	7	tubular	high	+	+	+		
16		M	56	Rectum	15	villous	low	+	+	+	<14	-
17		M	70	Transverse colon	57	carcinoma	low	+	+	-	>765	+
18		M	61	Transverse colon	18	tubular	low	+	+	-		
19		F	58	Sigmoid colon	13	tubular	low	+	+	+	<14	-
20	1	M	53	Sigmoid colon	11	villous	low	+	+	+		
	2			Sigmoid colon	14	villous	low	+	+	+		
21		M	55	Cecum	12	tubular	low	+	+	-	<14	-
22		M	69	Rectum	13	tubular	low	+	+	+	>765	-
23		F	69	Sigmoid colon	12	tubular	low	+	+	+	<14	-
24		M	51	Descending colon	13	tubular	low	+	+	-	<14	+
25		F	63	Descending colon	10	serrated	low	+	-	-	<14	-
26		M	67	Descending colon	8	villous	low	+	+	-		-
27	1	F	64	Descending colon	5	tubular	high	+	+	-	248	-
	2			Rectum	8	villous	low	+	+	+		
	3			Sigmoid colon	4	villous	low	+	+	+		
28		F	69	Sigmoid colon	5	villous	low	+	+	+	<14	-
29		F	70	Sigmoid colon	5	serrated	low	+	+	+	<14	-
30		M	55	Sigmoid colon	8	villous	low	+	+	+	<14	

Tabelle 3. Ergebnisse der Tests für die Detektion von Adenomen bei 307 asymptomatischen Individuen. Patientenbezogene Analyse.

		Alle Größen	>6mm	>9mm	Fortgeschrittene Neoplasien
	no./total no. (% [95%CI])	no./total no. (% [95%CI])	no./total no. (% [95%CI])	no./total no. (% [95%CI])	no./total no. (% [95%CI])
OC	Sens	110 / 113 (97.3 [92.4-99.4])	45 / 46 (97.8 [88.5-99.9])	25 / 25 (100.0 [86.3-100.0])	30 / 30 (100 [88.4-100])
	Spec	116 / 194 (59.8 [52.5-66.8])	250 / 261 (95.8 [92.6-97.9])	278 / 282 (98.6 [96.4-99.6])	119 / 277 (43.0 [37.1-49])
	PPV	110 / 188 (58.5 [51.1-65.6])	45 / 56 (80.4 [67.6-89.8])	25 / 29 (86.2 [68.3-96.1])	30 / 188 (16.0 [11.0-22.0])
	NPV	116 / 119 (97.5 [92.8-99.5])	250 / 251 (99.6 [97.8-100])	278 / 278 (100.0 [98.7-100.0])	119 / 119 (100 [96.9-100])
SC	Sens	81 / 113 (71.7 [62.4-79.8])	31 / 46 (67.4 [52.0-80.5])	17 / 25 (68.0 [46.5-85.1])	25 / 30 (83.3 [65.3-94.4])
	Spec	138 / 194 (71.1 [64.2-77.4])	258 / 261 (98.9 [96.7-99.8])	281 / 282 (99.6 [98.0-100.0])	165 / 277 (59.6 [53.5-65.4])
	PPV	81 / 137 (59.1 [50.4-67.4])	31 / 34 (91.2 [76.3-98.1])	17 / 18 (94.4 [72.7-99.9])	25 / 137 (18.2 [12.2-25.7])
	NPV	138 / 170 (81.2 [74.5-86.8])	258 / 273 (94.5 [91.1-96.9])	281 / 289 (97.2 [94.6-98.8])	165 / 170 (97.1 [93.3-99])
CTC	Sens	95 / 113 (84.1 [76.0-90.3])	42 / 46 (91.3 [79.2-97.6])	23 / 25 (92.0 [74.0-99.0])	29 / 30 (96.7 [82.8-99.9])
	Spec	92 / 194 (47.4 [40.2-54.7])	243 / 261 (93.1 [89.3-95.9])	276 / 282 (97.9 [95.4-99.2])	109 / 277 (39.4 [33.6-45.4])
	PPV	95 / 197 (48.2 [41.1-55.4])	42 / 60 (70.0 [56.8-81.2])	23 / 29 (79.3 [60.3-92.0])	29 / 197 (14.7 [10.1-20.5])
	NPV	92 / 110 (83.6 [75.4-90.0])	243 / 247 (98.4 [95.9-99.6])	276 / 278 (99.3 [97.4-99.0])	109 / 110 (99.1 [95.0-100])
FOBT	Sens	20 / 99 (20.2 [12.8-29.5])	7 / 40 (17.5 [7.3-32.8])	5 / 21 (23.8 [8.2-47.2])	5 / 25 (20.0 [6.8-40.7])
	Spec	166 / 177 (93.8 [89.2-96.9])	212 / 236 (89.8 [85.2-93.4])	229 / 255 (89.8 [85.4-93.2])	225 / 251 (89.6 [85.2-93.1])
	PPV	20 / 31 (64.5 [45.4-80.8])	7 / 31 (22.6 [9.6-41.1])	5 / 31 (16.1 [5.5-33.7])	5 / 31 (16.1 [5.5-33.7])
	NPV	166 / 245 (67.8 [61.5-73.6])	212 / 245 (86.5 [81.6-90.5])	229 / 245 (93.5 [89.6-96.2])	225 / 245 (91.8 [87.7-94.9])
FIT	Sens	25 / 102 (24.5 [16.5-34.0])	16 / 40 (40.0 [24.9-56.7])	7 / 21 (33.3 [14.6-57.0])	8 / 25 (32.0 [14.9-53.5])
	Spec	163 / 183 (89.1 [83.6-93.2])	216 / 245 (88.2 [83.4-91.9])	226 / 264 (85.6 [80.8-89.6])	223 / 260 (85.8 [80.9-89.8])
	PPV	25 / 45 (55.6 [40.0-70.4])	16 / 45 (35.6 [21.9-51.2])	7 / 45 (15.6 [6.5-29.5])	8 / 45 (17.8 [8.0-32.1])
	NPV	163 / 240 (67.9 [61.6-73.8])	216 / 240 (90.0 [85.5-93.5])	226 / 240 (94.2 [90.4-96.8])	223 / 240 (92.9 [88.9-95.8])
SC + FOBT	Sens	71 / 99 (71.7 [61.8-80.3])	28 / 40 (70.0 [53.5-83.4])	16 / 21 (76.2 [52.8-91.8])	20 / 25 (80.0 [59.3-93.2])
	Spec	120 / 177 (67.8 [60.4-74.6])	211 / 236 (89.4 [84.8-93.0])	228 / 255 (89.4 [85.0-92.9])	143 / 251 (57.0 [50.6-63.2])
	PPV	71 / 128 (55.5 [46.4-64.3])	28 / 53 (52.8 [38.6-66.7])	16 / 43 (37.2 [23.0-53.3])	20 / 128 (15.6 [9.8-23.1])
	NPV	120 / 148 (81.1 [73.8-87.0])	211 / 223 (94.6 [90.8-97.2])	228 / 233 (97.9 [95.1-99.3])	143 / 148 (96.6 [92.3-98.9])
SC + FIT	Sens	79 / 102 (77.5 [68.1-85.1])	32 / 40 (80.0 [64.4-90.9])	15 / 21 (71.4 [47.8-88.7])	21 / 25 (84.0 [63.9-95.5])
	Spec	119 / 183 (65.0 [57.6-71.9])	215 / 245 (87.8 [83.0-91.6])	225 / 264 (85.2 [80.4-89.3])	138 / 260 (53.1 [46.8-59.3])
	PPV	79 / 143 (55.2 [46.7-63.6])	32 / 62 (51.6 [38.6-64.5])	15 / 54 (27.8 [16.5-41.6])	21 / 143 (14.7 [9.3-21.6])
	NPV	119 / 142 (83.8 [76.7-89.4])	215 / 223 (96.4 [93.1-98.4])	225 / 231 (97.4 [94.4-99.0])	138 / 142 (97.2 [92.9-99.2])

Tabelle 4. Ergebnisse der OC und CTC für die Detektion von Adenomen. Polypenbezogene Analyse.

	All sizes	<6 mm	6-9 mm	>9 mm	advanced colonic neoplasia
	no./total no. (% [95%CI])	no./total no. (% [95%CI])	no./total no. (% [95%CI])	no./total no. (% [95%CI])	no./total no. (% [95%CI])
Sensitivity OC	212/221 (95.9 [92.4-98.1])	139/147 (94.6 [89.6-97.6])	38/41 (92.7 [80.1-98.5])	33/33 (100 [89.4-100])	45/46 (97.8 [88.5-99.9])
Sensitivity CTC	155/221 (70.1 [63.6-76.1])	87/147 (59.2 [50.8-67.2])	37/41 (90.2 [76.9-97.3])	31/33 (93.9 [79.8-99.3])	43/46 (93.5 [82.1-98.6])

IX. Anhang

IX.1. Rekrutierung – Anmeldeformular für Studienteilnehmer

Klinikum der Universität München

Institut für Klinische Radiologie – Großhadern

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser

Medizinische Klinik und Poliklinik II

Direktor: Prof. Dr. med. B. Göke

_____ **LMU**
Ludwig_____
Maximilians–
Universität____
München_____

Klinikum der Universität München • Institut für Klinische Radiologie – Großhadern
Marchioninistraße 15 • D-81377 München

„Münchener Darmkrebs-Vorsorgestudie“

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,

Darmkrebs ist eine der häufigsten krebsbedingten Erkrankungs- und Todesursachen. Aus vielen Untersuchungen ist bekannt, daß durch eine konsequente Vorsorge das Darmkrebsrisiko minimiert werden kann. Sowohl die Koloskopie als auch der Haemoccult-Test (Test auf verborgenes Blut im Stuhl) sind im Rahmen der Vorsorge ab dem 50. Lebensjahr Leistungen der gesetzlichen Krankenkassen. Andere, zum Teil bereits angebotene Verfahren sind wissenschaftlich nicht ausreichend untersucht und daher auch nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenkassen.

Wir führen am Klinikum Großhadern aktuell eine Studie zum Vergleich unterschiedlicher Darmkrebs-Vorsorgemethoden durch. Im Rahmen dieser

Studie wird die konventionelle Koloskopie, die aktuell das Standardverfahren ist, mit der sogenannten „Virtuellen Koloskopie“ und verschiedenen Blut- und Stuhltests verglichen. Nach der üblichen Vorbereitung für eine Darmspiegelung erfolgt in unserem Hause zunächst eine Computertomographie („Virtuelle Koloskopie“). Im Anschluß daran folgt die endoskopische Spiegelung des Darmes. Auf diese Weise können wir die Leistungsfähigkeit dieser beiden Methoden vergleichen. Mit den Blut- und Stuhlproben, die Sie vor den Untersuchungen abgeben, werden darüber hinausgehende Untersuchungen zur Darmkrebs-Früherkennung durchgeführt.

Wenn Sie Interesse an einer Teilnahme an dieser Studie haben, mindestens 50 Jahre alt sind, die letzte Darmspiegelung mindestens fünf Jahre zurückliegt und Sie keine bekannte Darmerkrankung haben, würden wir uns freuen, wenn Sie sich unter unten genannter Kontaktadresse postalisch, per Fax oder per e-Mail anmelden. Wir melden uns dann umgehend bei Ihnen wegen eines Untersuchungstermins.

Für Ihr Interesse an unserer Studie bedanken wir uns im Voraus,

Dr. A. Graser und PD Dr. F. Kolligs, Studienleiter

Bei weiteren Fragen oder zur Anmeldung wenden Sie sich bitte per Post, Fax (gerne unter Verwendung dieser Seite als Antwortvorlage) oder e-Mail an:

Dr. A. Graser
Institut für Klinische Radiologie
Klinikum der Universität München - Großhadern
Marchioninistrasse 15
81377 München
Fax 089 – 7095 8832
anno.graser@med.uni-muenchen.de

ANMELDUNG ZUR DARMKREBSSTUDIE :

Ich interessiere mich für eine Teilnahme an der „Münchner Darmkrebs-Vorsorgestudie“.

Name: _____

Geburtsdatum: _____

Anschrift:

Telefonnummer für Terminvergabe:

IX.2. Anschreiben zum Untersuchungstag

Klinikum der Universität München

Institut für Klinische Radiologie – Großhadern

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser

Medizinische Klinik II

Direktor: Prof. Dr. med. B. Göke

Marchioninistraße 15

D-81377 München

_____ **LMU**
Ludwig_____
Maximilians–
Universität____
München_____

Name

Strasse, Hausnummer

PLZ, Wohnort

München, Datum

Ansprechpartner	Telefon	Telefax	E-Mail
Dr. A. Graser	089 – 7095 3620	089 – 70958832	anno.graser@med.uni-muenchen.de

Sehr geehrter,

hiermit bestätigen wir Ihren Termin für die Teilnahme an der „Münchner Darmkrebs-Vorsorgestudie“ im Klinikum Großhadern am +++++, **den +++++**. Wir bitten Sie, sich um **8.00 Uhr** in der **Patientenaufnahme der Medizinischen Klinik II** einzufinden (Würfel EF, Ebene 0; genauere Informationen siehe unten unter Punkt II.), da wir Sie um **8.15 Uhr** in der Klinischen Radiologie erwarten.

In diesem Schreiben finden Sie alle wichtigen Informationen, die Sie für die Teilnahme an der Studie benötigen. Sollten Sie nach der Lektüre noch Fragen haben, können Sie am Tag der Untersuchung selbstverständlich mit den verantwortlichen Studienleitern, Dr. A. Graser und PD Dr. F. Kolligs, sprechen. Benötigen Sie vorab eine Auskunft, erreichen Sie Dr. Graser und Dr. Kolligs über die Zentrale des Klinikums Großhadern unter Tel. 089 / 7095-0.

I. Zu Hause - wie bereite ich mich vor?

Die „Münchner Darmkrebs-Früherkennungsstudie“ beschäftigt sich mit der Früherkennung von Darmkrebs-Vorläufern, den sogenannten Polypen, im Dickdarm. Sowohl für die Virtuelle Koloskopie mittels Computertomographie als auch für die konventionelle Darmspiegelung sind wir dabei wesentlich auf einen gut gereinigten Darm angewiesen. Wir möchten Sie daher bitten, das beiliegende Faltblatt „Patienteninformation zur ambulanten Koloskopie“ sorgfältig durchzulesen. Bitte beachten Sie genau die Hinweise zur Ernährung in den Tagen vor der Untersuchung und die Beschreibung der Einnahme der abführenden Medikamente.

STUHLPROBEN

Diesem Informationspaket liegen zwei Stuhl-Probenröhrchen bei, in das Sie bitte eine Stuhlprobe abgeben. Wichtig – dies muß in den Tagen **vor** Beginn der Abführmaßnahmen erfolgen. Die Stuhlproben können problemlos bis zu zwei Wochen im Gefrierschrank gelagert werden. Das Probenröhrchen ist nach dem Verschließen vollkommen luftdicht. Desweiteren erhalten Sie von uns einen sogenannten Haemocult- Test, den Sie bitte ebenfalls an drei aufeinanderfolgenden Tagen vor dem Untersuchungstermin durchführen. Das Röhrchen und den Haemocult-Test bringen Sie bitte am Untersuchungstag in die Klinik mit.

Haemocult-Test: Mindestens 3 Tage vor der Untersuchung nach Anweisung

Stuhl-Probenröhrchen: Letzter Stuhlgang vor Beginn der Abführmaßnahmen, danach die Probe kühl und trocken lagern (das Probenröhrchen wird luftdicht verschlossen und in das zweite beiliegende Röhrchen eingelegt, welches dann im beiliegenden Beutel im Kühl- oder Gefrierschrank gelagert werden sollte).

AM VORTAG DER UNTERSUCHUNG

Frühstück: Bitte nur ein leichtes Frühstück. Keine Körner! Sie dürfen danach NICHTS MEHR ESSEN! Sie dürfen aber soviel Tee, Kaffee (ohne Milch), Mineralwasser, klare Fruchtsäfte, klare Brühe/Suppe zu sich nehmen, wie sie möchten.

12 Uhr – Prepacol Lösung trinken

14 Uhr – Prepacol Tabletten einnehmen, dazu viel trinken (Beipackzettel beachten)

Ab 17.30 Uhr – 3 Liter KleanPrep Abführlösung trinken (siehe beiliegende Anweisung und Beipackzettel). Trinken Sie diese drei Liter innerhalb von drei Stunden (1 Liter pro Stunde). Um den Geschmack aufzubessern, können Sie nach Belieben Brausetabletten, Zitronensaft oder klaren Apfelsaft zusetzen (z.B. Kleanprep:Apfelsaft = 4:1). Zusätzlich können Sie nach Belieben Tee, Kaffee, Wasser etc. (s.o.) trinken. Zum letzten der 3 l geben Sie bitte die Hälfte des Kontrastmittels „Solutrast 300“ dazu (=ca. 25 ml). Dies führt zu einer Markierung der Restflüssigkeit im Darm für die CT-Untersuchung. Wichtig: Bei bekannter Jodallergie oder Schilddrüsenüberfunktion dürfen Sie dieses Kontrastmittel nicht einnehmen. Bei Fragen wenden Sie sich an Ihren Hausarzt oder Dr. Kolligs/Dr. Graser im Klinikum Grosshadern.

3. AM UNTERSUCHUNGSTAG

Anstelle eines Frühstücks trinken Sie ca. 2,5 Stunden vor der Untersuchung, also um ca. 6:00 bis 6.30 Uhr morgens vor Abfahrt in die Klinik, 1 Liter KleanPrep Lösung, versetzt mit der anderen Hälfte des Kontrastmittels „Solutrast 300“ (=ca. 25 ml). Trinken Sie den Liter rasch, möglichst innerhalb einer Stunde. Schnellers Trinken hat einen besseren darmreinigenden Effekt. Wie gehabt dürfen Sie gerne andere klare Flüssigkeiten trinken (s.o.).

BEDENKEN SIE VOR DER ABFAHRT INS KLINIKUM: *Stuhlproben* einpacken, Studienaufklärung und Koloskopieaufklärung *unterschrieben* mitbringen, eine *Begleitperson* mitbringen oder das Abholen organisieren. Sie werden nach der Untersuchung aufgrund der verabreichten Schmerz- und Betäubungsmittel für etwa 12 Stunden nicht am Straßenverkehr teilnehmen dürfen.

II. Nach Ankunft im Klinikum Großhadern – wohin gehe ich?

Lassen Sie sich bitte als erstes in der **Medizinischen Poliklinik A** aufnehmen. Gehen Sie dazu auf der Ebene 0 (Patientenstraße) bis zum **Würfel EF** und biegen dort rechts ab zur **Anmeldung Medizinische Poliklinik A**. Sie müssen sich nicht in der allgemeinen Patientenaufnahme am Haupteingang aufnehmen lassen, sondern direkt bei der Medizinischen Poliklinik A. **Die Vorsorgekoloskopie ist eine Leistung, deren Kosten Ihr Versicherer trägt.** Lassen Sie sich deshalb bitte zur **VORSORGEUNTERSUCHUNG** aufnehmen. Dadurch entfällt die Praxisgebühr. Bringen Sie bitte in jedem Fall Ihre **Versicherungskarte** mit. Die Kosten für die CT-Untersuchung werden selbstverständlich nicht berechnet, ebenfalls nicht die Kosten für die experimentellen Blut- und Stuhltests. In der Aufnahme erhalten Sie Patientenetiketten und ein Aufnahmeblatt. **Es entstehen Ihnen also durch die Teilnahme an unserer Studie keinerlei Kosten.**

Begeben Sie sich dann bitte zur Abteilung **Röntgen B - Computertomographie**, die Sie beim **Würfel GH** auf der Ebene 0 finden. Dort melden Sie sich in der „Anmeldung Computertomographie“. Hierzu befinden sich an der Decke Wegweiser (Sie müssen beim Würfel GH rechts und danach wieder links abbiegen). Nachdem Sie sich gemeldet haben, wird Ihnen im Zuge der Aufklärung für die CT-Untersuchung eine Blutprobe entnommen, aus der die für die Darmspiegelung nötigen Blutgerinnungswerte gewonnen werden. Darüber hinaus entnehmen wir noch weitere Blutproben für die sogenannten molekularen Marker, weitere in der Entwicklung befindlichen Früherkennungstests. Hierzu wird Ihnen einmalig in einer Armvene eine Kanüle gelegt.

III. Im Klinikum – in welcher Reihenfolge werden die Untersuchungen durchgeführt und was muß ich beachten?

Nach dem Aufklärungsgespräch mit Ihrem Radiologen wird **zuerst** die **CT-Untersuchung** (Virtuelle Koloskopie) am hochmodernen 64-zeiligen Computertomographen durchgeführt. Hierfür beachten Sie bitte den beiliegenden Aufklärungsbogen „Virtuelle Koloskopie“. Einer der Radiologen wird für diese Untersuchung eine **Luftfüllung** des Dickdarmes durchführen, die normalerweise problemlos vertragen wird. Die Untersuchung selbst dauert dann nur wenige Sekunden. Während dieser Zeit müssen Sie die Luft anhalten. Das Atemkommando bekommen Sie laut und deutlich über einen Lautsprecher mitgeteilt.

Nach dem Ende der CT-Untersuchung wird eine kurze **Wartezeit** entstehen, während der der Radiologe einen Befund erhebt. Dieser Befund wird Ihnen aus Gründen des Studiendesigns erst nach dem Ende aller Untersuchungen mitgeteilt. Bitte füllen Sie während der Wartezeit den **Fragebogen Teil 1 und 2** aus, der Ihnen überreicht wird. Hierin sollen Sie Ihren Eindruck von der Untersuchung dokumentieren. Das Ausfüllen des Bogens nimmt nur wenige Minuten in Anspruch.

Im Anschluß werden Sie in der Koloskopie-Abteilung der Medizinischen Klinik II erwartet. Diese finden Sie beim Würfel EF, ebenfalls auf der Ebene 0. Von der Röntgenabteilung kommend müssen Sie beim Würfel EF nach links abbiegen. Auf dem Gang, den Sie nun entlanglaufen, finden Sie nach etwa 20 Metern links einen Durchgang mit dem Schild „Koloskopie Med II“. Bitte melden Sie sich hier bei den Schwestern. Für die **Darmspiegelung** und die eventuelle Entfernung von Polypen beachten Sie bitte wiederum das beiliegende **Aufklärungsblatt**, in dem die Prozedur und die möglichen Komplikationen genau beschrieben sind. Um die Untersuchung für Sie so wenig belastend wie möglich zu gestalten, wird Ihnen ein Medikament zur Beruhigung und Schmerzlinderung verabreicht. Dieses Medikament (Midazolam [Dormicum] oder Propofol) hat nur eine kurze Wirkdauer und kann daher sehr genau dosiert werden. Nach der Untersuchung werden Sie noch für etwa 2 Stunden überwacht und haben die Möglichkeit sich auszuruhen. **Dennoch dürfen Sie die Klinik nach der Untersuchung nicht alleine verlassen. Bitte sorgen Sie daher dafür, daß Sie eine Begleitperson mitbringen oder von einer Person abgeholt werden können, auch wenn Sie mit öffentlichen Verkehrsmitteln nach Hause fahren.** Beachten Sie bitte auch, daß Sie infolge der Medikamentengabe am Untersuchungstag nicht zur Teilnahme am Straßenverkehr berechtigt sind und 24 Stunden keine wichtigen Geschäfte tätigen dürfen. Für alle Untersuchungen zusammen wird ein Aufenthalt von etwa vier bis fünf Stunden in der Klinik nötig sein. Stellen Sie bitte sicher, dass Sie abgeholt werden können.

In Ihrem Informationspaket finden sie folgende Unterlagen:

1. „Patienteninformation und Einverständniserklärung“ zur Münchner Darmkrebs-Vorsorgestudie – **bitte aufmerksam lesen und unterschreiben; zusätzliche mündliche Aufklärung und Zeit für Ihre Fragen vor der Untersuchung**
2. Aufklärungsbogen Koloskopie – **bitte soweit als möglich ausfüllen und unterschreiben; mündliche Aufklärung erfolgt vor der Untersuchung**
3. Stuhl-Probenröhrchen
4. Haemocult – Test
5. Abführmedikamente (Prepacol und KleanPrep)

Wir bitten Sie, die **Aufklärungsbögen** sorgfältig durchzulesen und **unterschrieben mitzubringen**. Sie enthalten ausführliche Informationen über den Ablauf der einzelnen Untersuchungen sowie über Risiken und Vorbereitung. Die Einhaltung der Ernährungshinweise und die richtige Einnahme der abführenden Medikamente sind für den Aussagewert der Untersuchungen von großer Bedeutung.

Der Aufklärungsbogen Koloskopie informiert sie über den Ablauf der Darmspiegelung. Für diese Untersuchung erhalten Sie Medikamente zur Beruhigung und Schmerzlinderung, es wird keine Narkose durchgeführt. In einem Informationsblatt finden Sie noch einmal alle Fakten zu Ablauf und Ziel der Studie, Strahlenschutz und anderen wichtigen Fragen, die sich Ihnen vielleicht noch stellen werden.

Wir danken Ihnen für die Bereitschaft, an der Studie teilzunehmen. Bei Fragen wenden Sie sich bitte telefonisch an Dr. Graser (über die Zentrale des Klinikum Großhadern, Tel. 089 – 7095 0).

Dr. A. Graser und PD Dr. F. Kolligs, Studienleiter

IX.3. Patienteninformation

Klinikum der Universität München

Institut für Klinische Radiologie – Großhadern
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser
Studienleiter der Münchner Darmkrebs-Vorsorgestudie:
Dr. A. Graser, Tel. 089 – 7095 – 0, Funk 3855

————— **LMU**
Ludwig ———
Maximilians—
Universität ———
München ———

Patienteninformation und Einverständniserklärung

„Münchner Darmkrebs-Vorsorgestudie“

Multidetektor-CT-Colonographie (Virtuelle Koloskopie) am 64-zeiligen Computertomographen: Korrelation mit optischer Koloskopie bei asymptomatischen Screeningpatienten

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

am Klinikum Großhadern wird aktuell eine klinische Studie zum Vergleich verschiedener Untersuchungsmethoden bei der Darmkrebsvorsorge durchgeführt. Wir möchten Ihnen neuartige Untersuchungen anbieten, die die Sicherheit bei der Erkennung von Darmkrebs-Vorläuferveränderungen, sogenannten Polypen, weiter erhöhen können.

*In diesem Zusammenhang bieten wir Ihnen die Teilnahme an einer klinischen Studie mit einem bereits in anderen Studien erfolgreich wissenschaftlich getesteten Untersuchungsverfahren, der **CT-Colonographie** oder „**Virtuellen Koloskopie**“, an. Zu dieser Studie möchten wir Ihnen im folgenden Erläuterungen geben, damit Sie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Untersuchung informiert sind, und wissen, was Sie erwartet:*

Klinische Studie zur Darmkrebsvorsorge

Zur Früherkennung von Darmkrebs-Vorläuferveränderungen, den sogenannten Polypen, wird normalerweise eine optische Darmspiegelung (Endoskopie) durchgeführt. Im Rahmen dieser Untersuchung wird der vorher gereinigte Dickdarm mit einer Optik betrachtet, die über den Anus eingeführt wird. Seit kurzem besteht darüber hinaus die Möglichkeit, mit einem Computertomographen der neuesten Generation eine CT-Untersuchung des Dickdarmes durchzuführen, die mit höchster Auflösung und großer Genauigkeit eine Darstellung dieser Läsionen erlaubt.

Die Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie besteht für Sie aus einer zusätzlichen kurzen Untersuchung in der CT, die in wenigen Minuten abgeschlossen ist. Des Weiteren wird Ihnen im Rahmen der Vorbereitung für die Darmspiegelung eine Blutprobe entnommen, die mit modernsten klinisch-chemischen Analyseverfahren untersucht wird. Dabei wird ein Test auf neuartige molekulare Marker im Blut durchgeführt, die eine Früherkennung von Darmkrebs ermöglichen, und zwar mittels folgender Serumtests: Tumormarker CEA, CA19-9, S100 und Methylierungstests. Dasselbe geschieht auch mit einer von Ihnen abgegebenen Stuhlprobe, an der die folgenden Stuhltests durchgeführt werden: Fäkaler okkultter Bluttest (FOBT, Hemoccult-Test), Immunologischer Hämoglobintest, Pyruvatkinasebestimmung und Methylierungstests.

Art der Studie

Die Studie hat zum Ziel, neuartige Untersuchungsverfahren in der Darmkrebsvorsorge mit einem zuverlässigen und wissenschaftlich getesteten Verfahren, der optischen Koloskopie, zu vergleichen. Daher werden bei Ihnen außer der normalen Darmspiegelung auch die neuartigen Untersuchungen durchgeführt, um die erhobenen Befunde der Einzeluntersuchungen miteinander vergleichen zu können.

Die Computertomographie (CT) wird mit einem CT-Gerät der neuesten Generation durchgeführt, einem sogenannten 64-zeiligen Computertomographen. Dieses Gerät kann ein großes Untersuchungsgebiet in besonders kurzer Zeit und mit höchster Auflösung abbilden. Die Untersuchung wird in Niedrigdosistechnik durchgeführt.

Nutzen der Studie

Der erwartete allgemeine Nutzen der Studie besteht in der Einführung einer besonders sicheren und für Sie als Patient möglichst wenig belastenden Darmkrebsvorsorge. Die Untersuchung mittels Computertomographie dauert nur wenige Sekunden, und die

Entnahme einer Blutprobe gehört zur routinemäßigen Vorbereitung der herkömmlichen Darmspiegelung. Eine Stuhlprobe können Sie ohne weitere Belastung zu Hause in ein Probenröhrchen abgeben.

Die Kombination der Untersuchungen, die im Rahmen der Studie bei Ihnen durchgeführt werden, ermöglicht eine besonders sichere Vorsorge. Jedes Untersuchungsverfahren hat charakteristische Stärken, die sich bei Kombination der Verfahren summieren können. Das bedeutet, daß mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit alle möglichen Darmkrebs-Vorläuferveränderungen gefunden werden.

Mögliche Risiken

Die geplante Untersuchung mittels Computertomographie ist eine nahezu risikofreie Standarduntersuchung. Durch die Studienteilnahme sind Sie einer zusätzlichen Strahlenbelastung ausgesetzt, die jedoch mit allen technisch zur Verfügung stehenden Mitteln so gering wie möglich gehalten wird. Die vorgesehene Röntgenuntersuchung ist mit einer Strahlenexposition von maximal 4,5 mSv effektiver Dosis verbunden, die etwa dem 1,8 - 2fachen der natürlichen jährlichen Strahlenexposition in Deutschland entspricht.

Für die Durchführung der Virtuellen Koloskopie ist eine Luftfüllung des Darmes nötig, die bis jetzt bei weltweit zehntausenden von Untersuchungen erst in 3 Fällen zu Komplikationen geführt hat. Es handelt sich also hierbei um ein minimales Risiko. Um dieses zusätzlich zu minimieren, wird die Luftfüllung von einem erfahrenen Arzt vorgenommen.

Um die Risiken so gering wie möglich zu halten, bitten wir Sie, die Fragen, die der Arzt vor Ihrer Aufnahme in die Studie bezüglich Ihrer Vorerkrankungen stellt, sehr sorgfältig zu beantworten.

Ihre Pflichten

Sollten Sie bei der Untersuchung oder danach irgendwelche Störungen Ihres Befindens bemerken, teilen Sie diese bitte sofort dem Arzt mit. Eine andere medizinische Behandlung während der Studie muss – außer in Notfällen – mit dem Prüfarzt abgesprochen werden.

Falls Schäden, die Ihrer Meinung nach im Zusammenhang mit der Studie stehen, auftreten sollten, melden Sie diese bitte unverzüglich dem Prüfarzt. Sie müssen ihm helfen, das Ausmaß eines Schadens festzustellen und die Ursache abzuklären.

Ihre Rechte

Der der Studie zugrunde liegende Prüfplan wurde von zwei unabhängigen Ethikkommissionen und dem Bundesamt für Strahlenschutz begutachtet und akzeptiert.

Bitte fragen Sie, wenn Sie etwas nicht verstanden haben oder wenn Sie mehr über die Untersuchung, etwaige andere Untersuchungsmethoden, über mögliche Komplikationen und ihre Häufigkeit sowie über andere seltene und seltenste Risiken erfahren wollen.

Freiwilligkeit

Die Teilnahme an dieser klinischen Prüfung ist freiwillig. Ihr Einverständnis kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen werden. Dieser eventuelle Widerruf hat keine Auswirkungen auf Ihre weitere medizinische Betreuung. Bei Rücktritt werden die vorhandenen Daten nicht ausgewertet.

Erreichbarkeit des Prüfarztes

Für Ihre Fragen zu Einzelheiten der Studie, zu Ihren Rechten und für den Fall, daß Schäden im Zusammenhang mit der Studie auftreten sollten können Sie jederzeit einen Ansprechpartner unter folgender Telefonnummer erreichen:

PD Dr. med. Christoph Becker:	089/7095-3620 oder 089/7095-0	Funk: 3520
Dr. med. Anno Graser:	089/7095-3661 oder 089/7095-0	Funk: 3855
Dr. med. Frank Kolligs:	089/7095- oder 089/7095-0	Funk: 1650

In Notfällen gilt folgende Nummer:

Diensthabender Radiologe 089/7095-0 Funk: 3500

Versicherung

Während der Teilnahme an dieser Studie sind Sie im Rahmen Ihres allgemeinen Krankenversicherungsschutzes versichert. Da die Untersuchung mittels Computertomographie ohne Kontrastmittelgabe keine zusätzlichen Risiken birgt, ist hierfür keine weitere Versicherung vonnöten.

Mögliche, über die Versicherung hinausgehende Schadenersatzansprüche für Schäden am Körper oder der Gesundheit, die ursächlich auf die Studienteilnahme zurückzuführen sind, können gegenüber der Ludwig-Maximilians-Universität München geltend gemacht werden.

Vertraulichkeit/Datenschutz

Alle Personen, welche Sie im Rahmen dieser klinischen Prüfung betreuen, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und sind auf das Datengeheimnis verpflichtet.

Während der Behandlung mit Arzneimitteln werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und niedergeschrieben. Die Aufzeichnung der im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobenen Daten erfolgt zunächst in Originalunterlagen / Ihrer Krankenakte, in die Ihr Arzt auch bisher alle Befunde eingetragen hat. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in anonymisierter Form in einen gesonderten Dokumentationsbogen eingetragen.

Nach dem Deutschen Arzneimittelgesetz ist die Durchführung einer klinischen Prüfung nur zulässig, wenn Sie mit der Aufzeichnung Ihrer Krankheitsdaten und deren Weitergabe in anonymisierter Form an die zuständigen Behörden (örtliche Überwachungsbehörde, Bundesgesundheitsbehörden und Bundesamt für Strahlenschutz) einverstanden sind. Die anonymisierten Daten können auch an ausländische Gesundheitsbehörden weitergegeben werden. Das Bundesamt für Strahlenschutz und das zuständige Regierungspräsidium können eine Weitergabe auch personenbezogener Daten fordern, soweit es die Teilnahme an der Studie und die dabei aufgetretene Strahlenexposition betrifft. Medizinische Daten sind davon nicht betroffen.

Um sicherzustellen, dass alle Daten korrekt aus den Originalunterlagen / Ihrer Krankenakte in die Dokumentationsbögen übertragen wurden, können die Eintragungen in die anonymisierten Dokumentationsbögen jedoch durch Angehörige staatlicher Behörden mit den Originaldaten verglichen werden. Mit Ihrem Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entbinden Sie den Prüfarzt gegenüber den zuständigen Behörden von seiner Schweigepflicht insofern, als Behörden, soweit zur Überprüfung der korrekten Datenübertragung notwendig, Einsicht in die im Rahmen dieser klinischen Prüfung erfolgten Originalaufzeichnungen nehmen können.

In diesem Zusammenhang muß darauf hingewiesen werden, daß bei einem Rücktritt von der Studie aus gesetzlichen Gründen für eine bestimmte Zeit keine Löschung der Daten möglich ist.

Den Text der Patienteninformation habe ich gelesen und verstanden.

.....

(Ort, Datum)

.....

(Unterschrift Patient)

.....

(Ort, Datum)

.....

(Unterschrift Arzt)

IX.4. Einverständniserklärung

Einverständniserklärung

zur Teilnahme an der klinischen Studie

„Münchener Darmkrebs-Vorsorgestudie“ – Vergleich von neuartigen Untersuchungsverfahren zur Darmkrebsfrüherkennung

- Durch Frau/Herrn Dr. med. bin ich über Wesen, Bedeutung und Tragweite dieser klinischen Studie schriftlich und mündlich informiert worden. Ebenfalls wurden mir mögliche Begleiterscheinungen und eventuelle Risiken erläutert. Über den Versicherungsschutz im Zusammenhang mit der Prüfung bin ich informiert. Es wurde darauf hingewiesen, dass über die Versicherung hinausgehende Schadenersatzansprüche gemäß Atomgesetz gegenüber der Ludwig-Maximilians-Universität München geltend gemacht werden können. Fragen sind zu meiner Zufriedenheit beantwortet worden. Den Text der Patientenaufklärung (= Informationsblatt für Patienten) habe ich gelesen und verstanden.
- Ich versichere, dass ich in den letzten 30 Tagen (1 Monat) vor Beginn dieser Prüfung an keiner anderen klinischen Studie teilgenommen habe.
- Meine Krankengeschichte und die Medikamenteneinnahmen der letzten Wochen habe ich dem Prüfarzt mitgeteilt.
- Ich werde entsprechend den Anweisungen des Prüfarztes an der Studie mitarbeiten und diesem sofort alle Änderungen meines Wohlbefindens melden.
- **Ich wurde darüber aufgeklärt und stimme zu, dass im Rahmen der klinischen Prüfung meine Daten/Krankheitsdaten einschließlich der Daten über Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße aufgezeichnet und verschlüsselt (d.h. ohne Namensnennung)**
 - a) an den Auftraggeber der Studie zu ihrer wissenschaftlichen Auswertung sowie
 - b) an die zuständige Überwachungsbehörde oder die zuständige Bundesoberbehörde zur Überprüfung der Studie weitergegeben werden.
- **Außerdem bin ich damit einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Auftraggebers oder der zuständigen Überwachungsbehörde bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist.**
- Meine Einverständniserklärung kann ich jederzeit ohne Nachteile für mich und ohne Angabe von Gründen widerrufen. Meine Teilnahme an der Prüfung ist freiwillig.

Ich, _____,

(Name des Patienten, Druckschrift)

erkläre mich bereit, zu den obigen Bedingungen an dieser klinischen Prüfung teilzunehmen. Eine Kopie der Patienteninformation und dieser Einverständniserklärung habe ich erhalten.

.....

(Ort, Datum)

.....

(Unterschrift Patient)

Der Patient/die Patientin wurde dem Inhalt des obigen Textes entsprechend aufgeklärt und gab an, dass alle Fragen geklärt wurden und er/sie mit einer Teilnahme an der Prüfung einverstanden ist.

.....

(Ort, Datum)

.....

(Unterschrift Arzt)

IX.5. Befundungsbogen

Münchener Darmkrebs-Vorsorgestudie		Dr. A. Graser / PD Dr. F. Kolligs / Dr. P. Stieber	
Name		Geburtsdatum	
		Untersuchungsdatum	
Cökum		Ascendens	Transversum
		Descendens	Sigma
			Rektum
CTC Befund			
CTC Größe			
Arzt:			
OC first look			
Arzt:			
OC second look			
Vorhergehende Darmspiegelung			
Haemoccult-Test			
Blut oder Schleim auf dem Stuhl			
Familienanamnese			
Legende: CTC Befund 1=sicher kein Polyp, 2=wahrscheinlich kein Polyp, 3=unklar, 4=wahrscheinlich Polyp, 5=sicher Polyp			
Größe der Befunde (CTC/OC): 1=1-5 mm, 2=6-9 mm, 3=10 mm und größer			

IX.6. Fragebogen

Fragebogen zur Münchner Darmkrebsstudie

Unser Ziel ist es, die Untersuchungen für Sie so angenehm wie möglich zu gestalten. Deshalb möchten wir Sie bitten, folgende Fragen zu beantworten.

Abführmaßnahmen/ Vorbereitung

1. Wie belastend waren für Sie die Vorbereitung auf die Untersuchungen?
(1 = gar nicht belastend, 6 = unerträglich)

1 2 3 4 5 6

2. Vor der Untersuchung – **Virtuelle Koloskopie**: Wie stark schätzen Sie die während der Untersuchung zu erwartenden Beschwerden ein?
(1 = gar nicht belastend, 6 = unerträglich)

1 2 3 4 5 6

3. Vor der Untersuchung – **Konventionelle Koloskopie**: Wie stark schätzen Sie die während der Untersuchung zu erwartenden Beschwerden ein?
(1 = gar nicht belastend, 6 = unerträglich)

1 2 3 4 5 6

Virtuelle Koloskopie

1. Wie belastend war für Sie die Luftfüllung des Darmes?

(1 = gar nicht belastend, 6 = unerträglich)

1 **2** **3** **4** **5** **6**

2. Wieviel Zeit hat die gesamte Untersuchung in Anspruch genommen?

(1 = sehr kurz, 6 = viel zu lang)

1 **2** **3** **4** **5** **6**

3. Die Virtuelle Koloskopie habe ich insgesamt empfunden als:

(1= angenehm, 6 = sehr unangenehm)

1 **2** **3** **4** **5** **6**

Darmspiegelung

1. Hatten Sie während der Untersuchung Schmerzen?
(1 = keine Schmerzen, 6 = unerträgliche Schmerzen)

1 **2** **3** **4** **5** **6**

2. War die Medikamentengabe ausreichend zur Beruhigung/Schmerzlinderung?
(1 = keine Erinnerung an die Untersuchung, 6 = Angst während der
Untersuchung)

1 **2** **3** **4** **5** **6**

4. Wieviel Zeit hat die gesamte Untersuchung in Anspruch genommen?
(1 = sehr kurz, 6 = viel zu lang)

1 **2** **3** **4** **5** **6**

5. Die Darmspiegelung habe ich insgesamt empfunden als:
(1= angenehm, 6 = sehr unangenehm)

1 **2** **3** **4** **5** **6**

Da Sie nun den direkten Vergleich der beiden Untersuchungsmöglichkeiten haben: Für welche Untersuchung würden Sie sich in Zukunft entscheiden?

Virtuelle Koloskopie

Darmspiegelung

Bemerkungen:

Vielen Dank für Ihre Mithilfe!

X. Literaturverzeichnis

1. Ahmed FE.
Colon cancer: prevalence, screening, gene expression and mutation, and risk factors and assessment.
J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev. 2003 Nov;21:65-131.
2. Aldridge AJ, Simson JN.
Histological assessment of colorectal adenomas by size. Are polyps less than 10 mm in size clinically important?
Eur J Surg. 2001 ;167(10):777-781.
3. Anderson N, Cook HB, Coates R.
Colonoscopically detected colorectal cancer missed on barium enema.
Gastrointest Radiol. 1991 Spring;16(2):123-7.
4. Barish MA, Soto JA, Ferrucci JT.
Consensus on current clinical practice of virtual colonoscopy.
AJR Am J Roentgenol. 2005 Mar;184(3):786-92.
5. Beaulieu CF, Jeffrey RB Jr, Karadi C, Paik DS, Napel S.
Display modes for CT colonography. Part II. Blinded comparison of axial CT and virtual endoscopic and panoramic endoscopic volume-rendered studies.
Radiology. 1999 Jul;212:203-212.
6. Bogoni L, Cathier P, Dundar M, Jerebko A, Lakare S, Liang J, Periaswamy S, Baker ME, Macari M.
Computer-aided detection (CAD) for CT colonography: a tool to address a growing need.
Br J Radiol. 2005;78:S57-62.

7. Bond JH.
Doubling time of flat and polypoid colorectal neoplasms: defining the adenoma-carcinoma sequence.
Am J Gastroenterol. 2000 Jul;95(7):1621-3
8. Bond JH.
Virtual colonoscopy--promising, but not ready for widespread use.
N Engl J Med. 1999 Nov 11;341(20):1540-1542.
9. Bongartz G, Golding SJ, Jurik AG, Leonardi M, van Meerten E.v.P., Geleijns J, Jessen KA, Panzer W, Shrimpton PC, Tosi G.
European guidelines on quality criteria for computed tomography
Report EUR 16262EN Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1999
10. Brady AP, Stevenson GW, Stevenson I.
Colorectal cancer overlooked at barium enema examination and colonoscopy: a continuing perceptual problem.
Radiology. 1994 Aug;192(2):373-8.
11. Brenner DJ, Hall EJ.
Computed tomography--an increasing source of radiation exposure.
N Engl J Med. 2007 Nov 29;357(22):2277-84.
12. Brenner DJ, Georgsson MA.
Mass screening with CT colonography: should the radiation exposure be of concern?
Gastroenterology. 2005 Jul;129(1):328-37

13. Burling D, Taylor SA, Halligan S, Gartner L, Paliwalla M, Peiris C, Singh L, Bassett P, Bartram C.
Automated insufflation of carbon dioxide for MDCT colonography: distension and patient experience compared with manual insufflation.
AJR Am J Roentgenol. 2006 Jan;186:96-103.
14. Butterly LF, Chase MP, Pohl H, Fiarman GS.
Prevalence of clinically important histology in small adenomas.
Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 Mar;4(3):343-8.
15. Callstrom MR, Johnson CD, Fletcher JG, Reed JE, Ahlquist DA, Harmsen WS, Tait K, Wilson LA, Corcoran KE.
CT colonography without cathartic preparation: feasibility study.
Radiology. 2001 ;219(3):693-698.
16. Carrascosa P, Capuñay C, López EM, Ulla M, Castiglioni R, Carrascosa J.
Multidetector CT colonoscopy: evaluation of the perspective-filet view virtual colon dissection technique for the detection of elevated lesions.
Abdom Imaging. 2007 Sep-Oct;32(5):582-8.
17. Chen WD, Han ZJ, Skoletskey J, Olson J, Sah J, Myeroff L, Platzer P, Lu S, Dawson D, Willis J, Pretlow TP, Lutterbaugh J, Kasturi L, Willson JK, Rao JS, Shuber A, Markowitz SD.
Detection in fecal DNA of colon cancer-specific methylation of the nonexpressed vimentin gene.
J Natl Cancer Inst. 2005 Aug 3;97(15):1124-32.
18. Chen SC, Lu DS, Hecht JR, Kadell BM.
CT colonography: value of scanning in both the supine and prone positions.
AJR Am J Roentgenol. 1999 Mar;172:595-599.

19. Chung DJ, Huh KC, Choi WJ, Kim JK.
CT colonography using 16-MDCT in the evaluation of colorectal cancer.
AJR Am J Roentgenol. 2005 Jan;184:98-103.

20. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M; Italian
Multicentre Study Group.
Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing
colorectal cancer incidence.
Gut. 2001 Jun;48(6):812-5.

21. Cotton PB, Durkalski VL, Pineau BC, Palesch YY, Mauldin PD, Hoffman B,
Vining DJ, Small WC, Affronti J, Rex D, Kopecky KK, Ackerman S, Burdick JS,
Brewington C, Turner MA, Zfass A, Wright AR, Iyer RB, Lynch P, Sivak MV,
Butler H.
Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): a multicenter
comparison with standard colonoscopy for detection of colorectal neoplasia.
JAMA. 2004 ;291(14):1713-1719.

22. Dachman AH, Kuniyoshi JK, Boyle CM, Samara Y, Hoffmann KR, Rubin DT,
Hanan I.
CT colonography with three-dimensional problem solving for detection of colonic
polyps.
AJR Am J Roentgenol. 1998 ;171:989-995.

23. Denberg TD, Melhado TV, Coombes JM, Beaty BL, Berman K, Byers TE,
Marcus AC, Steiner JF, Ahnen DJ.
Predictors of nonadherence to screening colonoscopy.
J Gen Intern Med. 2005 Nov;20(11):989-95.

24. Eddy DM.
Screening for colorectal cancer.
Ann Intern Med. 1990 ;113(5):373-384.

25. Fenlon HM, Nunes DP, Schroy PC 3rd, Barish MA, Clarke PD, Ferrucci JT.
A comparison of virtual and conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps.
N Engl J Med. 1999 ;341(20):1496-1503
26. Fenlon HM, Ferrucci JT.
Virtual colonoscopy: what will the issues be?
AJR Am J Roentgenol. 1997 Aug;169(2):453-458.
27. Ferrucci JT.
Colon cancer screening with virtual colonoscopy: promise, polyps, politics.
AJR Am J Roentgenol. 2001 Nov;177:975-988.
28. Fidler JL, Fletcher JG, Johnson CD, Huprich JE, Barlow JM, Earnest F 4th, Bartholmai BJ.
Understanding interpretive errors in radiologists learning computed tomography colonography.
Acad Radiol. 2004 ;11(7):750-6. Ransohoff DF, Sandler RS.
29. Fleiss, JL.
Normal approximation der Binomialverteilung
Statistical Methods for Rates and Proportions; 1981
30. Fletcher JG, Johnson CD, MacCarty RL, Welch TJ, Reed JE, Hara AK.
CT colonography: potential pitfalls and problem-solving techniques.
AJR Am J Roentgenol. 1999 May;172:1271-1278.

31. Fletcher JG, Johnson CD, Welch TJ, MacCarty RL, Ahlquist DA, Reed JE, Harmsen WS, Wilson LA. Optimization of CT colonography technique: prospective trial in 180 patients.
Radiology. 2000 Sep;216:704-711.
32. Gluecker TM, Johnson CD, Harmsen WS, Offord KP, Harris AM, Wilson LA, Ahlquist DA. Colorectal cancer screening with CT colonography, colonoscopy, and double-contrast barium enema examination: prospective assessment of patient perceptions and preferences.
Radiology. 2003 ;227(2):378-384.
33. Gluecker T, Meuwly JY, Pescatore P, Schnyder P, Delarive J, Jornod P, Meuli R, Dorta G.
Effect of investigator experience in CT colonography.
Eur Radiol. 2002 Jun;12:1405-1409.
34. Graser A, Wintersperger BJ, Suess C, Reiser MF, Becker CR
Dose reduction and image quality in MDCT colonography using tube current modulation
AJR Am J Roentgenol 2006; 2006 Sep;187(3):695-701.
35. Graser et al., 7th International Symposium on Virtual Colonoscopy, Abstract
36. Greiner KA, Born W, Nollen N, Ahluwalia JS.
Knowledge and perceptions of colorectal cancer screening among urban African Americans.
J Gen Intern Med. 2005 Nov;20(11):977-83.

37. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsène D, Boutreux S, Tichet J, Launoy G.
Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population.
Gut. 2007 Feb;56(2):210-4. Epub 2006 Aug 4.
38. Hara AK, Johnson CD, MacCarty RL, Welch TJ, McCollough CH, Harmsen WS.
CT colonography: single- versus multi-detector row imaging.
Radiology. 2001 ;219(2):461-465.
39. Hara AK, Johnson CD, Reed JE, Ahlquist DA, Nelson H, MacCarty RL, Harmsen WS, Ilstrup DM.
Detection of colorectal polyps with CT colography: initial assessment of sensitivity and specificity.
Radiology. 1997 ;205(1):59-65.
40. Harewood GC, Wiersema MJ, Melton LJ 3rd.
A prospective, controlled assessment of factors influencing acceptance of screening colonoscopy.
Am J Gastroenterol. 2002 Dec;97(12):3186-94.
41. Hoppe H, Quattropani C, Spreng A, Mattich J, Netzer P, Dinkel HP.
Virtual colon dissection with CT colonography compared with axial interpretation and conventional colonoscopy: preliminary results.
AJR Am J Roentgenol. 2004 May;182:1151-1158.
42. Hur C, Chung DC, Schoen RE, Gazelle GS.
The management of small polyps found by virtual colonoscopy: results of a decision analysis.
Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 Feb;5(2):237-44.

43. Iannaccone R, Laghi A, Catalano C, Brink JA, Mangiapane F, Trenna S, Piacentini F, Passariello R.
Detection of colorectal lesions: lower-dose multi-detector row helical CT colonography compared with conventional colonoscopy.
Radiology. 2003 Dec;229:775-781.
44. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ.
Cancer statistics, 2006.
CA Cancer J Clin. 2006 ;56(2):106-130.
45. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ.
Cancer statistics, 2005.
CA Cancer J Clin. 2005 Jan-Feb;55:10-30
46. Johnson KT, Johnson CD, Fletcher JG, MacCarty RL, Summers RL.
CT colonography using 360-degree virtual dissection: a feasibility study.
AJR Am J Roentgenol. 2006 Jan;186:90-95.
47. Johnson CD, MacCarty RL, Welch TJ, Wilson LA, Harmsen WS, Ilstrup DM, Ahlquist DA.
Comparison of the relative sensitivity of CT colonography and double-contrast barium enema for screen detection of colorectal polyps.
Clin Gastroenterol Hepatol. 2004 Apr;2:314-321.
48. Johnson KT, Johnson CD, Anderson SM, Bruesewitz MR, Mccollough CH.
CT colonography: determination of optimal CT technique using a novel colon phantom.
Abdom Imaging. 2004 Mar-Apr;29:173-176.

49. Johnson CD, Harmsen WS, Wilson LA, Maccarty RL, Welch TJ, Ilstrup DM, Ahlquist DA.
Prospective blinded evaluation of computed tomographic colonography for screen detection of colorectal polyps.
Gastroenterology. 2003 Aug;125:311-319.
50. Johnson CD, Dachman AH.
CT colonography: the next colon screening examination?
Radiology. 2000 Aug;216:331-341
51. Kahi CJ, Rex DK.
Current and future trends in colorectal cancer screening.
Cancer Metastasis Rev. 2004 Jan-Jun;23:137-144.
52. Kalra MK, Maher MM, Toth TL, Hamberg LM, Blake MA, Shepard JA, Saini S.
Strategies for CT radiation dose optimization.
Radiology. 2004a ;230(3):619-628.
53. Kalra MK, Maher MM, Toth TL, Kamath RS, Halpern EF, Saini S.
Comparison of Z-axis automatic tube current modulation technique with fixed tube current CT scanning of abdomen and pelvis.
Radiology. 2004b Aug;232:347-353.
54. Kewenter J, Breringe H, Engaras B, Haglind E.
The value of flexible sigmoidoscopy and double-contrast barium enema in the diagnosis of neoplasms in the rectum and colon in subjects with a positive hemoccult: results of 1831 rectosigmoidoscopies and double-contrast enemas.
Endoscopy. 1995; 27:159-163

55. Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor AJ, Leung WK, Winter TC, Hinshaw JL, Gopal DV, Reichelderfer M, Hsu RH, Pfau PR.
CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia.
N Engl J Med. 2007 Oct 4;357(14):1403-12.
56. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O.
Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test.
Lancet. 1996 ;348(9040):1467-1471.
57. Laghi A, Iannaccone R, Mangiapane F, Piacentini F, Iori S, Passariello R.
Experimental colonic phantom for the evaluation of the optimal scanning
technique for CT colonography using a multidetector spiral CT equipment.
Eur Radiol. 2003;13:459-466.
58. Laks S, Macari M, Bini EJ.
Positional change in colon polyps at CT colonography.
Radiology. 2004 Jun;231:761-766.
59. Lefere P, Gryspeerdt S, Baekelandt M, Van Holsbeeck B.
Laxative-free CT colonography.
AJR Am J Roentgenol. 2004 Oct;183(4):945-948.
60. Lefere PA, Gryspeerdt SS, Dewyspelaere J, Baekelandt M, Van Holsbeeck BG.
Dietary fecal tagging as a cleansing method before CT colonography: initial
results polyp detection and patient acceptance.
Radiology. 2002 ;224(2):393-403.

61. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, Dash C, Giardiello FM, Glick S, Johnson D, Johnson CD, Levin TR, Pickhardt PJ, Rex DK, Smith RA, Thorson A, Winawer SJ; American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group; US Multi-Society Task Force; American College of Radiology Colon Cancer Committee.
Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology.
Gastroenterology. 2008 May;134(5):1570-95. Epub 2008 Feb 8.
62. Lieberman DA, Weiss DG; Veterans Affairs Cooperative Study Group 380.
One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon.
N Engl J Med. 2001 Aug 23;345(8):555-60
63. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G.
Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380.
N Engl J Med. 2000 Jul 20;343(3):162-8.
64. Lui YW, Macari M, Israel G, Bini EJ, Wang H, Babb J.
CT colonography data interpretation: effect of different section thicknesses--preliminary observations.
Radiology. 2003 Dec;229:791-797.
65. Macari M, Bini EJ.
CT colonography: where have we been and where are we going?
Radiology. 2005 ;237(3):819-833.

66. Macari M, Bini EJ, Jacobs SL, Naik S, Lui YW, Milano A, Rajapaksa R, Megibow AJ, Babb J.
Colorectal polyps and cancers in asymptomatic average-risk patients: evaluation with CT colonography.
Radiology. 2004 ;230(3):629-36.
67. Macari M, Bini EJ, Jacobs SL, Lui YW, Laks S, Milano A, Babb J.
Significance of missed polyps at CT colonography.
AJR Am J Roentgenol. 2004 ;183(1):127-134.
68. Macari M, Bini EJ, Jacobs SL, Lange N, Lui YW.
Filling defects at CT colonography: pseudo- and diminutive lesions (the good), polyps (the bad), flat lesions, masses, and carcinomas (the ugly).
Radiographics. 2003 Sep-Oct;23:1073-1091.
69. Macari M, Bini EJ, Xue X, Milano A, Katz SS, Resnick D, Chandarana H, Krinsky G, Klingenberg K, Marshall CH, Megibow AJ.
Colorectal neoplasms: prospective comparison of thin-section low-dose multi-detector row CT colonography and conventional colonoscopy for detection.
Radiology. 2002 Aug;224:383-392.
70. Macari M, Lavelle M, Pedrosa I, Milano A, Dicker M, Megibow AJ, Xue X.
Effect of different bowel preparations on residual fluid at CT colonography.
Radiology. 2001a Jan;218:274-277.
71. Macari M, Megibow AJ.
Pitfalls of using three-dimensional CT colonography with two-dimensional imaging correlation.
AJR Am J Roentgenol. 2001b Jan;176:137-143.

72. Macari M, Milano A, Lavelle M, Berman P, Megibow AJ.
Comparison of time-efficient CT colonography with two- and three-dimensional colonic evaluation for detecting colorectal polyps.
AJR Am J Roentgenol. 2000 Jun;174:1543-1549.
73. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, Snover DC, Schuman LM.
The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer.
N Engl J Med. 2000 Nov 30;343(22):1603-7.
74. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, Ederer F.
Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood.
Minnesota Colon Cancer Control Study.
N Engl J Med. 1993 May 13;328:1365-1371
75. Morson BC.
The evolution of colorectal carcinoma.
Clin Radiol. 1984 Nov;35:425-431.
76. Muller AD, Sonnenberg A.
Protection by endoscopy against death from colorectal cancer. A case-control study among veterans.
Arch Intern Med. 1995 Sep 11;155:1741-1748.
77. Muto T, Bussey HJ, Morson BC.
The evolution of cancer of the colon and rectum.
Cancer. 1975 Dec;36:2251-2270.

78. Neri E, Vannozzi F, Vagli P, Bardine A, Bartolozzi C.
Time efficiency of CT colonography: 2D vs 3D visualization.
Comput Med Imaging Graph. 2006 Apr;30(3):175-80. Epub 2006 May 26.
79. Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, Surawicz TS, Marcus PM.
Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality.
J Natl Cancer Inst. 1992 Oct 21;84(20):1572-5.
80. Nusko G, Mansmann U, Altendorf-Hofmann A, Groitl H, Wittekind C, Hahn EG.
Risk of invasive carcinoma in colorectal adenomas assessed by size and site.
Int J Colorectal Dis. 1997;12(5):267-271.
81. Obuchowski NA, Graham RJ, Baker ME, Powell KA.
Ten criteria for effective screening: their application to multislice CT screening
for pulmonary and colorectal cancers.
AJR Am J Roentgenol. 2001 Jun;176:1357-1362.
82. Pickhardt PJ, Hassan C, Laghi A, Zullo A, Kim DH, Morini S.
Cost-effectiveness of colorectal cancer screening with computed tomography
colonography: the impact of not reporting diminutive lesions.
Cancer. 2007 Jun 1;109(11):2213-21.
83. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Schindler WR.
Nonadenomatous polyps at CT colonography: prevalence, size distribution, and
detection rates.
Radiology. 2004 Sep;232:784-790.

84. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Butler JA, Puckett ML, Hildebrandt HA, Wong RK, Nugent PA, Mysliwiec PA, Schindler WR.
Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults.
N Engl J Med. 2003 ;349(23):2191-200.
85. Podolsky DK.
The AGA and future trends in Gastroenterology: CT colonography.
Gastroenterology. 2004 Sep;127:985-986.
86. Podolsky DK.
Going the distance--the case for true colorectal-cancer screening.
N Engl J Med. 2000 ;343(3):207-208.
87. Rajapaksa RC, Macari M, Bini EJ.
Prevalence and impact of extracolonic findings in patients undergoing CT colonography.
J Clin Gastroenterol. 2004 Oct;38:767-771.
88. Ransohoff DF, Sandler RS.
Clinical practice: Screening for colorectal cancer.
N Engl J Med. 2002;346(1):40-44.
89. Rasmussen M, Kronborg O, Fenger C, Jørgensen OD.
Possible advantages and drawbacks of adding flexible sigmoidoscopy to hemoccult-II in screening for colorectal cancer. A randomized study.
Scand J Gastroenterol. 1999 Jan;34(1):73-8.
90. Report of the U.S. Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services. Baltimore, MD: Williams&Wilkins, 1989

91. Rex DK.
Colonoscopy: the dominant and preferred colorectal cancer screening strategy in the United States.
Mayo Clin Proc. 2007 Jun;82(6):662-4.
92. Rex DK.
Current colorectal cancer screening strategies: overview and obstacles to implementation.
Rev Gastroenterol Disord. 2002;2 Suppl 1:S2-11.
93. Rex DK, Rahmani EY, Haseman JH, Lemmel GT, Kaster S, Buckley JS.
Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice.
Gastroenterology. 1997 Jan;112(1):17-23.
94. Ristvedt SL, McFarland EG, Weinstock LB, Thyssen EP.
Patient preferences for CT colonography, conventional colonoscopy, and bowel preparation.
Am J Gastroenterol. 2003 Mar;98:578-585.
95. Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D et al.
Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison.
Lancet. 2005 ;365(9456):305-311.
96. Rockey DC, Koch J, Yee J, McQuaid KR, Halvorsen RA.
Prospective comparison of air-contrast barium enema and colonoscopy in patients with fecal occult blood: a pilot study.
Gastrointest Endosc. 2004 Dec;60:953-958.

97. Rockey DC, Koch J, Cello JP, Sanders LL, McQuaid K.
Relative frequency of upper gastrointestinal and colonic lesions in patients with positive fecal occult-blood tests.
N Engl J Med. 1998 Jul 16;339(3):153-9.
98. de Roos A, Hermans J, Shaw PC, Kroon H.
Colon polyps and carcinomas: prospective comparison of the single- and double-contrast examination in the same patients.
Radiology. 1985 Jan;154(1):11-3.
99. Royster AP, Fenlon HM, Clarke PD, Nunes DP, Ferrucci JT.
CT colonoscopy of colorectal neoplasms: two-dimensional and three-dimensional virtual-reality techniques with colonoscopic correlation.
AJR Am J Roentgenol. 1997 Nov;169:1237-1242.
100. Schmiegel W, Pox C, Adler G et al.
[S3-Guidelines Conference „Colorectal Carcinoma“ 2004].
Z Gastroenterol 2004;42:1129-1177
101. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr, Weiss NS.
A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer.
N Engl J Med. 1992 Mar 5;326(10):653-7.
102. Siebeck M
Manual Gastrointestinale Tumoren, 2001
103. Smith A, Young GP, Cole SR, Bampton P.
Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia.
Cancer. 2006 Nov 1;107(9):2152-9

104. Spinzi G, Belloni G, Martegani A, Sangiovanni A, Del Favero C, Minoli G.
Computed tomographic colonography and conventional colonoscopy for colon diseases: a prospective, blinded study.
Am J Gastroenterol. 2001 Feb;96:394-400.
105. Taylor SA, Laghi A, Lefere P, Halligan S, Stoker J.
European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR):
consensus statement on CT colonography.
Eur Radiol. 2007 Feb;17(2):575-9.
106. Taylor SA, Halligan S, Slater A, Goh V, Burling DN, Roddie ME, Honeyfield L, McQuillan J, Amin H, Dehmeshki J.
Polyp detection with CT colonography: primary 3D endoluminal analysis versus primary 2D transverse analysis with computer-assisted reader software.
Radiology. 2006 Jun;239(3):759-67. Epub 2006 Mar 16
107. Taylor SA, Halligan S, Burling D, Morley S, Bassett P, Atkin W, Bartram CI.
CT colonography: effect of experience and training on reader performance.
Eur Radiol. 2004 Jun;14:1025-1033.
108. Taylor SA, Halligan S, Bartram CI.
CT colonography: methods, pathology and pitfalls.
Clin Radiol. 2003a Mar;58:179-90.
109. Taylor SA, Halligan S, Bartram CI, Morgan PR, Talbot IC, Fry N, Saunders BP, Khosraviani K, Atkin W.
Multi-detector row CT colonography: effect of collimation, pitch, and orientation on polyp detection in a human colectomy specimen.
Radiology. 2003b ;229(1):109-118.

110. Taylor SA, Halligan S, Goh V, Morley S, Bassett P, Atkin W, Bartram CI.
Optimizing colonic distention for multi-detector row CT colonography: effect of
hyoscine butylbromide and rectal balloon catheter.
Radiology. 2003c Oct;229:99-108.
111. The periodic health examination. Canadian Task Force on the Periodic Health
Examination.
Can Med Assoc J. 1979 Nov 3;121(9):1193-254.
112. van Dam J, Cotton P, Johnson CD, McFarland BG, Pineau BC, Provenzale D,
Ransohoff D, Rex D, Rockey D, Wootton FT 3rd; American Gastroenterological
Association.
AGA future trends report: CT colonography.
Gastroenterology. 2004 ;127(3):970-984.
113. van Gelder RE, Florie J, Nio CY, Jensch S, de Jager SW, Vos FM, Venema HW,
Bartelsman JF, Reitsma JB, Bossuyt PM, Lameris JS, Stoker J.
A comparison of primary two- and three-dimensional methods to review CT
colonography.
Eur Radiol. 2007 May;17(5):1181-92. Epub 2006 Nov 22.
114. van Gelder RE, Venema HW, Florie J, Nio CY, Serlie IW, Schutter MP, van
Rijn JC, Vos FM, Glas AS, Bossuyt PM, Bartelsman JF, Lameris JS, Stoker J.
CT colonography: feasibility of substantial dose reduction--comparison of
medium to very low doses in identical patients.
Radiology. 2004 Aug;232:611-20.
115. van Gelder RE, Nio CY, Florie J, Bartelsman JF, Snel P, De Jager SW, Van
Deventer SJ, Lameris JS, Bossuyt PM, Stoker J.
Computed tomographic colonography compared with colonoscopy in patients at
increased risk for colorectal cancer.
Gastroenterology. 2004 Jul;127(1):41-8.

116. van Gelder RE, Venema HW, Serlie IW, Nio CY, Determann RM, Tipker CA, Vos FM, Glas AS, Bartelsman JF, Bossuyt PM, Lameris JS, Stoker J.
CT colonography at different radiation dose levels: feasibility of dose reduction.
Radiology. 2002 ;224:25-33.
117. Weissfeld JL, Schoen RE, Pinsky PF, Bresalier RS, Church T, Yurgalevitch S, Austin JH, Prorok PC, Gohagan JK; PLCO Project Team.
Flexible sigmoidoscopy in the PLCO cancer screening trial: results from the baseline screening examination of a randomized trial.
J Natl Cancer Inst. 2005 Jul 6;97:989-997.
118. Wessling J, Fischbach R, Meier N, Allkemper T, Klusmeier J, Ludwig K, Heindel W.
CT colonography: Protocol optimization with multi-detector row CT--study in an anthropomorphic colon phantom.
Radiology. 2003 Sep;228:753-759.
119. Winawer SJ.
Screening of colorectal cancer.
Surg Oncol Clin N Am. 2005 ;14(4):699-722.
120. Winawer SJ.
Screening of colorectal cancer: progress and problems.
Recent Results Cancer Res. 2005;166:231-244.
121. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, Ganiats T, Levin T, Woolf S, Johnson D, Kirk L, Litin S, Simmang C; Gastrointestinal Consortium Panel. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence.
Gastroenterology. 2003 Feb;124:544-560.

122. Winawer SJ, Zauber AG.
Colonoscopic polypectomy and the incidence of colorectal cancer.
Gut. 2001 Jun;48:753-754.
123. Winawer SJ.
Natural history of colorectal cancer.
Am J Med. 1999 Jan 25;106:3S-6S.
124. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, Woolf SH, Glick SN, Ganiats TG, Bond JH, Rosen L, Zapka JG, Olsen SJ, Giardiello FM, Sisk JE, Van Antwerp R, Brown-Davis C, Marciniak DA, Mayer RJ.
Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale.
Gastroenterology. 1997 Feb;112:594-642.
125. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Wayne JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF, et al.
Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup.
N Engl J Med. 1993 Dec 30;329:1977-1981.
126. Yasumoto T, Murakami T, Yamamoto H, Hori M, Iannaccone R, Kim T, Abe H, Kuwabara M, Yamasaki K, Kikkawa N, Arimoto H, Passariello R, Nakamura H.
Assessment of two 3D MDCT colonography protocols for observation of colorectal polyps.
AJR Am J Roentgenol. 2006 Jan;186:85-89.
127. Yee J, Kumar NN, Hung RK, Akerkar GA, Kumar PR, Wall SD.
Comparison of supine and prone scanning separately and in combination at CT colonography.
Radiology. 2003 Mar;226:653-661.

128. Yee J.
CT colonography: examination prerequisites.
Abdom Imaging. 2002 May-Jun;27:244-252.
129. Yee J.
CT screening for colorectal cancer.
Radiographics. 2002 ;22(6):1525-1531.
130. Yee J, Akerkar GA, Hung RK, Steinauer-Gebauer AM, Wall SD, McQuaid KR.
Colorectal neoplasia: performance characteristics of CT colonography for
detection in 300 patients.
Radiology. 2001 Jun;219:685-692. Nachschauen ob Titel Autoren stimmen
131. Yee J, Hung RK, Akerkar GA, Wall SD.
The usefulness of glucagon hydrochloride for colonic distention in CT
colonography.
AJR Am J Roentgenol. 1999 Jul;173:169-172.
132. Yoshida H, Dachman AH.
CAD techniques, challenges, and controversies in computed tomographic
colonography.
Abdom Imaging. 2005 Jan-Feb;30:26-41.
133. Yoshida H, Nappi J, MacEneaney P, Rubin DT, Dachman AH.
Computer-aided diagnosis scheme for detection of polyps at CT colonography.
Radiographics. 2002 ;22(4):963-979.

134. Zalis ME, Barish MA, Choi JR, Dachman AH, Fenlon HM, Ferrucci JT, Glick SN, Laghi A, Macari M, McFarland EG, Morrin MM, Pickhardt PJ, Soto J, Yee J; Working Group on Virtual Colonoscopy.
CT colonography reporting and data system: a consensus proposal.
Radiology. 2005 Jul;236(1):3-9.
135. Zalis ME, Perumpillichira J, Del Frate C, Hahn PF.
CT colonography: digital subtraction bowel cleansing with mucosal reconstruction initial observations.
Radiology. 2003 ;226(3):911-7.
136. Zauber AG, Winawer SJ.
Initial management and follow-up surveillance of patients with colorectal adenomas.
Gastroenterol Clin North Am. 1997 Mar;26(1):85-101.

XI. Danksagung

Herrn Privatdozent Dr. med. Ch. Becker danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Freiheit, die mir bei der Bearbeitung gelassen wurde.

Die Mitarbeit an diesem interdisziplinären Forschungsprojekt hat mein wissenschaftliches Interesse geweckt und mir die Chance gegeben, auch eigene Ideen zu realisieren. Die Unterstützung und das Vertrauen, welches mir entgegengebracht wurde machten es erst möglich, diese Arbeit zu verwirklichen.

Besonders möchte ich mich bei Herrn Dr. med. A. Graser für seine engagierte Betreuung, seine kompetente Beratung und seinen Glauben an meine Fähigkeiten bedanken. Sein Rat und seine Offenheit waren mir stets eine große Hilfe bei der Umsetzung der Arbeit.

Herrn Privatdozent Dr. med. F. Kolligs danke ich für die gute und herzliche Zusammenarbeit im Rahmen der Studie.

Desweiteren möchte ich mich bei Frau R. Jaugstetter bedanken, die viel Geduld aufbrachte bei der Annahme von Telefonaten und dem Versenden von Paketen und die mir in administrativen und organisatorischen Fragen stets behilflich war.

XII. Lebenslauf

Persönliche Angaben

Sarah Geisbüsch

Geboren am 02. September 1981 in Bonn

Mutter: Roswitha Geisbüsch

Vater: Dr. med. Reinhold Geisbüsch

Schulische Ausbildung

1987 - 1991 Grundschule Mainz Hechtsheim

1991 - 2000 Gutenberg-Gymnasium Mainz

→ Abitur 06/2000

Universitäre Ausbildung

2000 – 2001 Pflegepraktikum Deutsches Herzzentrum München (Herzchirurgie)

2001-2008 Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU):

Studium der Humanmedizin

→ Ärztliche Vorprüfung 04/2003

→ Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 04/2008

Praktisches Jahr

04/2007 – 07/2007 **Jikei University Tokyo, Japan** (Innere Medizin)

02/2007 – 04/2007 **Royal Prince Alfred Hospital Sydney, Australien** (Anästhesie)

12/2006 – 02/2007 **Universitätsklinikum München – Großhadern** (Anästhesie)

10/2006 – 12/2006 **King's College London Hospital, England** (Neurochirurgie)

08/2006 – 10/2006 **Universitätsklinikum München – Großhadern** (Gefäßchirurgie)

Wissenschaftliche Tätigkeit

Kongressbeiträge

1. European Society of Radiology (ESR)

European Congress of Radiology, 07.-11. März 2008

Wien, Österreich

Prospective comparison of colonoscopy, CT colonography, and stool tests in an average risk population: Results from the Munich colorectal cancer prevention trial

A. Graser, P. Stieber, D. Nagel, C. R. Becker, H. Kramer, S. Geisbuesch, C. Schaefer, H. Diepolder, A. Lottes, A. Wagner, M. F. Reiser, B. Goeke, F. T. Kolligs

2. American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Gastrointestinal Cancers Symposium, 25.-27. Januar 2008

Orlando, Florida, USA

A Prospective Comparison of Colonoscopy, Sigmoidoscopy, CT Colonography, and Stool Tests in an Average Risk Population

F.T. Kolligs, P. Stieber, D. Nagel, C. Schäfer, C. Becker, S. Geisbüsch, A. Lottes, M.F. Reiser, B. Göke, A. Graser

3. Radiological Society of North America (RSNA)

93rd Scientific Assembly and Annual Meeting, 25. - 30. November 2007

Chicago, Illinois, USA

Prospective Comparison of Colonoscopy, Sigmoidoscopy, CT-Colonography and Stool Tests in an average risk population

A. Graser, S. Geisbuesch, C. R. Becker, , A. Lottes, P. Stieber, C. Schaefer, H. Kramer, A. Wagner, H. Diepolder, B. Goeke, M. F. Reiser, F. T. Kolligs

Publikationen

1. **Prospective Comparison of CT Colonography, Colonoscopy, Sigmoidoscopy, and Fecal Occult Blood Tests for the Detection of Advanced Adenoma in an Average Risk Population**

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, and Kolligs FT

Gut. 2008 Oct 13. [Epub ahead of print]

2. **Computer-aided detection in CT colonography: initial clinical experience using a prototype system.**

Graser A, Kolligs FT, Mang T, Schaefer C, Geisbusch S, Reiser MF, Becker CR.

Eur Radiol. 2007 Oct.;17(10):2608-15