

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik B
– Komm. Direktorin: Prof. Dr. med. K. Hengst –

**Vergleich der Kolonkapselendoskopie mit der
konventionellen Koloskopie in der Beurteilung von
Ausdehnung und Entzündungsaktivität bei
Patienten mit Colitis ulcerosa.**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Dortgolz, Aljona
aus Bischkek / Kirgisistan

2013

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Tobias Meister

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Lügering

Tag der mündlichen Prüfung: 11.01.2013

Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik B
– Komm. Direktorin: Prof. Dr. med. K. Hengst –
1. Referent: Priv.-Doz. Dr. med. T. Meister
2. Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. A. Lügering

Zusammenfassung

Vergleich der Kolonkapselendoskopie mit der konventionellen Koloskopie in der Beurteilung von Ausdehnung und Entzündungsaktivität bei Patienten mit Colitis ulcerosa.

Dortgolz, Aljona

Hintergrund: Die Colitis ulcerosa ist eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, die in der Regel im Rektum beginnt und kontinuierlich nach proximal die Kolonmukosa betrifft. Während die Verwendung der Kapselendoskopie im Dünndarm, z.B. zur Detektion entzündlicher Veränderungen bei Morbus Crohn, inzwischen sehr verbreitet ist, existieren erst wenige Daten zur kapselendoskopischen Untersuchung des Kolons. Ziel dieser Studie war die Evaluation der Entzündungsaktivität von Colitis ulcerosa mittels Kolonkapsel-Endoskopie (CCE) im Vergleich zur konventionellen Koloskopie. **Methoden:** Bei 13 Probanden (w: 5/ m: 8; Alter: $38,5 \pm 12,0$ a; Krankheitsdauer seit ED: $9,7 \pm 8,1$ a) wurde prospektiv eine CCE und Standard-Koloskopie (SC) durchgeführt. Beide Untersuchungen wurden digital gespeichert. Die Befunderhebung nach dem modifizierten Rachmilewitz-Score erfolgte anhand der Aufnahmen verblindet und unabhängig durch 6 Prüfarzte. **Ergebnisse:** Die Krankheitsaktivität wurde in der CCE-Gruppe im Vergleich zur SC-Gruppe signifikant unterschätzt ($5,9 \pm 3,2$ vs. $8,1 \pm 3,8$; $p=0,001$). Die Subscore-Analyse ergab eine signifikante Unterbewertung von Gefäßvulnerabilität und Mukosaschaden bei der CCE; ebenso war die Beurteilung des Befallsmusters divergent. Es gab keine signifikante Interobserver-Varianz. Die Ausscheidungsrate der Kolonkapsel lag bei 77%. Beide Untersuchungen wurden von den Probanden ähnlich toleriert. **Schlussfolgerung:** Auf der Grundlage der Studienergebnisse erscheint die Anwendung der CCE zur Diagnostik der Colitis ulcerosa nicht sinnvoll und kann die SC nicht ersetzen.

- Tag der mündlichen Prüfung: 11.01.2013

- ClinicalTrials.gov Identifier: NCT 00837304

- genehmigt durch die Ethikkommission am 27.06.2008; Aktenzeichen: 2008-264-f-S

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Aljona Dortgolz, gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Titel: „**Vergleich der Kolonkapselendoskopie mit der konventionellen Koloskopie in der Beurteilung von Ausdehnung und Entzündungsaktivität bei Patienten mit Colitis ulcerosa.**“ aus dem Universitätsklinikum Münster (Medizinische Klinik und Poliklinik B) unter der Anleitung von Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Tobias Meister

- 1.) selbstständig angefertigt,
- 2.) nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
- 3.) keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
- 4.) sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit oder zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.

Münster, den

Aljona Dortgolz

Abkürzungsverzeichnis

5-ASA	5-Aminosalacylat
6-MCP	6-Mercaptopurin
95% CI	95%-Konfidenzintervall
AP	Alkalische Phosphatase
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CCE	Kolonkapsel-Endoskopie
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung(-en)
CRP	C-reaktives Protein
CU	Colitis ulcerosa
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
ED	Erstdiagnose
EK	Erythrozyten-Konzentrat
EM	Extraintestinale Manifestation
FOBT	Fäkaler okkultur Bluttest
GIT	Gastrointestinaltrakt
γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HLA	Humanes Leukozytenantigen
i. v.	intravenös
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IPAA	Ileum-Pouch-anale Anastomose

JÜR	Jahres-Überlebensrate
KRK	Kolorektales Karzinom
MC	Morbus Crohn
MH	Mucosal Healing
MTX	Methotrexat
NaPO₃	Natriumphosphat
p. o.	per os
PEG	Polyethylenglykol
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
Supp.	Suppositorium
VCE	Videokapsel-Endoskopie

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	III
Eidesstattliche Erklärung	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1. Einleitung	10
1.1 Epidemiologie und Ätiologie	10
1.1.1 Modifizierende Faktoren.....	10
1.2 Klinik.....	11
1.3 Verlaufsformen	11
1.4 Differentialdiagnosen.....	12
1.5 Charakteristika der Colitis ulcerosa.....	13
1.5.1 Befallsmuster der Entzündung und die Folgen für die topische Therapie.....	13
1.5.2 Endoskopische Kriterien der CU.....	14
1.5.3 Histopathologische Diagnostik.....	15
1.5.4 Histopathologische Kriterien der CU.....	16
1.6 Medikamentöse Therapie der Colitis ulcerosa.....	18
1.7 Operative Therapieoption.....	21
1.8 Bedeutung von „Mucosal Healing“ für das „Outcome“	22
1.9 Indikationen für eine Koloskopie	23
1.10 Alternativmethoden zur Koloskopie bei CU.....	25
1.10.1 Radiologische Methoden	25
1.10.2 Sonographische Methoden	26
1.10.3 Serologische Marker.....	27
1.10.4 Stuhl-Marker	28
1.10.5 Ausblick: Genetische Marker	29
1.11 Kontrollkoloskopie	29
1.12 Übersicht über die Vorbereitungsmaßnahmen	30
1.13 Aktivitätsindizes	32
1.14 Video-Kapsel-Endoskopie bei MC	34
1.15 Kolonkapsel-Endoskopie als Alternative zur konventionellen Ileo-Koloskopie	36
2. Ziele der Studie	38

3.	Patienten und Methoden	39
3.1	Studienablauf	39
3.2	Studienpopulation.....	40
3.3	Einschlusskriterien.....	41
3.4	Ausschlusskriterien.....	42
3.5	Endoskopische Verfahren.....	42
3.5.1	Kolonkapsel-Endoskopie	42
3.5.2	Einschränkungen und Risiken für CCE.....	43
3.5.3	Konventionelle Ileo-Koloskopie.....	43
3.5.4	Komplikationen und Risiken der konventionellen Ileo-Koloskopie	45
3.6	Kolonvorbereitung und Bewertung der Kolonsauberkeit	46
3.6.1	Patientenvorbereitung	46
3.6.2	Anleitung zur Kolonvorbereitung für Studienpatienten und Pflegepersonal .	46
3.6.3	Kolonsauberkeit	48
4.	Studiendesign	49
4.1	Studientyp	49
4.2	Statistik.....	49
4.2.1	Mann-Whitney-U-Test	50
4.2.2	Chi-Quadrat Test	50
4.2.3	Kruskal-Wallis-Test	50
4.3	Auswertungsverfahren.....	51
4.4	Datenspeicherung und Datenschutz	51
4.5	Befund-Fragebogen.....	52
4.6	Fragebogen zur Akzeptanz der Kolonkapsel-Endoskopie	53
5.	Ergebnisse	55
5.1	Demographische Daten.....	55
5.2	Vergleich der Entzündungsaktivität: CCE vs. Ileo-Koloskopie	56
5.3	Vergleich der Entzündungsausdehnung: CCE vs. Ileo-Koloskopie	57
5.4	Interobserver-Unterschiede: CCE vs. Ileo-Koloskopie.....	57
5.5	Auswertung der Kolonsauberkeit für CCE.....	58
5.6	Auswertung des Akzeptanz-Fragebogens: CCE vs. Ileo-Koloskopie	58
5.6.1	Auswertung von schriftlichen Ergänzungen: CCE vs. Ileo-Koloskopie.....	60
5.7	Ausscheidung der Kolonkapsel.....	60

5.8	Negative Ereignisse	60
6.	Schlussfolgerung.....	61
7.	Diskussion	62
	<i>Literaturverzeichnis</i>	<i>66</i>
	<i>Tabellenverzeichnis.....</i>	<i>76</i>
	<i>Abbildungsverzeichnis.....</i>	<i>76</i>
	<i>Internetquellen</i>	<i>77</i>
	<i>Danksagung</i>	<i>78</i>
	<i>Curriculum Vitae</i>	<i>79</i>
	<i>Anhang.....</i>	<i>X</i>

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Colitis ulcerosa (CU) gehört zusammen mit dem Morbus Crohn (MC) zu den schubweise verlaufenden, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Die Inzidenz der CU wird für Deutschland mit 3,0-3,9 pro 100.000 Einwohner pro Jahr angegeben. Die altersspezifische Inzidenz liegt bei den 16- bis 24-Jährigen am höchsten (87,125).

Die Ätiologie der CED ist noch nicht gänzlich erfasst, aber es gibt Hinweise, dass eine Aktivierung von darmassoziierten Immunzellen infolge einer Interaktionsstörung der epithelialen Barriere mit den luminalen Bakterien der Kolonflora wesentlich zur Pathophysiologie dieser Erkrankung beiträgt (119).

1.1.1 Modifizierende Faktoren

In den letzten 30 Jahren wurden intensiv exogene Einflussfaktoren der Krankheitsentstehung der CU untersucht. CED in der Familienanamnese, Zigarettenrauchen und Appendektomie wurden als die wichtigsten modifizierenden Faktoren identifiziert. Den letzten beiden wird unterdessen eine protektive Wirkung zugesprochen (76).

Für das **Rauchen** konnte dieser Zusammenhang schon 1982 von Harries et al. im BMJ publiziert werden (45). Daraufgehend haben etliche Studien und Metaanalysen diese inverse Assoziation bestätigt (7,9,59,77,123,126,132). Obwohl der genaue Wirkungsmechanismus der Zigaretteninhalstoffe auf den Darm bis heute nicht ausreichend verstanden wurde, gibt es Hinweise auf eine systemische und nicht nur lokale Wirkung (76).

Auch die protektive Wirkung der **Appendektomie**, erstmals von Gilat et al. in einer multizentrischen Studie über die CED bei Kindern 1987 beobachtet (38), konnte in den nachfolgenden Studien und Metaanalysen untermauert werden (2,81,100).

Nicht unerwähnt bleiben sollten die Assoziationen zwischen dem Auftreten einer CU und dem Konsum von Zucker oder Fetten, Einnahme von oralen Kontrazeptiva, den perinatalen/kindlichen Infektionen und den Infektionen mit atypischen Mycobakterien.

Allerdings sind die Ergebnisse der Studien zu diesen Zusammenhängen zum Teil nicht einheitlich und die Erfassung der Einflussfaktoren sehr viel schwieriger (76).

1.2 Klinik

Im Gegensatz zum MC sind bei der CU nicht alle Wandschichten der entzündeten Darmabschnitte betroffen, sondern die Entzündung betrifft und schädigt in erster Linie die Mukosa und nur in seltenen Fällen die Submukosa. **Leitsymptome** beim akuten Schub sind dementsprechend: blutige/ blutig schleimige Diarrhöen, Tenesmen, imperativer Stuhldrang und u. U. Begleitsymptome wie Fieber oder Malaise (119).

Das klinische Bild kann zusätzlich durch **extraintestinale Manifestationen** (EM) mitbestimmt werden, obwohl diese insgesamt seltener auftreten als beim MC. Zu den häufigsten EM gehören: Beteiligung der Gelenke (z.B. Arthritis, Spondylitis ankylosans (meist bei HLA-B27 pos.)), der Haut und Schleimhäute (z.B. Aphten, Erythema nodosa, Pyoderma gangrenosum) sowie der Augen (z.B. Iritis, Uveitis, Episcleritis) oder anderer Organe (z.B. Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)). Die Aktivität der EM korreliert meist mit der Aktivität der Grunderkrankung. In manchen Fällen können sie einen eigenständigen Verlauf nehmen und somit die Lebensqualität wesentlich einschränken. Vergleichbares gilt für den endoskopischen Schweregrad und die Ausdehnung der Mukosa-Entzündung. Das klinische Bild kann sich gleichfalls unabhängig und ohne Korrelation zu den sichtbaren Befunden entfalten (119). Da die Symptome der EM von den Patienten häufig nicht in den Zusammenhang mit der CED gebracht werden, ist eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung von hoher Bedeutung für die weiteren therapeutischen Entscheidungen (118).

1.3 Verlaufsformen

Ca. 85% der Patienten weisen einen **chronisch-rezidivierenden (oder intermittierenden) Verlauf** auf, bei dem es zu einer Abwechslung zwischen kompletter Remission und der Exazerbation der Erkrankung kommen kann. Die Schübe können ca. 4-12 Wochen andauern und dann erst Wochen oder sogar Jahre später wieder auftreten. Bei etwa 5-10% der Patienten kann es zu einer dauerhaften Remission nach einem einzigen Schub kommen (49,119).

Davon abzugrenzen ist der **chronisch-kontinuierliche Verlauf** ohne komplette Remission bei 10 % der Patienten. Dieser Verlauf wird auch als steroidrefraktärer Verlauf bezeichnet, da es trotz adäquater Steroidtherapie über mindestens ein halbes Jahr nicht zur Remission kommt (49,119).

Die gefährlichste Variante ist die **akut fulminante Verlaufsform**, die bei bis zu 5% der Patienten auftritt. Die früher berichteten hohen Mortalitätsraten von bis zu 30% konnten durch moderne Therapieverfahren bis auf ca.1-2% gesenkt werden. Diese Form zeichnet sich aus durch einen plötzlichen Beginn zum Teil sogar aus voller Gesundheit heraus mit den Symptomen wie Tenesmen und stärkster Diarrhoe, inklusive septischer Temperaturen, Dehydratation und Schocksymptomatik. Endoskopisch stellt sich ein Bild des toxischen Megakolons dar, mit der entsprechend hohen Gefahr für Peritonitis und Perforation. In einem solchen Zustand sind Koloskopie oder Kolonkontrastmitteleinlauf kontraindiziert (49,119).

1.4 Differentialdiagnosen

Die oben beschriebenen Symptome sind nicht ausschließlich für die CU spezifisch und können durch eine Vielzahl anderer Ursachen bedingt sein. Die Bandbreite erstreckt sich von diversen Infektionen mit Bakterien, Parasiten oder Viren über andere CED-Entitäten wie MC oder andere Darmerkrankungen (z.B. glutensensitive Enteropathie, Divertikulitis, Kolonkarzinom, Morbus Whipple etc.), strahlen- und ischämiebedingten bis zur medikamentös-toxischen Kolitis.

Bei jedem Verdacht auf eine CU sollte als erstes eine infektiöse Kolitis ausgeschlossen werden. Es ist notwendig bei einer Durchfallsymptomatik, die länger als 3(-6) Wochen besteht, eine detaillierte Anamnese und gründliche körperliche Untersuchung durchzuführen. Bei der mikrobiologischen Untersuchung des Stuhls werden sowohl TREP (Erreger der Thyphus-Parathyphus-Enteritis-Ruhr-Gruppe) als auch *Yersinia enterocolitica* und *Campylobacter jejuni/coli* mit einbezogen (105).

Ergänzend sollte an nachstehende Erreger, bei länger andauernden Symptomen, gedacht werden: die pseudomembranöse Enterokolitis verursacht durch *Clostridium difficile* (57), die Cytomegalie-Virus-Infektion, insbesondere bei immungeschwächten Patienten (60), angeborene Immundefekterkrankungen oder allergische Kolitis (18) und zuletzt Amöbiasis mit *Entamoeba histolytica* bei positiver Reiseanamnese (105).

Eine ausführliche tabellarische Aufzählung aller möglichen Erreger angelehnt an „Practice Guidelines for the Management of Infectious Diarrhea“ von Guerrant et al. (Clin Infect Dis, 2001) findet sich im Anhang.

In seltenen Fällen können NSAR-Einnahmen zu Läsionen im Darm führen, die mit den Anzeichen einer CED und im Speziellen einer CU verwechselt werden können oder eine vorhandene CU zur Exazerbation führen (37,61,134).

1.5 Charakteristika der Colitis ulcerosa

1.5.1 Befallsmuster der Entzündung und die Folgen für die topische Therapie

Die chronische Entzündung der Kolonmukosa bei der CU breitet sich i. d. R. kontinuierlich vom Rektum unterschiedlich weit nach kranial aus. Die Ausdehnung der Entzündung wird nach der Montreal-Klassifikation (114) in drei Untergruppen eingeteilt:

- Proktitis
- Linksseiten-Kolitis
- extensive CU (auch als Pankolitis bekannt)

Im Gegensatz zum MC wurde der Befall von anderen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes (GIT) (wie z.B. höhere Dünndarmabschnitte bzw. Ösophagus oder Mundhöhle) bis jetzt noch nicht beschrieben.

Bei der extensiven Form kann sich die Entzündung in seltenen Fällen auf Teile des terminalen Ileums im Sinne einer „Backwash-Ileitis“ ausdehnen.

Die Einteilung der Entzündungsausdehnung hat maßgebliche Auswirkung auf die Therapieoptionen. Zur Auswahl stehen topische oder systemische Behandlung mit 5-Aminosalizylaten (5-ASA) oder Glucocorticosteroiden.

Die topische Therapie beinhaltet die Verwendung von Suppositorien bei auf das Rektum beschränkten Entzündungen, von Schaumpräparaten bei sigmoidalem Ausbreitungsmuster und von Klysmen bei einer Entzündung bis zur linken Kolonflexur. Zusätzlich hat die

Ausdehnung der Entzündung einen Einfluss auf den Beginn mit Kontrollkoloskopien zur Erfassung möglicher Neoplasien (hierzu Kap. 1.11) (18).

1.5.2 Endoskopische Kriterien der CU

Neben unspezifischen Veränderungen können während einer endoskopischen Untersuchung für CU typische Befunde erhoben werden. Zu beachten ist, dass in Abhängigkeit von der Erkrankungsaktivität und –Dauer, der stattgefundenen Vorbehandlung sowie in seltenen Fällen abhängig von den Superinfektionen die sichtbaren Stigmata unterschiedlich ausgeprägt sein können. Deswegen ist das Wissen von all diesen Einflussfaktoren für den untersuchenden Arzt von großer Bedeutung bei der Erfassung und Beurteilung des jeweiligen Entzündungszustandes. Trotz dieser Einschränkungen können die wichtigsten endoskopischen Kriterien der CU im Folgenden vorgestellt werden. Diese werden bei den meisten Patienten in Kombination oder einzeln vorgefunden (105):

- Beginn im Rektum
- kontinuierlicher Verlauf
- granulierte Oberfläche
- erhöhte Mukosa-Vulnerabilität, insbesondere bei Kontakt
- gestörte/aufgehobene Gefäßzeichnung
- oberflächliche, polyzyklische, netzförmige oder sogar konfluierende Ulzerationen
- Pseudopolypen (als Zeichen der verbliebenen Regenerationsfähigkeit einiger Mukosa-Abschnitte)
- insgesamt ödematöse Schleimhaut
- Aufhebung der Haustrierung

In der Abbildung 1 (a-f) werden beispielhaft einige für die CU typischen Veränderungen demonstriert. Hierbei soll verdeutlicht werden, wie sich die gleichen Befunde optisch unterschiedlich bei der CCE und Ileo-Koloskopie zeigen können.

Hierfür wurden drei Patienten mit einer ausgeprägten CU ausgesucht. Die ausgewählten Aufnahmen der Kolonmukosa zeigen Befunde an etwa äquivalenten Stellen. Die CCE-Befunde sind denen der Ileo-Koloskopie zum Vergleich gegenüber gestellt (links: CCE; rechts: Ileo-Koloskopie). Die Abbildungen **a+b** (Pat. I) zeigen: ausgeprägte Pseudopolypen; **c+d** (Pat. II): Rötung, Fibrin und Schwellung; **e+f** (Pat. III): Ulzera.

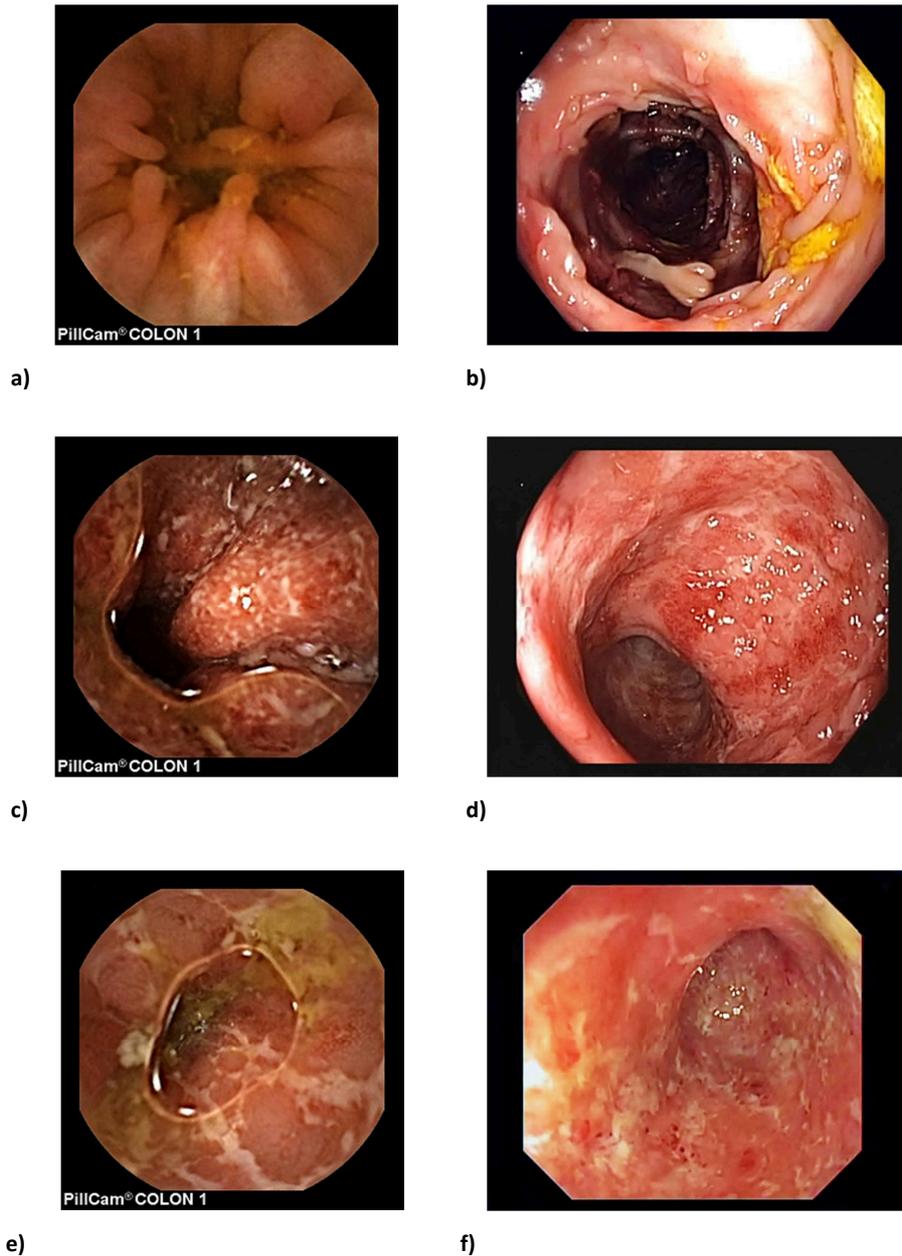


Abbildung 1: Endoskopische Befunde a) Kolonkapsel: multiple Pseudopolypen. b) Koloskopie: multiple gestielte Pseudopolypen, aufgehobene Gefäßzeichnung. c) Kolonkapsel: leichte Blutung, netzförmige Fibrinauflagerung. d) Koloskopie: erhöhte Vulnerabilität, Fibrinausschwitzung. e) Kolonkapsel, typische Oberfläche: ausgedehnte Ulzerationen, granulierte Schleimhaut, verminderte Gefäßzeichnung. f) Koloskopie, typische Oberfläche: Ulzerationen, erhöhte Vulnerabilität, deutlich geminderte Haustrierung ("Fahrradschlauch-Phänomen")

1.5.3 Histopathologische Diagnostik

Ein immenser Nachteil der CCE gegenüber der konventionellen Ileo-Koloskopie ist das Unvermögen, Biopsien zu entnehmen. Die histologische Untersuchung stellt einen wichtigen Baustein bei der Erstdiagnostik und den Verlaufskontrollen sowie bei der Detektion von intraepithelialen Neoplasien/ Dysplasien dar. Ebenso ist sie zur

differentialdiagnostischen Abgrenzung alternativer entzündlicher Veränderungen der Schleimhaut wichtig.

Bei jeder endoskopischen Untersuchung werden daher Stufenbiopsien aus dem terminalen Ileum, Coecum, Colon ascendens, Colon transversum, Colon descendens, Sigma und dem Rektum entnommen. Die Einsendung der Proben zur Histologie sollte in getrennten Probegefäßen mit Formaldehyd erfolgen. Bei der Analyse der Stufen- oder Serienschnitte ist eine Aussage zur Entzündungsaktivität anzustreben, nicht zuletzt, da auch ein signifikanter Anteil der makroskopisch gesunden Schleimhaut mikroskopische Veränderungen aufweist (18).

1.5.4 Histopathologische Kriterien der CU

Ähnlich wie im Kapitel 1.5.2 (Endoskopische Kriterien der CU) ist es empfehlenswert, die histologische Beurteilung der Proben, in den richtigen Kontext zu setzen. Im Initialstadium (Dauer der CU <4(-6) Wochen) oder nach intensiver topischer Behandlung können z.B. die Veränderungen an den Krypten nicht ausgeprägt sein oder die vorgefundene Befunde auch für das Vorliegen anderer Formen von CED sprechen. Nach der aktualisierten Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 von der „Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten“ (DGVS) (18) können aus histopathologischer Sicht folgende Kriterien zur Diagnosesicherung der CU herangezogen werden:

- diffuse, panmukosale, chronische Entzündung (Lymphozyten und Plasmazellen) in Kombination mit einer Störung der Kryptenarchitektur/-atrophy
- Plasmazytose in der basalen Schleimhautstroma
- Paneth-Zell-Metaplasien distal der rechten Kolonflexur
- Reduktion der Anzahl von Becherzellen bzw. des Muzingehalts der Einzelzelle
- kontinuierliche Verteilung der entzündlichen und strukturellen Schleimhautveränderungen (abnehmender Gradient von distal nach proximal)

Bei ca. 10% der Patienten muss innerhalb der ersten fünf Jahre die Diagnose einer der Subklassen der CED revidiert werden. Die falsche Zuordnung zu einer von beiden führt evtl. zu einem unwirksameren therapeutischen Vorgehen und gefährdet das Ansprechen auf die Therapie (48). Deswegen ist eine präzise und sichere Unterscheidung zwischen CU und MC von großer Bedeutung und muss bei Unsicherheiten systematisch erneut wiederholt

werden. Die wichtigsten histologischen/ morphologischen Kriterien zur Differenzierung zwischen CU und MC können der Tabelle 1 entnommen werden.

Histologisches Kriterium	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Befallsmuster	diskontinuierlich	kontinuierlich
Ausdehnung des Entzündungsprozesses	transmural	mukosal
Irreguläre Drüsenarchitektur	+ / -	++
Reduzierte Becherzellzahl	+	++
Paneth-Zell-Metaplasie	++	++
Granulome	++ (verschiedene Typen)	(+) (Fremdkörpertyp)
Aphten	+++	-
Erosionen	(+)	++
Ulcera	++	++
Kryptenabszesse	+	++
Fissuren	++	+
Fisteln	+++	-
Fibrose	++	(+)

Tabelle 1: Histologische Kriterien zur Differenzierung zwischen MC und CU (übernommen aus „Colitis Ulcerosa-Morbus Crohn“, E. Stange, Uni-Med, Bremen 2004 (119))

Bei einer kleinen Anzahl an Patienten kann trotz Folgeuntersuchungen nicht definitiv CU von MC unterschieden werden. Diese Form der CED wird als unklassifizierbare Kolitis bzw. als „Colitis indeterminata“ bezeichnet.

1.6 Medikamentöse Therapie der Colitis ulcerosa

Zurzeit gibt es keine kausale medikamentöse Therapie der CED. Alle eingesetzten Präparate lindern in erster Linie die Symptome während eines Schubes oder sind zur Remissionserhaltung notwendig.

Eine definitive Heilung der CU erfolgt ausschließlich durch eine chirurgische Entfernung des gesamten Kolons und Rektums (siehe Kap. 1.7).

Die wichtigsten Medikamente für die Standardtherapie sind 5-ASA und Glucocorticosteroide. Beide Medikamente werden seit Jahrzehnten in der CU-Therapie verwendet und das Herbeiführen einer Remission konnte in zahlreichen Studien und Metaanalysen gezeigt werden (4,122,129). Beachtet werden muss, dass Glucocorticosteroide nicht dauerhaft in höheren Dosierungen, wegen des erheblichen Nebenwirkungsprofils, verabreicht werden können. 5-ASA führt bei ca. 15% der Patienten zu Nebenwirkungen wie z.B. Diarrhoe, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erythem und Thrombozytopenie (18).

Mit dem besseren Verständnis für die Pathophysiologie konnte in den letzten Jahren das Spektrum der Medikamente erweitert werden, sodass bei Nicht-Ansprechen auf Steroide oder ausgeprägter Steroidabhängigkeit andere Immunsuppressiva eingesetzt werden können. Bewährt haben sich Calcineurininhibitoren: Ciclosporin A (und Tacrolimus), Azathioprin und sein Metabolit 6-Mercaptopurin (6-MCP) oder Methotrexat (MTX) (18).

Auch Biologika wie die TNF- α -Inhibitoren Infliximab (Remicade®) und Adalimumab (Humira®) haben ihre Zulassungen für die Behandlung der CU erhalten. Sie werden außerdem in der Rheumatologie für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis oder der Spondylitis ancylosans erfolgreich eingesetzt. Zudem besteht eine Zulassung für die Therapie des MC (79).

In zwei randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten klinischen Studien unter der Bezeichnung „Active Ulcerative Colitis Trial 1 and 2“ (ACT 1 und 2) konnte die Wirksamkeit von Infliximab bei CU gezeigt werden (13). Dabei konnte die Arbeitsgruppe von Colombel zeigen, dass bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU (Mayo-Score: 6-12, Endoskopie-Subscore ≥ 2 , nähere Definition siehe im Kap. 1.13) eine signifikante Verbesserung der Symptome, Reduktion der Hospitalisierungsdauer und chirurgischer Maßnahmen durch Infliximab erzielt werden kann. Der Anteil an „Mucosal Healing“ (Kap. 1.8) und der klinischen Remission in der Woche 54 der ACT 1 war in der

Placebo-Gruppe bei 16,5% und in der kombinierten (entweder 5 mg/kg oder 10 mg/kg) Infliximab-Gruppe bei 34,6%, $p < 0,001$, und in ACT 2: 18,2% zu 46,1%, $p < 0,001$. Das Absetzen der Glucocorticosteroide unter gleichzeitiger Aufrechterhaltung der Remission war unter Infliximab signifikant häufiger: in der 30. Woche \rightarrow 22,3% versus 7,2%, $p < 0,001$ (Daten aus ACT 1 und 2 kombiniert); in der 54. Woche \rightarrow 21,0% versus 8,9%, $p = 0,022$ (nur ACT 1) (13).

Allerdings sollten die infektionsgefährdeten Patienten nicht der Therapie mit TNF- α -Inhibitoren unterzogen werden, da es zu einer Infektionsreaktivierung (z.B. Tuberkulose) oder Zustandsverschlechterung (z.B. bei HIV, Hepatitis B und C) kommen kann (34). Deswegen ist neben der Testung auf HIV und Hepatitis B und C ein sicherer Ausschluss von Tuberkulose unabdingbar für den Ausschluss von Kontraindikationen (79).

Insgesamt ist unter immunsuppressiver Therapie die Infektanfälligkeit durch opportunistische Erreger erhöht (18). Es wurden vermehrt bakterielle, virale und parasitäre Infektionen sowie Mykosen beschrieben. Toruner et al. konnten zeigen, dass die Kombination von Glucocorticosteroiden, Azathioprin/6-MCP und TNF- α -Inhibitoren zu einem synergistischen Effekt führt und die Häufigkeit der Infektionen steigert. Für 5-ASA und MTX konnte keine signifikante Steigerung der Infektanfälligkeit beobachtet werden. Als weiterer signifikanter Faktor wurde das höhere Alter der CED-Patienten festgestellt (127).

Für die Remissionserhaltung haben mehrere Studien (28,64,131) E. coli Stamm Nissle 1917, vertrieben unter dem Handelsnamen Mutaflor[®], als eine Alternative zu 5-ASA bestätigt. So konnten Kruis et al. im „Gut“ (2004) das Ergebnis ihrer Studie mit 327 Patienten präsentieren, wonach die Therapie mit den beiden Präparaten den gleichen Effekt bei einem Signifikanzniveau von $P = 0,003$ hat. Sicherheit und Verträglichkeit waren bei beiden Medikamenten ebenfalls gleich (64).

Entsprechend den Leitlinien der DGVS zur Diagnostik und Therapie der CU werden in der Tabelle 2 die Empfehlungen für eine Stufentherapie der CU in Abhängigkeit von der Schubaktivität zusammengefasst. Der Begriff „schwerer Schub“ wird nach Truelove und Witt definiert (129): ≥ 6 makroskopisch blutige Stühle/d; Fieber (mittlere Abendtemperatur $\geq 37,5^\circ \text{C}$ oder $> 37,8^\circ \text{C}$ an mind. 2 von 4 Tagen); Tachykardie (Puls $> 90/\text{min}$); Anämie (Hb-Wert $< 75\%$ der Norm); BSG $> 30 \text{ mm/h}$.

Akuter Schub	
Proktitis	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Therapie der ersten Wahl:</i> 5-ASA topisch → ≥500 mg/d als Supp.; alternativ: 5-ASA-Schaum oder -Klyisma ➤ <i>Zweitlinientherapie:</i> Kombination mit 5-ASA p. o. oder topische Glucocorticosteroide, z.B. Budesonid 2 mg/d ➤ <i>Bei Versagen:</i> Therapieempfehlung wie bei schwerem Schub beliebiger Ausdehnung (s. u.) (oder topische Tacrolimus – Anwendung)
Linksseitenkolitis oder ausgedehnte Kolitis	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Standard:</i> 5-ASA topisch → ≥1g/d (Klyisma oder Schaum) in Kombination mit 5-ASA p. o. → ≥3 g/d (auch als Retard-Präparat) ➤ <i>Bei Versagen:</i> Glucocorticosteroide i. v. → 0,5-1 mg/kg KG/d Prednisolonäquivalent
Schwerer Schub (Definition s. o.) mit beliebiger Ausdehnung	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Standard:</i> stationäre Aufnahme und Glucocorticosteroide i. v./p. o.) → 1 mg/kg KG/d Prednisolonäquivalent ➤ <i>Bei steroidrefraktärem Verlauf:</i> Calcineurininhibitoren (Ciclosporin A i.v. → 2 mg/kg KG/d, Tacrolimus i. v. → 0,01-0,02 mg/kg KG/d), Azathioprin → 2-2,5 mg/kg KG/d oder 6-MCP → 1-1,5 mg/kg KG/d und bei absolutem Nichtansprechen oder Kontraindikationen: Infliximab i. v. → 4-5 mg/kg KG in den Wochen 0, 2 und 6 und dann alle 8 Wochen als „Rescue-Therapie“ ➤ <i>Bei Therapieversagen (oder Wunsch des Patienten):</i> Proktokolektomie mit Ileo-analen Pouchanlage 	
Chronisch aktiver Verlauf	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Standardtherapie:</i> Azathioprin p. o. → 2,5 mg/kg KG pro d oder 6-MCP p. o. → 1 mg/kg KG/d 	
Remissionserhaltung	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Standardtherapie für mind. zwei Jahre:</i> 5-ASA p. o. → 1,5 g/d; falls ineffektiv oder unverträglich: E. coli Stamm Nissle 1917 (Mutaflor®) p. o. → 200 mg/d (64) 	

Tabelle 2: Medikamentöse CU-Therapie nach DGVS-Leitlinien (Dosierungsangaben ohne Gewähr)

1.7 Operative Therapieoption

Neben den medikamentösen Optionen zählt die restaurative Proktokolektomie mit einer Ileum-Pouch-analen Anastomose (IPAA) zu den Standardverfahren der Therapie der CU (18,30).

Neben dem Therapieversagen kommen für diese Operation folgende Diagnosen als Indikationen in Frage: (gedeckte) Perforation (35), therapierefraktäre Blutung (30), interdisziplinär diagnostizierter, therapierefraktärer fulminanter Schub (111), Kolonstenose unklarer Dignität (in etwa einem Drittel der Fälle gehen Stenosen bei CU-Patienten mit einem Karzinom einher) (43,86) sowie Wachstumsstörungen bei Kindern und Jugendlichen (52).

Insbesondere bei erhöhten perioperativen Risiken wie einer langfristigen Steroidtherapie, einer Therapie mit Immunsuppressiva/ Biologika oder wie beim Zustand einer Mangelernährung sollte die Proktokolektomie mit IPAA dreizeitig offen oder laparoskopisch operiert werden (18,31,78,110,115). Während der ersten Sitzung erfolgt eine subtotale Kolektomie bis zum rektosigmoidalen Übergang mit dem Verschluss des Rektumstumpfs nach Hartmann. Gleichzeitig wird ein endständiges Ileostoma angelegt. Später erst wird IPAA mit einem doppelläufigen Ileostoma nach einer Restproktomukosektomie durchgeführt. In der letzten und dritten Operation sollte das Ileostoma rückverlagert werden (18).

In Abwägung aller Vor- und Nachteile wird die IPAA ca. 2 cm oral der Linea dentata in der Transitionalzone adaptiert. Dabei spielen die Nachtkontinenz sowie das Ausbilden einer Rezidiv-/ Persistenz-Proktitis ulcerosa aus der verbleibenden Rektumschleimhaut eine wesentliche Rolle bei der Festlegung der Operationsstrategie. Im Falle von ausgeprägten Symptomen der Proktitis kann 5-ASA topisch (z.B. als Supp.) eingesetzt werden oder eine sekundäre transanale Mukosektomie dem Patienten angeboten werden. Das Letztere ist besonders beim Nachweis von intraepithelialen Neoplasie indiziert (18,29,85).

In den ersten zwei Jahren nach Eingriff ist das Risiko für eine akute Pouchitis ca. 30% und im Laufe der Nachbeobachtung sogar >50%. Bei etwa 5% der operierten Patienten entwickelt sich daraus eine chronische Form. Der wichtigste Risikofaktor für die Entzündung ist dabei PSC (51).

Insgesamt kann eine gute Lebensqualität für ca. 95% der Operierten trotz aller Folgekomplikationen erzielt werden. Bei mehr als 90% bleibt die Kontinenz bei einer

Stuhlfrequenz von ca. 5-6 Stuhlgängen pro Tag erhalten. So kann dieses Therapieverfahren auch als elektiver Eingriff vorgenommen werden, nachdem eine qualifizierte und intensive Beratung durch einen erfahrenen „Pouch-Chirurgen“ erfolgt ist. Besonderen Nutzen von dieser Therapie haben Patienten, die ein dauerhaftes Krankheitsgefühl beklagen, insgesamt schlechte Medikamenten-Compliance aufweisen oder unter Karzinophobie leiden (18,50,74).

1.8 Bedeutung von „Mucosal Healing“ für das „Outcome“

Seit der Einführung der Biologika in der MC-Therapie wird „Mucosal Healing“ (MH) (i.e. mukosale Heilung) als ein wichtiger klinischer Indikator für die Wirksamkeit der Behandlung angesehen (44) und kann auch auf die CU übertragen werden (13). Das MH wird inzwischen auch als Endpunkt klinischer Studien verwendet und erlaubt eine Prognose des Therapieerfolges (36).

Vor dem Einsatz von Biologika-Präparaten konnte das Erreichen eines MH bei MC nur unter der Azathioprin-Therapie beobachtet werden (70), nicht aber unter der Therapie mit den Glucocorticosteroiden (36). Ein überzeugendes Ergebnis zur Biologika-Wirkung konnte in einer randomisierten Studie von Hanauer und seinen Kollegen in „Lancet“ (2002) publiziert werden. Die Studie lief unter der Bezeichnung ACCENT I: A Crohn's disease Clinical study Evaluating infliximab in a New long term Treatment regimen (44). Sie untersuchten drei Gruppen von insgesamt 573 Patienten mit MC, welche nach einem bestimmten Schema, bei Ansprechen auf die erste Infliximab-Gabe (Remicade®) nach zwei Wochen weiter mit Infliximab-Infusionen plus zusätzlichen späteren Gaben von Infliximab, therapiert wurden. Das Erreichen von MH war unter Infliximab im Verlauf mit $p < 0,001$ signifikant öfter als in der Kontrollgruppe. In der weiteren ACCENT II-Studie konnten Lichtenstein et al. zeigen, dass MC-Patienten mit Neigung zur Fistelbildung unter der regelmäßigen (5 mg/kg KG alle 8 Wochen) Infliximab-Therapie kürzer hospitalisiert sowie seltener operiert wurden (74).

Die Wirksamkeit und Nutzen von Infliximab bei CU-Patienten konnte in den Nachbeobachtungen der ACT 1 und ACT 2 Studien erfasst werden. Als Schlussfolgerung ließ sich festhalten, dass das beste klinische Outcome, inklusive Reduktion der Kolektomienanzahl, diejenigen Patienten hatten, die schon in der achten Behandlungswoche unter Infliximab endoskopisch eine MH (Mayo-Score 0-1, siehe Kap.

1.13) aufwiesen (13). Diese Korrelation zu der Kolektomie wurde auch in weiteren Studien bestätigt (47).

2007 präsentierte Frøslie et al. ebenfalls in „Gastroenterology“ die Follow-up-Studie der CU-Patienten aus der IBSEN-Studie (Inflammatory Bowel disease in South Eastern Norway). Der klinische Zustand der Patienten wurde in dem 1. und 5. Jahr nach Beginn der Therapie erfasst. Signifikante Prädiktoren für MH konnten herausgearbeitet werden: zum einen der höhere Bildungsgrad (≥ 12 Jahre-Dauer der Ausbildung) mit $p=0,004$ und zum anderen eine extensive Form der CU mit $p=0,02$. Weiterhin bestand eine Assoziation zwischen MH und weiblichem Geschlecht, Rauchen sowie den Symptomen wie abdominelle Schmerzen, Diarrhoe, Gewichtsverlust, Fieber und hoher CRP-Wert (36).

1.9 Indikationen für eine Koloskopie

In der Gastroenterologie gibt es einige Leitsymptome, die durch eine Koloskopie mit Biopsie-Entnahmen abgeklärt werden müssen. Nachweis von Blut im Stuhl ist eine unabhängige absolute Indikation, weiterhin abklärungsbedürftig sind ein auffälliger Wechsel von Obstipation und Diarrhoe sowie chronische Diarrhoe. Die sogenannten „Bleistiftstühle“, die einer Obstipationsphase folgen, sind bis zum Beweis des Gegenteils als verdächtig auf eine Tumorerkrankung zu werten. In einigen Fällen werden chronische abdominelle Schmerzen sowie eine ungewollte Gewichtsabnahme als eine Indikation angesehen (105).

Obwohl normalerweise die fulminante Kolitis und die akute Divertikulitis Kontraindikationen für Koloskopie darstellen, gibt es Situationen, wo, in Absprache mit den Chirurgen, das postulierte Risiko für eine Darmperforation hinzunehmen ist, um die bis dahin nicht ausreichend gesicherte Diagnose zu bestätigen oder zu widerlegen (105).

Nach der aktualisierten Leitlinie der DGVS zur Diagnostik und Therapie der CU von 2011 (18) ist bei Verdacht auf CU als Erstdiagnostik eine komplette Index-Ileo-Koloskopie unter Durchführung von segmentalen Darmbiopsien einer Index-Sigmoidoskopie vorzuziehen.

Dadurch kann das Befallsmuster nach Montreal-Klassifikation (siehe Kap. 1.5.1) sicherer eingeschätzt und eine Ileitis terminalis Crohn hinreichend ausgeschlossen werden. Es besteht keine erhöhte Gefahr für Komplikationen bei Patienten, welche zum Zeitpunkt der Untersuchung einen erneuten aktiven CU-Schub aufweisen (10).

Im späteren Verlauf kann bei Patienten mit der schweren Form der CU auf die Ileokoloskopie und die damit verbundene, aufwendige und für Patienten nicht angenehme Darmvorbereitung verzichtet und nur die Sigmoidoskopie durchgeführt werden (18).

Nach der S3-Leitlinie der DGVS „Kolorektales Karzinom“ (KRK) (2004/2008) (106) stellt das KRK-Screening eine weitere wichtige Indikation zur Koloskopie dar. Dieses Screening-Verfahren erfasst Personen aus der asymptomatischen Bevölkerung ab ihrem 55. Lebensjahr ohne Festlegung einer Altersbegrenzung (Begründung: auch bei über 74-Jährigen ist die relative 5-JÜR nach kurativer Operation vergleichbar mit der von 50- bis 74-Jährigen (135)). Demnach besitzt „Die komplette Koloskopie [...] die höchste Sensitivität und Spezifität für das Auffinden eines KRK's und von Adenomen und sollte daher als Standardverfahren empfohlen werden. Bei unauffälligem Befund sollte die Koloskopie nach 10 Jahren wiederholt werden. [...], die digitale rektale Untersuchung ist hierbei obligat. Bei Personen, die am Koloskopie-Screening entsprechend dieser Richtlinie teilnehmen, erübrigt sich das FOBT-Screening-Verfahren.“ (106).

Etwas anders verhält es sich mit dem Beginn der Vorsorgeuntersuchungen, wenn in der Familie bei einem Familienangehörigen („Indexpatient“) KRK diagnostiziert wurde. Die Leitlinie sieht dann vor, dass „Verwandte ersten Grades von Patienten mit kolorektalem Karzinom [...] in einem Lebensalter, das 10 Jahre vor dem Alterszeitpunkt des Auftretens des Karzinoms beim Indexpatienten liegt, erstmals komplett koloskopiert werden [sollten], spätestens [aber] im Alter von 50 Jahren. Die Koloskopie sollte mindestens alle 10 Jahre wiederholt werden.“ (106).

Genauere Empfehlungen für das Vorgehen beim Vorliegen einer genetischen Prädisposition für KRK kann im Anhang der Tabelle 14: Vorsorgeempfehlungen beim hereditären KRK entnommen werden.

Seltenere Gründe für eine Koloskopie sind chronisches oder rezidivierendes Fieber (z.B. bei Verdacht auf Darm-Tbc), akute Pseudoobstruktion und die Suche nach dem Primärtumor bei Metastasen z.B. in der Leber, da Darmtumoren sehr häufig in die Leber metastasieren (106).

1.10 Alternativmethoden zur Koloskopie bei CU

1.10.1 Radiologische Methoden

Der **Doppelkontrast-Bariumeinlauf** wird in der Diagnostik der CU immer seltener gebraucht. Patienten mit sehr schweren Schüben oder sogar mit Verdacht auf toxisches Megakolon sind von dieser Untersuchung von vornherein ausgeschlossen. Die Untersuchung läuft unter radiologischer Durchleuchtung während einer Luftinsufflation ab. Die durchschnittliche Strahlenbelastung liegt bei ca. 3-6 mSv. Für die Prozedur wird der Darm von dem Patienten mit einem üblichen Abführmittel vorbereitet. Unmittelbar vor der Untersuchung wird Barium-Kontrastmittel p.o. und ein i.v.-Spasmolytikum (z.B. Butylscopolamin) verabreicht. Unter optimalen Bedingungen werden die CU-typischen Befunde sichtbar: mukosale Ulcerationen und Inflammation, Haustrien-Verlust („Fahrradschlauch-Phänomen“) und Pseudopolypen (die sich unter Umständen als längliche Polypen darstellen lassen) etc. (12), (I). Falls die Verwendung von Barium z.B. durch die erhöhte Perforationsgefahr kontraindiziert ist, kann ersatzweise für den Einlauf Gastrografin® (ein wasserlösliches, Jod-haltiges Röntgenkontrastmittel) gewählt werden. Allerdings muss dabei eine etwas weniger stark ausgeprägte Lumenbeschichtung in Kauf genommen werden (55).

Alternativ zu dieser Methode kann auch eine Untersuchung mit einem Mehrschichtspiralcomputertomographen durchgeführt werden. Solch eine **CT-Kolographie** wird bei Patienten mit einem vorbereiteten und relaxierten Pneumokolon sowohl in Rücken- als auch in Bauchlage unter eventueller i.v.-Gabe von nichtionischem Kontrastmittel durchgeführt. Die effektive Strahlenbelastung liegt zwischen 10-15 mSv (kann aber auf 1-2 mSv mit einer „Niedrigdosis-Technik“ reduziert werden). Die erhaltenen Bilder werden von einem Computer zu einer dreidimensionalen virtuellen Endoskopie rekonstruiert, womit eine sehr gute Beurteilung der Schleimhautoberfläche auf das Vorhandensein von Polypen erfolgen kann. Die CU-typischen Veränderungen sind leider erst in fortgeschrittenen Stadien erkennbar. Mit dieser Methode lassen sich aber auch die restlichen abdominalen Organe erfassen und gut beurteilen, was bei manchen Fragestellungen erforderlich sein könnte (12).

Die **MR-Kolographie** sollte als letzte radiologische Untersuchung vorgestellt werden. Dieses Verfahren wird momentan zwar nur unter Studienbedingungen angewendet, könnte aber eine Alternative zur CT-Kolographie werden, da während der Untersuchung keine Belastung mit ionisierenden Strahlen erfolgt. Gegen dieses Verfahren sprechen zur Zeit aber die geringe Ortsauflösung, lange Untersuchungsdauer von bis zu 45 Minuten, das Füllen des Kolonrahmens mit Flüssigkeit und eine notwendige, sehr gute Patientenkooperation, da die Sequenzen nur in Atemhaltetechnik durchgeführt werden können (12).

Abschließend kann diesen drei Verfahren nur eine sehr geringe diagnostische Wertigkeit zugesprochen werden und dadurch haben sie keinen besonderen Stellenwert in der Diagnostik der CU (18).

1.10.2 Sonographische Methoden

Die Sonographie ist eine unkomplizierte, nicht invasive, den Patienten nicht durch ionisierende Strahlen belastende und relativ kostengünstige Untersuchungsmodalität. Die Beurteilbarkeit und die Aussagekraft der Befunde abdomineller Organe wie z.B. der Leber, Gallenblase, Nieren und des Pankreas stehen außer Frage. Allerdings ist eine aussagekräftige Untersuchung des GIT's auf Anzeichen einer CED auch für erfahrene Ärzte schwierig. Meist scheitert es an der Überlagerung durch die Luft und Nahrungsreste, sodass viele Abschnitte schlecht beurteilbar sind und die tieferen Schichten nicht erfasst werden. Auch ist die Erfassung des gesamten GIT nicht möglich und viele der erhobenen Befunde sind nicht CED-spezifisch. Da für die Untersuchung Schallköpfe mit sehr hohen Frequenzen (5-10 MHz) gebraucht werden, können adipöse Patienten mit dieser Methode nicht ausreichend gut untersucht werden. Ein erfahrener Untersucher kann einen Eindruck über die Darmwanddicke und -vaskularisation, freie Flüssigkeit in der Umgebung und vergrößerte Lymphknoten erhalten. Insgesamt ist die Sensitivität für Detektion von Entzündungen im Bereich des Dickdarmes mit Hilfe der transabdominalen Sonographie ca. 90% (18).

Insbesondere sind eine verdickte Darmwand und erhöhte Vaskularisation der Wandschichten charakteristisch für CED. Heyne et al. konnten 2002 eine Beobachtung von einem signifikanten Dickenunterschied der Darmwand bei Patienten mit MC (60 Pat.)/CU (39 Pat.) im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv (20 Pat.) veröffentlichen. In der B-Bild-Sonographie war die Darmwand von MC-Patienten im Durchschnitt 7 mm dick

(Range 4-14) und bei CU-Patienten mit aktivem Schub 5 mm (Range 2-15), das Kontrollkollektiv wies im Durchschnitt 2 mm Dicke (Range 1-3) auf. Die Darmwand-Vaskularisation wurde mit der Power-Doppler-Sonographie beurteilt und war signifikant erniedrigt bei Patienten mit inaktiver gegenüber Patienten mit aktiver CU ($p < 0,05$). Bei Patienten mit MC konnte kein Unterschied zwischen inaktiver und aktiver Phase der Krankheit festgestellt werden (53)

So können der konventionelle Ultraschall und die Power-Doppler-Sonographie als unterstützende, nicht invasive Methoden zur Erfassung der Entzündungsaktivität von CED in Kombination mit den etablierten endoskopischen und radiologischen Verfahren in Betracht gezogen werden (53), (II).

1.10.3 Serologische Marker

In Abhängigkeit von dem Aktivitätsgrad der CU können im Blut einige Parameter verändert sein, sodass insbesondere Hämoglobin, Thrombozyten, Leukozyten, Steigerung von BSG und CRP sowie γ -GT und AP (bei gleichzeitiger PSC) regelmäßig bestimmt werden. Eine Untersuchung auf spezielle Antikörper im Blut der CED-Patienten kann die übliche Diagnostik ergänzen und gleichzeitig zur Sicherung der Differenzierung zwischen CU und MC beitragen.

Zur Zeit sind solche gezielten, serologischen Untersuchungen nur in Rahmen von Studien sinnvoll. Für die Klinik hat dieses Verfahren bis jetzt noch keinen hohen Stellenwert und kann höchstens bei sehr unklarer Krankheitsentität als ergänzende Methode zum Einsatz kommen.

Diskutierte und untersuchte Antikörper (32):

- **ACCA:** „Anti-Chitobioside Carbohydrate Antibody“
- **ALCA:** „Anti-Laminaribioside Carbohydrate Antibody“
- **AMCA:** „Anti-Mannobioside Carbohydrate Antibody“
- **ASCA:** „Anti-*Saccharomyces cerevisiae* Antibody“
- **Omp:** „Outer Membrane Porin“
- **p ANCA:** „perinuclear Anti-Neutrophilic Cytoplasmic Antibody“

Für die Relevanz der Kombination aus ASCA und pANCA gibt es bis jetzt die meisten Übereinstimmungen in den Studien (63,88,91,102). Für MC spricht das Vorhandensein von

der Konstellation **ASCA +/ pANCA-** und für CU **ASCA- / pANCA +**. Die Spezifität dieser Kombinationen ist zwar mit 81% und 97% sehr hoch, doch muss dabei die geringe Sensitivität von nur 30-64% bedacht werden. Bei solchen Ergebnissen sollte die Bestimmung der schon für CU etablierten Parameter der Serologie-Diagnostik vorgezogen werden (32).

1.10.4 Stuhl-Marker

In den Stuhlproben der Patienten mit suspekter CED können bei einer erhöhten Krankheitsaktivität verschiedene fäkale Entzündungsmarker nachgewiesen werden (z.B. Calprotectin, Lactoferrin, PMN-Elastase, Lysozym und S100 A12). In diesem Kapitel wird nur das Protein **Calprotectin** näher erläutert, da für diesen die höchste Sensitivität in den Studien gezeigt werden konnte (18,19,27,107).

Dieses Protein bindet Calcium und Zink und wirkt antimikrobiell. Gebildet wird es im Zytoplasma von den neutrophilen polymorphkernigen Granulozyten. Es soll insbesondere dann in erhöhter Konzentration im Darmlumen vorliegen, wenn eine verstärkte, durch die Chemotaxis getriggerte Leukozytenmigration durch die Mukosa stattfindet. Prinzipiell können zahlreiche Ursachen zur Konzentrationserhöhung von Calprotectin führen (z.B. Tumorbildung oder ein akuter/ chronischer entzündlicher Prozess). Deswegen sollte diese Methode nicht so sehr zur Primärdiagnostik von CED als eher zur Verlaufskontrolle und Früherkennung von Rezidiven eingesetzt werden (14,124). Sehr gut kann Calprotectin auch als ein Differenzierungsmarker eines „Colon irritabile“ verwendet werden (133). Da das Protein sehr stabil ist, kann es noch Tage nach Asservierung, bei ungekühlter Lagerung (Post-Versand der Stuhlproben ist möglich), mit Hilfe eines quantitativen ELISA-Tests analysiert werden (18), (III).

In einer Metaanalyse von van Rheenen konnte der Nutzen vom Calprotectin-Test zur Differenzierung von CED und Nicht-CED hervorgehoben werden (130). Verglichen wurden 13 prospektive Studien an Kindern/ Jugendlichen und Erwachsenen ($n_{\text{ges.}} = 670$). Bei der Ermittlung der Spezifität ist ein signifikanter Unterschied zwischen den Kindern/ Jugendlichen und den Erwachsenen zu beobachten. Die Spezifität ist bei den Kindern/ Jugendlichen 76% (62-86%) und Erwachsenen 96% (79-99%). Die Sensitivität war für beide Altersgruppen fast identisch: Kinder/ Jugendliche mit 92% (84-96%) und Erwachsene mit 93% (85-97%). Die Wahrscheinlichkeit bei einem Erwachsenen mit Symptomen der CED

tatsächlich CED zu haben, beträgt 32%. Dieser ermittelte Wert erhöht sich auf 91% (95% CI, 77-97%) bei einem positiven Ergebnis (Calprotectin-Konzentration erhöht) und sinkt auf 3% (95% CI, 1-11%) bei einem Negativen. Bei den Kindern/ Jugendlichen ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von CED bei Verdacht auf dieselbe bei 61% und in Abhängigkeit von dem Befund steigt sie auf 86% (95% CI, 78-92%) an oder sinkt auf 15% (95% CI, 7-28%) (130).

Schlussfolgernd konnten van Rheenen et al. eine Empfehlung für den Test aussprechen, der als „Suchtest“ einer Koloskopie vorgeschaltet werden sollte, um die Anzahl an unnötigen Koloskopien bei einem unsicheren Verdacht auf CED zu vermindern. Allerdings sollten die präsentierten Daten mit gewisser Vorsicht gedeutet werden, da trotz strenger Ein- und Ausschlusskriterien für die analysierten Studien, eine gewisse Heterogenität vorhanden war und nicht alle Studienergebnisse deswegen gut miteinander vergleichbar waren.

1.10.5 Ausblick: Genetische Marker

Mit dem Fortschreiten der Erkenntnisse über die Zusammenhänge zwischen dem Phänotyp und Genotyp, können immer mehr Genloci identifiziert werden, die bestimmte Erkrankungen verursachen, vor ihnen schützen oder zumindest mit ihnen assoziiert sind. Zum heutigen Stand der Wissenschaft sind die exakten „CU-Gene“ nicht enträtselt, nichts desto trotz sind viele Studien mit dieser Fragestellung beschäftigt und eine Fülle an Genen wird in Verbindung mit dem Auftreten der CU oder ihrem Verlauf gebracht (67,83,103). Da die genaue Ausarbeitung dieser Ergebnisse den Rahmen dieser Dissertationsarbeit sprengen würde, wird nur auf das enorme Potenzial und die Bedeutung der Genanalyse für die Diagnostik der Zukunft hingewiesen.

1.11 Kontrollkoloskopie

Bei allen CU-Patienten sollte unabhängig von der Krankheitsaktivität im Verlauf eine Kontrollkoloskopie mit Entnahme von Stufenbiopsien durchgeführt werden. Ziel dieser Untersuchung sollte vor allem die Erfassung von Neoplasien sein. Insgesamt steigt das Risiko für das KRK mit der Dauer der Erkrankung und es besteht eine positive Korrelation zwischen der Ausprägung der entzündlichen Aktivität im Krankheitsverlauf und dem KRK-Vorkommen (18).

Der Beginn der Kontrollen ist abhängig von der Lokalisation der Entzündung (bei linksseitigen und distalen CU: 15 Jahre nach ED, bei ausgedehnter CU: 8 Jahre nach ED) oder von der Erstmanifestation der PSC (ab der Diagnosestellung jährliche Kontrollen) (18). Deswegen ist die PSC-Diagnostik wie auch -Erfassung insgesamt für die Prognose des Krankheitsverlaufs sehr wichtig (58,62). Bemerkenswert ist, dass nur ca. 5% der Patienten mit CU eine PSC entwickeln, während bei 70-80% der PSC-Patienten eine CED diagnostiziert wird (68). Das Intervall zwischen den Kontrollen sollte, abgesehen von den PSC-Patienten, zwei Jahre nicht überschreiten, da auch in diesem Zeitraum Intervallkarzinome auftreten können (101), (18).

Nach einer durchgeführten Proktokolektomie mit einer IPAA, bei der eine intraepitheliale Neoplasie oder ein Karzinom die Operationsindikationen waren, sollte die endoskopische Überwachung des Pouches jährlich erfolgen (18,95). Es wurden Fallbeispiele für eine maligne Entartung in den entzündeten Pouch-Gebieten beschrieben, die eine jährliche Kontrolle einer chronischen Pouchitis rechtfertigen konnten. Allerdings gibt es Hinweise, dass dieser Zusammenhang nicht vorhanden oder zumindest nicht so stark ausgeprägt ist (42,82,90). Trotzdem sollte zur Besserung der Lebensqualität ein engerer Arztkontakt durch die regelmäßige Überwachung aufgebaut werden (18). Wenn das Rektum in toto belassen wurde oder eine ileorektale Anastomose erforderlich war, sind ebenfalls jährliche Endoskopie-Kontrollen mit Biopsieentnahmen obligat (18).

1.12 Übersicht über die Vorbereitungsmaßnahmen

Zur Darmvorbereitung vor einer endoskopischen Untersuchung werden in der Regel als Grundbasis der Lavagelösung Polyethylenglykol (PEG) und Natriumphosphat (NaPO_3) verwendet. Ausschließliche diätetische Maßnahmen führen nicht zur ausreichenden Darmsauberkeit und die Evidenz ihrer Empfehlung als Begleitmaßnahme ist nicht sicher belegt (94). Der Verzicht auf Nahrungsmittel mit Körneranteil, erscheint aber sinnvoll, um den Arbeitskanal nicht zu schädigen (26).

Die Darmperistaltik modulierend und unterstützend können zusätzlich Adjuvantien wie Bysacodyl, Domperidon oder sogar selektive 5-HT₄-Agonisten (z.B. Tegaserod) verabreicht werden (23,26,40,105,108).

Wirkungsweise von PEG: Chemisch handelt sich bei diesem Lavage-Präparat um einen Polyether des Glykols, welcher sich durch seine Inertheit, Wasserlöslichkeit und Nicht-

Toxizität auszeichnet. Mit steigender Molekülmasse ändert sich sein Aggregatzustand von flüssig zu fest. Für medizinische Zwecke werden Verbindungen mit einer Molekülmasse von 3350 verwendet, die ihre isoosmolare Wirkung im Darmlumen entfalten. Da die Ionennettoresorption und -sekretion praktisch null sind, kann PEG auch bei Patienten Verwendung finden, welche eine Volumenbelastung nicht ohne weiteres vertragen können (i.e. bei Patienten mit Nieren- oder Herzinsuffizienz, bei Leberzirrhose mit Aszites). Die histologischen Aspekte der Mukosa werden durch PEG nicht verändert, so dass Verwendung bei CED möglich ist. Bessere Patiententoleranz und Reinigungseffekte werden durch eine gesplittete Gabe von insgesamt 3-4 Litern am Vorabend und Morgen des Untersuchungstages erzielt. Um die Menge auf zwei Liter, die ebenfalls gesplittet eingenommen werden, zu reduzieren, kann ein Gemisch aus PEG und der Ascorbinsäure verwendet werden (16,20,21,26,33,105).

Wirkungsweise von NaPO_3 : Die abführende Wirkung beruht auf der Tatsache, dass NaPO_3 in einer solch hohen Konzentration dem Patienten verabreicht wird, dass die hyperosmolare Lösung dem Körper während der Darmpassage Wasser entzieht, welches den Stuhl stark verflüssigt. Als Folge von diesem Wirkprinzip können beim Patienten bedeutende Flüssigkeits- und Elektrolytverschiebungen auftreten, die besonders für multimorbide Patienten gefährlich werden können. Währenddessen kommt es zusätzlich zu einer kurzfristigen Hyperphosphatämie bei ca. 39% der Patienten, die insbesondere bei Niereninsuffizienz berücksichtigt werden sollte. Eine Interaktion mit anderen Medikamenten durch die Elektrolytverschiebung kann ebenfalls auftreten (z.B. mit ACE-Hemmer, AT1-Blocker, Diuretika, Lithium etc.) sowie eine geminderte Absorption von Medikamenten im GIT (z.B. orale Kontrazeptiva, Antiepileptika, Antidiabetika, Antibiotika etc.). Positiv ist die insgesamt gute Darmvorbereitung und die geringe Trinkmenge: zweimal 45 mL, ergänzt mit mindestens 360 mL Wasser pro Flasche. Allerdings ist das Einnahmeprotokoll relativ streng und unter Umständen für den Patienten schwer auszuführen (12 h Abstand zwischen den Einnahmen am Morgen und Abend des Vortages; insgesamt etwa 24-36 h Nahrungskarenz) (26,105).

Als eine Alternative für NaPO_3 können Präparate mit **Natriumpicosulfat** verwendet werden. Seine Wirkungsweise ist ähnlich der von Bisacodyl, was zu einer gesteigerten Darmmotilität führt. Die Trinkmengen sind ebenfalls vergleichsweise gering (2x150 mL plus 1000 mL Flüssigkeit). Zu beachten ist, dass während der Anwendung erhebliche Elektrolytverschiebungen auftreten können, sodass ein bestimmtes Patientenkollektiv (v. a. ältere

Patienten mit Nieren- und/oder Herzinsuffizienz) vor Verwendung dieses Präparates ausgeschlossen werden sollte (IV).

Vorbereitungsregime in anderen PillCam-Colon-Studien: Zum Vergleich stehen die israelischen Studien von Eliakim 2006¹/2009², die deutsche von Schoofs 2005³ und die europäische von van Gossum 2009⁴. Allen gemeinsam war die Verwendung von gesplitteter Gabe der PEG-Lösung als Grundsubstanz. Die Menge war nur bei Eliakim 2006 drei Liter, sonst vier Liter. Zusätzlich wurde in jeder Studie nach der Einnahme der PillCam Colon NaPO₃ in unterschiedlichsten Mengen als Booster-Lösung angewendet: 30 mL+15 mL^{1,2}, 45 mL+30 mL^{3, 4}. Als Adjuvanz wurde Bisacodyl in allen Studien eingesetzt, aber auch Tegaserod¹ und Domperidon³ (23,24,40,108).

1.13 Aktivitätsindizes

Aufgrund ihrer Umständlichkeit und Komplexität werden die Aktivitätsindizes im klinischen Alltag kaum eingesetzt, es sei denn es handelt sich um eine (Medikamenten-) Studie. Seit der ersten Studie von 1955 über die Cortison-Wirkung bei CU von Truelove und Witts (129) wurde eine große Anzahl an Instrumentarien zur Messung der Krankheitsaktivität entwickelt. Die Grundlagen für die Messinstrumente können je nach Schwerpunkt verschieden gewählt werden. Problematisch erscheint dabei, dass bei der Beurteilung einiger klinischer Symptome diese subjektiv unterschiedlich vom Untersucher und dem Patienten wahrgenommen werden können, sodass klar eingegrenzte Definitionen vor dem Gebrauch des Instrumentes erforderlich sind. Beispielhaft werden in chronologischer Reihenfolge drei Indexsysteme kurz erläutert.

„**Truelove and Witts Severity Index**“ besteht aus sechs Merkmalen und wurde 1955 von Truelove und Witts für eine Placebo-kontrollierte Studie über die orale Cortison-Therapie der aktiven CU entwickelt. Es werden drei Kategorien mit jeweils verschieden ausgeprägten Variablen/ Kriterien unterschieden: Stuhlfrequenz, Blut im Stuhl (makroskopisch), Fieber (*a.* abends im Mittel; *b.* an zwei von vier Tagen), Tachykardie, Anämie und BSG in der ersten Stunde (129). Um die Aktivität des Schubes einzuschätzen, werden die Symptome des Patienten auf eine Übereinstimmung mit den Angaben aus den drei Kategorien geprüft.

Als klinische Remission wird angesehen, wenn: Stuhlfrequenz ≤ 2 , kein Blut im Stuhl, kein Fieber oder Tachykardie, keine Anämie oder sich verbessernder Hb-Wert, normale oder sich verbessernde BSG bestehen. Ein leichter Schub ist definiert als: kein Kriterium in der Kategorie II und III; mäßiger Schub: mindestens ein Kriterium in Kategorie II und keines in Kategorie III; schwerer Schub: mindestens ein Kriterium in Kategorie III (119,129).

„**Mayo Score**“ (bekannt auch als „**Mayo Clinic Score and the Disease Activity Index**“) wurde 1987 von Schroeder et al. in der Placebo-kontrollierten Studie über die Wirkung vom umhüllten Mesalazin (Asacol®) bei CU vorgestellt. Dieser setzt sich aus vier Items zusammen: Stuhl-Frequenz, rektale Blutung, endoskopischer Befund und die globale Bewertung des Erkrankungszustandes durch den Untersucher. Für jede Fragestellung können Null bis drei Punkte (mit einer Gesamtbewertung von Null bis zwölf) vergeben werden (109).

Gesamtpunktzahl von ≤ 2 spricht für eine Remission. Gesamtsumme von null Punkten erfordert folgenden Zustand: normale Stuhlfrequenz, kein Blut im Stuhl, aus endoskopischer Sicht normale Schleimhaut oder zumindest keine ausgeprägten Krankheitszeichen, normale Gesamteinschätzung des Befindens durch den Untersucher. Insgesamt korreliert die Schwere der CU mit der Höhe der Gesamtbewertung (109).

„**Clinical Activity Index**“ (auch als „**Rachmilewitz Index**“ bekannt) wurde 1988 von Rachmilewitz und seinen Kollegen in einer kontrollierten Vergleichsstudie (umhülltes Mesalazin (Claversal®) vs. Sulfasalazin) verwendet. Das Instrumentarium wird in einen endoskopischen und klinischen Teil differenziert.

Der endoskopische Teil, welcher auch in dieser Studie verwendet wurde, besteht aus vier Items: granulierte Schleimhaut, Gefäßmuster, Schleimhautvulnerabilität, Mukosaschaden (Schleim, Fibrin, Exsudat, Erosionen oder Ulcera). Der klinische Teil (der eigentliche „Clinical Activity Index“) beinhaltet sieben Items: Zahl der Stühle pro Woche, Blut im Stuhl, Einschätzung des Allgemeinbefindens durch den Untersucher, Bauchschmerzen/Krämpfe, Fieber durch CU, EM, Laborbefunde (BSG, Hb). Die Gesamtpunktzahl variiert für den endoskopischen Teil zwischen Null und zwölf und für den klinischen Teil zwischen Null und 29 Punkten. Die Höhe der Bewertung korreliert mit der Krankheitsaktivität (92).

Von einer Remission aus endoskopischer Sicht ist bei einem Ergebnis von Null bis vier Punkten auszugehen (92).

1.14 Video-Kapsel-Endoskopie bei MC

Wie schon zu Beginn erwähnt, ist der MC neben der CU eine in Schüben verlaufende CED. Die Inzidenz des MC ist für Deutschland etwas höher als für die CU: 6,6 pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Der Gipfel für die altersspezifische Inzidenz kann für das etwa gleiche Alter (16-24 Jahre) angegeben werden (87). Als Leitsymptom fungiert auch hier die chronische Diarrhoe (Dauer >6 Wochen) bei abdominellen Schmerzen und/ oder Gewichtsverlust; Blut im Stuhl wird seltener beobachtet. Solche Trias treten bei ca. zwei Dritteln der erwachsenen MC-Patienten auf (54).

Bis jetzt gibt es noch keine kausale Therapie (weder medikamentös noch operativ), und auch die Diagnosestellung gestaltet sich als schwierig dar, da keines der Verfahren als „Goldstandard“ bezeichnet werden könnte. Die Diagnose setzt sich zusammen aus der Erhebung einer ausführlichen Anamnese, dem klinischen Erscheinungsbild und einer Kombination aus endoskopischen, histologischen, biochemischen, sonographischen und/ oder radiologischen Befunden (54). Eine Erklärung für diese Besonderheit liegt darin, dass MC-typische Läsionen diskontinuierlich über den gesamten GIT und insbesondere im Dünndarm (häufigstes Vorkommen im terminalen Ileum) lokalisiert sind. Der Dünndarm kann aufgrund seiner Morphologie schwer untersucht werden. Aus diesem Grund wurden Untersuchungen mit der Video-Kapsel-Endoskopie (VCE) gestartet, nachdem gute Ergebnisse in der Detektion von obskuren Blutungsquellen erzielt und der MC als Nebenbefund während der Untersuchungen erhoben werden konnte (73,89). Daher kann die Diagnostik und Differenzierung von CED im Dünndarm als eine weitere Indikation für VCE angesehen werden.

Mehrere Studien konnten seit der ersten Veröffentlichung von 2001 (104) die signifikante Überlegenheit des Verfahrens in der MC-Diagnostik zu den anderen Modalitäten der Bildgebung und Endoskopie (z.B. Barium-Doppelkontrast-Enteroklysmas, CT-/MRT-Enteroklysmas, Ileo-Koloskopie) aufzeigen (15,22,25,121,128). Mit der VCE ist es möglich klinisch noch nicht zu erfassende frühe Läsionen der Mucosa festzustellen. Eine definitive Aussage, über den Nutzen durch diese Erkenntnisse für den Patienten, gibt es bisher aber nicht (72). Ohne eine histologische Absicherung bleibt die Signifikanz von suspekten

Läsionen somit eher unklar. Bei 10-21% der gesunden Probanden liefert die Untersuchung mit VCE ein falsch positives Ergebnis (39,54).

Da beim MC alle Mucosawandschichten befallen sind, kommt es zu den typischen Komplikationen. Zu diesen gehören Fistelbildung (bei 40%) und anorectale Abszesse (25%), Stenosen-Bildung, Wachstumsretardierung als Zeichen eines Protein- und Zinkmangels in der Kindheit, Malabsorptionssyndrom und dadurch bedingte Symptome wie die Anämie, Knochenstoffwechsel- und Wundheilungsstörung. Malabsorption ist bei MC insgesamt ausgeprägter als bei der CU. Resorptionsstörungen bzw. ein erhöhter Verlust liegen vor für: Eisen, Calcium, Zink, Eiweiß, Magnesium, Vitamin-B12, Folsäure sowie Gallensäuren und Bilirubin. Ähnlich wie bei der CU können EM zusätzlich zu den GIT-Beschwerden hinzutreten, wobei das Pyoderma gangraenosum und Fettleber signifikant und PSC nur etwas seltener als bei der CU vorkommen(49,54,118).

Vor allem kann die Neigung zu Stenosen/ Strikturen für die Verwendung einer VCE kritisch und sogar gefährlich werden, da es zu einer Retention der Videokapsel im Bereich der Stenose kommen kann. In einer Studie von Cheifetz et al. wurden insgesamt 102 Patienten mit einem suspekten oder unbekanntem MC auf dieses Ereignis hin untersucht. Bei 13% der Patienten mit bekanntem MC und bei 1,6% mit suspektem kam es zu einer Retention der Kapsel, sodass diese Komplikation der VCE bei der Indikationsstellung sehr ernst zu nehmen ist (11).

Bei Verdacht auf eine Stenosierung, bei gleichzeitiger Indikation zur VCE, kann vor der eigentlichen Untersuchung eine Patency-Kapsel (z.B. Given® Patency System, Given Imaging, Yoqneam, Israel) verwendet werden. Sie hat die gleichen Maße wie die Original-Videokapsel. Die Hülle besteht aus Cellophan, der Kern ist aus Lactose plus 5% Barium, um radiologisch erkennbar zu sein. Die Kapsel enthält zusätzlich einen Funkwellen-Sender. Falls die Kapsel, innerhalb eines Zeitfensters von 40-100 Stunden, nicht ausgeschieden wird, löst sie sich auf. Zur Lagebestimmung der Patency-Kapsel können die Funkwellen mit einem Empfängergerät detektiert werden (113).

Eine Ausscheidung nach ca. 72 Stunden im intakten Zustand ist leider kein Beweis, aber ein Hinweis auf eine gute Passierbarkeit des Darmes, da in manchen Situationen die Kapsel trotz einer Stenose den gesamten GIT überwindet. Bei Unsicherheit besteht die Notwendigkeit, den Einsatz der CT-/MRT-Enteroklysmata in Erwägung zu ziehen (6,17).

1.15 Kolonkapsel-Endoskopie als Alternative zur konventionellen Ileo-Koloskopie

Um das Ausmaß der Entzündung von der CU zu detektieren, ist die Ileo-Koloskopie eine Methode der ersten Wahl und gleichzeitig der Goldstandard. Allerdings kann die Diagnose trotzdem erst nach der Erhebung einer charakteristischen Kombination von klinischen, endoskopischen, laborchemischen, radiologischen und pathomorphologischen Befunden endgültig gestellt werden (18).

Wunsch vieler Patienten ist die schmerzhaft und unangenehme Koloskopie unter Analgosedierung durchzuführen (84). In der Studie von Abraham et al. konnten Vorteile einer schmerzfreien Endoskopie in Sedierung gezeigt werden: 1.) Steigerung der technischen Durchführbarkeit und Vollständigkeit der Untersuchung, 2.) eine höhere Patientenzufriedenheit (1), (98). Vor Augen zu führen sind dabei aber die Risiken, die die Sedativa mit sich bringen, und die Auflagen an die Patienten bei der Entlassung, falls sie sich für die Sedierung entschieden hatten. Hierfür müssen Minimalkriterien wie z.B. Gehfähigkeit ohne Hilfe, Begleitung, ausreichende Nachsorge zu Hause etc. erfüllt sein (siehe dazu: S3-Leitlinie „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ 2008 (AWMF-Register-Nr. 021/ 014), S.1324 (98)) Eine Neuerung in den Leitlinien ist die differenziertere Sichtweise bei der Entscheidung, ob der Patient beim aktiven oder passiven Verkehr teilnehmen kann. So werden die Halbwertszeit der verwendeten Hypnotika und das Risikoprofil des Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung stärker berücksichtigt (98).

Die Compliance wird durch diese möglichen Schwierigkeiten in einigen Fällen reduziert. Viele Patienten, die regelmäßig sich einer Koloskopie unterziehen müssen, fragen ihren behandelnden Arzt nach Alternativen bzgl. dieser Untersuchung (71).

Einen neuen Ansatz stellt die CCE dar.

Die Kolonkapsel könnte sogar bei einem Hausarzt eingenommen werden und später auswärts ausgewertet werden. Die Daten aus dem Datenrekorder können problemlos an ein entsprechendes Auswertungszentrum geschickt werden. Bei Erhalt eines unauffälligen Befundes wäre das Aufsuchen eines Gastroenterologen nicht mehr notwendig.

Zu diesen Unannehmlichkeiten kommt die Krankschreibung des Patienten für den Tag der Koloskopie hinzu. Durch die CCE ist die Fehlzeit theoretisch vermeidbar, da die Patienten sich während der Untersuchung frei und uneingeschränkt bewegen können, sodass die Arbeitsfähigkeit eines Patienten generell nicht beeinträchtigt ist (93).

In zwei Pilotstudien mit der Kolonkapsel der ersten Generation von Eliakim et al. sowie Schoffs et al. (23,108) und in einer europaweiten, multizentrischen Studie von van Gossum et al. (40) als auch in einer Metaanalyse durch Rokkas et al. (99) konnte gezeigt werden, dass CCE eine Alternative beim KRK-Screening darstellen könnte. In der Metaanalyse von Rokkas wurden insgesamt sieben Studien, inklusive der oben genannten, mit 626 Probanden erfasst. Dabei wurden die Detektionsraten von Polypen im Dickdarm durch die Kolonkapsel und die Koloskopie gegenüber gestellt. Es konnte eine Sensitivität von 73% (95% CI, 68%-77%) und eine Spezifität von 89% (95% CI, 81%-94%) ermittelt werden. Für bedeutsame Polypen mit einer Größe von >6 mm oder größenunabhängig mit einer Lokalisation an drei und mehr Stellen beträgt die Sensitivität 69% (95% CI, 62%-75%) und die Spezifität 86% (95% CI, 82%-90%).

Auch in der Studie von Eliakim et al. (24) mit der Kolonkapsel der zweiten Generation war die Sensitivität für die Detektion von Polypen >6 mm Größe 89% (95% CI, 70%-97%) und die Spezifität 76% (95% CI, 72%-78%); für Polypen >10 mm Größe wurden 88% (95% CI, 56%-98%) und 89% (95% CI, 86%-90%) beobachtet. Der Case Report von Spada et al. über den Einsatz der Kolonkapsel bei einer Patientin mit gastrointestinalen Symptomen und mit einer anschließenden Bestätigung der CCE-Befunde durch eine Koloskopie spricht grundsätzlich für einen möglichen Einsatz der CCE im Kolon. (116).

Eine Ausweitung der Indikation für den Einsatz der CCE auf die Untersuchung der CU-Patienten erscheint somit als möglich und plausibel und wurde mit dieser Studie angegangen (Vergleiche: Spada et al. 2011 (117)).

2. Ziele der Studie

Mit dieser Studie sollte gezeigt werden, ob die CCE bei CU-Patienten sinnvoll als eine Alternative zum aktuellen Standardverfahren, der konventionellen Koloskopie, eingesetzt werden kann.

Dabei sollen die Ausbreitung und die Aktivität der CU-typischen Läsionen im Kolon anhand eines modifizierten Rachmilewitz-Scores untersucht werden. Es ist wichtig zu betonen, dass diese Studie nicht die Ersterfassung einer entzündlichen Dickdarmerkrankung untersucht. Die in die Studie aufgenommenen Patienten haben alle eine gesicherte CU als Voraussetzung. Auch der Einsatz der CCE als ein mögliches Screening-Verfahren beim KRK ist kein Endpunkt der Studie.

Als parallele Frage und sekundärer Endpunkt sollte die subjektive Wahrnehmung der CCE und der Ileo-Koloskopie durch den Patienten bewertet werden.

3. Patienten und Methoden

3.1 Studienablauf

Die Patienten wurden 14 Tage vor Beginn der Untersuchungsreihe einer Screening-Untersuchung unterzogen. Der untersuchende Arzt stellte die Notwendigkeit für eine endoskopische Untersuchung fest und klärte die Patienten über die Risiken von CCE und Ileo-Koloskopie auf. Im Anschluss haben die Patienten eine Einverständniserklärung unterzeichnet. Zusätzlich erfolgten zum gleichen Termin eine Abklärung aller Ein- und Ausschlusskriterien, eine Blutentnahme zur Erhebung aller relevanten Laborparameter, eine körperliche Untersuchung (mit der Messung der Vitalzeichen) und bei gebärfähigen Frauen ein Schwangerschaftstest. Bei der Anamnese lag der Schwerpunkt neben der Medikation auf dem bisherigen Verlauf der CU (insbesondere ED der CU und Vorhandensein von EM).

Am Tag 0 der Untersuchungsreihe wurde die Darmvorbereitung nach einem festgelegten Protokollschema durchgeführt (siehe hierzu Kap. 3.6.2 (Anleitung zur Kolonvorbereitung für Studienpatienten und Pflegepersonal)).

Die endoskopischen Untersuchungen fanden an den beiden darauffolgenden Tagen statt. Jeder Studienpatient erhielt sowohl CCE als auch Ileo-Koloskopie in gleicher Reihenfolge (am Tag 1: CCE, am Tag 2: Ileo-Koloskopie mit Biopsie-Entnahmen). Der Arzt, der die Ileo-Koloskopie durchführte, war hinsichtlich der Ergebnisse der CCE verblindet. Sowohl die CCE als auch die konventionelle Koloskopie wurden für die weitere Auswertung auf einem digitalen Datenträger aufgezeichnet. Es wurden keine randomisierten Gruppen gebildet. An allen Untersuchungstagen wurden die Patienten zur Dokumentation möglicher unerwünschter Nebenwirkungen ärztlich visitiert.

Am Tag 2 nach der durchgeführten Ileo-Koloskopie wurde die subjektive Beurteilung der CCE bzw. der konventionellen Koloskopie durch einen speziell dafür entwickelten Fragebogen (Kap. 4.6) erfasst. Um die Nachwirkungen der Sedierung weitestgehend auszuschließen, sollten die Patienten ihn frühestens zwei Stunden nach der Ileo-Koloskopie ausfüllen oder, falls organisatorisch möglich, am darauffolgenden Tag.

In der nachfolgenden Tabelle 3 sind alle wichtigen Eckpunkte des Studienablaufs festgehalten.

Studienperiode	Screening	d 0	d 1	d 2
Visite	V 0		V 1	V 2
Tag	-14	0	1	2
Schriftliche Einwilligung	X			
Demographische Daten	X			
Medizinische Vorgeschichte/Anamnese	X			
Ein-/Ausschlusskriterien	X			
Körperliche Untersuchung	X			
Vitalzeichen	X	X	X	X
Begleitmedikation	X			
Labor	X			
Schwangerschaftstest (Urin)	X			
Kolonvorbereitung		X	X	X
Kolonkapselendoskopie			X	
Koloskopie				X
Ausfüllen des Akzeptanzfragebogens				X

Tabelle 3: Studienablauf

3.2 Studienpopulation

Für die Studie wurden volljährige Probanden unabhängig vom Geschlecht ausgewählt. Die wichtigsten Voraussetzungen waren eine bekannte sowie endoskopisch gesicherte CU. Außerdem sollte eine ärztlich gestellte Indikation für eine erneute endoskopische Kolonuntersuchung vorliegen. Alle Ein- und Ausschlusskriterien mussten vor der Aufnahme in die Studie durch einen Arzt überprüft werden(siehe Kap. 3.3, Tabelle 4 und Kap. 3.4, Tabelle 5). Es sollten keine offensichtlichen Kontraindikationen für eine Kapseluntersuchung (z.B. Hinweise auf Stenosen) vorliegen. Die Teilnahme erfolgte ausschließlich auf freiwilliger Basis und mit schriftlicher Einverständniserklärung nach

einem ausführlichen Gespräch mit einem Arzt. Eine monetäre Aufwandsentschädigung wurde nicht geleistet.

Beendigung der Studie war zu jedem Zeitpunkt durch den Studienpatienten selbst ohne Angabe von Gründen oder durch den (Prüf-)Arzt in Absprache mit dem Studienleiter oder durch den Studienleiter selbst möglich. Folgende Bedingungen sollten für solch einen Fall vorliegen:

- Auftreten neuer Begleiterkrankungen
- Auftreten (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse
- mangelnde Kooperation des Patienten (z.B. Nichterscheinen zu den Visiten)
- Verletzung der Ein- und/oder Ausschluss-Kriterien
- administrative oder sonstige Gründe

3.3 Einschlusskriterien

- | |
|--|
| ➤ Endoskopisch, histologisch und/oder radiologisch gesicherte Colitis ulcerosa |
| ➤ Unabhängige Indikation zur Koloskopie |
| ➤ Alter \geq 18 Jahre |
| ➤ Negativer Befund eines Schwangerschaftstests vor Einschluss in die Studie |
| ➤ Der/Die Patient/in ist in der Lage, die Aufklärung zu verstehen |
| ➤ Der/Die Patient/in ist in der Lage zum schriftlichen Einverständnis |
| ➤ Einverständnis vor Einschluss in die Studie |

Tabelle 4: Einschlusskriterien

3.4 Ausschlusskriterien

- Klinischer V. a. Stenosierung
- Z. n. operativen Therapie der Colitis ulcerosa
- Erkrankung mit Morbus Crohn
- Schwangere oder stillende Patientin
- Alter < 18 Jahre
- Träger eines Schrittmachers bzw. eines implantierbaren Defibrillators

Tabelle 5: Ausschlusskriterien

3.5 Endoskopische Verfahren

3.5.1 Kolonkapsel-Endoskopie

Die Untersuchung mit der Kapsel erfolgte am Tag 1 der Untersuchungsreihe nachdem der Patient die vorgeschriebene Vorbereitung (Kap. 3.6.2) mit PEG-Lösung (Moviprep®) durchgeführt hatte.

Die PillCam Colon der ersten Generation ist ein Einwegprodukt. Entwickelt und produziert wurde sie von der Firma Given Imaging Ltd., Yoqneam, Israel. Die Zulassung in Deutschland besteht seit 2007.

Die Kapsel ist 11 x 32 mm groß und hat an beiden Enden eine Kamera mit einer Weitwinkeloptik von 156° (Gesamtsichtfeld 312°) und einer automatischen Lichtkontrolle. Mit einer konstanten Bildaufnahme rate von vier Bildern/ Sekunde beträgt die Betriebszeit der beiden Silberoxid-Batterien etwa 10 Stunden (23,112,120).

Die Neuerung bei der PillCam Colon zu den bisherigen Videokapseln für den Dünndarm oder Ösophagus ist, dass sie drei Minuten nach der oralen Ingestion aus einem initial aktiven Zustand für zwei Stunden in den „Schlafmodus“ übergeht. Dann kommt es zu einer spontanen Reaktivierung und zur erneuten Aufnahme und Transmission von Bildern. Ergänzend ist eine Lagekontrolle der Kapsel im Echtzeitverfahren möglich. Genauso wie bei anderen Kapseltypen werden dem Patienten nach einem festgelegten Muster

Sensorelektroden am Abdomen angeklebt und ein Datenrekorder an einem Gürtel umgehängt. Anschließend kann der Patient die Kapsel mit etwas Flüssigkeit zu sich nehmen.

Während des aktivierten Zustands sendet die Kapsel die Bilderdaten per Funk an den Datenrekorder, da sie selbst diese nicht speichern kann. Von dem Rekorder werden sie im Anschluss auf eine Given Imaging RAPID Workstation überspielt und anschließend von Prüfarzten ausgewertet (23,66,108,112).

3.5.2 Einschränkungen und Risiken für CCE

Allgemein betrachtet weist eine Kolonkapsel ein sehr geringes Risikopotential auf. Die Wahrscheinlichkeit für eine Kapselretention liegt seit der Einführung der Dünndarmkapsel 2001 in Europa bei <1% und kann auf die Kolonkapsel übertragen werden. Im Falle einer Retention muss evtl. endoskopisch oder operativ interveniert werden. Bei Verdacht auf Stenosen kann vor der eigentlichen Untersuchung eine Patency-System-Kapsel (Given Imaging Ltd., Yoqneam, Israel) eingesetzt werden.

Da die Kolonkapsel zwei kleine Silberoxid-Batterien enthält, ist sie für den Probanden im Falle eines Hüllenbruchs unbedenklich. Akutes Erbrechen stellt aufgrund der Aspirationsgefahr eine relative Kontraindikation dar (66).

Schwangere sind wegen der Mikrowellentransmission primär von der Untersuchung mit CCE ausgeschlossen (66).

Bei den Patienten mit einem Herzschrittmacher (3) oder einem implantierten Defibrillator (ICD) (69) ist die Kolonkapsel grundsätzlich nicht kontraindiziert (66). Aus Sicherheitsgründen wurden solche Patienten nicht in die Studie aufgenommen und das Vorhandensein von einem Herzschrittmacher oder ICD als ein Ausschlusskriterium (Kap. 3.4) definiert.

3.5.3 Konventionelle Ileo-Koloskopie

Die konventionelle Ileo-Koloskopie erfolgte am Tag 2 der Untersuchungsreihe und somit am Tag nach der Kapsel-Einnahme. Falls am Untersuchungsmorgen weiterhin kein klarer Stuhlgang bestand, sollte der Studienpatient zusätzlich einen Liter der Moviprep®-Lösung mit 500 mL Wasser um 6:00 Uhr einnehmen.

Die Untersuchung wurde durch ein endoskopisch erfahrenes Team aus einem Arzt und einer Pflegekraft durchgeführt. Verwendet wurden Olympus-Videoendoskope (Olympus CF 140L, Olympus CF Q160ZL).

Unmittelbar vor der Untersuchung wurde ein peripher-venöser Zugang gelegt. Zur Analgesie erfolgte vor der Untersuchung die intravenöse Applikation von 50 mg Pethidin (Dolantin®). Zur zusätzlichen Sedierung, welche von allen Studienpatienten erwünscht war, wurde Propfol (Disoprivan®) initial in der Dosis von 60 bis 80 mg verwendet. Je nach Sedierungstiefe war im Laufe der Sitzung eine fraktionierte Applikation von Disoprivan® in der Dosierung von je 40 bis 60 mg notwendig.

Vor jedem endoskopischen Eingriff erfolgte eine äußere Inspektion der Perianalregion mit digitaler Austastung des Rektums zur Abklärung und genauen Dokumentation von perianalen Abszessen, Fisteln und Analfissuren als mögliche Anzeichen für das Vorliegen eines MC oder evtl. eines KRKs (18). Anschließend konnte die Koloskopie bis zum Coecumboden durchgeführt werden. Darüber hinaus sollten unbedingt 10 bis 20 cm des terminalen Ileums nach Überwindung der Bauhin'schen Klappe inspiziert werden, was bei allen Studienpatienten erfolgreich durchgeführt wurde.

Die Sitzung wurde vollständig auf einer DVD aufgezeichnet. Da die Beurteilung der entzündlichen Aktivität üblicherweise beim Rückzug des Endoskopes aus dem Kolon erfolgt, wurden für die Prüfarzte die Vorschiebe-Sequenzen bis zum Erreichen des Coecumbodens mit dem Programm „Windows Movie Maker“ herausgeschnitten. So konnte die Auswertung des Rückzugs direkt mit den Aufnahmen vom terminalen Ileum beginnen. Die endoskopische Untersuchung des Kolons erfolgte nach lege artis ohne weitere konkrete Vorgaben durch den Studienleiter. Bei der Untersuchung haben sich die jeweiligen Ärzte zeitlich an die Mindestrückzugszeit von sechs Minuten orientiert. Es hat sich schon im Rahmen des Koloskopie-Screening-Programms gezeigt, dass die Detektionsrate von Polypen und anderen Pathologien mit der Rückzugszeit korreliert (96,97).

Wenn sich während des Rückzugs das Endoskop längere Zeit an derselben Stelle befand (z.B. beim Absaugen oder Warten auf das Anreichen einer Biopsie-Zange oder im Falle einer weiteren Applikation intravenöser Medikamente), wurden diese Sequenzen dann entsprechend so gekürzt, dass trotzdem eine vollständige Beurteilung des Darms möglich war. In dieser Studie dauerte demnach ein Ileo-Koloskopie-Video 10:41 ±05:27 Minuten.

3.5.4 Komplikationen und Risiken der konventionellen Ileo-Koloskopie

Von den Risiken der Analgosedierung (wie z.B. kardiopulmonale Komplikationen) können die direkten Risiken der Endoskopie abgegrenzt werden. In Abhängigkeit von der Intention der Koloskopie – diagnostisches vs. therapeutisches Vorgehen – können manche Komplikationen unterschiedlich häufig vorkommen (z.B. Blutung: von sehr selten bis 3-6/1000 Untersuchungen; Perforation: von 1 bis 1-3/1000 Untersuchungen). Im Allgemeinen sollte der behandelnde Arzt den Patienten über Folgendes aufklären: Blutung, daraus notwendige EK-Gabe, Perforation, Not-Operation, Infektionsgefahr, Apnoe, geringe Hypoxie, Bradykardie, Todesfall. Falls anamnestisch und unter Berücksichtigung gerinnungshemmender Medikamente kein Anhalt für eine gestörte Gerinnung besteht, muss diese nicht im Labor vorher explizit untersucht werden. Bei Verwendung von Hochfrequenzstrom muss der Arzt sich über einen möglichen Herzschrittmacher oder ICD informieren. Insbesondere bei schwangeren Frauen sollte eine sehr strenge Indikationsstellung erfolgen, da es durch viele Aspekte des Prozederes zur Gefährdung des Ungeborenen kommen kann. Bei stillenden Müttern muss eine Stillkarenz von 4 Stunden nach Midazolam- und 24 Stunden nach Propofolgabe wegen des Übergangs der Medikamente in die Muttermilch eingehalten werden (105).

3.6 Kolonvorbereitung und Bewertung der Kolonsauberkeit

3.6.1 Patientenvorbereitung

Zur Darmreinigung wurde eine PEG-Lösung (Moviprep®, Norgine GmbH) eingesetzt. Die Eigenschaften des Wirkstoffs wurden schon im Kapitel 1.12 (Übersicht über die Vorbereitungsmaßnahmen) genauer erläutert.

Insgesamt hat jeder Patient 3,5 – 4,5 Liter der Lösung zu sich genommen (Einnahme des letzten Liters in Abhängigkeit vom Stuhlverhalten am Tag 2). Die Darmperistaltik unterstützend wurden am Tag 1, während der Kapseluntersuchung, 20 mg Domperidon (zwei Motillium®-Tabletten) und 10 mg Bisacodyl (ein Dulcolax®-Suppositorium) verabreicht. (vergleiche Eliakim et al. ,2006 und Schoofs et al. ,2006).

3.6.2 Anleitung zur Kolonvorbereitung für Studienpatienten und Pflegepersonal

Tag 0 (Tag vor den Untersuchungen):

- Den gesamten Tag: ausschließlich klare Flüssigkeiten, keine feste Nahrung. Erlaubt sind Wasser, Mineralwasser, Tee, schwarzer Kaffee ohne Milch, klarer Apfelsaft, Sprite. Nicht erlaubt sind Milchprodukte, Fruchtsäfte, Gemüsesäfte, Kaffee mit Milch, klare Brühe.
- Bis 12:00 h: Lösen von je einem Päckchen A und B Moviprep® in einem Liter Leitungs- oder Mineralwasser. Umrühren der Mischung, bis das Pulver aufgelöst ist und Aufbewahrung im Kühlschrank.
- 16:00-18:00 h: Reduktion der Trinkmenge, um die nachfolgenden Schritte zu erleichtern.
- 18:00-21:00 h: Trinken von **1 Liter** Moviprep®-Lösung, gefolgt von mindestens drei Gläsern Wasser. Bitte schriftlich festzuhalten ist der Beginn und die Beendigung des Trinkens und die Häufigkeit des Stuhlgangs.

Tag 1 (Tag der Kapseluntersuchung):

- Gesamter Tag: Festhalten des Zeitpunkts des Stuhlgangs und des Ausscheidens der Kamerakapsel.
- 7:00-8:00 h: Trinken von **0,75 Liter** Moviprep®-Lösung gefolgt von 3 Gläsern Wasser.
- 8:45 h: Einnehmen von zwei Tabletten Motilium® (20 mg Domperidon) mit einem Glas Wasser.
- 9:00 h: Einnehmen der Kolonkapsel mit einem Glas Wasser.
- 11:00-11:30 h: Trinken von **0,5 Liter** Moviprep®-Lösung gefolgt von 2 Gläsern Wasser. Beendigung des Trinkens der gesamten Menge Flüssigkeit innerhalb einer halben Stunde.
- 13:00 h: Überprüfung der Kapsellage durch Real-Time-View.
- 15:00-15:15 h: Trinken von **0,25 Liter** Moviprep®-Lösung gefolgt von einem Glas Wasser. Beenden des Trinkens der gesamten Menge Flüssigkeit innerhalb einer Viertelstunde.
- 17:30 h: Einführen eines Dulcolax®-Supp. (10 mg Bisacodyl) per anal.
- 18:00-21:00 h: Trinken von **1 Liter** Moviprep®-Lösung gefolgt von mindestens drei Gläsern Wasser. Bitte schriftlich festzuhalten ist der Beginn und die Beendigung des Trinkens und die Häufigkeit des Stuhlgangs.

Tag 2 (Tag der Ileo-Koloskopie):

- 6:00 h: Stuhlgangprüfung. Falls kein klarer, flüssiger Stuhl: Einnahme von **1 Liter** Moviprep®-Lösung gefolgt von mindestens drei Gläsern Wasser.
- 8:00 h: Durchführung der konventionellen Koloskopie.
- frühestens ab 11:00 h oder am nächsten Tag: Ausfüllen des Akzeptanz-Fragebogens.

3.6.3 Kolonsauberkeit

Die Beurteilung der Sauberkeit des Kolons erfolgte nur für die CCE.

Am Tag 2 der Untersuchungsreihe nahmen die Studienpatienten weiterhin die PEG-Lösung ein. Dementsprechend waren die Ergebnisse der Darmvorbereitung bei der Ileo-Koloskopie sehr gut. Bei keinem war eine wesentliche Verschmutzung sichtbar, sodass ein Vergleich zwischen den Angaben der untersuchenden Prüfarzte für die Studie als nicht relevant betrachtet wurde.

Die Verschmutzung des Kolons während der CCE wurde in drei Grade eingeteilt:

- I°: sehr gute Vorbereitung, exzellente Sicht, wenige Schmutzpartikel.
- II°: mäßige Vorbereitung, erschwerte Untersuchung durch Schmutzpartikel.
- III°: sehr schlechte Vorbereitung, fester Stuhl vorhanden, die Untersuchung stark eingeschränkt.

In der Abbildung 2 (a-c) sind drei Beispiele für die Kolonsauberkeit während der Kapselpassage abgebildet.

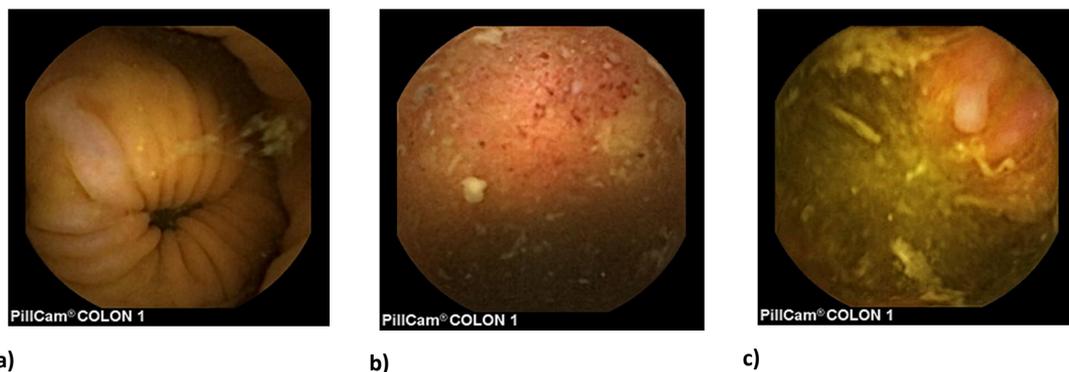


Abbildung 2: Einteilung der Kolonsauberkeit in drei Verschmutzungsgrade: a) I° b) II° c) III°

4. Studiendesign

4.1 Studientyp

Diese Studie ist konzipiert als eine prospektive, nicht randomisierte, nicht-Placebo-kontrollierte monozentrische Diagnosestudie. Das Studienprotokoll wurde durch das Prüfungsgremium der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster kontrolliert und genehmigt. In der Datenbank für klinische Studien ist diese Studie verzeichnet als: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00837304.

4.2 Statistik

Die statistische Analyse der Daten anhand des modifizierten Rachmilewitz-Scores erfolgte mit dem Programm SPSS (Version 17.0, Chicago, USA). Die Ergebnisse sind dargestellt in Form von Medianwerten, Rängen und Prozentsätzen. Für die Analyse der zentralen Tendenz einer unabhängigen und verteilungsfreien Stichprobe der Gesamtbeurteilung der Aktivität und der einzelnen Subgruppen wurde ein Mann-Whitney-U-Test für angemessen angesehen. Die Varianzen werden durch einen Chi-Quadrat-Test analysiert. Zur Bestimmung der Interobserver-Unterschiede wurde der Kruskal-Wallis Test eingesetzt. Die Variablen waren ordinalskaliert. Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ definiert.

Insgesamt konnten 16 Probanden rekrutiert werden. Bei drei Probanden wurde die Kapsel nicht innerhalb von zehn Stunden ausgeschieden. Drei weitere wurden aus diversen Gründen vorzeitig von der Studie ausgeschlossen (siehe Kap. 5.1). Die verbliebenen zehn erhielten zwei Untersuchungen, die dann jeweils von sechs Prüfern validiert wurden. Somit standen in der Gesamtheit 120 Datensätze zur Verfügung. Für die Betrachtung der subjektiven Wahrnehmung der beiden Verfahren durch die Probanden standen 14 Datensätze für die statistische Analyse.

4.2.1 Mann-Whitney-U-Test

Um einen signifikanten Unterschied in der zentralen Tendenz von zwei verschiedenen, unabhängigen Stichproben bestehend aus ordinalskalierten Variablen zu überprüfen, kann der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test angewandt werden. Die Normalverteilung ist nicht erforderlich.

Dieser Test ist aufgebaut wie ein Rangsummen- bzw. Rangtest und führt einen statistischen Vergleich zwischen zwei Rangreihen aus. Wenn sich die Daten in einer gemeinsamen Rangreihe gleichmäßig verteilen, so wird von einem nicht vorhandenen Unterschied in der zentralen Tendenz ausgegangen. Eine Untersuchung von Mittelwerten zweier unterschiedlicher Stichproben ist mit dem Test möglich (5,80), (V).

4.2.2 Chi-Quadrat Test

Mithilfe des Chi-Quadrat-Tests wird die Varianz σ^2 (i.e. ein Streuungsmaß für die Verteilung von Werten um den Mittelwert) auf allen Skalenniveaus zwischen einer Grundgesamtheit und einer Stichprobe dem Vergleich unterzogen. Damit ist es möglich willkürliche Streuung der Ergebnisse in unterschiedlichen Stichproben darzustellen, falls diese vorhanden ist (75), (V).

4.2.3 Kruskal-Wallis-Test

Ein Kruskal-Wallis-Test ist eine Erweiterung des Mann-Whitney-Tests. Die Voraussetzungen und das statistische Ziel sind weitgehend identisch: keine Normalverteilung der Variablen notwendig, mindestens eine Ordinalskalierung, überprüft wird auf Unterschiede in der zentralen Tendenz von mehr als zwei Stichproben, worin seine Unterscheidung zum Mann-Whitney-Test liegt. Die häufigste Anwendung für diesen Test ist die Bestimmung von Mittelwert-Unterschieden zwischen den Experimentalgruppen oder mehreren Experimental- und einer oder mehreren Kontrollgruppen (65), (VII).

4.3 Auswertungsverfahren

Die Auswertung der intra- und interindividuellen Varianz in der Beurteilung der Entzündungsaktivität und –ausdehnung basierte auf der Beurteilung der Mucosa-Oberfläche und -Vulnerabilität sowie der Gefäßzeichnung. Insgesamt zwanzig Videoaufnahmen (die Patientendaten waren anonymisiert) wurden sechs endoskopisch tätigen Prüfarzten, die mit den beiden Untersuchungsmethoden ausreichend Erfahrung hatten, vorgelegt. Die Prüfarzte, deren Namen in dem Prüfprotokoll festgehalten wurden, waren voneinander unabhängig und ebenfalls hinsichtlich der Ergebnisse des anderen Untersuchungsverfahrens und Prüfarztes verblindet. Die Aufzeichnungen von den Untersuchungen wurden mit dem Programm „QuickTime“ (Apple) wiedergegeben. Jeder Prüfarzt füllte währenddessen einen vorgegebenen, auf die Bedürfnisse der Studie abgestimmten Befund-Fragebogen mit dem modifizierten Rachmilewitz-Score, aus (Kap. 4.5). Der Datensatz erfasste 60 ausgefüllte Fragebögen für die CCE und 60 für die Ileo-Koloskopie. Die Ausscheidung der PillCam Colon wurde ebenfalls durch die Prüfarzte erfasst.

4.4 Datenspeicherung und Datenschutz

Die Videoaufnahmen der jeweiligen Untersuchung wurden auf Speichermedien festgehalten. Bei der CCE erfolgte die Speicherung auf einer Festplatte und zusätzlich auf DVDs. Bei der Ileo-Koloskopie wurden ausschließlich DVDs als Speichermedium gewählt. Zum Wiedergeben der CCE-Aufnahmen wurde eine RAPID 5 Software der Firma Given Imaging Ltd., Yoqneam, Israel, verwendet, welche uns von der Firma freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurde.

Alle erhobenen Befunde und Messwerte wurden in anonymisierter Form vertraulich behandelt. Vor Beginn dieser Studie gaben die Probanden eine schriftliche Zustimmung darüber, dass Bevollmächtigte des Auftraggebers der klinischen Studie sowie Vertreter der Überwachungsbehörden bzw. Vertreter der Bundesgesundheitsbehörden oder der Ethikkommission in die persönlichen Krankheitsdaten der Probanden Einblick nehmen durften. Alle mit dieser Datenüberprüfung beauftragten Personen waren zur strengen Vertraulichkeit und zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet. Auch bei der Veröffentlichung der Studienergebnisse wurde und wird die Anonymität der Probanden

gewahrt. Alle Unterlagen mit Probanden-Daten wurden entsprechend der gesetzlichen Datenschutzbestimmungen archiviert.

4.5 Befund-Fragebogen

Die Beurteilung der Entzündungsaktivität ist mit Hilfe der endoskopischen Aktivitätsindices möglich (Kap. 1.13). Um einen Vergleich zwischen der Ileo-Koloskopie und der CCE zu ermöglichen, wurde ein modifiziertes Score-System nach Rachmilewitz (Tabelle 6) verwendet (92).

Endoskopischer Index n. Rachmilewitz	Punktzahl
<i>Granulierte Schleimhaut</i>	
nein	0 <input type="checkbox"/>
ja	2 <input type="checkbox"/>
<i>Gefäßmuster</i>	
keine	0 <input type="checkbox"/>
vermindert	1 <input type="checkbox"/>
nicht sichtbar	2 <input type="checkbox"/>
<i>Gefäßvulnerabilität</i>	
keine	0 <input type="checkbox"/>
Kontaktblutung	2 <input type="checkbox"/>
Spontanblutung	4 <input type="checkbox"/>
<i>Mukosaschaden (Schleim, Fibrin, Erosionen, Ulcera)</i>	
kein	0 <input type="checkbox"/>
leichtgradig	2 <input type="checkbox"/>
deutlich	4 <input type="checkbox"/>

Tabelle 6: Endoskopischer Index nach Rachmilewitz

Anschließend konnte jeder Prüfarzt sowohl die errechnete Punktzahl der Gesamtbewertung (minimal 0, maximal 12 Punkte) als auch einen individuellen Befundtext und die Anzahl an erkannten Neubildungen frei ausgedrückt eintragen.

darauffolgenden mit einer Negation wiederholt wurde. Dabei konnte beobachtet werden, dass die meisten Probanden diese deswegen auch sinngemäß maximal verschieden beantwortet haben. Nur wenige von ihnen haben versucht, die einzelnen Aussagen differenzierter zu beantworten.

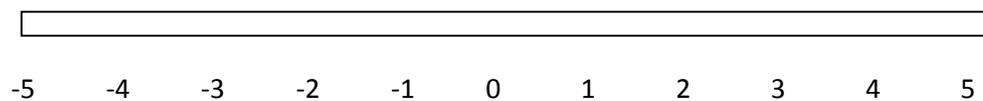
Beispiel:

- „Das Schlucken der Kapsel war kein Problem“ → „+5“/ „voll zutreffend“
- „Ich hatte große Mühe die Kapsel zu schlucken“ → „-5“/ „gar nicht zutreffend“

Als eine Art Gesamtbewertung kam bei der Benotung der beiden Verfahren auf einer Skala eine optische Komponente hinzu. Hier wurden die Bewertungsgrenzen von „-5“ für „sehr schlecht“ bis „+5“ für „optimal“ definiert.

Beispiel:

Videokapsel:



Koloskopie:



5. Ergebnisse

5.1 Demographische Daten

Innerhalb von 16 Monaten konnten 16 Studienpatienten mit einer bekannten und gesicherten CU rekrutiert werden. Bei zwei Patienten gab es während der Untersuchungen technische Probleme: 1) die Aufnahmen der Kolonkapsel konnten nicht vom Datenrekorder empfangen werden (Vermutung: die Kapsel wurde nicht ordnungsgemäß aktiviert); 2) Bedienungsfehler des DVD-Recorders, da die Koloskopie-Prozedur nicht aufgezeichnet wurde. Zusätzlich wurde bei einer Patientin vor Beginn der Untersuchungsreihe ein positives Ergebnis des Schwangerschaftstests erhoben. Die übrigen 13 Studienpatienten setzen sich aus fünf Frauen und acht Männern zusammen. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Teilnahme an der Studie betrug $38,5 \pm 12,0$ Jahre, die Dauer von CU seit dem Zeitpunkt der ED war im Durchschnitt $9,7 \pm 8,1$ Jahre (Tabelle 8). Bei zwei Patienten wurde vor der Aufnahme in die Studie PSC diagnostiziert. Weitere Symptome der EM wurden von diesem Patientenkollektiv nicht berichtet. Voroperationen im Bereich des Abdomens wurden ebenfalls von zwei Patienten angegeben. Zur Anonymisierung der Patientenidentität wurden für ihre Untersuchungsaufnahmen nur ihre Initialen und Geburtsdaten als Kennung verwendet. Da bei drei Patienten die Kolonkapsel nicht innerhalb der geforderten zehn Stunden ausgeschieden wurde, konnten ihre Untersuchungs-Befunde bzgl. des primären Endpunktes nicht in die statistische Analyse mit einfließen.

Es haben insgesamt sechs Prüfer die Aufnahmen befundet.

Demographische Kriterien	Daten
Anzahl der Patienten	13
Anzahl der Prüfer	6
Geschlecht (w/m)	5/8
Mittleres Alter (Jahre)	$38,5 \pm 12,0$
Dauer der Erkrankung (Jahre)	$9,7 \pm 8,1$

Tabelle 8: Demographische Daten

5.2 Vergleich der Entzündungsaktivität: CCE vs. Ileo-Koloskopie

Jede der aufgezeichneten Untersuchungen wurde durch alle Untersucher ausgewertet, so dass insgesamt 60 CCE- und 60 Ileo-Koloskopie-Datensätze zur Auswertung standen. Die Gesamtbewertung der Entzündungs- und Krankheitsaktivität nach dem modifizierten Rachmilewitz-Score war für beide Verfahren signifikant verschieden ($p = 0,001$). Bei der CCE erfolgte die Gesamtbewertung mit $5,9 \pm 3,8$ Score-Punkten im Vergleich zu $8,0 \pm 3,2$ Score-Punkten bei der Ileo-Koloskopie. Da die Ileo-Koloskopie als Goldstandard-Verfahren und somit als Richtgröße definiert wurde, konnte die signifikant niedrigere Einschätzung der CCE-Gruppe als Unterbewertung gedeutet werden.

Bei der Untersuchung der Subgruppen des Rachmilewitz-Scores fielen sowohl signifikante Unterschiede als auch nicht signifikante Ergebnisse auf. Die Einstufung vom Ausmaß der „Gefäßvulnerabilität“ und des „Mukosaschadens“ fiel bei der CCE-Gruppe signifikant niedriger aus als in der Ileo-Koloskopie-Gruppe ($p = 0,001$ und $p = 0,007$).

Das „Gefäßmuster“ und die „Granulierte Schleimhaut“ konnten in den beiden Verfahren nicht signifikant verschieden voneinander beurteilt werden, wobei die „Granulierte Schleimhaut“ in der Ileo-Koloskopie-Gruppe tendenziell mit $1,7 \pm 0,7$ höher bewertet wurde als in der CCE-Gruppe mit $1,5 \pm 0,9$ ($p = 0,069$) (siehe Tabelle 9).

Rachmilewitz-Score	CCE	Ileo-Koloskopie	P-Wert
Gesamtbewertung	$5,9 \pm 3,2$	$8,1 \pm 3,8$	0,001
Subgruppen:			
Granulierte Schleimhaut	$1,5 \pm 0,9$	$1,7 \pm 0,7$	0,069 (n. s.)
Gefäßmuster	$1,1 \pm 0,7$	$1,2 \pm 0,7$	0,260 (n. s.)
Gefäßvulnerabilität	$1,1 \pm 1,7$	$2,1 \pm 1,5$	0,001
Mukosaschaden	$2,2 \pm 1,6$	$3,0 \pm 1,3$	0,007

Tabelle 9: Auswertung der Rachmilewitz-Score-Ergebnisse (n. s.: nicht signifikant)

5.3 Vergleich der Entzündungsausdehnung: CCE vs. Ileo-Koloskopie

Die Prüfarzte sollten ihren Befund über die Entzündungsausdehnung in eine vorgegebene Tabelle eintragen (siehe Kap. 4.5, Tabelle 7). Die Angaben zu prozentualen Anteilen dieser Angaben und die Ergebnisse der Signifikanzberechnung können der Tabelle 10 entnommen werden. Es finden sich sowohl signifikante als auch nicht signifikante Unterschiede. Das Verhältnis der angegebenen „Linksseitenkolitis“ und „Proktosigmoiditis“ war mit 23,7% vs. 48,3% und 16,9% vs. 5,0% jeweils signifikant verschieden ($p = 0,005$ und $p = 0,037$). Auffällig bei diesen Werten ist, dass bei der Auswertung der CCE-Gruppe auf der einen Seite die „Linksseitenkolitis“ weniger häufig und auf der anderen Seite die „Proktosigmoiditis“ aber häufiger angegeben wurde. Die Angaben zu der „Pankolitis“ und der „Proktitis“ sind nicht signifikant verschieden.

Entzündungsausdehnung	CCE (%)	Ileo-Koloskopie (%)	P-Wert
Pankolitis	37,3	41,7	n. s.
Linksseitenkolitis	23,7	48,3	0,005
Proktosigmoiditis	16,9	5,0	0,037
Proktitis	6,8	5,0	n. s.

Tabelle 10: Prozentuale Verteilung der Angaben zur Entzündungsausdehnung (n. s.: nicht signifikant)

5.4 Interobserver-Unterschiede: CCE vs. Ileo-Koloskopie

Um auszuschließen, dass die Prüfarzte aufgrund ihrer unterschiedlichen Vorkenntnisse und Erfahrungen mit CCE und Ileo-Koloskopie die Aufnahmen unterschiedlich befundet haben, wurden die Ergebnisse mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests auf das Vorhandensein eines Interobserver-Fehlers untersucht. Die dazu berechneten P-Werte sind für CCE: $p=0,102$ und für Ileo-Koloskopie: $p=0,26$. Diese Werte deuten darauf hin, dass zwischen den Befundergebnissen der einzelnen Prüfarzte keine signifikanten Unterschiede bestanden.

5.5 Auswertung der Kolonsauberkeit für CCE

Die Kriterien der Qualitätsbeurteilung der Kolon-Vorbereitung während der Kolonkapsel-Passage wurden in Kap. 3.6.3 vorgestellt. Erfasst wurden 60 Angaben der CCE. Prozentual wurde in 25% der Fälle die Sauberkeit mit I° (sehr gut) angegeben, in 65% mit II° (mäßig) und in 10% mit III° (sehr schlecht). Im Mittel kann die Darmvorbereitung mit $1,9^\circ \pm 0,57^\circ$ bewertet werden, wobei 90% aller Angaben die Sauberkeit mit I° und II° beurteilen, was für eine insgesamt gute Kolonvorbereitung und damit gute Sicht auf die Mukosa hindeutet (siehe Tabelle 11).

Gradeinteilung der Kolon-Sauberkeit	CCE n (Anteil in %)	Ileo-Koloskopie
I°: sehr gut	15 (25%)	n. b.
II°: mäßig	36 (65%)	n. b.
III°: sehr schlecht	6 (10%)	n. b.

Tabelle 11: Auswertung der Kolon-Sauberkeit für CCE (n. b.: nicht bewertet)

5.6 Auswertung des Akzeptanz-Fragebogens: CCE vs. Ileo-Koloskopie

Mit dem Ausfüllen des Akzeptanz-Fragebogens sollte eine Objektivierung der Probanden-Wahrnehmung bezüglich der beiden Verfahren erfolgen. 14 Fragebögen konnten untersucht werden. Als wichtigste Erkenntnis sollte der nicht signifikante und mit $p = 1,0$ statistisch nicht vorhandene Unterschied in der Gesamtbewertung der CCE und der Ileo-Koloskopie auf der optischen Skala unterstrichen werden. Mit den Werten $2,93 \pm 2,56$ für CCE und $2,93 \pm 1,77$ für Ileo-Koloskopie liegen die Beurteilungen auf einer Skala von „-5“ bis „+5“ insgesamt aber im positiven Bereich.

Trotz der Größe der Kapsel (11x32 mm) war ihre Einnahme für die meisten Patienten unproblematisch ($4,93 \pm 0,27$) und viele würden sich wieder der CCE-Prozedur unterziehen ($3,14 \pm 3,13$). Eher als Unangenehm wird der Datenrekorder empfunden, zu welchem auch einige Freitext-Aussagen hinzugefügt wurden (siehe Kap. 5.6.1). Die Bewertung der Einschränkung durch ihn wird mit $-1,86 \pm 3,61$ angegeben, wobei das Tragen an sich mit $3,07 \pm 3,25$ eher positiv gesehen wird.

Die einzige Signifikanz in der Beantwortung wurde im Falle der Schmerzangaben beobachtet ($p = 0,012$). Die Bauchschmerzen während der Durchführung der Untersuchung wurden für CCE mit $-4,00 \pm 2,72$ im Gegensatz zu der Ileo-Koloskopie mit $-0,14 \pm 4,50$ angegeben. Zwei Patienten haben zusätzlich schriftlich hinzugefügt, dass sie Schmerzen erst nach der Koloskopie verspürten (siehe Tabelle 12).

Bewertung der einzelnen Aussagen: von „-5“ für „gar nicht zutreffend“ bis „+5“ für „voll zutreffend“	Mittelwert μ	St.abw. σ	P-Wert
1) Problem beim Schlucken der Kapsel			
➤ das Schlucken der Kapsel war kein Problem	4,93	0,27	n. b.
➤ ich hatte große Mühe, die Kapsel zu schlucken	-4,29	2,67	
➤ ich würde wieder eine Kapsel schlucken	3,14	3,13	
➤ ich würde nie wieder eine Kapsel schlucken	-3,21	3,17	
2) Tragen des Datenrekorders			
➤ das Tragen des Datenrekorders war kein Problem	3,07	3,25	n. b.
➤ das Tragen des Datenrekorders hat mich stark eingeschränkt	-1,86	3,61	
3) Schmerzen während der Untersuchung			
➤ es traten Bauchschmerzen während der Kps.Passage auf	-4,00	2,72	0,012
➤ ich hatte keine Beschwerden während der Kapselpassage	4,00	2,66	
➤ es traten Bauchschmerzen während der Koloskopie auf	-0,14	4,50	
➤ ich hatte keine Beschwerden während der Koloskopie	1,00	4,28	
4) Unangenehme Empfindungen			
➤ die Zeit der Kps.Passage habe ich als bedrohlich empfunden	-4,43	2,14	0,68 (n. s.)
➤ ich hatte Angst während der Kps.Passage	-4,86	0,53	
➤ negative Einstellungen während der Kps.Passage traten nicht auf	4,43	1,40	
➤ die Zeit der Koloskopie habe ich als bedrohlich empfunden	-4,07	2,37	
➤ ich hatte Angst während der Koloskopie	-3,29	2,73	
➤ negative Einstellungen während der Koloskopie traten nicht auf	3,14	3,13	
Benotung der beiden Verfahren auf einer Skala: von „-5“ für „sehr schlecht“ bis „+5“ für „optimal“			
➤ Videokapsel	2,93	2,56	1,0
➤ Koloskopie	2,93	1,77	(n. s.)

Tabelle 12: Auswertung des Akzeptanz-Fragebogens (n. b.: nicht berechnet, n. s.: nicht signifikant)

5.6.1 Auswertung von schriftlichen Ergänzungen: CCE vs. Ileo-Koloskopie

Insgesamt haben acht von 14 Probanden ergänzend zu den gestellten Aussagen ihre Meinung in einem Freitext geäußert. Sie beziehen sich auf das Abführmittel Moviprep® („Die Menge an Moviprep war zu viel; mehr als bei der Darmspiegelung; Übelkeit gehabt“; „Mit dem Moviprep ist Abführen sehr erträglich!“), die Kapselendoskopie selbst („Ich würde die Kapsel vorziehen“, „Hoher Zeitaufwand bei der Kapsel“), und den Datenrekorder („Datenrekorder [ist] zu groß“, „Sehr gut, aber unhandliche Technik, stört etwas“). Zwei Probanden haben ergänzt, dass die Bauchschmerzen erst nach und nicht während der Darmspiegelung auftraten.

5.7 Ausscheidung der Kolonkapsel

„Ausscheidung“ der Kolonkapsel wurde definiert entweder als das tatsächliche Verlassen des GIT's während einer Stuhlentleerung oder als das sichere Erreichen des Hämorrhoidalplexus. Da der Datenrekorder mindestens 10 Stunden dem Patienten umgehängt wurde und die Lebenszeit der Kapsel-Batterie diese Zeitspanne nicht wesentlich überschritt, wurde das Nicht-Erfüllen der oben genannten Bedingungen innerhalb von 10 Stunden als „nicht ausgeschiedene Kapsel“ betrachtet. Bei drei Patienten (23%) kam es unter diesen Bedingungen nicht zur Ausscheidung. Bei zehn Patienten (77%) kann die Kapsel als ausgeschieden gelten.

5.8 Negative Ereignisse

Bei allen 13 Probanden wurden keine bekannten oder unerwarteten Komplikationen während oder nach einer von beiden Untersuchungen beobachtet. Alle Ileo-Koloskopien waren vollständig (i.e. Ileum wurde bei allen eingesehen). Es kam bei keinem zu einer Kapsel-Retention, welche eine endoskopische oder chirurgische Intervention nach sich ziehen würde. Bei den drei Patienten, bei denen die Kapsel nicht innerhalb von zehn Stunden ausgeschieden wurde, erfolgte dieser Vorgang in den nächsten 24 Stunden. Alle Kapseln waren komplett. Allergische oder übermäßig starke Reaktionen auf die Bestandteile der Kolonvorbereitung/ Adjuvanzen oder der Sedierung/ Analgesierung wurden nicht beobachtet.

6. Schlussfolgerung

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse kann die CCE in der CU-Diagnostik nicht generell empfohlen werden. Die wichtigste Begründung ist der signifikante Unterschied bei der Gesamteinschätzung der Entzündungsaktivität: die CCE-Gruppe wird mit $5,9 \pm 3,8$ Score-Punkten im Vergleich zu der Ileo-Koloskopie-Gruppe mit $8,0 \pm 3,2$ unterbewertet ($p = 0,001$). Die Subscore-Analyse stellt heraus, dass der größte Unterschied in der Beurteilung der Gefäßvulnerabilität und des Mukosaschadens liegt ($p = 0,001$ und $p = 0,007$). Ebenso sind sichere Aussagen über die Ausdehnung der entzündeten Gebiete mit der CCE nicht hinreichend möglich.

Positiv aufgefallen ist, dass das gewählte Kolonvorbereitungsregime eine vergleichsweise gute Sicht auf die Mukosa ermöglicht: bei 90% der Aufnahmen wird die Sauberkeit auf I° und II° eingeschätzt.

Interessant ist der statistisch nicht erfassbare Unterschied in der Wahrnehmung der beiden Verfahren durch die Probanden. Sowohl CCE als auch Ileo-Koloskopie werden ohne einen signifikanten Unterschied gleich positiv bewertet. Gleichwohl die Koloskopie deutlich schmerzhafter als CCE empfunden wird, erkennbar an der signifikant negativeren Bewertung ($p = 0,012$).

7. Diskussion

Für die Beurteilung der Lokalisation und Intensität einer Colitis ulcerosa ist die Ileo-Koloskopie zum heutigen Stand der medizinischen Erkenntnisse das beste endoskopische Verfahren und kann als „Goldstandard“ bezeichnet werden. Die visuelle Beurteilung der Schleimhaut kann bei dieser Methode durch histologische Begutachtung der entnommenen Biopsien ergänzt werden. Ferner besteht während der Untersuchung die Möglichkeit für Interventionen (z.B. Blutstillung oder Abtragung von suspekten Polypen).

In dieser Studie war das primäre Ziel die Herausarbeitung der Bedeutung der Kolonkapsel für die Diagnostik einer CU als eine Alternativmethode zum bisherigen Goldstandard. Angestoßen wurde diese Fragestellung durch die Beobachtung, dass die allgemeine Zufriedenheit mit der Ileo-Koloskopie im Laufe der Krankheitsgeschichte eines CU-Patienten tendenziell abnimmt. Gleiches kann z.B. auch bei KRK-Screening-Patienten beobachtet werden (71). Bislang konnte eine Videokapsel nur in der MC-Diagnostik neben anderen Indikationen sinnvoll eingesetzt werden (73,89). Seit der Markteinführung der entsprechenden Kapsel für das Kolon erforschten etliche Studien ihre Verwendung als Screening-Methode des KRKs (23,24,40,108). Die Verwendung der Kolonkapsel bei CU-Patienten wurde bisher aber nicht näher untersucht.

Die Rekrutierung der Probanden stellte sich als schwierig dar. Zum einen spielte die Seltenheit der Erkrankungen eine Rolle, zum anderen wollten die in Frage kommenden Probanden den notwendigen Aufwand mit der zusätzlichen Darmreinigung und dem stationären Aufenthalt nicht in Kauf nehmen. So wurde die Rekrutierungsphase beim Erreichen von 16 Patienten beendet. Drei Patienten wurden nachträglich aus diversen Gründen von der Studie ausgeschlossen. Bei weiteren drei haben die Kapseln nicht innerhalb von zehn Stunden das Rektum erreicht, sodass ihre Befunde nicht in die statistische Analyse aufgenommen werden konnten. Als Bezugsgröße für CCE-Daten wurden die Ergebnisse der Ileo-Koloskopie genommen. Trotz dieser kleinen Probandenzahl konnte ein signifikantes Ergebnis für die Gesamteinschätzung nach dem modifizierten Rachmilewitz-Score-System ermittelt werden. Es konnte eine signifikante Unterbewertung der CU-Entzündungsaktivität durch die CCE festgestellt werden. Als Folge einer solchen Beurteilung kann eine unzureichende Therapie der betroffenen Patienten resultieren.

Die signifikante Unterbewertung der Gefäßvulnerabilität und des Mukosaschadens gab einen Hinweis auf die möglichen Grenzen von der CCE. Die Sicht auf die Schleimhaut wurde zum Teil durch die Stuhlreste eingeschränkt, was durch die Anatomie und Morphologie des Kolons mitbedingt wurde. Im Vergleich zum Dünndarm, welcher ohne größere externe Reinigungsmaßnahmen in einigen Stunden, bedingt durch seine Peristaltik, ohne Exkremate war, verweilte im Kolon immer eine gewisse Menge an Stuhl. Diese verbliebenen Stuhlreste konnten durch die Kapsel nicht abgesaugt werden. Da keine Luft-Insufflation erfolgte, bestand darüber hinaus die Möglichkeit, dass einige Läsionen in den Schleimhautfalten verborgen blieben. Deswegen ist eine besonders umfangreiche Kolonvorbereitung unentbehrlich. Die Aussagekraft der Untersuchung war somit direkt von der Qualität der Vorbereitung abhängig. In den Studien von Eliakim und Schoofs waren 1-3% der Patienten (23,108) schlecht vorbereitet, bei van Gossum sogar 29% (40). In unserer Studie war eine schlechte Kolonsauberkeit bei 10% der Probanden gegeben.

Ebenfalls schwierig gestaltete sich die Unterscheidung zwischen der Spontan- und Kontaktblutung während der Auswertung. Es war auch nicht auszuschließen, dass es durch die Manipulation der Kolonkapsel an der Mukosa zur Blutung kam, die aber trotzdem als Spontanblutung von den Prüfarzten registriert wurde.

Die deutlich schwächere Peristaltik bei einem zusätzlich größeren Darmlumen führte z.T. dazu, dass die Kapsel nicht effektiv das Kolon passierte. Während der Auswertung der Aufnahmen merkten die Prüfarzte öfter an, dass die Kapsel sehr lange Zeit an einer Stelle verblieb und durch die Pendelperistaltik bzw. Drehung der Kapsel die Lokalisation erheblich erschwert wurde. Bei einigen Probanden bot sich dadurch ein Bild eines untypisch diskontinuierlichen Befallsmusters.

Das nicht zufriedenstellende Ergebnis in Bezug auf die Lokalisation der Entzündung deckte weiteres Problem der CCE auf: Eine der Standardkoloskopie vergleichbare anatomische Zuordnung des Entzündungsmusters ist nicht immer möglich; insbesondere bei ausschließlich distal gelegenem Befallsmuster scheint die Beurteilung mit der Kapsel erschwert. Trotz der Empfangselektroden am Abdomen der Probanden, die die Lokalisation der Kapsel verbessern sollen, ergaben die Angaben während der Untersuchung kein verwendbares Muster. Die Orientierung an den Besonderheiten des Kolonaufbaus und den Nachbarorganen wie der Leber war kaum möglich.

Die Kapsel wurde in dieser Studie nur bei 77% innerhalb der vorgesehenen zehn Stunden ausgeschieden. Das Problem beim inkompletten Durchwandern des Kolons besteht darin, dass die Aktivität der CU in der Regel nach distal hin zunimmt. Die Beurteilung dieser letzten Darmabschnitte ist daher sehr aussagekräftig und insgesamt für eine korrekte Einschätzung der CU-Aktivität wichtig.

In der Metaanalyse von Rokkas et al. lag die ermittelte Ausscheidungsrate der Kolonkapsel innerhalb der zehn Stunden bei 85,3% (95% CI, 66,3-94,5) (99). Besonders bei der CU ist die Erfassung der Entzündung im Rektum sehr wichtig für die Wahl der Therapiestrategie (18). Die Aufnahmezeit der Kolonkapsel wurde limitiert durch: 1.) die Kapazität der Batterie und 2.) die Tragedauer des angebrachten Datenrekorders. Wenn die Kapsel zu lange an denselben Stellen verweilte und nicht suffizient durch den Kolon wanderte, war es nicht ausgeschlossen, dass sie die letzten Abschnitte nicht beurteilte.

Das Problem der zu langsamen Kolonpassage könnte mit einer intensivierten Kolonvorbereitung und einer gesteigerten Gabe von Propulsiva angegangen werden (vergleiche Kap. 1.12 (Übersicht über die Vorbereitungsmaßnahmen)). Fraglich ist aber, ob ein noch strengeres und gesteigertes Vorbereitungsregime von den CU-Patienten toleriert worden wäre. Dieses Patientenkollektiv muss intensiver als die Normalbevölkerung bei einer Screening-Koloskopie die Lavagelösung einnehmen. Durch ihren Geschmack wird sie als sehr unangenehm empfunden. Der übermäßige Gebrauch von Propulsiva ist ebenso eher kritisch zu sehen, da durch die gesteigerte Motilität unter Umständen Schmerzen auftreten können. Sogar eine Perforation in den entzündeten Gebieten, wenn die Kapsel z.B. durch zu starke Peristaltik gegen eine Stenose gepresst wird, ist in solch einem Fall nicht ausgeschlossen. Obwohl die Stenosierung zu einer typischen Komplikation des MC gehört, ist sie bei CU ebenfalls möglich und oft mit einer malignen Entartung vergesellschaftet (43).

Da während der Standard-Koloskopie prinzipiell Schmerzen auftreten können, wünschen sich viele Patienten eine Analgesedierung (84). Trotz aller Vorsicht von Seiten des Untersuchers unter Verwendung moderner Medikamente kann es zur Belastung für das Herz-Kreislaufsystem kommen. Nach der Prozedur müssen die Patienten zusätzlich für gewisse Zeit überwacht werden. Eine endoskopische Kapsel ist dagegen schmerzlos. Nach der Einnahme kann der Patient sich frei bewegen und theoretisch sogar arbeiten.

Analgosedierung sowie Luft- bzw. CO₂-Insufflation, welche zur schmerzhaften Dehnung der Darmwand während und nach der Koloskopie führt, sind nicht erforderlich (8).

Die Wahrnehmung der Patienten, dass die Koloskopie deutlich schmerzhafter war als CCE, konnte in dieser Studie bestätigt werden. Nichtsdestotrotz gab es bei der Gesamtbewertung der beiden Verfahren keinen signifikanten Unterschied. Die Schmerzlosigkeit der Untersuchung schien nicht das ausschlaggebende Argument für die CCE zu sein. Einen Hinweis für das Verständnis gab eine Pilotstudie unter der Leitung von Imaeda. Darin wurde untersucht, für welche KRK-Screening-Methode und aus welchen Gründen sich die Patienten nach einer ausführlichen Aufklärung entschieden. Von den 92 Patienten haben 62% Koloskopie, 23% CCE und nur 10% CT-Kolographie gewählt. Insbesondere die Koloskopie-Gruppe legte einen besonderen Wert auf die Sensitivität, so dass einem bekannten Verfahren möglicherweise bessere Eigenschaften zugeschrieben wurden (56).

Obwohl kein Ziel dieser Studie, wird im Folgenden kurz auf den Kostenfaktor eingegangen. Bei einem suspekten Befund, der auf eine CED hinweist, wird anschließend eine Koloskopie durchgeführt. Der dadurch entstandene doppelte Kostenfaktor ist nicht zu vernachlässigen. Hassan et al. haben 2008 die Kosteneffektivität von zwei KRK-Screening-Strategien (CCE vs. Koloskopie) in einem Computer-Modell auf der Basis eines Markow-Prozesses analysiert. Die CCE ist demnach nur dann kosteneffektiv, wenn die Compliance der Patienten für das Screening mit der Kolonkapsel mindestens um 30% größer ist als mit der Koloskopie oder die Detektionsrate von Polypen durch die Kolonkapsel höher ist. Weiterhin kann die CCE kosteneffektiver als die Koloskopie sein, wenn eine anschließende Polypektomie nur bei Polypen mit 6 mm Länge erfolgt (46). Von diesen Kriterien ausgehend und unter Berücksichtigung der erhobenen Studienergebnisse ist die CCE zum heutigen Zeitpunkt als CU-Diagnostikmethode nicht kosteneffektiv.

Für die Validierung der Ergebnisse dieser Studie sind weitere multizentrische Studien mit größeren Patientenkollektiven notwendig; insbesondere muss geprüft werden, in welchen Fällen ggf. eine ausschließliche Sigmoidoskopie ausreichend sein könnte. Als Vorschlag für weitere Endpunkte: CCE zur Differenzierung von CED vs. andere Kolitis-Entitäten; Optimierung und Vergleich unterschiedlicher Kolonvorbereitungsregimes und Adjuvanzen; Kosteneffektivität der CCE beim Einsatz in der CU-Diagnostik.

Literaturverzeichnis

- (1) Abraham NS, Fallone CA, Mayrand S, Huang J, Wieczorek P, Barkun AN (2004) Sedation versus no sedation in the performance of diagnostic upper gastrointestinal endoscopy: a Canadian randomized controlled cost-outcome study. *Am.J.Gastroenterol.* 99 (9): 1692-1699
- (2) Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A (2001) Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N.Engl.J.Med.* 344 (11): 808-814
- (3) Bandorski D, Irrnich W, Bruck M, Beyer N, Kramer W, Jakobs R (2008) Capsule endoscopy and cardiac pacemakers: investigation for possible interference. *Endoscopy* 40 (1): 36-39
- (4) Bebb J, Scott B (2004) How effective are the usual treatments for ulcerative colitis? *Aliment.Pharmacol.Ther.* 20 (2): 143-149
- (5) Blum JR, Fattu NA (1954) Chapter VIII: Nonparametric Methods. Review of educational research 24 (5): 467-487
- (6) Boivin M, Lochs H, Voderholzer W (2005) Does passage of a patency capsule indicate small-bowel patency? A prospective clinical trial? *Endoscopy* 37 (9): 808-815
- (7) Boyko EJ, Koepsell TD, Perera DR, Inui TS (1987) Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. *N.Engl.J.Med.* 316 (12): 707-710
- (8) Bretthauer M, Hoff GS, Thiis-Evensen E, Huppertz-Hauss G, Skovlund E (2003) Air and carbon dioxide volumes insufflated during colonoscopy. *Gastrointest.Endosc.* 58 (2): 203-206
- (9) Calkins BM (1989) A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig.Dis.Sci.* 34 (12): 1841-1854
- (10) Carbonnel F, Lavergne A, Lémann M, Bitoun A, Valleur P, Hautefeuille P, et al. (1994) Colonoscopy of acute colitis. *Dig.Dis.Sci.* 39 (7): 1550-1557
- (11) Cheifetz AS, Kornbluth AA, Legnani P, Schmelkin I, Brown A, Lichtiger S, et al. (2006) The risk of retention of the capsule endoscope in patients with known or suspected Crohn's disease. *Am.J.Gastroenterol.* 101 (10): 2218-2222
- (12) Cohnen M, Vogt C, Häussinger D, Mödder U (2003) Wertigkeit Bild gebender Verfahren in der Diagnostik kolorektaler Tumoren. *Der Onkologe* 9 (3): 292-301
- (13) Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. (2011) Early Mucosal Healing With Infliximab Is Associated With Improved Long-term Clinical Outcomes in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 141 (4): 1194-1201
- (14) Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, Bellini M, Romano MR, Sterpi C, et al. (2005) Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease.: 54

- (15) Costamagna G, Shah SK, Riccioni ME, Foschia F, Mutignani M, Perri V, et al. (2002) A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. *Gastroenterology* 123 (4): 999-1005
- (16) Davis GR, Santa Ana C, Morawski S, Fordtran J (1980) Development of a lavage solution associated with minimal water and electrolyte absorption or secretion. *Gastroenterology* 78 (5 Pt 1): 991
- (17) Delvaux M, Ben Soussan E, Laurent V, Lerebours E, Gay G (2005) Clinical evaluation of the use of the M2A patency capsule system before a capsule endoscopy procedure, in patients with known or suspected intestinal stenosis. *Endoscopy* 37 (9): 801-807
- (18) Dignass, A., Preiß J.C. et al. (2011) Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011-Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz. *Z.Gastroenterol.* 49 (9): 1276-1341
- (19) D'Inc R, Dal Pont E, Di Leo V, Benazzato L, Martinato M, Lamboglia F, et al. (2008) Can calprotectin predict relapse risk in inflammatory bowel disease? *Am.J.Gastroenterol.* 103 (8): 2007-2014
- (20) DiPalma J, Brady 3rd C, Stewart D, Karlin D, McKinney M, Clement D, et al. (1984) Comparison of colon cleansing methods in preparation for colonoscopy. *Gastroenterology* 86 (5 Pt 1): 856
- (21) El Sayed A, Kanafani ZA, Mourad FH, Soweid AM, Barada KA, Adorian CS, et al. (2003) A randomized single-blind trial of whole versus split-dose polyethylene glycol-electrolyte solution for colonoscopy preparation. *Gastrointest.Endosc.* 58 (1): 36-40
- (22) Eliakim R, Fischer D, Suissa A, Yassin K, Katz D, Guttman N, et al. (2003) Wireless capsule video endoscopy is a superior diagnostic tool in comparison to barium follow-through and computerized tomography in patients with suspected Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 15 (4): 363-367
- (23) Eliakim R, Fireman Z, Gralnek IM, Yassin K, Waterman M, Kopelman Y, et al. (2006) Evaluation of the PillCam Colon capsule in the detection of colonic pathology: results of the first multicenter, prospective, comparative study. *Endoscopy* 38 (10): 963-970
- (24) Eliakim R, Yassin K, Niv Y, Metzger Y, Lachter J, Gal E, et al. (2009) Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy. *Endoscopy* 41 (12): 1026-1031
- (25) Ell C, Remke S, May A, Helou L, Henrich R, Mayer G (2002) The First Prospective Controlled Trial Comparing Wireless Capsule Endoscopy with Push Enteroscopy in Chronic Gastrointestinal Bleeding. *Endoscopy* 34 (9): 685-689
- (26) Ell C, Friedrich-Rust M, Schmitt W, Ell C (2007) Positionspapier der Sektion Endoskopie der DGVS zur Darmreinigung vor Koloskopie. *Z.Gastroenterol.* 45 (11): 1191
- (27) Fagerhol MK (2000) Calprotectin, a faecal marker of organic gastrointestinal abnormality. *Lancet* 356 (9244): 1783

- (28) Faubion WA, Sandborn WJ (2000) Probiotic therapy with *E. coli* for ulcerative colitis: take the good with the bad. *Gastroenterology* 118 (3): 630-631
- (29) Fazio VW, Tjandra JJ (1994) Transanal mucosectomy. *Diseases of the colon & rectum* 37 (10): 1008-1011
- (30) Fazio VW, Ziv Y, Church JM, Oakley JR, Lavery IC, Milsom JW, et al. (1995) Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann.Surg.* 222 (2): 120
- (31) Ferrante M, D'Hoore A, Vermeire S, Declerck S, Noman M, Van Assche G, et al. (2009) Corticosteroids but not infliximab increase short-term postoperative infectious complications in patients with ulcerative colitis. *Inflamm.Bowel Dis.* 15 (7): 1062-1070
- (32) Ferrante M, Henckaerts L, Joossens M, Pierik M, Joossens S, Dotan N, et al. (2007) New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behavior. *Gut* 56 (10)
- (33) Fordtran J, Santa Ana C, Cleveland M (1990) A low-sodium solution for gastrointestinal lavage. *Gastroenterology* 98 (1): 11
- (34) Forster A, Michel BA (2001) Klinische Erfahrung mit TNF-blockern. *Zeitschrift für Rheumatologie* 60 (5): 319-325
- (35) Fowkes L, Krishna K, Menon A, Greenslade G, Dixon A (2008) Laparoscopic emergency and elective surgery for ulcerative colitis. *Colorectal Disease* 10 (4): 373-378
- (36) Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH (2007) Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 133 (2): 412-422
- (37) Gibson GR, Whitacre EB, Ricotti CA (1992) Colitis induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Report of four cases and review of the literature. *Arch.Intern.Med.* 152 (3): 625-632
- (38) Gilat T, Hacoheh D, Lilos P, Langman MJS (1987) Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study. *Scand.J.Gastroenterol.* 22 (8): 1009-1024
- (39) Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zlotnick S, Fort JG (2005) Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 3 (2): 133-141
- (40) Gossum V (2009) Capsule Endoscopy versus Colonoscopy for the Detection of Polyps and Cancer. *N.Engl.J.Med.* 361 (3): 264-270
- (41) Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe RV, et al. (2001) Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clinical Infectious Diseases* 32 (3): 331
- (42) Gullberg K, Stahlberg D, Liljeqvist L, Tribukait B, Reinholt F, Veress B, et al. (1997) Neoplastic transformation of the pelvic pouch mucosa in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 112 (5): 1487-1492

- (43) Gumaste V, Sachar D, Greenstein A (1992) Benign and malignant colorectal strictures in ulcerative colitis. *Gut* 33 (7): 938
- (44) Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. (2002) Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *The Lancet* 359 (9317): 1541-1549
- (45) Harries A, Baird A, Rhodes J (1982) Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. *Br.Med.J.(Clin.Res.Ed)* 284 (6317): 706
- (46) Hassan C, Zullo A, Winn S, Morini S (2008) Cost-effectiveness of capsule endoscopy in screening for colorectal cancer. *Endoscopy* 40 (5): 414-421
- (47) Heidemann J, Kucharzik T (2006) Infliximab bei aktiver Colitis ulcerosa-Wirksamkeit als Induktions- und Erhaltungstherapie nachgewiesen. *Infliximab in Active Ulcerative Colitis-Proven Efficacy as Induction and Maintenance Treatment. Z.Gastroenterol.* 44 (6): 540-542
- (48) Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Schulz T, Stray N, et al. (2006) Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study). *Scand.J.Gastroenterol.* 41 (9): 1037-1043
- (49) Herold G (2011) Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. In: Herold G (Hrsg) *Innere Medizin 2012*. Herold, Gerd, S. 469-476
- (50) Heuschen U, Heuschen G, Lucas M, Hinz U, Stern J, Herfarth C (1998) Prä- und postoperative lebensqualität von patienten mit colitis ulcerosa und familiärer adenomatöser polyposis bei ileoanaler pouchoperation. *Der Chirurg* 69 (12): 1329-1333
- (51) Heuschen U, Autschbach F, Allemeyer E, Zöllinger A, Heuschen G, Uehlein T, et al. (2001) Long-term follow-up after ileoanal pouch procedure. *Diseases of the colon & rectum* 44 (4): 487-499
- (52) Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A (2008) Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm.Bowel Dis.* 14 (6): 839-849
- (53) Heyne R, Rickes S, Bock P, Schreiber S, Wermke W, Lochs H (2002) Non-invasive Evaluation of Activity in Inflammatory Bowel Disease by Power Doppler Sonography [*] Nichtinvasive Evaluation der Aktivität von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen mit der Power-Doppler-Sonographie. *Z.Gastroenterol.* 40 (3): 171-175
- (54) Hoffmann J, Preiß J, Autschbach F, Buhr H, Häuser W, Herrlinger K, et al. (2008) S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ Ergebnisse einer Evidenz-basierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zusammen mit dem Kompetenznetz Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. *Z.Gastroenterol.* 46 (9): 1094-1146
- (55) Holtmann M, Düx M, Kauffmann G (2011) Bildgebende Diagnostik des Kolons. *DoctorConsult-The Journal.Wissen für Klinik und Praxis*
- (56) Imaeda A, Bender D, Fraenkel L (2010) What is most important to patients when deciding about colorectal screening? *Journal of general internal medicine* 25 (7): 688-693

- (57) Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, Otterson MF, Lundeen S, et al. (2007) Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 5 (3): 345-351
- (58) Itzkowitz SH, Harpaz N (2004) Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 126 (6): 1634-1648
- (59) Jick H, Walker AM (1983) Cigarette smoking and ulcerative colitis. *N.Engl.J.Med.* 308 (5): 261-263
- (60) Kambham N, Vij R, Cartwright CA, Longacre T (2004) Cytomegalovirus infection in steroid-refractory ulcerative colitis: a case-control study. *Am.J.Surg.Pathol.* 28 (3): 365
- (61) Kaufmann HJ, Taubin HL (1987) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs activate quiescent inflammatory bowel disease. *Ann.Intern.Med.* 107 (4): 513-516
- (62) Kornfeld D, Ekblom A, Ihre T (1997) Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population based study. *Gut* 41 (4): 522
- (63) Koutroubakis IE, Petinaki E, Mouzas IA, Vlachonikolis IG, Anagnostopoulou E, Castanas E, et al. (2001) Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in Greek patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 96 (2): 459-454
- (64) Kruis W, Frič P, Pokrotnieks J, Lukáš M, Fixa B, Kaščák M, et al. (2004) Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 53 (11): 1617
- (65) Kruskal WH, Wallis WA (1952) Use of ranks in one-criterion variance analysis. *Journal of the American statistical Association*: 583-621
- (66) Ladas SD, Triantafyllou K, Spada C, Riccioni ME, Rey JF, Niv Y, et al. (2010) European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE): recommendations (2009) on clinical use of video capsule endoscopy to investigate small-bowel, esophageal and colonic diseases. *Endoscopy* 42 (3): 220-227
- (67) Lang L (2009) Identification of Genetic Markers for Ulcerative Colitis Could Modify Treatment. *Gastroenterology* 136 (4): 1132-1133
- (68) LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J, MacCarty RL (1984) Primary sclerosing cholangitis. *N.Engl.J.Med.* 310 (14): 899-903
- (69) Leighton JA, Srivathsan K, Carey EJ, Sharma VK, Heigh RI, Post JK, et al. (2005) Safety of wireless capsule endoscopy in patients with implantable cardiac defibrillators. *Am.J.Gastroenterol.* 100 (8): 1728-1735
- (70) Lémann M, Mary J, Colombel J, Duclos B, Soule J, Lerebours E, et al. (2005) A Randomized, Double-Blind, Controlled Withdrawal Trial in Crohn's Disease Patients in Long-term Remission on Azathioprine. *Gastroenterology* 128 (7): 1812-1818

- (71) Leung FW (2008) Methods of reducing discomfort during colonoscopy. *Dig.Dis.Sci.* 53 (6): 1462-1467
- (72) Lewis BS (2008) Expanding role of capsule endoscopy in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology: WJG* 14 (26): 4137
- (73) Lewis BS, Swain P (2002) Capsule endoscopy in the evaluation of patients with suspected small intestinal bleeding: Results of a pilot study. *Gastrointest.Endosc.* 56 (3): 349-353
- (74) Lichtenstein GR, Cohen R, Yamashita B, Diamond RH (2006) Quality of life after proctocolectomy with ileoanal anastomosis for patients with ulcerative colitis. *J.Clin.Gastroenterol.* 40 (8): 669
- (75) Linder A, Berchtold W (1982) Die χ^2 -Verteilung von Karl Pearson. In: Linder A, Berchtold W (Hrsg) *Statistische Methoden II, Varianzanalyse und Regressionsrechnung.* Birkhäuser, Basel, 4. Aufl., S. 368-371
- (76) Loftus E (2004) Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 126 (6): 1504-1517
- (77) Logan RFA, Edmond M, Somerville K, Lanman MJS (1984) Smoking and ulcerative colitis. *Br.Med.J.* 288 (6419): 751-753
- (78) Maartense S, Dunker MS, Slors JF, Cuesta MA, Gouma DJ, Van Deventer SJ, et al. (2004) Hand-assisted laparoscopic versus open restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a randomized trial. *Ann.Surg.* 240 (6): 984
- (79) Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. (1999) Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor [α] monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *The Lancet* 354 (9194): 1932-1939
- (80) Mann HB, Whitney DR (1947) On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *The annals of mathematical statistics* 18 (1): 50-60
- (81) Naganuma M, Iizuka B-, Torii A, Ogihara T, Kawamura Y, Ichinose M, et al. (2001) Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis and reduces its recurrence: Results of a multicenter case-controlled study in Japan. *Am.J.Gastroenterol.* 96 (4): 1123-1126
- (82) Naik V, Patil S, Scholefield J, Kaye P, James P, Ilyas M, et al. (2008) Adenocarcinoma arising in a background of chronic atrophic pouchitis in an ileoanal pouch for ulcerative colitis. *Histopathology* 53 (3): 354-358
- (83) Okada Y, Yamazaki K, Umeno J, Takahashi A, Kumasaka N, Ashikawa K, et al. (2011) HLA-Cw*1202-B*5201-DRB1*1502 Haplotype Increases Risk for Ulcerative Colitis but Reduces Risk for Crohn's Disease. *Gastroenterology* 141 (3): 864-871.e5
- (84) Olithselvan A, McIntyre A, Gorard D (2004) Are patients' sedation preferences at gastroscopy influenced by preceding patients' decisions? *Aliment.Pharmacol.Ther.* 20 (9): 989-992

- (85) O'Riordain M, Fazio V, Lavery I, Remzi F, Fabbri N, Meneu J, et al. (2000) Incidence and natural history of dysplasia of the anal transitional zone after ileal pouch-anal anastomosis. *Diseases of the colon & rectum* 43 (12): 1660-1665
- (86) Ota H, Yamazaki K, Endoh W, Hojo S, Fukunaga H, Yoshioka S, et al. (2007) Adenocarcinoma arising below an ileoanal anastomosis after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: report of a case. *Surg.Today* 37 (7): 596-599
- (87) Ott C, Obermeier F, Thielier S, Kemptner D, Bauer A, Schölmerich J, et al. (2008) The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* 20 (9): 917
- (88) Peeters M, Joossens S, Vermeire S, Vlietinck R, Bossuyt X, Rutgeerts P (2001) Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 96 (3): 730-734
- (89) Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, Abbiati C, Beccari G, Rossini FP, et al. (2004) Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: Report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology* 126 (3): 643-653
- (90) Puthu D, Rajan N, Rao R, Rao L, Venugopal P (1992) Carcinoma of the rectal pouch following restorative proctocolectomy. *Diseases of the colon & rectum* 35 (3): 257-260
- (91) Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Duthilleul P, Cortot A, Grandbastien B, et al. (1998) Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut* 42 (6): 788
- (92) Rachmilewitz D (1989) Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *Br.Med.J.* 298 (6666): 82
- (93) Rami E (2010) Video Capsule Colonoscopy: Where Will We Be in 2015? *Gastroenterology* 139 (5): 1468-1471.e1
- (94) Reilly T, Walker G (2004) Reasons for poor colonic preparation with inpatients. *Gastroenterology Nursing* 27 (3): 115
- (95) Remzi FH, Fazio VW, Delaney CP, Preen M, Ormsby A, Bast J, et al. (2003) Dysplasia of the anal transitional zone after ileal pouch-anal anastomosis. *Diseases of the colon & rectum* 46 (1): 6-13
- (96) Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ, et al. (1997) Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 112 (1): 24-28
- (97) Rex D, Cummings O, Helper D, Nowak T, McGill J, Chiao G, et al. (1996) 5-year incidence of adenomas after negative colonoscopy in asymptomatic average-risk persons [see comment]. *Gastroenterology* 111 (5): 1178-1181
- (98) Riphaut A, Wehrmann T, Weber B, Arnold J, Beilenhoff U, Bitter H, et al. (2008) S3-Leitlinie „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ 2008 (AWMF-Register-Nr. 021/014). *Z.Gastroenterol.* 46 (11): 1298-1330

- (99) Rokkas T, Papaxoinis K, Triantafyllou K, Ladas SD (2010) A meta-analysis evaluating the accuracy of colon capsule endoscopy in detecting colon polyps. *Gastrointest.Endosc.* 71 (4): 792-798
- (100) Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, Geboes K, Vantrappen G (1994) Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 106 (5): 1251-1253
- (101) Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, et al. (2006) Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 130 (4): 1030-1038
- (102) Sandborn WJ, Loftus EVJ, Colombel JF, Fleming KA, Seibold F, Homburger HA, et al. (2001) Evaluation of serologic disease markers in a population-based cohort of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm.Bowel Dis.* 7 (3): 192-201
- (103) Satsangl J, Farrant JM, Jewell DP, Bell JI, Welsh KI, Bunce M, et al. (1996) Contribution of genes of the major histocompatibility complex to susceptibility and disease phenotype in inflammatory bowel disease. *The Lancet* 347 (9010): 1212-1217
- (104) Scapa E, Broide E, Abramowich D, Jacob H, Gat D, Glukhovsky A (2001) Wireless capsule endoscopy in patients with suspected Crohn's disease and other small bowel abnormalities. *Gastroenterology* 120 (5, Supplement 1): A40
- (105) Schachschal G (2010) *Praktische Koloskopie : Methodik, Leitlinien, Tipps und Tricks.* Thieme, Stuttgart u.a.
- (106) Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schick A, Adler G, Fleig W, Fçlsch U, et al. (2008) S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom “Ergebnisse evidenzbasierter Konsensuskonferenzen am 6./7. Februar 2004 und am 8./9. Juni 2007 (für die Themenkomplexe IV, VI und VII). *Z.Gastroenterol.* 46: 1-73
- (107) Schoepfer A, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Renzulli P, Seibold F (2009) Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm.Bowel Dis.* 15 (12): 1851-1858
- (108) Schoofs N, Deviere J, Van Gossum A (2006) PillCam colon capsule endoscopy compared with colonoscopy for colorectal tumor diagnosis: a prospective pilot study. *Endoscopy* 38 (10): 971-977
- (109) Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM (1987) Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. *N.Engl.J.Med.* 317 (26): 1625-1629
- (110) Selvasekar CR, Cima RR, Larson DW, Dozois EJ, Harrington JR, Harmsen WS, et al. (2007) Effect of Infliximab on Short-Term Complications in Patients Undergoing Operation for Chronic Ulcerative Colitis. *J.Am.Coll.Surg.* 204 (5): 956-962
- (111) Sheth SG, LaMont JT (1998) Toxic megacolon. *Lancet* 351 (9101): 509
- (112) Sieg A (2011) Capsule endoscopy compared with conventional colonoscopy for detection of colorectal neoplasms. *World J.Gastrointest.Endosc.* 3 (5): 81-85

- (113) Signorelli C, Rondonotti E, Villa F, Abbiati C, Beccari G, Avesani EC, et al. (2006) Use of the Given® Patency System for the screening of patients at high risk for capsule retention. *Digestive and Liver Disease* 38 (5): 326-330
- (114) Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott I, Bernstein CN, Brant SR, et al. (2005) Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can.J.Gastroenterol.* 19 (Suppl A): 5-36
- (115) Sorensen J, Kondrup J, Prokopowicz J, Schiesser M, Krahenbuhl L, Meier R, et al. (2008) EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clinical nutrition* 27 (3): 340-349
- (116) Spada C, Riccioni ME, Petruzzello L, Marchese M, Urgesi R, Costamagna G (2008) The new PillCam Colon capsule: difficult colonoscopy? No longer a problem? *Gastrointest.Endosc.* 68 (4): 807-808
- (117) Spada C, Hassan C, Sturniolo GC, Marmo R, Riccioni ME, de Franchis R, et al. (2011) Literature review and recommendations for clinical application of Colon Capsule Endoscopy. *Digestive and Liver Disease* 43 (4): 251-258
- (118) Stange E, Riemann J, Von Herbay A, Lochs H, Fleig W, Scholmerich J, et al. (2001) Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa—Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Z.Gastroenterol.* 39 (1): 19-20
- (119) Stange EF, Berndt S (2004) *Colitis ulcerosa-Morbus Crohn*. UNI-MED Verl., Bremen u.a., 2. Aufl.
- (120) Steinbrück I, Keuchel M, Hagenmüller F Technische Neuerungen in der Videokapselendoskopie Technical Developments in Video Capsule Endoscopy.
- (121) Sturniolo GC, Di Leo V, Vettorato MG, De Boni M, Lamboglia F, De Bona M, et al. (2006) Small Bowel Exploration by Wireless Capsule Endoscopy: Results from 314 Procedures. *Am.J.Med.* 119 (4): 341-347
- (122) Sutherland L, Macdonald J (2006) Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2
- (123) Thornton JR, Emmett PM, Heaton KW (1985) Smoking, sugar, and inflammatory bowel disease. *Br.Med.J.* 290 (6484): 1786-1787
- (124) Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I (2000) Surrogate Markers of Intestinal Inflammation Are Predictive of Relapse in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 119 (1): 15-22
- (125) Timmer A (2004) Epidemiologie der CED. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B (Hrsg) *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis*. Thieme, Stuttgart u.a., 1. Aufl., S. 8-19
- (126) Tobin MV, Logan RFA, Langman MJS (1987) Cigarette smoking and inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 93 (2): 316-321

- (127) Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. (2008) Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 134 (4): 929-936
- (128) Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, Gurudu SR, Fleischer DE, Hara AK, et al. (2006) A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *Am.J.Gastroenterol.* 101 (5): 954-964
- (129) Truelove S, Witts L (1955) Cortisone in ulcerative colitis. *Br.Med.J.* 2 (4947): 1041
- (130) van Rheenen PF, de Vijver EV, Fidler V (2010) Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *British medical journal* 341 (341): c3369
- (131) Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, Johansson R, Zucconi E, Brigidi P (1999) Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 13: 1103-1108
- (132) Vessey M, Jewell D, Smith A (1986) Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives: Findings in a large cohort study of women of childbearing age. *Br.Med.J.* 292 (6528): 1101-1103
- (133) von Roon A, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese G, Darzi A, Teare J, et al. (2007) Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am.J.Gastroenterol.* 102 (4): 803-813
- (134) Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G (1999) Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N.Engl.J.Med.* 340 (24): 1888-1899
- (135) Zhang B, Abdul Fattah A, Nakama H (2000) Characteristics and survival rate of elderly patients with colorectal cancer detected by immunochemical occult blood screening. *Hepatogastroenterology* 47 (32): 414-418

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: HISTOLOGISCHE KRITERIEN ZUR DIFFERENZIERUNG ZWISCHEN MC UND CU	17
TABELLE 2: MEDIKAMENTÖSE CU-THERAPIE NACH DGVS-LEITLINIEN	20
TABELLE 3: STUDIENABLAUF	40
TABELLE 4: EINSCHLUSSKRITERIEN.....	41
TABELLE 5: AUSSCHLUSSKRITERIEN	42
TABELLE 6: ENDOSKOPISCHER INDEX NACH RACHMILEWITZ.....	52
TABELLE 7: ENTZÜNDUNGS-AUSDEHNUNG.....	53
TABELLE 8: DEMOGRAPHISCHE DATEN.....	55
TABELLE 9: AUSWERTUNG DER RACHMILEWITZ-SCORE-ERGEBNISSE.....	56
TABELLE 10: PROZENTUALE VERTEILUNG DER ANGABEN ZUR ENTZÜNDUNGS-AUSDEHNUNG	57
TABELLE 11: AUSWERTUNG DER KOLON-SAUBERKEIT FÜR CCE.....	58
TABELLE 12: AUSWERTUNG DES AKZEPTANZ-FRAGEBOGENS.....	59
TABELLE 13: INFEKTIÖSE ERREGER EINER KOLITIS	X
TABELLE 14: VORSORGEEMPFEHLUNGEN BEIM HEREDITÄREN KRK	XI

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: ENDOSKOPISCHE BEFUNDE.....	15
ABBILDUNG 2: EINTEILUNG DER KOLONSAUBERKEIT IN DREI VERSCHMUTZUNGS-GRAD E.....	48
ABBILDUNG 3: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG VOM KOLON	53

Internetquellen

Up To Date:

- (I) http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-ulcerative-colitis-in-adults?source=search_result&search=ulcerative+colitis&selectedTitle=2~150 am 04.03.2012
- (II) http://www.uptodate.com/contents/transabdominal-ultrasonography-of-the-small-and-large-intestine?source=see_link am 04.03.2012

Medizinisches Labor Bremen:

- (III) [http://www.mlhb.de/28.html?&cHash=c6bb12caf2&tx_ttnews\[backPid\]=1&tx_ttnews\[pointer\]=5&tx_ttnews\[tt_news\]=10](http://www.mlhb.de/28.html?&cHash=c6bb12caf2&tx_ttnews[backPid]=1&tx_ttnews[pointer]=5&tx_ttnews[tt_news]=10) am 29.02.2012

PicoPrep®:

- ((IV) <http://www.picoprep.de/?id=1> am 20.05.2012

Methodenberatung der Universität Zürich:

- (V) <http://www.methodenberatung.uzh.ch/datenanalyse/unterschiede/zentral/mann.html> am 01.03.12
- (VII) <http://www.methodenberatung.uzh.ch/datenanalyse/unterschiede/varianzen.html> am 01.03.12
- (VII) <http://www.methodenberatung.uzh.ch/datenanalyse/unterschiede/zentral/kruskal.html> am 01.03.12

Danksagung

Ein sehr großer Dank gilt meinen beiden Doktorvätern Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Tobias Meister und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Lügering für die Ermöglichung dieser Dissertationsarbeit und für eine sehr angenehme und engagierte Betreuung. Besonders danken möchte ich auch Dr. med. Hauke Heinzow, der mir wirklich jederzeit und in jeder Situation am UKM zur Hilfe stand und überdies die Zusammenarbeit mit den anderen Ärzten so oft vermittelt hat. Danke auch an alle Ärzte, die sich abends ebenfalls immer wieder Zeit für die kompetente Auswertung der Aufnahmen genommen haben. Es waren Herr Prof. Dr. med. Dirk Domagk, Herr Dr. med. Frank Lenze und Herr Dr. med. Matthias Ross.

Danke meiner ganzen Familie sowie meinem Freund Carl dafür, dass ihr alle mir immer zur Seite gestanden habt und mir in den schwierigen Momenten wieder die Kraft und die Begeisterung für dieses anspruchsvolle Studium als auch für die Weiterarbeit an der Promotion geben konntet. Klaus, auch dir möchte ich danken, für deine tatkräftige Unterstützung.

Carl, Lea, Annika und Alina danke schön für euren Beitrag als Lektoren!

Curriculum Vitae

Anhang

Ergänzung zum Kapitel 1.4: „Differentialdiagnosen“, S. 12

Mögliche Erreger einer infektiösen Kolitis angelehnt an „Practice Guidelines for the Management of Infectious Diarrhea“ von Guerrant et al. (Clin Infect Dis. 2001) (41):

Bakterien	Parasiten	Virus
Shigella spec.	Entamoeba histolytica	Cytomegalie-Virus
EHEC	Schistosoma spec.	
EIEC	Balantidium coli	
Campylobacter jejuni	Trichinella spiralis	
Salmonella spec.		
Yersinia enterocolitica		
Mycobacterium tuberculosis		
Clostridium difficile		
Vibrio parahaemolyticus		
Chlamydia trachomatis		

Tabelle 13: Infektiöse Erreger einer Kolitis

Bei einer Proktitis sollte an folgende Erreger differentialdiagnostisch gedacht werden (41):

- Neisseria gonorrhoeae
- Herpes simplex virus
- Chlamydia trachomatis
- Treponema pallidum
- Cytomegalie-Virus

Ergänzung zum Kapitel 1.9: „Indikationen für eine Koloskopie“, S. 23

Vorsorgeempfehlungen beim häreditären kolorektalen Karzinom. Inhaltlich unverändert übernommen aus „Praktische Koloskopie: Methodik, Leitlinien, Tipps und Tricks“ von G. Schachschal, Thieme, Stuttgart 2010 (105). Ursprüngliche Quelle: S3-Leitlinie „Kolarektales Karzinom“ von DGVS, Zeitschrift für Gastroenterologie, 2008 (106).

Diagnosen	Risiken	Vorsorge
<i>Familiäre adenomatöse Polypose (FAP)</i>	Nahezu 100%iges Karzinomrisiko	Humangenetische Diagnostik ab dem 10. Lebensjahr, bei Mutationsnachweis jährliche Sigmoidoskopie ab dem 10. Lebensjahr und bei Adenomen jährliche Koloskopie. Bei klassischer familiärer adenomatöser Polypose Proktokolektomie vor dem 20. Lebensjahr.
<i>Attenuierte familiäre adenomatöse Polypose (AAFP)</i>		Erste Koloskopie im 15. Lebensjahr, ab dem 20. Lebensjahr jährliche Koloskopie
<i>Hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis (HNPCC)</i>	Anlageträger mit 80- bis 90%igem Risiko für Karzinom; kolorektales Karzinom im Mittel ab 44. Lebensjahr	Jährliche Koloskopie ab dem 25. Lebensjahr
<i>Hamartomatöse Polyposissyndrome:</i>	Unterschiedliche allgemeine Karzinomrisiken. Für KKK:	Wegen spärlicher Datenlage keine generelle Überwachungsempfehlungen
➤ <i>Peutz-Jeghers-Syndrom</i>	➤ 39%	
➤ <i>Juvenile Polyposis coli</i>	➤ 17-68%	
➤ <i>Cowden-Syndrom</i>	➤ Nicht erhöht	

Tabelle 14: Vorsorgeempfehlungen beim hereditären KKK



Ethik-Kommission Münster • Von-Esmarch-Straße 62 • 48149 Münster

Herrn
 PD Dr. med. Andreas Lügering
 Medizinische Klinik und Poliklinik B
 Universitätsklinikum Münster
 Albert-Schweitzer-Str. 33
 48149 Münster

ETHIK-KOMMISSION
 der Ärztekammer Westfalen-Lippe
 und der Medizinischen Fakultät der
 Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Von-Esmarch-Str. 62
 D-48149 Münster

Telefon: +49 (0)251 83 - 5 52 90
 Telefax: +49 (0)251 83 - 5 70 97
 E-Mail: ethikkom@uni-muenster.de
 Website: <http://www.ukmuenster.de/ethikkommission>

Bearbeiter: pa

gedruckt: 24. Juli 2008

Unser Aktenzeichen: 2008-264-f-S (bitte immer angeben!)

Titel des Forschungsvorhabens:

„Vergleich der Kolonkapselendoskopie mit der konventionellen Koloskopie in der Beurteilbarkeit von Ausdehnung und Entzündungsaktivität bei Patienten mit Colitis ulcerosa“

Sehr geehrter Herr Dr. Lügering,

für das oben genannte Forschungsvorhaben haben Sie die Beratung durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster („Ethik-Kommission“) beantragt.

Die Ethik-Kommission hat in ihrer Sitzung am 27.06.2008 eingehend über Ihren Antrag beraten, ergänzend vorgelegte Unterlagen in einem Ausschuss nach § 5 Abs. 1 Satz 3 ihrer Satzung geprüft und beschlossen:

Die Ethik-Kommission hat keine grundsätzlichen Bedenken ethischer oder rechtlicher Art gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens.

Die vorliegende Einschätzung gilt für das Forschungsvorhaben, wie es sich auf Grundlage der in Anhang 1 genannten Unterlagen darstellt.

Für die Entscheidung der Ethik-Kommission erhebt die Ärztekammer Westfalen-Lippe Gebühren nach Maßgabe ihrer Verwaltungsgebührenordnung. Für Ihren Antrag gewährt die Ethik-Kommission eine Ermäßigung der Verwaltungsgebühr auf 20 Prozent des regulären Gebührensatzes. Über die Gebühren haben Sie von der Ärztekammer einen gesonderten Bescheid erhalten.

Allgemeine Hinweise:

Mit der vorliegenden Stellungnahme berät Sie die Ethik-Kommission zu den mit Ihrem Forschungsvorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen gemäß § 15 Abs. 1 Satz 1 Berufsordnung Ärztekammer Westfalen-Lippe.

Die Einschätzung der Kommission ist als ergebnisoffene Beratung für den Antragsteller nicht bindend. Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass unabhängig von der vorliegenden Stellungnahme die medizinische, ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung des Forschungsvorhabens bei dessen Leiter und bei allen an dem Vorhaben teilnehmenden Ärzten bzw. Forschern verbleibt.

An der Beratung und Beschlussfassung haben die in Anhang 2 aufgeführten Mitglieder der Ethik-Kommission teilgenommen. Es haben keine Kommissionsmitglieder teilgenommen, die selbst an dem Forschungsvorhaben mitwirken oder deren Interessen davon berührt werden.

Die Ethik-Kommission empfiehlt nachdrücklich die Registrierung klinischer Studien in einem öffentlich zugänglichen Register, das die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) geforderten Voraussetzungen erfüllt, insbesondere deren Mindestangaben enthält. In Betracht kommende Register sowie ausführliche weiterführende Informationen stehen im Internetangebot der WHO zur Verfügung:

<http://www.who.int/ictrp/en/>

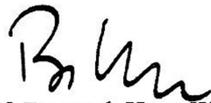
Zu den von zahlreichen Fachzeitschriften aufgestellten Anforderungen wird hingewiesen auf:

http://www.icmje.org/clin_trialup.htm

Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster ist organisiert und arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den GCP-Richtlinien der ICH.

Die Kommission wünscht Ihrem Forschungsvorhaben gutes Gelingen und geht davon aus, dass Sie nach Abschluss des Vorhabens über die Ergebnisse berichten werden.

Mit freundlichen Grüßen



Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Werner Bothe M.A.
Stellv. Vorsitzender der Ethik-Kommission