

DIPLOMARBEIT

**Narrow Band Imaging (NBI) –
Ist es möglich mit dieser neuen Methode maligne und
benigne Kolonpolypen ohne Histopathologie zu
unterscheiden?**

Eine prospektive Fallstudie (2012-2014) von 50 Kolonpolypen

eingereicht von

Viktoria Heide-Marie Weixler

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr.med.univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Allgemeinchirurgie

Vorstand: **Univ.Prof.Dr. Hans-Jörg Mischinger**

unter Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. Johann Pfeifer

Graz, am 07.07.2014

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benützten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 07.07.2014

Viktoria Heide-Marie Weixler

Danksagung

Mein Dank gilt vor allem meinem Betreuer Prof. Johann Pfeifer, der sich trotz stressigem Alltag auf der Klinik immer wieder Zeit für mich und meine Anliegen genommen hat, mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand und ohne den diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Er wird mir außerdem in meiner späteren Karriere als Ärztin immer als großes Vorbild dienen, da ich seine Menschlichkeit und Professionalität im Umgang mit mir sowie all seinen Patienten und Kollegen sehr schätze.

Auch möchte ich mich gerne bei allen 45 Untersuchern bedanken, die sich die Zeit genommen und ihre Einschätzungen abgegeben haben und ebenso beim gesamten Team der Endoskopie der Chirurgie Graz, das mich sehr freundlich aufgenommen hat und mir beim Sammeln der Bilder geholfen hat.

Ebenso möchte ich mich an dieser Stelle recht herzlich bei Herrn Prim. Bernd Bauer, vom LKH Hörgas-Enzenbach, bedanken, der durch seine Expertise auch einen großen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet hat.

Ein großer Dank geht auch an Herrn Prof. Josef Haas, der mich bei der statistischen Auswertung unterstützt und mir mit großer Geduld immer wieder alle Fragen beantwortet hat. Er hat mir außerdem die Grundlagen der medizinischen Statistik näher gebracht, was mir bestimmt auch bei zukünftigen Arbeiten sehr nützlich sein wird.

Mein Dank gilt außerdem meinen Eltern, die mich nicht nur finanziell sondern auch mit Ratschlägen und gutem Zuspruch durch mein gesamtes Studium begleitet haben und ohne die ich bestimmt nicht zu einem so zielstrebigem Menschen geworden wäre.

Nicht zuletzt geht mein Dank an meinen Freund Christoph, der mir immer wieder gezeigt hat, dass es außerhalb des Studiums noch etwas anderes gibt und der mich durch seine positive Art immer wieder motivieren und mir Mut machen konnte.

Abkürzungen:

A	=	Hyperplastischer Polyp, benigne Läsion
B	=	Adenom
C	=	Karzinom
BC	=	dysplastische Läsion, Adenom oder Karzinom
„stud“	=	Studenten
„fremd“	=	Ärzte aus anderen Fachrichtungen, Turnusärzte, Stationsärzte, Nicht-Spezialisten
„spezial“	=	Chirurgen oder Internisten, die täglich endoskopisch tätig sind
NBI	=	Narrow Band Imaging
SW	=	Standard-White-Light-Koloskopie, Weißlichtendoskopie
<i>k</i>	=	Cohens Kappa, Interrater-Reliabilität
FN	=	false negative (= eine dysplastische Läsion (Adenom, Karzinom) liegt vor, wurde aber nicht erkannt)
FP	=	false positive (=eine benigne Läsion (Polyp) liegt vor, wurde aber für eine maligne gehalten)
TN	=	true negative (= eine benigne Läsion (Polyp) liegt vor und wurde als solcher erkannt)
TP	=	true positive (= eine dysplastische Läsion (Adenom, Karzinom) liegt vor und wurde richtig erkannt)

Inhalt

1 ABSTRACT	7
2 Zusammenfassung	9
3 Einleitung	11
3.1 <i>Das Kolorektale Karzinom</i>	11
3.2 <i>Adenome</i>	12
3.2.1 Tubuläre Adenome:	12
3.2.2 Villöse Adenome:	13
3.2.3 Tubulovillöse Adenome:	13
3.2.4 Serratierte Adenome/pseudopapilläre Adenome:	13
3.3 <i>Adenom-Karzinom-Sequenz</i>	13
3.4 <i>Andere Tumorartige Läsionen</i>	15
3.4.1 Hyperplastischer Polyp:	15
3.4.2 Hamartomatöse Polypen:	15
3.4.3 Lymphoider Polyp:	15
3.5 <i>Screeningmethoden im Überblick</i>	15
3.5.1 Flexible Sigmoidoskopie:	15
3.5.2 Doppelkontrast-Bariumeinlauf:	16
3.5.3 CT-Kolonographie:	16
3.6 <i>Die Entwicklung der Endoskopie</i>	16
3.6.1 Autofluoreszenzmikroskopie:	17
3.6.2 Konfokale Laser Scanning Mikroskopie:	17
3.6.3 High-Magnification Chromoscopic Colonoscopy (Hochauflösende farbverstärkte Koloskopie):	17
3.6.4 Narrow-Band-Imaging:	18
3.7 <i>Verschiedene Klassifikationen von Neoplasien im Kolon</i>	19
3.7.1 Pit Pattern-Klassifikation nach Kudo	19
3.7.2 NBI International Colorectal Endoscopic (NICE)-Klassifikation	20
4 Material und Methoden:	22
4.1 <i>Bildersammlung und Speicherung</i> :	22
4.2 <i>Auswahl und Aufbereitung der Bilder</i>	22
4.3 <i>Bewertung der Bilder</i>	23

4.4 Vergleich mit der Histologie und Statistische Auswertung	23
5 Ergebnisse	25
5.1 Übereinstimmung der Einschätzungen der Untersuchergruppen insgesamt mit der Histologie ...	25
5.2 Trefferquote der einzelnen Untersuchergruppen in Bezug auf NBI-bzw. Standard-Weißlichtbilder(SW)	26
5.3 Trefferquote NBI und Normal-Bild im direkten Vergleich aller 3 Untersuchergruppen	28
5.4 Übereinstimmungen der Bewertungen von NBI-bzw. SW-Bildern mit der histologischen Diagnose „Hyperplastischer Polyp“	29
5.5 Übereinstimmungen der Bewertungen von NBI-bzw. SW-Bildern mit der histologischen Diagnose „Adenom“ bzw. „Karzinom“	31
5.6 Übereinstimmungen aller Bewertungen (NBI+SW-Bilder) mit der jeweiligen histologischen Diagnose.....	33
5.7 Übereinstimmungen jedes einzelnen Bildes (NBI-od. SW-Bilder) mit der jeweiligen histologischen Diagnose.....	35
5.8 Übereinstimmungen der Bewertungen zweier Bilder (NBI-od. SW-Bilder) vom jeweils gleichen Polypen (Fall 0-49)	37
5.9 Übereinstimmungen der Bewertungen (NBI-od. SW-Bilder) aller 45 Untersucher mit der jeweiligen histologischen Diagnose	38
6 Diskussion:	42
7 Zusammenfassung	51
8 Quellenverzeichnis.....	52
8.1 Literaturverzeichnis.....	52
8.2 Abbildungsverzeichnis.....	53
9 Anhang.....	55
9.1 Studienprotokoll	55
9.2 Informationsblatt für die Untersucher.....	60
9.3 Übertragungsbogen für die Untersucher	61

1 ABSTRACT

Title:

Narrow Band Imaging – Is it possible to distinguish between malignant and benign colon polyps without histopathology?

Background:

Whilst there has been vast improvement in the field of colonoscopy over the last few years, even the most experienced examiners can overlook polyps (particularly flat) during colonoscopy. This is in part due to technical issues (e.g. bowel cleansing, work load stress, poor picture quality), as well as the inability of examiners to identify especially flatter polyps from their surrounding areas. NBI is a relatively new method that promises better quality of pictures due to a blue light filter that highlights the black colored mucosa and blood vessels. As malignant lesions have a stronger blood supply, identifying the color of the polyp should easier lead to the correct diagnosis. The hypothesis is that this new NBI method may also be helpful in avoiding unnecessary polypectomies of benign polyps due to a higher endoscopic-clinical accuracy assessment.

Patients and Methods:

To prove this theory, always two pictures, one taken with normal standard white-light (SW) and one with blue-light (NBI), were collected from all together 50 colon polyps identified on routine colonoscopy between October 2012 and January 2014 before polypectomy and histopathological examination. Case numbers replaced patient's identifying data such as name and date of birth on the picture and the histopathological results were withheld from examiners with exception of the investigating student (VH-MW). These 100 pictures of 50 polyps were random put together into a Power Point Presentation and shown to 3 separate focus groups, totaling 45 examiners. Group 1 ("stud") consisted of students in various years of their medical school at the university with little to no experience in colonoscopy; Group 2 ("fremd") comprised of doctors from different specializations without knowledge in endoscopy; Group 3 ("spezial") included doctors and surgeons experienced in colonoscopy. Every study participant had to sort these 100 pictures of polyps into one of the following categories: (A) benign, hyperplastic polyp requiring no treatment, (B) adenoma, which should be removed, (C) carcinoma demanding always removal.

Finally, the examiner's rating was compared with the histopathology report. Additionally, subgroup analyses were done.

Results:

Overall agreement between the examiner's assessments and the histopathological results for the NBI-pictures was 26% (211/810) for the benign hyperplastic polyp (A), 44.7% (623/1395) for an adenoma (B), and 57.8% (26/45) for a carcinoma (C), respectively.

The overall results for the Standard white-light-pictures (SW) were better, leading to an consensus rate of 55.6% (450/810) for a benign hyperplastic polyp (A), a 53,8% (751/1395) for an adenoma (B) and 100% (45/45) for a carcinoma (C).

Subgroup analysis revealed the following results:

”stud”: (A) NBI: 35.9% (97/270), SW: 67.4%; (B) NBI: 35.1% (163/465), SW: 47.7%; and (C) NBI: 60% (9/15): SW 100%, respectively.

”fremd”: (A) NBI: 10.7% (29/270), SW: 44.4% (120/270), (B) NBI: 39.8% (185/465), SW: 52.5% (244/465) and (C) NBI: 46.7% (7/15); SW: 100% (15/15), respectively.

”spezial”: (A) NBI: 31.5% (85/270), SW: 54.8% (148/270); (B) NBI: 59.1% (275/465), SW 61.3% (285/465); and (C) NBI: 66.7% (10/15), SW: 100% (15/15), respectively.

Conclusion:

Our prospective study concludes that when compared to the SW method, NBI pictures did not improve the pre-assessment of colon polyp’s malignancy. While assessments made by the medical students demonstrated greater accuracy, both, general and specialist doctors tend to overrate the malignancy especially when judging on NBI-pictures. Even though NBI is a promising new method and there’ll be made a lot of progress in the future for sure, at this moment even with the use of NBI, we could not distinguish between malignant and benign colon polyps before histopathology maybe due to the lack of an additional training in this technique.

2 Zusammenfassung

Titel:

Narrow Band Imaging - Ist es möglich mit dieser neuen Methode maligne und benigne Kolonpolypen ohne Histopathologie zu unterscheiden?

Hintergrund:

Obwohl sich seit den Anfängen der Endoskopie auf dem Gebiet der Koloskopie und insbesondere der Detektion von Kolonpolypen in den letzten Jahren viel getan hat, werden heutzutage selbst vom erfahrensten Untersucher immer noch kleine (und insbesondere flache) Läsionen übersehen. Dies ist einerseits auf die begrenzte Bildqualität zurückzuführen, andererseits darauf dass sich besonders flache Polypen kaum von ihrer Umgebung abheben und so leicht übersehen werden. NBI ist eine noch ziemlich neue, nicht von vielen Untersuchern genutzte Methode, die nun verspricht durch einen Blaulichtfilter die Mukosa und die Blutgefäße hervorzuheben und so Polypen besser sichtbar zu machen. Auch sollen dadurch unnötige Polypektomien vermieden werden, da eine Unterscheidung zwischen malignem und benignem Polypen bereits klinisch-endoskopisch ermöglicht werden soll.

Patienten und Methoden:

Es wurden dazu jeweils eine Standard-Weißlichtaufnahme (SW) als auch ein NBI-Bild von jedem der insgesamt 50 Kolonpolypen gesammelt und mit dem pathologischen Befund verglichen, wobei die Namen der Patienten durch Nummern verschlüsselt wurden und das dazugehörige histologische Ergebnis lediglich der untersuchenden Studentin (VH-MW), bekannt war. Anschließend wurden die Bilder 3 Untersuchergruppen zur Beurteilung vorgelegt. Die erste Gruppe („stud“) setzte sich aus 15 Medizinstudenten mit unterschiedlichem Studienfortschritt zusammen. Die zweite Gruppe („fremd“) setzte sich aus 15 Nicht-Spezialisten, also Stationsärzten, Turnusärzten oder Fachärzten anderer Fachgebiete zusammen, die keine bis wenig Erfahrung auf dem Gebiet der Koloskopie mitbrachten. Die dritte Gruppe („spezial“) bestand aus Chirurgen oder Internisten, die täglich selbst endoskopieren und jahrelange Erfahrung hatten.

Jeder Studienteilnehmer hatte diese 100 Polypenbilder einer der folgenden Kategorien zuzuordnen: (A) gutartiger, hyperplastischer Polyp, keine weitere Maßnahme notwendig, (B) Adenom, welches entfernt werden sollte und (C) Karzinom, Entfernung unbedingt nötig.

Zuletzt wurden die Beurteilungen der Untersucher zu jedem Bild jeweils mit dem histologischen Ergebnissen verglichen und die Übereinstimmungen in Form von Kreuztabellen und Diagrammen dargestellt.

Ergebnisse:

Die Gesamtübereinstimmung der jeweiligen Untersuchereinschätzungen mit dem pathologischen Befund bei NBI-Bildern ergab bei hyperplastischen Polypen (A) 26% (211/810), bei Adenomen (B) 44,7% (623/1395) und bei Karzinomen (C) 57,8% (26/45).

Bei den normalen Weißlichtaufnahmen für (A) 55,6% (450/810), für (B) 53,8% (751/1395) und für (C) 100% (45/45).

Wenn man die Untersucher in ihre jeweiligen Gruppen einteilt, ergeben sich folgende Übereinstimmungen:

“stud“: (A) NBI: 35,9% (97/270), SW: 67,4% (182/270); (B) NBI: 35,1% (163/465), SW:47,7% (222/465) und (C) NBI: 60% (9/15), SW: 100% (15/15).

“fremd“: (A) NBI: 10,7% (29/270), SW:44,4 (120/270); (B) NBI:39,8% (185/465), SW:52,5% (244/465) und (C) NBI:46,7% (7/15), SW: 100% (15/15).

“spezial“:(A) NBI: 31,5% (85/270), SW:54,8% (148/270); (B) NBI:59,1% (275/465), SW:61,3% (285/465) und(C) NBI: 66,7% (10/15), SW: 100% (15/15).

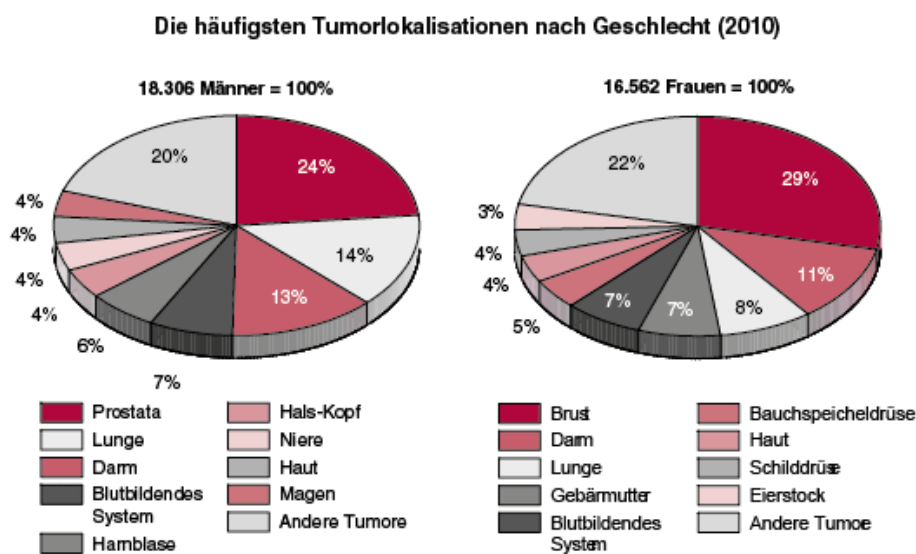
Schlussfolgerung:

Aus den vorliegenden Ergebnissen hat sich die anfängliche Hypothese, dass NBI bessere Ergebnisse bei der Unterscheidung zwischen einer malignen und einer benignen Läsion erzielt, nicht bestätigt. Während Studenten gutartige hyperplastische Polypen mit größerer Genauigkeit erkannt haben, neigen besonders Spezialisten und Ärzte aus anderen Fachrichtungen dazu, Läsionen grundsätzlich schlechter beurteilen, als diese oft in Wirklichkeit sind. Insgesamt ist NBI, trotz des schlechten Ergebnisses in dieser Studie, eine vielversprechende neue Methode, die sich bestimmt noch weiterentwickeln wird, jedoch konnten wir mit unserer Studie nicht beweisen, dass NBI die Unterscheidung zwischen einem malignen und einem benignen Kolonpolypen bereits vor der Histopathologie möglich macht. Dies ist möglicherweise zurückzuführen auf die fehlende Erfahrung und den mangelnden Umgang mit NBI.

3 Einleitung

3.1 Das Kolorektale Karzinom

Laut aktuellen Auswertungen, der Statistik AUSTRIA, zeigt sich dass die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms (CRC) in Österreich bei Männern an dritter Stelle steht, direkt nach dem Prostatakarzinom und dem Lungenkarzinom und bei Frauen an zweiter Stelle nach dem Mammakarzinom. [1]



Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 24.09.2012). Erstellt am 27.06.2013.

Abbildung 1: Krebsinzidenz in Österreich

Des Weiteren stellt es 9% aller Krebsarten weltweit dar, mit einer weltweiten Inzidenz von etwa 1,02 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr und einer Zahl an Todesfällen, die etwa die Hälfte aller Neuerkrankungen beträgt. Durch die ständige Zunahme an Screening und Primärprävention konnte beispielsweise in den USA über die letzten beiden Jahrzehnte die Zahl an Fällen mit CRC von 66,3 auf 100000 Patienten im Jahr 1985 auf 48,2 im Jahr 2004 gesenkt werden. Ebenso wurden die Mortalitätsraten damit erheblich gesenkt. Ähnliche Ergebnisse wurden in Europa vermerkt, in Österreich z.B. von 19,6/100000 auf 14,9/100000, was ein Minus von fast 25 % bedeutet. Diese Ergebnisse zeigen uns mehr und mehr, wie wichtig die Früherkennung und die richtige Behandlung bei Kolonpolypen sind. [2]

Bei den Screening-Tests für das CRC sind einerseits der Hämoccult-Test zu erwähnen, bei dem der Stuhl des Patienten auf unsichtbares Blut getestet wird und andererseits die Koloskopie, bei der der Untersucher den Vorteil hat verdächtige Läsionen sofort zu biopsieren und so histologisch abzuklären. Der Hämoccult hat zwar den Vorteil, dass er prinzipiell dem Patienten manchmal eine Koloskopie ersparen kann, andererseits kann er durch viele Dinge wie die Ernährung verfälscht und so falsch positiv sein. Er kann aber auch

CRC übersehen und ist somit nicht als zuverlässige Screeningmethode zu empfehlen. Andere weniger häufig verwendete Methoden sind u.a. die flexible Sigmoidoskopie, der Bariumkontrasteinlauf oder etwa die CT-Colonographie. [3]

Das CRC ist ein maligner epithelialer Tumor, der anders als das Adenom die Submukosa und auch tiefere Schichten infiltriert. Sein Aussehen kann von polypenartig bis ulzerierend und diffus-infiltrierend reichen, wobei histologisch meist Adenokarzinome vorkommen, die je nach Drüsenbildung entweder hoch (G1), mäßig (G2) oder niedrig differenziert (G3) bzw. undifferenziert (G4) sein können. Es gibt außerdem Karzinome, die extrazellulär Schleim produzieren und somit als muzinös bezeichnet werden, andere intrazellulär produzierende als siegelringzellig. Die Metastasen des kolorektalen Karzinoms breiten sich meist lymphogen in die regionären Lymphknoten aus, sowie hämatogen in die Leber. Abhängig von der Lokalisation der Karzinome werden auch die Symptome beschrieben. So finden sich bei Karzinomen in Rektum und Sigma vermehrt Blutungen und in Folge dazu Anämien, die häufiger vom Patienten bemerkt werden, im Gegensatz zu proximal gelegenen Malignomen, die selten Blutungen aber oft eine Veränderung der Stuhlkonsistenz bewirken. [4]

Obwohl genaue Ursachen zur Entstehung des CRC noch immer nicht zur Gänze erforscht sind, so steht dennoch fest, dass bestimmte Risikofaktoren wie etwa ein Alter über 50 Jahren, familiäre Vorbelastung, Fälle von Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder eine familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) in der Krankengeschichte und nicht zuletzt der eigene Lebensstil, wie etwa eine sitzende berufliche Tätigkeit und fettreiche, kohlenhydratarme Ernährung, eine entscheidende Rolle in der Entstehung eines Kolonkarzinoms spielen. Bekannt ist außerdem, dass sich das CRC in mehr als 90% der Fälle aus einem Adenom entwickelt, wobei durch die Entfernung dieser noch benignen Neoplasie, die Entstehung eines CRC verhindert wird. [3]

3.2 Adenome

Laut Definition der WHO (2000) sind Adenome als „benigne Neoplasien des Drüsenepithels mit Dysplasien verschiedenen Grades“ bekannt, wobei die Inzidenz etwa 50-60% beträgt. Als fakultative Präkanzerose treten sie meist zufällig, am häufigsten im Alter von 60-70 Jahren auf und sind meist klinisch stumm, können allerdings Blutungen verursachen und in einer Zeitspanne von etwa 10-15 Jahren in ein CRC übergehen. Es gibt 4 verschiedene Arten von Adenomen, die sich jeweils durch ihre Form und Struktur unterscheiden. Mit dem Zuwachs an Größe werden die Adenome gestielt, gelappt und bekommen durch die vermehrte Durchblutung eine dunklere Rotfärbung. Je größer das Adenom wird, desto unregelmäßiger werden die Krypten.

3.2.1 Tubuläre Adenome:

Kommen mit einer Häufigkeit von 60-65% vor, sind gestielt und bestehen aus verzweigten, gelappten Drüsen.

3.2.2 Villöse Adenome:

5-11% aller Adenome gehören diesem Typ an, wobei sie ein zottenartiges, „blumenkohlartiges“ Aussehen aufweisen und eher breitbasig an der Darmschleimhaut aufsitzen. Der villöse Anteil beträgt hier > 80%.

3.2.3 Tubulovillöse Adenome:

Diese Mischform kommt etwa zu 20-26% vor wenn der villöse Anteil 20-80% beträgt.

3.2.4 Serratierte Adenome/pseudopapilläre Adenome:

Sitzen der Oberfläche breitbasig auf und haben ein zottiges „sägezahnartiges“ Aussehen

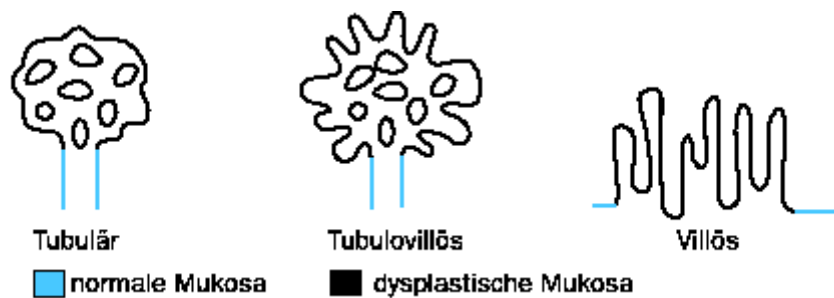


Abbildung 2: Morphologie der Adenome

Ob ein Adenom nun entartet oder nicht ist von mehreren Faktoren wie der Größe, der histologischen Differenzierung, des Ausmaßes der Dysplasie sowie von der Wuchsform abhängig. So haben villöse Adenome prinzipiell die größte Tendenz zu entarten. [4]

3.3 Adenom-Karzinom-Sequenz

Man nimmt an, dass Adenome aus einer einzelnen abnormalen Vorläuferstammzelle entstehen, sich in einer Krypte entwickeln und so das normale Epithel ersetzen. Die neoplastischen Zellen vermehren sich also, erreichen jedoch nicht die Muscularis mucosae, die durchgehend intakt bleibt.

Kleine Adenome sind durch ein sehr langsames Wachstum und eine benigne meist tubuläre Histologie gekennzeichnet. Manche Adenome, jedoch nicht alle, entwickeln sich im Laufe der Zeit zu Karzinomen, wobei sich ihr Durchmesser etwa in 10 Jahren verdoppelt.

So entwickelt sich in 30-40% der Fälle aus einem Adenom, das bereits eine bestimmte Größe erreicht hat, in einer Zeitspanne von etwa 10-15 Jahren ein kolorektales Karzinom. Die 5-Jahresüberlebensrate von Patienten, bei denen das Karzinom in diesem sehr frühen Stadium entdeckt wird liegt bei über 90%, wohingegen ein fortgeschrittenes Karzinom nur noch eine 5-Jahresüberlebensrate von ca. 50% aufweist. Durch die amerikanische „National

Polyp Study“ aber auch durch andere Studien konnte mehrfach bewiesen werden, dass durch eine Koloskopie und gegebenenfalls eine Polypektomie die Mortalität des Kolonkarzinoms erheblich gesenkt werden konnte [5] Generell konnte gezeigt werden, dass in europäischen Ländern ein deutlicher Rückgang der Mortalität in den Jahren von 1985 bis 2004 zu beobachten war. Dies ist wohl vor allem auf die besseren Screeningmethoden zurückzuführen und äußert sich deshalb besonders in Ländern mit höherem Bruttoinlandsprodukt (BIP) bzw. „Pro-Kopf-Gesundheitsausgaben“ wie beispielsweise in Österreich. Durch das vermehrte Screening nimmt allerdings anfangs auch die Zahl an entdeckten Neuerkrankungen (Adenome und Karzinome), also die Inzidenz, deutlich zu. [2]

Obwohl der molekularpathologische Weg, wie sich nun aus einem Adenom im Laufe der Zeit ein Karzinom entwickelt, noch nicht bis zur Gänze erfasst werden konnte, gibt es einige Mutationen, die mit der Entstehung in Verbindung gebracht werden. In mehr als 95% der Fälle zeigt sich eine chromosomale Instabilität oder eine Mikrosatelliteninstabilität (10-15%). Bei der chromosomalen Instabilität kommt es zu Verlusten von Allelen, Amplifikationen, Translokationen, etc. von den Genen APC (Tumorsuppressorgen), KRAS (Onkogen) oder p53 (Tumorsuppressorgen), was zu einer Instabilität des Erbguts führt. Im Vergleich dazu kommt es bei der Mikrosatelliteninstabilität zu einer Mutation und somit zu einem Defekt der DNA-Reparatursysteme, was dazu führt dass Fehler in der DNA nicht mehr korrekt ausgebessert werden können. [4]

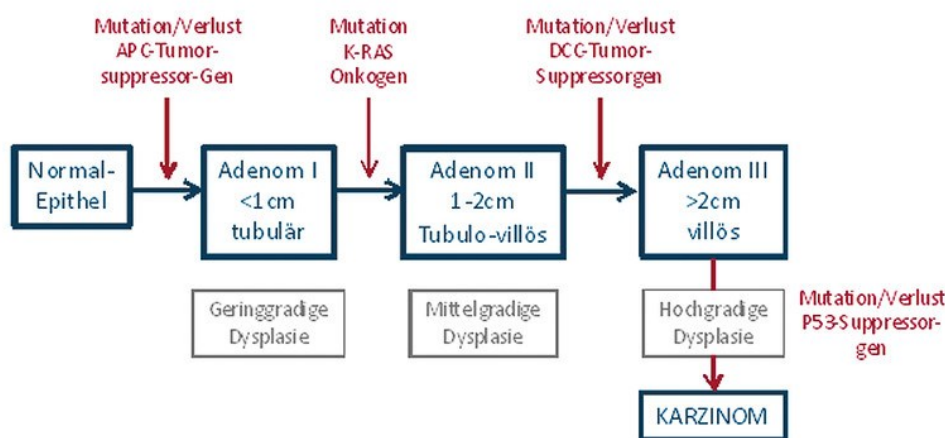


Abbildung 3: Adenom-Karzinom-Sequenz als molekularpathologisches Modell

Eine Studie, die 1988 an der Johns Hopkins University School of Medicine durchgeführt wurde, hat außerdem erkannt, dass 4 Mutationen (K-RAS-Mutationen sowie Deletionen an Allelen der Chromosomen 5, 17 und 18) maßgeblich daran beteiligt zu sein scheinen.

Diese Mutationen scheinen außerdem bei einer bestimmten Adenomgröße unterschiedlich oft aufzutreten. So sind RAS-Mutationen bei Adenomen < 1cm relativ selten, wobei sie ab 1 cm Größe sehr häufig auftreten. Auch Mutationen am Chromosom 17 und 18 zeigten sich fast ausschließlich in höhergradigen Adenomen sowie Karzinomen. [6]

3.4 Andere Tumorartige Läsionen

Differentialdiagnostisch sind noch weitere Läsionen im Darm aufzuzählen, die allerdings anders als Adenome harmlos sind und kein Entartungspotential aufweisen.

3.4.1 Hyperplastischer Polyp:

Diese etwa 3-5mm großen, gutartigen, oft multiplen Schleimhautläsionen stellen die häufigsten Polypen im Kolon und Rektum dar. Es findet sich oft eine verbreiterte Proliferationszone sowie verlängerte Schleimhautkrypten und eine „sägezahnartige“ Architektur. Sie sind meist heller oder haben dieselbe Farbe wie ihre Umgebung.

3.4.2 Hamartomatöse Polypen:

Meist im Rahmen von Polyposis-Syndromen (Juveniler Polyp und Peutz-Jeghers-Polyp) jedoch auch zufällig vorkommend.

3.4.3 Lymphoide Polyp:

Die gutartigen Läsionen finden sich vor allem dort wo lymphatisches Gewebe vorherrscht und entstehen wahrscheinlich im Rahmen einer Entzündung. [4]

3.5 Screeningmethoden im Überblick

Wie schon zuvor kurz erwähnt, gibt es für die Früherkennung des kolorektalen Karzinoms grundsätzlich zweierlei Methoden. Es gibt einerseits die Möglichkeit des fäkalen okkulten Bluttests (FOBT, Hämoccult), wobei sichtbares sowie unsichtbares Blut durch immunochemische Untersuchungen oder aber durch den biochemischen Guajak-basierten Stuhlbluttest, nachgewiesen wird. Diese Methode kann einige prä-maligne Adenome aufdecken, allerdings ist sie limitiert, denn nicht jede Läsion und Präkanzerose führt auch wirklich zu Blutungen. Außerdem kann der Test durch viele Faktoren wie beispielsweise der Ernährung, verfälscht werden, was in bis zu 80% zu einem falsch-positiven Ergebnis führen kann. So liegt die Sensitivität des Hämoccult-Tests für das kolorektale Karzinom etwa bei 30-50%, für das Adenom sogar bei weniger als 20%, weshalb er als Screening-Test wohl kaum verwendet werden kann.

Im Gegensatz dazu gibt es eine zweite Screening-Möglichkeit, die eine teilweise bzw. vollständige Untersuchung des Darmes vorsieht. In diese Kategorie fällt eine Reihe von Methoden, von denen nur einige hier aufgezählt werden sollen.

3.5.1 Flexible Sigmoidoskopie:

Mit dieser Untersuchungstechnik kann man die untere Hälfte des Kolons und das Rektum untersuchen, wo sich 70% der Karzinome und Adenome befinden, was die Karzinommortalität um 60-80% senkt. Diese Screening-Methode wird generell bei einer Normalpopulation ohne weitere Risikofaktoren alle 5 Jahre empfohlen und in Amerika aus pekuniären Gründen favorisiert.

Koloskopie:

Durch die Koloskopie kann das ganze Kolon sowie Rektum untersucht werden, wobei der Untersucher auch die Möglichkeit der Entfernung verdächtiger Läsionen hat, die anschließend histologisch abgeklärt werden können. Dies erhöht die Rate an gefundenen Läsionen verglichen mit der Sigmoidoskopie, was zu einer geschätzten Reduktion der Inzidenz an Karzinomen von 76-90% führt. In Österreich ist die Koloskopie als Screening ab generell ab dem 50. Lebensjahr und bei genetisch vorbelasteten Menschen auch früher empfohlen und wird von der Krankenkasse bezahlt.

3.5.2 Doppelkontrast-Bariumeinlauf:

Durch Benetzen der Mukosa mit einem Bariumkontrastmittel, wird der ganze Darm sichtbar gemacht und durch einen flexiblen Katheter mit Luft gefüllt. Heutzutage wird der Bariumkontrasteinlauf meist nur dann verwendet, wenn eine Kontraindikation gegen die Koloskopie vorliegt.

3.5.3 CT-Kolonographie:

Diese Art der virtuellen Koloskopie wurde als minimal-invasive Methode entwickelt, um das ganze Kolon und Rektum sichtbar zu machen. In Studien wurde gezeigt dass bei Polypen > 1cm eine Sensitivität von 85-93% und eine Spezifität von 97% vorliegt, wobei sich beide jeweils bei kleineren Polypen verschlechtern.
[3]

3.6 Die Entwicklung der Endoskopie

Primärprävention - früher noch ein Fremdwort heute nicht mehr wegzudenken. So wurden mit der Entdeckung der Endoskopie anfangs nur Patienten mit Symptomen wie Blutungen, Anämie, etc. untersucht, heutzutage ist die Koloskopie und Gastroskopie als Prävention ab einem Alter von 50-55 Jahren, bei einem durchschnittlichen Risiko, "state-of-the-art". Insbesondere seit Bekanntwerden der Adenom-Karzinom-Sequenz ist ein frühes Erkennen möglicherweise maligner Vorstufen von Polypen im Kolon essentiell und dient der Vermeidung von Karzinomen und dem dadurch entstehenden Leidensdruck des Patienten sowie den Kosten für das Gesundheitssystem. Die National Polyp Study in den USA, hat beispielsweise erkannt, dass durch Früherkennung und entsprechende Entfernung der Polypen eine Reduktion der Inzidenz des Kolonkarzinoms von 76% auf 90% erzielt werden konnte. Angefangen mit dem Bariumkontraströntgen hat sich die moderne Endoskopie entwickelt, wobei sich sowohl Kontrast als auch Auflösung und somit auch die Detektionsraten im Laufe der Jahre massiv verbesserten. Der Einsatz von Farbstoffen und Markern, die direkt auf die Darmmukosa während einer normalen Weißlichtendoskopie aufgebracht wurden, konnte wiederum die Zahl an gefundenen Dysplasien erheblich verbessern. Die Entdeckung von Läsionen größer als 5 mm war nicht länger eine

Herausforderung für den Untersucher, das Sichtbarmachen von kleineren und insbesondere flachen Läsionen, erforderte allerdings einen weiteren Fortschritt. So kam es schließlich zur Entdeckung der Autofluoreszenzmikroskopie, der konfokalen Laser Scanning Mikroskopie (CLE) und schließlich der Narrow-Band-Imaging Technik (NBI). Die Unterscheidung zwischen Adenom und hyperplastischen Polyp stellt allerdings noch heute eine große Herausforderung dar. Denn es gibt zwar Kriterien wie Größe, Farbe, Form, Konsistenz, etc., an denen sich der Untersucher ungefähr orientieren kann, jedoch ist die Frage ob ein Polyp bösartig entartet oder nicht und ob er histologisch untersucht werden soll oder nicht, noch immer eine Frage, die kein Untersucher mit Sicherheit beantworten kann. [7]

3.6.1 *Autofluoreszenzmikroskopie:*

Dabei werden Zellen der Darmschleimhaut mit kurzwelligem blauem Licht (390-470nm) bestrahlt und somit dazu angeregt grünes langwelliges Licht (540-560nm) abzugeben. Bei intakter Mukosa wird also blaues Licht abgestrahlt, bösartig veränderte Schleimhaut erscheint hingegen violett, da die Autofluoreszenz dort aufgrund von Faktoren wie einer Abnahme an Kollagen bzw. eine Zunahme an Blutgefäßen, nicht funktioniert. Jedoch kommt es besonders bei Entzündungen oft zu falsch positiven Ergebnissen.

3.6.2 *Konfokale Laser Scanning Mikroskopie:*

Durch diese relativ neu entwickelte Methode, lassen sich sowohl die Schleimhautoberfläche als auch tiefere Schichten bis hin zu einer Tiefe von 250µm und damit Zellen in vivo während einer Koloskopie darzustellen. Diese technisch eindrucksvolle Methode ist derzeit in der klinischen Routine aber noch nicht brauchbar.

3.6.3 *High-Magnification Chromoscopic Colonoscopy (Hochauflösende farbverstärkte Koloskopie):*

Eine Kombination aus einer 100xVergrößerung und dem Aufbringen von Farbstoffen wie Indigokarmin, Methylenblau, Lugol'scher Lösung, etc. entweder über den Biopsiekanal oder durch Aufsprühen mittels speziellen Kathetern. Dadurch verbesserte sich der Kontrast, was zu höheren Detektionsraten führte. Allerdings waren der Zeitaufwand, den das Einfärben erforderte, sowie die Tatsache dass der Darm zuvor exakt gereinigt werden musste, negative Aspekte, die eine Weiterentwicklung erforderlich machten.

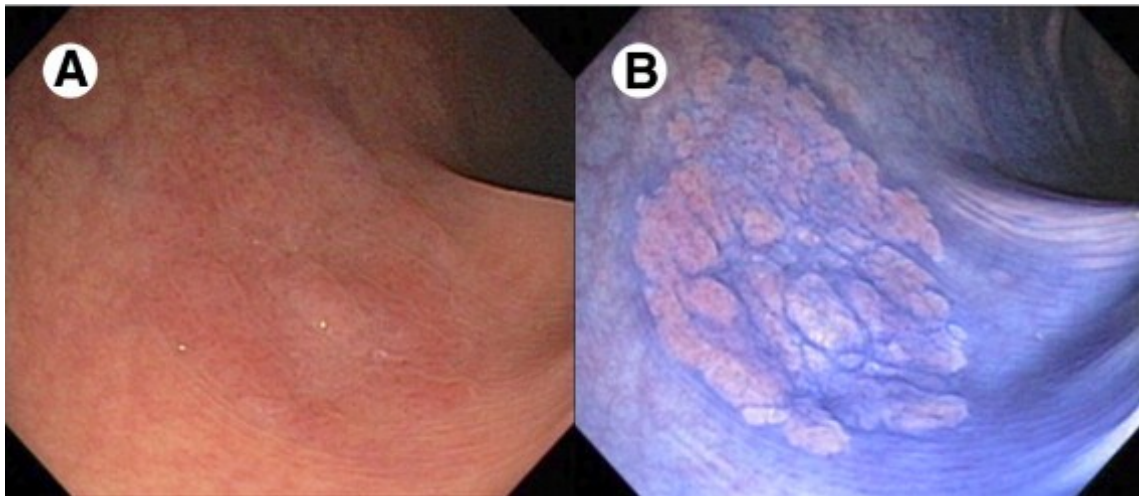


Abbildung 4: A ungefärbte Mukosa, B Indigokarmin-Färbung

3.6.4 *Narrow-Band-Imaging:*

Die noch sehr neue Methode des Narrow-Band-Imaging bedient sich nun kurzwelligem Licht in einem eingeschränkten Spektrum von 440-460nm (blau) sowie von 540-560 (grün), welches vom Hämoglobin der Blutgefäße besonders gut absorbiert wird, wodurch diese durch den höheren Kontrast dunkel dargestellt werden können. Dies ist besonders wichtig, um eine Vermehrung von Blutgefäßen, welche beispielsweise bei Neoplasien auftritt, zu erkennen. Es ist nun nicht mehr nötig, die Schleimhaut dafür extra einzufärben, es reicht ein Knopfdruck am Endoskop, um vom normalen Weißlicht zum NBI-System zu gelangen. Dies soll es nun auch möglich machen, auf technisch einfache Weise zwischen einem gutartigen Polypen auf der einen Seite und einem Adenom oder Karzinom auf der anderen Seite zu unterscheiden.

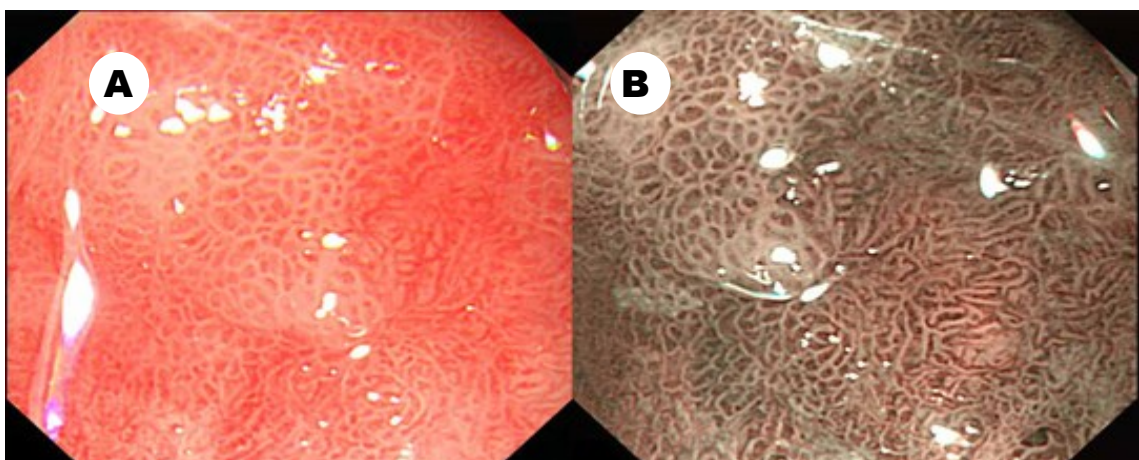


Abbildung 5: A ein Weißlichtbild der Darmmukosa, B ein NBI-Bild

3.7 *Verschiedene Klassifikationen von Neoplasien im Kolon*

Für den Untersucher ist es besonders wichtig, während einer Koloskopie, eine ungefähre Einschätzung über die Dignität einer gefundenen Läsion zu machen, um so über das weitere Vorgehen zu entscheiden. Hilfe bieten Klassifikationssysteme die Läsionen nach ihrer Morphologie (Lokalisation, Größe, Oberflächenstruktur, etc.) sowie ihrer Histologie (Epitheliale Tumore, Polyposis-Syndrome, Nicht-epitheliale Tumore, Tumore des Fettgewebes, etc.) einteilen. Es gibt dazu mehrere Einteilungen wobei man als morphologische Klassifikation am häufigsten die sogenannte Paris Klassifikation, als histologische Einteilung und für das Grading einer Läsion dagegen oft die Wien-Klassifikation verwendet. Seit Entwicklung der Färbemethoden und damit der detaillierten Betrachtung der Schleimhautstruktur, gibt es die neue Kudo-Klassifikation, die dem Untersucher die Unterscheidung zwischen benignem Polypen, Adenom und Karzinom ermöglichen soll. [3]

Typ
I (vorgewölbt)
Ip = gestielt
Is = sessil
II (flach)
IIa = flach erhaben (flat-elevated)
IIb = im Schleimhautniveau (flat-flat)
IIc = leicht eingesenkt (flat-depressed)
III (exkaviert (ulzeriert))

Abbildung 6: Paris-Klassifikation

Kategorie	Histologie
1	keine Neoplasie
2	«indefinite» für Neoplasie
3	geringgradige intraepitheliale Neoplasie
4	hochgradige intraepitheliale Neoplasie
5	invasives Karzinom

Abbildung 7: Wien-Klassifikation der Neoplasien im Kolon

3.7.1 *Pit Pattern-Klassifikation nach Kudo*

Typ I-II: hyperplastische Polypen

- *Typ I:* Regulär runde Krypten (normale Mukosa)
- *Typ II:* sternförmige, skurrile Krypten (hyperplastischer Polyp)

Typ III-IV: Adenome

- *Typ III:* (s) kleine runde bis (L) gestreckte, tubuläre Krypten (tubuläre Adenome)
- *Typ IV:* gyrierte, gewundene Krypten (villöse Adenome)

Typ V: Karzinome

- *Typ V:* irreguläre, verzerrte Krypten (Malignom)

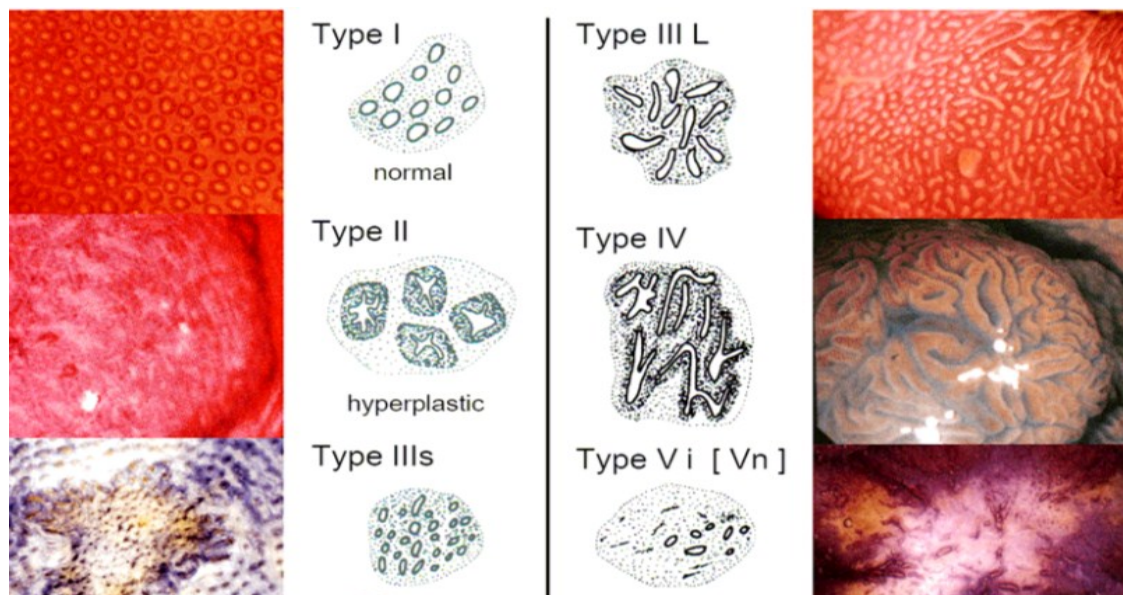


Abbildung 8: Pit-Plattern Klassifikation nach Kudo (1996)

3.7.2 NBI International Colorectal Endoscopic (NICE)-Klassifikation

Diese erst 2012 veröffentlichte neue Klassifikation, die in Zusammenarbeit der Medical School of Indiana (USA), der University of Queensland in Brisbane (Australien) sowie anderen Instituten in Japan, England und Frankreich erstellt wurde, wurde speziell für NBI-unerfahrene Personen entwickelt. Dadurch wurde ein einfaches Instrument zur Bewertung von Polypen während einer Koloskopie (Real-Time polyp histology) geschaffen, um so die Einteilung in Typ 1 (Hyperplastischer Polyp) und Typ 2 (Adenom) zu erleichtern. Dazu wurde die Studie in 4 Teile geteilt, wobei zuerst 5 NBI-erfahrene Untersucher 118 NBI-Bilder vorgelegt bekamen und man ihre Einschätzungen mit der Histologie verglich, um dadurch auf die Zuverlässigkeit der Ergebnisse und auf den Kappa-Wert (Interobserver Agreement) zu schließen. Außerdem mussten sie angeben, wie sicher sie sich in ihrer Einschätzung sind (level of confidence, high, low). Danach wurde ein Klassifikationssystem entwickelt, wo nach den Kriterien Farbe, Dichte der Blutgefäße sowie der Oberflächenstruktur der Polypen in Typ 1(hyperplastischer Polyp), Typ 2 (Adenom) und Typ

3 (Karzinom) eingeteilt wurde. Nun testete man die Verlässlichkeit dieser Klassifikation anhand von 25 Medizinstudenten und 19 Gastroenterologie-Fellows. Die Medizinstudenten bekamen keinerlei Training über die Einteilung von Polypen bzw. über NBI, allerdings wurde die Region, wo sich die Läsion befand, markiert und sie bekamen einige Beispielbilder vorgelegt, bevor sie jeden Polypen nach den 3 Kriterien einteilen mussten. Die Gastroenterologie-Fellows mussten dieselbe Einteilung vornehmen und außerdem ein Level of Confidence (high, low) angeben, allerdings bekamen sie davor ein standardisiertes Training über die Klassifikation bzw. NBI, und auch ihnen wurden davor Beispielbilder gezeigt und die Region mit der Läsion wurde markiert. Auch unterschied man in dieser Studie zwischen der Beurteilung während einer Koloskopie (real-time polyp histology) und der Bewertung allein anhand von Fotografien, wie es in unserer Studie gemacht wurde. Bei den Spezialisten ergaben sich hohe Werte (>90%) was die Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität betraf. Bei den Bewertungen die mit einem high confidence level (80%) abgegeben wurden, wurden Genauigkeitswerte von >98% und ein Kappa von 0,87-0,97 erzielt, was eine fast perfekte Übereinstimmung innerhalb der Untersucher zeigt. Bei den Studenten wurde jedes der 3 Kriterien extra beurteilt, wobei die Oberflächenstruktur (Spezifität von 90%, Sensitivität 83%) und die Dichte an Blutgefäßen (Spezifität 92%, Sensitivität 80%) die beste Übereinstimmung mit der Histologie erzielten und das Kriterium der Farbe (Spezifität 93%, Sensitivität 49%) die schlechteste. Durch Kombination der Kriterien untereinander wurden sogar noch höhere Werte erzielt. Bei den Gastroenterologie-Fellows waren die Einschätzungen bezüglich der Kriterien Farbe (Spezifität 92%, Sensitivität 84%), Blutgefäße (Spezifität 94%, Sensitivität 86%) und Oberflächenstruktur (Spezifität 94%, Sensitivität 88%) sogar noch genauer. [8]

NICE Criterion	Typ 1	Typ 2
Color	Same or lighter than background	Browner relative to background (verify color arises from vessels)
Vessels	None or isolated lacy vessels coursing across the lesion	Brown vessels surrounding white structures
Surface pattern	Dark or white spots of uniform size or homogenous absence of pattern	Oval, tubular, or branched white structures surrounded by brown vessels
Most likely pathology	Hyperplastic	Adenoma

Tabelle 1: NICE-Klassifikation

4 Material und Methoden:

4.1 *Bildersammlung und Speicherung:*

Die prospektive Studie wurde mit dem Titel: „NBI- Ist eine Unterscheidung der Dignität bei Kolonpolypen ohne Biopsie möglich?“ und der EK-Nummer 1250/2014 bei der Ethikkommission Graz eingereicht und am 27.06.2014 stattgegeben. Es wurde im Zeitraum von Oktober 2012-Jänner 2014 von jedem, während einer Routine-Koloskopie, gefundenen Polypen vor der Abtragung jeweils eine Weißlichtaufnahme sowie ein NBI-Bild gemacht. Diese Aufnahmen wurden an der Endoskopie der Chirurgie des LKH Graz von jeweils verschiedenen endoskopisch tätigen Ärzten gemacht. Die Bilder wurden anschließend zusammen mit dem pathologischen Befund im MEDOCS ausfindig gemacht, die Namen wurden unkenntlich gemacht und jeder Patient, jeweils mit einer Nummer versehen, in einer externen Datei gespeichert und vom Zugriff unbefugter Personen geschützt. Um qualitativ bessere Bilder zu bekommen wurde auch das medizinische Dokumentationssystem ADAM EF-101 verwendet, wodurch die Bilder, wenn nötig, auch vergrößert werden konnten. Die Aufnahme der Normal-sowie NBI-Bilder wurde mit Endoskopen der Firma Olympus Serie 180 durchgeführt.

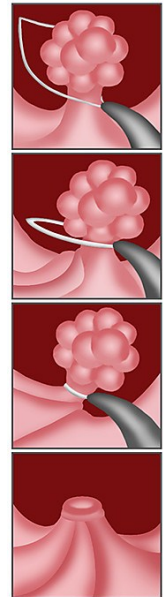


Abbildung 9: Schlingenabtragung eines gestielten Polypen

4.2 *Auswahl und Aufbereitung der Bilder*

Anschließend wurden durch Prof. Dr. Johann Pfeifer qualitativ schlechte (unscharfe) Bilder bzw. solche mit nicht eindeutigen histologischen Befunden verworfen und so blieben letztlich 50 brauchbare Polypen, jeweils mit einem Normal-Bild (SW) und einem dazu passenden NBI-Bild (NBI), übrig. Die so vorhandenen 100 Bilder wurden in einer Powerpoint-Präsentation so eingebunden, dass pro Folie ein Bild mit der jeweiligen Bildnummer gezeigt wurde, wobei sich jeweils NBI-Bilder und Normal-Bilder abwechselten und die beiden Bilder desselben Polypen an unterschiedlicher Stelle in der Präsentation auftauchten. Die beiden Aufnahmen eines Polypen (NBI und Weißlicht) wurden dazu in 2 Blöcke zu je 50 Polypen geteilt, wobei das Normalbild 1 zum NBI-Bild 51 passte, usw. Außerdem wurden die Namen bzw. Geburtsdaten sowie Aufnahmedaten geschwärzt und somit unkenntlich gemacht.

Beispielbilder aus der Power-Point-Präsentation, die den Untersuchern vorgelegt wurden:

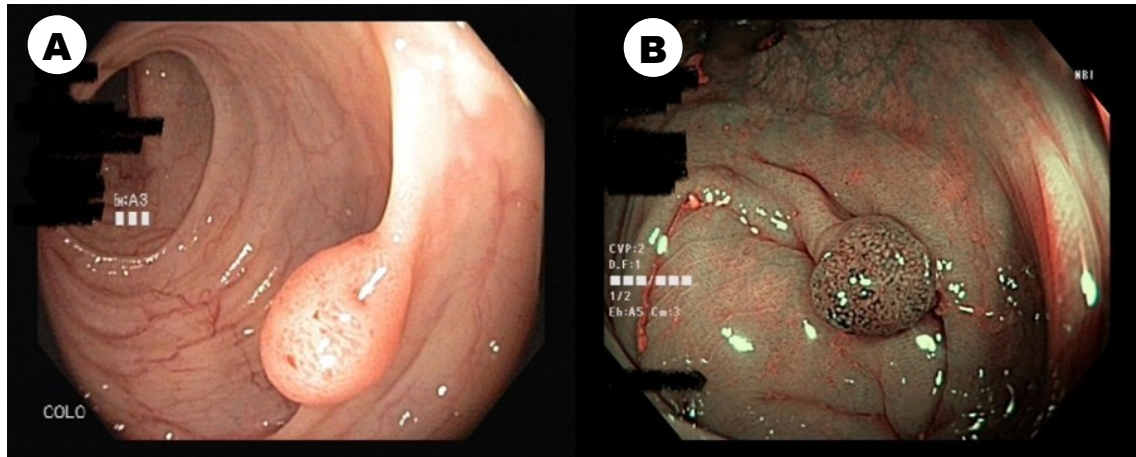


Abbildung 10: A ein NBI-Bild, B ein Weißlichtbild

4.3 Bewertung der Bilder

Dazu wurden 3 Untersuchergruppen zu jeweils 15 Personen ausgewählt. Die erste Gruppe („stud“) bestand aus Medizinstudenten aus unterschiedlichen Jahrgängen mit unterschiedlichem Studienfortschritt und Wissen. Die zweite Gruppe („fremd“) setzte sich aus Fachärzten anderer Fachgebiete, aber auch Stationsärzten und Turnusärzten zusammen, die keine bis sehr wenig Erfahrung auf dem Gebiet der Koloskopie mitbrachten. In der dritten Gruppe („spezial“) befanden sich schließlich die Spezialisten, von denen alle bereits jahrelang endoskopisch tätig waren und daher sehr viel Erfahrung gesammelt hatten.

Jeder Teilnehmer bekam die PowerPoint-Präsentation mit den 100 Bildern, ein Informationsblatt, sowie den Antwortbogen, vorgelegt. Im Informationsblatt war kurz beschrieben, worum es grob in der Studie geht und dass es sich bei den Bildern um NBI und Normal-Aufnahmen von insgesamt 50 Polypen handelt. Im Antwortbogen, waren die Bilder von 1 bis 100 nummeriert und die Teilnehmer mussten für jedes Bild zwischen den Kategorien „sicher gutartig, keine Biopsie nötig“, „fraglich bösartig, Biopsie anzustreben“ und „sicher bösartig, unbedingt Biopsie“ wählen. Diesen 3 Kategorien wurden die histologischen Diagnosen „hyperplastischer Polyp“, „Adenom“ und „Karzinom“ zugewiesen.

4.4 Vergleich mit der Histologie und Statistische Auswertung

Zum Schluss wurde die Übereinstimmung mit den pathologischen Befunden aller drei Untersuchergruppen statistisch von Prof. DI Dr. Josef Haas ausgewertet und in Form von Kreuztabellen dargestellt. Wobei man einerseits die Gruppen untereinander vergleichen musste, um zu sehen, ob die Erfahrung des Untersuchers eine entscheidende Rolle spielt.

Andererseits musste man auch die histologischen Diagnosen „Polyp“, „Adenom“ und „Karzinom“ getrennt betrachten, um zu sehen ob es zwischen den einzelnen Entitäten einen Unterschied bei der makroskopischen Beurteilung zwischen NBI- und Weißlichtendoskopie gibt. Außerdem wurde versucht zu ermitteln, ob es unter den Bildern und auch unter den Untersuchern selbst Ausreißer gab, d.h. ob eines der Bilder durchgehend falsch bzw. richtig beurteilt wurde und ob einer oder mehrere Untersucher besonders schlecht oder besonders gut in ihren Einschätzungen waren. Es wurde dabei jeweils ein Mittelwert und eine Standardabweichung berechnet, um zu sehen, welche Bilder bzw. Untersucher überdurchschnittlich beurteilt wurden bzw. getippt haben und welche unterdurchschnittlich schlecht. Die Daten sind nicht normalverteilt, die Darstellung in der Form Mittelwert \pm Standardabweichung ist aber zur Illustration von „guten“ und „schlechten“ Übereinstimmungen gut geeignet. In weiterer Folge wurde die Interobserver-Übereinstimmung mittels Cohens Kappa berechnet und andere statistische Testmethoden wie der Pearson Chi-Quadrat-Test und der Likelihood-Quotienten-Test angewandt. Für das Cohens-Kappa (k), das ein Maß für die Interrater-Reliabilität, also für die Übereinstimmung der Einschätzungen der einzelnen Untersucher, in unserem Fall, bezüglich der Malignität der gezeigten Läsionen ist, wurde nach Landis und Koch (1977) folgende Klassifikation angenommen:

$k < 0$	schlechte Übereinstimmung (poor agreement)
$k = 0 - 0,2$	geringe (etwas) Übereinstimmung (slight agreement)
$k = 0,21 - 0,4$	ausreichende Übereinstimmung (fair agreement)
$k = 0,41 - 0,60$	mittelmäßige Übereinstimmung (moderate agreement)
$k = 0,61 - 0,80$	beachtliche Übereinstimmung (substantial agreement)
$k = 0,81 - 1,0$	(fast) vollkommene Übereinstimmung (almost perfect-perfect agreement)

k = Cohens-Kappa, p_0 = gemessene Übereinstimmung, p_c = zufällig erwartete Übereinstimmung

Die Gleichung für Cohens-Kappa lautet dementsprechend:[9]

$$k = \frac{p_0 - p_c}{1 - p_c}$$

5 Ergebnisse

5.1 Übereinstimmung der Einschätzungen der Untersuchergruppen insgesamt mit der Histologie

Es wurden dazu die Einschätzungen aller 45 Untersucher mit der Histologie verglichen, wobei zwischen NBI-Aufnahme und Standard-Weißlichtbild (SW) unterschieden wurde. Außerdem wurden die Kategorien ABC jeweils wie folgt zugeordnet: „Polyp“ =A, „Adenom“=B und „Karzinom“=C

Dies lieferte folgende Übereinstimmungen mit den histologischen Ergebnissen:

NBI-Bilder: Bei den Polypen (A) ergab sich eine Übereinstimmung mit der Pathologie von **26,0%** (211/810), bei den Adenomen (B) eine **44,7%ige** (623/1395) und bei den Karzinomen (C) eine **57,8%ige** (26/45) Übereinstimmung.

SW-Bilder: Die histologische Diagnose „Polyp“ (A) wurde hier in **55,6%** (450/810) erkannt, die Entitäten „Adenom“ (B) und „Karzinom“ (C) zu je **53,8%** (751/1395) sowie **100%** (45/45).

Das Cohens Kappa betrug insgesamt für NBI-Bild-Bewertungen **0,149**, für die SW-Bilder **0,295** und insgesamt für alle Bilder **0,227**. Wenn man davon ausgeht dass Werte von 0-0,2 eine geringe Übereinstimmung ausdrücken und darüber eine gerade einmal ausreichende, so sind unsere Werte was die Übereinstimmung zwischen den einzelnen Untersuchern angeht nicht berauschend.

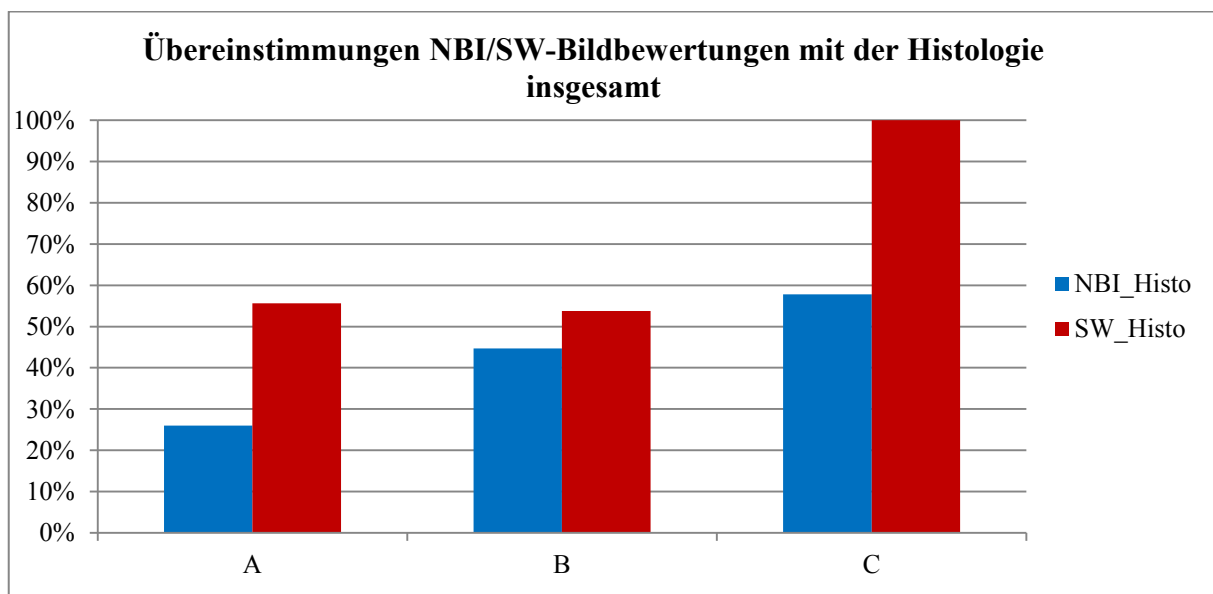


Diagramm 1: Übereinstimmung NBI/SW-Bild mit der Histologie

5.2 Trefferquote der einzelnen Untersuchergruppen in Bezug auf NBI-bzw. Standard-Weißlichtbilder(SW)

Wenn man die verschiedenen Untersuchergruppen, d.h. Studenten („stud“), Nicht-Spezialisten („fremd“) und Spezialisten („spezial“) getrennt betrachtet und jeweils ihre Trefferquote in Bezug auf die richtige histologische Diagnose betrachtet, ergeben sich folgende Ergebnisse:

➤ Studenten: („stud“)

NBI-Bilder: Bei den Polypen (A) ergab sich eine Trefferquote von **35,9%** (97/270), bei den Adenomen (B) eine **35,1%ige** (163/465) und bei den Karzinomen (C) eine **60%ige** (9/15) Übereinstimmung.

SW-Bilder: Bei den Polypen (A) ergab sich eine Trefferquote von **67,4%** (182/270), bei den Adenomen (B) eine **47,7%ige** (222/465) und bei den Karzinomen (C) eine **100%ige** (15/15) Übereinstimmung.

Das Cohens Kappa bei NBI-Bildern betrug in dieser Untersuchergruppe **0,203**, bei SW-Bildern **0,331**, was als eher geringe-ausreichende Übereinstimmung zu werten ist.

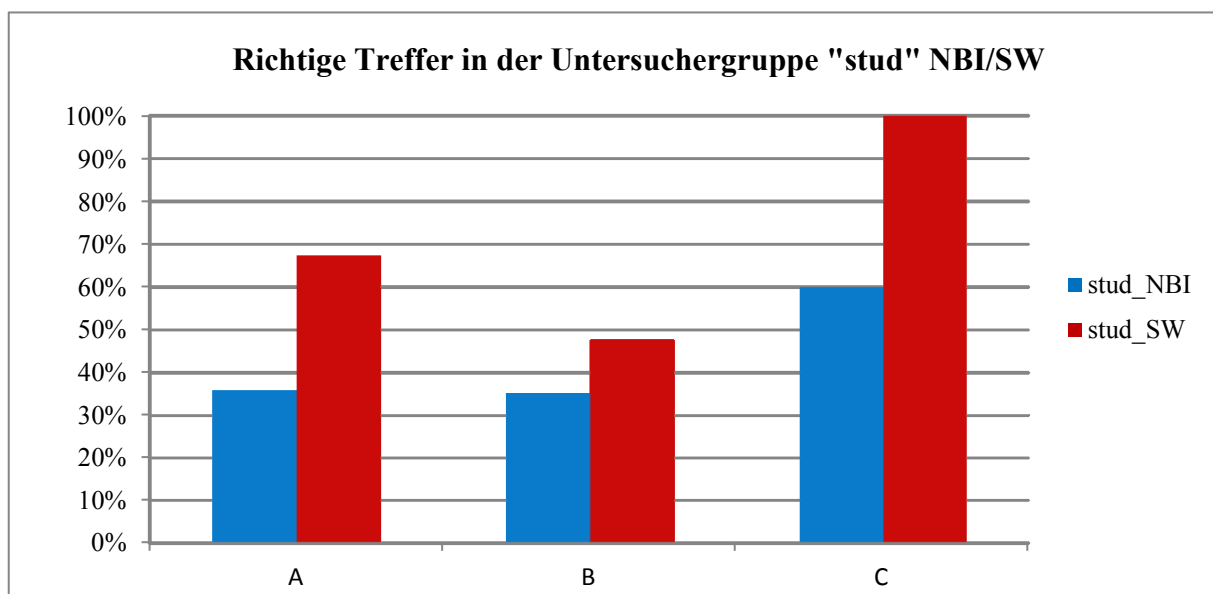


Diagramm 2: Übereinstimmung NBI/SW-Bild mit der Histologie in der Gruppe „stud“

➤ Ärzte aus anderen Fachrichtungen („fremd“)

NBI-Bilder: Bei den Polypen (A) ergab sich eine Trefferquote von **10,7%** (29/270) bei den Adenomen (B) eine **39,8%ige** (185/465) und bei den Karzinomen (C) eine **46,7%ige** (7/15) Übereinstimmung.

SW-Bilder: Bei den Polypen (A) ergab sich eine Trefferquote von **44,4%** (120/270), bei den Adenomen (B) eine **52,5%ige** (244/465) und bei den Karzinomen (C) eine **100%ige** (15/15) Übereinstimmung.

In dieser Untersuchungsgruppe wurde ein Cohens Kappa bei NBI-Bildern von **0,062**, was praktisch als fast keine Übereinstimmung gilt, bei SW-Bildern von **0,263** berechnet, was eine geringe bis gerade ausreichende Übereinstimmung bedeutet.

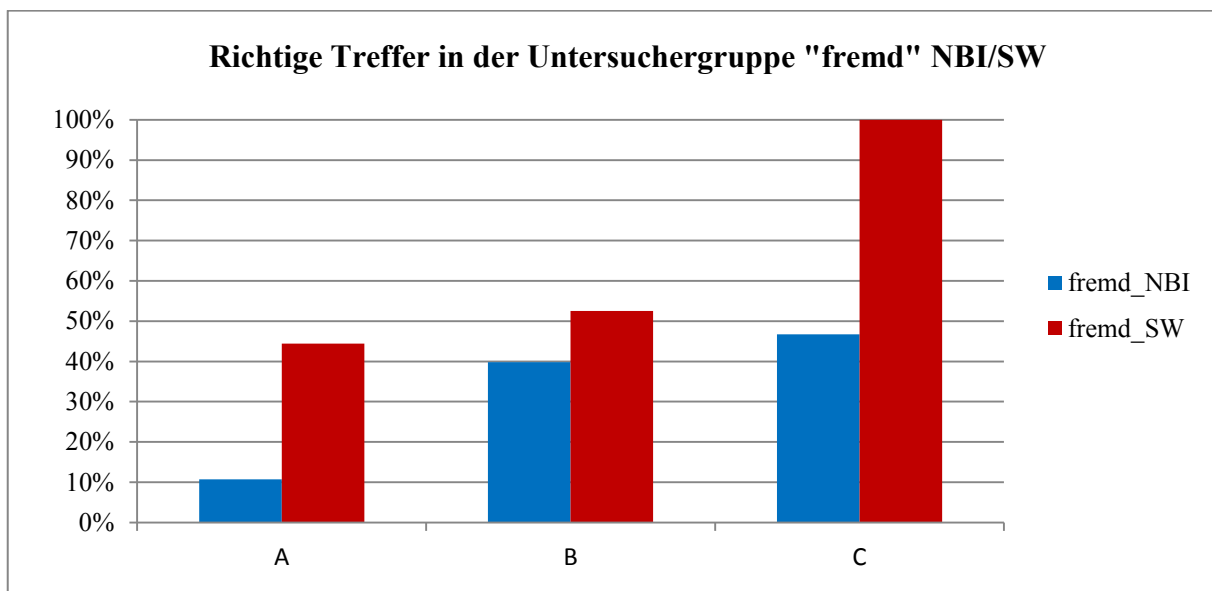


Diagramm 3: Übereinstimmung NBI/SW-Bild mit der Histologie in der Gruppe "fremd"

➤ **Spezialisten: („spezial“)**

NBI-Bilder: Bei den Polypen (A) ergab sich eine Trefferquote von **31,5%** (85/270), bei den Adenomen (B) eine **59,1%ige** (275/465) und bei den Karzinomen (C) eine **66,7%ige** (10/15) Übereinstimmung.

SW-Bilder: Bei den Polypen (A) ergab sich eine Trefferquote von **54,8%** (148/270), bei den Adenomen (B) eine **61,3%ige** (285/465) und bei den Karzinomen (C) eine **100%ige** (15/15) Übereinstimmung.

Das Cohens Kappa in dieser Untersuchungsgruppe lag bei NBI-Bildern bei **0,174**, bei SW-Bildern bei **0,287**, was als recht geringe Übereinstimmung anzunehmen ist.

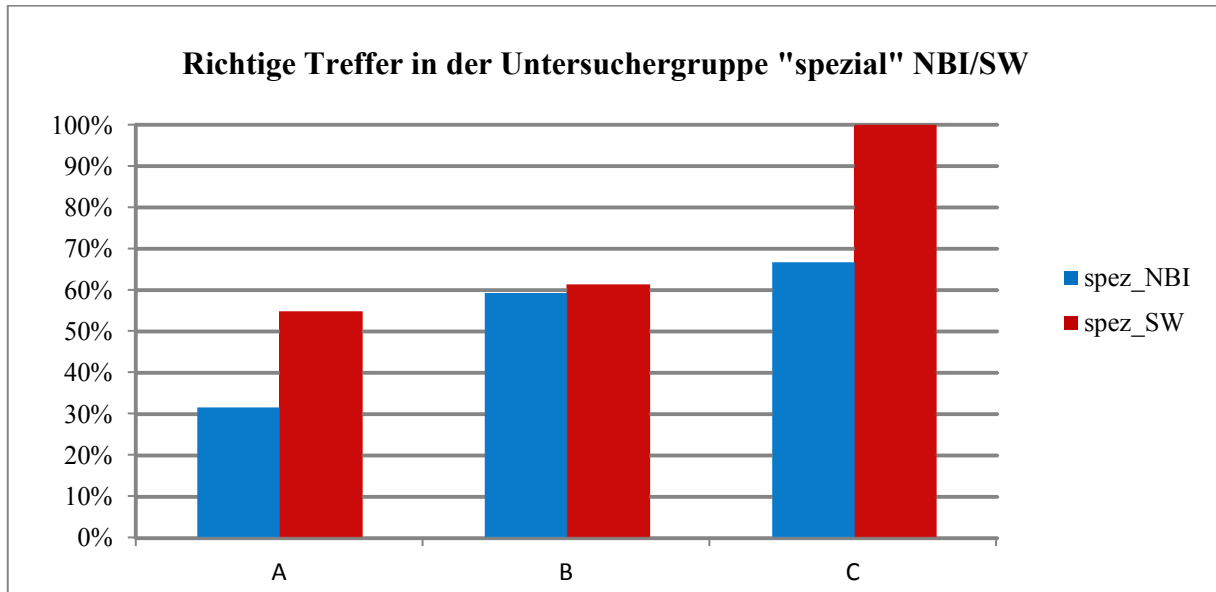


Diagramm 4: Übereinstimmung NBI/SW-Bild mit der Histologie in der Gruppe "spezial"

5.3 Trefferquote NBI und Normal-Bild im direkten Vergleich aller 3 Untersucherguppen

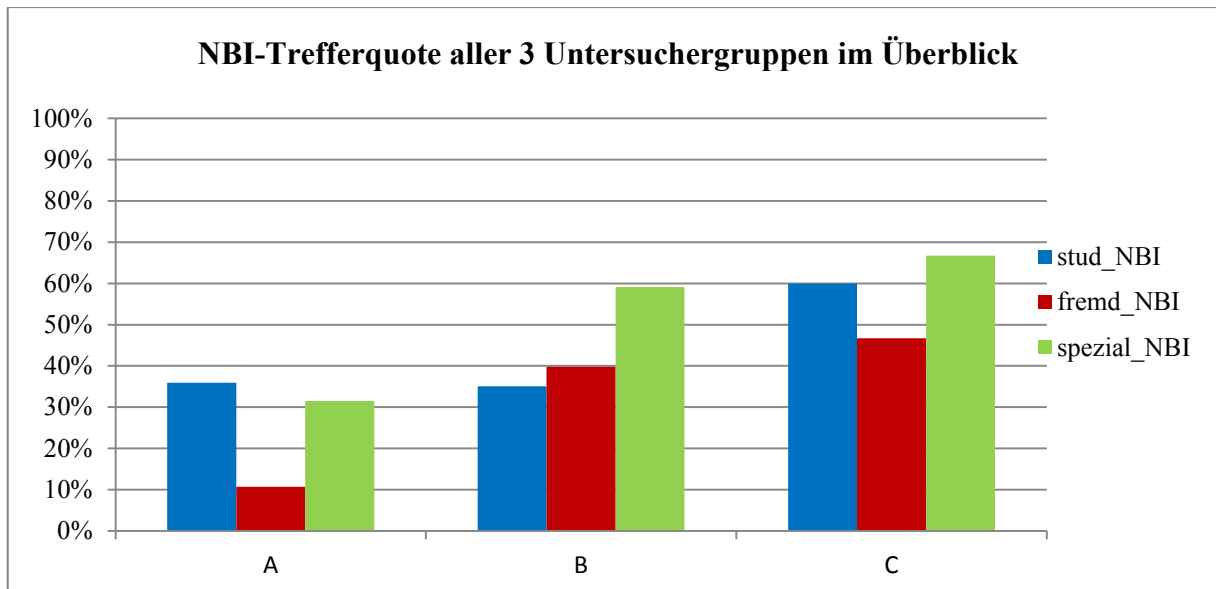


Diagramm 5: NBI-Trefferquote aller 3 Untersucherguppen im Überblick

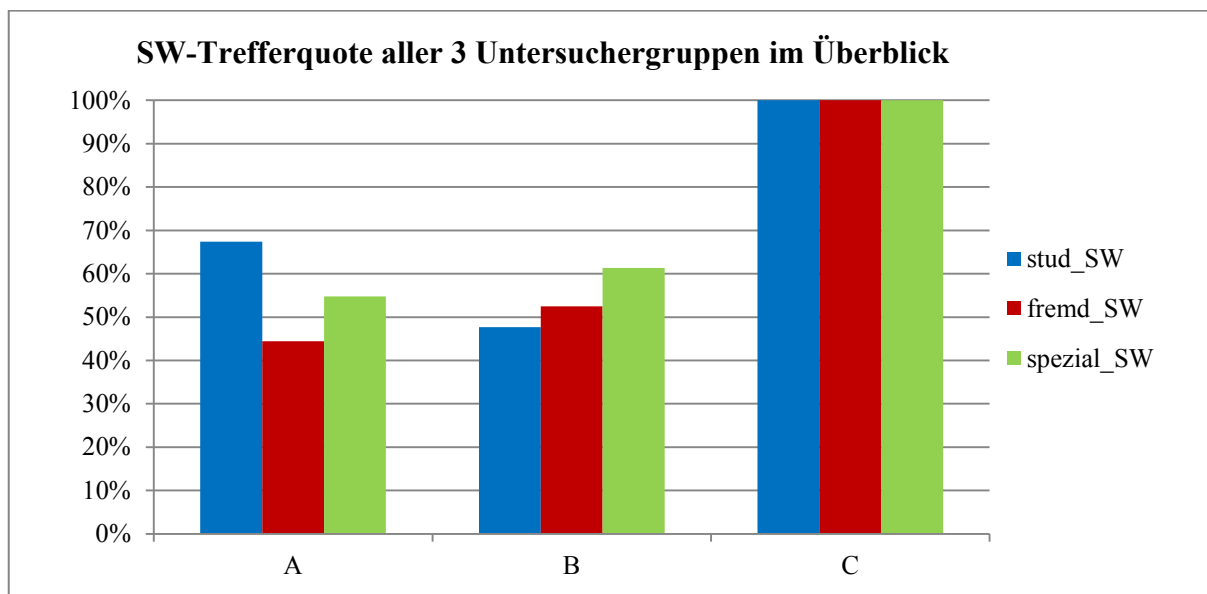


Diagramm 6: SW-Trefferquote aller 3 Untersuchergruppen im Überblick

5.4 Übereinstimmungen der Bewertungen von NBI-bzw. SW-Bildern mit der histologischen Diagnose „Hyperplastischer Polyp“

Wenn man sich nun alle Bilder ansieht, bei denen die histologische Diagnose „Hyperplastischer Polyp“ lautete und damit dann die Bewertungen aller Untersucher, die entweder zu einem NBI-Bild bzw. einem SW-Bild (Weißlichtbild) abgegeben wurden, vergleicht, ergibt sich folgendes Ergebnis:

Richtig-negativ: Wenn man davon ausgeht, dass ein hyperplastischer Polyp als nicht-maligne Läsion, eigentlich nicht abgetragen werden müsste, dann bedeutet ein richtig-negatives Ergebnis, dass es sich bei der Läsion um einen Polypen gehandelt hat und der Untersucher diesen als solchen erkannt hat.

Falsch-positiv: Wenn man davon ausgeht, dass die beiden Läsionen „Adenom“ und „Karzinom“ einer Abtragung bedürfen und somit als „positiv“ gelten, so liegt ein falsch-positives Ergebnis vor, wenn der zwar ein Polyp vorliegt, der Untersucher diesen aber als „Adenom“ oder „Karzinom“ deutet.

	NBI	SW
Richtig-negativ	26% (211/810)	55,6% (450/810)
Falsch-positiv	74% (599/810)	44,4% (360/810)

Tabelle 2: Darstellung der "richtig-negativen" bzw. "falsch-positiven" Ergebnisse bei NBI- sowie Normalbild-Bewertungen

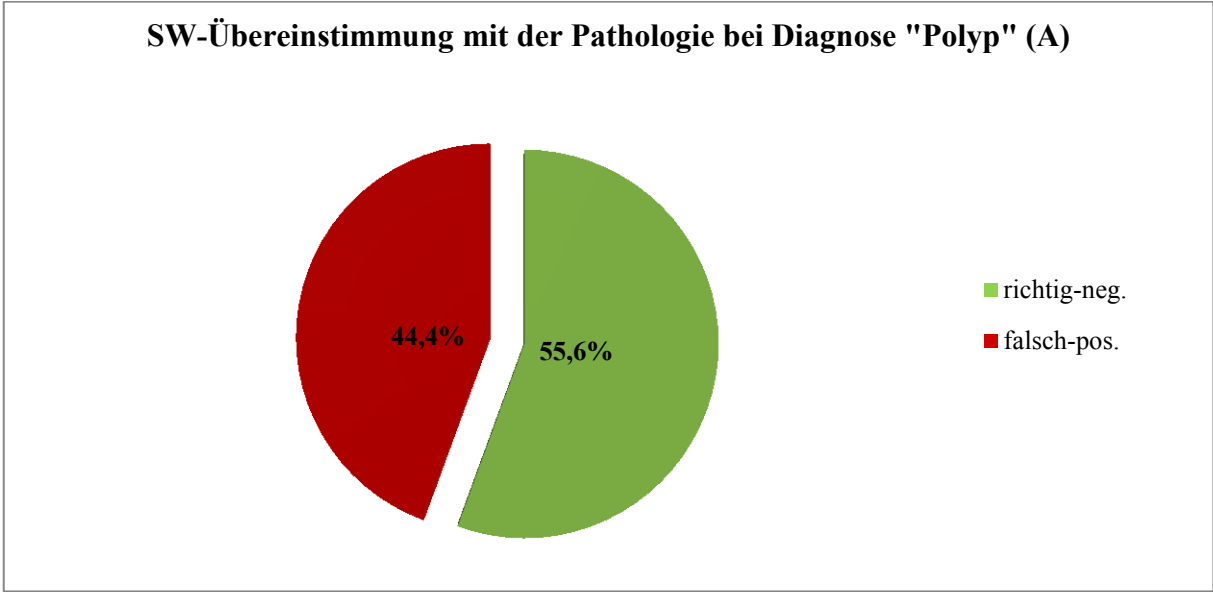


Diagramm 7: Richtige und falsche SW-Bewertungen bei der histologischen Diagnose "Polyp" (A)

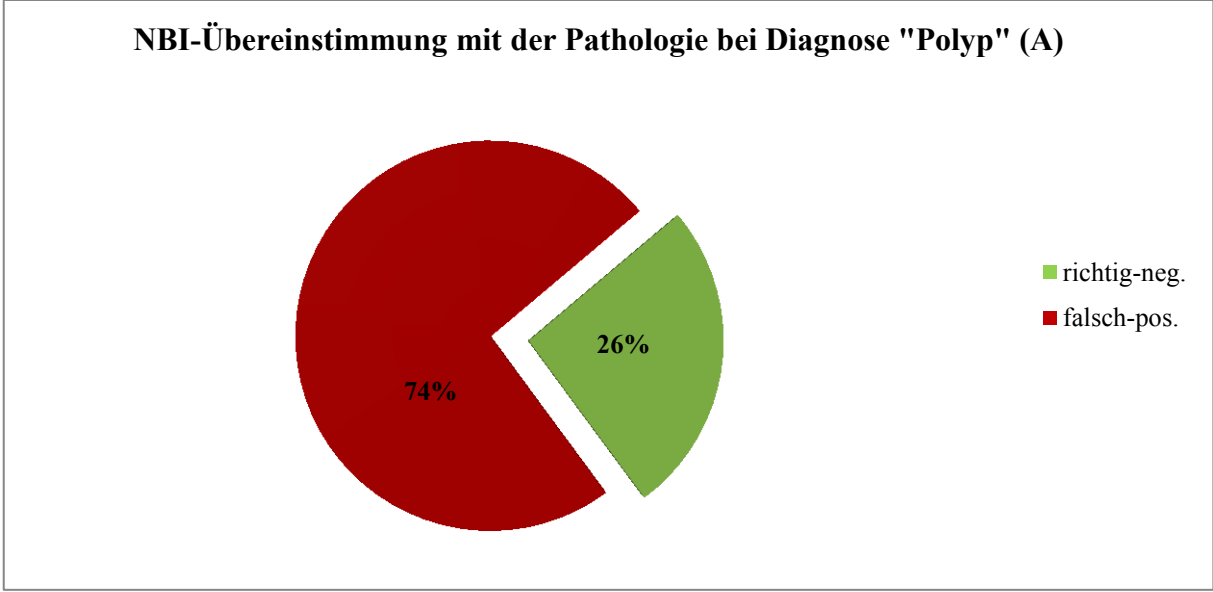


Diagramm 8: Richtige und falsche NBI-Bewertungen bei der histologischen Diagnose "Polyp" (A)

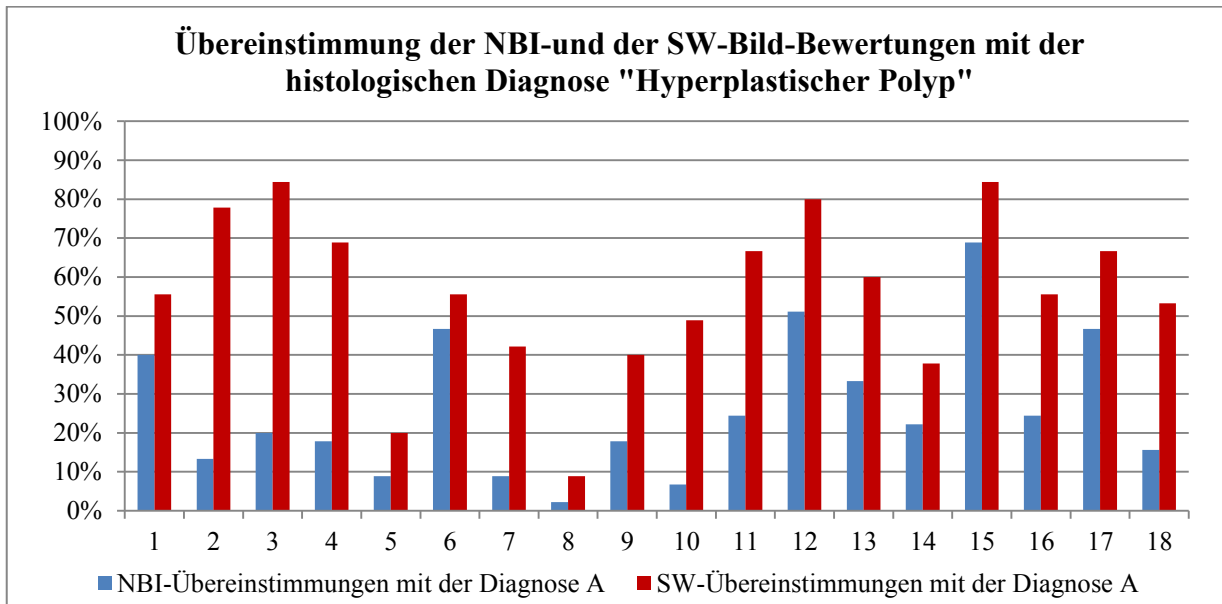


Diagramm 9: Übereinstimmung NBI-Bild verglichen zu SW-Bild bei der histologischen Diagnose "Polyp" (A)

5.5 Übereinstimmungen der Bewertungen von NBI-bzw. SW-Bildern mit der histologischen Diagnose „Adenom“ bzw. „Karzinom“

Wenn man davon ausgeht, dass ein hyperplastischer Polyp mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit nicht entartet, ein Adenom nach der Adenom-Karzinom-Sequenz in etwa 10 Jahren in ein Karzinom und damit eine maligne Läsion übergehen kann, so ist es besonders wichtig die beiden Läsionen „Adenom“ und „Karzinom“ als solche zu erkennen und abzutragen. Es wird nun also eine Einteilung in „Biopsie nicht unbedingt nötig“=A (Polyp) und „Biopsie nötig, da fraglich oder sicher bösartig“= BC (Adenom oder Karzinom) vorgenommen. Besonders wichtig ist es also, kein BC als A zu verkennen, weniger folgenreich wäre ein A für ein BC zu halten.

Richtig-positiv: bedeutet, dass ein BC (Adenom oder Karzinom) vorliegt und vom Untersucher als solches erkannt wurde.

Falsch-negativ: bedeutet dass ein BC vorliegt, dieses aber als A (Hyperplastischer Polyp) vom Untersucher fehlgedeutet wurde.

	NBI	SW
Richtig-positiv	87,20% (1256/1440)	74% (1066/1440)
Falsch-negativ	12,80% (184/1440)	26% (374/1440)

Tabelle 3: Darstellung der "richtig-positiven" bzw. "falsch-negativen" Ergebnisse bei NBI - sowie SW-Bild-Bewertungen

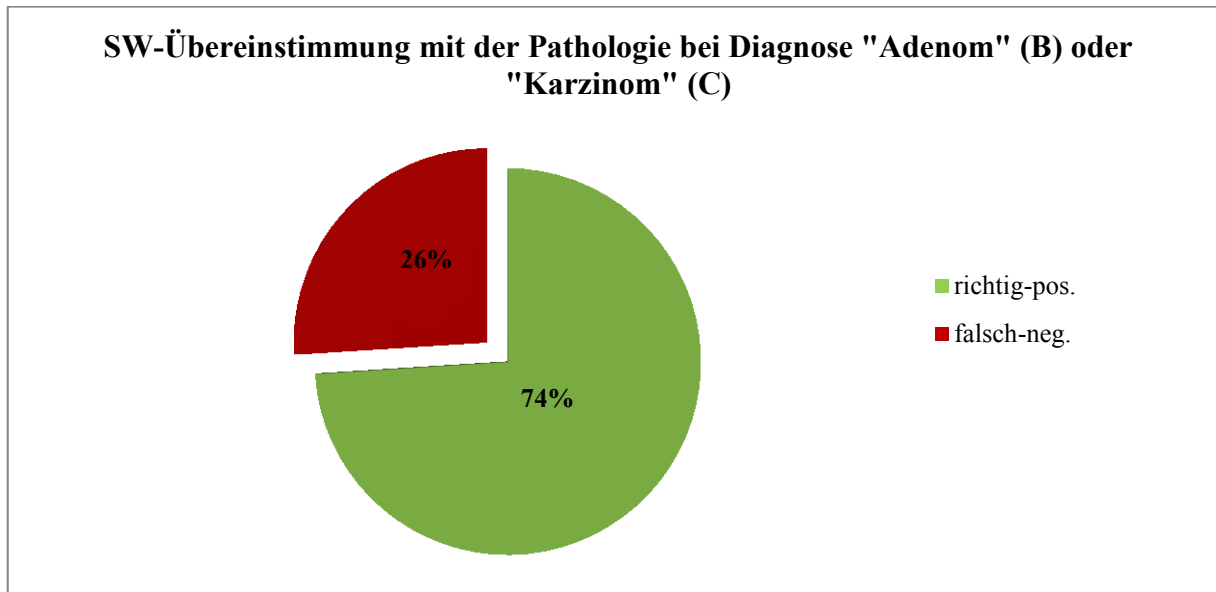


Diagramm 10: Richtige und falsche SW-Bewertungen bei der histologischen Diagnose "Adenom" bzw. "Karzinom" (BC)

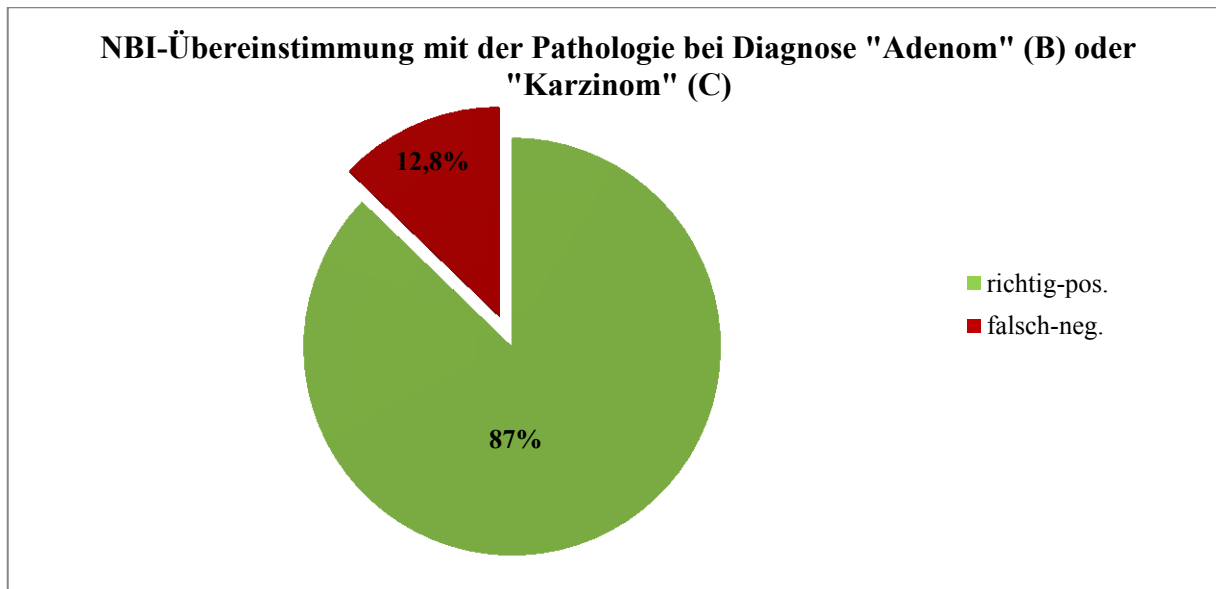


Diagramm 11: Richtige und falsche NBI-Bewertungen bei der histologischen Diagnose "Adenom" bzw. "Karzinom" (BC)

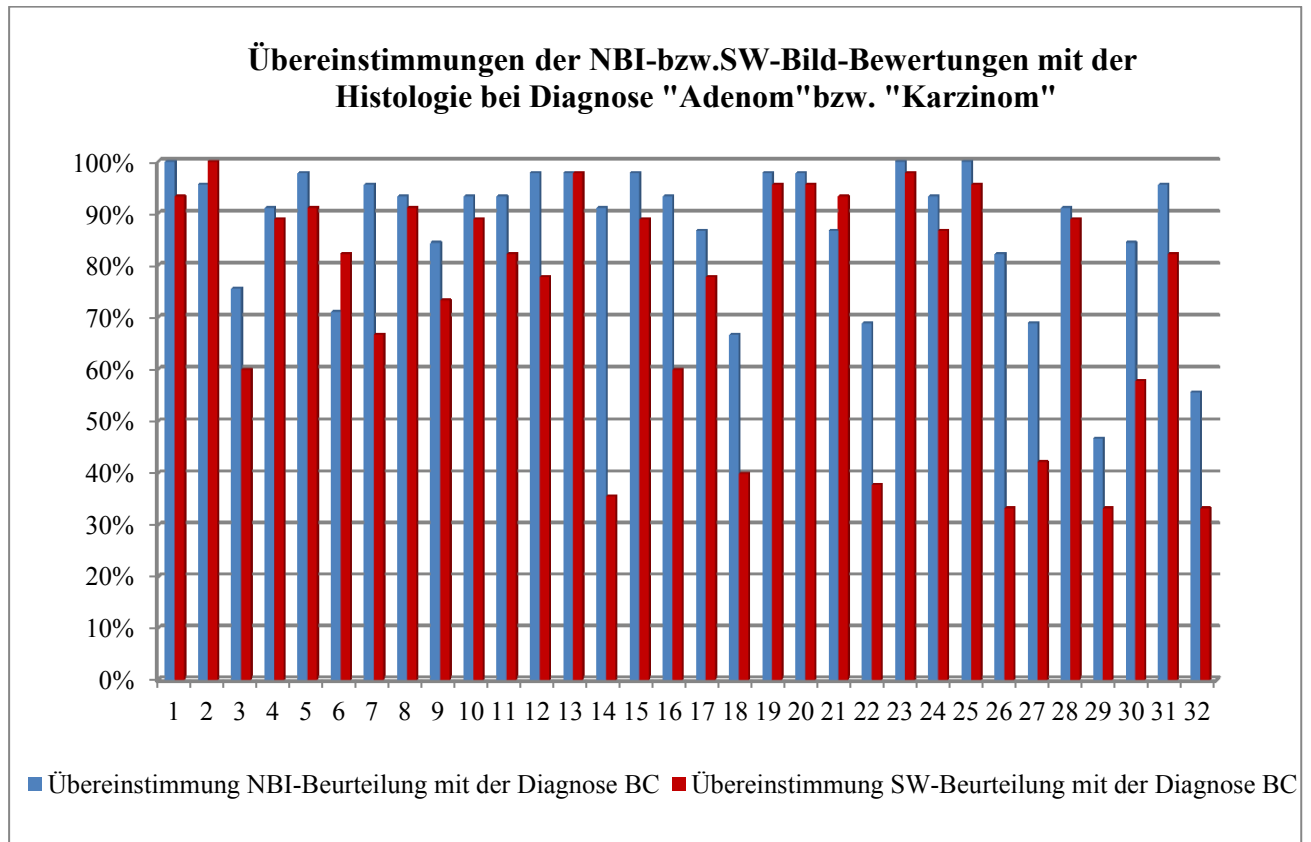


Diagramm 12: Übereinstimmung NBI-Bild verglichen zu SW-Bild bei der histologischen Diagnose "Adenom" (B) oder "Karzinom" (C)

5.6 Übereinstimmungen aller Bewertungen (NBI+SW-Bilder) mit der jeweiligen histologischen Diagnose

	NBI+SW-Bilder
Richtig-positiv	80,6% (2322/2880)
Falsch-negativ	19,4% (558/2280)
Richtig-negativ	40,8% (661/1620)
Falsch positiv	59,2% (959/1620)

Tabelle 4: Darstellung der "richtig-positiven", "falsch-negativen", "richtig-negativen" sowie "falsch-positiven" Ergebnisse bei NBI + Normalbild Bewertungen

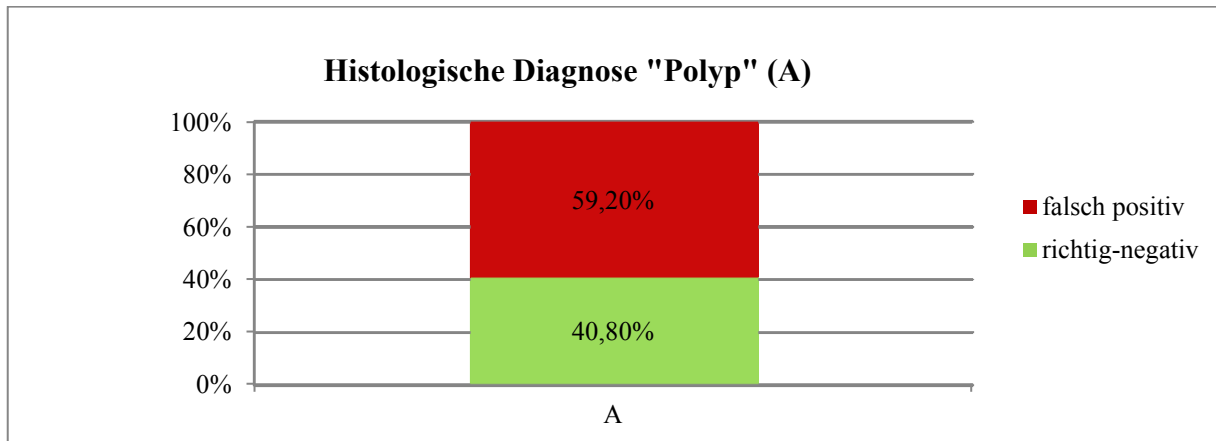


Diagramm 13: Richtige und falsche Bewertungen insgesamt (NBI+SW-Bilder) bei der histologischen Diagnose "Hyperplastischer Polyp"

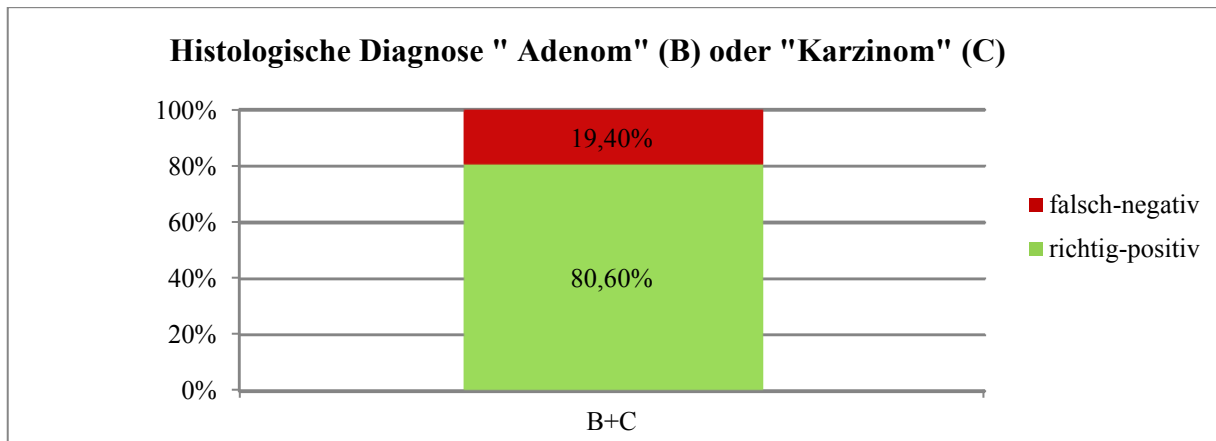


Diagramm 14: Richtige und falsche Bewertungen insgesamt (NBI+SW-Bilder) bei der histologischen Diagnose "Adenom" bzw. "Karzinom"

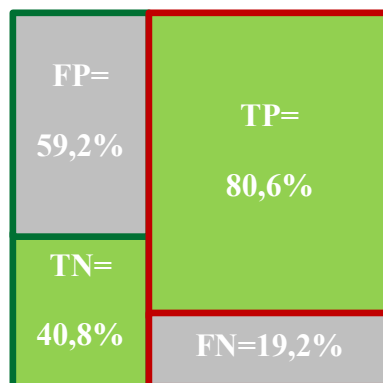


Diagramm 15: FP= false positive, FN= false negative, TN= true negative, TP=true positive (grau: alle falsch getippten, grün: alle richtig getippten, roter Rahmen: BC als Diagnose, grüner Rahmen: Diagnose A)

5.7 Übereinstimmungen jedes einzelnen Bildes (NBI-od. SW-Bilder) mit der jeweiligen histologischen Diagnose

Um festzustellen, ob ein oder mehrere Bilder besonders gut bzw. schlecht beurteilt wurden, wurde jedes Bild von 1-100 auf Übereinstimmung mit dem histologischen Befund überprüft. Es ergaben sich folgende „Ausreißer“ im positiven sowie negativen Sinn:

(Bei einem Mittelwert der Übereinstimmungen aller Bildbewertungen mit der Histologie von **66,36%** und einer Standardabweichung von **28,82%**)

Unterdurchschnittlich schlecht: (< 37,54%)

Bildnummer	Prozent der Übereinstimmung
63	2,20%
24	6,70%
10	8,90%
12	8,90%
13	8,90%
55	13,30%
99	15,60%
8	17,80%
67	17,80%
57	20,00%
60	20,00%
85	22,20%
44	24,40%
75	24,40%
45	33,30%
83	33,30%
90	33,30%
100	33,30%
23	35,60%

Tabelle 5: Beschriftung mit unterdurchschnittlich schlechter Bewertung

Überdurchschnittlich gut: (> 95,16%)

Bildnummer	Prozent der Übereinstimmung
2	95,60%
31	95,60%
39	95,60%
48	95,60%
65	95,60%
82	95,60%
22	97,80%
26	97,80%
32	97,80%
37	97,80%
59	97,80%
71	97,80%
72	97,80%
81	97,80%
51	100,00%
52	100,00%
87	100,00%
89	100,00%

Tabelle 6: Beschriftung mit überdurchschnittlich guter Bewertung

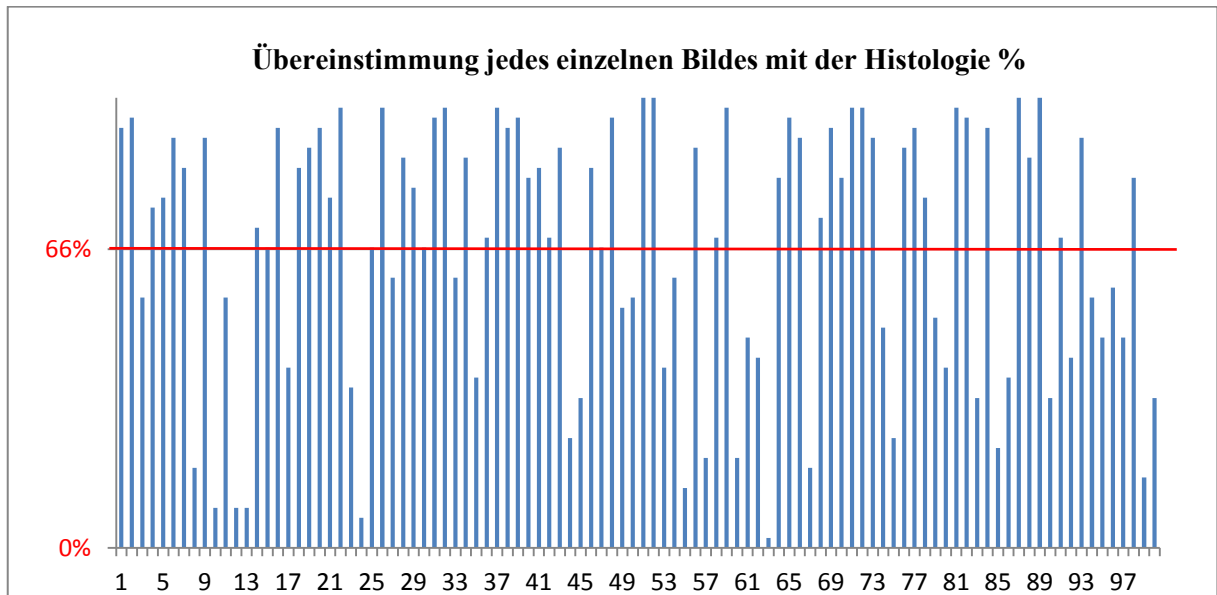


Diagramm 16: Übereinstimmung der Bewertungen aller Bilder (NBI-bzw. SW-Bilder) mit der histologischen Diagnose; Mittelwert bei 66,36% (rote Linie)

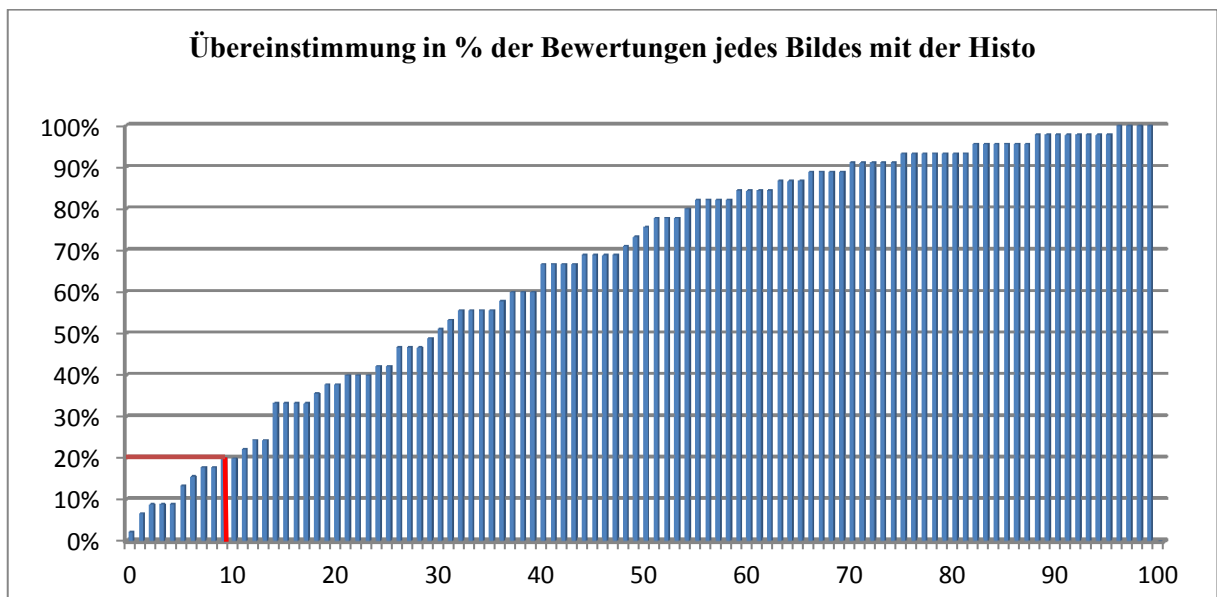


Diagramm 17: Bilder nach % der Übereinstimmung geordnet, bei 10% aller Bilder beispielsweise etwa 20% Übereinstimmung (rote Linie)

5.8 Übereinstimmungen der Bewertungen zweier Bilder (NBI-od. SW-Bilder) vom jeweils gleichen Polypen (Fall 0-49)

Um den direkten Vergleich der beiden Bilder desselben Polypen, einmal im NBI-Modus und einmal im Weißlicht-Modus, zu betrachten, werden nun die 50 abgetragenen Polypen als Fall 0-49 bezeichnet. Es soll veranschaulicht werden, ob bei einem oder mehreren Polypen das NBI- bzw. das Normalbild deutlich besser bzw. schlechter abgeschnitten hat.

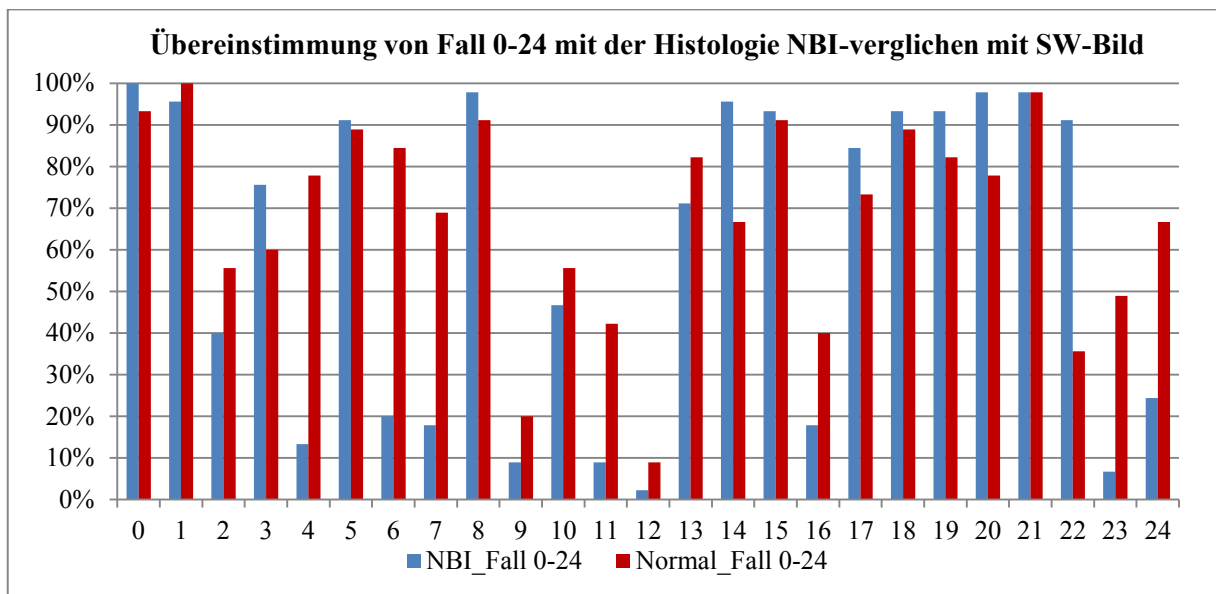


Diagramm 18: Übereinstimmung der Bewertungen von Fall 0-24 NBI - verglichen mit SW-Bild

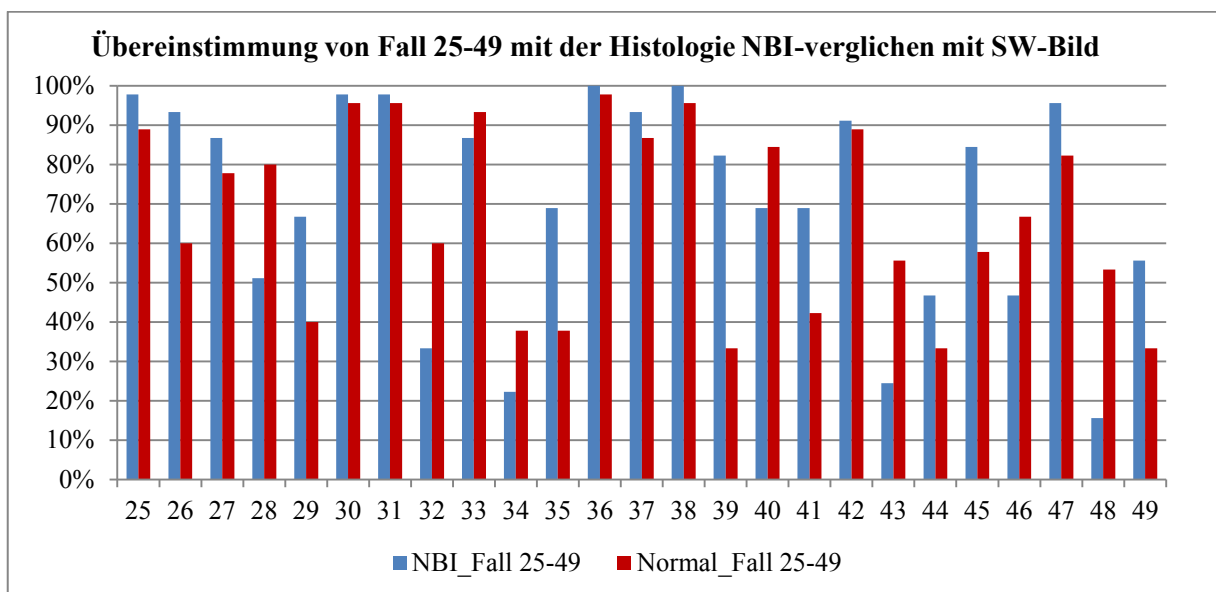


Diagramm 19: Übereinstimmung der Bewertungen von Fall 25-49 NBI - verglichen mit SW-Bild

5.9 Übereinstimmungen der Bewertungen (NBI-od. SW-Bilder) aller 45 Untersucher mit der jeweiligen histologischen Diagnose

Auch interessant ist die Betrachtung, ob es unter den Untersuchern 1-45 Ausreißer gab, d.h. ob bestimmte Untersucher unterdurchschnittlich schlecht oder überdurchschnittlich in ihrer Einschätzung waren. Bei der Übereinstimmung mit der Diagnose „Polyp“ wurden bei NBI-Bildern ein Mittelwert von 26,74% und eine Standardabweichung von 21,9% berechnet. Folgend ergaben sich überdurchschnittlich gute (>48,64% Übereinstimmung) Beurteiler sowie unterdurchschnittlich schlechte (<4,84% Übereinstimmung).

Untersucher	Gruppe	Übereinstimmung in %
16	Fremd	0%
19	Fremd	0%
20	Fremd	0%
26	Fremd	0%
32	Spezial	0%
33	Spezial	0%

Tabelle 7: Überdurchschnittliche schlechte Untersucher bei der Beurteilung von NBI-Bildern bei Diagnose "Hyperplastischer Polyp"

Untersucher	Gruppe	Übereinstimmung in %
7	Stud	50%
8	Stud	50%
45	Spezial	50%
2	Stud	55,6%
5	Stud	55,6%
38	Spezial	55,6%
40	Spezial	72,2%
39	Spezial	77,8%
34	Spezial	83,3%

Tabelle 8: Überdurchschnittlich gute Untersucher bei der Beurteilung von NBI-Bildern bei Diagnose "Hyperplastischer Polyp"

Bei den SW-Bildern wurde ein Durchschnitt von 55,93% berechnet und eine Standardabweichung von 24,6%. Dadurch ergeben sich auch hier besonders schlechte Untersucher (< 31,33%) und besonders gute (>80,53%).

Untersucher	Gruppe	Übereinstimmung in %
22	Fremd	0%
29	Fremd	0%
11	Stud	0%
6	Stud	5,6%
36	Spezial	27,8%

Tabelle 9: Unterdurchschnittlich schlechte Untersucher bei der Beurteilung von SW-Bildern bei Diagnose "Polyp"

Untersucher	Gruppe	Übereinstimmung in %
35	Spezial	83,3%
18	Fremd	88,9%
21	Fremd	88,9%
4	Stud	94,4%
14	Stud	94,4%
45	Spezial	94,4%

Tabelle 10: Überdurchschnittlich gute Untersucher bei der Beurteilung von SW-Bildern bei Diagnose "Polyp"

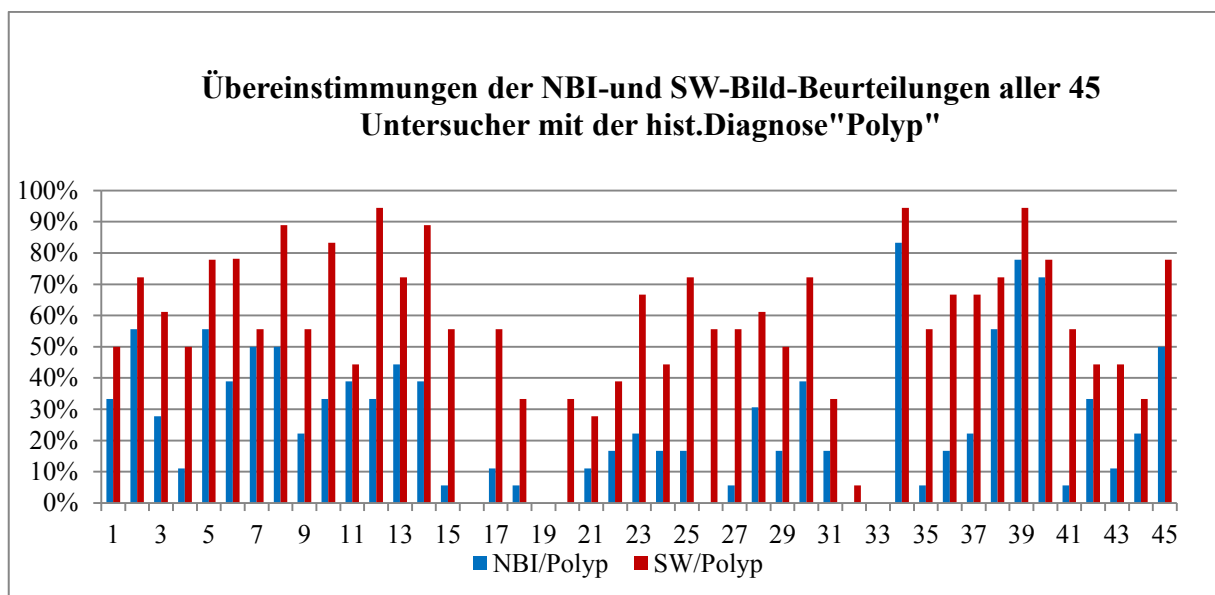


Diagramm 20: Übereinstimmung der Bewertungen (NBI- bzw. SW-Bilder) aller 45 Untersucher mit der histologischen Diagnose "Polyp"

Bei der Beurteilung der histologischen Diagnose „Adenom oder Karzinom=maligne Läsion (BC)“ ergaben sich folgende Mittelwerte und Standardabweichungen

Für die Beurteilung der NBI-Bilder: Mittelwert: 87,24%, Standardabweichung: 13,42%

So ergeben sich unterdurchschnittlich schlechte Beurteiler (<73,84%) und überdurchschnittlich gute Beurteiler (>100,66%). (Die Übereinstimmungsraten sind nicht normalverteilt und auch nicht ganz symmetrisch, daher sind bei der üblichen Angabe von Mittelwert ± Standardabweichung auch Werte von >100% möglich).

Für die Beurteilung der Normal-Bilder: Mittelwert:74,02% , Standardabweichung: 17,85%

So ergeben sich unterdurchschnittlich schlechte Beurteiler (<56,22%) und überdurchschnittlich gute Beurteiler (>91,87%)

Untersucher	Gruppe	Übereinstimmung in %
34	Spezial	40,6%
39	Spezial	53,1%
23	Fremd	65,6%
7	Stud	68,8%
13	Stud	68,8%
40	Spezial	71,9%

Tabelle 11: Unterdurchschnittlich schlechte Untersucher bei der Beurteilung von NBI-Bildern bei Diagnose "Adenom bzw. Karzinom=BC"

Untersucher	Gruppe	Übereinstimmung in %
4	Student	100%
16	Fremd	100%
19	Fremd	100%
20	Fremd	100%
27	Fremd	100%
28	Fremd	100%
29	Fremd	100%
32	Spezial	100%
33	Spezial	100%
37	Spezial	100%

Tabelle 12: Überdurchschnittlich gute Untersucher bei der Beurteilung von NBI-Bildern bei Diagnose "Adenom bzw. Karzinom=BC"

Untersucher	Gruppe	Übereinstimmung in %
39	Spezial	25%
34	Spezial	31,2%
23	Fremd	40,6%
5	Stud	43,8%
25	Fremd	50%
7	Stud	53,1%
40	Spezial	53,1%
9	Stud	53,1%
8	Stud	56,20%

Tabelle 13: Unterdurchschnittlich schlechte Untersucher bei der Beurteilung von Normal-Bildern bei Diagnose "Adenom bzw. Karzinom=BC"

Untersucher	Gruppe	Übereinstimmung in %
41	Spezial	93,8%
31	Spezial	96,9%
16	Fremd	100%
19	Fremd	100%
32	Spezial	100%
33	Spezial	100%

Tabelle 14: Überdurchschnittlich gute Untersucher bei der Beurteilung von Normal-Bildern bei Diagnose "Adenom bzw. Karzinom=BC"

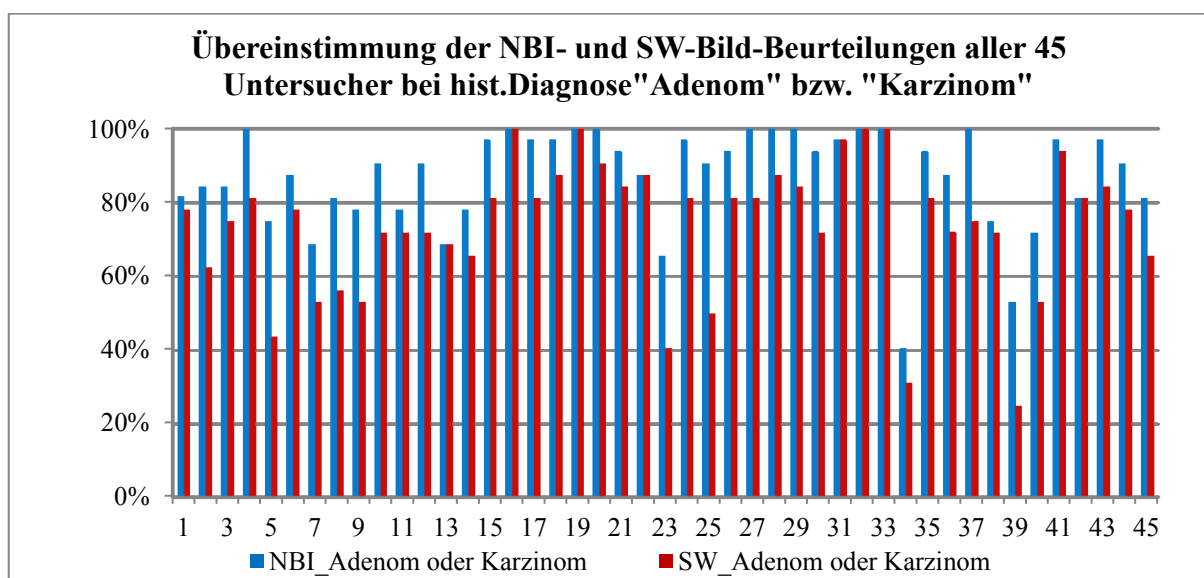


Diagramm 21: Übereinstimmung der Bewertungen (NBI- bzw. SW-Bilder) aller 45 Untersucher mit der histologischen Diagnose "Adenom" oder "Karzinom"

Bei den einzelnen Untersuchern reicht das Cohens Kappa bei NBI-Bildern von **0-0,414** und bei den SW-Bildern von **0-0,604**, was von keiner bis zur moderaten Übereinstimmung reicht und zeigt wie sehr die Untersucher mit ihren Einschätzungen auseinanderliegen.

6 Diskussion:

Ad Diagramm 1: Insgesamt hat sich in der Studie gezeigt, dass anders als wir uns, durch die bereits vorliegende Literatur zu diesem Thema, erwartet hätten, die NBI-Bilder bei der Bewertung bei allen Untersuchergruppen durchgehend schlechter abgeschnitten haben als die bereits bekannten Weißlichtaufnahmen. Wenn man sich alle 45 Untersucher als homogene Gruppe ansieht, so stellt man fest, dass sowohl bei den Polypen (Übereinstimmung mit der Pathologie bei NBI-Aufnahmen von 26%, mit SW-Bildern von 55,6%) als auch bei den Adenomen (NBI-Bild: 44,7%, SW-Bild:53,8%) und bei den Karzinomen (NBI-Bild: 57,8% und SW-Bild: 100%) die Weißlichtaufnahmen richtiger beurteilt wurden, d.h. die Beurteilungen deutlich öfter mit der Biopsie übereingestimmt haben, als die NBI-Aufnahmen. Allerdings kann man auch sehen, dass egal ob NBI-oder SW-Bild die Karzinome und auch Adenome deutlich öfter als solche erkannt wurden, als die gutartigen, hyperplastischen Polypen. Dies lässt sich wahrscheinlich darin begründen, dass die Untersucher generell eher dazu neigen, die Läsionen schlechter zu beurteilen, als diese vielleicht in Wirklichkeit sind, um sich selbst abzusichern und so ja keine bösartige Läsion zu übersehen. Deutlich anders sieht die Situation beispielsweise in Amerika aber auch in Japan, England und Italien aus, wo die sogenannte „Resect and discard strategy“ bereits einige Jahre bekannt ist. Diese Methode ist praktisch ein Kompromiss zwischen der ursprünglichen Ansicht, jeden gefundenen Polypen zu entfernen und histologisch abzuklären und der neuen vielleicht noch etwas zu radikalen Ansicht, sehr kleine Polypen, die mit großer Wahrscheinlichkeit benigne sind, einfach im Kolon zu belassen. Dieser Mittelweg schlägt vor, diese sehr kleinen Polypen zwar zu entfernen, allerdings um Kosten zu sparen nicht histologisch zu untersuchen. Daher könnte NBI hier ein sehr hilfreiches Instrument darstellen, da es dann vor allem darum geht, während einer Koloskopie abzuschätzen, ob eine Läsion eindeutig benigne ist (und einfach zerstört oder abgetragen und histologisch untersucht werden soll) und den Zeitpunkt zu bestimmen, wann der Patient das nächste Mal kontrolliert werden soll. Zu diesem Thema gibt es eine sehr interessante prospektive Kohorten-Studie aus Como (Italien), die 942 Patienten untersucht hat, wobei nur diese eingeschlossen wurden, bei denen ausschließlich kleine Polypen (<10mm) gefunden wurden. Es ergab sich insgesamt eine Polypen-Anzahl von 511 Kolonpolypen bei 286 Patienten. Diese Polypen wurden während der Koloskopie und vor der Polypektomie von Untersuchern in die Kategorien „Adenom“ und „Nicht-Adenom“ eingeteilt und es wurde die Zeit bis zur nächsten Koloskopie abgeschätzt. Danach wurde jeder Polyp entfernt, histopathologisch untersucht und ebenso die Zeit bis zur nächsten Untersuchung bestimmt. Es ergaben sich für NBI eine Sensitivität von 94,9%, eine Spezifität von 65,8%, eine Genauigkeit von 85,7%, ein positiver Likelihood-Ratio von 2,80 und ein negativer von 0,08. Die Genauigkeit der Abschätzung der Zeit bis zur nächsten Koloskopie, die allein während der Koloskopie festgelegt wurde, entsprach bei 237 von 286 Patienten der histopathologischen Empfehlung (82,9%). In 9,8% der Fälle hätte die Einschätzung alleine durch der Koloskopie eine frühere Kontrolle empfohlen, in 7,3% eine spätere. [10] Am St. Mark's Hospital in London wurde 2009 schon eine ähnliche Studie publiziert, wo man bei 130 Patienten mit positiven Hämocult-Test bzw. Polypen in der Anamnese, schließlich 363 Polypen gefunden hat und diese dann von 4 verschiedenen Untersuchern mit unterschiedlicher Erfahrung rein optisch während

der Koloskopie beurteilen hat lassen. Histologisch ergaben sich 198 Adenome und 80 nicht-neoplastische Läsionen (62 davon hyperplastische Polypen). Rein durch die makroskopische Beurteilung wurden 186 von 198 Adenome erkannt und 55 von den 62 hyperplastischen Polypen. Die Einschätzung des Zeitpunktes der nächsten Kontrolle gelang bei 82 von 130 Patienten. Diese Ergebnisse zeigen, wie ich finde, sehr gut wie es sehr wohl möglich ist, Kosten zu sparen und sehr kleine, mit hoher Wahrscheinlichkeit gutartige Polypen zu entfernen, allerdings die Kosten einer histologischen Untersuchung zu vermeiden [11]. Damit schadet man dem Patienten nicht, der dennoch sehr engmaschig kontrolliert wird, aber kann die Kosten, die auf unser Gesundheitssystem lasten und immer größer werden erheblich senken.

Ad Diagramm 2-6: Wenn man nun die Erfahrung der Untersucher miteinbezieht, und sich die Untersuchergruppen einzeln ansieht, so kommt man zu einem ähnlichen Schluss. Bei den Studenten zeigt sich allerdings die höchste Trefferquote bei den Polypen von allen 3 Untersuchergruppen zusammen (NBI: 35,9%, SW: 67,4%). Dies ist möglicherweise auf die höhere Risikobereitschaft der Studenten zurückzuführen, könnte sich allerdings auch durch zufälliges Raten ergeben haben. Bei der Beurteilung der Adenome sowie Karzinome liegen die Spezialisten zwar vorne, allerdings sind die richtigen Treffer sowohl bei NBI-Bildern als auch SW-Bildern nicht so genau, dass man wirklich darauf vertrauen und auf eine Histologie verzichten könnte. So gab es bei den Adenomen (NBI: 59,1%, SW: 63,3%) und auch bei den Karzinomen (NBI: 66,7%, SW: 100%) keine zuverlässige Übereinstimmung mit dem histologischen Diagnosen. Im Vergleich zu den Beurteilungen der Studenten von Adenomen (NBI: 35,1%, SW:47,1%) und von Karzinomen (NBI:60%, SW:100%), haben die Spezialisten zwar besser abgeschnitten, jedoch nicht in dem Maße, wie man es sich von Spezialisten, die täglich endoskopieren, erwarten würde. Bei den Polypen haben die Spezialisten (NBI: 31, 5%, SW: 54,8%) sogar deutlich schlechter abgeschnitten als die Studenten. Die Nicht-Spezialisten haben insgesamt am schlechtes abgeschnitten, besonders bei den Polypen (NBI-Bilder: 10,7%, SW: 44,4%) erzielten sie mit Abstand das schlechteste Ergebnis. Auch die Karzinome wurden am schlechtesten erkannt (NBI: 46,7%, SW:100%), bei den Adenomen lagen sie mit ihren Einschätzungen zwischen Studenten und Spezialisten (NBI: 39,8%, SW:52,5%). Um dieses Ergebnis zu vermeiden, hätte man in dieser Studie möglicherweise eine gezielte Schulung vornehmen und nicht automatisch bei einem Spezialisten auf das Wissen über NBI schließen sollen, was offensichtlich nur bei wenigen Ausnahmen vorhanden war. Man könnte eventuell auch in Folgestudien versuchen noch unerfahrene Untersucher in die Kudo-Klassifikation bzw. die Befundung mit NBI einzuführen, um zu sehen, ob es möglich ist auch mit wenig Erfahrung jedoch durch eine einfache „Gebrauchsanweisung“ Spezialisten auf dem Gebiet der modernen Koloskopie auszubilden und damit eventuell die Kosten massiv zu senken. Auch hätte eventuell die Beurteilung der Polypen während einer Koloskopie (real-time polyp histology) genauere Ergebnisse geliefert als die Betrachtung allein durch Fotografien. Ein gutes Beispiel ist hierbei die 2012 veröffentlichte Studie, die bereits in der Einleitung erwähnt wurde. [8]

Ad Diagramm 7-14: Wenn man nun die histologische Diagnose „Hyperplastischer Polyp“=benigne Läsion (A) näher betrachtet und man alle Untersucherguppen zusammenfasst, so zeigt sich wie schon oben beschrieben, dass bei den NBI-Bildern (richtig-negativ:26%, falsch-positiv: 74%) deutlich häufiger ein gutartiger Polyp als „Adenom“ oder „Karzinom“ fehlgedeutet wurde als bei den SW-Bildern (richtig-negativ:55,6% falsch-positiv:44,4%). Dies lässt sich meiner Meinung nach so erklären, dass die NBI-Aufnahmen, dadurch, dass sie für die Untersucher größtenteils noch neu sind und durch die schwarze Färbung der Blutgefäße dunkler wirken, grundsätzlich einen böartigeren Eindruck machen als die schon bekannten Weißlichtaufnahmen. Dies ist mir nicht nur persönlich aufgefallen als ich die Bilder zum ersten Mal sah, sondern wurde mir auch immer wieder von den einzelnen Untersuchern als Feedback mitgeteilt, vor allem von den Studenten jedoch auch von den Spezialisten, die sich anscheinend noch sehr wenig mit dem Thema „Narrow Band Imaging“ befasst hatten und anders als ich erwartet hätte, die Kudo-Klassifikation größtenteils nicht kannten. Bei allen 18 Läsionen, die als histologische Diagnose „Hyperplastischer Polyp“(A) ergaben, erzielten die Untersucher mit den Weißlichtbildern eine höhere Trefferquote als mit den NBI-Aufnahmen. Anders sieht es allerdings aus, wenn man die histologische Diagnose „Adenom bzw. Karzinom“ =maligne Läsion (BC) betrachtet. Hierbei zeigt sich dass bei NBI (richtig-positiv: 87%, falsch-negativ:12,8%) deutlich mehr maligne Läsionen als solche erkannt werden und nur ein geringer Prozentsatz als „gutartige Polypen“ fehlgedeutet wurde. Im Vergleich dazu ist bei den Weißlichtbildern (richtig-positiv:74%, falsch-negativ:26%) mit deutlich höheren Fehlerquoten zu rechnen. Dieses Ergebnis erklärt sich meiner Meinung nach dadurch, dass durch die besser sichtbare Oberflächenstruktur und die dunkel erscheinenden Blutgefäße, maligne Läsionen durch NBI besser erkennbar sind als mit Weißlicht. Ein weiterer Grund kann allerdings auch, die bereits schon angesprochene grundsätzlich schlechtere Beurteilung von NBI-Bildern sein, da diese dem Untersucher noch neu sind und auf den ersten Blick böartiger wirken als ein Weißlichtbild von demselben Polypen.

Ad Diagramm 15-16: Interessant war nun auch, sich jedes einzelne Bild genauer anzuschauen, um festzustellen ob es vielleicht durchgehend schlechte Bilder (geringe Übereinstimmung mit der histologischen Diagnose) bzw. besonders einfach zu beurteilende (Großteil der Untersucher tippten richtig) gab. Bei einem Mittelwert der Übereinstimmung der Untersucherbewertungen mit der Histologie von 66,36% und einer Standardabweichung von 0,288, ergaben sich einige überdurchschnittlich gut bewertete und einige unterdurchschnittlich gut bewertete Bilder. Wenn man sich nun die Originalbilder ansieht, die den Untersuchern vorgelegt wurden und die beispielsweise durchgehend falsch beurteilt wurden, so fällt auf, dass die Qualität dieser Bilder vielleicht weniger optimal war. Man kann beispielsweise bei den Bildern 63 und 13 sowie 10 und 60 von schlechter Bildqualität ausgehen, da das jeweils die NBI-und SW-Bilder desselben Polypen sind, die beide unter „unterdurchschnittlich schlechte Bilder“ anzutreffen sind. Die schlechte Qualität kann entweder an einer verschmutzten Linse oder aber an einer generell durch Bewegung verschwommenen Aufnahme liegen. Außerdem handelt es sich bei fast allen um gutartige Polypen (15/19), die als Adenome oder Karzinome fehlgedeutet wurden, nur bei 4

handelt es sich um Adenome. Auch war der Großteil der Bilder NBI-Aufnahmen (13/19), was zu den zuvor beschriebenen Ergebnissen passt.

Bei den überdurchschnittlich gut bewerteten Bildern fällt auf, dass alle Bilder relativ eindeutig zu bewerten sind. Die Qualität scheint bei den Bildern sehr gut gewesen zu sein, da fast bei allen dieser Bilder sowohl NBI-als auch SW-Bild (2/52, 31/81, 39/89, 82/32, 22/72, 37/87) unter „überdurchschnittlich gut bewertete Bilder“ zu finden war. Es handelt sich dabei bei durchgehend um maligne Läsionen (2 Karzinome, 16 Adenome). Dies ist wahrscheinlich auch der Grund, weshalb diese Bilder durchgehend richtig beurteilt wurden, da die Untersucher wie schon oben bemerkt, sich absichern wollten und daher immer eher auf eine maligne Läsion als auf eine benigne getippt haben. Bei den Bildern handelte es sich öfter um NBI-Bilder (11) als um SW-Bilder (7), was wahrscheinlich auf die bessere Sichtbarkeit der Blutgefäße oder aber auf die generell schlechtere Beurteilung von NBI zurückzuführen ist.

Einige Beispielbilder der unterdurchschnittlich schlecht bewerteten Bilder: (<37,54%)

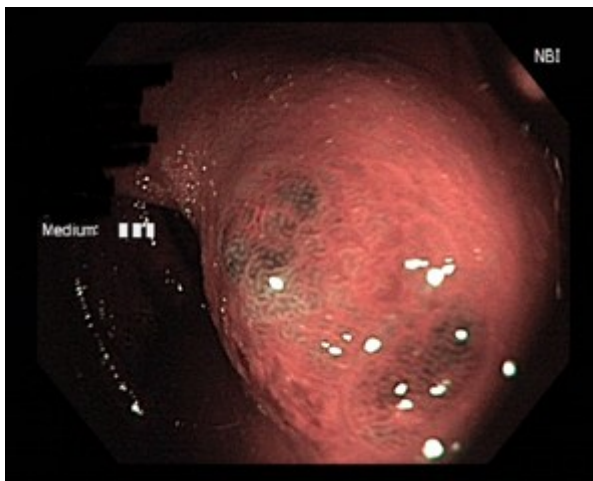


Bild 63: 2,2% Übereinstimmung der Beurteilungen der Untersucher mit der Histologie (Diagnose: Hyperplastischer Polyp)



Bild 24: 6,7% Übereinstimmung der Beurteilungen der Untersucher mit der Histologie (Diagnose: Hyperplastischer Polyp)



Bild 10: 8.9% Übereinstimmung der Beurteilungen der Untersucher mit der Histologie (Diagnose: Hyperplastischer Polyp)



Bild 12: 8.9% Übereinstimmung der Beurteilungen der Untersucher mit der Histologie (Diagnose: Hyperplastischer Polyp)

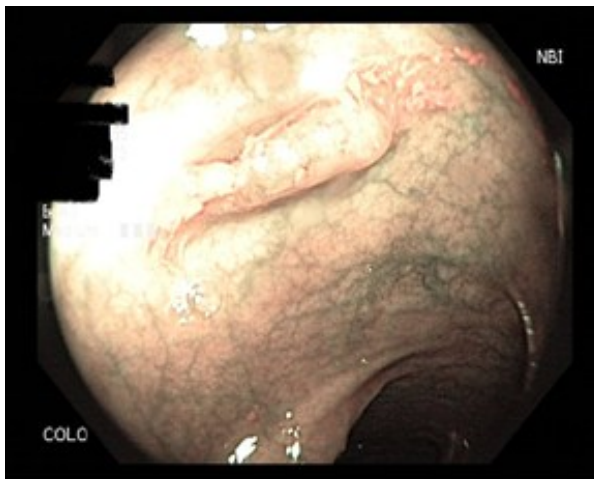


Bild 55: 13,3% Übereinstimmung der Beurteilungen der Untersucher mit der Histologie (Diagnose: Hyperplastischer Polyp)

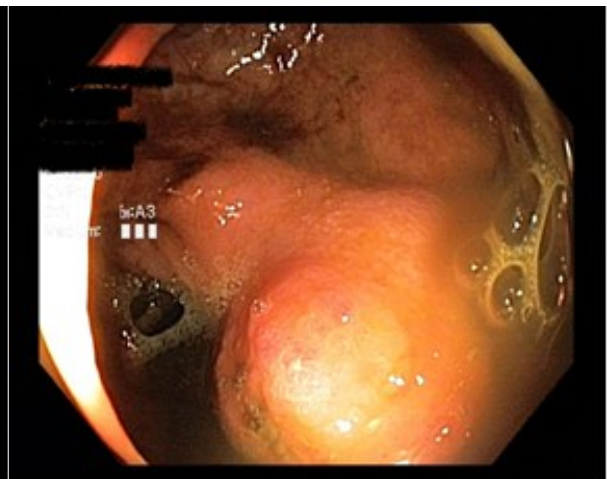


Bild 13: 8.9% Übereinstimmung der Beurteilungen der Untersucher mit der Histologie (Diagnose: Hyperplastischer Polyp)

Einige Beispielbilder der überdurchschnittlich gut bewerteten Bilder: (>95,16%)

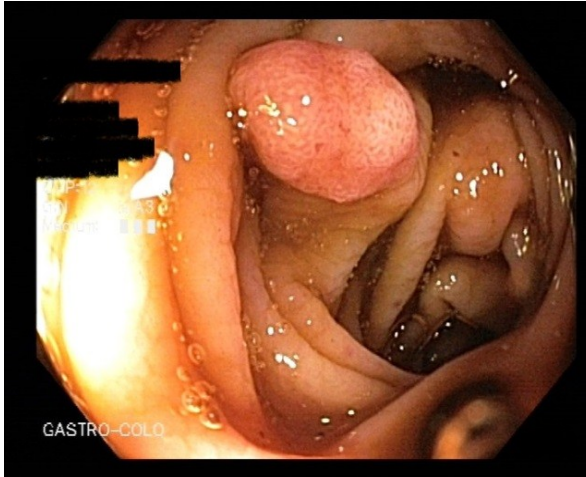


Bild 31: 95,6% Übereinstimmung der Beurteilungen der Untersucher mit der Histologie (Diagnose: Adenom)



Bild 2: 95,6% Übereinstimmung der Beurteilungen der Untersucher mit der Histologie (Diagnose: Karzinom)



Bild 39: (Bild 95,6% Übereinstimmung der Beurteilungen der Untersucher mit der Histologie (Diagnose: Adenom)



Bild 48: 95,6% Übereinstimmung der Beurteilungen der Untersucher mit der Histologie (Diagnose: Adenom)

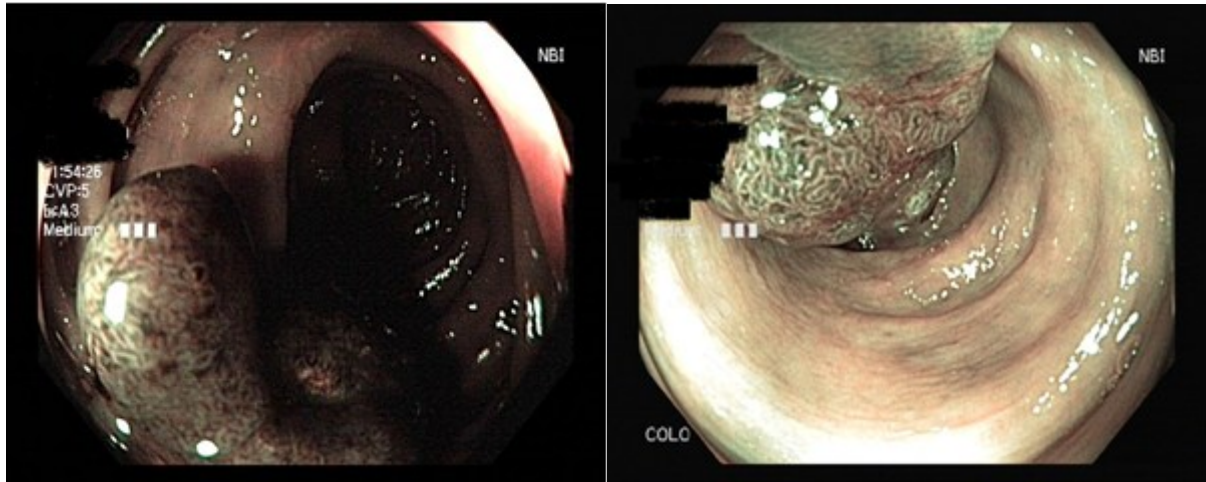


Bild 87: 100% Übereinstimmung der Beurteilungen der Untersucher mit der Histologie (Diagnose: Adenom)

Bild 51: 100% Übereinstimmung der Beurteilungen der Untersucher mit der Histologie (Diagnose: Adenom)

Ad Diagramm 17: Wenn man anschließend die beiden Bilder jedes Falles nochmals gegenüberstellt ergibt sich ähnliches. Von den insgesamt 50 Fällen (0-49, haben die NBI-Bilder in 28 Fällen besser abgeschnitten, wobei es sich bei all diesen Bildern um Polypen mit der Diagnose „BC=Adenom oder Karzinom“ handelte und in einem Fall, der auch „BC“ als histologische Diagnose hatte, war das NBI- und das SW-Bild gleich gut. Bei den restlichen 22 Bildern, die 18x der histologischen Diagnose „Hyperplastischer Polyp=A“ und nur 4x der Diagnose „Adenom oder Karzinom=BC“ entsprachen, überwiegte das SW-Bild bei der Bewertung.

Ad Diagramm 18-19: Zum Schluss wurde nun auch untersucht, ob es besonders gute bzw. besonders schlechte Untersucher gab. Dazu wurde wieder zwischen NBI- und SW-Bild unterschieden und außerdem auch in Diagnose „Hyperplastischer Polyp“=A und Diagnose „Adenom bzw. Karzinom“=BC unterteilt. Bei der Diagnose A ergaben sich bei NBI einige besonders schlechte Untersucher, darunter zwei Spezialisten (32, 33) und 4 Ärzte aus einer fremden Fachrichtung (16, 19, 20, 26). Unter den besonders guten Untersuchern waren vor allem Spezialisten (43, 38, 40, 39, 34) und auch einige Studenten (7, 8, 2, 5). Dies zeigt wieder, dass die Studenten bei der Erkennung von Polypen insbesondere im NBI größtenteils besser abgeschnitten haben als so mancher Spezialist und vor allem besser als die Ärzte aus anderen Fachbereichen. Dies liegt vielleicht daran, dass sie risikofreudiger waren als viele Spezialisten und vor allem gegenüber den Ärzten aus anderen Fachrichtungen, die vielleicht auf Nummer sicher gehen wollten. Wenn man sich dazu die Beurteiler ansieht, die bei der Diagnose A bei den SW-Bildern besonders schlecht waren, so überwiegen hier die Studenten (11, 6) sowie 2 Ärzte aus anderen Fachrichtungen (22, 29) sowie, von den Spezialisten war nur einer (36) dabei. Besonders gut waren hier erstaunlicherweise die Ärzte aus fremden Fachrichtungen (18, 21), ein Spezialist (35) sowie ein Student (4). Dies lässt sich vielleicht so begründen, dass Ärzte aus anderen Fachrichtungen, die sich vielleicht das letzte Mal in ihrem Studium bzw. ihrer Turnusarztzeit mit dem Thema „Koloskopie“ beschäftigt haben, nur die normalen

Weißlichtaufnahmen gewohnt sind und daher mit den NBI-Bildern nichts anfangen können. Für Studenten scheinen die NBI-Bilder bei der Beurteilung von Polypen jedoch bessere Ergebnisse zu bringen, was vielleicht daran liegt, dass sie diese Bilder schon während ihres Studiums schon einmal gesehen hatten oder aber die bessere Sichtbarkeit der Oberflächenstruktur sie zu besseren Einschätzungen gebracht hat. Bei der Diagnose „Adenom oder Karzinom“=BC haben bei der Beurteilung der NBI-Aufnahmen vor allem die Spezialisten (34, 39, 40) besonders schlecht abgeschnitten, aber auch zwei Studenten (7, 13) sowie ein Arzt aus einer fremden Spezialisierung (23). Wenn man sich die Untersuchernummern genau ansieht fällt auf, dass der Student 7 bereits bei den NBI-Bild-Bewertungen bei Diagnose „Polyp“ als „besonders gut“ auftaucht und dass auch die Spezialisten (34, 39, 40) in dieser Sparte zu finden sind. Also lässt sich sagen, dass für diese Untersucher NBI bei der Diagnose „Polyp“ besonders gut war, sie allerdings bei Diagnose „Adenom bzw. Karzinom“ damit eher einen Nachteil hatten, da sie anscheinend auch maligne Polypen als gutartig hyperplastische Polypen fehldeuteten. Bei den besonders guten Untersuchern in dieser Kategorie sind vor allem die Ärzte aus anderen Fachrichtungen zu erwähnen (16, 19, 20, 27, 28, 29), sowie Spezialisten (32, 33, 37) und ein Student (4) Unter den Ärzten aus anderen Fachgebieten, tauchen einige (16, 19, 20) ebenso bei der NBI-Bewertung bei Diagnose unter „besonders schlecht“ auf, was bestimmt daran liegt, dass sie gutartige Läsionen öfter als bösartige gedeutet haben, die malignen dadurch jedoch auch besser erkannt haben. Die Spezialisten 32 und 33 tauchen sowohl bei der Diagnose A bei den NBI-Bewertungen unter der Kategorie „besonders schlecht“ auf als auch bei der Diagnose BC bei den SW-Bildern unter „besonders gut“, was wieder zeigt dass Spezialisten zwar so gut wie keine bösartigen Läsionen übersehen, allerdings gutartige meist nicht als solche erkennen. Bei der Normalbild-Bewertung der Diagnose BC waren die Spezialisten (41, 31, 32, 33) und zwei Fremdbeurteiler (16, 19) besonders gut. Davon tauchen die Spezialisten 32 und 33 und die Fremdbeurteiler 16 und 19 bei der NBI-Beurteilung der Diagnose A unter „besonders schlecht“ auf, was wieder darauf zurückzuführen ist, dass fast alle Untersuchern aus diesen zwei Gruppen die Läsionen durchgehend als maligner eingestuft haben, als das histologische Ergebnis oftmals zeigte.

Wenn man sich die Kosten ansieht, die bei einer normalen Koloskopie beispielsweise in Deutschland auf etwa 197 Euro und bei einer Koloskopie mit Entfernung eines Polypen inklusive histologischer Untersuchung auf 245 Euro geschätzt werden, so sieht man dass es für unser Gesundheitssystem sehr wohl eine Rolle spielen würde, wenn man eindeutig gutartige Polypen nur endoskopisch kontrollieren bzw. entfernen sich die Histologie aber sparen würde. [12]. Man könnte sich bei jedem hyperplastischen Polypen, der eigentlich gutartig ist und nicht entfernt werden müsste, 48 Euro sparen. Wenn man dies nun auf die vorliegende Studie bezieht, wo 18 von 50 Polypen die histologische Diagnose „Hyperplastischer Polyp“ hatten, hätte man sich dadurch 864 Euro (Kostenreduktion von 12.250 Euro auf 11.386 Euro oder%) sparen können, was doch eine recht beachtliche Summe ist. Außerdem ist aus mehreren Studien bekannt, dass besonders kleine Polypen (<5mm) oft für eine Histologie nicht mehr zu verwenden sind, da das histologische Material zu gering ist und weil auch der histopathologischen Abklärung der Polypen, die derzeit als Goldstandard gilt, Limitationen gesetzt sind und diese bei Weitem nicht perfekt ist. So liegt der Kappa-Wert für das Interobserver Agreement für die

histologische Unterscheidung zwischen Adenomen und hyperplastischen Polypen bei 0,84-0,98 [13]. Länder wie Amerika, Polen, Italien oder Japan haben bereits gezeigt, dass es möglich ist auf diesem Gebiet erhebliche Kosten einzusparen, ohne den Patienten damit zu gefährden und so bin ich der festen Überzeugung, dass dies auch in einem so fortschrittlichen Land wie Österreich sehr wohl möglich wäre. Denn obwohl das Gesundheitssystem in Österreich bekanntlich eines der besten weltweit ist, gehört es auch zu denen mit den höchsten Ausgaben.

Die Cohens Kappa-Werte sind in dieser Arbeit durchgehend nicht berauschend und reichen von geringer bis zu moderater Übereinstimmung. Dies lässt sich wahrscheinlich dadurch begründen dass die 45 Untersucher ein sehr unterschiedliches Maß an Erfahrung mitbrachten, es allerdings auch innerhalb der Gruppen sehr große Unterschiede, was das persönliche Wissen angeht, gab. Auch scheinen einige Untersucher ihre Einschätzungen nicht durch fundiertes Wissen sondern oft nur durch simples Raten abgegeben zu haben.

7 Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass NBI zwar einen großen Fortschritt in der Erkennung und Befundung von Kolonpolypen darstellen und wie uns auch viele Studien zuvor zeigten, sehr gute Ergebnisse bezüglich der makroskopischen Unterscheidung der Läsionen „Polyp“, „Adenom“ und „Karzinom“ liefern kann, es allerdings nicht ausreicht, dieses neue System nur zu verwenden, wenn man sich nicht intensiv damit beschäftigt. NBI scheint bei den Untersuchern in unserer Studie noch nicht so bekannt zu sein, wie die Ergebnisse dieser Studie ergaben. Es hat sich gezeigt, dass die Untersucher in dieser Studie bis auf wenige Ausnahmen mit den NBI-Aufnahmen wenig bis gar nichts anfangen konnten, daher wurden die vertrauten Weißlichtaufnahmen auch durchgehend besser beurteilt und erzielten eine höhere Übereinstimmung mit der Pathologie. Die noch weniger bekannten NBI-Bilder wurden hingegen durchgehend schlechter eingeschätzt, was wahrscheinlich unter anderem auch auf die ungewohnt dunkle Farbe der Bilder zurückzuführen ist.

Derzeit ist es bei uns auch unter Zuhilfenahme von NBI noch nicht möglich benigne von malignen Kolonpolypen ohne Histopathologie zu unterscheiden.

8 Quellenverzeichnis

8.1 Literaturverzeichnis

[1] STATISTIK AUSTRIA. Krebsinzidenz im Überblick. (Stand 24.09.2012)

http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/krebsinzidenz_im_ueberblick/index.html

[2] Benko G, Pfeifer J. *Das kolorektale Karzinom im Wandel der Zeit. Inzidenzprogreienz: Mythos oder Realität?* Coloproctology 2009, Urban&Vogel

[3] Delaini GG, Colucci G, et al. *Intestinal Polyps and Polyposis: From Genetics to Treatment and Follow-up*. Springer Verlag Italia 2009

[4] Böcker W, Denk H, Heitz PhU, et al. *Pathologie*. Urban & Fischer Verlag München Jena. 4. Auflage. 2008, Seiten 759 ff.

[5] Berger AW, Ettrich TJ, Dollinger MM, et al. *Zentralblatt für Chirurgie: Polypektomie am Kolon – und dann?* Georg Thieme Verlag KG Stuttgart . New York. 2013

<https://www.thieme-connect.com/ejournals/pdf/10.1055/s-0032-1328567.pdf>

[6] Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. *Genetic Alterations during Colorectal-Tumor Development*. N Engl J Med 1988.

[7] Kiesslich R, Galle PR, Neurath MF, et al. *Atlas of Endomicroscopy*. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2008.

[8] Hewett DG, Kaltenbach T, Yasushi S, et al. *Validation of a Simple Classification System for Endoscopic Diagnosis of Small Colorectal Polyps Using Narrow Band Imaging*. Gastroenterology 2012

[9] http://de.m.wikipedia.org/wiki/Cohens_Kappa (19.06.2014)

[10] Paggi S, Rondonotti E, Amato A, Radaelli F, et al. *Resect and discard strategy in clinical practice: a prospective cohort study*. Endoscopy 2012. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart. New York.

[11] Ignjatovic A, James EE, Suzuki N, et al. *Optical diagnosis of small colorectal polyps at routine coloscopy (Detect InSpect Characterise Resect and Discard; DISCARD trial: a prospective cohort study*. Lancet Oncol 2009

[12] Stürzlinger H, Genser D, Hiebinger C, et. al. *Effektivität und Effizienz der CT-Koloskopie im Vergleich zur konventionellen Koloskopie in der Dickdarmkrebsdiagnose und -früherkennung*. GMS Health Technol Assess 2009

[13] Radaelli F. *The Resect-and-Discard-Strategy for Management of Small and Diminutive Colonic Polyps*. Gastroenterology&Hepatology .Volume 9. Issue 5. May 2013

8.2 *Abbildungsverzeichnis*

Abbildung 1: Krebsinzidenz in Österreich.....	11
http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/krebsinzidenz_im_ueberblick/index.html (Stand: 22.05.2014)	
Abbildung 2: Morphologie der Adenome.....	13
http://www.aco-asso.at/?page_id=618 (Stand: 22.05.2014)	
Abbildung 3: Adenom-Karzinom-Sequenz als molekularpathologisches Modell.....	14
https://www.thieme-connect.com/ejournals/html/10.1055/s-0032-1328567?update=true#R0822-3 (Stand: 22.05.2014)	
Abbildung 4: A ungefärbte Mukosa, B Indigokarmin-Färbung.....	18
http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096288312001118 (Stand: 22.05.2014)	
Abbildung 5: A ein Weißlichtbild der Darmmukosa, B ein NBI-Bild.....	18
http://www.dcc.fc.up.pt/~mcoimbra/research.html (Stand: 22.05.2014)	
Abbildung 6: Paris-Klassifikation.....	19
https://www.karger.com/Article/Pdf/346135 (Stand: 22.05.2014)	
Abbildung 7: Wien-Klassifikation der Neoplasien im Kolon.....	19
https://www.karger.com/Article/Pdf/346135 (Stand: 22.05.2014)	
Abbildung 8: Pit-Plattern Klassifikation nach Kudo (1996).....	20
http://www.gastroenterologie-salzburg.at/documents/UKMed-1_SALK_Chromoendoskopie%20und%20Narrow%20Band%20Imaging.pdf (Stand: 22.05.2014)	
Abbildung 9: Schlingenabtragung eines gestielten Polypen.....	22
http://www.internisten-im-netz.de/de_darmkrebs-untersuchungen-diagnose_91.html (Stand: 22.05.2014)	
Abbildung 10: A ein NBI-Bild, B ein Weißlichtbild.....	23
Bildmaterial des LKH Graz (Endoskopie Chirurgie)	
Diagramm 1: Übereinstimmung NBI/SW-Bild mit der Histologie.....	25
Diagramm 2: Übereinstimmung NBI/SW-Bild mit der Histologie in der Gruppe "stud".....	26
Diagramm 3: Übereinstimmung NBI/SW-Bild mit der Histologie in der Gruppe "fremd".....	27
Diagramm 4: Übereinstimmung NBI/SW-Bild mit der Histologie in der Gruppe "spezial".....	28
Diagramm 5: NBI-Trefferquote aller 3 Untersuchergruppen im Überblick.....	28
Diagramm 6: SW-Trefferquote aller 3 Untersuchergruppen im Überblick.....	29
Diagramm 7: Richtige und falsche SW-Bewertungen bei der histologischen Diagnose "Polyp" (A).....	30
Diagramm 8: Richtige und falsche NBI-Bewertungen bei der histologischen Diagnose "Polyp" (A).....	30
Diagramm 9: Übereinstimmung NBI-Bild verglichen zu SW-Bild bei der histologischen Diagnose "Polyp" (A).....	31
Diagramm 10: Richtige und falsche SW-Bewertungen bei der histologischen Diagnose "Adenom" bzw. "Karzinom" (BC).....	32
Diagramm 11: Richtige und falsche NBI-Bewertungen bei der histologischen Diagnose "Adenom" bzw. "Karzinom" (BC).....	32
Diagramm 12: Übereinstimmung NBI-Bild verglichen zu SW-Bild bei der histologischen Diagnose "Adenom" (B) oder "Karzinom" (C).....	33
Diagramm 13: Richtige und falsche Bewertungen insgesamt (NBI+SW-Bilder) bei der histologischen Diagnose "Hyperplastischer Polyp".....	34
Diagramm 14: Richtige und falsche Bewertungen insgesamt (NBI+SW-Bilder) bei der histologischen Diagnose "Adenom" bzw. "Karzinom".....	34

Diagramm 15: FP= false positive, FN= false negative, TN= true negative, TP=true positive (grau: alle falsch getippten, grün: alle richtig getippten, roter Rahmen: BC als Diagnose, grüner Rahmen: Diagnose A)	34
Diagramm 16: Übereinstimmung der Bewertungen aller Bilder (NBI-bzw. SW-Bilder) mit der histologischen Diagnose; Mittelwert bei 66,36% (rote Linie).....	36
Diagramm 17: Bilder nach % der Übereinstimmung geordnet, bei 10% aller Bilder beispielsweise etwa 20% Übereinstimmung (rote Linie)	36
Diagramm 18: Übereinstimmung der Bewertungen von Fall 0-24 NBI - verglichen mit SW-Bild	37
Diagramm 19: Übereinstimmung der Bewertungen von Fall 25-49 NBI - verglichen mit SW-Bild.....	37
Diagramm 20: Übereinstimmung der Bewertungen (NBI- bzw. SW-Bilder) aller 45 Untersucher mit der histologischen Diagnose "Polyp"	39
Diagramm 21: Übereinstimmung der Bewertungen (NBI- bzw. SW-Bilder) aller 45 Untersucher mit der histologischen Diagnose "Adenom" oder "Karzinom"	41

Tabelle 1: NICE-Klassifikation.....	21
Tabelle 2: Darstellung der "richtig-negativen" bzw. "falsch-positiven" Ergebnisse bei NBI- sowie Normalbild-Bewertungen.....	29
Tabelle 3: Darstellung der "richtig-positiven" bzw. "falsch-negativen" Ergebnisse bei NBI - sowie SW-Bild-Bewertungen.....	31
Tabelle 4: Darstellung der "richtig-positiven", "falsch-negativen", "richtig-negativen" sowie "falsch-positiven" Ergebnisse bei NBI + Normalbild Bewertungen.....	33
Tabelle 5: Beschriftung mit unterdurchschnittlich schlechter Bewertung	35
Tabelle 6: Beschriftung mit überdurchschnittlich guter Bewertung	35
Tabelle 7: Überdurchschnittliche schlechte Untersucher bei der Beurteilung von NBI-Bildern bei Diagnose "Hyperplastischer Polyp"	38
Tabelle 8: Überdurchschnittlich gute Untersucher bei der Beurteilung von NBI-Bildern bei Diagnose "Hyperplastischer Polyp"	38
Tabelle 9: Unterdurchschnittlich schlechte Untersucher bei der Beurteilung von SW-Bildern bei Diagnose "Polyp"	39
Tabelle 10: Überdurchschnittlich gute Untersucher bei der Beurteilung von SW-Bildern bei Diagnose "Polyp"	39
Tabelle 11: Unterdurchschnittlich schlechte Untersucher bei der Beurteilung von NBI-Bildern bei Diagnose "Adenom bzw. Karzinom=BC" ...	40
Tabelle 12: Überdurchschnittlich gute Untersucher bei der Beurteilung von NBI-Bildern bei Diagnose "Adenom bzw. Karzinom=BC"	40
Tabelle 13: Unterdurchschnittlich schlechte Untersucher bei der Beurteilung von Normal-Bildern bei Diagnose "Adenom bzw. Karzinom=BC"	41
Tabelle 14: Überdurchschnittlich gute Untersucher bei der Beurteilung von Normal-Bildern bei Diagnose "Adenom bzw. Karzinom=BC"	41

9 Anhang

9.1 Studienprotokoll

Narrow Band Imaging (NBI) –

Ist es möglich durch diese neue Methode zwischen malignem und benignem Kolonpolypen bereits vor einer Biopsie zu unterscheiden?

Version 01

Ein Pilotprojekt (2012-2014) von 50 Kolonpolypen

BetreuerIn: Prof. Dr. Johann Pfeifer
Klinische Abteilung für Allgemein Chirurgie, LKH Graz
johann.pfeifer@medunigraz.at
Tel.nr.: 031638581190

DiplomandIn: Viktoria Heide-Marie Weixler
Elisabethstraße 85, 8010 Graz
viktoria.weixler@stud.medunigraz.at
Tel.nr.:06646406251

- Wissenschaftlicher Hintergrund

Obwohl sich seit den Anfängen der Endoskopie auf dem Gebiet der Koloskopie und insbesondere der Detektion von Kolonpolypen in den letzten Jahren viel getan hat, werden heutzutage selbst vom erfahrensten Untersucher immer noch kleine und insbesondere flache Läsionen übersehen. Dies ist einerseits auf die begrenzte Bildqualität zurückzuführen, andererseits darauf dass sich flache Polypen kaum von ihrer Umgebung abheben und so leicht übersehen werden. NBI ist eine noch ziemlich neue, nicht von vielen Untersuchern genutzte Methode, die nun verspricht durch einen Blaulichtfilter die Mukosa und die Blutgefäße hervorzuheben und so Polypen besser sichtbar zu machen. Auch sollen dadurch unnötige Polypektomien vermieden werden, da eine Unterscheidung zwischen malignem und benignem Polypen bereits während der Untersuchung ermöglicht werden soll.

Es gibt bereits viele Studien, die sich mit diesem Thema beschäftigen, wobei noch keine konkreten Ergebnisse vorliegen und damit weder eine Verbesserung bzw. Verschlechterung durch NBI nachgewiesen werden konnte. So auch eine Studie aus Polen, die im Mai 2013 veröffentlicht wurde und keine signifikanten Unterschiede zwischen NBI und Normal-Bild feststellen konnten. Dabei wurden bei 126 Patienten zweimal in Weißlicht-Technik untersucht und bei 127 Patienten einmal in Weißlicht und einmal mit NBI. Es stellte sich eine generelle Verbesserung von einer Untersuchung auf die nächste fest, der allerdings sowohl bei NBI als auch in Weißlicht-Optik zu erkennen war. [1]

Es konnte allerdings bereits gezeigt werden, dass die Größe in direkter Beziehung zu der Malignität eines Polypen steht. Sodass Polypen < 1 cm, die etwa 90% aller kolorektalen Polypen ausmachen, sehr selten maligne (<1%) sind. Außerdem stellte sich heraus, dass es sich bei etwa 99% aller kolorektalen Polypen lediglich um hyperplastische Polypen handelt und dass der histologische Befund oft nur dazu dient, den Zeitraum bis zur nächsten Koloskopie abzuschätzen, was die Kosten an das Gesundheitssystem unnötig nach oben treibt. [2] Im Rahmen dessen, hat sich bereits in den USA ein neues System entwickelt, das sich „Resect and discard“ nennt. Das bedeutet dass nicht mehr jeder Polyp, der abgetragen wird, auch histologisch untersucht wird. Dazu ist es besonders wichtig ein sichere Methode zu finden, um bereits während der Koloskopie zu entscheiden, ob es sich um ein Adenom handelt, das histologisch abgeklärt werden sollte bzw. nur um einen hyperplastischen Polypen, der zwar abgetragen wird, jedoch nicht histologisch eingeschickt wird, was enorme Kosten sparen würde. [3]

Auch in Japan wurden ähnliche Studien veröffentlicht, wobei es gelang, 86% der kleinen Polypen <10mm allein durch NBI richtig zu diagnostizieren und von den fortgeschrittenen Läsionen, die eine Histologie benötigten, wurden keine übersehen.[4]

Die Weißlichtendoskopie allein scheint mit einer Sensitivität von 60-90% und einer Spezifität von 40-90% zu ungenau zu sein, um sich wirklich auf die Diagnose zu verlassen. Neue Systeme wie NBI machen daher einen vielversprechenden Eindruck. [5]

- **Ziel**

Sollte sich herausstellen, dass es durch NBI möglich ist bereits vor einer Biopsie zwischen benigne und maligne zu unterscheiden und dass auch bereits junge noch relativ unerfahrene Untersucher damit gute Ergebnisse erzielen können, könnte man dem Patienten viele vielleicht unnötige Biopsien, die oft mit einem erhöhten Blutungsrisiko, aber auch mit sehr vielen Kosten verbunden sind, ersparen. Außerdem kann sich durch NBI eventuell die Rate an gefundenen Läsionen verbessern, was besonders bei Patienten mit vielen sehr flachen Polypen, wie sie etwa beim Lynch-Syndrom (HNPCC) vorkommen, sehr wichtig wäre.

- PatientInnen

Es werden brauchbare Bilder von allen abgetragenen Polypen an der Endoskopie der Allgemeinchirurgie des LKH Graz von 2012-2014 gesammelt.

Beschreibung des PatientInnenkollektivs: Es werden alle während einer Koloskopie gefundenen Polypen sowohl mit Weißlicht als auch NBI fotografiert und anschließend abgetragen. Qualitativ aussagekräftige Bilder werden für die Studie herangezogen. Bei den Patienten handelt es sich um solche, die zur Vorsorgeuntersuchung kommen, aber auch Patienten, die aufgrund von diversen Beschwerden (Blut im Stuhl, Diarrhoe, etc.) zur Koloskopie geschickt werden.. Es gibt keinerlei Einschränkungen des Alters, etc.

- Zielgrößen (Endpunkte)

- Hauptzielgrößen
 - Übereinstimmung der Bewertungen jedes Bildes (NBI oder Normal) mit der Histologie
 - Übereinstimmung der Bewertungen der einzelnen Untersuchergruppen
 - Vergleich der Untersuchergruppen, nach Erfahrungswert
- Nebenzielparameter

- Methodik

Es werden prospektiv jeweils eine Weißlichtaufnahme sowie ein NBI-Bild von insgesamt 50 Kolonpolypen gesammelt und mit dem pathologischen Befund verglichen, wobei die Namen der Patienten durch Nummern verschlüsselt werden und das dazugehörige histologische Ergebnis lediglich der Studentin, bekannt ist. Anschließend werden die Bilder 3 Untersuchergruppen (insgesamt 45 Untersuchern) zur Beurteilung vorgelegt. Die erste Gruppe setzt sich aus 15 Medizinstudenten mit unterschiedlichem Studienfortschritt zusammen. Die zweite Gruppe setzt sich aus 15 Nicht-Spezialisten, d.h. Stationsärzte, Turnusärzte oder Fachärzte anderer Fachgebiete zusammen, die keine bis wenig Erfahrung auf dem Gebiet der Koloskopie mitbringen. Zuletzt werden die Bilder noch von 15 Spezialisten, Chirurgen oder Internisten, beurteilt, die täglich selbst endoskopieren und jahrelange Erfahrung haben. Jeder Teilnehmer bekommt eine PowerPoint-Präsentation mit allen Bildern, ein Informationsblatt, worin beschrieben ist, worum es grob in der Studie geht und dass es sich um NBI-sowie Normal-Bilder jeweils desselben Polypen handelt. In der Powerpoint-Präsentation werden sich die NBI- und Normalbild-Aufnahmen jeweils abwechseln und die beiden Bilder desselben Polypen an unterschiedlichen Stellen in der Präsentation angeordnet, um keinen direkten Vergleich der Bilder zu haben, was eventuell das Ergebnis verfälschen könnte. Weiters erhalten die Beurteiler einen Antwortbogen, auf dem die Bilder von 1 bis 100 durchnummeriert sind und die Teilnehmer müssen für jedes Bild zwischen den Kategorien „sicher gutartig, keine Biopsie nötig“, „fraglich bösartig, Biopsie anzustreben“ und „sicher bösartig, unbedingt Biopsie“ wählen. Diesen 3 Kategorien werden die histologischen Diagnosen „hyperplastischer Polyp“,

„Adenom“ und „Karzinom“ zugewiesen. Zum Schluss sollen die Einschätzungen der Untersucher mit den histologischen Befunden verglichen werden und die Übereinstimmungen jeweils statistisch dargestellt werden.

- **Statistik**

Geplante Auswertung:

Die Hauptzielgröße wird mittels Kreuztabellen ermittelt. Es handelt sich dabei um die Übereinstimmungen der Beurteilungen der jeweiligen Untersucher mit den histologischen Ergebnissen.

Fallzahlplanung:

Da es sich um ein Pilotprojekt handelt und man dadurch lediglich einen Trend ablesen möchte, ist eine Probandenzahl von 50 bzw. eine Bildanzahl von 100 brauchbar. Um genauere Auswertungen zu treffen, müsste man die Studie über einen längeren Zeitraum und an mehreren Zentren durchführen.

- **Datenschutz**

Alle Patienten werden mit einer fortlaufenden Nummer codiert (pseudoanonymisiert). Die auszuwertenden Daten werden nur mit diesem Code versehen in einer Excel- auf einem PC mit Zugriffsbeschränkung gespeichert und anschließend ausgewertet.

Nur die Studentin, die ausgiebig über Datenschutz aufgeklärt wurde, hat Zugriff auf die Originaldaten.

- **Nutzen-Risiko Evaluierung**

Für die eingeschlossenen Patienten gibt es keinerlei zusätzliche Risiken, als die, der ohnehin nötigen Koloskopie. Da es derzeit noch immer State-of-the-Art ist jeden Polypen zu biopsieren, treten auch hierbei keine zusätzlichen Risiken für die Teilnehmer auf. Allerdings könnte sich, falls sich NBI tatsächlich als zuverlässig herausstellt, durch die verbesserte Früherkennung und Detektion von Läsionen, ein erheblicher Vorteil ergeben, auch für die Studienteilnehmer, die davon bei zukünftigen Koloskopien profitieren könnten.

Das einzig mögliche Risiko, das Bekanntwerden der sensiblen Patientendaten wird durch die Pseudonymisierung und Zugriffsbeschränkung minimiert.

Die Ergebnisse dieser Studie können als Grundlage zur Hypothesengenerierung für weitere Studien dienen.

- Referenzen

- [1] Kakol D., Fraczek M., Banaszkiwicz A.: *Narrow-band-imaging and white-light endoscopy for detection of colorectal polyps: a randomized study*. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. August 2013
- [2] Rex DK: *Reducing costs of colon polyp management*. The Lancet. December 2009
- [3] Hassan C., Pickhardt PJ, Rex DK: *A Resect and Discard Strategy Would Improve Cost-Effectiveness of Colorectal Cancer Screening*. Clinical Gastroenterology and Hepatology. October 2010
- [4] Takeuchi Y., Hanafusa M., Kanzaki H.: *Proposal of a new 'resect and discard' strategy using magnifying narrow band imaging: Pilot study of diagnostic accuracy*. Digestive Endoscopy 2014
- [5] Radaelli F.: *The Resect-and-Discard Strategy for Management of Small and Diminutive Colonic Polyps*. Gastroenterology & Hepatology. May 2013.

9.2 Informationsblatt für die Untersucher

Sehr geehrte Teilnehmer/Innen,

Zu allererst möchte ich mich sowohl persönlich als auch im Namen von Herrn Prof. Johann Pfeifer recht herzlich bei Ihnen bedanken, dass Sie sich die Zeit nehmen und an der Studie: „Narrow Band Imaging (NBI) – Ist es möglich durch diese neue Methode zwischen malignem und benignem Kolonpolypen bereits vor einer Biopsie zu unterscheiden?“ teilnehmen.

Da es sich um ein noch recht neues und wie ich finde sehr innovatives System handelt, gibt es noch recht wenig brauchbare Daten über Spezifität und Sensitivität, wodurch viele Untersucher dem NBI noch mit etwas Skepsis gegenüber stehen.

Es ist mir daher ein großes Anliegen mit meiner Arbeit herauszufinden, wie gut dieses neue System tatsächlich in der Detektion von Polypen ist und ob es möglich ist zwischen einer gutartigen Läsion und einer potentiell bösartigen, die später vielleicht in ein Karzinom übergeht, zu unterscheiden. Denn wenn dies möglich wäre, könnte dem Patienten eventuell der nicht ganz risikoarme Eingriff einer Biopsie erspart werden, sollte es sich um eine solche gutartige Läsion ohne Entartungspotenzial handeln.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Viktoria Weixler

Hier noch einige Infos, die Sie sich bitte genau VOR Beurteilung der Bilder durchlesen sollten:

Es werden Ihnen nun 100 Bilder von 50 Polypen vorgelegt, wobei es sich jeweils einmal um ein normales Weißlicht-Bild handelt und einmal um ein NBI-Bild. Die Bilder sind jedoch durchgemischt, sodass derselbe Polyp (1 NBI-Bild, 1 Weißlicht-Bild) in unterschiedlichen Stellen in der Präsentation auftaucht.

Die Weißlicht-Endoskopie stellt die Standard-Methode dar, wobei man ungefiltertes Licht auf die Kolonmukosa schickt.

NBI (Narrow Band Imaging) ist dagegen noch eine recht neue Methode in der Koloskopie, die durch einen Blaulichtfilter die Mukosa und die Blutgefäße hervorhebt, das Bild kontrastreicher und so Polypen besser sichtbar macht. Da das Hämoglobin in den Blutgefäßen dieses blaue Licht besonders gut absorbiert, werden diese dadurch schwarz dargestellt. Man bekommt also nicht nur, wie bei der herkömmlichen Koloskopie, Informationen der Oberflächenstruktur sondern auch über die Gefäßversorgung einer Läsion, die ja unterschiedlich ihrer Malignität variieren kann.

9.3 Übertragungsbogen für die Untersucher

Bild	Sicher gutartige Neoplasie/K eine Histo notwendig	Fraglich bösartige Läsion/ Histo ist anzustreben	Sicher bösartig =Karzinom/ Histo unbedingt!	Bild	Sicher gutartige Neoplasie/K eine Histo notwendig	Fraglich bösartige Läsion/ Histo ist anzustreben	Sicher bösartig =Karzinom/ Histo unbedingt!
1				51			
2				52			
3				53			
4				54			
5				55			
6				56			
7				57			
8				58			
9				59			
10				60			
11				61			
12				62			
13				63			
14				64			
15				65			
16				66			
17				67			
18				68			
19				69			
20				70			
21				71			
22				72			
23				73			
24				74			
25				75			
26				76			
27				77			
28				78			
29				79			
30				80			
31				81			
32				82			
33				83			
34				84			
35				85			
36				86			
37				87			
38				88			
39				89			
40				90			
41				91			
42				92			
43				93			
44				94			
45				95			
46				96			
47				97			
48				98			
49				99			
50				100			